

단국화로부터 분리한 Apigenin-7-O-β-D-Glucuronide의 항궤양 효과

이경호* · 윤원호¹ · 조좌형²

코오롱중앙기술원, ¹국립익산대학 식품공업과, ²서일대학 식품가공과

Anti-Ulcer Effect of Apigenin-7-O-β-D-Glucuronide Isolated from *Chrysanthemum morifolium* Ramataelle

Keyong Ho Lee*, Won Ho Yoon¹, and Choa Hyung Cho²

Kolon Central Research Park, Yongin-city 449-797 Korea

¹Department of Food Science & Technology Seoil College, Seoul 131-702, Korea

²Department of Food Engeneering Iksan National College, Iksan 570-752, Korea

Abstract – A known flavonoid compound, apigenin-7-O-β-D-glucuronide, was isolated from the flowers of *Chrysanthemum morifolium*. Isolated compound, apigenin-7-O-β-D-glucuronide showed strong anti-ulceric activity in rats.

Key words – *Chrysanthemum morifolium*, Apigenin-7-O-β-D-glucuronide, Anti-ulcer

식도와 십이지장 사이에 있는 위는 식도를 통하여 들어온 음식을 저장하고 소화가 잘 되도록 잘게 부수며, 십이지장으로 음식을 보내는 것을 조절하여 소화효소의 분비와 조화를 이루도록 하는 소화기관이다. 사람의 위장관계 기능에 악영향을 줄 수 있는 요인으로는 크게 유전적, 생리학적, 환경적 및 정신적 요인으로 볼 수 있으며 이러한 복합적인 요인에 의한 질환으로는 위염 및 위궤양, 십이지장궤양을 통칭하는 소화성 궤양이 있다. 위염은 위점막의 손상과 염증을 나타내는 것이며, 위궤양과 십이지장궤양을 통칭하여 소화성궤양이라고 한다. 이러한 위염 및 소화성 궤양은 공격인자라 불리는 위산, 소염제 및 세균감염과 방어인자인 점액, 세포재생 및 알칼리분비 등의 불균형으로 발생한다고 알려져 있다.

위염 및 소화성궤양의 치료방법은 위산을 중화시키는 제산제(antacid), 산분비 억제효과를 갖는 히스타민 길항제(histamine antagonist), 프로톤펌프저해제(proton pump inhibitor), 콜린 억제제 및 위점막보호제 등이 주를 이루고 있으며, 최근에는 *Helicobacter pylori* 억제를 위한 다양한 항생제 등이 쓰인다. 이러한 약물의 종류로는 히스타민 수용기 차단 분비 억제제인 cimetidine과 이들 유도체인 ranitidine, famotidine, roaxtidine 등이 있고, 비교적 최근에 개발된 프로톤펌프 저해제인 omeprazole이 있다.¹⁴⁾ 이들 약

물의 문제점은 설사, 발열, 두통, 알러지 반응 및 약물사용 중지 시 재발율이 높다는 단점을 가지고 있다.⁵⁾ 따라서 보다 안전하고 효능있는 천연물로 부터의 약물개발이 필요하고 있다. 현재 국내에서 천연물로부터 개발된 제품으로는 애엽으로 부터 개발한 스티렌(Stillen)이 있다.⁶⁾ 애엽에 함유되어 있는 플라보노이드 중 eupatilin의 항궤양 효과를 주요 성분으로 한 약물이다.

천연물 중 이러한 약효가 있다고 보고된 약초로는 익지인(*Alpinia oxyphylla*),⁷⁾ 황기(*Astragalus membranaceus*),⁸⁾ 육계(*Cinnamomum loureirii*),⁹⁾ 사인(*Amomum villosum*)¹⁰⁾ 등이 있다. 이와 같이 생약으로 부터의 약물의 개발은 국민 건강에 이바지 할 수 있으며 자원의 활용 및 보호라는 측면에서 많은 이점을 보유하고 있다.

본 연구에서 사용한 국화과 식물인 단국화(*Chrysanthemum morifolium*)는 성질이 평(平)하고 맛이 달며 독이 없어 장위를 편안하게 하고 5맥을 좋게 하며 팔다리를 잘 놀리게 하고 풍으로 어지러운 것과 두통에 쓰인다. 또 눈의 정혈을 돕고 눈물이 나는 것을 멈추며 머리와 눈을 시원하게 하고 풍습비(風濕痺)를 치료하는 약초로 알려져 있다.¹¹⁾ 이러한 국화과 식물로 부터의 알려진 약리성분으로는 구절초(*Chrysanthemum zawadskii*)와 산국(*Chrysanthemum boreale*)으로 부터의 sesquiterpene lactone류, 단국화(*Chrysanthemum morifolium*)로 부터의 luteolin 및 luteolin-7-β-D-glucoside류, apigenin-7-O-β-D-glucuronide류 등이 있

*교신저자(E-mail) : keyho625@hotmail.com
(FAX) : 031-280-8999

으며, 생리활성으로는 세포독성, anti-HIV, 항염증 효과가 있는 것으로 알려져 있다.¹²⁻¹⁷⁾

본 연구에서는 단국화로부터 apigenin-7-O-β-D-glucuronide를 분리하여 이 물질에 대한 항궤양 효과를 검색하였다.

실험재료 및 방법

실험재료 - 단국화는 경동시장에서 구입하였고, 표품은 코오롱중앙기술원에 보관 중이다.

추출 및 분리 - 단국화 잎 1 kg에 3배 용량의 70% methanol을 가하고 60°C에서 4시간 동안 2회 환류 추출하여 얻은 추출액을 감압농축하여 80 g의 농축액을 얻은 후, 이 얻어진 농축액을 물에 녹여 가용성분을 chloroform으로 탈지 하였다. 탈지한 분획을 Amberite XAD-2에 흡착시킨 후, 30% methanol로 용출하여 20 mg의 미황색의 apigenin-7-O-β-D-glucuronide을 분리하였다.

Apigenin-7-O-β-D-glucuronide - mp 216°C; FAB-MS m/z 445[M-H]⁻, 269[M-(GlcUA H)]⁻; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.94 (2H, d, *J*=8.7 Hz, H-2',6'), 6.94 (2H, d, *J*=8.7 Hz, H-3',5'), 6.85 (1H, d, *J*=1.6 Hz, H-8), 6.84 (1H, s, H-3), 6.45 (1H, d, *J*=1.6 Hz, H-6), 5.3 (1H, d, *J*=6.6 Hz, GluUA anomeric H); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 164.7 (C-2), 103.4 (C-3), 182.5 (C-4), 161.5 (C-5), 99.5 (C-6), 162.9 (C-7), 85 (C-8), 157.3 (C-9), 105.7 (C-10), 121.3 (C-1'), 128.9 (C-2'), 116.4 (C-3'), 161.7 (C-4'), 116.3 (C-3''), 128.9 (C-6'), 99.6 (GluUA, C-1), 72.9 (GluUA, C-2), 75.8 (GluUA, C-3), 71.4 (GluUA, C-4), 75.6 (GluUA, C-5), 170.5 (GluUA, C-6).

실험동물 - 한림실험동물(주)에서 구입한 Sprague-Dawley (체중 200~250 g, 수컷) 흰쥐를 사용하였으며, 사육온도는 22±2°C, 습도 50%, 조명 명암은 12시간씩으로 조절하였고, 고형사료(삼양사료) 및 물을 공급하였다.

HCl-Ethanol 위손상 효과 - 흰쥐를 24시간 절식시켜 Mizui 등¹⁸⁾의 방법에 따라서 실험을 하였다. 즉, 절식시킨 동물에 60% ethanol(150 mM HCl 함유)을 2 ml 경구투여하고 1시간 동안 사료 및 음수를 중단한 후, 치사시켜 위를 적출하였다. 적출한 위를 3% formalin 수용액으로 10분간 고정된 다음 대만부를 절개하여 선위부에 발생한 손상의 길이(mm)를 측정하여 손상지수로 하였다. 시료는 0.5% CMC에 현탁시켜 1 mg/kg와 10 mg/kg의 농도로 60% ethanol투여 30분전에 경구투여 하였다.

Indomethacin 위손상 시험 - 흰쥐를 24시간 절식시켜 Kasuwa 등¹⁹⁾의 방법에 따라서 실험을 하였다. 즉, 절식시킨 동물에 0.5% CMC에 현탁시킨 indomethacin 50 mg/kg을 피하주사하고 5시간 후에 동물을 도살하여 위를 적출하였다. 적출한 위를 3% formalin 수용액으로 10분간 고정된 다

음 대만부를 절개하여 선위부에 발생한 손상의 길이(mm)를 측정하여 손상지수로 하였다. 시료는 indomethacin 투여 30분전에 0.5% CMC에 현탁시켜 1 mg/kg와 10 mg/kg 농도로 경구투여하였다.

Aspirin-ligation 궤양 시험 - 쥐를 24시간 절식시켜 Okabe 등²⁰⁾의 방법에 따라서 실험을 하였다. 즉, 절식시킨 동물을 ether 마취하여 유문을 결찰하고, 즉시 시료(1 mg/kg와 10 mg/kg)를 십이지장으로 주사하였다. 복부를 봉합하고 aspirin 200 mg/kg을 경구투여하고 10시간 후에 위를 적출하여 3% formalin 수용액으로 고정된 다음 대만부를 절개하여 선위부에 발생한 궤양의 면적(mm²)을 측정하였다.

유문결찰 궤양 시험 - 흰쥐를 24시간 절식시켜 Shay 등²¹⁾의 방법에 따라서 실험을 하였다. 즉, 절식시킨 동물을 ether 마취하여 유문을 결찰하고 복부를 다시 봉합한 후, 10시간 후에 위를 적출하고 위와 동일한 방법으로 3% formalin 수용액으로 고정된 다음 대만부를 절개하여 기저부에 생성된 궤양부위의 면적(mm²)을 측정하였다. 시료는 유문결합 직후에 십이지장 내로 주사하였다.

기초산 분비 시험 - 흰쥐를 24시간 절식시켜 Shay 등²¹⁾의 방법에 따라서 실험을 하였다. 즉, 절식시킨 동물을 ether 마취하여 유문을 결찰하고, 즉시 시료(1 mg/kg와 10 mg/kg)를 십이지장으로 주사하였다. 복부를 봉합하고 4시간 후에 동물을 도살하여 위를 적출하여 위액을 채취하였다. 채취한 위액을 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 위액량(ml), pH, 산도(μEq/L) 및 총산분비량(μEq/ml/4hr)를 측정하였다. 산도는 위액 1 ml을 0.1 N NaOH로 pH가 7.0이 되도록 autotitrator로 적정하였고, 총산분비량은 위액량에 산도를 곱하여 계산하였다.

통계처리 - 모든 실험결과는 평균±표준오차(Mean±S.E.)로 계산하였다. 각 군 간의 유의성 검정은 Student's t-test로 실시하였고, P값이 5% 미만일 경우 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

Apigenin-7-O-β-D-glucuronide 동정 - 분리한 apigenin-7-O-β-D-glucuronide에 대하여 MS, NMR 등의 분석을 하였다. MS 측정 결과, 분자량 446에 해당하는 m/z 445[M-H]⁻의 peak가 나타났고, O-glucuronide가 탈락 되었음을 알 수 있는 269[M-(GlcUA H)]⁻의 peak을 얻을 수 있었다.

¹H-NMR에서는 7-O-glucuronide의 존재에 의한 6.85 (H-8)과 6.45 ppm (H-6)에서 doublet이 관찰되었고, ¹³C-NMR에서는 glucuronide로 기인한 carbon signal이 99.6, 72.9, 75.8, 71.4, 75.6 및 170.5 ppm에서 관찰되었다. 따라서 이물질은 apigenin-7-O-β-D-glucuronide으로 동정하였으며, 이 결과는 기준에 보고된 문헌의 결과와 일치하는 것으로 나타

Table I. Effect of AG(apigenin-7-O-β-D-glucuronide) on HCl-ethanol induced gastric lesion in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	Lesion index (M±SE; mm)	Protection (%)
Control	-	90±10	-
AG	1	63±10*	30
AG	10	41±5**	54
Cimetidine	50	49±6**	55

All data are presented as Mean±S.E.

*: P<0.05, **: P<0.01

났다.²²⁾

HCl-Ethanol 위 궤양 효과 - 시료의 HCl-에탄올에 대한 위 궤양 억제효과에 대한 결과는 Table I과 같다. 대조군의 위 궤양지수(Lesion index)는 90 mm이었으며, AG 1 mg/kg 과 10 mg/kg 처리에 의한 위 궤양지수는 각각 63 mm와 41 mm이었다. 양성 대조군인 cimetidine 50 mg/kg 처리군은 49 mm의 궤양지수를 나타내었다. 양성 대조군인 cimetidine 처리군의 위 궤양 억제효과는 55%이었고, AG 처리군의 위 궤양 억제효과는 1 mg/kg에서 30%, 10 mg/kg에서 54%로 나타났으며, 시료 처리군 모두에서 유의성 있는 위 궤양 억제효과가 나타났다. Fig. 1은 위의 결과를 육안으로 관찰한

Table II. Effect of AG(apigenin-7-O-β-D-glucuronide) on indomethacin induced gastric lesion in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	Lesion index (M±SE; mm)	Protection (%)
Control	-	20±2	-
AG	1	4±1	21
AG	10	12±3*	63
Cimetidine	50	11±2*	57

All data are presented as Mean±S.E., *: P<0.05

것으로 AG의 처리 시 HCl-에탄올에 의한 궤양유발로부터 위벽보호효과가 나타났다.

Indomethacin 위 궤양 시험 - Indomethacin에 의한 위 궤양 억제효과를 에 대한 결과는 Table II와 같다. 대조군의 위 궤양지수는 20 mm이었으며, AG 1 mg/kg과 10 mg/kg 처리에 의한 위 궤양지수는 각각 4 mm와 12 mm이었다. 양성 대조군인 cimetidine 50 mg/kg 처리군은 11 mm의 궤양지수를 나타내었다. 양성 대조군인 cimetidine 처리군의 위 궤양 억제효과는 57%이었고, AG 처리군의 위 궤양 억제효과는 1 mg/kg에서 21%, 5 mg/kg에서 63%로 나타났으며, cimetidine 50 mg/kg과 AG 10 mg/kg의 처리군에서 유의성 있는 위 궤양 억제효과가 나타났다. 결과를 제시하지 않았지만 육안으

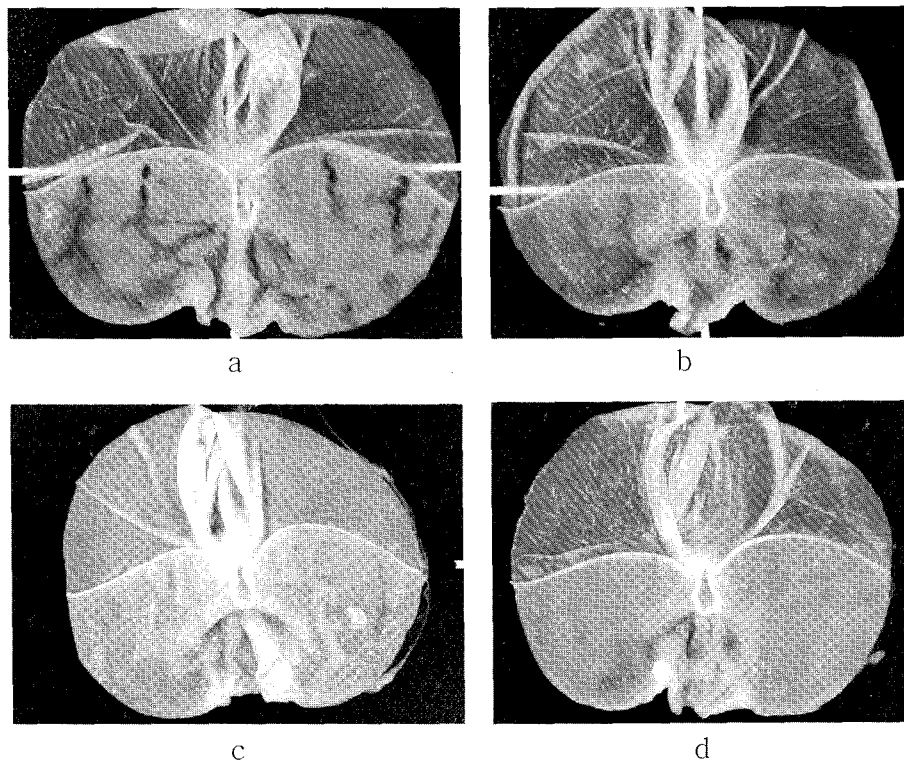


Fig. 1. The Change of HCl-ethanol induced hemorrhage and congestion by the treatment of AG(apigenin-7-O-β-D-glucuronide) on rat stomachs.

a: control, b: AG 1 mg/kg, c: AG 10 mg/kg, d: Cimetidine 50 mg/kg

Table III. Effect of AG(apigenin-7-O-β-D-glucuronide) on aspirin ligation in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	Lesion index (M±SE; mm)	Protection (%)
Control	-	14±3.4	-
AG	1	8±2	39
AG	10	4±1*	73
Cimetidine	50	5±2**	62

All data are presented as Mean±S.E.

*: P<0.05, **: P<0.01

로 관찰한 결과, AG의 처리 시 Indomethacin에 의한 궤양 유발로부터 위벽보호효과가 나타났다(Data not shown).

Aspirin-ligation 궤양 시험 - AG의 aspirin에 의한 위궤양 유발에 대한 보호효과는 Table III와 같다. AG를 1 mg/kg과 10 mg/kg으로 투여한 군에서의 위 궤양지수는 각각 8 mm와 4 mm로 나타났으며, 양성 대조군인 cimetidine 50 mg/kg에서는 5 mm의 궤양지수가 관찰되었다. 따라서 대조군 대비 궤양에 보호효과 정도는 AG 1 mg/kg과 10 mg/kg에서 각각 39%와 73%로 나타났고, cimetidine 50 mg/kg에서는 62%의 aspirin 유발에 의한 궤양에 대한 보호효과가 나타났다. 따라서 이 실험에서 AG가 cimetidine에 비하여 aspirin에 의하여 유발되는 위궤양에 대한 보호효능이 우수한 것으로 생각된다. 결과를 제시하지 않았지만 육안으로 관찰한 결과, AG의 처리 시 aspirin에 의한 궤양유발로부터 위벽보호효과가 나타났다(Data not shown).

유문결찰 궤양 시험 - 유문결찰에 의한 궤양 억제효과의 결과는 Table IV와 같다. 유문결찰에 의한 대조군의 위 궤양지수는 26 mm이었고, AG 1 mg/kg과 10 mg/kg의 투여군의 위 궤양지수는 각각 21 mm 및 10 mm이었으며, 양성대조군인 cimetidine 50 mg/kg은 14 mm이었다. 유문 결찰에 의한 약물의 위 궤양 보호효과는 AG 1 mg/kg과 10 mg/kg에서 각각 19%와 62%로 나타났으며, 유의성 검정결과 유의성이 나타났고, 비록 AG 1 mg/kg 처리군에서는 보호효과 19%로 낮게 나타났지만 유의성이 있는 것으로 나타나 농도 감소에 따른 효과가 인정되었다. 육안으로 관찰한 결과 역시, AG의 처리 시 위산에 의한 궤양유발로부터 위벽보호효

Table IV. Effect of AG(apigenin-7-O-β-D-glucuronide) on Shay ulcer in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	Lesion index (M±SE; mm)	Protection (%)
Control	-	26±3	-
AG	1	21±1*	19
AG	10	10±1*	62
Cimetidine	50	14±2**	46

All data are presented as Mean±S.E.

*: P<0.05, **: P<0.01

과가 나타났다(Data not shown).

기초산 분비 시험 - AG의 기초산 분비에 대한 영향을 실험한 결과는 Table V와 같다. AG의 십이지장 투여 시 위액 분비량에서는 대조군이 10.7 ml을 나타낸 것에 비하여 AG 10 mg/kg 투여 군에서는 4.9 ml, AG 1 mg/kg 투여 군에서는 6.4 ml로 나타났으며 양성대조군인 cimetidine 50 mg/kg은 4.2 ml로 나타났다. AG 10 mg/kg 투여군과 cimetidine 50 mg/kg 투여군은 대조군 비하여 상당히 유의성 있는 결과를 얻었다. AG 1 mg/kg은 대조군에 비하여 산분비 억제 효과가 있는 것으로 보였으나 유의성은 없는 것으로 판단되었다.

총산배출량의 경우, 대조군은 578.4 μEq/4 hr이었고, AG 1 mg/kg과 10 mg/kg 투여군은 각각 240.0 μEq/4 hr와 194.0 μEq/4 hr이었으며, 양성대조군인 cimetidine 50 mg/kg 투여군은 137.0 μEq/4hr이었다. 총산배출량 역시 AG 10 mg/kg 투여군과 양성대조군인 cimetidine 50 mg/kg 투여군에서 유의성 있는 결과를 얻었다. 본 결과에서 AG에 의한 기초산 분비 억제효능은 양성 대조군인 cimetidine에 비교하여 뒤떨어지지 않은 우수한 효능을 갖는 것으로 판단되었다.

고 찰

단국화의 생리활성으로는 항균, 항곰팡이, 항염증 및 항바이러스 활성이 있는 것으로 보고되었다.²³⁾ 본 연구자는 단국화로부터 항염증이 있는 분획으로부터 위 궤양에 활성이

Table V. Effect of AG(apigenin-7-O-β-D-glucuronide) on gastric secretion of rats

Treatment	Dose (mg/kg)	pH	Gastric volume (ml)	Acid output (μEq/4 hr)
Control	-	1.7±0.6	10.7±0.5	578.4±16.7
AG	1	3.2±0.8	6.4±0.3	240.0±20.4
AG	10	5.5±0.5	4.9±0.4*	194.0±12.7
Cimetidine	50	6.6±0.8	4.2±0.3**	137.0±15.4

All data are presented as Mean±S.E.

*: P<0.05, **: P<0.01

있는 물질로 apigenin-7-O-β-D-glucuronide을 분리하였고, 이 물질이 HCl-ethanol에 의한 위 궤양, indomethacin에 의한 위 궤양, aspirin-ligation에 의한 위 궤양, 유문 결찰 및 기초산 분비 실험을 통하여 위 궤양에 효과를 증명하였다.

위 궤양의 생성원인은 상당히 많은 복합적인 원인에 의하여 발생하는 것으로 알려져 있으며, Shay 등²¹⁾에 의하면 이러한 궤양은 공격인자와 방어인자의 불균형에 기인하는 것으로 보고되었는데 위선을 구성하는 세포로는 점막세포, 벽세포, 주세포 및 enteroendocrine cell로 되어 있다. 이 중 벽세포는 산분비에 관여하는 화학전달물질의 receptor가 존재하여 산을 생성 분비시킨다. 이러한 위산의 분비에는 정신적 스트레스, 약물 등의 다양한 인자에 의해서 발생되기도 한다.

본 실험결과, apigenin-7-O-β-D-glucuronide은 HCl-ethanol에 의한 위 궤양 억제효능이 양성 대조약물인 cimetidine과 비교 시 비록 동일 농도는 아니지만 뛰어난 것으로 나타났다. Indomethacin 및 aspirin 투여에 의한 위 궤양 억제실험결과, apigenin-7-O-β-D-glucuronide 1 mg/kg과 10 mg/kg에서 모두 위 궤양에 대한 억제효과가 있는 것으로 나타났다. 이는 indomethacin이나 aspirin의 부작용으로 발생될 수 있는 위 궤양에 대한 억제효과가 나타난다고 볼 수 있다. 유문 결찰 및 기초산 분비에 대한 apigenin-7-O-β-D-glucuronide의 효과 역시 양성 대조약물인 cimetidine에 비교하여 위 궤양 억제효과가 우수한 것으로 평가되었으며, apigenin-7-O-β-D-glucuronide 10 mg/kg에서는 유의성이 있는 것으로 나타났다.

Apigenin은 식물로부터 얻을 수 있는 flavonoid류의 한 종류이다. 일반적으로 flavonoid류는 식물의 잎, 과일 및 꽃으로부터 얻을 수 있는 생물학적 색소라고 할 수 있다. 이러한 flavonoid류의 생리활성은 자외선 차단이나 항균활성 등이 알려져 있다. Apigenin 및 이 유도체의 종류로는 apigenin-7-O-β-D-(caffeoy)glucuronide,¹⁷⁾ apigenin-7-O-β-D-glucuronide methyl ester,²⁴⁾ apigenin-7-O-β-D-glucuronide²⁵⁾ 등이 있다. 이러한 성분의 분리가 보고된 식물로는 *Cirsium rivulare*,²⁵⁾ *Cannabis sativa*, *Humulus lupulus*²²⁾ 및 *Chrysanthemum morifolium*¹⁷⁾등이 있다. 지금까지 보고된 apigenin 및 이 유도체에 대한 생리활성으로 자외선 차단이나 항균활성과 최근에 보고된 anti-HIV 효과 이외에는 많지 않은 것으로 조사되었다.

본 연구에서는 apigenin-7-O-β-D-glucuronide이 산분비에 의해 궤양이 유발되는 모델인 HCl-ethanol에 의한 위 궤양, indomethacin에 의한 위 궤양, aspirin-ligation에 의한 위 궤양, 유문 결찰 및 기초산 분비 실험을 통하여 위벽의 손상을 억제하는 것이 평가되었다. 따라서 apigenin-7-O-β-D-glucuronide 및 이 물질을 함유하는 식물을 이용한 궤양의 예방 및 치료제로의 개발에 대한 유용성을 확인하였다.

인용문헌

1. Keithley, J.K. (1991) Histamine H₂-receptor antagonists. *Nurs. Clin. North Am.* **26**: 361-373.
2. Grant, S.M., Langtry, H.D. and Brogden, R.N. (1989) Ranitidine. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* **37**: 801-870.
3. Chong, E. and Ensom, M.H. (2003) Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy* **23**: 460-471.
4. Okabe, S., Takinami, Y., Iwata, K. and Yanagawa, T. (1995) Mucosal protective effect of leminoprazole on reflux esophagitis induced in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* **69**: 317-323.
5. Piper, D.W. (1995) A comparative overview of the adverse effects of antiulcer drugs. *Drug Saf.* **12**: 120-138.
6. Kim, S.H., Kim, S.H., Lee, S.D., Kim, W.B., Lee, M.G. and Kim, N.D. (1997) Determination of a new antiulcer agent, eupatilin, in rat plasma, bile, urine, and liver homogenate by high-performance liquid chromatography. *Res Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* **97**: 165-170.
7. Kubo, M., Matsuda, H., Suo, T., Yamanaka, J., Sakanaka, M. and Yoshimura, M. (1995) Study on *Alpinia fructus*. I. Pharmacological evidence of efficacy of *Alpinia fructus* on ancient herbal literature. *Yakugaku Zasshi* **115**: 852-862.
8. Gong, Q.M., Wang, S.L. and Gran, C. (1989) A clinical study on the treatment of acute upper digestive tract hemorrhage with wen-she decoction. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* **9**: 272-273.
9. Buchalter, L. (1971) Identification of polymeric 5,7,3',4'-tetrahydroxy flavan-3,4-diol from tannin extract of powdered cassia bark, Saigon, cinnamon USP, *Cinnamomum loureirii* Nees, family Lauraceae. *J. Pharm. Sci.* **60**: 144-145.
10. Fen, X., Du, Y.C. and Wei, J.X. (1994) Chemical constituents of roots, rhizomes and stems of *Amomum villosum* Lour. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* **19**: 734-736.
11. 한국생약학교수협의회(1995) 본초학, 110-113. 대한약사회.
12. Jang, D.S., Yang, M.S., Ha, T.J. and Park, K.H. (1999) Hemistepsins with cytotoxic activity from *Hemisteptia lyrata*. *Planta Med.* **65**: 765-766.
13. 장대식, 박기훈, 양민석(1998) 산국 꽃의 germacranolides. *생약학회지* **29**: 67-70.
14. 장대식, 박기훈, 최상욱, 남상해, 양민석(1997) 구절초 꽃의 항균성물질. *한국농화학회지* **40**: 85-87.
15. Yang, M.S., Park, K.H., Jang, D.S., Choi, S.U., Nam, S.H. and Shiro, M. (1996) Cumambrin A in *Chrysanthemum boreale* Makino Preparation, X-ray Crystal Structure and ¹³C- and ¹H-NMR Study of Cumambrin A. *J. Pharmacogn.* **27**: 207-211.
16. 장대식, 박기훈, 김환목, 홍동호, 전효곤, 고영희, 양민석(1998) 수종의 국화과 식물에서 분리한 Sesquiterpene lactone들의 생리활성(제1보). *생약학회지* **29**: 243-247.

17. Lee, J.S., Kim, H.J. and Lee, Y.S. (2003) A new anti-HIV flavonoid glucuronide from *Chrysanthemum morifolium*. *Planta Med.* **69**: 859-861.
18. Mizui, T. and Doteuchi, M. (1983) Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesions in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* **33**: 939-945.
19. Kasuya, Y., Urushidani, T. and Okabe, S. (1979) Effects of various drugs and vagotomy on indomethacin-induced gastric ulcers in the rat. *Jpn. J. Pharmacol.* **29**: 670-673.
20. Okabe, S., Takeuchi, K., Nakamura, K. and Takagi, K. (1974) Pathogenesis of gastric lesions induced by aspirin in the pylorus-ligated rat. *Jpn. J. Pharmacol.* **24**: 363-371.
21. Shay, H., Komarov, S.A., Fels, S.S., Meranze, D., Gruenstein, M. and Siple, H. (1945) A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterol.* **4**: 43-61.
22. Vanhoenacker, G., Van Rompaey, P., De Keukeleire, D. and Sandra, P. (2002) Chemotaxonomic features associated with flavonoids of cannabinoid-free cannabis (*Cannabis sativa* subsp. *sativa* L.) in relation to hops (*Humulus lupulus* L.). *Nat. Prod. Lett.* **16**: 57-63.
23. Hu, C.Q., Chen, K., Shi, Q., Kilkuskie, R.E., Cheng, Y.C. and Lee, K.H. (1994) Anti-AIDS agents, 10. Acacetin-7-O- β -D-galactopyranoside, an anti-HIV principle from *Chrysanthemum morifolium* and a structure-activity correlation with some related flavonoids. *J. Nat. Prod.* **57**: 42-51.
24. Lee, M.H., Son, Y.K. and Han, Y.N. (2004) Tissue factor inhibitory sesquiterpene glycoside from *Eriobotrya japonica*. *Arch. Pharm. Res.* **27**: 619-623.
25. Nazaruk, J. and Gudej, J. (2000) Apigenin glycosides from the flowers of *Bellis perennis* L. *Acta Pol. Pharm.* **57**: 129-130.

(2005년 5월 20일 접수)