

# In vitro 실험법에 의한 천연물 중의 UVA 광독성 억제제 검색

김 현 진, 김 봉 희\*<sup>1</sup>

한국화학 연구원 부설 안전성평가연구소,  
<sup>1</sup>충남대학교 약학대학

## In vitro Screening of UVA Phototoxicity Inhibitors using the Natural Products

Hyun-Jin Kim and Bong-Hee Kim\*<sup>1</sup>

Korea Institute of Toxicology, KRICT, P.O. Box 107, Yusong-ku, Taejeon 305-606, Korea.  
<sup>1</sup>College of Pharmacy, Chungnam National University Taejeon, Korea

### ABSTRACT

The phototoxicity inhibitory activity of 15 natural products having antiinflammatory effect was screened by three *in vitro* methods: yeast growth inhibition test with *Candida albicans*, RBC photohemolysis and MTT assay. We induced phototoxic reaction by irradiating UVA (365 nm) on chlorpromazine (CPZ) that has been widely documented as phototoxic agent in clinical and experimental studies and then observed the effects of the natural products after treating them with CPZ. In yeast growth inhibition test, *X. stramonium* showed the inhibitory effect on the UVA phototoxicity and *E. officinalis*, Yeast, *P. suffruticosa* showed phototoxicity inhibitory effect in that their % hemolysis compared with control were  $36.14 \pm 2.69$ ,  $42.82 \pm 1.35$ ,  $36.41 \pm 0.48$  on UVA. In MTT assay, all tested natural products increased cell viability compared with the control.

**Key words :** UVA phototoxicity inhibitors, Natural products, Yeast growth inhibition, RBC photohemolysis, MTT assay, Chlorpromazine

### 서 론

오늘날 생활의 여유가 생김에 따라 야외 레저활동에 대한 일반의 요구가 증가됨과 동시에 환경 오염 물질이나 프레온 가스로 대표되는 halogenated hydrocarbon류 등에 의한 오존층의 파괴에 기인한 자외선량의 증가로 인해 자외선의 폐해는 자못 심각한 상태에 이르렀으므로 화학물질에 대한 광독성 및 광알러지에 대한 학자 및 일반인의 관심

이 증가하고 있는 추세이다(Edward *et al.*, 1994; Kerr & Wardle, 1994). 또한 한반도 상공의 오존 감소 추세는 지난 10년 동안 오존 전량의 4% 가량 감소한 것으로 나타났으며(조희구 등, 1994) 이에 의한 피부암의 유해도가 증가된다고 보고되었다(Shin *et al.*, 1996).

독성과 관련된 자외선은 UV-A (320~400 nm), UV-B (280~320 nm), UV-C (220~280 nm)의 3부분으로 나뉘는데(Woodcock & Magnus, 1976), 이중 UV-C는 성층권에 존재하는 오존층에 흡수되어 지구에 거의 도달되지 않으며, UV-A, UV-B만이 지표에 도달되어 피부에 영향을 미친다. UV-A

\* To whom correspondence should be addressed.

Tel: 042-821-5935, E-mail: bhkimnh@cnu.ac.kr

는 직접 또는 간접으로 색소 침착 등에 영향을 미치고, 진피의 유두층, 망상층까지 영향을 미쳐 탄력섬유(elastin)와 콜라겐(collagen)의 붕괴에 의한 탄력 감소, 조기 노화, 모세혈관의 확장 및 파괴 등을 일으키고, UV-B는 지표에 도달하는 태양광선의 에너지 중 1.5%에 불과하며 일광 화상(Donald *et al.*, 1987), 피부암, 피부 노화 등 생물학적 변화를 초래하는 주된 원인이 되지만 세포 파괴작용은 거의 없는 것으로 알려져 있다. 이와 같은 광독성 반응을 억제하기 위해 많은 억제 물질들이 발표되었는데, tannic acid, ascorbic acid, quinidine, 천연물의 추출물들이 피부 등에서 광독성을 억제한다고 보고되었으며(Gensler *et al.*, 1994), ascorbic acid, reduced glutathione,  $\alpha$ -tocopherol, retinol, uric acid, cystine 등은 free radical을 제거하는 보호 활성을 갖고 있는 것으로 보고되었다(Halliwell & Gutteridge, 1990; Keino *et al.*, 1993).

본 연구에서는 광독성은 화학물질에 의해 비면역학적으로 일어나는 피부의 자외선 및 가시광선 등 광자극에 대한 이상반응으로 그 외적 증상인 홍반, 부종 등이 염증의 증상과 비슷하다는 것과, 비스테로이드 계열 항염 약물들과 광독성의 상관관계에 대한 동물실험 및 임상실험이 다수 보고된 바가 있는 사실에 착안해(Klingman & Kaidbey, 1982; Ljunggren, 1985), 소염 효과를 나타내는 생약을 15종(Table 1) 선별하여, 이들 생약의 추출물질이 화학물질에 의한 광독성에 미치는 영향을 조사, 광독성 억제 활성을 갖는 종들을 검색해 보고자 하였다. 수종의 식품, 의약품, 화장품 등의 화학물질이 광과민 물질(photosensitizer)로 작용을 하는데, 본 실험에서는 향정신 의약품으로 사용되는 phenothiazine tranquilizer 중 연구가 가장 많이 되어있는 chlorpromazine을 광독성 유발 물질로 사용하였다(Raymond *et al.*, 1996). Chlorpromazine의 화학구조 중 2번 위치의 -Cl기에 의해 독성이 증가된다고 보고되었고(Kahn *et al.*, 1971) 그 구조와 독성과의 관계(Ljunggern & Moller, 1976), toxic photoproduct의 형성(Saucin, 1979; Guy *et al.*, 1982), free radical 생성(Moore & Tamat, 1989; Ljunggern & Moller, 1977; Chignell *et al.*, 1985), 생세포와 광결합(Marko *et al.*, 1985; Tomas *et al.*, 1986) 등에 대한 연구가 많이 보고되어 왔다.

이러한 chlorpromazine에 UVA를 각각 조사하여

**Table 1.** List of the 15 natural products investigated

Sample No.	Scientific name	Crude drug name
1. 박하	<i>Mentha arvensis</i>	Menthae herba
2. 대추	<i>Zizyphus jujuba</i>	Zizyphi fructus
3. 창이차	<i>Xanthium stramonium</i>	Xanthii fructus
4. 결명자	<i>Cassia obtusifolia</i>	Cassiae semen
5. 도인	<i>Prunus persica</i>	Persicae semen
6. 오수유	<i>Evodia officinalis</i>	Evodiae fructus
7. 맥문동	<i>Liriope platyphylla</i>	Liriope tuber
8. 황백	<i>Phellodendron amurense</i>	Phellodendri cortex
9. 효모	<i>Yeast</i>	Yeast
10. 구기자	<i>Lycium chinense</i>	Lycii fructus
11. 삼백피	<i>Morus bombycis</i>	Mori cortex radices
12. 목단피	<i>Paeonia suffruticosa</i>	Moutan cortex radices
13. 감초	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Glycyrrhizae radix
14. 원지	<i>Polygala tenuifolia</i>	Polygalae radix
15. 방기	<i>Sinomenium acutum</i>	Sinomeni caulis et rhizoma

광독성을 유발시키고, 다양한 *in vitro* 실험법 중 *Candida albicans* test, RBC photohemolysis, MTT assay에 의한 cytotoxicity 측정법의 방법을 이용하여 생약 추출물들의 광독성 억제 효과의 유무 및 정도를 비교 검색해 보았다.

## 재료 및 방법

### 1. 시료 및 시약

#### 1) 시료

문헌조사 결과 소염효과를 나타내는 것으로 알려져 있어 광독성 억제 효과의 검색실험에 사용된 생약 15종의 학명 및 생약명은 Table 1과 같다. 각 생약은 약 20g씩 취해 80% methanol을 100ml씩 가한 후, 3시간 동안 환류추출 하기를 2회 반복하고, 온시에 여과하여 감압하에서 농축하였다. 원래 여액의 1/10 정도로 될 때까지 농축시킨 후,  $-76^{\circ}\text{C}$ 에서 1~2일 동안 얼린 후 동결건조하여 분말상으로 만들어 밀폐하여 냉동 보관하면서 시료로 사용하였다.

#### 2) 시약

Chlorpromazine (CPZ)은 국립보건원에서 공급받아 사용하였으며, 균주 및 세포 실험에 사용된 Trypsin-EDTA, Sabouraud's Dextrose agar medium, Nutrient agar, peptone, yeast extract, glucose, DMEM

분말배지, fetal bovine serum은 Gibco에서 Trypan blue, penicillin-streptomycin, sodium bicarbonate는 Sigma에서 각각 구입하여 사용하였으며, 기타 시약 및 용매는 특급 또는 1급을 사용하였다.

## 2. 사용기기

Freeze dryer (ALPHA1-4, Christ, Germany), Refrigerated centrifuge (UNION 32R, Hanil, Korea), UV/VIS Spectrophotometer (V-550, Jasco Co., Japan), Clean bench (MM-80, Shin Seang Instrument Co., Korea), Autoclave (Koma, Korea), UV irradiator (RMX-3W), UV detector (RMX-3W, VILBER LOURMAT, France), Low temperature incubator (BI-600 M, Jeio Tech, Korea), CO<sub>2</sub> incubator (Forma Scientific Inc., USA), Ice-maker (AK-325A, Vetec Corp., USA), Phase contrast microscope (Axiovert 25, ZEISS, Germany), Micro plate reader (Molecular Devices) 등을 사용하였다.

## 3. 적정 UVA 조사량 결정

27°C에서 48시간 배양한 *Candida albicans* 균주를 YPD배지로 희석하여 균주 현탁액(약 10<sup>8</sup> spores/ml)을 만들어 Sabouraud dextrose (SD) agar plate 상에 고르고 접종하였다. CPZ은 3차 증류수에 용해하여 0.5, 1, 2 및 4 mg/ml 농도의 용액을 조제하였고, 지름 8 mm의 paper disk에 100 µl씩 분주한 후 충분히 흡수되도록 4시간 방치하였다. 4시간 경과 후 SD agar plate에 paper disk를 위치시킨 후, UVA를 0, 5, 10, 20, 30, 40, 50 J/cm<sup>2</sup> 조사하고, 27°C에서 48시간 배양하였으며, 배양 후 paper disk 주위에 형성된 투명대의 크기(mm)를 측정하여 최적 UVA 조사량을 결정하였다.

## 4. *Candida albicans* test

*Candida albicans* 균주 현탁액을 준비하고, 생약 시료 및 CPZ은 증류수에 용해하여 각각 10 mg/ml, 4 mg/ml 농도로 조제하였다. Paper disk에 CPZ 용액 100 µl를 흡수시키고 충분히 확산시킨 다음 생약 시료 용액을 각각 50, 100 µl씩 흡수시켰다. 미리 *Candida albicans* 균주를 접종시켜 놓은 SD agar

plate 상에 paper disk를 올려놓고, UVA를 40 J/cm<sup>2</sup> 조사한 후, 48시간 배양하고, 투명대의 생성 여부 및 그 크기(mm)를 관찰하였다. 각 plate에는 CPZ만 흡수시킨 대조군을 하나씩 두었으며, 시료 자체에 의한 광독성 여부를 알아보기 위하여 CPZ을 제외하고 시료만 처리하여 같은 시험을 수행하였다.

## 5. Photohemolysis test

Khan 등의 방법(1971)을 사용하여 두가지 방법으로 실험하였다. Phosphate buffer를 이용하여 CPZ은 50 µg/ml, 생약시료는 1 mg/ml 농도의 용액을 조제하고, 석영튜브에 CPZ 3 ml, 시료용액 3 ml 및 적혈구 20 µl를 함께 취하여 섞어준 다음, UVA를 3.0 J/cm<sup>2</sup> 조사하였다. 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 각각의 상등액을 3 ml 취해 540 nm에서 흡광도를 측정하였다. 0.04% NH<sub>4</sub>OH 5 ml와 적혈구 20 µl를 혼합한 후 상기와 같은 방법으로 측정된 값을 100% hemolysis용액에 대한 값으로 하고 시료용액에 대한 % hemolysis를 비교하여 각 약물의 photohemolysis에 미치는 영향을 관찰하였다. 또한 L-ascorbic acid와의 결과 비교를 위하여 0.05, 0.1, 0.5, 1 mg/ml 농도의 L-ascorbic acid를 이용하여 위와 같은 실험을 하였다.

## 6. MTT assay

Fibroblast 13p cell은 계대배양하여 96 well plate에 1 × 10<sup>5</sup>개를 분주하였으며, 37°C, CO<sub>2</sub> 배양기에서 24시간 배양하였다. 시험세포가 배양된 plate의 배양액을 제거한 후 PBS에 용해시킨 100 µg/ml CPZ 100 µl 및 1 mg/ml 농도의 각 시료용액 100 µl를 넣은 다음 1시간 동안 배양해 시험물질에 노출시키고, UVA 1.5 J/cm<sup>2</sup>를 조사한 후 각 well의 시험물질을 제거하고 PBS로 세척하여 배지로 교환한 후 20시간 동안 배양하였다. UVA 조사 후 37°C, CO<sub>2</sub> 배양기에서 20시간 배양한 plate에 well 당 MTT 시액(5 mg/ml)을 20 µl을 넣고, 4시간 더 배양한 다음 원심분리하여 배지를 버리고 formazan 잔사를 DMSO에 녹인 후 micro plate reader를 사용하여 570 nm서 흡광도를 측정하였다. 흡광도는 세포 생존율을 의미하며 인산 완충액만 처리했을 때의 흡광도를 100으로 하여 %로 나타내었다.

결과 및 고찰

1. 적정 UVA 조사량 결정

CPZ 0.05, 0.1, 0.2, 0.4 mg에 대하여 각각 UVA를 0, 5, 10, 20, 30, 40, 50 J/cm<sup>2</sup> 조사하고 paper disk 주위에 형성된 투명대를 관찰한 결과, 투명대의 크기가 3.5 mm일 때인 CPZ 0.4 mg, UVA 40 J/cm<sup>2</sup>가 UVA에 의한 광독성 유발에 적정치로 생각되었다(Fig. 1). 실제로 한국 대구지방의 경우 하루동안 조사되는 UVA 양은 1998년에 평균 35.685 J/cm<sup>2</sup>인 것으로 보고되었으므로(조희구 등, 1994) 이 실험에서 결정한 40 J/cm<sup>2</sup>은 현실적으로도 타당한 수치로 생각되었다.

또한 실험결과 paper disk 주위에 형성된 투명대의 크기는 UVA 조사량 및 CPZ 양에 용량상관성있게 증가됨을 관찰할 수 있었는데, 일반적으로 광독성의 경우는 알려지나 광알러지와는 달리 개체 특이성이 없고, 감각 과정없이 반응이 일어나며, 광량이나 노출된 화학물질양과의 관계에서 용량의존성을 나타내는 것으로 보고되어 있는데, 이 결과로부터 UVA에 의한 CPZ의 광과민 반응은 광독성반응

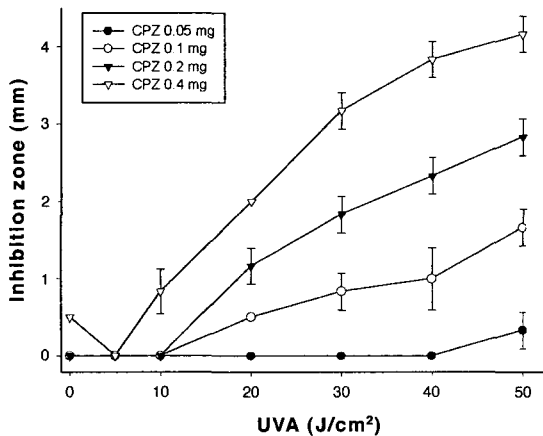


Fig. 1. The phototoxicity is dependent on the irradiated capacity of UVA and chemical concentration.  
 \*Results are the diameters (mm) of inhibition zones formed around the paper disks  
 \*UVA-365 nm, 0, 5, 10, 20, 30, 40, 50 J/cm<sup>2</sup>  
 \*chlorpromazine (CPZ)-0.05, 0.1, 0.2, 0.4 mg  
 \*All values are the mean  $\pm$  S.D. of experiments (n=3)

이라는 사실을 확인할 수 있었다.

2. *Candida albicans* test

CPZ 0.4 mg을 미리 흡수시킨 paper disk에 10 mg/ml 농도의 생약 시료를 각각 50, 100  $\mu$ l씩 가하고, UVA를 40 J/cm<sup>2</sup> 조사하여 *Candida albicans* test를 행한 결과, 창이자의 경우 생약시료 50, 100  $\mu$ l 처리했을 때의 투명대 크기를 CPZ만 처리한 대조군을 100으로 보았을 때, 각각 73.02  $\pm$  10.99, 81.14  $\pm$  6.18로 검색한 물질 중 감소정도가 가장 크고 확실함을 관찰할 수 있었다(Figs. 2, 3). 이와 반대로 생약시료 처리에 의해 오히려 투명대의 크기가 증가된 경우도 관찰되었으며, 황백의 경우 50, 100  $\mu$ l 처리시 각각 121.39  $\pm$  10.48, 122.02  $\pm$  19.59로 뚜렷한 증가효과를 관찰할 수 있었다. *Candida albicans*는 구하기 쉽고, 실온에서 잘 자라 시험결과를 빨리 얻을 수 있다는 장점이 있으며, 세포의 DNA에 작용하는 약제의 검색에 이용되는 *in vitro* 실험방법으로, 이 실험에서 투명환을 감소시킨 생약 추출물의 경우 세포의 DNA와 관련된 기전에

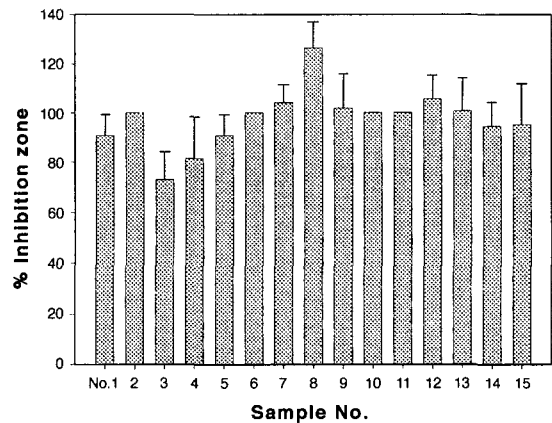


Fig. 2. The effect of samples on the inhibition zone size on *Candida albicans* followed by UVA irradiation.

$$\% \text{ inhibition zone} = \frac{\text{diameter of inhibition zone of the sample group}}{\text{diameter of inhibition zone of the control group}} \times 100$$

\*UVA-365 nm, 40 J/cm<sup>2</sup>  
 \*sample (10 mg/ml)-50  $\mu$ l  
 \*All values are the mean  $\pm$  S.D. of experiments (n=3)

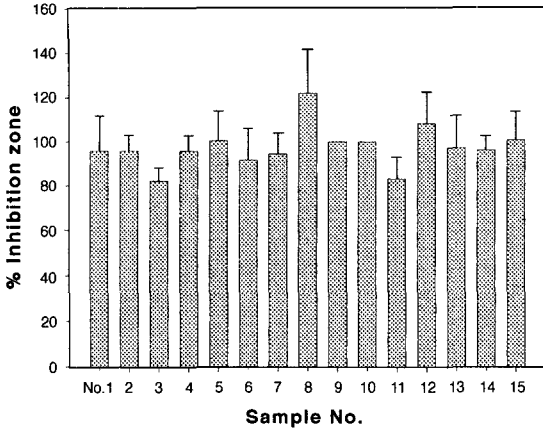


Fig. 3. The effect of samples on the inhibition zone size on *Candida albicans* followed by UVA irradiation.

\*% inhibition zone

$$= \frac{\text{diameter of inhibition zone of the sample group}}{\text{diameter of inhibition zone of the control group}} \times 100$$

\*UVA-365 nm, 40 J/cm<sup>2</sup>

\*sample (10 mg/ml)-100 µl

\*All values are the mean ± S.D. of experiments (n=3)

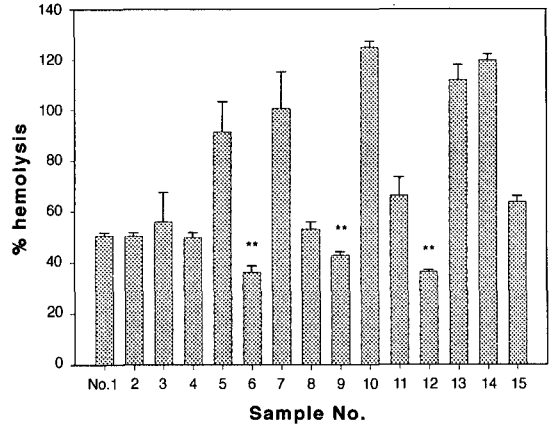


Fig. 4. The effect of samples on RBC photohemolysis followed by UVA irradiation.

\*% hemolysis

$$= \frac{\text{the absorbance at 540 nm of the sample group}}{\text{the absorbance at 540 nm of the control group}} \times 100$$

\*control: 0.04% NH<sub>4</sub>OH 6 ml

1~15: 3 ml CPZ+3 ml Sample soln.

\*UVA-365 nm, 1.5 J/cm<sup>2</sup>

\*All values are the mean ± S.D. of experiments (n=4)  
\*\*Significantly different from the control (p<0.01)

작용하여 이러한 영향을 나타내었음을 추정할 수 있다.

### 3. Photohemolysis test

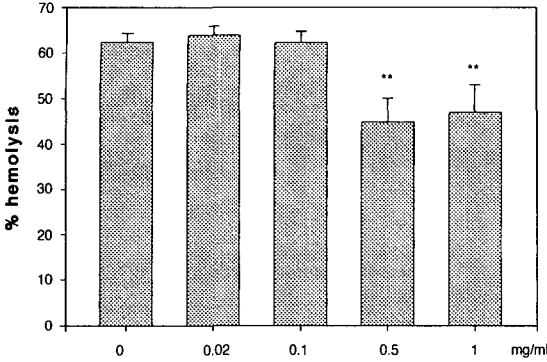
UVA 조사시 CPZ에 의한 photohemolysis에 미치는 생약시료의 영향을 알아보기 위하여 0.04% NH<sub>4</sub>OH 용액에 대한 % hemolysis를 살펴본 결과 오수유, 효모, 목단피가 각각 36.14±2.69, 42.82±1.35, 36.41±0.48로 유의성있는 (p<0.01) 억제효과를 나타냄을 알 수 있었다(Fig. 4). 적혈구는 세포 내 소기관이 없이 세포막만이 존재하는 단일체계로 이루어져 있으므로 photohemolysis test는 세포막 손상을 일으키는 약제의 검사에 적합하다고 알려져 있으므로, 여기에서 효과를 나타낸 생약 추출물들은 막손상을 억제하는 기전에 의해 광독성을 억제하는 것으로 판단되었다.

Photohemolysis는 UV에 의해 약물이 excited state가 된 후 ground state로 되면서 방출되는 에너지가 세포막을 peroxidation시켜 colloid osmotic hemolysis를 일으키는 것과 UV에 의해 약물이 toxic

product를 형성하여 photohemolysis를 일으키는 두 가지의 기전이 있는데, 전자의 기전에는 free radical이 중요한 역할을 하고 있다. Ascorbic acid는 항산화제로 체내에서 활성산소를 제거하는 기능을 하고 있으며, 이러한 기전에 의해 ascorbic acid가 광독성 약물의 photohemolysis에 관여하는 free radical이나 기타 다른 광생성 물질을 억제하여 광독성에 영향을 나타내는 것으로 생각되고 있다. 그리하여 이러한 효과를 나타내는 ascorbic acid와 생약 추출물질의 비교실험을 행하여 보았다(Fig. 5). L-ascorbic acid의 양이 증가함에 따라 photohemolysis는 감소되는 것을 관찰할 수 있었으며, 오수유, 효모, 목단피 처리군은 각각 1 mg/ml L-ascorbic acid를 가해준 것보다 hemolysis억제 정도가 큼을 관찰할 수 있었다.

### 4. MTT assay

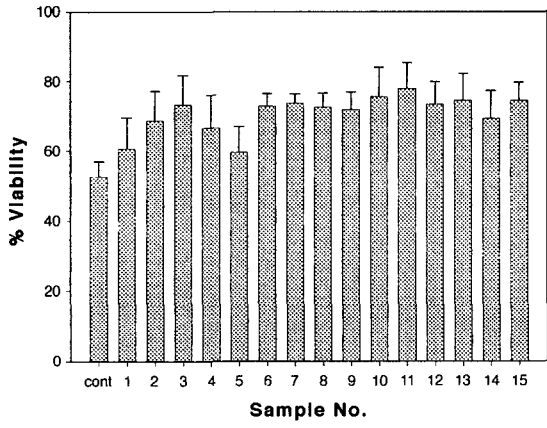
UVA 조사시 UV를 조사하지 않은 대조군에 비하여 세포생존율이 감소함을 알 수 있었으며, CPZ



**Fig. 5.** The effect of L-ascorbic acid on RBC photohemolysis followed by UV irradiation.

\*% hemolysis  

$$= \frac{\text{the absorbance at 540 nm of the sample group}}{\text{the absorbance at 540 nm of the control group}} \times 100$$
  
 \*L-ascorbic acid-0.1, 0.2, 0.5, 1.0 mg/ml  
 \*UVA-365 nm, 1.5 J/cm<sup>2</sup>  
 \*All values are the mean  $\pm$  S.D. of experiments (n=4)  
 \*\*Significantly different from the control (p<0.01)



**Fig. 6.** Phototoxicity inhibitory effect of the natural products in the MTT assay

\*fibroblast 13p cells were exposed to CPZ and sample and irradiated with UVA  
 \*Results are % viability  
 \*UVA-365 nm, 1.5 J/cm<sup>2</sup>  
 \*All values are the mean  $\pm$  S.D. of experiments (n=5)  
 \*All samples were significantly different from the control (p<0.05)

만 처리한 대조군에 비해 생약 추출 시료 처리군의 세포생존율은 모두 증가되는 결과를 나타내었다 (Fig. 6).

**결 론**

소염효과를 나타내는 생약 중 15종을 선택하여 이들 생약의 추출물질이 화학물질에 의한 광독성에 미치는 영향을 조사하였다.

*Candida albicans* test에 의해 광독성의 광량 및 화학물질 의존성을 관찰할 수 있었으며, 광독성 억제 효과를 검색하기에 적당한 UVA 조사량 및 CPZ 농도는 40 J/cm<sup>2</sup>, 0.4 mg이었다. *Candida albicans* test에 의해 CPZ에 의한 UVA 광독성에는 차이가 가장 큰 억제효과를 보였으며, 황백은 증가효과를 보였다. 또한 RBC photohemolysis 결과 UVA 조사시 오수유, 효모, 목단피에 의해 억제효과를 나타내었으며, 그 정도는 1 mg/ml L-ascorbic acid에 의한 억제효과와 비슷함을 알 수 있었다. MTT assay에 의한 cytotoxicity 측정 결과, UVA 조사에 의하여 세포생존율은 감소되었고, 시료처리시 세포생존율은 증가되었다.

**참 고 문 헌**

조희구, 김혜경, 이규태 : 서울의 오존전량 변화 경향. 한국 기상학회지. 1994; 30(2) : 219.  
 Chignell CF, Motten AG and Buettner GR. Photoinduced free radicals from chlorpromazine and related phenothiazines : relationship to phenothiazine induced photosensitization. Environ. Health. Perspect. 1985; 64 : 103-110.  
 Donald LB, Daniel PH and Thomas VO. An animal model of solar aged skin : Histological, physical, and visible changes in UV irradiated hairless mouse skin. Photochem. Photobiol., 1987; 46(3) : 367-378.  
 Edward SM., et al. Quantitative *in vitro* assessment of phototoxicity using a human skin model, skin<sup>2TM</sup>, Photo-derm Photoimmun & Photomed, 1998; 10 : 111-117.  
 Gensler HL, Gerrish KE, Williams T and Roe G. Provocation of photocarcinogenesis and UV-induced immunosuppression in mice by topical tannic acid. Nutr. Cancer., 1994; 22 : 121.  
 Guy FW, Kays HK and Alvert MK. Phototoxicity from be-

- noxapofen; *In vivo* and *in vitro* studies. Photochem. Photobiol., 1982; 36 : 59-64.
- Halliwell B and Gutteridge J.M.C. Arch. Biochem. Biophys. 1990 ; 280 : 1.
- Kahn G, Fleischaker B. Red blood cell hemolysis by photosensitizing compounds. J. Invest. Dermatol. 1971; 56 : 85-90.
- Keino H, M S, N H, B T and K S. Protection by L- ascorbic acid against phototoxicity in tin-protoporphyrin-treated suckling rats. Biol Neonate, 1993; 63(2) : 183-190.
- Kerr JB and Wardle DI. Ozone and UV-B Monitoring Program in Canada in Private Communication. 1994
- Klingman AM and Kaidbey KH. Phototoxicity to benzoprofen, Eur. J. Rheum. Inflamm., 1982; 5 : 123-137.
- Ljunggern B, Moller H. Phototoxic reaction to chlorpromazine as studied with the quantitative mouse tail technique. Acta. Derum. 1976; 56 : 373-376.
- Ljunggern B, Moller H. Phenothiazine phototoxicity; An experimental study on chlorpromazine and its metabolites. J. Invest. Dermatol. 1977; 68 : 313-317.
- Ljunggren B. Propionic acid-derived non-steroidal antiinflammatory drugs are phototoxic *in vitro*, Photodermatology. 1985; 2 : 3-9.
- Marko J, Vermeersch G, Febvay-Garot N and Lablache-Combier A. Photo-CIDNP in nuclei acid bases and their nucleotides induced by chlorpromazine and analogs. Photochem. Photobiol. 1985; 42 : 213-221.
- Moore DE and Tamat SR. Photosensitization by drugs. J. Pharm. Pharmacol. 1989; 32 : 172-177.
- Raymond J. M. Niesink, John de Vries, and Manfred A. Hollnger : Toxicology Principles and Applications, CRC Press. 1996; 512-514.
- Saucin M. Mechanism of photosensitization by phenothiazine derivatives. Acta. Int. Physiol. Biochem. 1979; 87 : 1051-1052.
- Shin *et al.* Estimating skin cancer caused by UVB. Kor. J. Environ. Toxicol. 1996; 11 : 1-10.
- Tomas AC, Gary AE and Irene EK. Photoaddition of chlorpromazine to guanosine-5-monophosphate. Photochem. Photobiol. 1986; 43 : 607-613.
- Woodcock A and Magnus IA. The sunburn cell in mouse skin: preliminary quantitative studies on its production. Br. J. Dermatol. 1979; 95 : 459-468.