

담죽엽의 충치균에 대한 항균활성 및 항염효과

전 훈 · 박영서 · 강인탁 · 최 훈 · 이태규¹ · 김 훈² · 임종필*

우석대학교 약학대학, 1: 외식산업조리학과, 2: 건양대학교 미용학과

Antibacterial Activity against the *Streptococcus mutans* and Anti-inflammatory Effect of Lophatheri Herba

Hoon Jeon, Yeong Seo Park, In Tak Kang, Xun Cui, Tae Kyoo Lee¹, Hoon Kim², Jong Pil Lim*

College of Pharmacy, 1: Department of Food Industry and Management, Woosuk University, 2: Department of Beauty, Konyang University

Lophatheri Herba of *Lophatherum gracile* Bronghiart(Gramineae) has long been used for treatment of inflammation, fever and edema in Korea. In order to investigate antibacterial activity of the Lophatheri Herba against *Streptococcus mutans* ATCC27351, paper disc test and pH check were carried out with 80% ethanol extract of Lophatheri Herba(LEX). The LEX showed significant antibacterial activity. And at the dose of 50 mg/kg, LEX showed significant inhibition on the paw edema, vascular permeability and myeloperoxidase activity in rat's paw tissue. These results indicate that LEX has antibacterial activity against the *Streptococcus mutans* and anti-inflammatory effect.

Key words : Lophatheri Herba(淡竹葉), *Streptococcus mutans*, Antibacterial, Anti-inflammatory

서론

淡竹葉(Lophatheri Herba)은 벼과(Gramineae)에 속하는 *Lophatherum gracile* Bronghiart의 꽃피기 전의 지상부이다. 우리나라 각지에서 야생하고 있으며, 성분은 줄기와 잎에 triterpenoid계 화합물인 arundoin, cylindrin, taraxerol, friedelin, amino acids, 지방산 등이 함유되어 있다. 藥理作用으로는 解熱, 利尿作用이 있어 心煩, 小便不利, 어금니나 잇몸이 아플 때, 口腔炎 등에 煎湯하여 服用한다. 性味는 辛苦, 寒하고 歸經은 心, 肺, 膽, 胃經으로 清熱除煩, 生津利尿의 效能이 있다¹⁾. 근래에 民間에서는 抗癌이나 糖尿治療에도 사용하고 있다²⁾.

齲齒의 原因은 口腔內에서 원인 세균이 생성하는 glucosyltransferase에 의하여 당질로부터 점착성의 불용성 glucan이 형성되어 치아의 표면에 부착하면 이 glucan에 원인세균이 증식하면서 국소적으로 각종 유기산을 생성하여 치아 표면의 enamel질을 분해하는 것이 초기 발생기전으로 알려져 있다^{3,4)}. 齲齒 원인세균으로는 *Streptococcus spp.* 및 *Lactobacillus spp.*에 속하는 일부의 종들이 보고되어 있으며, 그 중 *Streptococcus mutans*

등이 가장 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다^{5,6)}.

또한 炎症에 관한 최근의 연구결과를 보면, 어떤 단백질분해효소들은 염증세포에 발현하는 proteinase-activated receptor(PAR)의 N-말단의 특이적 인식부위를 절단하여 활성형으로 변화시키는데, trypsin 등은 PAR-2를 활성화시켜서 광범위한 염증을 일으킨다^{7,8)}. 그리고 염증 과정에서 중요한 역할을 하는 PAR-2는 혈관투과성의 증가, neutrophil의 침윤 및 proinflammatory cytokinase의 분비를 촉진한다^{9,10)}. 그 중 PAR-2에 의해 유도되는 염증반응이 trypsin억제제 등에 의해 억제되고, neutrophil 축적은 다양한 염증질환의 특징이 되며 neutrophil은 myeloperoxidase(MPO)라는 효소를 과립에 가지고 있으므로 염증부위에 침윤된 neutrophil을 정량하기 위해서는 MPO활성을 측정하면 된다¹¹⁾.

그 동안 淡竹葉에 대한 연구로 Zhang 등¹²⁾은 微細腦機能障礙에 대하여 淡竹葉 등이 효과가 있다고 하였으며, 李 등¹³⁾은 淡竹葉 등에서 추출한 물질이 항산화 효과가 있다고 하였고, 朴 등¹⁴⁾은 淡竹葉 추출물이 HL60 세포와 L1210 세포에 대한 세포독성 및 활성산소 소거효과가 있다고 하였고, 高 등¹⁵⁾은 *in vitro*에서 淡竹葉 등이 인슐린 작용 및 분비를 활발히 한다고 보고한 바 있다.

그러나 淡竹葉의 齲齒菌에 대한 抗菌活性이나 抗炎效果에 관한 연구는 보고된 바가 없어서 실험을 통하여 知見을 얻었기에 보고한다.

* 교신저자 : 임종필, 전북 완주군 삼례읍 후정리 490 우석대학교 약학대학

· E-mail : limjp@woosuk.ac.kr, · Tel : 063-290-1571

· 접수 : 2006/07/25 · 수정 : 2006/09/28 · 채택 : 2006/11/17

재료 및 방법

1. 실험재료 및 균주

본 실험에 사용한 淡竹葉은 전북 완주군 삼례읍에서 채취한 것을 陰乾하여 細切한 후 각기 10배량의 증류수, 80% 에탄올 및 80% 에탄올을 넣어 3시간 還流冷却裝置下에서 加熱 抽出하고 濾過한 뒤 減壓 濃縮한 다음 凍結 乾燥하여 試料로 사용하였다. 실험에 사용한 균주는 *Streptococcus mutans* ATCC27351로 하였다. 세균배양 및 보존에는 brain heart infusion medium(BHI, Difco Co, USA)을 사용하였다(Table 1).

Table 1. Strains and cultivation conditions for dental caries bacteria.

Strains	Cultivation conditions
<i>Streptococcus mutans</i> ATCC27351	BHI(Brain Heart Infusion) media 37°C, Facultatively anaerobic

실험용 동물로는 Sprague-Dawley계 숫컷 흰쥐를 대한바이오텍에서 구입하여 180±20 g인 것을 실험실 환경에서 충분한 사료와 물을 공급하면서 적응시킨 후에 실험에 사용하였다. 기타 시약은 Sigma Co.(USA) 제품을 사용하였다.

2. 충치균의 생육저지환 측정

蟲齒菌 (*Streptococcus mutans*)에 대한 生育阻止環(inhibition zone diameter) 측정은 paper disc 방법으로 하였다. 항균성 시험용 평판배지의 조제는 각각의 생육배지로 멸균된 기층용 배지를 petri dish에 15ml씩 분주하여 응고시키고, BHI 배지 2.5ml씩을 시험관에 분주하여 멸균한 후, 미리 배양하여둔 蟲齒菌 배양액 0.1ml를 첨가하여 잘 혼합한 후, 기층용 배지위에 고르게 퍼지도록 도포한 뒤 응고시켜 2종의 균 접종 평판배지를 만들어 사용하였다. 淡竹葉의 용매별 추출물을 녹여 만든 각각의 시료용액 (10mg/100 μ l)을 멸균된 filter paper disc(Toyo, 8mm, Japan)에 20 μ l씩을 흡수시켜 건조한 후 시험용 평판배지 위에 놓아 밀착시키고 37°C에서 24시간 배양한 다음 disc 주변의 clear zone의 직경을 측정하였다.

3. 추출물 농도에 따른 pH 변화 측정

37°C에서 24시간 배양한 충치균액을 BHI broth에 약 10³ CFU/ml 되도록 접종한 후 멸균된 시험관에 무균적으로 분주하고 에탄올 추출물을 100, 50, 25, 12.5, 6.3, 및 3.2mg/ml 되도록 첨가한 후 37°C에서 3일간 배양하여 pH meter(Orion, 701A, USA)로 pH를 측정하였다.

4. Trypsin 에 의한 부종 측정

쥐가 물을 자유롭게 마시도록 하며 18시간 절식시키고, 생리식염수 및 에탄올추출물 농도별(5, 10, 50, 100mg/ml)로 경구 투여한 1시간 후 ketamine HCl (30mg/kg)과 xylazine (6mg/kg)을 근육주사하여 마취시킨 뒤, trypsin (500pmol)을 생리식염수에 녹여 100 μ l씩 쥐의 뒷다리 발바닥에 주사하였다. 부종의 크기는 쥐의 발바닥 주사직전과 1시간 후에 plethysmometer (Ugo

Basile, Italy)를 이용하여 측정하였으며 전후 차이로 계산하였다. 부종 억제율은 다음과 같은 식으로 계산하였다. 이때 A는 에탄올추출물을 투여하지 않은 군(saline)의 수치이며, B는 에탄올추출물을 투여한 군의 수치이다.

$$\text{Inhibition (\%)} = (A-B)/A \times 100$$

5. Trypsin에 의한 혈관투과성 측정

Trypsin주사에 의한 혈관투과성은 Katayama 등¹⁶⁾의 방법에 따라 측정하였다. 생리식염수 및 에탄올추출물 농도별로 경구 투여하고 1시간 뒤, 2.5mg/kg의 Evans blue를 생리식염수에 녹여 정맥주사한 직후에 trypsin을 100 μ l씩 쥐 발바닥에 주사하고, 1시간 후 쥐를 죽인 뒤 발바닥을 제거하여 무게를 측정하고 잘게 썰어 마개 있는 시험관에 넣어 1N KOH용액 1ml를 붓고 37°C에서 하루 밤을 침출시킨 후 0.6N H₃PO₄와 acetone (5:13) 혼액을 9ml 가하고 수초 동안 시험관을 세계 흔들어서 3,000rpm에서 15분 동안 원심분리하여 상층액을 spectrophotometer로 620nm에서 흡광도를 측정하여 Evans blue 표준곡선에 의하여 농도를 구하고 μ g/g으로 표시하였다. 혈관투과성 억제율은 다음과 같은 식으로 계산하였다. 이때 A는 에탄올추출물을 투여하지 않은 군(saline)의 수치이며, B는 에탄올추출물을 투여한 군의 수치이다.

$$\text{Inhibition (\%)} = (A-B)/A \times 100$$

6. Myeloperoxidase 정량

생리식염수 및 에탄올추출물 농도별로 경구 투여한 1시간 후 trypsin을 쥐 발바닥에 주사하여, 6시간 후 쥐 발바닥 무게를 측정하고 myeloperoxidase (MPO) 활성도를 Bradley 등¹⁷⁾의 방법에 따라 수행하였다. 발바닥 조직을 잘게 썰어서 0.5% hexadecyltrimethylammonium bromide (HTAB)를 포함하는 KH₂PO₄ / K₂HPO₄ buffer (pH 6.0)중에 0°C에서 45초 동안 전동 homogenizer로 균질화한 후 4°C에서 3,000rpm으로 20분간 원심 분리하였다. Myeloperoxidase 활성도를 측정하기 위하여 96-well microtiter plate에 상층액 50 μ l와, 50 μ l의 phosphate buffer 함유 0.5% HTAB (pH 6.0), 50 μ l의 o-dianisidine (0.68mg/ml in distilled water)을 첨가하고 반응을 촉진하기 위하여 새로 조제한 0.003% hydrogen peroxide를 가하였다. 그리고 450nm에서 흡광도치를 이용하여 계산하였다. Myeloperoxidase 활성도 억제율은 다음 식으로 계산하였다. 이때 A는 에탄올추출물을 투여하지 않은 군(saline)의 수치이며, B는 에탄올추출물을 투여한 군의 수치이다.

$$\text{Inhibition(\%)} = (A-B)/A \times 100$$

5. 통계처리

실험성적의 통계처리는 student's t-test로 하였으며 유의수준은 0.05이하로 하였다.

결 과

1. 용매에 따른 추출물 수득량

실험용 淡竹葉을 세절한 후 환류냉각장치에 각기 10배량의

증류수, 80% 메탄올 및 80% 에탄올을 넣어 각각 3시간씩 가열 추출하고 여과한 뒤 감압 농축한 다음 동결 건조하여 시료로 사용하였다. 용매별 수득량은 Table 2와 같다.

Table 2. Extracted yield of Lophatheri Herba by various solvents.

Solvents	Extracted yield(%) [†]
Water	11.8
80% methanol	10.6
80% ethanol	10.1

[†] Lophatheri Herba were extracted for 3 hours by heating and the filtrate was lyophilized.

2. 총치균 생육저지환 측정결과

Paper disc법으로 측정한 蟲齒菌 (*Streptococcus mutans*)에 대한 용매별 추출물의 생육저지환(inhibition zone diameter) 측정 결과는 Table 3과 같다.

Table 3. Growth inhibition by various extracts of Lophatheri Herba against *Streptococcus mutans*

Extracts of Lophatheri Herba	Inhibition zone diameter (mm) [†]
Water ex.	9.8±0.5
80% methanol ex.	11.9±0.7
80% ethanol ex.	15.2±0.2

[†] Paper discs were absorbed with each extract of Lophatheri Herba and incubated for 24 hours at 37°C. Values are means±S.E. Significantly different from the control at the p<0.05 level.

3. 에탄올추출물 농도에 따른 pH 변화 측정 결과

淡竹葉의 80% 에탄올 추출물을 농도별로 蟲齒菌에 첨가하여 배양이 끝난 액체배지의 pH를 측정 한 결과는 Table 4와 같다.

Table 4. Change of pH according to the concentration of 80% ethanol extract of Lophatheri Herba(LEX) cultured with *Streptococcus mutans*.

Concentration of LEX(mg/ml)	pH [†]
0.0(control)	6.23±0.02
3.2	6.24±0.82
6.3	6.25±0.09
12.5	6.32±0.91
25.0	6.51±0.11
50.0	6.98±0.05
100.0	6.97±0.30

[†] Incubated for 3 days at 37°C in brain heart infusion medium(10³CFU/mL) with each extract of Lophatheri Herba. Values are means±S.E. Significantly different from the control at the p<0.05 level.

4. 부종억제를 측정 결과

PAR-2 작용약물인 trypsin으로 유발된 쥐의 뒷발바닥 부종은 생리식염수 단독 처리시 보다 유의성있게 증대하였다. Trypsin으로 유발된 부종을 보면 에탄올추출물 50mg/kg에서 45.7%, 100mg/kg에서 47.8%의 유의성있는 억제율을 보였으나 50mg/kg과 100mg/kg에서 거의 비슷한 억제율을 나타냈으며 10mg/kg이하에서는 유의성이 보이지 않았다(Table 5).

5. 혈관투과성 억제율 측정 결과

Trypsin을 500pmol씩 쥐 발바닥에 주사한 1시간 후 Evans blue의 투과성이 뚜렷하게 높아졌다. 그러나 쥐 발바닥 조직의 Evans blue 혈관 투과성을 보면 에탄올추출물 50mg/kg에서

61.8%, 100mg/kg에서는 60.2%의 유의성있는 억제율을 보였으나 50mg/kg과 100mg/kg에서의 억제율은 큰 차이를 나타내지 않았다(Table 6).

Table 5. Effects of 80% ethanol extracts of Lophatheri Herba(LEX) on trypsin-induced paw edema in rats[†].

Agonist [‡]	Treatment	Dose (mg/kg p.o.)	Change of paw edema(ml) [§]	%inhibition
Trypsin	Saline	-	0.46±0.01	-
		5	0.44±0.19	4.3
		10	0.42±0.31	8.7
		50	0.25±0.21	45.7
		100	0.24±0.12	47.8

[†] Oral administration of saline or 80% ethanol extracts of Lophatheri Herba(LEX) was performed 1 h prior to subplantar injection of trypsin(500 pmol). [‡] Trypsin was dissolved in saline and injected in a volume of 100 μ l. [§] The size of edema was assessed by measuring the volume of the hindpaw immediately before and 1 h after the agonist injection. Data show the mean±SE from six rats. p<0.05 compared to the saline group.

Table 6. Effects of 80% ethanol extracts of Lophatheri Herba(LEX) on trypsin-induced vascular permeability in the paw of rats[†].

Agonist [‡]	Treatment	Dose (mg/kg p.o.)	Amount of EB [§] (μ g/g paw)	% inhibition
Trypsin	Saline	-	85.21±4.27	-
		5	82.19±1.98	3.5
		10	78.34±1.84	8.1
		50	32.51±2.64	61.8
		100	33.92±3.85	60.2

[†] Oral administration of saline or 80% ethanol extracts of Lophatheri Herba(LEX) was performed 1 h prior to subplantar injection of trypsin(500 pmol). [‡] Trypsin was dissolved in saline and injected in a volume of 100 μ l. [§] Rats received an intravenous(i.v.) injection of 25 mg/kg Evans blue(EB) in saline, immediately before the agonist injection. Data show the mean±SE from six rats. p<0.05 compared to the saline group.

6. Myeloperoxidase 활성도 측정 결과

생리식염수 및 에탄올추출물을 농도별로 경구 투여한 1시간 후 trypsin을 쥐 발바닥에 주사하여, 6시간 후 쥐 발바닥 무게를 측정하고 myeloperoxidase (MPO) 활성도를 측정 한 결과 에탄올 추출물 50mg/kg에서는 54.2%, 100mg/kg의 경우에는 55.7%의 유의성 있는 MPO활성 억제효과를 나타냈는데, 50mg/kg와 100mg/kg 경우 MPO활성억제율도 부종이나 혈관투과성의 경우와 마찬가지로 큰 차이를 나타내지 않아 에탄올추출물 50mg/kg 이상에서는 활성도에 큰 영향이 없음을 알 수 있었다(Table 7).

Table 7. Effects of 80% ethanol extracts of Lophatheri Herba(LEX) on trypsin-induced MPO activity in the paw of rats[†].

Agonist [‡]	Treatment	Dose (mg/kg p.o.)	MPO activity [§] (μ g/g paw)	%inhibition
Trypsin	Saline	-	5.42±0.31	-
		50	2.48±0.19	54.2
		100	2.40±0.27	55.7

[†] Oral administration of saline or 80% ethanol extracts of Lophatheri Herba(LEX) was performed 1 h prior to subplantar injection of trypsin(500 pmol). [‡] Trypsin was dissolved in saline and injected in a volume of 100 μ l. [§] Six hours after agonist injection paw was weighed and assessed for the MPO(myeloperoxidase) activity. Data show the mean±SE from six rats. p<0.05 compared to the saline group.

고 찰

淡竹葉은 오래전부터 지역에 따라 蟲齒나 잇몸 질환에 끓인 물로 양치하거나 가루 내어 바르는 일이 있어 그 효과여부를 실험한 결과 蟲齒菌(*Streptococcus mutans*)에 대한 항균활성과 항염

효과가 있음을 확인할 수 있었다.

淡竹葉을 추출하기 위하여 증류수, 80% 메탄올과 80% 에탄올을 각기 이용하여 가열 추출한 결과 수득량은 증류수 추출물에 비하여 에탄올 추출물이 제일 적었다. 이는 수용성 함유물이 알코올 가용성 물질보다 많음을 알 수 있다.

Paper disc법을 이용하여 蟲齒菌 (*Streptococcus mutans*)에 대한 생육저지환(inhibition zone diameter)의 측정결과를 보면 증류수로 추출한 추출물의 경우 저지환의 크기가 9.8mm임에 비하여, 80% 에탄올로 추출한 추출물의 경우 15.2mm로 35.5% 확대된 저지환을 형성함을 보아 에탄올추출물의 효력이 훨씬 강력함을 알 수 있었다.

에탄올 추출물에 대한 농도별 pH변화를 보면 에탄올 엑스 농도가 50.0mg/ml의 경우control에 비해 유의성 있는 pH의 상승을 나타내었고, 그 이상의 농도에서도 비슷한 결과를 나타내었는데 이는 蟲齒의 發生은 口腔微生物이 生産하는 酸에 의해 齒面이 脫灰되어 發生됨^{18,19)}을 확인할 수 있었다.

또한 trypsin으로 유발된 쥐의 발바닥부종, 혈관투과성, myeloperoxidase 활성도에서 에탄올추출물 50 및 100mg/kg 투여시 유의성 있는 감소율을 보였다. 이 실험에서 에탄올추출물 100mg/kg이상의 고용량에서도 50mg/kg의 경우와 큰 차이를 보이지는 않았다. 이러한 결과는 trypsin과 같은 PAR-2 작용약의 주사로 쥐 발바닥에서 혈관투과성이 증가하여 부종으로 나타난다는 보고^{20,21)}와 일치함을 알 수 있다. 또한 trypsin으로 유발된 염증조직에서 조직손상에 중요한 역할을 할 것으로 생각되는 MPO활성을 조사하였는데, 상기 염증조직에서는 MPO활성이 현저히 증가하였으나 에탄올추출물투여로 유의성 있게 억제됨을 알 수 있었다. 이는 PAR-2는 neutrophil과 eosinophil에서뿐 아니라 mast cell에서도 나타난다^{22,23)}는 보고와, 이러한 반응들은 PAR-2가 endothelial cell 뿐 아니라 neutrophil 과 eosinophil과 같은 mast cell 이외의 조직 함유물에서도 나타나며 이는 쥐의 발에서 trypsin에 대한 하나의 중요한 표적이 되고 이것이 조직의 투과성과 부종 증가의 원인이 된다²⁴⁾는 주장에 일치하는 것으로 해석할 수 있다.

따라서 淡竹葉은 일반적으로 清熱除煩, 生津利尿藥으로 이용되고 있으나 위에서 연구한 결과를 종합해볼 때 蟲齒및 잇몸 염증에 대하여도 충분히 활용할 만한 가치가 있다고 생각된다.

결 론

淡竹葉(*Lophatheri Herba*)의 蟲齒菌(*Streptococcus mutans* ATCC27351)에 대한 抗菌效果를 시험하기 위하여 증류수, 80% 메탄올 및 80% 에탄올로 각기 3시간동안 가열 환류추출할 때 수득량은 증류수로 추출할 때가 가장 많았다. Paper disc 법으로 蟲齒菌에 대한 抗菌效果를 측정된 결과 에탄올 추출물의 경우가 가장 항균효과가 컸으며 pH 변화를 조사한 결과 에탄올추출물 50mg/ml일 때가 pH 6.98로 유의성 있게 높았다.

또한 proteinase-activated receptor-2(PAR-2)에 의한 흰쥐 뒷 발바닥 부종모델에서 淡竹葉 에탄올 추출물을 경구 투여한 경우

trypsin으로 유발된 발바닥 부종, 혈관투과성, myeloperoxidase 활성도에서 유의성 있는 억제율을 보여 항염증 활성이 뚜렷함을 나타냈다. 이런 결과로 보아 淡竹葉은 蟲齒豫防 및 잇몸 염증 治療에 부작용 없는 口腔保健劑로 이용할 가치가 있는 약물임을 알 수 있었다.

감사의 글

이 논문은 2006년 정부(교육인적자원부)의 재원으로 한국학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구임(우석대학교 헬스케어 기술개발사업단).

참고문헌

1. 林鍾弼. 本草生藥學. 서울, 信一商社, pp 90-91, 2005.
2. <http://blog.naver.com/ararikim?Redirect=Log&logNo=7006043448>; <http://cafe.naver.com/ArticleRead.nhn?clubid=10580962&listtype=M&menuid=77&boardtype=L&page=&articleid=572>.
3. Lee, K.Y., Cho, H.S., Yoon, J.W., Hae, T.R. Study on the development of preventive agent of dental caries from biological active materials. I. Development of disc PAHA for an artificial tooth and preventive effect on dental caries from plant extracts. Korean J. Biotechnol. Bioeng. 8: 126-132, 1993 .
4. 김대범, 주훈, 백병주, 송완엽, 송요한. *Streptococcus mutans*의 우식 활성에 미치는 propolis의 영향. 대한소아치과학회지 22:231-238, 1995.
5. Hardie, J.M., Whiley, R.A. The genus *Streptococcus*-Oral. In The Prokaryotes, 2nd ed. A. Balows, HG Truper, M Dworkin, W Harder and KH Schleifer, ed. Springer-Verlag, New York, pp 1421-1449, 1992.
6. Harty, D.W.S., Oakey, H.J., Patrikakis, M., Hume, E.B.H., Knox, K.W. Pathogenic potential of lactobacilli. Int. J. Food Microbiol. 24:179-189, 1994.
7. Macfarlane, S.R., Seatter, M.J., Kanke, T., Hunter, G.D., Plevin, R. Proteinase-activated receptors. Pharmacol. Rev. 53:245, 2001.
8. Molino, M., Barnathan, E.S., Numerof, R., Clark, J., Dreyer, M., Cumashi, A., Hoxie, J.A., Schechter, N., Woolkalis, M., Brass, L.F. Interactions of mast cell tryptase with thrombin receptors and PAR-2. J. Biol. Chem. 272:4043-4039, 1997.
9. Emilsson, K., Wahlestedt, C., Sun, M.K., Nystedt, S., Owman, C., Sundelin, J. Vascular effects of proteinase-activated receptor-2 agonist peptide. J. Vasc. Res. 34:267-272, 1997.
10. Hou, L., Kapas, S., Cruchley, A.T., Macey, M.G., Harriott, P., Cinni, C., Stone, S.R., Howells, G.L. Immunolocalization of protease-activated receptor-2 in skin; receptor activation stimulates interleukin-8 secretion by keratinocytes in vitro.

- Immunology 94:356-362, 1998.
11. Steinhoff, M., Vergnolle, N., Toung, S.H., Tognetto, M., Amdesi, S., Ennes, H.S., Trevisani, M., Hollenberg, M.D., Wallace, J.L., Caughey, G.H., Mitchell, S.E., Williams, L.M., Geppetti, P., Mayer, E.A., Bunnett, N.W. Agonists of protease-activated receptor-2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. *Nat. Med.* 6:151, 2000.
 12. Zhang, H., Huang, J. Preliminary study of traditional Chinese medicine treatment of minimal brain dysfunction; analysis of 100 cases. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zh*, 10(5):278-279, 260, 1990.
 13. 이민자, 문갑순. 한국산 왕대, 솜대, 팽종죽, 담죽엽 및 오죽의 항산화 효과. *한국식품과학회지* 35(6):1226-1233, 2003.
 14. 박시원, 김지희. 담죽엽 추출물의 HL60 세포와 L1210 세포에 대한 세포독성 및 활성산소 소거효소. *상명대학교 자연과학 연구*, 11:1-22, 2003.
 15. 고병섭, 전동화, 장진선, 김주호, 박선민. In vitro에서 담죽엽, 연근과 연잎이 인슐린 작용 및 분비에 미치는 영향. *한국식품과학회지* 38(1):114-121, 2006.
 16. Katayama, S., Shionoya, H., Ohtake, S. A new method for extraction of extravasated dye in the skin and the influence of fasting stress on passive cutaneous anaphylaxis in guinea pigs and rats. *Microbiol. Immunol.* 22(2):89-101, 1978.
 17. Bradley, P.P., Priebe, D.A., Christensen, R.D., Rothstein, G. Measurement of cutaneous inflammation: Estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J. Invest. Dermatol.* 78(3):206-209, 1982.
 18. Miller, W.D. *Die Microorganismem des Mundhohle*, Leipzig, p 209, 1989.
 19. Miller, W.D. New theories concerning decay of teeth, *D. Cosmos*, 47:1293, 1905.
 20. Kawabata, A., Kureda, R., Imnami, T., Kataka, K., Taneda, M. Increased vascular permeability by a specific agonist of protease-activated receptor-2 in rat hind paw. *Br. J. Pharmacol.* 125:419-422, 1998.
 21. Vergnolle, N., Macnaughton, W.K., Al-Ani, B., Saifeddine, M., Wallace, J.L., Hollenberg, M.D. Proteinase-activated receptor- 2-activating peptides; identification of a receptor that regulates intestinal transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95:7766-7771, 1998.
 22. Howells, G.L., Macey, M., Chinni, C., Hou, L., Fox, M.T., Harriott, P., Stone, S. Proteinase-activated receptor-2; expression by human neutrophils. *J. Cell Sci.* 110:881-887, 1997.
 23. Nystedt, S., Ramakrishnan, B., Sundelin, J. The proteinase-activated receptor-2 is induced by inflammatory mediators in human endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 271:14910-14915, 1996.
 24. Vergnolle, N., Hollenberg, M.D., Sharkey, K.A., Wallace, J.L. Characterization of the inflammatory response to proteinase-activated receptor-2 (PAR-2) -activating peptides in the rat paw. *Br. J. Pharmacol.* 127:1083-1090, 1999.