

연교산과 구성약재에 대한 항암 및 항산화효과

안봉전^{**}, 이진태, 이창언, 손준호, 이진영, 박태순, 이인철, 천순주, 편정란, 지선영¹, 조철훈²

대구한의대학교 화장품약리학과, 1: 대구한의대학교 한의학과,
2: 한국원자력연구소 방사선연구원

Cytotoxicity and Antioxidant Activities of the Yeonkyo-san and Its ingredients.

Bong-Jeun An^{**}, Jin-Tae Lee, Chang-Eon Lee, Jun-Ho Son, Jin-Young Lee,
Tae-Soon Park, In-Cheol Lee, Soon-Ju Cheon, Jeong-Ran Pyeon,
Seon-Young Jee¹, Cheol-hun Jo²

Dept. of Cosmeceutical Science, Daegu Haany University,
1: Dept. of Oriental Medicine, Daegu Haany University,
2: Advanced Radiation Technology Institute, Jeonbuk

ABSTRACT

Objectives : The antioxidant activities of Yeonkyo-san and its ingredient were investigated for industrial application.

Methods : We experimented radical scavenging effect, superoxide dismutase and cytotoxicity effect of various cancer cell.

Results : The result were obtained as follows : Primary testing of cytotoxicity of Yeonkyo-san and ingredient was done for G361, B16F10, MDA and A549 cell lines. Yeonkyo-san and ingredient water extract, ethanol extract showed cytotoxicity of over 90% respectively against cell line. The electron donating ability(EDA) of water extract from the Yeonkyo-san was higher than 60%, ethanol extract from the Yeonkyo-san was over 80% at 1000 ppm. The electron donating ability(EDA) of water extract and ethanol extract from the Yeonkyo-san ingredients, were increased as well. SOD-like activity was high as 75% in 700 ppm, it was increased. All the other samples showed less than 40% SOD-like activity.

Conclusions : The results indicated that water extract and ethanol extract of Yeonkyo-san and ingredient can be used as a natural ingredient with biological functions in cosmetic and food composition.

Key words : Yeonkyo-san, DPPH, SOD, MTT, cytotoxicity, antioxidant

#*제1저자, 교신저자 : 안봉전, 경북 경산시 유곡동 290번지 대구한의대학교 화장품약리학과

· Tel : 053-819-1429 · E-mail : anbj@dhu.ac.kr

· 접수 : 2005년 7월 22일 · 수정 : 2005년 9월 8일 · 채택 : 2005년 9월 20일

서 론

連翹 (Forsythiae Fructus)는 물푸레나무과(木犀科, Oleaceae)에 속하는 개나리(*Forsythia* Vahl)의 과실로써 神農本草經에 기재되어 있으며 한방과 민간에서 중창, 임질, 통경, 이뇨, 치질, 결핵, 나력, 음, 해육, 및 월경불순 등의 치료제로 널리 사용되고 있다¹⁻⁵⁾.

연교의 종류는 중국연교(*Forsythia viridissima* Lindle), 일본연교(*Forsythia korea* Nakai)로 대별된다. *F. koreana*는 *F. viridissima* Lindle var. *koreana* Nakai란 학명으로 사용하기도 하며 한연교 라고도 불리우고 있다. *F. viridissima*는 의성개나리 또는 금중화 라고도 하는데 우리나라 일부와 중국의 折江, 福建省 등지에서 자생한다⁶⁾.

연교에 함유되어 있는 성분에는 lignan류(*phillygenin*, *pinoresinol*, *aretigenin*, *matairesinol*), lignan glucoside류(*phillygenin*, *pinoresinol*-D-glucose, *arctin*, *matairesin*-side, *arctin*, *matairesinoside*), Flavonoid(*rutin*) 및 3, 4-dihydroxyphenethyl alcohol의 *caffeoyl glycoside*류(*forsythiaside*, *acteoside*, *suspens-acid* 및 *-hydroxyacteoside*) 등이 있다. 그 중 *phillyrin*이 혈압강화작용이 있으며, *pinoresinol*과 *pinoresinol*-D-glucoside가 cyclic AMP-phosphodiesterase 활성을 억제 및 혈압강화작용이 있다고 보고 되어있다. 또한 *phenylpropanoid glycosides*는 항근작용, 3 β -acetoxy-20, 25-epoxydammarane-24-ol은 항염증 효과가 있는 것으로 알려져 있다⁷⁾.

얼굴에 생긴 꼭자창(穀嘴瘡)을 치료하는 連翹散은 連翹, 日川芎, 白芷, 黃芩, 黃連, 沙參, 荊芥, 桑白皮, 梔子, 貝母, 甘草 각각 26.3g으로 위의 약들을 썰어서 1첩으로 하여 물에 달여서 끼니 뒤에 먹는다. 일명 청폐산 이라고 한다⁸⁾.

連翹의 생리활성물질의 분리 및 그들의 생리적·약리적 작용에 관한 연구보고는 많은 반면 連翹의 복합처방물인 連翹散에 대한 연구로는 박⁹⁾의 아토피 동물 모델에 미치는 영향에 대한 연구가 보고 되어 있으나 連翹散 및 구성약물에 대해서는 임상적 연구나 효소학적 측면의 생리활성기능 및 항암효과에 대해서는 많은 연구가 진행되어 있지 않은 실정이다. 이에 본 연구에서는 連翹散과 그 구성약물을 이용하여 생리활성 및 항암효과를 살펴본다 식품 및 화장품 산업에의 응용소재로 개발하기 위한 기초 자료를 확립하고자 한다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 실험재료

(1) 약재

본 실험에 사용된 連翹散은 許俊의 《東醫實經》⁸⁾에 기록된 내용에 준하였으며, 본 실험에 사용된 약재는 대구한의대 부속 한방병원 약재과에서 구입하여 물로 세척하여 陰乾 후 사용하였다. 連翹散의 구성과 용량은 아래와 같다(Table 1).

Table 1. Composition of Yeonkyo-san

韓藥名	生藥名	重量(g)
連翹	Forsythiae Fructus	26.3
日川芎	Cnidium officinale Makino	26.3
白芷	Angelica Dahurica Radix	26.3
黃芩	Scutellariae Radix	26.3
黃連	Coptidis Rhizoma	26.3
沙參	Adenophorae Radix	26.3
荊芥	Nepetae Herba	26.3
桑白皮	Mori radices Cortex	26.3
梔子	Gardeniae Fructus	26.3
貝母	Fritillariae Rhizoma	26.3
甘草	Glycyrrhizae Radix	26.3
總量		289.3

(2) 시료추출

시료의 추출은 Fig. 1과 같이 추출하였다. 즉, 열수 추출물의 경우, 連翹散 및 구성약물인 連翹, 日川芎, 白芷, 黃芩, 黃連, 沙參, 荊芥, 桑白皮, 梔子, 貝母, 甘草에 10배 양의 증류수를 첨가하여 85°C에서 3시간 환류 냉각 추출하였으며, 에탄올 추출물의 경우 70% 에탄올에 침지하여 상온에서 24시간 방치하여 추출하였다.

각 추출물을 원심 분리하여 상층액을 취하는 과정을 3회 반복하였으며, 상층액을 감압 농축하여 동결건조 후 본 실험의 시료로 사용하였다.

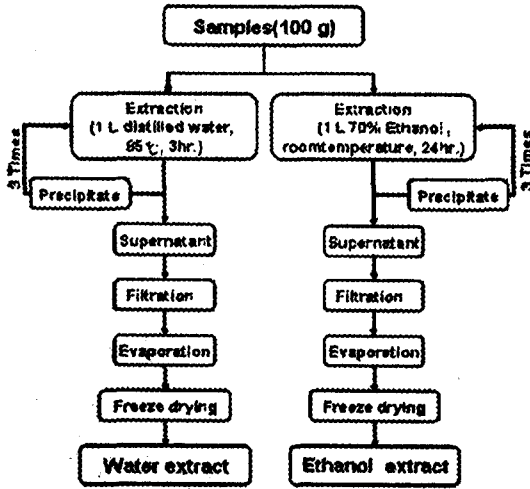


Fig. 1. A procedure for extraction from medical plants.

(3) 세포배양

본 실험에 이용한 세포 B16F10(melanoma), G361(melanoma), MDA-MA-231(breast cancer), A549 (lung cancer)은 Korean Cell Line Bank(KCLB)로부터 구입하였다. 각 세포의 배양은 10% fetal bovine serum(FBS)과 100 unit/ml의 penicillin/streptomycin을 1%를 첨가한 RPMI 1640 배지 및 DMEM배지를 사용하였으며, 37°C, 5%, CO₂ incubator에서 배양하였다.

2. 실험방법

1) 전자공여능 측정

추출물의 전자공여능(electron donating ability: EDA)은 Blois의 방법¹⁰⁾을 변형하여 실시하였다. 각 시료용액 2.0 ml에 2×10⁻⁴M의 α-α-diphenyl-β-picrylhydrazyl (DPPH) 1.0 ml 넣고 교반한 후 30분간 방치한 다음 517 nm에서 흡광도를 측정하였다. 전자공여능은 시료용액의 실험구와 대조구의 흡광도 감소율로 나타내었다.

$$EDA(\%) = \left(1 - \frac{\text{시료첨가구의 흡광도}}{\text{무첨가구의 흡광도}} \right) \times 100$$

2) Superoxide dismutase(SOD) 유사활성 측정

SOD 유사활성은 Marklund의 방법¹¹⁾에 따라 실시하였다. 각 시료용액 0.2 ml에 Tris-HCl의 완충용액(50 mM Tris + 10mM EDTA, pH 8.5) 2.6 ml와 7.2mM

pyrogallol 0.2 ml 가하여 25 °C에서 10분간 반응시킨 후 1.0 N HCl 0.1 ml를 가하여 반응을 정지시키고 반응액 중 산화된 pyrogallol의 양을 420 nm에서 측정하였다. SOD 유사활성은 시료용액의 실험구와 대조구의 흡광도 감소율로 나타내었다.

$$SOD\text{-like activity}(\%) = \left(1 - \frac{\text{시료첨가구의 흡광도}}{\text{무첨가구의 흡광도}} \right) \times 100$$

3) 3 - (4, 5 - dimethyl - 2 - thiazolyl) - 2, 5 - diphenyl - 2H -terazolium bromide (MTT) assay에 의한 항암 효과 측정

추출물의 암세포주에 대한 증식 억제효과는 Charnichael¹²⁾ 등의 방법에 따라 MTT assay를 실시하였다. 즉 암세포주를 96 well plate에 1×10⁴cell/well이 되게 0.18 ml 분주하고 시료를 농도별로 조제하여 0.02 ml 첨가한 후 37°C, 5% CO₂ incubator에서 48시간 배양하였고 대조군은 시료와 동량의 증류수를 첨가하여 동일한 조건으로 배양하였다. 여기에 5 mg/ml 농도로 제조한 MTT 용액 0.02 ml를 첨가하여 4시간 배양한 후 배양액을 제거하고 각 well당 DMSO : Ethanol(1 : 1) 0.15 ml를 가하여 30분간 교반한 뒤 ELISA reader로 550 nm에서 흡광도를 측정하여 암세포주의 성장억제효과를 측정하였다. 세포성장 억제효과는 다음과 같은 계산식으로 구하였다.

$$\text{Growth inhibition rate}(\%) = \left(1 - \frac{\text{시료첨가구의 흡광도}}{\text{무첨가구의 흡광도}} \right) \times 100$$

4) 통계처리

본 연구의 통계처리는 SPSS 10.0 for windows program을 사용하였으며, 유의차 검증은 분산분석(ANOVA : analysis of variance)을 한 후 p=0.05 수준에서 Duncan의 다중 검정법(DMRT : Duncan's multiple range test)에 따라 분석하였다.

실험결과 및 고찰

1. 전자공여능(EDA) 측정

連翹散 및 구성약물의 열수 및 에탄올 추출물에 대한

전자 공여능을 살펴본 결과 連翹散의 에탄올 추출물의 경우 1,000 ppm에서 약 80%이상의 전자 공여능을 나타내었으며, 열수 추출물의 경우 1,000 ppm의 농도에서 약 70% 정도의 전자 공여능을 보여 열수 추출물보다 에탄올 추출물이 더 우수한 능력을 나타내었다(Fig. 2).

連翹散의 구성약물인 連翹는 열수 추출물 1,000 ppm에서 약 70%, 에탄올 추출물 1,000 ppm에서 약 93%이었으며, 그 중 黃連은 열수 추출물 1,000 ppm에서 약 56%의 전자공여능을 나타내었으며, 에탄올 추출물의 경우 약 95%이상으로 구성약물 중에서 가장 높은 전자 공여능을 보였다(Fig. 3, 4).

이 밖에도 黃芩, 荊芥, 梔子에 대한 에탄올 추출물의 경우 1,000 ppm에서 모두 90%이상의 공여능을 나타내었으며 열수 추출물의 경우 1,000 ppm에서 약 60%이상의 공여능을 보였으며(Fig. 5~7) 전체 시료 농도 1,000 ppm에서 에탄올 추출물이 열수 추출물에 비하여 유의적으로 높은 결과를 나타내었다($p < 0.05$).

본 연구에서 連翹散 및 구성약물의 전자공여능은 추출물의 농도가 증가할수록 전자공여능이 증가하는 경향을 나타냈는데, 이는 Song 등¹³⁾이 보고한 쥘레영지버섯 추출물의 DPPH radical 소거활성이 농도 의존적인 경향을 나타내는 것과 같다. 또한 같은 농도에서 열수 추출물보다 에탄올 추출물이 더 높은 전자 공여능을 나타냈는데 이러한 결과는 Lee & Han¹⁴⁾의 보고와 일치하는 것이다.

Kang 등¹⁵⁾의 솔잎 열수 추출물의 전자 공여능

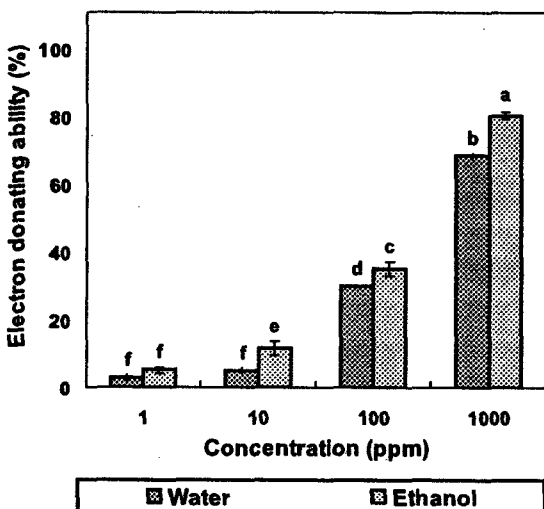


Fig. 2. Electron donating ability of Yeonkyo-san (連翹散). Values are means of 3 replicates and those with different alphabet letters are significantly different at $p < 0.05$.

80.9%에 비하여 黃連 열수 추출물이 다소 낮은 값을 나타내었으며, 에탄올 추출물의 경우, Kim 등¹⁶⁾이 보고한 솔잎 에탄올 추출물의 74.4%의 전자 공여능 값에 비하여 높은 결과를 나타내었다. 이러한 결과로 보아 連翹散 및 구성약물의 열수 추출물 및 에탄올 추출물이 항산화 효과가 있음을 알 수 있었다.

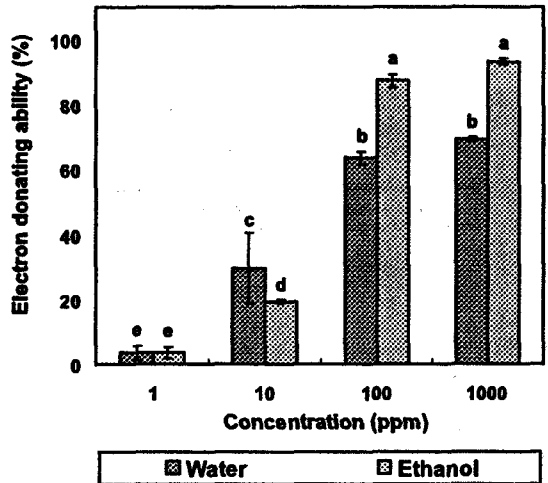


Fig. 3. Electron donating ability of Forsythiae Fructus(連翹). Values are means of 3 replicates and those with different alphabet letters are significantly different at $p < 0.05$.

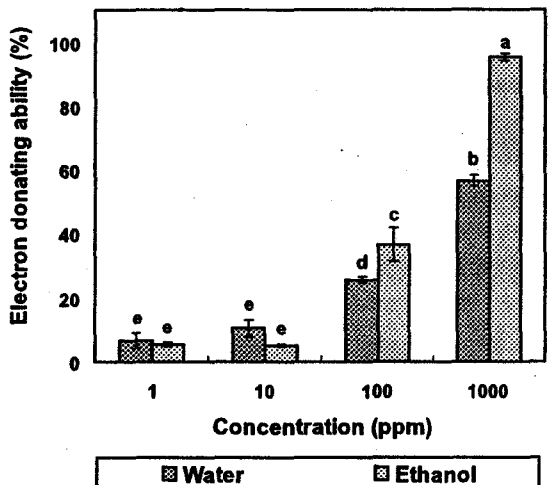


Fig. 4. Electron donating ability of Coptidis Rhizoma(黃連). Values are means of 3 replicates and those with different alphabet letters are significantly different at $p < 0.05$.

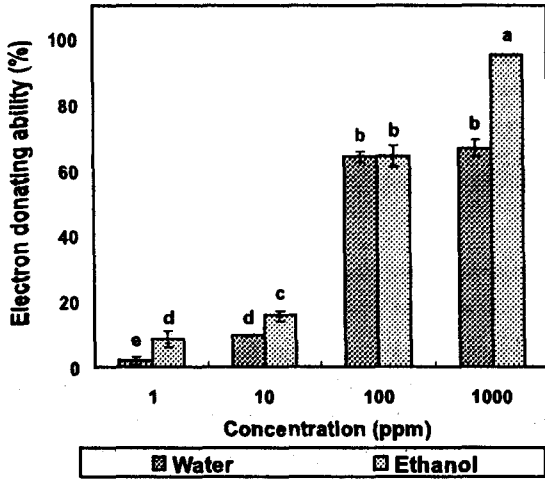


Fig. 5. Electron donating ability of Scutellariae Radix(黃芩). Values are means of 3 replicates and those with different alphabet letters are significantly different at $p < 0.05$.

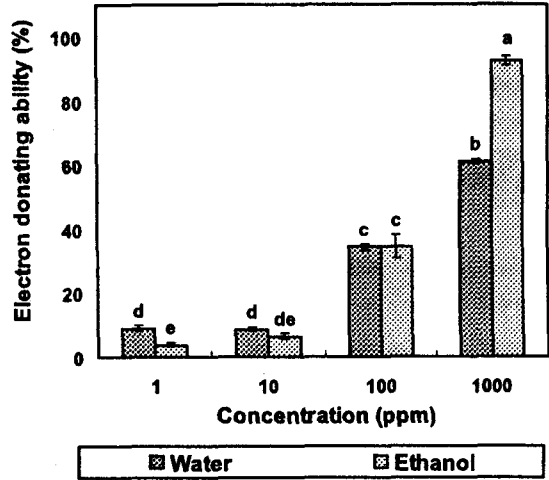


Fig. 7. Electron donating ability of Gardeniae Fructus(梔子). Values are means of 3 replicates and those with different alphabet letters are significantly different at $p < 0.05$.

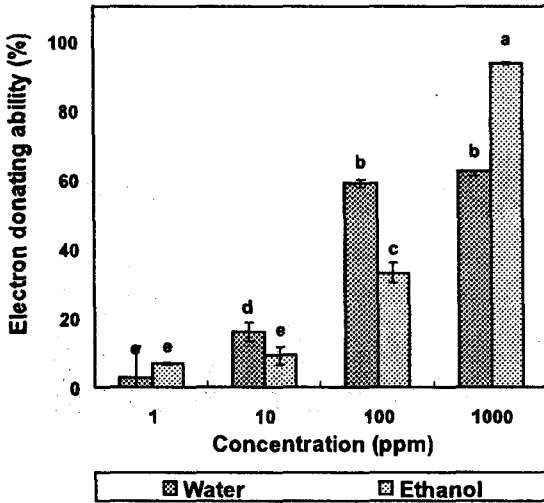


Fig. 6. Electron donating ability of Nepetae Herba(荊芥). Values are means of 3 replicates and those with different alphabet letters are significantly different at $p < 0.05$.

2. SOD 유사활성 검증

連翹散 및 구성약물 추출물을 이용한 SOD 유사활성의 측정 결과, 농도 의존적으로 활성증가를 나타냈는데, 黃芩은 열수 추출물 700 ppm에서 약 45%의 유사활성을 나타내었고, 에탄올 추출물의 경우 33%로 나타나 열수 추출물에서 SOD 유사활성이 높았다(Fig. 8).

그러나 黃連은 열수 추출물 700 ppm에서 약 12%의 유사활성을 나타내었고, 에탄올 추출물에서 약 45%이

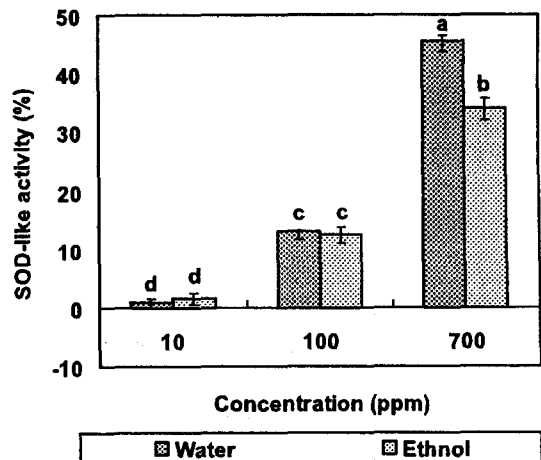


Fig. 8. SOD-like activity of Scutellariae Radix(黃芩). Values are means of 3 replicates and those with different alphabet letters are significantly different at $p < 0.05$.

상이었으며, 그 중 連翹에 대한 에탄올 추출물의 경우 700 ppm에서 75.6%이었고, 열수 추출물 700 ppm에서 약 13.0%이상의 유사활성으로 구성약물 중에서 가장 높은 SOD 유사활성을 나타내었다(Fig. 9, 10).

이는 Hong 등¹⁷⁾의 과일, 과채류의 착즙의 SOD 유사활성에서 사과 착즙액의 경우 14.6%, 케일농축액의 경우 26.7%, 키위 착즙액의 경우 27.6%, 무착즙액의 경우 24.1%의 활성에 비하여 비교적 높은 SOD 유사활성을 나타내었다.

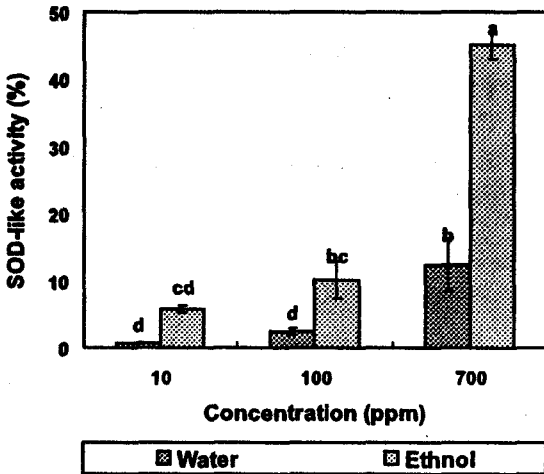


Fig. 9. SOD-like activity of Coptidis Rhizoma(黃連). Values are means of 3 replicates and those with different alphabet letters are significantly different at $p < 0.05$.

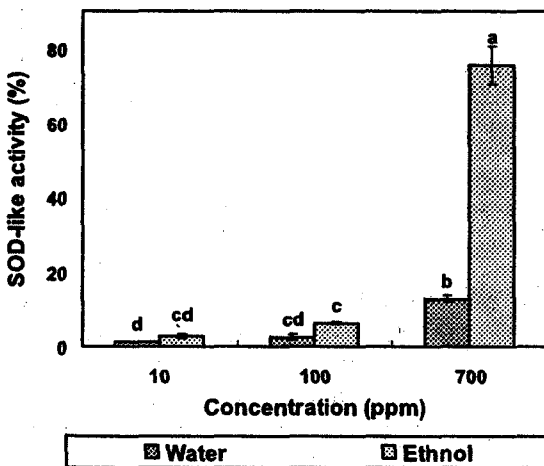


Fig. 10. SOD-like activity of Forsythiae Fructus(連翹). Values are means of 3 replicates and those

with different alphabet letters are significantly different at $p < 0.05$.

3. 암세포주 증식억제 효과

連翹散 및 구성약물 추출물을 이용한 암세포주의 증식억제 효과를 관찰한 결과 암세포 모두 시료 농도가 증가함에 따라 세포 증식 억제율이 증가하였는데, 복합 처방인 連翹散의 경우 1,000 ppm에서 열수 추출물 및 에탄올 추출물 모두 30% 이하의 낮은 증식억제 효과가 나타났으나 1,000 ppm에서 배암세포인 A549를 제외한 B16F10, G361, MDA의 열수 추출물 및 에탄올 추출물의 세포 증식 억제율은 1,000 ppm에서 70%이상의 성장 저해가 나타났다. 특히 G361, MDA에 대하여 열수 추출물의 경우 1,000 ppm에서 각각 93.9%, 92.5%의 증식억제효과가 나타났으며 에탄올 추출물의 경우 1,000 ppm에서 각각 72.5%, 84.9%의 증식억제효과가 나타났다(Fig. 11). 이는 Han 등¹⁸⁾이 보고한 전통 매주에서 분리한 단독균으로 제조한 매주 추출물의 혈억암세포에 대한 억제능을 보았을 때 21종의 추출물 중에서 가장 높은 증식억제능이 0.5 mg/ml의 농도에서 58%인 점과 비교할 때 連翹散의 암세포 증식 억제능이 더 우수한 것으로 나타났다.

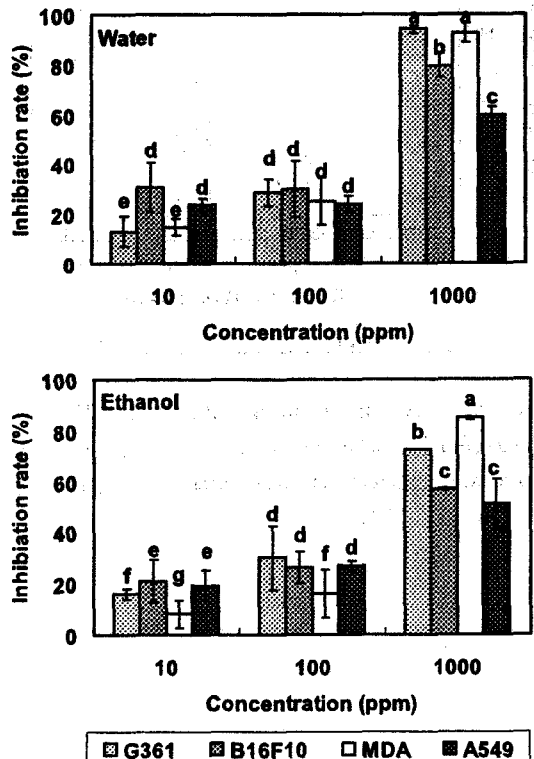


Fig. 11. Growth inhibition rate of Yeonkyo-san(連翹散) against cancer cell. Values are means of 5 replicates and those with different alphabet letters are significantly different at $p < 0.05$.

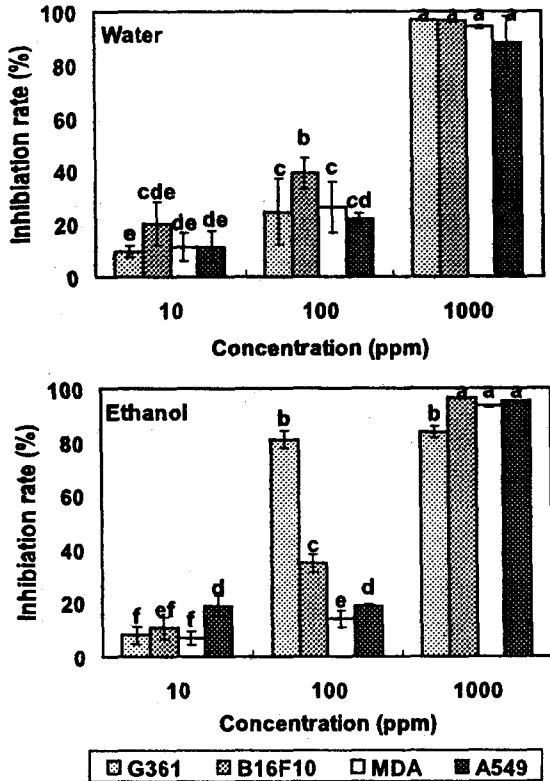


Fig. 12. Growth inhibition rate of Forsythiae Fructus(連翹) against cancer cell. Values are means of 5 replicates and those with different alphabet letters are significantly different at $p < 0.05$.

連翹散의 구성약물인 連翹의 열수 추출물의 경우 1,000 ppm에서 G361, B16F10, MDA, A549에 대하여 각각 96.8%, 96.5%, 94.1%, 88.3%의 증식억제효과가 나타났으며, 에탄올 추출물의 경우 1000 ppm에서 각각 83.6%, 96.3%, 93.4%, 95.1% 이상의 높은 증식억제효과를 보였다(Fig. 12).

黃連의 열수 추출물의 경우 10 ppm에서 B16F10, MDA를 제외한 암세포 모두 60% 이상의 높은 증식억제효과가 나타났고 1000 ppm에서는 암세포 모두 약 95%의 높은 증식억제효과가 나타났다. 에탄올 추출물의 경우는 10 ppm에서 MDA를 제외한 암세포 모두 40% 이상의 높은 증식억제효과가 나타났으며, 1000

ppm에서 B16F10, MDA는 95%이상의 증식억제 효과를 보였다(Fig. 13).

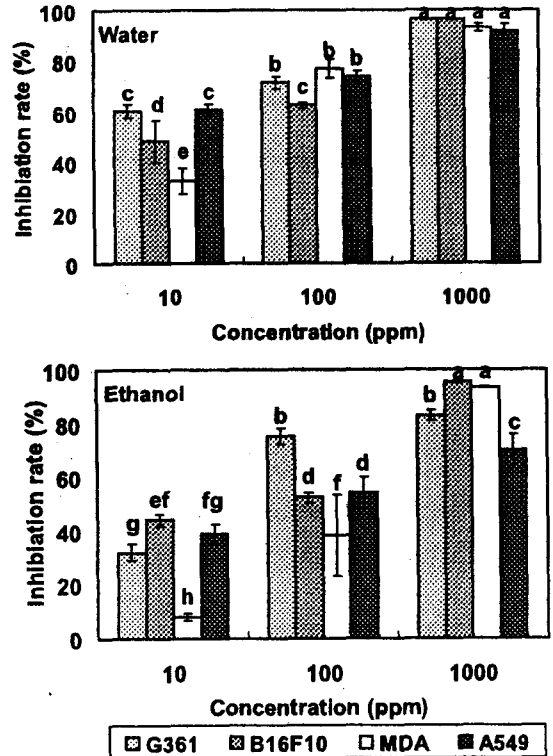


Fig. 13. Growth inhibition rate of Coptidis Rhizoma(黃連) against cancer cell. Values are means of 5 replicates and those with different alphabet letters are significantly different at $p < 0.05$.

또한 黃芩, 荊芥의 열수, 에탄올 추출물 및 甘草의 열수 추출물의 경우 100 ppm에서 90% 이상의 높은 증식억제효과가 나타났다(Fig. 14, 15).

특히 連翹에 대한 에탄올 추출물의 경우 100 ppm의 농도에서 G361은 80%이상의 증식억제 효과를 黃芩에 대한 에탄올 추출물의 경우 100 ppm의 농도에서 B16F10은 90%이상의 증식억제 효과를 보였다. 이는 Min 등¹⁹⁾이 보고한 다나무 추출물의 분획물에서 aqueous, hexane, butanol, chloroform의 세포 증식 억제 효과는 1.0 mg/ml에서 62.7, 58.7, 52.6, 40.1%과 비교하여 連翹散의 구성약물의 세포 증식억제효과가 더 우수한 것으로 판단된다.

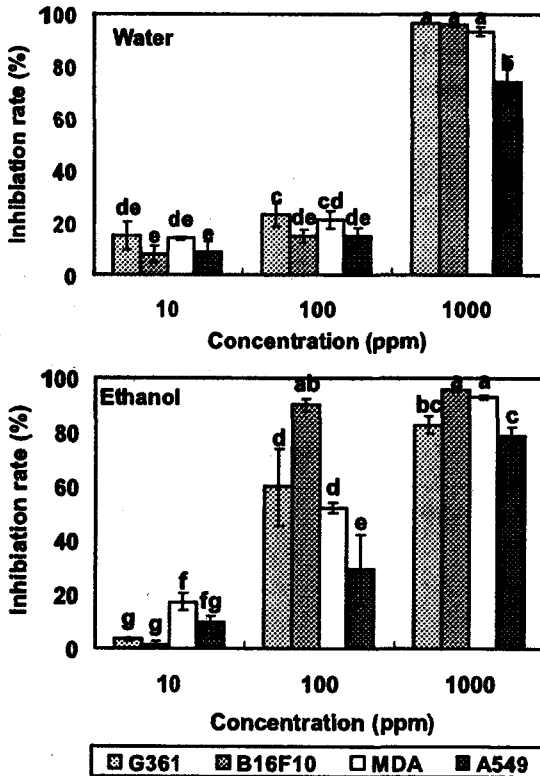


Fig. 14. Growth inhibition rate of *Scutellariae Radix*(黃芩) against cancer cell. Values are means of 5 replicates and those with different alphabet letters are significantly different at $p < 0.05$.

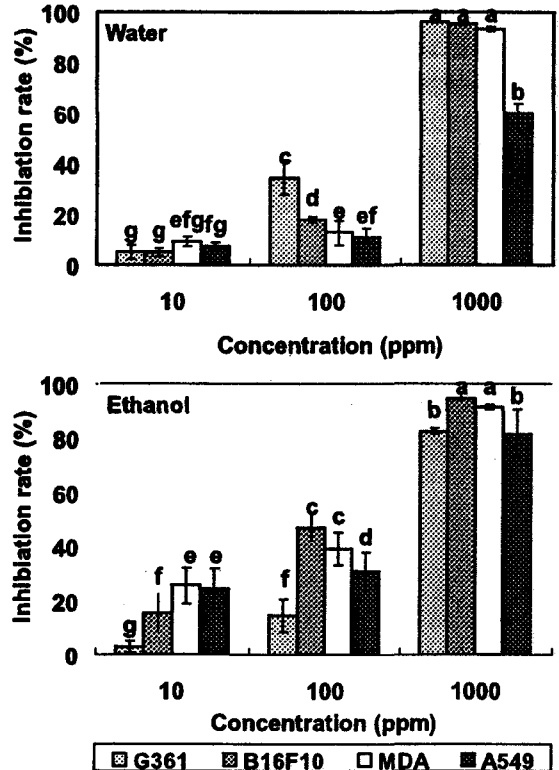


Fig. 15. Growth inhibition rate of *Nepetae Herba*(蔞芥) against cancer cell. Values are means of 5 replicates and those with different alphabet letters are significantly different at $p < 0.05$.

결론

連翹散 및 구성약물의 열수, 에탄올추출물로 DPPH radical, SOD 활성, 암세포증식억제효과에 관하여 검증한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 連翹散의 전자공여능은 열수 추출물의 경우 100 ppm에서 29.8%의 비교적 낮은 전자공여능을 보였으나 1000 ppm이상의 시료농도에서 60%이상의 전자공여능을 나타내었으며 에탄올 추출물의 경우 1000 ppm의 시료농도에서 80%이상의 비교적 높은 전자공여능을 나타내었다. 연교산의 처방성분들의 전자공여능도 열수, 에탄올 추출물 모두 시료의 농도가 증가함에 따라 유의적으로 증가하였다.

2. 連翹散 및 구성약물을 추출조건별로 SOD 유사활성 실험을 실시한 결과, 한약복합처방인 연교산은 낮은

활성을 보였으나, 구성약물인 연교와 황련의 에탄올 추출물 700 ppm에서 각각 75%, 45%로 다른 구성약물보다 높은 활성을 나타내었다. 황금의 경우 같은 농도에서 열수 추출물로 45%의 유사활성을 보여 구성약물의 열수, 에탄올 추출물 둘 모두에서 SOD 유사활성 효과가 나타났다.

3. 連翹散 및 구성약물 추출물의 암세포 증식 억제능에서는 열수, 에탄올 추출물 1,000 ppm의 농도에서 90% 이상의 높은 저해율을 보였으며, 특히 黃連은 에탄올 추출물 10 ppm에서 MDA를 제외한 열수, 에탄올 추출물의 같은 농도에서 50%이상의 저해율을 나타내었다.

이와 같은 결과로 連翹散 및 구성약물의 열수, 에탄올 추출물은 자유라디칼 소거능 뿐만 아니라 생리활성 효과 그리고 암세포증식억제능이 우수하여 식품 및 화장품의 소재로 이용할 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Kim TJ. Korea resources plants. Seoul National University Pub. Seoul, 1991:261.
2. 刈米達夫. 和漢生藥. 1974:80.
3. 中藥理及應用. 人民口生版社. 1981:515.
4. 中藥大辭典. 小學館. 1985:5610.
5. 陸昌洙:韓國藥品植物 資源圖鑑. 進明出版社 1981:309.
6. Lee EB, and Keum HJ. Pharmacological studies on Forsythae Fructus. Kor. J. Pharmacol. 1988; 19(4):262-269.
7. Takeshi H, Yuka K, Kazuhiro O, Ryoji K, Kazuo Y, and Chayan P. Cyclohexylethanoids and related glucosides from Millingtonia Hortensis. 1995;39(1):235-241.
8. 허준. 《동의보감》 제 6판. 서울:남산당. 2001:540
9. 朴志修. 連翹散이 아토피 동물 모델에 미치는 영향. 대전대 대학원 박사학위논문2005
10. Blois MS. Antioxidant determination by the use of a stable free radical. Nature. 1958;181:1199-1200.
11. Marklund S. and Marklund G. Involvement of superoxide anion radical in the oxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. Eur. J. Biochem. 1974;47:468.
12. Charmichael J, Degraf WG, Gazdar AF, Minna JD, and Michell JB. Evaluation of a tetrazolium based semiautomated colorimetric assay. assessment of chemosensitivity testing. Cancer Res. 1987;47:936-942.
13. Song JH, Lee HS, Hwang JK, Chung, TY, Hong, SR and Park, KM. Physiological activities of Phelliums ribis extracts. Korean J. Food Sci. Technol. 2003;35(4):690-695.
14. Lee YJ, Han JP. Antioxidative activities and nitric scavenging abilities of extracts from Ulmus devidiana. J. Korean Soc. Food Sci. Nutr. 2000;29: 893-899.
15. Kang YH, Park YK, Oh SR, and Moon KD. Studies on the physiological functionality of pine needle and mugwort extracts. Korean J. Food Sci. Technol. 1995;27:978-984.
16. Kim SM, Cho YS, Sung SK, Lee IG, Lee SH, and Kim DG. Antioxidative and nitrite scavenging activity of pine needle and green tea extracts. Korean J. Food Sci. Ani. Resour. 2002;22:13-19.
17. Hong HD, Kang NK, and Kim SS. Superoxide dismutase-like activity of apple juice mixed with some fruits and vegetables. Korean J. Food Sci. Technol. 1998;30(6):1484-1487.
18. Han J, Kim HJ, Lee SS, Lee IS. Inhibitive effects of meju extracts made with a single inoculum of the fungi isolated from the traditional meju on the human leukemia cell line. The Korean J. of Mycology. 1997;27(4):312-7.
19. Min KJ, Choung SH, Koo SJ. Studies on the anticancer effect of Broussonetia Kazinoki extracts. Korean J. Soc. Food Sci. 1999;15(3):231-7.