

Puriton®의 급성 췌장염에 대한 보호 효과

김동욱^{1,2§}, 권빛나^{1,2§}, 김광호⁷, 배기상^{1,2,3*}, 송경^{4,5,6*}

¹원광대학교 한의과대학 약리학교실, ²원광대학교 한방심신증후군연구센터
³원광대학교 한국전통의학연구소, ⁴원광대학교 약학대학 약학과, ⁵원광대학교 약품연구소, ⁶(주)퀀텀엔에스, ⁷(주)카데시인코퍼레이션

Protective effects of Puriton® on acute pancreatitis

Dong-Uk Kim^{1,2§}, Bitna Kweon^{1,2§}, Kwang-Ho Kim⁷, Gi-Sang Bae^{1,2,3*}, Kyung Song^{4,5,6*}

¹Department of Pharmacology, College of Korean Medicine, Wonkwang University

²Hanbang Cardio-Renal Syndrome Research Center, Wonkwang University

³Research center of Traditional Korean medicine, Wonkwang University

⁴Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Wonkwang University

⁵Institute of Pharmaceutical Research and Development, Wonkwang University

⁶Quantum NS, Co., Ltd., Iksan, Jeollabuk-do, 54538, Republic of Korea

⁷Kadesh, Inc., Garden Grove, CA 92841, USA

Objectives: Puriton® is the electrolyte enriched water consisting of 31 essential minerals from biotite, kaolinite, montmorillonite, serpentine, and clinocllore, and vermiculite. It has been reported to be bactericidal and virucidal. However, the protective effect of Puriton® against acute pancreatitis (AP) has not yet been studied. Therefore, we aimed to evaluate the protective effect of Puriton® against cerulein-induced AP.

Methods: AP was induced by intraperitoneal injections of cerulein (50 µg/kg) hourly for 6 times. Puriton® (100, 300, 500, or 700 µL) was administered orally 1 hour before the first cerulein injection. Mice were sacrificed 6 hours after the last cerulein injection. Pancreas, lung, and serum samples were quickly collected for further analysis.

Results: Administration of Puriton® did not reduce the ratio of pancreas weight to body weight. However, the increased serum amylase and lipase were decreased in the Puriton® administration group, and histological damage to pancreas and lung tissue was suppressed in the Puriton® 100 and 300 µL administration groups, but not in the Puriton® 500 and 700 µL administration groups. Additionally, among pro-inflammatory cytokines such as interleukin (IL)-1β, IL-6, and tumor necrosis factor (TNF)-α, the mRNA level of only IL-6 was decreased by Puriton® administration.

Conclusion: In summary, we showed that the administration of Puriton® improved the severity of cerulein-induced AP, suggesting the possibility of being an effective drug for AP.

Key Words : Puriton®, Acute Pancreatitis (AP), Cytokine

• Received : 23 July 2024 • Revised : 7 August 2024 • Accepted : 19 August 2024

• Correspondence to : Gi-Sang Bae

Department of Pharmacology, College of Korean Medicine, Wonkwang University,
460 Iksandae-ro, Iksan, 54538 Jeonbuk, South Korea
Tel : +82-63-850-6842, E-mail : baegs888@wku.ac.kr

• Correspondence to : Kyung Song

College of Pharmacy, and Institute of Pharmaceutical Research and Development, Wonkwang University,
460 Iksandae-ro, Iksan, 54538, Republic of Korea
Tel : +82-63-850-6817, Fax : +82-63-853-6821, E-mail : kyungsong@wku.ac.kr

§ These authors equally contributed.

서론

급성 췌장염 (Acute pancreatitis; AP)은 췌장에서 발생하는 급성 염증성 질환으로 과도한 음주, 담석, 대사 장애, 물리적 손상, 내시경적 췌담관 조영술, 약물 부작용 등 매우 다양한 원인으로 인해 발생한다^{1,2)}. 전 세계적으로 급성 췌장염의 발병률은 대략 10만 명 중 34명이며, 가벼운 염증이 췌장에서만 국한되는 경증 형태에서부터 췌장의 괴사 및 전신적인 염증으로 인해 다발성 장기 부전으로 발전하는 중증 형태까지 나타날 수 있다^{3,4)}. 중증 급성 췌장염의 사망률은 20~30% 정도로 높은 편이지만, 현재 급성 췌장염 치료방법으로는 초기에 진통제 및 항생제 투여, 정맥 내 수액 공급, 중증의 경우 췌장의 괴사 조직을 절제하는 수술 등으로 효과는 미미하고 부작용이 나타날 수 있는 한계점이 있다⁵⁾. 따라서 급성 췌장염이 중증으로 발전하지 않게 초기에 치료하는 것이 중요하므로 급성 췌장염을 효과적으로 치료할 수 있는 약물의 개발이 필요하다.

미네랄은 탄수화물, 단백질, 지방과 비타민과 함께 5대 영양소에 포함되는 생리활성 물질로 골격, 혈액 등의 신체 구성 성분 및 체액 삼투압, 근육의 수축작용 등과 같은 신체 기능을 조절하는 필수적인 영양소이다⁶⁾. 신체가 정상적인 기능을 하는데 요구되는 미네랄의 양은 미량이지만 체내에서 합성되지 않아 외부에서 꾸준히 미네랄을 섭취해주는 것이 중요하다. 한의학에서는 유황(硫黃), 활석(滑石), 주사(朱砂)와 같은 다양한 광물성 약재를 사용한 기록이 있고, 최근에는 미네랄이 풍부한 물질을 이용하여 염증, 지방간과 비만 등에 대한 다양한 연구가 진행되고 있으며, 특히 점토광물은 이미 식품, 의약품의 원료 혹은 첨가제로 사용되고 있다⁷⁻¹⁰⁾. Puriton[®]은 여러 광물질이 멸균수에 용해된 pH 7.0에 가까운 투명한 형태의 미네랄 혼합물로, 흑운모, 고령석, 몬모릴로나이트, 사문석, 운모, 사록니석, 질석, 백운모 등의 광물로 구성되어 있다. Puriton[®]의 구성성분 중 흑운모

는 돼지에서 LPS로 인한 염증 반응을 약화시켰으며, 천식 마우스 모델에서 기도 염증을 완화시키는 등의 항염증 효과가 입증되었다^{11,12)}. 고령석 역시 피부 염증을 약화시켰으며, 운모는 마우스에서 대장염을 약화시켰다는 연구 결과가 있다^{13,14)}. 특히 고령석은 한의학적으로 靑熱, 滲濕 등의 효능이 있다고 알려져 있어 濕熱蘊結肝膽, 脾胃濕熱, 肝鬱氣滯 등을 주된 병리로 삼는 급성 췌장염을 치료할 가능성이 있을 것이라 예상된다¹⁵⁾.

이에 본 연구에서는 Puriton[®]의 cerulein으로 유도한 급성 췌장염 모델에서 급성 췌장염에 대한 보호 효과를 조사하였다.

실험 방법

1. Puriton[®]의 구성 성분

Puriton[®]은 흑운모 20%, 고령석 17%, 몬모릴로나이트 16%, 사문석 12%, 운모 8%, 사록니석 4%, 질석 4%, 백운모 2%, 수할석 2%, 석회석 2%, 일라이트 2%, 제올라이트 1%, 정장석 1%와 8%의 다른 광물들이 멸균수에 용해되어 있는 형태이며 pH 7.0의 혼합 미네랄 용액으로 (주)카데시인코퍼레이션(서울, 한국)으로부터 구입하였다.

2. 시약

Cerulein은 Bachem AG Laboratories (Bubendorf, Switzerland)에서 구매하였으며, formalin, hematoxylin, eosin, xylene, chloroform은 Sigma (St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. Easy-Blue[™] total RNA extraction kit는 iNtRON biotechnology (성남, 한국)에서 구입하였다. 실험에 사용된 모든 시약은 분석용 등급 이상으로 사용하였다.

3. 실험동물

모든 실험은 원광대학교 동물윤리위원회의 허가를 받고 동물 관리 규정에 따라 수행되었다 (동물실험

승인번호: WKU24-5). 본 실험에 사용한 C57BL/6 mouse (암컷, 체중 15-20 g, 6 주령)는 Samtako Biokorea Co.Ltd (오산, 경기도, 한국)에서 구입하였다. 실험동물은 원광대학교 한의과대학 동물사육실에서 일정한 조건 (온도: 23 ± 2 °C, 습도: 50~60%, 명암: 12시간 주기)에서 일반 고형사료와 물을 공급하면서 환경 적응을 위해 일주일 동안 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

4. 급성 췌장염 유발

마우스에서 급성 췌장염을 유발하기 위해 18시간 금식을 시켰고 cerulein (50 µg/kg)을 1시간 간격으로 총 6번 복강 주사하였다. 선행연구를 통해 마우스에게 Puriton®을 800 µL을 반복투여 해도 독성이 확인되지 않았기 때문에, 이번 연구에서는 Puriton®을 첫 번째 cerulein 주사 1시간 전에 100, 300, 500, 또는 700 µL를 경구 투여하였다¹⁶⁾. 실험 동물은 마지막 cerulein 주사 6시간 뒤에 희생시켰고 개복하여 췌장을 적출하였다.

5. 췌장 중량/체중 비율 측정 (Pancreatic weight/body weight ratio)

적출된 췌장의 무게를 측정 후 췌장 중량/체중 계산식을 이용하여 체중에 대한 췌장의 중량 비율을 계산하였다.

6. 혈청 소화효소 측정

마지막 cerulein 주사 6시간 후에 마우스를 마취시키고 syringe를 이용하여 심장에서 혈액을 채취했다. 혈액은 원심분리기에서 5,000 rpm, 4 °C에서 5분간 원심 분리하였고 혈청을 분리해냈다. 소화효소인 amylase, lipase는 LabOPSECT 008AS (SG medical, 서울, 한국)으로 측정하였다.

7. 조직학적 관찰 및 분석

적출한 췌장 조직을 10% Neutral Buffered Formalin

용액에 고정시킨 후 일반적인 조직표본 제작법으로 Hematoxylin & Eosin (H&E) 염색을 진행하였다. 카메라부착 광학현미경 (Olympus BX51, Japan)으로 관찰한 후 사진을 촬영하였다. 각 실험군 조직에서 부종 및 염증을 0-4 (0은 정상적인 외관, 4는 질병의 증상에 상응함)의 등급으로 점수를 매겼다.

8. 실시간 정량적 역전사 중합 효소 연쇄반응 (Real Time RT-PCR)

췌장을 적출한 후, Easy Blue 1 mL에 넣어 homogenizer로 분쇄하고 chloroform 200 µL을 추가하여 잘 섞어 준 뒤 15,000 rpm에서 20분간 원심 분리하여 상층액을 취했다. 그 후 동량의 2-propanol과 섞어 준 뒤 15,000 rpm에서 10분간 원심 분리하여 상층액을 버리고 침전물을 80% ethanol로 헹구고 건조했다. 그리고 Nuclease-free water를 적당량 넣어 RNA를 용해시키고 정량하였다. 추출한 RNA는 ReverTra Ace qPCR RT Kit를 이용하여 cDNA를 합성하였고, SYBR Green Master Mix를 사용하여 Real Time RT-PCR을 수행하였다.

9. 통계처리

모든 실험 결과는 3회 이상 실시하여 그 평균값을 기초로 Mean±S.E.로 나타내었다. 실험 결과에 대한 통계처리는 SPSS 분석프로그램 (v22.0)의 one way ANOVA에 준하였고, Duncan method로 사후검증을 하였다. *p*-value가 0.05 미만일 경우 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. Puriton®이 췌장 중량/체중 비율

(P.W./B.W. Ratio) 변화에 미치는 영향

급성 췌장염 발병 시 복통, 설사, 구토 등의 증상으로 음식물의 섭취가 어려워지고 체중이 감소되는 반면, 췌장은 염증 및 부종으로 인해 무게가 증가된

다. 따라서 P.W./B.W. 비율은 췌장염 유발의 중요한 지표가 된다. 본 연구에서는 Puriton® (100, 300, 500, or 700 μ L)을 cerulein 처리 1시간 전에 경구 투여하였고, cerulein (50 μ g/kg)을 1시간 간격으로 6번 복강 투여하여 급성 췌장염을 유발하였다. 마지막 cerulein 주사 6시간 뒤 실험동물을 희생시켜 췌장을 적출해내어 P.W./B.W. Ratio를 측정하였다. 정상군에 비해 급성 췌장염군에서 P.W./B.W. ratio가 현저히 증가되었고 Puriton® 100, 300 μ L 투여군에서 약간 감소되었으나 통계적인 유의성은 없었다 (Fig 1).

2. Puriton®이 혈청 amylase, lipase 수치 변화에 미치는 영향

일반적으로 임상에서 급성 췌장염 진단할 때 사용되는 지표는 혈중 췌장 소화효소 수치이며, 급성 췌장염 발병 시 혈중 amylase와 lipase 수치는 증가하게 된다. 급성 췌장염 유발 후 실험 동물을 희생시킬 때 혈액을 채취하였고, 혈청을 분리해내서 amylase, lipase 수치를 분석하였다. 정상군에 비하여 급성 췌장염 유발 시 혈청 소화효소 수치는 현저하게 증가되었다. Amylase의 경우 Puriton® 100 μ L 군을 제외한 나머지 군에서 유의미하게 혈청 amylase 수치가 감소되었으며, lipase는 모든 Puriton® 투여군에서 유의미하게 혈청 lipase 수치가 감소되었다 (Fig 2).

3. Puriton®이 췌장 및 폐 조직에 미치는 영향

급성 췌장염의 진행은 췌장에서 과도한 염증 반응이 일어나 췌장 선방세포의 손상, 염증성 세포의 침윤, 췌장 조직의 부종을 특징으로 한다. 또한 급성 췌장염으로 인한 염증 반응이 전신으로 영향을 미쳐 폐 역시 염증으로 인해 손상 받게 된다. 따라서 급성 췌장염으로 인한 췌장과 폐조직의 손상 정도를 평가하기 위해 췌장과 폐를 분리하여 H&E 염색을 실시하였다. 정상군에서는 췌장의 전형적인 구조가 관찰되었으나 급성 췌장염군에서는 조직과 세포 사이의

부종과 염증성 세포의 침윤이 많이 발생하였다. Puriton® 100, 300 μ L 투여군에서 급성 췌장염의 조직학적 특징이 농도 의존적으로 감소되었다. 하지만 Puriton® 500, 700 μ L 투여군에서는 조직학적 손상이 다시 증가된 모습이 관찰되었다 (Fig 3). 다음으로 정상군의 폐에서는 폐포가 육각형의 벌집구조를 이루고 있지만 급성 췌장염군에서는 이러한 벌집구조가 무너지고 염증성 세포의 침윤과 폐포 벽이 두꺼워지는 현상이 관찰되었다. 하지만 Puriton® 100, 300 μ L 투여군에서 이러한 현상이 농도 의존적으로 감소되었으며, 췌장 조직과 마찬가지로 Puriton® 500, 700 μ L 투여군에서는 다시 악화되는 경향이 관찰되었다 (Fig 4).

4. Puriton®이 염증성 사이토카인 생산에 미치는 영향

급성 췌장염 발병 시 증가되는 염증성 사이토카인은 급성 췌장염 진행에서 중요한 역할을 한다. 정상군에 대비하여 급성 췌장염군에서는 전염증성 사이토카인인 IL-1 β , IL-6, TNF- α 의 mRNA 수준이 크게 증가되었다. IL-1 β 의 경우 급성 췌장염군에서 증가되었던 mRNA 수준이 Puriton® 투여군에서 감소되었으나 통계적으로 유의미한 결과는 아니었으며, TNF- α 의 mRNA 발현에는 Puriton® 투여가 영향을 미치지 못하였다. 하지만 IL-6는 Puriton® 300, 500 μ L 투여군에서 mRNA 수준이 유의미하게 감소되었다 (Fig 5).

고 찰

다양한 원인으로 발병하는 급성 췌장염은 췌장에 국한된 약한 염증반응에서 췌장의 괴사 및 출혈을 동반한 중증에 이르기까지 그 증상이 다양하며 전신적인 염증반응으로 발전하여 다발성 장기부전으로 인해 사망에까지 이를 수 있는 위험한 질병이다¹⁷⁾. 또한 경증의 급성 췌장염이 반복될 경우, 췌장의 비

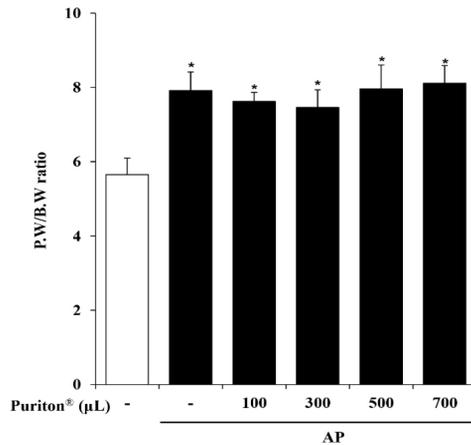


Fig. 1. Effect of Puriton® on pancreas weight/body weight (P.W./B.W.) ratio during cerulein-induced acute pancreatitis (AP). Data show the mean±S.E. for 9 mice for each group. Results are representative of three experiments. * $p < 0.05$ vs control group, † $p < 0.05$ vs cerulein treatment group.

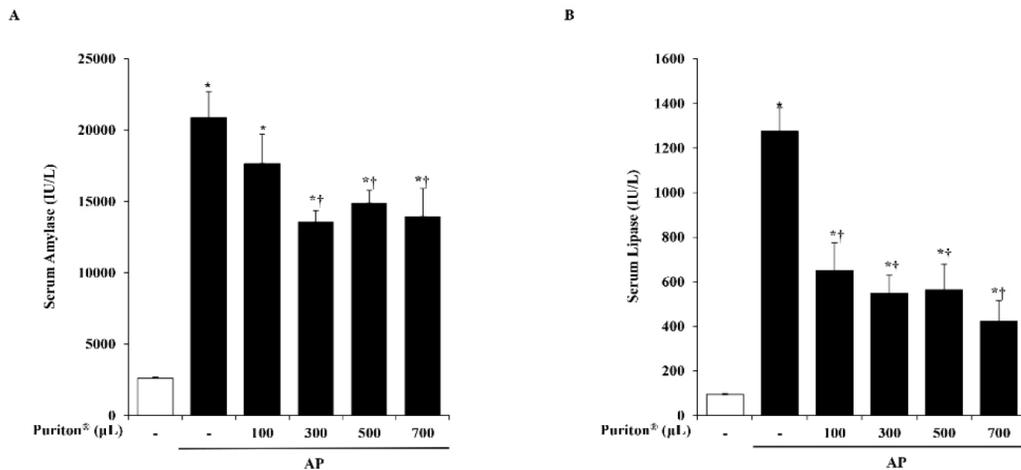


Fig. 2. Effect of Puriton® on the serum digestive enzymes during cerulein-induced AP. Serum (A) amylase and (B) lipase were measured as described in materials and methods. Data show the mean±S.E. for 9 mice for each group. Results are representative of three experiments. * $p < 0.05$ vs control group, † $p < 0.05$ vs cerulein treatment group.

가역적인 섬유화가 진행되는 만성 췌장염으로 발전할 가능성이 매우 크며, 결과적으로 췌장암의 발생률을 높하게 되므로 급성 췌장염 단계에서 적절한 치료를 하는 것이 매우 중요하다^{18,19}). 하지만 급성 췌장염에 관한 많은 연구들이 진행되었음에도 불구하고 급성 췌장염의 명확한 발병기전 및 치료방법은

규명되지 않았으며, 현재 급성 췌장염의 치료제로 사용되는 단백질 분해 억제제는 소화효소의 활성만을 억제할 뿐 췌장염의 증상은 조절하지 못하는 한계점이 있어 급성 췌장염 치료제 개발이 필요하다²⁰).

췌장 선방세포의 소화효소의 분비를 촉진하는 호르몬 cholecystokinin (CCK)의 유사체인 cerulein을

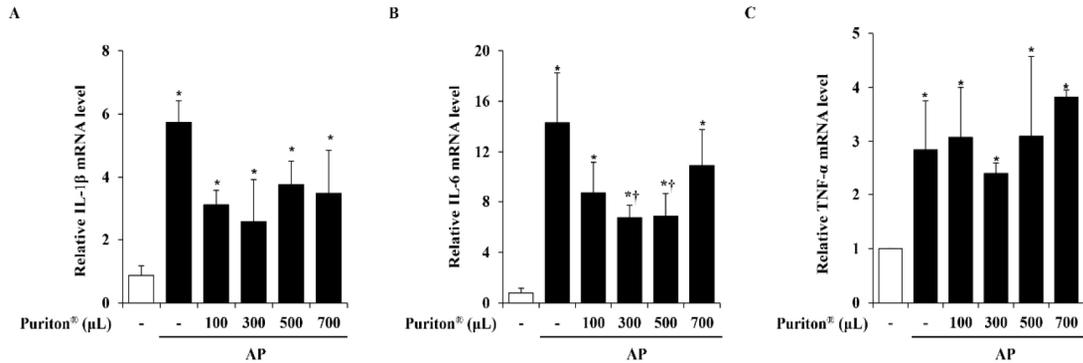


Fig. 5. Effect of Puriton® on the mRNA level of pro-inflammatory cytokines during cerulein-induced AP. The pro-inflammatory cytokines were detected by real time RT-PCR as described in materials and methods. Data show the mean \pm S.E. for 9 mice for each group. Results are representative of three experiments. * $p < 0.05$ vs control group, † $p < 0.05$ vs cerulein treatment group.

마우스에게 반복적으로 투여하게 되면 췌장 선방세포에서 소화효소가 과도하게 분비된다. 이로 인해 췌장 조직이 소화효소에 의해 자가 소화되어 염증반응이 일어나고 췌장 조직내 부종, 염증성 세포의 침윤, 선방세포의 손상 등이 동반된다. 본 연구에서는 급성 췌장염으로 인한 췌장 조직내 부종을 평가하기 위해 마우스로부터 췌장을 적출하여 P.W./B.W. Ratio를 측정하였다. 췌장 조직내 부종이 발생하면 췌장의 중량이 증가되어 일반적으로 P.W./B.W. Ratio는 증가하게 된다. 정상군에 비하여 cerulein을 반복투여한 급성 췌장염군에서 P.W./B.W. Ratio가 크게 증가되었고 Puriton® 100, 300 μ L를 투여한 군에서 약간 감소되었지만 통계적으로 유의미하진 않았다 (Fig 1).

임상에서 급성 췌장염 진단 시 가장 흔하게 사용되는 것이 혈중 amylase, lipase 수치이다. 이 효소들은 췌장 선방세포에서 생성되어 소화관으로 분비되는데, 췌장 선방세포가 손상되면 혈액으로 유출되기 때문이다²¹⁾. 본 연구에서 급성 췌장염군에서 혈청 amylase와 lipase 수치가 크게 증가하였다. Amylase와 lipase 모두 Puriton® 투여군에서 수치가 감소되었으며 특히 lipase가 크게 감소되었다 (Fig 2).

급성 췌장염 유발 시 췌장 선방세포의 손상, 사멸,

조직내 부종, 염증성 세포의 침윤 등과 같은 췌장의 조직학적 변화가 관찰된다. 또한 전신성 염증반응으로 인해 급성 췌장염은 다양한 합병증을 동반하기 쉬운데, 특히 폐와 관련된 병변이 흔하게 나타난다²²⁾. 급성 췌장염이 진행되면서 폐 조직으로 염증성 인자들과 면역세포의 유입이 증가되고 이로 인해 폐포 내피세포가 손상 받는다²³⁾. 따라서 본 연구에서는 급성 췌장염으로 인한 췌장 및 폐 조직의 조직학적 손상을 평가하기 위해 H&E 염색을 진행하였다. 정상군에 대비하여 cerulein을 투여한 급성 췌장염군에서 췌장 조직의 부종, 염증성 면역세포의 침윤이 현저하게 증가되었다. 하지만 Puriton® 100, 300 μ L 투여군에서 이러한 특징이 크게 감소되어 급성 췌장염으로 인한 췌장 조직 손상에 대한 보호효과를 보였다. 마찬가지로 급성 췌장염군의 폐 조직에서 세포벽의 두께가 두꺼워지고 염증성 세포들의 침윤이 증가되었지만 Puriton® 100, 300 μ L 투여군에서 염증 및 세포벽 두께가 감소되어 급성 췌장염으로 인한 폐 손상에 보호효과를 보였다 (Fig 3 and 4). 하지만 췌장과 폐 조직 모두에서 Puriton® 500, 700 μ L 투여군은 조직학적 손상이 다시 악화되는 경향이 나타났다.

췌장 선방세포의 손상은 췌장에 상주하는 대식세

포의 활성화시키며 호중구, 단핵구와 같은 다른 염증성 면역세포를 췌장으로 이동하게 한다²⁴). 활성화된 염증성 면역세포는 전염증성 사이토카인 (IL-1 β , IL-6, TNF- α)을 분비하여 췌장 선방세포를 손상시키거나 다른 염증성 면역세포를 활성화시킨다²⁵). 이처럼 전염증성 사이토카인은 췌장염의 초기 진행에서 중요한 역할을 하며 혈관을 통해 전신을 순환하며 급성 췌장염의 심각한 합병증인 다발성 장기 부전의 발병에도 영향을 미친다^{26,27}). 본 연구에서 cerulein 투여로 인한 급성 췌장염군에서 전염증성 사이토카인의 mRNA 수준의 증가가 관찰되었다. 하지만 오직 IL-6의 mRNA만 Puriton[®] 300, 500 μ L 투여군에서 유의미하게 감소되었다 (Fig 5). IL-6는 급성 췌장염 초기에 증중도를 예측할 수 있는 바이오 마커로써 사용할 수 있으며, 다양한 연구들에서 IL-6 억제를 통해 급성 췌장염을 개선시킬 수 있음을 확인하였다²⁸⁻³⁰). 이를 통해 Puriton[®]이 IL-6의 mRNA 수준의 억제를 통해 급성 췌장염에 대한 보호효과를 나타냈을 것이라 예측된다.

Puriton[®]은 천연 점토광물들을 추출한 액상 복합 미네랄 용액으로 대체로 녹니석(청몽석;靑礬石), 고령석(연활석;軟滑石), 운모(雲母)와 같이 한의학에서 광물성 약재로 사용되던 물질로 구성되어 있다. Puriton[®]은 건강 기능성 제품이나 화장품의 원료로 사용되고 있지만 현재까지 약리학적 효능은 밝혀지지 않았다. Puriton[®]은 실험동물에서 장기간 반복 투여했을 시 간, 신장, 심장, 폐, 뇌에서 독성이 나타나지 않아 안전성이 검증되었고 광물성 약재의 새로운 적용법으로 생각되어 이번 연구를 진행하였다¹⁶). 다양한 지표분석 결과에서 Puriton[®]의 투여 (100, 300 μ L)는 급성 췌장염을 개선하는 효과가 나타났지만, 고용량의 Puriton[®]의 투여 (500, 700 μ L)는 농도 의존적인 효과를 보이지 못하거나 오히려 악화되는 경향을 보였다. 이는 Puriton[®]의 급성 췌장염 보호효과가 고농도에서 오히려 감소되었거나, 선행연구에서 확인되지 않았던 췌장 특이적인 흡수 및 대사로 인

한 영향일 가능성이 있으므로 추가 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구에서 얻어진 급성 췌장염으로 인한 조직 손상에 대한 보호효과 및 염증성 사이토카인의 발현 억제효과 등의 결과는 천연 복합 미네랄 소재인 Puriton[®]이 급성 췌장염을 예방하고 치료할 수 있는 활성 식품 및 의약품 소재로써 잠재성이 있음을 나타내 주는 결과라고 사료된다.

결론

본 연구는 급성 췌장염에 대한 Puriton[®]의 보호효과를 조사하기 위하여 cerulein으로 유발한 급성 췌장염 모델을 사용하였다. Puriton[®]을 경구투여한 후 췌장 중량/체중 비율, 혈청 amylase와 lipase의 농도, 조직학적 관찰, 염증성 사이토카인을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Puriton[®] 투여군은 대조군에 비해 체중에 대한 췌장 무게 비율을 유의미하게 억제하지 못하였다.
2. Puriton[®] 투여군은 대조군에 비해 혈청 amylase, lipase의 수치를 유의미하게 억제하였다.
3. Puriton[®] 100, 300 μ L 투여군은 대조군에 비해 췌장 및 폐 조직의 조직학적 손상을 유의미하게 억제하였다.
4. Puriton[®] 300, 500 μ L 투여군은 대조군에 비해 염증성 사이토카인 중 IL-6를 유의미하게 억제하였다.

이와 같은 결과로 보아 Puriton[®]은 급성 췌장염에 보호효과가 있음을 확인할 수 있었다.

감사의 글

본 연구는 정부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행되었습니다. (RS-2024-00351313/NRF2021R1H1A2053285)

참고문헌

1. Iannuzzi, J. P., King, J. A., Leong, J. H., Quan, J., Windsor, J. W., Tanyingoh, D., et al. (2022). Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 162(1). 122-134. 10.1053/j.gastro.2021.09.043
2. Zheng, Z., Ding, Y.-X., Qu, Y.-X., Cao, F. & Li, F. (2021). A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Annals of translational medicine*. 9(1). 10.21037/atm-20-4802
3. Petrov, M. S., Yadav, D. J. N. r. G. & hepatology (2019). Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 16(3). 175-184. 10.1038/s41575-018-0087-5
4. Mederos, M. A., Reber, H. A. & Girgis, M. D. (2021). Acute pancreatitis: A review. *Jama*. 325(4). 382-390. 10.1001/jama.2020.20317
5. Lee, J. K. (2015). Recent advances in management of acute pancreatitis. *The Korean Journal of Gastroenterology*. 66(3). 135-143. 10.4166/kjg.2015.66.3.135
6. Kim, M.-H. & Choi, M.-K. (2013). Seven dietary minerals (ca, p, mg, fe, zn, cu, and mn) and their relationship with blood pressure and blood lipids in healthy adults with self-selected diet. *Biological trace element research*. 153(69-75). 10.1007/s12011-013-9656-1
7. Hamasaki, T., Teruya, K. & Katakura, Y. (2024). Effect of hita tenryo water™, a natural mineral water, on allergic symptoms induced by cedar in mice. *Heliyon*. 10(5). 10.1016/j.heliyon.2024.e26915
8. Lee, C.-Y. & Lee, C.-L. (2021). Comparison of the improvement effect of deep ocean water with different mineral composition on the high fat diet-induced blood lipid and nonalcoholic fatty liver disease in a mouse model. *Nutrients*. 13(5). 1732. 10.3390/nu13051732
9. Li, M., Guo, K., He, Y., Li, H., Sun, W., Yuan, X., et al. (2024). Natural changbai mineral water reduces obesity risk through regulating metabolism and gut microbiome in a hyperuricemia male mouse model. *Frontiers in Nutrition*. 11(10.3389/fnut.2024.1308882
10. Jin, S.-E., Lee, J. I. & Hwang, S.-J. (2015). Case study of pharmaceutical ingredients derived from clay minerals. *Economic Environmental Geology*. 48(3). 221-229. 10.9719/EEG.2015.48.3.221
11. Balkrishna, A., Solleti, S. K., Singh, H., Singh, R., Sharma, N. & Varshney, A. (2021). Biotite-calx based traditional indian medicine sahastraputi-abhrak-bhasma prophylactically mitigates allergic airway inflammation in a mouse model of asthma by amending cytokine responses. *Journal of Inflammation Research*. 4743-4760. 10.2147/JIR.S313955
12. Guo, L., Liu, Y., Han, J., Zhu, H. & Wang, X. (2017). Effects of biotite v supplementation on growth performance and the immunological responses of weaned pigs after an escherichia coli lipopolysaccharide challenge. *Livestock Science*. 195(112-117). 10.1016/j.livsci.2016.12.003
13. Long, M., Liu, Q., Wang, D., Wang, J., Zhang, Y., Tang, A., et al. (2021). A new nanoclay -based bifunctional hybrid fiber membrane with hemorrhage control and wound healing

- for emergency self-rescue. *Materials Today Advances*. 12(100190). 10.1016/j.mtadv.2021.100190
14. Shen, M.Zhang, B.Wang, M. & Lv, B. (2020). Mica can alleviate tnbs-induced colitis in mice by reducing angiotensin ii and il-17a and increasing angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin 1-7, and il-10. *Mediators of Inflammation*. 2020(10.1155/2020/3070345
15. Hong, U.-S., Park, C.-H., Han, Y.-H., Kim, D.-W., Jun, C.-Y., Park, S.-K., et al. (2003). 2 cases of acute pancreatitis with oriental medical treatment. *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine*. 24(2). 365-373.
16. Bok, S.-H., Kim, M.-H., Lee, S.-Y., Bae, C.-S., Lee, M.-J., Kim, K.-H., et al. (2020). Bactericidal and virucidal efficacies and safety of puriton®. *Processes*. 8(11). 1481. 10.3390/pr8111481
17. Petrov, M. S.Shanbhag, S.Chakraborty, M.Phillips, A. R. & Windsor, J. A. (2010). Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 139(3). 813-820. 10.1053/j.gastro.2010.06.010
18. Ali, U. A., Issa, Y., Hagenaaars, J. C., Bakker, O. J., van Goor, H., Nieuwenhuijs, V. B., et al. (2016). Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology hepatology*. 14(5). 738-746. 10.1016/j.cgh.2015.12.040
19. Kirkegård, J.Cronin-Fenton, D.Heide-Jørgensen, U. & Mortensen, F. V. (2018). Acute pancreatitis and pancreatic cancer risk: A nationwide matched-cohort study in denmark. *Gastroenterology*. 154(6). 1729-1736. 10.1053/j.gastro.2018.02.011
20. Kim, S. C. & Yang, H. R. (2013). Clinical efficacy of gabexate mesilate for acute pancreatitis in children. *European journal of pediatrics*. 172(1483-1490). 10.1007/s00431-013-2068-6
21. McNally, P. R. (2010). *Gi/liver secrets plus* e-book. Elsevier Health Sciences.
22. Zhou, M.-T.Chen, C.-S.Chen, B.-C.Zhang, Q.-Y. & Andersson, R. (2010). Acute lung injury and ards in acute pancreatitis: Mechanisms and potential intervention. *World journal of gastroenterology: WJG*. 16(17). 2094. 10.3748/wjg.v16.i17.2094
23. Liu, D., Wen, L., Wang, Z., Hai, Y., Yang, D., Zhang, Y., et al. (2022). The mechanism of lung and intestinal injury in acute pancreatitis: A review. *Frontiers in medicine*. 9(904078). 10.3389/fmed.2022.904078
24. Glaubitz, J., Asgarbeik, S., Lange, R., Mazloun, H., Elsheikh, H., Weiss, F. U., et al. (2023). Immune response mechanisms in acute and chronic pancreatitis: Strategies for therapeutic intervention. *Frontiers in Immunology*. 14(1279539). 10.3389/fimmu.2023.1279539
25. Kany, S.Vollrath, J. T. & Relja, B. (2019). Cytokines in inflammatory disease. *International journal of molecular sciences*. 20(23). 6008. 10.3390/ijms20236008
26. Malmstrøm, M. L., Hansen, M. B., Andersen, A. M., Ersbøll, A. K., Nielsen, O. H., Jørgensen, L. N., et al. (2012). Cytokines and organ failure in acute pancreatitis: Inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas*. 41(2). 271-277. 10.1097/MPA.0b013e3182240552
27. Dugernier, T. L., Laterre, P.-F., Wittebole, X.,

- Roeseler, J., Latinne, D., Reynaert, M. S., et al. (2003). Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: Correlation with local and systemic complications. *American journal of respiratory critical care medicine*. 168(2). 148-157. 10.1164/rccm.2204019
28. Rao, S. A. & Kunte, A. R. (2017). Interleukin-6: An early predictive marker for severity of acute pancreatitis. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 21(7). 424. 10.4103/ijccm.IJCCM_478_16
29. Li, J., Chen, Z., Li, L., Lai, T., Peng, H., Gui, L., et al. (2022). Interleukin-6 is better than c-reactive protein for the prediction of infected pancreatic necrosis and mortality in patients with acute pancreatitis. *Frontiers in Cellular Infection Microbiology*. 12(933221). 10.3389/fcimb.2022.933221
30. Kang, M.Park, K. S.Seo, J. Y. & Kim, H. (2011). Lycopene inhibits il-6 expression in cerulein-stimulated pancreatic acinar cells. *Genes nutrition Research Practice*. 6(117-123). 10.1007/s12263-010-0195-5

ORCID

- 김동욱 <https://orcid.org/0000-0002-2066-7916>
 권빛나 <https://orcid.org/0000-0003-0252-330X>
 김광호 <https://orcid.org/0009-0000-2313-1466>
 배기상 <https://orcid.org/0000-0002-5627-2676>
 송 경 <https://orcid.org/0000-0002-9761-8733>