

Hairless 마우스에서 대추 열수추출물의 피부내 염증 및 장벽 손상 완화 효과

최 소 영, 김 영 철*

계명대학교 대학원 공중보건학과

Alleviative Effects of Jujube Water Extract on the Inflammation and Barrier Damage in Hairless Mice Skin

So-Young Choi and Young-Chul Kim*

Department of Public Health, Graduate School, Keimyung University

ABSTRACT

To investigate the alleviative effects of jujube water extract (JWE) on the inflammation and skin barrier damage, both the irradiation of UVB and the application of squalene monohydroperoxide (Sq-OOH) were applied to the back skin of experimental animals for 4 weeks. And at the same time experimental materials were applied topically. Six weeks female SKH-1 hairless mice were divided into five groups (five animals for each group) including normal (N; saline), control (C; UVB+Sq-OOH+saline), vehicle control (VC; UVB+Sq-OOH+vehicle), positive control (PC; UVB+Sq-OOH+0.01% retinoic acid) and experimental (E; UVB+Sq-OOH+JWE) groups. The skin erythema index in the E group was significantly low compared to the C group ($p < 0.05$). Lipid ($p < 0.05$) and water ($p < 0.01$) capacities in the E group were significantly high compared to the C group. In comparison with the C group, E group showed a relatively well preserved lipid lamellae in the epidermis and a relatively much less infiltration of mast cells in the dermis or hypodermis. As for the both absolute and relative weights of the spleen, PC group were significantly higher than the other groups. These results suggest that JWE have a considerably inhibitory effect on the inflammation and the skin barrier damage induced by UVB irradiation and Sq-OOH application.

Key words : Jujube water extract, hairless mice, skin barrier, inflammation, lipid lamella

서 론

최근 삶의 질 개선과 함께 피부미용에 대한 관심이 높아지면서 내적 요인뿐만 아니라 자외선 등에 의한 외적 요인에 의한 피부 노화를 억제 또는 개

선시키기 위해 화장품, 식품, 의약품을 비롯한 다양한 분야에서 항 노화 연구가 활발하게 이루어지고 있다.

태양광선 중의 자외선 노출에 의한 피부노화를 광노화라 하며, 자외선은 피부의 각질형성세포와 섬유아세포를 활성화시켜 유해한 활성산소를 생성하고 일련의 반응에 의해 항산화 방어기구에 불균형을 가져와 산화스트레스를 초래한다(Chiba *et al.*, 2003). 또한 과량의 활성산소는 염증반응, 홍반, 면역

* To whom correspondence should be addressed.
Tel: +82-53-580-5931, Fax: +82-53-588-5233
E-mail: yckim@kmu.ac.kr

억제, DNA 손상 및 피부암을 일으키는 주요 요인으로 작용한다(Mukhtar and Elmetts, 1996). 피부의 각질층 지질은 피부장벽대의 역할인 각질층 내 수분유지와 함께 외부수분의 유입을 막는 기능을 담당하며 상피세포 증식조절, 세포 간 응집과 표피탈락에도 관여한다(Blanken *et al.*, 1989). 과량의 자외선 노출은 피부의 각질층 지질을 산화시켜 피부장벽의 손상을 초래함으로써 피부의 유분과 수분유지 기능의 저하와 함께 피부노화를 일으킨다. Squalene monohydroperoxide (Sq-OOH)는 과산화 된 squalene의 초기 생성물질로써 자외선 노출에 의해 피부에서 생성된다. Hairless 마우스에서 Sq-OOH 도포는 피부거침, 각질층의 수분손실, 주름형성을 야기하는 것으로 보고되었다(Chiba *et al.*, 1999).

Retinoid는 세포분화를 촉진하고 생체에 필요한 각종 단백질의 생합성 기능을 가지고 있어 주름개선을 위한 기능성 화장품의 원료로 널리 상용화되고 있다. Retinol은 생체내에서 retinoic acid로 변환되고, retinoic acid는 비타민 A 유도체로써 세포내 활성산소를 제거하여 피부노화 억제작용을 한다(Weiss *et al.*, 1988). 그러나 retinoid를 국소도포제로 사용하는 많은 환자들은 홍반, 건조, 작열감, 소양감 등을 나타내는 레티노이드 피부염과 같은 부작용을 겪기도 한다(Fisher *et al.*, 1991).

이에 따라 최근에는 약품(pharmaceuticals)의 기능이 첨가된 기능성화장품 또는 약용화장품(cosmetics)의 개념이 도입되어 보다 안전하고 효과가 좋은 항산화제를 약용식물, 천연물에서 탐색하려는 노력이 활발하게 이루어지고 있다(최신욱 등, 2004). 대추는 노화 방지에 효과가 있는 신비의 생약 또는 식품으로 인식되어져 오랜 기간 한방에서 사용되어 왔으며, 품종마다 약간의 함량 차이가 있으나 일반적으로 당질이 50% 이상 함유되어 있으며 일반 과실보다 비타민의 함량이 높고 epicatechin과 같은 polyphenol 성분이 다량 존재한다(Choi *et al.*, 1990). 대추는 위경련, 불면증, 소화불량, 대장하혈, 청혈 그리고 지각과민 등에 개선효과가 있는 것으로 알려져 있다. 또한 항산화작용, 간보호작용, 항암작용, 진정작용, 항알러지 작용이 보고되어져 있다(남진희, 2004). 이처럼 대추의 생리활성 및 성분과 관련한 많은 연구들이 있으나, 피부의 노화개선 또는 예방 효과에 관한 연구는 현재까지 확인되지 않고 있다. 이에 본 연구는 hairless 마우스에 UVB 조사와 Sq-

OOH 도포를 반복적으로 실시하여 피부에 염증과 피부장벽손상을 유발시키고 이와 병행하여 대추 열수추출물을 도포하여 염증 및 피부장벽 손상 완화 효과와 이들 관련인자들의 변화양상을 알아보았고 안전성 확인 측면에서 주요 면역장기인 흉선과 비장의 무게변동을 알아보았다.

재료 및 방법

1. 시약 및 기기

Hydrogen peroxide는 Junsei 사(Japan)의 제품을, hematoxylin, bovine serum albumin, retinoic acid, polyethylene glycol은 Sigma 사(USA)의 제품을, squalene은 Acros 사(USA)의 제품을 사용하였으며 그 외 일반시약들은 특급품을, 조조바 오일(jojoba oil)은 Desert Whale 사(USA)의 제품을 사용하였다.

실험기기 중 자외선 조사장치는 UVB sunlamp (UVM-225D, Mineralight Lamp UVP, USA)를, 자외선 측정장치는 UV-radiometer (HD 9021, Delta OHM, Italy)를 사용하였고 홍반도 및 유분함량, 수분함량 측정은 각각 mexameter (MX18, CK electronic GmbH, Germany), sebumeter (SM815, CK electronic GmbH, Germany), corneometer (CM825, CK electronic GmbH, Germany)를 이용하였다. 시료추출은 초고속 감압 저온 추출기(COSMOS-660, 경서 기계 산업, 한국)를 사용하였다. 조직표본관찰은 light microscope (CX41, Olympus, Japan)를 사용하였다.

2. 시료 조제

경남 밀양에서 재배한 유기농 대추를 600 g 구입하여 물 6L를 가하여 초고속 감압 저온 추출기로 열수 추출한 다음 진공 농축 용기에 담아 2L로 농축하고 파우치 진공 포장 후 냉장 보관하여 실험에 사용하였다. 동결건조시켜 측정된 대추추출물의 수율(yield rate)은 35.63%였다. 시료는 대추추출물 10 mL, jojoba oil 1 mL, 100% 에탄올 2.5 mL, 물 6.5 mL 비율로 혼합하여 대추추출물 시료로 사용하였다.

3. 실험동물 및 처치

실험동물은 6주령의 SKH-1 hairless mouse (Charles-River, Japan)를 분양받아 1주일간 사육실에서 적

응시시킨 후 실험 전 기간 동안 사료와 물은 자유로이 공급하였다. 사육실은 온도 $22 \pm 1^\circ\text{C}$, 상대습도 $50 \pm 5\%$, 조명주기 12시간씩 명암을 유지하였다.

실험동물은 실험 4주째 되는 날 4시간 전부터 절식시킨 다음 에테르로 마취한 후 피부는 적출하여 10% 중성 포르말린 용액에 고정하였다. 면역학적 안전성을 확인하기 위하여 적출한 흉선과 비장은 생리식염수로 씻어내고 여과지로 수분을 제거한 후 전자저울로 무게를 측정하였다.

실험군은 정상군(normal group, N): 아무런 처치를 하지 않은 군, 대조군(control group, C): saline 도포군, 용매대조군(vehicle control group, VC): 용매(100% 에탄올, jojoba oil, 물) 도포군, 양성대조(positive control group, PC): 0.01% retinoic acid 도포군, 실험군(experimental group, E): 대추 열수추출물 도포군, 총 5개군으로 나누어 실험하였다. 각 실험군은 5마리의 마우스로 구성하였다. 모든 실험은 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)의 표준작업지침서(Standard Operating Procedures, SOP)에 따라 수행되었다.

4. 피부장벽 손상 유발 및 시료도포

자외선 조사장치의 광원은 302 nm의 UVB를 방출하는 sunlamp를 사용하였다. 자외선 조사량은 UV-radiometer로 측정하였으며, 마우스를 자외선 조사용 cage에 가둔 후 등 부위에 균등하게 80 mJ/cm^2 의 광량으로 격일 간격으로 1주일에 3회, 4주 동안 조사하였다. 피부손상을 촉진하기 위하여 Sq-OOH를 1일 2회, 주 6일, 4주 동안 매회 $100 \mu\text{L}$ 씩 도포하였다. 광노화 유발과 병행하여 대추 열수추출물(0.855 g/kg BW/day), 용매, saline은 1일 2회, 주 6일, 4주 동안 매회 $200 \mu\text{L}$ 씩 도포하였다. Retinoic acid는 polyethylene glycol에 0.01%로 희석하여 1일 2회, 주 6일, 4주 동안 매회 $200 \mu\text{L}$ 씩 도포하였다.

5. 피부 홍반도, 유분함량 및 수분함량 측정

홍반도는 mexameter (MX18)를, 유분함량은 sebumeter (SM815)를, 수분함량은 corneometer (CM825)를 사용하여 비침습적 방법으로 실험기간 동안 주 1회 측정하였다.

6. 피부의 조직학적 관찰

1) Toluidine blue 염색 관찰

절취한 피부조직을 실온에서 10% 중성 포르말린 용액에 24시간 고정한 후 통상적인 방법으로 수세, 탈수, 투명, 칩투과정을 거친 다음 파라핀으로 포매하고 $4 \mu\text{m}$ 두께로 절편을 만들어 Toluidine blue 염색 후 진피층 및 피하층 내 mast cell의 분포양상 및 탈과립 정도를 광학현미경으로 관찰하였다.

2) Oil red O 염색 관찰

절취한 피부조직을 실온에서 10% 중성 포르말린 용액에 24시간 고정한 후 10% formal-calcium에 1주일 동안 oxidation 처리한 다음 30% sucrose 용액에 cryo-protection한 후 냉동 절편기로 $10 \mu\text{m}$ 두께의 냉동절편을 제작하여 Oil red O 염색 후 포피 각 질층 내 지방과 lipid lamella 분포양상을 광학현미경으로 관찰하였다.

7. 자료 분석

통계적 분석은 SPSS 14.0 for windows (SPSS Inc., USA)를 이용하여 각 실험군 간의 차이를 비교하기 위하여 Student's t-test로 분석하였고, 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 이하로 하였다.

결과 및 고찰

1. 피부 홍반도 변동

홍반도의 변동을 측정된 결과는 Table 1과 같다. 대조군은 정상군보다 홍반량이 실험 전 기간 동안 유의하게 높았으며 용매대조군, 양성대조군 및 대추추출물 도포군은 대조군에 비해 낮게 나타났다. 실험 28일 후에 양성대조군과 대추추출물 도포군은 대조군에 비해 각각 8.8%, 13.3% ($p < 0.05$) 낮았다. 자외선에 노출되면 피부의 초기반응으로 염증이 생기는데 호중구가 염증부위에 제일 먼저 이주하고 염증성 세포의 침윤이 일어나며 (Soter, 1990), 염증반응이 심한 경우 비만세포의 증가와 함께 탈과립으로 방출된 histamine은 혈관 확장을 초래함으로써 혈류량 증가로 인한 홍반(erythema)과 부종(edema)이 일어난다(Pathak, 1972). 본 연구에서 대추 열수추출물은 염증반응을 경감시키는 효과가 있는 것

Table 1. Changes in skin erythema index of SKH-1 hairless mice

Days	Normal		Control		Experimental
	N	C	VC	PC	E
2	238.73 ± 17.42	285.62 ± 14.12 ^{a)}	259.67 ± 9.53	260.37 ± 12.27	261.38 ± 10.25
6	241.54 ± 22.39	498.12 ± 13.33 ^{***a)}	471.44 ± 25.72 ^{***a)}	485.37 ± 34.68 ^{***a)}	450.91 ± 25.16 ^{***a)}
12	253.64 ± 23.57	342.43 ± 15.36 ^{**a)}	327.67 ± 26.42 ^{a)}	332.25 ± 30.10 ^{a)}	279.71 ± 15.36 ^{b)}
22	278.38 ± 12.64	362.78 ± 30.54 ^{**a)}	330.16 ± 55.32	342.48 ± 25.61 ^{a)}	320.33 ± 29.76
28	273.85 ± 15.66	330.32 ± 10.81 ^{**a)}	296.71 ± 25.46	301.26 ± 13.57	286.25 ± 13.83 ^{b)}

N: Normal group, C: Control group, VC: Vehicle control group, PC: Positive control group, E: Extract group. Values are mean ± SD of 5 mice. Unit: AU (Arbitrary unit)

^{a)}Significantly different from the normal group by t-test (*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$, ***; $p < 0.001$); ^{b)}Significantly different from the control group by t-test (*; $p < 0.05$)

Table 2. Changes in skin lipid capacity of SKH-1 hairless mice

Days	Normal		Control		Experimental
	N	C	VC	PC	E
2	10.31 ± 0.83	7.12 ± 4.30	10.10 ± 4.22	14.47 ± 3.25 ^{b)}	14.52 ± 6.13
6	7.21 ± 4.34	2.50 ± 2.05	2.50 ± 1.54	4.00 ± 1.50	4.50 ± 5.52
12	6.50 ± 3.52	2.50 ± 1.00	3.00 ± 1.10	4.25 ± 1.75	4.50 ± 2.98
22	6.00 ± 2.01	2.00 ± 1.56 ^{a)}	2.25 ± 1.86 ^{a)}	3.50 ± 0.90 ^{a)}	5.00 ± 2.16
28	5.50 ± 1.08	1.75 ± 1.00 ^{***a)}	2.00 ± 1.03 ^{***a)}	3.25 ± 0.82 ^{a)}	3.75 ± 1.01 ^{b)}

N: Normal group, C: Control group, VC: Vehicle control group, PC: Positive control group, E: Extract group. Values (Unit: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) are mean ± SD of 5 mice

^{a)}Significantly different from the normal group by t-test (*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$); ^{b)}Significantly different from the control group by t-test (*; $p < 0.05$)

으로 나타났다.

2. 피부 유분함량과 수분함량 변동

유분함량의 변동을 측정된 결과는 Table 2와 같다. 용매대조군, 양성대조군 및 대추추출물 도포군은 대조군에 비해 시간이 경과함에 따라 높았다. 실험 28일 후 대조군($p < 0.01$), 용매대조군($p < 0.01$), 양성대조군($p < 0.05$)은 정상군에 비해 모두 유의하게 낮았으나 대추추출물 도포군은 유의한 차이가 없었으며 대조군과 비교할 때 용매대조군, 양성대조군, 대추추출물 도포군은 각각 14.3%, 85.7%, 114.3% ($p < 0.05$) 높았다.

수분함량의 변동을 측정된 결과는 Table 3과 같다. 실험 전 기간 동안 모든 군은 정상군에 비해 수분함량이 낮았다. 실험 28일 후에 대추추출물 도포군은 대조군($p < 0.01$), 용매대조군($p < 0.05$), 양성대조군($p < 0.05$)에 비해 유의하게 높았다.

과량의 UVB 조사와 Sq-OOH 도포는 표피의 각

질형성세포와 진피의 섬유아세포에 작용하여 superoxide anion radical (O_2^-)과 singlet oxygen ($^1\text{O}_2$)과 같은 활성산소를 생성시키고(Chiba *et al.*, 2003), 활성산소는 진피 결합조직의 손상과 함께 표피의 피부장벽을 붕괴시켜 유분 및 수분함량의 감소를 가져온다(Schurer *et al.*, 1991).

본 연구에서 대추 열수추출물은 피부장벽 손상을 완화시키는 효과가 있는 것으로 나타났다.

3. 피부의 조직학적 변화

1) Toluidine blue 염색 관찰

진피 및 피하층 내 mast cell의 분포양상과 탈과립 정도를 관찰한 결과는 Fig. 1과 같다. 정상군은 mast cell이 적게 관찰되었고 탈과립이 거의 없는 반면, 대조군은 mast cell이 현저히 많이 관찰되었고 탈과립 정도가 심하게 나타났다. 양성대조군과 대추추출물 도포군은 대조군에 비해 mast cell 수가 적게 관찰되었고 탈과립 정도도 경미하게 나타났다. 염

Table 3. Changes in skin water capacity of SKH-1 hairless mice

Days	Normal		Control			Experimental
	N	C	VC	PC	E	
2	50.34 ± 4.50	35.82 ± 8.02 ^{*a)}	37.73 ± 6.96 ^{*a)}	47.93 ± 5.04	45.32 ± 6.87	
6	48.62 ± 3.27	25.71 ± 3.35 ^{***a)}	26.83 ± 6.12 ^{**a)}	28.89 ± 2.01 ^{***a)}	27.13 ± 4.58 ^{***a)}	
12	46.01 ± 3.52	17.24 ± 2.98 ^{***a)}	23.74 ± 4.57 ^{***a)}	25.03 ± 3.59 ^{***a)}	29.96 ± 4.03 ^{**a), *b)}	
22	50.27 ± 2.06	17.86 ± 5.14 ^{***a)}	19.62 ± 6.05 ^{***a)}	23.67 ± 5.80 ^{***a)}	25.76 ± 5.35 ^{***a)}	
28	52.73 ± 6.58	25.41 ± 3.47 ^{***a)}	28.46 ± 5.23 ^{**a)}	31.80 ± 3.23 ^{**a)}	37.63 ± 4.32 ^{*a)c)d), **b)}	

N: Normal group, C: Control group, VC: Vehicle control group, PC: Positive control group, E: Extract group. Values are mean ± SD of 5 mice. Unit: AU (Arbitrary unit)

^{a)}Significantly different from the normal group by t-test (*; p < 0.05, **; p < 0.01, ***; p < 0.001); ^{b)}Significantly different from the control group by t-test (*; p < 0.05, **; p < 0.01); ^{c)}Significantly different from the vehicle control group by t-test (*; p < 0.05); ^{d)}Significantly different from the positive control group by t-test (*; p < 0.05)

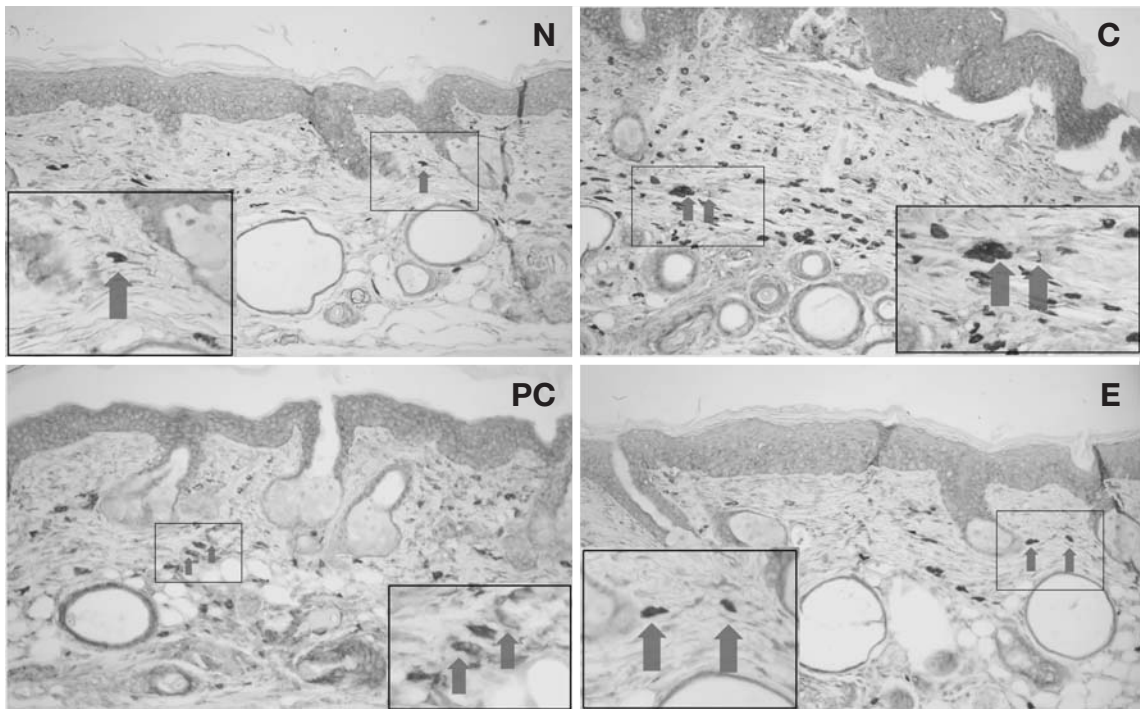


Fig. 1. Histological observation on SKH-1 hairless mice skin after 4-week experiment. Toluidine blue stain, × 200 & × 400. Relatively much less number of mast cells (arrows) were found in the extract group and the degree of degranulation was slight compared to the control group. N: Normal group, C: Control group, PC: Positive control group, E: Extract group.

증반응이 심할 경우, 진피층과 피하층내 mast cell의 증가와 함께 탈과립을 일으켜 히스타민이 방출되어 소양증을 동반한다(Chiba *et al.*, 2003). 이러한 대추 열수추출물의 염증을 경감시킨 조직학적 소견은 피부의 홍반도를 감소시킨 결과와 부합한다.

2) Oil red O 염색 관찰

표피 각질층 내 lipid lamella의 형태 및 지방량을 관찰한 결과는 Fig. 2와 같다. 정상군은 lipid lamella가 규칙적이며 지방량이 많은 반면, 대조군은 lipid lamella가 많이 부서져 형태가 불규칙적이고 지방량

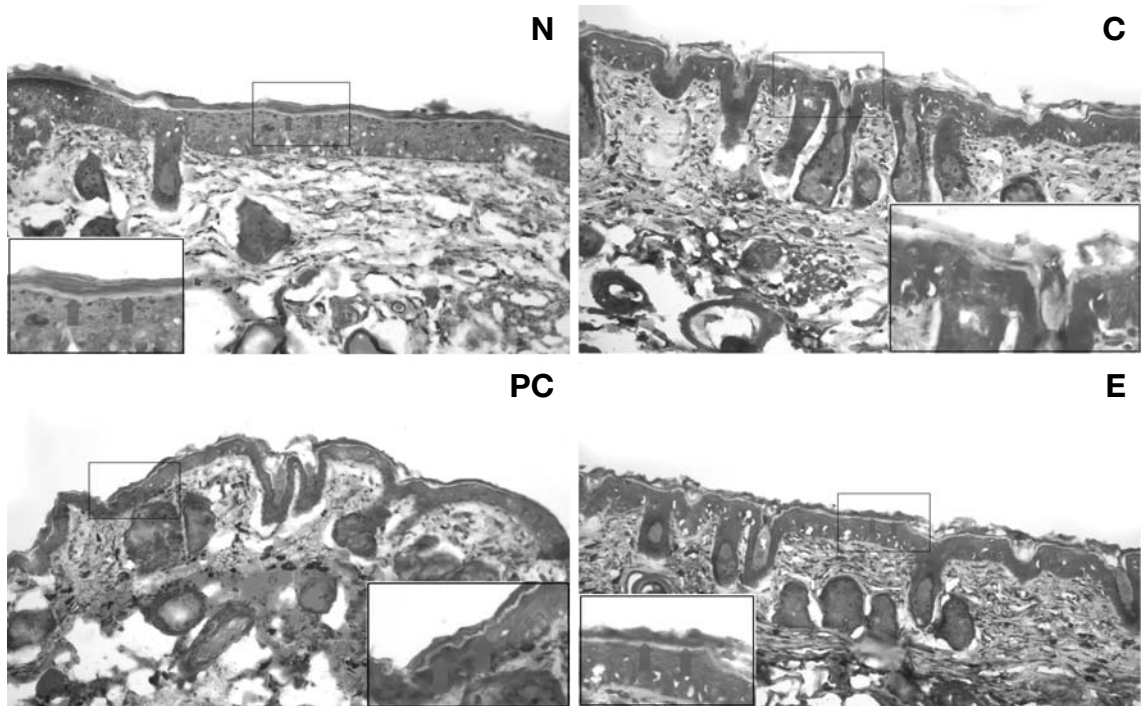


Fig. 2. Histological observation on SKH-1 hairless mice skin after 4-week experiment. Oil red O stain, $\times 200$ & $\times 400$. N: Normal group, C: Control group, PC: Positive control group, E: Extract group.

Table 4. Organ weight of SKH-1 hairless mice after 4-week experiment

Groups	Normal	Control			Experimental
	N	C	VC	PC	E
Spleen	0.10 ± 0.02 ¹⁾	0.11 ± 0.03	0.12 ± 0.02	0.18 ± 0.03 ^{**a),*b)c)}	0.13 ± 0.02 ^{*d)}
	0.43 ± 0.05 ²⁾	0.42 ± 0.15	0.46 ± 0.13	0.60 ± 0.08 ^{**a),*b)c)}	0.44 ± 0.09 ^{*d)}
Thymus	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01
	0.13 ± 0.02	0.17 ± 0.03	0.15 ± 0.03	0.11 ± 0.02 ^{*b)}	0.14 ± 0.02

N: Normal group, C: Control group, VC: Vehicle control group, PC: Positive control group, E: Extract group. Values are mean \pm SD of 5 mice.

¹⁾Absolute weight: g; ²⁾Relative weight: g/100 g body weight

^{a)}Significantly different from the normal group by t-test (**; $p < 0.01$); ^{b)}Significantly different from the control group by t-test (*; $p < 0.05$);

^{c)}Significantly different from the vehicle control group by t-test (*; $p < 0.05$); ^{d)}Significantly different from the positive control group by t-test (*; $p < 0.05$)

이 적었다. 양성대조군과 대추추출물 도포군은 대조군에 비해 lipid lamella가 비교적 규칙적이고 지방량도 많았다. 피부표피의 각질세포(corneocytes) 사이에 있는 지질은 다수의 층판으로 연결되어 있고, 유극층에서의 각질세포간 지질의 전구체를 함유한 층판소체(lamellar bodies)의 분비는 표피에서 지질

합성이 증가함에 따라 촉진되고 이러한 지질생성은 피부장벽의 항상성 유지에 중요한 역할을 담당한다(Elias and Menon, 1991). 이러한 대추 열수추출물의 각질층내 lipid lamella의 형태와 지방함량을 유지시키는 효과는 피부의 유분함량과 수분함량을 증가시킨 일련의 결과와 부합하는 결과이다.

4. 장기무게 변동

적출한 비장 및 흉선 무게를 측정된 결과는 Table 4와 같다. 비장의 절대무게와 상대무게에 있어서 양성대조군은 다른 군에 비해 유의하게 높았다. 흉선의 절대무게는 모든 군에서 유의한 차이가 없었으며 상대무게는 대조군에 비해 양성대조군이 약 35.3% ($p < 0.05$) 유의하게 낮았다. 인체가 retinoic acid에 과량 노출시 피부건조증, 표피탈락, 소양증과 함께 간장과 비장의 비대를 초래한다고 보고된 바 있다(Bollag, 1983). 본 연구에서도 retinoic acid는 비장무게의 유의한 증가를 가져와 면역학적인 측면에서 문제점을 확인했으며 대추 열수추출물은 정상군과 차이를 보이지 않아 상대적으로 안전한 것으로 확인되었다.

결론

대추 열수추출물의 염증 및 피부장벽 손상 완화 효과를 알아보기 위해 hairless 마우스의 피부에 UVB 조사와 SQ-OOH 도포로 염증과 피부장벽 손상을 유발시키면서 대추 열수추출물을 병행하여 도포한 실험에서 다음과 같은 결과를 얻었다.

대추 열수추출물은 피부 홍반도를 낮추고 진피 및 피하층내 비만세포의 수와 탈과립 정도를 현저히 낮춰 염증을 경감시키는 효과를 보였다. 대추 열수추출물은 피부의 유분함량과 수분함량을 높이고 표피각질층 내 lipid lamella의 배열과 지방함량을 유지시키는 작용을 보임으로써 피부장벽 손상을 완화시키는 효과를 보였다. 아울러, retinoic acid는 주요 면역장기인 비장의 절대무게와 상대무게를 유의하게 증가시킨 반면, 대추 열수추출물은 유의한 차이를 보이지 않았다.

이상의 실험결과를 통하여, 대추 열수추출물은 hairless 마우스에서 피부조직의 염증반응과 피부장벽 손상에 개선 효과가 있음을 확인하였다.

참고 문헌

남진희. 대추추출물의 항산화 활성과 폐놀성 화합물의 동

정. 계명대학교 대학원 석사학위논문 2004.

최신옥, 정재형, 김남경, 한상화, 김창수. 오존에 의한 피부 손상 확인 및 이를 방어하는 피부외용제 소재의 탐색, 대한화장품학회지 2004; 30(1): 39-51.

Blanken R, Van Vilsteren MJT, Tupker RA and Conraads, PJ. Effect of mineral oil and linoleic-acid-containing emulsions on the skin vapour loss of sodium-lauryl-sulphate-induced irritant skin reactions, Cont Dermat 1989; 20(2): 93-97.

Bollag W. Vitamin A and retinoids: from nutrition to pharmacotherapy in dermatology and oncology, Lancet 1983; 1(8329): 860-863.

Chiba K, Kawakami K, Sone T and Onoue M. Characteristics of skin wrinkling and dermal changes induced by repeated application of squalene monohydroperoxide to hairless mouse skin, Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2003; 16 (4): 242-251.

Chiba K, Sone T, Kawakami K and Onoue M. Skin roughness and wrinkle formation induced by repeated application of squalene monohydroperoxide to the hairless mouse, Exp Dermatol 1999; 8(6): 471-479.

Choi KS, Suk MS and Chung DS. Studies on the storage of jujube fruit (*Sisipus jujuba* Miller) var. Bokjo in sealed polyethylene film bag. J Res Develop 1990; 9: 55-61.

Elias PM and Menon GK. Structural and lipid biochemical correlates of the epidermal permeability barrier, Adv Lip Res 1991; 24(1): 1-26.

Fisher GJ, Esmann J, Griffiths CEM, Talwar HS, Duell EA, Hammerberg C, Elder JT, Karabin GD, Nickoloff BJ, Cooper KD and Voorhees JJ. Cellular, immunologic and biochemical characterization of topical retinoic acid-treated human skin, J Invest Dermatol 1991; 96(5): 699-707.

Mukhtar H and Elmetts CA. Photocarcinogenesis: mechanisms, models and human health implications, Photochem Photobiol 1996; 63(4): 356-357.

Pathak MA. Formation of thymine dimers in mammalian skin by ultraviolet radiation in vivo, Photochem Photobiol 1972; 15(2): 177-185.

Schurer NY, Plewig G and Elias PM. Stratum corneum lipid function, J Dermatol 1991; 183(1): 77-94.

Soter NA. Acute effects of ultraviolet irradiation the skin, Dermatology 1990; 9(1): 11-15.

Weiss JS, Ellis CN, Headington JT and Voorhees JJ. Topical tretinoin in the treatment of aging skin, J Am Acad Dermatol 1988; 19(1): 169-175.