

氣虛, 血虛 동물모델에서의 활성산소 및 항산화력 연구

전선우 · 김윤범

경희대학교 한의과대학 안이비인후피부과학 교실

A Study on Active Oxygen and Antioxidant capacity of Qi Deficiency and Blood Deficiency Animal Model

Sun-Woo Jeon · Yoon-Bum Kim

Background and Objective : There are a lot of theories that explained the aging process, and the oxidative stress is one of the important theory that explained the aging process. The aim of this study was to investigate active oxygen and antioxidant capacity of Qi deficiency and Blood deficiency animal models.

Material and Methods : Sprague-Dawley rats were divided into three groups: normal group, Qi deficiency group and Blood deficiency group. The Qi deficiency animal model was induced through restriction of food (12g/kg/day) for 20 days. Blood deficiency animal model was induced by bleeding from tail vein(0.4ml/time) 8 times. The normal animal model was kept without any intervention.

The oxidative stress was observed by measuring the active oxygen and antioxidant capacity.

Results and Conclusion :

1. Active oxygen was significantly increased in the Qi deficiency group and Blood deficiency group. (P=0.061)
2. Antioxidant capacity was increased in the Qi deficiency group and Blood deficiency group. But there is no significant difference. (P=0.113)

Key words : Qi Deficiency, Blood Deficiency, animal Model, oxidative stress, active oxygen, antioxidant capacity

1. 서 론

교신저자 : 김윤범, 서울시 동대문구 회기동 1번지
경희대학교 부속한방병원 한방안이비인후피부과
(Tel: 02-958-9181, E-mail: kyb6838@hanafos.com)

• 접수 2009/06/30 • 수정 2009/07/21 • 채택 2009/08/04

※ 이 연구는 2009년도 아모레퍼시픽 연구비지원에 의해서 수행되었습니다.

노화란 생명체가 스트레스와 손상, 질병 등에 대항하는 능력이 점차적으로 감소하는 과정을 말한다. 노화 현상에 대해서도 수많은 이론들이 제기되고는 있지만, 노화의 속도와 현상들이 왜 개인

간에 차이가 나는지에 대해서는 불분명한 실정이다. 수많은 노화에 관한 이론 중 산화적 스트레스 이론은 그 중 유력한 노화이론으로 받아들여지고 있다. 산화적 스트레스 이론은 세포 호흡 과정 중에 생성된 자유 라디칼(free radical)이 지방, 단백질, DNA 등을 손상시켜 노화를 가속시키고 질병의 위험성을 증가시킨다고 설명하고 있다¹⁻⁴⁾.

한편, 생체 내에는 이러한 자유 라디칼들을 제거하는 항산화 체계가 존재하는데, 항산화체계에는 catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase를 포함하는 항산화 효소와 비타민 E, C, glutathione, uric acid 등을 포함하는 비효소 항산화제로 구분된다^{5,6)}.

하지만 자유 라디칼 생성과 항산화 체계가 불균형을 이룰 때 산화적 스트레스는 축적되게 되고 노화와 각종 질병을 유발하게 된다^{5,7)}. 노화가 진행될수록 산화적 스트레스는 축적되는 반면에, 이에 대한 체내 방어 시스템인 항산화 능력은 감소되는 것으로 보고되고 있다^{2,8-12)}.

한의학에서 노화는 陰精의 衰竭로 나타나는 일반적인 노화와 氣虛, 血虛로 인한 虛勞의 상태로 인해 나타나는 노화로 나눌 수 있다. 일반적인 노화의 경우에는 陰精의 衰竭을 바탕으로 해서 氣虛, 血虛의 상태를 야기하고 虛勞의 경우 氣虛, 血虛의 상태가 陰精의 虛損을 유발하는 차이가 있지만 이미 병이 발현하고 난 다음에는 虛勞의 치료법과 일반적인 노화에 대한 치료법은 그 맥락을 같이 하는 등 그 병기와 병증을 유사하게 보고 있다¹³⁾.

이전 신¹⁴⁾ 등의 연구에서 氣虛, 血虛 동물모델의 일반 특성 및 피부 특성에 관하여 다루었으나, 노화의 지표 중 하나인 활성산소 및 항산화력에 관해서는 다루어지지 않았다. 이에 본 연구에서 이전 신 등의 변증 모델을 참고로 하여 氣虛, 血虛 동물 모델을 유발하고 각 모델에서의 활성산소 및 항산화력을 측정하여 두 모델간의 차이를 살펴보고자 하였다.

II. 실험방법

1. 동물

성숙한 체중 200g 내외의 Sprague-Dawley(SD) 계 Rat (생후 6주령, 암수 구분 없음) 9마리를 사료(삼양사, 서울)와 물을 충분히 공급하면서 1 cage 당 한 마리씩 분리하여 실험실 환경에 14일간 적응시킨 후, 무작위법으로 3개 군(正常群, 氣虛群, 血虛群)으로 구분하여 각각 3마리씩 총 9마리를 실험에 사용하였다. 실험동물은 온도(20-25°C)와 습도(40-45%)가 조절된 사육실에서 사육하였고, 사료는 氣虛群을 제외한 군에서는 자유롭게 공급하였으며, 물은 수돗물을 자유롭게 공급하였다.

2. 辨證模型

1) 氣虛 動物模型¹⁴⁾

실험 시작일부터 종료일까지 20일간 사료의 양을 체중 1kg당 1일 12g으로 제한하여 유지하였다.

2) 血虛 動物模型¹⁴⁾

꼬리를 75% 에탄올 솜으로 문질러 혈관을 확장 충혈 시키고, 꼬리의 첨단에서 0.4ml 출혈시켰다. 실험 1, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 19일째 시행하여 총 8 회 시행하였다.

3) 正常群

사료와 물을 자유롭게 공급하고 다른 조작을 가하지 않았다.

3. 활성산소(Active oxygen), 항산화력(Antioxidant capacity) 측정

각 군의 실험 종료일에 채혈하였다. 실험동물을 ethyl ether로 마취한 다음 꼬리채혈법으로 1ml의

혈액을 채취하여 6μl를 EDTA 처리 후 사용하였다. 활성산소와 항산화력의 측정은 Callegari S.P.A.(Parma Italy)에서 만든 FORM OX로 측정하였다.

4. 통계분석

모든 측정값은 평균값±표준편차(Mean±S.D)로 나타내었으며 data 분석은 세 군 간의 비모수적 비교 방법인 Kruskal-Wallis 검정을 사용하였고 사후분석은 Mann-Whitney 검정을 사용하였다. 유의수준 p<0.1 인 것을 유의하다고 판단하였다.

III. 실험결과

1. 활성산소

정상군에 비해 氣虛群과 血虛群에서 활성산소가 유의하게 높게 나타났다. 氣虛群과 血虛群 사이에는 유의한 차이가 없었다(Table I).

2. 항산화력

氣虛群과 血虛群에서 正常群보다 높은 항산화력을 보였으나 통계적으로는 유의하지 않았다(Table 2).

IV. 고찰

활성산소¹⁵⁾는 Herman이 1956년에 생체 내에서 생성되는 free radical에 의해 연속적인 유해반응의 결과로 노화과정이 진행된다고 주장한 이래로 현대 노화연구에서 가장 많은 관심을 기울이고 있는 부분이며 오늘날 노화에 관한 free radical설이 크게 설득력을 얻고 있다¹⁶⁾.

인체가 섭취한 산소의 약 95% 이상은 세포의 대사과정에서 생성되는 전자와 결합하여 물로 환원되지만 2~3%의 일부 산소가 불완전 환원으로 전자를 흡수하려는 활성적 반응(free radical) 과정에서 세포의 파괴 작용을 초래하는데 이를 활성산소(active oxygen)라고 한다^{17,18)}. 인체가 활동을 하고 호흡을 하는 결과, 우리 몸에서 생성되는 활성

Table I. The Comparison of Active Oxygen between Noraml, QD and BD Group

Group	Normal	QD	BD	P-value
FORT (mmol/I H ₂ O ₂)	2.7193±0.3999 ^l	3.4983±0.4801 ^h	3.6177±0.3714 ^h	0.061*

* : Using Kruskal-Wallis test, p<0.1

h, l : Post Hoc test by Mann-Whitney, p<0.05

QD : The group of Qi Deficiency(氣虛) model mice.

BD : The group of Blood Deficiency(血虛) model mice.

Table II. The Comparison of Antioxidant Capacity between Noraml, QD and BD Group

Group	Normal	QD	BD	P-value
FORD (mmol/I Trolox)	0.9049±0.7192	1.3866±0.0963	1.7485±0.1416	0.113

Using Kruskal-Wallis test

산소는 세포막의 불포화 지방산과 반응하여 새로운 라디칼인 과산화 라디칼(peroxyradical)을 형성한다. 이때 산소가 있으면 과산화 라디칼은 연쇄반응을 일으키는데 이를 지질 과산화라고 부른다. 세포막을 구성하고 있는 지질의 과산화는 세포막의 액체성을 감소시켜 세포막의 투과성을 증대시킨다. 지질 과산화로 인한 유해성은 지질 과산화가 일어나는 부위뿐만 아니라 지질 과산화가 이루어진 곳으로부터 멀리 떨어진 부위에서도 나타나는데, 이는 과산화 라디칼이 혈액을 타고 이동하여 다른 부위의 과산화를 유발할 수 있기 때문이다. 이와 같은 지질 과산화는 노화 및 암, 동맥경화증 같은 퇴행성 질환을 일으키는데 핵심적인 작용을 하는 것으로 보인다¹⁹⁾.

활성산소종들은 세포내의 단백질들을 무작위적으로 산화로 인한 해를 입히는 것 이외에도 산화환원에 민감한 trans-acting factor들을 선택적으로 불활성화 시켜서 세포기능에 해로운 영향을 미치는 것으로 알려져 있다^{20,21)}.

활성산소는 흡연, 스트레스, 과도한 운동, 피부병, 바이러스 감염 및 자외선 등 우리의 건강을 위협하는 여러 인자들 뿐 아니라, 생명을 유지하는데 필수적인 호흡과 소화의 과정 중에서도 발생한다. 그러므로 인간은 지속적으로 활성산소의 위협에 노출되어 있는 것이고, 따라서 우리 몸에는 활성산소로 인한 상해에 대한 반응으로 다양한 항산화성 기전이 있어 다양한 방법으로 세포를 보호한다. 이러한 기전은 효소에 의한 방어기전과 비효소성 항산화기전으로 나누어져 있다. 우선, 효소에 의한 방어기전에서 중요한 항산화 효소에는 SOD(superoxide dismutase), CAT(catalase), GPX (glutathione peroxidase) 등이 있다. 활성산소가 극히 국한된 곳에서 생성되며 수명이 짧기 때문에 항산화효소는 서로 보완하여 활성산소를 제거할 수 있도록 분포되어 있다. 이 효소들은 우리 몸에서 스스로 생성되는 것으로 외부에서의 공급이 어

렵기 때문에 체내의 자체 생산을 극대화 시킬 수 있는 방법이 모색되고 있다. 다음, 비효소적 방어기전에서 비효소적 항산화성 방어기전은 주로 vitamin E, C, β -카로틴, 글루타티온(GSH)으로 구성되어 있다. 최근에 나오는 자료에서 이와 같은 영양소들이 암과 심혈관계 질환을 포함하는 여러 가지 퇴행성 질환이 생기는 것과 관련이 있는 활성산소로 인한 심한 손상으로부터 인체를 보호할 수 있음이 시사되고 있다. 우리 몸 안에 자체 효소인 SOD, CAT, GPX 등과는 다르게 비효소적 방어기전에 해당하는 물질들은 외부에서 체내로 공급이 가능하기 때문에 현대의 항노화 요법에서 중요한 연구대상이 되고 있다²²⁾.

피부는 개개인의 노화정도를 알아보는 첫 번째 지표가 되는데, 거의 항상 노출되어 있고 표정근이 분포되어 있는 얼굴이 가장 노화에 민감하게 반응한다. 노화의 시작이라고 말할 수 있는 특정 현상이 없다는 점을 감안할 때, 얼굴 피부의 변화가 개인의 노화를 느끼는 첫 번째 시점이 된다. 피부 노화에 대한 연구는 위와 같은 외형적인 문제뿐만 아니라, 피부가 내부 장기의 상태를 반영하는 거울이라는 점에서도 의미가 있다²³⁾.

피부는 거의 항상 노출되어 있고 표정근이 분포되어 있는 얼굴이 가장 노화에 민감하게 반응한다. 노화의 시작이라고 말할 수 있는 특정 현상이 없다는 점을 감안할 때, 얼굴 피부의 변화가 개인이 노화를 느끼는 첫 번째 시점이 된다. 피부노화의 임상적 특징은 크게 주름, 피부건조, 탄력감소, 색소침착 등이 있다. 주름은 피부 노화에서 가장 두드러지는 특징 중의 하나로, 주름이 생겼다는 것은 피부노화가 시작되었다는 증거가 되고, 노화 방지가 필요하다는 신호이기도 하다^{24,25)}. 또한 노화된 피부는 피지선 및 한선의 감소와 더불어 심부조직에서 수분 증발이 증가되므로 피부건조를 일으키게 된다²⁶⁾. 그리고 노인에서 진피는 약 20% 소실되고 세포 충실성과 혈관이 감소하며, 연령이 증가

함에 따라 탄력섬유가 소실되고 혈관이 더욱 감소하며 혈관벽이 얇아지고, 교원질 역시 감소하면서 피부는 경직되고 탄력성이 없어지게 된다²⁷⁾. 마지막으로 피부의 색은 멜라닌 색소가 가장 주된 역할을 하여 좌우되는데 활동적인 멜라닌 세포의 수는 10년마다 10-20%씩 감소하여 자외선에 대한 방어능력이 점차 떨어지고, 표피 멜라닌 형성세포의 색소화능의 감소로 피부색소침착이 유발되기도 하고 전체적으로는 멜라닌 형성세포의 기능감소와 혈액공급 감소로 창백증이 나타나기도 한다²⁷⁻²⁹⁾.

특히 피부노화에 영향을 미치는 활성산소의 영향은 매우 크다. 병원성 박테리아, 바이러스, 곰팡이의 피부침투는 호중구와 매크로파지를 염증이 일어난 부위로 모이게 하고 이들 세포들은 호흡급증을 통해 염증부위에 활성산소를 방출시킨다. 자외선 노출도 활성산소 생성을 유발하는 매우 큰 원인 중 하나이다. 염증에서세포막에서의 아라키돈산 방출과 아라키돈산 cascade의 개시는 또다른 활성산소의 공급원이 된다. 이 밖에도 공기, 흡연, 오존, 환경오염물질 및 정상적인 대사작용 등에 의해 우리 몸은 항상 반응성 산소라디칼에 노출되어 있고, 이러한 활성산소에 의한 손상이 피부노화의 주요한 원인이 되고 있다.

활성산소에 의한 피부세포의 손상은 첫째, 활성산소가 피부의 항산화제를 파괴한다는 것이다. 지나치게 많은 활성산소의 양은 체내의 항산화 방어계를 무너뜨리고 그로인해 결과적으로 단백질, 지질, DNA와 같은 세포성분이 손상받게 되어 세포 기능이 변질되어 궁극적으로 피부노화가 촉진된다. Rhie 등³⁰⁾의 실험에서 노인의 진피에서 항산화 효소 중의 하나인 catalase가 특히 감소되어 있음이 관찰되었고, 노화된 피부세포에서는 젊은세포에 비해 H₂O₂의 양이 증가되어 있음을 관찰하였는데, 이는 catalase의 감소 때문인 것으로 여겨지고 있다. 항산화물질인 Vit E, Vit C도 노인의 표피와 진피에서 모두 감소되어 있었다. 둘째, 활성산소는

세포 구성 성분을 산화시킨다. 피부노화의 주원인인 ¹O₂(혹은-OH)는 피부세포막의 지질 또는 세포 구성 성분들의 자동 산화반응을 개시시킨다. 지질 과산화 반응은 ¹O₂(혹은-OH)에 의해 개시될 수 있다. 이렇게 증폭된 지질 과산화 반응에 의해 수용효소나 수용체의 시스템기능을 손상시킬 수 있다. 단백질, DNA도 산화에 의한 손상을 받는데 DNA 손상은 피부노화의 기전을 이해하는데 매우 중요하다³¹⁾. 셋째, 산소라디칼은 결합조직을 손상시킨다. 특히 광노화에서 결합조직을 파괴시킬 수 있는 MMPs(matrix metalloproteinases)의 생성에 활성산소종이 관여한다는 사실이 밝혀지면서³²⁾ 이에 대한 관심이 급증하게 되었다. 활성산소는 교원질대사에 작용하여 직접적으로 교원질을 파괴시킬 뿐 아니라 콜라겐의 결핍을 초래하게 된다³³⁾. 활성산소는 히알루론산 사슬도 절단하는데 히알루론산의 생물학적 역할 중 하나는 세포들 사이의 공간에서 많은 양의 물을 함유하는 능력을 가지고 있어, 이로 인해 피부는 점탄성을 나타내며 충격을 흡수하는 역할을 가지게 된다. 히알루론산이 활성산소종에 계속 노출되면 사슬절단이 일어나서 분자량이 10,000 이하로 떨어지게 되고 이와 함께 점도도 떨어져 고유성질인 점탄성을 잃게 된다. 피부의 탄력은 콜라겐, 엘라스틴과 함께 히알론산의 점탄성에 크게 의존하고 있으므로 히알루론산 사슬의 절단은 피부 탄력 감소와 피부 수분 감소, 그리고 피부노화를 가속화 시키게 된다.

본 연구에서 氣虛 동물모델로 신¹⁴⁾ 등의 연구에서와 같이 섭식량 제한 모델을 채택하였고, 血虛 동물모델도 신 등의 연구에서와 같이 꼬리를 75% 에탄올 솜으로 문질러 혈관을 확장시킨 후 꼬리첨단에서 出血 시키는 실험법 모델을 채택하였다. 단, 실험 시작일부터 종료일까지 사료 양을 개체당 1일 12g으로 제한하여 신¹⁴⁾ 등의 연구에서 1일 75g과 차이를 두었고, 출혈량은 총 8회 0.4ml/회로 하여, 신¹⁴⁾ 등의 연구에서 0.3ml/회와 차이를 두어

이전 신¹⁴⁾ 등의 연구보다 정상군과의 차이가 분명한 氣虛, 血虛 병태 동물모델을 유발하고자 하였다. 이와 같이 氣虛, 血虛 병태 동물모델을 유발하여 활성산소 및 항산화력을 측정하였다.

실험결과 활성산소는 正常群에 비해 氣虛群과 血虛群에서 유의하게 높게 나타났고, 항산화력은 氣虛群과 血虛群에서 正常群보다 높은 항산화력을 보였으나 통계적으로는 유의하지 않았다.

활성산소와 항산화력은 노화와 관련한 측정지표이다. 본 연구는 자연스러운 노화과정을 겪고 있는 동물모델을 통한 측정이 아닌, 인위적으로 氣虛, 血虛를 유발한 동물모델을 가지고 측정을 하였다.

한의학에서 노화는 크게 두 가지로 나누어 볼 수 있다. 하나는 陰精이 나이를 먹으면서 점점 고갈되어 나타나는 일반적인 노화이고, 다른 하나는 氣虛, 血虛 등으로 인한 虛勞의 상태로 몸의 노쇠를 들 수 있다. 龔廷賢의 〈萬病回春〉에 나오는 虛勞에 대한 논술을 살펴보면, “虛怯症者, 皆人元氣不足, 心腎有虧, 惑勞傷氣血, 惑酒色過度, 漸至眞陰虧損, 相火隨旺, 則銷鑠眞陰, 而爲嗽爲喘爲痰爲熱, 爲吐血衄血, 爲盜汗遺精, 爲上盛下虛, 脚手心熱皮焦, 午後怕寒, 夜間發熱, 一飽悶作瀉, 痞塊虛驚, 面白唇紅, 頭目眩暈, 腰背酸痛, 四肢倦困無力, 小水赤色, 脈來數大, 惑虛細弦急, 怪症多端, 一皆是陰虛火動.” 라고 하고 있다. 이를 통해 人元氣不足, 勞傷氣血, 面白, 四肢倦困無力 등과 같은 氣虛, 勞傷氣血, 夜間發熱, 唇紅 등과 같은 血虛의 상태가 虛勞를 유발한다고 볼 수 있다.

노인병과 虛勞의 차이를 살펴보면, 노인병은 陰精의 衰竭을 바탕으로 해서 氣血의 쇠약이 야기되어 이루어지는데 비하여, 虛勞는 氣血의 쇠약이 과도해져 이 상태가 陰精의 허손을 유발하여 발생하는 것이다. 노인병이나 虛勞가 모두 陰精의 衰竭이 병정의 밑바탕이고 그 병기는 上盛下虛의 상태에서 虛熱이 뜨는 것이지만, 노인병은 시간의 흐름 속에 자연스럽게 이루어지는 것인데 비하여, 虛勞

는 섭생의 소홀로 인하여 급작스럽게 일어난 과도한 氣血의 소모가 陰精의 손상을 초래하여 일으킨 것으로 발병과정에 차이가 있다. 하지만 노인병과 虛勞는 그 병이 이루어지는 과정상에 차이는 있지만, 이미 병이 발현하고 난 다음에는 虛勞의 치료법과 노인병의 치료법은 그 맥락을 같이 하는 등 虛勞와 노인병은 그 병기와 병증을 유사하게 보고 있다¹³⁾.

따라서 氣虛, 血虛 모델에서 모두 正常群과 비교하여 활성산소가 유의하게 높게 나타난 것은 활성산소가 노화의 측정지표가 되고, 노인병과 虛勞가 서로 상통한다는 것과 연관하여 생각할 수 있다. 항산화력 측정결과는 血虛群, 氣虛群, 正常群 순으로 나타났는데 통계학적으로는 유의하지 않았다. 이는 활성산소가 血虛群, 氣虛群에서 유의하게 증가하였으나, 늘어난 활성산소를 처리할 만한 항산화력은 부족함을 나타낸다고 볼 수 있다. 氣虛, 血虛 상태가 해결되지 않고 지속이 된다면 축적된 활성산소로 인해 虛勞에서 노인병으로의 과정으로 이어질 수 있다고 생각할 수 있다.

본 연구에서는 섭취량 제한을 통해 氣虛 모델¹⁴⁾을 유발하고 인위적으로 실험시켜 血虛 모델¹⁴⁾을 유발하여 활성산소 및 항산화력을 측정하였다. 이러한 음식섭취 부족 및 실험로 인해 유발된 氣虛, 血虛 모델 외에도 다양한 stress, 疲勞 등 다양한 형식으로 유발된 氣虛, 血虛 모델 및 氣虛와 血虛를 동반하는 경우나 瘀血과 같은 다른 病理를 동반하는 경우 등 보다 다양하고 세분화된 모델을 통한 활성산소 및 항산화력에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 연구에서는 SD Rat에서 氣虛, 血虛 동물모델을 실험적으로 유발하고, 각 변증 모형들의 활성

산소, 항산화력을 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 활성산소 측정결과 正常群에 비해 氣虛群과 血虛群에서 활성산소가 유의하게 높게 나타났다. 氣虛群과 血虛群 사이에는 유의한 차이가 없었다.
2. 항산화력 측정결과 氣虛群과 血虛群에서 正常群보다 높은 항산화력을 보였으나 통계적으로는 유의하지 않았다.

이상의 결과로 볼 때 한의학적 虛勞상태로 볼 수 있는 血虛群, 氣虛群에서 활성산소가 유의하게 증가하였으나, 늘어난 활성산소를 처리할 만한 항산화력은 이를 따라가지 못한다고 볼 수 있다. 氣虛, 血虛의 상태가 해결되지 않고 지속이 된다면 축적된 활성산소로 인해 虛勞에서 老化的 과정으로 이어질 수 있다고 볼 수 있다.

감사의 글

본 연구는 2009년도 아모레퍼시픽 연구비지원에 의해서 수행되었습니다.

참 고 문 헌

1. Herman D. Free radicals in aging. *Mol Cell Biochem* 1988;84(2):155-61.
2. Kasapoglu M, Ozben T. Alterations of antioxidant enzymes and oxidative stress markers in aging. *Exp Gerontol* 2001; 36(2):209-20.
3. Lenaz G. Role of mitochondria in oxidative

stress and aging. *Biochim Biophys Acta* 1998;1366(1-2):53-67.

4. Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(23):10771-8.
5. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress : relationship with exercise and training. *Sports Med* 2006;36(4):327-58.
6. Wei YH, Lee HC. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and impairment of antioxidant enzymes in aging. *Exp Biol Med(Maywood)* 2002;207(9):671-82.
7. Montuschi P, Barnes P, Roberts LJ. Insights into oxidative stress: the isoprostanes. *Curr Med Chem* 2007;14(6):703-17.
8. Berr C, Richard MJ, Gourlet V, Garrel C, Favier A. Enzymatic antioxidant balance and cognitive decline in aging-the EVA study. *Eur J Epidemiol* 2004;19(2):133-8.
9. Garibaldi S, Valentini S, Aragno I, Pronzato MA, Traverso N, Odetti P.. Plasma protein oxidation and antioxidant defense during aging. *Int J vitam Nutr Res* 2001;71(6):332-8.
10. Inal ME, Kanbak G, Sunal E. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. *Clin Chim Acta* 2006; 305(1-2):75-80.
11. Karelson E, Bogdanovic N, Garlind A, Winblad B, Zilmer K, Kullisaar T, Vihalemm T, Kairane C, Zilmer M. The cerebrocortical areas in normal brain aging and in Alzheimer's disease: noticeable differences in the lipid peroxidation level and in antioxidant defense. *Neurochem*

- Res 2001;26(4):353-61.
12. Rea IM, McMaster D, Donnelly J, McGrath LT, Young IS. Malondialdehyde and measures of antioxidant activity in subjects from the Belfast Elderly Longitudinal Free-living Aging Study. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1019:392-5.
 13. 백상용. 노화에 대한 연구. *대한원전외사학회지* 1999;12(2):175-83.
 14. 신윤진, 김윤범. 氣虛, 血虛 動物模型의 一般特性 및 皮膚 特性 研究. *한방안이비인후피부과학회지* 2009;22(1):76-88.
 15. Herman D. Aging ; A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;2:298-300.
 16. Stadtman E.R. Protein oxidation and aging. *Science*, 1992;257:1220-4.
 17. Alessio H.M. Exercise induced oxidative stress. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1993;25(2):218-24.
 18. Halliwell B, Gutteridge J.M.C. Free radical in biology and medicine. Oxford, Clarendon Press 1985;1-8,85-100,286-95.
 19. Bast A, Haenin G.R., Doleman C.J. Oxydants and antioxydants. *Am J Med* 1991;91(3):2-13.
 20. Hentze M.W., Renault T.A., Harford J.B, and Klausner R.D. Oxidation-reduction and the molecular mechanism of a regulatory RNAprotein interaction. *Science* 1989;244: 357-9.
 21. Lee Y.K., Manalo D. and Liu A.Y.C. Heatshock response, heat shock transcription factor and cell aging, *Biol. Signals* 1996;5: 180-91.
 22. 김도준, 오봉석, 전형권. 운동과 활성산소 · 항산화물의 관계에 관한 고찰. *용인대학교 논문집* 1999;17:197-213.
 23. 남혜정, 김윤범. 노화와 피부노화에 대한 고찰. *대한안이비인후피부과학회지*. 2004;17(1):16-33.
 24. 오칠환. 피부노화연구에 Image Analysis의 응용. *대한피부연구학회지* 1998;5(1):33-39
 25. 최현철, 오칠환. 영상분석법을 이용한 노화에 따른 피부주름의 변화에 관한 연구. *대한피부과학회지* 1999;35(2):292-302.
 26. Malasanos L.V, Barkauskasa M,Moss, K, Stoltenberg-Allen. *Health Ascessment*. 2nd ed. ST. Louis. The C.V. Mosby. 1981.
 27. 대한피부과학회 교과서 편찬위원회. *피부과학 (개정4판)*. 서울. 여문각. 2001:25-29,622.
 28. 윤재일. 자외선에 의한 피부반응. *방사선방어학회지*. 1995;20(3):181-86.
 29. Bates B. *A Guide to Physical Examination*. 3rd ed. Phil. J.B Lippincott Co. 1983.
 30. Rhie G., Shin M.H., Seo J.Y., et al. Aging and photoaging dependent cahnges of enzyme and nonenzymic antioxidant in the epidermis and dermis of human skin in vivo, *J. Invest Dermatol*, 2001;117:21-27.
 31. Kasai H., Nishimura S. Formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA by oxygen radicals and its biological significance, *Oxidants and Antioxidants* 1991;Academic Press:99-116.
 32. Wlasschek M., Briviba K., et al. Single oxygen may mediated the ultraviolet-A induced synthesis of interstitial collagenase? *J. Invest, Dermatol*, 1995;104:194-98.
 33. Wlaschek M, Tantcheva-Poor I., Naderi L., et al. Solar UV irradiation and dermal photoaging. *J Photochem. Photobiol*. 2001;63:41-51.