

피부 노화의 선행가 지표 개발 및 그에 따른 칠포담 지폐노사이드 분획물 함유 크림의 피부 내부 노화 개선 효과

김주연[†] · 김정운 · 최치호 · 임주혁 · 추민주 · 문성호 · 장신재

(주)셀트리온

(2016년 9월 2일 접수, 2016년 9월 12일 수정, 2016년 9월 23일 채택)

Development of Pre-assessment Indicator for Skin Aging and Anti-aging Effect of Inner Skin by the Cream Product Containing *Gynostemma pentaphyllum* Gypenoside Fraction

Ju Yeon Kim[†], Jung Yun Kim, Chi Ho Choi, Joo Hyuck Lim, Min Joo Choo, Sung Ho Moon, and Shin Jae Chang

Biotechnology Research Institute, R&D Division, Celltrion, Inc., 20 Academy-ro, 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon 22014, Korea

(Received September 2, 2016; Revised September 12, 2016; Accepted September 23, 2016)

요약: 연령이 증가함에 따라 피부 내부에서는 콜라겐의 합성 능력이 떨어지고 탄력섬유의 손상 및 matrix metalloproteinase (MMPs) 발현이 증가한다. 본 연구의 목적은 눈가에 주름이 형성되기 전에 연령이 증가할수록 피부 내부에서 피부 노화의 징후가 관찰된다는 것을 확인하고, 피부 내부에서 먼저 발생하는 노화의 징후가 칠포담 지폐노사이드 분획물 함유 크림(칠포담 지폐노사이드 크림)의 효능으로 인해 개선되는 것을 확인하는 데 있다. 이에 본 연구에서는 육안으로 눈가에 주름이 관찰되지 않는 21 ~ 34세의 한국 여성 52명을 대상으로 임상 시험을 수행하였다. 이들에게서 연령이 증가함에 따라 피부 외부의 노화 징후가 관찰되지는 않지만 피부 내부에서 노화의 징후가 시작되는 시점을 진피치밀도 측정을 통해 확인하였다. 그리고 육안으로 주름이 관찰되지는 않았지만, 진피치밀도가 감소하는 연령대에서 칠포담 지폐노사이드 크림을 4주 및 8주 사용한 후에 진피치밀도 값이 유의하게 증가함을 확인하였다. 따라서 칠포담 지폐노사이드 크림이 피부 내부에서 먼저 진행되는 노화를 효과적으로 개선하는데 도움을 주며, 이 결과를 토대로 칠포담 지폐노사이드 분획물이 향후 주름 개선 기능성 화장품 개발에 활용하기 적합하다고 판단된다.

Abstract: The human skins had a lot of changes as aging. The synthesis of collagens and elastic fibers were reduced and the expression of matrix metalloproteinase (MMPs) was increased in the dermis. These changes have been known to be responsible for skin wrinkle formation. In this study, we tried to develop pre-indicator of inner skin aging, and investigated the effect of the cream product containing *Gynostemma pentaphyllum* gypenoside fraction (*Gynostemma pentaphyllum* gypenoside cream). 21 ~ 34 years old 52 Korean female volunteers without crow's feet were chosen for this clinical study. The starting point of inner skin aging was confirmed through dermal density measurement, even though outside skin wrinkles were not observed. In addition, 4 and 8 weeks treatment of *G. pentaphyllum* gypenoside cream significantly increased age-related reduction of dermal density. These results suggest that the evaluation of dermal density can be used as pre-indicator of skin aging. Furthermore, *G. pentaphyllum* gypenoside fraction is a potential anti-wrinkle agent for prevention and treatment of skin aging.

Keywords: inner skin aging, dermal density, *G. pentaphyllum* gypenoside fraction, pre-indicator of skin aging, anti-wrinkle

[†] 주 저자 (e-mail: JuYeon.Kim@celltrion.com)
call: 032)850-4029

1. 서 론

피부노화는 내부 및 외부적인 요인에 따라 일어난다. 내부 요인에 따라 일어나는 노화를 내인성 노화라고 하는데, 이는 연령이 증가함에 따라 노화 현상이 매우 뚜렷하게 나타난다[1]. 외부 요인에 따라 일어나는 노화를 외인성 노화라고 하고, 자외선이 가장 큰 영향을 주는 요인이기 때문에 광노화라고도 불린다[2].

피부 노화가 진행되면서 피부 내부 및 외부에서는 다양한 변화가 일어나게 된다. 피부 내부의 변화 중 가장 대표적인 변화는 콜라겐 양의 변화이다. 콜라겐은 섬유아세포에서 만들어져 세포 밖으로 분비되는 세포 외 기질 중 대부분을 차지하고 진피건조중량의 약 70 ~ 80%, 진피 섬유성분의 약 90%를 차지하며, 세포 간 매트릭스 역할, 구조적 지지체 기능 및 피부의 인장 강도 제공 등의 중요한 기능을 하면서 피부의 탄력을 유지한다[3,4]. 생체 내에서 이러한 콜라겐의 합성과 분해는 적절하게 조절되지만 노화가 진행되면서 콜라겐의 합성이 감소하고, 콜라겐을 분해하는 효소인 MMPs의 발현이 증가하게 된다[3]. 이러한 피부 내부 변화로 인해 진행된 피부의 노화가 피부 표면으로 드러나면서 피부 외부에 변화를 나타내고 이것이 주름으로 관찰된다.

피부 외부의 변화가 일어나 피부 표면에 형성된 주름은 그 노화의 징후를 육안으로 관찰할 수 있으며 이는 노화의 평가 지표로 활용되어 왔다[5]. 반면에 연령이 증가함에 따라 피부 외부의 노화 징후가 관찰되지 않더라도 피부 내부의 노화 징후가 시작되는 시점을 확인하는 지표는 아직까지 발견되지는 않았다. 하지만, 일반적으로 이러한 피부 노화 현상은 25세를 전후로 시작되는 것으로 알려져 있다[6]. 이에 본 연구에서는 내부와 외부 모두에서 노화를 관찰할 수 없는 21 ~ 24세를 그룹 1로 지정하고, 그룹 1에 비해 피부 내부에서는 노화가 진행되었을 것으로 보이는 연령대인 25 ~ 29세, 30 ~ 34세를 그룹 2, 그룹 3으로 나누어 피부 내부의 진피치밀도를 측정하여 연령이 증가함에 따라 피부 내부에서 먼저 진행되는 노화의 징후를 객관적으로 관찰하고자 하였다.

칠엽담(*Gynostemma pentaphyllum*, *G. pentaphyllum*)은 돌외 또는 교고람이라고도 불리며, 우리나라 남부지역과 제주도, 울릉도 등의 섬과 중국·일본 등에서 자생

하는 박과(cucurbitaceae)에 속하는 여러해살이 덩굴식물로 산이나 들의 숲 속에서 자라며 뿌리줄기는 옆으로 뻗고 마디에 흰털이 있고 영키면서 자라지만 덩굴손으로 기어 올라가기도 한다[7]. 칠엽담은 약 500년 전부터 중국에서 사용된 역사가 있으며 명 왕조에 출판된 'Herbs for Famine'라는 책에서부터 그 기록을 찾을 수 있다[8]. 이 후에도 중국 및 일본 등지에서 약초로 활용된 기록들을 찾을 수 있으며 천식, 기관지염, 궤양, 암 등에도 효과가 있으며 체내의 활성산소를 없애는 항산화 효과 또한 있는 것으로 알려져 있다[8,9]. 체내에 활성산소가 누적되면 콜라겐의 합성을 방해하는데, 항산화 효과는 이러한 활성산소를 없애줌으로써 콜라겐 합성에 긍정적인 영향을 주어 피부 노화 개선에도 도움을 주는 것으로 알려져 있다[10]. 따라서 이러한 항산화 효과를 지닌 칠엽담이 피부 콜라겐 합성을 증가시키는데 도움을 줄 것으로 예상할 수 있었다. 그리고 본 연구에서는 눈가 피부 표면 주름이 관찰되지 않는 여성을 대상으로 진행한 진피치밀도 평가를 통해 피부 내부에서 우선적으로 발생하는 피부 내부 노화를 확인하였으며, 칠엽담 지페노사이드 크림을 사용 시 피부 내의 진피치밀도를 증가시킴으로써 인해 피부 내부 노화를 개선시키는지 여부를 확인하였다.

2. 연구 방법

본 연구에서 수행된 임상 시험은 헬싱키 선언에 근거한 윤리적 기준을 따랐으며 임상 시험 심사위원회(Institutional Review Board; IRB)의 승인을 받아 수행되었다.

2.1. 피부 내부의 노화 지표 확인

2.1.1. 시험 대상

눈가 피부 표면 주름이 관찰되지 않는 건강한 한국 여성 지원자(눈가주름이 global photodamage score에 근거하여 0에 해당하는 자)를 대상으로 양쪽 눈꼬리 부위를 측정하였다(Table 1). 21 ~ 34세의 건강한 한국 여성을 모집하였고, 모집된 연구 대상자는 52명으로 평균연령은 27.12 ± 4.09세이다. 일반적으로 피부 노화 현상은 25세를 전후로 시작되는 것으로 알려져 있어 [6] 연구 대상자는 피부 내부의 노화가 진행되지 않고

Table 1. Global Photodamage Score

Severity	Wrinkle grading
0	None
1	None / Mild
2	Mild
3	Mild / Moderate
4	Moderate
5	Moderate / Severe
6	Severe
7	Very severe

Table 2. Age Distributions

Age group	Mean age	Number of subjects
1 group (21 ~ 24 years old)	22.47 ± 1.12	17
2 group (25 ~ 29 years old)	27.11 ± 1.41	19
3 group (30 ~ 34 years old)	32.06 ± 1.57	16

눈가 피부 표면 주름이 없는 21 ~ 24세를 그룹 1 (17명, 평균나이 22.47 ± 1.12세)로 정하였다. 그리고 눈가 피부 표면 주름은 관찰할 수 없지만, 피부 내부에서는 노화가 시작되었을 것으로 보이는 25세 이상 그룹을 나이에 따라 두 그룹으로 나누어, 25 ~ 29세를 그룹 2 (19명, 평균나이 27.11 ± 1.41세)로 30 ~ 34세를 그룹 3 (16명, 32.06 ± 1.57세)으로 나누어 그 차이를 비교하였다(Table 2).

2.1.2. 평가 부위 및 측정 방법

기거적 평가를 위해 연구 대상자는 온도 22 ± 2 °C, 습도 50 ± 10%의 항온항습 조건에서 세안 후 30분 대기하고 양쪽 눈꼬리 부위의 측정을 시작하였다. 눈가 피부 표면 주름을 평가하기 위해 PRIMOS^{lite} (Phase shift Rapid *in vivo* Measurement of Skin, GF Messtechnik GmbH, Germany)를 이용하여 촬영하였다. 촬영된 이미지는 PRIMOS 전용 소프트웨어인 PRIMOS (PRIMOS 5.8E)를 사용하여 총 5가지 파라미터로 피부 표면 주름을 분석하였다(Table 3). 피부치밀도 및 진피치밀도의 경우 초음파 영상장치인 DUB[®]SkinScanner (taberna pro medicum, Germany)를 이용하여 측정하였다.

Table 3. Definition of Skin Wrinkle Parameters

Parameter	Definition
Ra	Arithmetic average value of profile peaks within the total measuring length
Rmax	Maximum of all peak to valley values Rt, measured over the assessment length
Rz	Average maximum height of the profile
Rp	Maximum profile peak height
Rv	Maximum profile valley height

2.2. 칠포담 지페노사이드 분획물 함유 크림의 피부 노화 개선 효과

2.2.1. 시험 대상

눈가 피부 표면 주름이 관찰되지 않는 건강한 한국 여성 지원자(눈가주름이 global photo damage score에 근거하여 0에 해당하는 자)를 대상으로 한쪽 눈꼬리 부위를 측정하였다. 25 ~ 35세의 건강한 한국 여성을 모집하였고, 모집된 연구 대상자는 23명으로 평균연령은 31.30 ± 3.15세이다.

2.2.2. 제품 사용 방법, 평가 부위 및 측정 방법

연구 대상자는 칠포담 지페노사이드 분획물을 0.4% 함유하는 크림을 8주 동안 하루 2번(아침, 저녁) 안면 부에 적당량 도포하였다.

기거적 평가를 위해 연구 대상자는 크림 사용 전, 사용 4주 경과 후, 사용 8주 경과 후 온도 22 ± 2 °C, 습도 50 ± 10%의 항온항습 조건에서 세안 후 30분 대기하고 한쪽 눈꼬리 부위를 측정하였다. 피부치밀도 및 진피치밀도는 초음파 영상장치인 DUB[®]SkinScanner를 이용하여 측정하였다.

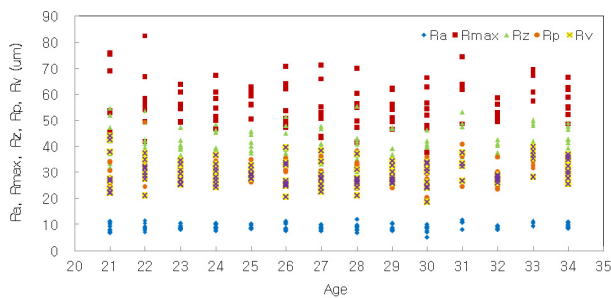
2.3. 통계 분석 방법

연령에 따른 피부 표면 주름과 피부치밀도 및 진피치밀도의 상관성을 확인하기 위하여 Pearson 상관계수를 이용하였고, 유의수준은 $p < 0.05$ 로 검정하였다. 피부 표면 주름과 피부치밀도 및 진피치밀도의 연령대별 각각의 차이는 one-way ANOVA를 이용하여 검정하였다. 만약 연령대별 차이가 있을 경우, 사후검정 방법 중의 하나인 Bonferroni 방법을 실시하였고, 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하여 검정하였다. 위에 대한 통계분석

Table 4. Correlation between Age, Skin Surface Wrinkle, Skin Density, and Dermal Density

<i>p</i> -value	Age	Ra	Rmax	Rz	Rp	Rv	Skin density	Dermal density
Age	1.000	.132	.057	.099	.071	.059	-.513*	-.474*
Ra	.132	1.000	.922*	.983*	.824*	.875*	-.079	-.053
Rmax	.057	.922*	1.000	.957*	.904*	.916*	-.057	-.024
Rz	.099	.983*	.957*	1.000	.855*	.908*	-.084	-.050
Rp	.071	.824*	.904*	.855*	1.000	.687*	-.049	-.028
Rv	.059	.875*	.916*	.908*	.687*	1.000	-.109	-.064
Skin density	-.513*	-.079	-.057	-.084	-.049	-.109	1.000	.972*
Dermal density	-.474*	-.053	-.024	-.050	-.028	-.064	.972*	1.000

* A correlation coefficient is significant ($\alpha = 0.05$).

**Figure 1.** Skin surface wrinkle parameters by age.

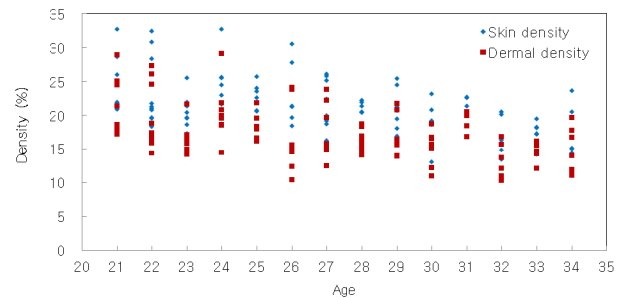
프로그램으로 SAS Enterprise Guide 7.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 사용하였다. 또한, 칠엽담 지폐 노사이드 크림 사용 전/후 피부치밀도 및 진피치밀도 측정값의 유의성을 확인하기 위하여 repeated measures ANOVA (사후검정: Bonferroni correction) 방법을 적용하였으며 유의수준은 $p < 0.05$ 로 검정하였다. 위에 대한 통계분석 프로그램으로 SPSS 19.0을 사용하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 피부 내부의 노화 지표 확인

3.1.1. 피부 표면 주름, 피부치밀도 및 진피치밀도 측정

눈가 피부 표면 주름이 육안으로 관찰되지 않는 21 ~ 34세의 여성의 눈가 피부 표면 주름을 PRIMOS^{lite}를 이용하여 분석하였다(Figure 1). 눈가 피부 표면 주름을 측정할 부위와 동일한 부위를 DUB[®]SkinScanner를 이용하여 피부치밀도 및 진피치밀도의 조밀한 정도를 나

**Figure 2.** Skin and dermal density by age.

타내는 density (%) 값을 분석하였다(Figure 2).

3.1.2. 연령에 따른 피부 표면 주름과 피부치밀도 및 진피치밀도의 상관관계 분석

연령에 따른 눈가 피부 표면 주름과 피부치밀도 및 진피치밀도의 상관관계를 분석하였다(Table 4). 분석 결과 연령의 증가와 5가지의 피부 주름 파라미터는 모두 상관관계가 없는 반면, 피부치밀도 및 진피치밀도의 경우, 감소하는 경향으로 유의한 상관관계가 있음을 확인하였다($p < 0.05$).

3.1.3. 연령대별 피부 표면 주름과 피부치밀도 및 진피치밀도의 비교

21 ~ 34세 전 연령층에서 육안으로 눈가 피부 표면 주름이 관찰되지 않는다는 것을 객관적으로 분석하기 위해, 피부 주름 파라미터(Ra, Rmax, Rz, Rp, Rv)를 비교한 결과, 각 파라미터에서 연령대별로 유의한 차이가 없는 것을 확인하였다(Figure 3 and Table 5). 반면 눈가의 피부치밀도 및 진피치밀도의 경우, 유의한 차이를 보이고 있어 이에 대해 사후검정을 실시하였다.

Table 5. Skin Surface Wrinkle by Age Group (Mean ± S.D.)

Age group	Wrinkle parameters				
	Ra	Rmax	Rz	Rp	Rv
1 group	8.83 ± 1.23	56.21 ± 9.48	40.84 ± 6.04	29.63 ± 5.00	30.01 ± 5.46
2 group	8.76 ± 1.17	55.02 ± 7.55	40.20 ± 5.50	29.81 ± 3.93	28.59 ± 4.46
3 group	9.16 ± 1.37	57.48 ± 8.11	41.99 ± 6.05	30.50 ± 4.68	30.53 ± 4.87

Table 6. Skin and Dermal Density by Age Group (Mean ± S.D.)

Age group	Density (%)	
	Skin density	Dermal density
1 group	23.30 ± 4.39	19.46 ± 4.20
2 group	21.10 ± 3.54	17.13 ± 3.42
3 group	18.19 ± 3.02	14.97 ± 2.88

Table 7. The Statistical Analysis of Skin and Dermal Density between Each Age Group

p-value	1 group vs. 2 group	1 group vs. 3 group	2 group vs. 3 group
Skin density	0.040*	< 0.001*	0.004*
Dermal density	0.020*	< 0.001*	0.038*

* A different is significant ($\alpha = 0.05$).

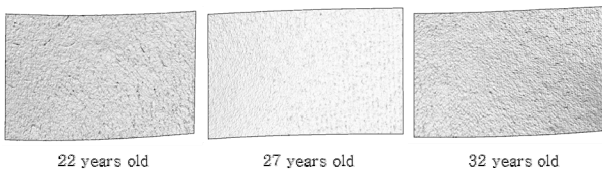


Figure 3. PRIMOS^{lite} image by age group.

피부치밀도 및 진피치밀도의 경우, 피부 내부에서 노화가 아직 일어나지 않은 그룹 1 (21 ~ 24세)에 비해, 육안으로는 주름을 확인할 수는 없지만 피부 내부적으로는 변화가 있는 그룹 2 (25 ~ 29세), 그룹 3 (30 ~ 34세)에서 통계적으로 유의하게 연령대가 증가할수록 피부치밀도 및 진피치밀도가 감소한다는 것을 확인하였다(Figure 4 and Table 6, 7).

3.2. 칠엽담 지폐노사이드 분획물의 피부 내부 노화 개선

칠엽담 지폐노사이드 분획물이 실제적으로 사람 피부 내부에서 진행되는 노화 개선에 도움을 주는지 확인하기 위하여 칠엽담 지폐노사이드 분획물을 0.4% 함유하는 크림에 대하여 인체적용 시험을 수행하였다. 눈가 피부 표면 주름이 있는 건강한 한국 성인 여성 20

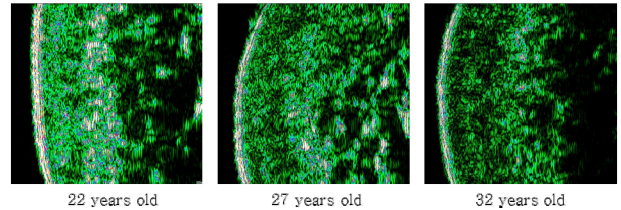


Figure 4. DUB[®]SkinScanner image by age group.

명(평균 연령 49.20 ± 8.35세)을 대상으로 안면부 좌/우에 각각 시험군(칠엽담 지폐노사이드 분획물 0.4% 함유 크림)과 대조군(칠엽담 지폐노사이드 분획물 미 함유 크림)을 사용하게 한 후 진피치밀도를 분석한 결과, 대조군 사용 부위는 사용 전/후 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않은데 비해, 시험군 사용 부위는 사용 8주 경과 후 유의하게 증가하였으며, 대조군 대비하여 유의하게 개선됨을 확인할 수 있었다(data not shown). 이와 같이 진피치밀도 개선에 효능을 보인 칠엽담 지폐노사이드 크림을 눈가 피부 표면 주름이 관찰되지 않는 건강한 한국 성인 여성 23명(평균 연령 31.30 ± 3.15세)에게 사용하게 하였다. 칠엽담 지폐노사이드 크림 사용 전, 사용 4주 경과 후, 사용 8주 경과 후 연구

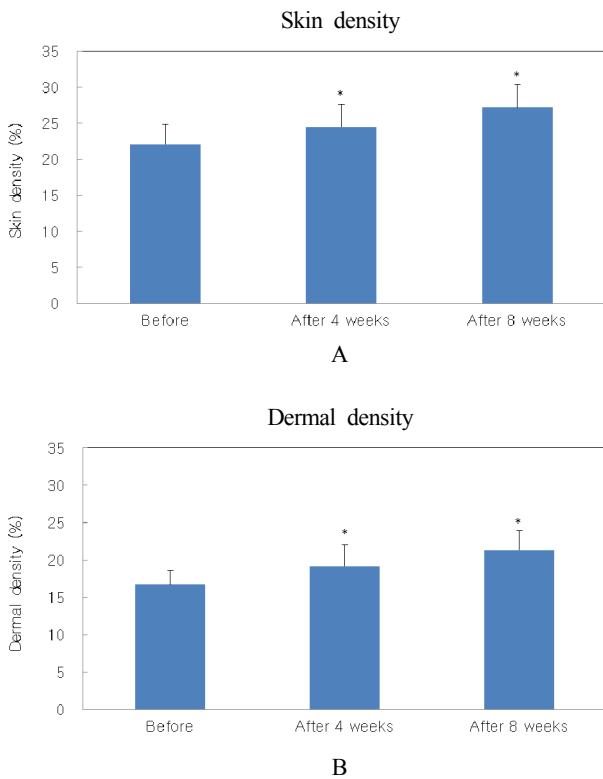


Figure 5. Improvement of anti-aging effect by skin density (A) and dermal density (B) measured value after *G. pentaphyllum* gypenoside cream treatment. After 4 weeks and 8 weeks, they who treated by *G. pentaphyllum* gypenoside cream showed statistically significant increased than before cream treatment (* $p < 0.05$).

대상자의 눈가 부위를 DUB[®]SkinScanner를 이용하여 피부치밀도 및 진피치밀도 측정값을 얻었다(Figure 5). Repeated measures ANOVA로 검정 후 Bonferroni correction으로 사후 검정한 결과, 사용 전에 비해 사용 4주 및 8주 경과 후 통계학적으로 유의한 수준의 피부치밀도(4주 후 11.98%, 8주 후 23.95%) 및 진피치밀도 증가 효과(4주 후 14.67%, 8주 후 27.63%) 즉, 피부 내부의 노화개선 효능을 나타내었다.

4. 결 론

본 연구 결과를 위해 21 ~ 34세의 눈가 피부 표면 주름이 관찰되지 않는 젊은 연령층 52명을 모집하였다(눈가주름이 global photo damage score에 근거하여 0에 해당하는 자). 이들 눈가 피부 표면 주름의 객관적인

지표 분석을 위해 PRIMOS^{lite}를 이용하여 분석한 결과, 연령과 피부 표면 주름간에는 상관성을 보이지 않았다. 반면에 피부 내부를 DUB[®]SkinScanner를 이용하여 객관적으로 분석한 결과, 연령이 증가함에 따라 피부 내부 노화를 나타내는 피부치밀도 및 진피치밀도는 감소하는 경향으로 유의한 상관관계를 보였다. 또한, 피부 노화가 시작되는 시점으로 알려져 있는 25세 이전인 그룹 1 (21 ~ 24세)에 비해, 그룹 2 (25 ~ 29세), 그룹 3 (30 ~ 34세)에서 연령대가 증가함에 따라 피부 표면 주름은 유의한 차이가 없는 반면에 피부치밀도 및 진피치밀도는 유의하게 감소하였다. 즉, 25세 이후에 연령이 증가함에 따라 피부 외부에서는 노화 현상이 드러나지 않더라도 피부 내부에서는 노화가 진행되고 있는 것을 확인하였다. 따라서, 본 연구 결과를 통해 피부 표면에서 나타나는 노화 현상인 주름이 육안으로 관찰되지 않지만 내부에서 관찰되는 피부 노화의 현상을 “투명주름”이라 정의하고자 하며, 이는 피부 노화의 선 평가 지표로 활용 가능성이 있다고 판단된다.

이러한 피부 내부에서부터 진행되는 피부 노화 즉, 투명주름의 개선을 확인하기 위해 진피치밀도 개선에 효능을 보인 칠엽담 지폐노사이드 크림을 투명주름이 형성된 건강한 한국 성인 여성 23명(평균 연령 31.30 ± 3.15세)에게 사용하게 한 결과, 눈가의 피부치밀도(4주 후 11.98%, 8주 후 23.95%) 및 진피치밀도(4주 후 14.67%, 8주 후 27.63%)가 통계적으로 유의하게 개선되는 것을 확인하였다. 이를 통해 칠엽담 지폐노사이드 분획물이 피부 내부 노화를 개선하고 더 나아가 향후 주름 기능성 화장품 소재로서 활용될 가능성이 높다고 판단된다.

Reference

1. S. W. Lim, H. C. Ryoo, and S. H. Lee, Understanding of skin aging and its prevention and care, *J. Skin Barrier Res.*, **4**(1), 71 (2002).
2. G. Jenkins, Molecular mechanisms of skin ageing, *Mech. Ageing Dev.*, **123**, 801 (2002).
3. J. S. Youn, S. Y. Shin, Y. Wu, J. Y. Hwang, J. H. Cho, Y. G. Ha, J. K. Kim, M. J. Park, S. Lee, T. H. Kim, and T. Kim, Antioxidant and anti-wrinkling

- effects of *Aruncus dioicus* var. *kamtschaticus* extract, *Korean J. Food Preserv.*, **19**(3), 393 (2012).
4. G. W. Lee, S. M. Park, Y. C. Yoo, and Y. H. Cho, Effect of *Ponrici fructus* extracts fermented with *Ganoderma lucidum* on the collagen synthesis and expression of matrix metalloproteinase-1, *Korean Soc. Biotechnol. Bioeng. J.*, **28**(2), 106 (2013).
 5. G. E. Piérard, R. Kort, C. Letawe, C. Olemans, and C. Piérard-Franchimont, Biomechanical assessment of photo damage: derivation of a cutaneous extrinsic ageing score, *Skin Res. Technol.*, **1**(1), 17 (1995).
 6. J. Y. Park and S. K. Kang, A study for relationship between skin problems of elderly women and non-invasive skin measurement values, *J. Invest. Cosmetol.*, **8**(4), 289 (2012).
 7. J. H. Yim, M. S. Jang, U. S. Jung, M. Y. Moon, H. Y. Lee, Y. H. Kim, G. Y. Lee, and N. H. Lee, Constituents of collagen synthesis activation from the extracts of *Gynostemma pentaphyllum* leaves, *J. Soc. Cosmet. Scientists Korea*, **40**(3), 289 (2014).
 8. V. R. Naumovski, T. H. W. Huang, V. H. Tran, G. Q. Li, C. C. Duke, and B. D. Roufogalis, Chemistry and pharmacology of *Gynostemma pentaphyllum*, *Phytochem. Rev.*, **4**, 197 (2005).
 9. L. Lin and B. H. S. Lau, Protection of vascular endothelial cells from hydrogen peroxide-induced oxidant injury by gypenosides, saponins of *Gynostemma pentaphyllum*, *Phytother. Res.*, **7**(4), 299 (1993).
 10. H. Tanaka, T. Okada, H. Konishi, and T. Tsuji, The effect of reactive oxygen species on the biosynthesis of collagen and glycosaminoglycans in cultured human dermal fibroblasts, *Arch. Dermatol. Res.*, **285**(6), 352 (1993).