

투고일 : 2012. 8. 4

심사일 : 2012. 8. 8

게재확정일 : 2012. 8. 9

치아우식증의 새로운 생체지표: nitric oxide와 glutathione

서울대학교 치의학대학원 예방치학교실¹⁾, 부산대학교 치의학전문대학원 예방치과학교실²⁾한 동 헌¹⁾, 김 민 지²⁾, 전 은 주²⁾, 김 진 범²⁾

ABSTRACT

New biomarkers of dental caries: nitric oxide and glutathione

Department of Preventive and Social Dentistry, School of Dentistry, Seoul National University¹⁾,
Department of Preventive and Community Dentistry, School of Dentistry, Pusan National University²⁾

Dong-Hun Han, DDS, MSD, Ph.D¹⁾, Min-Ji Kim²⁾, RDH, MSD,
Eun-Joo Jun²⁾, BS, MSD, Jin-Bom Kim²⁾, DDS, MSD, Ph.D,

Dental caries is multifactorial local disease which involves destruction of the hard tissues of the teeth by metabolites produced by microorganisms. Recently, there has been growing interest in the role of nitric oxide (NO) and glutathione (GSH) in caries incidence. The aim of the study was to survey the studies reported the association among salivary NO, GSH and dental caries. Three studies reported the association between NO and dental caries. However, the results were contradictory. Only one study showed negative association between GSH and dental caries. In Korea, NO showed negative association with Lactobacilli and GSH showed positive association with dental caries. These observations suggest the possibility that NO and GSH could be new biomarkers for dental caries. However, further study should be needed.

Key words : nitric oxide, glutathione, dental caries

I. 서론

2008년 우리나라 국민이 건강보험으로 진료를 받은 10대 질환 중에 치수 및 치근단 주위 조직 질환은 1위, 치아우식증은 8위를 차지하였다¹⁾. 치아우식증은 어린이 및 청소년에게 빈발하는 질환중의 하나이며, 세균의 감염에 의한 만성적인 치과질환의 하나로서 다양한 세균의 상호작용, 구강내 타액의 여러 가지 항균 성분, 구강위생 등의 요소들이 복합적으로 영향을 미치고 있다. 따라서 치아우식증과 관련된 다양한 요소

의 비교평가가 이루어질 때 어린이나 청소년에서 효율적인 연구가 이루어질 수 있다. 치아우식증의 주요 세균으로 알려진 무탄스 연쇄상구균(streptococcus mutans)은 글루칸이라는 세포외 다당류를 형성함으로써 치면의 세균부착과 치태형성에 관여하며, 탄소 화물을 발효시켜 생성한 유산에 의해 치아를 탈회시키며 강한 내산성을 가지고 있다^{2, 3)}. 또한 구강내에 존재하는 유산간균(Lactobacillus)은 진행된 치아우식와 동에서 많이 발견되며 우식활성과 연관이 있는 균으로 알려져 있다⁴⁾.

최근, 구강병에 저항하는 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)과 항산화효소의 역할에 대한 흥미가 증가되고 있는데, 활성산소종에서 nitric oxide(NO), 항산화물질로는 glutathione(GSH)의 생체 내 역할들이 밝혀지면서 2000년대 이후 이들의 치아우식증 및 우식원인균에 대한 역할이 새롭게 인식되고 있다.

그러나 NO와 치아우식증의 관계에 대해 보고된 연구는 전 세계적으로 3편뿐이며, 그 결과도 서로 상반된 결과를 보이고 있다⁵⁻⁷⁾. GSH와 치아우식증의 관계는 현재까지 영어권에서 1편⁸⁾ 보고되었을 뿐이다. 더구나 대부분의 연구들이 30~40명 미만의 참여자를 대상으로 이루어진 연구로 연구결과의 일반화에 문제점이 있었다.

이 연구의 목적은 지금까지 연구되어온 NO, GSH의 치아우식증 및 우식원인균과의 관계를 살펴보고 최근 국내에서 발표된 학위논문⁹⁾ 결과와 비교하여 이후 치아우식증의 새로운 생체지표 가능성을 탐구하는데 있다.

II. 연구방법

NO, GSH의 치아우식증 및 우식원인균과의 관계를 파악하기 위해 문헌조사를 실시하였다. 문헌조사

는 Pubmed를 이용하였고 국내 발표된 학위논문을 조사하였다.

III. 연구성적

NO와 치아우식증의 관계에 대한 연구는 3편⁵⁻⁷⁾으로 Doel 등⁵⁾이 2004년에 발표한 결과는 타액 내 nitrate 농도가 높을수록 치아우식증이 감소하였으며 Bayindir 등⁶⁾은 2005년에 우식경험연구치수가 증가할수록 타액 및 치면세균막 내 NO 농도 역시 증가한다고 보고하였다. Hegde 등⁷⁾은 2008년에 어린이의 다발성 우식증과 영유아 타액 내 NO 농도를 비교 평가한 결과에서 우식증이 없는 아동보다 있는 아동에서 NO의 양이 많았다고 보고하였다. 김⁹⁾의 2011년 학위논문에서 타액 내 NO 농도는 치아우식증과는 연관성이 없었지만 Lactobacillus의 수와는 음의 연관성을 보였다(표 1).

GSH와 치아우식증의 관계에 대한 연구는 Oztürk 등⁸⁾이 2008년에 발표하였으며 그 결과는 타액의 GSH는 우식증이 없는 군이 우식증이 있는 군보다 많았으며 GSH는 우식경험연구치면치수와 음의 상관관계를 보였다. 김⁹⁾의 2011년 학위논문에서 타액 내 GSH 농도는 치아우식증과 S. mutans와 Lactobacillus와 양의 상관관계를 보였으며, 우식영

표 1. NO와 치아우식증에 관한 연구

연도	저자(국가)	연구설계	대상자	연구결과
2004	Doel 등(영국)	단면조사	어린이 209명 (남자 106, 여자 103)	타액 내 nitrate 농도 높은 군이 우식경험 낮음.
2005	Bayindir 등(터키)	단면조사	18~24세 22명 (남자 10, 여자 12)	우식경험연구치수 높은 군이 타액 및 치면세균막 내 NO 농도 높음. 모든 군에서 치면세균막 NO농도가 타액 NO 농도보다 높음.
2008	Hegde 등(인도)	단면조사	71개월 이하 유아 60명과 6~12세 어린이 60명	71개월 이하의 조기유아우식증군과 6~12세의 우식증군에서 타액 내 NO 농도가 대조군에 비해 낮음.
2011	김민지(한국)	단면조사	6~14세 어린이 257명 (남자 122, 여자 135)	타액 내 NO 농도는 우식증과 관련 없음.

임상가를 위한 특집 3

표 2. GSH와 치아우식증에 관한 연구

연도	저자(국가)	연구설계	대상자	연구결과
2008	Oztürk 등(터키)	단면조사	19~25세 남자 37명	우식경험군에서 타액 내 GSH 농도 낮고 우식경험연구치면수와 GSH는 음의 상관관계 보임.
2011	김민지	단면조사	6~14세 어린이 257명 (남자 122, 여자 135)	타액 내 GSH 농도는 치아우식증과 S. mutans와 Lactobacillus와 양의 상관관계를 보였으며, 우식연구치면수와 GSH는 유의한 선형상관관계를 보임.

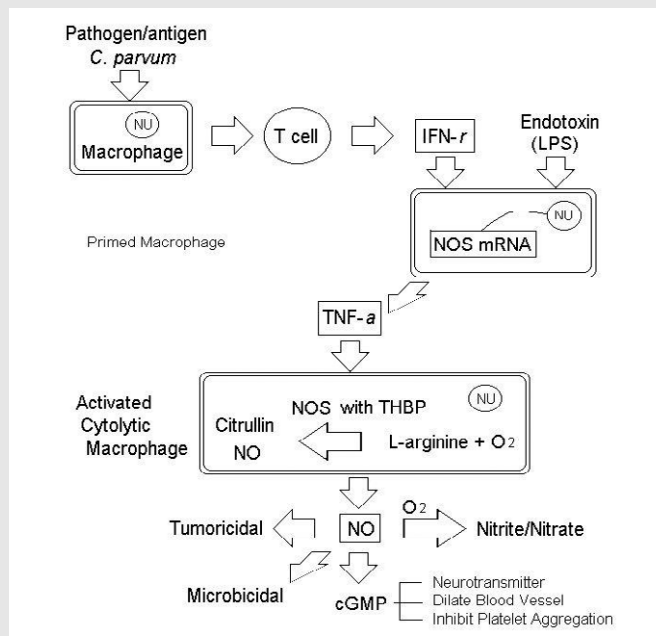


그림 1. Schematic model of iNOS induction in murine macrophages by T cell lymphokine, IFN- γ , and bacterial cell wall product(LPS). NU, nucleus; IFN- γ , interferon gamma; LPS, lipopolysaccharide; NOS, nitric oxide synthase; TNF- α , tumor necrosis factor-alpha; NO, nitric oxide; THBP, tetrahydroblop -terin; cGMP, cyclic guanosine monophosphate

구치면수와 GSH는 유의한 선형상관관계를 보였다 (표 2).

IV. 총괄 및 고안

1. NO

1980년 Furchgott와 Zawadzki는 혈관 내피 세포에서 유리되어 인접한 평활근 세포를 이완시키는 아

주 불안정한 확산 인자를 보고하였으며¹⁰⁾, acetylcholine 같은 물질의 자극에 의하여 내피 세포에서 분비되고 동맥의 이완에 필수적인 역할을 하는 이 인자를 endothelium-derived relaxing factor (EDRF)라고 불렀다¹¹⁾. 1985년 hemoglobin과 superoxide anion(O₂⁻) 같은 EDRF의 강력한 제거 물질들이 발견되었고¹²⁾, Ignaro 등¹³⁾은 NO가 수용성 guanylate cyclase를 활성화시켜 세포내 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)의

증가를 유도하고 혈관 평활근 세포를 이완시키는 신호 분자라고 하였으며, 1988년에 비로소 EDRF는 NO라는 사실이 확인되었다⁴⁾.

1981년 이전까지 NO의 생성은 특정한 세균의 질소화 과정에서 발생하는 것으로 생각되었으나, Green 등¹⁵⁾은 설치류의 체내에서 많은 nitrate가 합성된다고 하였으며, 1985년 Stuehr과 Marletta는 세균의 endotoxin을 마우스 복강에 주입하면 대식 세포에서 nitrite와 nitrate가 다량으로 분비되고 L-arginine을 기질로 이 물질들이 생성된다고 하였다⁶⁾.

Hibbs 등¹⁷⁾은 대식 세포에서 NO₂⁻와 NO₃⁻ 합성이 L-arginine을 기질로 생성되며, Leaf 등¹⁸⁾은 포유류 동물의 대사 과정 중에 질소 산화물이 생성되고 특히 염증 발생 시에 nitrate의 생성이 급격히 증가됨을 보고 하였으며, Moncada 등¹⁹⁾은 NO가 L-arginine의 guanidino nitrogen으로부터 nitric

oxide synthase(NOS)에 의하여 생성된다는 사실을 밝혔다.

L-arginine으로 부터 NO를 합성하는 NOS는 크게 두 가지로 분류되며 이들을 constitutive NOS(cNOS)와 inducible NOS(iNOS)라고 한다. cNOS는 내피 세포^{13, 20)}, 신경 세포^{21, 22)}, 또는 심근 세포²³⁾와 같은 세포 내에 상존 하며 칼슘에 의하여 활성화되어 소량의 NO를 계속 생성할 수 있다. 반면 iNOS는 간 세포^{24, 25)}, 혈관 평활근 세포^{26, 27)}, 섬유아 세포²⁸⁾ 또는 마우스의 대식 세포^{16, 29)}와 같은 세포들에서 면역학적 자극이나 염증성 자극에 의하여 합성되고 이들 세포에서는 다량의 NO를 생성한다(그림 1). 한편 cNOS는 신경계에 존재하는 neuronal cNOS(ncNOS)와 혈관계에 존재하는 endothelial cNOS(ecNOS)로 구분되며 이들은 칼슘에 비 의존적인 iNOS와 달리 칼슘에 의존적이다(그림 2).

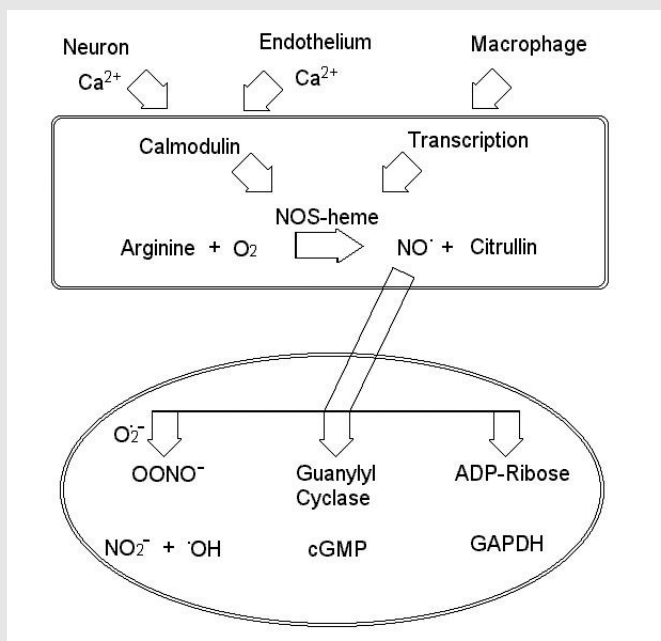


그림 2. NO synthesis and mechanisms of action as an intercellular messenger in neurons, blood vessels, and macrophages. NOS, NO synthase; GAPDH, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; cGMP, cyclic GMP.

NO는 대부분의 포유류 동물의 세포내에서 생성되고 신경계에서는 화학적 신호 전달 물질로서, 혈관계에서는 혈압 조절과 혈소판의 응집 및 호중성구의 집합 작용을³⁰⁾, 골격근에서는 대사와 근 수축 조절 등 생리학적으로 중요한 역할을 하고³¹⁾, 표적 세포 및 숙주 세포에 여러 가지 생리학적이거나 대사적인 변화를 유도한다¹⁷⁾.

NO의 생리학적인 역할은 혈관 반응에서 활발히 연구되었으며^{26, 27)}, 최근에는 NO가 신경계의 생리학적인 전달자로서 뿐만 아니라³²⁾, 염증 반응³³⁾, 면역계 및 세포 독성³⁴⁾의 중요한 조절 물질로 알려지고 있다. 또한 NO는 패혈증성 쇼크, 고혈압, 발작 및 신경 퇴행성 질환 등에서도 많이 발견된다³⁵⁾. 한편, 면역 세포에서 iNOS에 의해 생성된 NO는 다량으로 외부의 자극에 의해 유전자 수준에서 발현되고 주로 침입한 미생물이나 종양 세포에 대해 독성을 갖는 방어 물질로서 작용하는 것으로 알려져 있다³⁶⁾. 따라서 NO는 기생충, 박테리아 그리고 바이러스 같은 미생물들의 침입에 대해서 최초 방어선의 역할을 할 가능성이 있다³⁷⁾.

치주질환의 병태생리에서 보고된 NO의 역할은 Chen 등³⁸⁾이 타액 내 NO 수준이 치주병과 관련이 있다고 보고했고, Matejka 등³⁹⁾은 치주병을 가진 환자의 염증 치은조직에서 NO의 전구물질인 L-arginine과 L-citrulline이 건강한 조직과 비교했을 때 증가됨을 보고하였다. 또한 Lappin 등⁴⁰⁾은 iNOS 단백질 수준이 염증이 있는 치주조직에서 의미 있는 증가를 보였다고 보고하였다.

NO에 대한 국내 연구에서는 NO의 이중적인 성질 즉 치면세균막 내 박테리아를 감소시키거나 숙주에서 면역반응으로서 역할을 하지만 세포독성과 조직 손상의 능력이 있으므로 숙주에 좋지 않은 결과를 유도한다고 노화에도 영향을 미친다고 하였지만 치주조직 세포의 기능적인 변화에 관한 사실은 많이 알려져 있지 않다고 하였다⁴¹⁾. 한편 치아우식증과 NO의 관련성에 대해서도 외국의 연구결과⁵⁻⁷⁾와 국내의 연구결과⁹⁾가 서로 상반된 결과를 보이고 있다.

2. GSH

Glutathione(GSH)은 Glutathione sulfhydryl의 일반 명칭으로 글라이신, 글루타메이트, 시스테인 등 3종류의 아미노산이 결합되어 생성된 단백질이다. 이 가운데 시스테인은 유황(-sulfur)을 가진 아미노산으로 파괴되기 쉽고 가장 결핍이 많아 GSH를 형성하는데 중요한 역할을 한다. GSH는 강력한 항산화 역할 때문에 Master Antioxidant로 알려져 있으며 다른 항산화제의 조절자(regulator)로 기능한다. GSH가 결핍되면 비타민 C나 E의 항산화 기능을 유지할 수 없다⁴²⁾.

oxidized glutathione은 glutathione reductase에 의해 환원 가능하며 세포 내 reduced glutathione과 oxidized glutathione의 비는 세포독성의 지표로 사용된다⁴³⁾. 국내에서 치주질환에 대한 glutathione peroxidase에 대한 연구결과는 치주질환의 병인발생에 있어서, 질환에 이환된 환자의 말초혈액내 다형핵 백혈구에서 반응성 산소유리기가 증가되어 이 유리기로 인하여 치주조직이 파괴될 수 있고, 치주질환과 항산화효소간에 밀접한 관계가 있다는 연구를 토대로 치주질환 환자의 말초혈액내 혈장과 적혈구에서 과산화수소를 소거할 수 있는 항산화효소인 glutathione peroxidase(GSH-PX)와 catalase의 활성변화를 살펴보았는데, 이상의 제한된 실험내에서의 결과를 볼 때 치주질환자의 말초혈액내 glutathione peroxidase와 catalase의 활성변화가 치주조직의 염증상태와 관련이 있음을 시사하였다⁴⁴⁾. 한편, 외국의 연구결과⁸⁾와 국내 연구결과⁹⁾는 서로 반대의 결과를 보여주고 있다.

V. 결론

최근 구강병에 저항하는 NO와 glutathione의 역할에 대한 연구가 조금씩 되고 있지만 타액 내 NO와 glutathione 양의 증가와 감소의 원인과 역할은 여전히

히 불분명하다. 그러므로 NO와 glutathione이 치아우식증에 미치는 영향에 관한 기전이 규명되어야 하며, 활성산소종과 항산화효소가 치아우식증에 미치는 영향

에 대한 연구가 이루어지면 새로운 치아우식증의 생체지표로서의 가능성을 발굴할 수 있으리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. 국민건강보험심사평가원. 2009년 건강보험 심사통계지표: 27. 질병소분류별 다발생순위별 요양급여 실적; 외래. 2009:72-73.
2. Hamada S, Slade HD. Biology, immunology and cariogenicity of *Streptococcus mutans*. *Microbiol Rev* 1980; 44:331-384.
3. Tanzer JM. Microbiology of dental caries. *Contemporary oral microbiology and immunology*, St. Louis: Mosby 1992:377-424.
4. Crossner GC. Salivary *Lactobacillus* counts in the prediction of caries activity. *Community Dent Oral Epidemiol* 1981; 9:182-190.
5. Doel JJ, Hector MP, Amirtham CV, Al-Anzan LA, Benjamin N, Allaker RP. Protective effect of salivary nitrate and microbial nitrate reductase activity against caries. *Eur J Oral Sci* 2004; 112:424-428.
6. Bayindir YZ, Polat MF, Seven N. Nitric oxide concentrations in saliva and dental plaque in relation to caries experience and oral hygiene. *Caries Res* 2005; 39:130-133.
7. Hegde AM, Neekhra V, Shetty S. Evaluation of levels of nitric oxide in saliva of children with rampant caries and early childhood caries: a comparative study. *J Clin Pediatr Dent* 2008; 32:283-286.
8. Oztürk LK, Furuncuoğlu H, Atala MH, Uluköyü O, Akyüz S, Yarat A. Association between dental-oral health in young adults and salivary glutathione, lipid peroxidation and sialic acid levels and carbonic anhydrase activity. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41:956-959.
9. 김민지. 한국 일부지역 아동에서 nitric oxide 및 glutathione과 치아우식증의 연관성. 부산대학교 대학원. 치의학석사 학위논문. 2011.
10. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-376.
11. Furchgott RF, Cherry PD, Zawadzki JV, Jothianandan D. Endothelial cells as mediators of vasodilation of arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6 Suppl 2:S336-343.
12. Martin W, Villani GM, Jothianandan D, Furchgott RF. Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 232:708-716.
13. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:9265-9269.
14. Furchgott RF. An historical survey and prospects of research on EDRF. *Nihon Heikatsukin Gakkai Zasshi* 1987; 23:435-440.
15. Green LC, Tannenbaum SR, Goldman P. Nitrate synthesis in the germfree and conventional rat. *Science* 1981; 212:56-58.
16. Stuehr DJ, Marletta MA. Mammalian nitrate biosynthesis: mouse macrophages produce nitrite and nitrate in response to *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:7738-7742.
17. Hibbs JB Jr, Taintor RR, Vavrin Z. Macrophage cytotoxicity: role for L-arginine deiminase and imino nitrogen oxidation to nitrite. *Science* 1987; 235:473-476.
18. Leaf CD, Wishnok JS, Hurley JP, Rosenblad WD, Fox JG, Tannenbaum SR. Nitrate biosynthesis in rats, ferrets and humans. Precursor studies with L-arginine. *Carcinogenesis* 1990; 11:855-858.

참 고 문 헌

19. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. The biological significance of nitric oxide formation from L-arginine. *Biochem Soc Trans* 1989; 17:642-644.
20. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-526.
21. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 1988; 336:385-388.
22. Bredt DS, Snyder SH. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:682-685.
23. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992; 257:387-389.
24. Curran RD, Billiar TR, Stuehr DJ, Hofmann K, Simmons RL. Hepatocytes produce nitrogen oxides from L-arginine in response to inflammatory products of Kupffer cells. *J Exp Med* 1989; 170:1769-1774.
25. Curran RD, Billiar TR, Stuehr DJ, Ochoa JB, Harbrecht BG, Flint SG, Simmons RL. Multiple cytokines are required to induce hepatocyte nitric oxide production and inhibit total protein synthesis. *Ann Surg* 1990; 212:462-469.
26. Busse R, Mülsch A. Induction of nitric oxide synthase by cytokines in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 1990; 275:87-90.
27. Nakayama DK, Geller DA, Lowenstein CJ, Chern HD, Davies P, Pitt BR et al. Cytokines and lipopolysaccharide induce nitric oxide synthase in cultured rat pulmonary artery smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1992 Nov;7(5):471-476.
28. Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Wachter H. Tetrahydrobiopterin-dependent formation of nitrite and nitrate in murine fibroblasts. *J Exp Med* 1990; 172:1599-1607.
29. Adams LB, Hibbs JB Jr, Taintor RR, Krahenbuhl JL. Microbiostatic effect of murine-activated macrophages for *Toxoplasma gondii*. Role for synthesis of inorganic nitrogen oxides from L-arginine. *J Immunol* 1990; 144:2725-2729.
30. Ou J, Carlos TM, Watkins SC, Saavedra JE, Keefer LK, Kim YM, Harbrecht BG, Billiar TR. Differential effects of nonselective nitric oxide synthase (NOS) and selective inducible NOS inhibition on hepatic necrosis, apoptosis, ICAM-1 expression, and neutrophil accumulation during endotoxemia. *Nitric Oxide* 1997; 1:404-416.
31. Kobzik L, Reid MB, Bredt DS, Stamler JS. Nitric oxide in skeletal muscle. *Nature* 1994; 372:546-548.
32. Gally JA, Montague PR, Reeke GN Jr, Edelman GM. The NO hypothesis: possible effects of a short-lived, rapidly diffusible signal in the development and function of the nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:3547-3551.
33. Nozaki Y, Hasegawa Y, Takeuchi A, Fan ZH, Isobe KI, Nakashima I, Shimokata K. Nitric oxide as an inflammatory mediator of radiation pneumonitis in rats. *Am J Physiol* 1997; 272:L651-658.
34. Ioannidis I, de Groot H. Cytotoxicity of nitric oxide in Fu5 rat hepatoma cells: evidence for co-operative action with hydrogen peroxide. *Biochem J* 1993; 296:341-345.
35. Luss H, Nussler NC, Beger HG, Nussler AK. Expression and Detection of Inducible Nitric Oxide Synthase in Experimental Models of Inflammation. *Methods*. 1996 Aug;10(1):51-60.
36. Hierholzer C, Harbrecht B, Menezes JM, Kane J, MacMicking J, Nathan CF et al. Essential role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after hemorrhagic shock. *J Exp Med* 1998; 187:917-928.
37. Nathan, C. Perspectives series. nitric oxide and nitric oxide synthases. Inducible nitric oxide synthase: What difference does it make? *J Clin Invest* 1997; 100:2417-2423.
38. Chen C, Sun W. The investigation on nitric oxide levels in saliva and their relationship with the severity of periodontitis. *Hua Xi Koi 卍물 Yi Xue Za Zhi* 1999; 17:140-142.
39. Matejka M, Partyka L, Ulm C, Solar P, Sinzinger H. Nitric oxide synthesis is increased in periodontal disease. *J Periodontal Res* 1998; 33:517-518.

참 고 문 헌

40. Lappin KF, Kheldsen M, Sander L. Inducible nitric oxide synthase expression in periodontitis. *J Periodontal Res* 2000; 35:369-373.
41. 이규현. 글루타티온 합성 억제에 의한 MRC5 세포의 노화. 전남대학교 대학원. 의학 석사학위 논문. 2003.
42. Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, De Tata V, Casini, AF. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol* 2003; 66:1499-1503.
43. Pastore A, Piemonte F, Locatelli M, Russo AL, Gaeta LM, Tozzi G et al. Determination of blood total, reduced, and oxidized glutathione in pediatric subjects. *Clin Chem* 2003; 47:1467-1469.
44. 김병옥, 김찬진, 한경윤. 치주질환 환자의 말초혈액내 glutathione peroxidase와 catalase의 활성변화에 관한 연구. *대한치주과학회지* 1995; 25:529-538.