

## 구강점막의 창상치유에 대한 식나무(*Aucuba japonica*) 추출물의 효과

심경미 · 김세은 · 최정윤\* · 박주철\* · 정순정\* · 이재영 · 배춘식 ·  
박돈희\*\* · 김도만\*\* · 정문진<sup>1</sup>\* · 강성수<sup>1</sup>

전남대학교 수의과대학  
\*조선대학교 치과대학 구강조직학교실  
\*\*전남대학교 생명과학기술학부

(게재승인 : 2006년 3월 14일)

## Effects of *Aucuba japonica* Extract on Oral Wound Healing

Kyung Mi Shim, Se Eun Kim, Jeong-Yun Choi\*, Joo-Cheol Park\*, Soon-Jeong Jeong\*, Jae Yeong Lee,  
Chun Sik Bae, Don Hee Park\*\*, Do Man Kim\*\*, Moon-Jin Jeong<sup>1</sup>\* and Seong Soo Kang<sup>1</sup>

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University, Gwangju, Korea  
\*Department of Oral Histology, College of Dentistry, Chosun University, Gwangju, Korea  
\*\*School of Biological Science and Technology, Chonnam National University, Gwangju, Korea

**Abstract :** *Aucuba japonica* has variable pharmacological effects such as hepatoprotective, choleric, hemodynamic, antimicrobial, and anti-inflammatory activities. This study was performed to investigate the effects of *Aucuba japonica* extract on oral wound healing. Aucubin was extracted from *Aucuba japonica*, and injected on either side of buccal mucosa of male mice. Artificial full thickness wounds were made on the site with 1.5 mm biopsy punch under sterile technique. The specimens had taken on day 1, 3, and 5 with 4 mm biopsy punch. Light microscopic examination and quantitative histologic analysis were performed for reepithelization, inflammatory cell infiltration. Reepithelization of the aucubin (0.1%) group was earlier than the control group. And the number of inflammatory cells of the aucubin group was lesser than the control group. In view of the results so far achieved, the aucubin extracted from *Aucuba japonica* may be useful for oral wound healing and it can be applied as a topical agent on the oral wound. Further research should be performed on the mechanism of aucubin on oral wound healing and proper formulation for effective topical agents.

**Key words :** *aucuba japonica*, aucubin, oral wound, reepithelization, mouse.

### 서 론

수의 임상에서 구강 상처의 발생 기회는 많으며 그 예로 창상, 치주질환, 발치, 구강 수술 등이 있다. 이러한 경우 동물은 상처 부위를 혀로 계속 자극하여 증상이 심화되거나 수술 부위가 잘 치유되지 않고 재수술을 요하는 등의 결과를 보이기가 쉽다. 따라서 상처부위를 보호할 목적으로 제작된 splint나 상처 회복을 촉진시키는 약물의 적용을 필요로 한다.

현재 구강 상처 치유를 목적으로 사용되는 약제에는 항생제, 부신피질 호르몬제나 NSAIDs와 같은 항염증제, 클로르헥시딘이나 이산화염소와 같은 소독제, 비타민 등이 있다(9). 그러나 이러한 화학 합성물질은 위장관계 장애, 내성균의 출현, 구강점막 자극, 변색, 미각 이상과 같은 부작용을 나타내

어 장기적인 적용이 불가능하고, 만족스러운 임상적 결과를 얻지 못하고 있다(11). 그래서 기존 화학 합성물질을 대신할 수 있는 천연물 치료제의 개발이 활발히 진행 중이다.

구강내 질환의 예방과 치료를 위해서 사용되어진 기존 화학물을 대신하여 부작용 없이 사용할 수 있는 천연물에는 iridoids 화합물, 당귀, 자몽씨, 결명자, propolis, 녹차, flavonoids, berberine, 패 추출물, 팽생이, 모자반, 후박, 황연, 계피, 오미자, 으름덩굴 등이 있으며, 이러한 천연추출물의 항균작용과 항산화작용이 여러 연구에 의해 보고되고 있다(1,14,28,29). 특히 iridoids 화합물은 여러 종류의 식물에서 발견되는 천연물로 cyclopentane monoterpenoid의 화학적 구조를 가지고 있으며, 대부분이 당기(glucose)를 가지고 있는 배당체로 되어 있다. 현재까지 300여 종이 넘는 iridoids 화합물이 식물 및 곤충으로부터 분리 확인되어 그 구조가 보고되고 있다(19). 그러나 이들 천연물의 약리작용

<sup>1</sup>Corresponding author.  
E-mail : vetkang@chonnam.ac.kr

및 생물 활성에 관한 연구보고는 그다지 많지 않다. 현재까지 보고된 약리작용으로는 간독성 방어작용(5), 암세포의 리보핵산 생합성 억제작용(7,12), 혈압강하 작용(8), 담즙분비 효과(23), 해독 작용(13), 항염작용(22), 항균효과(29), 항바이러스 효과(4), 진피 상처의 치유 효과(18) 등이 있다.

Aucubin은 iridoid glucoside 중의 하나로 식나무(*Aucuba japonica*)나 차전자(*Plantago asiatica*) 등에서 분리해 낼 수 있다(6). 특히 식나무는 한국 울릉도 이남, 일본, 타이완, 중국, 인도 등지에 자생하는 나무로 민간에서 종기나 화상, 습진 피부병 등에 식나무의 잎을 사용하여 효능을 보고 있다. 그리고 다양한 연구에서 향후 치약, 구강 양치액, 구강궤양 치료제로 활용될 수 있는 가능성을 보여주고 있다(29). 그러나 치료효과를 검증하기 위해서는 *in vivo*와 *in vitro*에서 aucubin에 의한 구강점막 창상 치유 기전을 규명해야 한다. 이에 본 실험에서는 그 첫 단계로 식나무 잎에서 추출한 aucubin을 구강 점막에 주사하고 창상을 full thickness로 전층피부창상(full thickness wound) 유도하여 창상부 면적과 창상부로 유입된 염증세포 분석을 통하여 조직형태측정학적으로 창상 치유 촉진 효과를 보고자 하였다.

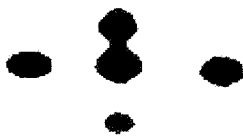
## 재료 및 방법

### Aucubin의 추출

본 연구에서 사용된 잎은 전남대학교 보길도 연습림에서 자생하는 식나무(*Aucuba japonica*)로부터 채집하였고, 전남대학교 생명과학기술학부 생물공학 전공 실험실에서 Chang 등(6)의 방법을 응용하여 aucubin을 추출, 정제하였다. 추출된 aucubin sample이 authentic sample (Fluka, Switzerland)과 일치함을 TLC 상에서 검증하였다(Fig 1).

### 실험동물

체중 30 g 내외의 건강한 7주령의 ICR 수컷 마우스를 실험



**Fig 1.** Thin-layer chromatogram of aucubin. A : Authentic aucubin(Fluka, Switzerland), B : *Aucuba japonica* extract, C : Refined purified aucubin.

환경에 적응시키기 위하여 1주일의 적응기를 거친 후, aucubin이 구강점막 창상 치유에 미치는 효과를 보기 위하여 실험동물을 실험군(n=18)과 대조군(n=18)으로 나누었다. 실험군과 대조군은 다시 창상 유도 후 희생시키는 시기를 기준으로 1, 3 및 5일군(n=6)으로 나누었다. 예비사육 및 실험 전 기간동안 사육환경을 온도 23±2°C, 상대습도 50±10%로 유지하고 12시간의 명암주기가 유지되는 실내에서 사료와 식수를 자유로이 공급하였다.

### 창상의 유도와 sample 채취

실험군에 투여한 식나무 추출물인 aucubin의 농도는 항균 효과와 진피창상 촉진 효과를 실험한 선행된 연구들에서 가장 좋은 효과를 보인 0.1%로 하였다(18,29). 실험동물은 ether를 이용하여 흡입마취 하였다. 실험군은 양쪽 볼 점막에 0.1% aucubin 50 µl를 주입한 후, 1.5 mm biopsy punch로 창상을 유도하고 black margin marker (StatLab Medical Products, Lewisville, TX)를 이용하여 창상 유도부를 표시하였다. 대조군은 어떠한 처치도 하지 않은 상태에서 양쪽 볼 점막에 1.5 mm biopsy punch로 창상을 유도한 후, black margin marker로 표시하였다. 창상 유도 후 1, 3 및 5일에 4 mm biopsy punch를 이용하여 창상부의 조직을 채취하였다. 채취된 조직의 모양이 흐트러지지 않도록 주의하여 10% formaldehyde에 고정시켰다.

### 조직학적 분석과 영상분석

구강조직을 실온에서 10% formaldehyde에 고정하여, 에탄올 농도 상승 순으로 탈수하여 paraplast (Sherwood Medical Industries, St. Louis)에 포매하였다. 포매된 조직은 microtome (Reichert-Jung 820)으로 6-7 µm 두께의 절편을 제작한 다음 hematoxylin and eosin (H&E), Giemsa 염색을 통하여 조직변화를 확인하였다. 그리고 aucubin 투여군과 대조군 사이의 창상부 면적과 창상부로 유입된 염증세포를 영상분석 프로그램을 이용한 조직측정법으로 관측 및 비교하였다. 창상부 면적은 치유중인 상피와 결합조직의 변연부를 따라 창상 면적을 측정하였고, 염증세포의 수는 창상부의 좌측, 중앙, 우측에서 측정하였다. 그리고 염색된 조직절편들은 현미경에 부착된 디지털 카메라로 촬영 및 분석하였다.

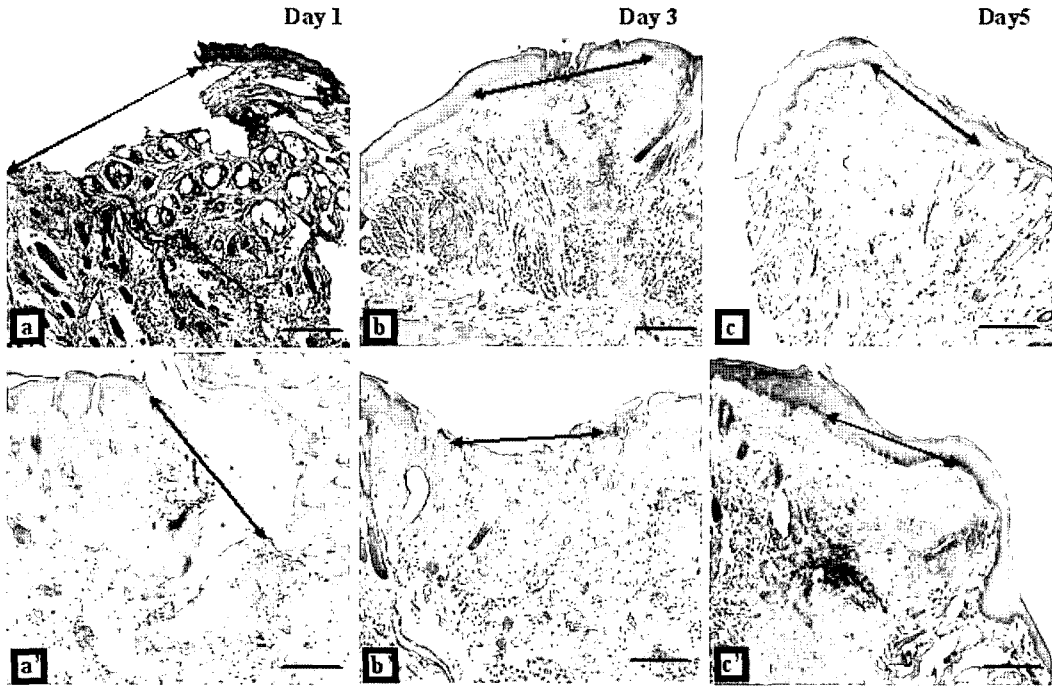
### 통계처리

각 군의 창상치유 면적과 염증세포의 수에 대한 평균과 표준편차를 구한 후, 이에 대한 유의성은 Student's t-test로 검정하였다.

## 결 과

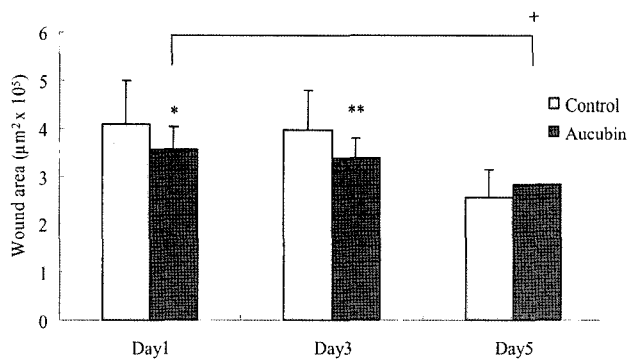
### Aucubin에 의한 창상치유효과 검증

창상 치유율을 평가하기 위해 치유중인 상피와 결합조직의 변연부를 따라 창상부의 면적을 측정하였다. 그 결과 1일째에 대조군은 4.07, aucubin 투여군은 3.57, 3일째에 대조



**Fig 2.** Differences of healing area between control (a, b, c) and aucubin (a', b', c') groups at the oral wounds. Healing areas which was injected aucubin were significantly reduced at day 1 and day 3 wound tissue. However, there was no differences between two groups at day 5. All scale bars indicate 200  $\mu\text{m}$ .

군은 3.97, aucubin 투여군은 3.37, 5일째에 대조군은 2.56, aucubin 투여군은 2.83(wound area;  $\mu\text{m}^2 \times 10^5$ )이었다. 즉, 1일( $P < 0.05$ )과 3일째( $P < 0.01$ )에 aucubin 투여군이 대조군에 비해 창상부의 면적이 현저히 감소되었으나, 5일째에는 서로 비슷하였다. 그러나 1일과 5일째 창상부 면적을 각각 비교한 결과, aucubin 투여군은 창상부 면적이 유의성 있게 감소하였으나( $P < 0.005$ ), 대조군에서는 유의성이 없었다(Fig 2와 3).



**Fig 3.** This resultant was drawn from morphometrical analysis through the wound tissues. There was significantly reduced wound area at day 1 and day 3, which p value (\*) was below 0.05 at day 1 and p value (\*\*) below 0.01 compared to each group at day 3. The wound area was also significantly reduced from day 1 to day 5 in the aucubin group (+), however, there was no significances in the control group. + was below the 0.005 of p value.

### 창상부에 유입된 염증세포분석

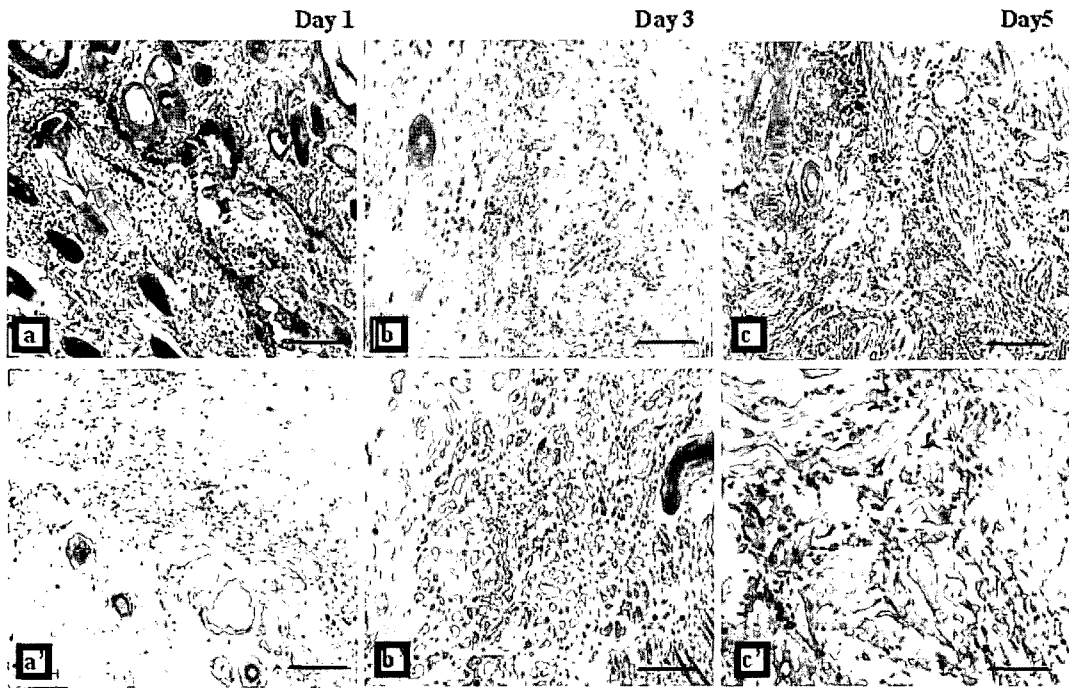
Aucubin의 염증 억제 효과를 평가하기 위해 치유중인 조직에서의 염증세포 분포를 관찰하였다. 창상부의 좌측, 중앙, 우측에서 염증세포의 수를 세었다. 그 결과 1일째에 대조군은 1298.33, aucubin 투여군은 1250.20, 3일째에 대조군은 1240.63, aucubin 투여군은 1126.17, 5일째에 대조군은 1178.50, aucubin 투여군은 999.57 (inflammatory cells/wound area)으로, 전반적으로 aucubin 투여군이 대조군에 비해 염증세포 수가 적었고, 특히 3일과 5일째에 염증세포 수가 현저히 감소하였다( $P < 0.01$ )(Fig 4와 5).

### 고 찰

일반적으로 조직이 손상을 받으면 그 즉시 적혈구와 혈소판이 상처 부위로 누출되어 상처를 보호하고, 24시간 이내에 호중구가 상처부위로 유입되어 방어 작용을 하게 된다. 2-3일 이후에는 주로 대식세포가 방어 역할을 하고 섬유아세포가 출현한다. 그리고 3-5일째에는 섬유아세포가 활성화되어 교원질을 합성, 분비하고 각질세포가 이동한다. 그 후 2-3개월에 걸쳐 결합조직이 재생된다(25).

구강과 진피 창상의 치유를 비교하는 연구들이 많이 시행되었으며, 약간의 이견은 있으나(24) 일반적으로 구강 점막에 발생한 창상이 진피 창상에 비해 치유 속도가 빠른 것으로 보고되고 있다(16,20,21,26,27).

동물의 경우 창상 부위에 불편을 느껴 계속 혀로 자극하



**Fig 4.** Differences of recruited inflammatory cells in healing area between control (a, b, c) and aucubin (a', b', c') groups at the oral wounds. The inflammatory cells in healing area which was injected aucubin were significantly reduced at day 3 and day 5 wound tissues. All tissues were stained with Giemsa. All scale bars indicate 200  $\mu$ m.

여 창상부가 심화되거나, 봉합 부위가 벌어져 재수술을 요하는 등의 문제점이 자주 발생한다. 따라서 많은 임상가들이 수술이나 처치 후 창상부를 보호하기 위해 splint를 장착하거나 창상 치유를 촉진시킬 수 있는 약을 적용하는 등 많은 시도를 하고 있다. 그러나 splint 적용의 경우, 제작에 드는 비용과 관리상의 문제로 적용이 제한적이다.

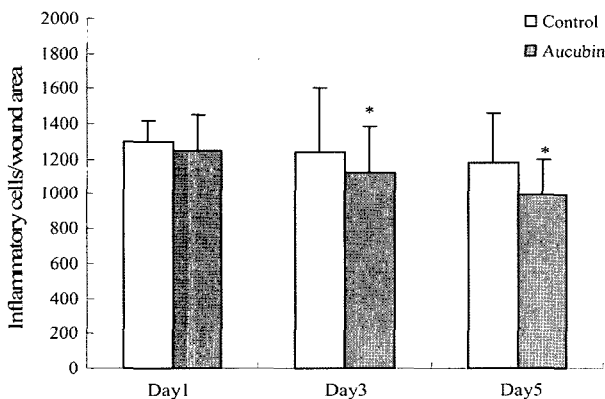
구강 창상 회복 촉진을 위해 사용되는 대부분의 화학 합

성 물질은 많은 부작용을 야기시킨다(11). 따라서 여타의 합성 약제에 비해 안전성이 높고, 내성균주의 발현 및 과민반응 가능성이 적은 천연물에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 현재 알로에 등과 같이 상처 치유를 촉진시키는 천연물 성분을 함유한 약제가 개발, 시판되고 있다(3,10).

식나무(*Aucuba japonica*) 잎에 함유된 aucubin은 iridoids 화합물로 다양한 약리 효과를 갖는다. 그리고 Jeong 등(15)은 aucubin이 비만세포에서 생산되는 IL-6와 TNF- $\alpha$ 의 양을 감소시켜 항염 작용을 나타낸다고 보고하였고, 손 등(29)은 0.1% aucubin 용액이 타액 내 미생물의 RNA와 단백질 생합성을 억제하여 항균효과를 가짐을 보고하였다. 또한 이 등(18)은 진피 창상에 0.1% aucubin 용액을 도포하여 상피화와 섬유화가 촉진됨을 확인하였고, 따라서 aucubin의 국소제제로의 유용 가능성을 보여주었다. 그러나 구강 점막의 창상에 대한 aucubin의 치유 효과에 대한 연구는 아직 보고된 바가 없다.

본 실험은 식나무 잎에서 추출한 0.1% aucubin을 구강 점막에 주사하고 상처를 full thickness로 전층피부창상을 유도한 후 1, 3 및 5일째에 조직을 채취하여 재상피화 면적과 창상 부위로 유입된 염증세포 분석을 통하여 조직학적 상처 회복 촉진 효과를 평가하였다.

재상피화 면적을 측정된 결과 1일과 3일째에 aucubin 투여군이 대조군에 비해 창상부 면적이 현저히 감소되었으나, 5일째에는 별다른 차이를 보이지 않았다. 그러나 1일과 5일째를 비교한 결과 aucubin 투여군은 창상부가 유의성 있게



**Fig 5.** This graph was drawn from inflammatory cells count analysis through the wound tissues. The inflammatory cells were counted in distinctive three areas (left, middle, and right wound area). As shown in the result, the inflammatory cells of the aucubin group at day 3 and day 5 were significantly reduced compared to the control group of the day 1. \* was below the 0.01 of p value, respectively.

감소하였으나, 대조군에서는 유의성이 없었다. 이는 상처 유도 후 3일째에는 각 군간에 명확한 차이가 없다가 비로소 5일째부터 차이가 나타나기 시작한 이 등(18)의 진피 창상 치유에 대한 연구 결과와는 약간의 차이가 있는데, 이러한 시기적 차이는 구강 내에 존재하는 여러 치유 촉진 인자에 의해 일반적으로 구강 점막이 피부 상처에 비해 치유 속도가 더 빠르기 때문으로 보인다.

치유중인 조직에서의 염증세포를 관찰한 결과 전반적으로 aucubin 투여군이 대조군에 비해 그 수가 적고, 특히 3일과 5일째에 염증세포 수의 현저한 감소를 관찰할 수 있었는데, 이는 aucubin의 항염 작용과 항균 작용에 기인한 것으로 보인다. 특히 Bermejo 등(2)에 의하면, aucubin은 iridoid glycosides 중에서도 arachidonic acid 대사과정 중 LTC4 분비 억제 효과가 뛰어나고, ibuprofen과 거의 비슷한 TXB2 분비 억제 효과를 갖고 있어 뛰어난 항염 효과를 나타낸다고 한다. 또한 Jeong 등(15)은 aucubin이 비만세포에서 생산되는 IL-6와 TNF- $\alpha$ 의 양을 감소시켜 항염작용을 나타낸다고 보고하였다. 그리고 손 등(29)은 0.1% aucubin 용액이 항균효과를 가짐을 보고하였고, 이러한 aucubin의 항균작용은 타액 내 미생물의 RNA와 단백질 생합성 억제에 기인하며, 이러한 작용은 aucubin이 활성형인 aucubigenin으로 바뀌었을 때 나타나는 것으로 알려져 있다(17).

이상의 결과를 통하여 0.1% aucubin 용액이 구강 점막 상처의 염증을 억제하였고, 초기 재생피화와 기질 합성을 촉진시킴을 확인하였다. 이 결과는 기존에 시행된 대부분의 연구 결과들과 유사한 경향을 보였으며, aucubin의 국소제제로의 유용 가능성을 확인시켜 주었다. 그러나 aucubin이 초기 재생피화와 기질 합성을 촉진시키는 기전에 대해서는 아직 보고된 바 없다.

추후 본 연구를 바탕으로 aucubin이 재생피화와 혈관신생, MMP 활성화에 미치는 영향을 연구하고 섬유아세포 초대 배양을 통해 형태와 증식, 이주 경향을 분석함으로써 세포 수준에서 aucubin의 효과를 확인하고자 한다. 그리고 aucubin의 국소나 전신 제제로의 응용 여부는 aucubin이 생체에 미치는 영향의 기전적 연구가 선행된 후에 가능할 것으로 사료된다.

## 결 론

본 연구에서는 식나무 잎으로부터 추출한 aucubin의 구강 점막 창상 치유 촉진 효과를 확인하기 위하여 창상부 면적과 염증세포 수를 조직학적으로 분석하였다. 그 결과 식나무 잎에서 추출, 정제된 0.1% aucubin solution 투여군에서 창상부 면적과 염증세포 수가 현저히 감소하였다. 이상의 결과를 통해 식나무의 잎으로부터 추출한 0.1% aucubin은 구강 점막 창상의 치유를 촉진시키는 효과를 가지고 있음을 확인할 수 있었으며, aucubin의 국소나 전신 제제로의 응용 여부는 aucubin이 생체에 미치는 영향의 기전적 연구가 선행된 후에 가능할 것으로 사료된다.

## 감사의 글

본 연구는 학술진흥재단 지역대학 우수과학자(R05-2004-000-11343-0) 지원 사업으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

## 참 고 문 헌

1. Bae KH, Lee BJ, Jang YK, Lee BR, Lee WJ, Chang DS, Moon HS, Paik DI, Kim JB. The effect of mouthrinse products containing sodium fluoride, cetylpyridinium chloride (CPC), pine leaf extracts and green tea extracts on the plaque, gingivitis, dental caries. *J Kor Acad Dent Health* 2001; 25: 51-59.
2. Bermejo Benito P, Diaz Lanza AM, Silvan Sen AM, De Santos Galindez J, Fernandez Matellano L, Sanz Gomez A, Abad Martinez MJ. Effects of some iridoids from plant origin on arachidonic acid metabolism in cellular systems. *Planta Med* 2000; 66: 324-328.
3. Biswas TK, Mukherjee B. Plant medicines of Indian origin for wound healing activity: a review. *Int J Low Extrem Wounds* 2003; 2: 25-39.
4. Chang IM. Antiviral activity of aucubin against Hepatitis B virus replication. *Phytotherapy research* 1997; 11: 189-192.
5. Chang IM. Liver-protective activities of aucubin derived from traditional oriental medicine. *Res Common Mol Pathol Pharmacol* 1998; 102: 189-204.
6. Chang IM, Park YC, Yun HS. Inhibition of ribonucleic acid biosynthesis in leukemia SN 36 cells in vitro by aucubin. *Kor Biochem J* 1982; 15: 200-204.
7. Chang KS, Yun HS, Chang IM. Effects of aucubin on DNA and RNA biosyntheses in sarcoma 180 cells. *Kor Biochem J* 1989; 22: 322-326.
8. Circosta C, Occhiuto F, Ragusa S, Trovato A, Tumino G, Briguglio F, De Pasquale A. A drug used in traditional medicine: *Harpagophytum procumbens* DC. II. Cardiovascular activity. *J Ethnopharmacol* 1984; 11: 259-274.
9. Cleland WP. Opportunities and obstacles in veterinary dental drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2001; 50: 261-275.
10. Davis RH, Leitner MG, Russo JM, Byrne ME. Wound healing. Oral and topical activity of *Aloe vera*. *J Am Podiatr Med Assoc* 1989; 79: 559-562.
11. Gjermo P. Chlorhexidine and related substances. *J Dent Res* 1989; 68: 1602-1608.
12. Huh SO, Kim JH, Chang IM. Effects of iridoid compounds on RNA and protein biosyntheses in sarcoma 180 cells. *Kor J Pharmacog* 1985; 16: 99-104.
13. Ishiguro K, Yamaki M, Takagi S. Studies on iridoid-related compounds. II. : The structure and antimicrobial activity of aglucones of galioside and gardenoside. *J Nat Prod* 1983; 46: 532-536.
14. Jeong HJ, Kim JH, Ji WD. Volatile components of green tee having growth inhibition activity on oral bacteria. *J Kor Soc Hygienic Sci* 2001; 7: 11-15.
15. Jeong HJ, Koo HN, Na HJ, Kim MS, Hong SH, Eom JW, Kim KS, Shin TY, Kim HM. Inhibition of TNF- $\alpha$  and IL-6 production by aucubin through blockade of NF- $\kappa$ B

- activation in RBL-2H3 mast cells. *Cytokine* 2002; 18: 252-259.
16. Kilcullen JK, Ly QP, Chang TH, Levenson SM, Steinberg JJ. Nonviable *Staphylococcus aureus* and its peptidoglycan stimulate macrophage recruitment, angiogenesis, fibroplasia and collagen accumulation in wounded rats. *Wound Repair Regen* 1998; 6: 149-156.
  17. Lee ES, Ahn JW, Mar WC, Chang IM. Pharmacology of iridoid : Antimicrobial activities of aucubin. *Kor J Pharmacol* 1986; 17: 129-133.
  18. Lee SW, Kho HS, Lee SG. The Effects of Iridoid Compounds on Wound Healing. *J Kor Acad Oral Med* 1999; 24: 137-142.
  19. Leticia JE, Jack LB. Iridoids-a review. *J Nat Prod* 1981; 43: 649-705.
  20. Lorimier S, Gillery P, Hornebeck W, Chastang F, Laurent-Maquin D, Bouthors S, Droulle C, Potron G, Maquart FX. Tissue origin and extracellular matrix control neutral proteinase activity in human fibroblast three-dimensional cultures. *J Cell Physiol* 1996; 168: 188-198.
  21. Mandel ID. *The functions of saliva*. *J Dent Res* 1987; 66: 623-627.
  22. Maria DCR, Rosa MG, Manes S, Rios JL. Structural considerations on the iridoids as anti-inflammatory agents. *Plant Med* 1994; 60: 232-234.
  23. Miyagoshi M, Amagaya S, Ogihara R. Choleric actions iridoid compounds. *J Pharmacobio-Dyn* 1988; 11: 186-190.
  24. Nooh N, Graves DT. Healing is delayed in oral compared to dermal excisional wounds. *J Periodontal* 2003; 74: 242-246.
  25. Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, Lowry SF, Mulvihill SF, Pass HI, Thomson RW. *Basic Science and Clinical Evidence. In: Essential Practice of Surgery*. New York: Springer-Verlag. 2003; 77-88.
  26. Schor SL, Ellis I, Irwin CR, Banyard J, Seneviratne K, Dolman C, Gilbert AD, Chisholm DM. Subpopulations of fetal-like gingival fibroblasts: Characterization and potential significance for wound healing and the progression of periodontal disease. *Oral Dis* 1996; 2: 155-166.
  27. Szpaderska AM, Zuckerman JD, DiPietro LA. Differential injury responses in oral mucosal and cutaneous wounds. *J Dent Res* 2003; 82: 621-626.
  28. Yu YJ, Gwak WA, Cho JG, Chang HS, Geun KH, Lee AI, Park YS, Park JH. Effect of grapefruit seed, *Cassia torae* semen and *Angelicae gigantis Radix* on growth *Streptococcus mutans*. *J Kor Acad Dent Health* 1996; 20: 107-120.
  29. 손진우, 이승우, 장일무. 타액내 미생물에 대한 Aucubin의 항균효과에 관한 연구. *서울치대 논문집* 1995; 19: 191-207.