

야생 복숭아나무 추출물의 항산화 및 항염증 효과

차배천*† · 이은희*

*상지대학교 생명자원과학대학 생명산업학과

Antioxidant and Antiinflammation Activities of *Prunus persica* Tree Extracts

Bae Cheon Cha*† and Eun Hee Lee*

*Dept. of Bio-Industry & Technology, Sangji Univ., Wonju 220-702, Korea.

ABSTRACT : Reactive oxygen species (ROS) are continuously produced at a high rate as a by-product of aerobic metabolism. Several lines of evidence provided that ROS appears to cause to develop aging and various diseases. High level of hyaluronic acid with decreased molecular weight has been detected in patients with inflammatory diseases including rheumatoid arthritis. In this study, we have conducted to investigate the antioxidant and hyaluronidase inhibitory activities of *Prunus persica* Batsch var. *daurica* Maximowicz in order to screen the bioactive substances which can be developed as possible anti-inflammatory agents. Among the extracts of *Prunus persica* Batsch var. *daurica* Maximowicz, EtOAc extract exhibited the strongest effect on antioxidant experiment such as DPPH, Ferric-Thiocyanate and Rancimat. Also, EtOAc extract showed a potent hyaluronidase inhibitory activity.

Key words : *Prunus persica* Batsch var. *daurica* Maximowicz, antioxidant, hyaluronidase, anti-inflammatory agent, DPPH, Ferric-Thiocyanate; Rancimat

서 언

생체 내에서 필요한 에너지 공급을 위해 생화학적 산화 반응은 끊임없이 일어나며 이 과정에서 항상 발생하는 흔히 유해산소라 불리는 활성산소는 가장 안정한 형태의 산소인 삼중항산소(3O_2)가 산화, 환원과정에서 생성되는 일중항산소인 superoxide ($^1O_2^-$)와 hydroxy radical ($\cdot OH$)과 같은 짝짓지 않은 상태의 free radical 및 과산화 수소수 (H_2O_2)를 통칭한다 (Papa & Skulachev, 1997). 이들은 근본적으로는 자기방어 기구인 생체 내 제거기작에 의해 대부분 소멸되지만, 조직의 방어능을 초월한 활성산소 및 free radical의 생성은 단백질, DNA, 효소 및 T세포와 같은 면역계통의 인자를 손상시켜 질환을 일으킨다 (Fukuzawa & Takaishi, 1990). 이 중에서 특히 문제가 되는

것은 활성산소가 세포 생체막의 구성성분인 불포화지방산을 공격하여 과산화반응을 일으켜 체내과산화 지질을 축적함으로써 인해 생체기능이 저하되고 동시에 최근 성인병이라 불리는 류머티스성 관절염, 심장병, 파킨스씨병, 순환기 장애 뿐만 아니라 암 등과 같은 여러 질환의 원인이 되고 있다 (Halliwell, 1991; 木村 & 奥田, 1988; 皆川, 1993).

활성산소 이외에도 성인병의 하나인 류머티스성 관절염의 원인이 되는 것은 glucuronic acid와 glucosamine이 반복하여 연결된 고분자 다당류인 hyaluronic acid가 이의 분해효소인 hyaluronidase에 의해 생성되는 저분자의 hyaluronic acid라고 알려져 있다 (Meyer, 1947). Hyaluronic acid는 염증 반응에 관여하여 상처 치유 및 조절에 중요한 역할을 하는 물질로서 고분자 hyaluronic acid는 염증 형성의 중요한 요소인 macrophage의 phagocytic

† Corresponding author : (Phone) +82-33-730-0554 (E-mail) bccha@sangji.ac.kr

Received February 27, 2004 / Accepted July 21, 2004

ability를 저해한다. 반면, hyaluronic acid의 분해 산물 혹은 저분자 hyaluronic acid는 류머티스 관절염 등의 염증 환자에게서 특히 높은 농도로 관찰되고 있다. 이는 결국 고분자 hyaluronic acid의 분해효소인 hyaluronidase의 저해에 의해 hyaluronic acid의 고분자 형태를 유지하게 함으로서 항염증효과를 기대할 수 있다 (Ghosh, 1994).

최근 노화와 성인병 질환의 원인이 활성산소에 기인된 것이라는 학설이 점차 인정되어짐에 따라 활성산소를 조절할 수 있는 물질로 알려진 항산화제의 개발 연구가 활발히 진행되어 많은 항산화제의 개발 연구가 보고되어져 있다 (Rehman *et al.*, 2004; Coleman *et al.*, 2003; Olas & Wachowicz, 2002; Monsen, 2000). 그러나 이러한 것 중에는 실용화된 것도 있으나 아직도 많은 연구가 필요로 한 실정이며, 특히 실용화된 것 중 식품의 가공 또는 저장 중에 일어나는 산화를 방지하기 위한 수단으로 가장 많이 사용되는 천연 항산화제 중 하나인 tocopherol은 항산화 효과가 비교적 낮은 편이고 (Corl, 1974), 합성 항산화제인 BHA와 BHT는 효과는 뛰어나지만 그의 변이원성 및 독성이 Branen (1975)에 의해 지적되면서 보다 안전하고 효력이 강한 천연 항산화제의 개발이 절실히 요청되고 있다. 또한 항산화 효과를 가지는 물질들이 항염증 효과를 가질 수 있다는 연구와 연계하여 항산화 효과와 함께 hyaluronidase 저해에 의한 항염증 효과를 가진 물질들을 천연자원으로부터 검토한 연구 결과도 다수 보고되어져 있다 (Marquina *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2001; Hanninen *et al.*, 2000).

따라서, 본 연구는 기존의 연구 개발되어진 천연물질보다도 보다 안전하고 우수한 활성을 발현하는 항산화 및 항염증 물질을 천연물로부터 개발하기 위한 연구의 일환으로 민간에서 류머티스 관절염에 효과가 있는 개복숭아로 알려진 야생복숭아에 대하여 DPPH법, Ferric-Thiocyanate법 및 Rancimat법에 의해 항산화 효과를 검토하고, hyaluronidase 저해에 의한 항염증 효과를 검토한 결과 다음과 같은 지견을 얻었기에 보고하고자 한다.

재료 및 방법

실험재료

본 실험에 사용한 야생복숭아 (*Prunus persica* Batsch var. *dauidiana* Maximowicz)는 충청북도 충주의 식물원에서 구입하여 감별 후 음건하고 각 부위별로 분리한 후 세절하여 사용하였다. 이 식물들의 표본은 상지대학교 생명산업학과 응용천연물표본실에 보관중이다.

기기 및 시약

항산화 효과 측정용 시약인 DPPH (1,1-diphenyl-2-

picrylhydrazyl)와 linoleic acid, ammonium thiocyanate는 Aldrich사 제품을 구입하여 사용하였고, ferrous chloride, Tween 20, EtOH 등은 모두 특급시약을 사용하여 측정하였다. 식용유지 (soybean, corn, palm, lard)는 첨가제가 첨가되지 않은 식용유지를 사용하여 측정하였다. 항염증 효과 측정용 시약인 hyaluronidase, hyaluronic acid, p-dimethylaminobenzaldehyde와 항염증 표준품인 ketoprofen, ibuprofen, indomethacin 및 항산화 표준품인 tocopherol과 BHA (butylated hydroxyanisole)는 Sigma사 제품을 구입하여 사용하였고, 기타 용매는 1급 시약을 사용하여 실험하였다. 흡광도는 Milton-Roy spectronic Genesys-5 UV spectrophotometer를 사용하여 측정하였고, 산화 안정도 측정기기로서는 Rancimat 679 METROHM을 사용하여 측정하였다.

추출 및 분획

음건 세절한 야생복숭아 가지 960 g에 MeOH 2000 ml를 가하여 수욕상에서 3시간 동안 환류 냉각하면서 3회 추출하여 얻어진 MeOH 용액을 농축하여 MeOH 엑스 (106 g)를 얻었다. 각 분획은 얻어진 MeOH 엑스 56 g을 n-hexane과 H₂O 1:1로 분배하여 얻어지는 n-hexane 용액을 농축하여 n-hexane 엑스 (1.56 g)를 얻고, 계속하여 잔여 H₂O 층에 EtOAc 용액을 H₂O 층과 1:1이 되게 가한 후 분배하여 얻어지는 EtOAc 용액을 농축하여 EtOAc 엑스 (8.49 g)를 얻고, 잔여의 H₂O 층에 n-BuOH을 H₂O 층과 1:1이 되도록 가한 후 분배시켜 얻어지는 n-BuOH 용액과 H₂O 층을 농축하여 n-BuOH 엑스 (17.78 g)와 H₂O 엑스 (21.77 g)를 각각 얻었다.

야생복숭아 가지 MeOH 엑스 및 분획물의 DPPH 라디칼 소거작용의 측정

Uchiyama *et al.* (1968)의 방법을 약간 변형시킨 Yoshikawa *et al.* (1994)의 방법에 의해 다음과 같이 측정하였다. 0.1 M의 초산 완충액 (pH 5.5, 2.0 ml)에 시료의 EtOH 용액 (2.0 ml) 및 2×10^{-4} M DPPH EtOH 용액 (1.0 ml)을 가하여 전량을 5 ml로 하고 실온에 방치한 후, 30분 후 517 nm에서의 흡광도 감소를 3회 반복하여 측정하였다. 시료 무첨가의 control의 흡광도를 1/2로 감소시키는 데 필요한 시료의 양 (mg)을 tocopherol 및 BHA와 같은 기존의 항산화제를 대조군으로 하여 시험하였다.

야생복숭아 가지 MeOH 엑스 및 분획물의 Ferric-Thiocyanate 법에 의한 지질과산화 억제 활성의 측정

Ferric-Thiocyanate법은 Inatani *et al.* (1983)의 방법에 따라 다음과 같이 측정하였다. 시료의 EtOH 용액 (2.0

ml), linoleic acid EtOH 용액 [linoleic acid (2.51 g)의 EtOH (100 ml) 용액] (2.0 ml), 0.05 M 인산완충액 (pH 7.0, 4.0 ml), 증류수 (1.9 ml) 및 10% Tween 20 (0.1 ml)을 20 ml의 시험관에 야생복숭아 엑스의 최종농도가 0.005%가 되도록 전량을 10 ml로 하여 40°C의 암소에 방치하였다. 이 시료 0.1 ml에 75% EtOH (9.7 ml) 및 30% ammonium thiocyanate (0.1 ml)를 가하여 혼합하였다. 이 혼합액에 2×10^{-2} M 염화제일철의 3.5% 염산용액 (0.1 ml)을 가하고, 정확히 3분 후에 500 nm에서 흡광도를 측정하였다.

야생복숭아 가지 MeOH 엑스 및 분획물의 Rancimat법에 의한 지질의 산패 억제 활성의 측정

Rancimat법은 Chen & Ho (1995)과 Lim *et al.* (1996)의 방법에 따라 다음과 같이 측정하였다. 시료와 유지 혼합물 2.5 g, 증류수 70 ml, flow rate 20 l/hr, 반응온도 120°C로 하여 산화 안정성을 비교하였다. Antioxidant index(AI)는 각 시료를 첨가한 실험군의 유도기간을 무첨가군의 유도기간으로 나눈 값으로 구하였다. 이때 시료의 첨가량은 각각 200, 400 및 600 ppm로 하여 3회 반복 측정하여 얻은 값의 평균치로 표시하였다.

야생복숭아 가지 MeOH 엑스 및 분획물의 hyaluronidase의 저해활성 측정

Hyaluronidase 억제효과는 Rooster Comb에서 형성되는 N-acetylglucosamine의 양을 분광광도계로 측정함에 의해 활성을 판단하였다 (Lee *et al.*, 2001). 0.1 M acetate buffer (pH 3.5)에 녹인 hyaluronidase (7,900 unit/ml) 50 µl를 20 µl의 야생복숭아 엑스 용액 (25 mg/ml)과 효소의 활성화를 위해 12.5 mM의 CaCl₂ 200 µl를 혼합한 후 37°C 수욕상에서 20분간 배양시켰다. 대조군은 야생복숭아 엑스 용액 대신에 DMSO 용액을 넣고 수욕상에서 20분간 배양하였다. Ca²⁺로 활성화된 hyaluronidase 용액에 0.1 M acetate buffer (pH 3.5)에 녹인 hyaluronic acid (12 mg/5 ml) 250 µl를 첨가하여 다시 수욕상에서 40분간 배양하였다. 배양 후 0.4 N NaOH 용액 100 µl와 0.4 M potassium tetraborate 100 µl를 반응 혼합물에 첨가하여 끓는 수조에서 3분간 배양시킨 후 냉각시켰다. 냉각시킨 반응물에 dimethylaminobenzaldehyde 용액 (p-dimethylaminobenzaldehyde 4 g, 100 % acetic acid 350 ml 및 10 N HCl 50 ml 혼합액) 3.28 ml를 반응 혼합물에 첨가한 후 37°C 수욕상에서 20분간 배양한 후 585 nm에서 흡광도를 측정하였다. 저해비율 계산은 다음과 같이 하였다.

$$\text{Hyaluronidase Inhibition (\%)} = \frac{[(\text{ODc} - \text{ODs})/\text{ODc}] \times 100$$

여기서 ODc는 대조군의 OD (optical density)이고, ODs는 시료 용액의 585 nm에서의 OD값이다.

결과 및 고찰

먼저 tocopherol과 BHA와 같은 기준에 널리 알려진 항산화제를 대조군으로 하여 야생복숭아 가지 분획물에 대하여 DPPH법에 의한 free radical 소거작용시험을 실시한 결과 Table 1에 나타난 바와 같이 개복숭아의 n-BuOH 엑스와 EtOAc 엑스가 강력한 자유라디칼 소거효과를 나타내었다. 이 결과는 Choi *et al.* (1993)이 분획을 약간 달리하여 실험한 결과와 일치하였다. 계속하여 보다 상세한 개복숭아의 항산화 효과 시험을 위해 불포화지방산인 linoleic acid를 이용하여 불포화지방산의 과산화정도를 장기보관에 따른 억제율로 항산화 활성을 측정하는 Ferric-Thiocyanate법에 의한 지질과산화 억제 시험 결과 Fig. 1에 나타난 것과 같이 항산화제를 첨가하지 않은 control 군이 18일, 천연 항산화제인 tocopherol을 첨가한 군이 72일만에 거의 과산화가 일어남에 비하여 합성 항산화제인 BHA를 첨가한 군은 72일에서 tocopherol의 1/6, 개복숭아 가지의 EtOAc 엑스는 72일에서 tocopherol의 1/12만 과산화가 일어남에 따라 개복숭아 가지의 EtOAc 엑스가 천연 항산화제인 tocopherol보다는 12배, 합성 항산화제인 BHA보다는 2배 정도 우수한 지질과산화 억제 효과를 보였고, Rancimat법에 의한 지질 산패 억제 실험을 실시한 결과 또한 Table 2에 나타난 것과 같이 개복숭아 가지의 EtOAc 엑스가 tocopherol보다는 우수하고 BHA보다는 약간 우수한 강력한 지질 산패 억제 효과를 보였다. 한편 염증 반응을 유발하는 효소인 hyaluronidase 저해에 의한 항염증 효과 시험에서는 Table 3에 나타난

Table 1. Radical scavenging effect of extracts of *Prunus persica* Batsch var. *dauriana* Maximowicz on DPPH method.

Samples	50% reduction (mg) [†]
Tocopherol	0.022
BHA	0.015
MeOH ext.	0.043
Hexane ext.	0.140
EtOAc ext.	0.020
BuOH ext.	0.015
H ₂ O ext.	0.074

[†] Amount required for 50% reduction of DPPH (2×10^{-7} mM, 0.079 mg/l) solution.

바와 같이 항산화 실험에서 전반적으로 우수한 항산화 효과를 보인 개복숭아 가지의 EtOAc 엑스가 ketoprofen보다는 약하나 ibuprofen과 indomethacin보다는 우수한 항염증 효과를 나타내었다.

이상의 실험 결과 개복숭아의 항산화 및 항염증 효과의 주성분 분석은 EtOAc 엑스임이 명확해졌고, 또한 항산화 효과를 가진 물질이 항염증 효과를 동시에 나타냄으로서 류머티스 관절염이 활성 산소에 기인한다는 학설을 뒷받침 할 수 있는 하나의 입증 자료로서 뿐만 아니라 민간에서 류머티스 관절염으로 이용되어지던 개복숭아의 항산화

및 항염증 효과를 과학적인 연구 자료에 의해 증명함에 의해 미 활용 천연자원으로부터 부작용이 없는 항류머티스 제제의 개발 가능성을 확인할 수 있었다.

약용식물들의 항산화 및 항염증 효과에 관한 연구는 기존에 많은 연구가 활발히 수행되어져 왔다. 예를 들면 최근의 Miliauskas *et al.* (2004)의 생약 및 방향성 식물을 필두로 Lee *et al.* (2003)의 약용식물, Chung *et al.* (1998)의 한국 약용 및 식용 식물 등의 약용식물에 대한 항산화 연구가 수행되었으며, 항염증 효과에 대해서는 Jeong *et al.* (1998)의 조등구의 hyaluronidase 저해물질

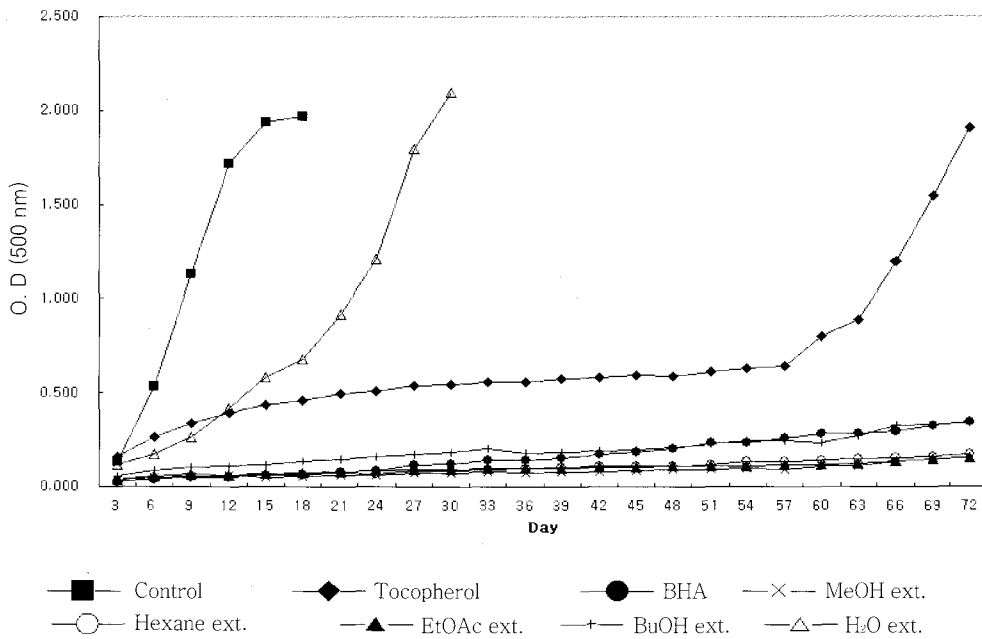


Fig. 1. Antioxidative effect of extracts of *Prunus persica* Batsch var. *dauriana* Maximowicz on Ferric-Thiocyanate method.

Table 2. Antioxidative effect of extracts of *Prunus persica* Batsch var. *dauriana* Maximowicz on Rancimat method.

Sample	Soybean oil (ppm)			Corn oil (ppm)			Palm oil (ppm)			Lard (ppm)		
	200	400	600	200	400	600	200	400	600	200	400	600
Tocopherol	0.975	0.983	1.013	0.993	0.998	0.981	0.943	0.879	0.917	1.215	1.368	1.414
BHA	1.011	1.091	1.111	1.028	1.137	1.013	1.107	1.233	1.214	1.847	2.204	2.333
MeOH ext.	1.042	1.105	1.056	1.144	1.102	1.061	1.131	1.200	1.207	1.240	1.293	1.418
Hexane ext.	1.090	1.013	1.079	1.021	1.008	0.986	1.068	1.132	1.905	1.037	1.195	1.285
EtOAc ext.	1.097	1.080	1.105	1.182	1.114	1.026	1.299	1.233	1.411	1.294	1.572	2.417
BuOH ext.	1.047	1.055	1.035	1.036	1.045	1.046	1.138	1.061	1.117	1.085	1.279	1.301
H ₂ O ext.	1.057	1.040	1.136	0.933	1.025	0.987	1.172	1.143	1.208	1.026	1.152	1.217

† Antioxidative index (AI, induction time of oil containing of each extract/induction time of test oil).

Table 3. Antiinflammatory effect of extracts of *Prunus persica* Batsch var. *dauriana* Maximowicz on hyaluronidase inhibitory method.

Sample	Inhibition rate (%) (125 µg/mL)
MeOH ext.	57.11
Hexane ext.	2.90
EtOAc ext.	66.67
BuOH ext.	52.18
H ₂ O ext.	4.06
Ketoprofen	95.22
Ibuprofen	50.18
Indometacin	18.19

과 Kim *et al.* (1995)의 약용식물들의 hyaluronidase 저해효과에 대한 연구 보문이 발표되어져 있다. 본 연구는 대부분의 약용식물들에 대하여 항산화 및 항염증 효과 연구가 수행되어져 있음에도 불구하고 아직도 상업적으로 널리 이용되는 항산화제는 BHA 및 BHT와 같은 합성항산화제와 천연항산화제인 tocopherol이 상용되고 있고, 항염증제로서는 ibuprofen과 ketoprofen 등의 합성약물들이 상용되고 있음에 주목하여 기 연구된 생약 외에 연구가 미진한 자생식물들에 있어서도 강력한 항산화 및 항염증 효과를 나타내는 천연자원이 있으리라는 기대 속에 야생복숭아인 개복숭아에 대하여 항산화 및 항염증 효과를 검토하였다.

야생복숭아는 장미과 (Rosaceae)에 속하는 복숭아 (*Prunus persica* Batsch)와 동일 종으로서 일명 산복숭이라고 하기도 하는 복숭아의 재래품종이다. 한방에서는 복숭아와 야생복숭아의 성숙한 과실의 종자를 건조한 도인을 복부팽만감, 복부통, 혈액순환장애, 월경불순 등에 이용하며 완하제로서 사용되기도 한다 (생약학연구회, 1994). 야생복숭아에 대한 연구는 Choi *et al.* (1991)이 항고지혈증 효과에 대하여 연구하였으며, Uematsu *et al.* (1991)은 복숭아 종들의 유전적 상관관계에 대하여 보고하였다. 한편 야생복숭아의 항산화 및 항염증 효과에 대한 연구는 DPPH법에 의한 free radical 소거작용에 의한 항산화 효과만 검토한 Choi *et al.* (1993)의 보문만 있을 뿐 이들에 대한 상세한 항산화 효과 및 항염증 효과에 대한 연구는 이루어져 있지 않다. 따라서 본 연구는 1차 항산화 검색인 free radical 소거효과 및 2차 항산화 검색인 지질 과산화 억제, 지질 산패 억제에 의해 야생복숭아의 항산화 효과를 검토하고 동시에 hyaluronidase의 저해에 의한 항염증 효과를 검토하였다.

적 요

인류의 수명이 연장되고 노령화 사회로 발전됨에 따라 다양한 성인병이 야기되고 있고, 이들 성인병의 원인이 활성산소에 의한 것으로 밝혀짐에 따라 다양한 성인병을 예방 치료할 수 있는 안전하고 우수한 항산화 및 항염증 물질을 천연물로부터 개발하기 위한 연구의 일환으로 자생식물의 하나인 야생복숭아 가지에 대하여 그들의 MeOH 엑스를 필두로 한 분획물 엑스를 대상으로 항산화 및 항염증 효과를 조사하였다. DPPH 법을 사용하여 야생복숭아 가지의 분획물 엑스에 대한 1차 라디칼 소거작용 검색 시험을 한 결과 야생복숭아 가지의 n-BuOH 엑스와 EtOAc 엑스가 가장 강한 항산화 활성을 나타내었다. 1차 실험에서 얻어진 결과를 토대로 야생복숭아에 대하여 보다 상세한 항산화 효과를 검토하기 위하여 Ferric-Thiocyanate 법을 이용한 지질 과산화 억제작용 시험한 결과 야생복숭아 가지의 EtOAc 엑스가 천연 항산화제인 tocopherol 및 합성 항산화제인 BHA 보다 우수한 탁월한 항산화 효과를 나타내었고, Rancimat법에 의한 지질 산패 억제 실험을 실시한 결과 또한 야생복숭아 가지의 EtOAc 엑스가 tocopherol보다 우수하고 BHA보다는 약간 우수한 강력한 지질 산패 억제 효과를 보였다. Hyaluronidase 저해에 의한 항염증 효과 시험에서는 항산화 실험에서 전반적으로 우수한 항산화 효과를 보인 야생복숭아 가지의 EtOAc 엑스가 ketoprofen보다는 약하나 ibuprofen과 indomethacin보다는 우수한 항염증 효과를 나타내었다. 이상의 실험 결과는 야생복숭아의 항산화 및 항염증 효과의 활성 주성분 분획은 EtOAc 엑스임을 시사하였다.

사 사

본 연구는 상지대학교 2002년 교내연구비에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

LITERATURE CITED

- Branen AL (1975) Toxicological and biochemistry of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene. *JAACS*, 52:59-63.
- Chen CW, Ho CT (1995) Antioxidant properties of polyphenols extracted from green and black teas. *J. Food Lipids* 2:35-46.
- Choi JS, Lee JH, Park HJ, Kim HG, Young HS, Mun SI (1993) Screening for antioxidant activity of plants and marine algae and its active principles from *Prunus davidiana*. *Korean J. Pharmacogn.* 24:299-303.
- Choi JS, Yokozawa T, Oura H (1991) Antihyperlipidemic effect of flavonoids from *Prunus davidiana*. *J. Nat. Prod.* 54:218-

- 224.
- Chung IM, Kim KH, Ahn JK (1998) Screening of Korean medicinal and food plants with antioxidant activity. *Korean J. Medicinal Crop Sci.* 6:311-322.
- Coleman MD, Fernandes S, Khanderia LA (2003) A preliminary evaluation of a novel method to monitor a triple antioxidant combination (vitamins E, C and α -lipoic acid) in diabetic volunteers using in vitro methaemoglobin formation. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 14:69-75.
- Corl MM (1974) Antioxidant activity of tocopherol and ascorbyl palmitate and their mode of action. *JAOCs* 51:321-325.
- Fukuzawa K, Takaiishi Y (1990) Antioxidants. *J. Act. Oxyg. Free Rad.* 1:55-70.
- Ghosh P (1994) The role of hyaluronic acid(hyaluronan) in health and disease: interactions with cells, cartilage and components of synovial fluids. *Clin. Exp. Rheumatol.* 12:82-85.
- Halliwell B (1991) Drug antioxidant effects. *Drugs* 42:569-605.
- Hanninen O, Kaartinen K, Rauma AL, Nenonen M, Torronen R, Hakkinen S, Adlercreutz H, Laakso J (2000) Antioxidants in vegan diet and rheumatic disorders. *Toxicology* 155:45-53.
- Inatani R, Nakatani N, Fuwa H (1983) Antioxidative effect of the constituents of rosemary(*Rosmarinus officinalis* L.) and their derivatives. *Agric. Biol. Chem.* 47:521-528.
- Jeong SJ, Ko YS, Ahn NH, Kim YC (1998) Hyaluronidase inhibitor from *Uncaria ramulus* et *Uncus*. *Korean J. Pharmacogn.* 29:169-172.
- Kim YS, Noh YK, Lee GI, Kim YK, Lee KS, Min KR (1995) Inhibitory effects of herbal medicines on hyaluronidase activity. *Korean J. Pharmacogn.* 26:265-272.
- Lee NH, Lee SJ, Jung DS, Bu HJ, Yang HC, Riu KZ (2001) Screening of the tyrosinase inhibition and hyaluronidase inhibition activities, and radical scavenging effects using plants in Cheju. *Korean J. Pharmacogn.* 32:175-180.
- Lee SE, Hwang HJ, Ha BS, Jeong HS, Kim JH (2003) Screening of medicinal plant extracts for antioxidant activity. *Life Sci.* 73:167-179.
- Lim DK., Choi U, Shin DH (1996) Antioxidative activity of some solvent extract *Caesalpinia sappan* L. *Korean J. Food Sci. Technol.* 28:77-82.
- Marquina MA, Corao GM, Araujo L, Buitrago D, Sosa M (2002) Hyaluronidase inhibitory activity from the polyphenols in the fruit of blackberry (*Rubus fruticosus* B.). *Fitoterapia* 73:727-729.
- Meyer K (1947) The biological significance of hyaluronic acid and hyaluronidase. *Physiol. Rev.* 27:335-359.
- Millauskas G, Venskutonis PR, Van-Beek TA (2004) Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extracts. *Food Chemistry* 85:231-237.
- Monsen ER (2000) Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *J. Am. Diet. Assoc.* 100: 637-640.
- Olas B, Wachowicz B (2002) Resveratrol and vitamin C as antioxidants in blood platelets. *Thromb. Res.* 106:143-148.
- Papa S, Skulachev VP (1997) Reactive oxygen species, mitochondria, apoptosis and aging. *Mol. Cell Biochem.* 174:305-319.
- Rehman Z, Habib F, Shah WH (2004) Utilization of potato peels extract as a natural antioxidant in soy bean oil. *Food Chemistry* 85:215-220.
- Uchiyama M, Suzuki Y, Fukuzawa K (1968) Biochemical studies of physiological function of tocopheronolactone. 1. *Yakugaku Zasshi* 88:678-683.
- Uematsu C, Sasakuma T, Ogihara Y (1991) Phylogenetic relationships in the stone fruit group of *Prunus* as revealed by restriction fragment analysis of chloroplast DNA. *Japan J. Genet.* 66:59-69.
- Yoshikawa M, Harada E, Miki A, Tsukamoto K, Liang SQ, Yamahara J, Murakami N (1994) Antioxidant constituents from the fruit hulls of Mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) originating in Vietnam. *Yakugaku Zasshi* 114:129-133.
- 생약학연구회 (1994) 현대생약학. 학창사. 서울. p. 322-323.
- 木村善行, 奥田拓道 (1988) 抗酸化劑としての和漢薬. *日本臨床* 46:2286-2292.
- 皆川信子 (1993) 活性酸素が関與する代表的疾患. *ファルマシア* 29:1029-1030.