

두시 추출물을 함유한 한방화장품의 주름개선 효과에 대한 예비 임상연구

김희연¹ · 차호열¹ · 하기태² · 최준용² · 천진홍^{1,2} · 김기봉^{1,2*}

1 : 부산대학교 한방병원 한방소아과, 2 : 부산대학교 한의학전문대학원

Pilot Study on Anti-wrinkle Effect of Herbal Cosmetic Containing the Extracts of Douchi (*fermented Glycine max Merr.*)

Hee Yeon Kim¹, Ho Yeol Cha¹, Kitae Ha², Jun Yong Choi², Jin Hong Chen^{1,2}, Kibong Kim^{1,2*}

1 : Department of Korean Pediatrics, Korean Medicine Hospital, Pusan National University,

2 : School of Korean Medicine, Pusan National University

From March 1, 2017 to May 31, 2017, subjects were allowed to apply a wrinkle-improving herbal cosmetic product containing the extract of Douchi for 8 weeks. The effectiveness of herbal cosmetics was evaluated through wrinkle improvement efficacy parameter analysis, subjective wrinkle improvement through questionnaires, and adverse reaction. The herbal cosmetic products containing the extract of Douchi showed a significant decrease in the wrinkle improvement efficacy parameter analysis result. The results of the subjective satisfaction analysis after use were also evaluated positively. We could confirm the possibility of wrinkle improvement effect of Douchi extract, and it will be possible to contribute to the expansion of korean medicine field through more studies in the future.

keywords : Douchi(豆豉), Cclinical trials, Anti-wrinkle

서 론

피부의 가장 중요한 기능은 수분유지 및 병원균 및 유해물질의 침입을 방어하여 인체를 보호하는 피부장벽으로서의 역할이다¹⁾. 하지만 시간의 흐름에 따라 강한 자외선, 스트레스 및 영양 결핍 등으로 인한 피부세포 손상과 세포증식 등의 문제로 각질화, 탄력손실 및 피부 주름 등의 노화현상이 발생하게 된다²⁾. 피부의 노화는 일반적으로 연령 증가에 따른 생리적 기능 저하에 의한 내인성 노화와 자외선, 스트레스, 활성산소 등 외부 요인에 의한 외인성 노화로 구분할 수 있다³⁾. 내인성 노화의 주원인으로 에스트로겐 결핍을 들 수 있는데, 에스트로겐은 진피의 섬유아세포를 자극하여 콜라겐 합성을 촉진할 뿐 아니라 콜라겐 분해효소의 발현을 조절하여 콜라겐 분해를 억제한다. 우리 몸의 노화와 직접적으로 연관되어 있는 에스트로겐은 불행히도 연령 증가에 따른 생성중단으로 내인성 노화를 촉진하게 된다⁴⁾. 태양광선 노출부위에서 자외선에 의해 야기되는 광노화는 외인성 노화로, 자외선 노출 부위의 항산화 효소 감소로 활성산소가 과다 생성되고, 이로 인해 세포손상 및 멜라

닌 생성이 촉진되어 주름 생성과 색소 침착을 유발하게 된다⁵⁻⁷⁾.

현대 의학기술 및 사회, 경제수준의 발달과 더불어 피부미용 및 피부건강에 대한 관심 또한 높아지고 있고, 최근 환경오염으로 인한 자외선 노출이 증가함에 따라 발생하는 피부 노화에 의한 색소침착 및 주름 발생을 개선하고자 하는 요구가 많아짐에 따라 보다 안전하고 효과적인 주름개선 화장품에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다^{8,9)}. 기존 주름개선 화장품의 대표적 소재인 vitamin A 유도체, a-hydroxy acid (AHA), adenosine 등은 콜라겐 합성 증가 및 각질화 과정 정상화를 통해 피부재생에 기여하는 물질로 알려져 있으나 열과 빛에 불안정하며 피부에 자극을 주는 등의 부작용들이 보고되고 있다¹⁰⁾. 이러한 문제점 극복을 위해 화학성분의 첨가는 줄이고, 한약재 혹은 천연물을 기본으로 하는 화장품 개발에 대한 관심이 높아져가고 있다.

최근 피부 주름개선에 관한 연구는 갈퀴나물 (*Vicia amoena*) 추출물을 이용한 항산화 및 항주름 효과에 대한 연구¹¹⁾, 노니 추출물의 주름개선 효과 연구¹²⁾, 눈개승마 추출물의 항산화 및 주름개선 효과에 대한 연구¹³⁾, 밤나무 잎의 항주름 효과에 대한 연구¹⁰⁾,

* Corresponding author

Kibong Kim, Department of Korean Pediatrics, Korean Medicine Hospital, Pusan National University, Geumo-ro 20, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea

E-mail : kkb2630@gmail.com Tel : +82-55-360-5952

Received : 2017/11/21 Revised : 2017/12/15 Accepted : 2017/12/19

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2017.12.31.6.380

Available online at https://kmpath.jams.or.kr

사매 추출물의 주름개선 효과에 대한 연구¹⁴⁾, 산삼 약침의 피부주름 개선효과에 대한 연구¹⁵⁾, 선복화, 감국, 홍화 추출물의 주름개선 및 항산화 효과에 대한 연구¹⁶⁾, 여주 추출물의 주름 및 미백개선 효과에 대한 연구¹⁷⁾ 등 한약재 및 천연물을 이용한 연구가 활발히 진행되고 있다. 하지만 두시 (*fermented Glycine max Merr.*)를 대상으로 한 연구는 거의 없었으며, 최근에는 두시 하태독법으로 각질층 손상 및 표피세포의 과형성 감소, 피부 상피장벽 유지를 통한 아토피피부염의 유발 조절을 확인하였다¹⁸⁾.

이러한 연구결과를 바탕으로 본 연구에서는 두시 (*fermented Glycine max Merr.*) 추출물의 주름 개선 기능성 화장품 개발연구 수행을 위해 한방 기능성 화장품의 주름 개선에 대한 임상적 유효성을 대규모 연구를 시행하기 전에 사전 평가하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2017년 3월 1일부터 2017년 5월 31일까지 3개월간 부산대학교한방병원에 임상시험을 위해 내원한 연구대상자 중 선정기준에 적합하고 서면으로 동의한 20명 (평균 연령 39.95±5.34세, 34-54세)에 한해 실시하였다(visit 1). 부산대학교 한방병원 임상시험 심사위원회 심의 및 승인 (PNUKHIRB-2017002)을 받았다.

1) 선정기준

- (1) 만 35~55세의 여성
- (2) 대상자가 알아야 할 사항에 대하여 충분히 설명을 듣고 숙지하여 자발적으로 인체적용시험 참가 동의를 작성하고 서명한 자
- (3) 피부 질환을 포함하는 급/만성 신체 질환이 없는 건강한 자
- (4) 시험기간 동안 추적 관찰이 가능한 자
- (5) 주시험자의 판단에 따라 시험 부위에 주름을 가지고 있는 자

2) 제외기준

- (1) 임신 또는 수유중인 여성과 임신 가능성이 있는 여성
- (2) 피부 질환의 치료를 위해 스테로이드가 함유된 피부 외형제를 1개월 이상 사용한 자
- (3) 동일한 실험에 참가한 뒤 6개월이 경과되지 않은 자
- (4) 민감성, 과민성 피부를 가진 자
- (5) 시험 부위에 점, 여드름, 홍반, 모세혈관 확장 등의 피부 이상 소견이 있는 자
- (6) 연구 시작 전 3개월 내에 시험 부위에 동일 또는 유사한 화장품 또는 의약품 사용하거나 연구 시작 전 6개월 내에 피부박피술, 주름제거술 등을 받은 자
- (7) 기타 시험에 부적합하다고 시험책임자가 판단한 자

3) 중지 및 탈락기준

- (1) 대상자에게 중대한 이상반응 (Serious Adverse Events)이 발생한 경우 혹은 모든 제품 사용 부위에 소양감이나 홍반 등의 이상 반응이 발생하여 대상자가 시험 중단을 요구한 경우
- (2) 스크리닝 시 발견치 못한 전신 질환이 발견된 대상자
- (3) 시험 부위에 과도한 자외선 노출을 한 자
- (4) 지나친 음주, 흡연 등으로 결과, 평가에 장애가 발생한 경우
- (5) 대상자 또는 대상자의 법정 대리인이 시험 중단을 요구한

경우

- (6) 시험계획을 위반한 경우
- (7) 대상자의 추적관찰이 되지 않는 경우
- (8) 대상자에게 시험 화장품을 도포하는데 문제가 있는 경우
- (9) 경과 관찰기간 동안 전문의의 지시 없이 연구결과 판정에 영향을 미칠 수 있는 약물 등을 복용한 경우
- (10) 기타 연구 진행이 적합하지 못하다고 판단되는 경우

2. 연구방법

1) 연구용 화장품

시험화장품은 두시 (*fermented Glycine max Merr.*) 추출물을 함유한 기능성 한방화장품 (스킨 리프트리피듀얼 크림, (주) 포셀, 양산, 한국)을 사용하였다. 대조화장품은 두시 추출물만 제외된 보습크림 ((주) 포셀, 양산, 한국)을 사용하였다. 시험화장품과 대조화장품은 동일한 용기에 100 g씩 담아 공급되었고, 표지에 '좌' 또는 '우' 표시를 통해 구분하였다.

2) 배정

시험화장품이 얼굴의 좌 또는 우측으로 배정될 확률은 50%로, 암호화된 무작위 배정표에 의해 결정되었다. 화장품을 제공하는 연구자와 화장품을 도포하는 연구대상자 모두 시험화장품이 좌우 얼굴 중 어디에 도포 되는지 모르는 상태에서 연구가 진행되었다.

3) 사용방법

일상적 조건에서 연구대상자가 얼굴의 좌·우측을 절반으로 나누어 시험화장품과 대조화장품을 직접 도포하였다. 도포 횟수는 아침, 저녁 2회로 하였다. 개개인의 시험 부위 면적을 고려하여 도포 용량은 적절히 가감할 수 있도록 하였으며, 사용기간은 8주간으로 하였다.

3. 평가방법

1) 1차 유효성 평가변수 (육안평가)

임상시험 시작 전 0주 (visit 2), 시험 경과 4주 (visit 3), 8주 (visit 3) 후 연구대상자의 정면, 좌측면, 우측면 안면사진을 촬영하였다. 촬영된 사진을 바탕으로 두 명의 피부과 전문가에 의해 Global Photodamage Score (0~9점)로 평가하였다. 매회 연구대상자의 자세, 거리, 조도 등을 동일하게 하려고 노력하였다. 또한 촬영 부위가 동일 시야에 들어오도록 앵글 고정 및 스크로보를 사용하여 원거리 촬영과 근접촬영을 시행하였다. 측정 공간은 공기의 이동과 직사광선이 없는 항온, 항습 조건을 유지하였고, 연구대상자는 밀폐된 방에서 최소 15분간 이상 피부 안정을 취한 후 촬영하였다. 두 피부과 전문가의 평가에 차이가 있을 시 주름 개선 정도가 낮은 단계를 선택하였다.

2) 2차 유효성 평가변수 (설문평가)

연구대상자의 주관적인 호전 정도를 변화 없음 (no change), 조금 호전되었음 (improved), 매우 호전되었음 (much improved)으로 척도를 정하여 평가하도록 한 후 이 결과를 실제 시험화장품 부위와 대조하여 분석 평가하였다.

3) 안전성 평가

육안검사와 연구대상자의 자각증상 보고에 의한 이상반응 평가

를 진행하였다. 연구자는 시료의 사용과 관련성이 있는 연구대상자의 피부 이상반응 여부를 육안 검사하였다. 또한 연구대상자가 자각하는 증상을 문진하여 이상반응의 중증도에 따라 등급을 표시하였다. 이상반응은 홍반, 부종, 인설, 가려움, 자통, 작열감, 뻣뻣함, 따끔거림의 유무를 함께 판정하였다.

4) 기타 관찰항목

임상시험 시작 전 인구학적 조사 (성별, 연령, 체중, 신장), 활력징후 측정 (체온, 혈압, 맥박), 병력조사 (신체검사, 과거력, 음주력, 흡연력, 주소증)를 시행하였다.

4. 통계

SPSS version 22.0 (SPSS Statistics for Windows Version 22.0, IBM Corp, Armonk, NY, USA)을 사용하였고, 유의수준 0.05 이하에서 양측 검정하였다. 두 군 간 연속형 변수의 차이를 검정하기 위해 자료가 정규분포를 따를 경우 독립 t 검정 (independent t test)을, 그렇지 않을 경우 맨-휘트니 U 검정 (Mann-Whitney's U test)을 수행하였다.

결 과

1. 1차 유효성 평가변수

연구시작 후 4주 (visit 3), 8주 (visit 4)에 실시한 육안평가에서 시험화장품 사용 부위 측정값은 각각 3.050±1.605, 2.800±1.508로

0주 (visit 2) 측정값 3.400±1.847과 유의한 차이 (p<0.05)를 보였다. 각 방문시기별 측정값에 대하여 8주 (visit 4)에 측정값과 대응 비교 시 군 간의 유의한 차이를 보였다 (p<0.05) (Table 1).

변수 변화량의 군간 비교에서는 8주 (visit 4)째 측정값이 기저치 대비 변화량 (visit 4-2)에서 시험화장품 적용부위 -0.600±0.598, 대조화장품 적용 부위 -0.150±0.587로 두 군간 유의한 차이가 있었으며, 시험화장품이 유의한 주름개선 효과를 보였다 (Table 2).

2. 2차 유효성 평가변수

주름개선 정도에 대한 설문평가 결과와 시험화장품 부위를 비교한 결과, 4주 (visit 3)에 시험화장품의 주름개선 정도에서 연구대상자 20명 중 8명이 '조금 호전'으로 답하였다. 40%의 연구대상자가 시험화장품의 주름개선 효능에 대해 긍정적으로 평가하였다. 12명 (60%)의 연구대상자는 '변화 없음'으로 답하였다. 8주 (visit 4)에 연구대상자 20명 중 9명이 '조금 호전'으로 답하여 45%의 연구대상자가 시험화장품의 주름개선 효능에 대해 긍정적으로 평가하였다. 11명 (55%)의 연구대상자는 '변화 없음'으로 답하였다. '매우 호전'으로 답한 연구대상자는 없었다 (Table 3).

3. 안전성 평가

4주 (visit 3)에 연구대상자 2명 (10%)가 경미한 '홍반'이 있는 것으로 답하였다. '홍반'이 있는 것으로 답한 1명의 연구대상자는

Table 1. Comparison by treatment Group at each assessment periods

Variable	Observed value										p value**	
	Control (n=20)					Experimental (n=20)						
	mean	SD	median	IQR	p value*	mean	SD	median	IQR	p value*		
Visit 2	3.650	±1.954	4.000	3.000	-	3.400	±1.847	3.000	3.000	-	0.021 ¹	0.701 ²
Visit 3	3.550	±1.932	3.500	2.750	0.4801	3.050	±1.605	3.000	2.750	0.008 ¹	0.065 ¹	0.450 ²
Visit 4	3.500	±1.933	3.500	2.750	0.2571	2.800	±1.508	3.000	2.200	0.001 ¹	0.018 ¹	0.322 ²

* P values were compared within each group from baseline. ** P values were compared between groups. ¹P values were derived from Wilcoxon signed rank test. ²P values were derived from Mann-Whitney's U test

Table 2. Comparison difference from baseline between groups

Variable	Change from baseline(visit 2)									
	Control (n=20)				Experimental (n=20)				p value	
	mean	SD	median	IQR	mean	SD	median	IQR		
Visit 3 - 2	-0.100	±0.641	0.000	0.000	-0.350	±0.489	0.000	1.000	0.132 ¹	0.216 ²
Visit 4 - 2	-0.150	±0.587	0.000	0.000	-0.600	±0.598	-1.000	1.000	0.020 ¹	0.011 ²

¹P values were derived from Wilcoxon signed rank test. ²P values were derived from Mann-Whitney's U test.

Table 3. Analysis results of subjective wrinkle improvement

	No change	Improved	Much improved	Total
Visit 3	12 (60%)	8 (40%)	0	20 (100%)
Visit 4	11 (55%)	9 (45%)	0	20 (100%)

Table 4. Analysis results of side effect of test product

	Erythema	Edema	Scaling	Itching	Stinging	Burning	Tightness	Pricking
Visit 3	No symptom	18	20	20	19	20	20	20
	Mild	2	0	0	1	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0
Visit 4	No symptom	20	20	20	20	20	20	20
	Mild	0	0	0	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0

‘홍반’과 함께 경미한 ‘가려움’도 호소하였다. 8주 (visit 4)에 이상 증상 발현 여부에 대하여 답한 연구대상자는 없었다(Table 4). 피부 증상 평가에서 시험 제품 사용 후 관찰된 홍반, 부종, 인설 등의 증상은 없었다.

고 찰

사회, 경제적 발전과 더불어 피부, 미용 분야의 관심 증대를 바탕으로 주름 개선 화장품에 대한 연구가 활발하게 진행 중이나 인체 내에서의 안전성 및 세포 독성 등의 부작용들이 대두되면서 보다 안전한 천연 한방 성분에 대한 관심이 증가하고 있다¹⁷⁾.

본 연구에서는 두시 (*fermented Glycine max Merr.*) 추출물의 주름 개선 기능성 화장품 개발을 위해 주름 개선에 대한 임상적 유효성을 평가하고자 하였다.

두시 (豆豉)는 신랑해표약 (辛涼解表藥)의 대표적 한약재로서 체표의 열을 발산시키는 효능이 있으며, 콩과 식물들의 주요 활성 물질인 Isoflavone 성분이 열로 인한 피부의 각종 염증 증상을 완화시킨다는 연구보고가 있다^{19,20)}. 이전 연구에서 두시 하태독법 시행 후 각질층 손상 및 표피세포의 과형성 감소, 그리고 피부 상피 장벽이 보다 잘 유지됨을 확인함으로써 아토피피부염의 유발 조절을 확인할 수 있었으며¹⁸⁾, 후속 연구를 통해 두시 하태독법 시행이 각질형성세포 분화 시 촉진되는 단백질의 발현을 증가시킴으로써 각질세포막의 형성 및 기능 유지를 통해 피부장벽형성 증진효과를 나타냄을 확인하였다²¹⁾. 최근 연구에서 콩과 식물의 isoflavone의 항산화 및 항암 작용이 알려져 이에 대한 연구가 전 세계적으로 활발히 진행 중이다^{22,23)}. 특히, genistein의 경우 항암효과를 나타내는 주요 메커니즘으로 tumor 개시 및 진행단계에 관여하는 Reactive Oxygen Species (ROS)을 소거함으로써 항산화 효과를 나타낸다는 특징이 거론되고 있으며^{24,25)}, gesistein이 자외선과 Fenton 반응에 의한 산화적 DNA 손상을 막아준다는 연구결과가 보고되었다²⁶⁾.

이러한 연구결과를 바탕으로 두시 (*fermented Glycine max Merr.*) 추출물의 한방 기능성 화장품의 주름 개선에 대한 임상적 유효성을 대규모 본 연구를 시행하기 전에 평가하였다.

주름개선 유효성 1차 평가 변수인 육안평가에서 시험화장품 도포 4주 (visit 3), 8주 (visit 4) 측정값은 기저치 (visit 2) 측정값과 유의한 차이 ($p < 0.05$)를 보였으며, 각 방문시기별 측정값에 대하여 8주 (visit 4) 측정값과 대응비교 시 군 간의 유의한 차이를 나타냈다. 또한 변수 변화량의 군간 비교에서 8주 (visit 4) 측정값의 기저치 (visit 2) 대비 변화량 (visit 4-2)에 대하여 두 군 간의 유의한 차이가 있었으며, 이러한 결과는 시험화장품이 주름개선에 효과가 있음을 의미한다. 이는 실제로 두시가 각질형성세포 분화에서 촉진되는 단백질 발현을 증가시켜 각질세포막을 형성하고 피부 장벽형성을 증진시키는 효과¹⁴⁾와 연관이 있을 가능성을 제시하고 있다. 다만 이러한 주름개선 유효성 평가 임상연구는 일반적으로 모사판을 사용한 미세주름 검사를 실시하지만, 본 연구는 예비적 선행연구로서 육안평가만을 우선적으로 실시하였다. 본 연구의 의미있는 결과를 토대로 향후 검사장비를 이용한 대규모 연구가 시행

될 필요가 있다고 생각된다.

2차 유효성 평가 변수인 설문평가에서는 4주 (visit 3)에 연구 대상자 20명 중 8명이 ‘조금 호전’으로 답하여 40%의 연구대상자가 시험화장품의 주름개선 효능에 대해 긍정적으로 평가하였으며, 8주 (visit 4)에 연구대상자 20명 중 9명이 ‘조금 호전’으로 답하여 45%의 연구대상자가 시험화장품의 주름개선 효능에 대해 긍정적으로 평가하였다. 설문조사는 연구대상자의 주관적인 평가이지만 연구대상자의 절반 이상이 시험화장품의 주름개선 효과에 대해 긍정적이지 못한 답변을 하였다. 이러한 결과는 시험화장품의 주름개선 효과가 연구대상자가 실제 일상생활에서 느끼기에는 미흡하다고 볼 수 있으며, 향후 대규모 연구를 디자인할 때 이러한 내용을 충분히 고려하여 연구대상자의 시험화장품 사용기간을 8주보다 더 늘여 충분히 제공하거나, 중간 방문별로 효능 평가를 추가적으로 실시하는 것 등을 반영해야 할 것이다.

제품의 안전성 평가에서 4주 (visit 3)에 2명의 연구대상자 (10%)가 경미한 ‘홍반’이 있다고 답하였고, 이 중 1명은 경미한 ‘가려움’도 함께 호소하였다. 8주 (visit 4)에 연구대상자 중 이상증상 발현 연구대상자는 없었다. 연구자의 피부 증상 평가에서도 보고된 이상반응은 없었다. 따라서 화장품 사용 후 일시적으로 나타날 수 있는 가벼운 반응 외 중대한 부작용은 보고되지 않았으며, 시험화장품의 안전성을 확인할 수 있었다.

본 연구는 두시 (*fermented Glycine max Merr.*) 추출물의 주름 개선 기능성 화장품 개발연구 수행을 위해 주름 개선에 대한 임상적 유효성에 대해 확인하였으며, 이상반응 평가를 통해 인체 안전성을 확인할 수 있었다. 하지만 본 연구는 예비연구이며, 임상 시험 참여인원이 적고, 대조군으로 좌우 안면을 나누어 사용한 점, 검사장비를 이용한 기기적 평가가 없는 점을 한계로 들 수 있다. 본 연구결과를 근거로 하여 향후 보다 객관적이고 대규모의 연구를 통해 개선해나간다면 한의학의 영역확대에 이바지 할 수 있을 것으로 기대된다.

결 론

2017년 3월 1일부터 2017년 5월 31일까지 임상 시험 선정기준에 적합한 연구대상자 20명을 대상으로 8주간 두시 추출물을 함유한 주름개선 한방화장품을 도포하여 주름개선 유효성 평가변수 분석, 설문조사를 통한 주관적 주름 개선 정도, 이상반응 보고를 통해 한방화장품의 유효성과 안전성을 평가하였다. 연구결과 두시 추출물을 함유한 한방화장품은 주름개선에 유의한 효과가 있었으며, 만족도 조사에서 연구대상자의 45%가 긍정적으로 평가하였다. 이를 통해 두시 추출물의 주름개선 효과에 대한 가능성을 확인할 수 있었으며, 향후 객관적이고 지속적인 연구가 필요하다고 생각된다.

감사의 글

본 연구는 2017년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어졌음.

References

1. Forslind B. A domain mosaic model of the skin barrier. *Acta Derm Venereol.* 1994;74(1):1-6.
2. Gilchrist BA. Skin aging and photoaging: an overview. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(3 Pt2):610-3.
3. Society KD. *Dermatology.* 4th ed. Seoul: Yeomoongak; 2001. p. 3-5.
4. Uitto J. Connective tissue biochemistry of the aging dermis. Age-related alterations in collagen and elastin. *Dermatol Clin.* 1986;4(3):433-46.
5. Favier AE, Cadet J, Kalyanaraman B, Fontecave M, Pierre JL. Analysis of free radicals in biological system. 1st ed. Basel: Birkhauser Verlag; 1995. p. 21-36.
6. Rice-Evans CA, Burdon RH. Free Radical Damage and its Control. 1st ed. Amsterdam: Elsevier science; 1994. p. 133-9.
7. Favier AE, Cadet J, Kalyanaraman B, Fontecave M, Pierre JL. Analysis of Free Radicals in Biological Systems. 1st ed. Basel: Birkhauser Verlag; 1995. p. 37-50.
8. Maeda K, Fukuda M. In vitro effectiveness of several whitening cosmetic components in human melanocytes. *J Soc Cosmet Chem.* 1991;42(6):361-8.
9. Seo SJ, Kong MR, Joo EY. Anti-aging and Antioxidant Activities of Extracts from *Liriope platyphylla* Fruits. *J Invest Cosmetol.* 2013;9(2):105-14.
10. Jang MJ, Jun DH, Kim SH, Han SI, Lee JT. Anti-Wrinkle Effect of Chestnut Leaf. *J Life Sci.* 2013;23(6):751-6.
11. Kim HJ, Seo SJ, Kim NW. Antioxidant and Anti-wrinkling Activities of Water and Ethanol Extracts from the Aerial Parts of *Vicia amoena*. *J Invest Cosmetol.* 2015;11(4):285-92.
12. Lee JN, Kim SW, Yoo YK, Lee GT, Lee KK. Anti-wrinkle Effect of *Morinda citrifolia* (Noni) Extracts. *J Soc Cosmet Scientists Korea.* 2006;32(4):227-31.
13. Youn JS, Shin SY, Wu YX, Hwang JY, Cho JH, Ha YG, et al. Antioxidant and Anti-wrinkling Effects of *Aruncus dioicus* var. *kamtschaticus* extract. *Korean J Food Preserv.* 2012;19(3):393-9.
14. Yang WS, Kim YM, Kim EH, Seu YB, Tang YJ, Kim HW et al. Anti-wrinkle Effect of Cosmetics Containing *Duchesnea indica* Extract. *J Soc Cosmet Scientists Korea.* 2010;36(4):281-8.
15. Lee YE, Lee HJ, Kim JS. The Anti-wrinkle Effects of Cultivated Wild Ginseng Pharmacopuncture. *J Acupunct Res.* 2015;32(2):97-103.
16. Han MR, Kim NW, Lee YS. Anti-wrinkle and Antioxidative Effects of Ethanolic Extracts of *Inula Flos*, *Chrysanthemi Flos* and *Carthami Flos*. *J Invest Cosmetol.* 2013;9(4):361-9.
17. Jung HJ, Do EJ, Lee JS, Park HJ, Oh GS, Kim MR et al. A Clinical Research about Herbal Cosmetics Containing *Momordica charntia* L. Extracts on the Anti-wrinkle and Whitening Effects. *J Korean Orient Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol.* 2011;24(2):68-78.
18. Song JH, Ahn SH, Cheon JH, Park SY, Kim HH, Kim KB. Effects of Hataedock with Douchi on 2,4-dinitrofluorobenzene-induced Atopic Dermatitis-like Skin Lesion in NC/Nga Mice. *J Physiol & Pathol Korean Med.* 2016;30(2):109-15.
19. Miller AK, Benson JM, Muanza DN, Smith JR, Shepherd DM. Anti-inflammatory effects of natural product formulations on murine dendritic cells. *J Diet* 2011;8(3):19-33.
20. Yeh CY, Jung CJ, Huang CN, Huang YC, Lien HT, Wang WB et al. A legume product fermented by *Saccharomyces cerevisiae* modulates cutaneous atopic dermatitis-like inflammation in mice. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:194-201.
21. Kim HY, Ahn SH, Yang IJ, Kim KB. Effect of Skin Lipid Barrier Formation of Hataedock Treatment with Douchi. *J Korean Med.* 2017;38(2):41-52.
22. Kulling SE, Honig DM, Simat TJ, Metzler M. Oxidative in vitro metabolism of the soy phytoestrogens daidzein and genistein. *J agrfood chem.* 2000;48(10):4963-72.
23. Rimbach G, De Pascual-Teresa S, Ewins BA, Matsugo S, Uchida Y, Minihane AM et al. Antioxidant and free radical scavenging activity of isoflavone metabolites. *Xenobiotica.* 2003;33(9):913-25.
24. Kusunoki T, Higashi H, Hosoi S, Hata D, Sugie K, Mayumi M et al. Tyrosine phosphorylation and its possible role in superoxide production by human neutrophils stimulated with FMLP and IgG. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;183(2):789-96.
25. Record IR, Dreosti IE, McInerney JK. The antioxidant activity of genistein in vitro. *J Nutr Biochem.* 1995;6(9):481-5.
26. Wei H, Cai Q, Rahn RO. Inhibition of UV light- and Fenton reaction-induced oxidative DNA damage by the soybean isoflavone genistein. *Carcinogenesis.* 1996;17(1):73-77.