

Możliwości wykorzystania rozwaru wielkokwiatowego (*Platycodon grandiflorum* A.DC.) w europejskiej fitoterapii**

¹Institut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich w Poznaniu

Dyrektor Instytutu: prof. dr hab. Grzegorz Spychalski

²Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. Olga Olszowska

³Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. Teresa Bobkiewicz-Kozłowska

⁴Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. Edmund Grześkowiak

POSSIBLE PLATYCODON GRANDIFLORUM USE IN EUROPEAN PHYTOTHERAPY

SUMMARY

Platycodon grandiflorum A.DC. (Campanulaceae) is a plant used in traditional medicine in Asian countries. The authors present – on the basis of own investigations and review of the literature – the present status of pharmacological research carried out on *Platycodon grandiflorum*. The interesting perspectives of medicinal use of this species in European phytotherapy are also presented.

KEY WORDS: PLATYCODON GRANDIFLORUM A.DC.
– CHEMICAL CONTENT – BIOLOGICAL ACTIVITY
– MEDICAL APPLICATION

Opis rośliny i możliwości uprawy w Polsce

Rozwar wielkokwiatowy (*Platycodon grandiflorum* A.DC.) jest jednym z niewielu gatunków z rodziny Dzwonkowatych (*Campanulaceae*), mającym szersze zastosowanie w lecznictwie. Rozwar wielkokwiatowy jest byliną wytwarzającą pędy od 20 do 100 cm wysokie oraz grube, mięsiste korzenie, stanowiące surowiec zielarski (*Platycodi radix*). Liście ma w zarysie jajowate, naprzeciwległe, siedzące. Rośliny tworzą zwarte kępy z licznymi wznoszącymi się lub rozszalonymi pędami, rozgałęziającymi się na szczytach. Rozgałęzienia i pędy główne zakończone są pojedynczymi, dużymi kwiatami o barwie niebieskiej, białej lub różowej. Owocem są jajowate torebki zawierające czarne, gładkie nasiona (1, 2).

Opisywana roślina rośnie dziko w Chinach, Korei, Japonii i Rosji (we wschodniej Syberii). W Polsce w stanie naturalnym nie występuje, lecz jest czasem uprawiana jako ozdobna bylina rabatowa.

W Instytucie Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich (IWNiRZ) w Poznaniu podjęto badania nad agrotechniką tego gatunku w celu ustalenia optymalnych warunków otrzymywania surowca zielarskiego (3). Prowadzono porównawcze badania w dwóch systemach uprawy: konwencjonalnym i ekologicznym. Oceniano w nich wielkość plonu korzeni oraz jego jakość (procentową zawartość saponin). Stwierdzono, że ekologiczny system uprawy pozwala na uzyskiwanie efektów porównywalnych do otrzymanych w systemie konwencjonalnym. W uprawie konwencjonalnej najwyższą efektywność nawozową stwierdzono na stanowisku nawożonym obornikiem (33 t/ha) z zastosowaniem nawożenia mineralnego na poziomie 60 (N), 60-80 (P₂O₅) i 80-100 (K₂O) kg/ha. W uprawie ekologicznej najlepszy efekt nawożenia plantacji uzyskano w wyniku zastosowania kompostu w dawce 30 t/ha, w trakcie wegetacji roślin. Analizy chemiczne surowca nie wykazały jednoznacznej zależności pomiędzy poziomem zawartości saponin a badanymi czynnikami agrotechnicznymi i systemami uprawy.

Do szybkiego otrzymywania jednorodnego materiału roślinnego, niezależnie od pory roku, można zastosować hodowle *in vitro*. Badania biotechnologiczne *Platycodon grandiflorum* były prowadzone na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym we współpracy z IWNiRZ. Obejmowały one mikrorozmnażanie, ocenę

**Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego własnego nr NN 405 219539.

wzrostu biomasy i zawartości metabolitów wtórnych na pożywkach stałych, płynnych oraz w bioreaktorze rozpyłowym, a także określenie wpływu transformacji genetycznej na zwiększenie produkcji związków biologicznie czynnych. Stwierdzono, że hodowla *in vitro* transformowanych korzeni włósnikowych rozwaru jest wydajnym źródłem saponin (4). Z kolei inni badacze wyselekcjonowali klon korzeni transformowanych, w którym zawartość poliacetylenów była 40 razy wyższa niż w roślinach macierzystych (5). Zastosowanie wyników przeprowadzonych badań może w przyszłości umożliwić otrzymywanie pożądaných związków biologicznie czynnych na skalę przemysłową.

Skład chemiczny surowca

Badania nad określeniem struktury głównych związków aktywnych korzeni rozwaru doprowadziły do zidentyfikowania ponad 55 saponin (6). Dwa podstawowe triterpeny pentacykliczne *Platycodi radix* to kwas polygalowy i platykodigenina. Pochodnymi tych związków są platykodyny i poligalasy (7, 8). Platykodyna D jest głównym związkiem zespołu saponin, stanowiącym 50% ich zawartości (9). Według wymagań Monografii WHO (7), surowiec powinien zawierać nie mniej niż 2% saponin. Badania fitochemiczne przeprowadzone w IWNiRZ pozwoliły na ustalenie, że korzenie roślin o kwiatach białych zawierają więcej saponin, niż organy podziemne roślin o kwiatach niebieskich (10). Z innych związków stwierdzonych w *Platycodi radix* należy wymienić poliacetyleny (5), polisacharydy typu fruktanów (inulina), witaminy (B₁, B₂, B₆), śladowe ilości olejku i niezidentyfikowane alkaloidy.

Działanie i zastosowanie

Korzeń rozwaru jest często stosowany w tradycyjnej medycynie orientalnej. Opisy *Platycodi radix* znajdują się w Farmakopei Chińskiej (11), Japońskiej (12), a także we wspomnianej Monografii WHO (7). Surowiec ze względu na działanie wykrztuśne wskazany jest w różnych chorobach dróg oddechowych, objawiających się zaleganiem dużej ilości wydzieliny. Działanie wykrztuśne korzenia rozwaru warunkuje zespół saponin (13), zawierający główne związki biologicznie czynne tego surowca. Przeprowadzono liczne badania eksperymentalne, które wykazały, że związki te stymulują wydzielanie trzustkowe, działają hepatoochronnie, przeciwzapalnie (14), analgetycznie i wazodylatacyjnie, a także obniżają stężenie triacylogliceroli i cholesterolu we krwi.

Badania farmakologiczne przeprowadzone w IWNiRZ we współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Poznaniu wykazały, że wyciąg wodny z *Platycodi radix*,

po podaniu doustnym, w dawkach 2 i 8 g/kg m.c., nie wywołuje żadnych objawów działania toksycznego. Dawki 100 mg/kg u świnek morskich wywoływały przedłużenie czasu, po którym pojawiał się odruch kaszlu o 50% (efekt porównywalny z działaniem przeciwkaszlowym kodeiny).

Dotychczasowe wyniki badań wskazują na możliwość zastosowania rozwaru w przewlekłym zapaleniu oskrzeli (PZO). Choroba ta rozwija się na podłożu zmian zapalnych, jej leczenie jest trudne i mało skuteczne, a długotrwały stan zapalny może przyczynić się do rozwoju nowotworów układu oddechowego. Czynniki nekrozy nowotworów alfa (TNF- α) ma znaczenie w podtrzymywaniu stanu zapalnego w PZO, a jego ekspresja podlega regulacji na poziomie transkrypcji. Wykazano stymulujący wpływ platykodyny D i D3 na sekrecję TNF- α przez aktywowane lipopolisacharydem (LPS) makrofagi mysie linii RAW 264.7 (15). Mechanizm obronny organizmu w PZO objawia się m.in. zwiększoną produkcją mucyny, stanowiącej główny składnik śluzu chroniącego drogi oddechowe przed zakażeniem i toksynami. Platykodyny D i D3, podawane wziewnie, stymulują sekrecję mucyny przez komórki nabłonka tchawicy u szczurów i chomików (13).

Istnieją również przesłanki, aby surowiec ten znalazł zastosowanie w łagodzeniu objawów astmy. W badaniach modelowych z indukowanym, przez podanie owoalbuminy, chronicznym stanem zapalnym dróg oddechowych u myszy stwierdzono, że wyciąg wodny z korzenia *Platycodon grandiflorum* wyraźnie hamował poziomy prozapalnych cytokin Th1 i Th2, czy wydzielanie swoistych dla owoalbuminy (jako czynnika prozapalnego) IgE w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BALF – *bronchoalveolar fluid*), a także wpływał na wytwarzanie mucyny (16).

Należy również wspomnieć o potencjalnym działaniu przeciwalergicznym *Platycodon grandiflorum*. Oh i wsp. (17) badali wpływ ekstraktu etanolowego z rozwaru na wydzielanie czynników proalergiczných przez komórki tuczne szpiku kostnego w warunkach indukcji octanem mirystynianu forbolu z jonoforem transportującym jony wapnia. Stwierdzono, że rozwar hamuje wydzielanie takich mediatorów, jak interleukina-6 (IL-6), prostaglandyna D₂ (PGD₂) i leukotrien C₄ (LTC₄) oraz obniża ekspresję białka cyklooksygenazy 2 (COX-2), co może warunkować ewentualne działanie przeciwalergiczne tego surowca.

Saponiny rozwaru wykazują korzystne działanie na układ pokarmowy. Platykodyna D zwiększa wydzielanie cholecystokininy (18), hormonu pobudzającego skurcze pęcherzyka żółciowego, motorykę jelit, wydzielanie soku trzustkowego, chroniącego błonę śluzową żołądka

przed uszkodzeniami i przyspieszającego gojenie się przewlekłych owrzodzeń.

Korzenie rozwaru mogą zapobiegać uszkodzeniu wątroby wywołanym przez paracetamol i czterochlorek węgla (19, 20), chroniąc przed peroksydacją lipidów.

Ostatnio postuluje się, że saponiny (m.in. platykodyna D2) mogą wykazywać specyficzne działanie przeciwko antygenom powierzchniowym charakterystycznym dla wirusowego zapalenia wątroby (*hepatitis B*) w warunkach modelowych u myszy, stymulując odpowiedź humoralną, jak i komórkową (21).

Opisywany surowiec wpływa na gospodarkę tłuszczową w organizmie. U otyłych szczurów karmionych korzeniem rozwaru stwierdzono obniżenie poziomu cholesterolu i triacylogliceroli oraz zmniejszenie zawartości insuliny przed posiłkiem i poposiłkowej glukozy (22). Wyciąg wodny z rozwaru hamuje także różnicowanie preadipocytów i kumulację tłuszczu oraz obniża aktywność lipazy trzustkowej, co warunkuje zmniejszenie wchłaniania tłuszczu w jelitach (23). Wydaje się również, że wyciąg z korzenia *Platycodon grandiflorum* ma potencjał przeciwmiażdżycowy, bowiem u myszy karmionych dietą wysokotłuszczową 4-tygodniowe jego podawanie zapobiegało zmianom wywołanym przez oxLDL, a także hamowało uwalnianie dehydrogenazy mleczanowej (24).

Podobne przeciwmiażdżycowe efekty stwierdzono w innych badaniach (25), w których platykodyna D w warunkach *in vitro* wykazywała zdolność do stymulacji produkcji NO oraz wpływała na wyraźne obniżenie zdolności adhezyjnych monocytów do ludzkich komórek śródbłonka.

Platykodyna D wykazuje działanie przeciwbólowe poprzez wpływ na ponadrdzeniowe receptory NMDA, nie-NMDA, GABA_A i GABA_B oraz stymulację opuszkowo-rdzeniowego szlaku noradrenergicznego i serotonergicznego (26). Możliwe jest również jej działanie poprzez układ cholinergiczny. Znane jest bowiem pozytywne działanie wyciągu etanolowego oraz saponin pozyskiwanych z rozwaru na procesy pamięci u myszy w teście biernego unikania, jak i teście Morrisa z wykorzystaniem skopolaminy jako czynnika proamnestycznego (27). Postuluje się, że obserwowany efekt rozwaru, jak i obecnych w nim saponin, miałby być związany z hamowaniem aktywności cholinoesterazy.

Transkrypcyjny czynnik jądrowy κ B (NF- κ B), który wiąże się z promotorem genu łańcucha lekkiego (κ) immunoglobulin, odgrywa istotną rolę w procesach odpornościowych i zapalnych. Zdolność NF- κ B do hamowania apoptozy, indukcji proliferacji oraz nasilania procesu angiogenezy sugeruje, że może być on istotnym czynnikiem w procesie onkogenezy i

progresji nowotworów. Związki zawarte w metanolowym wyciągu z rozwaru wielkokwiatowego wpływają na czynnik NF- κ B (28), stąd wielokierunkowe działanie opisywanej rośliny. Jednym z kierunków takiego działania jest mechanizm związany z właściwościami pewnych saponin (prosapogeniny D oraz estru metylowego tego związku) obecnych w wyciągu z korzenia rozwaru, które mają zdolność hamowania aktywności zarówno iNOS, jak i cyklooksygenazy 2 (COX-2), co prowadzi do regulacji aktywności NF- κ B na poziomie transkrypcyjnym (29).

Pozyskiwane z wodnego wyciągu *Platycodon grandiflorum* saponiny mogą także oddziaływać na gospodarkę kostną (30). Stwierdzono bowiem, że frakcja saponin wpływa na różnicowanie osteoblastów poprzez oddziaływanie na aktywność alkalicznej fosfatazy oraz regulację genu RUNX2. Uważa się, że te saponiny stymulują różnicowanie osteoblastów oddziałując głównie na kinazy p38 MAPK i ERK i w ten sposób działają regulująco na mechanizmy aktywacji zależne od RUNX2, co może być celem terapeutycznym w leczeniu osteoporozy.

Niemniej saponiny obecne w wyciągach z omawianego surowca nie są pozbawione działań ubocznych, bowiem opisywano ich działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy oraz zdolność do hemolizowania krwinek (7).

Korzenie rozwaru wielkokwiatowego mogą zastąpić tradycyjne surowce zielarskie, takie jak korzeń żywokostu oraz liść i kwiat podbiału. Stosowanie w lecznictwie wymienionych surowców jako środków ułatwiających odkrztuszenie i łagodzących kaszel, obecnie napotyka na trudności związane z zawartością w nich toksycznych alkaloidów pirolizydynowych. Wykazują one działanie hepatotoksyczne, mogące powodować w skrajnych przypadkach chorobę zarostową żył wątrobowych. Powoduje to, że dopuszczalne stosowanie preparatów zawierających te surowce jest z reguły ograniczone do krótkiego okresu. Powstającą lukę na rynku europejskim w zakresie preparatów stosowanych w chorobach układu oddechowego, mogłyby wypełnić przetwory z korzeni rozwaru.

Piśmiennictwo

1. Urbańska N, Furmanowa M, Mścisz A i wsp. Rozwar wielkokwiatowy *Platycodon grandiflorum* – cenna roślina lecznicza. Lek w Polsce 2005; (1):74-80.
2. Kozłowski J. Rozwar wielkokwiatowy – azjatycka roślina lecznicza. Wiad Ziel 1990; (9):18-9.
3. Kucharski W, Mordalski R, Buchwald W i wsp. Rozwar wielkokwiatowy – porównanie uprawy w systemie konwencjonalnym i ekologicznym. J Res Appl Agricult Engin 2012; 57(4):10-3.
4. Urbańska N, Nartowska J, Skorupska A i wsp. Determination and haemolytic activity of saponins in hairy root culture of *Platycodon grandiflorum* A. DC. Herba Pol 2009; 55(3):103-8.
5. Ahn JC, Hwang B, Tada H i wsp. Polyacetylenes in hairy roots of *Platycodon gran-*

- diflorum*. Phytochem 1996; 42(1):69-72. **6.** Zhan Q, Zhang F, Sun L i wsp. Two new oleanane-type triterpenoids from *Platycodi radix* and antiproliferative activity in HSC-T6 cells. Molecules 2012; 17:14899-907. **7.** WHO Monographs on selected medicinal plants. Geneva 1999; 1:213-20. **8.** Tada A, Kaneiwa Y, Shoji J i wsp. Studies on the saponins of the root of *Platycodon grandiflorum* A. De Candolle. I. Isolation and structure of platycodin D. Chem Pharm Bull 1975; 23(11):2965-72. **9.** Han LK, Zheng YN, Xu BJ i wsp. Saponins from *Platycodi radix* ameliorate high fat diet-induced obesity in mice. J Nutr 2002; 132:2241-5. **10.** Zandacka-Dziubak J, Tomaszewska M, Krajewska-Patan A i wsp. Próba określenia markerów genetycznych skorelowanych z cechą wysokiej zawartości saponin u roślin należących do gatunku *Platycodon grandiflorum*. Żyw Człow Metab 2004; (Suppl. 31, part 1):338-44. **11.** Pharmacopoeia of the People's Republic of China (English ed.). Guangzhou, Guangdong Sci Technol Press 1998; 127. **12.** Saeki T, Koike K, Nikaido T. A comparative study on commercial, botanical gardens and wild samples of the roots of *Platycodon grandiflorum* by HPLC analysis. Planta Med 1999; 65(5):428-31. **13.** Shin CY, Lee WJ, Lee EB i wsp. Platycodin D and D3 increase airway mucin release *in vivo* and *in vitro* in rats and hamsters. Planta Med 2002; 68(3):221-5. **14.** Kim YP, Lee EB, Kim SY i wsp. Inhibition of prostaglandin E2 production by platycodin D isolated from the root of *Platycodon grandiflorum*. Planta Med 2001; 67(4):362-4. **15.** Wang C, Schuller Levis GB, Lee EB i wsp. Platycodin D and D3 isolated from the root of *Platycodon grandiflorum* modulate the production of nitric oxide and secretion of TNF- α in activated RAW 264.7 cells. Int Immunopharmacol 2004; 4(8):1039-49. **16.** Choi JH, Hwang YP, Lee HS i wsp. Inhibitory effect of *Platycodi radix* on ovalbumin-induced airway inflammation in a murine model of asthma. Food Chem Toxicol 2009; 47(6):1272-9. **17.** Oh YC, Kang OH, Choi JG i wsp. Anti-allergic activity of a *Platycodon grandiflorum* root ethanol extracts. Int J Mol Sci 2010; 11:2746-58. **18.** Arai I, Komatsu Y, Hirai Y i wsp. Stimulative effects of saponins from kikyō-to, a Japanese herbal medicine, on pancreatic exocrine secretion of conscious rats. Planta Med 1997; 63(5):419-24. **19.** Lee KJ, You HJ, Park SJ i wsp. Hepatoprotective effects of *Platycodon grandiflorum* on acetaminophen-induced liver damage in mice. Canc Lett 2001; 174:73-81. **20.** Lee KJ, Jeong HG. Protective effect of *Platycodi radix* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. Food Chem Toxicol 2002; 40(4):517-25. **21.** Xie Y, He SW, Sun HX i wsp. Platycodin D2 improves specific cellular and humoral responses to hepatitis B surface antigen in mice. Chem Biodiver 2010; 7(1):178-85. **22.** Kim K, Seo E, Lee T i wsp. Effect of dietary *Platycodon grandiflorum* on the improvement of insulin resistance in obese Zucker rats. J Nutr Biochem 2000; 11(9):420-4. **23.** Park YS, Yoon Y, Ahn H. *Platycodon grandiflorum* extract represses up-regulated adipocyte fatty acid binding protein triggered by a high fat feeding in obese rats. World J Gastroenterol 2007; 13(25):3493-9. **24.** Chung MJ, Kim SH, Park JW i wsp. *Platycodon grandiflorum* root attenuates vascular endothelial cell injury by oxidized low-density lipoprotein and prevents high-fat diet-induced dyslipidemia in mice by up-regulating antioxidant proteins. Nutr Res 2012; 32(5):365-73. **25.** Wu J, Yang G, Zhu W i wsp. Anti-atherosclerotic activity of platycodin D derived from roots of *Platycodon grandiflorum* in human endothelial cells. Biol Pharm Bull 2012; 35(8):1216-21. **26.** Choi SS, Han EJ, Lee TH i wsp. Antinociceptive mechanisms of platycodin D administered intracerebroventricularly in the mouse. Planta Med 2002; 68(9):794-8. **27.** Moon MK, Ahn JY, Kim S i wsp. Ethanol extract and saponin of *Platycodon grandiflorum* ameliorate scopolamine-induced amnesia in mice. J Med Food 2010; 13(3):584-8. **28.** Sungwon H, Yong Y, Kang K i wsp. NF- κ B activation by compounds found in *Platycodon grandiflorum* extracts. J Microbiol Biotechnol 2009; 19(6):556-9. **29.** Chung JW, Noh EJ, Zhao HL i wsp. Anti-inflammatory activity of prosapogenin methyl ester of platycodin D via nuclear factor-kappaB pathway inhibition. Biol Pharm Bull 2008; 31(11):2114-20. **30.** Jeong HM, Han EH, Jin YH i wsp. Saponins from the roots of *Platycodon grandiflorum* stimulate osteoblast differentiation via p38 MAPK- and ERK-dependent RUNX2 activation. Food Chem Toxicol 2010; 48(12):3362-8.

otrzymano/received: 29.09.2013
zaakceptowano/accepted: 31.10.2013

Adres/address:
*dr Waldemar Buchwald
Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich
ul. Kolejowa 2, 62-064 Plewiska
tel.: +48 (61) 651-71-90, +48 (61) 651-71-91
fax.: +48 (61) 651-71-92
e-mail: waldemar.buchwald@iwnirz.pl