

# Medical Skin Care에서 사용빈도가 높은 Esthetic Essential Oils에 의한 Nitric Oxide 생성억제 효과

이 화 정 · 이 충 우 · 최 명 숙 · 손 동 주 · 홍 진 태<sup>†</sup>

충북대학교 약학대학  
(2006년 3월 23일 접수, 2006년 5월 10일 채택)

## Effects of Esthetic Essential Oils on LPS-Induced Nitric Oxide Generation in Murine Macrophage RAW 264.7 Cells

Hwa Jeong Lee, Chung Woo Lee, Myoung Suk Choi, Dong Ju Son, and Jin Tae Hong<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Chungbuk National University, 12 Gaesin-dong, Heungduk-gu, Cheongju, Chungbuk 361-763, Korea  
(Received March 23, 2006; Accepted May 10, 2006)

**요약:** Essential oils은 식물의 2차 대사산물로서 항박테리아, 항바이러스, 해열 및 항염증작용 등 다양한 생리활성을 가지고 있어 화장품 및 아로마테라피 소재를 비롯하여 식품, 향료, 의약품 원료 등 다양한 용도로 사용되고 있다. 뿐만 아니라, 최근 에스테틱 분야에서도 염증성 피부트러블개선, 주름개선, 노화방지 등 다양한 효능의 피부미용 개선을 목적으로 한 피부관리요법이나 미용관련제품소재로 널리 사용되고 있으나 이에 대한 체계적/객관적 효능 검증 및 작용기작 규명에 대한 과학적 연구는 매우 미비한 실정이다. 따라서, 본 연구는 피부염증과 연관지어 33종의 essential oils의 항염증 기능을 알아보기 위하여 중요 염증 매개 인자의 일종인 nitric oxide (NO)를 탐색하였다. 그 중 NO 생성을 효과적으로 억제시키는 essential oil을 선택하여 농도별로 NO 생성억제효과, 세포독성, inducible nitric oxide synthase (iNOS) 발현에 미치는 영향을 탐색하고 작용기작을 규명하고자 하였다. Medical skin care에서 주로 사용되는 33종의 essential oils(각 100 µg/mL)의 NO 생성억제효과를 탐색한 결과, 항염증 효과로 알려진 Rosemary (12.3%), Chamomile (37.8%), Lavender (14.2%), Cedar Wood (17.3%), Cypress (7.5%) 보다 Lemongrass (95.5%)의 NO 생성 억제율이 높았으며, iNOS발현에서도 억제 효과를 보여주었다. Lemongrass는 농도의존적으로 NO 생성을 억제시켰으며, IC<sub>50</sub>값은 22 µg/mL이다. 결론적으로 Lemongrass oil은 체내 염증반응의 중요 매개인자인 NO의 생성을 억제하는 항염증 물질로서 염증성 피부질환인 여드름피부의 개선 및 예방 제품 개발에 좋은 소재로서의 가능성이 제시되어진다.

**Abstract:** Essential oils have been used extensively in pharmacy, medicine, food, beverages, cosmetics, perfumery and aromatherapy. Although anti-bacteria, anti-virus, alleviation of fever operations and an anti-inflammatory properties have been reported, action mechanisms have not been fully discovered. In the present study, anti-inflammatory activities of thirty three essential oils have been evaluated in lipopolysaccharide (LPS)-treated macrophage RAW 264.7 cells by the evaluation of nitric oxide (NO) generation since NO generation is implicated in causal factor of inflammation. Among the tested 33 essential oil, Lemongrass oil showed the most inhibitory effect on LPS-induced NO generation in a dose dependent manner (IC<sub>50</sub>: 22 µg/mL). In further study, it was found that Lemongrass oil inhibited the expression of inducible nitric oxide synthase. These results suggest that Lemongrass oil may be useful for improvements of the inflammatory disease such as pimple acne skin.

**Keywords:** esesimal oil, lemongrass, nitric oxide, RAW 264.7, iNOS, LPS

### 1. 서 론

체내 염증과정에서 활성산소 중의 하나인 nitric oxide (NO)는 대식세포와 같은 면역세포에 의해 생성되어 각종

생리 및 병리적 과정에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[1]. NO는 매우 불안정한 화합물로서 NO염증인자가 유도형 inducible nitric oxide synthase (iNOS)에 의해 형성된다. NO는 체내 방어기능, 신호전달기능 등의 다양한 생리기능을 가지고 있으며 포유동물에서 분리한 물리·화학적 성상에 따라 type I, II, III인 3종류의

<sup>†</sup> 주 저자 (e-mail: jinthong@chungbuk.ac.kr)

동종 효소로 나누어 진다. Type I (neuronal NOS, iNOS)과 type II (endothelial NOS, eNOS)는 세포 속에 계속적으로 존재하기 때문에, 구성 NOS (constitutive NOS)로 분류된다[2]. 대식세포는 자연면역뿐만 아니라 획득면역 등 다양한 숙주반응 및 항상성 유지에 관여하는 것으로 알려져 있으며, 염증 반응시에는 reactive oxygen species (ROS)와 interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 및 interleukin-6 (IL-6)와 같은 사이토카인을 생산하여 생체 방어에 중요한 역할을 한다[3]. 대식세포가 탐식된 이물질을 분해시킬 때 생성되는 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  및 nitric oxide (NO)는 숙주에 치명적인 결과를 초래할 수 있는 것으로 보고되고 있다[4]. 따라서, 현재 NO 생성 저해제는 septic shock, 동맥경화 및 염증반응조절제로서의 가능성에 관한 연구가 활발하게 이루어지고 있다[5].

Essential oils은 초본식물에서 추출한 화학물질과 호르몬 성분으로서 고대 아라비아시대로부터 치료의 목적으로 사용되어왔다[6]. 인체에 사용 가능한 오일은 약 300여 종 이상이며, 그 중 약 30여종의 오일이 skin care에 사용되는데 임상적으로 향기요법(aromatherapy) 등의 목적으로 적용되고 있다[7]. 최근 여러 종류의 염증성 질환인 알레르기, 류마티스관절염에 essential oils을 임상용도로 쓰이고 있는데 주로 임상 경험을 통하여 인정되고 있다. 특히, 마사지와 연고 형태로 거친 피부와 염증 피부에 응용되고 있으나, 생물학적 작용기전에 관한 과학적 효능과 작용기작 연구는 미흡한 상태이다[8].

따라서, 본 연구에서는 medical skin care에서 주로 사용되는 33종의 에스테틱 essential oils의 중요 항염증매개 인자의 일종인 NO생성에 미치는 영향을 비교하였고, 그 작용기전으로 iNOS발현에 미치는 영향을 검토하여 작용기작을 규명하고자 하였다.

## 2. 재료 및 방법

### 2.1. 시험재료 및 시약

본 실험에 사용한 essential oils은 모두 33종으로서 Primavera Life GmbH (Am Fichtenholz 587477 Sulzberg, Germany)와 산하 아로마(Melbourne, Australia)사에서 시판되는 제품을 사용하였다. Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM), fetal bovine serum (FBS), penicillin, streptomycin은 Gibco Life Technologies (Rockville, MD, USA)에서 구입하였다.

### 2.2. 세포배양

Mouse macrophage-like cell line인 RAW 264.7 cells은

한국세포주연구재단에서 구입하였으며, Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM)에 10% fetal bovine serum (FBS), 100 U/mL penicillin 및 100  $\mu$ g/mL streptomycin을 혼합한 배지를 사용하여 37°C, 5% CO<sub>2</sub> incubator에서 배양하였다. 실험과정의 모든 cells은 80~90%의 confluency에서 실험하였고, 20 passages를 넘기지 않은 cell만 사용하였다.

### 2.3. 세포 생존율 측정

RAW 264.7 cells을 96 well plate에  $5 \times 10^5$  cells/well로 세포를 분주하고 24 h이 지난 후 WST-8 assay system (Dojin Laboratory, Kumamoto, Japan)을 이용하여 세포의 생존율을 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 세포생존율은 control cell에 대한 백분율로 나타내었다[i.e. viability (% control) =  $100 \times (\text{absorbance of treated sample}) / (\text{absorbance of control})$ ].

### 2.4. Nitric Oxide 측정

RAW 264.7 세포주로부터 생성된 nitric oxide (NO)의 양은 세포 배양액 중에 존재하는 NO<sub>2</sub><sup>-</sup>의 형태로 Griess 시약을 이용하여 측정하였다. 즉, 세포배양 상등액 100  $\mu$ g과 Griess 시약 [0.1% N-(1-naphthyl)-ethylenediamine, 1% sulfanilamide in 5% phosphoric acid] 100  $\mu$ g를 혼합하여 96 well plates에서 10 min 동안 반응시킨 후 550 nm 흡광도를 측정하였다. NO<sub>2</sub><sup>-</sup>의 농도는 sodium nitrate를 희석하여 흡광도를 측정하여 표준곡선을 얻었다.

### 2.5. Western Blot 시험

Lemongrass가 iNOS 단백질 발현에 미치는 영향을 검색하기 위하여 western blot 분석을 실시하였다. RAW 264.7 세포에 각 농도의 Lemongrass 및 LPS를 처리하여 24 h 동안 배양한 후 protein extraction solution (PRO-PREP, iNtRON Biotechnology Co, Inc., Seongnam, Korea)으로 단백질을 추출한 후 4°C에서 12,000 rpm으로 10 min간 원심 분리하여 상등액을 취하였다. 단백질은 bovine serum albumin을 표준물질로 Bio-Rad protein assay kit (Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, USA)을 사용하여 Bradford 법에 따라 정량하였다. 50  $\mu$ g의 단백질을 5  $\times$  SDS sample buffer에 넣고 100°C에서 5 min간 가열한 후 시료로 사용하였다. 10% SDS polyacrylamide gel에서 80 V로 전기영동한 후 nitrocellulose membrane으로 transfer시키고 5% skim milk를 함유한 blocking solution에서 1 h 동안 반응시켰다. iNOS 항체 (Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, CA, USA)를 1 : 500의 비율로 희석하여 4 h 동안 상온에서 반응시킨 후 Tris-buffered saline [10 mM Tris (pH 8.0), 150 mM NaCl]으로 5 min씩 3번 washing하였다. 1 : 2000의

**Table 1.** Inhibitory Effect of Several Esthetic Essential Oils on LPS-Induced NO Generation in RAW 264.7 Cell

Essential oils ( <i>botanical name</i> )	Inhibition ratio (%)	Essential oils ( <i>botanical name</i> )	Inhibition ratio (%)
Lemongrass ( <i>Cymbopogon citratus</i> )	95.57	Thyme ( <i>Thymus vulgaris</i> )	16.73
Vetiver ( <i>Vetiveria zizanioides</i> )	72.47	Mandarin ( <i>Citrus mandurensis</i> )	16.34
Grapefruit ( <i>Citrus paradisi</i> )	61.68	Ylangylang ( <i>Unona odorantissima</i> )	15.93
Rose Geranium ( <i>Pelargonium graveolens</i> )	47.06	Lavender ( <i>Lavendala angustifolia</i> )	14.24
Frankincense ( <i>Boswellia</i> )	39.76	Palmarosa ( <i>Cymbopogon martinii</i> )	14.13
Thyme Red ( <i>Thymus valgris a thymoll</i> )	38.86	Fennel ( <i>Foeniculum vulgare dulce</i> )	13.65
Chamomile roman ( <i>Chamaemelum nobile</i> )	37.88	Bergamot ( <i>Citrus bergamia</i> )	13.63
Pachouli ( <i>Pogostemon cablin</i> )	37.61	Juniper ( <i>Juniperus communis</i> )	13.19
Juniper Berry ( <i>Juniperus communis</i> )	28.83	Lemon ( <i>Citrus limon</i> )	13.01
Myrte Turckisch ( <i>Myrtus communis</i> )	28.07	Eucalyptus ( <i>Eucalyptus globulus</i> )	12.93
Majoram ( <i>Origanum majorana</i> )	27.72	Rosemery ( <i>Rosamarinus officinalis</i> )	12.39
Rosewood ( <i>Aniba rosaeodora</i> )	26.65	Tea Tree ( <i>Melaleuca alternifolia</i> )	11.68
Orange ( <i>Citrus sinensis</i> )	19.87	Camphor ( <i>Cinnamomun camphora</i> )	10.31
Clary Sage ( <i>Salvia scalarea</i> )	19.34	Cypress ( <i>Cupressus sempervirpns</i> )	7.57
Basil ( <i>Ocimum basilicum</i> )	18.27	Black pepper ( <i>Piper nigrum</i> )	3.12
Cedar Wood ( <i>Cedrus atlantica</i> )	17.38	Peppermint ( <i>Mentha piperita</i> )	-6.95
Geranium ( <i>Pelargonium graveolens</i> )	16.73		

비율로 희석한 2차 항체(anti-rabbit immunoglobulin G-horse-radish peroxidase, Santa Cruz Biotechnology Inc.)로 2 h 동안 상온에서 반응한 후 Tris-buffered saline으로 3번 washing하였다. 최종적으로 Western blot detection system (WEST-ZOL plus, iNtRON Biotechnology Co, Inc.)을 이용하여 단백질의 발현정도를 관찰하였다.

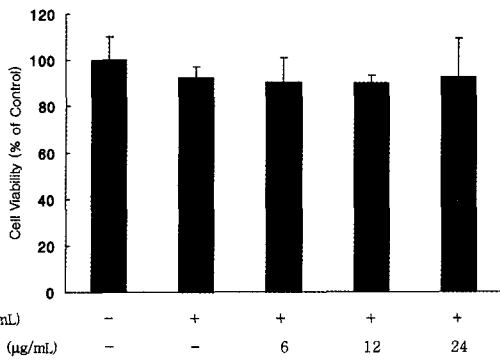
**2.6. 자료분석 및 통계처리**

모든 실험 결과는 평균 표준편차로 표기하였고 통계적 유의성은 student's *t*-test로 하였으며 *p*값이 0.05 미만 일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

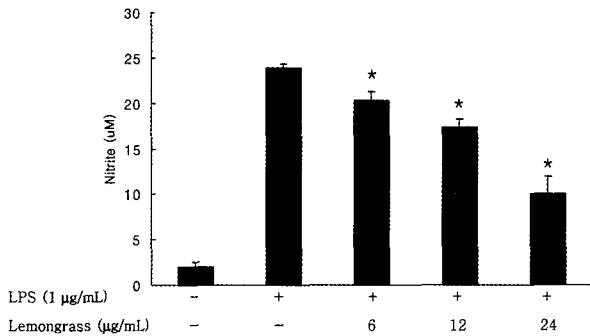
**3. 결 과**

**3.1. LPS로 유도된 NO 생성에 있어 Essential Oils의 효과**

LPS에 의해 활성화된 RAW 264.7 cell을 배양하여 33종의 essential oils의 NO 생성억제 정도를 규명하기 위해 100 µg/mL의 농도로 24 h 처리하여 배양 상층액 내의 NO 생성량을 측정하였다. 33종의 essential oils에서 유의적으로 NO 생성을 억제시키는 것이 관찰되었는데, 그 중 Grapefruit, Vetiver, Lemongrass에서 각각 61.6%, 72.4%, 95.5%로 NO 생성을 억제시켰다(Table 1).



**Figure 1.** Effect of Lemongrass oil on cell viability in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. Cells were treated with 6, 12 and 24 µg/mL Lemongrass oil plus 1 µg/mL LPS for 24 h. Cell viability was determined by WST-8 assay system. Values are mean ± S.D. from three separated experiments with triplicate.



**Figure 2.** Effect of Lemongrass oil on LPS-induced NO generation in RAW 264.7 cells. NO generation was investigated by measuring the accumulated nitrite. The cells were treated with or without 1 µg/mL LPS in the absence or presence of various concentrations of Lemongrass oil for 24 h. Each 50 µL of culture medium was mixed with an equal volume of Griess reagent and absorbance at 550 nm was measured. Values are mean ± S.D. from three separated experiments with triplicate. \*P < 0.05 indicate significantly different from the LPS-treated cells.

**3.2. Lemongrass에 의한 세포독성**

33종의 essential oils 100 µg/mL의 농도에서 NO생성을 억제시킨 것이, essential oils의 세포독성으로 인한 cell population의 저하에서 기인하였는지를 관찰하기 위하여 essential oils 100 µg/mL 처리한 후 WST-8 assay를 실시하여 cell viability를 측정하였다. 측정 결과 NO 생성을 크게 억제시켰던 Lemongrass oil에서 NO 세포독성도 나

타나 세포독성으로 인한 cell population의 저하에서 기인하였다는 것이 관찰되었다. 100 µg/mL의 고농도 처리에서 NO생성 억제율은 높았지만 세포독성이 나타났으므로 Lemongrass oil을 저농도 6, 12, 24 µg/mL 24 h 처리한 후, 대조군에 대한 상대적인 세포생존도(%)를 재 실험하였다. 실험 결과, 저농도 6, 12, 24 µg/mL에서 세포생존도의 감소는 나타나지 않았다(Figure 1).

**3.3. Lemongrass의 NO 생성 억제 효과**

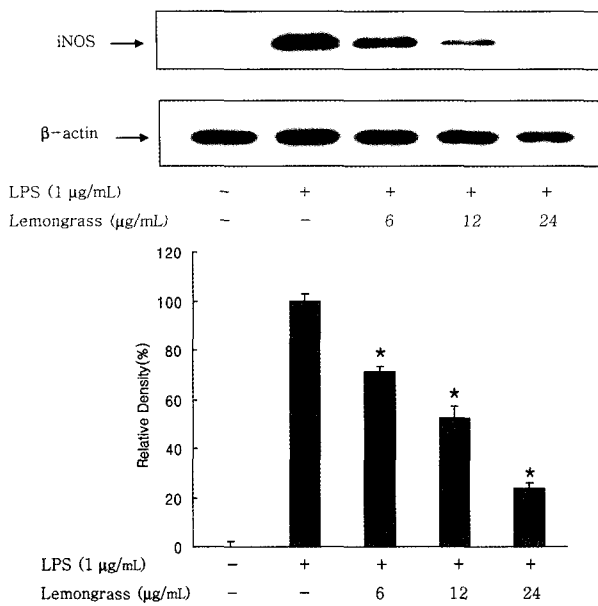
Lemongrass oil에 의해 세포생존도의 감소는 나타나지 않은 6, 12, 24 µg/mL에서 억제하는 NO 생성이 억제되는지를 실험하였다. 실험결과, LPS 처리에 의한 NO 생성을 Lemongrass oil의 6, 12, 24 µg/mL 농도에서 모두 유의성 있게 농도의존적으로 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 실험에 사용된 Lemongrass oil의 농도가 증가함에 따라 NO생성도 억제되었는데 최고농도인 24 µg/mL에서도 세포독성은 없었으며, NO생성을 억제하는 IC<sub>50</sub>는 22 µg/mL로 확인되었다(Figure 2).

**3.4. Lemongrass에 의한 iNOS 단백질 발현 억제효과**

NO 생성에 대한 Lemongrass oil의 억제효과가 iNOS 단백질 발현의 억제에 의한 것인지를 확인하기 위하여 iNOS 단백질의 발현에 미치는 영향을 평가하였다. RAW 264.7 cell에 LPS 1 µg/mL 처리하였을 때 iNOS가 발현되었으며 LPS 1 µg/mL 처리하지 않은 RAW 264.7 cell은 단백질의 발현을 하지 않았다. LPS 1 µg/mL와 Lemongrass oil의 세포생존도에 영향을 미치지 않은 6, 12, 24 µg/mL의 농도에서 iNOS 단백질의 발현을 농도 의존적으로 저해하였으며 특히, 24 µg/mL에서는 매우 효과적으로 발현을 현저하게 억제하였다(Figure 3). 이상의 실험 결과를 바탕으로 Lemongrass oil에 의한 NO 생성 억제는 iNOS 단백질 발현의 조절에 의한 것임을 알 수 있었다.

**4. 고 찰**

최근 화장품이나 의약품에 쓰이는 합성물질과 동물성 추출 성분들의 안정성과 효능 등의 문제점이 제기되면서 천연 식물성 물질로부터 분리한 천연 성분들을 원료로 이용하는 추세이다. 대표적으로 essential oils은 식물의 2차 대사물질로서 다양한 생리활성 및 약리적 효능으로 에스테틱 분야에서 피부의 노폐물 제거, 노화방지, 재생효과, 살균작용, 청정작용, 신진대사 촉진 등에 임상적으로 활용되어지고 있다. 일부 essential oils은 여드름피부에 상재하는 염증 및 여드름 유발 균총의 증식을 억제시키는 효과가 있다고 알려져 있으나, 체내 염증반응의 중요 매개인자인 NO 생성을 억제하는 항염증에 관한 연구는



**Figure 3.** Effect of Lemongrass oil on LPS-induced iNOS protein expression in RAW 264.7 cells. The cells were treated with 1 µg/mL of LPS alone or LPS plus different concentrations (6, 12 and 24 µg/mL) of Lemongrass oil for 24 h. Equal amount of total proteins were subjected to 10% SDS-PAGE, and expression of iNOS protein was detected by Western blotting using specific antibodies. β-actin protein was used here as an internal described as mean ± S.D. from three experiments performed in triplicate for iNOS/β-actin. \*P < 0.05 indicate significantly different from the LPS-treated cells.

미비한 실정이다. 본 연구는 medical skin care에서 활용되는 에스테틱 essential oils의 NO생성 억제정도를 관찰한바 Lemongrass oil이 NO생성억제율이 가장 높았으며 iNOS 단백질 발현을 억제시킨 결과로 확인되었다.

산화질소(NO)는 L-arginine으로부터 nitric oxide synthase (NOS)를 경유하여 생성되는 radical로 세포내에서 2차 신호전달자로서 중요한 역할을 한다[9]. iNOS는 염증시 다량으로 생성되고, LPS, interferon-γ (IFN-γ), interleukin-1 (IL-1) 및 TNF-α 등의 자극에 의해 대식세포, 혈관 평활근세포, 내피세포, 간세포와 심근세포 등에서 장기간 다량의 NO를 생성하는 것으로 알려져 있다. NO는 전염증성 또는 항염증성 작용을 가지는 것으로 알려져 있으나, 생체내 고농도의 생성은 숙주세포의 파괴, shock에 의한 혈관확장, 염증반응 유발에 의한 조직의 상해를 초래할 수 있는 이중적 생물학적 성질을 가지는 것으로 알려져 있다[10-14]. 따라서 NO 생성 저해제는 septic shock, 만성질환, 동맥경화 및 염증반응조절제로의 응용가능성 등에 관한 연구가 활발하게 이루어지고 있다.

본 실험에서 사용된 33종류의 essential oils 중 NO생성억제율이 가장 높은 Lemongrass (*Cymbopogon citratus*)는 초본식물에서 추출한 오일로서 geranial (32.8%), neral (29.0%), myrcene (16.2%), β-pinene (10.5%) 등의 복합성분[15]으로서 항산화 효과[16]가 있는 것으로 알려져 있어 medical skin care에서 피부의 미생물 생성 억제, 염증억제 등 임상적으로 응용되어지고 있다. 또한 브라질에서는 일반적으로 Lemongrass 잎 추출물 차를 이용하여 항경련, 항염증, 진통제, 해열제, 이뇨제 그리고 진정제로 사용되어지고 있다[17]. 화장품과 향료에 주로 쓰이는 Lemon oils은 Lemongrass (*Cymbopogon citratus*)나 Lemon (*Citrus limonum*), Lemon Eucalyptus (*Eucalyptus citriodora*), Lemon Myrtle (*Backhousia citriodora*), Lemon Verbena (*Lippia citriodora*), Lemon Balm (*Melissa officinalis*) 등으로부터 추출한다. 주성분은 geranial과 neral를 포함한 citral로서 향균과 향진균, 항암 및 항산화 효과가 있는 것으로 알려져 있어 산업적 활용가치는 매우 크다고 할 수 있다.

최근 연구에 의하면 축산분야에서도 essential oils로 항균 및 향진균 활성 조성물을 개발하여 화학합성 항균제를 대체할 수 있는 천연소독제와 항균제 개발을 진행하고 있다[18]. 또한 Lemongrass 줄기 추출물이 위장질환의 50% 이상의 장이완 작용, 혈관확장 작용, 긴장완화효과가 있다는 보고가 되어있다[19]. 신진영 등[18]은 가축에 사용하는 항생제에서 내성균이 생성되고 부작용 유발에 따른 대체물질에 대한 연구로 Lemongrass (*Cymbopogon citratus*) oil에 대한 급성독성을 평가하였다. 랫드(rat)에 Lemongrass (oil)을 경구 투여하여 급성독성 잠재력을 평가한 결과 반수치사량이 체중 kg 당 7,063~10,260 mg 진후라는 높은 농도에서 독성이 거의 없는 안전한 물질이라는 것을 보고하였다. 이상의 실험 결과를 바탕으로 Lemongrass oil은 다른 essential oils에 비해 저농도 6, 12, 24 µg/mL에서 NO 생성을 억제하는 것은 iNOS 단백질 발현의 조절에 의한 것임을 알 수 있었으며 세포독성에도 영향을 미치지 않는 것으로 증명되었다. Lemongrass oil은 체내 염증반응의 중요 매개인자인 NO 생성을 억제하는 항염증 물질로서 염증성 피부질환인 여드름피부의 개선 및 예방 제품 개발에 좋은 소재로서의 이용할 수 있을 것으로 판단된다.

**감사의 글**

이 연구는 바이오산업 전문 인력양성사업단의 지원으로 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

## 참고 문헌

1. 이지은, 이주연, 최점일, 김종관, 김성조, 괴화추출물이 대식세포에서의 nitric oxide와 interleukin-6의 생성에 미치는 영향, *대한치주과학회지*, **35** (2005).
2. 신경민, 박영미, 김인태, 홍선표, 홍정표, 이경태, Amygdalin의 Murine Macrophage Raw 264.7 세포에서 *in vitro* 항염효과, *생약학회지*, **34**(3), 223 (2003).
3. Y. S. Lee, H. S. Kim, S. K. Kim, and S. D. Kim, IL-6 mRNA Exoression in Mouse Peritoneal Macrophages and NIH3T3 Fibroblasts in Response to *Candida albicans*, *J. Microbiol. Biotechnol.*, **10** (2000).
4. A. Kumar, Y. Takada, A. M. Boriek, and B. B. Aggarwal, Nuclear factor-*KB*: its role in health and disease, *J. Mol. Med.*, **82**, 434 (2004).
5. 변성희, 양재하, 김상찬, 현삼메탄을 추출물이 LPS로 유도된 Raw 264.7 cell에서의 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 및 nitric oxide 생성에 미치는 영향, *대한분초학회지*, **20**, 7 (2005).
6. L. F. Aguirre de Carcer, Therapeutic use of aromatic substances in al-Andalus, *Dynamis*, **21**, 93 (2001).
7. D. Mlatteliano, Holistic nursing management of pain and suffering:historical view with contemporary application, *J. N. Y. State Nurses. Assoc.*, **34**(1), 4 (2003).
8. N. Maruyama, Y. Sekimoto, H. Ishibashi, S. Inouye, H. Oshima, H. Yamaguchi, and S. Abe, Suppression of neutrophil accumulation in mice by cutaneous application of geranium essential oil, *J. Inflamm (Lond.)*, **2**(1), 11 (2005).
9. H. Kawamata, H. Ochiai, N. Mantani, and K. Terasawa, Enhanced expression of inducible nitric oxide synthase by Juzen-taiho-to in LPS-activated RAW 264.7 cells, a murine macrophage cell line, *Am. J. Chin Med.*, **28**, 217 (2000).
10. B. G. Lee, S. H. Kim, O. P. Zee, H. Y. Lee, J. W. Han, and H. W. Lee, Suppression of inducible nitric oxide synthase expression in RAW 264.7 macrophages by two-carboline alkaloids extracted from *Melia azedarach*, *Eur. J. Pharmacol.*, **406**, 301 (2004).
11. W. G. Seo, H. O. Pae, G. S. Oh, K. Y. Chai, Y. G. Yun, T. O. Kwon, and H. T. Chung, Inhibitory effect of ethyl acetate fraction from *Cudrania tricuspidata* on the expression of nitric oxide synthase gene in RAW 264.7 macrophages stimulated with interferon- and lipopolysaccharide, *Gen. Pharmacol.*, **35**, 21 (2000).
12. W. F. Chiou, C. J. Chou, and C. F. Chen, Camptothecin suppresses nitric oxide biosynthesis in RAW 264.7 macrophages, *Life. Sci.*, **69**, 625 (2001).
13. W. G. Seo, H. O. Pae, G. S. Oh, N. Y. Kim, N. Y. Kim, T. O. Kwon, M. K. Shin, K. Y. Chai, and H. T. Chung, The aqueous extract of *Rhodiola sachalinensis* root enhances the expression of inducible nitric oxide synthase gene in RAW 264.7 macrophages, *J. Ethnopharmacol.*, **76**, 119 (2001).
14. F. Tchoumboungang, P. H. Zollo, E. Dagne, and Y. Mekonnen, *In viro* antimalarial activity of essential oils from *Cymbopogon citrates* and *Ocimum gratissimum* on mice infected with *Plasmodium berghei*, *Planta Med.*, **71**(1), 20 (2005).
15. J. Cheel, C. Theoduloz, J. Rodriguez, and G. Schmeda-Hirschmann, Free radical scavengers and antioxidants from Lemongrass (*Cymbopogon citrates* (DC.) Stapf.), *J. Agric. Food. Chem.*, **53**(7) 2511 (2005).
16. S. Cristiane da, S. Silvia, and E. S. Elfrides, LC determination of citral in *Cymbopogon citrates* volatile oil, *J. Pharm Biomed. Anal.*, **37**, 597 (2005).
17. 신진영, 박승춘, 김기현, 배춘식, 김성호, 신동호, 김종춘, 랫드에서 레몬그라스(*Cymbopogon citrates*) 정유의 급성독성 평가, *한국실험동물학회지*, **21**(2), 122 (2005).
18. I. Runnie, M. N. Salleh, S. Mohamed, R. J. Head, and M. Y. Abeywardena, Vasorelaxation induced by common edible tropical plant extracts in isolated rat aorta and mesenteric vascular bed, *J. Ethnopharmacol.*, **92**(2-3), 311 (2004).