

*Halina Ekiert, Agnieszka Sondej, Marta Klimek-Szczykutowicz, Agnieszka Szopa

Nowe surowce roślinne w Farmakopei Europejskiej. Część 5. *Paeonia* × *suffruticosa* (piwonia drzewiasta) – źródło nowego surowca terpenoidowo-fenolowego

New plant raw materials in the European Pharmacopoeia. Part 5. *Paeonia* × *suffruticosa* (tree peony): a new source of terpenoid-phenolic raw material

Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej, Wydział Farmaceutyczny, 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 pharmacopoeial documents, contains monographs of new raw materials long known in Traditional Chinese Medicine (TCM) but earlier unknown in official European medicine. Part 1 and 2 comprise characterization of two new saponin raw materials: *Bupleuri radix* (root of *Bupleurum chinense* and *Bupleurum scorzoniferifolium*) and *Platycodi radix* (root of *Platycodon grandiflorus* – balloon flower). Part 3 presents therapeutic values of a new essential oil raw material – *Ligustici chuanxiong rhizoma* (rhizome of *Ligustici chuanxiong*), while part 4 portrays a new flavonoid raw material *Houttuynia cordata herba* (herb of *Houttuynia cordata*). Part 5 presents botanical-chemical-pharmacological characterization of tree peony (*Paeonia* × *suffruticosa*). It was highlighted how important role this plant plays in Traditional Chinese Medicine (TCM). Numerous possible applications of the raw material – Moutan cortex (root bark) were depicted based on modern professional pharmacological studies documenting its very valuable medicinal values including antioxidant, anticancer, cardioprotective and neuroprotective activities. Moreover, the significance of this plant (its different organs) in the production of cosmetics was underlined. Also other species of *Paeonia* sp. known in TCM and in recent years incorporated in official European medicine are underscored. The aim of the paper was to introduce Polish pharmacists and medical doctors to the basic knowledge of *Paeonia* × *suffruticosa*.

Keywords: tree peony, botanical characteristic, new terpenoid-phenolic raw material, chemical composition, therapeutical effects

STRESZCZENIE

W Suplemencie 9.4 do Farmakopei Europejskiej, jednym z najnowszych dokumentów farmakopealnych, figurują monografie kilku nowych surowców od dawna znanych w tradycyjnej medycynie chińskiej (TCM), a dotychczas niewykorzystywanych w oficjalnym leczeniu europejskim. W części 1 i 2 serii artykułów scharakteryzowano dwa nowe surowce saponinowe – *Bupleuri radix* (korzeń przewiertnia) i *Platycodi radix* (korzeń rozwaru). W części 3 przedstawiono walory lecznicze nowego surowca olejowego – *Ligustici chuanxiong rhizoma* (kłącze podagrycznika chińskiego), a w części 4 nowego surowca flawonoidowego – *Houttuynia cordata herba* (ziele pstrolistki). W części 5 przedstawiono charakterystykę botaniczno-chemiczno-farmakologiczną piwonii drzewiastej – *Paeonia* × *suffruticosa*. Podkreślono ważną pozycję tej rośliny w tradycyjnej medycynie chińskiej (TCM). Zaprezentowano możliwe zastosowania surowca – Moutan cortex (kory z korzenia) wynikające z licznych współczesnych badań farmakologicznych dokumentujących jego bardzo cenne właściwości lecznicze, m.in. przeciwutleniające, przeciwnowotworowe, kardioochronne i neuroochronne. Ponadto podkreślono znaczenie omawianej rośliny (jej różnych organów) w produkcji kosmetyków. Zwrócono także uwagę na inne gatunki *Paeonia* sp., znane w TCM, wprowadzone przed paru laty do oficjalnego leczenia europejskiego. Celem artykułu jest przybliżenie podstawowej wiedzy dotyczącej *Paeonia* × *suffruticosa* w polskim środowisku farmaceutyczno-medycznym.

Słowa kluczowe: piwonia drzewiasta, charakterystyka botaniczna, nowy surowiec terpenoidowo-fenolowy, skład chemiczny, efekty terapeutyczne

Wstęp

W Suplemencie 9.4 do Farmakopei Europejskiej (1), jednym z najnowszych europejskich dokumentów farmakopealnych, oraz w jego tłumaczeniu wraz z innymi suplementami (9.3-9.5) na język polski – w Suplemencie 2018 do XI wydania Farmakopei Polskiej (2), który ukazał się w listopadzie 2018 roku – figurują monografie niewykorzystywanych dotychczas w oficjalnym leczeniu europejskim, w tym także w polskim, nowych surowców pochodzenia roślinnego. Są to przede wszystkim surowce od dawna znane i cenione ze względu na ich walory lecznicze, głównie w Tradycyjnej Medycynie Chińskiej (TCM).

W częściach 1 i 2 serii artykułów (3, 4) scharakteryzowano gatunki roślin będące źródłem nowych surowców saponinowych – dwa gatunki z rodzajów Przewiercień (*Bupleurum* sp.) oraz Rozwar wielkokwiatowy (*Platycodon grandiflorus*). Część 3 (5) poświęcono walorom leczniczym Podagrycznika chińskiego (*Ligusticum chuanxiong*), będącego źródłem nowego surowca olejkowego. W części 4 (6) zaprezentowano Pstrolistkę sercowatą (*Houttuynia cordata*) dostarczającą nowego surowca flawonoidowego.

Celem części 5 jest przedstawienie charakterystyki botaniczno-chemiczno-farmakologicznej piwonii drzewiastej (*Paeonia × suffruticosa*), rośliny będącej źródłem nowego surowca terpenoidowego i równocześnie fenolowego – *Moutan cortex* (kora korzenia piwonii drzewiastej). Najważniejszą częścią artykułu jest przegląd możliwych zastosowań leczniczych tego surowca potwierdzonych badaniami farmakologicznymi oraz weryfikacja tradycyjnych zastosowań znanych w TCM.

Gatunki farmakopealne rodzaju *Paeonia* (piwonia)

Znanymi surowcami farmakopealnymi z rodzaju *Paeonia* (piwonia) są korzenie pozyskiwane z dwóch gatunków: *Paeonia lactiflora* Pall. i *P. veitchii* Lynch. Monografie *Paeoniae radix rubra* i *Paeoniae radix alba* figurują w IX wydaniu European Pharmacopoeia (1) i w tłumaczeniu tego dokumentu na język polski – Farmakopei Polskiej XI (7). Korzeń czerwony jest to cały korzeń suszony na słońcu z czerwonałą grubą zewnętrzną korą i usuniętymi jedynie kłaczem i korzonkami. W korzeniu białym usuwana zostaje kora; odsłonięta warstwa pudrowobiała jest surowcem poddawanym gotowaniu i suszeniu. Korzeń czerwony może być pozyskany z gatunków *Paeonia lactiflora* i *P. veitchii*, natomiast korzeń biały tylko z *P. lactiflora* (7).

Zarówno *P. lactiflora*, jak i *P. veitchii*, to gatunki mające swoje naturalne stanowiska występowania w Azji (głównie w Chinach i na Syberii). Według wymogów FP XI surowce standaryzowane są na zawartość peonifloryny. Korzeń czerwony powinien zawierać min. 1,8%, natomiast korzeń biały 1,6% tego związku (7). Co istotne, surowce te w TCM mają różne zastosowania lecznicze. Korzeń czerwony jest podawany w stanach gorączkowych, w celu zmniejszenia obrzęków i w zaburzeniach miesiączkowania (8). Korzeń biały stosowany jest jako środek przeciwbólowy, uspokajający i przeciwzapalny. Znajduje się także w składzie mieszanek ziołowych stosowanych w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Badania farmakologiczne wskazują jednak, że oba surowce działają uspokajająco, przeciwzapalnie, hipotensyjnie, przeciwbólowo, łagodzą drgawki oraz hamują aglutynację płytek krwi (9-12). Surowce te figurują również w Farmakopei Chińskiej (13).

Nowym surowcem, którego monografia pojawiła się w Suplemencie 9.4 do IX wydania European Pharmacopoeia (1), jest kora z korzenia *Paeonia × suffruticosa* Andrews, surowiec o swoistej nazwie – *Moutan cortex*. *Paeonia × suffruticosa* od dawna stosowana jest w TCM. Przypisuje się temu surowcowi działanie przeciwgorączkowe, regulujące zaburzenia miesiączkowania, przyspieszające leczenie owrzodzeń, poprawiające krążenie krwi i zmniejszające obrzęki. W leczeniu gorączki surowiec z kory korzenia piwonii podawany jest w postaci surowej, natomiast jego ekstrakty alkoholowe stosuje się w celu poprawy krążenia i usuwania zastojów żylnych. Surowiec ten nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży oraz przy obfitych miesiączkach.

Monografie kory z korzeni *Paeonia × suffruticosa* figurują również w Farmakopei Chińskiej, Japońskiej, Koreańskiej i Wietnamskiej (13).

Informacje ogólne o rodzaju *Paeonia*

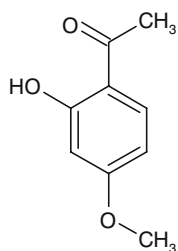
Klasyfikacja taksonomiczna rodzaju *Paeonia* (*Paeoniaceae* – Piwoniowate) jest skomplikowana. Wyróżnia się tutaj podział gatunków według trzech sekcji: *Mountan* DC., *Paeon* DC. i *Onaepia* Lindley. Do sekcji *Mountan* DC. zaliczamy starsze ewolucyjnie piwonie krzewiaste; wyróżnione są tutaj gatunki: *P. cathayana*, *P. decomposita*, *P. jishanensis*, *P. ostii*, *P. qiui*, *P. rockii*, *P. rotundiloba*, *P. delavayi*, *P. ludlowii* oraz *P. × suffruticosa*. *Paeon* DC. jest obszerną sekcją składającą się z 26 odmian roślin zielnych o mięsistych liściach z głębokimi wcięciami. Do gatunków charakterystycznych zaliczamy m.in. *P. lactiflora* i *P. veitchii*. W sekcji *Onaepia* Lindley znajduje się kilka gatunków piwonii o trawiastych liściach, w tym *P. brownii* (14).

Piwonie pochodzą z Chin. Obszar naturalnych stanowisk ich występowania rozpościera się od prowincji Yunnan i Xizang (Tybet) do Anhui i Shanxi (obszar południowo-wschodni Chin). Obecnie wyhodowano już około 600 odmian chińskich piwonii drzewiastych. W innych obszarach geograficznych – we Francji, Wielkiej Brytanii i w Stanach Zjednoczonych – również wyhodowano kilka unikalnych odmian (15). W Europie (w tym w Polsce), a także w USA piwonie sadzone są w ogrodach i parkach ze względu na okazałe kwiaty o dużych walorach ozdobnych.

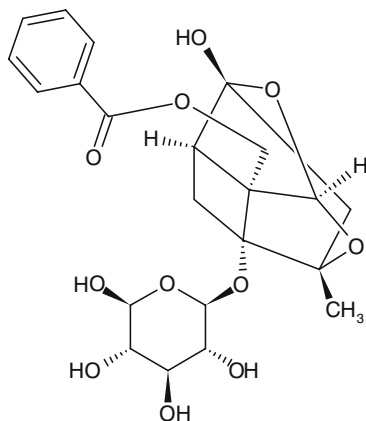
Problemy taksonomiczne *Paeonia × suffruticosa*

Paeonia × suffruticosa znana jest pod następującymi nazwami: piwonia drzewiasta, piwonia krzewiasta, peonia drzewiasta, peonia krzewiasta. Zgodnie z monografią kory korzenia piwonii – *Moutan cortex* surowcem farmaceutycznym jest zebrana jesienią, wysuszona, cała lub połamana, otarta lub nie, kora korzenia *Paeonia × suffruticosa* Andrews.

Moutan cortex według wymogów farmakopealnych powinna zawierać minimum 2,2% peonolu (ryc. 1) i 1,1% peonifloryny (1, 2) (ryc. 2).



Ryc. 1. Budowa chemiczna peonolu



Ryc. 2. Budowa chemiczna peonifloryny

P. × suffruticosa jest rośliną znaną pod licznymi łacińskimi nazwami synonimowymi, takimi jak: *P. × arborea* C.C. Gmel., *P. × chinensis* Oken, *P. × fruticosa* Dum. Cours., *P. × moutan* Sims, *P. × moutan* var. *anneslei* Sabine, *P. × moutan* var. *papaveracea* (Andrews) DC., *P. × papaveracea* Andrews, *P. × suffruticosa* f. *anneslei* (Sabine) Rehder, *P. × suffruticosa* f. *maculata* Hong C. Zheng, *P. × suffruticosa* var. *papaveracea* (Andrews) Kern., *P. × suffruticosa* var. *purpurea* Andrews, *P. × suffruticosa* f. *rubida* Hong C. Zheng, *P. × yunnanensis* W.P. Fang (16).

Roślina ta jest znana na świecie jako: moutan, moutan peony, tree peony (ang.), Strauch-Pfingstrose (niem.), mu dan (chiń.), moran (kor.) (17, 18).

Pod względem botanicznym i genetycznym *P. suffruticosa* jest rośliną bardzo interesującą i nie do końca poznaną. W 2001 roku współcześnie żyjący brytyjski taksonom S.G. Haw (19) określił *P. × suffruticosa* jako mieszańca, jednak nie zostało to poparte żadnymi dowodami. Brak też informacji, ze skrzyżowania jakich gatunków powstała ta hybryda. Uznaje się, że jest to roślina zdolna do bardzo łatwej hybrydyzacji, dlatego botanicy mają problem z określeniem jej pochodzenia. Badania wskazują, że *P. × suffruticosa* może być niezależnym gatunkiem, którego dziką formą jest *P. suffruticosa* subsp. *yinpingmudan*. Wykazano, że to właśnie z tej dzikiej formy wywodzi się wiele odmian piwonii (20).

Słowo „Moutan” (pochodzenia chińskiego) figurujące w nazwie surowca *Moutan cortex* zostało po raz pierwszy użyte w 1808 roku i utrwalone w nomenklaturze botanicznej w II wydaniu „Hortus Kewensis”.

Charakterystyka botaniczna *Paeonia × suffruticosa*

P. × suffruticosa jest rośliną krzewiastą osiągającą do 1,5 m wysokości. Liście proksymalne są podwójnie trójdzielne, a liście terminalne podzielone są na 3 płaty, które dzielą się na kolejne 2-3 płaty; każdy z nich zakończony jest ostrym wierzchołkiem. Liście mają kształt jajowaty lub podłużnie jajowaty i osiągają wymiary: 4,5-8 na 2,5-7 cm. Obie powierzchnie blaszki liściowej są gładkie. Kwiaty są duże, pojedyncze (w odmianach hodowlanych niekiedy podwójne) o szerokości 10-17 cm, osadzone bezpośrednio na łodydze. Kwiat ma po 5 zielonych, szeroko-jajowatych i nieregularnych działek kielicha. Płatki korony kwiatowej mają kształt odwrotnie jajowaty i wymiary: 5-8 na 4,2-6 cm. W pojedynczych kwiatkach płatki występują w ilości od 5 do 11; mają kolor biały, różowy, czerwony lub czerwono-fioletowy. Koliste dno kwiatowe jest koloru

purpurowego. Roślina kwitnie od kwietnia do maja. Owocuje w sierpniu (21). Nie ma jasnych i rzetelnych informacji dotyczących preferowanych naturalnych siedlisk tego gatunku.

Charakterystyka fitochemiczna *Paeonia × suffruticosa*

Do tej pory z kory korzenia *P. × suffruticosa* – *Moutan cortex* wyizolowano i zidentyfikowano około 120 związków, przy czym wśród nich dominującą grupą są związki fenolowe i glikozydy monoterpenoidowe (tab. 1).

Głównym i charakterystycznym dla surowca związkiem jest peonol (2'-hydroksy-4'-metoksyacetofenon) (ryc. 1) – związek fenolowy – oraz jego glikozydy, takie jak: peonozyd, peonolid, apiopeonozyd i suffrutikozydy A-E. Wśród glikozydów monoterpenoidowych w *P. × suffruticosa* zidentyfikowano kilka par izomerów, m.in. α - i β -benzoyloksypeoniflorinę oraz benzoylpeoniflorinę i peonizyd A. Powszechnie występującymi związkami we wszystkich gatunkach z rodzaju *Paeonia* są peonifloryna oraz jej analogi mające swoistą budowę – tzw. *cage-like pinnae skeleton* (13).

Charakterystycznymi dla *P. × suffruticosa* związkami są też acetofenony, które w niewielkich ilościach występują również w *P. albiflora* i *P. lactiflora*. Zastępującymi na uwagę związkami są również: peonisotujon oraz peonisuffron (związek tricykliczny). Peonisotujon jest pierwszym zidentyfikowanym

związkiem pochodzenia naturalnego o budowie monoterpenoidowej typu orto-mentanowego mającym pierścień cyklopropanu. W korzeniu stwierdzono także obecność 1,2,3,4,6-penta-O-galloilo- β -D-glukopiranozy, która odgrywa znaczącą rolę warunkującą aktywność biologiczną surowca (22-24) (ryc. 3).

Działanie lecznicze *Paeonia × suffruticosa*

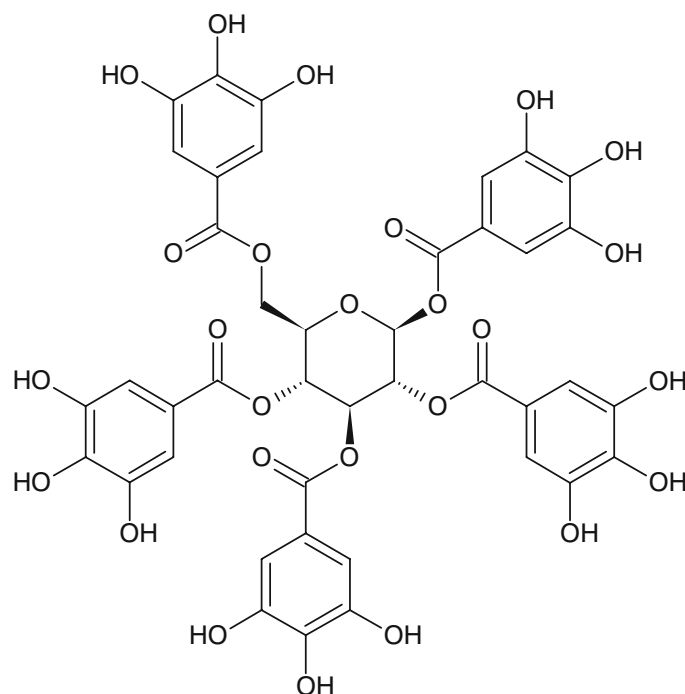
Działanie przeciwutleniające

Za aktywność przeciwutleniającą surowca odpowiedzialne są głównie związki fenolowe występujące w *Moutan cortex*. Ekstrakt etanolowy z surowca zmniejsza wytwarzanie reaktywnych form tlenu ROS (ang. *reactive oxygen species*) i cytotoksyczność wywołaną stresem oksydacyjnym w komórkach PC12 (komórki guza chromochłonnego nadnercza szczura) poprzez – nasilenie ekspresji genów – m.in. dla katecholo-O-metylotransferazy i hemoooksygenazy, które biorą udział w regulacji cyklu życiowego komórek oraz wytwarzania wolnych rodników (31).

Działanie przeciwutleniające potwierdzono również w badaniach na myszach poddawanych ekspozycji na dym papierosowy przez 4 tygodnie, który powodował powstanie nacieków zapalnych płuc, zwiększoną przepuszczalność naczyń płucnych oraz podwyższenie poziomu chemokin, cytokin i 4-hydroksynonenalu (biomarker stresu oksydacyjnego)

Tab. 1. Główne grupy związków chemicznych występujących w *Paeonia × suffruticosa*

Grupa związków	Przykłady	Piśmiennictwo
Związki terpenoidowe	Monoterpenoidy: peoniflorigenon, peonisuffral, izopeonisuffral, peonisuffron, (-)-peonisuffron, deoksypeonisuffron, peonisotujon, peonifloryna A, 3-O-metylopeonisuffral, 6-O-metoksy-peoniflorigenon Glikozydy monoterpenoidowe: peonifloryna, oksypeonifloryna, galloilpeonifloryna, benzoilpeonifloryna, benzoyloksypeonifloryna, benzylopeonifloryna, mudanpiozyd A-D, H, J Triterpenoidy: palbinon, kwas oleanowy, kwas ursolowy, kwas betulinowy, kwas mudanpionowy A	(15, 22-27)
Saponiny triterpenoidowe	30-Norhederagenina, hederagenina	(13, 15)
Fenole i ich pochodne	Peonol, peonozyd, peonolid, apiopeonozyd, suffrutikozyd A-E, p-hydroksyacetofenon, mudanozyd C, galusan metylu	(15, 28)
Flawonoidy	Kwercetyna, kemferol	(15)
Katechiny	Katechina, galusan epigallokatechiny	(29)
Sterole	Daukosterol, kampesterol	(15, 27)
Polisacharydy	Polisacharyd-2b	(30)
Inne	Acetofenony, urydyna, 1-tryptofan, tymidyna, pesuffriozyd, 1,2,3,4,6-penta-O-galloilo- β -D-glukopiranoza, trigalloilo-glukoza	(26)



Ryc. 3. Budowa chemiczna 1,2,3,4,6-penta-O-galloilo- β -D-glukopiranozy

w płucach. Przewlekłe leczenie peonolem tłumilo wyżej wymienione objawy. Ponadto rozszerzone badania na ludzkich komórkach nabłonka oskrzeli wykazały, że leczenie peonolem zmniejsza poza- i wewnątrzkomórkowe poziomy reaktywnych form tlenu (ROS), hamuje sygnalizację kinazy aktywowanej mitogenami (MAPK/NF- κ B) i zmniejsza stężenie interleukiny 8 (IL-8) wywoływane przez ekstrakt z dymu papierosowego (32).

W innych badaniach wykazano korzystne, skojarzone działanie peonolu i kwasu 3-(3,4-dihydroksyfenilo)-2-hydroksypropionowego (danshensu, głównego składnika *Radix Salviae milthiorrhizae*) w przypadkach zawału mięśnia sercowego szczurów wywołanego izoproterenolem. Autorzy badań stwierdzili, że mechanizm tego działania może być związany ze wzmocnieniem aktywności przeciwutleniającej, poprzez aktywację sygnalizacji czynnika transkrypcyjnego Nrf2 kontrolującego ekspresję genów kodujących enzymy i białka cytoochronne (33).

Działanie cytoochronne

Badania dowodzą działania cytoochronnego peonifloryny izolowanej z *Moutan cortex*. Peonifloryna chroniła tymocyty (limfocyty pre-T) przed uszkodzeniem oksydacyjnym wywołanym promieniowaniem ^{60}Co (34). W innym badaniu wykazano, że peonifloryna chroniła ludzkie linie komórkowe (EA hy926) przed uszkodzeniem oksydacyjnym wywołanym

promieniowaniem γ poprzez szlak czynnika transkrypcyjnego Nrf2/HO (35). Ponadto niektóre badania sugerują, że peonifloryna chroni, zależnie od dawki, komórki nabłonka barwnikowego siatkówki przed stresem oksydacyjnym, dzięki zmniejszeniu wytwarzania reaktywnych form tlenu (ROS) i hamowaniu aktywacji szlaku kaspazy-3 (36).

Ponadto, badania prowadzone na galloilopeoniflorynie (pochodna peonifloryny) wykazały działanie cytoochronne przeciwko uszkodzeniom i śmierci komórek wywołanych nadtlenkiem wodoru w ludzkich keratynocytach HaCaT (37).

Działanie przeciwzapalne

Badania przeprowadzone zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* dotyczące aktywności przeciwzapalnej kory *P. × suffruticosa* wykazały, że za działanie przeciwzapalne odpowiadają głównie dwa związki – peonol i peonifloryna.

Badania dotyczące działania ekstraktów z *Moutan cortex* na mechanizmy regulatorowe cytokin i tlenu azotu, zaangażowane w aktywność immunologiczną komórek mysich makrofagów/monocytów RAW264.7, wykazały hamowanie ekspresji syntazy tlenu azotu (iNOS) i cyklooksygenazy indukowanej (COX-2) na drodze tłumienia fosforylacji białka hamującego (I- κ B α) czynnik transkrypcyjny NF- κ B (10).

W innym badaniu skupiono się na zmianach ekspresji genów w hodowli ludzkich fibroblastów dziąsłowych

stymulowanych przez lipopolisacharyd (LPS). Wyniki sugerują, że ekstrakt z surowca zawierający peonol i peoniflorinę hamował aktywację wielu genów związanych z powstawaniem stanu zapalnego (38).

Wykazano również, że peonifloryna hamuje wytwarzanie czynników zapalnych w ludzkich komórkach śródbłonkowych żyły pępkowej indukowanych lipopolisacharydem (LPS), poprzez hamowanie szlaku HMGB1-RAGE/TLR-2/TLR-4-NF- κ B (39).

Badania peonolu, peonifloryny oraz 1,2,3,4,6-penta-O-galloilo- β -D-glukopiranozy potwierdziły ich działanie hamujące syntezę czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) i wytwarzanie interleukiny-6 (IL-6) w synowocytach (komórki błony maziowej torebki stawowej) traktowanych czynnikami prozapalnymi, w sposób zależny od dawki (40).

Inne badania wykazały, że metanolowy ekstrakt z *Moutan cortex*, a szczególnie 1,2,3,4,6-penta-O-galloilo- β -D-glukopiranoza, hamuje sekrecję interleukiny-8 (IL-8) i białka chemotaktycznego monocytów ludzkich w monocytach (U937) stymulowanych octanem mirystynianu forbolu (41).

Udowodniono także działanie przeciwzapalne peonolu przez hamowanie cytokin zapalnych w komórkach mysich makrofagów indukowanych przez lipopolisacharyd (LPS). Ponadto peonol chronił myszy przed śmiertelnym wstrząsem endotoksycznym. Badania *in vitro* wykazały, że peonol reguluje wytwarzanie czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) oraz interleukin – IL-1 β , IL-6 i IL-10 poprzez inaktywację I κ B α (białka hamującego NF- κ B), kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (ERK1/2), kinaz N-końcowych c-JUN (JNK) oraz kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (p38 MAPK) (42).

Działanie przeciwnowotworowe

Wiele eksperymentów dotyczących właściwości przeciwnowotworowych omawianego surowca oparto na badaniach izolowanych związków – peonolu i peonifloryny. Dowiedziono, że peonol zmniejsza oporność na paklitaksel w ludzkich komórkach nowotworu piersi, poprzez regulację ekspresji transgeliny 2 (43), a także wywołuje efekt przeciwnowotworowy wobec komórek jelita grubego, poprzez supresję syntezy prostaglandyn (PGE-2) i ekspresji cyklooksygenazy (COX-2). Ponadto peonol hamuje możliwość przerzutów czerniaka (44) i chrząstniakomięśaka (45) oraz wywołuje apoptozę komórek EMT6 raka piersi (46), komórek ludzkich raka wątroby HepG2 (47) i komórek HepA w organizmie myszy (48).

W badaniach na liniach komórkowych raka żołądka myszy MFC oraz na ludzkich komórkach nowotworu żołądka SGC-7901 wykazano, że peonol powoduje,

zależne od dawki, hamowanie proliferacji komórek i wywołanie apoptozy. Analiza cyklu komórkowego wykazała zmniejszoną ilość komórek w fazie G/G1, z zatrzymaniem w fazie S. Peonol w komórkach MFC i SGC-7901 znacząco zmniejszał ekspresję białek regulujących uwalnianie cytochromu C z mitochondriów (Bcl-2) i zwiększał ekspresję białka przyspieszającego apoptozę (Bax), w sposób zależny od stężenia. Podawanie peonolu myszom z guzem MFC znacznie zmniejszało rozwój nowotworu i powodowało jego regresję (49).

Badania wykazały, że peonifloryna hamuje proliferację i inwazję komórek raka piersi poprzez tłumienie szlaku sygnałowego dla genu kodującego receptor transbłonowy Notch-1 (50) oraz hamuje makrofagozależną przerzutowość raka płuca (51). Ponadto peonifloryna hamuje proliferację i wywołuje apoptozę ludzkich komórek glejaka poprzez regulację microRNA-16 oraz metaloproteinazy-9 (52).

W badaniach *in vitro* z udziałem 1,2,3,4,6-penta-O-galloilo- β -D-glukopiranozy izolowanej z kory korzenia piwonii wykazano jej aktywność przeciwproliferacyjną wobec komórek ludzkiego raka wątrobowokomórkowego SK-HEP-1 (53).

Ponadto wykazano, że ekstrakty z *Moutan cortex* odznaczają się większą selektywnością hamowania wzrostu komórek raka pęcherza moczowego niż mitomycyna C, doksorubicyna czy cisplatyna. Surowiec ten zmniejszał dodatkowo ekspresję czynników stymulujących angiogenezę, w tym VEGF (54).

Działanie kardioochronne i przeciwmiażdżycowe

Badania izolowanych związków obecnych zarówno w *Paeoniae radix alba*, jak i w *Moutan cortex* pod kątem właściwości przeciwagregacyjnych i przeciwkoagulacyjnych wykazały, że peonol, peonifloryna, benzoilopeonifloryna i benzoyloksypeonifloryna są głównymi związkami, które wspólnie mogą przyczyniać się do poprawy krążenia krwi. Związki te hamowały agregację trombocytów i koagulację krwi. Ponadto istnieje przypuszczenie, że inne związki zawarte w tych surowcach, tj. galusan metylu, (+)-katechina, peoniflorigenon, galloilopeonifloryna oraz daukosterol, również mogą brać udział w poprawie krążenia (11).

Inne badania wykazały, że ekstrakt z *Moutan cortex* wywiera działanie ochronne w szczurzym modelu niedokrwienia i reperfuzji (55).

Badania peonifloryny potwierdziły jej zdolność do łagodzenia ostrego zawału serca u szczurów na drodze hamowania procesów zapalnych i szlaków sygnałowych syntazy tlenku azotu (iNOS) (56). Wykazano również, że peonifloryna zmniejsza uszkodzenie naczyń i ekspresję E-selektyny i cząsteczki

adhezji międzykomórkowej (ICAM-1) w mysim modelu skórnej reakcji Arthusa (57). Peonol i peonifloryna wzmacniały rozpuszczanie skrzeplin przez indukowanie śródbłonkowego czynnika wzrostu 165 (58) oraz regulację aktywatora plazminogenu typu urokinazy (59). W obu przypadkach mechanizm działania związany był ze szlakiem sygnałowym kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK).

Potwierdzono również, że peonol zapobiega rozwojowi miażdżycy dzięki hamowaniu adhezji monocytów, aktywowanych formą utlenioną LDL, do śródbłonka naczyń, poprzez oddziaływanie na szlak sygnałowy kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK) (60).

Działanie przeciwcukrzycowe

W badaniach *in vitro* przeprowadzonych na czterech modelach: rąbka szczoteczki komórek nabłonka jelita – BBMV, komórek linii H4IIE, komórek ludzkich fibroblastów Hs68 i mysich adipocytów 3T3-L1 udowodniono, że ekstrakt z *Moutan cortex* oraz jego główny składnik – peonol – wykazują działanie przeciwcukrzycowe poprzez hamowanie wychwytu glukozy przez pęcherzyki błony granicznej jelitowej BBMV oraz zwiększenie wychwytu glukozy w komórkach fibroblastów ludzkiej skóry (Hs68) i mysich adipocytach (3T3-L1). Wykazano również, że peonol poprawiał tolerancję glukozy w modelu *in vivo* (61).

W badaniach dotyczących encefalopatii u szczurów z cukrzycą wywołaną streptozotocyną po leczeniu peonolem zauważono znaczący spadek ekspresji receptora dla produktów glikacji i NF- κ B w hipokampie oraz neuronach korowych mózgu. Ponadto peonol znacząco zwiększał zawartość glutationu i zauważalnie zmniejszał aktywność syntazy tlenu azotu (iNOS) w tkance hipokampu (62). W innych badaniach przeprowadzonych na szczurach z cukrzycą wywołaną streptozotocyną wykazano, że peonifloryna wykazuje działanie ochronne przed wystąpieniem nefropatii (63).

W kolejnych badaniach na szczurach z cukrzycą wywołaną streptozotocyną oraz kompletnym adiuwantem Freuda wykazano, że polisacharyd-2b obecny w *Moutan cortex* może znacznie opóźnić wystąpienie i złagodzić stopień zmętnienia soczewki w przypadku zaćmy cukrzycowej. W porównaniu z grupą modelową, zwierzęta leczone polisacharydem-2b charakteryzowały się obniżonym poziomem malonyloaldehydu, a u zwierząt, u których stosowano średnie i wysokie dawki tego związku, zaobserwowano zmniejszony poziom peroksydazy glutationowej, dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy oraz zwiększenie aktywności

Na⁺/K⁺ ATP-azy. Wyniki te wskazują na pozytywną zależność między dawką polisacharydu-2b a efektem jego działania (30).

Palbinon, a także niektóre triterpenoidy wyizolowane z *Moutan cortex* stymulowały w komórkach ludzkich insulino-opornych HepG2 wychwyt glukozy i syntezę glikogenu poprzez szlak AMPK, w sposób zależny od dawki. Związki te mogą mieć znaczny wpływ na łagodzenie zaburzeń metabolicznych wynikających z dolegliwości cukrzycowych (64).

Działanie neuroochronne

Badania wykazały, że *Moutan cortex* jest skuteczny w łagodzeniu bólu neuropatycznego u myszy (9) oraz wykazuje działanie neuroochronne w mysim modelu choroby Parkinsona wywołanej 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyną (MPTP) (65).

W badaniach przeprowadzonych na hodowlach komórek nerwowych wykazano, że peonol chroni szczurze neurony przed uszkodzeniami wywołanymi niedoborem tlenu i glukozy. W efekcie zmniejsza uszkodzenie komórek i przedłuża ich żywotność. Działanie to może być związane z hamowaniem zdolności wiązania receptora N-metylo-D-asparaginowego (NMDA) i redukcją wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia (66).

Potwierdzono także, że peonol hamuje reakcje neurozapalne wywołane przez lipopolisacharyd (LPS) w obrębie szlaku NF- κ B i kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK) (67). W badaniach przeprowadzonych na komórkach mikrogleju peonol znacząco hamował uwalnianie tlenu azotu (NO) oraz ekspresję syntazy tlenu azotu (iNOS) i cyklooksygenazy (COX-2). Leczenie peonolem również zmniejszyło wytwarzanie reaktywnych form tlenu (ROS) i hamowało nadmierną migrację komórek wywołaną ATP. Stwierdzono ponadto, że efekt przeciwwzapalny peonolu jest regulowany przez kinazę AMPK- α i kinazę syntazy glikogenu 3 α/β (GSK 3 α/β) (68).

Ponadto potwierdzono właściwości ochronne peonifloryny wobec niedokrwiennego uszkodzenia mózgu u szczurów w efekcie hamowania odpowiedzi zapalnej, zależnej od MAPKs/NF- κ B (69). Wykazano również, że 1,2,3,4,6-penta-O-galloilo- β -D-glukopiranoza może chronić komórki nerwowe przed stresem oksydacyjnym, powodując wzrost ekspresji genu hemooksygenazy-1 (70).

Działanie przeciwneurodegeneracyjne

Badania wykazały, że leczenie peonolem może chronić przed zmianami biochemicznymi, morfologicznymi i behawioralnymi wynikającymi z podawania amyloidu- β w szczurzym modelu choroby Alzheimera.

Wyniki sugerują, że peonol jest potencjalnym środkiem terapeutycznym w spowolnieniu procesów chorobowych związanych z tą chorobą (12). Przeprowadzone badania na myszach ICR (myszy albionosy) w teście D-galaktozy wykazały, że peonol zwiększał poziom acetylocholino i glutationu, przywracał aktywność dysmutazy ponadtlenkowej i stężenie Na^+/K^+ ATP-azy, a także zmniejszał poziom aldehydu malonowego i aktywność cholinoesterazy. Ponadto peonol łagodził uszkodzenia neuronów zarówno w hipokampie, jak i w korze skroniowej (71). Wykazano także, że 1,2,3,4,6-penta-O-galloilo- β -D-glukopiranoza hamuje tworzenie się włókienek amyloidu- β w modelach *in vitro* i *in vivo* (72).

Działanie hepatochronne

W badaniach *in vivo* udowodniono, że ekstrakt z *Moutan cortex* działa ochronnie przed uszkodzeniem wątroby paracetamolem. Ekstrakt zmniejszał deficyt glutationu, aktywność cytochromu P450 2E1 oraz chronił przed zniszczeniem wątrobowego DNA (73).

W innym eksperymencie badano wpływ peonolu na modelowe alkoholowe uszkodzenie wątroby myszy. Leczenie peonolem znacząco zmniejszało poziom aminotransferazy w surowicy, uszkodzenie komórek wątrobowych, stłuszczenie oraz nacieki komórek zapalnych. Ponadto peonol znacznie zmniejszał wątrobową ekspresję mRNA genów lipogennych, a także znacząco obniżał poziom cytokin zapalnych w surowicy i tkankach, peroksydację lipidów tkankowych, nacieki neutrofilii i hamował apoptozę hepatocytów (74). Poza tym wykazano, że peonol łagodzi hepatotoksyczność wywołaną epirubicyną poprzez hamowanie szlaku PI3K/Akt/NF- κ B (75).

Peonifloryna w modelu mysim chroniła przed wystąpieniem zapalenia wątroby wywołwanego konkanawaliną A, dzięki hamowaniu niektórych cytokin prozapalnych, tj. TNF- α , IL-6, IFN- γ i szlaku NF- κ B (76). W innym badaniu wykazano, że peonifloryna łagodziła włóknienie wątroby przez szlak m-TOR zależny (77).

Działanie przeciwalergiczne

Działanie przeciwalergiczne ekstraktu etanolowego z *Moutan cortex* oceniano na modelach zwierzęcych. Ekstrakt z surowca podawany dootrzewnowo (w stężeniach 30 i 100 mg/kg), w sposób zależny od dawki, hamował układowy wstrząs anafilaktyczny u myszy wywołwany przez związek 48/80 (polimer zwiększający uwalnianie histaminy). Hamował on także, zależnie od dawki, odruch drapania oraz przepuszczalność naczyń wywołwane przez związek 48/80 lub histaminę. Ponadto, w badaniach *in vitro* surowiec

zmniejszał uwalnianie histaminy z mastocytów komórek otrzewnowych szczura. Mając na celu wykrycie aktywnego składnika ekstraktu z surowca, zawieszano go w wodzie i ekstrahowano octanem etylu. Uzyskano frakcje nierozpuszczalne (A) oraz rozpuszczalne (B) w ekstrakcie acetonowym. Działanie ekstraktu (B) było silniejsze niż działanie ekstraktu (A) w hamowaniu uwalniania histaminy. Badania te wskazują, że surowiec może być przydatny w łagodzeniu objawów atopowego zapalenia skóry i innych chorób związanych z alergią (78).

W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że etanolowy ekstrakt z *Moutan cortex* nie powoduje cytotoxyczności w odniesieniu do ludzkich komórek tłuszcznych (*in vitro*). Ekstrakt etanolowy z surowca (200 mg/kg) znacząco hamował (*in vivo*) skórną reakcję anafilaktyczną oraz uwalnianie histaminy wywołwane przez związek 48/80 ze szczurzych mastocytów otrzewnowych (79).

Inne właściwości biologiczne

Udowodniono działanie immunomodulujące, przeciwgrzybicze i przeciwbakteryjne surowca.

Badanie peonifloryny na aktywność makrofagów M1 (prozapalnych) i M2 (przeciwzapalnych) wykazało, że związek ten może hamować aktywność komórek M1 i jednocześnie zwiększać aktywność komórek M2. To działanie może być wykorzystywane w leczeniu chorób autoimmunologicznych i autozapalnych (80).

Inne badania wykazały, iż *Moutan cortex* działa przeciwgrzybiczo na *Candida glabrata*. Związkiem odpowiedzialnym za powyższą aktywność może być 1,2,3,4,6-penta-O-galloilo- β -D-glukopiranoza, ze względu na jej działanie powodujące uszkodzenie ściany komórkowej (81).

Wykazano ponadto aktywność przeciwbakteryjną wobec szczepów *Escherichia coli*, ekstraktu metanolowego z kory korzenia *P. × suffruticosa* (82).

Zastosowanie w kosmetologii

Ekstrakty z korzenia *P. × suffruticosa* mają także udowodnione naukowo właściwości kosmetyczne, takie jak działanie przeciwutleniające, przeciwstarzeniowe i rozjaśniające skórę (83, 84). W badaniach na komórkach B16 wykorzystywanych do badania nowotworów skóry wykazano, że ekstrakty hamują aktywność tyrozynazy oraz 3,4-dihydroksyfenyloalaniny (DOPA), co przyczynia się do zmniejszenia zawartości melaniny w komórkach (83).

Według danych bazy CosIng (Cosmetic Ingredients Database) (85), oprócz ekstraktów z korzenia i kory *P. × suffruticosa*, do wytwarzania kosmetyków

w krajach Unii Europejskiej, w tym w Polsce, można wykorzystywać także ekstrakty z łodyg, liści, kwiatów, z całej rośliny, a także z biomasy hodowli kalusowych. W kosmetykach zastosowanie znalazły także hydrolaty z kwiatów, korzeni oraz olej z nasion. Surowce te można spotkać głównie w kosmetykach do pielęgnacji skóry twarzy o działaniu przeciwstarzeniowym, przeciwutleniającym, rozjaśniającym, a także odżywcym. Hydrolaty oprócz wyżej wymienionych właściwości nadają kosmetykom również przyjemny zapach.

Podsumowanie

Scharakteryzowana w artykule nowa roślina lecznicza – *Paeonia × suffruticosa* – wprowadzona do wykorzystania w państwach Unii Europejskiej przez Suplement 9.4 do Farmakopei Europejskiej, jest od dawna znana i stosowana w tradycyjnej medycynie chińskiej (TCM). Zgodnie ze wskazaniami TCM, kora z korzeni, o swoistej nazwie *Moutan cortex*, działa przeciwgorączkowo, reguluje cykle hormonalne

u kobiet, usprawnia krążenie, działa przeciwobrzękom oraz przyspiesza leczenie owrzodzeń.

Współczesne badania farmakologiczne tego surowca udowodniły jego działanie przeciwutleniające, cytoochronne, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, kardioochronne, przeciwmiażdżycowe, przeciw cukrzycowe, hepatoochronne, jak również działanie neuroochronne, immunomodulacyjne i przeciwdrobnoustrojowe. Surowiec może być wykorzystany ponadto w chorobach neurodegeneracyjnych. Za ten szeroki wachlarz aktywności biologicznej odpowiedzialne są głównie dwa związki obecne w surowcu – peonol (związek fenolowy) i peonifloryna (glikozyd monoterpenoidowy), częściowo także 1,2,3,4,6-penta-O-galloilo-β-D-glukopiranoza.

Korzenie, kora z korzeni oraz inne organy *P. × suffruticosa*, hydrolaty i olej z nasion, a także hodowle kalusowe mogą być wykorzystywane, zgodnie z bazą CosIng, w państwach Unii Europejskiej do wytwarzania kosmetyków.

Piśmiennictwo

1. European Pharmacopoeia, 9th ed., Supplement 9.4. Council of Europe, Strasbourg 2017.
2. Farmakopea Polska, Wyd. XI, Suplement 2018, Warszawa 2018.
3. Ekiert H, Sondej A, Klimek-Szczykutowicz M i wsp. Nowe surowce roślinne w Farmakopei Europejskiej. Cz. 1. Gatunki rodzaju *Bupleurum* (przewiercień) – źródło nowego surowca saponinowego. Post Fitoter 2018; 19(4):248-56.
4. Ekiert H, Sondej A, Klimek-Szczykutowicz M i wsp. Nowe surowce roślinne w Farmakopei Europejskiej. Cz. 2. Rozwar wielokwiatowy (*Platycodon grandiflorus*) – źródło nowego surowca saponinowego. Post Fitoter 2019; 20(1):41-8.
5. Ekiert H, Sondej A, Jafern K i wsp. Nowe surowce roślinne w Farmakopei Europejskiej. Cz. 3. *Ligusticum chu-anxiang* (podagrycznik chiński) – źródło nowego surowca olejkowego. Post Fitoter 2019; 20(2):102-10.
6. Kwiecień I, Kulig A, Szopa A i wsp. Nowe surowce roślinne w Farmakopei Europejskiej. Część 4. *Houttuynia cordata* Thunb. (pstronik sercowata) – źródło nowego surowca flawonoidowego. Post Fitoter 2019; 20(3):186-93.
7. Farmakopea Polska, Wyd. XI, Warszawa 2017.
8. Qiu ZK, He JL, Liu X i wsp. Anti-PTSD-like effect of albi-florin extracted from *Radix paeoniae alba*. J Ethnopharmacol 2017; 198:324-30.
9. Tatsumi S, Mabuchi T, Abe T i wsp. Analgesic effect of extracts of chinese medicinal herbs moutan cortex and coicis semen on neuropathic pain in mice. Neurosci Lett 2004; 370:130-4.
10. Chun SC, Jee SY, Lee SG i wsp. Anti-inflammatory activity of the methanol extract of *moutan cortex* in LPS-activated RAW264. 7 cells. Evid Based Complement Alternat Med 2007; 4:327-33.
11. Koo YK, Kim JM, Koo JY i wsp. Platelet anti-aggregatory and blood anti-coagulant effects of compounds isolated from *Paeonia lactiflora* and *Paeonia suffruticosa*. Pharmazie 2010; 65:624-8.
12. Zhou J, Zhou L, Hou D i wsp. Paeonol increases levels of cortical cytochrome oxidase and vascular actin and improves behavior in a rat model of Alzheimer's disease. Brain Res 2011; 1388:141-7.
13. Wang Z, He C, Peng Y i wsp. Origins, phytochemistry, pharmacology, analytical methods and safety of *Cortex Moutan* (*Paeonia suffruticosa* Andrew): A systematic review. Molecules 2017; 22: 946.
14. The Plant List. *Paeonia* (Online). <http://www.theplantlist.org/browse/A/Paeoniaceae/Paeonia/>.
15. He C, Peng B, Dan Y i wsp. Chemical taxonomy of tree peony species from China based on root cortex metabolic fingerprinting. Phytochem 2014; 107:69-79.
16. The plant List. *Paeonia suffruticosa* (Online). <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-2560986>.
17. Plant For a Future (Online). <http://www.pfaf.org/User/Plant.aspx?LatinName=Paeonia+suffruticosa>.
18. U.S. National Plant Germplasm System (Online). <https://npgsweb.ars-grin.gov/gringlobal/taxonomydetail.aspx?id=26332>.
19. Haw SG. Tree peonies: a review of their history and taxonomy. New Plantsman 2001; 8(3):156-71.
20. Hong DY, Pan KY. Notes on taxonomy of *Paeonia* sect. *Moutan* DC. (*Paeoniaceae*). Acta Phytotax Sin 2005; 43(2):169-77.
21. Hong D, Pan KY, Turland NJ. *Caryophyllaceae* through *Lardizabalaceae*. Flora China 2001; 6:128.
22. Yoshikawa M, Harada E, Minematsu T i wsp. Absolute stereostructures of paeonisothonone, a novel skeletal monoterpenone ketone, and deoxypaeonisothonone, and isopaeonisothonone, two new monoterpenes, from moutan cortex. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1994; 25:736-8.
23. Yoshikawa M, Ohta T, Kawaguchi A i wsp. Bioactive constituents of chinese natural medicines. V. Radical scavenging effect of moutan cortex. (1): Absolute stereostructures of

- two monoterpenes, paeonisuffrone and paeonisuffral. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2000; 48:1327-31.
24. Ding L, Zhao F, Chen L i wsp. New monoterpene glycosides from *Paeonia suffruticosa* Andrews and their inhibition on NO production in LPS-induced RAW 264.7 cells. *Bioorg Med Chem Lett* 2012; 22:7243-7.
 25. Ding HY, Wu YC, Lin HC i wsp. Glycosides from *Paeonia suffruticosa*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1999; 47:652-5.
 26. Xiao K, Song QH, Zhang SW i wsp. A pyrrole derivative from *Paeonia suffruticosa*. *Nat Prod Res* 2008; 22:1614-9.
 27. He CN, Peng Y, Zhang YC i wsp. Phytochemical and biological studies of *Paeoniaceae*. *Chem Biodiv* 2010; 7:805-38.
 28. Ding L, Zuo Q, Li D i wsp. A new phenone from the roots of *Paeonia suffruticosa* Andrews. *Nat Prod Res* 2017; 31:253-60.
 29. Satoh K, Nagai F, Ushiyama K i wsp. Inhibition of Na⁺, K⁺-ATPase by 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl- β -D-glucose, a major constituent of both *moutan cortex* and *paeoniae radix*. *Biochem Pharmacol* 1997; 53:611-4.
 30. Zhao G, Shen Y, Ma J i wsp. Protection of polysaccharides-2b from moutan cortex of *Paeonia suffruticosa* and on diabetic cataract in rats. *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih* 2007; 32:2036-9.
 31. Rho S, Chung HS, Kang M i wsp. Inhibition of production of reactive oxygen species and gene expression profile by treatment of ethanol extract of *Moutan Cortex Radicis* in oxidative stressed PC12 cells. *Biol Pharm Bull* 2005; 28:661-6.
 32. Liu MH, Lin AH, Lee HF i wsp. Paeonol attenuates cigarette smoke-induced lung inflammation by inhibiting ROS-sensitive inflammatory signaling. *Mediat Inflamm* 2014; 2014. doi: 10.1155/2014/651890.
 33. Li H, Xie YH, Yang Q i wsp. Cardioprotective effect of paeonol and danshensu combination on isoproterenol-induced myocardial injury in rats. *PLoS ONE* 2012; 7(11):e48872.
 34. Li CR, Zhou Z, Zhu D i wsp. Protective effect of paeoniflorin on irradiation-induced cell damage involved in modulation of reactive oxygen species and the mitogen-activated protein kinases. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39:426-38.
 35. Yu J, Zhu X, Qi X i wsp. Paeoniflorin protects human EA.hy926 endothelial cells against gamma-radiation induced oxidative injury by activating the NF-E2-related factor 2/heme oxygenase-1 pathway. *Toxicol Lett* 2013; 218:224-34.
 36. Xie W, Yu W, Zhao M i wsp. Protective effect of paeoniflorin against oxidative stress in human retinal pigment epithelium *in vitro*. *Mol Vis* 2011; 17:3512-33.
 37. Yao CW, Piao MJ, Kim KC i wsp. 6'-O-galloylpaeoniflorin protects human keratinocytes against oxidative stress-induced cell damage. *Biomol Ther (Seoul)* 2013; 21:349-57.
 38. Yun CS, Choi YG, Jeong MY i wsp. *Moutan Cortex Radicis* inhibits inflammatory changes of gene expression in lipopolysaccharide-stimulated gingival fibroblasts. *J Nat Med* 2013; 67:576-89.
 39. Li JZ, Wu JH, Yu SY i wsp. Inhibitory effects of paeoniflorin on lysophosphatidylcholine-induced inflammatory factor production in human umbilical vein endothelial cells. *Int J Mol Med* 2013; 31:493-7.
 40. Wu M, Gu Z. Screening of bioactive compounds from *moutan cortex* and their anti-inflammatory activities in rat synoviocytes. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009; 6:57-63.
 41. Oh G, Pae H, Choi B i wsp. Inhibitory effects of the root cortex of *Paeonia suffruticosa* on interleukin-8 and macrophage chemoattractant protein-1 secretions in U937 cells. *J Ethnopharmacol* 2003; 8:85-9.
 42. Cai J, Chen S, Zhang W i wsp. Paeonol reverses paclitaxel resistance in human breast cancer cells by regulating the expression of transgelin 2. *Phytomed* 2014; 21:984-91.
 43. Zhang L, Tao L, Shi T i wsp. Paeonol inhibits B16F10 melanoma metastasis *in vitro* and *in vivo* via disrupting proinflammatory cytokines-mediated NF- κ B and STAT3 pathways. *IUBMB Life* 2015; 67:778-88.
 44. Horng CT, Shieh PC, Tan TW i wsp. Paeonol suppresses chondrosarcoma metastasis through Up-Regulation of miR-141 by modulating PKC δ and c-Src signaling pathway. *Int J Mol Sci* 2014; 15:11760-72.
 45. Ou Y, Li Q, Wang J i wsp. Antitumor and apoptosis induction effects of paeonol on mice bearing EMT6 breast carcinoma. *Biomol Ther (Seoul)* 2014; 22:341-6.
 46. Xu SP, Sun GP, Shen YX i wsp. Antiproliferation and apoptosis induction of paeonol in HepG2 cells. *World J Gastroenterol* 2007; 13:250-6.
 47. Sun GP, Wang H, Xu SP i wsp. Anti-tumor effects of paeonol in a HepA-hepatoma bearing mouse model *via* induction of tumor cell apoptosis and stimulation of IL-2 and TNF- α production. *Eur J Pharmacol* 2008; 584:246-52.
 48. Li N, Fan LL, Sun GP i wsp. Paeonol inhibits tumor growth in gastric cancer *in vitro* and *in vivo*. *World J Gastroenterol* 2010; 16:4483-90.
 49. Zhang Q, Yuan Y, Cui J i wsp. Paeoniflorin inhibits proliferation and invasion of breast cancer cells through suppressing Notch-1 signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 2016; 78:197-203.
 50. Wu Q, Chen GL, Li YJ i wsp. Paeoniflorin inhibits macrophage-mediated lung cancer metastasis. *Chin J Nat Med* 2015; 13:925-32.
 51. Li, W, Qi Z, Wei Z i wsp. Paeoniflorin inhibits proliferation and induces apoptosis of human glioma cells *via* microRNA-16 upregulation and matrix metalloproteinase-9 downregulation. *Mol Med Rep* 2015; 12:2735-40.
 52. Oh GS, Pae HO, Oh H i wsp. *In vitro* anti-proliferative effect of 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl- β -D-glucose on human hepatocellular carcinoma cell line, sk-hep-1 cells. *Cancer Lett* 2001; 174:17-24.
 53. Lin MY, Shen CH, Chiang SY i wsp. *Cortex Moutan* inhibits bladder cancer cell proliferation and expression of angiogenic factors. *Pharmacol Pharm* 2014; 5:846-58.
 54. Dan H, Zhang L, Qin X i wsp. *Moutan cortex* extract exerts protective effects in a rat model of cardiac ischemia/reperfusion. *Can J Physiol Pharmacol* 2016; 94:245-50.
 55. Chen C, Du P, Wang J. Paeoniflorin ameliorates acute myocardial infarction of rats by inhibiting inflammation and inducible nitric oxide synthase signaling pathways. *Mol Med Rep* 2015; 12:3937-43.
 56. Chen T, Guo ZP, Wang L i wsp. Paeoniflorin suppresses vascular damage and the expression of E-selectin and ICAM-1 in a mouse model of cutaneous arthus reaction. *Exp Dermatol* 2013; 22:453-7.
 57. Ye S, Liu X, Mao B i wsp. Paeonol enhances thrombus recanalization by inducing vascular endothelial growth factor 165 *via* ERK1/2 MAPK signaling pathway. *Mol Med Rep* 2016; 13:4853-8.
 58. Ye S, Mao B, Yang L i wsp. Thrombosis recanalization by paeoniflorin through the upregulation of urokinase-type plasminogen activator *via* the MAPK signaling pathway. *Mol Med Rep* 2016; 13:4593-8.
 59. Wang YQ, Dai M, Zhong JC i wsp. Paeonol inhibits oxidized low density lipoprotein-induced monocyte adhesion to vascular endothelial cells by inhibiting the mitogen activated protein kinase pathway. *Biol Pharm Bull* 2012; 35:767-72.
 60. Lau C, Chan C, Chan Y i wsp. Pharmacological investigations of the anti-diabetic effect of *Cortex Moutan* and its active component paeonol. *Phytomed* 2007; 14(11):778-84.

61. Liu J, Wang S, Feng L i wsp. Hypoglycemic and antioxidant activities of paeonol and its beneficial effect on diabetic encephalopathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Med Food* 2013; 16:577-86.
62. Fu J, Li Y, Wang L i wsp. Paeoniflorin prevents diabetic nephropathy in rats. *Comp Med* 2009; 59:557-66.
63. Ha DT, Tuan DT, Thu NB i wsp. Palbinone and triterpenes from *Moutan Cortex* (*Paeonia suffruticosa*, *Paeoniaceae*) stimulate glucose uptake and glycogen synthesis via activation of AMPK in insulin-resistant human HepG2 cells. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19:5556-9.
64. Kim HG, Park G, Piao Y i wsp. Effects of the root bark of *Paeonia suffruticosa* on mitochondria-mediated neuroprotection in an MPTP-induced model of Parkinson's disease. *Food Chem Toxicol* 2014; 65:293-300.
65. Wu JB, Song NN, Wei XB i wsp. Protective effects of paeonol on cultured rat hippocampal neurons against oxygen-glucose deprivation-induced injury. *J Neurol Sci* 2008; 264:50-5.
66. Himaya S, Ryu B, Qian ZJ i wsp. Paeonol from hippocampus kudu bleeler suppressed the neuro-inflammatory responses *in vitro* via NF-κB and MAPK signaling pathways. *Toxicol In Vitro* 2012; 26:878-87.
67. Lin C, Lin HY, Chen JH i wsp. Effects of paeonol on anti-neuroinflammatory responses in microglial cells. *Int J Mol Sci* 2015; 16:8844-60.
68. Guo RB, Wang GF, Zhao AP i wsp. Paeoniflorin protects against ischemia-induced brain damages in rats via inhibiting MAPKs/NF-κB-mediated inflammatory responses. *PLoS ONE* 2012; 7 7(11):e49701.
69. Choi BM, Kim HJ, Oh GS i wsp. 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-β-D-glucose protects rat neuronal cells (neuro-2a) from hydrogen peroxide-mediated cell death via the induction of heme oxygenase-1. *Neurosci Lett* 2002; 328:185-9.
70. Zhong SZ, Ge QH, Qu R i wsp. Paeonol attenuates neurotoxicity and ameliorates cognitive impairment induced by D-galactose in ICR mice. *J Neurol Sci* 2009; 277:58-64.
71. Fujiwara H, Tabuchi M, Yamaguchi T i wsp. A traditional medicinal herb *Paeonia suffruticosa* and its active constituent 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-beta-D-glucopyranose have potent anti-aggregation effects on Alzheimer's amyloid beta proteins *in vitro* and *in vivo*. *J Neurochem* 2009; 109:1648-57.
72. Shon YH, Nam KS. Protective effect of *Moutan Cortex* extract on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *J Ethnopharmacol* 2004; 90:415-9.
73. Hu S, Shen G, Zhao W i wsp. Paeonol, the main active principles of *Paeonia moutan*, ameliorates alcoholic steatohepatitis in mice. *J Ethnopharmacol* 2010; 128:100-6.
74. Wu J, Xue X, Zhang B i wsp. The protective effects of paeonol against epirubicin-induced hepatotoxicity in 4T1-tumor bearing mice via inhibition of the PI3K/Akt/NF-κB pathway. *Chem Biol Interact* 2016; 244:1-8.
75. Chen M, Cao L, Luo Y i wsp. Paeoniflorin protects against concanavalin A – induced hepatitis in mice. *Int Immunopharmacol* 2015; 24:42-9.
76. Zhao Y, Ma X, Wang J i wsp. Paeoniflorin alleviates liver fibrosis by inhibiting HIF-1α through mTOR-dependent pathway. *Fitoter* 2014; 99:318-27.
77. Jiang S, Nakano Y, Yatsuzuka R i wsp. Inhibitory effects of *Moutan Cortex* on immediate allergic reactions. *Biol Pharm Bull* 2007; 30:1707-10.
78. Hong MH, Kim JH, Na SH i wsp. Inhibitory effects of *Paeonia suffruticosa* on allergic reactions by inhibiting the NF-κappaB/I kappaB-alpha signaling pathway and phosphorylation of ERK in an animal model and human mast cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74:1152-6.
79. Zhai T, Sun Y, Li H i wsp. Unique immunomodulatory effect of paeoniflorin on type I and II macrophages activities. *J Pharmacol Sci* 2016; 130:143-50.
80. Zhao Y, Wang BE, Zhang SW i wsp. Isolation of antifungal compound from *Paeonia suffruticosa* and its antifungal mechanism. *Chin J Integr Med* 2015; 21:211-6.
81. Espiritu AG, Doma BT, Wang YF i wsp. Efficacy of methanol extracts of *Mentha haplocalyx* Briq. and *Paeonia suffruticosa* Andr. for potential antibacterial activity. *Sustain Environ Res* 2014; 24:319-24.
82. Ding HY, Chou TH, Lin RJ i wsp. Antioxidant and antimelanogenic behaviors of *Paeonia suffruticosa*. *Plant Foods Hum Nutr* 2011; 66:275-84.
83. Lin D, Wang SH, Song TY i wsp. Safety and efficacy of tyrosinase of *Paeonia suffruticosa* Andrews extracts on human melanoma cells. *J Cosmet Dermatol* 2019. doi: 10.1111/jocd.12902.
84. Cosmetic Ingredients Database (Online). <https://ec.europa.eu>.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów

None

otrzymano/received: 02.07.2019

zaakceptowano/accepted: 30.09.2019

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
e-mail: mfekiert@cyf-kr.edu.pl