

우슬 추출물의 경조직 재생촉진효과

김성진¹ · 박준봉¹ · 권영혁¹ · 박건구³ · 정세영^{2*}

¹경희대학교 치과대학, ²경희대학교 약학대학, ³(주) 파마코 제네칩스

The Effect of *Achyranthis Radix* Extract on Hard Tissue Regeneration

Sung-Jin KIM¹, Joon Bong PARK¹, Young Hyuk KWON¹, Kun Koo PARK³ and Se Young CHOUNG²

¹School of Dentistry, Kyung Hee University, Seoul, Korea

²College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul, Korea

³Pharmacogenechips Inc., Chuncheon, Korea

(Received November 19, 2002 ; accepted December 18, 2002)

Abstract – This study was performed to investigate therapeutic effects of *Achyranthis Radix* extract and chitosan on the growth and differentiation of rat calvarial cells. It was found that treatment of methanol extract of *Achyranthis Radix* for 2 days caused 2.4-fold increase in the growth of rat calvarial cells. However, chitosan treatment caused only 1.9-fold increase in the cell growth. Treatment of methanol extract of *Achyranthis Radix* for 14 days caused 2-fold increase in the growth of rat calvarial cells. Alkaline phosphatase activity, one of the markers for bone cell differentiation, was increased approximately by 1.7-fold and 2.9-fold by the treatment of methanol extract of *Achyranthis Radix* for 2 days and 14 days, respectively. These results suggest that *Achyranthis Radix* extract could be beneficial for bone regeneration.

Key words □ *Achyranthis radix*, chitosan, calvarial cell, growth, alkaline phosphatase

1. 서 론

인체에 존재하는 경조직의 대사기전에 장애가 생겨 발생하는 질환으로는 골다공증과 치주질환등이 있다. 골다공증(osteoporosis)은 골소실증으로 알려져 있는 질환으로서 총골량이 감소하고 경미한 충격에 의해서도 뼈가 쉽게 손상되는 증상을 보인다. 골다공증은 노인층에서 흔히 발견되며, 폐경기, 노화, 갑상선이나 부갑상선의 기능항진, 만성 신부전 및 부신피질호르몬의 투여에 의하여 발생된다고 보고되고 있다.

조골세포(osteoblast), 파골세포(osteoclast) 및 골세포(osteocytes) 등은 골조직을 이루는 중요한 세포들로 골형성 및 골흡수(resorption)에 관여하고 있다. 이중 골을 재생하는데 결정적인 역할을 하는 조골세포는 생성되는 골의 표면에 위치하며, 골 형성에 필요한 콜라겐 섬유(collagen fiber) 등을 합성 분비한다. 또한 조골세포의 세포막에는 중성 및 알칼리성 포스파타제(phosphatase)가 많이 분포하고 있으며, 이들에 의하여 PO_4^{3-}/Ca^{+2} 가 침착 되어 뼈의 석회화(calcification)가 이루어진다 (Togari et al., 1993; Yoshikawa et al, 1999; Sugawara et al.,

2002).

치주질환은 세균에 의한 염증발생으로 치은조직과 치조골의 소실이 초래되어 결과적으로 치아가 발거되는 질환이며 진행정도에 따라 단계적인 치료법이 요구되는 복합질환이다(한정운 등, 1994).

치주질환 원인의 제거, 질환에 이환된 연·경조직 수술 제거 및 조직 재생을 도모하는 방법이 치료과정에 적용된다(Egelberg et al., 1987; Genco et al., 1990). 치주조직의 치유에는 치아와 치조골을 연결하는 치주인대의 재형성이 필수적이며 이 과정에 외과적인 기술이 요구되기도 한다 (Arvey, 1988). 치주질환의 치유과정에서 중요한 요구조건 중의 하나는 치주인대세포의 치면에서의 우선부착과 그에 따른 조골 세포의 증식이다(Ten Cate, 1989). 치주인대세포는 조골세포와 유사한 생화학적 특성을 가지며, 조골세포 및 치근을 덮는 골조직인 시멘트질(cementum)로 분화 될 수 있는 다기능성 세포이다. 즉 치주인대세포는 적절한 환경에서 분화가 유도되면 경조직을 형성할 수 있다. 따라서 치주인대의 재형성을 위한 외과적 기술도 중요하지만 치주인대세포 및 조골세포의 증식능 및 활성을 증가시킬 수 있는 약물의 개발은 아주 시급한 과제이다.

이러한 치주질환의 치료를 위하여 개발되고 있는 물질

*To whom correspondence should be addressed.

로 수종의 폴리펩타이드 성장인자 (polypeptide growth factor)의 효과가 입증되고 있으나, 생체 안전성의 문제로 인하여 임상적용이 어려운 상태라 할 수 있다. 그 외에 다양한 종류의 천연물 추출물이 경조직 관련 질환의 치료를 위하여 개발되어 왔다. 예를 들면, 옥수수(*Zea Mays L.*) 추출물이 시판되고 있으나 (Thiers *et al.*, 1958), 기전은 현재 알려져 있지 않은 상태이다 (Ackermann *et al.*, 1968; Bellot *et al.*, 1979; Chaput, A. 1964; Colombel *et al.*, 1974; Son, S. 1982; Tecucianu, 1975; 민원기 등, 1988; 최상목 등, 1989) 일본에서는 금은화(金銀花)와 연교(連翹)의 추출물이 국소 약물송달법으로 치주질환의 치료에 사용된 바 있다(Motomura T. *et al.*, 1994; Motomura T. *et al.*, 1995). 염증성 경조직 질환의 치료를 위하여 골무꽃 뿌리 (*Scutellariae Radix*)의 소염작용 및 해열작용(Yasukawa *et al.*, 1989), 그리고 quercitrin의 소염 작용이 보고되기도 하였다(Taguchi *et al.*, 1993). 치주인대세포의 활성화증진과 관련하여 골무꽃 뿌리(*Scutellariae Radix*), 센텔라 아시아티카(*Centella asiatica*) 등이 효과가 있다는 연구결과가 있었다(류인철 등, 1993). 그리고, 최근에는 홍삼 사포닌이 배양치주인대세포 성장과 분화에 관한 연구에서(Motomura Y *et al.*, 1994), 홍삼사포닌이 세포증식과 석회화 결절형성을 증가시키며 알칼리성 포스파타제(alkaline phosphatase)의 활성도도 증가시킨다는 보고가 있었으며, 대조(*Zizyphus Fructus*)는 치은섬유아세포와 치주인대세포에 대해 유의할만한 화학주성효과가 있는 것이 밝혀져 있다(양창호 등, 1995) 또한 magnolol과 hinokiol이 염증매개물질인 사이토카인(cytokine) 생성억제효과가 있는 것으로 밝혀지기도 했다(장범석 등, 1993). 그리고, 아주 최근에는 본 연구진에 의하여 홍화차 추출물이 경조직의 재생 촉진효과가 있는 것이 발견되었다(정 등, 2001).

현재 경조직의 대사질환에 탁월한 효과를 보이는 물질은 아직 제한적이며 지금까지 연구되어온 것들은 소염작용, 치주인대세포 증식, 또는 치은세포 증식 효과를 나타내는 물질들에 한정되어 있었으나 (Chung *et al.*, 1995; Fourel *et al.*, 1967; Kerebel *et al.*, 1975; Kerebel *et al.*, 1977; 류인철 등, 1993) 조골세포의 증식능 및 활성을 증가시킴으로써 경조직 질환을 치료하고자 하는 시도는 아직 초보의 단계이다. 우슬(*Achyranthes Radix*)은 쇠무를 (*Achyranthes japonica* LEVEILLE et VANIOT)의 뿌리로서, 신농본초경에 상품으로 수재되어 있으며, 동양의학에서 조혈약으로 구분하여 사용된다. 그 구성성분으로는 올레아놀린산(Oleanolic acid), 사포닌(saponin), 메타모르포시스 호르몬(metamorphosis hormone), 스테로이드계인 β -시토스테롤(β -sitosterol), β -시토스테롤 글리코사이드, 스티그마스테롤(stigmasterol), 스티그마스테롤 글리코사이드

및 루브로스테론(rubrosterone) 등이 보고되고 있다. 약리작용으로는 진통효과, 진경효과 (antispasmodic effect), 이뇨효과, 항알레르기 효과 등이 있는 것으로 알려지고 있다(육 등, 1993).

본 연구에서는 우슬 추출물 과 키토산을 대상으로 하여, 백서두개관 세포의 증식 및 분화효과를 나타내는 물질을 검색하여 골다공증 및 치주질환과 같은 경조직 관련 질환에 응용하고자 하였다.

2. 실험재료 및 방법

시료추출

우슬 100 g을 80% 메탄올(메탄올:물=4:1) 500 ml에 넣고 환류 냉각기를 장치한 후 95-100°C 수욕조에서 12 시간 동안 온탕하였다. 이 추출액을 약 50°C정도로 냉각시키고 여러 점의 거즈로 여과하여 상등액을 취하였다. 이와 같은 추출 및 여과 조작을 3번 반복하여 상등액을 합하고 회전증발장치(rotary evaporator)를 이용하여 감압하에서 메탄올을 완전히 증발시켜 농축하였다. 이를 소량의 증류수에 용해하였다. 최종적으로 얻은 우슬 추출물 용액을 -80°C에서 얼린 후 동결건조하여 분말로 얻었다.

백서 두개관 세포의 배양

우슬 추출물, 키토산 및 이들의 혼합물이 조골세포의 증식속도에 미치는 영향을 확인하기 위하여 백서의 두개관 세포(rat calvarial cell)를 이용하여 다음과 같은 실험을 실시하였다.

먼저 다음의 방법으로 백서의 두개관 세포를 배양하였다. 무게 100 g 전후의 백서에 펜토바르비탈 나트륨(pentobarbital sodium) (Tokyo Industrial Chem., Japan)을 복강내 주사하여 마취시킨 후 70% 알코올 용액으로 두피를 세척하여 소독하고 두경부를 탈락시켜 치사시켰다. 외과용 가위로 하악을 상악골에서 분리하고 두피를 박리하였다. 노출된 두개관을 분리하고 연조직을 완전히 제거한 후 세절하여 200 U/ml의 페니실린(penicillin)(Gibco, USA)과 200 μ g/ml의 스트렙토마이신(streptomycin)(Gibco, USA)이 첨가된 돌베코의 미니멈 엡센셜 배양액(Dullbeco's Minimum Essential Medium, 즉 DMEM) (Gibco, USA)으로 5회 세척하였다. 이것을 다시 세절한 다음 35 mm 세포 배양접시에 고르게 분산시켰다. 여기에 초기배양액인 20%의 우태아 혈청 (Fetal Bovine Serum, 즉 FBS), 100 U/ml의 페니실린 및 100 μ g/ml의 스트렙토마이신이 포함된 DMEM을 넣고 37°C 및 습도 100%의 5% CO₂ 공기혼합배양기에서 배양하였다. 2세대가 경과된 후 계대배양액인 10% FBS, 100 U/ml의 페니

실린 및 100 µg/ml의 스트렙토마이신이 포함된 DMEM으로 3일 간격으로 배양액을 교환하면서 밀생될 때까지 배양하였다.

세포증식률 측정

상기의 배양액 0.5 ml(백서 두개관 세포 1×10⁴개를 함유)를 24 웰(well) 배양접시(Corning Co., USA)에 넣고 배양기에서 24시간 동안 배양하였다. 세포가 배양접시 바닥에 완전히 부착된 상태를 확인한 후 상층액을 제거하였다. 세포 배양접시를 하나의 대조군과 3개의 실험군으로 나누어 대조군에는 약물을 주입하지 않고 3개의 실험군에는 각각 우슬 추출물, 키토산, 그리고 우슬 추출물 및 키토산을, 우슬 및/또는 키토산으로서 1 µg/ml의 최종 농도가 되도록 각각의 배양접시에 주입하였다. 대조군과 실험군은 계대배양액을 사용하여 배양하였다. 배양 2일째와 14일째에 각각의 배양접시에서 배양액을 버리고 인

산완충된-생리식염수(PBS, 즉 phosphate buffered saline)로 세척하고 0.05% 트립신(trypsin)/0.02% 이디티에이(EDTA)(Gibco, USA)로 처리한 후 세포를 배양접시로부터 완전히 분리 수거하여 트리판 블루(trypsin blue)로 염색하고 도립현미경 (Olympus Co. Japan) 상에서 혈구세포추정기를 이용하여 세포수를 측정하였다.

알칼리성 포스파타제 활성도 측정

우슬 추출물, 키토산 및 이들의 혼합물이 조골세포의 분화최도이며 경조직의 석회화 반응에 관여하는, 백서의 두개관 세포가 갖고 있는 알칼리성 포스파타제의 활성에 미치는 영향을 확인하기 위하여 다음과 같은 실험을 실시하였다.

초기 밀생상태의 백서 두개관 세포에 트립신(trypsin)처

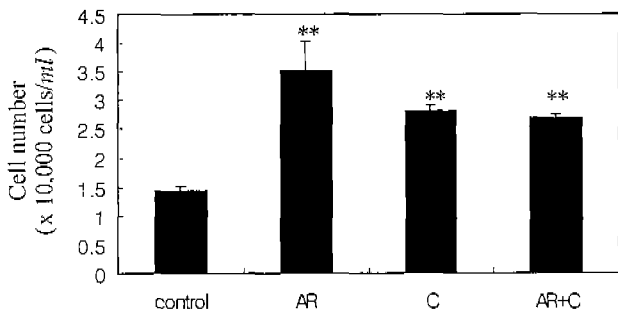


Fig. 1. Effect of *Achyranthis Radix* extract and chitosan on the proliferation of rat calvarial cells. Rat calvarial cells were treated with *Achyranthis Radix* extract, chitosan or *Achyranthis Radix* extract plus chitosan at the final concentration of 1µg/ml each for 2 days and cell lysates were subjected to cell proliferation assay. **, P<0.01 as compared to control.

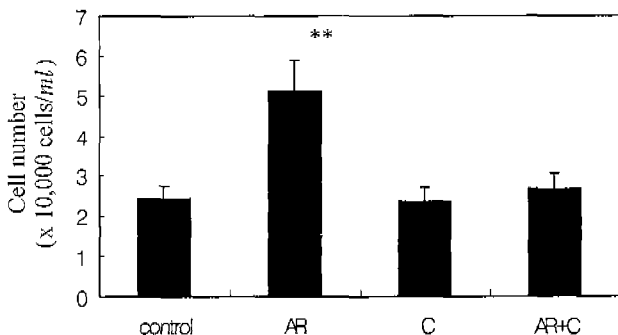


Fig. 2. Effect of *Achyranthis Radix* extract and chitosan on the proliferation of rat calvarial cells. Rat calvarial cells were treated with *Achyranthis Radix* extract, chitosan or *Achyranthis Radix* extract plus chitosan at the final concentration of 1µg/ml each for 14 days and cell lysates were subjected to cell proliferation assay. *, P<0.05 as compared to control.

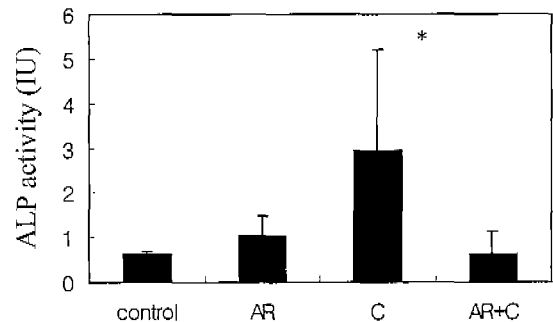


Fig. 3. Effect of *Achyranthis Radix* extract and chitosan on the alkaline phosphatase activity of rat calvarial cells. Rat calvarial cells were treated with *Achyranthis Radix* extract, chitosan or *Achyranthis Radix* extract plus chitosan at the final concentration of 1µg/ml each for 2 days and cell lysates were subjected to cell proliferation assay. *, P<0.05 as compared to control.

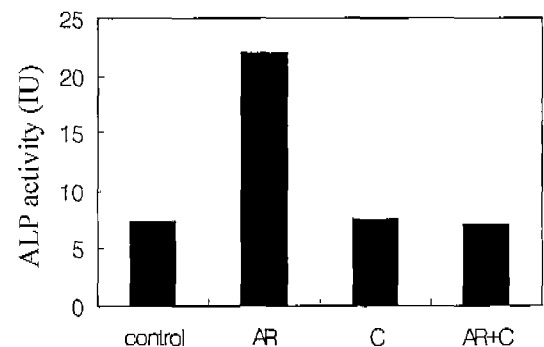


Fig. 4. Effect of *Achyranthis Radix* extract and chitosan on the alkaline phosphatase activity of rat calvarial cells. Rat calvaria cells were treated with *Achyranthis Radix* extract, chitosan or *Achyranthis Radix* extract plus chitosan at the final concentration of 1µg/ml each for 14 days and cell lysates were subjected to cell proliferation assay. Average of two separate experiments was presented.

리하여 그 수를 측정 한 후 24 웰 조직배양 접시(well tissue culture plates) (Corning, USA)에 각 웰당 1×10^5 개의 세포를 접종하고 대조군에는 계대배양액으로 하여 배양하였으며, 실험군에는 우슬 추출물; 키토산; 그리고 우슬 추출물 및 키토산을, 우슬 및/또는 키토산으로서 $1 \mu\text{g/ml}$ 의 최종 농도가 되도록 배지에 주입하고, 배양 2일째와 14일째에 배양액을 버리고 인산완충된 생리식염수로 3회 세척한 다음 세포층에 라이시스(lysis) 완충액 (0.02% Nonident P-40)을 1 ml 첨가하여 30초간 초음파 분쇄기 (Ultrasonic Dismembrator Model-300, Fisher사, 미국)로 분쇄한 다음 $300 \mu\text{l}$ 를 취하여 알칼리성 포스파타제의 활성을 측정하였다.

알칼리성 포스파타제 활성의 측정은 표준용액으로는 파라니트로페놀(paranitrophenol)을 넣고 37°C 에서 30분간 반응시킨 뒤 1N NaOH를 넣어 반응을 중단시켰다. 이것을 410 nm 에서 분광광도계 (Shimadzu사, 일본)로 흡광도를 측정하고 그 단위를 $\text{nmol}/30 \text{ min}/\text{mg protein}$, 즉 IU로 하여 알칼리성 포스파타제의 활성치를 나타내었다.

통계분석

세포증식율, Alkaline Phosphatase activity에 있어 실험군간의 유의성을 평가하기 위하여 one way ANOVA검정을 실시하였다.

3. 결과 및 고찰

우슬은 진통효과, 진경효과 (antispasmodic effect), 이뇨효과, 항알레르기 효과 외에도 혈류개선 효과 (Xie등, 2001), 그리고 항산화작용으로 인한 항노화효과가 있다고 알려지고 있다 (Zhong등, 1991). 하지만 현재 우슬의 경조직 재생에 대한 효과에 대해서는 알려지지 않고 있다. 따라서, 본 연구에서는 우슬의 메탄올 추출물을 이용하여 백서 두개관 세포에서 세포증식과 조골세포분화에 미치는 효과를 탐색하였다.

약물을 투여하지 않은 대조군과 비교하여 상기 실험결과를 분석하여 본 바 우슬 추출물을 2일 및 14일 투여시 두 경우 모두에 있어서 백서 두개관 세포의 증식을 크게 증가시킴을 확인할 수 있었으며 이 현상은 대조약물인 키토산(일반적으로 조골세포 증식효과가 있는 물질로 알려져 있다.) 보다 훨씬 탁월하였다. 그러나, 우슬 추출물을 키토산과 동시에 투여하였을 때 상승효과는 나타나지 않았다.

또한 알칼리성 포스파타제 활성을 비교 고찰한 결과, 약물을 투여하지 않은 대조군과 비교하여 보았을 때 우슬 추출물을 2일 및 14일 투여 시 모두의 경우에 알칼리성 포스파타제의 활성을 현저히 증가시킴을 확인할 수

있었다. 하지만 단기적으로, 우슬 추출물과 키토산을 복합 투여하였을 때 우슬 이나 키토산을 단독으로 투여하였을 경우에 비하여 상승효과는 나타나지 않았다. 알칼리성 포스파타제는 조골세포의 세포막에 존재하며 $\text{PO}_4^{3-}/\text{Ca}^{+2}$ 를 침착시킴으로써 경조직의 석회화 즉 경조직으로의 기능을 다 할 수 있는 형태로 만들어지는데 결정적인 역할을 하는 효소이다. 따라서 우슬 추출물이 조골세포 증식효과를 갖고 있을 뿐만 아니라, 경조직의 석회화를 촉진시킴으로써 경조직으로서의 기능을 다하는데 큰 역할을 할 수 있음을 제시하고 있다.

또한 이러한 효과는 단기투여시보다 장기 투여 시 더욱 탁월하여 장기 투여 시에는 대조 약물인 키토산보다도 훨씬 높게 나타났다. 하지만, 장기투여의 경우에도 단기 투여와 마찬가지로 키토산과 동시 투여 시 상승효과는 관찰되지 않았다.

따라서, 우슬 추출물은 조골 세포의 증식을 촉진시키고 경조직의 석회화를 촉진시킴으로써 경조직 증식효과를 나타낼 뿐만 아니라 경조직으로서 기능을 다 할 수 있는 형태의 즉 충분한 경도를 갖는 경조직을 형성시킨다. 결론적으로 우슬 추출물은 경조직 증식 효과 및 석회화 촉진작용을 가지고 있으므로, 골조충증 및 치주질환 등과 같이 경조직 재생 및 증식과 관련된 질환의 예방 및 치료를 위하여 유용하게 사용 될 수 있으리라 사료된다.

참고문헌

- Ackermann, R. and Predine, M. (1968). Hospital testing the unsaponifiable part of Maize oil. *L'Information Dentaire*, 8, 751-758.
- Arvey, J.K. (1988). Oral development and histology. B.C. Decker Inc. Toronto.
- Bellot, J. and Dargent, P. (1979). Treatment of chronic periodontitis. A clinical and histological study of the activity of a standard extract of the unsaponifiable fraction of *Zea Mays L.*, *La Vie Medicale*, 60, 1335-1363.
- Chaput, A. (1964). Insadol and Parodontolysis. *L'Information Dentaire*, 23, 2148-2153.
- Chung, C-P., Park, J.-B., and Bae, K.-H. (1995). Pharmacological effects of methanolic gingival fibroblast. *Planta Medica*, 61, 150-153.
- Colombel, J. and Parente, C. (1974). Trial of the unsaponifiable fraction of *Zea Mays L.* on dryness of the mouth induced psychotropic drug. *Progress Odonto-Stomatologiques*, 12, 31-33.
- Egelberg, J. (1987). Regeneration and repair of periodontal defects. *J. Periodont Res.*, 22, 233-242.
- Fouriel, J., Siau, T. and Barka, A. (1967). Clinical trials of the unsaponifiable part of Maize seed oil in periodontic. *L'Information Dentaire*, 8, 749-753.

- Genco, R.J., Goldman, H.M. and Cohen, D.W. (1990). Contemporary periodontics. C.V. Mosby, St. Louis, 47-54.
- Kerebel, B., Cleargeau-Guerithault, S. and Brion, M. (1975). A scanning electron microscopic study of experimental periodontal disease. Its induction and inhibition. *J. Periodontol.*, 46, 27-32.
- Kerebel, B. and Dacils, G. (1977). A semi-quantitative study of experimental periodontal disease and bone repair in the golden hamster. *Jour. Biol. Buccale*, 5, 77-84.
- Li, X.P. (1991) Experimental study on anti-senility of the 4 famous Chinese herbs produced in Huaqing area. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 11(8), 486-487
- Motomura, Y., Miyata, T., Araki, H., Shin, K., Sugimoto, H., Hanazawa, S., Kitano, S., Ikeda, K. (1994). A study of the influence of crude drugs on periodontal pockets (Part I). *J. Japan. Soc. Periodontol.*, 36(2), 474-479.
- Motomura, Y., Miyata, T., Araki, H., Shin, K., Sugimoto, H., Kobayashi, Y., Ikeda, K. (1995). A study of the influence of crude drugs on periodontal pockets (Part II)-Inhibitory effect of Lonicerae Flos on MCP-1 and IL-6 gene expression by human gingival fibroblasts treated with IL-1. *J. Japan. Soc. Periodontol.*, 37(1), 134-140.
- Son, S. (1982). Influence of standard extract of the unsaponifiable fraction of *Zea Mays L.* on periodontal disease. *Quentessence Int'l.*, No. 8, 1-7.
- Sugawara, Y., Suzuki, K., Koshikawa, M., Ando, M., Iida, J. (2002) Necessity of enzymatic activity of alkaline phosphatase for mineralization of osteoblastic cells. *Jpn. J. Pharmacol.*, 88, 262-269.
- Taguchi K., Hagiwara Y., Kajiyama K. and Suzuki Y. (1993). Pharmacological studies of Houttuyniae herba: The anti-inflammatory effect of Quercitrin. *Yakugaku Zasshi*, 113(4), 327-333.
- Tecucianu J. (1975). Double blind clinical trial of titrated extract of the unsaponifiable fraction of *Zea Mays L.* on gingival inflammation. *Inf. Den.*, 57, 21-32.
- Ten Catc, A.R: Oral histology (1989). Development, structure, and function. 3rded. The C.V. Mosby Co., St. Louis, Baltimore, Toronto 90-105.
- Thiers, Jouanneteau and Zwingelstein (1958). The Maize germ oil insaponifiable its therapeutical indications, *Press Medicale*, July 26, , 66, 56, 1293-1294.
- Togari, A., Arakawa, S., Arai, M., Matsumoto, S. (1993) Inhibition of in vitro mineralization in osteoblastic cells and in mouth tooth germ by phosphatidyl-specific phospholipase C. *Biochem. Pharmacol.*, 46, 1668-1670.
- Xie, F., Li, X., Sun, K., Chu, Y., Cao, H., Chen, N., Wang, W., Liu, M., Liu, W., Mao, D. (2001) An experimental study on drugs for improving blood circulation and removing blood stasis in treating mild chronic hepatic damage. *J. Tradit. Chin. Med.*, 21(3), 225-231.
- Yasukawa K., Takido M., Takeuchi M., Nakagawa S. (1989). Effect of chemical constituents from plants on 12-O-tetradecanoyl-phorbonyl-13-acetate-induced inflammation in mice. *Chem. Pharm. Bull.*, 37, 1071.
- Yoshikawa, M., Suzuki, K., Kajii, T., Koshikawa, M., Imai, T., and Matsumoto, A. (1999) Quantitative analysis of alkaline phosphatase activity and mineralization of a clonal osteoblast-like cell MC3T3-E1. *J. Hard Tissue Biol.*, 8, 37-42
- 류인철, 손성희, 정종평, 배기환 (1993). 생약 추출물이 세포 성장 및 Cytokine 생산에 미치는 영향. 대한 치주과학회지 23(1), 37-47.
- 민원기, 이만섭 (1988). Ascorbic acid화 *Zea Mays L.*의 불검화 정량추출물이 치주염 치유에 미치는 영향에 관한 실험적 연구, 대한 치주과학회지, 18(2), 6-23.
- 양창호, 류인철, 최상묵, 정종평 (1995). 치은섬유아세포와 치주인대세포의 형태와 화학주성에 미치는 대조추출물의 효과에 관한 연구. 대한 치주과학회지 25(2), 279-289.
- 육창수 등, 현대 생약학, 서울, 학창사, 24-128, 1993
- 장범석, 손성희, 정종평, 배기환 (1993). Magnolol과 Hinokiol이 항균, 교원질 분해효소, 세포독성 Cytokine 생산에 미치는 영향. 대치주지 23(1), 145-158.
- 정세영, 박준봉, 박건구, 권영혁, 김성진 (2001) 홍화자 추출물과 키토산 병용처리에 의한 경조직 재생촉진 효과. 응용약물학회지 9, 244-248.
- 최상묵, 한수부, 황광세 (1989) *Zea Mays L.*의 불검화 정량 추출물이 외과적 치주 치료후의 치유에 미치는 효과에 관한 임상적 연구, 대한 치주과학회지, 19(1), 63-70.
- 한경윤, 박준봉, 정진형, 정종평 (1994) 한국인의 치주조직 상태에 관한 역학조사. 대한치주과학회지 24(3), 458-471.