

*Halina Ekiert, Agnieszka Sondej, Karolina Jaferniki, Agnieszka Szopa

Nowe surowce roślinne w Farmakopei Europejskiej. Część 3. *Ligusticum chuanxiong* (Podagrycznik chiński) – źródło nowego surowca olejkowego

The new plant raw materials in the European Pharmacopoeia.
Part 3. *Ligusticum chuanxiong* (Sechuan lovage) –
source of new essential oil-bearing raw material

Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków
Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. n. farm. Halina Ekiert

SUMMARY

The European Pharmacopoeia, Supplement 9.4, one of the newest published pharmacopoeial documents, besides new saponin-bearing raw materials (*Bupleuri radix* and *Platycodi radix*) characterized in part 1 and 2 of the series of articles, lists also other new plant raw materials, long known in traditional Chinese medicine (TCM) but earlier unknown in official European medicine.

Part 3 of the series of articles presents botanical, ecological and chemical characterization of *Ligusticum chuanxiong* – Sechuan lovage. Rhizome of this species – *Ligustici chuanxiong rhizoma* is an essential oil-bearing raw material that has long been used in TCM to treat most of all different gynecological ailments and pain of different etiologies. Professional scientific studies documented a wide range of its possible therapeutic applications, e.g. improvement of the cardiovascular system function, and its antioxidant and anticancer properties. A review of pharmacological studies of this raw material was subject to most attention in the article.

The aim of the article is to present basic knowledge on Sechuan lovage, which appears indispensable in professional contacts of pharmacists, medical doctors and phytotherapists with patients.

Keywords: Sechuan lovage, new essential oil-bearing raw material, botanical and ecological characterization, chemical components, medicinal properties

STRESZCZENIE

W Suplemencie 9.4 do Farmakopei Europejskiej, jednym z najnowszych opublikowanych dokumentów farmakopealnych, obok scharakteryzowanych w częściach 1 i 2 serii artykułów nowych surowców saponinowych (*Bupleuri radix* i *Platycodi radix*), figurują inne, nowe surowce roślinne od dawna znane w tradycyjnej chińskiej medycynie (TCM), a równocześnie dotychczas nieznanne w oficjalnym leczeniu europejskim.

W części 3 serii publikacji przedstawiono charakterystykę botaniczno-ekologiczno-chemiczną *Ligusticum chuanxiong* – Podagrycznika chińskiego. Kłącze tego gatunku – *Ligustici chuanxiong rhizoma*, to surowiec olejkowy, od dawna wykorzystywany w TCM w leczeniu głównie dolegliwości ginekologicznych i bólowych o różnej etiologii. Profesjonalne badania naukowe dokumentują szeroki wachlarz możliwych innych istotnych zastosowań terapeutycznych tego surowca, m.in. w usprawnianiu funkcji układu sercowo-naczyniowego, oraz jego właściwości przeciwutleniające i przeciwnowotworowe. Przeglądowi badań farmakologicznych surowca poświęcono w artykule najwięcej uwagi.

Celem artykułu jest prezentacja podstawowej wiedzy na temat podagrycznika chińskiego, która wydaje się być niezbędną w profesjonalnych kontaktach farmaceutów, lekarzy i fitoterapeutów z pacjentami.

Słowa kluczowe: Podagrycznik chiński, nowy surowiec olejkowy, charakterystyka botaniczno-ekologiczna, składniki chemiczne, właściwości lecznicze

Wstęp

W jednym z najnowszych dokumentów farmakopealnych obowiązujących państwa członkowskie Unii Europejskiej, w tym Polskę, w Suplemencie 9.4 do Farmakopei Europejskiej (European Pharmacopoeia 9.4) (1) figurują monografie 6 nowych surowców roślinnych pochodzenia wschodnio-azjatyckiego. Od dawna surowce te są znane i wykorzystywane w tradycyjnej chińskiej medycynie (TCM).

W częściach 1 i 2 serii artykułów (2, 3) zaprezentowano podstawowe informacje dotyczące morfologii, ekologii, chemizmu i znaczenia leczniczego gatunków roślin dostarczających nowych surowców saponinowych – dwóch gatunków z rodzaju Przewiercień (*Bupleurum chinense* i *Bupleurum scorzonrifolium*) oraz Rozwaru wielkokwiatowego (*Platycodon grandiflorus*).

W części 3 zgromadzono podstawowe informacje na temat *Ligusticum chuanxiong* Hort – Podagrycznika chińskiego (*Apiaceae*), gatunku będącego źródłem nieznanego i niewykorzystanego wcześniej w Europie surowca olejowego – *Ligustici chuanxiong rhizoma*. Najwięcej uwagi poświęcono możliwym wskazaniom terapeutycznym tego surowca, potwierdzonym profesjonalnymi badaniami naukowymi. Przegląd możliwych licznych zastosowań leczniczych tego surowca, m.in. korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, jego działanie przeciwutleniające i przeciwnowotworowe, dokumentuje i uzasadnia celowość wprowadzenia tego surowca do oficjalnego lecznictwa europejskiego.

Znaczenie lecznicze Podagrycznika chińskiego w TCM i pozycja w oficjalnym lecznictwie europejskim

W TCM surowiec wykorzystuje się w leczeniu dolegliwości ginekologicznych, m.in. w przypadku nieregularnych miesiączek, ich braku czy też bolesnego miesiączkowania. W terapiach tych kłącze Podagrycznika chińskiego (*Ligustici chuanxiong rhizoma*) może stanowić składnik preparatów złożonych, które dodatkowo zawierają np. *Angelicae sinensis radix*, *Paeoniae lactiflorae radix* czy *Borneolum syntheticum*. Innymi zastosowaniami surowca, według TCM, jest leczenie różnego rodzaju bólu, w tym migreny, a także gorączki i przeziębienia. W przypadku bólu głowy, kłącze *L. chuanxiong* używane jest samodzielnie lub wraz z *Gastrodiae rhizoma* lub *Angelicae dahuricae radix* (4, 5).

Surowcem farmaceutycznym, według Suplementu 9.4 Farmakopei Europejskiej (European Pharmacopoeia 9.4) (1), są wysuszone, całe lub rozdrobnione,

z usuniętymi korzonkami, kłącza Podagrycznika chińskiego – *Ligustici chuanxiong rhizoma*. Suplement dopuszcza do wykorzystania tylko jeden gatunek – *Ligusticum chuanxiong* Hort, często nazywany także *Ligusticum sinense* Oliv. Według wytycznych farmakopealnych kłącza podagrycznika należy zbierać latem, kiedy ich węzły stają się wyraźnie pogrubione i fioletowawe. Surowiec w 1 kg suchej masy powinien zawierać minimum 3,5 ml olejku eterycznego (1, 6).

Występowanie i charakterystyka botaniczno-ekologiczna gatunku

Rodzaj *Ligusticum* liczy około 30 gatunków występujących na terenie Azji. Niektóre z nich są gatunkami endemicznymi, typowymi dla flory Chin.

L. chuanxiong ma naturalne stanowiska występowania w Japonii i Chinach. Gatunek ten rośnie w lasach, górskich zaroślach, na trawiastych zboczach oraz przy brzegach strumieni (4, 5). Roślina w Chinach jest również uprawiana w celach komercyjnych, głównie w miastach: Dujiangyan, Pengzhou, Chongzhou oraz w dzielnicy Xindu w prowincji Sechuan. Roczna produkcja surowca wynosi nawet 18 000-20 000 ton i jest skierowana głównie na rynek chiński. Surowiec jest także eksportowany do Japonii, Korei Południowej, Singapuru, Malezji i kilkunastu innych krajów na terenie Azji (5).

L. chuanxiong jest rośliną wieloletnią, osiągającą wysokość od 40 do 70 cm. Gatunek ten ma grube, nieregularne kłącza, widocznie pogrubione w węzłach, o krótkich międzywęzłach. Pędy *L. chuanxiong* są pojedyncze, proste i rozgałęzione, na przekroju cylindryczne. Ogonki liściowe mają długość 3-10 cm; blaszka jest trójkątnie-jajowata o długości 12-15 cm i szerokości 10-15 cm. Płatki korony kwiatów są białe, odwrotnie jajowate z klinową podstawą. Owoce mają kształt podłużnie jajowaty. Kwiaty oraz owoce pojawiają się na roślinie bardzo rzadko, nawet w obszarach naturalnego jej występowania. Roślina kwitnie od lipca do sierpnia, a owocuje od września do października (4).

Kłącze *L. chuanxiong* oraz liście i łodygi są stosowane jako produkty żywnościowe w Chinach i innych krajach azjatyckich, m.in. w Japonii, Korei oraz na Tajwanie (5).

Skład chemiczny gatunku

Jak podają różne źródła, z *L. chuanxiong* wyizolowano i zidentyfikowano około 170 związków należących do takich grup metabolitów, jak: ftalidy, alkaloidy, terpenoidy, polisacharydy, kwasy organiczne i inne (tab. 1). Głównymi metabolitami biologicznie

Tab. 1. Skład chemiczny kłącza *L. chuanxiong*

Grupa metabolitów	Związki	Piśmiennictwo
Ftalidy	(Z)-ligustilid, riligustilid, senkyunolid A, neoknidilid, chaksiognolid A, chaksiognolid B, chuanksioginy A, B, C, D, E, F; lewistolid A, Z-3 butylideno-7-hydroksyftalid, senkyunolid B, 3-butyloftalid, cis- i trans-6,7-dihydroksyiligustilidy	(10-13)
Alkaloidy	tetrametylopirazyna (TMP, ligustaryzyna, chuanksiogizyna), acetylo- β -karbolina	(14-17)
Kwasy fenolowe	kwasy ferulowy, kwas galusowy, kwas protokatechowy	(7, 9)
Terpenoidy	γ -terpinen, δ -terpinen, α -felandren, α -tujen, β -tujen	(21)
Polisacharydy	LCA – zbudowany z arabinozy, galaktozy i mannozy LCB – zbudowany z arabinozy, glukozy i galaktozy LCC – zbudowany z arabinozy, glukozy i galaktozy LCXP-1, LCXP-2 – zbudowany z mannozy, glukozy, galaktozy i arabinozy LCXP-3 – zbudowany z mannozy, glukozy, galaktozy, arabinozy, ramnozy i kwasu galaturonowego	(19, 20)
Nukleozydy i ich składniki	adenina, adenozyina, uracyl	(14-17)
Związki azotowe	trimetyloamina, cholina	(15-18)
Kumaryny	skopoletyna	(14-17)
Sterole	β -sitosterol	(18)

aktywnymi surowca są związki ftalidowe, m.in.: butylidenoftalid, ligustilid, senkyunolid A (ryc. 1), oraz alkaloid – tetrametylopirazyna (TMP, ligustaryzyna, chuanksiogizyna) (ryc. 2).

Do tej pory w *L. chuanxiong* zidentyfikowano 57 związków ftalidowych. To swoista grupa metabolitów wtórnych. Wykazano, że ftalidy alkilowe są niestabilne pod wpływem światła i ogrzewania oraz mogą łatwo przekształcać się w formy dimeryczne. Przykładowo, Z-ligustilid pod wpływem ogrzewania może przechodzić w senkyunolidy H i L, a pod wpływem naświetlania w lewistolid A i riligustilid. W Chinach i w Azji Południowo-Wschodniej, TMP jest popularnym związkiem stosowanym w profilaktyce oraz leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego (5, 6).

Skład chemiczny olejku eterycznego

Obecność olejku eterycznego pozyskiwanego z kłącza *L. chuanxiong* jest niezwykle istotna. Z podanych źródeł z olejku wyizolowano i zidentyfikowano związki należące do grupy ftalidów, a mianowicie: ligustilid, butylidenoftalid, knilid, neoknilid, senkyunolidy A, F, H, I, J i P, 3-butylienoftalid, 3-butyloftalid, tokinolid B oraz lewistolid A (7, 8).

Działanie terapeutyczne i zastosowanie surowca i wyizolowanych związków

Aktywność w chorobie niedokrwiennej serca

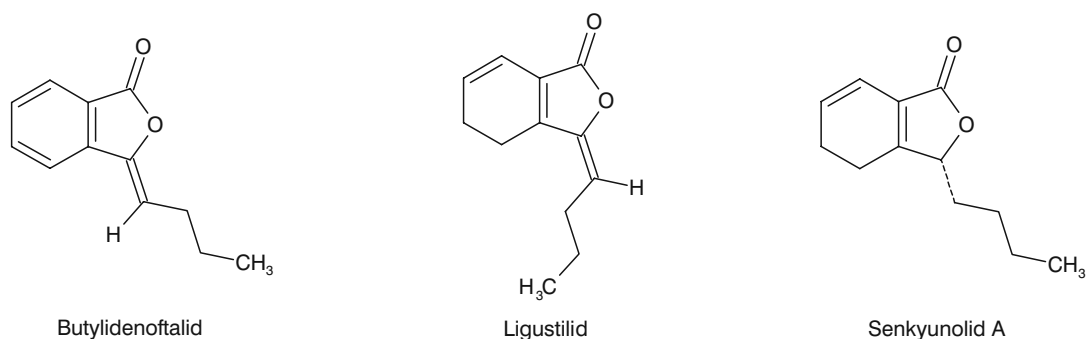
Przeprowadzono badania na psim modelu ostrego niedokrwienia serca. Wykazano, że związki obecne

w ekstrakcie z kłącza *L. chuanxiong*, tj. TMP, ligustylid, knidilid i kwas ferulowy, mają działanie ochronne przed uszkodzeniem mięśnia sercowego. TMP i kwas ferulowy znacząco obniżały poziom kwasu mlekowego w surowicy, a ligustylid hamował wzrost poziomu wolnych kwasów tłuszczowych (22). Inne badania przeprowadzono na komórkach śródbłonna naczyń włosowatych serca szczura, które inkubowano z senkyunolidem A przez 55 minut, a następnie poddawano hipoksji przez 4 godziny i reoksygenacji przez 2 godziny. Wykazano, że senkyunolid A powodował zwiększenie liczby komórek, które przeżywały podwyższenie poziomu aktywności NO i NOS (syntazy tlenu azotu) w pożywce do hodowli komórkowej oraz obniżenie aktywności endoteliny. Ponadto w badaniu stwierdzono wzrost poziomu ekspresji mRNA, NOS i obniżenie poziomu ekspresji endoteliny mRNA (23).

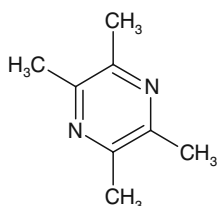
W innym eksperymencie badano wpływ wodnego ekstraktu z dwóch surowców – *Salviae miltiorrhizae* i *Rhizoma chuanxiong* – na uszkodzenie mięśnia sercowego wywołane przez niedokrwienie i reperfuzję. Wykazano, że zastosowanie ekstraktów może znacznie zmniejszyć rozległość zawału mięśnia sercowego, obniżyć stężenie izoenzymu MB kinazy kreatynowej we krwi i cTnT troponin sercowych oraz zwiększyć stosunek 6-keto-PGF (1 α) do TXB (24).

Aktywność przeciwagregacyjna

Zbadano mechanizm odpowiedzialny za aktywność przeciwagregacyjną TMP na ludzkich trombocytach. Wyniki wykazały, że aktywność przeciwagregacyjna



Ryc. 1. Budowa chemiczna ftalidów typowych dla *L. chuanxiong*



Ryc. 2. Budowa chemiczna charakterystycznego dla *L. chuanxiong* alkaloidu – TMP (tetrametylopirazyny, ligustaryzyny, chuankسیونzyny)

TMP może obejmować dwa szlaki: w niższym stężeniu (0,5 mmol) substancja ta hamowała rozpad fosfatylocholiny i powstawanie tromboksanu A₂, natomiast w wyższym stężeniu (1,0 mmol) – agregację płytek przez wiązanie z kompleksem glikoproteiny IIb/IIIa (25).

Wykazano, że TMP (w zakresie stężeń 50-200 μmol) znacznie zwiększa wytwarzanie azotanu i cGMP w ludzkich płytkach krwi w czasie 15-minutowej inkubacji. Co więcej, TMP hamowała wewnątrzkomórkową aktywację Ca²⁺ w ludzkich trombocytach pobudzanych kolagenem, w sposób zależny od stężenia. Ponadto TMP zwiększała aktywność iNOS (26).

W badaniach wykazano także, że TMP ma zdolność do hamowania powstawania skrzepu poprzez wpływ na czynnik von Willebranda (27, 28).

Aktywność naczynioochronna

Przeprowadzono badania, w których wykazano, że Z-ligustylid i 3-butyloftalid wykazują powinowactwo do komórek mięśni gładkich aorty i wyraźnie hamują nieprawidłową proliferację komórek mięśni gładkich naczyń (VSMC) wywołaną przez podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów, ale nie mają wpływu na normalny wzrost VSMC (29).

W badaniach na linii komórkowej EA.hy926 wykazano, że butyloftalid i TMP mogą chronić komórki śródbłonka naczyń przed stresem oksydacyjnym wywołanym

nadtlenkiem wodoru. Głównym mechanizmem działania było zwiększenie zawartości fosfatydylocholiny i fosfatydyloinozytolu, zmniejszenie uwalniania kwasów arachidonowych i obniżenie fosforylacji cytozolowej fosfolipazy A, fosfolipazy C i ERK1/2 (30).

Aktywność angiogenna

Przeprowadzono badania, których celem była ocena wpływu korzenia *Angelica sinensis* i kłącza *L. chuanxiong* na ekspresję VEGF (czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego) w wywołanym doświadczalnie zawałe mięśnia sercowego szczura, na proliferację komórek śródbłonka oraz na liczbę naczyń na *chorioallantois* (unaczynionej błonie biologicznej, która występuje w jajach niektórych zwierząt). Wykazano, że oba surowce mogą wpływać na ekspresję VEGF w zawałe mięśnia sercowego szczura, wzmacniać proliferację komórek śródbłonka i stymulować powstawanie naczyń w modelu *chorioallantois*. Wyniki sugerują, że surowce mają działanie angiogenne i mogą stanowić pewną propozycję w leczeniu zawału mięśnia sercowego i niedokrwienia obwodowego (31).

Efekt rozszerzania naczyń

W badaniach na fragmentach szczurzych aort brzusznych wykazano, że ligustylid i butylidenoftalid mogą oddziaływać na błonę komórkową tętnicy szczura, podobnie jak werapamil. Związki te znacząco hamowały zwężenie naczyń wywołane przez diwiniol norepinefryny i chlerek wapnia, przy czym efekt wywołany przez ligustylid był silniejszy (32).

W innych badaniach przeprowadzonych na szczurzej tkance aorty wykazano, że ligustylid i senkyunolid A mają podobną siłę rozszerzania naczyń wobec substancji wywołujących ich skurcz, tj. 9,11-dideoksy-9,11-metanoepoksyprostaglandyny F_{2α}, fenylefryny, 5-hydroksytryptaminy i KCl (33). W innym badaniu stwierdzono, że mechanizm działania butylidenoftalidu obejmuje komponenty zarówno zależne od

śródbłonka (NO), jak i niezależne od niego. Sugeruje się, że substancja ta działa poprzez wpływ na kanały wapniowe typu L i receptory prostanoidowe TP (34).

Ponadto wykazano, że TMP również ma właściwości rozszerzające naczynia. Mechanizm działania tego związku może być związany z otwarciem kanałów potasowych zależnych od wapnia oraz z otwarciem kanałów potasowych zależnych od ATP (35).

Aktywność przeciwmiażdżycowa

Wang i wsp. (36) przeprowadzili eksperymenty na królikach, w których zbadali wpływ ekstraktów z kłącza *L. chuanxiong* na powstawanie i terapię miażdżycy. Wykazano, że surowiec może znacznie zmniejszać stężenie cholesterolu i lipoprotein o niskiej gęstości w surowicy oraz łagodzić stopień zmian miażdżycowych tętnic. Stwierdzono, że ekstrakty z kłącza *L. chuanxiong* mogą również hamować odkształcalność krwinek czerwonych. W innych badaniach udowodniono, że TMP może hamować proliferację komórek mięśni gładkich naczyń (VSMC) (37). Ponadto w badaniach na komórkach VSMC wykazano, że TMP wykazuje zdolność hamowania efektów wywołanych przez angiotensynę II (38).

Z kolei w badaniach przeprowadzonych na komórkach VSMC, które najpierw preinkubowano z TMP, a następnie stymulowano angiotensyną II, wykazano, że TMP hamuje wzrost aktywności oksydazy NADPH związanej z angiotensyną II, a także proliferację komórek mięśni gładkich aorty (39).

Aktywność przeciwzapalna

Wykazano, że Z-ligustilid i senkyunolid A hamowały wytwarzanie TNF- α w monocytach poddanych działaniu LPS. Efekt ten prawdopodobnie był związany z hamowaniem transkrypcji mRNA do TNF- α . Ponadto ftalidy wpływały supresyjnie na aktywację NF- κ B zależną od TNF- α (40).

TMP jest stosowana klinicznie w leczeniu astmy w terapii prowadzonej glikokortykoidami. Wykazano, że TMP może obniżyć poziom czynnika IL-4 w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych i ekspresję białka GATA-3 w płucach, a także zwiększać poziom IFN- γ , powodując zmniejszenie odsetka eozynofili w popłuczynach i łagodzenie nacieku komórek zapalnych (41).

Aktywność w chorobie niedokrwiennej mózgu

Przeprowadzono badania na szczurach, którym podawano donosowo Z-ligustilid wyizolowany z *L. chuanxiong* przez 3 dni, a następnie wywołano niedokrwienie mózgu. Wykazano, że podawanie Z-ligustilidu

wzmaga ochronę przed uszkodzeniem tkanek za pośrednictwem szlaków sygnałowych Nrf2 i HSP70 oraz może mieć działanie zapobiegawcze w grupach wysokiego ryzyka (42).

W innym badaniu wykazano, że alkaloid TMP wyizolowany z *L. chuanxiong* może pobudzać neuronalne komórki macierzyste w mózgu do przenoszenia się do uszkodzonego obszaru, poprzez aktywację szlaku kinazy fosfatydyloinozytolowej-3. Może to być jeden z mechanizmów TMP przeciwdziałający niedokrwieniu mózgu (43).

Aktywność hepatochronna

Wykazano, że TMP znacząco zmniejsza ekspresję cykliny D1, cykliny E1 i CDK2 oraz zmienia cykl komórek gwieździstych wątroby poprzez hamowanie ich proliferacji. Ponadto TMP zmniejsza ekspresję czynnika Bcl-2, zwiększa ekspresję czynnika Bax w komórkach gwieździstych wątroby i hamuje ekspresję czynnika wzrostu tkanki łącznej, zapobiegając w ten sposób zwłóknieniu wątroby (44).

W innych badaniach wykazano, że TMP może łagodzić stłuszczenie wątroby za pośrednictwem mechanizmu zależnego od szlaku Nrf2/HIF-1 α (45).

Wykazano również, że ekstrakt z kłącza *L. chuanxiong* może łagodzić uszkodzenie wątroby i nerek wywołane D-galaktozą u myszy, poprzez zmniejszenie stresu oksydacyjnego i reakcji zapalnej (46).

Aktywność progestogenna

Wykazano, że riligustilid wykazuje słabą aktywność progestogenną, podczas gdy inny dimeryczny związek ftalowy – 3,8-diligustilid – jest silnym i swoistym aktywatorem receptora dla progesteronu. Aktywność progestogenna ekstraktu z *L. chuanxiong* wykazana w testach *in vivo* na samcach szczurów Sprague-Dawley może być użyteczna w zastępczej terapii progesteronowej (47).

W innym badaniu również wykazano, że ftalidy wyizolowane z *L. chuanxiong* wykazują działanie progestagenne i mogą być użyteczne w leczeniu stanów wymagających działania progesteronowego (48).

Aktywność chondroochronna

Przeprowadzono badania na tkance chrzęstnej pozyskanej od królików, w których wykazano, że TMP łagodzi zniszczenie chrząstki i chondrocytów wywołane podaniem IL-1 β oraz rozkład glikozaminoglikanu. Ponadto TMP hamowała ekspresję genów MMP-3 indukowaną IL-1 β oraz wzmagała wytwarzanie TIMP-1 (inhibitora metylopeptydazy 1), hamowała wytwarzanie ROS (reaktywnych form tlenu), przywracała potencjał błonowy mitochondrium i hamowała aktywację kaspazy-3 (49).

W badaniach na modelu szczurzym wykazano ponadto, że wstępne leczenie za pomocą TMP przez miesiąc pomogło odtworzyć strukturę zniekształconego dysku międzykręgowego, hamowało ekspresję kolagenu typu X oraz metaloproteinaz macierzy mitochondrialnej (50).

Aktywność przeciwbólowa

Stwierdzono, że olejek eteryczny z *L. chuanxiong* wykazuje ośrodkowe działanie przeciwbólowe, działanie uspokajające oraz efekt synergiczny z pentobarbitem sodu, wydłużając czas snu u myszy. W badaniu na królikach stwierdzono podniesienie progu bólu wywołanego promieniowaniem cieplnym (51).

Przeprowadzono także eksperyment na mysim modelu bolesnego miesiączkowania, w którym zbadano wpływ olejku eterycznego z *L. chuanxiong* na przezskórne wchłanianie ibuprofenu. Wykazano, że olejek eteryczny znacznie zwiększa przenikalność ibuprofenu podanego drogą przezskórną i wzmacnia jego efekt przeciwbólowy (52).

W innym eksperymencie na mysim modelu bolesnego miesiączkowania zbadano efekt wywołany przez ekstrakt z kłączy *L. chuanxiong*. Stwierdzono, że powodował on zwiększenie stężenia NO i obniżenie stężenia jonów wapnia w tkance macicy (53).

Wykazano również, że olejek eteryczny z *L. chuanxiong* po podaniu donosowym, w porównaniu z podaniem doustnym, charakteryzuje się szybszym działaniem oraz lepszym efektem przeciwbólowym i uspokajającym (52).

Aktywność przeciwgorączkowa

Przeprowadzono badania na szczurach z gorączką wywołaną drożdżami piwnymi. Wykazano, że olejek eteryczny z *L. chuanxiong* hamował ekspresję czynnika prozapalnego COX-2 w podwzgórz u szczurów, co skutkowało zmniejszeniem zawartości czynnika prozapalnego PGE-2 (54).

W badaniach na królikach z gorączką wywołaną endotoksyną bakteryjną wykazano, że działanie przeciwgorączkowe olejku eterycznego może być związane ze zmianą zawartości neurotransmiterów monoaminowych, tj. dopaminy i serotoniny w podwzgórz (55).

Aktywność przeciwbakteryjna i przeciwgrzybicza

W badaniach *in vitro* wykazano, że ekstrakty etanolowy i wodny z kłączy *L. chuanxiong* wykazują aktywność przeciwko szczepom *Helicobacter pylori*. Minimalne stężenie hamujące wzrost tej pałeczki wynosiło odpowiednio 60 i 100 µg/ml (56).

Stwierdzono również, że ekstrakty z kłączy *L. chuanxiong* odznaczają się aktywnością przeciwpróchniczą, dzięki hamowaniu przylegania bakterii *Streptococcus mutans* do tkanki nabłonkowej (57).

W badaniach nad TMP i butylidenoftalidem udowodniono, że związki te mogą nasilać działanie leków przeciwgrzybiczych – ketokonazolu i itraconazolu, wobec dermatofitów z rodzaju *Trichophyton*, co wskazuje na efekt synergistyczny bądź addycyjny (58).

Aktywność neuroochronna

Przeprowadzono badania na hodowlach komórkowych szczurzego hipokampu. Wykazano, że leczenie wstępne TMP zmniejszało efekt neurotoksyczny komórek tego narządu, wywołany kainianem. Mechanizm działania TMP polegał na zmniejszeniu spadku potencjału błony mitochondrialnej oraz hamowaniu nadmiernego wytwarzania ROS (59).

Przeprowadzono badania na szczurach, którym podawano TMP i rotenon. Stwierdzono, że TMP może przynajmniej częściowo zapobiegać deficytom neurobiologicznym i behawioralnym poprzez aktywność przeciwapoptyczną, przeciwutleniającą i przeciwzapalną (60).

Przeprowadzono także badania na komórkach mikrogleju stymulowanych β-amyloidem w obecności IFN-γ. Wykazano w nich, że TMP może łagodzić rozwój choroby Alzheimera (61).

Aktywność przeciwutleniająca

Przeprowadzono badania, w których wykazano, że polisacharydy: LCA, LCB i LCC, uzyskane z *L. chuanxiong*, wykazują aktywność przeciwutleniającą i cytotoksyczną, przy czym LCB cechował się największą siłą działania (62).

W badaniach na ludzkich liniach komórkowych HepG2 wykazano, że senkyunolid H oraz jego stereoizomer – senkyunolid I, zmniejszały uszkodzenia oksydacyjne. Oba związki hamowały tworzenie się ROS i peroksydację lipidów oraz zwiększały odporność komórek na uszkodzenia oksydacyjne wywoływane nadtlenkiem wodoru (63).

Aktywność antyapoptyczna

Przeprowadzono badania na komórkach nerkowych szczura, w których wykazano, że TMP charakteryzuje się efektem ochronnym, zależnym od dawki, wobec apoptozy wywołanej gentamycyną (64).

Aktywność przeciwnowotworowa

Przeprowadzono badania na receptorach chemokinowych-4 (CXCR4), które ulegały ekspresji w komórkach WERI-Rb1 oraz w retinoblastoma.

TMP znacząco obniżał ekspresję CXCR4 w komórkach WERI-Rb1 w hodowli o wysokiej gęstości, natomiast miał niewielki wpływ na komórki WERI-Rb1 w hodowli o niskiej gęstości. Ponadto w wyniku leczenia TMP w pierwotnych neurocytach siatkówki szczura ekspresja CXCR4 była znacząco obniżona oraz uzyskiwano efekt ochronny przed uszkodzeniem wywołanym nadtlenkiem wodoru. Wyniki tych badań wykazały, że TMP może mieć zastosowanie w leczeniu retinoblastoma (65).

Przeprowadzono również badania, w których wykazano, że TMP może hamować proliferację komórek HepG2 oraz wywoływać zatrzymanie cyklu komórkowego. Ponadto stwierdzono, że TMP może również bezpośrednio zmniejszać potencjał błony mitochondrialnej, zwiększając uwalnianie cytochromu C i usprawniać aktywację kaspaz (66).

Wykazano też, że ekspresja genu *Nur77* wywołana przez pochodne n-butyliidenoftalidu sprzyja apoptozie i hamuje wzrost komórek raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (67).

W innych badaniach wykazano, że polisacharydy zawarte w kłączu *L. chuanxiong* również wykazują działanie przeciwnowotworowe. Trzy frakcje polisacharydów: LXC0, LXC1, LXC2, wyekstrahowane z *L. chuanxiong*, wykazywały aktywność przeciwutleniającą i przeciwnowotworową w odniesieniu do raka wątroby (HepG2, SMMC7721), raka płuc (A549) i raka jelita grubego (HCT-116) (68).

Aktywność przeciwstarzeniowa

Przeprowadzono badania, w których przeanalizowano wpływ ekstraktów z kłącza *L. chuanxiong* na

żywołność *Caenorhabditis elegans* (niepasożytniczycień, który jest wykorzystywany jako organizm modelowy do badań biologicznych) (69). Wykazano, że ekstrakt ten przedłuża żywotność *C. elegans*, co prawdopodobnie jest spowodowane hamowaniem ekspresji genów odpowiedzialnych za starzenie, promowaniem genów długowieczności oraz wpływem na szlak sygnałowy insulina/IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu) (70, 71).

Podsumowanie

Scharakteryzowany w artykule nowy farmakopealny gatunek – *L. chuanxiong* od dawna znany jest i wykorzystywany z powodzeniem w leczeniu różnych dolegliwości w TCM. Chińczycy stosują kłącze *L. chuanxiong* w leczeniu dolegliwości związanych z zaburzeniami cykli hormonalnych u kobiet. Surowiec jest skuteczny w leczeniu dolegliwości bólowych i przeziębienia. Ponadto obniża temperaturę ciała.

Profesjonalne badania naukowe udowadniają, że oprócz aktywności progestagennej, przeciwzapalnej, przeciwbólowej i przeciwgorączkowej, występuje szeroki wachlarz innych cennych możliwych zastosowań surowca. Badaniami naukowymi potwierdzono bowiem korzystny wpływ na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego, ponadto aktywność przeciwmiażdżycową, hepatochronną, chondroochronną, neuroochronną oraz przeciwutleniającą i przeciwnowotworową. Wymienione liczne zastosowania terapeutyczne w pełni uzasadniają wprowadzenie tego surowca na listę farmakopealnych surowców w Europie.

Piśmiennictwo

1. European Pharmacopoeia, 9th ed., Supplement 9.4. Council of Europe, Strasbourg 2017.
2. Ekiert H, Sondej A, Klimek-Szczykutowicz i wsp. Nowe surowce roślinne w Farmakopei Europejskiej. Część 1. Gatunki rodzaju *Bupleurum* (przewiercień) – źródło nowego surowca saponinowego. *Post Fitoter* 2018; 19(4):248-56.
3. Ekiert H, Sondej A, Klimek-Szczykutowicz i wsp. Nowe surowce roślinne w Farmakopei Europejskiej. Część 2. Rozwar wielkokwiatowy (*Platycodon grandiflorus*) – źródło nowego surowca saponinowego. *Post Fitoter* 2019; 20(1):41-8.
4. She M, Pu F, Pan Z i wsp. *Apiaceae* through *Ericaceae*. *Flora of China* 2005; 14:143.
5. Chen Z, Zhang C, Gao F i wsp. A systematic review on the rhizome of *Ligusticum chuanxiong* Hort. (*Chuanxiong*). *Food Chem Toxicol* 2018; 119:309-25.
6. Ran X, Ma L, Peng C i wsp. *Ligusticum chuanxiong* Hort: A review of chemistry and pharmacology. *Pharm Biol* 2011; 49:1180-9.
7. Li SL, Chan SS, Lin G i wsp. Simultaneous analysis of seventeen chemical ingredients of *Ligusticum chuanxiong* by on-line high performance liquid chromatography-diode array detector-mass spectrometry. *Planta Med* 2003; 69:445-51.
8. Jeong JB, Ju SY, Park JH i wsp. Antioxidant activity in essential oils of *Cnidium officinale* Makino and *Ligusticum chuanxiong* Hort and their inhibitory effects on DNA damage and apoptosis induced by ultraviolet B in mammalian cell. *Cancer Epidemiol* 2009; 33(1):41-6.
9. Zhao YX, Ding MY, Liu DL. Phenolic acids analysis in *Ligusticum Chuanxiong* using HPLC. *J Chromatogr Sci* 2005; 43:389-93.
10. Yang JB, Wang AG, Wei G i wsp. New dimeric phthalides from *Ligusticum sinense* Oliv. cv. *Chuanxiong*. *J Asian Nat Prod Res* 2014; 16:747-52.
11. Yang J, Feng XL, Yu Y i wsp. Novel phthalide derivatives identified from *Ligusticum chuanxiong* (*Chuanxiong*). *Chin Med* 2016; 11:10.

12. Wang J, Yang JB, Wang AG i wsp. Studies on the chemical constituents of *Ligusticum sinense*. *Zhong Yao Cai* 2011; 34:378-80.
13. Pushan W, Xuanliang G, Yixiong W i wsp. Phthalides from the rhizome of *Ligusticum wallichii*. *Phytochem* 1984; 23:2033-8.
14. Yan R, Li SL, Chung HS i wsp. Simultaneous quantification of 12 bioactive components of *Ligusticum chuanxiong* Hort. by high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 2005; 37:87-95.
15. Cao FY, Liu WX, Wen YS. Studies on the chemical constituents of *Ligusticum chuanxiong* Hort. *Chin Trad Herb Drugs* 1983; 14:241-2.
16. Wang YX, Gao XL, Wang PS. Another active component in *Ligusticum chuanxiong* Hort. *Chin Trad Herb Drugs* 1985; 16.
17. Ren DC, Xie N, Yang NY i wsp. Studies on the chemical constituents of aerial parts of *Ligusticum chuanxiong* Hort. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih* 2007; 33:1418-20.
18. Luo Y, Zhang J, Pan J i wsp. The constituents of *Ligusticum sinense* Oliv cv. *chuanxiong*. *Chin Pharm J* 1994; 29:714-6.
19. Yuan JF, Zhang ZQ, Fan ZC i wsp. Antioxidant effects and cytotoxicity of three purified polysaccharides from *Ligusticum chuanxiong* Hort. *Carbohydr Polym* 2008; 74:822-7.
20. Sun CX, Yan J, He G i wsp. Purification and analysis of monosaccharide composition of *Ligusticum chuanxiong* polysaccharide. *J Sichuan Agri Univ* 2001; 29:56-60.
21. Wu Q, Yang XW. GC-MS analysis of essential oil from rhizomes of *Ligusticum chuanxiong* cultivated in GAP base for Chinese Medicinal Materials of China. *China J Chin Mater Med* 2008; 33:276-80.
22. Liu X, Li X, Ji S i wsp. Screening of bioactive ingredients in *Ligusticum chuanxiong* Hort for protection against myocardial ischemia. *Cell Physiol Biochem* 2016; 40:770-80.
23. Gao W, Liang RX, Xiao YQ i wsp. Protective effect and its mechanism of preconditioning of chuanxiong-phthalide a on rat cardiac microvascular endothelial cell injury by hypoxia and reoxygenation. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih* 2007; 32:133-7.
24. Zhang DW, Liu JG, Feng JT i wsp. Effects of effective components compatibility of aqueous extracts of *Salviae miltiorrhizae* and *Rhizoma Chuanxiong* on rat myocardial ischemia/reperfusion injury. *Chin Crit Care Med* 2010; 22:109-12.
25. Sheu JR, Kan YC, Hung WC i wsp. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of tetramethylpyrazine in human platelets. *Thromb Res* 1997; 88:259-70.
26. Sheu JR, Kan YC, Hung WC i wsp. The antiplatelet activity of tetramethylpyrazine is mediated through activation of NO synthase. *Life Sci* 2000; 67:937-47.
27. Li M, Handa S, Ikeda Y i wsp. Specific inhibiting characteristics of tetramethylpyrazine, one of the active ingredients of the Chinese herbal medicine "Chuanxiong", on platelet thrombus formation under high shear rates. *Thromb Res* 2001; 104:15-28.
28. Li M, Zhao C, Wong RN i wsp. Inhibition of shear-induced platelet aggregation in rat by tetramethylpyrazine and salvianolic acid B. *Clin Hemorheol Microcirculat* 2004; 31:97-103.
29. Liang MJ, He LC. Inhibitory effects of ligustilide and butylidenephthalide on bFGF-stimulated proliferation of rat smooth muscle cells. *Acta Pharm Sin* 2006; 41:161-5.
30. Yang J, Yang S, Yuan YJ. Integrated investigation of liposome and related signaling pathways uncovers molecular mechanisms of tetramethylpyrazine and butylidenephthalide protecting endothelial cells under oxidative stress. *Mol Biosyst* 2012; 8:1789-97.
31. Meng H, Guo J, Sun JY i wsp. Angiogenic effects of the extracts from Chinese herbs: *Angelica* and *Chuanxiong*. *Am J Chin Med* 2008; 36:541-54.
32. Liang MJ, He LC, Yang GD. Screening, analysis and *in vitro* vasodilatation of effective components from *Ligusticum chuanxiong*. *Life Sci* 2005; 78:128-33.
33. Chan SS, Choi AO, Jones RL i wsp. Mechanisms underlying the vasorelaxing effects of butylidenephthalide, an active constituent of *Ligusticum chuanxiong*, in rat isolated aorta. *Eur J Pharmacol* 2006; 537:111-7.
34. Chan SS, Cheng TY, Lin G. Relaxation effects of ligustilide and senkyunolide A, two main constituents of *Ligusticum chuanxiong*, in rat isolated aorta. *J Ethnopharmacol* 2007; 111:677-80.
35. Tsai CC, Lai TY, Huang WC i wsp. Inhibitory effects of potassium channel blockers on tetramethylpyrazine-induced relaxation of rat aortic strip *in vitro*. *Life Sci* 2002; 71:1321-30.
36. Wang J, Liu XR, Shi YM. Observation of the preventive and therapeutic effect of *Chuanxiong* on the atherosclerosis of rabbits. *Chin J Integr Med* 1995; 1:52-5.
37. Li QX, Liao YH, Zhang HL i wsp. Inhibitory effect and mechanism of *Chuanxiong*zine on multiplication. *J Nanjing Med Univ* 2007; 21:82-5.
38. Ren XY, Ruan QR, Zhu DH i wsp. Tetramethylpyrazine inhibits angiotensin II-induced nuclear factor-kappaB activation and bone morphogenetic protein-2 downregulation in rat vascular smooth muscle cells. *Sheng Li Hsueh Pao* 2007; 59:339-44.
39. Wong KL, Wu KC, Wu RS i wsp. Tetramethylpyrazine inhibits angiotensin II-increased NAD(P)H oxidase activity and subsequent proliferation in rat aortic smooth muscle cells. *Am J Chin Med* 2007; 35:1021-35.
40. Liu L, Ning ZQ, Shan S i wsp. Phthalide lactones from *Ligusticum chuanxiong* inhibit lipopolysaccharide-induced TNF- α production and TNF- α -mediated NF- κ B activation. *Planta Med* 2005; 71:808-13.
41. Xiong L, Fang ZY, Tao XN i wsp. Effect and mechanism of ligustrazine on Th1/Th2 cytokines in a rat asthma model. *Am J Chin Med* 2007; 35:1011-20.
42. Li J, Yu J, Ma H i wsp. Intranasal pretreatment with Z-ligustilide, the main volatile component of *Rhizoma chuanxiong*, confers prophylaxis against cerebral ischemia via Nrf2 and HSP70 signaling pathways. *J Agric Food Chem* 2017; 65:1533-42.
43. Kong X, Zhong M, Su X i wsp. Tetramethylpyrazine promotes migration of neural precursor cells via activating the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Mol Neurobiol* 2016; 53:6526-39.
44. Hu J, Cao G, Wu X i wsp. Tetramethylpyrazine inhibits activation of hepatic stellate cells through hedgehog signaling pathways *in vitro*. *Biomed Res Int* 2015; 2015.
45. Lu C, Xu W, Shao J i wsp. Nrf2 activation is required for ligustrazine to inhibit hepatic steatosis in alcohol-preferring mice and hepatocytes. *Toxicol Sci* 2017; 155:432-43.
46. Mo ZZ, Liu YH, Li CL i wsp. Protective effect of SFE-CO₂ of *Ligusticum chuanxiong* Hort against D-galactose-induced injury in the mouse liver and kidney. *Rejuvenation Res* 2017; 20:231-43.
47. Lim LS, Shen P, Gong YH i wsp. Dynamics of progestogenic activity in serum following administration of *Ligusticum chuanxiong*. *Life Sci* 2006; 79:1274-80.
48. Lim LS, Shen P, Gong YH i wsp. Dimeric progestins from rhizomes of *Ligusticum chuanxiong*. *Phytochem* 2006; 67:728-34.

49. Ju XD, Deng M, Ao YF i wsp. The protective effect of tetramethylpyrazine on cartilage explants and chondrocytes. *J Ethnopharmacol* 2010; 132:414-20.
50. Liang QQ, Ding DF, Xi ZJ i wsp. Protective effect of ligustrazine on lumbar intervertebral disc degeneration of rats induced by prolonged upright posture. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014:508461.
51. Chen J, Jiang QD, Wu YM i wsp. Potential of essential oils as penetration enhancers for transdermal administration of ibuprofen to treat dysmenorrhoea. *Molecules* 2015; 20:18219-36.
52. Guo J, Duan JA, Tang Y i wsp. Fast onset of action and the analgesic and sedative efficacy of essential oil from *Rhizoma Chuanxiong* after nasal administration. *Pharmazie* 2010; 65:296-9.
53. Wang H, Tang Y, Guo J i wsp. Antidysmenorrhoeic effects of *Radix Angelica* and *Rhizoma Chuanxiong* with different proportions and preparation methods on dysmenorrhea model mice. *China J Chin Mat Med* 2010; 35:892-5.
54. Yang JR, Song J, Hu R i wsp. Effect of essential oil of *Ligusticum chuanxiong* Hort. on the expressions of COX-2 in hypothalamus of fever rat. *Lishizhen Med Mat Med Res* 2009; 20:315-6.
55. Li ZL, Yang JR, Fu R i wsp. The antipyretic effect and its partial mechanism of the essential oil *Ligusticum chuanxiong* Hort. *Inform Trad Chin Med* 2003; 20:31-2.
56. Li Y, Xu C, Zhang Q i wsp. *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* action of 30 Chinese herbal medicines used to treat ulcer diseases. *J Ethnopharmacol* 2005; 98:329-33.
57. Xiao Y, Liu TJ, Huang ZW i wsp. The effects of natural medicine on adherence of *Streptococcus mutans* to salivary acquired pellicle. *J Sichuan Univ* 2004; 35:687-9.
58. Sim Y, Shin S. Combinatorial anti-*Trichophyton* effects of *Ligusticum chuanxiong* essential oil components with antibiotics. *Arch Pharm Res* 2008; 31:497-502.
59. Shih YH, Wu SL, Chiou WF i wsp. Protective effects of tetramethylpyrazine on kainate-induced excitotoxicity in hippocampal culture. *Neuroreport* 2002; 13:515-9.
60. Michel HE, Tadros MG, Esmat A i wsp. Tetramethylpyrazine ameliorates rotenone-induced Parkinson's disease in rats: Involvement of its anti-inflammatory and anti-apoptotic actions. *Mol Neurobiol* 2017; 54:4866-78.
61. Kim M, Kim SO, Lee M i wsp. Tetramethylpyrazine, a natural alkaloid, attenuates pro-inflammatory mediators induced by amyloid β and interferon- γ in rat brain microglia. *Eur J Pharmacol* 2014; 740:504-11.
62. Yuan JF, Zhang ZQ, Fan ZC i wsp. Antioxidant effects and cytotoxicity of three purified polysaccharides from *Ligusticum chuanxiong* Hort. *Carbohydr Polym* 2008; 74:822-7.
63. Qi H, Siu SO, Chen Y i wsp. Senkyunolides reduce hydrogen peroxide-induced oxidative damage in human liver HepG2 cells *via* induction of heme oxygenase-1. *Chem Biol Interact* 2010; 183:380-9.
64. Juan SH, Chen CH, Hsu YH i wsp. Tetramethylpyrazine protects rat renal tubular cell apoptosis induced by gentamicin. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:732-9.
65. Wu N, Xu L, Yang Y i wsp. Tetramethylpyrazine-mediated regulation of CXCR4 in retinoblastoma is sensitive to cell density. *Mol Med Rep* 2017; 15:2481-8.
66. Bi L, Yan X, Chen W i wsp. Antihepatocellular carcinoma potential of tetramethylpyrazine induces cell cycle modulation and mitochondrial-dependent apoptosis: regulation of p53 signaling pathway in HepG2 cells *in vitro*. *Integr Cancer Ther* 2016; 15:226-36.
67. Liu PY, Sheu JJ, Lin PC i wsp. Expression of Nur77 induced by an n-butylideneephthalide derivative promotes apoptosis and inhibits cell growth in oral squamous cell carcinoma. *Invest New Drugs* 2012; 30:79-89.
68. Hu J, Jia X, Fang X i wsp. Ultrasonic extraction, antioxidant and anticancer activities of novel polysaccharides from *Chuanxiong rhizome*. *Int J Biol Macromol* 2016; 85:277-84.
69. Ruszkiewicz JA, Pinkas A, Miah MR i wsp. *C. elegans* as a model in developmental neurotoxicology. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018; 354:126-35.
70. Wang X, Wang X, Wang D i wsp. Effect of *Ligusticum chuanxiong* extract on lifespan of *Caenorhabditis elegans* and its underlying molecular mechanisms. *China J Chin Mat Med* 2010; 35:1042-5.
71. Wang X, Wang X, Wang D i wsp. Expression changes of age-related genes in different aging stages of *Caenorhabditis elegans* and the regulating effects of *Chuanxiong* extract. *China J Chin Mat Med* 2010; 35:1599-602.

Konflikt interesów**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 11.02. 2019

zaakceptowano/accepted: 15.03.2019

Adres/address:

*prof. dr hab. n. farm. Halina Ekiert

Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków

tel.: +48 (12) 620-54-30, fax: +48 (12) 620-54-40

e-mail: halina.ekiert@uj.edu.pl