

감초 추출물의 항산화 효과에 의한 상처 치료 가능성 연구

이윤경¹ · 노석선¹ *

The Experimental Study of Glycyrrhiza uralensis on Wound Healing by Antioxidant Effect

Lee Yun Kyung¹ · Roh Seok Sun¹ *

¹Dept. of Oriental Internal Medicine, Graduate school of Korean Medicine, Daejeon University

Objectives : The purpose of this study is to evaluate the wound healing potential of Glycyrrhiza uralensis extract.

Methods : Free radical scavenging activity tests for DPPH, peroxyntirite (ONOO) and hydroxyl radical (\cdot OH) and total phenolic contents of Glycyrrhiza uralensis extract were conducted. Tube formation assay was performed using human umbilical vein endothelial cells (HUVECs)

Results : The results showed that Glycyrrhiza uralensis extract exerted inhibitory effects on ONOO and \cdot OH. Tube formation in HUVEC was increase in a dose dependent manner.

Conclusions : These results show the potential to promote the wound healing process by Glycyrrhiza uralensis extract.

Key Words : Glycyrrhiza uralensis, wound healing, ONOO, tube formation

I. 서 론

피부는 외부의 자극으로부터 신체를 보호하고, 수분손실 방지, 체온유지, 감염방지 등의 다양한 보호막 역할을 수행하며,^{1,2} 상처는 조직이 가지는 해부학적인 연속성이 상실된 상태를 의미한다. 여기서 조직은 주로 피부를 의미하고 피부는 우리 몸에서 가장 큰 장기이며 면역학적으로 일차적인 방어의 역할을 담당한다.³ 피부조직이 손상되면 염증반응기(inflammation phase), 증식기/유아조직형성기(proliferative/granulation

phase), 성숙/재구성기(maturation/remodeling phase)를 거쳐 복구된다.⁴ 그러므로 손상된 피부 조직이 복구되도록 신속한 치료가 필요하며 적절한 상처치료제를 이용한 상처치료가 필수적이다.

활성산소(free radicals)는 피부세포 손상을 주도하며, 항산화 방어체계를 파괴함으로써 산화제와 항산화제 사이의 균형을 산화상태 쪽으로 기울게 한다. 이러한 생체내의 산화상태는 피부의 손상뿐만 아니라 외형적으로 나타나는 피부의 노화에도 큰 영향을 주기 때문에 피부노화에 관한 연구에서 활성산소에 대한 연구가 주목을 받고 있다.⁵

피부과적 관점에서 피부조직의 항산화 방어능이 낮으면 상처가 늦게 아물고, 그와 반대로 인체

* Corresponding author : Roh Seok Sun, Dept. of Oriental Internal Medicine, Graduate school of Korean Medicine, Daejeon University, Daejeon 300-716, Korea
E-mail : r:ssdr@hanmail.net ·Tel : 82-42-229-6815
투고일 : 2016년07월08일 수정일 : 2016년07월22일
게재일 : 2016년07월28일

항산화능이 높은 환자는 상처가 빨리 낫는다고 알려져 있으며, 아토피 피부질환 환자에서는 항산화 방어능이 건강인에 비해 낮다고 연구되어 있다.⁶ 이처럼 피부과 영역에서의 활성산소를 억제하는 항산화 효과에 대한 연구는 상처의 회복 및 피부질환의 치료에 매우 가치가 있는 연구방향으로 주목받아 왔다.

신생혈관의 생성은 이미 존재하는 혈관으로부터 미세혈관이 생성되는 것을 의미하며 체내에서 생성되는 화합물의 통제를 받아 새로운 혈관이 만들어지며, 예를 들어 부상으로 조직 손상이 있을 경우 자극에 의해 손상된 혈관의 보수작업이나 새로운 혈관생성이 일어나게 된다.⁷ 혈관 형성은 단순한 혈관내피세포의 성장 뿐 아니라 내피세포의 기저막(basement membrane) 침투, 이동(migration)과 분화 그리고 모세혈관 형성 등 다양하고 복잡한 일련의 과정이 필요하다.⁸ 혈관형성과정을 조절하는 많은 촉진 인자와 억제 인자들이 보고되어있으며, 신생혈관 형성을 위해서는 조직 분해효소의 활성화도 필요하다.⁹

피부 손상의 치료를 위해서 사용되고 있는 천연물소재로는 병풀(*Centella asiatica*)의 주요 성분인 asiaticoside가 함유된 마데카솔 피부 연고제 그리고 부작용을 줄이면서 창상치유를 촉진시키는 프로폴리스 등의 천연소재 물질이 함유된 젤, 연고제제가 사용되고 있다.¹⁰

감초(*Glycyrrhiza uralensis*)은 콩과에 속하는 여러해살이풀로 중국 북동부와 시베리아, 몽골, 중국 북부 등에 분포한다. 선행 연구에 의하면 감초는 항산화 작용, 해독 작용, 항염증 작용, 항암 작용, 항당뇨, 혈당과 복부지방 감소 등 질병 예방과 치료에 효과가 있다고 보고하고 있다.¹¹⁻¹³

본 연구에서는 피부과적 관점에서 감초 추출물의 항산화 작용을 활용한 피부노화 및 상처 치료제의 가능성을 검토하였다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1) 세포

실험에 사용된 혈관 내피세포(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)는 한국 세포주 은행(Seoul National University, Seoul, Korea)에서 구입하였다.

2) 약재

본 실험에서 사용한 감초는 (주)옴니허브(Kyungbuk, Korea)로 부터 구입하였다. 감초 100g에 10배의 증류수를 가하여 2시간씩 2회 반복하여 환류냉각 추출한 후 감압여과(Whatman No. 2)하고, -60°C 이하에서 동결건조 하였다 (Ilshin, Korea). 동결 건조 후, 시료는 -20°C 에 보관 후 실험 시 용매에 녹여 사용하였다.

3) 시약

Dihydrorhodamine 123(DHR 123)과 peroxynitrite는 생리활성 실험을 위하여 각각 Molecular Probes (Eugene, OR, USA)와 Cayman Chemical Co. (Ann Arbor, MI, USA)로부터 구입하여 사용하였다. 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-kiphenyl-tetrazilium bromide (MTT), tris-HCl, KCl, MgCl_2 , Dubecco's modified Eagle's medium (DMEM) 배양액, dimethyl

sulfoxide (DMSO), Dulbecco's phosphate buffered saline (D-PBS), streptomycin, 우태아혈청 (fetal bovine serum, FBS)는 Sigma사 (St, Louis, MO. USA) 제품을 사용하였다. 기타 일반 시약은 특급 시약을 사용하였다.

4) 기기

본 실험에서는 한일분쇄기 (FM-700SS, Yeongdeungpo, Korea), 환류추출기 (heating mantle, MS-DM 609/20 L, PK Lab, Korea), 열탕추출기 (DWT-1800T, 대웅, Kangnam, Korea), 동결건조기 (PF-10/ALPHA 1-2LD, Germany), CO₂ 배양기 (Thermo scientific Co., USA), ELISA microplate reader (Molecular Devices, Sunnyvale CA, USA) 등을 사용하였다.

2. 방법

1) 시료추출

실험에 사용된 시료 추출을 위한 용매는 에탄올을 사용하였다. 에탄올 추출은 감초 건조 분말 시료 20 g에 에탄올 200 mL를 첨가하여 상온에서 120 rpm의 진탕기로 24시간씩 3회 추출한 후 여과지(No. 41, Whatman, Maidstone, England)로 잔재물을 제거한 후 rotary vacuum evaporator(EYELA, Tokyo, Japan)로 농축하고 동결건조 하였다.

3. In vitro

1) 세포 배양

혈관 내피세포(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)는 EGM-2를 사용하

여 37°C, 5% CO₂ 조건에서 배양하였다.

2) 항산화 효능 측정

(1) DPPH radical 소거능 측정

Free radical 소거 활성 시험은 안정한 자유라디칼인 DPPH를 사용하는 방법이다. 각 추출물은 최종 농도가 10, 15, 20, 30 µg/ml의 농도로 될 수 있게 희석시켰으며, 에탄올에 용해시킨 0.2 mM의 DPPH 용액 150 µl와 감초 추출물을 각각 100 µl씩 혼합하여 37°C에서 30분간 반응시켰다. 반응 후 517 nm에서 흡광도를 측정하였다. 시료액의 대조군은 증류수를 넣었으며, DPPH 용액의 대조군으로써는 에탄올을 넣어 보정값을 얻었다. 양성대조군으로 항산화 효능이 잘 알려진 녹차추출물을 사용하였다.¹⁴ DPPH 자유라디칼 소거율은 아래의 식에 따라 계산하였다.

$$\% \text{ inhibition} =$$

$$\frac{\{(Abs_{\text{control}} - Abs_{\text{sample}})\}}{(Abs_{\text{control}})} \times 100$$

(2) 총 phenol 함량 측정

감초 추출물의 phenol 함량은 문헌의 방법을 응용하여 측정하였다.¹⁵ 추출 시료용액 1 ml에 50% Folin-Ciocalteu's phenol reagent 0.5 ml를 가하여 실온에서 3분간 반응시켰다. 반응용액에 Na₂CO₃ 포화용액 1 mL와 7.5 ml 증류수를 차례로 혼합하여 30분간 정치시킨 뒤, 12,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 상청액을 취해 760 nm에서 흡광도를 측정하였다. 총 phenol 함량은 gallic acid를 표준물질로 이용하여 작성한 검량선에 따라 함량을 구하였으며 측정단위로는 gallic acid equivalent (GAE)/g을 사용하였다.

(3) Peroxynitrite (ONOO) 소거 활성

ONOO 소거활성을 측정하기 위하여 Kooy의 방법에 준하여 수행하였다.¹⁶ 이 방법은 peroxynitrite 존재 하에 비형광성의 DHR123으로부터 생성되는 강한 형광성의 rhodamine 123을 monitoring하는 방법이다. Rhodamine buffer (pH 7.4) 용액은 50 mM sodium phosphate dibasic, 50 mM sodium phosphate monobasic, 90 mM sodium chloride, 5 mM potassium chloride, and 100 μ M DTPA 용액이다. 마지막 DHR 123 농도는 5 μ M이었다. 이 완충액은 사용 직전에 조제하여 병상에 보관하면서 사용하였다. 감초 추출물은 10% DMSO에 녹여 검액으로 하였다. 0.2N sodium hydroxide에 용해된 peroxynitrite (10 μ M)을 첨가한 후 5분 지나서 마지막 형광 강도를 측정하였다. 바탕 값(background)를 측정하기 위하여 같은 방법으로 peroxynitrite 용액의 첨가 없이 마지막 형광 강도를 측정하였다. 산화된 DHR 123의 형광강도는 microplate fluorescence reader FL 500 (Bio-Tek Instruments Inc., Winooski, VT, USA)를 이용하여 각각 480 nm와 530 nm의 excitation과 emission에서 측정하였다. Peroxynitrite 소거활성은 DHR 123 산화의 검출을 통하여 마지막 형광 값에서 배경 형광 값을 빼서 산출하였다.

(4) Hydroxyl radical (\cdot OH) 소거 활성

Electron spin resonance (ESR)을 이용한 hydroxyl 라디칼 소거능 측정 농도별 시료 0.2 mL에 0.3 M의 DMPO(5,5-dimethyl-1-pyrroline N-oxide)

0.2 mL, 10 mM의 FeSO₄ 0.2 mL 및 10 mM의 H₂O₂ 0.2 mL를 차례로 첨가한 후, 10초간 강하게 교반한 다음, 반응 혼합물을 capillary tube로 옮겨 ESR spectrometer에서 hydroxyl 라디칼 발생량을 측정하였다.¹⁷ 이때 측정 조건은 central field: 3475 G, modulation frequency: 100 kHz, modulation amplitude: 2 G, microwave power: 1 mW, gain: 6.3 \times 10⁵, 온도: 298 K였다.

3) 세포독성 시험

시료의 세포 독성을 확인하고자 MTT assay를 실시하였다. 96-well plate에 배양된 HUVEC과 세포에 시료를 농도별(6.25, 12.5, 25, 50, 100, 200 μ g/ml)로 처리하고 24시간 배양한 후 MTT 용액을 10 μ L 씩 각 well에 첨가한 후, 추가로 1시간 동안 반응시켰다. Microplate reader를 사용하여 450 nm에서의 흡광도를 측정하고 대조군과의 비교를 통해 상대적인 세포생존율 (% of control)을 계산하였다.

4) Tube formation

96-well plated의 각 well에 60 μ L의 10 mg/mL matrigel을 넣어 굳힌 후, 50 μ L의 배지에 감초를 농도별로 첨가하고 배양한 HUVEC을 trypsin-EDTA로 분리하여 배지로 세척한 후 같은 배지로 3 x 10⁵ cell/mL이 되도록 현탁한 후, 각 well에 50 μ L씩 넣고 24시간 동안 배양하였다. 배양 후 현미경으로 사진을 찍어 혈관이 생성된 길이를 ImageJ를 사용하여 측정하였다.

5) 통계처리

모든 측정 결과는 평균 (mean)과 표준편차 (standard deviation; SD)로 나타내었다. 각 실험군 간의 차이는 Micro Office Excel의 student's t-test를 사용하여 통계학적 분석을 수행하였으며, *p*값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

III. 실험결과

1. 항산화 효능에 미치는 영향

(1) DPPH radical 소거능에 미치는 영향

감초 추출물의 DPPH 소거율을 측정한 결과, 30 µg/ml의 고농도에서도 아무런 소거활성을 보이지 않았다. 그러나 양성대조군인 녹차추출물에서는 IC50 값은 21.6 µg/ml으로 나타나 농도 의존적으로 라디칼 소거능이 증가함을 보였다(Fig. 1).

(2) 총 phenol 함량

감초 추출물에 존재하는 총 phenol 함량을

gallic acid를 표준물질로 하여 측정한 결과, Table 1과 같이 phenol 함량이 75.2±0.1 mg/g으로 나타났다.

Table 1. 감초추출물의 총 phenol함량 분석 결과

	GAE (mg gallic acid/g sample extract)
Glycyrrhiza uralensis	75.2 ± 0.1
Green tea	225.5 ± 0.1

(3) Peroxynitrite 소거활성의 결과는 Figure 2에 나타내었다. 감초 추출물은 그 IC50 값이 6.7±0.3 µg/ml의 값을 보여 그 활성이 비교적 강함을 보여주었다. 한편 대조약물로 사용된 녹차 추출물의 그 IC50 값은 1.6±0.5 µg/ml으로 나타났다.

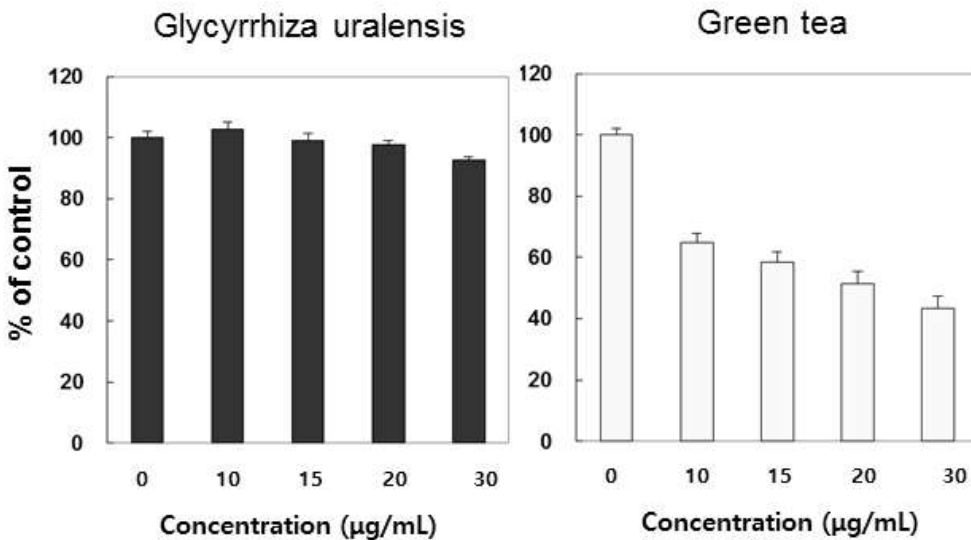


Fig. 1. 감초추출물의 DPPH 라디칼 소거능 실험 결과

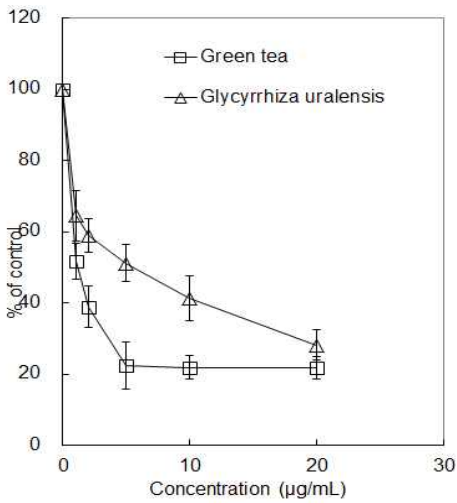


Fig. 2. 감초추출물의 ONOO 소거능 실험 결과

(4) ·OH 라디칼의 측정 결과는 Figure 3과 같이 감초 추출물은 IC50 값은 0.5% 이상으로 녹차 추출물(0.44±0.02 %)보다는 약한 ·OH 라디칼 소거 활성을 나타내었다.

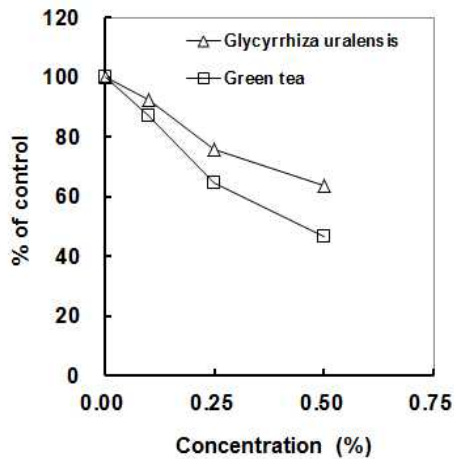


Fig. 3. 감초추출물의 ·OH 소거능 실험 결과

2. 감초추출물에 대한 세포독성효과

감초추출물의 세포독성을 알아보기 위하여 MTT assay를 실시하였다 (Fig. 4). HUVEC에

감초 추출물을 6.25, 12.5, 25, 50, 100, 200 µg/ml 농도로 처리하여 24시간 후 세포생존율을 측정된 결과, 모든 농도에서 대조군과 비교하였을 때 독성이 없는 것으로 나타났다.

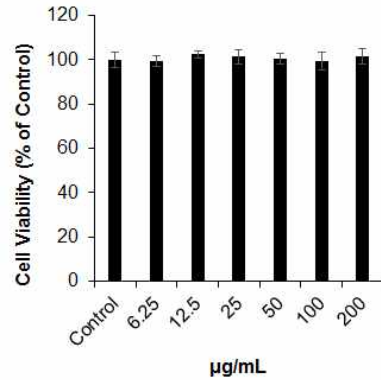


Fig. 4. HUVEC에서 감초추출물의 세포독성 효과

3. 감초추출물의 혈관 신생 효과

감초추출물의 혈관 신생 효과를 알아보기 위해 tube formation을 실시하였다 (Fig. 5). 독성이 없는 농도인 6.25과 12.5 µg/ml를 처리하여 24시간 후 혈관 신생 효과를 확인한 결과 증가하는 경향을 보였다.

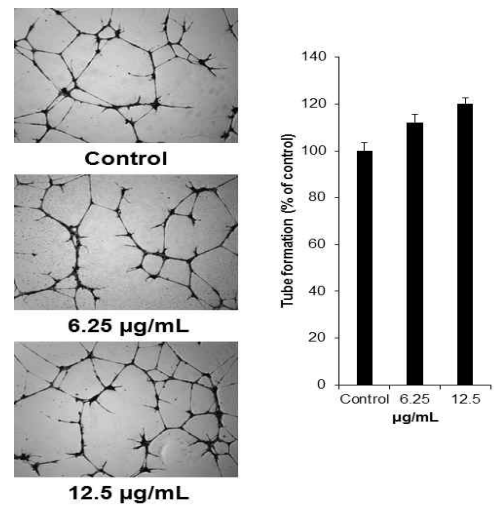


Fig. 5. 감초추출물의 혈관 신생 효과

IV. 고 찰

산화적 손상에 대한 조직 복구와 상처 치유를 목적으로 많은 치료제가 개발되고 있으며, 기존 의약품의 부작용을 줄이면서 상처치유를 촉진시키는 천연물 치료제의 개발이 활발히 진행 중이다.¹⁸

활성산소는 활성형의 산소로서 반응성이 매우 높은 물질이며 상처를 포함한 발열, 통증, 부기 등의 염증반응의 주범으로 작용하며, 따라서 염증 반응을 경감시키고 치료효과를 증가시키기 위해서는 활성산소를 효과적으로 제거하는 것이 바람직하다.^{5,16}

활성산소가 피부를 비롯한 인체 조직을 공격하는 방법으로는 생성된 free radical이 또 다른 새로운 free radical을 만드는 식의 연쇄반응을 통해 파괴력이 큰 동시다발성의 공격방식으로 세포 기능이나 세포구조를 완전히 파괴시키는 경우가 대부분이다. 따라서 과잉 형성되는 경우 이를 효과적으로 제거하는 것이 2차적인 손상을 막는 방법이 된다.⁵

본 연구에서는 감초의 상처치료 효능을 실험적으로 평가하기 위해, 우선 항산화 효능을 측정하였다. 양성대조군으로 항산화 효능과 혈관신생 작용을 통한 상처치료 개선 효능이 잘 알려진 녹차추출물을 사용하였다.¹⁴ 그 결과, 감초 추출물의 항산화 기전은 전자공여능이나 페놀성 물질에 의한 직접적인 산화스트레스의 억제보다는 superoxide와 nitric oxide의 연쇄반응으로 생성되는 ONOO와 같은 활성 질소종(reactive nitrogen species, RNS)이나 산소의 동위원소로 강력한 산화력을 가진 ·OH와 같은 산화스트레스에 대하여 저해 효과를 나타내었다.

피부과 영역에서 살펴볼 때 피부표면에 상처가 나면 세포의 막이 공기에 노출되고 자극으로 인하여 산소가 활성산소로 변화하고, 불포화지방산과 결합해서 과산화지질이 만들어지면 조직이나 세포에 해롭게 작용하면서 상처 자리와 손상부분을 폐색시켜 치유를 방해함으로 상처가 빨리 낫지 못하고 지속적으로 오래가게 된다.^{4,12} 난치성 질환인 아토피에 있어서도 활성산소가 아토피성 피부염 환자의 피부 또는 체내의 불포화지방산과 결합하여 과산화지질을 형성하면 보습을 맡고 있는 피부 최상층부의 각층을 이루는 피부의 보습 기능을 빼앗아 보습 기능이 저하되어 피부염을 더욱 악화시키게 된다. 또한 상처의 회복이 지연되거나 중증 아토피 환자에 있어 항산화 방어능에서 중요한 역할을 하는 superoxide dismutase(SOD)의 유도능이 건강인에 비해 매우 낮다고 보고되어 있다.⁶

상처치유는 손상에 대한 조직의 반응으로 주화성, 세포분화 및 증식, 기질 단백질의 합성, 혈관신생, 그리고 상처의 복원 등을 거치는 복잡한 생물학적 과정을 통해 조직을 재생하는 일련의 과정을 거친다.¹⁹ 상처 치유의 과정은 크게 inflammation, granulation proliferation, remodeling의 3단계를 거치면서 일어난다. 각각의 단계에서 여러 복잡한 인자들이 영향을 미치며, 각 단계는 다음의 단계를 준비하는 과정으로써 어떠한 인자에 의해 상처 치유 과정이 억제된다면 다음 단계 역시 방해받게 된다.^{20,21} 따라서 우리는 상처치유 과정에서 중요한 역할을 하는 혈관신생 과정에서 감초 추출물의 효과를 알아보았다. 그 결과, 감초 추출물은 혈관내피세포에서의 혈관신생을 촉진시키는 것으로 나타났다.

이상의 결과와 같이 감초추출물은 다양한 산화 스트레스 중에서도 free radical 연쇄반응에 의해 생성되는 ONOO와 ·OH에 대하여 저해작용을 하며 혈관신생을 촉진하여 상처치료에 유익한 효과를 발휘 할 것으로 기대된다. 이처럼 피부과 영역에서 활성산소를 억제하는 항산화 약제에 대한 연구는 상처의 회복 및 피부노화 억제에 매우 가치가 있는 연구의 한 방향이 될 수 있을 것으로 생각된다.

V. 결 론

감초추출물의 상처치료 효과를 관찰하기 위하여 DPPH radical 소거능, 총페놀 함량, ONOO, ·OH 생성 저해능을 측정하는 실험을 하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 감초 추출물의 총페놀 함량을 측정하는 실험을 한 결과, 75.2 ± 0.1 mg/g으로 나타났다.
2. 감초 추출물이 ONOO 생성을 저해하는 효능을 측정하는 실험을 한 결과, 유의성 있는 생성 저해 효능이 나타났다.
3. 감초 추출물이 ·OH 생성을 저해하는 효능을 측정하는 실험을 한 결과, 다소 저해하는 것으로 나타났다.
4. 감초 추출물이 혈관내피세포에서의 혈관신생 효과를 확인한 결과, 촉진시키는 것으로 나타났다.

이상의 결과와 같이 감초추출물은 활성 질소종인 ONOO와 ·OH에 대하여 저해작용을 하며 혈관신생을 촉진하여 상처치료에 유익한 효과를 발휘 할 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Elias P. M. The skin barrier as an innate immune element. *Semin, Immunopathol.*, 29(1):3-14, 1997.
2. Pivarsci A., Nagy I., Kemeny L. Innate immunity in the skin: how keratinocytes fight against pathogens, *Curr. Immunol. Rev.*, 1(1):24-42, 2005.
3. Rittié L. Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals, *J Cell Commun. Signal.*, 10(2):103-120, 2016.
4. Wilson M. S., Wynn T. A. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation, *Mucosal Immunol.*, 2(2):103-121, 2009.
5. 홍재기. 활성산소에 의한 피부노화와 항산화 비타민의 효능에 대한 이론적 고찰, *대한피부미용학회지*, 7(2):51-62, 2009.
6. 최관호, 서형식. 顛倒散의 항산화 효과에 관한 실험적 연구. *대한약침학회지*, 11(1):143-147, 2008.
7. Kirsner R. S., Eaglstein W.H. The wound healing process. *Dermatol. Clin.*, 11:629-640, 1993.
8. Hell E., Lawrence J. C. The initiation of epidermal wound healing in cuts and burns. *Br. J. Exp. Pathol.*, 60:171-179, 1979.
9. Li J., Chen J., Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin. Dermatol.*, 25:9-18, 2007.
10. Blonska M., Bronikowska J., Pietsz G., Czuba Z. P., Scheller S., Krol W. Effects of ethanol extract of propolis (EEP) and its flavones on inducible gene expression in J774A.1 macrophages, *J. Ethnopharmacol.*, 91: 25-30, 2004.

11. Mae T., Kishida H., Nishiyama T., Tsukagawa M., Konishi E., Kuroda M., Mimaki Y., Sashida Y., Takahashi K., Kawada T., Nakagawa K., Kitahara M. A licorice ethanolic extract with peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligand-binding activity affects diabetes in KK-Ay mice, abdominal obesity in diet-induced obese C57BL mice and hypertension in spontaneously hypertensive rats, *J Nutr.*, 133(11):3369-3377, 2003.
12. Nakagawa K., Kishida H., Arai N., Nishiyama T., Mae T. Licorice flavonoids suppress abdominal fat accumulation and increase in blood glucose level in obese diabetic KK-A(y) mice, *Biol Pharm Bull.*, 27(11): 1775-1778, 2004.
13. 정현령, 나종현, 김판수, 류형수, 강호을. 감초탕 섭취가 고강도 저항성 운동 후 근 부상, 혈중 코티졸, 테스토스테론 및 인슐린 민감도에 미치는 영향, *대한본초학회지*, 30(2):37-42, 2015.
14. Hajiaghaalipour F., Kanthimathi M. S., Abdulla M. A., Sanusi J. The effect of *Camellia sinensis* on wound healing potential in an animal model. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2013:386734, 2013.
15. 조영수, 김정기. 식물에 존재하는 페놀산류를 급여한 흰쥐 혈청콜레스테롤 농도, *한국식품과학회지*, 22(7):824-827, 1990.
16. 누그로호 아궁, 장석우, 김원배, 이강노, 최재수, 박희준. 상추 7품종의 Quinic Acid 유도체 분석 및 Peroxynitrite 소거효과, *생약학회지*, 40(4):376-381, 2009.
17. 김연숙, 이승재, 황진우, 김이화, 박표잠, 정재현. 왕귀뚱나무잎 추출물의 항산화 활성, *한국식품영양과학회지*, 40(12):1642-1647, 2011.
18. 김진, 김만중, 이기영. 경피전달을 위한 커큐민 젤의 창상치유효과, *Polymer(Korea)*, 37(3):387-392, 2013.
19. Steed D. L. Modifying the wound healing response with exogenous growth factors, *Clin. Plast Surg.*, 25(3):397-405, 1998.
20. Kagan H. M. Intra- and extracellular enzymes of collagen biosynthesis as biological and chemical targets in the control of fibrosis, *Acta Trop.*, 77(1):147-152, 2000.
21. Schaffer C. J., Nanney L. B. Cell biology of wound healing, *Int. Rev. Cytol.*, 169:151-181, 1996.