

헛개나무 추출물이 안면염증통증의 경감효과

이준선¹, 이민경², 김윤경², 김기은¹, 현경예^{1*}
¹동의대학교 임상병리학과, ²동의대학교 치위생학과

Attenuant Effects of *Hovenia dulcis* Extract on Inflammatory Orifacial Pain in Rats

Jun-Seon Lee¹, Min-Kyung Lee², Yun-Kyung Kim², Ki-Eun Kim¹,
Kyung-Yae Hyun^{1*}

¹Dept. of Clinical Laboratory Science, Dong-eui University

²Dept. of Dental Hygiene, Dong-eui University

요약 헛개나무 추출물은 알코올 분해, 간 손상 회복과 항산화 기능을 가지고 있다. 본 연구에서 헛개나무 추출물이 formalin으로 유도된 염증통증 동물모델에서 염증성 안면통증의 개선하는 능력여부에 대하여 조사하였다. 동물모델은 각각 4개의 그룹으로 나누었다; 그룹1 (대조군), 그룹2 (우측 안면부에 5% formalin을 피하 주입하여 염증성 안면통증 유발군), 그룹3 (5% formalin+D.W. 투여군), 그룹4 (5% formalin+ 4.5 ml/kg 헛개나무 추출물 투여군). 긁거나 문지르는 행위에 대한 계수 시험은 3그룹 사이의 다른 점을 평가하기 위해 적용되었다. 뇌와 연수에서의 p38 MAPK, iNOS, Nrf2의 발현은 통증조절, 염증, 항산화와 NO생성과 관련된다. 이것들을 단백질분리분석(western blot)으로 분석하였다. 안면통증의 정도는 그룹4가 그룹 1,2,3에 비하여 유의하게 낮았다. 뇌와 연수에서의 p38 MAPK, iNOS, Nrf2의 발현도 또한 그룹4이 다른 그룹에 비하여 낮았다. 이러한 결과는 헛개나무 추출물이 p38 MAPK, iNOS와 Nrf2의 발현을 억제함으로써 염증성 안면통증을 감소시킬 수 있다는 것을 시사한다.

Abstract *Hovenia dulcis* extract (HDE) has positive effects on alcohol degradation, recovery of liver damage and antioxidant activities. This study examined whether HDE exerts an ameliorative effect on inflammatory orifacial pain in an animal algescic model with formalin. The animals (rats) were divided into four groups: group I (control), group II (right facial subcutaneous injection of 5% formalin, inflammatory orifacial pain group), group III (5% formalin + distilled water administration), and group IV injection (5% formalin + 4.5 ml/kg of HDE), respectively. The scores from the scratch and effleurance tests were applied to evaluate the differences between three groups. The expression of p38 MAPK, iNOS and Nrf2 in the brain and medulla oblongata, which are involved in pain regulation, inflammation, antioxidation and nitric oxide production, were analyzed by western blot. The degree of orifacial pain was significantly lower in group IV than in groups I, II and, III. The expression of p38MAPK, iNOS and Nrf2 in the brain and medulla were also lower in group IV than in the other groups. These findings suggested that a *Hovenia dulcis* extract can attenuate inflammatory orifacial pain by suppressing the expression of p38 MAPK, iNOS and Nrf2.

Key Words : *Hovenia dulcis*, iNOS, Nrf2, Orofacial pain, P38 MAPK

1. 서론

헛개나무 (*Hovenia dulcis*)의 열매는 달아 식용하거

나, 술을 담그기도 하고 예로부터 약용으로 주목을 제겨 하는데 쓰이는 동아시아가 원산지인 갈매나무과의 낙엽 교목이다. [한국본초도감]에 따르면 열매, 뿌리, 수피, 액

*Corresponding Author : Kyung-Yae Hyun(Dong-eui Univ.)

Tel: +82-10-5767-4458 email: kyhyun@deu.ac.kr

Received June 3, 2014

Revised (1st July 17, 2014, 2nd July 23, 2014)

Accepted August 7, 2014

즙, 잎을 약용으로 하며, [본초강목]에서는 생즙은 술독을 풀며 구역질을 멎게 한다라고 하였다. 이러한 헛개나무의 효능은 현대에서 가장 애용되는 숙취음료와 간기능개선제 라는 것으로도 알 수가 있다. 기능성식품으로는 사용되어지고 있으나 실질적 의료에 적용된 보고는 없다. 그 외에 헛개나무의 효능으로는 급성, 만성 알코올로 인한 간손상 회복 [1,2], 항당뇨 [3], 항기생충 [4], 항미생물 [5] 골다공증예방 [6], 피로회복 및 항산화 [7]등이 선행 연구로 보고된 바 있다. 중추신경계의 주요 흥분성 신경전달물질인 Glutamate로 유도된 신경독성을 가진 mouse의 hippocampal HT22 cell의 신경세포 보호 기능을 본 결과 메탄올로 추출한 헛개나무의 8가지의 phenolic compounds (vanillic acid, ferulic acid, 3,5-dihydroxystilbene, (+)-aromadendrin, methyl vanillate, (-)-catechin, 2,3,4-trihydrobenzoic acid, and (+)-afzelechin)가 신경보호 효능이 있음이 나타났다. 이러한 물질들은 항산화능 측정의 지표인 DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl), superoxide anion, ABTS (3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) cation radical scavenging 효과를 가지고 있다고 보고하였다[8]. *Uncaria sinensis*(조구등)에서 추출된 single compound 1-methoxyoctadecan-1-ol가 허혈성 뇌졸중 동물모델에서 경색의 크기와 부종의 감소와 더불어 염증과 통증과 관련된 신호전달 단백질인 p38 MAPK의 감소로 인한 신경보호효과를 가지고 있음을 보고하였다[9]. 이러한 선행 연구를 바탕으로 헛개나무가 염증성 안면통증의 조절에도 효능이 있는지를 확인하기 위해 염증동물모델은 염증성 통증 유발 물질인 [10] formalin을 사용하였으며, p38 MAPK과 항산화 신호전달 인자인 iNOS와 Nrf2의 조절을 중추신경계의 가장 중요한 통증조절 장기인 연수와 뇌의 발현도로 측정하였다.

2. 연구방법

2.1 실험대상

실험동물은 효창사이언스 (대구)에서 공급받은 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐 (240~280 g)를 사용하였다. 실험동물의 외부 환경에 의한 스트레스를 최소화하기 위해서 12시간 주/야 순환주기를 조절하고 적정온도인 23-24℃의 일정한 환경을 유지, 사료와 물은 동일한

량을 자유로이 공급하였고, 행동적인 억압 방지하기 위해 1개의 케이지당 2-3마리 넣어 사용하였다. 본 연구는 동의대학교 실험동물윤리 규정에 따라 수행하였다.

2.2 실험방법

2.2.1 헛개나무 추출물

헛개나무 추출물은 헛개나무잎 50 g과 증류수 (distilled water, 이하 D.W.) 1.5 L를 2시간동안 100℃ 추출하였다. 찌꺼기를 제거하기 위해서 filter paper로 2회 여과하였고, 총 300 ml의 추출물을 수거 후 냉장 보관하여 사용하였다.

2.2.2 실험모델

실험군은 Naive군, formalin 주입군, D.W. 투여군 (vehicle), 헛개나무 추출물 투여군으로 나눠 구분하였다. 1.5 ml의 D.W.와 헛개나무 추출물을 3일간 경구투여하였고, 3일째 D.W.와 헛개나무 추출물을 마지막으로 투여하고 15분 뒤 formalin을 안면부에 주입하여 염증통증을 유발시켰다.

2.2.3 조직적출

헛개나무 추출물 투여 15분 후 5% formalin (50 μ l)을 인슐린 주사기를 이용하여 실험동물의 안면부에 주입하였고, 안면부의 염증유발로 인한 통증 행위반응이 증가하는 15분에 뇌와 연수의 조직적출을 실시하였다. 적출 전에 20% urethan (1.5 ml)을 주사기를 이용하여 복강에 주입하여 마취하였다. 그 뒤 랫의 목 부위를 수술용 칼로 경동맥을 절개하여 충분히 혈액을 제거하고, 후두부 부위를 절개하여 연수를 먼저 적출하고, 뇌를 적출하였다. 적출한 조직은 균질화 전까지 -70℃에 보관하였다.

2.3 분석방법

2.3.1 안면부 염증 통증지표

염증을 유발시키기 위해 5% formalin (50 μ l)을 인슐린주사기 (0.25 mm * 8 mm) 사용하여 실험동물 (n=8)의 오른쪽 수염부의 피하에 주입하였고, 주입 직후부터 5분 단위로 안면부를 긁거나 문지르는 행위를 계수, 누적하여 총 45분간 행위반응을 관찰했으며 이를 통증 지표로 간주하였다.

2.3.2 단백질정량분석

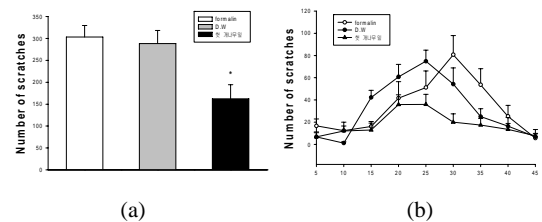
적출한 뇌, 연수 조직을 수술용 칼로 잘게 다지고, lysis buffer (PRO-PREF™, Protein Extraction Solution)를 조직량에 맞게 적당량 첨가하여 4°C에서 homogenizer (Intron Biotechnology, Gyeonggi-do, Korea)를 이용하여 각각 균질화하였다. 균질화한 조직을 Centrifuge (Hanil science, Korea)로 4°C, 13,000 rpm, 10 분간 원심분리하여 상층액과 불순물을 분리하였다. 분리한 상층액을 Bio-Rad Protein assay kit (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)을 첨가하여 X-ma spectrophotometer (Human Cor. Korea)로 595nm에서 단백질 흡광도를 측정하였다. 측정한 흡광도를 이용하여 distilled water (D.W.), sample buffer (125 mM Tris(pH 6.8), 20% glycerol, 4% SDS, 2% β-mercaptoethanol, 0.04% bromophenol blue, D.W)을 각 상층액과 적정량 섞어 같은 단백질농도로 정량하여 사용하였다. 샘플을 10분간 95°C에서 가열시키고 3분간 -20°C에서 식히고, 원심 후 voltex mixer로 다시 혼합하였다. 준비된 sample은 10% - 12% sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel에 각 well마다 18.5 μl로 loading 후 gel의 %에 따라 70 V, 100 V, 110 V에서 각각 30분, 1시간 30분, 1시간 40으로 전압을 조절하면서 전기영동 하였다. Gel에서 nitrocellulose membrane으로 단백질을 이동시키기 위해 transfer는 100 V로 2시간동안 transfer하였고, 단백질의 패턴 및 이동여부를 확인하기 위해 Ponceau 용액으로 염색하여 확인 후 D.W.에 10분간 세척하였다. 교반기 (WISD, SHO 2D, Korea) 위에서 blocking buffer (1X PBST, 탈지분유, sodium azide)로 1시간, 2번의 새 blocking buffer로 교체하여 blocking하고 p38 MAPK, Nrf2, iNOS, β-actin, Anti body(Ab)를 4°C에서 overnight 시켰다. 7분간 5회에 걸쳐 1X PBST (10X PBST, D.W, 0.1% Tween 20)로 수세 후 2차 Ab를 교반기 위에서 2시간 실온 반응시키고 ECL (Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, UK)을 이용하여 발현, 분석하였다. Vision Works Image Software (UVP, Cambridge, UK)를 이용하여 발현정도를 측정하였다.

3. 결과

3.1 안면염증의 통증완화에 대한 행위반응

실험동물의 안면부에 포르말린으로 유도된 통증행위

반응에 대한 헛개나무 추출물의 영향은 [Fig. 1]과 같이 결과로 나타났다. 포르말린의 주입은 안면부위의 염증통증 행위반응을 증가시켰고, D.W. (vehicle)은 이러한 반응에 영향을 미치지 않았다. 그러나 헛개나무 추출물은 통증 행위반응을 D.W. (vehicle)에 비해 유의하게 감소시켰다 [Fig. 1(a)]. 이러한 헛개나무 추출물의 통증완화효과는 통증반응이 증가하기 시작하는 15분부터 나타나기 시작하여 30분까지 유의하게 나타났다[Fig. 1(b)].

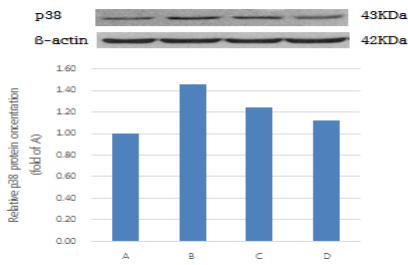


[Fig. 1] Effect of Hovenia dulcis (4.5 ml) Intraperitoneal on pain behavioral response formalin-induced. (a) Hovenia dulcis-administrated group was significantly reduced behavioral responses as compared with formalin-treated group *P<0.05 (b) Hovenia dulcis effect of reduced behavioral responses is strated in 15min, continued until 30min.

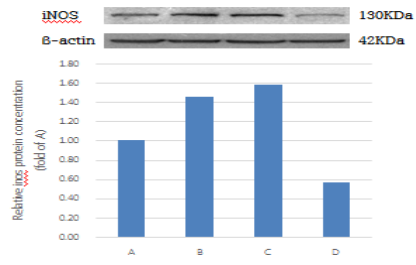
3.2 헛개나무의 항염증 단백질의 조절효과

3.2.1 헛개나무 추출물의 투여가 p38 MAPK의 발현조절

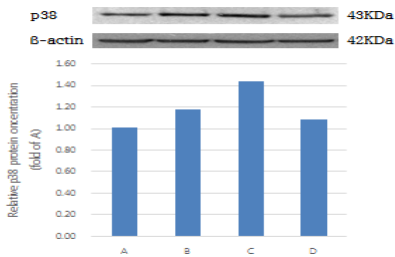
5% formalin 주입 후 헛개나무 추출물의 주기적 투여로 인한 뇌와 연수에서의 통증 및 염증 신호전달에 주요한 p38 MAPK 발현의 변화를 Fig. 2, 3로 나타내었다. 뇌에서 대조군에 비해 formalin 주입군과 D.W. 주입군의 발현도가 상의하게 증가하였고, 헛개나무 추출물 주입군은 발현도가 유의하게 감소되었다. 연수에서는 대조군에 비해 formalin 주입군의 발현도가 약간 증가하는 경향을 보였고, 헛개나무 추출물 주입군은 감소하는 경향을 나타내었다.



[Fig. 2] p38 MAPK protein Expression in Brain.
A. Naive; B. Formalin-treated rat;
C. D.W.-treated rat; D. Hovenia dulcis-treated rat 1 g/kg body weight-treated rat



[Fig. 5] iNOS protein Expression in the medulla oblongata.
A. Naive; B. Formalin-treated rat;
C. D.W.-treated rat; D. Hovenia dulcis-treated rat 1 g/kg body weight-treated rat



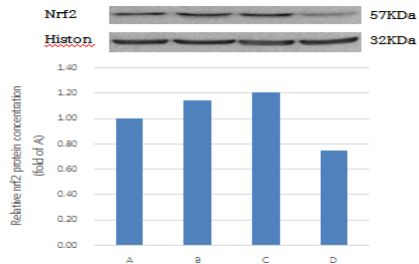
[Fig. 3] p38 MAPK protein Expression in the medulla oblongata.
A. Naive; B. Formalin-treated rat;
C. D.W.-treated rat; D. Hovenia dulcis-treated rat 1 g/kg body weight-treated rat

3.2.3 헛개나무 추출물의 투여가 Nrf2의 발현 조절

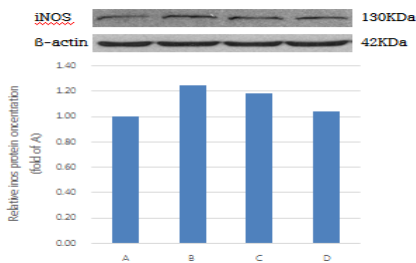
Nrf2의 발현이 헛개나무 추출물의 투여로 인한 염증성 통증의 신호전달과정 조절을 Fig. 6, 7에 나타내었다. Formalin주입군은 naive군에 비해 Nrf2의 발현이 증가하는 경향을 보였고, 헛개나무의 반복투여는 증가된 Nrf2의 발현을 뇌와 연수에서 유의하게 감소시켰다.

3.2.2 헛개나무 추출물의 투여가 iNOS의 발현 조절

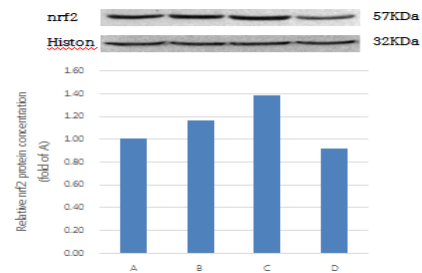
헛개나무의 투여가 뇌와 연수에서 iNOS에 의한 염증성 통증의 신호전달과정 조절을 Fig. 4, 5에 나타내었다. 대조군과 비교하여 Formalin 주입군은 iNOS의 발현을 증가시켰고, 헛개나무의 반복투여는 증가된 iNOS의 발현을 뇌와 연수에서 유의하게 감소시켰다.



[Fig. 6] Nrf2 Protein Expression in Brain.
A. Naive; B. Formalin-treated rat;
C. D.W.-treated rat; D. Hovenia dulcis-treated rat 1 g/kg body weight-treated rat



[Fig. 4] iNOS protein Expression in Brain.
A. Naive; B. Formalin-treated rat;
C. D.W.-treated rat; D. Hovenia dulcis-treated rat 1 g/kg body weight-treated rat



[Fig. 7] Nrf2 Protein Expression in the medulla oblongata.
A. Naive; B. Formalin-treated rat;
C. D.W.-treated rat; D. Hovenia dulcis-treated rat 1 g/kg body weight-treated rat

4. 고찰 및 결론

우리나라는 사회적으로 인간관계가 중요시되며 이에 술을 권하는 음주문화로 주독 및 간기능의 회복을 위한 다양한 건강음료를 소개하고 있다. 헛개나무는 알코올 분해능과 간기능 회복에 탁월한 효과가 있다고 보고되어 현대인들에게 있어 가장 흔한 숙취음료로 알려져 있다. 헛개나무의 알코올 대사 효능은 랫으로부터 분리하고 2.5%의 에탄올을 주입한 간세포에 헛개나무의 열매, 종자, 잎, 줄기 추출물을 투여하여 LDH의 활성도 및 시간 의존시험을 한 결과 모두 LDH의 활성도가 증가하였고 특히 열매의 효과가 높았으며, 대체로 8시간째에서 유의성 있게 감소시키는 결과로 알 수 있다[11]. 또한 헛개나무의 성분 중 하나인 methyl vanillate가 난소절제술을 하여 골다공증을 유발시킨 동물 모델에서 유전자 발현을 조절함으로써, 다양한 생명 현상을 조절하는 wnt/ β -catenin 신호전달 경로를 활성화 하여 세포분화 및 조골세포의 형성 및 골다공증 치료에 효과가 있음 보여주었으며[12], 그 외에도 당뇨, 항산화, 항미생물, 항기생충, 항진균 등에 효과가 있다. 다양한 헛개나무의 항산화 효과와 신경세포보호 기능으로 헛개나무 추출물이 국소적 통증완화에 효과크기를 알아보고자 이 실험을 실시하였다.

안면부에 포르말린을 주입하여 유발된 통증행위반응(긁거나 문지르는 등)에 대해 대조군과 formalin 주입군, D.W. 투여군, 헛개나무 추출물 투여군에 따라 5분 간격으로 45분 동안 횡수를 계수하여 비교 측정된 결과, 대조군에 비하여 formalin 주입군에서 통증행위반응이 증가하였고, 반대로 헛개나무 추출물 투여군에서는 감소하였으며, 통증완화 효과는 15분부터 시작되어 30분까지 나타났다. 이러한 결과는 헛개나무 추출물이 급성 염증으로 인한 국소적 안면염증의 통증조절에 효과가 있는 것으로 시사된다. 이는 염증과 통증조절인자인 p38 MAPK와 더불어 항산화에 관여하는 신호전달단백질 iNOS와 Nrf2 발현도 감소의 가능성을 보여준다.

p38 MAPK은 외부적인 스트레스나 proinflammatory cytokines (IL-1, TNF- and IL-6)에 의해 활성화 되어 염증조절, 세포자멸사 및 세포분화에 관여하는 신호전달 단백질 중의 하나이다[13]. 천식의 치료제로 사용되고 있는 montelukast를 좌골신경에 발생한 chronic constriction injury (CCI)로 인한 신경변증으로 통증을 유발시킨 랫에 지속적으로 복강내 주입하여 cytokine

(IL-1 β , IL-6, TNF- α)와 p38 MAPK, NF- κ B의 척수(spinal cord)에서의 발현도를 비교한 결과 p38 MAPK의 결과가 유의하게 감소하였고, 이를 montelukast가 신경변증으로 인한 통증조절에 효과가 있다고 보고하였다[14]. 이러한 보고는 p38 MAPK이 염증조절 뿐만 아니라 통증조절에도 중요한 역할을 한다는 것을 보여준다. 본 연구의 실험 결과는 위의 실험과 유사하게 헛개나무 추출물을 주입군이 5% formalin 주입군에 비하여 유의하게 p38 MAPK의 발현도가 감소하였는데 이는 헛개나무 추출물이 p38 MAPK를 조절함으로써 염증으로 인한 통증을 완화시킨다는 것을 시사한다.

iNOS는 항산화와 더불어 선천면역, 심혈관 조절 등에 관여하는 단백질로 LPS나 cytokine, interferon에 의해 활성화 된 전사인자인 NF- κ B와 AP-1 (activating protein 1), IRF-1가 핵 내로 유입되어 iNOS gene을 발현시키게 되고 이로 인해 생성된 NO가 염증 및 면역반응에 기여하게 된다. 특히 iNOS의 발현은 항산화 효소를 억제하게 된다 [15]. Nrf2 또한 주요 기능인 항산화와 염증조절과 암, 약제내성 등에 관여하는 인자로서 외부적 스트레스 (ROS (Response oxidative stress), hydroperoxides, carbonyls, and quinones)에 의해 활성화된 Nrf2가 핵내의 ARE (antioxidant response element)와 결합함으로써 GSTA-2, NQO-1, GST, HO-1과 같은 항산화, 해독 효소를 발현하여 세포보호 및 세포생존에 기여하게 된다 [16]. 이러한 p38 MAPK와 밀접한 관계에 있는 iNOS와 Nrf2의 발현도를 뇌와 연수에서 측정된 결과 5% formalin 주입군에 비하여 헛개나무 추출물 주입군이 유의하게 감소하는 경향을 보였다. 즉 헛개나무의 항산화 작용이 안면염증 통증조절 및 완화에 관여했을 것이다.

본 실험의 결과를 종합하여 볼 때 5% formalin으로 유도한 안면염증 통증모델의 행위반응의 감소는 헛개나무 추출물이 국소적 안면 통증조절에 가능성이 있음을 보여 주며, 염증통증 조절 인자인 p38 MAPK와 항산화 인자인 iNOS, Nrf2가 감소한 것으로 보아 헛개나무 추출물이 염증성 통증환자의 통증조절 대안물질로의 가능성이 있을 것이라 생각된다.

References

- [1] H. Y. Lee, H. S. Kim, Y. S. Park, "Hovenodulinol, an active compound extracted from *Hovenia dulcis* Thunb., a

- process for preparing the same, and an alcohol decomposing agent or an agent for alleviating lingering intoxication containing the same”, Korean patent WO/2002/024678 A1
- [2] J. Xiang, W. Zhu, Z. Li, S. Ling, “Effect of juice and fermented vinegar from *Hovenia dulcis* peduncles on chronically alcohol-induced liver damage in mice”, *Food Funct*, 3(6), 628-34, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/c2fo10266h>
- [3] Y. Ji, S. Chen, K. Zhang, W. Wang, “Effect of *Hovenia dulcis* Thunb. on blood sugar and hepatic glycogen in diabetic mice”, *Zhong Yao Cai*, 25, 190-191, 2001.
- [4] A. P. Gadelha, F. Vidal, T. M. Castro, C. S. Lopes, N. Albarello, M. G. Coelho, S. F. Figueiredo, L. H. Monteiro-Leal, “Susceptibility of *Giardia lamblia* to *Hovenia dulcis* extracts”, *Parasitol Res*, 97, 399-407, 2005.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-005-1476-6>
- [5] J. Y. Cho, J. H. Moon, K. H. Park, “Isolation and identification of 3-methoxy-4-hydroxybenzoic acid and 3-methoxy-4-hydroxycinnamic acid from hot water extracts of *Hovenia dulcis* THUNB. and confirmation of their antioxidative and antimicrobial activity”, *Korean J Food Sci Technol*, 32, 1403-1408, 2000.
- [6] P. H. Cha, W. j. Shin, M. Zahoor, H. Y. Kim, D. S. Min, K. Y. Choi, “*Hovenia dulcis* Thunb Extract and Its Ingredient Methyl Vanillate Activate Wnt/ β -Catenin Pathway and Increase Bone Mass in Growing or Ovariectomized Mice”, *PLoS One*, 9(1), e85546, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0085546>
- [7] U. S. Na, S. Y. Yoon, J. B. Kim, D. S. Na, M. S. Dong, M. Y. Lee, C. Y. Hong, “Anti-fatigue activity of *Hovenia dulcis* on a swimming mouse model through the inhibition of stress hormone expression and antioxidation”, *Am J Chin Med*, 41(4), 945-55, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1142/S0192415X13500638>
- [8] G. Li, B. S. Min, C. Zheng, J. Lee, S. R. Oh, K. S. Ahn, H. K. Lee, “Neuroprotective and free radical scavenging activities of phenolic compounds from *Hovenia dulcis*”, *Arch Pharm Res*, 28(7), 804-9, 2005.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02977346>
- [9] J. Y. Jang, Y. W. Choi, H. N. Kim, Y. R. Kim, J. W. Hong, D. W. Bae, S. J. Park, H. K. Shin, B. T. Choi, “Neuroprotective Effects of a Novel Single Compound 1-Methoxyoctadecan-1-ol Isolated from *Uncaria sinensis* in Primary Cortical Neurons and a Photothrombotic Ischemia Model”, *PLoS One*, 9(1), 85322, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0085322>
- [10] A. Krzyzanowska, C. Avendano, “Behavioral testing in rodent models of orofacial neuropathic and inflammatory pain” *Brain and Behavior*, 2(5), 678-697, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.85>
- [11] J. H. Kim, Y. M. Seo, J. H. Kim, J. H. Hyun, S. K. Lee, C. H. Kim, M. J. Kang, T. W. Jeon, S. H. Yoon, T. C. Jeong, “Protective Effects of the Water Extracts of *Hovenia dulcis* Thunb Against Ethanol-Induced Toxicity in Primary Cultured Rat Hepatocytes”, *Yarhar Hoeji*, 52(1), 56-61, 2008.
- [12] P. H. Cha, W. Shin, M. Zahoor, H. Y. Kim, do. S. Min, K. Y. Choi, “*Hovenia dulcis* Thunb extract and its ingredient methyl vanillate activate Wnt/ β -catenin pathway and increase bone mass in growing or ovariectomized mice”, *PLoS One*, 22, 9(1), 85546, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0085546>
- [13] T. ZARUBIN1, J. HAN, “Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway”, *Cell Research*, 15, 11 - 18, 2005.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.cr.7290257>
- [14] C. Zhou, X. Shi, H. Huang, Y. Zhu, Y. Wu, “Montelukast Attenuates Neuropathic Pain Through Inhibiting p38 Mitogen-Activated Protein Kinase and Nuclear Factor-Kappa B in a Rat Model of Chronic Constriction Injury”, *Anesth Analg*, 118(5), 1090-6, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.000000000000174>
- [15] F. Aktan, “iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation”, *Life Sciences*, 75(6), 639 - 653, 2004.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2003.10.042>
- [16] J. W. Kaspar, S. K. Niture, A.K. Jaiswal, “Nrf2/INrf2 (Keap1) Signaling in Oxidative Stress”, *Free Radic Biol Med*, 47(9), 1304-9, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.035>

이 준 선(Jun-Seon Lee)

[준회원]



• 2014년 3월 : 동의대학교 보건과학 대학원 임상병리학과 석사과정 중.

<관심분야>
혈액생리학

이 민 경(Min-Kyung Lee)

[정회원]



- 2007년 2월 : 경북대학교 치의학전문대학원 치의학과 (치의학석사)
- 2011년 2월 : 경북대학교 치의학전문대학원 치의학과 (치의학박사)
- 2012년 3월 ~ 현재 : 동의대학교 치위생학과 조교수

<관심분야>
구강생물학

현 경 예(Kyung-Yae Hyun)

[정회원]



- 2006년 8월 : 부산가톨릭대학교 보건과학대학원 임상병리학과 (임상병리학 석사)
- 2011년 2월 : 인제대학교 식의학대학원 임상병리학과 (임상병리학 박사)
- 2010년 3월 ~ 현재 : 동의대학교 임상병리학과 조교수

<관심분야>
혈액생리학

김 윤 경(Yun-Kyung Kim)

[정회원]



- 2013년 3월 ~ 현재 : 동의대학교 일반대학원 보건과학과 (석사과정)

<관심분야>
구강생물학

김 기 은(Ki-Eun Kim)

[준회원]



- 2014년 3월 ~ 현재 : 동의대학교 보건과학대학 임상병리학과 석사재학중

<관심분야>
혈액생리학