

Cinnamomum loureiroi 추출물의 항산화 활성

이해진¹ · 임현지 · 임미혜[†]

^{1†}대전대학교 뷰티건강관리학과

(2020년 11월 30일 접수: 2020년 12월 11일 수정: 2020년 12월 11일 채택)

The Activity of Anti-oxidation of *Cinnamomum loureiroi* Extract

Hea-Jin Lee¹ · Hyun-Ji Lim · Mi-Hye Lim[†]

^{1†}Department of Beauty Healthcare, Daejeon University

(Received November 30, 2020; Revised December 11, 2020; Accepted December 11, 2020)

요약 : 본 연구는 *Cinnamomum loureiroi* 추출물(CLE)의 항산화 활성을 확인하기 위해 수행되었다. 실험 전에 세포독성을 확인하였으며, 본 연구수행에서 사용할 농도의 안전성을 확보하였다. 추출물의 폴리페놀과 플라보노이드 함량을 측정하고 ABTS 라디칼과 DPPH 라디칼 소거능을 측정하였으며, LPS에 유도된 Raw 264.7 세포에서 ROS의 생성 감소를 확인하였다. 연구 결과 총 폴리페놀의 함량은 397.7 ± 8.3 mg/g, 총 플라보노이드 함량은 101.9 ± 0.8 mg/g으로 BHA 검량선 기준으로 선행연구들과 비교한 결과 함량비가 높은 것으로 나타났다. ABTS 라디칼과 DPPH 라디칼 소거율은 농도 의존적으로 증가하는 것으로 나타나 농도에 따라 항산화 활성이 높아지는 것으로 확인되었다. ROS 생성은 농도 의존적으로 유의한 감소를 나타내어 라디칼 소거능과 부합되는 결과를 나타냈다. 결과적으로 CLE의 항산화 활성이 확인되었으며, 향 후 천연원료로서 기능성화장품 또는 심화 연구를 통한 천연화장품의 응용할 가능성이 있는 것으로 사료된다.

주제어 : 시나공시나무, 항산화, 라디칼감소, 기능성화장품, 천연원료

Abstract : In this study, activity of anti-oxidation of *Cinnamomum loureiroi* extract (CLE). In order to measure anti-oxidation effect of CLE, phenol content of CLE, radical scavenging activity of ABTS and DPPH, and decrease of ROS production. Before the experiment, against Raw 264.7 cell, a cytotoxicity was measured and the result showed no toxicity. CLE's total polyphenol amount was 397.7 ± 8.3 mg/g and the total flavonoid amount was 101.899 ± 0.885 mg/g. As a measurement result of ABTS radical scavenging ability and DPPH radical scavenging ability, radical scavenging ability increased depends on the concentration. CLE's effect on the ROS creation was checked and the result showed that CLE suppressed ROS creation by showing a meaningful decrease of ROS generation. From all of the results, CLE is know to have an antioxidant effect. These results will be provided as

[†]Corresponding author
(E-mail: beautyl@dju.kr)

fundamental data for further development of the new material of functional cosmetics to the results above.

Keywords : *Cinnamomum loureiroi*, Anti-oxidation, radical reduction, functional cosmetics, natural material

1. 서론

인간은 호흡을 통해 에너지를 생산해야 하는데, 그 과정에서 산소의 일부가 활성산소(reactive oxygen species, ROS)로 전환된다[1]. 활성산소는 호흡뿐만 아니라 습관 또는 환경적인 요인 등 다양한 조건에서 생성되는 일반적인 생성물이며, 세포가 성장하고 분화될 수 있게 하는 역할을 하고 외부로부터 침입한 항원으로부터 인체를 방어하는 등의 필요 물질이나, 소거되지 않았을 경우 잔존하는 자유라디칼에 의하여 인체에 산화적스트레스를 일으킨다[2]. 장기적으로 산화적스트레스의 환경이 조성되면 노화의 가속화 및 피부의 색소침착[3], 유전자 및 단백질 손상[4-5], 대사활동에 심각한 이상[6], 간경변과 지방간 및 심혈관계 질환[7], 암[8] 등과 같은 치명적인 질환의 원인이 된다. 또한 만성 단계로의 염증을 유도하여 추가적으로 질환을 발전시킬 수 있다. 체내에서 제거되지 못한 활성산소를 해소하기 위하여 화장품, 영양제, 식품 및 기타 등으로부터 항산화제를 공급하게 되었으며, 현재 화장품 분야 역시 항산화제를 제품들이 다량 생산되고 있는 실정이다[9].

천연물 항산화제는 동물성 원료에서는 지극히 적고 주로 식물성 원료에 자연적으로 존재하는 경우가 많으며, 다른 파괴적인 라디칼로 전환되지 않으면서 플라보노이드와 폴리페놀과 같이 활성산소를 제거할 수 있는 화합물을 자체적으로 보유하고 있다[10]. 대체제로서 합성 항산화제가 있지만 높은 효과에 비해 장기사용 시 인체에 각종 질환의 원인이 되거나, 부작용 등을 발생시키게 되어 현재는 그 사용이 점차 감소하고 있는 추세이다[11-13].

일반적으로 말하는 육계나무는 녹나무과(Lauraceae), 녹나무속(*Cinnamomum*)에 속하며 약 250종으로 대부분 시나몬(cinnamon) 또는 계피 등으로 통합하여 지칭하고 있다[14]. 그러나 우리가 알고 있는 향신료로서의 시나몬은 실론계피나무에서 비롯된 실론시나몬(*C. verum*)이고 그 밖에 계

피나무 껍질로 만든 중국시나몬(카시아; *C. cassia*), 생달나무에서 비롯한 일본시나몬(*C. yabunikkei*), 로우레이로이 녹나무에서 비롯한 사이공시나몬(*C. loureiroi*), 코란테라고 불리는 인도네시아시나몬(*C. burmanni*) 그리고 인도시나몬(*C. tamala*)이 있다[15]. 각 시나몬은 재배 지역과 방법이 서로 다르고 구성성분의 차이가 있어 향과 맛이 차이가 나기 때문에 식재료, 향신료 및 약재에 사용하는 시나몬에 차이가 있지만, 품종을 자세하게 구별하지 않는 이상 일반적으로는 모두 시나몬이라고 지칭하고 있다.

사이공시나몬(*C. loureiroi*)은 시나몬 중에서도 품질이 우수한 것으로 알려져 있으며 주원산지는 베트남이다. 시나몬이라고 불리지만 단맛이 도는 시나몬에 비해 상대적으로 매운 맛과 자극이 강한 카시아(계피)에 가까우며 신남알데하이드(cinnamaldehyde)의 함량이 높고 향과 맛은 카시아보다 더욱 강한 것이 특징이고 coumarins, cinnamon oil, diterpenoids, polyphenols, cinnamic acid 등의 성분이 함유되어 있다고 보고되었다[16]. 국내에서는 주로 카시아를 생산하고 있으나, 제주도와 같은 일부 지역의 환경에서는 사이공시나몬도 함께 재배하고 있다[17]). 선행연구에 따르면 사이공시나몬은 항당뇨[18], 항암[19], 항균[20], 항염[21], 고혈압개선[22], 콜레스테롤 감소[23], 호흡기와 소화기 개선[24], 치통[25], 기억력향상[26] 및 동맥경화개선[27] 등의 효능이 있다고 보고되었다.

시나몬은 이미 효능에 대해 많이 연구되어 있으나 그 종이 다양하고 키운 환경에 따라 효능에 차이가 있으므로 각 종에 따라 다양한 연구가 필요한 가운데 본연구에서는 향신료로 주로 사용되고 있고 한방과 양방에서 약재로서 국내에서 주로 사용되고 있는 사이공시나몬 종을 국내 재배되어 건조시킨 원물을 추출하여 항산화 효능을 확인하고자 하였다.

2. 재료 및 방법

2.1. Cinnamomum loureiroi (CL)의 추출물 추출

실험에 사용할 사이공시나몬은 약손명가(화성, 한국)에서 국내 재배산 사이공시나몬 건조물을 구입하여 사용하였다. CL 추출물(CLE)을 얻기 위하여 건조된 육계 70 g을 증류수 1 L와 함께 등근 유리플라스크에 넣고 2시간 30분 동안 환류추출기(EAMDS 9602-06, Korea)에서 추출을 진행하였다. 이후 filter paper (No. 2, Whatman, USA)를 통해 걸러진 여과액을 감압농축(Buchi, Switzerland) 하였고 동결건조하여 분말 9.3 g (수득율 13.2%)을 얻었다. 연구에 사용할 CLE은 실험에 사용할 농도로 증류수에 녹여서 사용하였다.

2.2. RAW 264.7 세포 배양 및 CLE의 세포독성

RAW 264.7 세포주는 한국 세포주 은행에서 구입하여 사용하였다(KCLD, Korea). 세포는 10% FBS와 1% antibiotic-antimycotic (Gibco, USA)을 함유한 DMEM (Gibco, USA)에서 37 °C, 5% CO₂ 의 조건에서 배양하였다. 세포는 주 2~3회씩 5회 이상으로 계대 배양하였고, 시료들을 처리하기 전에 24시간을 적응시켰다. Raw 264.7 세포를 96 well plate에 1×10⁵ cells/well로 분주하여 24시간 동안 배양한 후 CLE를 1 µg/ml, 10 µg/ml, 100 µg/ml의 농도가 되게 처리하였으며 24시간 후 10 µl의 WST solution (Cell viability assay kit, Daellab service, Korea)을 첨가하여 세포배양기(37 °C, 5% CO₂, Forma scientific, USA)에서 30분간 반응시켰다. 반응 후 450 nm에서 흡광도의 변화를 측정하여 세포 생존율을 백분율로 세포독성을 표시하였다.

2.3. 총 폴리페놀 함유량

총 폴리페놀 함량은 Folin-Ciocalteu 시약을 이용하는 방법으로 측정하였다. CLE (20 mg/ml) 1 ml에 50% Folin-Ciocalteu's phenol reagent (Sigma, USA) 0.5 ml를 가하여 실온에서 3분간 반응시켰다. 반응용액에 Na₂CO₃ 포화용액 1 ml와 증류수 7.5 ml를 차례로 혼합하여 30분간 정치시킨 뒤, 12,000 rpm에서 10분간 원심분리 하였다. 상등액을 취해 96 well plate로 옮긴 뒤, 760 nm에서 흡광도를 측정하였다. 총 폴리페놀 함량은 gallic acid (Sigma, USA)를 표준물질로 이용하여 작성한 검량 선에 따라 시료의 총 폴리페놀 함량을 구하였으며 측정단

위는 GAE/g 을 사용하였다.

2.4. 총 플라보노이드 함유량

총 플라보노이드 함량은 Lim et al. (2015)의 방법을 실험실 조건에 맞게 응용하여 수행되었다. CLE 0.1 ml와 80% 에탄올 0.9 ml를 혼합한 혼합물 0.5 ml에 10% aluminium nitrate와 1M potassium acetate 0.1 ml, 그리고 80% 에탄올 4.3 ml를 가하여 실온에 40분 방치한 뒤 415 nm에서 흡광도를 측정하였으며, quercetin (Sigma, USA, µg/ml)을 이용한 표준곡선으로부터 함량을 구하였다.

2.5. ABTS 라디칼 소거능 활성

ABTS 라디칼 소거능 측정을 위해 CLE의 농도를 1 µg/ml, 10 µg/ml, 100 µg/ml로 희석시킨 용액 5 µl에 7.4 mM ABTS (Sigma, USA)와 2.6 mM potassium persulfate를 제조한 후, 암소에 하루 동안 방치하여 양이온(ABTS^{•+})을 형성시킨 ABTS 용액 95 µl를 혼합하고 10분간 반응시켰다. 반응 후 732 nm에서 흡광도를 측정하였다. 대조군은 증류수를 넣었으며, ABTS 라디칼 소거능은 아래의 식에 따라 계산하였고 BHA (Sigma, USA) 표준 검량선을 이용하여 EC50을 구하였다. (ABTS radical scavenging activity (%)) = (Blank OD - Sample OD) / Blank OD × 100

2.6. DPPH 라디칼 소거능 활성

DPPH 라디칼 소거능 측정을 위해 CLE의 농도를 1 µg/ml, 10 µg/ml, 100 µg/ml로 희석시킨 용액 100 µl에 에탄올에 용해시킨 0.2 mM의 DPPH (Sigma, USA) 용액 150 µl를 혼합하여 37 °C에서 30분간 반응시켰다. 반응 후 517 nm에서 흡광도를 측정하였다. 시료액의 대조군은 증류수를 넣었으며, DPPH 용액의 대조군으로는 에탄올을 넣어 보정값을 얻었다. DPPH 자유라디칼 소거율은 아래의 식에 따라 계산하였으며, BHA 표준 검량선을 이용하여 EC50을 구하였다. (DPPH radical scavenging activity (%)) = (Blank OD - Sample OD) / Blank OD × 100

2.7. ROS 생성 억제능

ROS 생성량 측정을 위해 12 well plate에 RAW 264.7 세포를 2×10⁵ cells/well이 되게 분주하여 24시간 동안 배양하였다. 배양 후 농도 1 µg/ml, 10 µg/ml 및 100 µg/ml의 CLE에 LPS를 각각 1 µg/ml의 농도로 처리한 후, 다시 24시간 동안 37°C, 5%

CO 배양기에서 배양하였다. 이후 1,200 rpm에서 5분간 원심분리하여 모은 세포를 PBS로 세척하고, 10 μM 의 DCF-DA (Sigma, USA)를 mixing하여 15분 동안 37°C, 5% CO 배양기에 넣어 염색하였으며 세척한 후 PBS 400 μl 를 부유시켜 유세포 분석기(Becton Dickinson, USA)를 이용하여 형광강도의 세기에 따른 변화를 분석하고 ROS 생성 억제능은 정상그룹에 대한 시료의 ROS 생성량을 백분율로 표시하였다. (ROS inhibition (%) = Sample FI / Control FI \times 100)

2.8. 통계 분석

실험 결과는 mean \pm standard로 나타냈으며, unpaired student's t-test를 통해 * p <0.05, ** p <0.01 및 *** p <0.001 수준에서 유의성을 표시하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 세포독성

CLE의 세포 독성을 측정한 결과 Control 그룹을 $100.0 \pm 4.3\%$ 로 나타냈을 때 CLE 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도에서 $100.7 \pm 3.4\%$, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도에서 $100.9 \pm 2.9\%$, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도에서 $100.1 \pm 2.0\%$ 로 나타나 CLE는 본 실험 농도에서는 독성이 없는 것을 확인하였으며(Fig. 1), 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도 범위에서 항산화 및 항염증 *in vitro* 연구를 수행하였다. 선행연구에서 사이공시나몬의 독성은 크게 나타나지 않았던 바 화장품 조성물로서 원료로 사용이 가능할 것으로 여겨진다. 또한 항균 효능도 있어 자체적인 방부효과가 있는 원료로서 독성이 없는 천연물 방부제의 가능성 또한 있을 것으로 기대되며, 상업적으로 활용하기 위해서는 본 연구에서 사용된 사이공시나몬을 대상으로 안정적인 품질의 원료 공급이 가능한 환경조성 및 추가적인 연구가 우선되어야 할 것으로 판단된다[20].

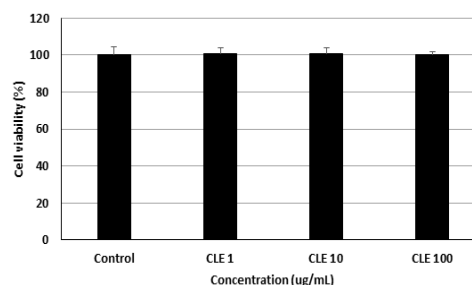


Fig. 1. Cell viability of Raw 264.7 cells after CLE treatment. Cell viability was measured in an MTT assay. The results were expressed as the mean \pm standard deviation of three independent experiments.

3.2. 총 폴리페놀과 플라보노이드 함유량

폴리페놀은 여러 페놀 화합물을 포함하는 강력한 항산화제이며[28], 대표적으로 안토시아닌, 카테킨 등이 있다[29]. 선행연구에서 폴리페놀은 세포막과 단백질의 산화적 손상과 뇌혈관 질환의 개선, 혈액 순환의 효능이 있으며[30], 알레르기, 항균, 항암 및 항염작용이 알려져 있고[15,29,31-32], 활성질소종을 조절하며 세포사멸을 유도하는 것으로 보고되어 있다[32]. 본 연구에서 CLE의 폴리페놀을 측정한 결과, 397.7 ± 8.3 mg/g의 함량이 있는 것으로 확인하였고, 플라보노이드를 측정한 결과, 101.9 ± 0.8 mg/g의 함량이 있는 것으로 확인하였다(Table 1). CLE의 폴리페놀의 양은 1 g당 약 40% 정도의 함유량으로 다른 천연물들에 비하여 높은 편으로 나타났다 또한 폴리페놀 중 주류를 차지한다고 알려진 플라보노이드의 양의 경우 1 g당 약 10% 정도의 양으로 이 역시 비교적 높은 함유량으로 나타났다. 특히 CLE의 성분 중 쿠마린과 신남알데히드가 항산화 효능이 있음이 입증되어 있으며[16], 본 연구에서 추출한 CLE에 두 성분의 함량비가 많은 것으로 판단된다. 향후 성분 분석을 통해 일정 범위의 품질유지 방법을 연구해야 할 것으로 사료된다.

Table 1. The Total Polyphenol and Flavonoid Contents of CLE

Sample	Total polyphenol contents (GAE $\mu\text{g}/\text{ml}$)	Total flavonoid contents (quercetin $\mu\text{g}/\text{ml}$)
CLE	397.792 ± 8.316	101.899 ± 0.885

3.3. 라디칼 소거 활성

CLE의 화학적 항산화 활성을 확인해 보고자 DPPH 및 ABTS의 라디칼 소거능을 측정하였다. CLE의 ABTS 라디칼 소거능을 측정한 결과 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도에서 $4.2 \pm 1.1\%$, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도에서 $10.6 \pm 1.4\%$, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도에서 $25.4 \pm 2.0\%$ 로 나타나 농도에 따라 소거율이 높아지는 것을 확인하였다(Fig. 2). DPPH 라디칼 소거능을 측정한 결과로는 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도에서 $19.8 \pm 2.1\%$, 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도에서 $27.8 \pm 3.3\%$, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도에서 $40.0 \pm 1.0\%$ 로 농도에 따른 소거율을 확인하였다(Fig. 3). 또한 ABTS 라디칼 소거능은 BHA 표준검량선으로 비교한 결과 EC50이 8.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($y = 0.3859e0.5575x$, $R^2 = 0.9503$)로 나타났으며(Fig. 2), DPPH 라디칼 소거능을 BHA 표준검량선으로 비교한 결과 EC50이 7.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($y = 0.9337e0.5312x$, $R^2 = 0.9858$)로 나타났다(Fig. 3). 연구에 사용된 BHA는 페놀계 합성 항산화제로 식용유지 또는 지방질 식품에 방부제로서 사용되고 있지만, 효과는 좋으나 장기간 사용하거나 단용 혹은 혼용으로 일정 수준 이상 섭취하게 되면 간과 신장질환 그리고, 순환계 등에 심각한 독성 및 발암성 등 인체에 미치는 부작용이 있어 항산화제로서의 안전성 문제가 제기되어 그 사용이 감소되고 있는 추세이다[11-13]. 본 연구에서 확인한 CLE의 라디칼 소거능 결과는 BHA에 비하여 라디칼 소거율은 낮지만, CLE을 항산화제로 사용할 수 있는 가능성을 제시할 수 있는 것으로 판단된다.

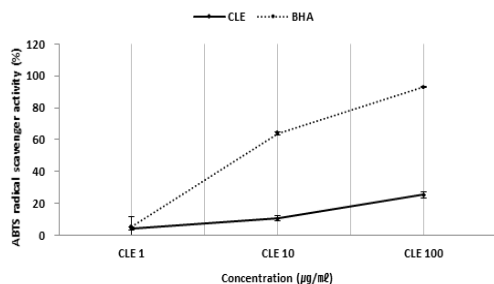


Fig. 2. ABTS free radical scavenging activity of the CLE. The results are expressed as the mean \pm standard deviation of three independent experiments.

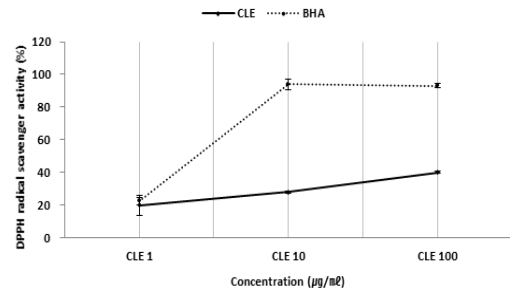


Fig. 3. DPPH free radical scavenging activity of CLE. The results are expressed as the mean \pm standard deviation of three independent experiments.

3.5. ROS 생성 억제

ROS는 세포의 성장 및 분화에 영향을 미치고 외부 감염원을 제거하는 방어 작용 역할을 하지만, 산화적 환경에서는 정상적으로 소거되지 않아 산화적 스트레스를 일으킨다[2]. 또한 ROS는 단백질이나 DNA를 산화 시에 구조적 변화를 일으키며, 세포막의 지방산을 산화시켜 지질과산화물을 생성하고, 결과적으로 세포의 산화적 손상을 일으켜 세포의 기능을 저하시킴으로써 암과 동맥경화 등과 같은 여러 가지 만성 질환을 유발하는 원인이 된다[17]. LPS로 염증이 유도된 Raw 264.7 세포에 대하여 CLE이 ROS 생성량에 미치는 영향을 확인해 본 결과 LPS로 염증을 일으킨 Control 그룹의 ROS 생성량을 $100.0 \pm 1.0\%$ 로 보았을 때 Control 그룹 대비 Normal 그룹은 $43.0 \pm 4.1\%$, CLE은 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도에서 $80.8 \pm 3.8\%$ (** $p < 0.01$), 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도에서 $75.4 \pm 4.1\%$ (** $p < 0.01$), 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 농도에서 $60.2 \pm 3.3\%$ (** $p < 0.001$)로 농도에 따라 유의적으로 감소되는 것을 확인하였다(Fig. 4). 결과적으로 체내의 과한 ROS의 생성 환경에서 CLE은 ROS로 인한 산화적스트레스 완화에 도움이 될 수 있을 것으로 판단되며, 라디칼소거능의 결과와도 부합되는 것으로 확인되었다.

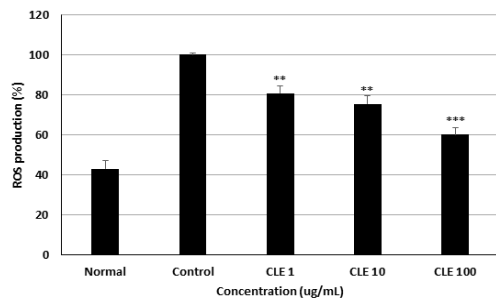


Fig. 4. Effect of CLE on ROS production in Raw 264.7 cells. ROS was measured using FACS. The results are expressed as the mean \pm standard deviation of three independent experiments (** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$) for control. Normal; No treatment, Control; only LPS (1 $\mu\text{g/ml}$) treatment, CLE; LPS + CLE treatment

4. 결론

본 연구에서는 사이공시나몬 추출물의 항산화 활성을 확인하였다. Cinnamomum에 속하는 시나몬 또는 육계는 종이 많아 사람들이 통합하여 지칭하고 있으나 그 향과 성분이 환경에 따라 매우 크게 달라지는 특성이 있어 본 연구에서는 국내에서 재배한 사이공시나몬 종의 건조 원물을 추출하여 화장품의 원료로서의 가능성을 확인하고자 하였다. 본 연구에 사용된 사이공시나몬, CLE의 폴리페놀과 플라보노이드 함량이 높은 비율로 나타났음을 BHA 검량선을 기준으로 계산하여 확인하였으며, ABTS 및 DPPH 라디칼 소거율이 농도에 따라 증가되는 것을 확인하였다. 또한 ROS의 생성량을 유의적으로 감소시키는 결과를 확인하였다. 이상의 연구 결과를 바탕으로 심화 연구가 보강된다면, 본 연구에서 사용된 항산화 효능이 있는 사이공시나몬 추출물은 신뢰도 높은 품질을 유지할 수 있으며, 안정적으로 공급이 가능한 천연화장품의 원료로써 개발이 가능할 것이라 사료된다.

References

1. E. Y. Hwang, D. H. Kim, H. J. Kim, J. Y. Hwang, T. S. Park, I. S. Lee, and J.

- H. Son, "Antioxidant Activities and Nitric Oxide Production of Medicine Plants in Gyeongsangbukdo (Carthamus Tinctorius Seed, Cyperus Rotundus, Schizonepeta Tenuifolia, Polygonatum Odoratum Var. Pluriflorum, Paeonia Lactiflora)", *J Appl Biol Chem*, Vol.54, No.3 pp.171-177, (2011).
2. W. Fiers, R. Beyaert, W. Declercq, and P. Vandenebee, "More than One Way to Die: Apoptosis, Necrosis and Reactive Oxygen Damage", *Oncogene*, Vol.18, No.54 pp.7719-7730, (1999).
3. M. S. Shon, J. H. Song, J. H. Dong, and G. N. Kim, "Anti-Oxidant Activity of Oil Extracted from Korean Red Ginseng and its Moisturizing Function", *Asian J Beauty Cosmetol*, Vol.11, No.3 pp.489-494, (2013).
4. T. H. Wakamatsu, M. Dogru, I. Ayako, Y. Takano, Y. Matsumoto, O. M. A. Ibrahim, N. Okada, Y. Satake, K. Fukagawa, J. Shimazaki, K. Tsubota, and H. Fujishima, "Evaluation of Lipid Oxidative Stress Status and Inflammation in Atopic Ocular Surface Disease", *Mol Vis*, Vol.16, No.1 pp.2465-2475, (2010).
5. M. Kastle and T. Grune, "Protein Oxidative Modification in the Aging Organism and the Role of the Ubiquitin Proteasomal System", *Curr Pharm Des*, Vol.17, No.36 pp.4007-4022, (2011).
6. L. A. Videla and V. Fernández, "Biochemical Aspects of Cellular Oxidative Stress", *Arch Biol Med Exp*, Vol.21, No.1 pp.85-92, (1988).
7. T. Kondo, M. Hirose, and K. Kageyama, "Roles of Oxidative Stress and Redox Regulation in Atherosclerosis", *J Atheroscler Thromb*, Vol.16, No.5 pp.532-538, (2009).
8. N. Dastmalchi, B. Baradaran, S. Latifi-Navid, R. Safaralizadeh, S. M. B. Khojasteh, M. Amini, E. Roshani, and P. Lotfinejad, "Antioxidants with Two Faces Toward Cancer", *Life Sci*, Vol.258, No.1

- pp.118186, (2020).
9. A. Galano, G. Mazzone, R. Alvarez-Diduk, T. Marino, J. R. Alvarez-Idaboy, and N. Russo, "Food Antioxidants: Chemical Insights at the Molecular Level", *Annu Rev Food Sci Technol*, Vol.7, No.1 pp.335-352, (2016).
 10. Y. H. Wang, B. Avula, N. P. D. Nanayakkara, J. Zhao, and I. A. Khan, "Cassia Cinnamon as a Source of Coumarin in Cinnamon-Flavored Food and Food Supplements in the United States", *J Agric Food Chem*, Vol.61, No.18 pp.4470-4476, (2013).
 11. J. S. Kim, T. Y. Kim, and S. B. Kim, "Evaluation of the Storage Characteristics of Kangjung Added with Gromwell Extracts", *Korean J Soc Food Sci Nutri*, Vol.35, No.6 pp.791-800, (2006).
 12. A. L. Branen, "Toxicology and Biochemistry of Butylated Hydroxyanisole and Butylated Hydroxytoluene", *J Am Oil Chem Soc*, Vol.52, No.2 pp.59-63, (1975).
 13. S. Y. Choe and K. H. Yang, "Toxicological Studies of Antioxidants, Butylated Hydroxytoluene(BHT) and Butylated Hydroxyanisole(BHA)", *Korean J Food Sci Technol*, Vol.14, No.3 pp.283-288, (1982).
 14. K. N. Prasad, B. Yang, X. Dong, G. Jiang, H. Zhang, H. Xie, and Y. Jiang, "Flavonoid Contents and Antioxidant Activities from Cinnamomum Species", *Innov Food Sci Emerg Technol*, Vol.10, No.4 pp.627-632, (2009).
 15. P. D. Abeysinghe, K. G. G. Wijesinghe, H. Tachida, and T. Yoshida, "Molecular Characterization of Cinnamon (Cinnamomum Verum Presl) Accessions and Evaluation of Genetic Relatedness of Cinnamon Species in Sri Lanka Based on TrnL Intron Region, Intergenic Spacers between trnT-trnL, trnL-trnF, trnH-psbA and Nuclear ITS", *Res J Agric & Biol Sci*, Vol.5, No.6 pp.1079-1088, (2009).
 16. Y. D. Kim, H. W. Shin, and J. Y. Cho, "Antifouling Activity of Coumarin and its Derivatives Isolated from the Cinnamon Tree Cinnamomum Loureiroi", *Korean J Fish Aquat Sci*, Vol.46, No.1 pp.53-58, (2013).
 17. S. J. Choi, C. R. Kim, C. K. Park, M. C. Gim, J. H. Choi, and D. H. Shin, "Ameliorating Effects of Cinnamomum Loureiroi and Rosa Laevigata Extracts Mixture Against Trimethyltin-Induced Learning and Memory Impairment Model", *Korean J Medicinal Crop Sci*, Vol.25, No.6 pp.353-360, (2017).
 18. B. Qin, M. Nagasaki, M. Ren, G. Bajotto, Y. Oshida, and Y. Sato, "Cinnamon Extract (Traditional Herb) Potentiates in Vivo Insulin-Regulated Glucose Utilization Via Enhancing Insulin Signaling in Rats", *Diabetes Research and Clinical Practice*, Vol.62, No.3 pp.139-148, (2003).
 19. N. W. Schoene, M. A. Kelly, M. M. Polansky, and R. A. Anderson, "Water-Soluble Polymeric Polyphenols from Cinnamon Inhibit Proliferation and Alter Cell Cycle Distribution Patterns of Hematologic Tumor Cell Lines", *Cancer Letters*, Vol.230, No.1 pp.134-140, (2005).
 20. G. Singh, S. Maurya, M. P. deLampasona, and C. A. N. Catalan, "A Comparison of Chemical, Antioxidant and Antimicrobial Studies of Cinnamon Leaf and Bark Volatile Oils, Oleoresins and their Constituents", *Food Chem Toxicol*, Vol.45, No.9 pp.1650-1661, (2007).
 21. D. H. Kim, C. H. Kim, M. Kim, J. Y. Kim, K. J. Jung, J. H. Chung, W. G. An, J. W. Lee, B. P. Yu, and H. Y. Chung, "Suppression of Age-Related Inflammatory NF-kappaB Activation by Cinnamaldehyde", *Biogerontology*, Vol.8, No.5 pp.545-554, (2007).
 22. H. G. Preuss, B. Echard, M. M. Polansky, and R. Anderson, "Whole Cinnamon and Aqueous Extracts Ameliorate Sucrose-Induced Blood Pressure Elevations in Spontaneously Hypertensive Rats", *J Am Coll Nutr*, Vol.25, No.2 pp.144-150,

- (2006).
23. A. Khan, M. Safdar, M. M. Ali Khan, K. N. Khattak, and R. A. Anderson, "Cinnamon Improves Glucose and Lipids of People with Type 2 Diabetes", *Diabetes Care*, Vol.26, No.12 pp.3215-3218, (2003).
 24. W. Qidwai, S. R. Alim, R. H. Dhanani, S. Jehangir, A. Nasrullah, and A. Raza, "Use of Folk Remedies among Patients in Karachi, Pakistan", *J Ayub Med Coll Abbottabad*, Vol.15, No.2 pp.31-33, (2003).
 25. A. W. ARCHER, "Determination of Cinnamaldehyde, Coumarin and Cinnamyl Alcohol in Cinnamon and Cassia by High-Performance Liquid Chromatography", *J Chromatogr*, Vol.447, No.1 pp.272-276, (1988).
 26. A. Smith-Palmer, J. Stewart, and L. Fyfe, "Antimicrobial Properties of Plant Essential Oils and Essences Against Five Important Food-Borne Pathogens", *Lett Appl Microbiol*, Vol.26, No.2 pp.118-122, (1998).
 27. K. Srinivasan, "Role of Spices Beyond Food Flavoring: Nutraceuticals with Multiple Health Effects", *Food Rev Int*, Vol.21, No.2 pp.167-188, (2005).
 28. H. J. Lee, H. J. Lim, and M. H. Lim, "Antioxidant Activity of Acaiberry, Blueberry, Corni, and Mulberry", *Kor J Aesthet Cosmetol*, Vol.13, No.3 pp.445-452, (2015).
 29. H. Negishi, J. Xu, K. Ikeda, M. Njelekela, Y. Nara, and Y. Yamori, "Black and Green Tea Polyphenols Attenuate Blood Pressure Increases in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats", *J Nutr*, Vol.134, No.1 pp.38-42, (2004).
 30. T. Jurikova, J. Sochor, O. Rop, J. Mlcek, S. Balla, L. Szekeres, V. Adam, and R. Kizek, "Polyphenolic Profile and Biological Activity of Chinese Hawthorn (*Crataegus Pinnatifida* BUNGE) Fruits", *Molecules*, Vol.17, No.12 pp.14490-14509, (2012).
 31. R. Y. Kang, H. J. Choi, J. W. Bak, B. Y. Sim, H. J. Lee, and D. H. Kim, "Comparison on the Antioxidative Activity of Ethanol and Hot Water Extracts of *Euphorbia Supina* Rafinesque", *J Haehwa Med*, Vol.23, No.1 pp.105-114, (2014).
 32. D. G. Arias, C. M. M. Doria, L. R. Ramos, and H. C. N. Morocho, "Molecular Characterization of the Polyphenol Oxidase Gene in Lulo (*Solanum Quitoense* Lam.) Var. Castilla", *Braz J Plant Physiol*, Vol.24, No.4 pp.261-272, (2012).