

# 側柏葉 추출물의 發毛效果에 관한 실험적 연구

탁민진 · 정일국 · 김대근 · 정한솔<sup>1</sup> · 이창현\*

우석대학교 한의과대학 해부학교실, 1: 한방병리학교실

## Influence of Extracts of *Biotae Orientalis* on the Efficiency of Hair Growth in Hair Removed C57BL/6N Mice

Min Jin Tak, IL Kook Jung, Dae Keun Kim, Han Sol Jung<sup>1</sup>, Chang Hyun Lee\*

Department of Anatomy, 1: Department of Oriental Pathology, College of Oriental Medicine, Woosuk University

*Biotae Orientalis* has been widely used for treatment of relaxion of smooth muscle, gastrointestinal hemorrhage and alopecia in Oriental Medicine. This experiment examined the effect of an extracts, obtained from the acetone and MeOH extracts of dried or fresh *Biotae Orientalis*, on hair growing activity of the C57BL/6N mice after topical application to skin. First, We examined on hair growth activity of extracts of *Biotae Orientalis* compare to control and 1% minoxidil groups. Second, We investigated on the number of hair follicle and mast cells after topical application of extracts of the *Biotae Orientalis* to skin for 16 day. Third, We investigated immunoreactive density of vascular endothelial growth factor(VEGF), protein kinase C- $\alpha$ (PKC- $\alpha$ ) and stem(mast) cell factor(SCF) in skin of C57BL/6N mice by immunohistochemical methods. I fourth investigated changes of subpopulation of splenocytes and thymocytes in C57BL/6N mice for 16day using laser flow cytometry. The results were as follows : Hair growing effect of acetone and MeOH extracts of dried and fresh *Biotae Orientalis* was observed in 70%, 90% and 60% in hair removed skin area in 16 day respectively. Immunoreactive density of VEGF and PKC- $\alpha$  in skin of experimental groups was weakly stained compare to control group in 10 day. Immunoreactive density of stem cell factor in skin of experimental group was heavily stained compare to control group in 10 day. Splenic TH/TC lymphocytes of lived MeOH extracts group significantly increased compare to control group. TH cells in thymic T lymphocytes were increased compare to control group. These experiment suggest that acetone and MeOH extracts of *Biotae Orientalis* may be used for topical treatment of alopecia areata.

Key words : *Biotae Orientalis*, hair growth, VEGF, PKC- $\alpha$ , immune response

### 서 론

사회가 발달하면서 탈모로 고민하는 사람들의 수가 증가하고 있으며, 기존의 중년 남성 뿐만아니라 젊은층과 여성층에서 탈모예방과 양모 등에 대한 관심이 증가하고 있다. 이는 남성의 유전적인 요인 이외에 과도한 정신적인 스트레스, 여성의 사회활동 증가 및 서구화된 식사 등에서 오는 영양불균형과 직, 간접적인 사회적인 측면에 의한 정신적인 요인에 의하여 기인하는 것으로 알려져있다.

탈모증은 탈모의 발병부위에 따라 두피 전체의 모발이 탈락

\* 교신저자 : 이창현, 전북 완주군 삼례읍 후정리 490, 우석대학교 한의과대학

· E-mail : chlee@woosuk.ac.kr, · Tel : 063-290-1559

· 접수 : 2006/12/13 · 수정 : 2007/01/12 · 채택 : 2007/02/01

하는 전두탈모증, 전신의 모발이 탈모되는 전신탈모증 및 원형의 반점형태로 발생하는 원형탈모증이 있으며 이중 원형탈모증이 가장 흔하게 발생한다<sup>1)</sup>.

탈모의 발병원인은 국소감염<sup>2)</sup>, 내분비장애<sup>3)</sup>, 유전적 인자<sup>4)</sup> 및 자가면역<sup>5)</sup> 등에 의하여 발병하며, 또한 정신적인 외상과 정서적 압박 등이 중요한 역할을 한다고 하였다<sup>6)</sup>.

탈모는 털이 나는 부위의 모발이 빠지거나 적어지거나 퇴화하거나 취약성이 증가하는 것을 말하며, 임상에서 흔히 보이는 것은 주로 원형탈모(斑禿)와 지루성 탈모(脂溢性脫毛)로서 원형탈모는 두피의 모낭은 정상이면서 모발이 갑자기 얼룩 모양으로 빠지는 것을 가리키는데, 속칭 “鬼剃頭”라 한다. 심하면 두발이 전부 빠지는데 이를 ‘全禿’이라 하며, 더욱 심하면 전신의 모발이 모두 빠지는데 이를 ‘普禿’이라 한다<sup>7)</sup>. 지루성 탈모는 “髮蛙脫

毛"이라 칭하는데, 청장년층 남성에서 흔히 보이며 두피가 기름져 마치 지방을 바른 것 같고 두피에 비듬이 많이 생기기도 하며 가려움이 심하다. 또한 오래되면 앞이마와 앞머리의 두발이 성글고 가늘어지며 결국 대머리가 되며, 원형탈모증은 갑자기 머리에 무염증성의 국한성 탈모가 나타나는데 이를 "油風脫毛"이라 칭하며, 탈모 부위의 두피는 평활하고 광택이 있으며, 원형 또는 타원형이고, 심한 경우는 모든 모발이 다 빠지고, 수염과 눈썹까지 빠지므로 '全禿'이라 한다<sup>8)</sup>.

탈모에 대한 병의 원인과 발생기전을 朱는 血熱生風, 氣血兩虛, 肝腎不足, 血瘀于裏로 분류하였고<sup>9)</sup>, 曾은 心腎不交型, 肝腎不足型, 脾肺兩虛型, 肺胃積熱型으로 분류하였으며<sup>10)</sup>, 秦은 肝腎不足型, 氣血兩虛型, 肝鬱血瘀型으로 분류하였다<sup>11)</sup>.

脫毛에 대한 연구는 홍 등<sup>12)</sup>, 임 등<sup>13)</sup>, 송 등<sup>14)</sup>이 탈모에 대한 문헌적인 고찰을, 金<sup>15)</sup>과 노<sup>16)</sup> 등이 神應養真丹과 苦參 등의 추출물을 이용하여 毛髮의 성장 촉진에 관한 실험적인 연구결과를 보고하였다.

최근 탈모치료에는 피부의 혈액순환을 원활하게 하고 모근에 영양을 공급해 주기 위한 목적으로 만들어진 발모제나 양모제로 개발된 제품이 많이 있으나, 脫毛防止와 발모촉진에 유효한 약제에 대한 실험적인 연구는 미흡한 실정이다. 측백엽은 생발오발(生髮烏髮)<sup>17)</sup>, 흑윤발발(黑潤髮發), 독발(禿髮)<sup>18)</sup>, 생기(生肌) 등의 효능이 있고<sup>19)</sup>, 또한 禿髮치료 효과에 대한 임상연구가 보고되었다<sup>20,21)</sup>. 그러므로 측백엽의 발모촉진에 대한 효능을 실험적으로 규명한 바 유의한 실험결과를 얻었다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물

실험동물은 체중 25g 내외의 숫놈 6주령 C57BL/6N 정상생쥐 40마리를 이용하였으며 각군에 8마리씩 배정하였다. 실험의 정확성을 위하여 모두 출생날짜가 유사한 것을 이용하였으며, 실험군은 5개의 군으로 설정하여 대조군, 1% minoxidil 투여군, 건조측백엽 acetone 추출물(측백엽-1), 생측백엽 acetone 추출물(측백엽-2) 및 생측백엽 MeOH 추출물(측백엽-3)을 도포한 군으로 나누어 실험에 이용하였다.

### 2. 실험약제

#### 1) 약제

본 실험에 사용한 약제는 시중에서 구입한 국산 약제로서 건조한 측백엽 acetone 추출물(측백엽-1)은 약제 2kg을 acetone 80% 용매에 넣어 실온에서 1주일간 방치한 후에 여과과정을 거친 여액을 감압농축기로 농축하였다. 농축액을 냉장보관 한 후 침전된 레진은 제거하였다. 레진 제거 후 상층액을 여과하여 ethyl acetate로 분획하여 감압농축기로 회수한 후 동결건조기를 사용하여 건조하여 시료 26.8g을 얻었다. 생측백엽 acetone 추출물(측백엽-2)은 자연상태에서 채취하여 음건한 생측백엽 2kg을 상기와 같은 방법으로 추출한 후 동결건조기를 사용하여 건조시켜 28.9g을 회수하였고 생측백엽 MeOH 추출물(측백엽-3)도 MeOH 80% 용매를 이용하여 음건한 생측백엽 2kg을 상기와 동

일한 방법으로 추출한 후 동결건조하여 25.4g을 회수하여 본 실험에 사용하였다.

#### 2) 검액의 조제

실험군(측백엽-1, 2, 3)은 제조한 시료 12g을 각각 50% 에탄올 30 ml에 녹여 하루에 2회 200ul/1회를 피부에 도포하였다. 1% minoxidil군은 3% minoxidil(마이녹실, 현대약품)을 50% 에탄올에 희석하여 1% 용액으로 만들어 사용하였고, 대조군은 50% 에탄올만을 동량 도포하였다.

#### 3) 제모방법 및 도포방법

실험동물들은 털을 완전히 제거하기 전에 소동물용 clipper를 이용하여 털을 깎은 후 5일동안 각각의 시료들을 이용하여 하루 2회씩 미리 피부에 도포하였다. 그 후 6일째에 제모제(비키로크림, 태극약품)를 이용하여 각 군의 등쪽 피부에 도포하여 털을 완전히 제거한 후 흐르는 물로 남은 제모제를 수세하였다. 피부에 도포하는 방법은 오전과 오후에 1회씩 피부에 도포하였고 30초동안 손으로 문질러 흡수를 촉진시켰다.

### 3. 관찰방법

#### 1) 피부의 육안적인 소견

6일째 제모제를 사용하여 털을 완전히 제거한 날을 실험 1일째로 정하여 피부에서 일어나는 發毛과 관련된 특징들을 16일째까지 관찰하면서 디지털카메라를 이용하여 3일, 10일, 14, 16일째에 촬영하였고 더욱 세밀한 관찰을 위하여 handscope를 이용하여 3일, 10일, 14일 및 16일째에 색소 침착부위와 발모부위를 촬영하였다.

#### 2) 피부의 광학현미경적 소견

피부내 모낭의 수와 비만세포의 숫적 변화를 조직학적으로 관찰하기 위하여 약물 도포 후 10일째에 3마리씩 희생시켜 등쪽 피부의 발모된 부위를 척추선에 평행하게 절개하여 normal buffered formalin 용액으로 고정하였다. 고정 후 일반적인 방법에 의하여 수세와 탈수과정을 거쳐 paraffin으로 포매하였으며, 포매후 7 $\mu$ m의 절편을 제작하여 H&E 염색을 시행하여 1000 $\mu$ m당 발생중인 hair follicle의 수, 피부두께 및 조직의 변화를 관찰하였다. 비만세포 수의 변화를 관찰하기 위하여 toluidine blue 염색을 시행하였으며, 피부 조직내 여러가지 neuropeptide와 cytokine을 관찰하기 위하여 면역조직화학적 염색법을 이용하였다.

#### 3) 피부의 면역조직화학적 염색 소견

피부조직내 털의 성장과 관련된 여러가지 cytokine을 관찰하기 위하여 면역조직화학 염색을 시행하였다. 면역조직화학 염색을 위하여 박절한 조직을 0.1M phosphate buffer(PB)로 세척한 후 조직 절편내에 내재되어 있을 과산화효소를 제거하기 위하여 0.3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>로 처리하고 1% normal goat serum과 0.3% triton X-100으로 1시간 처리하여 비특이성 항원의 반응을 제거하였다. 1차항체는 rabbit polyclonal antibody(Santa cruz)인 vascular endothelial growth factor(VEGF), protein kinase C- $\alpha$  (PKC- $\alpha$ ), 그리고 stem(mast) cell factor(SCF)를 각각 1:100, 1:50, 1:50으로 희석하여 조직절편에 떨어뜨려 실온에서 12시간 동안 반응시켰다. 이때 1차 항체의 희석은 0.1M PB에 1% normal goat serum(Vector Laboratories, Inc.)과 0.3% Triton X-100 (Sigma)이

석여 있는 것을 사용하였다. 그 후 조직절편들은 실온에서 15분간 2회 0.1 M PB로 세척하며 Hsu 등<sup>27)</sup>의 방법에 따라 2차 항체인 1:200으로 희석된 biotinylated anti-rabbit IgG(Vector Laboratories, Inc.)에 실온에서 1시간 가량 반응시켰다. 다시 15분간 2회 0.1M PB 수세과정을 거친 후 peroxidase가 표지된 ABC 용액에 담가 실온에서 1시간 가량 반응시켰다. 그후 다시 0.1M PB로 15분간 2회 수세하고 나서 30 mg의 3-3'-diaminobenzidine를 150ml의 0.1M PB에 녹인 용액에서 5분간 반응시킨 후 과산화수소를 0.005% 되게 첨가하여 갈색의 발색반응을 약 5분간 시행하였다. 반응이 끝난 조직들은 다시 0.1M PB로 여러차례 수세하고 hematoxylin으로 20초간 대조염색한 후 통상적인 방법에 따라 탈수와 투명화를 거친 후 permount로 봉입하여 광학현미경으로 관찰하였다.

4) 비장과 흉선의 T & B 림프구와 아세포의 변화

실험 16일째에 C57BL/6N 생쥐의 모든 군에서 T & B 림프구의 변화를 관찰하기 위하여 경추를 탈구시켜 비장 및 흉선을 적출한 후, 비장 및 흉선세포 부유액을 조제하고 1×10<sup>6</sup>cells/well에 PE conjugated-anti B220 및 FITC-anti Thy1 antibody와 PE-anti CD4/FITC-anti CD8 monoclonal antibody(1:30 dilution)로 이중 염색하여 4℃에서 30분간 반응시키고 laser flow cytometer (excitation: 488nm, emission: 525nm/FITC, 575nm/PE)를 이용하여 각각의 세포 중의 림프구의 아집단을 측정하였다<sup>28)</sup>.

4. 통계분석

모든 자료는 mean ± SE이며, 통계학적 유의성 검증은 student's t test에 의하여 검증하였다. P값은 P < 0.05만 유의성이 있는 것으로 인정하였다.

결 과

건조한 측백엽 acetone 추출물, 생측백엽 acetone 추출물 및 생측백엽 MeOH 추출물을 이용하여 제모제를 사용하여 제모한 C57BL/6N 생쥐의 피부에 약 3주간 도포한 후 발모효과를 육안, 광학현미경적 변화 및 비장과 흉선의 T & B 림프구와 아세포의 변화를 관찰하였다.

1. 육안적인 관찰 소견

1) 실험 10일째

측백엽 추출물들을 도포한 후 실험 16일째까지 육안적으로 관찰한 바 50% EtOH 용액을 피부에 도포한 대조군의 실험 10일째까지는 발모와 관련된 육안적인 변화를 관찰할 수 없었다. 그러나 11일째부터 목과 등부위의 피부가 회색의 반점형태로 미약하게 관찰된 경우가 4/8마리였으며 육안적인 변화를 관찰할 수 없는 경우가 4/8마리였다. 1% minoxidil을 피부에 도포한 실험 대조군의 7일째부터 1/8마리에서 등의 피부가 회색으로 변하기 시작하였으며 나머지 7/8마리에서는 육안적인 변화는 관찰할 수 없었다. 그러나 실험 10일째에는 1/8마리에서 전체적으로 발모가 일어나기 시작하였고 7/8마리에서는 전체적으로 등의 피부가

검게 변하였으나 육안적인 발모현상은 관찰할 수 없었다. 건조한 측백엽 acetone 추출물(측백엽-1), 생측백엽 acetone추출물(측백엽-2) 및 생측백엽 MeOH 추출물(측백엽-3)을 도포한 후 실험 10일째에 육안적으로 관찰한 바 측백엽-1군에서는 전체적으로 발모가 일어난 경우가 3/8마리 관찰되었고, 5/8마리에서는 등의 일부분에서만 발모현상을 관찰할 수 있었다. 측백엽-2군에서는 6/8마리에서 등 전체가 회색으로 변하면서 발모가 일어났으며 2/8마리에서는 등의 일부분에서만 약간 회색으로 변하면서 발모가 일어났다. 측백엽-3군에서는 6/8마리에서 전체적으로 발모가 일어났으며 2/8마리에서는 등의 일부분에서만 발모현상이 관찰되었다.

2) 실험 14일째

측백엽-1과 측백엽 2를 도포한 후 실험 14일째에 육안적으로 관찰한 바 50% 에탄올 용액을 피부에 도포한 대조군의 실험 14일째에는 3/8마리가 반점형태로 극히 일부분에서만 발모가 일어났으며, 5/8마리에서는 등쪽 피부 일부분에서만 회색 반점을 띄어 육안적인 발모현상은 관찰할 수 없었다. 1% minoxidil을 피부에 도포한 실험대조군의 실험 14일째에는 8/8마리에서 제모된 목과 등부위 피부영역 전체에서 발모현상을 관찰하였다. 측백엽-1을 도포한 후 실험 14일째에는 등 전체에 발모가 된 경우가 6/8마리 관찰되었고, 2/8마리에서는 등의 일부분에서만 발모현상을 관찰할 수 있었다. 측백엽-2를 도포한 후 실험 14일째에는 7/8마리에서 전체적으로 발모가 일어났으며 1/8마리에서는 등의 일부분을 제외하고는 모두 발모되었다. 측백엽-3을 도포한 후 실험 14일째에는 4/8마리에서 전체적으로 발모가 일어났으며 4/8마리에서는 등의 일부분에서만 발모되었다.

3) 실험 16일째

측백엽-1, 2, 3을 도포한 후 16일째에 육안적으로 관찰한 바 50% 에탄올 용액을 피부에 도포한 대조군의 실험 16일째에는 3/8마리에서 반점형태로 극히 일부분에서만 발모가 일어났으며, 나머지 5마리에서는 등쪽의 피부 일부분에서만 회색 반점을 띄어 육안적인 발모현상은 관찰할 수 없었다. 제모된 목과 등부위 피부영역 전체에 완전히 발모된 경우는 1예도 관찰할 수 없었으며, 전체적으로 제모된 피부영역의 약 5%정도의 발모율을 나타내었다(Fig. 1). 1% minoxidil을 피부에 도포한 실험대조군의 실험 16일째에는 8마리 전체에서 제모된 목과 등부위 피부영역 전체에서 약 100%의 발모현상을 관찰하였다(Fig. 2).



Fig. 1. Macroscopic observation after topical application of 1% vehicle as contro to the hair removal skin of C57BL/6N mice on day 16. Fig. 2. Macroscopic observation after topical application of 1% minoxidil to the hair removal skin of C57BL/6N mice on day 16.

Extensive hair growing activity was observed in 1% minoxidil group.

축백엽-1 도포군의 실험 16일째에는 등 전체에 발모가 된 경우가 6/8마리 관찰되었고 제모된 목과 등부위 피부영역의 약 70% 정도 발모되었다(Fig. 3). 축백엽-2 도포군의 실험 16일째에는 7/8마리에서 전체적으로 발모가 일어났으며 제모된 목과 등부위 피부영역의 약 90% 정도 발모되었다(Fig. 4). 축백엽-3 도포군의 실험 16일째에는 4/8마리에서 전체적으로 발모가 일어났으며 제모된 목과 등부위 피부영역의 약 60% 정도 발모되었다(Fig. 5).

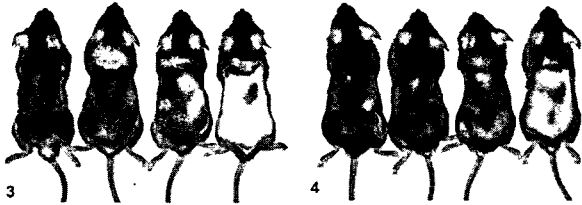


Fig. 3. Macroscopic observation after topical application of acetone extracts of dried *Biotae Orientalis* to the hair removal skin of C57BL/6N mice on day 16. Fig. 4. Macroscopic observation after topical application of acetone extracts of fresh *Biotae Orientalis* to the hair removal skin of C57BL/6N mice on day 16.

Extensive hair growing activity was observed in acetone extracts group of fresh *Biotae Orientalis*.

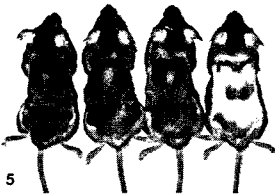


Fig. 5. Macroscopic observation after topical application of MeOH extracts of fresh *Biotae Orientalis* to the hair removal skin of C57BL/6N mice on day 16.

## 2. 일반적인 광학현미경적 소견

실험 10일째에 대조군(50% 에탄올), 실험대조군(1% minoxidil), 축백엽-1군, 축백엽-2군 및 축백엽-3군에서 가장 많이 발모된 개체 2마리의 조직절편을 제작하여 H&E 염색을 시행하여 관찰한 바 대조군에서의 성숙한 모낭의 수는 관찰할 수 없었으며 직경 1-2 $\mu$ m 정도의 작은 모낭이 진피층에서 형성되었으나, 아직 피하층까지는 자라지 못하였다. 피부의 평균 두께는 252.5 $\pm$ 14.5 $\mu$ m 이었다(Fig. 6). 실험대조군(1% minoxidil 도포군)에서의 성숙한 모낭의 수는 7 $\pm$ 1.2개 이었으며 여러단계의 발생중인 모낭의 수는 26 $\pm$ 4.4개가 진피층과 피하층에서 관찰되었다. 피부의 평균 두께는 483 $\pm$ 20.8 $\mu$ m 이었다.

축백엽-1군의 성숙한 모낭의 수는 5.6 $\pm$ 2.0개 이었고 여러단계의 발생중인 모낭들이 14.0 $\pm$ 3.4개가 피하층에서 관찰되었으며 성숙한 모낭은 피하층까지 성장하였다. 피부의 평균두께는 543.3 $\pm$ 35.4 $\mu$ m 이었다(Fig. 7).

축백엽-2군의 성숙한 모낭의 수는 4.12 $\pm$ 3.2개이었으며, 피부의 평균두께는 303.3 $\pm$ 15.0 $\mu$ m로 실험군 중에서 가장 얇았으나 모낭은 피하층까지 성장하였다(Fig. 8). 축백엽-3군의 미성숙한 모낭의 수는 5.8 $\pm$ 1.7개 이었으며 피부의 평균두께는 500 $\pm$ 27.3 $\mu$ m 이었다. 모낭은 피하층까지 성장하였다(Fig. 9).



Fig. 6. Longitudinal section of mice after topical application of vehicle(50% EtOH) as a control acetone extracts of dried *Biotae Orientalis* to the hair removal skin of C57BL/6N mice on day 10(H&E, skin of C57BL/6N mice on day 10(H&E, X100).

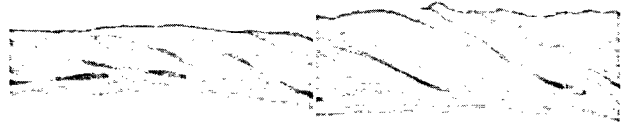


Fig. 8. Longitudinal section of mice after topical application of acetone extracts of fresh *Biotae Orientalis* to the hair removal skin of C57BL/6N mice on day 10(H&E, X100). Fig. 9. Longitudinal section of mice after topical application of MeOH extracts of fresh *Biotae Orientalis* to the hair removal skin of C57BL/6N mice on day 10(H&E, X100).

실험 14일째에 대조군에서의 성숙한 모낭의 수는 2 $\pm$ 0.4개 이었으며 발생중인 모낭들은 진피층에서만 관찰되었다. 피부의 평균 두께는 176.4 $\pm$ 15.1 $\mu$ m이었다. 실험대조군에서의 성숙한 모낭의 수는 9.2 $\pm$ 2.2개 이었으며 발생중인 모낭에서 피부를 뚫고 발모가 시작되었다. 피부의 평균 두께는 491.6 $\pm$ 16.2 $\mu$ m 이었다. 축백엽-1군의 성숙한 모낭의 수는 19.3 $\pm$ 4.1개 이었으며 여러 단계의 발생중인 성숙한 모낭들이 피하층에서 관찰되었고 피부를 뚫고 발모가 시작됨을 알 수 있었다. 피부의 평균두께는 471.6 $\pm$ 27.2 $\mu$ m 이었다. 축백엽-2군의 성숙한 모낭의 수는 5.6 $\pm$ 2.6개 이었으며 발생중인 모든 모낭에서 피부를 뚫고 발모가 진행되었다. 피부의 평균두께는 696.7 $\pm$ 15.6 $\mu$ m 이었다. 축백엽-3군의 성숙한 모낭의 수는 11.0 $\pm$ 1.8개 이었으며 발생중인 일부 모낭에서 피부를 뚫고 발모가 시작되었으며, 피부의 평균두께는 660 $\pm$ 32.4 $\mu$ m이었다.

## 3. 비만세포의 숫적 변화

실험 10일째와 14일째 비만세포의 숫적 변화를 관찰하기 위하여 toluidin blue 염색을 시행하였다. 10일째 대조군의 비만세포의 수(전체적인 비만세포/탈과립 된 비만세포의 수)는 11.6 $\pm$ 2.5/5.8 $\pm$ 1.5개였으며, 1% minoxidil을 도포한 실험대조군에서는 11.1 $\pm$ 3.1/3.4 $\pm$ 1.3개가 관찰되었다. 실험군인 축백엽-1군은 8.4 $\pm$ 1.7/ 1.0 $\pm$ 0.3개, 축백엽-2군은 8.8 $\pm$ 1.4/1.0 $\pm$ 0.3개, 그리고 축백엽-3군은 11.7 $\pm$ 2.3/ 1.5 $\pm$ 0.2개가 관찰되었다. 실험 14일째 대조군의 비만세포의 수(전체적인 비만세포/탈과립 된 비만세포의 수)는 5.5 $\pm$ 2.5/1.1 $\pm$ 0.6개였으며, 1% minoxidil을 도포한 실험대조군에서는 11.3 $\pm$ 2.4/1.3 $\pm$ 1.1개가 관찰되었다. 실험군인 축백엽-1군은

7.4±1.8/1.8±1.2개, 측백엽-2군은 6.9±1.8/1.6±0.3개 그리고 측백엽군은 7.9±1.7/1.6±0.2개가 관찰되었다.

4. 피부조직내 VEGF, PKC-α 및 SCF 에 대한 면역조직화학적 관찰조건

1) 혈관내피세포성장인자(VEGF)

혈관내피세포성장인자에 대한 면역반응은 대조군에서는 표피, bulge, stem cell, 입모근 및 진피의 유두에서 강한 면역반응을 나타내었고, 1% minoxidil을 도포한 실험대조군에서는 표피, stem cell, 생장기중의 모간 주위의 내, 외모근초 및 모구(hair bulb)에서 강한 면역반응을 나타내었다. 측백엽-1군에서는 전체적으로 미약한 반응을 보였으나 동피근에서는 강한 면역반응을 나타내었다. 측백엽-2군에서는 bulge, 내,외모근초 및 동피근에서 중등도의 면역반응을 나타내었고, 측백엽-3군에서는 표피, bulge, 내,외모근초 및 동피근에서 중등도의 면역반응을 나타내었다.

2) Protein kinase C-α(PKC-α)

PKC-α에 대한 면역반응은 대조군에서는 표피, bulge, stem cell, 입모근 및 진피의 유두에서 강한 면역반응을 나타내었고, 1% minoxidil을 도포한 실험대조군에서는 표피, stem cell, 생장기중의 모간 주위의 내, 외모근초 및 모구(hair bulb)에서 강한 면역반응을 나타내었다. 그러나 측백엽-1, 2, 3군에서는 bulge, 내,외모근초 및 동피근에서 미약한 면역반응을 나타내었다.

3) Stem cell factor(SCF)

SCF에 대한 면역반응은 대조군에서는 표피, bulge, stem cell 및 진피의 유두에서 미약한 면역반응을 나타내었고, 1% minoxidil을 도포한 실험대조군에서는 성장기 말기의 외모근초에서 강한 면역반응을 나타내었고, 그 외의 표피, stem cell, 생장기중의 모간 주위의 내, 외모근초 및 모구(hair bulb)에서는 중등도의 면역반응을 나타내었다. 측백엽-1, 2, 3군에서는 bulge와 내, 외모근초 및 동피근에서 중등도의 면역반응을 나타내었다.

5. 비장과 흉선의 T & B 림프구와 아세포의 변화

16일동안 각각의 측백엽 추출물을 피부에 도포한 군의 비장 세포 중 B림프구의 분포는 대조군에서는 21.8±2.0 % 이었고 1% minoxidil 도포군에서는 28.2±1.2%로서 대조군에 비하여 1% minoxidil 도포군이 유의성있게 증가하였다. 그러나 측백엽-1군과 측백엽-2군에서는 각각 20.1±2.1%와 20.8±2.8%로 대조군과 유사하였으나 측백엽-3군에서는 18.3±2.1%로 대조군보다 B 림프구의 수는 감소하였다. 비장세포 중 T림프구의 분포는 대조군에서는 12.6±1.0% 이었고 1% minoxidil 도포군에서는 16.8±1.2 %로서 대조군에 비하여 1% minoxidil 도포군이 유의성있게 증가하였다. 그러나 측백엽-1군과 측백엽-3군은 각각 11.2±0.56%와 13.0±1.9 %로 대조군과 유사하였으나 측백엽-2군에서는 19.9±1.2%로 대조군보다 증가하였다. 또한 비장내 T림프구중의 Th/Tc양성세포의 비율은 대조군이 7.5±0.8/5.3±0.4%, 1% minoxidil 도포군이 12.0±0.6/7.0±0.6%로서 대조군에 비하여 1% minoxidil 도포군이 유의성있게 증가하였다. 실험군인 측백엽-1군과 측백엽-2군에서는 대조군과 유사하였으나 측백엽-3군에서

도 대조군보다 유의성있게 증가하였다(Fig. 10).

흉선내 T 림프구의 아형, 즉 Th/Tc 림프구를 관찰한 바 대조군에서는 6.3±0.2/2.5±0.2%, 1% minoxidil 도포군에서는 7.7±0.4/2.6±0.4 % 로 대조군에 비하여 1% minoxidil 도포군에서 Th 림프구가 증가하였으며, 실험군인 측백엽-2군의 Th 림프구는 대조군과 유사하였으나 측백엽-1군과 측백엽-3군의 Th 림프구는 대조군에 비하여 증가하였다(Fig. 11).

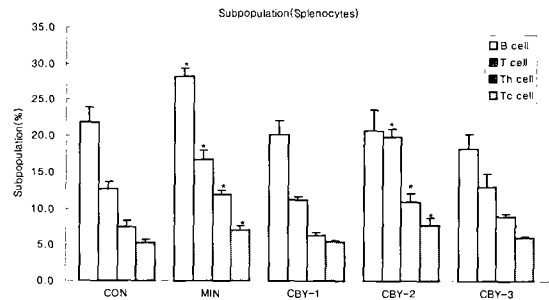


Fig. 10. The changes of subpopulations of splenocytes after topical application of vehicle as control(CON) and 1% minoxidil(MIN), acetone(CBY-1) extracts of dried *Biotae Orientalis*, acetone(CBY-2) and MeOH(CBY-3) extracts of fresh *Biotae Orientalis* in C57BL/6N for 16day.

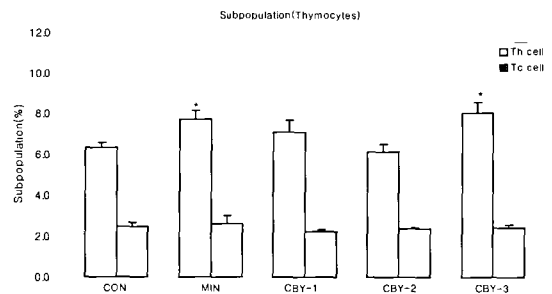


Fig. 11. The changes of subpopulations of thymocytes after topical application of vehicle as control(CON) and 1% minoxidil(MIN), acetone(CBY-1) extracts of dried *Biotae Orientalis*, acetone(CBY-2) and MeOH(CBY-3) extracts of fresh *Biotae Orientalis* in C57BL/6N for 16day.

고찰

모발은 동물에서는 몸을 보호하는 중요한 역할을 하나 사람에서는 머리나 일부 마찰부위를 제외하고는 대부분 퇴화된 피부 부속기관이다. 사람의 모발은 몸을 보호하는 작용이외에도 감각 기관이나 미용적인 면에서 더 중요한 기능을 하고있다.

최근에는 피부생물학이 발전함에 따라 모발의 미용적인 측면보다도 transgenic mice나 knockout mice를 통한 유전적인 기법의 활성화로 종래의 알지 못한 부분이 밝혀지고 있으므로 피부생물학의 핵심분야로 등장하고있다. 모발은 여러 종류의 세포를 포함하고 여러 층으로 되어 있으며 독특한 주기를 지니게 됨으로 생물학적으로 흥미있는 기관이므로 다양한 피부분야의 연

구에 관심을 갖고있다.

한의학에서 탈모는 털이 있는 부위의 모발이 빠지거나, 적어 지거나, 퇴화하거나, 취약성이 증가하는 것을 가리키며, 임상에서는 원형탈모(斑禿)와 지루성 탈모(脂溢性脫毛) 두 가지로 나눈다. 그중 원형탈모는 속칭 ‘鬼剃頭’라 하며, 과도한 정신적 긴장이나 누적된 육체 과로, 유전 등의 소인에 의하여, 두피의 모낭은 정상이나 두피의 모발이 갑자기 얼룩 모양으로 빠지는 경우를 말하며, 심하면 두발이 전부 빠질 수 있는데, 이를 ‘全禿’이라 하고, 더욱 심하면 전신의 모발이 모두 빠질 수 있으므로 ‘普禿’이라 한다. 그리고 지루성 탈모는 연령이나 유전, 피지의 과분비, 남성호르몬 민감성의 증가 또는 감소와 관련되는데, 청년시기에 시작하여 앞머리, 양머리, 뒷머리 순으로 진행되는 대머리(禿髮)를 가리킨다<sup>7)</sup>.

한의학에서 모발의 생장은 대부분 肝과 腎에 관련된다고 본다. 즉, 肝은 藏血하고, 모발은 血之餘라고하여, 모발의 영양은 血에서 기원한다고 설명하며, 腎은 藏精하고, 骨을 주관하며 髓를 生하고, 그 華는 모발에 있어서 모발은 腎의 外候가 되므로, 모발이 비록 血의 자양을 받지만, 그 생기의 근원은 腎의 精氣에 있다. 肝腎은 同源이고, 精血은 相生하여 精이 충분하면 血도 왕성해지고, 精이 줄어들면 血도 적어지므로, 이 두 가지는 생리 및 병리적으로 서로 영향을 미친다.

탈모의 病因病機에 대해 《中醫臨床大全》<sup>23)</sup>에는 血熱生風과 血瘀毛竅로, 《實用中醫結合診斷治療學》<sup>24)</sup>에는 血熱生風, 瘀血阻滯, 肝腎不足으로 분류하였다. 또 《素問·陰陽應象大論》<sup>25)</sup>에는 肺는 皮毛를 養生하고, 《素問·痿論》<sup>26)</sup>에는 肺는 五臟의 皮毛를 주재한다고 하여 皮毛를 肺와 연계하여 설명하였고, 《素問·五藏生成篇》<sup>27)</sup>에는 腎은 骨과 相合하고 腎精이 충실하면 모발이 융성하다고 하여 모발을 腎과 연계하여 설명하고 있다. 특정한 원인으로 모발의 成長週期別로 일어나는 脫毛를 분류하면 休止期性 脫毛는 남성형 탈모, 산후에 빠지는 탈모, 지루성 탈모 및 내분비질환에 의한 탈모를 하며 成長期性 脫毛는 圓形脫毛, 癩痕性脫毛 및 頭部白癬에 의한 脫毛를 말한다<sup>28)</sup>.

脫毛 및 發毛와 관련된 여러 가지 요인들은 매우 복잡 다양하기 때문에 정확한 기전을 밝히기가 어렵고 탈모관련 실험동물 모델을 만들기 어려워 탈모기전 규명과 脫毛治療劑를 개발하는데 어려움이 있었다. 본 연구에서는 제모제를 사용하여 털을 제거한 C57BL/6N 생쥐모델을 이용하여 측백엽을 시중에서 구입한 건조한 것, 생측백을 건조한 것과 건조하지 않은 것으로 나누어 acetone과 MeOH로 추출하여 C57BL/6N 생쥐 피부에 도포한 후 發毛效果를 육안적으로 관찰하고, 조직내 모낭과 비만세포의 숫적 변화 그리고 비장과 흉선내 림프구의 변화를 관찰하여 측백엽의 발모효과를 실험적으로 입증하고자 시도하였다.

본 실험에서 건조한 측백엽 acetone 추출물, 생측백엽 acetone추출물 및 메탄올추출물을 도포한 후 16일째에 육안적으로 관찰한 바 대조군의 실험 16일째에는 3/8마리에서 반점형태로 극히 일부분에서만 발모가 일어났으며, 나머지 5/8마리에서는 등쪽의 피부 일부분에서만 회색 반점을 띄어 육안적인 발모현상은 관찰 할 수 없었다. 제모된 목과 등부위 피부영역 전체에 완전히 발모된 경우는 1예도 관찰 할 수 없었으며, 전체적으로

제모된 피부영역의 약 5%정도의 발모율을 나타내었다. 1% minoxidil을 피부에 도포한 실험대조군의 실험 16일째에는 8마리 전체에서 제모된 목과 등부위 피부영역 전체에서 약 100%의 발모현상을 관찰하였다. 건조한 측백엽 acetone 추출물 도포군(측백엽-1)의 실험 16일째에는 등 전체에 발모가 된 경우가 6/8마리 관찰되었고 제모된 목과 등부위 피부영역의 약 70% 정도 발모되었다. 생측백엽 acetone추출물 도포군(측백엽-2)의 실험 16일째에는 7/8마리에서 전체적으로 발모가 일어났으며 제모된 목과 등부위 피부영역의 약 90% 정도 발모되었다. 측백엽 메탄올 추출물 도포군(측백엽-3)의 실험 16일째에는 4/8마리에서 전체적으로 발모가 일어났으며 제모된 목과 등부위 피부영역의 약 60% 정도 발모되었다.

측백엽과 모발과 관련된 임상적 연구로는 신선한 측백엽을 60% 알코올에 일주일 담구어 모발이 탈락하는 부위에 도포하면 치료효과가 관찰된다는 보고가 있었고<sup>29)</sup>, 葉坤熙는 側柏酊(신선한 측백의 가지와 잎 그리고 열매를 세절하여 65-70% 알코올에 7일 동안 담구어 여과액을 도포)을 이용하여 脂溢性皮炎, 早禿, 斑禿, 神經性禿髮, 老禿 등을 치료한다고 하였다<sup>30)</sup>.

측백엽의 화학적 성분으로는 thujene, fenchone, pinene 및 caryophyllene 등의 정유성분이 0.6~1% 정도 함유 되어 있으며 bitol, cedrole 및 cuparene 등의 sesquiterpene이 보고되었다<sup>31-33)</sup>. 또한 pinusolide, totarol 및 8β-hydroxy-3-oxopimiara-15-ene 등의 diterpen성분<sup>34)</sup>과 quercetin, quercitrin, myricetin, hinokiflavone 및 amentoflavone 등의 총 flavonoid 성분은<sup>35)</sup> 1.72%가 함유되었다고<sup>29)</sup> 보고된 바 있다.

한편 측백엽의 생리활성 성분 연구로는 항암 성분으로 deoxydopodophyllotoxine<sup>36)</sup> 과 PAF-antagonist로 pinusolide<sup>34,36)</sup> 등이 보고되어 있다. 약리작용에 관하여 항균작용<sup>37)</sup>, 기관지 평활근확장<sup>38)</sup> 및 혈소판 활성억제인자 기능<sup>39)</sup>이 있다고 하였다. 임상적 연구로는 측백엽이 궤양성질환, 백일해, 폐결핵 및 禿髮을 치료한다고 하였다<sup>29)</sup>.

側柏葉을 메탄올로 추출하여 항균활성을 관찰하면 그람양성균, 그람음성균 및 곰팡이균에 모두 항균력을 나타냈으며, 여러 가지 용매로 분획한 후 항균력을 관찰하면 크로로포름과 에틸아세테이트 분획층에서 강한 항균력을 나타낸다고 하였고, 특히 에틸아세테이트 분획층에서 그람양성균, 그람음성균 및 곰팡이균의 현저한 생육억제 효과가 나타났다고 하였다<sup>40)</sup>.

정상적인 세포의 성장과 분화에 필수적인 요소는 여러 가지 cytokine에 의하여 일어나며 털의 성장에 중요한 역할을 하는 cytokine 들에는 VEGF, PKC-α, SCF 등이 관여한다. 모낭과 모구의 진피유두에는 모낭의 줄기세포들이 존재하므로 많은 혈관과 신경들이 분포하고 최적의 성장환경을 만들어 주기위하여 다양한 cytokine을 분비한다. 털을 지배하는 혈관들은 털의 성장주기에 따라 변화하는데 생장기에서 최대로 분포하며, 퇴화기에는 대부분의 모세혈관이 붕괴되거나 사라진다. 털의 성장주기별 혈관 분포의 변화는 혈관재생에 관여하는 VEGF에 의하여 내피세포의 활성을 유도하거나 증식 및 이주에 관여하며 혈관재생에 필요한 matrix proteolysis와 관련된 protease 생산을 자극하고 혈관투과

성을 향진시키는데<sup>41)</sup>, 사람에게서 모낭의 외모근초의 각질세포에서 관찰된다고 하였다<sup>42)</sup>.

본 실험에서 제모 후 10일째의 혈관내피세포성장인자(VEGF)에 대한 면역반응은 대조군에서는 표피, bulge, stem cell, 입모근 및 진피의 유두에서 강한 면역반응을 나타내었고, 1% minoxidil을 도포한 실험대조군에서는 표피, stem cell, 성장기중의 모간 주위의 내, 외모근초 및 모구(hair bulb)에서 강한 면역반응을 나타내었다. 측백엽-1군에서는 전체적으로 미약한 반응을 보였으나 동피근에서는 강한 면역반응을 나타내었다. 측백엽-2군에서는 bulge와 내,외모근초 및 동피근에서 중등도의 면역반응을 나타내었고, 측백엽-3군에서는 표피, bulge 및 내,외모근초 및 동피근에서 중등도의 면역반응을 나타내었다. Kozłowska 등<sup>43)</sup>이 보고한 바에 의하면 성장중인 사람의 모낭에는 혈관 분포가 풍부하나 퇴행기의 사람모낭에서는 모세혈관이 파괴되어 사라진다는 보고와 같이 본 실험에서는 대조군에서는 성장기 초기에 있기 때문에 표피, bulge, stem cell, 입모근 및 진피의 유두에서 강한 면역반응을 나타내었으며, 측백엽-1, 2, 3군에서는 성장기 초기를 지나 성장기 말에서 퇴행기로 이행하는 단계에 있으므로 대조군에 비하여 미약하게 나타난 것으로 사료된다.

Protein kinase C- $\alpha$ (PKC- $\alpha$ )는 생쥐의 털성장에 중요한 역할을 하며, PKC활성인자, 털을 뽑거나 알리지 피부염과 같은 피부 자극시 털의 성장을 촉진하며 털의 생장기 중기와 말기에 피부 내 농도가 증가하며 퇴행기로 이행하면서 감소한다고 하였다. 이러한 cytokine의 증가는 일부 피부 melanogenesis의 조절을 통하여 모낭의 성장을 촉진시키며 털의 성장을 유지시킨다고 하였고, 주로 털의 외모근초의 각질세포에서 과발현 된다고 하였다<sup>44)</sup>.

PKC- $\alpha$ 에 대한 면역반응은 제모후 10일째에 대조군에서는 표피, bulge, stem cell, 입모근 및 진피의 유두에서 강한 면역반응을 나타내었고, 1% minoxidil을 도포한 실험대조군에서는 표피, stem cell, 성장기중의 모간 주위의 내, 외모근초 및 모구(hair bulb)에서 강한 면역반응을 나타내었다. 그러나 측백엽-1, 2, 3군에서는 bulge, 내,외모근초 및 동피근에서 미약한 면역반응을 나타내었다. Li 등<sup>44)</sup>은 퇴행기의 모낭이나 털을 뽑은 후 1일째에는 PKC- $\alpha$ 에 대한 면역반응은 나타나지 않는다고 하였으나 뽑은 후 10일과 17일째인 털의 성장주기의 성장기 중기와 퇴행기 초기에는 외모근초에 면역반응을 나타낸다고 하였다. 본실험에서는 대조군에서 PKC- $\alpha$ 에 대한 강한 면역반응을 보여 모낭이 성장기에 있다는 것을 암시하며, 측백엽 실험군에서는 PKC- $\alpha$ 에 대한 미약한 반응을 보임으로써 모낭이 빠르게 퇴행기로 이행하고 있음을 암시하고 있다. 이러한 실험결과는 측백엽추출물 도포군이 대조군에 비하여 털의 빠른 성장을 촉진시킨다는 것을 의미한다.

Stem cell factor(SCF)는 Kit-tyrosine kinase receptor(Kit)를 가진 피부의 mast cell과 melanocyte의 성숙과 증식을 조절하는 물질로서 상피에서 유래한 또는 mesenchymal-derived SCF에 반응을 한다. 이러한 인자들은 성장기 모낭에서 강한 면역반응을 나타내며, 주로 색소침착부위나 진피유두에 강한 양성반응을 나타낸다 하였고 털의 성장주기에 의존적으로 강하게 반응을 한다고 하였다<sup>45)</sup>.

본 실험의 stem cell factor에 대한 면역반응은 제모후 10일

째의 대조군에서는 표피, bulge, stem cell 및 진피의 유두에서 미약한 면역반응을 나타내었고, 1% minoxidil을 도포한 실험대조군에서는 성장기 말기의 외모근초에서 강한 면역반응을 나타내었고, 그 외의 표피, stem cell, 성장기중의 모간 주위의 내, 외모근초 및 모구(hair bulb)에서는 중등도의 면역반응을 나타내었다. 측백엽-1, 2, 3군에서는 bulge, 내,외모근초 및 동피근 등에서 중등도의 면역반응을 나타내었다. 본 실험의 결과는 대조군에 비하여 측백엽추출물 도포군에서 SCF의 면역반응의 강도가 강하게 나타냄으로써 모낭의 빠른 성장을 촉진할 것으로 사료되었다.

## 결 론

건조한 측백엽 acetone 추출물(측백엽-1), 생측백엽 acetone 추출물(측백엽-2) 및 메탄올 추출물(측백엽-3)을 이용하여 제모제를 사용하여 제모한 C57BL/6N 생쥐의 피부에 약 3주간 도포한 후 발모효과를 육안, 광학, 면역조직화학기법 및 비장과 흉선의 T & B 림프구와 아세포의 변화를 관찰한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

여러 가지 용매를 이용하여 추출한 측백엽 추출물을 도포한 후 실험 10일째에 육안적으로 관찰한 바 측백엽-1 도포군에서는 등 전체에 발모가 일어난 경우가 3/8마리 관찰되었고, 5/8마리에서는 등의 일부분에서만 발모현상을 관찰할 수 있었다. 측백엽-2 도포군에서는 6/8마리에서 등 전체가 회색으로 변하면서 발모가 일어났으며 2/8마리에서는 등의 일부분에서만 약간 회색으로 변하면서 발모되었다. 측백엽-3 도포군에서는 6/8마리에서 전체적으로 발모가 일어났으며 2/8마리에서는 등의 일부분에서만 발모되었다.

실험 14일째에 측백엽-1 도포군의 피부를 육안적으로 관찰한 바 등 전체에 발모가 된 경우가 6/8마리 관찰되었고, 2/8마리에서는 등의 일부분에서만 발모현상을 관찰할 수 있었다. 측백엽-2 도포군에서는 7/8마리에서 전체적으로 발모가 일어났으며 1/8마리에서는 등의 일부분을 제외하고는 모두 발모되었다. 측백엽-3 도포군에서는 4/8마리에서 전체적으로 발모가 일어났으며 4/8마리에서는 등의 일부분에서만 발모되었다.

실험 16일째에 측백엽-1을 도포한 후 육안적으로 관찰한 바 등 전체에 발모가 된 경우가 6/8마리 관찰되어 제모된 목과 등부위 피부영역의 약 70% 정도가 발모되었다. 측백엽-2 도포군에서는 7/8마리에서 전체적으로 발모가 일어났으며 제모된 목과 등부위 피부영역의 약 90% 정도 발모되었다. 측백엽-3 도포군에서는 4/8마리에서 전체적으로 발모가 일어나 제모된 목과 등부위 피부영역의 약 60% 정도 발모되었다.

조직학적 변화는 실험 14일째 대조군을 제외한 모든 실험군에서 피부를 뜯고 나오는 발모현상을 관찰할 수 있었으며, 비만세포의 숫자 변화는 모든 측백엽 도포군에서 감소하였으나 실험 14일째에는 큰 차이를 관찰할 수 없었다. 혈관내피세포성장인자와 PKC- $\alpha$ 에 대한 면역반응은 대조군에 비하여 측백엽 도포군에서 미약하였으며, stem cell factor에 대한 면역반응은 대조군에 비하여 측백엽 도포군에서 강한 면역반응을 나타내었다.

여러 가지 용매를 이용하여 추출한 측백엽추출물을 16일 동안 피부에 도포한 후 비장내 T림프구 중의 Th/Tc양성세포의 비

율은 실험군인 측백엽-1군과 측백엽-2군에서는 대조군과 유사하였으나 측백엽-3군에서는 대조군보다 유의성있게 증가하였다. 흉선내 T 림프구의 아형, 즉 Th/Tc 림프구를 관찰한 바 실험군인 측백엽-2군의 Th 림프구는 대조군과 유사하였으나 측백엽-1군과 측백엽-3군의 Th 림프구는 대조군에 비하여 증가하였다.

이상의 실험결과로 측백엽 추출물들은 털의 성장 촉진과 관련이 있음을 실험적으로 입증한 바 양모제로 이용될 수 있으리라 사료된다.

### 감사의 글

본 연구는 2004년도 학술진흥재단의 지원(KRF-2004-002-E00189)에 의하여 연구되었습니다.

### 참고문헌

1. Maguire, H.C., Hanno, R. Disease of the hair. In Dermatology. Moshella SL, Hurley HJ(eds), 2nd ed, Vol 2, Philadelphia, Saunders Co. pp 1374-1379, 1985.
2. Muller, H.K., Rook, A.J., Kubba, R. Immunohistology and autoantibody studies in alopecia areata. Br J Dermatol 102:609-610, 1980.
3. Bergfeld, W. Diffuse hair loss in women. Cutis 22:190-195, 1987.
4. Selmanowilz, V., Victor, S., Warburton, D., Orentreich, N. Fingerprints arches in alopecia areata. Arch Dermatol 110:570-571, 1974.
5. Friedman, P.S. Alopecia areata and auto-immunity. Br J Dermatol 105:153-157, 1981.
6. Toback, C., Ajkunar, S. The emotional disturbances underlying alopecia areata, alopecia totalis and trichotillomania. Child Psychiatry Hum Dev 10:114-117, 1979.
7. 李元文 張韋川. 名醫臨證經驗. 北京, 人民衛生出版社, p 572, 2001.
8. 秦漢琨. 脫髮證治. 中醫雜誌, 27(12):46, 1986.
9. 朱仁康. 脫髮證治. 中醫雜誌, 2(12):46, 1986.
10. 曾讓言. 辨證分型治療脫髮 64例的臨床體會, 江蘇中醫雜誌, 3(4):23-24, 1982.
11. 秦方章. 脫髮證治. 中醫雜誌, 27(12):43, 1986.
12. 홍석훈, 노석선. 모발탈락의 병인 및 치료법에 대한 문헌적 고찰. 외관과학회지, 9(1):43-65, 1996.
13. 임사비나, 최규동, 김수경. 탈모에 대한 동서의학적 고찰. 경산대학교 제한동의학술원 논문집, 4(1):699-710, 1999.
14. 송순기, 이명중. 안드로겐성 탈모증의 두피재활에 관한 문헌적 고찰. 한의정보학회지, 5(1):162-176, 1999.
15. 김소영, 김중호, 채병윤. 탈모에 응용되는 神應養真丹의 효능에 관한 실험적 연구. 외관과학회지, 4(1):43-58, 1991.
16. 노현찬, 노석선. 苦蔘추출물이 모발성장 촉진 및 면포억제에 미치는 영향. 대한안아비인후피부과학회지, 15(1):96-126, 2002.
17. 全國韓醫科大學共同教材編纂委員會編著. 本草學. 圖書出版

- 永林社, pp 440-441, 2004.
18. 李時珍. 校正本 本草綱目. 第22卷~第33卷, 醫聖堂, p 1915, 1993.
19. 서울대학교 天然物科學研究所 文獻情報學 研究室 編. 東洋醫藥科學大典. 第1 天然藥物, 修治(炮製), 학술연수관, p 422, 2003.
20. 鄧海濤, 潘朝霞. 養血生發湯配合柏葉生發酊治療斑禿46例療效觀察, 新中醫 36(5):46-47, 2004.
21. 劉碧. 老中醫斑禿經驗錄. 實用醫技雜誌 8(2):152, 2001.
22. Shortman, K., Backson, H. The differentiation of T lymphocytes. I. Proliferation kinetics and interrelationships of subpopulations of mouse thymus cells. Cell Immunol 12:230-246, 1974.
23. 楊思澍. 中醫臨床大全. 大星出版社, p 912, 1988.
24. 陳貴廷. 實用中醫結合診斷治療學. 一中社, p 1508, 1992.
25. 金達鎬. 黃帝內經注解補注素問. 醫聖堂, p 128, 2001.
26. 金達鎬. 黃帝內經注解補注素問. 醫聖堂, p 908, 2001.
27. 金達鎬. 黃帝內經注解補注素問. 醫聖堂, p 234, 2001.
28. 최근희 외 11인. 모발과학. 수문사, pp 138-140, 2001.
29. 中藥大辭典 編纂委員會. 完譯中藥大辭典. 鼎談, 第9卷, pp 4350-4354, 1997.
30. 葉坤照. 側柏酊治療禿發 160例小結. 中華醫學雜誌 53(8):459, 1973.
31. Tomita, B., Hirose, Y. Terpenoids XXIII. taxonomy of Cupressaceae. 2. sesqui-terpenes of Biota orientalis wood. Mokuzai Gakkaishi, 15:337-340, 1969.
32. Tomita, B., Hirose, Y., Nakatsuka, T. Terpenoids XVI. New constituents of Biota orientalis (Thuja orientalis). Tetrahedron Lett, 7:843-848, 1968.
33. Tomita, B., Hirose, Y., Nakatsuka, T. Terpenoids XIX. New constituents of Biota orientalis (Thuja orientalis). Mokuzai Gak-kaishi, 15:46, 1969.
34. Yang, H.O., Suh, D.Y., Han, B.H. Isolation and characterization of PAF receptor binding antagonists from Biota Orientalis. Planta Med, 61:37-40, 1995.
35. Andrew, P., Warren, R., Najma, H., Nizam, U., Khan, M.L., Rahman, W. Biflavonol pigments from Thuja orientalis (Cupressaceae). Phytochemistry, 9:1897-1898, 1970.
36. Kosuge, T., Yokota, M., Sugiyama, K., Saito, M., Iwata, Y., Nakura, M., Yamamoto, T. Studies on anticancer principles in Chinese Medicines. II. Cytotoxic principles in Biota orientalis (L.) Endl, and Kaempferia galanga L.. Chem Phann Bull, 33:5565-5567, 1985.
37. 劉愛如 等. 山東地區側柏葉止血和抑菌作用比較, 山東中醫學院學報, 19(1):47, 1995.
38. 唐春萍 等. 側柏葉乙酸乙酯提取物對豚鼠離體氣管平滑肌的作用, 中草藥, 30(4):278, 1999.
39. 史玉俊. 側柏葉中的抗血小板活性因子 pinusolidic酸, 中草藥, 29(11):790, 1998.
40. 오덕환. 측백엽과 석창포추출물의 항균학적 성질. 강원대학교 농업과학 연구소 논문집, 11:47-55, 2000.



41. Detmar, M. Molecular regulation of angiogenesis in the skin. *J Invest Dermatol*, 106:207-208, 1996.
42. Goldman, C.K., Tsai, J.C., Soroceanu, L., Gillespie, G.Y. Loss of vascular endothelial growth factor in human alopecia hair follicles. *J Invest Dermatol(Suppl)* 104:18-20, 1995.
43. Kozłowska, U., Blume-Peytavi, U., Kodelja, V., Sommer C., Goerdt, S., Majewski, S., Jabłonska, S., Orfanos, C.E. Expression of vascular endothelial growth factor(VEGF) in various compartments of the human hair follicle. *Arch Dermatol Res* 290:661-668, 1998.
44. Li, L.F., Guo, J., Gao, Z.F. Overexpression of skin protein kinase C-alpha in anagen hair follicles during induced growth of mouse hair. *Clin Exp Dermatol* 28:429-433, 2003.
45. Peters, E.M., Maurer, M., Botchkarev, V.A., Jensen, K., Welker, P., Scott, G.A., Paus, R. Kit is expressed by epithelial cells in vivo. *J Invest Dermatol* 121:976-984, 2003.