

Acceleration of Wound Healing on Scald Burn Skin Using Irradiation of TDP and Skin Spread of Myrrha

Hyun Gug Cho^{1†}, Keum-Suk Kim² and Jong-wook Lee²

¹Department of Visual Optics, Kyungwoon University, Gumi 730-852, Korea.

²Department of Biology, Yeungnam University, Kyungsan 712-749, Korea

The present study was conducted to determine whether skin spread of Myrrha and Tending Diancibo Pu (TDP) irradiation have a remarkable effect on the cell regeneration as well as wound healing following dermal scald burn injury. Burn injury was induced on dorsal surface (TBSA 15~20%) by scald burn in rats. Postburn concentration of serum protein was significantly decreased compared with sham-treated, double treatment with Myrrha and TDP was significantly increased the protein concentration compared with that of burn control. The content of keratinocyte growth factor (KGF) at 48 h is higher than that of at 24 h, and double treatment with Myrrha and TDP was the most effective to increase the production of KGF in all experimental groups. Morphologically, epithelial regeneration and dermal collagen synthesis by fibroblasts were accelerated in Myrrha and TDP treated group compared with burn control at same time postburn. At 48 h after burn, all dermal connective tissues are recovered to new collagen fibers in case of Myrrha and TDP double treated group. The data suggest that double treatment with skin spread of Myrrha and TDP radiation have a remarkable effect of to accelerate cell regeneration and wound healing in case of scald burn skin.

Key Words: Keratinocyte growth factor (KGF), Scald Burn, Myrrha, Tending Diancibo Pu (TDP)

서 론

화상은 산업의 발달과 사회생활의 변천으로 석유, 가스 화약약품 등을 다량으로 사용함에 따라 발생빈도가 증가되고 있으며, 중증의 화상은 의료기술의 향상에도 불구하고 국내에서 산업장 사고와 각종 대형사고의 증가로 중증 환자와 사망자 수가 매년 증가되어 외과 사망률 중 화상환자 사망률이 가장 높다고 알려져 있다.

일반적으로 외상에 의한 조직 손상에서 새로운 조직의 형성은 재생피화와 육아조직의 형성에 의해 이루어진다 (Horn, 1995). 육아조직의 형성은 섬유모세포의 활성화에 수반되며, 섬유모세포는 창상부의 장력을 복원하는데 필요한 콜라겐을 생산하는 대단히 중요한 역할을 수행하고 있다. 이러한 섬유모세포의 활성화는 일차적으로 성장인자에 의해 시작되고 성장인자의 함량은 치유과정 전반에 영향을 미치게 된다 (McGee et al., 1988). 뿐만 아니라 표피 상피세포들의 재생과

화 과정은 섬유모세포와 간충직 세포 (mesenchymal cell)들과 상호작용하게 되는데 이러한 상호작용의 조절도 성장인자에 의해 이루어지는 것으로 알려져 있다 (Smola et al., 1994; Lugar and Schwarz, 1996). 이처럼 창상치유에 중요한 기능을 담당하는 성장인자는 각질세포 (keratinocyte)와 섬유모세포 모두에서 발현되며, 성장인자들로는 fibroblast growth factor (FGF), keratinocyte growth factor (KGF), epidermal growth factor (EGF), 그리고 transforming growth factor (TGF)들이 잘 알려진 것들이다 (Maas-Szaboeski et al., 1999; Jimenez and Rampy, 1999). FGF는 창상, 화상 및 다른 피부질환의 치료를 위해 사용되어 왔으며, KGF는 정상 상태에서 피부 상피조직의 성장을 촉진할 뿐만 아니라 당뇨에 의한 허혈성 손상 피부와 Cushing syndrome의 손상 피부조직의 치유를 촉진하는 것으로 밝혀졌다 (Duan, 1997). 그리고 본 연구자들의 이전 연구에서 피부 화상부에 몰약을 도포함으로써 KGF의 생성 증가와 더불어 화상조직의 치유가 촉진되는 것을 관찰하였다. 따라서 본 실험에서는 화상 상처의 피부재생을 촉진시키기 위하여, 외과 수술 후 절개면의 염증치유에도 효과적이라고 한 TDP (Tending Diancibo Pu) 특정전자파 (Cheng et al., 1998; Noh, 1991)를 조사하여 TDP 조사가 몰약의 화상 피부치유 효과를 상승시킬 수 있는가를 검토하고자 하였다.

*논문 접수: 2005년 5월 20일

수정재접수: 2005년 6월 11일

†교신저자: 조현국, (우) 730-852 경북 구미시 산동면 인덕리 55, 경운대학교 안경광학과

Tel: 054-479-1333, Fax: 054-479-1333

e-mail: hgcho@ikw.ac.kr

재료 및 방법

1. 피부 화상의 유도 및 TDP 조사와 몰약의 도포

본 실험에 사용한 TDP 치료기는 ShinShin SSM-96BTE를 사용하였고, 검정원판은 중국의 #7448 공장에서 제작한 것을 사용하였다. 몰약은 동국대학교 한의과대학 본초학교실로부터 분말 300 g을 공급받아 사용하였다.

피부 화상은 250 ± 20 g의 Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐를 이용하여 ketamine hydrochloride를 복강 투여하여 마취시킨 다음 등쪽 부분 (dorsal surface)의 털을 체표면의 15~20% (total body surface area; TBSA, 15~20%) 되도록 깎은 다음 (Spector, 1956), 100°C 물로 10초간 열화상을 가하였다. 화상을 유도한 10분 후 각 개체 당 TDP 조사와 몰약 도포를 실시하였다. TDP 조사는 거리 300 mm, 복사판의 온도 250~280°C로 15분간 화상 환부에 조사하였다. 화상 유도 후 24시간 처치군은 1회, 48시간 처치군은 24시간 간격으로 2회 조사하였다. 몰약의 도포는 각 개체 당 몰약 분말 5 g을 생리 식염수로 반죽하여 화상 유도 후 24간 처치군과 48시간 처치군 모두 화상 환부에 1회 도포하였다. 실험군 설정은 정상군, 대조군, TDP 조사군, 몰약 도포군, 그리고 TDP 조사와 몰약 도포 병행군으로 하였다.

2. 혈청 중 단백질 함량측정

피부 화상 유발 24시간 및 48시간 후 나타나는 혈청 중 단백질의 함량을 측정하기 위하여 흰쥐의 배대동맥으로부터 채혈한 다음, 실온에 30분간 방치 후 3,000 rpm으로 20분간 원심분리하여 혈청을 채취하였다. 채취한 혈청으로 bicinonic acid와 반응시켜 562 nm에서 흡광도를 측정하고 총단백질 함량 (g/dl)을 계산하는 Brown 등의 방법 (1989)에 따랐다.

3. 피부조직 내 KGF의 함량측정

피부조직 내 KGF 생성정도를 파악하기 위하여 human KGF immunoassay kit (R&D, MN, USA)를 사용하였다. 피부조직을 적출하여 4.0 ml의 pH 7.4, 50 mM potassium phosphate를 가하여 조직 분쇄한 후 3,000 rpm으로 10분간 원심분리한 다음 상등액을 채취하였다. 채취한 상등액으로 assay procedure에 따라 시행하여 microtiter plate reader (BioRad 550, CA, USA)를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하고 표준 함량의 흡광도를 구한 다음 계산하여 함량 (pg/0.25 g of tissue)을 계산하였다.

4. 피부조직의 병리조직학적 관찰

피부조직 적출 즉시 10% neutral buffered formalin에 고정시

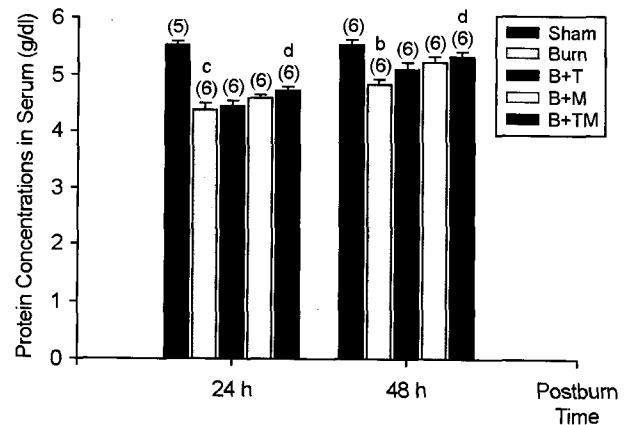


Fig. 1. Protein concentrations in the serum after burn injury and the changes of the concentrations by irradiation of TDP and skin spread of Myrrha. Each bar is expressed as mean \pm S.E. The numbers of determinations are in the parentheses. B: Burn, T: TDP, M: Myrrha b: $P < 0.01$; c: $P < 0.001$, significantly different from sham in same postburn time. d: $P < 0.05$, significantly different from burn in same postburn time.

킨 다음, 흐르는 물에 수세하고 alcohol에 담가 농도를 순차적으로 증가시키며 탈수시켰다. 탈수가 끝난 조직을 파라핀에 포매시키고 박절기 (Lipshaw Model-45, USA)를 이용하여 4 μ m 두께로 절편하여, Masson's trichome 염색법을 실시한 다음 광학현미경 (BH-2, Olympus, Japan)으로 관찰하였다.

5. 통계처리

각 실험군 간의 비교를 위한 통계처리는 SPSS WIN 프로그램을 이용하여 유의수준 0.05로 하는 독립표본 T-검정을 시행하였다.

결 과

1. 혈청 중 단백질의 함량 변화

화상 유발 후 혈관 투과성 변화에 따른 단백질과 체액의 소실 정도를 파악하기 위해 실시한 혈청 중 단백질 함량의 변화는 Fig. 1과 같다. 화상군은 정상군과 비교하여 단백질 함량이 20.6% 감소되었고 ($P < 0.001$), 화상 유발 24시간 후, TDP 조사군, 몰약 도포군에서 화상군과 비교하여 그 함량은 다소 증가되었으나 TDP 조사/몰약 도포 병행군에서는 화상군과 비교하여 7.9% ($P < 0.05$) 증가되었다.

화상 후 48시간군은 정상군과 비교하여 12.5% 감소되었으나 ($P < 0.01$) 24시간 화상군과 비교하여 그 값은 다소 높았다. TDP 조사군, 몰약 도포군 모두 화상군과 비교하여 그 함량은 높게 나타나 화상 후 24시간 군들과 동일한 변화양상을 보였으나, TDP/몰약 병행군에서만 화상군과 비교하여 유의한 함량증가를 ($P < 0.05$)을 보였다.

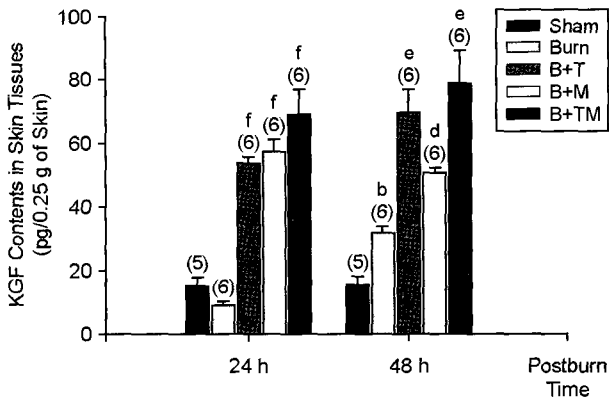


Fig. 2. Contents of KGF in the skin tissues after burn injury and the changes of the contents by irradiation of TDP and skin spread of Myrrha. Each bar is expressed as mean \pm S.E. The numbers of determinations are in the parentheses. B: Burn, T: TDP, M: Myrrha. b: $P < 0.01$, significantly different from sham in same postburn time. d: $P < 0.05$; e: $P < 0.01$; f: $P < 0.001$, significantly different from burn in same postburn time.

2. 피부조직 내 KGF의 함량 변화

화상 유발 후 피부조직의 재생피화와 진피 내 콜라겐을 합성하는 섬유모세포의 활성화를 촉진하는 KGF의 함량 변화 결과는 Fig. 2와 같다. 화상군에서 KGF 함량은 정상군과 비교하여 더 낮게 나타났으며, 화상 유발 24시간 후, TDP 조사군, 몰약 도포군, TDP/몰약 병행군 각각 화상군과 비교하여 약 6.1배 ($P < 0.001$), 6.4배 ($P < 0.001$), 7.7배 ($P < 0.001$) 유의하게 증가되었다. 특히 KGF 함량 증가는 TDP/몰약 병행군이 가장 높은 것으로 나타났다.

화상 유발 48시간 후, 화상군은 정상군과 비교하여 그 함량이 2.0배 ($P < 0.01$) 증가되어 24시간 화상군과 비교하여 볼 때 그 함량은 현저히 높게 나타났다. TDP 조사군의 경우 화상군과 비교하여 KGF 함량은 2.2배 ($P < 0.01$) 증가되었고, 몰약 도포군은 1.6배 ($P < 0.05$), 그리고 TDP/몰약 병행군은 2.5배 ($P < 0.01$) 증가되어 KGF 생성 촉진은 TDP/몰약 병행군이 가장 높았다.

3. 피부조직의 형태학적 변화

화상 후 변화된 피부조직의 양상을 관찰하기 위하여 Masson's trichome 염색을 실시하였다. 중층편평 상피세포들로 구성된 상피층은 적색으로 염색되어 나타났으며, 결합조직들로 구성된 진피층은 청색으로 관찰되었다.

정상군 (Fig. 3)은 기저판을 중심으로 하부의 진피층에는 다발을 형성한 섬유성 결합조직들이 발달되어 있고, 상피층은 4개의 층으로 뚜렷이 구분된다. 기저세포의 핵은 둥글고 과립층은 무핵세포의 과립을 함유한 형태로 관찰된다.

화상 후 24시간 군 (Fig. 4a)은 화상부 전역에 걸쳐 각질층

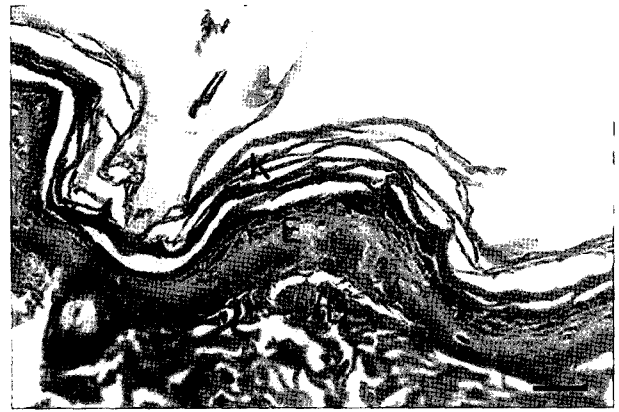


Fig. 3. Sham-treated skin tissue in rat. Masson's trichome, scale = 100 μ m. Tissue structure is intact. K: keratin, E: epidermis, D: dermis

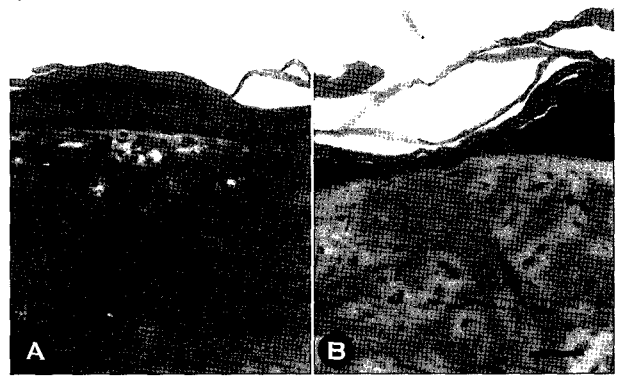


Fig. 4. Postburn skin tissues in rats. Masson's trichome, scale = 100 μ m. (A) 24 h; Epidermal cells and dermal fibroblasts are being shrinkage and necrosis. New collagen synthesis (arrow) is found around some fibroblasts under the basal lamina. (B) 48 h; Cell regeneration in basal layer, the number of fibroblasts and collagen synthesis are increased compared with them of 24 post-burn group.

의 탈락, 상피세포의 괴사와 상피층의 위축, 그리고 진피층의 결합조직들은 열손상에 의해 변성되어 적색으로 염색되었다. 하지만 기저판 하부의 진피 내에서는 일부 활성화된 섬유모세포가 존재하며, 그러한 섬유모세포 주변으로 청색으로 염색된 새로운 섬유가 형성되어 있는 모습이였다. 화상 후 48시간 군 (Fig. 4b)은 화상 24시간 군과 달리 기저세포의 분열이 왕성한 모습으로 상피층이 회복된 곳이 부분적으로 증가되었으며, 진피 내 콜라겐의 합성과 활성화된 섬유모세포의 수도 현저하게 증가되었다.

화상 후 24시간 TDP 조사군 (Fig. 5a)은 위축된 상피층 가운데 부분적으로 기저세포들이 분열하고 있는 모습이 보이며, 진피 내의 활성화된 섬유모세포의 수적 증가와 함께 기저판 하부로부터 콜라겐 합성이 증가된 모습이였다. 화상 후

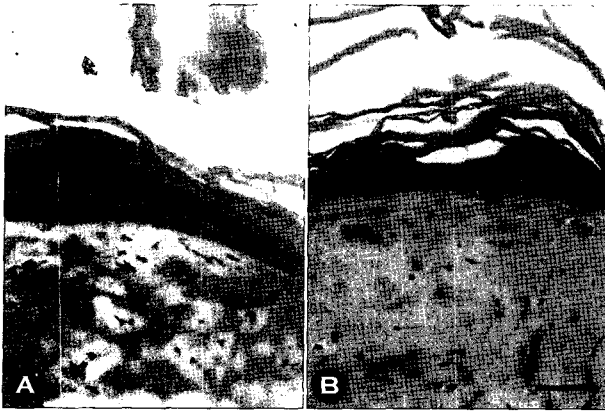


Fig. 5. Postburn skin tissues treated with TDP in rats. Masson's trichome, scale = 100 μ m. (A) 24 h; Cell regeneration is found in the basal layer, and formation of keratin granules in granular layer is incomplete. (B) 48 h; Basal layer, spinous layer and in part of granular layer are composed by regenerated cells originated with basal layer. Dermal connective tissue is exchanged for new collagen except very rarely part.

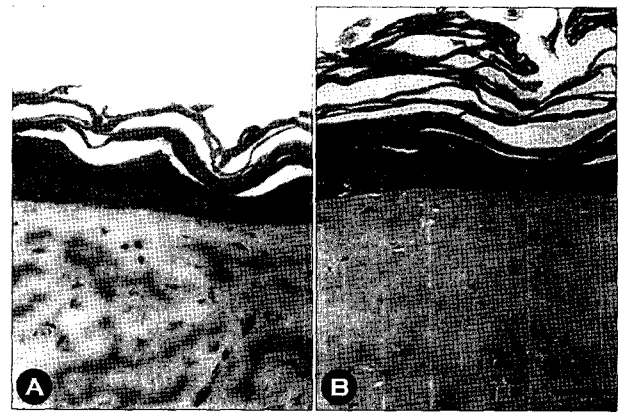


Fig. 7. Postburn skin tissues treated with both TDP and Myrrha in rats. Masson's trichome, scale = 100 μ m. (A) 24 h; From basal layer to horny layer, the cells of each layer are distinguished from them of the other layers. Dermis is filled with new synthetic fibers. (B) 48 h; Epidermis is composed to four layers exactly and all dermal connective tissue is filled with new collagen. But the collagen fibers are not bundled.

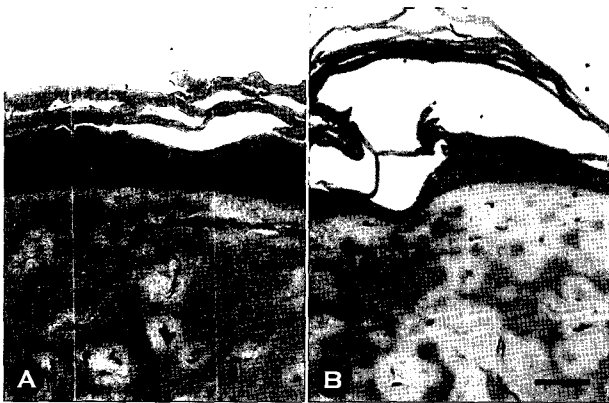


Fig. 6. Postburn skin tissues treated with Myrrha in rats. Masson's trichome, scale = 100 μ m. (A) 24 h; The oval shape of nucleus is found in some epithelial cells of spinous and basal layer. Collagen formation in dermis is partially done by fibroblasts. (B) 48 h; Irregular thickness of epidermal lining, regeneration of basal layer and activation of spinous layer are shown. Dermis, about half area, is filled with new synthetic fibers.

48시간 TDP 조사군 (Fig. 5b)은 표피의 세포 층간의 구분이 뚜렷하고, 진피 내 새로이 합성·분비된 콜라겐 섬유로 채워진 모습으로 관찰되었지만 국소적으로 적색으로 염색된 열 손상의 흔적이 남아있었다.

화상 후 24시간 몰약 도포군 (Fig. 6a)에서 보이는 상피층 기저세포와 가시세포들의 핵은 납작한 모양이며, 진피 내 섬유모세포들은 활성화되어 콜라겐 합성이 진행되는 모습이었다. 화상 후 48시간 몰약 도포군 (Fig. 6b)의 표피는 기저층과 세포들이 뚜렷하였고, 진피 내 콜라겐의 합성이 현저하여

50% 이상이 새로이 형성된 콜라겐 섬유로 전환된 모습이 었다.

화상 후 24시간 TDP/몰약 병행군 (Fig. 7a)은 전반적으로 그 두께의 차이는 있으나 상피층의 구조는 세포 층간의 구분이 명확하였고, 진피 내 콜라겐의 합성이 매우 활발히 진행된 모습을 보였다. 화상 후 48시간 TDP/몰약 병행군 (Fig. 7b)의 표피층 구조는 정상군과 유사하였으나 전체 표피층의 두께는 정상군과는 달리 불규칙하였다. 진피 내 열자극에 의한 단백질 손상은 모두 회복되어 새로운 콜라겐으로 전환된 모습이 었다. 그러나 진피 내 콜라겐 섬유들은 3차원적 다발 구조를 이루지는 못한 불완전한 구조로 관찰되었다.

고 찰

피부 화상은 그 상해 정도가 클 경우 반흔조직의 형성 뿐만 아니라 부분층화상, 전층화상의 경우 식피술을 시행하여야 하는 어려움이 뒤따르게 된다. 조직의 재생피화와 육아조직의 형성 촉진은 외상의 치유과정에 대단히 중요하며, 일반적으로 피부의 창상치유 과정 동안 일어나는 재생피화와 육아조직의 형성은 매우 다양한 성장인자와 분화인자에 의해 매개된다 (Tsuboi et al., 1993). KGF는 이러한 치유과정에 일차적으로 작용하는 성장인자로 알려져 있다. 화상에 있어서 어떠한 외과적 시술없이 상처치유가 이루어진다면 가장 이상적인 치료법이 될 것이다. 이러한 목적에 부합될 만한 물질로서 몰약에 대한 효능을 본지 (Cho et al., 2001)를 통해 이미 제시하였다. 그리고 섬유아세포 및 콜라겐 합성증식에 효과가 있으며, 상피화 과정을 촉진시키는 것으로 보고된

TDP를 조사하여 (Ahn and Park, 1997; Cheng et al., 1998) 몰약의 효능을 증진시키는 효과가 있는지를 검토하였다. 이를 위해 열탕화상을 유도한 흰쥐의 피부에 몰약 도포와 TDP 조사를 실시한 다음, 피부조직 내 KGF의 생성 양상과 조직학적 변화를 관찰하였다.

실험 결과, 화상 유발된 실험동물의 화상심도는 표피에는 수포의 형성은 없었으나 조직학적 관찰에서 진피의 유두층은 물론 망상층까지도 손상이 나타나 전층 화상으로 분류되었다. 그리고 실험 48시간까지도 염증병소는 관찰되지 않아 2차적인 감염은 없는 것으로 나타났다. 화상 후 혈관투과성 증가로 인해 나타나는 혈 중 단백질의 함량 변화에서 화상 유발 24시간 후에 그 함량이 현저히 감소되어 화상으로 인해 단백질유출을 포함한 혈관의 손상이 야기되었음을 보여주었다. 그리고 화상 유발 48시간 후에도 단백질 함량은 24시간 군과 비교하여 증가되었으나 여전히 정상군과 비교하여 현저히 낮은 함량을 보였다. 그러나 몰약 도포와 TDP 조사를 실시한 군에서는 혈 중 단백질 함량이 화상군과 비교하여 대단히 높아 화상으로 유도된 부종성 손상이 현저히 격감한 것으로 나타났다.

상피재생 효능을 검증하기 위하여 화상 후 시간 경과에 따라 피부조직 내 KGF 함량 변화를 측정하였다. KGF는 FGF계의 하나로 피부뿐만 아니라 위장관계와 유선을 포함하는 광범위한 상피조직의 증식을 선택적으로 촉진시킴으로 인해 (Rubin et al., 1995) 각종 피부 상처의 재생능을 파악하는데 지표로 이용되고 있다 (Jimenez and Rampy, 1999; Soler et al., 1999; Gibbs et al., 2000). 조직 손상 시 새로운 조직의 형성은 육아조직의 형성과 더불어 재상피화 과정이 동반된다 (Horn, 1995; Xia et al., 1999). 이 때 섬유모세포는 섬유형성과 상처치유부의 장력형성에 주된 역할을 담당하며, 이를 촉진하는 FGF는 KGF와 그 구조의 동질성이 높은 것으로 알려져 있다. 이는 곧 재상피화 과정이 상처치유 과정과 동반되어 진행된다는 것을 의미한다. Beer 등 (1997)에 따르면 사람에게 있어서 KGF의 생성 발현은 피부 손상 후 진피의 섬유모세포에 의해 조절상승이 야기된다고 하였는데, 본 실험 결과 화상 유발 후 48시간이 경과되어 피부조직 내 KGF의 함량은 자연적으로 증가되었으며, 조직학적 관찰결과에서도 섬유모세포의 활성화와 이들 세포로부터 콜라겐 섬유 합성이 증가되어 치유 과정이 진행되고 있음을 보여주었다. 몰약 도포와 TDP 조사를 병행한 경우는 이미 화상 24시간 후에 KGF의 함량은 현저히 증가되어 상피 기저세포의 분열촉진은 물론 진피 내 콜라겐 합성은 매우 빠른 속도로 진행되는 결과를 보였다. 그리고 화상 48시간 후에는 상피세포들의 분열상은 정상적이었고 진피 섬유는 완전히 대체되었음을 관찰할 수 있었다. 이러한 결과는 몰약만을 도포한 경우보다 (Cho et al., 2001) 화상조직의 치유가 더욱 촉진된 것으로,

그 메커니즘은 정확하지 않으나 TDP가 방사되어 나오는 파장이 인체 내부에 강력한 생리활성효과를 가져 화상 후 피부조직 내 순환을 증가시키고 세포의 성장을 촉진시켰으며, 도포된 몰약의 성분을 조직 내로 깊게 침투시켜 단백질 합성과 분해를 촉진시킨 (Cheng et al., 1998) 것으로 생각되어진다.

결과적으로 화상 피부에 몰약을 도포함과 동시에 TDP 조사를 병행함으로써 부종성 손상이 방지되고 KGF의 생성이 촉진되었으며, 이와 시기를 같이하여 열에 의한 피부조직의 물질변성을 방지하고 상피재생 및 치유에 큰 효과가 있는 것으로 나타났다.

REFERENCES

- Ahn SY, Park SO. Effects of low-power laser and TDP on the cutaneous wound healing. *J Kor Soc Phys Ther.* 1997. 9: 1-18.
- Beer H-D, Florence C, Dammeier J, McGuire L, Werner S, Duan DR. Mouse fibroblast growth factor 10: cDNA cloning, protein characterization, and regulation of mRNA expression. *Oncogene* 1997. 15: 2211-2218.
- Brown RE, Jarvis KL, Hyland KL. Protein measurement using bicinoninic acid: Elimination of interfering substances. *Anal Biochem.* 1989. 180: 136-139.
- Cheng CZ, Li KS, Cheng DL. The principles and applications of TDP. Sechun Science Technology Company. 1998. pp.7-58.
- Cho HG, Lee HW, Kim JK, Lee YD, Chung HJ. Myrrha induces enhanced keratinocyte growth factor in scald burn skin of rat. *J Biomed Lab Sci.* 2001. 7: 139-143.
- Duan DR. Identification of keratinocyte growth factor-2 that promotes cutaneous wound repair. *Wound Repair Regen.* 1997. 5: 111-116.
- Gibbs S, Pinto ANS, Murlu S, Huber M, Hohl D, Ponec M. Epidermal growth factor and keratinocyte growth factor differentially regulate epidermal migration, growth, and differentiation. *Wound Repair Regen.* 2000. 8: 192-203.
- Horn DB. Growth factors in wound healing. *Wound healing for the otolaryngologist.* *Head Neck Surg.* 1995. 28: 5.
- Jimenez PA, Rampy MA. Keratinocyte growth factor-2 accelerates wound healing in incisional wounds. *J Surg Res.* 1999. 81: 238-242.
- Lugar TA, Schwarz T. Epidermal growth factors and cytokines. 1996. p.136. Marcel Dekker Inc. New York, USA.
- Maas-Szaboeski N, Shimotoyodome A, Fusenig NE. Keratinocyte growth regulation in fibroblast cocultures via a double paracrine mechanism. *J Cell Sci.* 1999. 112: 1843-1853.

- McGee GS, Davidson JM, Buckley A, Sommer A, Woodward SC, Aquino AM, Barbour R, Detettriou AA. Recombinant basic fibroblast growth factor accelerates wound healing. *J Surg Res.* 1988. 45: 145.
- Noh YC. Study on theory and practice of special electromagnetic wave (TDP) therapeutic apparatus. *J Kor Soc Phys Ther.* 1991. 12: 111-119.
- Rubin JS, Bottaro DP, Chedid M, Miki T, Ron D, Cheon H-G, Taylor WG, Fortney E, Sakata H, Finch PW. Keratinocyte growth factor. *Cell Biol Int.* 1995. 19: 399-411.
- Smola H, Thiekotter G, Baur M, Stark H-J, Breitzkreutz D, Fusenig NE. Organotypic and epidermal-dermal cocultures of normal human keratocytes and dermal cells: regulations of transforming growth factor alpha, beta 1 and beta 2 mRNA levels. *Toxicol In vitro.* 1994. 8: 641-650.
- Soler PM, Wright TE, Smith PD, Maggi SP, Hill DP, Ko F, Jimenez PA, Robson MC. *In vivo* characterization of keratinocyte growth factor-2 as a potential wound healing agent. *Wound Repair Regen.* 1999. 7: 172-178.
- Spector WS. In: *Handbook of Biological Data.* 1956. p.157. PA Saunders. Philadelphia. USA.
- Tsuboi R, Sato C, Kurita Y, Ron D, Bubin JS, Ogawa H. Keratinocyte growth factor (FGF-7) stimulates migration and plasminogen activator activity of normal human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1993. 101: 49-53.
- Xia YP, Zhao Y, Marcus J, Jimenez PA, Ruben SM, Moore PA, Khan F, Mustoe TA. Effects of keratinocyte growth factor-2 (KGF-2) on wound healing in an ischemia-impaired rabbit ear model and on scar formation. *J Pathol.* 1999. 188: 431-438.
-