

## 忍冬 열수 추출물의 항산화 효과 및 HCl-Ethanol로 유도된 위염 동물 모델에서의 위 점막 손상 보호 효과

심미옥<sup>#</sup>, 이현주, 장지훈, 정호경, 양버들, 우경완, 황태연, 김선영, 노종현, 조현우<sup>\*</sup>

한국한의학진흥원 한약자원본부

### The Gastroprotective and Antioxidative Effects of *Lonicera japonica* water extract on HCl/ethanol-induced Gastric Mucosa Damage in Rats

Mi-Ok Sim, Hyun Joo Lee, Ji Hun Jang, Ho-Kyung Jung, Beodul Yang, Kyeong Wan Woo  
Taeyeon Hwang, Jonghyun Nho, Sunyoung Kim, Jonghyun Nho, Hyun-Woo Cho

National Development Institute of Korean Medicine, Jangheung-gun 59338, Korea

#### ABSTRACT

**Objective** : Gastritis is a major complication of gastrointestinal disease. *Lonicera japonica* is used in folk medicine to treat different diseases such as exopathogenic wind-heat, epidemic febrile diseases, sores, carbuncles and some infectious diseases. Therefore, this study examined the effects of *Lonicera japonica* water extract (LJE) on HCl/ethanol-induced acute gastric ulceration and anti-oxidants properties.

**Methods** : LC-ESI-IT-TOF MS was employed for rapid identification of major compound from LJE. The antioxidant activities were evaluated through total polyphenol and flavonoid contents and radical scavenging assays and superoxide dismutase (SOD)-like activity. SD rats were randomly divided into five different groups including the normal group, ulcer group, positive group (20 kg/mg of omeprazole, ip), and experimental groups (100 kg/mg and 500 kg/mg of LJE, ip).

**Results** : 4,5-Dicaffeoyl quinic acid, loganic acid, secologanic acid, sweroside, loganin, vogeloside were identified based on the detection of the molecular ion with those of literature data. The LJE was possessed free radical scavenging activities such as DPPH (IC<sub>50</sub>=189.7 µg/ml), ABTS (IC<sub>50</sub>=164.5 µg/ml), and SOD-like activity (IC<sub>50</sub>=405.02 µg/ml). Macroscopic and histological analyses showed LJE treated group were significantly reduced to an extent that it allowed leukocytes penetration of the gastric walls compared with the ulcer group. In addition, an ulcer inhibition rate and prostaglandin E<sub>2</sub> levels were increased in rats treated with LJE.

**Conclusion** : The present study has demonstrated the antioxidative and gastroprotective effect of LJE, these findings suggested that LJE has the potential for use in treatment of gastric disorders.

**Key words** : *Lonicera japonica*, antioxidative activity, gastroprotective effect

#### I. 서 론

주요 소화기관 중 하나인 위는 여러 공격인자에 항상 노출되어 있어 위점막의 손상이 쉽게 일어난다<sup>1)</sup>. 위점막의 공격인

자는 크게 외인성 공격인자와 내인성 공격인자 등이 있다<sup>2,3)</sup>. 공격인자들은 위 내부의 고유의 방어기전을 통해 보호되나, 공격인자와 방어기전의 균형이 깨지게 되면 위점막이 손상되어 위염이 발병한다<sup>3)</sup>.

\*Corresponding author : Hyun-Woo Cho, Korean Medicinal Herbs Research Team, National Development Institute of Korean Medicine, 288 Woodland load, Jangheung, Jeonnam, 59338, Korea.

· Tel : +82-61-860-2814 · Fax : +82-61-864-8706 · E-mail : johw7@nikom.or.kr

# First author : Mi-Ok Sim, Korean Medicinal Herbs Research Team, National Development Institute of Korean Medicine, 288 Woodland load, Jangheung, Jeonnam, 59338, Korea.

· Tel : +82-61-860-2814 · Fax : +82-61-864-8706 · E-mail : smo0208@nikom.or.kr

· Received : 19 August 2019 · Revised : 23 October 2019 · Accepted : 30 November 2019

위염이 발생하는 분자학적 기전은 정확히 규명되어 있지 않지만, 위염의 발병기전 중 활성산소종의 생성이 매우 중요한 역할을 하는 것으로 보고되어있다<sup>4)</sup>. 이는 과도한 활성산소종의 생성이 염증반응을 일으키기 때문이다<sup>4)</sup>. 따라서, 활성산소종을 감소시키기 위한 항산화제에 연구는 위염을 개선하는데 효과적인 것으로 사료된다<sup>5),6)</sup>.

대표적인 위염 치료제는 cimetidine, ranitidine, omeprazol, pantoprazol 등이 사용되고 있으나 우수한 치료 효과에도 불구하고 다양한 부작용으로 인하여 일부 만성 난치성 위염을 치료하는 데에는 한계를 보이는 경우가 있다<sup>7-9)</sup>. 따라서 위염 치료 효율을 높이고 부작용을 낮추기 위해서는 위점막을 보호하는 것이 중요하다<sup>3)</sup>. 하지만, 위점막 보호제로 개발되어 있는 약물은 stillen, sucralfate 등이 있으나 두통, 불면, 식욕부진 등의 부작용이 보고되어 있어 이를 개선할 수 있는 약물의 개발이 필요하다<sup>3),10)</sup>.

인동덩굴(*Lonicera japonica*)은 인동과 (Caprifoliaceae) 식물중 하나로 우리나라 전역의 산에서 자라는 반상록활엽 덩굴성 관목이다<sup>11)</sup>. 예로부터 인동덩굴 줄기와 꽃 열매 등은 고열, 급성간염이나 염증 등을 치료하는데 사용되어 왔다<sup>12)</sup>. 최근 연구에 따르면 인동의 싹의 물 추출물이 HCl/60% Ethanol로 유도한 위염모델에서 항산화효소를 활성을 증가시키기에 따라 급성위염 보호효과가 있다고 보고되었다<sup>13)</sup>. 따라서, 본 연구에서는 인동덩굴 줄기를 이용한 물 추출물의 항산화효과와 위염의 점막 보호효과를 탐색함으로써 향후 위염의 예방 및 치료제로 활용가능성에 대해 알아보하고자 하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1.忍冬 물 추출물의 LC IT TOF MS 분석

인동줄기 2.2 kg에 22 L의 물을 넣고 환류추출기(COSMPS 660, Kyungseo E&P, Incheon, Korea)를 이용하여 105℃에서 5시간 2회 추출하였다. 추출물을 대형 회전감압 농축기(NVC-2200, Eyela, Tokyo, Japan)를 이용하여 농축하고, 농축물을 동결건조기(LYOPH-PRIDE 20R, ILSINBIOLAB, Dongducheon, Korea)로 동결건조하여 忍冬 물 추출물 585 g(수율: 26%)을 얻었다. 추출물 250 mg에 70% MeOH 50 ml을 넣고 60분간 초음파 추출하였다. 추출물을 0.2 μm syringe filter (13HP020AN, Advantec MFS, Inc, Toyo, Japan)를 이용하여 필터한 후 실험에 이용하였다. 성분 분석을 위해 LC-20AD pump, CTO-20A column oven, DGU-20A3 degasser, SPD-20A UV detector, SIL-20AC autoinjector로 구성된 UFLC XR (Shimadzu, Kyoto, Japan)을 이용하였고, ESI interface를 통해 hybrid IT TOF mass spectrometer (LC-IT-TOF MS, Shimadzu, Kyoto, Japan)로 분석하였다. 분석 column은 BEH C18 (1.7 μm, 2.1 × 150 mm, Waters, Milford, USA)를 사용하였으며, 분석 시 column 온도는 40℃로 설정하였다. 분석 용매는 0.1% 포름산을 포함한 정제수(용매 A)와 0.1% 포름산을 포함한 아세트나이트릴(용매 B)를 사용하였다. 이동상 조건은 A:B=95:5 (0 min)에서 5분동안 유지, 이후 A:B=75:25 (20 min)으로 총 분석시간은 20분으로,

0.21 ml/min 유속으로 분석하였다.

### 2.忍冬 물 추출물의 항산화 활성 측정

忍冬 물 추출물의 항산화능을 측정하기 위해 DPPH, ABTS 라디칼 소거활성능, SOD 유사활성도를 측정하였다. 먼저 DPPH 소거능은 시료 100 μl에 0.2 mM DPPH 용액 100 μl를 첨가하여 상온에서 30분간 반응시킨 후 microplate reader (Infinite 200 pro, TECAN, Mannedorf, Switzerland)를 사용하여 517 nm에서 흡광도를 측정하였다<sup>14)</sup>. ABTS 라디칼 소거활성능은 7 mM ABTS와 2.45 mM potassium persulfate를 물에 녹여 ABTS 라디칼을 형성시키기 위해 1:1 비율로 섞은 뒤 암실에 12시간 동안 보관하였다. ABTS 용액은 용액의 흡광도가 0.7-0.8이 되도록 희석한 뒤 실험에 사용하였다. 여러 농도의 시료 50 μl와 ABTS 용액 100 μl를 첨가하여 20분 후에 734 nm에서 microplate reader(Infinite 200 pro)를 사용하여 측정하였다<sup>14)</sup>. SOD 유사활성도 측정은 SOD-WST kit (Dojindo, Kumamoto, Japan)를 이용하여 측정하였다.

### 3. 실험동물 및 처치

(주)오리엔트바이오(전라북도, 정읍시)로부터 공급 받은 SD rat (250g 내외, 7주령, ♂)은 온도 23±3℃, 습도 50±5%에서 light cycle은 12시간으로 유지하였다. 군 분리는 정상대조군(NOR), HCl/ethanol 유발 시험대조군(CON), 양성대조군(POS), 100 mg/kg, 500 mg/kg 忍冬 물 추출물투여군(LJE 100, LJE 500), 총 5군으로 무작위법으로 추출하여 군당 SD rat 6마리씩 구성하여 실험을 진행하였다. 실험을 진행하기 전 하루전날 절식 시켰으며, 절식은 1시간 전부터 시행하였다. NOR군, CON군은 증류수, 양성대조군은 omeprazol 20 mg/kg B.W., 忍冬 열수 추출물 투여군은 각 농도에 맞게 모두 경구 투여 한 뒤 1시간 방치하였다. 그 다음 위의 점막 손상을 유발시키기 위해 NOR군을 제외한 모든 군에 150 mM HCl/60% 에탄올을 경구 투여하였으며 1시간 뒤 CO<sub>2</sub> 흡입 마취하여 개복한 뒤 위 조직을 적출하였다.

### 4. 위손상 지표 측정

적출된 위 조직은 1% formalin 용액에 10분간 고정시킨 뒤 대만부를 절개하여 펼친 뒤 손상정도를 확인하기 위해 사진촬영을 하였다. 또한 Image J program(Wayne Rasband, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA)을 이용하여 발생된 손상면적(mm<sup>2</sup>)을 측정하여 총합을 위 손상 지수로 하였다. 사진촬영이 끝난 위 조직은 hematoxylin and eosin 염색을 통해 형태학적 관찰을 수행한다.

### 5. PGE<sub>2</sub> 측정

절제한 위를 잘게 분쇄하여 일정량의 3차 PBS를 넣고 현탁시킨 뒤에 6000 rpm 4℃ 20분동안 원심분리를 한 후 상등액을

이용하여 PGE<sub>2</sub>를 KIT(ENZO life sciences, Farmingdale, NY, USA)를 이용하여 측정하였다.

### 6. 통계처리

본 실험에서 얻은 결과는 평균 ± 표준편차 (mean ± S.D)로 나타내었으며, 통계처리는 SPSS (version 21, Chicago, IL, USA)를 이용하여 일원변량분석(One way ANOVA)을 실시하여 유의성을 검증하였고, 군 간의 차이는 Duncan's multiple range test로 사후 검증 하였다(p < 0.05).

## III. 결 과

### 1.忍冬 물 추출물의 LC-MS 분석

TKM II-19의 유효성분을 분석하기 위해 LC ESI-IT-TOF MS를 이용하였으며, 그 결과 MS chromatogram에 6개의 주요 피크들(*t<sub>R</sub>* 5.42 min, 6.27 min, 7.04 min, 8.30 min, 8.79 min, 9.91 min)이 검출되었다. 각 peak들은 *m/z* 515.13 [M-H]<sup>-</sup>, 375.12 [M-H]<sup>-</sup>, 373.11 [M-H]<sup>-</sup>, 381.11 [M+Na]<sup>+</sup>, 413.14 [M+Na]<sup>+</sup>, 411.13 [M+Na]<sup>+</sup>의 분자량이 검출되었다 (Fig. 1). 선행연구 결과를 토대로 4,5-dicaffeoyl quinic acid<sup>15)</sup>, loganic acid<sup>15)</sup>, secologanic acid<sup>15)</sup>, sweroside<sup>15)</sup>, loganin<sup>15)</sup>, vogeloside<sup>16)</sup>로 추정하였고 각각의 표준품과 retention time 및 분자량을 비교한 결과 정확하게 일치하였다.

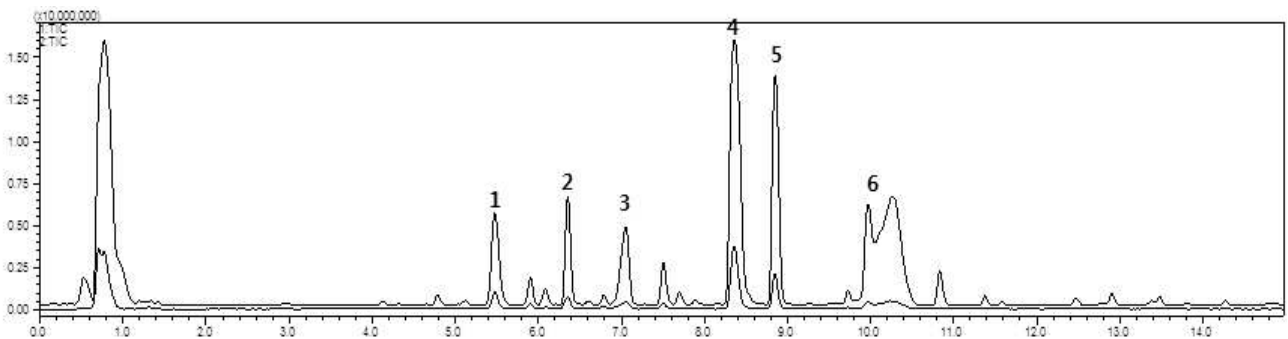


Fig. 1. LC-ESI-IT-TOF MS chromatogram of *Lonicera japonica* water extract (TKM II-19). 1; 4,5-dicaffeoyl quinic acid (*t<sub>R</sub>* 5.42 min), 2; loganic acid (*t<sub>R</sub>* 6.27 min), 3; secologanic acid (*t<sub>R</sub>* 7.04 min), 4; sweroside (*t<sub>R</sub>* 8.30 min), 5; loganin (*t<sub>R</sub>* 8.79 min), 6; vogeloside (*t<sub>R</sub>* 9.91 min).

### 2.忍冬 물 추출물의 항산화 활성

본 실험에서 LJE의 DPPH와 ABTS 라디칼의 50% 저해율을 보이는 농도는 각각 189.76 µg/ml, 164.54 µg/ml로 나타났다(Table 1). 따라서,忍冬 물 추출물은 DPPH, ABTS 등의 라디칼을 소거함에 따라 천연 항산화제로서 활용 가능성이 높을 것으로 사료된다. 본 실험에서 SOD 유사활성은 405.02 µg/ml 일 때 50%의 유사활성을 보였다 (Table 1).

Table 1. Free radical scavenging activity of *Lonicera japonica* water extract (LJE)

IC50 of DPPH (µg/ml)	IC50 of ABTS (µg/ml)	EC50 of SOD (µg/ml)
189.76 ± 1.78	164.54 ± 5.78	405.02 ± 3.47

### 3.忍冬 물 추출물의 위점막 보호효과

위염의 가장 큰 원인 중 하나인 자유라디칼은 체내 항산화 시스템을 통해 신속하게 제거되지만, 제거되지 않은 과량의 라디칼은 위 점막에 손상을 주게 된다<sup>20)</sup>. 대조군(CON)군의

경우 발적 및 점막의 손상이 나타났고, LJE 500군에서는 점막 손상이 양성대조군(POS)군에 가깝게 개선 시켰다 (Fig. 2). 위 점막손상 지표를 구한 결과 대조군(CON)군에 비하여忍冬 물 추출물 투여군에서 유의적으로 손상지표가 개선되는 것을 확인하였다 (Table 2).

Table 2. Effects of *Lonicera japonica* water extract (LJE) on ulcer index lesion in gastritis-induced rats\*

Group	Gastric injury (mm <sup>2</sup> )	Inhibition rate(%)
NOR	0.0 <sup>a</sup>	100.0
CON	119.27 ± 26.63 <sup>c</sup>	0.0
POS	13.34 ± 5.74 <sup>a</sup>	88.8
LJE 100	60.04 ± 18.61 <sup>b</sup>	49.7
LJE 500	31.84 ± 16.74 <sup>ab</sup>	73.4

\*Data represent the mean ± S.D. <sup>abc</sup>Different raw are significantly at p<0.05 by Duncan's multiple rang test. NOR; normal group, CON; only HCl/Ethanol treated, POS; HCl/Ethanol + Omeprazol 20 mg/kg, LJE 100; HCl/Ethanol + LJE 100 mg/kg, LJE 500; HCl/Ethanol + LJE 500 mg/kg.

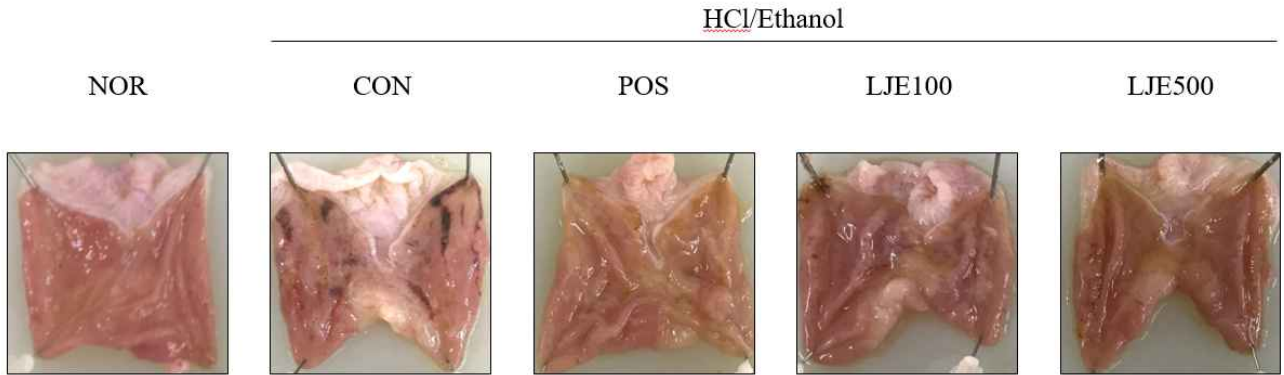


Fig. 2. Effects of *Lonicera japonica* water extract (LJE) on ulcer appearance in gastritis-induced rats. NOR; normal group, CON; only HCl/Ethanol treated, POS; HCl/Ethanol + Omeprazol 20 mg/kg, LJE 100; HCl/Ethanol + LJE 100 mg/kg, LJE 500; HCl/Ethanol + LJE 500 mg/kg.

4. **忍冬 물 추출물의 PGE2 분비량에 미치는 영향**

대조군(CON)군에서 정상군(NOR)에 비하여 PGE<sub>2</sub>가 유의적으로 감소하였으며 **忍冬 물 추출물의 투여 결과 PGE<sub>2</sub>가 증가하였다** (Fig. 3). 따라서, LJE는 PGE<sub>2</sub>분비를 농도 의존적으로 증가시킴에 따라 150 mM HCl/60% 에탄올로 유도된 위의 손상을 억제하고 완화시키는 것으로 사료된다.

5. **忍冬 물 추출물이 위상피세포 손상에 미치는 영향**

위염이 유발된 동물모델에서 위상피세포 손상에 대하여 미치는 영향을 조사하기 위해 H&E stain을 실시하였다. 먼저, 위조직 형태변화를 관찰한 결과, 위염을 유도한 대조군에서 특이적으로 위상피세포간의 경계가 많이 허물어지는 것이 관찰되었다. 반면, omeprazol을 투여한 군 (POS)에서는 상피세포의 보존이 증가하였으며, **忍冬 물 추출물 투여군 (LJE 100, 500)에서는 위 상피세포의 손상이 많이 억제된 것을** 확인할 수 있었다(Fig. 4).

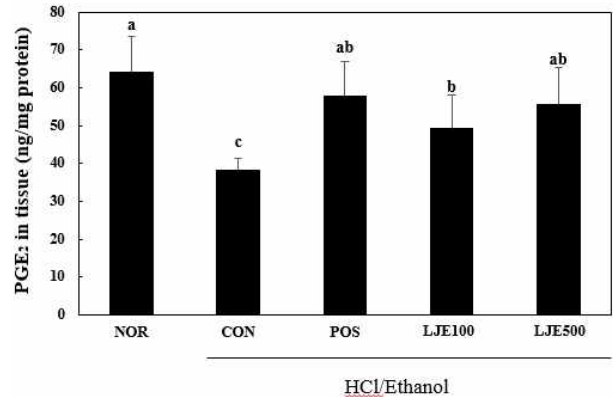


Fig. 3. Effects of *Lonicera japonica* water extract (LJE) on prostaglandin E<sub>2</sub> level in gastritis-induced rats. NOR; normal group, CON; only HCl/Ethanol treated, POS; HCl/Ethanol + Omeprazol 20 mg/kg, LJE 100; HCl/Ethanol + LJE 100 mg/kg, LJE 500; HCl/Ethanol + LJE 500 mg/kg.

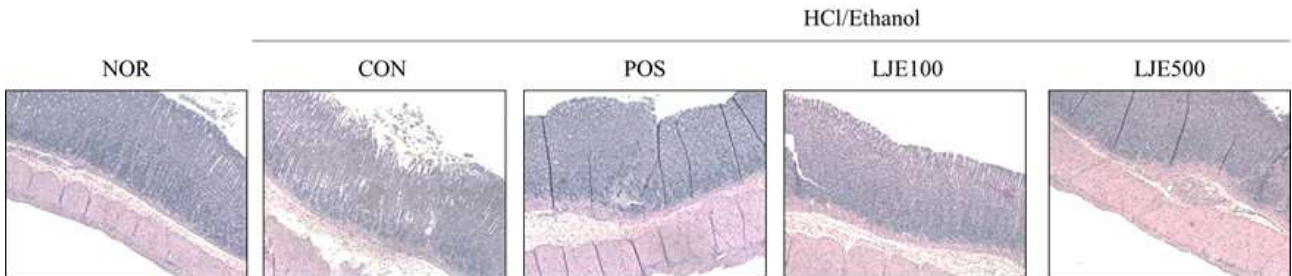


Fig. 4. Effects of *Lonicera japonica* water extract (LJE) on histological features of representative stomach in gastritis-induced rats by H&E staining. NOR; normal group, CON; only HCl/Ethanol treated, POS; HCl/Ethanol + Omeprazol 20 mg/kg, LJE 100; HCl/Ethanol + LJE 100 mg/kg, LJE 500; HCl/Ethanol + LJE 500 mg/kg.

IV. **고찰**

선행연구로부터 인동 줄기로부터 다양한 iridoid 화합물<sup>15)</sup>, sterol<sup>17)</sup>, triterpenoid<sup>17)</sup>, quinic acid 유도체<sup>18)</sup>, flavonoid<sup>19)</sup>

성분들이 보고된 바 있다. 본 연구에서는 **忍冬 물 추출물로부터 4,5-dicaffeoyl quinic acid<sup>15)</sup>, loganic acid<sup>15)</sup>, secologanic acid<sup>15)</sup>, sweroside<sup>15)</sup>, loganin<sup>15)</sup>, vogeloside<sup>16)</sup> 성분들이 확인되었다.**

忍冬 물 추출물의 DPPH 라디칼 소거능 실험은 불안정한 유리기에 환원기능을 가진 proton ion을 제공하여 안정화 되도록 유도하는 원리를 이용하는 것으로, 불특정물질이 체내의 생리작용 또는 산화작용에 의하여 발생하는 라디칼을 제거하는 항산화 능력을 평가할 때 사용되는 대표적인 지표이다<sup>20)</sup>. 또한 ABTS는 potassium persulfate와 함께 암소에 방지하면 청록색을 띄는 ABTS+·을 형성하며, 이 라디칼은 여러 항산화제와 결합하여 소거되어지고 이에 따라 청록색이 탈색되는 정도로 항산화능을 평가한다<sup>21)</sup>. DPPH와 ABTS 라디칼의 50% 저해율을 보이는 농도는 각각 189.76  $\mu\text{g/ml}$ , 164.54  $\mu\text{g/ml}$ 로 나타났으며, SOD 유사활성은 405.02  $\mu\text{g/ml}$ 로 나타났다. 이는忍冬 물 추출물이 SOD 유사활성을 높임에 따라 천연 항산화제 및 항산화와 관련된 질병을 치료하는데 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

위염의 가장 큰 원인 중 하나인 자유라디칼은 체내 항산화 시스템을 통해 신속하게 제거되지만, 제거되지 않은 과량의 라디칼은 위 점막에 손상을 주게 된다<sup>22)</sup>. 忍冬 물 추출물은 DPPH와 ABTS라디칼을 소거하고 SOD 유사활성도를 높임에 따라 항산화 효과를 가지는 것을 확인하였고, 이를 위점막 보호제로서 활용하고자 위염 실험을 실시하였다.

먼저, 육안적 관찰을 통하여 확인한 결과, 忍冬 물 추출물의 투여는 HCl/Ethanol투여로 손상된 점막을 개선시켰으며, 위 점막 손상지표 역시 유의적으로 개선되었다 (Fig. 2 & Table 2). 이는, 忍冬의 새싹을 이용한 선행연구에서도 동일한 결과를 나타냈다<sup>13)</sup>.

PGE<sub>2</sub>는 위의 점막 장벽 보전, 위산의 억제, 세포 증식을 촉진하는 역할을 가진 위의 화학전달물질로 위염이나 위궤양이 발생하게 되면 PGE<sub>2</sub>가 감소하게 된다<sup>23)</sup>. 여러 연구에서도 HCl/Ethanol로 유도한 위염모델에서 PGE<sub>2</sub>가 감소됨이 보고되었다<sup>13),24)</sup>. 본 연구에서도 CON군에서 NOR군에 비하여 PGE<sub>2</sub>가 유의적으로 감소하였으며 忍冬 물 추출물의 투여 결과 PGE<sub>2</sub>가 증가하였다 (Fig. 3). 또한 위 조직의 형태학적 관찰에서도 忍冬 물 추출물의 투여는 점막의 상피세포의 손상을 회복시켰다 (Fig. 4).

따라서, 본 연구에서는 忍冬 물 추출물의 투여는 HCl/Ethanol로 유도된 급성위염 보호효과에 효과가 있는 것을 확인하였다. 이는 忍冬 물 추출물이 PGE<sub>2</sub> 분비량을 증가시키고 항산화능을 가짐에 따라 점막 보호효과에 기여한 것으로 사료된다. 이와 같은 결과는 인동의 싹을 이용한 선행연구에도 보고되었다. 이러한 결과를 바탕으로 忍冬 물 추출물은 급성 위염 치료제로서의 가능성이 확인되었다.

## V. 결 론

본 연구는 忍冬 물 추출물의 항산화능 및 150mM HCl/60% Ethanol로 유도된 급성위염 동물 모델에서 위점막 보호 효과를 평가하기 위해 수행되었다.

1. 忍冬 물 추출물의 유효성분은 4,5-dicaffeoyl quinic acid, loganic acid, secologanic acid, sweroside, loganin, vogeloside가 검출되었다.

2. 忍冬 물 추출물은 DPPH, ABTS 자유라디칼 소거능, SOD 유사활성도 실험을 통해 높은 항산화 활성을 나타냈다.

3. 忍冬 물 추출물 투여는 150mM HCl/60% Ethanol로 유도된 점막 손상의 개선과 PGE<sub>2</sub>의 분비를 감소시켰다.

따라서 忍冬 물 추출물의 투여가 급성 위염 유발 동물 모델에서 위염 개선에 효과가 있다고 사료된다.

## References

1. Banks WJ, Applied veterinary histology, 2nd ed, William & Wilkins Baltimore, 1986 : 393-6.
2. Kim SH, Lee JA, Lee RA, Shin MR, Park HJ, Roh SS. Protective Effect of Gardenia Fruit Ethanol Extract in HCl/Ethanol-Induced Acute Gastritis. J Kor Soc Food Sci Nutr. 2019 ; 48 : 198-205.
3. Kim MH, Lee HS, Lee HA, Choi JH, Park SY, KIM SH, Noh GY, Jang SY, Choi EY, Son MW, Kim O. Effect of Lentinus edodes extract against acute gastritis in Wistar Rats. J Animal Assisted Psychotherapy. 2017 ; 6 : 79-84.
4. Kim OK, Nam DE, You Y, Jun W, Lee J. Protective effect of Canavalia gladiata on gastric inflammation induced by alcohol treatment in rats. J Kor Soc Food Sci Nutr. 2013 ; 42 : 690-6.
5. Masteikova R, Muselik J, Bernatoniene J, Majiene D, Savickas A, Malinauskas F, Bernatoniene R, Peciura R, Chalupova Z, Dvorackova K. Antioxidant activity of tinctures prepared from hawthorn fruits and motherwort herb. Ceska Slov Farm. 2008 ; 57 : 35-8.
6. Lee J, Lee SR. Analysis of phenolic substances content in Korean plant foods. Korean J. Food Sci. Technol. 1994 ; 26 : 310-6.
7. Haga Y, Nakatsura T, Shibata Y, Sameshima H, Nakamura Y, Tanimura M, Ogawa M. Human gastric carcinoid detected during long-term antiulcer therapy of H2 receptor antagonist and proton pump inhibitor. Dig Dis Sci. 1998 ; 43 : 253-7.
8. Bagchi D, Carryl OR, Tran MX, Krohn RL, Bagchi DJ, Garg A, Bagchi M, Mitra S, Stohs SJ. Stress, diet and alcohol-induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth subsalicylate. J. Appl. Toxicol. 1998 ; 18 : 3-13.
9. Suzuki H, Nishizawa T, Tsugawa H, Mogami S, Hibi T. Roles of oxidative stress in stomach disorders. J Clin Biochem Nutr. 2012 ; 50 : 35-9.
10. Lee AR, Lee JY, Kim MY, Shin MR, Shin SH, Seo B, Kwon OJ, Roh SS. Protective effects of a Lycium

- chinese ethanol extract through anti-oxidative stress on acute gastric lesion mice. *Korea J Herbol*. 2015 ; 30 : 63–8.
11. Lee YS, Yoon ME, Lee YJ, Park YM, Lee SL, Park SN. Antioxidant activities and cytoprotective effects of *Lonicera japonica* Thunb. extract and fraction against oxidative stress. *Kor J Microbiol Biotechnol*. 2018 ; 46 : 18–28.
  12. Kim JS, Yean MH, Lee SY, Lee JH, Kang SS. Phytochemical studies on *Lonicera caulis* (1)–sterols and triterpenoids. *Kor J Pharmacogn*. 2009 ; 40 : 319–25.
  13. Bang BW, Park D, Kwon KS, Lee DH, Jang MJ, Park SK, Kim JY. BST-104, a water extract of *Lonicera japonica*, has a gastroprotective effect via antioxidant and anti-inflammatory activities. *J Med Food*. 2019 ; 22 : 1–12.
  14. Sim MO, Lee HJ, Jang JH, Lee HE, Jung HK, Kim TM, No JH, Jung JK, Jung DE, Cho HW. Anti-inflammatory and antioxidant effects of *Spiraea prunifolia* Sieb. et Zucc. var. *simpliciflora* Nakai in RAW 264.7 Cells. *Kor J. Plant Res*. 2017 ; 30 : 335–42.
  15. Cai Z, Wang C, Zou L, Liu X, Chen J, Tan M, Mei Y, Wei L. Comparison of multiple bioactive constituents in the flower and the Caulis of *Lonicera japonica* based on UFLC–QTRAP–MS/MS combined with multivariate statistical analysis. *Molecules*. 2019 ; 24 : 1936–51.
  16. Lin LM, Zhang XG, Zhu JJ, Gao HM, Wang ZM, Wang WH. Two new triterpenoid saponin from the flowers and buds of *Lonicera japonica*. *J Asian Nat Prod Res*. 2008 ; 10 : 925–9.
  17. Kim JS, Yean MH, Lee JH, Kang SS. Phytochemical studies on *Lonicera caulis* (1)–sterols and triterpenoids. *Kor J. Pharmacogn*. 2009 ; 40 : 319–25.
  18. Wang Z, Clifford MN. Comparison of the profiles of chlorogenic acids and their derivatives from three Chinese traditional herbs by LC–MS. *Acta Pharm. Sin*. 2008 ; 43 : 185–90.
  19. Han MH, Lee WS, Nagappan A, Hong SH, Jung JH, Park C, Kim HJ, Kim GY, Jung JM, Ryu CH, Shin SC, Hong SC, Choi YH. Flavonoids isolated from flowers of *Lonicera japonica* Thunb. inhibit inflammatory responses in BV2 microglial cells by suppressing TNF- $\alpha$  and IL- $\beta$  through PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Phytother. Res*. 2016 ; 30 : 1824–32.
  20. Kim EJ, Choi JY, Yu M, Kim MY, Lee S, Lee BH. Total polyphenols, total flavonoid contents, and antioxidant activity of Korean natural and medicinal plants. *Kor J. Food Sci. Technol*. 2012 ; 44 : 337–42.
  21. Huang H, Chang T, Chang L, Wang H, Yih K, Hsieh W, Chang T. Inhibition of melanogenesis versus antioxidant properties of essential oil extracted from leaves of *Vitex negundo* Linn and chemical composition analysis by GC–MS. *Molecules* 2012 ; 17 : 3902–16.
  22. Kim JY, Kim SY, Kwon HM, Kim SH, Lee SJ, Park SC and Kim KH. Comparison of antioxidant and anti-inflammatory activity on chestnut, chestnut shell and leaves of *Castanea crenata* extracts. *Korean J Med Crop Sci*. 2014 ; 22 : 8–16.
  23. Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001 ; 280 : 719–41.
  24. Abdelfattah MS, Elmallah MIY, Ebrahim HY, Almeer RS, Eltanany RMA, Abdel Moneim AE. Prodigiosins from a marine sponge-associated actinomycete attenuate HCl/ethanol-induced gastric lesion via antioxidant and anti-inflammatory mechanisms. *Plos One*. 2019 ; 14 : e0216737.