

# 白芷 추출물이 DNFB에 의하여 유발된 생쥐의 접촉피부염에 미치는 영향

정영철 · 윤찬용 · 류정현 · 조수지 · 천원주 · 김형우\* · 조수인

부산대학교 한의학전문대학원

## Effects of Angelicae Dahuricae Radix on 1-fluoro-2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB)-induced contact dermatitis in mice

Young Chul Jung, Chan Yong Yun, Jeong Hyun Ryu, Su Zy Jo, Won Ju Cheon, Hyungwoo Kim\*, Su In Cho

Division of Pharmacology, School of Korean Medicine, Pusan National University

In the theory of Korean medicine, Angelicae Dahuricae Radix (ADR) can expel wind and relieve exterior syndrome, and eliminate dampness. Recently, ADR has been reported to have possibilities as anti-inflammatory agent and cosmetics. The purpose of this study is to evaluate the efficacy of ADR on contact dermatitis (CD). In order to investigate the anti-inflammatory effects of ADR on CD, we investigated the effects of ADR on ear thickness, ear weight, skin lesion and histopathological changes in mice with CD induced by 1-fluoro-2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB). In addition, the effect on spleen weight was also measured. In our results, topical application of ADR lowered ear thickness and weight respectively. ADR treatment also improved skin lesions such as erythema and scale. In the histopathological observation, ADR-treated group showed diminished epidermal hyperplasia and immune cell infiltration in inflamed tissues compared to those of non-treated control group. In conclusion, These data suggest that ADR has anti-inflammatory action in inflamed skin tissue, resulting in improving skin lesion and histopathological abnormalities of CD.

keywords : Angelicae Dahuricae Radix, Contact dermatitis, herbal medicine, eczema

### 서 론

직업성 피부질환 (Occupational Dermatoses)은 업무효율과 삶의 질을 저하시키는 대표적인 질환의 하나로 직업성 피부질환의 대략 90%가 접촉피부염 (Contact dermatitis, CD)이다. 접촉피부염을 가지고 있는 환자들은 피부염을 일으키는 원인 물질과의 접촉을 근본적으로 차단하기 어려운 경우가 많다<sup>1,2)</sup>. 따라서, 직업적으로 발생하는 피부염에 대한 치료는 항염증 효과를 보이는 약물을 지속적으로 사용하는 경우가 많으며, 코르티코스테로이드 (corticosteroid)가 대표적이다. 그러나, 이러한 스테로이드의 지속적인 사용은 다양한 부작용을 유발할 수 있기 때문에, 세계적으로 스테로이드의 사용을 줄이거나, 대체하고자 하는 연구가 시도되고 있다<sup>3)</sup>.

접촉피부염은 습진 (eczema)의 한 종류로 한의학 이론에서 독립된 질환으로 따로 분류되어 있지는 않으며, 습진의 범주에 속하는 증상인 홍반 (erythema), 부종 (edema), 삼출물 (exudate), 부스럼

(furuncle)과 가려움 (itching) 등의 증상에서 연관성을 찾을 수 있다<sup>4)</sup>. 한의학 이론에서 언급되는 습진의 원인은 風熱, 濕熱, 熱毒, 血熱, 脾虛濕盛, 陰虛 등이며, 치료법으로는 祛風清熱, 解表의 방법이 주를 이룬다<sup>4)</sup>.

백지(白芷)는 미나리과에 속한 초본인 구릿대 (Angelica dahurica Bentham et Hooker) 또는 그 변종의 뿌리로 解表藥에 속한다. 백지는 辛溫하고 肺, 胃, 大腸으로 들어가 散風除濕, 通竅止痛의 효능을 발휘한다<sup>5)</sup>. 예전부터 한의학계에서는 風濕으로 인한 皮膚癢痒을 치료하는데 祛風除濕의 효능을 가진 白芷를 이용하여 왔으며, 消腫排膿의 효과도 있어 癰疽瘡瘍 등에 외용으로도 사용되어 왔다<sup>5)</sup>. 또한, 현재 세계적으로 백지에 대한 다양한 연구가 진행되고 있으며, 대표적으로 항천식<sup>6)</sup>, 항암<sup>7)</sup>, 항산화<sup>8)</sup>, 항염증<sup>9)</sup> 효과 등이 있다. 백지의 피부과적 활용과 관련하여, 대표적으로 피부미백 효과<sup>10)</sup>와 항아토피피부염<sup>11)</sup> 효과가 보고된 바 있다.

이에 저자들은 散風除濕, 解表 작용이 있으며, 피부과적 활용 가능성이 대두되고 있는 백지 추출물이 접촉피부염이 유발된 생쥐

\* Corresponding author

Hyungwoo Kim, School of Korean Medicine, Pusan National University, Mulgeum-eup, Yangsan city, Gyeongsangnamdo, Rep. of Korea

·E-mail : kronos7@pusan.ac.kr ·Tel : +82-51-510-8458

·Received : 2014/10/30 ·Revised : 2014/11/26 ·Accepted : 2014/12/14

© The Korean Society of Korean Pathology, The Korean Society of Korean Physiology

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 <http://dx.doi.org/10.17208/kjopp.2014.12.28.6.636>

Available online at [http://society.kisti.re.kr/sv/SV\\_svsj03L.do?method=list&poid=ksomp&kojic=DRSRDH&sVnc=v28n5&menuid=1&subid=13](http://society.kisti.re.kr/sv/SV_svsj03L.do?method=list&poid=ksomp&kojic=DRSRDH&sVnc=v28n5&menuid=1&subid=13)



USA)이 사용되었다. 본 연구의 결과는 평균±표준편차의 형태로 표기 되었으며, P 값이 0.05 미만인 것을 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

## 결 과

### 1. 귀 두께 및 무게에 미치는 영향

실험 마지막 날, 생쥐의 귀 조직을 살펴본 결과 귀 두께의 경우 대조군 (CTL)에서 정상군 (NOR)에 비하여 약 2.7배 ( $P < 0.01$ ), 귀 무게의 경우 대략 2.8배 ( $P < 0.01$ ) 정도 증가함이 관찰되었으며, ADR은 이러한 두께와 무게의 증가를 유의한 수준으로 감소시켰다. ADR 투여군의 귀 두께의 경우 좌측  $0.52 \pm 0.08$  mm ( $P < 0.05$ ), 우측  $0.52 \pm 0.03$  mm ( $P < 0.01$ )였으며, 귀 무게는  $21.08 \pm 2.42$  mg ( $P < 0.05$ )이었다. 양성대조군으로 사용된 dexamethasone 역시 피부 두께 ( $P < 0.01$ )와 무게 ( $P < 0.01$ )를 유의한 수준으로 감소시켰다(Fig. 2).

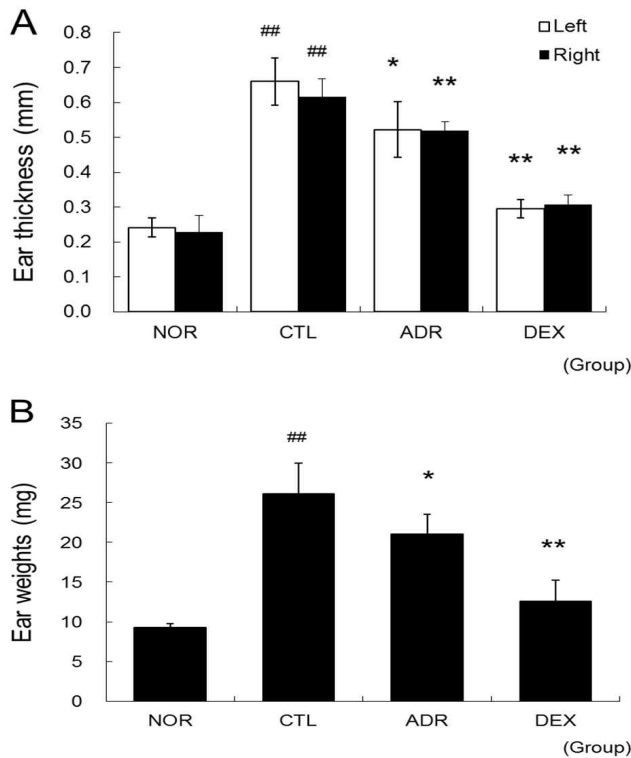


Fig. 2. Effects of ADR on ear thickness and weight in CD mice. Ear thickness and weight were measured on day 15. NOR : Naive mice, CTL : CD-induced control mice, ADR : 10 mg/ml of ADR-treated CD mice, DEX : 2.5 mg/ml of dexamethasone-treated CD mice. (A) Ear thickness, (B) Ear weight. All values were represented as mean±S.D. ##P < 0.01 vs. Naive group (NOR), \*P < 0.05, \*\*P < 0.01 vs. Control group (CTL), (n=6).

### 2. 접촉피부염의 육안적 소견에 미치는 영향

디지털 카메라를 이용하여 피부 표면의 증상을 관찰한 결과 정상군에서는 특별한 이상 증상을 발견할 수 없었으며(Fig. 3A), 대조군 (CTL)에서 홍반, 가피 등의 전형적인 접촉피부염 증상과 점상 출혈반 등이 발현되었다(Fig. 3B). ADR과 dexamethasone의 투여

는 접촉피부염의 피부 병변을 감소시키는 경향을 보였으며, dexamethasone에서는 피부가 얇아짐에 의하여 혈관이 두드러져 보이는 현상이 관찰되었다(Fig. 3C, D).

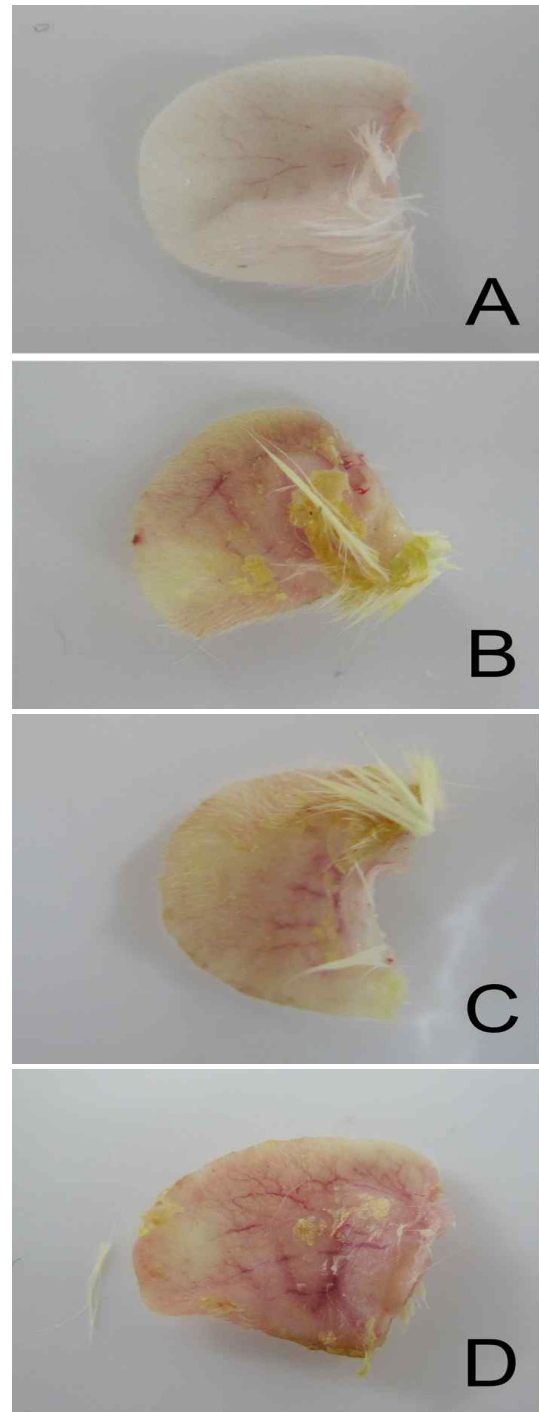


Fig. 3. Effects of ADR on skin lesions in CD mice. Skin lesions were observed using digital camera on day 15. (A) Naive mice (NOR), (B) CD-induced control mice (CTL), (C) 10 mg/ml of ADR-treated CD mice, (D) 2.5 mg/ml of dexamethasone-treated CD mice.

### 3. 조직병리학적 소견에 미치는 영향

실험 마지막 날, 피부 증상에 대한 분석을 마친 후, 피부 조직

을 염색하여 조직병리학적 소견을 관찰한 결과 정상군에서는 특이 소견을 관찰 할 수 없는 것에 반해, 대조군의 피부조직에서는 피부 조직염증의 주요한 소견 중 하나인 표피 증식 (epidermal hyperplasia)이 관찰되었으며, 이러한 표피 증식 현상은 ADR 처리에 의해 감소되는 경향을 보였다(Fig. 4A). 또한, 대조군에서 비교적 대형 농포 (pustule)가 발견되고, 농포 내부는 침윤된 면역세포로 가득 차 있었으며, ADR군에서는 농포의 크기가 작아지고 전반적인 면역세포침윤 역시 감소하는 경향을 보였다(Fig. 4B).

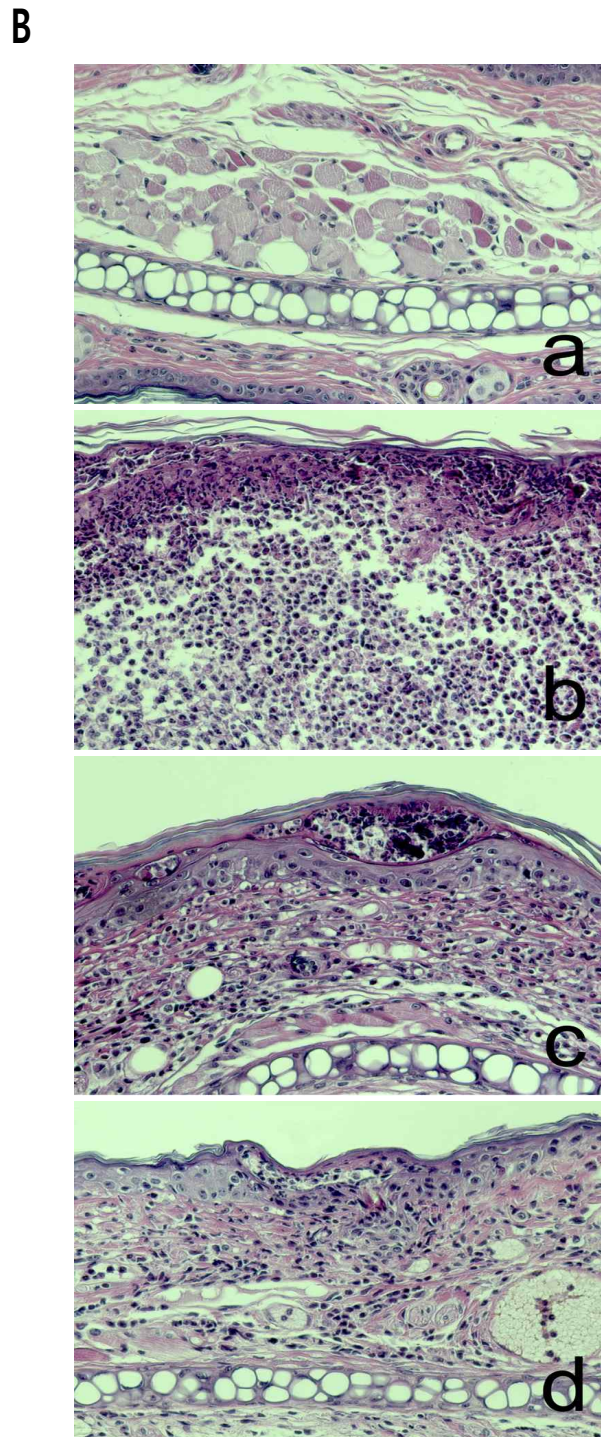
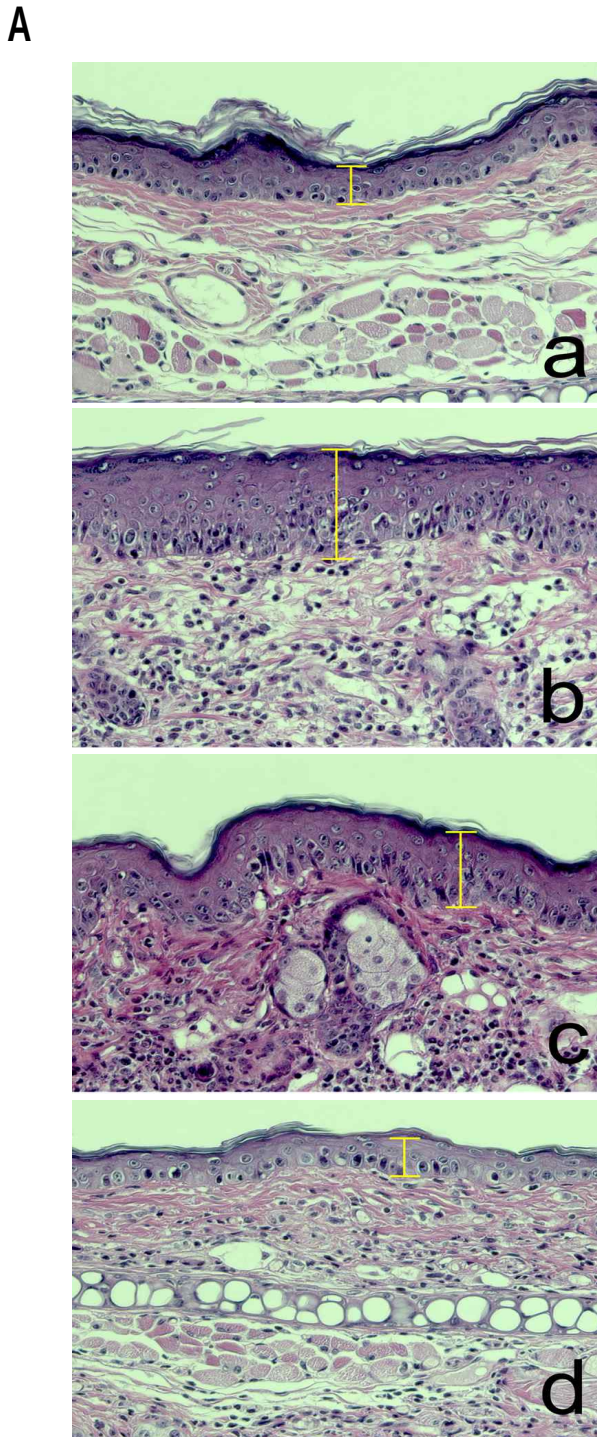


Fig. 4. Effects of ADR on histopathological changes in CD mice. Tissues were stained with hematoxylin and eosin and were observed using a light microscope. The effects of ADR on epidermal hyperplasia were investigated. Yellow bars indicate the sizes of epidermal hyperplasia. (a), Naive mice (NOR), (b) CD-induced control mice (CTL), (c) 10 mg/mL of ADR-treated CD mice, (d) 2.5 mg/mL of dexamethasone-treated CD mice (A). Immune cell infiltration and pustules in inflamed tissues were also observed at a magnificant of 200x (B).

#### 4. 비장 / 체중 비에 미치는 영향

비장을 적출하여 무게를 측정하고, 체중에 대한 비장의 무게 비율을 계산한 결과 대조군에서 정상군에 비하여 유의한 수준으로 비

장의 무게와 비장 / 체중 비가 증가하였으며 ( $P < 0.01$ ), ADR의 투여는 비장 무게 및 비장 / 체중 비에 특별한 영향을 미치지 않았다. 그러나, DEX군의 경우 비장 무게와 비장 / 체중 비가 대조군과 비교하여 유의한 수준으로 감소하였으며 ( $P < 0.01$ ), 정상군과 비교하여도 유의한 수준으로 감소하였다 ( $P < 0.01$ )(Fig. B).

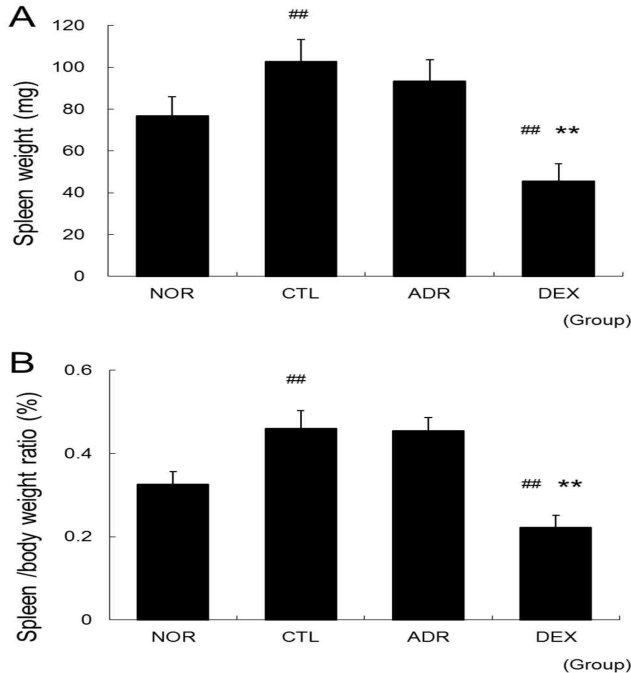


Fig. 5. Effects of ADR on spleen weight and spleen / body weight ratio in CD mice. Spleen and body weights were measured at the end (day 15) of experiment. (A), Spleen weight. (B), Spleen / body weight ratio. All values were represented as mean $\pm$ S.D. ## $P < 0.01$  vs. Naive group (NOR), \*\* $P < 0.01$  vs. Control group (CTL), (n=6).

## 고찰

예전부터 한의학계에서 백지가 皮膚瘙癢, 癩疽瘡瘍 등에 외용으로 사용되어왔다는 사실에 착안하여 접촉피부염의 증상과 조직병리학적 소견을 개선하여 줄 수 있을 것이라는 가설을 세우고 본 연구를 진행하였다.

본 연구에서는 DNFB를 이용하여 접촉피부염을 유발하였는데, DNFB는 일종의 super antigen으로 합텐화 과정 (haptenization)을 거치지 않고도 피부에서 염증을 유발 할 수 있으며, 일반적인 동물 모델인 BALB/c, C57BL6 등에서 주로 Th1에 치우친 면역 반응을 유발 한다<sup>13)</sup>.

접촉피부염의 피부 증상으로는 임상적으로 가려움증, 홍반, 가피 (scale)와 군집된 구진, 수포 등을 보이고 조직병리학적 소견으로는 표재성 피부염으로서 표피에 해면화 (spongiosis)를 동반하고, 진피에는 혈관 주변에 염증세포가 침윤된 염증성 피부반응을 보인다. 접촉피부염의 조직소견은 일반적으로 피부염의 진행단계에 따라 다른데, 급성기의 조직일수록 해면화 현상이 많이 발견되고 만성으로 갈수록 해면화는 감소하면서 표피가 두꺼워지는 현상인 가시세포증 (acanthosis)가 증가하며, 각화현상 (keratosis)과 딱지

(crust) 형성이 증가한다<sup>14)</sup>. 본 연구에서 반복되는 DNFB 처리에 의하여 유발된 피부염의 피부 증상을 살펴보면, 다량의 인설, 가피와 함께 약간의 점상출혈이 관찰되었으며, 조직소견에서 해면화 현상보다는 표피의 이상 증식 (epidermal hyperplasia) 현상에 기인하는 가시세포증의 증가, 면역세포 침윤, 상당한 크기의 농포가 관찰되었다. 이러한 점을 토대로 볼 때, 본 연구에서 사용된 동물 모델은 중등도 이상, 아급성기 또는 만성기 접촉피부염의 증상을 구현한 것으로 판단된다.

본 연구의 결과에서 ADR은 접촉피부염이 발생한 피부의 두께와 무게를 유의한 수준으로 줄여주었고, 접촉피부염의 피부 증상인 홍반, 가피 등을 억제하는 경향을 보였다. 또한, 조직병리학적으로 표피의 이상증식과 농포 형성, 면역 세포 침윤을 억제하는 경향을 보였으며, dexamethasone과는 달리 체중과 비장 / 체중비에는 특별한 영향을 미치지 않았다.

본 연구에서 반복되는 DNFB의 국소도포는 귀에 부종 (ear swelling)을 유발하였으며 그 결과가 피부 두께와 무게의 증가로 나타났다 (Fig. 2). 대조군에서 관찰된 피부 두께와 무게의 증가의 원인은 조직병리학적 소견 (Fig. 4)에서 보이는 표피의 이상 증식, 면역 세포 침윤을 동반하는 염증 반응과 염증 반응에 따른 부종 등이 복합적으로 영향을 미친 것으로 사료된다. 본 연구의 결과에서 ADR의 피부도포는 유의한 수준으로 피부 두께와 무게를 감소시켰다 (Fig. 2). 일반적으로 귀의 두께와 무게로 측정되는 귀부종이 염증의 정도를 측정하는 방법 중의 하나<sup>15)</sup>라는 것을 감안할 때, 이러한 결과는 ADR이 피부 조직에 대하여 항염증 작용이 있음을 시사한다.

인설, 가피 등은 접촉피부염에서 각화현상이 과도하게 일어남으로써 발생하는 현상으로 주로 아급성 이후 만성기에서 전형적으로 발생한다<sup>14)</sup>. 본 연구의 결과에서 대조군에서 보이는 인설, 가피와 같은 현상이 ADR 처리에 의하여 감소하는 경향을 보였다 (Fig. 3). 이러한 개선 효과는 DEX군에서 더욱 뚜렷하였으나, dexamethasone의 처리에 의하여 표재성 혈관이 두드러져 보이는 현상이 관찰되었다 (Fig. 3) 이러한 결과는 ADR이 접촉피부염의 표면 증상을 완화시켜 줄 수 있음을 시사한다.

아급성기 또는 만성기 접촉피부염에서 발생하는 가시세포증 (acanthosis)은 표피의 이상증식 (epidermal hyperplasia)에 기인하며, 표피의 이상증식은 표피의 대부분을 차지하고 있는 각질형성 세포 (keratinocyte)의 이상증식을 의미한다. 또한, 각질형성세포는 염증세포가 분비하는 TNF- $\alpha$ 나 IFN- $\gamma$  등의 염증성 cytokine에 의하여 활성화 및 증식현상이 일어남이 알려져 있다<sup>16)</sup>. 그 뿐만 아니라 각질형성세포는 각종 chemokine을 분비함으로써 면역세포 침윤에도 관여한다<sup>17)</sup>. 따라서, 각질형성세포의 활성화 및 증식 억제는 피부 염증반응의 호전과 악화의 과정에 중요한 요소라고 할 수 있다. 본 연구의 결과에서 ADR은 대조군에서 보이는 표피의 이상증식 현상을 방지하는 경향을 보였다 (Fig. 4A). 이 등<sup>11)</sup>은 백지 추출물이 TNF- $\alpha$ 와 IFN- $\gamma$ 가 처리된 각질형성세포에서 각종 chemokine의 분비 억제를 통하여 아토피 피부염의 증상을 완화시킬 수 있음을 보고 하였다. 상기 연구는 아토피 피부염 모델로 본 연구의 접촉피부염과는 약간 다르지만, 백지의 항피부염 기전은 본 연구에도 적용될 수 있을 것으로 생각된다. 따라서, 본 연구의 결과는 ADR이

각질형성세포의 활성화 방지 및 이상증식을 억제할 통하여 피부 두께 및 무게 증가를 방지한 것으로 해석될 수 있다.

면역세포 침윤의 정도는 염증 반응의 호전과 악화를 판단하는 중요한 지표 중의 하나이며, 접촉피부염에서는 주로 진피층의 혈관 주위에서부터 면역세포 침윤이 시작된다<sup>14)</sup>. 본 연구의 결과를 살펴보면 대조군에서 다량의 면역세포 침윤이 관찰되었는데 혈관 주위로의 침윤 뿐만 아니라, 피부 표면까지 침범하여 농포를 형성하고 있었으며, 이때 침윤되어 있는 면역세포는 대부분 호중구였다 (data not shown). ADR은 이러한 면역세포 침윤을 방지하는 경향을 보였다(Fig. 4B). 이러한 결과는 ADR이 접촉피부염이 유발된 조직에서 항염증 효과를 발휘한 것으로 해석된다. 백지의 항염증 효과는 이 등<sup>9)</sup>의 선행 연구에서 이미 보고된 바 있는데, 그들의 보고서에서 백지 에탄올 추출물이 대식세포에서 nuclear factor  $\kappa$ B (NF  $\kappa$ B) 경로 억제와 heme oxygenase-1 (HO-1)의 활성화를 통해 lipopolysaccharide (LPS)에 의한 cyclooxygenase 2 (COX-2), inducible nitric oxide synthase (iNOS) 및 prostaglandin E(2)의 생성을 억제한다고 하였다.

접촉피부염에서 각질형성세포는 IL-8과 같은 chemokine 발현 뿐만 아니라 Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)과 같은 부착분자를 표면에 발현시켜 면역 세포 침윤에 관여한다<sup>18)</sup>. 본 연구 결과에서 ADR은 각질형성세포의 증식과 면역세포 침윤을 억제시켰다(Fig. 4). 이러한 결과는 ADR이 각질형성세포의 활성화, chemokine 분비 및 ICAM-1 발현에 관여할 가능성으로 해석된다. 이와 관련된 후속 연구를 통하여 ADR의 항염증 작용에 대한 명확한 기전을 규명하여야 할 것으로 생각된다.

DNFB에 의한 생쥐의 접촉피부염에서 비장의 크기가 증가됨이 선행 연구를 통하여 알려져 있으며, 이러한 비장의 비후는 증가된 면역 반응의 결과로 유추된다<sup>19)</sup>. 본 연구의 결과를 살펴보면, DNFB에 의하여 유의한 수준으로 비장의 크기가 증가된 것을 알 수 있으며, 이러한 비장의 실질 무게 증가에 ADR은 특별한 영향을 미치지 않았다. 그러나, DEX군에서는 유의한 수준으로 비장의 무게가 감소하였으며, 정상군과도 유의한 차이를 보였다(Fig. 5A). 이러한 추세는 비장과 체중의 비율에서도 동일하게 나타났다(Fig. 5B). DEX군에서 보이는 유의한 수준의 비장 무게 감소는 코르티코스테로이드가 가지는 전반적인 면역 감소의 결과일 것으로 유추되며, 상기한 결과는 ADR이 dexamethasone과 같은 전반적인 면역 감소 없이 항염증 작용을 나타낼 수 있음을 시사한다. 피부과 질환에 대표적으로 사용되는 dexamethasone이 본 연구의 전반에 걸쳐 ADR보다 더 좋은 효과를 발휘하였다. 그러나, 피부 표면에 혈관이 노출되고(Fig. 3), 비장의 무게가 정상군보다 유의하게 감소함이 관찰되었다. ADR 군에서는 이러한 현상을 관찰 할 수 없었다(Fig. 5) 이러한 결과는 ADR이 dexamethasone에서 보이는 전반적이고 비특이적인 면역 감소현상과 같은 기전이 작용할 가능성이 낮음을 시사하며, ADR의 작용 기전이 dexamethasone과 다를 것임을 암시한다.

이상의 결과를 종합하여 보면, ADR은 접촉피부염이 유발된 생쥐의 조직 내에서 면역세포 침윤 억제와 같은 항염증 작용과 각질형성세포 증식 억제로 인한 표피의 이상증식 방지를 통하여 피부 두께와 무게 증가 현상을 억제하였고, 나아가서 피부 표면에 나타나

는 증상인 가피, 출혈반 등을 완화시킨 것을 알 수 있다. 이러한 결과를 통하여, 본 저자들은 白芷가 접촉피부염에서 항염증 효과를 발휘할 가능성이 있다고 판단하는 바이며, 기존의 corticosteroid보다 효과는 미약하지만, 더 안전하게 활용 될 수 있을 것으로 생각한다. 또한, 본 연구는 추후 피부과적 활용에 대한 연구들에 단초를 제공할 수 있을 것으로 기대한다.

## 결 론

祛風解表 효과를 가진 白芷가 접촉피부염에서 발생하는 피부증상 및 조직손상을 개선시킬 수 있는지 살펴보기 위하여 생쥐에 DNFB로 접촉피부염을 유발하고 白芷 메탄올 추출물을 7일간 도포해준 결과 반복적인 DNFB의 도포를 통하여 유발된 생쥐의 귀 조직 두께와 무게 증가를 유의한 수준으로 감소시켰으며, 접촉피부염의 전형적인 증상인 홍반, 가피 등을 방지하는 경향을 보였다. 또한, 피부염이 유발된 조직 내에서 표피의 이상증식 및 염증세포 침윤을 억제하는 경향을 보였으며, dexamethasone 투여군에서 나타난 비장 무게의 감소는 관찰되지 않았다.

이에 본 저자들은 白芷가 피부염이 유발된 조직 내에서 항염증 작용을 발휘하여 피부 표면 증상을 완화시킬 수 있기 때문에 비교적 안전하게 접촉피부염 환자에게 사용할 수 있을 것으로 생각한다.

## 감사의 글

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음

## References

1. Park J.H., Ro Y.S. Occupational Skin Disease in Hairdressers : Results of Patch Test. *Kor J Dermatol* 44(6):669-674, 2006.
2. Bae Y.I., Han J.H., Yun S.J., Lee J.B., Kim S.J., Lee S.C., Won Y.H. Standard Patch Test Results in Patients with Contact Dermatitis. *Kor J Dermatol* 47(11):1227-1235, 2009.
3. Wen M.C., Wei C.H., Hu Z.Q., Srivastava K., Ko J., Xi S.T., et al. Efficacy and tolerability of anti-asthma herbal medicine intervention in adult patients with moderate-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 116(3):517-524, 2005.
4. Kim E.H. A literature study on major symptoms of atopic dermatitis. Daegu. Graduated school of Daeguhani University. pp 1-2, 2009.
5. The textbook compilation committee of Korean herbology. *Bonchohak*. Seoul. Younglimsa. pp 165-166, 2010.
6. Lee M.Y., Seo C.S., Lee J.A., Lee N.H., Kim J.H., Ha H., Zheng M.S., Son J.K., Shin H.K. Anti-asthmatic effects of

- Angelica dahurica* against ovalbumin-induced airway inflammation via upregulation of heme oxygenase-1. *Food Chem Toxicol* 49(4):829–837, 2011.
7. Luo K.W., Sun J.G., Chan J.Y., Yang L., Wu S.H., Fung K.P., Liu F.Y. Anticancer effects of imperatorin isolated from *Angelica dahurica*: induction of apoptosis in HepG2 cells through both death-receptor- and mitochondria-mediated pathways. *Chemotherapy* 57(6):449–459, 2011.
  8. Cao Y., Zhang Y., Wang N., He L. Antioxidant effect of imperatorin from *Angelica dahurica* in hypertension via inhibiting NADPH oxidase activation and MAPK pathway. *J Am Soc Hypertens* 8(8):527–536, 2014.
  9. Lee M.Y., Lee J.A., Seo C.S., Ha H., Lee H., Son J.K., Shin H.K. Anti-inflammatory activity of *Angelica dahurica* ethanolic extract on RAW264.7 cells via upregulation of heme oxygenase-1. *Food Chem Toxicol* 49(5):1047–1055, 2011.
  10. Cho Y.H., Kim J.H., Park S.M., Lee B.C., Pyo H.B., Park H.D. New cosmetic agents for skin whitening from *Angelica dahurica*. *J Cosmet Sci* 57(1):11–21, 2006.
  11. Lee H., Lee J.K., Ha H., Lee M.Y., Seo C.S., Shin H.K. *Angelicae Dahuricae Radix* Inhibits Dust Mite Extract-Induced Atopic Dermatitis-Like Skin Lesions in NC/Nga Mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012: 743075, 2012.
  12. Kim H., Lee M.R., Lee G.S., An W.G., Cho S.I. Effect of *Sophora flavescens* Aiton extract on degranulation of mast cells and contact dermatitis induced by dinitrofluorobenzene in mice. *J Ethnopharmacol* 142(1): 253–258, 2012.
  13. Hopkins J.E., Naisbitt D.J., Kitteringham N.R., Dearman R.J., Kimber I., Park B.K. Selective haptentation of cellular or extracellular protein by chemical allergens: association with cytokine polarization. *Chem Res Toxicol* 18(2):375–381, 2005.
  14. KDA Textbook Editing Board. *Dermatology* 5th edition. Seoul. Ryo Moon Gak pp 165–167, 2008.
  15. Kim H., Kim M., Kim H., Lee G.S., An W.G., Cho S.I. Anti-inflammatory activities of *Dictamnus dasycarpus* Turcz., root bark on allergic contact dermatitis induced by dinitrofluorobenzene in mice. *J Ethnopharmacol* 149(2):471–477, 2013.
  16. Sato K., Takaishi M., Tokuoka S., Sano S. Involvement of TNF- $\alpha$  Converting Enzyme in the Development of Psoriasis-Like Lesions in a Mouse Model. *PLoS One* 9(11):e112408, 2014.
  17. Sebastiani S., Albanesi C., De P.O., Puddu P., Cavani A., Girolomoni G. The role of chemokines in allergic contact dermatitis. *Arch Dermatol Res* 293(11):552–559, 2003.
  18. Yang, L., Froio, R.M., Sciuto, T.E., Dvorak, A.M., Alon, R., Luscinskas, F.W. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF- $\alpha$ -activated vascular endothelium under flow. *Blood* 106(2):584–592, 2005.
  19. Kim M., Kim H., Ryu J., Jo S., Lee G., Ryu M.H., Kim H., Cho S.I. Anti-inflammatory effects of *Cryptotympana atrata* Fabricius slough shed on contact dermatitis induced by dinitrofluorobenzene in mice. *Pharmacogn Mag* 10(2):377–382, 2014.