Kor. J. Food Hygiene 7 (2, 3), 83-89 (1992)

급만성 위염 및 위손상에 관한 정향 추출물의 효과

정기화 · 이은방*

*덕성여자대학교 약학대학 *서울대학교 천연물과학연구소*

Studies on the Effect of the Extract of Eugenia Flos on Gastritis and Gastric Lesion

Ki-Hwa Jung and Eun-Bang Lee*

College of Pharmacy, Duksung Women's University

**Natural Products Research Institute, Seoul National University*

ABSTRACT—This study was performed to investigate effectiveness on the gastritis and gastric lesion with the methanol extract of the flower buds of *Eugenia caryophyllata*. The extract was fractionated with hexane, chloroform, ethyl acetate, butanol, followed by bioassay on antigastritis. The ethyl acetate and the buthanol fraction reduced significantly HCl·ethanol induced gastric lesion at the dose of 165 and 215 mg/kg, p.o., respectively. These results may indicate that remarkably effective are ethyl acetate and butanol fractions in HCl·ethanol induced gastric lesion. However, the fractions didn't exhibit any inhibition of gastric secretion and acid output. The buthanol fraction reduced significantly the acetic acid induced ulcer at a daily dose of 215 mg/Kg, p.o., given for 10 days. These result showed considerable inhibit of acetic acid induced ulcer without inhibition of indomethacin induced gastric lesion. The methanol extract showed low acute toxicity with minimum lethal dose of more than 3000 mg/kg, p.o. in mice. In conclusion, Eugenia Flos exhibited antigastric activity which might be attributable to inhibition of gastric secretion. It is indicated that active component may be present in the buthanol fraction.

Keywords□Eugenia Flos, Gastritis, Indomethacin gastric lesion, HCl·ethanol gastic lesion, Acetic acid ulcer

정향은 정향나무, *Eugenia caryophyllata Thunberg.*(정향나무과, *Myrtaceae*)의 꽃봉오리로서 열대 각지에서 재배되는 상록교목으로 짧은 막대기 모양이고 전체의 길이는 1~2 cm이다. 윗 부분은 꽃잎으로 둘러싸여 구형을 이루고 아래부분은 약간 납작한 둥근 기둥모양의 꽃받침층으로 되어있으며 꽃은 筒狀으로 백색-담홍색이고, 꽃잎은 4개이며 수술이 많다. 긴 둥근방패모양의 핵과를 가지고 있으며 어두운 적색으로 익는다. 특이한 냄새가 강하고 맛은 강렬하며 나중에는 혀를 약간 마비시킨다.[1]

정향은 늦은 여름 풀색으로부터 분홍색으로 변하는 꽃봉오리를 따서 햇볕에 약간 말린 후 향미료나 조미료로 사용한다. 정향은 항균작용이 있어 황선균, candida albicans 등의 병원성 진균에 대한 억제작용이 있으며, 구충제로 사용되기도 한다. 또 정향유는 치과에서 충치의 국소마취, 진통의 목적으로 국소적으로 사용되기도 하며 살균·방부작용과 향미가 있어 구강청정제와 치약 등에 사용된다.[2] 민간에서는 소화불량, 급만성 위장염, 구토, 설사 등의 복부 질환, 암, 콜레라, 기침, 혼수, 심장병, 딸꾹질, 치통 등에 사용한다고 한다.[3]

정향에 대한 연구는 1980년 Salem이 clove oil, eugenol eugenol acetate가 Trichomonas Vaginalis에 대해 효과적이며 eugenol이 가장 좋은 trichomonacidal activity를 나타낸다고 보고하였으며,[4]

Received for publication 30 June, 1992
Reprint request: Dr. K.H. Jung at the above address

1981년 M. Takechi와 Y. Tanaka가 정향으로부터 항균 물질인 eugeniin을 정제하여 보고했다.[5]

또 1989년에는 Liu 등이 항염증제로서 정향으로부터 3,4-Dihydroxy phenethyl alcohol과 3,4-dihydroxybenzoic acid를 분리해 보고했다.[6]

이어 Nonaka 등은 정향에서 4개의 flavonoids (rhamnetin과 kuempferol 확인)와 새로운 ellagitannin eugeniin인 1,2,3-trigalloyl 4,6-hexahydroxyl diphenoyl β-D-glucopyranoside(I)를 분리하였고,[7,8] 잎보다 싹에 더 많이 함유되어 있는 정유의 주요 성분은 eugenol, β-caryophyllene, α-humulene이며 그외 acetyl eugenol, methylpentanone, benzaldehyde 등이 밝혀져 있다.[9] 저자는 우리나라 국민들이 식습관으로 인해 위염 및 위궤양 등의 소화기질환 환자가 많고 이들 질환이 초기치료 후 재발율이 높으며 이에 대해 제산제, H_2 antagonist, proton pump inhibitor, cytoprotective 제제 등이 개발되어 있으나 장기 복용에 의한 부작용 및 축적작용의 개선과 더욱 효과적이고 안전한 약물개발에 대한 필요성이 증대함에 따라 민간이나 한방에서 위염 및 위궤양 치료에 많이 사용되는 생약중 정향을 methanol 추출하여 HCl·ethanol 위손상 실험을 하여 그 방어효과가 우수하였던 바 이를 hexane, chloroform, ethyl acetate, buthanol 층으로 계통적 분획하여 HCl·ethanol 위손상실험, Shay의 기초위액 분비실험, indomethacin 위손상실험 등의 급성 위손상에 대한 세포보호작용과 acetic acid궤양 실험을 실시하여 그 유효성을 추구하고자 하였다.

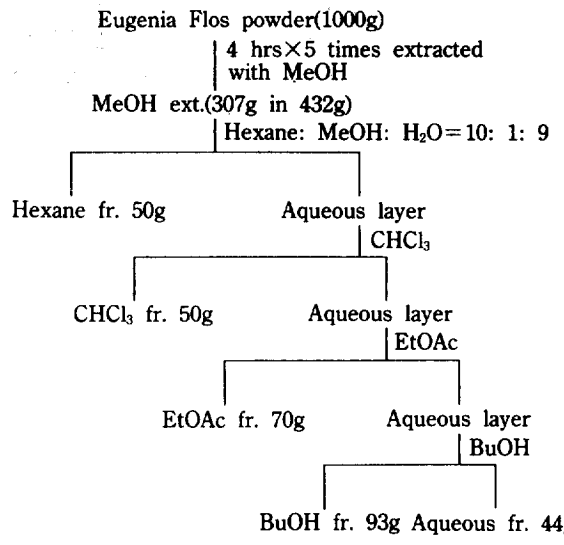
실험방법

재료

정향은 경동시장에서 구입하여 분말로 한 형태로 사용하였다.

시약

Sodium carboxymethylcellulose(CMC)는 Junsei Chemical Co.(Japan)로부터 구입하였다. Cimetidine은 중외제약의 에취-투 앰플을 구입하여 사용하였고 indomethacin은 홍성약품에서, sucraltate는 중외제약의 아루사루민 원료로 사용되는 것을 구입하여 사용하였다. 기타 시약은 시판 특급과 1급 시약을 사용하였으며, 용액의 조제는 2차 증류수를 사용하였다.



〈Calculation of yield〉
MeOH ext. 432/1000×100=43.2%
Hexane fr. →50/ 307×100=16.3%
$CHCl_3$ fr. → 50/ 307×100=16.3%
EtOAc fr. → 70/ 307×100=22.8%
BuOH fr. → 93/ 307×100=30.3%
H_2O fr. → 44/ 307×100=14.3%

Scheme 1. Extraction and fractionation of Eugenia Flos.

실험기기

pH는 glass electrode pH meter를 사용하였고, microscope(×10)는 Kyowa Tokyo의 No. 870518를 사용하였으며, 원심분리기는 Du pont Sorvall Instrument의 Model RC 5C를 사용하였다.

실험동물

체중 20~30g의 dd계 수컷 생쥐와 체중 150~250 g의 Sprague-Dawley계 흰쥐를 실온 20±2℃에서 2주이상 사육하여 적응시킨 후 실험에 사용하였고 따로 언급이 없는 한 고형사료(삼양사료) 및 물을 충분히 공급하였다.

추출, 분획 및 수득률

정향은 세말로 하여 methanol로 수욕상에서 4시간씩 5회 추출한 후 온시여과하여 여액을 농축하여

제조하였다. 이 추출물은 hexane, chloroform, ethyl acetate 및 butanol로 계통분획을 실시하여 각 분획을 감압농축하여 건조시켰다. Scheme 1과 같이 실시한, 정향의 추출 및 분획을 통한 수득률은 다음과 같다. 정향 1000g을 4시간씩 5회 수욕상에서 95% methanol로 추출한 후 감압농축하여 얻은 추출물은 432g(43.2%)이었고, 그 중 307g을 취해 hexane, chloroform, ethyl acetate 및 butanol로 계통분획하고 다시 감압농축하였다.

급성독성실험

체중 약 20~30g인 수컷 생쥐 6마리를 1군으로 하여 검액을 3000 mg/kg 경구투여한 후 행동의 이상유무를 관찰하고 72시간까지의 사망수를 측정함으로써 급성독성을 관찰하였다.

HCl·ethanol 위손상 실험

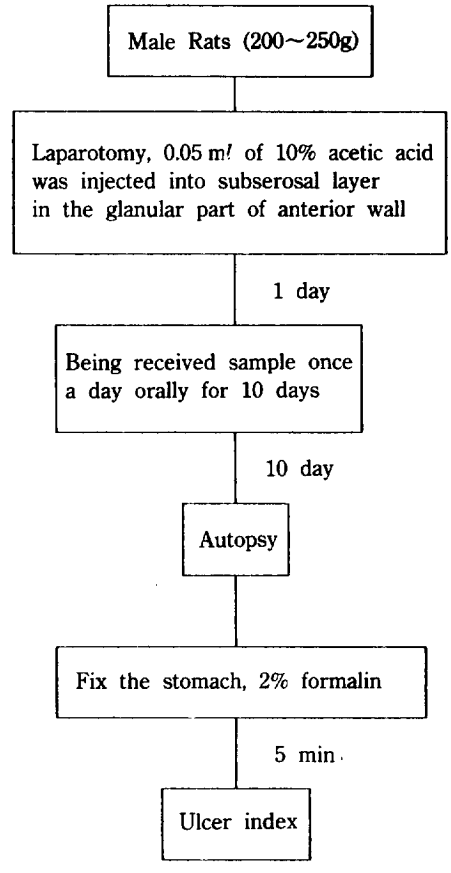
체중 약 150~180g의 수컷 흰쥐 6마리를 1군으로 하여 물은 자유로이 공급하면서 24시간 이상 절식시킨 후 Mizui 등[10]의 방법으로 실험하였다. 즉 24시간을 절식시킨 후 검체를 경구투여하고 30분 후에 HCl·ethanol 용액(60% ethanol에 150 mM HCl 함유) 1 ml를 경구투여하고, 절식절수하에서 1시간 방치후 ether로 치사시켜 위를 적출한 후 2% formalin 용액으로 위를 고정한 후 5분 후에 대만부를 절개하여 발생된 손상면적의 총화를 산출했다. 대조약물로는 sucralfate를 사용하였다.

위액분비에 대한 작용실험

체중 약 150~180g의 수컷 흰쥐 6마리를 1군으로 하여 약 28시간 이상을 절식시킨 후 유문결찰하고 위액분비량을 Shay 등[11]의 방법으로 측정하였다. 즉 흰쥐를 ether 마취하여 개복하고 위유문부를 결찰한 즉시 검체를 십이지장내로 주입하고 봉합한 후 4시간 후에 ether로 치사시켜 위를 적출하여 위액을 채취하였다. 위액을 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 위액량, pH, 산도를 측정하였다. 산도는 phenol red를 지시약으로 하여 0.1 N NaOH로 적정하였으며 pH는 glass electrode pH meter로 측정했다. 대조약물로는 cimetidine을 사용하였다.

Indomethacin 위손상 실험

체중 약 200~250g의 수컷 흰쥐 6마리를 1군으로 하여 24~48시간 절식시킨 후 岡部 進 등[12]의 방법으로 실험하였다. 즉 검액을 경구투여한 후 30분 후에 indomethacin 25 mg/kg씩을 피하주사한다. 그 후 7시간 후에 ether로 치사시켜 위를 적출시켜 2% formalin으로 5분동안 고정시킨 다음 대만부를 절개하여 발생된 손상의 길이(mm)를 측정하였으며 대조약물로는 cimetidine을 사용하였다.



Scheme 2. The method of acetic acid induced ulceration.

Acetic acid 궤양 실험

체중 약 200~250g의 수컷 흰쥐 6마리를 1군으로하여 Takagi 등[13]의 방법으로 실험하였다. 즉 ether 마취하에 개복하여 위를 노출시킨 후 0.05 ml의 10% acetic acid를 전위벽의 선위부에서 subserosal layer안으로 주입한 후 봉합한다. 그후 흰쥐는 정상적으로 먹이를 주고 수술후 두번째 날로부터 10일동안 오전 9시에 1일 1회 검액을 경구투

Table 1. Acute toxicity of methanol extract of Eugenia Flos in mice

Animal	Route of administration	No. died / No. tested	Median lethal dose(mg/kg)
Mouse (male)	p.o	0/6	>3000

여했다. 수술 12번째 되는 날 ether로 치사시켜 위를 적출한 후 2% formalin으로 5분간 고정한 후 대만부를 절개하여 그 손상부위의 면적을 측정하였다(Scheme 2). 치료율의 계산 방법은 다음과 같다.

$$\text{Curative ratio}(\%) = \frac{\text{Ulcer index(control)} - \text{Ulcer index(drug)}}{\text{Ulcer index(control)}} \times 100$$

통계학적인 분석

모든 실험결과는 Student의 t-test를 사용하여 P 값이 5% 미만일 때 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

실험결과

급성독성

검체투여후 72시간까지의 사망수를 관찰한 급성독성실험의 결과는 Table 1과 같다. 검체 3000 mg/kg을 수컷 생쥐에 경구투여시 6마리중 1마리도 사망하지 않아 이 검체의 최소치사량은 3000 mg/kg 이상으로 나타났고, 이 때 동물의 행동이상은 관찰할 수 없었다(Table 1).

HCl·ethanol 위손상 실험

수컷 흰쥐에 검체를 경구투여하여 HCl·ethanol 위손상에 대한 방어작용을 실험한 결과는 Table 2와 같다. Table 2에서 각 분획 중에서 EtoAc 분획과 BuOH 분획에서 위손상에 대한 방어효과가 유의성($p<0.01$) 있게 나타났으며, EtOAc 분획에서 75.4%, BuOH 분획에서 75.5%의 위손상 감소효과를 나타내었다. 이는 대조약물 sucralfate 78.7%와 유사한 위손상 억제율을 보인 것이다.

위액분비에 대한 작용

흰쥐를 유문결찰한 후 채취한 위액에 대한 실험결과는 Table 3과 같다. EtOAc 분획 및 BuOH 분획에서 pH의 상승은 나타나지 않았으며 위액량은 다소 감소를 보였지만 cimetidine 투여시에 비해 뚜렷한 효과를 인정할 수 없었다.

Indomethacin 위손상 실험

흰쥐에 BuOH 분획을 215 mg/kg 경구투여하고 indomethacin에 의한 위손상 정도를 실험한 결과는 Table 4와 같다. Indomethacin에 의한 위손상에서는 BuOH 분획 215 mg/kg으로 유의성있는 억제를 나타내지 않았으나 그 정도가 작아짐을 볼 수 있다. 대조약물 cimetidine는 유의성($p<0.001$) 있는 방어효과가 있었다.

Acetic acid 궤양 실험

Acetic acid에 의한 궤양 실험결과는 Table 5와

Table 2. The effect of Eugenia Flos extract on HCl·ethanol induced gastric lesion in rats

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Lesion index(mm^2) M± S.E.	Inhibition (%)
Saline	–	6	64.18± 14.58	–
Hexane fr. →	278	6	24.32± 5.54*	62.1
$CHCl_3$ fr. →	115	6	46.91± 15.19	26.9
EtOAc fr. →	165	6	15.79± 5.27**	75.4
BuOH fr. →	215	6	15.73± 5.21**	75.5
H_2O fr. →	50	6	35.98± 9.19	43.9
Sucralfate	324	6	13.66± 2.78**	78.7

* Significantly different from the control group ($p<0.05$)
** Significantly different from the control group ($p<0.01$)

Table 3. The effect of EtOAc fraction and BuOH fraction on gastric secretion in pylorus-ligated rats

Treatment	Dose (mg/kg, i.d.)	No. of animals	pH	Volume (ml/4 hrs)	Acid output (mEq/4 hrs)
Saline	–	6	1.30± 0.09	6.93± 0.61	0.93± 0.12
EtOAc fr.	165	6	1.32± 0.06	5.10± 0.62	0.66± 0.10
BuOH fr.	215	6	1.56± 0.26	5.87± 0.92	0.79± 0.14
Cimetidine	200	6	2.32± 0.30*	2.70± 0.23***	0.31± 0.11**

* Significantly different from the control group ($p<0.05$)
** Significantly different from the control group ($p<0.01$)
*** Significantly different from the control group ($p<0.001$)

Table 4. The effect of BuOH fraction on indomethacin induced gastric lesion

Treatment	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Lesion index(mm) M± S.E.	Inhibition (%)
Saline	–	6	10.00± 2.28	–
BuOH fr.	215	6	6.28± 4.44	37.3
Cimetidine	200	6	0.50± 0.15*	95.0

* Significantly different from the control group ($p<0.001$)

Table 5. The effect of BuOH fraction on acetic acid induced ulcer

Treatment	Dose (mg/kg/day, p.o., 10 days)	No. of animals	Lesion index(mm^2) M± S.E.	Inhibition (%)
Saline	–	8	7.25± 0.72	–
BuOH fr.	215	6	4.00± 1.81*	44.8

* Significantly different from the control group ($p<0.05$)

같다. BuOH 분획 215 mg/kg을 10일 동안 매일 오전 9시에 경구투여한 후의 치료효과가 44.8%로 유의성 ($p<0.05$) 있게 나타났다.

고 찰

한방이나 민간에서 정향이 위장관 기능의 향상 및 위염치료, 궤양치료에 사용되는 것에 착안하여 정향의 methanol 추출물을 가지고 HCl·ethanol 위손상 모델에 적용시켜 실험한 바 억제효과가 나타났으므로 이 methanol 추출물을 hexane, chloroform, ethyl acetate, butanol로 계통분획하여 각 분획을 HCl·ethanol 위손상 모델에 대해 실험하였던 바 EtOAc 분획과 BuOH 분획에서 위손상에 대한 억제효과를 보았다.

각 실험에서의 용량은 계통분획하여 얻은 수득률에 비례하여 1% CMC 용액에 현탁시켜 사용하였다. 일반적으로 항궤양 실험모델은 Takagi 등[13]의 water immersion stress 위손상, ethanol 위손상, Robert 등[14]의 HCl·ethanol 위손상, 岡部 進 등[12]의 histamine 위손상, Yamasaki 등[15]의 indomethacin·aspirin 위손상, Takagi 등[13]의 acetic acid궤양법, Shay 등[11]의 위액분비 실험 및 위궤양 실험 등이 있다. 본 실험에서는 Shay 기초 위액 분비실험, indomethacin 위손상 실험, HCl·ethanol 위손상 실험모델을 통해 급성위손상에 대한 세포보호 효과를 실험하였고, acetic acid궤양 실험을 통해 만성위염에 대한 효과를 보았다.

Shay 등[11]은 소화성궤양이 공격인자와 방어인자의 불균형에 의한 것이라 주장하였는데 acetylcho-

line, gastrin, histamin, pepsin, 위산, 담즙산 등이 공격인자로서 역할을 하고 염산과 pepsin에 의한 점액손상에 대한 방어인자로는 점액분비, bicarbonate 분비, 점막혈류, 빠른 손상세포 수복 등이 있으며, 이 밖에도 점액과 prostaglandin 등도 소화성 궤양의 방어인자로 작용한다.

본 실험에서 적용한 실험모델에 있어서 HCl·ethanol 위손상 실험은 공격인자인 유리 염산의 투여에 의한 것으로 정향의 methanol 추출물, 그 EtOAc 분획, BuOH 분획에서 유의성 있는 방어 효과가 있었으며 이는 공격인자인 HCl에 대해 점액의 분비증가나 방어인자의 존재를 추측할 수 있었다.

또 Shay 등[11]의 방법을 이용하여 위액검사를 하였는데, 150~180g의 흰쥐를 28시간 이상 절식시켜 유문결찰 4시간 후 ether 치사시킨 다음 식도를 묶은 후 즉시 위를 적출한 다음 fundus 부위로 위내용물을 뽑아내어 원심분리한 후 pH, 위액분비량 및 산배출량을 측정했다. 이는 위내의 산저류에 의한 공격인자의 과잉을 실험한 것으로 위액검사는 위점막의 산생성정도를 알기 위함이다. 본 실험에서는 HCl·ethanol 위손상 실험에서 효과가 있었던 EtOAc 분획과 BuOH 분획을 가지고 실험한 바 pH의 증가는 나타나지 않았으며 위액량은 약간 적어졌으나 cimetidine 보다는 많았다. 이 실험에서 이 두 분획은 위액분비를 억제하지 않으므로 위장의 운동기능은 활발하게 해주나 위산에 의한 공격은 억제하지 못함을 알 수 있었다.

Prostaglandin은 대부분 포유동물의 세포와 조직이 있는데 Robert 등은 위점막 세포의 prostaglandin 중 가장 많은 것으로 알려진 PGI_2가 PGE_2와 마찬가지로 위점막 혈류와 산분비의 조절 등 위장기능에 영향을 미친다고 하였다. 이 prostaglandin 등은 동물에 궤양 형성을 방지하고 궤양의 치료 효과를 촉진시키는데 이들의 항궤양 효과는 항분비작용에 기인한 것과 cytoprotection에 기인하는 것이라고 보고하였다.[14]

Indomethacin이나 aspirin 같은 비스테로이드성 진통소염제는 과량의 복용으로 prostaglandin의 합성을 저해하여 위궤양을 발생시킨다. 따라서 이들 약물로 궤양의 발생을 일으킨 실험모델을 만들어 항궤양 약물의 작용기전을 연구하는데 사용되고 있어 본 실험에서 indomethacin에 의한 위손상 실험을 하여 본 검체의 prostaglandin의 작용에 관한 영향을 검토하였다.

BuOH 분획 215 mg/kg을 경구투여 30분후 indomethacin을 피하주사하여 7시간 후에 위손상 길이를 측정한 실험에서 유의성 있는 억제는 나타나지 않았으나 그 정도가 작아짐을 볼 수 있었다. 이는 정향의 BuOH 분획이 prostaglandin의 합성에 어느 정도의 영향을 미칠 가능성을 기대할 수 있었으나 확실하지는 않았다. 비록 indomethacin 위손상 실험에서 유의성 있는 효과는 없었으나 HCl·ethanol 위손상실험에서 위손상에 대한 방어효과를 확인하였고 indomethacin 위손상 실험에서 어느 정도의 효과를 확인한 바 acetic acid궤양에 대한 실험을 실시하였다.

Acetic acid궤양 모델에서 흰쥐 200~250g을 사용하여 정상적 식이상태로 2주 이상 적응시킨 후 ether 마취하에 개복수술하였는데 중앙 상복부 절개를 하여 위를 노출시켜 anterior wall의 glandular 부위에서 subserosal layer 안으로 acetic acid를 주입한 후 봉합했다. 이 때 무게가 200g 이상인 것이 수술후 12일 동안의 생존률이 높았으며 흰쥐의 수술에 대한 저항성을 위해 수술직후 1일 정도는 절식절수상태로 두었다. 수술 12일째날 흰쥐를 ether로 치사시켜 적출한 위에서 생산된 궤양은 둥근 형태였고 길이와 넓이를 측정하여 ulcer index로 표기했으며 치료율로 계산하여 그 효과를 나타냈다. 이에 acetic acid궤양에서 유의성 있는 치료율을 나타내 효과가 있음을 입증했다. M. Uchida 등은 acetic acid궤양에 대한 자연치료효과와 PGE의 생성에 관한 연구를 통해 acetic acid궤양의 치료효과를 PGE_2의 증가에 의한 효과라고 보고하였다.[16] 따라서 본 검체가 prostaglandin 생성에 관여하는 것으로 생각되며 이는 indomethacin 위손상 실험에서 대조약물인 cimetidine에 미치지는 못하나 그 정도가 조금 감소되었던 것을 보면 급성과 만성의 차이로 생각해 보았다. 즉 정향의 BuOH 분획이 급성 위손상 실험에서는 prostaglandin의 생성에 크게 영향을 미치지 못하나 acetic acid궤양 실험에서 검체의 연속적인 투여로 prostaglandin의 생성에 어떤 영향을 미치게 하여 방어인자에 의해 궤양의 치료효과를 나타나게 하는 것으로 생각된다.

즉 본 검체는 HCl·ethanol 위손상 실험, acetic

acid궤양 실험에서 현저한 효과를 나타내었고, 이는 prostaglandin의 형성, 점액분비, bicarbonate 분비, 점막혈류개선 및 손상세포의 빠른 수복 등에 의해 공격인자의 작용을 완화시켜 HCl·ethanol 위손상 실험에서 효과를 나타내었으며 acetic acid궤양 실험에서의 효과로 보아 endogeneous prostaglandin 합성을 증가시켜 위궤양 치유에 사용할 수 있는 것으로 생각된다.

국문요약

정향의 methanol 추출물로 HCl·ethanol 위손상 실험을 하여 그 방어효과를 확인하고 이를 계통 분획한 후 각 분획에 대한 HCl·ethanol 위손상실험, 기초위액 분비실험, indomethacin 위손상실험, acetic acid궤양 실험을 하여 추출물에 대한 급성독성과 급·만성위염 및 위손상에 대해 실험한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

(1) LD_{50}은 경구투여시 3000 mg/Kg 이상이었다.

(2) HCl·ethanol 위손상실험에서 EtOAc fr. 165 mg/kg과 BuOH fr. 215 mg/kg에서 손상의 크기를 유의성 있게 감소시켰다.

(3) Acetic acid궤양 실험에서 위궤양의 크기가 BuOH 분획 215 mg/kg으로 유의성 있게 감소되었다.

이상의 결과로서 생강은 급만성 위염 및 위손상에 대한 세포보호 작용이 있으며 그 작용기전은 위액분비의 억제작용에 인한 것이며 그 유효성분은 대부분 butanol 분획에 존재하는 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 上海科學技術出版社 小學館編, 中藥大辭典, 第II卷 (株) 小學館, 1220 (1985).
2. 과학·백과사전 출판사, 실용동의약학, 일월서각, 425-426 (1990).
3. James, A. Duke.: Handbook of medicinal herbs, CRC press, 468-469 (1985).
4. Salem, F.S.: *J. Drug Res.*, **12**(1-2), 115-119 (1980).
5. Takechi, M. and Tanaka, Y.: Purification and characterization of the antiviral substance eugeniin from the bud of Suzygium aromatica aromaticum, *Planta Medica*, **42**(1), 69-74 (1981).
6. Liu, Juny., Wang, Guihua., Li, Rugin., Shao, Zhoukun., Zao, Jiyan: 3,4-Dihydroxyphenethyl alcohol and 3,4-dihydroxy benzoic acid from Eugenia caryophyllata leaves as anti inflammatory agent. *Faming Zhuanli Shenquing Gongkai Shuomingshu*, **4** (1989).
7. M Hoton, Dorge: *Int. Symp. Chromatogr.* Electrophoresis, 5th 467-477 (1968).
8. G. Nonaka, H. Haraka: *Chem. Pharm. Bull.*, **28**(2), 685-687 (1980).
9. J. Yu, H. Fang: *Zhongcaoyao*, **12**(8), 340-342, 339 (1981).
10. Mizui, T. and Doteuchi, M: Effect of polyamines on acidified ethanol induced gastric lesion in rats. *Jap. J. Pharmacol.*, **33**, 939-945 (1983).
11. Shay, H., Komarov, S.A., Fels, S.S., Merance, D., Gruenstein, M., and Siplet, H.: A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rats. *Gastroenterology*, **5**, 43 (1945).
12. 岡部進, 竹内孝治, 岡田 惠, 態壤康樹, 中田美柱, 中田晴桂, 新しい Histamine H_2-受容體の 拮抗藥, nizatineの ratの 胃液分泌および 實驗胃, 十二指腸 損傷に 對する 效果. 日藥理誌, **93**, 134 (1989).
13. Takagi, K., Okabe, S. and Sazık, R.: A new method for production of chronic gastric ulcer in rats and the effects of several drugs on its healing. *Jap. J. Pharmacol.*, **199**, 418-426 (1969).
14. Robert, A., Zamis, J.E.N.E., Lan caster, C. and Hancher, A.J.: Cytoprotection by prostaglandins in Rats. *Gastroenterology*, **77**, 433-443 (1979).
15. Yamasaki, K., Ishiyama, H., Imaizumi, T., Kanbe, T. and Yabuuchi, Y.: Effects of OPC-12759, a novel antiulcer agent on chronic and acute experimental gastric ulcer, and gastric secretion in rats. *Jap. J. Experimental gastric ulcer, and gastric secretion in rats. Jap. J. Pharmacol.*, **49**, 441-448 (1989).
16. Uchida, M., Kawano, O., Misaki, N. and Irino, O.: Healing process of acetic acid-induced gastric ulcer and gastric mucosal prostaglandin E generation level in rats. *Jap. J. Pharmacol.*, **50**, 366 (1989).