



Original Article / 원저

## 생쥐 소장 카할세포 조절에 발효 연근의 효능 연구

박동석<sup>1</sup>, 김정남<sup>1</sup>, 권효은<sup>1</sup>, 권민지<sup>1</sup>, 박은정<sup>2</sup>, 이해정<sup>2\*</sup>, 김병주<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>부산대학교 한의학전문대학원 양생기능의학부

<sup>2</sup>가천대학교 식품영양학과

## Modulation of Fermented Lotus Root on Pacemaker Potentials in Interstitial Cells of Cajal of Murine Small Intestine

Dong Suk Park<sup>1</sup>, Jeong Nam Kim<sup>1</sup>, Hyo Eun Kwon<sup>1</sup>, Min Ji Kwon<sup>1</sup>,  
Eun-Jung Park<sup>2</sup>, Hae-Jeung Lee<sup>2\*</sup>, Byung Joo Kim<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Division of Longevity and Biofunctional Medicine School of Korean  
Medicine, Pusan National University

<sup>2</sup>Department of Food and Nutrition, Gachon University

### ABSTRACT

**Objectives** : The purpose of this study is to find out the efficacy of pacemaker potentials of interstitial Cells of Cajal (ICC) by Fermented Lotus Root (FLR) in small intestine.

**Methods** : Enzyme digestions were used to separate the ICC. Using electrophysiological methods, pacemaker potentials were measured and intestinal transit rates (ITR) experiments were conducted to identify *in vivo* gastrointestinal motility.

**Results** : 1. FLR (0.5-10 mg/ml) caused membrane depolarization by electrophysiological methods.

2. In the case of pretreatment with a Ca<sup>2+</sup> free solution and thapsigargin, the pacemaker potential disappeared and in this case, FLR did not have a membrane depolarization reaction.

3. Lowering the concentration of extracellular Na<sup>+</sup> concentration stopped the pacemaker potentials and inhibited the reaction caused by FLR. Flufenamic acid also inhibited the reaction by FLR.

4. In mice, ITR was increased by FLR.

© 2021 The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study

This paper is available at <http://www.formulastudy.com> which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Conclusions :** This study shows that FLR can control ICC by an internal/external  $Ca^{2+}$  and  $Na^+$ . It also shows that FLR can be a good candidate for gastrointestinal motility medication development.

**Key words :** Fermented Lotus Root, Interstitial Cells of Cajal, Gastrointestinal motility, Medication development.

## I. 서론

연(*Nelumbo nucifera*)은 동 아시아에서 광범위하게 재배되면서 전통적인 한약, 음식, 음료에 사용되고 있다<sup>1)</sup>. 최근 연구는 연의 식물, 꽃, 잎, 씨앗, 그리고 뿌리, 모든 부분에서 의학적 가치를 지닌 것으로 전해지고 있다<sup>2,3)</sup>. 그중에서 연근(*N. nucifera*: Lotus root)은 항산화<sup>4)</sup>, 저혈당<sup>5)</sup>, 비알코올성 지방간 질환 예방<sup>6)</sup>, 간성 기형 완화<sup>7)</sup>, 면역 강화 효과<sup>8)</sup>, 항염증 활동<sup>9)</sup> 등 많은 유의한 효과를 가지고 있어, 전통의학에서는 오랜기간 동안 암, 우울증, 설사, 심장질환, 고혈압, 불면증 등 많은 질병의 치료를 위한 한약재로 사용되어 왔다<sup>10)</sup>. 또한 알칼로이드, 플라보노이드, 스테로이드, 트리테르페노이드, 글리코사이드 및 폴리페놀과 같은 중요한 2차 대사물을 만들어 낸다<sup>11)</sup>. 또한 음식 가공에서 발효(fermentation)는 음식의 영양학적 가치를 높여주는 효능을 가지고 있다<sup>12)</sup>.

위장관은 음식물의 운동, 소화 및 흡수를 하며 다양한 효소를 분비하는 아주 중요한 인체 장기중 하나이다. 이와 같은 위장관의 중요 생리 기능을 성공적으로 수행하려면 무엇보다 잘 조율된 정상적인 위장관 운동이 무엇보다도 중요하다. 위장관에 존재하는 카할세포(Interstitial Cells of Cajal, ICC)는 페이스메이커 세포로 항도잡이 전위(pacemaker potential)를 발생하여 위장관 운동을 조절하는 것으로 알려지고 있다<sup>13)</sup>. 카할세포의 기능저하는 변비 및 위경련과 같은 기능성 위장관 질환과 관련이 있다<sup>14)</sup>. 따라서 카할세포에 대한 연구는 위장관 운동 조절 기전 연구에 중요하다. 하지만 연근에 의한 카할세포에서 작용에 대한 연구는 부족한 현실이다. 본 연구에서는 연근의 카할세포에서의 효능을 확인하고 동물모델에서 장운동을 확인하는 기초적 연구를

수행하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 재료

#### (1) 약재

발효 연근은 표준 생산 공정으로 제조되어 화신영농조합법인(Hwashin Farming Corporation; 경상남도, 대한민국)에서 파우더의 형태로 공급받아 사용하였다. 연근과 천연식물 추출물(연근 7%, 연잎 60%, 대추 32.8%, 파낙스 인삼 0.2%)을 *Saccharomyces cerevisiae*에 혼합 발효시켰다. 연근은 6일간 찌고 말린 후 37.5°C에서 건조시킨 후 47.6°C에서 15일간 배양했다. 발효 연근 분말에는 총 플라보노이드 3.01 mg, 총 폴리페놀 11.1 mg, 리놀산 1.53 mg이 함유됐다. 발효 연근 분말은 -20°C에서 사용하기 전까지 보관하였다. Dimethyl sulfoxide (DMSO)에 녹여 사용하였고, 0.20  $\mu$ M 주사기 필터로 여과하여 사용하였다.

### 2. 방법

#### (1) 카할세포 배양

ICR를 사용하여 ether로 마취 시킨 후 희생시킨 다음 개복하여 소장 부위를 적출한다. 실온에서 소장을 절개하여 점막층을 제거하고 윤상근을 노출시킨 후 분리된 소장 근육조직을 collagenase등을 이용해 37°C에서 15-20분간 소화 시킨 후 세포를 분리한다. 분리된 세포들을 stem cell factor와 항생제가 들어 있는 SmGm (smooth muscle growth medium) 용액을 분주한 후, 37°C 배양기에서 배양 시킨다. 모든 동물 실험 과정은 부산대학교 동물실험윤리 위원회의 승인을 받아 실시하였다(PNU-2020-2831).

\*Corresponding author : Hae-Jeung Lee, Department of Food and Nutrition, Gachon University, Seongnam, 1342, Seongnam-daero, Sujeong-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 13120, Republic of Korea  
Tel : +82-31-750-5968, Fax : +82-31-724-4411, E-mail : skysea@gachon.ac.kr, skysea1010@gmail.com

\*Corresponding author: Byung Joo Kim, Division of Longevity and Biofunctional Medicine School of Korean Medicine, Pusan National University, 49, Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea  
Tel : +82-51-510-8469, Fax : +82-51-510-8420, E-mail : vision@pusan.ac.kr

•Received : June 30, 2021 / Revised : August 14, 2021 / Accepted : August 15, 2021

(2) 전기생리학적 실험

Whole cell patch 방법을 이용하여 카할세포에서 전압의 변화를 측정한다. 막전압을 기록하는 동안 세포외 관류 용액은 KCl 5 mM, NaCl 135 mM, CaCl<sub>2</sub> 1.2 mM, glucose 10 mM, HEPES 10 mM, Tris를 첨가하여 pH가 7.4가 되도록 적정한다. 전극내 용액의 조성은 KCl 140 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, K<sub>2</sub>ATP 2.7 mM, Na<sub>2</sub>GTP 0.1 mM, creatinine phosphate disodium 2.5 mM, HEPES 5 mM, EGTA 0.1 mM, Tris를 첨가하여 pH가 7.2가 되도록 한다.

(3) 장 이동능(intestinal transit rate, ITR) 측정

장 이동능력은 Evans blue solution을 이용한 장 이동거리(distance)로 측정하였다. 정상 생쥐에 발효연근을 위내 직접 투여 후 30분이 지나 Evans blue를 위내 투여하였다. 다시 30분이 지난 후 생쥐 장에서 Evans blue가 유문(pylorus)에서 장까지 이동한 거리를 측정하여 전체 장 거리에서 Evans blue가 이동한 거리의 비율로 ITR을 결정하였다<sup>15,16</sup>.

(4) 통계 분석

실험성적은 평균±표준편차 (mean ± S.D.)로 나타내었으며, 결과의 차이를 검정할 때에는 Student's t-test로 검정하여 p-값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

III. 결과

1. 생쥐 소장 카할간질세포에서 발효 연근의 향도잡이 전위 조절 효과

생쥐 소장 카할간질세포의 향도잡이 전위에서 발효 연근에 의한 조절능을 알아 보았다. 발효 연근은 농도 의존적으로 향도잡이 전위를 탈분극(depolarization)을 발생시킨다 (Fig. 1A-1D). 탈분극이 일어나는 정도는 0.5 mg/ml 발효 연근에서는 1.6±0.4 mV, 1 mg/ml에서는 7.7±0.7 mV (*P*<0.01), 5 mg/ml에서는 15.1±0.9 mV (*P*<0.01), 10 mg/ml에서는 22.4±0.6 mV (*P*<0.01)를 나타내었다 (Fig. 1E).

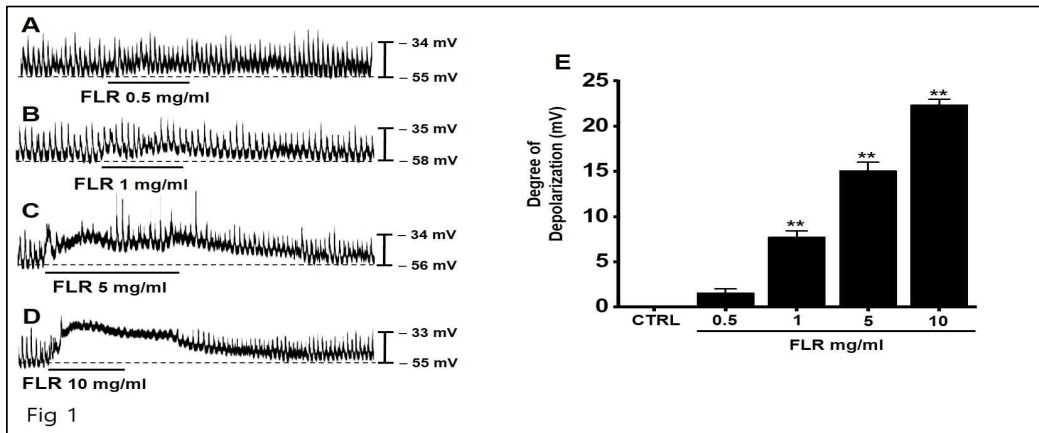


Fig. 1. Effects of Fermented Lotus Root (FLR) on pacemaker potentials in murine small intestinal ICC. (A-D) ICC pacemaker potentials by FLR were estimated in the mouse small intestine. Depolarizations to FLR are summarized in E. Bars represent mean ± S.D. \*\**P* < 0.01. CTRL: Control. FLR: Fermented Lotus Root.

2. 생쥐 소장 카할간질세포에서 발효 연근의 세포 내외 Ca<sup>2+</sup> 농도 조절 효과

생쥐 소장 카할간질세포의 향도잡이 전위에서 세포 내외 Ca<sup>2+</sup> 농도 조절능을 알아 보았다. 세포밖 Ca<sup>2+</sup>을 제거하면 향도잡이 전위 발생이 억제되고 이 조건에서 발효 연근에 의한 탈분극 반응이 나타나지 않았다 (Fig. 2A). 또한 세포내 Ca<sup>2+</sup> 농도 조절 기관인 근소포체의

Ca<sup>2+</sup>-ATPase 작용을 억제하는 thapsigargin에 의해서 향도잡이 전위 발생이 억제되고 이 조건에서 발효 연근에 의한 탈분극 반응 역시 억제 되었다 (Fig. 2B). 발효 연근 10 mg/ml에서 탈분극이 일어나는 정도는 세포밖 Ca<sup>2+</sup>제거한 경우는 1.0±0.7 mV (*P*<0.01), thapsigargin을 처치한 경우는 1.2±0.9 mV (*P*<0.01)를 나타내었다 (Fig. 2C).

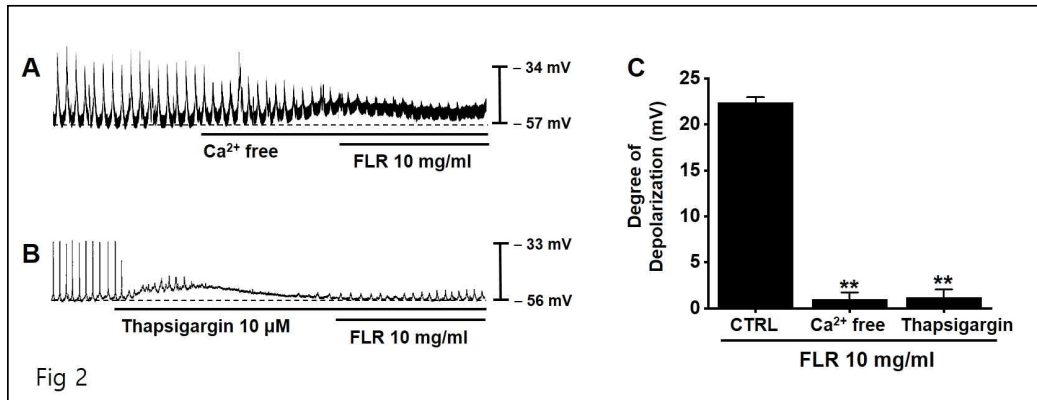


Fig. 2. Effects of an external  $\text{Ca}^{2+}$ -free solution or thapsigargin, on Fermented Lotus Root (FLR)-induced pacemaker potentials in murine small intestinal ICC. (A) The external  $\text{Ca}^{2+}$ -free solution stopped the pacemaker potentials and FLR-induced membrane depolarizations were inhibited. (B) Thapsigargin ( $5 \mu\text{M}$ ) stopped the pacemaker potentials and blocked the FLR-induced membrane depolarizations. (C) Depolarization responses to FLR are summarized. Bars represent the mean  $\pm$  S.D. **\*\*** $P < 0.01$ . CTRL: Control. Thapsi.: Thapsigargin. FLR: Fermented Lotus Root.

### 3. 생쥐 소장 카탈간질세포에서 발효 연근의 세포 밖 $\text{Na}^+$ 농도 조절 효과

생쥐 소장 카탈간질세포의 향도잡이 전위에서 세포 밖  $\text{Na}^+$  농도 조절능을 알아 보았다. 세포밖  $\text{Na}^+$ 을 5 mM로 낮추면 향도잡이 전위 발생이 억제되고 이 조건에서 발효 연근에 의한 탈분극 반응이 약하게 나타났다 (Fig. 3A). 또한 비선택성 양이온 통로 억제제인

flufenamic acid를 투여하면 향도잡이 전위 발생이 억제되고 이 조건에서 발효 연근에 의한 탈분극 반응 역시 억제 되었다 (Fig. 3B). 발효 연근 10 mg/ml에서 탈분극이 일어나는 정도는 세포 밖  $\text{Na}^+$  5 mM인 경우는  $10.7 \pm 1.3 \text{ mV}$  ( $P < 0.01$ ), flufenamic acid를 처치한 경우는  $1.1 \pm 0.8 \text{ mV}$  ( $P < 0.01$ )를 나타내었다 (Fig. 3C).

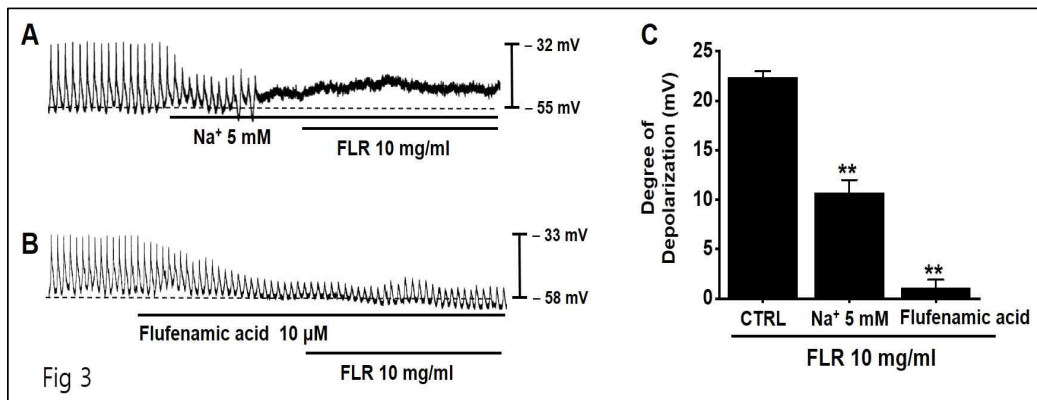


Fig. 3. Effects of external low  $\text{Na}^+$  solution or flufenamic acid, on Fermented Lotus Root (FLR)-induced pacemaker potentials in murine small intestinal ICC. (A) External low  $\text{Na}^+$  solution eliminated the pacemaker potentials and FLR depolarized pacemaker potentials slightly. (B) Flufenamic acid eliminated the pacemaker potentials and inhibited the FLR-induced pacemaker depolarizations. (C) Responses to FLR are summarized. Bars represent the mean  $\pm$  S.D. **\*\*** $P < 0.01$ . CTRL: Control. FLR: Fermented Lotus Root.

### 5. 생쥐의 장 이동능(ITR)에서 발효 연근의 효과

생쥐에서는  $28.0 \pm 4.2$  %의 평균 ITR을 나타냈으며, 발효 연근 0.01 g/kg 투여 시에는  $38.5 \pm 6.4$  %, 0.1

g/kg에서는  $43.0 \pm 2.8$  %, 1 g/kg에서는  $45.5 \pm 3.5$  % ( $P < 0.05$ )를 나타냈다 (Fig. 4). 발효 연근 농도가 증가할수록 ITR이 증가하는 현상을 보였다.

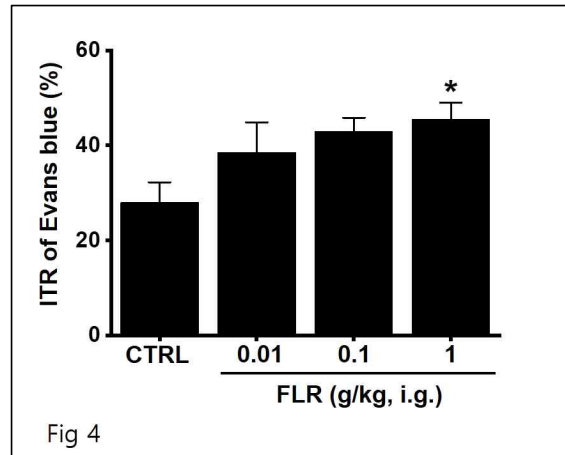


Fig. 4. Effect of Fermented Lotus Root (FLR) on intestinal transit rate (ITR) in mice. FLR was administered in the stomach and Evans blue was administered 30 minutes later. Bars represent the mean  $\pm$  S.D. \* $P < 0.05$ . CTRL: Control, i.g.: intragastric infusion.

## IV. 고찰

연근은 오래전부터 전통 의학 식품으로 잘 알려지고 있다<sup>1)</sup>. 항산화, 암세포 증식 억제, 간 보호, 항염증등의 다양한 효능이 알려지고 있다<sup>8,17,18)</sup>. 또 최근에 연근에 의해서 항산화관련 효소의 활성도가 증가하고 항염증 효능으로 위 보호 효과가 있다는 보고가 있었다<sup>19)</sup>. 하지만 위장관 운동성 조절에서 연근의 효능은 잘 알려지지 않고 있다.

기능성 소화관 질환은 병태생리학적 기전이 명확히 밝혀지지 않았기 때문에 원칙적인 치료방법이 확립되지 못하여 대부분 증상에 따른 대증치료에 머물고 있어 삶의 질(Quality of Life) 저하에도 영향을 주는 것으로 나타나고, 수명이 연장되고, 생활 스트레스의 상승, 성인병의 빈도가 증가하면서 성인병 자체, 스트레스 또는 다양한 약제 부작용으로 인한 소화관 질환의 발생이 증가하고 있는 실정이다.

오래전부터 위장관의 평활근 수축운동 (rhythmic contraction)은 위장관의 운동의 기본이 되는 것으로 알려져 왔다<sup>20)</sup>. 위장관 운동 조절은 위장관 서파를 조절하고 신경과 평활근사이의 신경전달물질 조절에 관여하는 카할세포에 의해서 조절된다. 카할세포의 부족 또는

결핍이 있을 때, 위장관 운동 패턴 변화가 나타난다<sup>13,14,20)</sup>. 카할세포에 의한 향도잡이 전이 조절에 관여하는 이온통로에 관한 연구들이 많이 진행되어왔다. 일과성 수용체 전압 (Transient receptor potential; TRP) melastatin 7이라는 이온통로의 전기생리학적 분자생물학적 특성이 카할세포에서 나타나는 향도잡이 전이와 비슷하다는 결과가 발표되었다<sup>21)</sup>. 또한 TRP canonical 4가 관여한다는 결과도 있었지만 이 이온통로는 무스카린성에 의해 활성화되는 비선택성 양이온통로에 관여한다는 주장이 좀더 설득력을 얻고 있다<sup>22)</sup>. 최근에는 TRP 이온통로 중에서 TRPA1과 TRPV1이라는 이온통로가 관여하고 있다는 결과도 있다<sup>23,24)</sup>. 또  $Ca^{2+}$  activated  $Cl^-$  이온통로가 knockout된 생쥐에서 향도잡이 전이가 사라지고 이 이온통로는 TMEM16A라는 단백질로 이루어져 있음이 밝혀졌다<sup>25)</sup>. 이렇게 많은 이온통로가 카할세포의 향도잡이 전이에 관여하고 있어 상당히 복잡한 기전에 의해서 조절되고 있음을 알 수 있고 앞으로 연근에 의한 이온통로가 어떻게 조절되는지 알아볼 예정이다. 카할세포가 위장관 운동에서의 알려진 기능은 위에서 설명한 향도잡이 전이 발생 외에서 신경전달물질 조절에 관여하고 stretch에 의한 위장관 운동성 조절에도 관여함이 잘 알려져 있다<sup>13,14,20,21,25-27)</sup>. 이와같

이 카할세포는 위장관 운동 조절 관련 모든 기전에 관여하고 있으며 따라서 새로운 위장관 조절 약들을 개발할 때에 반드시 확인해 봐야 하는 세포로 알려지고 있다. 임상적으로 중요한 점은 카할세포의 수가 감소하거나 손상이 오면 설사, 변비 등 기능성 위장관 질환을 일으킨다는 점이다.

이번 연구에서는 발효 연근은 카할세포 전압의 탈분극을 일으키고 (Fig. 1) 이러한 탈분극은 세포 밖  $Ca^{2+}$  및 세포 내  $Ca^{2+}$  농도에 의해 조절 되고 있음을 알 수 있었다 (Fig. 2). 또 세포 밖  $Na^+$  농도에 의해서 조절되고 비선택성 양이온 통로인 flufenamic acid에 의해서 발효 연근의 효능이 사라져  $Na^+$ 이 발효 연근에 의한 카할세포 조절에 관여함을 알 수 있었다 (Fig. 3). 마지막으로 발효 연근에 의한 장 이동능 (ITR)을 조사해 보니 발효 연근 농도가 증가할수록 ITR이 증가하는 현상을 확인하였다 (Fig. 4). 따라서, 발효 연근에 의한 소장 카할세포가 조절되고 장 이동능을 증가시킨다는 사실을 알 수 있으며 위장관 운동 조절제로서 의미가 있다고 생각된다.

## V. 결론

한의학에서 소화관 운동 질환의 진단과 치료는 서양 의학의 진단과 다소 차이가 있지만, 대부분 증상을 근거로 하여 소화관 운동 질환과 연관되는 질환의 범주를 정할 수 있다. 예를 들어 구내염, 역류성 식도염, 급성 위염, 만성 위염, 위십이지장 궤양, 과민성 장증후군, 간 질환, 담도질환, 췌장질환, 치질 등이 한의학의 소화관 운동 질환에 포함될 수 있고, 또한 소화기 질환과 연관된 증상으로는 식욕부진, 변비, 하리, 복통, 구토 등도 연관될 수 있다. 한약을 이용한 소화관 질환의 치료는 서양의학적 치료에서 발생할 수 있는 잠재적인 위험 요소를 최소화하고 환자의 삶의 질을 최대한 보장할 수 있는 방법이므로, 뚜렷한 기질적 이상이 없는 질환인 기능성 소화관 질환에 대한 보완적 혹은 대안적인 치료 방법이 될 수 있다. 따라서, 연근은 위장 운동 조절에 좋은 후보물질이 될 수 있다고 생각된다.

## 감사의 글

This study was supported by Korea Food Research Institute (E0210400-01), Republic of Korea.

## References

1. Kim SM, Park EJ, Kim JY, Choi J, Lee HJ. Anti-Inflammatory Effects of Fermented Lotus Root and Linoleic Acid in Lipopolysaccharide-Induced RAW 264.7 Cells. *Life* (Basel). 2020;10:293.
2. Kim DH, Cho WY, Yeon SJ, Choi SH, Lee CH. Effects of Lotus (*Nelumbo nucifera*) Leaf on Quality and Antioxidant Activity of Yogurt during Refrigerated Storage. *Food Sci Anim Resour*. 2019;39:792-803.
3. Jiang XL, Wang L, Wang EJ, Zhang GL, Chen B, Wang MK, et al. Flavonoid glycosides and alkaloids from the embryos of *Nelumbo nucifera* seeds and their antioxidant activity. *Fitoterapia*. 2018;125:184-190.
4. You JS, Lee YJ, Kim KS, Kim SH, Chang KJ. Ethanol extract of lotus (*Nelumbo nucifera*) root exhibits an anti-adipogenic effect in human pre-adipocytes and anti-obesity and anti-oxidant effects in rats fed a high-fat diet. *Nutr Res*. 2014;34:258-267.
5. Mukherjee PK, Saha K, Pal M, Saha BP. Effect of *Nelumbo nucifera* rhizome extract on blood sugar level in rats. *J Ethnopharmacol*. 1997;58:207-213.
6. Tsuruta Y, Nagao K, Shirouchi B, Nomura S, Tsuge K, Koganemaru K, et al. Effects of lotus root (the edible rhizome of *Nelumbo nucifera*) on the development of non-alcoholic fatty liver disease in obese diabetic db/db mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2012;76:462-466.
7. Tsuruta Y, Nagao K, Kai S, Tsuge K, Yoshimura T, Koganemaru K, et al. Polyphenolic extract of lotus root (edible rhizome of *Nelumbo nucifera*) alleviates hepatic steatosis in obese diabetic db/db mice. *Lipids Health Dis*. 2011;10:202.
8. Mukherjee D, Khatua TN, Venkatesh P, Saha BP, Mukherjee PK. Immunomodulatory potential of rhizome and seed extracts of *Nelumbo nucifera* Gaertn. *J Ethnopharmacol*. 2010;128:490-494.

9. Mukherjee PK, Saha K, Das J, Pal M, Saha BP. Studies on the anti-inflammatory activity of rhizomes of *Nelumbo nucifera*. *Planta Med.* 1997; 63:367–369.
10. Shen-Miller J, Schopf JW, Harbottle G, Cao RJ, Ouyang S, Zhou KS, et al. Long-living lotus: germination and soil g-irradiation of centuries-old fruits, and cultivation, growth, and phenotypic abnormalities of offspring. *Am J Bot.* 2002;89: 236–247.
11. Mukherjee PK, Mukherjee D, Maji AK, Rai S, Heinrich M. The sacred lotus (*Nelumbo nucifera*)—phytochemical and therapeutic profile. *J Pharm Pharmacol.* 2009;61:407–422.
12. Yong CC, Yoon Y, Yoo HS, Oh S. Effect of *Lactobacillus* Fermentation on the Anti-Inflammatory Potential of Turmeric. *J Microbiol Biotechnol.* 2019;29:1561–1569.
13. Farrugia G. Ionic conductances in gastrointestinal smooth muscles and interstitial cells of Cajal. *Annu Rev Physiol.* 1999;61:45–84.
14. Sanders KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 1996;111:492–515.
15. Kim BJ, Kim HW, Lee GS, Choi S, Jun JY, So I, et al. *Poncirus trifoliata* fruit modulates pacemaker activity in interstitial cells of Cajal from the murine small intestine. *J Ethnopharmacol.* 2013;149:668–675.
16. Lee HT, Seo EK, Chung SJ, Shim CK. Prokinetic activity of an aqueous extract from dried immature fruit of *Poncirus trifoliata* (L.) Raf. *J Ethnopharmacol.* 2005;102:131–136.
17. Hu M, Skibsted LH. Antioxidative capacity of rhizome extract and rhizome knot extract of edible lotus (*Nelumbo nucifera*). *Food Chem.* 2002;76:327–333.
18. Paudel KR, Panth N. Phytochemical Profile and Biological Activity of *Nelumbo nucifera*. *Evid Based Complement. Altern Med* 2015;2015: 789124.
19. Yoo JH, Park EJ, Kim SH, Lee HJ. Gastroprotective Effects of Fermented Lotus Root against Ethanol/HCl-Induced Gastric Mucosal Acute Toxicity in Rats. *Nutrients.* 2020;12:808.
20. Park KJ. Interstitial Cells of Cajal and GI Motility. *J Neurogastroenterol Motil.* 2004;10: 93–99.
21. Kim BJ, Lim HH, Yang DK, Jun JY, Chang IY, Park CS, et al. Melastatin-type transient receptor potential channel 7 is required for intestinal pacemaking activity. *Gastroenterology.* 2005;129: 1504–1517.
22. Lee KP, Jun JY, Chang IY, Suh SH, So I, Kim KW. TRPC4 is an essential component of the nonselective cation channel activated by muscarinic stimulation in mouse visceral smooth muscle cells. *Mol Cells.* 2005;20:435–441.
23. Kim HJ, Wie J, So I, Jung MH, Ha KT, Kim BJ. Menthol Modulates Pacemaker Potentials through TRPA1 Channels in Cultured Interstitial Cells of Cajal from Murine Small Intestine. *Cell Physiol Biochem.* 2016;38:1869–1882.
24. Kim JN, Kim HJ, Kim I, Kim YT, Kim BJ. The Mechanism of Action of Zingerone in the Pacemaker Potentials of Interstitial Cells of Cajal Isolated from Murine Small Intestine. *Cell Physiol Biochem.* 2018;46:2127–2137.
25. Zhu MH, Kim TW, Ro S, Yan W, Ward SM, Koh SD, et al. A Ca(2+)-activated Cl(-) conductance in interstitial cells of Cajal linked to slow wave currents and pacemaker activity. *J Physiol.* 2009;587(Pt 20):4905–4918.
26. Tokutomi N, Maeda H, Tokutomi Y, Sato D, Sugita M, Nishikawa S, et al. Rhythmic Cl(-) current and physiological roles of the intestinal c-kit positive cells. *Pflugers Arch.* 1995;431: 169–177.
27. Ward SM, Morris G, Reese L, Wang XY, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal mediate enteric inhibitory neurotransmission in the lower esophageal and pyloric sphincters. *Gastroenterology* 1998;115:314–329.