

위저부 평활근 운동에 대한 국산과 중국산 지실의 효능

김태완¹

경북대학교 수의과대학 · 산업동물의학연구소

(게재승인: 2013년 2월 14일)

Effects of Ponciri Fructus and Aurantii Fructus Immaturus on the Gastric Fundus Motility

Tae-Wan Kim¹

College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea

Abstract : We investigated the effects of Ponciri Fructus (PF) and Aurantii Fructus Immaturus (AI) on the circular and longitudinal smooth muscle of rat gastric fundus. Methanol extracts of PF (PFM) and AI (AIM), water-fractions (PFW, AIW) and chloroform-fractions (PFC, AIC) of the extracts induced relaxation in the rat fundic circular muscle pre-contracted by U46619. All extracts showed relaxation without significant differences among the extracts. In the longitudinal smooth muscle, PFM and its water fraction, PFW, showed multiphasic effects, fast relaxation and rebound contraction followed by lasting relaxation. AIM and AIW showed diphasic effects, transient contraction followed by lasting relaxation. However, PFC and AIC induced only relaxation in the rat fundic longitudinal muscle contracted by U46619. PFM showed significantly more effective relaxation compared with PFW, AIM and AIW. Hesperidin, flavonoids known as common constituent of PF and AI and it's an aglycon, hesperetin, induced relaxation in both fundic circular and longitudinal smooth muscle pre-contracted by U46619. Poncirin, known as flavonoid content of PF showed also induced relaxation in the both circular and longitudinal smooth muscle pre-contracted by U46619. These results suggest that both PF and AI has relaxing effects on the gastric fundus smooth muscle and its effects might be caused by their flavonoids constituents.

Key words : Ponciri Fructus, Aurantii Fructus Immaturus, gastric fundus, hesperidin, Poncirin.

서 론

한의학에서 지실(枳實)은 신체에 이상적으로 뭉쳐진 기를 분산시키는 효능을 가지고 있어서, 배가 더부룩하면서 그득한 복부 창만, 명치끝이 그득하면서 아픈 것을 낮게 하고, 음식을 먹고 체한 지 오래된 증상과 기가 뭉쳐서 생긴 창만, 변비 등의 증상을 완화시켜주는 등의 목적으로 사용된다(6).

그런데, 이러한 지실은 중국과 우리나라에서 사용하는 기원식물이 다르다. 우리나라에서는 운향과(芸香科, Rutaceae)에 속하는 탕자나무(*Poncirus trifoliata* Rafinesque)의 익지 않은 열매를 그대로 또는 반으로 잘라 건조한 것(Ponciri Fructus, PF)을 말하며, 중국에서는 산등(酸橙, *Citrus aurantium* L.) 및 그 재배변종과 침등(淸橙, *Citrus sinensis* Osbeck)의 건조한 유과(Aurantii Fructus Immaturus, AI)를 의미한다(4).

국산 지실(PF)은 멜라닌 생성억제(16), 항지혈증(2,4), 항혈

진, 항알레르기 효과(10), 항비만(15), 항염증 작용(14) 등이 보고되었으며, 위장관 운동에 대해서는 열수 추출물을 경구 투여 하였을 경우 소장의 운동이 증가되었다고 보고되었으며(9), 기니피그에서 국산 지실의 지용성 분획은 소장의 운동을 억제하였고 반대로 수용성 분획은 소장의 운동을 증가시켰으며 또한 *in vivo* 상태에서 기니피그의 원위부 대장의 운동을 증가시켰다고 보고되었다(11). 국산 지실의 주요 성분으로는 hesperidin, neohesperidin, naringin, poncirin 등이 알려져 있다(7).

중국산 지실(AI)은 anti-shock(20), 위점막보호(19) 등이 보고 되었으며, 위장관 운동에 대해서는 마취제를 투여하지 않고 절식한 상태의 개에서 중국산 지실을 투여하면 소장의 근전도 활동(myoelectric activity)이 증가되었다고 보고되었다(5). 중국산 지실의 주요 성분으로는 hesperidin, naringin, synephrine 등이 알려져 있다(13).

지실은 동아시아권에서 소화기 질환에 많이 사용되어 왔지만, 소화기 기능성 질환과 밀접한 관련이 있는 위장관의 운동에 대한 효능은 최근에서야 실험적으로 증명되기 시작했으

¹Corresponding author.
E-mail : twkim@mail.knu.ac.kr

며, 아직까지 위로 들어오는 식물물을 수용하는 역할을 하는 위저부(gastric fundus)에 대한 지질의 영향에 대한 보고는 없었다. 따라서 본 연구는 위저부에 대한 국산 지실과 중국산 지실의 효능을 평가하고, 대표적인 flavonone 계 성분인 poncirin과 hesperidin 그리고 hesperidin의 비배당체(aglycone)인 hesperetin의 영향에 대해 알아보았다.

재료 및 방법

지실의 구입과 추출

본 실험에서 사용한 약재는 약령시에서 구입하였다. 각각의 약재 500 g을 70% 메탄올(MeOH)을 용매로 하여 105°C에서 2회 반복추출하고 rotary evaporator를 이용하여 감압농축한 후 동결건조하여 70% MeOH추출물(PFM, AIM)을 얻었다. 이후 메탄올 추출물을 열수에 녹인 후 chloroform(CHCl₃)을 이용하여 분획함으로써 수용성분획(PFW, AIW)과 지용성분획(PFC, AIC)을 얻어 사용하였다.

실험동물 및 평활근 절편의 제작

실험동물로는 체중300-400 g의 SD rat 수컷을 사용하였으며, 경추탈골법으로 희생시킨 후 위를 분리하였다. 분리한 위저부를 Krebs 용액이 담긴 넓은 초자용기에서 점막층을 제거한 후 윤상근 또는 중주근 방향을 따라 2×8 mm의 크기로 절편을 만들어 양끝을 tissue holder에 고정하였다. 이때 Krebs 용액에 혼합가스(95% O₂+ 5% CO₂)를 계속 공급하였다. 동물실험은 경북대학교의 실험동물에 관한 사용과 관리규정에 따라 진행하였다.

근장력의 측정

pH 7.4 로 조정된 Krebs 용액이 담긴 10 ml 용량의 장기수조의 중앙에 tissue holder를 넣어 고정한 후, 조직 절편의 상단은 등척성 근수축변환기(FT-03, Grass, USA)에 연결하여 0.5 g의 기본장력을 가하였다. 한 시간 정도의 안정화 기간이 지난 후 U46619(10⁻⁷ M)를 투여하여 전수축을 유발하였다. 전수축이 plateau에 이르면 지실 추출물을 투여하였다. 데이터의 기록과 저장은 Powerlab과 소프트웨어 Chart 7.2 (ADInstruments)로 평활근의 수축과 이완을 기록하였다. 장기 수조내의 온도를 35°C로 일정하게 유지하면서 혼합 가스를 지속적으로 공급하였다.

본 실험에 사용한 Krebs 용액의 조성은 다음과 같다(mM); NaCl 118, KCl 4.7, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 25, CaCl₂ 2.5, glucose 11, pH 7.4 by HCl.

결과 분석 및 통계 처리

위저부 평활근의 경우 U46619(10⁻⁷ M)으로 전수축을 유발하여 지실 추출물에 의한 이완 정도를 전수축고에 대한 백분율(%)로 계산하여 mean ± s.e.m.으로 나타내었다. One-way ANOVA test와 Newman-Keuls Multiple Comparison Test를 이용하여 P < 0.05 수준에서 유의성을 검정하였다.

결 과

위저부 윤상근에 대한 지실 추출물의 효능 비교

위저부 윤상근을 U46619를 이용하여 전수축을 유발한 후 두 종류 지실의 메탄올 추출물 100 µg/mL을 투여하였다. 두 메탄올 추출물(PFM, AIM)은 모두 위저부 윤상근을 완만하게 이완시켰다(Fig 1A, B). 두 지실 메탄올 추출물의 수용성분획(PFW, AIW, 100 µg/mL)도 랫트 위저부 윤상근을 서서히 이완시켰다(Fig 1C, D). 한편 클로로포름분획(PFC, AIC)은 상대적으로 낮은 농도인 10 µg/mL 투여에 의해서도 위저부 윤상근을 상대적으로 빠르게 이완시켰다(Fig 1E, F). 위저부 윤상근은 U46619를 투여하여 전수축을 유도한 후 국산 지실(PF)의 메탄올 추출물(PFM), 수용성분획(PFW), 클로

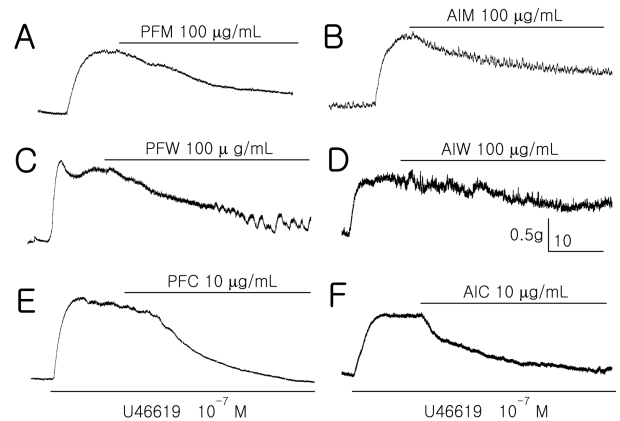


Fig 1. Raw tracings the showing effects of extracts of Poncirus Fructus(PF) and Aurantii Fructus Immaturus(AI) on the circular smooth muscle of rat gastric fundus. Methanol extracts of Poncirus Fructus(PFM) and Aurantii Fructus Immaturus(AIM), water-fractions(PFW, AIW) and chloroform-fractions(PFC, AIC) of the extracts induced relaxation in the rat fundic circular muscle pre-contracted by U46619.

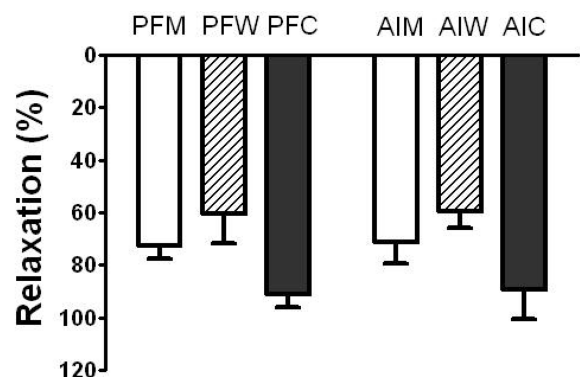


Fig 2. Effects of methanol extracts, water and chloroform fractions of the extracts from Poncirus Fructus(PF) and Aurantii Fructus Immaturus(AI) on the circular smooth muscle of rat gastric fundus. all extracts showed relaxation effects without significant differences among the extracts. Values are mean ± s.e.m(n = 4-6).

로포포분획(PFC)을 투여하였을 경우 72.5 ± 5.0 , 60.6 ± 11.1 , $91.1 \pm 5.2\%$ 가 이완되었고, 반면에 중국산 지실(AI)의 메탄올 추출물(AIM), 수용성분획(AIW), 클로로포포분획(AIC)에 의해 71.5 ± 7.9 , 59.5 ± 6.6 , $89.2 \pm 11.6\%$ 가 이완되었다. 국산과 중국산 지실 모두 상대적으로 낮은 농도임에도 불구하고 클로로포포분획이 더 크게 이완시키는 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 없었다(Fig 2).

위저부 종주근에 대한 지실 추출물의 효능 비교

위저부 종주근을 U46619를 이용하여 전수축을 유발한 후 국산과 중국산 지실의 메탄올 추출물(PFM, AIM, 100 µg/mL), 메탄올 추출물의 수용성분획(PFW, AIW, 100 µg/mL)을 투여하였을 경우, 다상성(multiphasic)의 반응을 나타내었다. 국산 지실의 메탄올 추출물(PFM)과 수용성분획(PFW)는 투여 직후 빠른 이완과 반사성의 수축을 보인 후 다시 서서히 종주근을 이완시켰다(Fig 3A, C). 반면에 중국산 지실의 메탄올 추출물(AIM), 메탄올 추출물의 수용성분획(AIW)은 모두 위저부 종주근을 일시적으로 수축을 일으킨 후 완만하게 이완시켰다(Fig 3B, D).

두 지실 메탄올 추출물의 클로로포포분획(PFC, AIC, 10 µg/mL)은 랫트 위저부 종주근을 서서히 이완시켰다(Fig 3E, F).

위저부 종주근은 U46619에 의한 전수축을 유도한 지실 추출물을 투여하였을 경우 비록 다상성의 반응이 나오기도 하였지만 공통적으로 이완이 일어났으므로 이완에 대해서만 통계처리를 하였다. 국산 지실(PF)의 메탄올 추출물(PFM), 수용성분획(PFW), 클로로포포분획(PFC)을 투여하였을 경우 최종적으로 96.45 ± 10.6 , 54.9 ± 9.8 , $93.4 \pm 4.4\%$ 가 이완되었

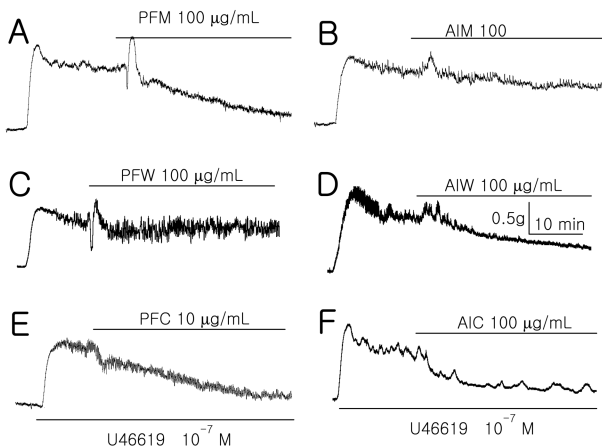


Fig 3. Raw tracings showing the effects of extracts of Ponciri Fructus (PF) and Aurantii Fructus Immaturus (AI) on the longitudinal smooth muscle of rat gastric fundus pre-contracted by U46619. Methanol extracts of PF(PFM) and its water fraction (PFW) showed multiphasic effects, fast relaxation and rebound contraction followed by lasting relaxation(A, C). Methanol extracts of AI(AIM) and its water fraction(AIW) showed di-phasic effects, transient contraction followed by lasting relaxation(B, D). The chloroform-fractions(PFC, AIC) induced only relaxation in the rat fundic longitudinal muscle contracted by U46619(E, F).

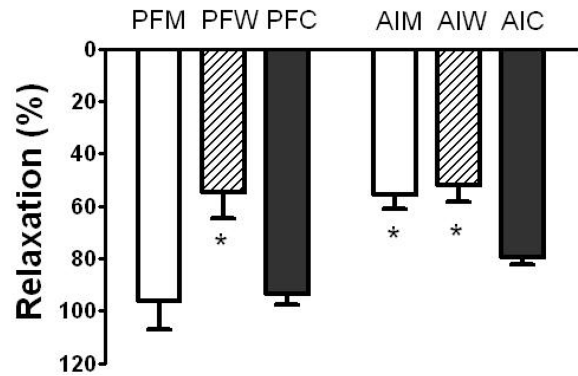


Fig 4. Relaxing effects of methanol extracts, its water and chloroform fractions from Ponciri Fructus (PF) and Aurantii Fructus Immaturus (AI) on the longitudinal smooth muscle of rat gastric fundus. PFM showed more effective relaxation compared with PFW, AIM and AIW. Values are mean \pm s.e.m (*: $P < 0.05$, versus the PFM)($n = 4-6$).

고, 반면에 중국산 지실(AI)의 메탄올 추출물(AIM), 수용성분획(AIW), 클로로포포분획(AIC)에 의해 55.4 ± 5.7 , 52.0 ± 6.4 , $79.4 \pm 2.7\%$ 가 이완되었다. 국산지실의 메탄올추출물(PFM)은 중국산 지실의 메탄올추출물(AIM)보다 이완효과가 유의성 있게 크게 나타났으며, 또한 국산과 중국산 지실메탄추출물의 수용성분획들(PFW, AIW)보다도 유의성 있게 더 큰 이완 반응을 보였다(Fig 4).

위저부 평활근에 대한 flavonoids의 효능

국산 지실과 중국산 지실에 공통적인 성분인 hesperidin과 그 비대당체인 hesperetin 그리고 중국산 지실에는 없고 국산 지실에만 있는 성분인 poncirin의 효능을 알아보았다. Hesperidin(10^{-4} M)은 U46619로 전수축을 유도한 위저부 평활근의 윤상근과 종주근 모두를 서서히 이완시켰다(Fig 5A, B).

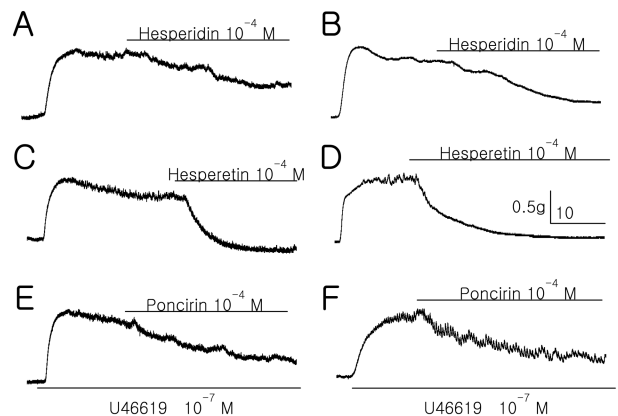


Fig 5. Effects of several flavonoids known as constituents of Ponciri Fructus or Aurantii Fructus Immaturus on the circular and longitudinal smooth muscle of rat gastric fundus. Hesperidin and its aglycon, hesperetin, and poncirin showed relaxation effects on the both circular and longitudinal smooth muscle pre-contracted by U46619.

Hesperetin 역시 윤상근과 종주근 모두를 이완시켰으며, 배당체인 hesperidin보다 더 크고 빠른 이완반응을 보였다(Fig 5C, D). Poncirin도 역시 hesperidin과 유사하게 윤상근과 종주근 모두에서 서서히 이완반응을 유발하였다(Fig 5E, F).

고 찰

중국산 지실과 국내산 지실이 기원식물이 다르지만 근래에 중국산 지실의 수입량이 증가하여 두 종류가 혼재하여 사용되고 있는 상황이다. 또한 근래에 수의학분야에서도 한방에 대한 관심이 많아지고 있으므로 이러한 동명이종(同名異種) 한약재의 효능에 대한 비교연구가 필요하다고 볼 수 있다(4).

지실은 한방에서 소화기 질환에 대한 처방에 많이 사용되고 있지만, 소화관 운동에 대한 연구는 많이 되어 있지 않다. 국산 지실의 경우 열수 추출물이 랫트 소장의 운동을 증가시켰다고 보고되었으며(9), 기니피그에서는 지용성 분획은 소장의 운동을 억제하였고 반대로 수용성 분획은 소장의 운동을 증가시켰으며 또한 *in vivo* 상태에서 기니피그 원위부 대장의 운동을 증가시켰다고 보고되었다(11). 중국산 지실은 절식한 상태의 개에서 소장의 근전도 활동(myoelectric activity)이 증가시켰다고 보고되었다(5). 그러나 위저부에 대한 지실의 효능에 대해서는 아직 보고된 바가 없다.

위의 운동은 위벽을 이루고 있는 평활근인 윤상근(circular muscle)과 종주근(longitudinal muscle)에 의해 이루어 지고 있다(17). 위는 섭식물을 저장, 축적하며 긴장성 수축을 통해 하부쪽으로 내용물에 압박을 가하는 기능을 가지는 위 근위부(proximal stomach)와, 연동성 수축을 통해 위의 중간부에서 유문(pylorus)쪽으로 내용물을 내려 보내는 역할을 하는 위 원위부(distal stomach)로 나눌 수 있다. 분문부, 위저부 및 상부 위체부 일부가 위 원위부에 해당하며 위체부의 나머지 부분과 유문동이 위 원위부에 해당한다. 섭식과 연하작용(swallowing)에 의해 능동적으로 일어나는 위저부(gastric fundus)와 위체부(gastric corpus) 등 위 근위부의 생리적인 이완 현상에 의해 위내압(intragastric pressure)의 과도한 증가가 예방되고 있으며 이러한 현상을 "receptive relaxation"이라 부른다(1,18).

본 연구에서 국산 지실과 중국산 지실의 메탄올 추출물과 수용성분획, 클로로포름분획은 모두 위저부 윤상근을 이완시켰다. 위저부 종주근에서는 국산 지실과 중국산 지실의 메탄올 추출물과 수용성분획에 의해 다상성(multiphasic) 반응이 유발되었으나, 투여 직후의 이완과 반사성 수축 또는 일시적인 수축이 짧은 시간 동안 일어난 후 지속적인 이완반응이 나타났으므로 이완반응이 주된 반응이라고 생각된다. 또한 국산 지실과 중국산 지실의 클로로포름분획은 위저부 종주근에서 지속적인 이완반응을 유발하였다. 이러한 결과를 볼 때 위저부 평활근에 대한 국산과 중국산 지실의 주된 효능은 이완작용이라고 생각되며, 비록 기원식물이 다르지만 위저부 평활근에 대해서는 두 종류의 지실이 비슷한 작용을 한다고 생각된다. 고지혈증 동물모델을 이용한 실험에서 국산

과 중국산 지실이 모두 유사하게 항지혈증 효능이 있다고 보고된 바도 있다(4). 그러나 위저부 종주근에서 국산 지실의 메탄올 추출물과 수용성분획은 투여 직후 빠른 이완반응과 반사성 수축이 나타난 후 지속적인 이완반응이 나타났으나 중국산 지실의 메탄올 추출물과 수용성분획은 단지 일시적인 수축이 잠깐 유발된 후 지속적인 이완반응이 나타난 것으로 보아 두 종류의 지실이 완전히 같은 효능을 갖고 있다고 보기는 어려울 것으로 생각된다. 또한 클로로포름분획은 모두 위저부 종주근에서 단지 이완 반응만 유발하였으므로 지실의 분획에 따라 효능이 달라질 수도 있다고 생각된다.

돼지 위저부 종주근에서도 nitric oxide의 매개에 의해 빠른 이완 후 반사성의 수축이 일어난다는 보고가 있었으나(8), 랫트 위저부 종주근에서 지실에 의해 유발되는 이완과 반사성 수축이 nitric oxide와 관련이 있는 지는 더 확인해 볼 필요가 있다.

본 연구에서 hesperidin, hesperetin, poncirin과 같은 flavonoids는 랫트 위저부 윤상근과 종주근 모두를 이완시켰다. 따라서 두 종류의 지실에 의한 위저부 평활근의 지속적인 이완반응은 적어도 부분적으로는 이러한 flavonoids 성분에 의한 것이라고 생각된다. Hesperidin은 국산 지실과 중국산 지실에 모두 들어 있는 성분이며, poncirin은 중국산 지실에는 없고 국산 지실에만 있는 것으로 알려졌다(7,12). Hesperidin은 소화관의 운동을 증가시킨다는 보고가 있었으나(3), 소화관 운동에 대한 poncirin의 효능은 아직 보고된 바가 없다. 따라서 소화관의 운동에 대한 이들 flavonoids의 작용 기전에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

국산과 중국산 지실은 비록 기원식물이 다르나, 위저부 평활근에 대해서는 둘 다 이완작용을 하는 것으로 보이며, 이러한 작용은 적어도 부분적으로는 hesperidin, poncirin과 같은 flavonoids 성분에 의해 일어나는 것으로 생각된다. 그러나 위저부 종주근에 대한 반응에서 두 종류 지실이 다소 다른 반응을 보이는 것으로 보아 완전히 같은 효능을 보인다고 말하기는 어려울 것으로 생각된다. 그리고 종주근에서 나타나는 일시적인 이완과 반사성 수축 또는 일시적인 수축에 대한 기전은 더 연구할 필요가 있을 것으로 보인다.

감사의 글

이 논문은 2012학년도 경북대학교 학술연구비에 의하여 연구되었음

참 고 문 헌

1. Arakawa T, Uno H, Fukuda T, Higuchi K, Kobayashi K, Kuroki T. New aspects of gastric adaptive relaxation, reflex after food intake for more food: involvement of capsaicin-

- sensitive sensory nerves and nitric oxide. *J Smooth Muscle Res* 1997; 33: 81-8.
2. Ban SS, Yoon HD, Shin OC, Shin YJ, Park CS, Park JH, Seo BI. The Effects of *Artemisiae Capillaris*, *Ponciri Fructus* and *Cartaegi Fructus* in Obese Rats Induced by High Fat Diet. *Kor J Herbology* 2006; 21: 55-67.
 3. Fang YS, Shan DM, Liu JW, Xu W, Li CL, Wu HZ, Ji G. Effect of constituents from *Fructus Aurantii Immaturus* and *Radix Paeoniae Alba* on gastrointestinal movement. *Planta Med* 2009; 75: 24-31.
 4. Ham IH, Lee UC, Lee BH, Choi HY. Lipid Lowering activity of *Ponciri Fructus* and *Aurantii Fructus Immaturus* on hyperlipemia rats induced by Triton WR-1339. *Kor J Herbology* 2007; 22: 109-116.
 5. Huang ZH, Yang DZ, Wei YQ. Effect of atropine on the enhancing action of *Fructus Aurantii Immaturus* on the myoelectric activity of small intestine in dogs. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1996; 16: 292-294.
 6. KAPE. Handbook of the Korea Pharmacopoeia. 9ed. ed. Seoul: Shinilbooks; 2008.
 7. Kim CM, Shin MK, Ahn DG, Lee KS. *Chungyak Daesajun*. Seoul: Jungdam Publisher; 1997.
 8. La J, Kim T, Sung T, Kang J, Song H, Kim H, et al. Rebound contraction by nitric oxide in the longitudinal muscle of porcine gastric fundus. *Jpn J Pharmacol* 2002; 89: 395-404.
 9. Lee HT, Seo EK, Chung SJ, Shim CK. Effect of an aqueous extract of dried immature fruit of *Poncirus trifoliata* (L.) Raf. on intestinal transit in rodents with experimental gastrointestinal motility dysfunctions. *J Ethnopharmacol* 2005; 102: 302-306.
 10. Lee YM, Kim DK, Kim SH, Shin TY, Kim HM. Anti-anaphylactic activity of *Poncirus trifoliata* fruit extract. *J Ethnopharmacol* 1996; 54: 77-84.
 11. Lim JH, Kim HS, Choi EJ, Shim CK, Park HJ. Effects of *Poncirus Fructus* on gastrointestinal motility in guinea pig. *Kor J Neurogastroenterol Motil* 2008; 14: 7-17.
 12. Liu JC, Chan P, Hsu FL, Chen YJ, Hsieh MH, Lo MY, Lin JY. The in vitro inhibitory effects of crude extracts of traditional Chinese herbs on 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase on Vero cells. *Am J Chin Med* 2002; 30: 629-636.
 13. Liu ZL, Song ZQ, Zhang L, Li LF, Wang YS. Determination of three chemical components in *Fructus aurantii immaturus*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2006; 31: 1425-1427.
 14. Park KC, Bae GS, Choi SB, Jo IJ, Gwak TS, S. LG, et al. Protective effect of *Poncirus trifoliata* and *Citrus aurantium* extract on acute pancreatitis in mice model. *Kor J Herbology* 2012; 27: 9-14.
 15. Shim WS, Back H, Seo EK, Lee HT, Shim CK. Long-term administration of an aqueous extract of dried, immature fruit of *Poncirus trifoliata* (L.) Raf. suppresses body weight gain in rats. *J Ethnopharmacol* 2009; 126: 294-299.
 16. Son AR, Choi JY, Kim JA, Cho SH, Xu GH, Park SH, Chung SR, Chung TC, Jahng YD, Son JK, Lee SH. Isolation of Melanogenesis Inhibitors from *Ponciri Fructus*. *Kor J Pharmacogn* 2005; 36: 1-8.
 17. Song G, David G, Hirst S, Sanders KM, Ward SM. Regional variation in ICC distribution, pacemaking activity and neural responses in the longitudinal muscle of the murine stomach. *J Physiol* 2005; 564: 523-540.
 18. Stadaas JO. Intra-gastric pressure/volume relationship before and after proximal gastric vagotomy. *Scand J Gastroenterol* 1975; 10: 129-134.
 19. Takase H, Yamamoto K, Hirano H, Saito Y, Yamashita A. Pharmacological profile of gastric mucosal protection by marmin and nobiletin from a traditional herbal medicine, *Aurantii fructus immaturus*. *Jpn J Pharmacol* 1994; 66: 139-147.
 20. Zhao XW, Li JX, Zhu ZR, Sun DQ, Liu SC. Anti-shock effects of synthetic effective compositions of *fructus aurantii immaturus*. Experimental study and clinical observation. *Chin Med J(Engl)* 1989; 102: 91-93.