



Original Article / 원저

계피 에탄올 추출물의 유효성분 분석 및 항산화 효능 평가

허지웅^{1,†}, 손재동^{1,†}, 양예진¹, 김민정¹, 양주혜^{2,*}, 박광일^{1,*}

¹경상국립대학교 수의과대학, ²한국한의학연구원 한의기술응용센터

Antioxidant Potential of *Cinnamomum cassia* Ethanolic Extract: Identification Of Compounds

Ji Woong Heo^{1,†}, Jae Dong Son^{1,†}, Ye Jin Yang¹, Min Jung Kim¹,
Ju Hye Yang^{2,*}, Kwang Il Park^{1,*}

¹Departments of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University

²Korean Medicine (KM) Application Center, Korea Institute of Oriental Medicine

ABSTRACT

Objectives : Natural products containing bioactive compounds with high antioxidant activity are potentially important sources that can contribute to the improvement of various diseases. Therefore, the aim of this study was to investigate phenolic compounds of *Cinnamomum cassia* (*C. cassia*) ethanolic extract (CCEE). And then we evaluated the antioxidant effect.

Methods : We used liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) to identify the compounds in CCEE. LC-MS/MS was performed in positive ion mode using Shimadzu, Nexera HPLC system and IDA TOF mass system. Solvent A was distilled water and solvent B was acetonitrile as mobile phase. The analysis was performed at a flow rate of 0.5 ml/min, column temperature of 35 °C and wavelength of 284 nm. The antioxidant effect of CCEE was analyzed using DPPH (2,2-diphenyl-2-picrylhydrazyl free radical) and ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)). In addition, total phenolics and total flavonoids contents were measured to determine antioxidant effects.

Results : Analysis using LC-MS/MS identified four compounds: Coumarin, Trans-cinnamaldehyde, Trans-cinnamic acid, and 2-Methoxycinnamaldehyde. Free radicals decreased in a concentration-dependent manner starting from 10 µg/ml of CCEE, and decreased to a level similar to Ascorbic acid (AA) from a concentration of 60 µg/ml onwards.

Conclusions : Based on the findings, CCEE exhibits strong antioxidant activity as evidenced by the presence of Coumarin, Trans-cinnamaldehyde, Trans-cinnamic acid, and 2-Methoxycinnamaldehyde. Consequently, this study suggests that CCEE can serve as an important source of natural antioxidants and can be efficiently used in the management of oxidative stress diseases.

Key Words : *Cinnamomum cassia* (*C. cassia*), LC-MS/MS, Antioxidant.

I. 서론

천연물은 복잡한 병태생리학적 상태를 개선하는 대체 의학으로 사용되며, 항산화 기반 치료에 기여할 수 있는 연구 대상이 되어왔다¹⁾. 산화 스트레스 (Oxidative stress)는 활성산소종(Reactive oxygen species; ROS) 및 자유라디칼 (Free radical)의 생성과 항산화제에 의한 보호 메커니즘 사이의 불균형으로 발생한다²⁾. 반응성이 높은 분자인 자유라디칼 및 ROS는 세포의 정상 대사과정, 지속적인 환경 스트레스, 그리고 자외선 조사 등에 의해 생성되며, 과산화수소 (H_2O_2), 슈퍼옥사이드 음이온(O_2^-), 하이드록실 라디칼(OH^\cdot) 등 산소의 전자 환원으로 발생한다^{3), 4)}. 생체 내에서 자유라디칼 및 ROS의 과도한 생성은 조직 및 세포 수준에서 산화적 변형을 일으켜 염증^{3), 5), 6)}, 당뇨⁷⁾, 암^{2), 3)}, 노화⁸⁾ 및 자가면역질환⁹⁾을 비롯한 여러 질환의 발병에 주요 원인으로 작용한다. ROS는 세포 내 생체 분자와 직접 반응하여 지질 과산화, DNA 분절화 및 세포 사멸을 유발하며, 개체 수준에 잠재적인 악영향을 미친다^{10), 11)}. 이처럼 유해한 라디칼로부터 생체를 보호하기 위해서는 항산화 활성 강화 및 산화 환원 항상성 유지가 필수적이며, 이러한 항산화 활성은 산화 환원 반응을 제어하는 복잡한 체계로서 효소 항산화제와 비효소 항산화제로부터 작동한다^{2), 4)}. 식물에서 유래한 페놀 화합물의 생물학적 활성 (특히 항산화 효능)은 집중적으로 연구 되어왔으며, 이러한 자연 항산화 물질은 생체에서 자유라디칼 혹은 ROS 제거제 역할을 할 수 있다¹²⁾.

계피 (*Cinnamomum cassia*; *C. cassia*)는 동양에서 방부제 및 약용으로 오랫동안 사용되어왔다¹⁾. 계피는

여러 생물학적 활성을 가지는 많은 화합물로 구성되어 있으며, 다양한 건강 효능이 보고되고 있다. 계피의 약리학적 특성은 폴리페놀 성분 및 휘발성 정유에서 비롯된다^{1), 3)}. 분자 내 하나 이상의 phenolic hydroxyl group을 가지는 폴리페놀은 다양한 생리 활성을 나타낸다¹⁴⁾. 계피 껍질이나 벤조인에서 분리된 유기산인 Cinnamic acid는 항종양¹⁵⁾, 항균¹⁶⁾ 및 항염¹⁷⁾과 같은 유익한 약리작용을 가지므로 식품 및 의약품 산업에서 널리 사용된다¹⁸⁾. Trans-cinnamic acid도 항노화¹⁹⁾, 항균¹⁶⁾, 항당뇨²⁰⁾ 및 항암 효과²¹⁾를 포함하여 다양하게 유익한 효과를 발휘하는 것으로 알려져 있다. 계피의 정유는 천연의 안전한 식물유래 소재로서 오랫동안 음식 향신료와 전통 허브 재료로 사용되어왔다. 계피 정유는 항염증 및 면역조절에도 효능을 나타낸다²²⁾. 이처럼 다양한 효과를 나타내는 계피는 여러 합성 약물의 부작용과 독성을 극복하고, 저렴하고 잠재적으로 유용한 천연물 기반 의약품으로 개발될 가능성이 열려있다¹³⁾.

열수 추출된 *C. cassia*의 유효성분을 기반으로 항산화 효과가 있음을 보여주는 연구결과가 있지만¹⁶⁾, 에탄올로 추출된 *C. cassia*의 항산화 효능에 관한 연구는 제한적이다. 따라서 본 연구를 통해 각종 식품 및 약재로 사용되고 있는 계피의 유효성분을 LC-MS/MS를 통해 확인하였으며, 이를 기반으로 항산화 효능을 분석하였다.

II. 재료 및 방법

1. LC-MS/MS 분석조건

LC-MS/MS는 Shimadzu, Nexera HPLC system 및

† These authors contributed equally to this work

*Corresponding author: Ju-Hye Yang, Korean Medicine (KM) Application Center, Korea Institute of Oriental Medicine, 70 Cheomdan-ro, Dong-gu, Daegu, 41062, Republic of Korea.

Tel : +82-53-940-3826, E-mail : jjuhye@kiom.re.kr

*Corresponding author: Kwang Il Park, Departments of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University, 501 Jinju-daero, Jinju-si, Gyeongsangnam-do, 52828, Republic of Korea.

Tel : +82-55-772-2342, Fax : +82-55-772-2349, E-mail : kipark@gnu.ac.kr

•Received : July 9, 2024 / Revised : August 7, 2024 / Accepted : August 11, 2024

IDA TOF mass system을 이용하여 positive ion mode에서 수행하였다. 컬럼은 Pronto SIL C18 (150*4.6mm, 5 μm, 120-5-C18 SH)(Bischoff chromatography, Leonberg, Germany)을 사용하였다.

추출물은 70% 메탄올에 10000ppm으로 용해되었으며, 0.45 μm filter를 통해 여과되었다. 자세한 분석조건은 Table 1에 나타내었다.

Table. 1. LC-MS/MS Analysis Conditions for CCEE

Flow rate	0.5 ml/min			
Inject volume	2 μl			
Oven Temperature	35 °C			
Detector	UV - Vis (284 nm)			
Mobile phase	A	Distilled water		
	B	Acetonitrile		
	Gradient	Min	A%	B%
		0	95	5
		10	95	5
		20	80	20
		30	75	25
		40	60	40
		55	30	70
		70	5	95
71	90	10		
75	90	10		

2. 총 페놀 함량 측정

2 mg/ml의 계피 추출물 100 μL에 2N Folin's phenol reagent 500 μL를 혼합하여 실온에서 3분간 방치한 후 7.5% Na₂CO₃ 400 μL를 혼합하고 96 well plate에 분주하였다. 다시 실온, 암실에서 1시간 반응시킨 후에 microplate reader를 이용하여 750 nm에서 흡광도를 측정하였다. 총 폴리페놀 함량은 gallic acid를 표준물질로 이용하였다.

3. 총 플라보노이드 함량 측정

2 mg/ml의 계피 추출물 100 μL에 80% EtOH 860 μL, 10 % AlCl₃ 20 μL, 그리고 1M potassium acetate 20 μL를 첨가하고 96 well plate에 분주하였다. 실온에서 40분간 방치한 후, microplate reader를 이용하여 415 nm에서 흡광도를 측정하였다. 총 플라보노이드 함량은 quercetin을 표준물질로 사용하여 검량선을 그린 다음 계산되었다.

4. DPPH 측정방법

DPPH 시약은 100 % 메탄올에 희석하여 517 nm에서 흡광도 1.00 ± 0.10이 되는 DPPH 용액을 만들어 사용하였고, 시료도 100 % 메탄올에 농도별로 희석하여 사용하였다. DPPH 용액 100 μL와 시료 100 μL를 혼합하여 37 °C 암실에서 30분간 반응시킨 후, microplate spectrophotometer를 사용하여 517 nm에서 흡광도를 측정하여 Remaining DPPH free radical을 계산하였다. 대조군은 시료 대신 100 % 메탄올을 사용하였고, Remaining DPPH는 백분율(%)로 표시하였다. 양성대조군으로 ascorbic acid (AA)를 사용하였다.

DPPH Remaining (%) = (시료첨가구 OD × 100) / 비첨가구 OD

5. ABTS 측정방법

7.4 mM ABTS와 2.6 mM potassium persulfate를 증류수에 희석하여 1:1로 혼합하고 실온, 암실에서

16~24시간 동안 반응시켜 ABTS⁺ 라디칼을 제조하였다. 이후 734 nm에서 흡광도 값이 0.7 ± 0.02 가 나오도록 증류수로 희석하였다. 96 well plate에 희석한 ABTS⁺ 용액 100 μ L와 시료 100 μ L를 혼합하여 즉시 microplate spectrometer를 사용하여 734 nm에서 흡광도를 측정하였다. 대조군은 시료 대신 증류수를 사용하였고, Remaining ABTS는 백분율(%)로 표시하였다. 양성대조군으로 ascorbic acid (AA)를 사용하였다.

ABTS Remaining (%) = (시료첨가구 OD \times 100)/비첨가구 OD

6. 통계 처리

항산화 효능의 실험값은 평균 \pm 표준오차 (mean \pm SEM)로 나타내었다. 통계적 유의성 검정은 Ordinary one-way ANOVA, Tukey test를 진행하였으며,

P<0.05 수준에서 검증하였다.

III. 결과

1. 계피 (CCEE)의 HPLC와 질량 분석

Cinnamomum cassia (C. cassia) ethanolic extract (CCEE)를 구성하는 화합물을 정성 평가하기 위하여 LC-MS/MS 분석을 하였다. LC-MS/MS 분석 결과, 4개의 활성 peak가 식별되었다. 그리고 머무름 시간을 기준으로 284 nm 조건에서 positive ion mode를 통해 각 활성 peak의 질량 분석하였으며, 각각 Coumarin (C₉H₆O₂), Trans-cinnamic acid (C₉H₈O₂), Trans-cinnamaldehyde (C₉H₈O), 그리고 2-Methoxycinnamaldehyde (C₁₀H₁₀O₂)로 확인되었다 (Fig. 1).

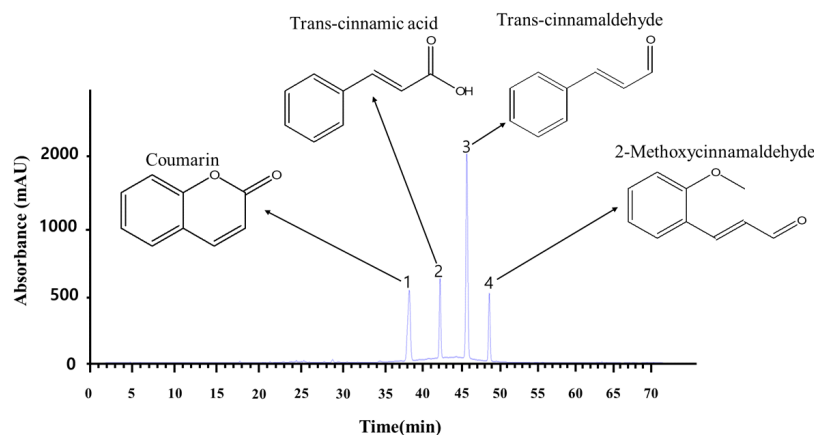
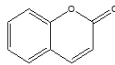
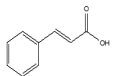
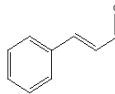
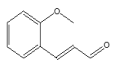


Fig. 1. The HPLC chromatogram and Chemical structure of the phytochemical compounds in CCEE. The x axis represents retention time, and mAU on the y axis represents absorbance units at detector. Four active peaks were identified by HPLC analysis at a wavelength of 284 nm.

Table 2에서는 38.730분(1), 42.596분(2), 45.924분(3), 48.767분(4)의 Retention time (Rt) 값을 표현하였고, 문헌 데이터를 기반으로 질량 분석 데이터에 대하여 정리하였다. 본 연구는 CCEE를 구성하고 있는 화합

물을 규명하는 것에 그 목표를 맞추었으며, LC-MS/MS 분석을 통해 얻은 활성 peak와 질량 패턴을 기반으로 문헌 데이터를 참고하여 확인하였다.

Table. 2. The LC-MS/MS data of the compounds in *CCEE*.

No	Class of active compound	Compound	Rt* (min)	Chemical formula	[M+H] ⁺	MS/MS	Molecular structure
1	phenylpropanoid	Coumarin ²³⁾	38.730	C ₉ H ₆ O ₂	147	103, 91	
2	phenylpropanoid	Trans-cinnamic acid ²⁴⁾	42.596	C ₉ H ₈ O ₂	149	131	
3	phenylpropanoid	Trans-cinnamaldehyde ²⁴⁾	45.924	C ₉ H ₈ O	133	115, 105, 55	
4	phenylpropanoid	2-Methoxycinnamaldehyde ^{25, 26)}	48.767	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	163	135, 107	

* RT: Retention time

2. 계피 (CCEE)의 Fragmentation 패턴 분석

양이온 모드의 ms¹ spectrum에서 첫 번째 화합물은 m/z 147에서 [M+H]⁺ peak를 나타냈다. ms² spectrum에서 이온 조각은 103, 91 등의 m/z 값을 가졌다. 양이온 모드에서 coumarin의 가능한 단편화 경로는 Fig. 2a에서 볼 수 있다. 양이온 모드의 ms¹ spectrum에서 두 번째 화합물은 m/z 149에서 [M+H]⁺ peak를 나타냈다. ms² spectrum에서 131 등의 m/z 값의 이온 조각이 생성됨을 확인하였다. 양이온 모드에서 trans-cinnamic acid의 가능한 단편화 경로는 Fig. 2b

에서 볼 수 있다. ms¹ spectrum에서 세 번째 화합물은 m/z 133에서 [M+H]⁺ peak를 나타냈다. 그리고 MS² spectrum에서 115, 105, 55 등의 이온이 생성됨을 보였다. 양이온 모드에서 trans-cinnamaldehyde의 가능한 단편화 경로는 Fig. 2c에서 확인할 수 있다. 양이온 모드의 ms¹ spectrum에서 네 번째 화합물은 m/z 163에서 [M+H]⁺ peak를 나타냈다. ms² spectrum에서 이온 조각은 135, 107 등의 m/z 값을 가졌다. 양이온 모드에서 2-methoxycinnamaldehyde의 가능한 단편화 경로는 Fig. 2d에서 볼 수 있다.

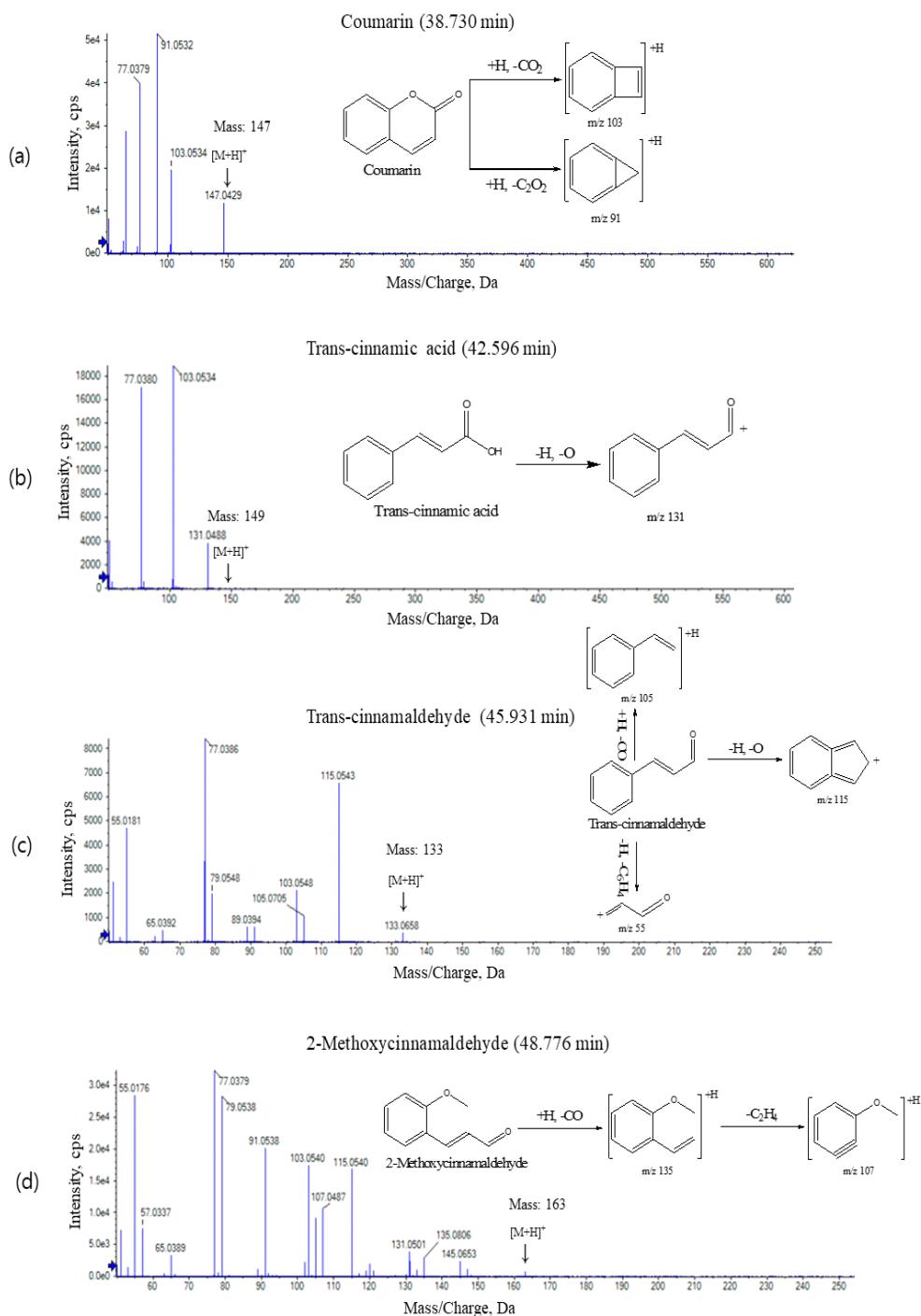


Fig. 2. The mass spectrum of four bioactive compounds. The product ion spectrum and proposed fragmentation of Coumarin (a), Trans-cinnamic acid (b), Trans-cinnamaldehyde (c), and 2-Methoxycinnamaldehyde (d) in positive ion mode.

3. DPPH 및 ABTS 잔여 radical 양 측정

CCEE의 항산화 효과를 평가하기 위하여 남아있는 DPPH 및 ABTS⁺ radical 양을 측정하였으며, 결과는 Fig. 3에 나타났다. DPPH 측정 결과, CCEE는 10 μ g/ml에서부터 유의미한 항산화 효과가 나타나기 시작했다. 그리고 CCEE는 60 μ g/ml부터 양성 대조군인

Ascorbic acid (AA; 100 μ g/ml)와 유사한 수준으로 항산화 효과가 나타났다 (Fig. 3a). ABTS⁺ 측정 결과, CCEE는 10 μ g/ml에서부터 유의미한 항산화 효과가 나타나기 시작했다. 그러나 CCEE의 전 농도에서 AA (100 μ g/ml)의 항산화 효과에는 미치지 못하였다 (Fig. 3b).

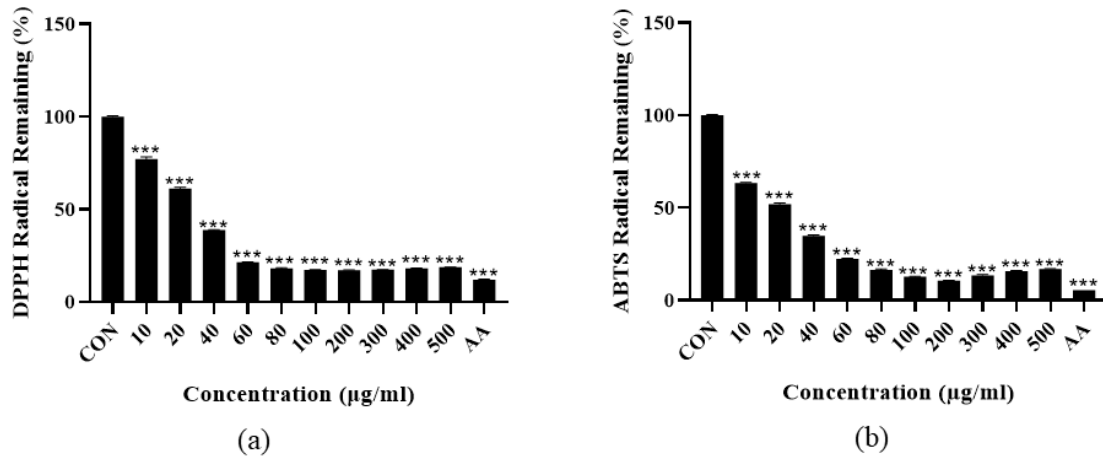


Fig. 3. Effect on antioxidants of CCEE according to remaining ABTS cation radicals and DPPH radicals (%). The antioxidant efficacy of CCEE via the DPPH (a) and ABTS (b) assay was measured. Data are expressed as mean \pm standard error of the mean (SEM). Statistical evaluation was carried out by Ordinary one-way (ANOVA followed by Tukey's test). Statistical significance is expressed as * P <0.05, ** P <0.01, *** P <0.001.

CCEE의 총 페놀 및 총 플라보이드 함량은 Table 3에 나타내었다. CCEE의 총 페놀 함량은 99.34 ± 7.11 mgGAE/g이었으며, 총 플라보이드 함량은 18.86 ± 1.71 mgQE/g이었다.

Table. 3. Contents of total phenol and flavonoid in CCEE

Sample	Total phenol contents (mgGAE*/g)	Total flavonoid contents (mgQE*/g)
CCEE	99.34 ± 7.11	18.86 ± 1.71

The value is given as mean \pm SD.

*GAE: gallic acid equivalents, QE: quercetin equivalent

IV. 고찰

본 연구에서는 계피 에탄올 추출물 (Cinnamomum cassia ethanolic extract; CCEE)의 유효성분을 LC-MS/MS 분석법으로 확인하였다. 그리고 유효성분을 기반으로 하여 DPPH 라디칼 소거능, ABTS⁺ 라디칼 소거능, 그리고 총 폴리페놀과 총 플라보노이드 함량을 정량하여 항산화 효능 평가를 하였다.

천연소재 추출물은 건강에 유익한 효과와 탁월한 치료 효과로 인하여 한의학 및 현대 의학에서 일반적으로 사용되고 있다¹²⁾. 페놀 화합물이 풍부한 식품의 섭취는 항산화, 항균 및 항염 효과를 포함한 건강에 유익한 생물학적 효과를 나타낸다고 알려져 있다²⁷⁾. 식물에는 천연 활성을 띠는 페놀 화합물이 풍부하므로 최근 식물 유래 페놀과 플라보노이드의 여러 질병 개선 효과에 관한 연구가 진행되고 있다²⁸⁾. 특히 계피는 오랫동안 전통적인 약재로 사용되어왔다²⁹⁾.

CCEE에는 다량의 총 페놀 및 플라보노이드 화합물이 포함되어 있었다 (Table 2). 본 연구에서는 CCEE의 LC-MS/MS 분석을 수행하여 4개의 페놀성 화합물 (Coumarin, Trans-cinnamic acid, Trans-cinnamaldehyde 및 2-Methoxycinnamaldehyde)을 확인하였다 (Fig. 1). Coumarin은 비 플라보노이드성 폴리페놀로서 방향성 파이토케미컬 화합물에 속한다³⁰⁾. Coumarin 및 이들의 유도체는 항염증³¹⁾, 항응고³²⁾, 항암³³⁾ 및 항산화³⁴⁾ 등 광범위한 생리학적 활성 및 여러 질병의 치료에서 다양한 효능을 나타낸다. 이러한 광범위한 생물학적 효과는 coumarin 염기 구조에서 다양한 치환 패턴이 가능하기 때문으로 알려져 있다³⁴⁾. Trans-cinnamic acid는 식물의 천연 유기산으로서 이전 연구에서 항산화¹⁶⁾, 항균¹⁶⁾, 그리고 항암²¹⁾ 등의 여러 생물학적 활성을 가짐을 보여주었다. 특히 페놀 하이드록실기를 포함하는 유도체는 강력한 항산화 효과를 가졌다¹⁶⁾. Trans-cinnamaldehyde는 계피 정유의 주성분이며 비교적 독성이 낮은 물질로 항산화³⁵⁾, 항암³⁶⁾, 그리고 항염증³⁷⁾ 활성을 보인다. C. cassia의 활성 성분 중 하나인 2-methoxycinnamaldehyde도 항암³⁸⁾, 항산화³⁹⁾, 그리고 항염증³⁹⁾ 등의 면역 조절능을 가지고 있다는 것이 입증된 바 있다. 이처럼 LC-MS/MS 분석을 통해 CCEE의 여러 활성 성분이 확인되었으며, 이를 기반으로 CCEE가 항산화 효과에 기여하는 바를 확인하기 위해서 항산화 효능 평가를 하였다.

ABTS 및 DPPH 항산화 효능 평가는 유용하고 널리 사용되는 라디칼 소거능 분석법이며 식품, 화장품 및 제약 분야에서 물질의 라디칼 소거능 평가에 주로 사용되고 있다¹²⁾. 본 연구에서 CCEE의 항산화 효능은 DPPH 및 ABTS 분석법에서 10 μ g/ml에서부터 유의미한 항산화 효과가 나타나기 시작했으며, 60 μ g/ml부터 양성 대조군인 Ascorbic acid 수준으로 라디칼 소거능을 나타내었다. 계피의 잎, 싹, 껍질에서 유래한 추출물은 다른 연구에서도 높은 항산화 활성을 나타냄을 보여주었다^{1), 29)}. 이는 계피의 풍부한 활성 페놀 함량으로 페놀 화합물이 계피의 항산화 능력을 담당하는 것으로 추정된다. 이처럼 CCEE는 강한 항산화 효과를 보여주었으며, 추후 CCEE의 강력한 항산화 효과를 기반으로 한 산화 스트레스를 억제 및 개선할 수 있는 능력을 in vitro 혹은 in vivo에서 평가해야 할 것으로 사료된다.

V. 결론

본 연구에서는 LC-MS/MS 법을 통해 CCEE의 유효성분을 확인하였다. 그리고 항산화 효능 평가를 위해 총 페놀 및 플라보노이드 함량을 측정하였으며, DPPH 및 ABTS assay를 통해 라디칼 소거능을 분석하였다. 결과에 따른 결론은 다음과 같다.

1. CCEE는 유효성분으로 Coumarin, Trans-cinnamic acid, Trans-cinnamaldehyde, 그리고 2-Methoxycinnamaldehyde를 가진다.
2. CCEE의 총 페놀 함량은 99.34 ± 7.11 mgGAE/g이었으며, 총 플라보노이드 함량은 18.86 ± 1.71 mgQE/g이었다.
3. DPPH 및 ABTS 분석 결과, 10 μ g/ml의 CCEE에서 우수한 항산화 효능을 보이기 시작하였다.

이러한 결론을 통해 CCEE가 함유하는 Coumarin, Trans-cinnamic acid, Trans-cinnamaldehyde 및 2-Methoxycinnamaldehyde 뿐만 아니라 페놀 및 플라보노이드에 의하여 높은 항산화 효능을 가짐을 보여주었다. 따라서 계피는 자연 항산화제로서 중요한 공급원이며 여러 산화적 스트레스 관련 질병을 개선할 수 있음을 시사한다.



Acknowledgement

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (NRF-2022R111A3053818).

References

1. Yang CH, Li RX, Chuang LY. Antioxidant activity of various parts of *Cinnamomum cassia* extracted with different extraction methods. *Molecules*. 2012;17(6):7294–304.
2. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010;49(11):1603–16.
3. Ranneh Y, Ali F, Akim AM, Hamid HA, Khazaai H, Fadel A. Crosstalk between reactive oxygen species and pro-inflammatory markers in developing various chronic diseases: a review. *Appl Biol Chem*. 2017;60:327–38.
4. Yu Y, Liu S, Yang L, Song P, Liu Z, Liu X, et al. Roles of reactive oxygen species in inflammation and cancer. *MedComm* (2020). 2024;5(4):e519.
5. Zhao M, Wang Y, Li L, Liu S, Wang C, Yuan Y, et al. Mitochondrial ROS promote mitochondrial dysfunction and inflammation in ischemic acute kidney injury by disrupting TFAM-mediated mtDNA maintenance. *Theranostics*. 2021;11(4):1845–63.
6. Kim JH, Sim YY, Jeong JY, Jung JH, Rhee JS. Chronic toxic effects of fragmented polyvinyl chloride on the water flea *Moina macrocopa*. *Mol. Cell. Toxicol*. 2024;20:579–90.
7. Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Dos Anjos PMF, Nogueira-Machado JA. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death Dis*. 2018;9(2):119.
8. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757–72.
9. Zhou F, Wu F, Wang X, Yu S, Tian W, Lv O. miR-20b-5p exerts protective effects against experimental autoimmune encephalomyelitis in mice by inhibiting NLRP3 transcription and NLRP3/ASC/caspase-1 axis activation. *Mol. Cell. Toxicol*. 2023;1–11.
10. Tian T, Wang Z, Zhang J. Pathomechanisms of Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease and Potential Antioxidant Therapies. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:4535194.
11. Choi YH. Silibinin alleviates DNA damage, mitochondrial dysfunction, and apoptosis caused by oxidative stress in human retinal pigment epithelial cells. *Mol. Cell. Toxicol*. 2023;20:709–721.
12. Mutlu M, Bingol Z, Uc EM, Köksal E, Goren AC, Alwasel SH, et al. Comprehensive Metabolite Profiling of Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) Leaf Oil Using LC–HR/MS, GC/MS, and GC–FID: Determination of Antiglaucoma, Antioxidant, Anticholinergic, and Antidiabetic Profiles. *Life (Basel)*. 2023;13(1):136.
13. Błaszczak N, Rosiak A, Kałużna-Czaplińska J. The Potential Role of Cinnamon in Human Health. *Forests*. 2021;12(5):648.
14. Khan BM, Qiu HM, Xu SY, Liu Y, Cheong KL. Physicochemical characterization and antioxidant activity of sulphated polysaccharides derived from *Porphyra haitanensis*. *Int J Biol Macromol*. 2020;145:1155–1161.
15. De P, Baltas M, Bedos-Belval F. Cinnamic acid derivatives as anticancer agents—a review. *Curr Med Chem*. 2011;18(11):1672–703.
16. Lee MJ, Seo HJ, Hwang GS, Choi S, Park SJ, Hwang SJ, Kang KS. Molecular Mechanism of *Cinnamomum cassia* against Gastric Damage and Identification of Active Compounds. *Biomolecules*. 2022;12(4):525.
17. Rezaei Z, Momtaz S, Gharazi P, Rahimifard M, Baeri M, Abdollahi AR, et al. Cinnamic Acid

- Ameliorates Acetic Acid-induced Inflammatory Response through Inhibition of TLR-4 in Colitis Rat Model. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2024;23(1):21-30.
18. Zhang Z, Qin G, Li B, Tian S. Effect of Cinnamic Acid for Controlling Gray Mold on Table Grape and Its Possible Mechanisms of Action. *Curr Microbiol*. 2015;71(3):396-402.
19. Hseu YC, Korivi M, Lin FY, Li ML, Lin RW, Wu JJ, et al. Trans-cinnamic acid attenuates UVA-induced photoaging through inhibition of AP-1 activation and induction of Nrf2-mediated antioxidant genes in human skin fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 2018;90(2):123-134.
20. Adisakwattana S. Cinnamic Acid and Its Derivatives: Mechanisms for Prevention and Management of Diabetes and Its Complications. *Nutrients*. 2017;9(2):163.
21. Zhu B, Shang B, Li Y, Zhen Y. Inhibition of histone deacetylases by trans-cinnamic acid and its antitumor effect against colon cancer xenografts in athymic mice. *Mol Med Rep*. 2016;13(5):4159-66.
22. Li AL, Ni WW, Zhang QM, Li Y, Zhang X, Wu HY, et al. Effect of cinnamon essential oil on gut microbiota in the mouse model of dextran sodium sulfate-induced colitis. *Microbiol Immunol*. 2020;64(1):23-32.
23. Ren Z, Nie B, Liu T, Yuan F, Feng F, Zhang Y, et al. Simultaneous Determination of Coumarin and Its Derivatives in Tobacco Products by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Molecules*. 2016;21(11):1511.
24. Wang P, Chi J, Guo H, Wang SX, Wang J, Xu EP, et al. Identification of Differential Compositions of Aqueous Extracts of Cinnamomi Ramulus and Cinnamomi Cortex. *Molecules*. 2023;28(5):2015.
25. Zhou W, Liang Z, Li P, Zhao Z, Chen J. Tissue-specific chemical profiling and quantitative analysis of bioactive components of Cinnamomum cassia by combining laser-microdissection with UPLC-Q/TOF-MS. *Chem Cent J*. 2018;12(1):71.
26. Zeng WX, Cheng X, Bi LW, Li SN, Chen YX, Zhao ZD. Effect of biological pretreatment on chemical components from cinnamon twigs and leaves. *Chemistry and Industry of Forest Products*. 2021;41(4):101-110
27. Boke Sarikahya N, Goren AC, Kirmizigul S. Simultaneous determination of several flavonoids and phenolic compounds in nineteen different Cephalaria species by HPLC-MS/MS. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;173:120-125.
28. Tohma H, Köksal E, Kılıç Ö, Alan Y, Yılmaz MA, Gülçin İ, et al. RP-HPLC/MS/MS Analysis of the Phenolic Compounds, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Salvia L. Species. *Antioxidants (Basel)*. 2016;5(4):38.
29. Borzoei A, Rafrat M, Niromanesh S, Farzadi L, Narimani F, Doostan F. Effects of cinnamon supplementation on antioxidant status and serum lipids in women with polycystic ovary syndrome. *J Tradit Complement Med*. 2017;8(1):128-133.
30. Akwu NA, Lekhooa M, Deqiang D, Aremu AO. Antidepressant effects of coumarins and their derivatives: A critical analysis of research advances. *Eur J Pharmacol*. 2023;956:175958.
31. Rostom B, Karaky R, Kassab I, Sylla-Iyarreta Veitia M. Coumarins derivatives and inflammation: Review of their effects on the inflammatory signaling pathways. *Eur J Pharmacol*. 2022;922:174867.
32. Ramsis TM, Ebrahim MA, Fayed EA. Synthetic coumarin derivatives with anticoagulation and antiplatelet aggregation inhibitory effects. *Medicinal Chemistry Research*. 2023;32(11):2269-78.
33. Wu Y, Xu J, Liu Y, Zeng Y, Wu G. A Review on Anti-Tumor Mechanisms of Coumarins. *Front Oncol*. 2020;10:592853.
34. Todorov L, Saso L, Kostova I. Antioxidant Activity of Coumarins and Their Metal Complexes. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(5):

- 651.
35. Davaatseren M, Jo YJ, Hong GP, Hur HJ, Park S, Choi MJ. Studies on the Anti-Oxidative Function of trans-Cinnamaldehyde-Included β -Cyclodextrin Complex. *Molecules*. 2017;22(12):1868.
36. Banerjee S, Banerjee S. Anticancer Potential and Molecular Mechanisms of Cinnamaldehyde and Its Congeners Present in the Cinnamon Plant. *Physiologia*. 2023;3(2):173-207.
37. Kim ME, Na JY, Lee JS. Anti-inflammatory effects of trans-cinnamaldehyde on lipopolysaccharide-stimulated macrophage activation via MAPKs pathway regulation. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2018;40(3):219-24.
38. Larasati YA, Meiyanto E. Revealing the potency of cinnamon as an anti-cancer and chemopreventive agent. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*. 2018;9(1):47-62.
39. Hwa JS, Jin YC, Lee YS, Ko YS, Kim YM, Shi LY, et al. 2-methoxycinnamaldehyde from *Cinnamomum cassia* reduces rat myocardial ischemia and reperfusion injury in vivo due to HO-1 induction. *J Ethnopharmacol*. 2012;139(2):605-15.