

자초 추출물 극성 성분의 피부 보습 증진 및 아토피 피부염 호전 효과

김영란 · 조시영¹ · 서대방¹ · 김성한² · 이상준¹ · 조윤희*

경희대학교 동서의학대학원 의학영양학과, ¹(주)아모레퍼시픽 기술연구원, ²(주)뉴트렉스

Effects of Oral Intake of Gromwell Water Fraction on Ceramides Content and the Development of Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice

Young Ran Kim, Si Young Cho¹, Dae Bang Seo¹, Sung Han Kim², Sang Jun Lee¹, and Yunhi Cho*

Department of Medical Nutrition, Graduate School of East-West Medical Science, Kyung Hee University

¹Amorepacific Corporation R&D center

²Nutrex Technology

Abstract Gromwell (LE, *Lithospermum erythrorhizon*), a perennial herbal plant, has been used for the treatment of various problems associated with atopic dermatitis of the skin, such as water loss, epidermal hyperproliferation, and severe inflammation. Previously, it was shown that oral supplementation with a 70% ethanol extract of gromwell prevented the development of atopic dermatitis in NC/Nga mice. In this study, in order to identify the fraction that mediates gromwell's efficacy, the dietary effects of water and ethyl acetate fractions from the ethanol extract of gromwell were assessed in the development of dermatitis using NC/Nga mice. Dietary supplementation of the hot water fraction significantly reduced scores for epidermal hyperproliferation in parallel with a marked increase of ceramides. Supplementation of the gromwell hot water fraction also decreased scratching behavior, which was accompanied by a decrease in plasma levels of IgE. These results showed that the hot water fraction of the gromwell ethanolic extract prevented the development of atopic dermatitis by increasing ceramides in NC/Nga mice.

Key words: water fraction of gromwell, ceramide, NC/Nga mice, atopic dermatitis

서 론

사람의 피부는 가장 큰 표면적을 가지고 있으며 외부환경에 대한 보호장벽으로써 유해미생물, 물리적 손상, 자외선 등으로부터 우리 몸을 보호하는 역할을 수행한다. 뿐만 아니라, 체온과 수분 보유량 등을 조절하는 역할을 한다. 피부에서 이러한 기능을 주로 담당하는 것은 표피의 가장 외층인 stratum corneum층으로서 세균, 곰팡이, 바이러스 등의 외부 침범에 대한 방어벽으로 작용할 뿐만 아니라, 피부내 수분량을 적절하게 유지시키는 역할을 한다(1,2). Stratum corneum층은 세라마이드(3), 콜레스테롤(4), 지방산(5) 등의 지질혼합체로 intercellular lamellae 구조를 이루고 있다. 특히, 세라마이드는 stratum corneum층의 주요한 지질성분으로 이것이 부족하면 피부건조증이나 피부장벽붕괴를 일으킨다(6). 즉, 세라마이드를 포함한 지질성분들의 생성 및 분비 감소에 따라 lamellae 구조가 파괴되면 표피의 수분 손실(TEWL, transepidermal water loss)이 증가하여 피부는 건조해지고 표면이 메마르고 꺼질꺼질하여 각질이 일어나게 된다. 또한 피부의 건조화는 cholesterol esters의 과도한 생성과 함께 표피 세포의 과증식(acanthosis) 및 각질(hyperkeratosis)을 증가시킨다(6,7). 피지막이

손상되어 있는 건선염이나 아토피 피부염(atopic dermatitis) 질환 환자의 표피에서 세라마이드의 수치가 감소되어 있음이 보고되었으며 건강한 피부의 경우에도 표피의 세라마이드의 수치는 습도와 기온이 하강하는 겨울이나 노화에 의해 감소함이 알려져 이 결과들은 표피의 수분 증발 및 과증식은 표피 피지막의 ceramides 함량 변화와 역의 상관 관계가 있음을 의미한다(8,9). 염증을 수반하는 대표적인 피부 질환인 아토피 피부염(atopic dermatitis)이나 아토피성 습진(atopic eczema)환자에서는 피지막의 손상과 함께 혈액의 IgE, eosinophil 또는 IFN- γ 이 증가되었고(10-12), 증상의 호전과 함께 이들 인자의 감소가 병행됨(12)이 보고되었다.

국내 식물 자원인 자초(생약명: *radix lithospermi*)는 지치(학명: *Lithospermum erythrorhizon*)의 뿌리로서, 시코닌(shikonin), 아세틸 시코닌(acetylshikonin) 등과 함께 다당류인 리소스퍼만(lithosperman) 등의 성분을 함유하며, 혈액 순환 촉진 작용, 해독작용, 항균 및 항염작용 등이 있어 각종 창양 종기나 화상, 습진 등을 치료하는데 상용되는 한약재로 알려져 있다(13). 또한 자초 추출물은 NF- κ B와 히스타민의 분비를 억제하여 비만세포가 유도한 염증성 알러지 반응을 저해한다고 보고되었다(14). 최근에 본 연구진들은 자초의 70% 에탄올 추출물이 NC/Nga mice에서 아토피성 피부염의 발전을 억제한다는 것을 보고하였다(15).

본 연구에서는 자초의 에탄올 추출물 중 어떤 fraction이 피부 보습 증진 및 아토피성 피부염 발전의 억제에 효능을 나타내는지를 평가하고자 하였다. NC/Nga mice 아토피 피부염 동물 모델에 자초의 70% 에탄올 추출물과 이 추출물을 다시 물과 에틸아세테이트로 각각 추출한 추출물 등 총 세가지를 10주간 경구투

*Corresponding author: Yunhi Cho, Department of Medical Nutrition, Graduate School of East-West Medical Science, Kyung Hee University, Yongin, Gyeonggi 449-701, Korea
Tel: 82-2-961-9231
Fax: 82-2-961-9214
Email: choyunhi@khu.ac.kr

여한 후 피부의 보습 증진 및 아토피성 피부염 발전의 억제 효과를 측정하였다.

재료 및 방법

자초 추출물

실험에 사용한 자초(LE)는 경상북도 영주에서 2001년 수확하여 건조시킨 것을 구입하여 사용하였다. 분쇄한 자초 100 kg에 70% 에탄올 300 kg을 가하고 85-90°C에서 2시간 동안 추출한 후 여과, 감압 농축하여 자초 70% 에탄올 추출물을 얻었다. 자초 70% 에탄올 추출물에서 에탄올을 건조시킨 후 물과 에틸아세테이트로 phase-phase separation을 통해 분리한 후, 물과 에틸아세테이트를 건조하여 각각 자초 물 추출물과 에틸아세테이트 추출물(이하 EA 추출물)을 얻었다. 제조된 고품분 분배는 물 fraction : 에틸아세테이트 fraction = 15.5 : 1의 비율이었다.

실험 동물, 식이 및 실험군

4주령의 NC/Nga mice와 BALB/c mice 수컷을 중앙 실험 동물 사육장(Shizuoka, Japan)으로부터 공급 받아서 염증 및 건조화의 자연적인 유발을 위해 공기 여과 시설이 없는 일반 사육실에서 유지하였다. 대조군 및 각 실험군을 난괴법으로 나눈 후 각 실험군은 10마리/cage씩 2 cage에서 사육하였으며 사료와 물을 마음껏 섭취 하도록 하며 온도 22±1°C, 습도 60±5%를 유지하고 12 시간 간격으로 명암을 바꿔주었다.

실험 식이로 사육하기 전 1주 동안 고품배합 사료로 적응시켰다. 체중에 따라 난괴법으로 5군으로 나눈 후 실험군은 실험 식이를 10주간 공급하였다. 각 실험군의 식이 조성은 Table 1과 같으며 식이 지방은 식이 무게의 10%로 고정시키고 corn oil을 공급하였다. 식이 소재 급여군은 전체 식이 무게의 1%를 상한선으로 제공받은 분말을 식이에 혼합하여 공급하였다. 식이 소재 분말의 사용에서 생기는 건분 식이 무게 차이는 옥수수 전분을 감하여 조정하였다. 식이 소재 분말이 함유되어 있지 않는 식이를 10주간 공급받는 BALB/c mice군을 양성 대조군으로, NC/Nga mice군을 음성 대조군으로 두었다. 식이효율을 측정하기 위해 1주일에 두 번씩 식이 공급량 및 잔존량을 측정하였고, 동물의 체

중 또한 1주일에 두 번씩 측정하였다. 식이 급여 10주에 각각 10 마리씩 cervical dislocation의 방법으로 희생시키고 피부 조직을 취하였다.

가려움에 대한 행동학적 분석

각 군에서 5마리를 1주 단위로 20분간 automatic video camera (Sony TRV, Tokyo, Japan)를 이용하여 촬영하고 얼굴, 귀, 목을 비롯한 전신을 긁는 횟수를 측정하여 기록하였다. NC/Nga mice의 소양증에 대한 유형은 개체 간에 다양하므로 긁는 정도 (scratching intensity)와 시간 (scratching duration)에 상관없이 단위 시간당(20분) 각 개체의 긁는 횟수만을 측정하여 군간의 유의성을 통계학적으로 분석하였으며, 양성대조군인 BALB/c mice의 긁는 유형은 시간, 정도 및 강도가 NC/Nga mice와는 상이하여 통계분석에서는 제외하였다.

혈청 IgE 측정

동물의 희생 전 안와 동맥으로부터 혈액을 채취하고 3000×g, 4°C에서 30분간 원심 분리하여 얻어진 혈청에서의 total IgE의 농도를 (주)중앙실험 동물 생화학 분석실(Seoul, Korea)에 의뢰하여 측정하였다.

표피 증식 측정: Thymidine Incorporation Assay

DNA 증가는 세포 증식의 지표이므로 DNA 구조물인 [³H] thymidine의 병합을 이용해 표피 증식을 측정하였다. 4 mm²의 표피조직을 채취하여 [³H] thymidine과 37°C에서 항온 배양 후, 0.5 M NaOH와 95°C에서 가열하여 DNA를 유리하였다. DNA에 에티디움 브로마이드(ethidium bromide)를 반응시켜 방출되는 형광을 측정하여 DNA의 양을 측정하였다.

표피 세라마이드의 총 함량 측정

표피를 polytron으로 분쇄하고 chloroform/methanol(2:1, v/v)를 이용하여 지질을 추출하여 N₂ gas로 건조한 후 100 L의 chloroform에 녹였다. 표피에서 추출된 지질을 high performance liquid chromatography(Waters 1525 binary HPLC pump, Waters 2487 dual λ absorbance detector, Waters Co., Milford, MA, USA)를 이용하

Table 1. Composition of diet (g/kg dry diet)

Ingredients	C (BALB/c)	CA (NC/Nga)	LE ethanol (NC/Nga)	LE water (NC/Nga)	LE EA (NC/Nga)
Casein	230	230	230	230	230
L-cystine	3	3	3	3	3
Corn oil	100	100	100	100	100
Cellulose	50	50	50	50	50
Vitamin mix	10	10	10	10	10
Mineral mix	35	35	35	35	35
Sucrose	200	200	200	200	200
Corn starch	372	372	367	367	362
LE ethanol ¹⁾	-	-	10	-	-
LE water ²⁾	-	-	-	5	-
LE EA ³⁾	-	-	-	-	5

Group C, BALB/c mice fed control diet; Group CA, NC/Nga mice fed control diet; Group LE ethanol, NC/Nga mice fed ethanol extract of LE; Group LE water, NC/Nga mice fed hot water fraction of ethanol extract of LE; Group LE EA, NC/Nga mice fed EA fraction of ethanol extract of LE.

¹⁾LE ethanol, 70% ethanol extract of LE (*Lithospermum erythrorhizon*)

²⁾LE water, hot water fraction of ethanol extract of LE

³⁾LE EA, EA (ethyl acetate) fraction of ethanol extract of LE

Table 2. Average weight gain, daily food intake and food efficiency ratio (FER)¹⁾ in mice for the feeding period of 5 week and 10 week

Dietary group		C (BALB/c)	CA (NC/Nga)	LE ethanol (NC/Nga)	LE water (NC/Nga)	LE EA (NC/Nga)
5 wk	Weight gain (g/day)	0.07	0.05	0.21	0.12	0.09
	Food intake	3.48	3.29	3.89	3.63	3.59
	FER	0.02	0.02	0.05	0.03	0.02
10 wk	Weight gain (g/day)	0.03	0.04	0.05	0.03	0.06
	Food intake	3.17	3.4	3.93	3.57	3.83
	FER	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02

Group C, BALB/c mice fed control diet; Group CA, NC/Nga mice fed control diet; Group LE ethanol, NC/Nga mice fed ethanol extract of LE; Group LE water, NC/Nga mice fed hot water fraction of ethanol extract of LE; Group LE EA, NC/Nga mice fed EA fraction of ethanol extract of LE.

¹⁾FER=total weight gain/total food intake

여 세라미드를 분리하였다(16). HPLC 분석에서 column은 Shiseido(Tokyo, Japan)의 UG 120(2504.60 mm; 5 μm)을 사용하였다. Mobile phase는 hexane과 3% isopropanol(IPA)의 혼합액을 사용하고, flow rate는 1 mL/min으로 하였다. 흡광도 254 nm에서 분리된 세라미드 분획을 external ceramides standard를 이용하여 정량하고 사용한 표피의 단백질 함량을 측정하여 normalization 하였다.

통계처리

모든 실험 결과의 통계분석은 SPSS(statistical package for the social sciences, version 12.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 모든 결과는 각 실험군의 평균±표준 편차로 표시하였으며, 각 군의 유의성은 $p < 0.05$ 수준으로 Duncan's multiple range test 와 *t*-test에 의해 검정하였다.

결과 및 고찰

식이 공급에 의한 체중 증가 및 식이 섭취량 변화

10주간의 식이 공급 후 각 군의 평균 체중 증가, 식이 섭취량 및 식이 효율은 Table 2와 같다. 각 군의 5주간의 식이 섭취량(g/1일/1마리)은 10주간의 식이 섭취량과 크게 차이가 없었으나 10주간의 평균 체중 증가는 5주간에 비해 현저히 둔화되었다. 정상 식이를 공급한 BALB/c mice 양성 대조군(C)과 NC/Nga mice 음성 대조군(CA)에서도 5주 이후의 체중 증가의 둔화와 더불어 식이 효율 감소가 일어났다. 자초 추출물을 먹인 군들에서도 체중 증가 및 식이 효율이 양성, 음성 대조군과 유사하였는데, 이것은 자초 소재의 5주 이상의 장기 식이 공급이 체중 및 식이 섭취에 부정적인 효과를 나타내지는 않는다는 것을 의미한다.

자초 추출물의 표피의 세라미드 총 함량 변화에 미치는 영향

자초는 그 추출물을 화장품에 섞어서 여성들에게 바르게 했을 때 보습력을 증가시킨다는 임상 보고가 있다(17). 이에 본 연구에서는 자초 추출물이 보습력의 한가지 지표가 될 수 있는 세라미드 함량에 어떤 변화를 주는지 분석하였다.

이를 위하여 우선, 자초 에탄올 추출물의 활성성분이 어떤 분획에 있는지를 알기 위해, 자초 에탄올 추출물을 다시 물과 에틸 아세테이트로 추출한 후 각 추출물들을 10주간 식이 공급하고, 각군의 표피에서 세라미드 함량을 측정하였다. 양성 대조군에 비해 아토피 피부염 음성 대조군은 세라미드 함량이 현저히 낮았다(Fig. 1). 자초 70% 에탄올 추출물을 먹인 군(LE ethanol)에서는 세라미드 함량이 아토피 피부염 대조군의 세라미드 함

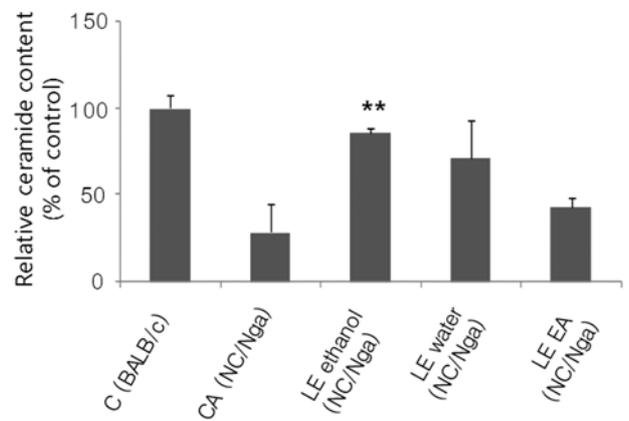


Fig. 1 Ceramide levels in the epidermis of mice. BALB/c mice were fed control diet only (C) and NC/Nga mice were fed control diet (CA), ethanol extract of LE diet (LE ethanol), hot water fraction of ethanol extract of LE diet (LE water), or EA fraction of ethanol extract of LE diet (LE EA) for 10 week, respectively. The ceramide levels is plotted relative to the control (C) (n=10). ** $p < 0.05$, vs control diet NC/Nga mice

량과 비교하여 유의적으로 증가(122%, $p < 0.05$) 하였다. 자초 물 추출물을 먹인 군의 세라미드 함량은 아토피 피부염 음성 대조군과 비교하여 약 59%가 증가하였으나, 자초 EA 추출물을 먹인 군의 세라미드 함량은 아토피 피부염 음성 대조군과 유사하게 증가하지 않았다.

자초 추출물의 표피 증식에 미치는 영향

표피의 세라미드 함량 및 수분 보유량 감소에 의해 피부가 건조해지면 2차적으로 표피 세포의 증식이 증가되는 것으로 보고되어 있다. 10주간의 식이 공급 후 thymidine incorporation으로 측정할 아토피 피부염 음성 대조군의 표피 증식 정도는 양성 대조군에 비해 현저히 높아(Fig. 2), 표피에서 증식은 세라미드 함량(Fig. 1)과 역의 상관 관계가 있음을 제시하였다. 자초 에탄올 추출물과 이 추출물을 다시 물로 추출한 추출물을 먹인 군들에서는 표피의 과증식이 음성 대조군 과 비교하여 현저히 유의하게($p < 0.05$) 억제되었으나, EA 추출물을 먹인 군에서는 표피의 과증식이 억제되지 않았다(Fig. 2). 이것은 자초의 70% 에탄올 추출물에 함유된 활성 물질이 에틸아세테이트 층보다는 물 층에 존재할 확률이 높다는 것을 의미한다.

자초 에탄올 추출물 중 물 추출물의 어떤 성분이 이러한 효과를 나타내는지 현재 연구 중에 있다.

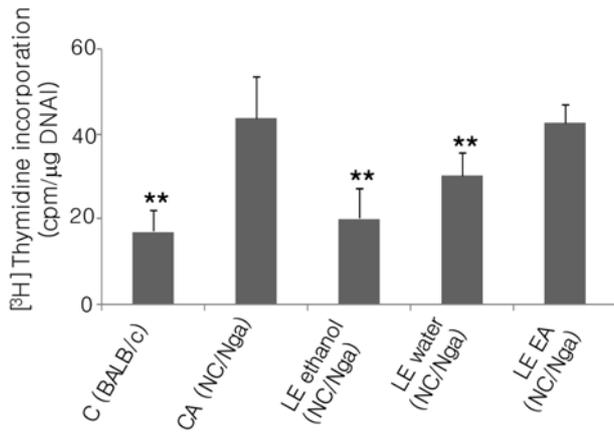


Fig. 2 [3H]Thymidine incorporation into epidermal DNA of mice. BALB/c mice were fed control diet only (C) and NC/Nga mice were fed control diet (CA), ethanol extract of LE diet (LE ethanol), hot water fraction of ethanol extract of LE diet (LE water), or EA fraction of ethanol extract of LE diet (LE EA) for 10 week, respectively. Values are mean±SEM (n=10) ***p*<0.05, vs control diet NC/Nga mice

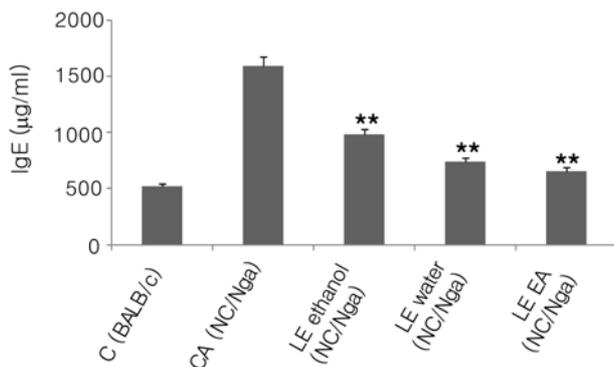


Fig. 3 Serum IgE level of mice. BALB/c mice were fed control diet only (C) and NC/Nga mice were fed control diet (CA), ethanol extract of LE diet (LE ethanol), hot water fraction of ethanol extract of LE diet (LE water), or EA fraction of ethanol extract of LE diet (LE EA) for 10 week, respectively. The levels of IgE were measured in plasma obtained from animals at the age of 10 weeks. Values are mean±SEM (n=10). ***p*<0.05, vs control diet NC/Nga mice

자초 추출물의 혈청에서의 IgE 수준에 미치는 영향

자초는 다양한 피부염에 치료제로 사용되던 전통 약초이다(18). 최근에는 이 또한, 자초 추출물이 쥐의 macrophage 세포에서 LPS가 유도한 AP-1과 NF-κB의 분비를 억제하여 만성적인 염증반응을 완화시킬 수 있다는 연구결과도 보고 되었다(19). 이에 본 연구에서는 가장 일반적인 염증의 증상인 혈청내 IgE 수준이 자초 추출물 3종을 먹인 쥐들에서 어떻게 변화하는지를 분석하였다. 아토피 피부염의 일반적인 임상학적 증상으로 혈청내의 IgE 수준 증가가 보고되어 있다. 10주간의 다양한 자초 추출물의 식이 공급 후 각 군의 혈청에서 측정된 IgE 수준은 Fig. 3과 같다.

t-Test를 실행한 결과, 아토피 피부염 음성 대조군의 IgE 수준이 양성 대조군에 비교하여 유의적으로 현저히 증가되었음을 확인하였다. 이는 본 연구에서 사용한 아토피 피부염 동물모델 NC/Nga mice의 아토피 피부염 유도가 잘 되었다는 것을 의미하였다. 자초의 에탄올 추출물, 물 추출물, EA 추출물들의 10주간의 공급은 모두 아토피 피부염 음성 대조군에 비교하여 혈청내 IgE 농

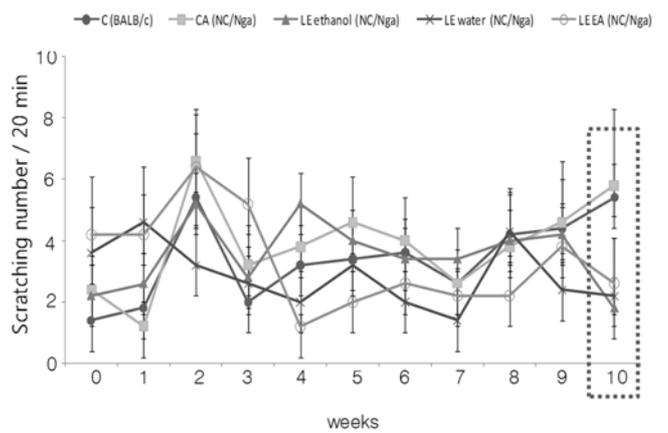


Fig. 4 Scratching behavior of mice. BALB/c mice were fed control diet only (C) and NC/Nga mice were fed control diet (CA), ethanol extract of LE diet (LE ethanol), hot water fraction of ethanol extract of LE diet (LE water), or EA fraction of ethanol extract of LE diet (LE EA) for 10 week, respectively. Means with different letters differ *p*<0.05 by Duncan's multiple range test. The number of scratching per 20 min was counted weekly. Values are mean±SEM (n=5).

도를 현저히(Duncan's multiple range test: *p*<0.05) 감소시켰다.

자초 추출물의 소양증의 호전 효과

아토피 피부염의 일반적인 임상적 증상으로 혈청내의 IgE 수준 증가 이외에 소양증(가려움증: pruritus)의 증가가 또한 알려져 있으며, 정상 BALB/c mice에 비해 아토피 피부염 동물 모델인 NC/Nga mice에서도 소양증에 의한 scratching이 증가함이 알려져 있다(20). 3가지 자초 추출물들을 10주간 식이 공급하는 동안 매주 각 군의 scratching 횟수를 비교한 결과(Fig. 4), 4주 이후부터 각 실험군에서 scratching 횟수가 아토피 피부염 대조군에 비해 감소하는 경향이 나타났다. 10주간의 식이 급여후 모든 실험군에서 scratching 횟수가 아토피 피부염군에 비해 낮았다. 이것은 자초 추출물이 아토피 피부염의 소양증을 일으키는 염증반응을 억제하기 때문일 것으로 판단한다. 실제로 우리의 다른 결과에서 자초 추출물이 1κB가 분해되는 것을 억제하여 COX-2와 iNOS가 증가하는 것을 막음으로써 염증 반응을 억제하는 것을 증명하였다(21).

요 약

자초 에탄올 추출물의 활성성분이 어떤 분획에 있는지를 확인하기 위해, 자초 에탄올 추출물과 이를 각각 물과 에틸아세테이트로 추출한 물질들을 NC/Nga mice 아토피 피부염 동물 모델에 10주간 식이 공급한 후, 세라미드 함량과 아토피성 피부염 발전의 억제 효과를 분석하였다.

자초 추출물들의 5주 이상의 장기간의 식이 공급은 체중 및 식이 효율에 부정적인 효과를 나타내지 않았다. 자초의 70% 에탄올 추출물의 식이 공급은 표피에서 세라미드 함량을 현저히 증가시켰다. 자초 에탄올 추출물을 다시 물로 추출한 물 추출물을 먹인 군에서는 통계적으로 유의하지는 않으나 아토피 피부염 음성 대조군과 비교하여 세라미드 함량이 50% 이상 증가하였다. 그러나, EA 추출물을 먹인 군에서는 세라미드 함량증가가 관찰되지 않았다. 또한, 아토피 피부염에 의해 발생한 표피의 과증식도 자초의 물 추출물을 먹인 군에서는 어느 정도 억제되었

으나, EA 추출물을 먹인 군에서는 과증식이 억제되지 않았다. IgE의 수준과 소양증은 아토피 피부염 음성 대조군에 비해 자초 추출물 3종을 먹인 군들에서 모두 호전되었다. 이것은 자초의 70% 에탄올 추출물에 함유된 활성 성분이 에틸아세테이트 층보다는 물 층에 존재할 확률이 높다는 것을 의미한다.

우리의 연구결과는 NC/Nga mice 아토피 피부염 동물 모델에서 자초 70% 에탄올 추출물 중 물 추출물이 EA 추출물 보다 표피의 세라마이드 함량의 증가와 표피 과증식 억제를 비롯하여 혈청 IgE 감소 및 소양증 완화에 더욱 효과적임을 보였다.

이로부터 자초 70% 에탄올 추출물에 함유된 극성 성분은 피부의 보습 및 아토피성 피부염 발전의 억제의 효능이 확인되어 건강 기능식품의 소재로서의 이용 가능성이 높다고 할 수 있다.

문 헌

- Huang HC, Chang TM. Ceramide 1 and ceramide 3 act synergistically on skin hydration and the transepidermal loss of sodium lauryl sulfate-irritated skin. *Int. J. Dermatol.* 47: 812-819 (2008)
- Winsor T, Burch GE. Differential roles of layers of human epigastric skin on diffusion of water. *Arch. Intern. Med.* 74: 428-444 (1994)
- Holleran AV, Feingold KR, Man MQ. Regulation of epidermal sphingolipid synthesis by permeability barrier function. *J. Lipid Res.* 32: 1151-1158 (1991)
- Feingold KR, Man MQ, Menon GK, Cho SS, Brown BE, Elias PM. Cholesterol synthesis is required for cutaneous barrier function in mice. *J. Clin. Invest.* 86: 1738-1745 (1990)
- Mao-Qiang M, Elias PM, Feingold KR. Fatty acids are required for epidermal permeability barrier homeostasis. *J. Clin. Invest.* 92: 791-798 (1993)
- Matsumoto M, Umemoto N, Sugiura H, Uehara M. Difference in ceramide composition between "dry" and "normal" skin in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm. -Venereol.* 79: 246-247 (1999)
- Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kawashima M, Hidano A. Decreased levels of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: An etiological factor in atopic dry skin. *J. Invest. Dermatol.* 96: 523-526 (1991)
- Ziboh A. Psoriasis: Hyperproliferative/inflammatory skin disorder. *Drug Dev. Res.* 13: 137-146 (1988)
- Saurat H. Retinoids and psoriasis: Novel issue in retinoid pharmacology and implications for psoriasis treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 41: S2-S6 (1999)
- Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J. Clin. Invest.* 113: 651-657 (2004)
- Barnes PJ. Therapeutic strategies for allergic diseases. *Nature* 402: B31-B38 (1999)
- Van Reijssen FC, Bruijnzeel-Koomen CA, Kalthoff FS, Maggi E, Romagnani S, Westland JK, Mudde GC. Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 90: 184-193 (1992)
- Staniforth V, Wang SY, Shyur LF, Yang NS. Shikonins, phyto-compounds from *Lithospermum erythrorhizon*, inhibit the transcriptional activation of human tumor necrosis factor α promoter *in vivo*. *J. Biol. Chem.* 279: 5877-5885 (2004)
- Kim EK, Kim EY, Moon PD, Um JY, Kim HM, Lee HS, Sohn Y, Park SK, Jung HS, Sohn NW. *Lithospermum radix* extract inhibits histamine release and production of inflammatory cytokine in mast cells. *Biosci. Biotech. Bioch.* 71: 2886-2892 (2007)
- Kim JM, Kim YR, Seo DB, Kim SH, Lee SJ, Cho YH. Oral supplementation of *Lithospermum erythrorhizon* prevents the development of atopic dermatitis with reducing ceramide degradation in the epidermis of Nc/Nga mice. *Phytother. Res.* 23: 1250-1256 (2009)
- Uchida Y, Hara M, Nishio H, Sidransky E, Inoue S, Otsuka F, Suzuki A, Elias PM, Holleran WM, Hamanaka S. Epidermal sphingomyelins are precursors for selected stratum corneum ceramides. *J. Lipid Res.* 41: 2071-2082 (2000)
- Park EJ, Park KC, Eo HK, Seo JK, Son MW, Kim KH, Chang YS, Cho SH, Min KU, Jin MR, Kim SY. Suppression of spontaneous dermatitis in NC/Nga murine model by PG102 isolated from *Actinidia arguta*. *J. Invest. Dermatol.* 127: 1154-1160 (2007)
- Bown D. *Encyclopedia of Herbs and Their Uses*. Dorling Kindersley: London. UK. pp. 149-155 (1995)
- Chang MJ, Huang HC, Chang HC, Chang TM. Cosmetic formulations containing *Lithospermum erythrorhizon* root extract show moisturizing effects on human skin. *Arch. Dermatol. Res.* 300: 317-323 (2008)
- Han KY, Kwon TH, Lee TH, Lee SJ, Kim SH, Kim J. Suppressive effects of *Lithospermum erythrorhizon* extracts on lipopolysaccharide-induced activation of AP-1 and NF- κ B via mitogen-activated protein kinase pathways in mouse macrophage cells. *BMB Rep.* 41: 328-333 (2008)
- Lee JH, Jung KM, Bae IH, Cho S, Seo DB, Lee SJ, Park YH, Lim KM. Anti-inflammatory and barrier protecting effect of *Lithospermum erythrorhizon* extracts in chronic oxazolone-induced murine atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.* 56: 64-66 (2009)