

사과 과피 추출물의 염증 관련 효소 억제 효과

김 일 낭*

울산과학대학교 식품영양과

Inhibitory Effects of Apple Peel Extract on Inflammatory Enzymes

Ilrang Kim*

Department of Food and Nutrition, Ulsan College

Abstract The purpose of this study was to investigate the biological benefits of apple peel. The antioxidant and anti-inflammatory activities of a 70% ethanol extract of apple peel were examined. The total phenolic compound and flavonoid contents of apple peel were 6.8 ± 0.5 mg gallic acid equivalent/g of fresh weight and 3.3 ± 0.3 mg catechin equivalent/g of fresh weight, respectively. Antioxidant activity was evaluated by measuring 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging activity. The DPPH radical scavenging activity of apple peel was 18.9 ± 1.6 , 46.3 ± 2.3 and $58.1 \pm 3.9\%$ at concentrations of 0.1, 0.5 and 1.0 mg/mL, respectively ($p < 0.05$). The anti-inflammatory effect was investigated by measuring the inhibition of inflammatory enzymes. Apple peel significantly inhibited secretory phospholipase, cyclooxygenase-1, cyclooxygenase-2, and lipoxygenase activity by up to 53.5 ± 2.3 , 13.4 ± 1.8 , 64.8 ± 5.4 and $44.4 \pm 4.5\%$, respectively ($p < 0.05$). Taken together, these findings suggest that apple peel may act as an antioxidant by radical scavenging and may possess potential anti-inflammatory properties for suppressing the activity of inflammatory enzymes. These results also suggest that apple peel can be utilized as a health functional food ingredient possessing antioxidant and anti-inflammatory activities.

Keywords: apple peel, anti-inflammatory, lipoxygenase, cyclooxygenase, secretory phospholipase A₂

서 론

사과는 심혈관 질환, 암, 당뇨 등 만성질환의 위험을 낮추어 줄 수 있는 것으로 보고되고 있다(1). 사과에 함유되어 있는 폴리페놀은 사과의 항산화 활성에 주요 역할을 하는 물질로 식품으로부터 공급 받는 항산화 물질 중 큰 비중을 차지하는 중요한 물질이다(2). 이러한 페놀성분이 과일의 과육보다 과피에 더 많은 것으로 알려지고 있으며, 항산화 활성을 비롯한 생리활성도 과피가 더 우수한 것으로 보고 되고 있어 과일 껍질의 기능성 및 활용 방안에 대한 관심이 증가하고 있다(3-5). 사과 과육을 이용한 잼, 음료, 소스, 통조림 등을 가공하는 과정 중 발생하는 사과 껍질의 양이 상당한 양에 이르고 있음에도 불구하고(3,6) 사과 과피를 이용한 연구는 대부분 항산화 활성에 관한 것들이며 이에 비해 항염 효과에 대한 연구는 부족한 실정이다. 사과 과피의 항염 효과를 측정된 연구에서 사과 과피 추출물이 염증 관련 지표들인 tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6, prostaglandin E₂, cyclooxygenase (COX)-2 및 nuclear factor (NF)- κ B의 수준을 낮추는 것으로 보고되었으며(7), 또 다른 연구에서 사과 과피는 COX-2와 lipoxygenase (LOX) 효소 활성을 저해하는 것

으로 나타났다(8). 사과 과피에 함유되어 있는 파이토케미컬들은 대상으로 한 연구에서 triterpenoid는 염증과 관련한 다양한 유전자의 발현을 저해하였으며, 염증성 사이토카인인 IP-10, sICAM, IL-23 및 GRO α 의 합성을 억제시켰다(9). 그리고 사과 과육에는 거의 존재하지 않으나 과피에 대부분 존재하는 quercetin은 COX 및 LOX의 생성을 억제하고(10,11), TNF- α 를 저해하며(12), nitric oxide 생성 및 nitro oxide synthase (NOS) 발현을 감소시킨다고 보고 되었다(13).

다양한 자극에 의해 염증이 발생되면 염증 개시 효소인 secretory phospholipase A₂ (sPLA₂)에 의해 세포막의 인지질(phospholipid)로부터 아라키돈산(arachidonic acid)이 생성된 후 또 다른 염증 관련 효소인 COX 및 LOX에 의해 다양한 염증 매개 물질이 생성되어 인체에 유해한 영향을 미칠 수 있다(14). 따라서 항염 효과를 지니는 기능성 원료를 찾기 위해서는 이들 염증 관련 효소에 대한 억제 효과를 포괄적으로 측정하여 평가하는 것이 필요하다. 염증 관련 효소에 미치는 사과 과피의 영향을 연구한 기존의 연구들은 1-2가지 염증 관련 효소에 대한 영향만을 조사하거나(7,8) 사과 과피 중에 존재하는 파이토케미컬 단일 성분들에 대한 효과만을 측정하여(9-11) 다양한 염증 관련 효소계에 관여하는 사과 과피의 역할을 총체적으로 파악하기 어렵다.

따라서 본 연구에서는 사과 과피의 총 페놀 및 플라보노이드 함량, 라디칼소거능을 통한 항산화 활성을 측정함과 더불어 전반적인 염증 관련 효소계에 미치는 영향을 측정하여 항염 효과를 평가함으로써 사과 제품의 제조 및 가공 시 발생하는 부산물인 사과 껍질을 건강기능성 소재로서 개발하기 위한 기초 자료를 제시하고자 하였다.

*Corresponding author: Ilrang Kim, Department of Food and Nutrition, Ulsan College, Ulsan 44022, Korea
Tel: 82-52-230-0745
Fax: 82-52-230-0749
E-mail: irkim@uc.ac.kr
Received July 1, 2015; revised July 30, 2015;
accepted August 1, 2015

재료 및 방법

실험재료

Colorimetric COX inhibitor assay kit, lipoxygenase inhibitor screening assay kit 및 sPLA₂ inhibitor screening assay kit는 Cayman Chemical사(Ann Arbor, MI, USA)로부터 구입하였으며, 그 외 catechin, gallic acid, Folin-Ciocalteu reagent, sodium carbonate, 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl (DPPH) 등 모든 시약은 Sigma-Aldrich사(St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였다.

사과 과피 추출

본 연구에 사용된 사과는 대형마트에서 구입하여 세척하고 껍질부분만을 동결건조한 후 식품분쇄기를 이용하여 분쇄하였다. 동결건조한 사과껍질 분말 10 g에 70% 에탄올을 200 mL 가한 후 환류냉각기로 30분간 추출하였다. 추출한 후 여과지(Whatman No. 42)로 여과하여 불용성 잔여물을 제거하였고, 여과시킨 추출물을 감압농축기를 이용하여 에탄올을 모두 제거한 후 얻은 추출물을 시료로 사용하였다.

총 페놀 함량 측정

사과 껍질 추출물을 70% 에탄올을 이용하여 1 mg/mL로 조제한 후, 이 시료액 1 mL를 증류수 3 mL로 희석시키고 Folin-Ciocalteu reagent 1 mL를 혼합하였다. 3분 후 sodium carbonate 포화용액 1 mL를 가하고 혼합하여 실온에서 1시간 동안 반응시킨 후 분광광도계(DU 650, Beckman coulter, Anaheim, CA, USA)를 이용하여 760 nm에서 흡광도를 측정하였다. 사과 과피의 총 페놀 함량은 gallic acid를 표준물질로 하여 작성한 표준곡선을 이용하여 시료 1 g 당 mg gallic acid equivalent (GAE)/g fresh weight로 나타내었다.

플라보노이드 함량 측정

총 페놀 함량 측정 시와 동일하게 준비한 사과 껍질 추출물 500 µL에 증류수 2.5 mL를 첨가하고 5% NaNO₂ 150 mL를 가하여 5분간 실온에서 반응시켰다. 이어서 10% AlCl₃ 용액 150 µL를 첨가하여 1분간 반응시키고 1 M NaOH 500 mL를 가하고 혼합한 후 510 nm에서 흡광도를 측정하였다(DU 650, Beckman coulter, Brea, CA, USA). 플라보노이드 함량은 카테킨(catechin)으로 작성한 표준곡선을 이용하여 시료 1 g 당 mg catechin equivalent (CE)/g fresh weight로 나타내었다.

DPPH 라디칼 소거능 측정

70% 에탄올을 이용하여 다양한 농도로 용해시킨 사과껍질 추출물 250 µL와 70% 에탄올에 용해시킨 120 µM 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) 용액 750 µL를 혼합하여 실온에서 40분간 반응시킨 후 sodium carbonate 포화용액 1 mg/mL를 가하고 혼합하여 실온에서 1시간 동안 반응시킨 후 분광광도계(DU 650, Beckman coulter, Brea, CA, USA)를 이용하여 515 nm에서 흡광도를 측정하였다. 사과 껍질 추출물의 DPPH 라디칼 소거능은 시료 첨가군과 시료를 첨가하지 않은 대조군간의 흡광도의 차이를 백분율(%)로 나타내어 계산하였다.

염증 관련 효소 활성 억제 효과 측정

사과과피 추출물에 의한 염증관련 효소인 sPLA₂, COX-1, COX-2 및 LOX의 활성 저해 효과를 측정하였다. sPLA₂ inhibitor screening assay kit를 이용하여 사과 과피 추출물에 의한 sPLA₂

Table 1. Total phenolic and flavonoid contents of apple peel

	Total phenolic content ¹⁾ (mg GAE/g)	Flavonoid content ²⁾ (mg CE/g)
Apple peel	6.8±0.5	3.3±0.3

Each value represents the mean±SD (n=3).

¹⁾Total phenolic content was expressed mg gallic acid equivalent (GAE)/g fresh weight.

²⁾Flavonoid content was expressed mg catechin equivalent (CE)/g fresh weight.

활성 억제 정도를 microplate reader (Model 680, Bio-Rad, Hercules, CA, USA)로 405 nm에서 흡광도를 측정하였다. 추출물에 의한 COX-1과 COX-2 활성 저해 정도는 colorimetric COX inhibitor assay kit를 이용하여 590 nm에서 흡광도로 측정하였다. LOX 활성 억제는 lipoxygenase inhibitor screening assay kit를 이용하여 500 nm에서 흡광도를 측정하였다. 사과 과피 추출물에 의한 염증 관련 효소들의 활성 저해 정도는 추출물 첨가군과 추출물을 첨가하지 않은 대조군간의 흡광도 차이를 백분율(%)로 나타내었다.

통계처리

모든 실험결과는 3회 반복 실시하여 결과를 평균±표준편차로 표시하였다. 각 실험군별 유의성은 SPSS (Statistical Package for the Social Science) 15.0 프로그램을 이용하여 ANOVA로 분석하였으며 p<0.05 수준에서 Duncan's multiple range test로 검정하였다.

결과 및 고찰

총 폴리페놀 및 플라보노이드 함량

사과 껍질의 총 페놀 및 플라보노이드 함량을 분석한 결과는 Table 1과 같다. 사과 과피 1 g당 총 페놀은 6.8±0.5 mg GAE, 플라보노이드는 3.3±0.3 mg으로 나타났다. 80% 아세톤을 이용하여 추출한 사과 껍질의 총 페놀 및 플라보노이드 함량을 측정된 연구에서 사과 품종에 따른 총 페놀 함량은 3.09-5.89 mg GAE/g, 플라보노이드 함량은 1.7-3.1 mg CE/g이라고 보고하였다(3). 또 다른 연구에서 70% 아세톤으로 다양한 품종의 사과 껍질을 추출하여 분석한 결과 총 페놀 함량이 약 6.1-11.6 mg GAE/g으로 나타났다(4). 이러한 결과는 사과의 품종, 산지, 추출방법 등에 따라 총 페놀 및 플라보노이드 함량에 차이가 있을 수 있음을 보여준다.

이전 연구들에서 사과의 총 페놀 및 플라보노이드 함량은 모든 사과 품종에서 과육에 비하여 과피에서 최소 3배 이상 높게 함유되어 있는 것으로 나타나(3,4) 과피가 사과의 페놀화합물 및 플라보노이드 물질의 주요 공급 부위임을 알 수 있다. 또한 사과 과피는 phloretic glycoside, phloridzin, chlorogenic acid 뿐만 아니라 과육에서는 발견되지 않는 quercetin glycoside와 같은 플라보노이드도 함유하고 있어 사과 과육과 과피는 폴리페놀 성분들의 함량뿐만 아니라 분포에도 차이가 있음을 알 수 있다(15).

항산화 효과

사과 과피의 항산화 활성을 평가하기 위해 DPPH 라디칼 소거능을 시행한 결과는 Fig. 1과 같다. 사과 과피 추출물은 0.1, 0.5 및 1.0 mg/mL의 농도에서 각각 18.9±1.6, 46.3±2.3 및 58.1±3.9%의 유의적인 DPPH 라디칼 소거능을 보였으며(p<0.05), 사과 과피 추출물의 농도가 증가함에 따라 항산화 활성이 증가하는 것

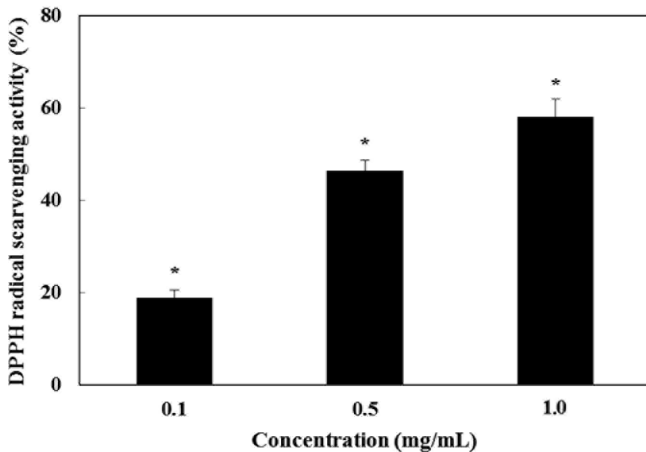


Fig. 1. DPPH radical scavenging activity of apple peel extract. Values are represented as mean±SD ($n=3$); * $p<0.05$ compared with control group.

으로 나타났다. 11종의 과일 껍질을 대상으로 항산화 효과를 측정하는 실험에서 10 mg/mL의 사과 껍질은 참외, 오렌지, 귤, 골드키위 및 바나나 껍질과 함께 90% 이상의 우수한 DPPH 라디칼 소거능을 나타냈다(16). Wolfe 등(2003)의 연구에서 총 산소라디칼 소거능을 통해 사과의 항산화 활성을 측정하는 결과 모든 품종의 사과는 과육에 비해 과피가 4배 이상의 높은 총 산소라디칼 소거능을 나타냈으며, Henríquez 등(2010)의 연구에서는 ferric reducing antioxidant power (FRAP) 환원능 실험으로 사과의 항산화 활성을 측정하였을 때 사과 과피가 과육에 비해 5배 이상의 우수한 환원력을 보였다. 이 외에 사과를 비롯한 과일의 껍질을 천연 항산화제 및 갈변 억제제로 사용하기 위한 연구들이 행해지고 있으며(17,18), 본 연구를 포함한 이러한 연구 결과들은 항산화 소재로서 과피의 중요성을 시사한다.

항염 효과

0.1, 0.5 and 1.0 mg/mL 농도의 사과 과피 추출물에 의해 sPLA₂ 활성은 Fig. 2와 같이 각각 7.2±2.8, 26.9±1.4, 53.5±2.3% 감소하였으며, 0.5 및 1.0 mg/mL 농도에서 유의적인 sPLA₂ 활성 저해 효과를 보였다($p<0.05$). 이는 사과 과피 추출물이 세포막의 인지질로부터 아라키돈산을 생성시켜 염증 반응을 개시하는 효소인(19) sPLA₂ 활성을 억제함으로써 초기에 염증 반응을 저해시키는 데 관여하기 때문인 것으로 보여진다.

Fig. 3과 같이 COX-2 활성 저해 효과는 0.1, 0.5 및 1.0 mg/mL의 사과 과피 추출물에 의해 각각 16.7±2.6, 43.6±3.0, 64.8±5.4%로 유의적인 결과를 보였다($p<0.05$). 반면, 사과 과피 추출물은 Fig. 4에서와 같이 0.1, 0.5 및 1.0 mg/mL 농도에서 COX-1 활성을 각각 1.6±0.7, 5.0±1.7, 13.4±1.8%로 저해하는 것으로 나타났으나 1.0 mg/mL에서만 유의적인 억제 효과를 나타내었다($p<0.05$). COX-2는 sPLA₂에 의해 염증반응이 개시되면 아라키돈산을 기질로 하여 염증 반응 물질을 생성하는 효소이며, 이와 달리 COX-1은 체내 항상성 유지와 관련한 효소이므로 염증 반응의 효과적 완화를 위해서는 COX-2는 저해하되 COX-1에는 영향을 거의 주지 않아야 한다(20). 사과 과피 추출물은 COX-2만을 선택적으로 저해하지는 않았으나 실험 농도 모두에서 유의적으로 COX-2를 억제한 반면 COX-1은 고농도인 1.0 mg/mL만 저해되었으며 그 억제 정도도 COX-2에 비해 적었다.

사과 과피의 항염 효과 평가를 위해 조사한 LOX 활성 억제능

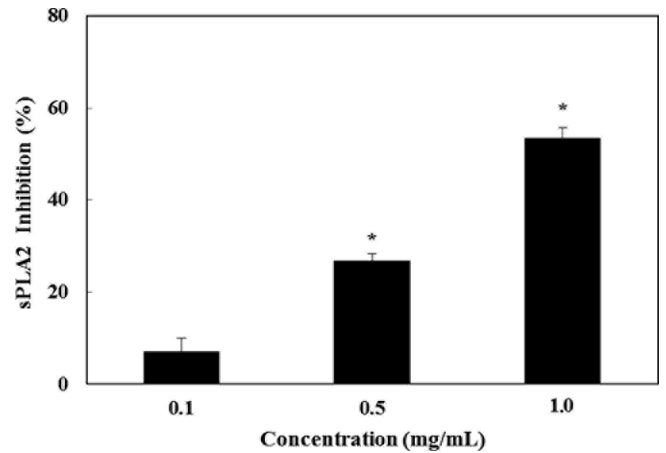


Fig. 2. Inhibition of secretory phospholipase (sPLA₂) activity by apple peel extract. Values are represented as mean±SD ($n=3$); * $p<0.05$ compared with control group.

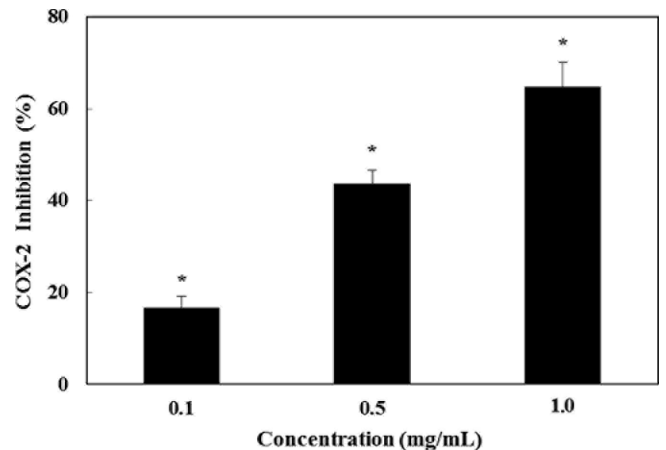


Fig. 3. Inhibition of cyclooxygenase (COX)-2 activity by apple peel extract. Values are represented as mean±SD ($n=3$); * $p<0.05$ compared with control group.

은 Fig. 5와 같이 사과 과피 추출물 0.1, 0.5 및 1.0 mg/mL은 각각 11.9±1.3, 27.4±2.7 및 44.4±4.5%의 유의적인 LOX 활성 억제 효과를 보였으며($p<0.05$), 이러한 항염 효과는 사과 과피 추출물 농도에 의존적인 양상을 나타냈다. LOX 또한 COX-2와 마찬가지로 아라키돈산을 기질로 하여 염증 매개 물질을 생성하는 효소이며(21), COX-2 경로만을 저해하는 약물은 LOX 경로가 활발해져 부작용이 생긴다고 보고 되어(20), COX-2와 함께 LOX를 억제해야 효과적인 항염 작용이 발현될 수 있다. 사과 과피 추출물은 모든 농도에서 유의적으로 LOX 활성을 저해하여 COX-2와 LOX 경로를 모두 저해할 수 있는 식품 소재의 가능성을 보여주었다. 또한 LOX는 염증과 알레르기 반응을 매개하여 천식 및 아토피와 같은 증상을 유발하는데 중요한 역할을 하는 효소이며(22), LOX와 같은 염증 유발 효소를 저해할 수 있는 천연 항염 물질 개발을 위한 연구들이 행해지고 있다(23). 실제로 몇몇 의학 연구에서 사과를 섭취한 사람들의 천식 발생률이 감소한 것으로 나타났으며 이는 사과의 플라보노이드 성분에 의한 효과이고 주로 퀘세틴(queretin)의 역할이 크다고 보고하여(24,25), 퀘세틴이 사과 과육에서는 거의 발견되지 않고 과피에 주로 함유되어 있다는 연구 결과(15) 및 사과 과피의 LOX 저해 활성을 보

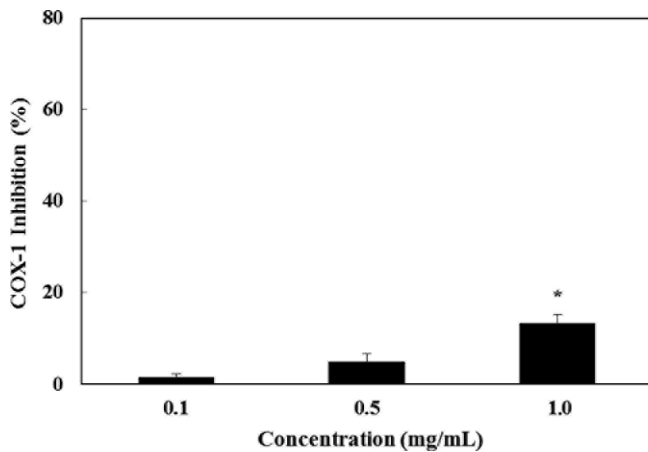


Fig. 4. Inhibition of cyclooxygenase (COX)-1 activity by apple peel extract. Values are represented as mean±SD ($n=3$); * $p<0.05$ compared with control group.

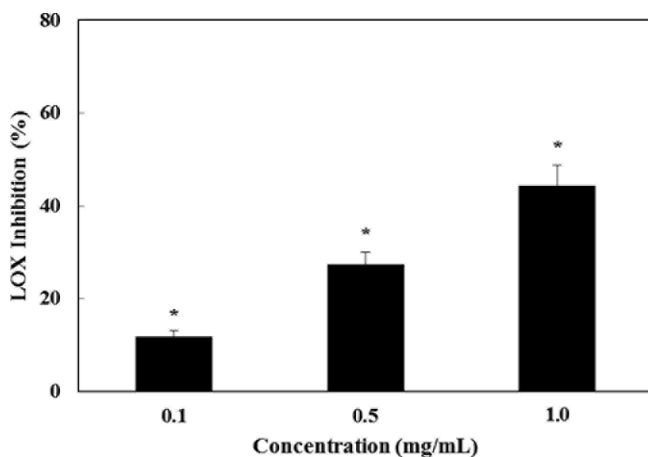


Fig. 5. Inhibition of lipoxygenase (LOX) activity by apple peel extract. Values are represented as mean±SD ($n=3$); * $p<0.05$ compared with control group.

여준 본 연구 결과와 함께 사과 과피가 천식 등 알레르기 반응에 유용한 역할을 할 수 있는 가능성을 보여준다.

위의 결과들을 통해 사과 과피 추출물은 염증 개시 효소인 sPLA₂ 활성을 억제하고, 다음 염증 반응 단계 효소인 COX-2와 LOX 활성을 저해하여 전반적인 염증 관련 효소를 억제함으로써 염증 반응을 예방하고 완화시킬 수 있음을 시사한다. 본 연구 결과는 사과 과피가 천연 항염 소재로 개발될 수 있는 가능성을 제시하고 있으며, 아직까지 사과 과피에 의한 항염 효과를 포괄적으로 조사한 연구는 거의 없어 향후 사과 과피를 대상으로 염증성 사이토카인 분비 억제 등의 조사를 통해 사과 과피의 항염 활성 및 그 메커니즘을 밝히는 추가 연구가 필요할 것으로 보여진다.

요약

본 연구는 사과 과육을 이용한 잼, 음료, 소스, 통조림 등을 가공하는 과정 중 부수적으로 발생하는 사과 과피의 활용을 위해 70% 에탄올 추출물을 이용하여 생리활성을 측정하였다. 이를 위해 사과 과피 추출물의 총 페놀 및 플라보노이드 함량을 측정하고 항산화 활성과 항염 효과를 평가하였다. 사과 과피 추출물의

총 페놀 함량과 플라보노이드 함량은 각각 6.8 ± 0.5 mg GAE/g, 플라보노이드는 3.3 ± 0.3 mg CE/g으로 나타났다. 항산화 활성을 평가하기 위해 측정된 DPPH 라디칼 소거능은 추출물의 농도에 의존적으로 증가하여 0.1, 0.5 및 1.0 mg/mL의 농도에서 각각 18.9 ± 1.6 , 46.3 ± 2.3 및 $58.1\pm 3.9\%$ 로 나타났다($p<0.05$). 사과 과피 추출물에 의한 염증 관련 효소 활성 억제 효과를 측정된 결과 sPLA₂ 활성은 0.5 및 1.0 mg/mL 농도에서 각각 26.9 ± 1.4 및 $53.5\pm 2.3\%$ 유의적으로 감소하였다($p<0.05$). COX-2 활성 억제 효과는 0.1, 0.5 및 1.0 mg/mL의 모든 농도에서 각각 16.7 ± 2.6 , 43.6 ± 3.0 및 $64.8\pm 5.4\%$ 로 유의적이었으나 COX-1 활성은 1.0 mg/mL에서만 13.4% 유의적인 저해효과를 나타냈다($p<0.05$). LOX 활성 저해 효과 또한 0.1, 0.5 및 1.0 mg/mL 농도에서 각각 11.9 ± 1.3 , 27.4 ± 2.7 및 $44.4\pm 4.5\%$ 로 나타나 유의적인 항염 효과를 보였다($p<0.05$). 본 연구결과는 사과 과피 추출물이 라디칼 소거능을 통한 항산화 효과를 가지고, 다양한 염증 관련 효소의 활성을 억제함으로써 염증 반응을 전반적으로 조절하고 완화시킬 수 있음을 보여주어, 사과를 이용한 제품의 가공 과정에서 부산물로 생기는 과피를 항산화 및 항염 효과를 가지는 건강기능성식품 소재로 이용할 수 있는 가능성을 시사한다.

감사의 글

이 논문은 2015년 울산과학기술대학교 교내학술연구비 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

References

- Boyer J, Liu RH. Apple phytochemicals and their health benefits. *Nutr. J.* 3: 5-15 (2004)
- Vinson JA, Su X, Zubic L, Bose P. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: fruits. *J. Agr. Food Chem.* 49: 5315-5321 (2001)
- Wolfé K, Wu X, Liu RH. Antioxidant activity of apple peels. *J. Agr. Food Chem.* 51: 609-614 (2003)
- Henriquez C, Almonacid S, Chiffelle I, Valenzuela T, Araya M, Cabezas L, Simpson R, Speisky H. Determination of antioxidant capacity, total phenolic content and mineral composition of different fruit tissue of five apple cultivars grown in Chile. *Chil. J. Agr. Res.* 70: 523-536 (2010)
- Kubola J, Siriamornpun S. Phytochemicals and antioxidant activity of different fruit fractions (peel, pulp, aril and seed) of thai gac (*Momordica cochinchinensis Spreng*). *Food Chem.* 127: 1138-1145 (2011)
- Rupasinghe HPV. Using change for success: Fruit-based bio-product research at the Nova Scotia Agricultural College. Annual Report 2003 of the Nova Scotia Fruit Growers's Assn. Nova Scotia, Canada. pp. 66-69 (2003)
- Denis MC, Furtos A, Dudonné S, Montoudis A, Garofalo C, Desjardins Y, Delvin E, Levy E. Apple peel polyphenols and their beneficial actions on oxidative stress and inflammation. *Plos One* 8: e53725 (2013)
- Jensen GS, Attridge VL, Benson KF, Beaman JL, Carter SG, Ager D. Consumption of dried apple peel powder increases joint function and range of motion. *J. Med. Food* 17: 1204-1213 (2014)
- Mueller D, Triebel S, Rudakovski O, Richling E. Influence of triterpenoids present in apple peel on inflammatory gene expression associated with inflammatory bowel disease (IBD). *Food Chem.* 139: 339-346 (2013)
- Kim HP, Mani I, Iversen L, Ziboh VA. Effects of naturally-occurring flavonoids and biflavonoids on epidermal cyclooxygenase and lipoxygenase from guinea-pigs. *Prostag. Leukotr. Ess.* 58: 17-24 (1998)
- Lee KM, Hwang MK, Lee DE, Lee KW, Lee HJ. Protective

- effect of quercetin against arsenite-induced COX-2 expression by targeting PI3K in rat liver epithelial cells. *J. Agr. Food Chem.* 58: 5815-5820 (2010)
12. Chuang CC, Martinez K, Xie G, Kennedy A, Bumrungpert A, Overman A, Jia W, McIntosh MK. Quercetin is equally or more effective than resveratrol in attenuating tumor necrosis factor- α -mediated inflammation and insulin resistance in primary human adipocytes. *Am. J. Clin. Nutr.* 92: 1511-1521 (2010)
 13. Ortega MG, Saragusti AC, Cabrera JL, Chiabrande GA. Quercetin tetraacetyl derivative inhibits LPS-induced nitric oxide synthase (iNOS) expression in J774A.1 cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 498: 105-110 (2010)
 14. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: Advances in eicosanoid biology. *Science* 294: 1871-1875 (2001)
 15. Escarpa A, González MC. High-performance liquid chromatography with diode-array detection for the determination of phenolic compounds in peel and pulp from different apple varieties. *J. Chromatogr. A* 823: 331-337 (1998)
 16. Lee MY, Yoo MS, Whang YJ, Jin YJ, Hong MH, Pyo YH. Vitamin C, total polyphenol, flavonoid contents and antioxidant capacity of several fruit peels. *Korean J. Food Sci. Technol.* 44: 540-544 (2012)
 17. Chang MS, An SJ, Jeong MC, Kim DM, Kim GH. Effects of antioxidative activities and antibrowning of extracts from onion, apple and mandarin orange peel as natural antibrowning agents. *Korean J. Food Nutr.* 24: 406-413 (2011)
 18. Choi CI, Yoo SY, Chung MS. Efficient flavonoid extraction from apple peel by subcritical water and estimation of antioxidant activity. *Korean J. Food Nutr.* 24: 458-463 (2011)
 19. Verheij HM, Slotboom AJ, de Haas GH. Structure and function of phospholipase A2. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 91: 91-203 (1981)
 20. Charlier C, Michaux C. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. J. Med. Chem.* 38: 645-659 (2003)
 21. Piomelli D, Greengard P. Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid in neuronal transmembrane signalling. *Trends Pharmacol. Sci.* 11: 367-373 (1990)
 22. Henderson WR Jr. Role of leukotrienes in asthma. *Ann. Allergy* 72: 272-278 (1994)
 23. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Reboul P, Pelletier JP. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 62: 501-509 (2007)
 24. Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, Hakulinen T, Aromaa A. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am. J. Clin. Nutr.* 76: 560-568 (2002)
 25. Shaheen SO, Sterne JAC, Thompson RL, Songhurst CE, Margetts BM, Burney PGJ. Dietary antioxidants and asthma in adults: Population-based case-control study. *Am. J. Resp. Crit. Care* 164: 1823-1828 (2001)