



Original Article / 원저

## 네트워크 약리학 방법을 이용한 위장관 운동성 장애 관련 마늘의 효능 분석

최나리, 김병주\*

부산대학교 한의학전문대학원 양생기능의학교실

### Analysis of the Effectiveness of Garlic on Gastrointestinal motility disorders using a network pharmacological method

Na Ri Choi, Byung Joo Kim\*

Department of Longevity and Biofunctional Medicine School of  
Korean Medicine, Pusan National University

#### ABSTRACT

**Objectives** : The purpose of this study was to explore the compounds, targets and related diseases of garlic by the approaches of network pharmacology and bioinformatics in traditional chinese medicine.

**Methods** : We investigated components and their target molecules of garlic using SymMap and TCMSP and they were compared with analysis platform.

**Results** : 56 potential compounds were identified in garlic, 26 of which contained target information, and it was found that these 26 compounds and 154 targets interact with each other through a combination of 243 compounds. In addition, Apigenin was linked to the most targeted gene (78) in 26 compounds, followed by Kaempferol (61 genes), Nicotic Acid (14 genes), Geraniol (11 genes), Eee (10 genes), and Sobrol A (9 genes). Among 56 potential compounds, three compounds (Kaempferol, Dipterocarpol, and N-Methyl cytosine) corresponded to the active compound by screening criterion Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion (ADME). In addition, 12 compounds in 56 potential compounds were associated with gastrointestinal (GI) motility disorder. Among them, Kaempferol was a compound that met the ADME parameters and the rest were potential compounds that did not meet. Also, Kaempferol was closely related to GI motility disorder, indicating that this Kaempferol could be a candidate for potential medical efficacy.

**Conclusions** : It shows the relationship between the compound of garlic, an herbal supplement, and the biological process associated with GI motility disorder. These results are thought to help develop strategies for treating GI motility disorders.

© 2023 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.

**Key-words** : Garlic, Network pharmacology, Traditional Chinese Medicine, SymMap, TCMSP

## I. 서론

위장관 운동 장애는 식도에서 직장까지 위장관의 모든 곳에서 발생할 수 있다. 따라서 이러한 조건은 메스꺼움과 구토를 포함하여 환자의 삶의 질에 상당한 영향을 미치는 다양한 만성 증상을 나타낼 수 있다<sup>1,2)</sup>. 위장관 운동 장애의 원인은 일반적으로 평활근으로 이루어진 근육자체의 이상이나 위장관 운동성을 조절하는 호르몬이나 신경의 이상에 의한 것으로 알려져 있다<sup>3,4)</sup>. 기능성 소화불량의 유병률은 전 세계적으로 많게는 30%, 적게는 10% 정도로 보고되고 있다. 우리나라의 유병률은 8.4~15.5% 정도이다<sup>5)</sup>. 2004년에 발표된 연구 결과를 보면 내원한 소화불량증 환자중 기질적 질환이 있는 경우가 약 20%, 기질적 질환이 없는 경우가 80%였고, 기질적 질환이 없는 환자의 70%가 기능성 소화불량에 해당하였다. 즉, 전체 소화불량증 환자의 50~60%는 기능성 소화불량으로 볼 수 있었다<sup>6)</sup>. 현재 위장관 운동 장애에 대한 치료와 관리는 생활 습관 변화와 약물을 수반할 수 있다<sup>3,4)</sup>. 위장관 운동 장애는 원인을 없애는 것이 아니라 증상을 완화하는 데 중점을 두고 치료하는데 약제로는 운동 기능 개선제, 소화제, 가스 제거제, 헬리코박터균을 제거하는 약, 변비약, 설사약 등을 처방한다<sup>7)</sup>. 약물 치료 기간은 정해져 있지 않고, 증상이 개선될 때까지 복용한다. 약물복용을 많이 하면 기존에 알려진 다양한 부작용에 노출될 위험이 상당히 크다. 따라서 천연물 추출물이나 한의학적 치료를 한다면 부작용 없이 충분히 좋은 효과를 낼 수 있다고 생각된다.

마늘(Garlic)은 백합과(Liliaceae)의 부추속(*Allium L.*)에 속하는 식물로 낱겉을 통으로 먹거나, 매운맛을 내는 향신료로서 우리나라 뿐만 아니라 전 세계적으로 생활에 필수적인 양념 채소로 사용되고 있다<sup>8)</sup>. 마늘은 한약재명으로 '대산(大蒜)'이라고 하며 비위를 튼튼하게 해주고 정장작용을 하며 육식을 소화시키고 변비를 예방하는 등 위장관 관련 효능을 보인다<sup>8)</sup>. 또한 항염증,

항암, 지질 감소, 혈압 유지, 혈당 조절과 같은 인간 건강에 이로운 영향을 미친다고 한다<sup>9)</sup>. 최근에는 마늘이 위장관 운동성 조절 기능이 있음을 확인하였다<sup>10)</sup>.

마늘이 위장관 운동 장애와의 관련성을 조사하기 위해 네트워크 기반 시스템 약리학적 접근법을 사용했다. 우리는 허브와 그 성분, 분자 표적 및 질병 사이의 관계에 대한 포괄적인 정보를 제공하는 전통적인 한의학 시스템 약리 데이터베이스 및 분석 플랫폼인 SymMap (<http://www.symmap.org>)과 TCMSP (<https://tcmsp-e.com/tcmsp.php>)를 사용했다. SymMap는 마늘에 대한 구성성분을 제공하고 TCMSP는 신약 개발이나 한약재의 효능 분석에 유용한 흡수(absorption), 분포(distribution), 대사(metabolism), 배설(excretion) (ADME)에 대한 정보를 제공한다<sup>11)</sup>. 본 연구에서는 마늘의 위장관 운동 장애 관련 네트워크 기반 약리학적 분석을 수행하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 마늘에 의한 네트워크 기반 약리학적 분석

#### 1) 마늘 화합물의 식별

분석 플랫폼 SymMap은 내부 분자 메커니즘과 외부 증상 모두를 통해 전통 중의학 (TCM)과 현대의학을 통합하므로 약물 스크리닝 작업에 사용되는 임상 증상과 질병뿐만 아니라 허브/성분, 표적에 대한 방대한 정보를 제공하는 SymMap과<sup>12)</sup> 약물, 표적 및 질병 간의 관계를 포착하는 중국 한약재의 독특한 시스템 약리학적 플랫폼인 TCMSP를 사용하였다<sup>13)</sup>.

#### 2) 대상 분석

화합물의 표적 정보는 TCMSP를 검색하여 결정되었다<sup>11)</sup>.

#### 3) 네트워크 분석

화합물-대상 네트워크는 bipartite 네트워크로서 node

\*Corresponding author: Byung Joo Kim, Department 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 : September 1, 2023 / Revised : November 8, 2023 / Accepted : November 9, 2023

는 성분 혹은 표적을 의미하고, Cytoscape 3.8.2 (<https://cytoscape>)를 사용하여 정리하였고<sup>14)</sup>, 위장관 운동 질환 관련 유전자는 Cytoscaping 앱을 사용하여 수집되었다<sup>15)</sup>.

#### 4) 활성 화합물 선별

분자량 (Molecular Weight), 경구 생물학적 가용성 (Oral Bioavailability; OB), Caco-2 투과성(Caco-2 permeability), 약물 유사성(Drug Likeness; DL)와 같은 ADME 매개 변수를 사용하여  $OB \geq 30$ ,  $DL \geq 0.10$ ,  $Caco-2 \geq 0.4$ 의 기준에 따라 마늘의 생리 활성 화합물을 선별 하였다<sup>16)</sup>. 적용된 기준을 만족하는 값을 가진 화합물은 활성 화합물로 간주되었다.

### III. 결과

#### 1. 화합물과 표적간의 상관관계 조사를 통해 도출된 154개의 표적에 대한 정보

SymMap과 TCMSPP 데이터베이스를 사용하여 마늘에서 56개의 잠재적 활성 화합물을 식별했고, 이 중 26개의 화합물이 타겟 정보를 포함하고 있으며, 이 26개의 화합물과 154개 표적이 243개 화합물과의 조합을 통해 서로 상호작용 함을 알 수 있었다 (Fig. 1). 또한, 26개의 화합물에서 Apigenin가 가장 많은 표적 유전자 (78개)에 연결되었고 이어서 Kaempferol(61개 유전자), Nicotinic Acid(14개 유전자), Geraniol(11개 유전자), Eee(10개 유전자), Sobrol A(9개 유전자)등 순서로 연결되어 있다 (Fig. 1).

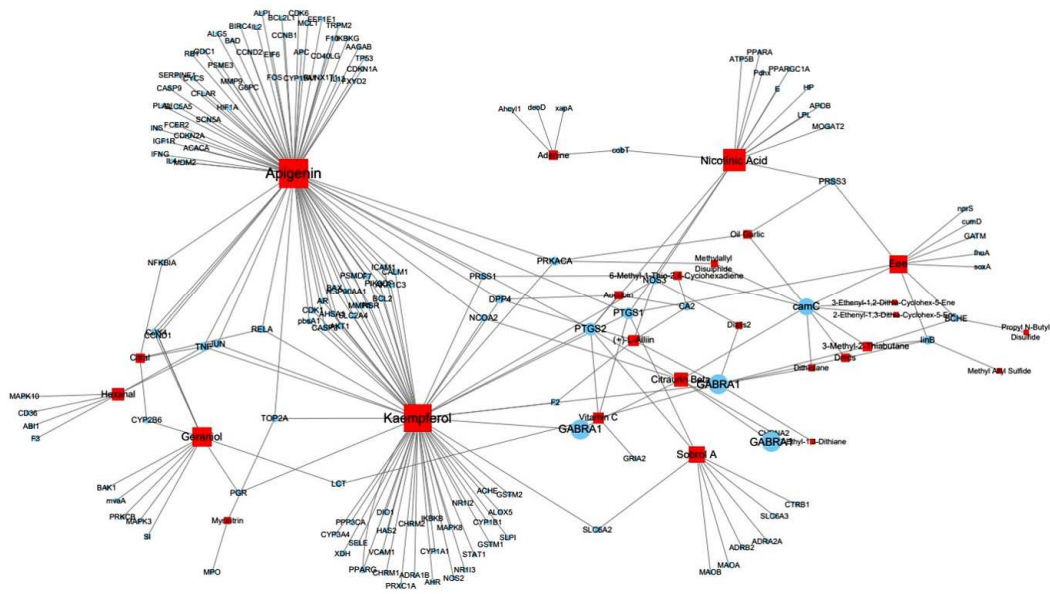
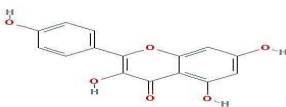
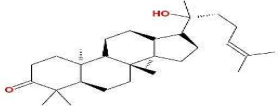
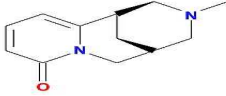


Fig. 1. Compound-target network of Garlic. The size of the node depends on the number of connected edges. The compounds are expressed as red square nodes, and the targets are expressed as blue round nodes.

2. 3개의 활성 화합물이 ADME 매개변수에 대한 기준을 충족함  
 3개의 화합물인 Kaempferol, Dipterocarpol과

N-Methyl cytosine이 활성 화합물 스크리닝 기준 ADME에 해당되었다 (Table 1).

Table 1. Active compounds of Garlic.

Molecule Name	Structure	MW	OB(%)	Caco-2	DL
Kaempferol		286.25	41.88	0.26	0.24
Dipterocarpol		442.8	41.71	1.01	0.76
N-Methylcytisine		204.3	76.7	1.06	0.11

3. 마늘에서 위장관 운동 장애 관련 12가지 화합물 확인  
화합물-타겟-질병과의 관련성을 tcmsp 데이터베이스를 이용해서 조사하였다. 결과 56개의 잠재적 활성 화합물에서 12개의 화합물이 위장관 운동성 장애와 관련됨을 발견하였다. 그중에서 Kaempferol은 ADME 매개

변수를 충족시킨 화합물이었고 나머지는 ADME 매개 변수를 충족시키지 못한 잠재적 활성 화합물이었다 ((+)-L-Alliin, Apigenin, Aucubin, Citral, Citraurin Beta, Dialls2, Hexanal, Myricitrin, Nicotinic Acid, Sobrol A, and Vitamin C) (Table 2).

Table 2. Compounds and targets related to Gastrointestinal (GI) motility disorder

Molecule Name	Gene Name	Disease Name
(+)–L–Alliin	NOS3	Colon cancer
	FOS	*GI motility disorder
	INS	*GI motility disorder
Apigenin	PTGS2	*GI motility disorder
		Adenomatous polyposis
		Colorectal cancer
	SCN5A	Peutz–Jeghers syndrome
	TNF	*GI motility disorder
Aucubin	PTGS2	*GI motility disorder
		Adenomatous polyposis
		Colorectal cancer
		Peutz–Jeghers syndrome
Citral	TNF	*GI motility disorder
		Crohns’s Disease, unspecified
Citraurin Beta	PTGS2	*GI motility disorder
		Adenomatous polyposis
		Colorectal cancer
		Peutz–Jeghers syndrome

Diallys2	NOS3	Colon cancer
Hexanal	TNF	*GI motility disorder
		Crohns's Disease, unspecified
Kaempferol	ACHE	*GI motility disorder
	MAPK8	Crohns's Disease, unspecified
	NOS3	Colon cancer
		Crohns's Disease, unspecified
		Inflammatory Bowel Disease
		Pancreatic Cancer
	PPARG	Ulcerative colitis
		*GI motility disorder
		Adenomatous polyposis
		Colorectal cancer
PTGS2	Peutz-Jeghers syndrome	
	*GI motility disorder	
	Crohns's Disease, unspecified	
	TNF	
Myricitrin	MPO	*GI motility disorder
Nicotinic Acid	NOS3	Colon cancer
		*GI motility disorder
	PTGS2	Adenomatous polyposis
		Colorectal cancer
		Peutz-Jeghers syndrome
Sobrol A	PTGS2	*GI motility disorder
		Adenomatous polyposis
		Colorectal cancer
		Peutz-Jeghers syndrome
Vitamin C	PTGS2	*GI motility disorder
		Adenomatous polyposis
		Colorectal cancer
		Peutz-Jeghers syndrome

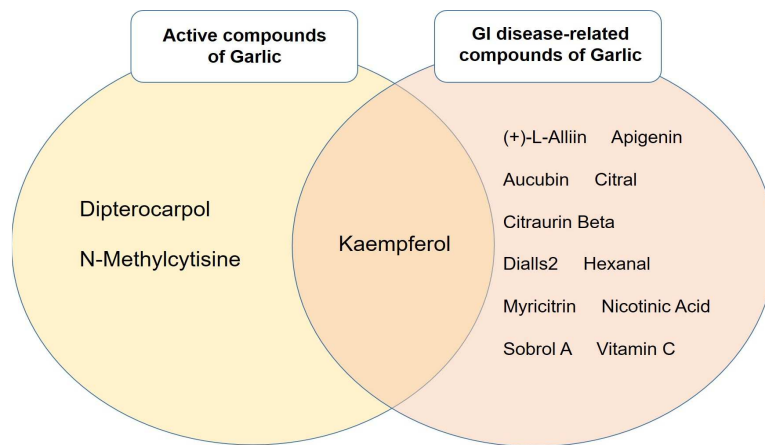


Fig. 2. Venn diagram of the interactions between active compounds and gastrointestinal (GI) disorder-related compounds in Garlic.

4. 위장관 운동 장애 관련 유전자 및 화합물 네트워크 확인  
그림 3는 마늘 화합물과 위장관 운동 장애 관련 표적 유전자 간의 관계 네트워크를 보여준다. 결과는

Kaempferol이 위장관 운동 장애와 밀접하게 관련되어 있음을 보여주었으며, 이는 이 kaempferol이 잠재적인 의학적 효능을 보이는 후보가 될 수 있음을 나타낸다.

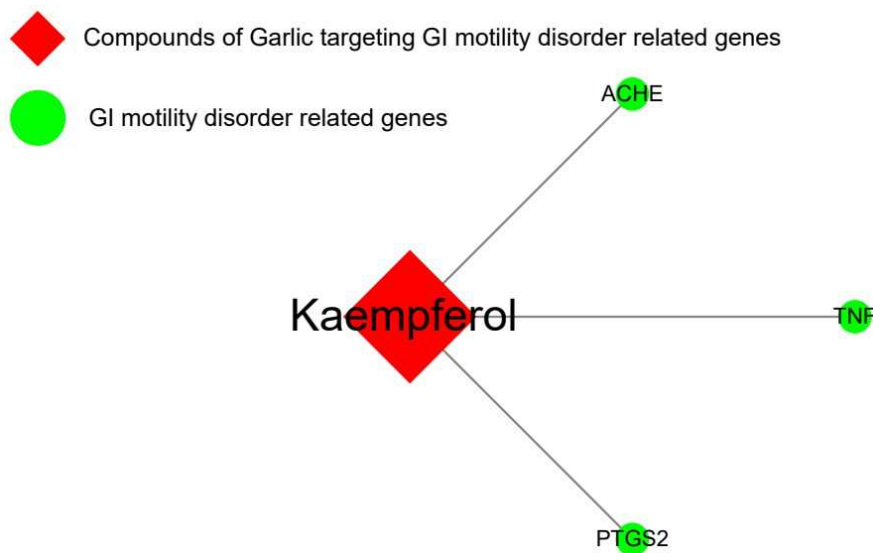


Fig. 3. Network of compounds of Garlic and gastrointestinal (GI) motility disorder-related genes

#### IV. 고찰

생물정보학 및 시스템 생물학의 급속한 발전을 고려할 때 네트워크 기반 약물의 발견은 비용대비 효율적인 약물 개발을 위한 유망한 접근법으로 간주 된다<sup>17)</sup>. 시스템 생물학은 생물학적 시스템을 체계적으로 정리하고, 유전자, 단백질 및 정보 경로 반응을 모니터링 하며, 이러한 데이터를 통합하며, 궁극적으로 시스템의 구조와 개별 반응을 설명하기 위한 수학적 모델을 공식화하고 있다<sup>18)</sup>. 시스템 생물학 접근법에 기초하여, 네트워크 약리학의 개념은 Li 등<sup>19)</sup>에 의해 처음 제안되었다. 네트워크 약리학은 네트워크 이론과 시스템 생물학 원리에 대한 완전한 또는 부분적인 이해를 제공할 수 있기 때문에 약물 발견의 중요한 패러다임으로 간주 되어 왔다<sup>20)</sup>. 또한 네트워크 약리학 접근법은 전통 의학과 유사한 전체론적 철학을 공유하면서 생물학적 시스템, 약물 및 질병 간의 복잡성을 네트워크 관점에서 설명할 수 있는 "화합물-단백질/유전자-질병" 경로를 연구하는데 사용되어 왔다. 전통 의학의 약리 작용, 작용 메커니즘 및 안전을 결정하기 위한 시스템 생물학 방법의 적

용은 전통 의학의 현대 연구와 개발에 매우 중요하다. 따라서 전통 의학 네트워크 약리학이라는 새로운 학제간 방법이 제안 되었다<sup>19,21,22)</sup>. 이는 전통 의학을 경험 기반 의학에서 증거 기반 의학으로 변환하기 위한 새로운 연구 패러다임 변화를 의미하고 있다.

최근 연구에서 마늘은 콜레스테롤 저하, 혈소판 응집 억제, 면역강화 및 항산화 활성 등 다양한 약리학적 활성이 밝혀졌고, 암과 심혈관 질환을 포함한 질병을 치료하거나 예방하는 가장 유망한 허브로 명성을 얻고 있다<sup>23-25)</sup>. 반면에, 마늘을 많이 섭취할 때, 타는 듯한 느낌과 설사와 같은 위장관에 바람직하지 않은 효과들도 지적되고 있다. 하지만 마늘 추출물이 위장관에 특별한 나쁜 영향을 미치지 않고 암과 심혈관등에 좋은 효능을 미친다는 보고도 있고 최근에는 마늘이 위장관 항도잡이 세포인 카할 간질세포를 조절하고 위장관 운동성도 증가시켜 위장관 운동성 조절제로서의 기능도 있음이 밝혀 졌다<sup>10,26)</sup>. 따라서 본 연구는 마늘의 생리학적 활성 성분과 위장관 운동 장애와의 관계를 파악하기 위해 네트워크 기반 약리학적 분석을 조합하여 수행되었다.

마늘에서 56개의 잠재적 활성 화합물을 식별했고, 이



중 26개의 화합물이 타겟 정보를 포함하고 있으며, 이 26개의 화합물과 154개 표적이 243개 화합물과의 조합을 통해 서로 상호 작용 함을 알 수 있었다 (Fig. 1). 또한, 26개의 화합물에서 Apigenin가 가장 많은 표적 유전자 (78개)에 연결되었고 이어서 Kaempferol (61개 유전자), Nicotinic Acid (14개 유전자), Geraniol (11개 유전자), Eee (10개 유전자), Sobrol A (9개 유전자)등 순서로 연결되어 있다 (Fig. 1). 또한, Table 2 와 Fig. 3을 보면 Kaempferol이 마늘의 성분중 가장 위장관 운동 장애와 관련있는 성분이고 ACHE, TNF 및 PTGS2는 위장관 운동성 질환 관련 마늘 화합물에서 kaempferol의 표적이었으며, 이는 Kaempferol이 ACH, TNF 및 PTGS2 수준을 상승적으로 조절할 수 있음을 시사하고 있다. 이들 중 Kaempferol은 다양한 식이 공급원에서 확인된 플라보노이드로 항비만 특성을 가지고 있고, 장염 예방 및 고지방 다이어트 쥐의 장내 미생물을 조절하는 것으로 알려지고 있다<sup>27)</sup>. 또한 대장염의 완화에 관여하고 있어 염증성 장 질환의 치료제로서의 가능성도 알려지고 있다<sup>28)</sup>. TNF는 감염, 부상, 염증 및 종양 발생과 같은 안정적인 상태 또는 병리 상태 동안 중추적인 역할을 하는데 주로 장의 완전성을 유지하는데 중요한 역할을 하지만 반대로 장 염증의 병리작용에도 중요한 역할을 하는 염증성 사이토카인이다. 장에서 면역세포 외에도 장 상피세포, 즉 Paneth 세포도 TNF를 생산하는 것으로 나타났다<sup>29)</sup>. ACH은 위장관의 주요 흥분성 신경전달물질로 ACh에 의한 무스카린 수용체 자극은 막 탈분극 및 흥분 접합 전위를 유도한다<sup>30,31)</sup>. PTGS2는 점막 방어와 위장염 및 궤양 치료에 가장 중요한 역할을 하는 것으로 알려지고 있고 또한 PTGS2는 염증 후 위장 기능의 정상화에 기여 한다<sup>32)</sup>.

최근에는 건강을 유지·개선하고 심혈관 질환, 암 등 퇴행성 질환을 예방하기 위해 마늘을 비롯한 다양한 한방보충제가 널리 사용되고 있다. 이번 연구에서의 결과는 한방보충제인 마늘의 활성 화합물 및 위장관 운동 장애와 관련된 생물학적 과정 사이의 관계를 보여준다. 이러한 결과는 위장관 운동 장애 치료 전략을 개발하는데 도움이 될 것으로 사료된다.

### 감사의 글

이 논문은 부산대학교 기본연구지원사업 (2년)에 의하여 연구되었다.

### References

1. Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, Irvine EJ, Rance L. An epidemiological survey of constipation in canada: Definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:3130–3137.
2. El-Serag HB, Talley NJ. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:387–393.
3. Huizinga JD. Gastrointestinal peristalsis: Joint action of enteric nerves, smooth muscle, and interstitial cells of Cajal. *Microsc Res Tech*. 1999;47:239–247.
4. Huizinga JD, Lammers WJ. Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296:G1–G8.
5. <http://www.whosaeng.com/119179>
6. Kim JS, Lee KJ, Kim JH, Hahm KB, Cho SW. Functional gastrointestinal disorders in patients referred to specialist gastroenterologists in a tertiary hospital. *Korean J Gastrointest Motil*. 2004; 10:111–117.
7. Lee OY. Gastrointestinal Motility Modulating Drugs. *J Korean Med Assoc*. 2009;52:920–927.
8. Son OG, Seo BI, Lee SH, Park SJ. The Study of DNA markers to identify of *Allium sativum* L. *Kor J Herbology*. 201;29:27–33.
9. Kimura S, Tung YC, Pan MH, Su NW, Lai YJ, Cheng KC. Black garlic: A critical review of its production, bioactivity, and application. *J Food Drug Anal*. 2017;25:62–70.
10. Moon SB, Choi NR, Kim JN, Kwon MJ, Kim BS, Ha KT, et al. Effects of black garlic on the pacemaker potentials of interstitial cells of Cajal in murine small intestine in vitro and on gastrointestinal motility in vivo. *Anim Cells Syst (Seoul)*. 2022;26:37–44.
11. Ru J, Li P, Wang J, Zhou W, Li B, Huang C, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal

- medicines. *J Cheminform.* 2014;6:13.
12. Kong Y, Hao M, Chen A, Yi T, Yang K, Li P, Wang Y, Li P, Jia X, Qin H, Qi Y, Ji J, Jin J, Hua Q, Tai J. SymMap database and TMNP algorithm reveal Huanggui Tongqiao granules for Allergic rhinitis through IFN-mediated neuroimmuno-modulation. *Pharmacol Res.* 2022;185:106483.
  13. Alamri MA, Tahir Ul Qamar M. Network pharmacology based virtual screening of Flavonoids from *Dodonaea angustifolia* and the molecular mechanism against inflammation. *Saudi Pharm J.* 2023;31:101802.
  14. Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res.* 2003;13:2498-2504.
  15. Doncheva NT, Morris JH, Gorodkin J, Jensen LJ. Cytoscape StringApp: Network Analysis and Visualization of Proteomics Data. *J Proteome Res.* 2019;18:623-632.
  16. Choi NR, Park J, Ko SJ, Kim JN, Choi W, Park JW, et al. Prediction of the Medicinal Mechanisms of *Pinellia ternata* Breitenbach, a Traditional Medicine for Gastrointestinal Motility Disorders, through Network Pharmacology. *Plants (Basel).* 2022;11:1348.
  17. Zhang R, Zhu X, Bai H, Ning K. Network Pharmacology Databases for Traditional Chinese Medicine: Review and Assessment. *Front Pharmacol.* 2019;10:123.
  18. Ideker T, Galitski T, Hood, L. A new approach to decoding life: systems biology. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2001;2:343-372.
  19. Li S; Fan TP, Jia W, Lu A, Zhang W. Network pharmacology in traditional Chinese medicine. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:138460.
  20. Hopkins AL. (2008). Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. *Nat Chem Biol.* 2008;4:682-690.
  21. Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application. *Chin J Nat Med.* 2013;11:110-120.
  22. Liang X, Li H, Li S. A novel network pharmacology approach to analyse traditional herbal formulae: the Liu-Wei-Di-Huang pill as a case study. *Mol Biosyst.* 2014;10:1014-1022.
  23. Agarwal KC. Therapeutic actions of garlic constituents. *Med Res Rev.* 1996;16:111-124.
  24. Kik C, Kahane R, Gebhardt R. Garlic and health. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11:57-65.
  25. Kyo E, Uda N, Kasuga S, Itakura Y. Immunomodulatory effects of aged garlic extract. *J Nutr.* 2001;131:1075S-1079S.
  26. Hoshino T, Kashimoto N, Kasuga S. Effects of garlic preparations on the gastrointestinal mucosa. *J Nutr.* 2001;131:1109S-1113S.
  27. Bian Y, Lei J, Zhong J, Wang B, Wan Y, Li J, Liao C, He Y, Liu Z, Ito K, Zhang B. Kaempferol reduces obesity, prevents intestinal inflammation, and modulates gut microbiota in high-fat diet mice. *J Nutr Biochem.* 2022;99:108840.
  28. Qu Y, Li X, Xu F, Zhao S, Wu X, Wang Y, Xie J. Kaempferol Alleviates Murine Experimental Colitis by Restoring Gut Microbiota and Inhibiting the LPS-TLR4-NF- $\kappa$ B Axis *Front Immunol.* 2021;12:679897.
  29. Ruder B, Atreya R, Becker C. Tumour Necrosis Factor Alpha in Intestinal Homeostasis and Gut Related Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1887.
  30. Huizinga JD, Chang G, Diamant NE, El-Sharkawy TY. Electrophysiological basis of excitation of canine colonic circular muscle by cholinergic agents and substance P. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984;692-699.
  31. Inoue R, Chen S. Physiology of muscarinic receptoroperated nonselective cation channels in guinea-pig ileal smooth muscle. *EXS.* 1993;261-268.
  32. Wallace JL, Devchand PR. Emerging roles for cyclooxygenase-2 in gastrointestinal mucosal defense. *Br J Pharmacol.* 2005;145:275-282.