

## 흰쥐의 외과적 창상에 대한 야관문 에탄올 추출물의 피부재생 효과

김대익<sup>1</sup> · 김혜정<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>(재)대구테크노파크 한방산업지원센터

<sup>2</sup>경운대학교 임상병리학과

### Regeneration Effects of *Lespedeza cuneata* Ethanol Extract on Experimental Open Wound in Rat

Dae-Ik Kim<sup>1</sup> and Hye-Jeong Kim<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Oriental Medicine Industry Support Center, Daegu Technopark, Daegu 706-828, Korea

<sup>2</sup>Dept. of Biomedical Laboratory Science, Kyungwoon University, Gyeongbuk 730-739, Korea

**ABSTRACT** The purpose of this study was to examine the skin regeneration ability of *Lespedeza cuneata* extract (LC) as well as verify its wound healing effects on an open wound in rats. Rats were divided into six groups (NO, saline treated group; CO, 1% carboxy methyl cellulose (CMC) treated group; PC, fucidin treated group; LCL, 1% LC treated group; LCM, 3% LC treated group; LCH, 5% LC treated group), and the experimental material was applied for 5 weeks. Elastase inhibition rate of the LCM group was 2.7% lower than that of butylated hydroxy anisole (BHA), which is an antioxidant. Further, the collagenase inhibition rate of the LCM showed 7% higher activity than that of BHA. The left wound areas in the LCL group, LCM group, and LCH group after the 21st day were noticeably reduced in wound area by 54.2%, 53.5%, and 48.7%, respectively, compared to the CO group. This suggests that *Lespedeza cuneata* extract has healing effects on surgical wounds by promoting regeneration of skin epithelial tissue and synthesis of collagen.

**Key words:** *Lespedeza cuneata*, regeneration effect, wound rat, collagenase inhibition rate

## 서 론

창상은 물리·화학적 상처 또는 세균감염에 의하여 정상인 조직의 연속체가 파괴되는 것으로 다양한 세포, 분자적 후유증을 야기하게 된다(1). 창상 치유는 특별한 방식으로 상처 입은 조직의 성장과 재생을 유도하는 체계적인 생화학적·세포적 과정으로서 혈액세포, cytokines, 성장인자들 간의 상호작용을 수반하여 손상된 피부나 조직을 정상적인 상태로 복원을 유도하는 복잡한 과정이다(2-5). 창상은 발생 조기에 치유되도록 하는 것이 중요하며, 창상이 오래 열려있는 경우 감염 등 이차적인 합병증이 올 수 있고 치료기간 동안 통증 및 일상생활에서의 불편함이 동반되기 때문에 조기에 창상이 닫히도록 해야 한다(6). 상처 부위의 습도가 높은 상태로 유지되는 것이 창상 치유에 효과적이라는 논문의 발표 이후 습윤 상처 처치의 유용성이 지속적으로 입증되어 왔으나, 흔히 상처 치유 용도로 사용되는 항생연고제, 면역억제제 및 드레싱 류 등은 단순히 피부에 도포하여 수분 손실, 기계적 손상, 질병을 일으키는 미생물의 침입 및 유해물질

등의 영향으로부터 피부조직에 대한 보호막 구실만을 제공하여 부가적인 증상만을 억제하는 것이므로 적극적인 치료의 개념이 아니다(7). 또한 합성 의약품의 무분별한 사용으로 인하여 항생제에 대한 면역성을 가진 병원성 미생물의 출현이 증가하였으며, 합성 의약품의 비싼 가격과 부작용은 질병 치료의 주요 문제로 대두되고 있으며, 보다 나은 생체 활성 잠재력과 부작용이 적은 의약품의 지속적 개발이 요구되고 있다(8). 최근 자연계에 존재하는 식물류 중 다량 함유되어 있는 생리활성물질에 대한 관심이 높아지면서 식물 추출물의 항산화 작용, 항균, 항돌연변이 효과 및 항암 효과 등이 보고되고 있으나(9), 대부분의 천연 추출물(many of the traditionally used herbal agent)에 대한 창상 치유 효능의 평가는 이루어지지 않은 실정이다.

야관문(*Lespedeza cuneata*)은 콩과의 여러해살이식물로 우리나라와 일본, 중국, 대만, 인도 등지에 분포한다. 키는 1 m 정도로 반관목처럼 보이고 잎은 3장의 잔잎으로 이루어진 겹잎으로 어긋나있으며, 잎보다 작은 연한 노란색 꽃이 늦여름부터 이른 가을에 걸쳐 잎겨드랑이에 2~4송이씩 무리지어 핀다. 야관문에 대한 연구는 열수 및 에탄올 추출물의 항산화 및 미네랄, 아미노산, 비타민에 대한 분석이 보고되었으며(10), 여러 종류의 flavonoid(11)와 C-glycosyflavone 화합물인 isoorientin, isovitexin, vicenin II,

Received 4 December 2013; Accepted 18 February 2014

\*Corresponding author.

E-mail: hjkim11@ikw.ac.kr, Phone: +82-54-479-1283

lucenin II와 quercetic, kaempferol, avicularin, juglanin, trifolin 등을 함유하는 것으로 보고되었으나(12), 야관문의 창상 치유 효과에 대한 연구는 많이 부족한 실정이다.

본 연구에서는 야관문 추출물의 elastase와 collagenase 저해 활성도를 평가하여 피부재생능력을 알아보고, 창상을 유발한 실험동물 모델에서 창상 치유 효과를 검증하여 창상 치료용 소재로의 개발 가능성을 평가하고자 한다.

### 재료 및 방법

#### 실험재료 및 추출물의 조제

야관문은 대구약령시에서 구입하여 본 실험에 사용하였으며, 시료는 분쇄기(J-NCM, Jisico, Seoul, Korea)로 분쇄한 후 표준체 No.60(250 μm 이하)을 통과한 것을 -20°C 이하의 압소에 보관하면서 추출용 시료로 사용하였다. 추출 조건은 시료 20 g에 대한 용매 비를 20 mL/g으로 하여 추출 온도 80°C, 추출시간 6.6시간, 에탄올 농도 53%의 추출조건으로 실험을 수행하였다.

#### Elastase 저해 활성 측정

James 등(13)의 방법에 따라 시료를 0.2 M Tris-HCl buffer(pH 8.0)로 희석배수에 따라 희석(10~1,000 μg/mL)하고 희석된 시료 20 μL에 buffer 200 μL를 가한 다음, 0.8 mM의 N-succinyl-(Ala)<sub>3</sub>-p-nitroanilide 20 μL를 가하였다. 이것을 25°C에서 10분간 배양한 후 1.0 μg/mL의 porcine pancreatic elastase(PPE)를 20 μL씩 넣는다. 다시 25°C에서 20분간 배양한 다음 냉침으로 반응을 정지시키고 405 nm에서 흡광도를 측정하였다. Elastase 저해 활성도 대조군으로 BHA(butylated hydroxy anisole)를 사용하였으며 동일한 방법으로 실험하여 흡광도를 측정하였다.

$$\text{Elastase inhibitory (\%)} = \left(1 - \frac{B-C}{A-D}\right) \times 100$$

- A: 시료 대신 증류수를 넣고 효소를 첨가하여 반응한 후의 흡광도
- B: 효소를 첨가하여 반응한 후의 시료의 흡광도
- C: 효소 대신 증류수를 첨가하여 반응한 후의 시료의 흡광도
- D: 시료와 효소 대신 각각 증류수를 첨가해 반응한 후의 흡광도

#### Collagenase 저해 활성 측정

Collagenase 저해 활성은 Sawabe 등(14)의 방법에 준하여 측정하였다. 즉 희석한 시료에 collagenase(5 μg)와 PZ-peptide(4-phenylazobenzyloxycarbonyl-Pro-Leu-Gly-Pro-D-Arg monohydrate)(0.5 mg)를 가한 다음 20 mM CaCl<sub>2</sub>를 함유한 0.1 M Tris buffer(pH 7.1)를 가하여 총량을 1.7 mL로 하였다. 이것을 37°C에서 30분간 반응시킨 후 25 mM citric acid 1 mL를 가하여 반응을 정지

시키고 ethyl acetate 5 mL를 가하여 혼합한 후 320 nm에서 유기용매 층의 흡광도를 측정하였다. Collagenase 저해 활성도 대조군으로 BHA를 사용하였으며 동일한 방법으로 실험하여 흡광도를 측정하였다.

$$\text{Collagenase inhibitory (\%)} = \left(1 - \frac{B-C}{A-D}\right) \times 100$$

- A: 시료 대신 증류수를 넣고 효소를 첨가하여 반응한 후의 흡광도
- B: 효소를 첨가하여 반응한 후의 시료의 흡광도
- C: 효소 대신 증류수를 첨가하여 반응한 후의 시료의 흡광도
- D: 시료와 효소 대신 각각 증류수를 첨가해 반응한 후의 흡광도

#### 실험동물 및 창상유발

실험동물은 체중 200~300 g의 4주령 수컷 Sprague-Dawley(OrientBio, Tokyo, Japan)를 분양받아 온도 21±2°C, 상대습도 55±10%를 유지하고 밤과 낮의 길이를 12시간씩 인공조명으로 조절하여 사육하였으며, 사료와 물은 충분히 공급하였다. 일주일간 적응시킨 후 ether 마취하에 배(背)부의 털을 면도한 다음 요오드팅크를 사용하여 표피를 소독한 후 피혁용 편치(biopsy punch; 8 mm)를 이용하여 좌우대칭의 원형 절제 창을 4개소 만들어 창상을 유발하였다.

#### 야관문 도포액 제조

야관문 및 추출물을 이용한 도포 연고로 만들기 위하여, 점성이 있으며 피부자극이 없는 1% carboxy methyl cellulose(CMC) 현탁액에 1, 3, 5% 농도로 제조하였다.

#### 실험군 분류 및 창상실험

실험군은 Table 1과 같이 비처리군(Normal control; NO), 창상 후 용매(1% CMC) 도포군(Control; CO), 창상 후 후시딘 나트륨(DongWha Pham, Seoul, Korea)을 도포한 양성대조군(Positive control; PC), 창상 후 저농도의 야관문 1% 도포군(*Lespedeza cuneata* 1%; LCL), 창상 후 중간농도의 야관문 3% 도포군(*Lespedeza cuneata* 3%; LCM), 창상 후 고농도의 야관문 5% 도포군(*Lespedeza cuneata* 5%; LCH)으로 각각 5마리씩 총 6개의 실험군으로

**Table 1.** Experimental design of male animals

Groups	Treatment
NO	No treatment
CO	Vehicle (1% carboxy methyl cellulose) treated wound rat
PC	Fucidin® ointment treated wound rat
LCL	<i>Lespedeza cuneata</i> 1% treated wound rat
LCM	<i>Lespedeza cuneata</i> 3% treated wound rat
LCH	<i>Lespedeza cuneata</i> 5% treated wound rat

나누어 실험하였다. 도포액은 가피가 탈각될 때까지 매일 1회씩 창상 입은 부위가 덮일 정도로 충분히 도포하여 외부 공기와의 접촉을 최소화하였다.

### 육안적 상처 변화의 관찰

상처 치료의 진행 과정을 관찰하기 위해 창상유발 후 7일 간격으로 digital camera(CAMEDIA™, Olympus Co., Tokyo, Japan)를 이용, 각 군별로 일정거리에서 촬영하여 상처의 변화를 육안으로 관찰하였다. 또한 객관적 지표로 나타내기 위하여 microcaliper(Mitutoyo Co., Tokyo, Japan) 제품으로 창상의 면적을 측정하였다.

### 통계 처리

모든 실험결과는 평균과 표준편차로 나타내었으며, 각 그룹 및 평균간 통계적 유의성은 SPSS 12.0(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하여 t-test로 분석하였다. 통계적 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

## 결과 및 고찰

### Elastase 저해 활성 평가

창상 치유 단계는 나누는 기준에 따라 조금씩 차이가 나기는 하지만 크게 염증 단계(inflammatory phase), 증식 단계(proliferative phase) 및 재형성 단계(remodeling phase)로 나뉜다(15). 염증기는 호중구(neutrophil)가 많이 나타나는 초기와 단핵구(monocyte)가 많이 나타나는 후기로 나눌 수 있다. 호중구는 세균과 상처 내 손상된 기질을 탐식하여 죽은 조직을 제거하는 역할(debridement)을 담당한다. 단핵구는 조직에서 대식세포로 바뀌고 대식세포는 여러 성장인자들을 분해하여 혈관신생과 육아조직 생성을 이끌어 염증단계에서 재생으로 넘어가는 아주 중요한 가교역할을 한다(16). 증식기는 피부상피가 다시 만들어지면서 신생혈관이 형성되고 섬유형성으로 상처난 피부조직이 재생된다. 상처 부위로 섬유모세포가 이동하여 증식하면서 새로운 교원질과 기질단백질을 형성하여 육아조직이 만들어지며 이때 collagen, proteoglycan, elastin이 포함된 기질을 형성하게 된다(17,18). 인체 내 중성구 과립에 존재하는 elastase는 진피 내 중요한 기질인 elastin을 분해하는 효소이며 다른 기질단백질인 collagen을 분해할 수 있는 비 특이적 가수분해 효소이다. Elastase는 창상 치유 단계에서 중요한 육아조직과 기질을 형성하는 elastin을 가수분해하는 효소이므로 elastase 저해제는 창상피부의 회복을 돕는다고 할 수 있으며, BHA와 ursolic acid 등이 elastase 저해제로서 이용되고 있다.

Elastase 저해 활성 측정 결과는 야관문 잎 추출액 1, 3 및 5% 농도에서 21.63%, 52.39% 및 65.10%로 나타났으며, 대조군으로 사용한 BHA의 1, 3 및 5% 농도에서는 28.12%, 53.88% 및 67.85%로 나타났다(Table 2). 야관문

**Table 2.** Elastase inhibition rate of ethanol extract from *Lespedeza cuneata*

Sample	Concentration (%)	Inhibition rate (%)
LC ( <i>Lespedeza cuneata</i> )	1	21.63±0.54
	3	52.39±4.52
	5	65.10±0.12
BHA	1	28.12±5.66
	3	53.88±1.85
	5	67.85±1.85

The values are mean±SD of 5 mouse.

BHA: butylated hydroxy anisole.

추출액은 항산화제인 BHA와 비교하였을 때 3%와 5% 용량에서 2.7~4.1% 낮은 수치를 나타내며 높은 elastase 저해 활성을 나타내었다. 이로서 야관문 추출물은 천연물로서는 창상피부의 회복을 돕는데 우수한 소재로 활용 가능할 것으로 사료된다.

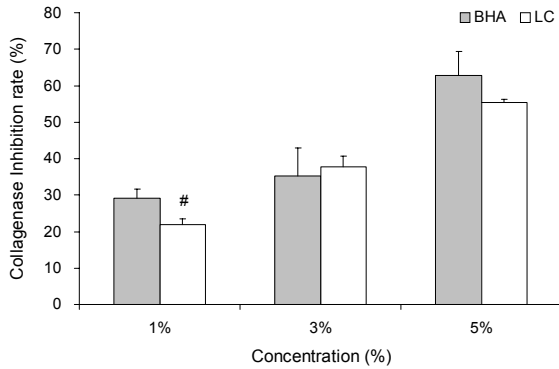
### Collagenase 저해 활성 평가

교원섬유(collagen)는 피부 진피층의 90%를 차지하며 피부의 강도, 탄력에 관여하고, 구조를 유지하는 주요 단백질이다(19). 창상 후 피부는 재형성기에 교원섬유의 합성이 계속 증가하여 상처 전단계의 피부로 돌아가게 된다. 피부탄력은 상처 1개월째 이전 피부의 40%까지 증가하고, 1년 동안 탄성이 증가하여 70%까지 도달한다고 보고하고 있다(20). Collagenase는 진피 내의 콜라겐 등의 분해를 유도하여 콜라겐의 함량을 감소시키고 이로 인해 창상 치유의 육아조직 형성에 중요한 역할을 하는 교원섬유의 형성을 저해한다.

야관문 추출액에 대한 collagenase 활성 저해 능력을 측정 한 결과는 야관문의 추출물 함량 정도에 따라 용량 비례적으로 높은 저해 활성을 나타내었다. 3% 용량에서는 단일 항산화물질인 BHA보다 오히려 야관문의 collagenase 저해율이 약 7%(35.19±7.80 vs 37.68±2.91) 더 높은 활성을 나타내었으며 통계적으로도 유의하였다(Fig. 1). 이로서 야관문 추출물은 collagenase 저해 능력을 높여 창상 치유의 육아조직 형성에 도움을 주는 것으로 사료된다.

### 상처면적 및 피부표면 변화

창상유발 당일에서 창상유발 후 28일 경과시점까지 창상유발군에서 무작위 선택한 개체의 창상부분을 7일 간격으로 촬영하여 상처면적 변화를 관찰하였으며(Fig. 2), 창상부분의 크기를 7일 간격으로 microcaliper로 측정하여 나타내었다(Table 3). Fig. 2를 보면 창상유발 당일에는 모든 창상유발 군에서 염증과 삼출액이 분비되고 이러한 급성 염증성 변화는 창상유발 후 7일까지 지속되었다. 특히 창상유발 7일 경과 후 용매만 도포한 CO군에서 다른 군에 비하여 염증성 삼출액의 양이 많아 이물질이 상처에 많이 부착되었다. 이에 반해 fucidin 처리군(PC)과 야관문 추출물 도포군(LC)은 염증반응이 억제되어 딱지가 생기고 CO군에 비하여 현



**Fig. 1.** Inhibition rate of extracts from *Lespedeza cuneata* on collagenase. BHA: butylated hydroxy anisole, LC: *Lespedeza cuneata*. The values are mean±SD of 5 mouse. The value with a sharp-note is significantly different from BHA (1%) by t-test (<sup>#</sup> $P<0.05$ ).

저히 상처반경이 감소하면서 회복되는 것을 확인할 수 있었다. 또한 과도한 창상구축은 반흔을 크게 형성하는 것으로 알려져 있는데(21) 본 실험에서도 창상유발 후 21일에서는 반흔의 모양을 관찰할 수 있었으며 CO군에 비하여 PC, LCM, LCH군에서 반흔의 반경이 크게 감소하였음을 관찰할 수 있었다. 창상유발 후 28일에서 CO군에서 아직 아물지 않은 상처가 보이는 반면 나머지 실험군에서는 모두 반흔이 형성되었으며 정상표피의 형태로 구축되었고 정상조직과의 경계가 뚜렷하지 않았으며, 3% 아관문 도포군(LCM)에서는 특히 반경이 줄어들고 반흔의 넓이가 현저히 감소함을 볼 수 있었으며 체모 생성이 관찰되었다.

특히 창상유발 21일에 LCL군의 왼쪽 창상 면적이 1.25 mm, LCM군은 1.27 mm, LCH군은 1.40 mm로 CO군의 2.73 mm와 비교하여 54.2%, 53.5% 및 48.7%의 현저한 창상면적 감소를 보였다(Table 3).

창상 치유는 손상되거나 조직을 회복시키는 복잡한 생물학적 과정이며 염증단계와 증식단계 및 재생단계는 구분 없이 연속적으로 진행되는 것이 특징이다(22). 즉 재생피화, 창상수축, 육아조직 형성 및 교원질의 합성 등이 여러 과정을 통하여 일련의 현상으로 혼재되어 일어나는 것이다(23). 창상 치유과정에서 염증기를 지나 상피화와 혈관 재형성, 육아조직의 형성, 콜라겐 축적의 증식을 거쳐 창상성숙 및 재형성의 과정이 이루어지는데 이 기간은 임상적으로 콜라겐 축적이 주된 과정이다. 그러나 콜라겐 합성과 축적이 지나치면 비후성 반흔이 발생하게 되는데(24), 이러한 반흔 형성을 감소시키려는 많은 연구가 보고되고 있다(25-27). 본 연구에서는 상처유발 3주 경과 후 아관문 추출군은 PC군 왼쪽 반흔의 크기 10.44 mm보다 반흔 면적이 각각 34%, 33% 및 29% 줄어든 것으로 나타났으며 오른쪽은 각각 24%, 23% 및 17% 줄어든 것으로 나타났다. Sen 등(28)의 연구에서는 항산화제의 상처 치유 효과를 보고하고 있으며, 항산화제는 창상으로 인한 세포나 조직의 손상을 방어하여 피부재생을 돕는다고 할 수 있다. 본 연구에서도 항산화 활

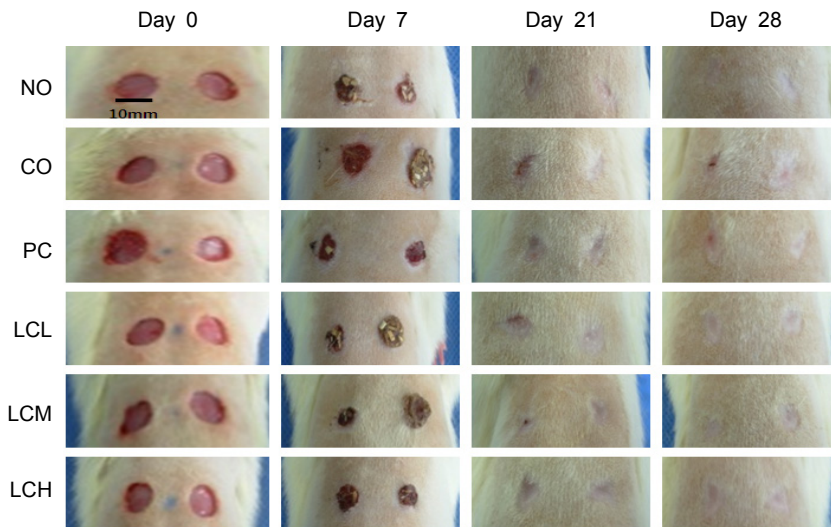
**Table 3.** Comparisons of wound size and scar size changes

	NO		CO		PC		LCL		LCM		LCH	
	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right
Wound size (mm)	10.00±0.00	10.00±0.00	10.00±0.00	10.00±0.00	10.00±0.00	10.00±0.00	10.00±0.00	10.00±0.00	10.00±0.00	10.00±0.00	10.00±0.00	10.00±0.00
Day 7	8.59±1.35	7.81±1.11	8.6±1.05	9.04±0.94	7.73±1.54	7.31±0.18 <sup>#</sup>	7.81±0.92	8.66±1.77	7.07±0.43	8.49±0.24 <sup>*</sup>	7.75±0.30	8.54±1.27
Day 21	2.65±0.73	2.93±0.70	2.73±0.42	1.79±0.52	1.75±0.21 <sup>#</sup>	0.90±0.38	1.25±0.59 <sup>#</sup>	1.31±0.87	1.27±0.30 <sup>##</sup>	0.89±0.05 <sup>#</sup>	1.40±0.47 <sup>#</sup>	1.13±0.51
Scar size (mm)	7.03±0.54	7.61±1.23	7.67±0.27	7.93±1.37	10.44±0.53 <sup>###</sup>	9.01±0.90	6.87±0.88	7.04±0.75 <sup>*</sup>	6.95±1.32	7.78±2.26	7.44±0.91 <sup>**</sup>	7.69±0.59
Day 28	6.79±0.33	7.36±0.30	7.58±1.57	7.62±0.47	8.78±0.15	8.39±0.34	6.80±0.67	7.02±0.39 <sup>*</sup>	6.56±0.24	6.84±0.68	7.06±0.65	7.31±0.19

Values are mean±SD of dorsal 2 hole in 5 rats.

The value with a sharp-note is significantly different from CO group by t-test (<sup>#</sup> $P<0.05$ , <sup>##</sup> $P<0.01$ , <sup>###</sup> $P<0.001$ ).

The value with an asterisk is significantly different from PC group by t-test (<sup>\*</sup> $P<0.05$ , <sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ).



**Fig. 2.** Macroscopic appearance of wound on sample treated rats. NO, saline treated group; CO, appearance 1% CMC treated group; PC, fucidin treated group; LCL, *Lespedeza cuneata* 1%; LCM, *Lespedeza cuneata* 3%; LCH, *Lespedeza cuneata* 5%.

성 물질을 함유하고 있는 야관문 추출물이 창상 치유를 위한 증식기 과정에서 빠른 상피화를 보이며, 재형성기 과정에서 반흔의 면적을 줄이면서 피부재생을 돕는다고 할 수 있다. 추후 야관문의 약리작용기전에 대하여는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## 요 약

야관문 추출물의 피부재생능력을 알아보고, 창상을 유발한 실험동물 모델에서 창상 치유 효과를 검증하고자 6개 군 (NO, CO, PC, LCL, LCM, LCH)으로 나누어 5주간 실험하였다. Elastase 저해 활성을 평가한 결과 LCM군에서 항산화제인 BHA보다 2.7%(52.39±4.52 vs 53.88±1.85) 낮은 수치를 나타내었으며, collagenase 저해 활성을 평가한 결과 LCM군에서 BHA보다 7%(37.68±2.91 vs 35.19±7.80) 더 높은 활성을 나타내었다. 창상유발 21일에 LCL군, LCM군 및 LCH군의 왼쪽 창상 면적은 CO군과 비교하여 각각 54.2%, 53.5% 및 48.7% 현저한 창상면적 감소를 보였다. 이로서 야관문 추출물은 피부상피조직의 재생과 교원질의 합성을 도와 외과적 창상에 치료 효과가 있는 것으로 판단된다.

## REFERENCES

- Muralidhar A, Sudhakar Babu K, Ravi Sankar T, Reddanna P, Latha J. 2011. Evaluation of wound healing properties of bioactive fractions from the extract of *Butea monosperma* (lam) stem bark. *Int J Phytomed* 3: 41-49.
- Odimegwu DC, Ibezim EC, Esimone CO, Nworu CS, Okoye FBC. 2008. Wound healing and antibacterial activities of the extract of *Dissotis theifolia* (Melastomataceae) stem formulated in a simple ointment base. *J Med Plants Res* 2: 11-16.
- Gopalakrishnan S, Rajameena R. 2012. Evaluation of ethanol extract of *Desmodium gyrans* DC leaves on wound healing activity in rats. *Pharm Anal Acta* 3: 169.
- Buckley A, Davidson JM, Kamerath CD, Wolt TB, Woodward SC. 1985. Sustained release of epidermal growth factor accelerates wound repair. *Proc Natl Acad Sci* 82: 7340-7344.
- Karodi R. 2009. Evaluation of the wound healing activity of a crude extract of *Rubia cordifolia* L. (Indian madder) in mice. *IJARNP* 2: 12-18.
- Han SK. 2011. Wound coverage using advanced technology in Korea. *J Korean Med Assoc* 54: 594-603.
- Kim DI. 2010. Healing effects of ginsenoside Rg1 on experimental open wound in rat. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 39: 1452-1458.
- Sharma B, Kumar P. 2009. Extraction and pharmacological evaluation of some extracts of *Tridax procumbens* and *Capparis decidua*. *IJARNP* 1: 5-12.
- Moon KH, Park HJ. 2010. Wound healing effects of *Allium cepa* L. in dogs. *J Vet Clin* 27: 382-385.
- Kim HJ, Kim KS, Kim DI. 2012. Inhibitory effects of *Lespedeza cuneata* ethanol extract on ultraviolet-induced photo aging. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 41: 1540-1545.
- Numata A, Hokimoto K, Shimada A, Yamaguchi H, Takaishi K. 1979. Plant constituents biologically active to insect. I. Feeding stimulants for the larvae of the yellow butterfly, *Eurema hecabe mandarina* (1). *Chem Pharm Bull* 27: 602-608.
- Kim YH, Ryu SN. 2008. Antioxidant activity of methanol extract from aerial parts in *Lespedeza cuneata* G. Don. *Korean J Crop Sci* 53: 121-123.
- James AEK, Timothy DW, Gorden L. 1996. Inhibition of human leukocyte and porcine pancreatic elastase by homologues of bovine pancreatic tyrosin inhibitors. *Biochemistry* 35: 9090-9096.
- Sawabe Y, Yamasaki K, Iwagami S, Kajimura K, Nakagomi K. 1998. Inhibitory effects of natural medicines on the enzymes related to the skin. *Yakugaku Zasshi* 118: 423-429.
- Iwona M, Edyta GD. 2011. Proangiogenic activity of plant extracts in accelerating wound healing—a new face of old phytomedicines. *Acta Biochimica Polonica* 58: 449-460.
- Lewis JS, Lee JA, Underwood JC, Harris AL, Lewis CE. 1999. Macrophage responses to hypoxia: relevance to disease mechanisms. *J Leukoc Biol* 66: 889-900.
- Kurkinen M, Vaheri A, Roberts PJ, Stenman S. 1980. Sequential appearance of fibronectin and collagen in ex-

- perimental granulation tissue. *Lab Invest* 43: 47-51.
18. Woodley DT, O'Keefe EJ, Prunieras M. 1985. Cutaneous wound healing: a model for cell-matrix interactions. *J Am Acad Dermatol* 112: 420-433.
  19. Booth BA, Polak KL, Uitto J. 1980. Collagen biosynthesis by human skin fibroblasts: I. Optimization of the culture conditions for synthesis of type I and type III procollagens. *Biochim Biophys Acta* 607: 145-160.
  20. Abercrombie M, Flint MH, James DW. 1956. Wound contraction in relation to collagen formation in scorbutic guinea pigs. *J Embryol Exp Morph* 4: 167-175.
  21. Brody GS, Peng ST, Landel RF. 1981. The etiology of hypertrophic scar/contracture another view. *Plast Reconstr Surg* 67: 673-684.
  22. Lim HJ, Kim HT, Oh EJ, Choi JH, Ghim HD, Pyun DG, Lee SB, Chung DJ, Chung HY. 2010. Effect of newly developed pectin/CMC dressing materials on three different types of wound model. *Polymer (Korea)* 34: 363-368.
  23. Hasan W, Zhang R, Lin M, Warn JD, Smith PG. 2000. Coordinate expression of NGF and alpha-smooth muscle actin mRNA and protein in cutaneous wound tissue of developing and adult rats. *Cell Tissue Res* 300: 97-109.
  24. Sayah DN, Soo C, Shaw WW, Watson J, Messadi D, Longaker MT, Zhang X, Ting K. 1999. Downregulation of apoptosis-related genes in keloid tissues. *J Surg Res* 87: 209-216.
  25. Bae TH, Kim WS, Kim HK, Kim MK. 2009. Effect of verapamil on scar formation in early wound scarring of the rabbit ear. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 36: 11-18.
  26. Hiroshi U, Haruo Y, Ichiro T, Naoki K, Mitsunobu M, Masahiro O, Tsuyoshi K, Toru F. 1999. Accelerating effects of chitosan for healing at early phase of experimental open wound in dogs. *Biomaterials* 20: 1407-1414.
  27. Lim AK, Kim KS, Park SJ, Hong JH, Choi HJ, Kim DI. 2010. Healing effects of ginsenoside Rg1 on experimental open wound in rat. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 39: 1452-1458.
  28. Sen CK, Khanna S, Gordillo G, Bagchi D, Bagchi M, Roy S. 2002. Oxygen, oxidants, and antioxidants in wound healing: an emerging paradigm. *Ann N Y Acad Sci* 957: 239-249.