

Nove kineske biljne droge (rhizomata et radices) u 9. izdanju Europske farmakopeje

Ivanović, Josip

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:433531>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Josip Ivanović

**Nove kineske biljne droge (rhizomata et radices)
u 9. izdanju Europske farmakopeje**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakognozija I Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakognoziju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Biljane Blažeković, mag. pharm.

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Biljani Blažeković na ukazanom trudu, razumijevanju i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada, kao i na znanju, materijalima i iskustvu koje mi je prenijela pri pisanju istog.

Zahvaljujem se svojim prijateljima, starim i novim, koji su me održali razumnim tijekom ovog studiranja i uvelike mi ga olakšali.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, roditeljima i sestrama, koji su mi bili ogromna podrška i bezuvjetno pružali materijalnu i psihološku pomoć.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	2
3. MATERIJALI I METODE.....	3
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	4
4.1. Coptidis rhizoma (黄连, Huang Lian).....	4
4.1.1. Opis biljne droge.....	5
4.1.2. Opis biljke.....	5
4.1.3. Fitokemijski sastav.....	6
4.1.4. Upotreba u TCM-u.....	7
4.1.5. Farmakološki učinci.....	8
4.1.6. Monografija droge u Ph. Eur. 9.....	11
4.2. Corydalis rhizoma (延胡索, Yan Hu Suo).....	13
4.2.1. Opis biljne droge.....	13
4.2.2. Opis biljke.....	13
4.2.3. Fitokemijski sastav.....	14
4.2.4. Upotreba u TCM-u.....	15
4.2.5. Farmakološki učinci.....	16
4.2.6. Monografija droge u Ph. Eur. 9.....	19
4.3. Dioscoreae nipponicae rhizoma (穿山龙, Chuan Shan Long).....	21
4.3.1. Opis biljne droge.....	21
4.3.2. Opis biljke.....	22
4.3.3. Fitokemijski sastav.....	22
4.3.4. Upotreba u TCM-u.....	23
4.3.5. Farmakološki učinci.....	23
4.3.6. Monografija droge u Ph. Eur. 9.....	26
4.4. Gastrodiae rhizoma (天麻, Tian Ma).....	28
4.4.1. Opis biljne droge.....	28
4.4.2. Opis biljke.....	28
4.4.3. Fitokemijski sastav.....	29

4.4.4.	Upotreba u TCM-u	30
4.4.5.	Farmakološki učinci	31
4.4.6.	Monografija droge u Ph. Eur. 9.....	34
4.5.	Ligustici chuanxiong rhizoma (川芎, Chuan Xiong).....	37
4.5.1.	Opis biljne droge.....	37
4.5.2.	Opis biljke.....	37
4.5.3.	Fitokemijski sastav	38
4.5.4.	Upotreba u TCM-u.....	39
4.5.5.	Farmakološki učinci	39
4.5.6.	Monografija droge u Ph. Eur. 9.....	42
4.6.	Ligustici radix et rhizoma (蒿本, Gao Ben)	44
4.6.1.	Opis biljne droge.....	44
4.6.2.	Opis biljke.....	45
4.6.3.	Fitokemijski sastav	45
4.6.4.	Upotreba u TCM-u.....	46
4.6.5.	Farmakološki učinci	46
4.6.6.	Monografija droge u Ph. Eur. 9.....	47
5.	ZAKLJUČAK	49
6.	LITERATURA.....	50
7.	SAŽETAK / SUMMARY	61
	Temeljna dokumentacijska kartica	62
	Basic documentation card	63

1. UVOD

Tradicionalna kineska medicina (*eng.* Traditional chinese medicine, TCM) podrazumijeva jedinstveni medicinski sustav koji već stoljećima ima vrlo važnu ulogu u zaštiti zdravlja i kontroli bolesti u Kini i drugim azijskim zemljama čineći danas važan segment kineskog zdravstvenog sustava. Zahvaljujući svojim jedinstvenim dijagnostičkim metodama, sustavnim pristupom pacijentu, ogromnom znanju i terapijskim mogućnostima temeljenim na stoljećima stjecanim i zapisivanim iskustvima i spoznajama, TCM u novije vrijeme privlači sve veću pozornost cijelog svijeta.

TCM kao takva se odlikuje jedinstvenim pristupom bolesniku, liječenjem usmjerenim ne samo uklanjanju simptoma, kao što je slušaj s brojnim bolestima današnje zapadnjačke medicine, već se prilagođava svakom pacijentu pojedinačno. Ono čime se TCM razlikuje od moderne medicine u svakom je slučaju holizam, a uz njega i temeljne teorije kineske filozofije koje su integrirane u tradicionalnu medicinu: Teorija pet elemenata, Teorija o Yinu i Yangu, Teorija o „Qi“ energiji te Teorija šest kanala. Ljudsko tijelo predstavljeno je kao mali svemir s nizom povezanih sustava koji u zdravom organizmu rade u ravnoteži. Svako odstupanje od ravnoteže predstavlja bolesno stanje koje se raznim metodama pokušava vratiti u stanje ravnoteže. Drevna kineska vjerovanja i učenja, budističke metode i mnoge povijesne filozofije, kroz vrijeme su u Kini oblikovale način življenja. Uz akupunkturu i fitoterapiju, kao osnovne i najčešće oblike liječenja, u narodu su ostali očuvani običaji meditacije, akupresure, raznih oblika masaže, kao i vježbi za duh i tijelo-kineske borilačke vještine, Tai Chi, Qi Gong, Kung Fu (Zhangfu i sur., 2014).

Fitoterapija predstavlja okosnicu tradicionalne kineske medicine pri čemu je svaka biljna droga, u skladu s TCM načelima, okarakterizirana specifičnim svojstvima kao što su temperatura, okus, način djelovanja i kanalskim tropizmom. Među brojnim drevnim kineskim tekstovima koji govore o svojstvima i mogućnostima primjeni biljaka u liječenju ističu se kompilacije *Shen Nong Ben Cao Jing* (The Divine Farmer's Materia Medica Classic) iz vremena dinastije Han (25-200 g.) i *Bencao Gangmu* (Compendium of Materia Medica), autora Li Shizhen-a iz vremena dinastije Ming (1368-1644 g.), koje se danas smatraju klasicima TCM-a (Xu i Yang, 2009).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Tradicionalna kineska medicina velikim se dijelom temelji na primjeni biljnih, životinjskih i mineralnih droga u prevenciji i liječenju bolesti. Tema ovog rada su šest odabranih ljekovitih biljnih droga koje svoju primjenu u kineskoj medicini bilježe još od davnina. Cilj rada bio je objediniti dosadašnju znanstvenu i stručnu literaturu te pružiti uvid u tradicionalnu primjenu istraživanih droga kao i suvremene spoznaje o njihovim aktivnim tvarima, djelotvornosti i sigurnosti primjene. Odabrane su biljne droge dobivene od podzemnih dijelova kineskih biljaka za koje su nedavno uspostavljene norme kakvoće u vidu monografiju u aktualnom devetom izdanju Europske farmakopeje. Zbog njihove važnosti za razvoj suvremenih fitofarmaceutika, monografije istraživanih biljnih droga prevedene su na hrvatski jezik kako bi se olakšala njihova primjena u svakodnevnoj praksi. Rad je izrađen sa svrhom usvajanja novih znanja u području etnofarmakognozije i pružanja osnova za procjenu znanstvene utemeljenosti primjene pojedinih droga tradicionalne kineske medicine u suvremenoj fitoterapiji.

3. MATERIJALI I METODE

U ovom radu provedeno je teorijsko istraživanje šest biljnih droga se koje dobivaju od podanaka i korijena biljaka rasprostranjenih u azijskom području, a imaju dugu tradiciju primjene u kineskoj medicini:

1. *Coptidis rhizoma* (黄连, Huang Lian)
2. *Corydalis rhizoma* (延胡索, Yan Hu Suo)
3. *Dioscoreae nipponicae rhizoma* (穿山龙, Chuan Shan Long)
4. *Gastrodiae rhizoma* (天麻, Tian Ma)
5. *Ligustici chuanxiong rhizoma* (川芎, Chuan Xiong)
6. *Ligustici radix et rhizoma* (蒿本, Gao Ben)

Rad je nastao pregledom stručne literature te pretraživanjem znanstvenih i drugih internetskih baza podataka (PubMed, Google znalac, ScienceDirect, Scopus, Cochrane Library). Kao ključne riječi u pretraživanju su korišteni latinski nazivi biljnih droga i odgovarajućih biljnih vrsta: *Coptidis rhizoma*, *Corydalis rhizoma*, *Dioscoreae nipponicae rhizoma*, *Gastrodiae rhizoma*, *Ligustici chunaxiong rhizoma*, *Ligustici radix et rhizoma*, *Coptidis chinensis*, *Corydalis yanhusuo*, *Dioscorea nipponica*, *Gastrodia elata*, *Ligusticum sinense*, *Ligusticum jeholense*.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Posljednjih nekoliko desetljeća u Europi i u ostatku zapadnog svijetu porastao je interes za fitoterapiju kao nadopunu suvremenoj zapadnjačkoj medicini. U skladu s tim trendom na zapadnim su tržištima sve dostupnije i sve se više u prevenciji i liječenju bolesti koriste biljne droge s dugom tradicijom primjene u kineskoj medicini. Sukladno tome područje etnofarmakognozije prepoznato je kao neophodan korak u praćenju suvremenih trendova u fitofarmaciji. Na temelju rezultata sustavnog pretraživanja i proučavanja stručne i znanstvene literature, u nastavku ovog diplomskog rada prikazan je pregled biljnih izvora, tradicionalne primjene, rezultata dosadašnjih fitokemijskih istraživanja te pretkliničkih i kliničkih studija za šest odabranih kineskih droga: *Coptidis rhizoma*, *Corydalis rhizoma*, *Dioscoreae nipponicae rhizoma*, *Gastrodiae rhizoma*, *Ligustici chuanxiong rhizoma* i *Ligustici radix et rhizoma*.

4.1. *Coptidis rhizoma* (黄连, Huang Lian)

Coptidis rhizoma (engl. Chinese goldthread rhizome) kineska je ljekovita droga dobivena od biljnih vrsta *Coptis chinensis* Franch., *Coptis deltoidea* C.Y. Cheng & Hsiao i *Coptis teeta* Wall. iz porodice Ranunculaceae (Slika 1).



Slika 1. *Coptidis rhizoma*

(preuzeto s <https://tcmwiki.com/wiki/rhizoma-coptidis>)

4.1.1. Opis biljne droge

Cijeli ili usitnjeni, suhi podanak bez korijena i korijenčića. Izvana je žućkastosivi ili žućkastosmeđi, hrapav, s nepravilnim kvrgavim ispupčenjima. Ponekad prisutni ostaci korjenčića. Na vršnom dijelu susrećemo ostatke smeđih ljuskastih listova i eventualno ostatke stabljike i peteljki. Podanak je tvrd, preloma nepravilna, s crvenkastonarančastom, tamno crvenkastosmeđom ili tamno smeđom korom u poprečnom prerezu; drvo je svijetlo žuto ili narančastožuto, zrakasto raspoređeno, moguća prisutnost pukotina. Srž je često obojana slično kori i ponekad rupičasta. Podanak vrste *Coptis chinensis* dug je 3-6 cm, promjera 0,8 cm (ispod krune), može biti savijen te obično sastavljen od nekoliko podanaka koji zajedno izlaze iz jedne krune. Podanak vrste *C. deltoidea* je obično pojedinačan, blago valjkast i savijen, s glatkim i relativno dugim internodijima, dugačak 4-8 cm i promjera do 1 cm. Podanak vrste *C. teeta* je pojedinačan, uzak i karakterističnog kukastog oblika (EDQM, 2018).

4.1.2. Opis biljke

Coptis chinensis Franch. je višegodišnja zeljasta biljka visoka 20-50 cm (Slika 2). Listovi su prizemni, na dugim peteljkama, plojka je trokutasto ovalnog oblika, dugačka 3-8 cm i široka 2,5-7 cm, razdijeljena na tri nepravilno nazubljena režnja; režnjevi su urezani, vršni listić duži od ostalih. Cvatne stapke 1-2, dužine 12-25 cm, s braktejama koje nalikuju listovima. Biljka cvate u proljeće, cvjetovi su bjelkasto-zeleni i 3-8 cvjetova oblikuje terminalni paštiti cvat. Podanak različitih oblika, uglavnom isprepleten, 5-6 cm dug, smeđe-žute boje s mnogim koljencima i često prisutnim korjenčićima. Unutrašnjost podanka žuto-narančasta; u poprečnom rezu, srž tamnije boje. Izrazito gorkog okusa. Raste ispod drveća u šumovitim predjelima planina, na sjenovitim i vlažnim mjestima Kine (WHO, 1989).



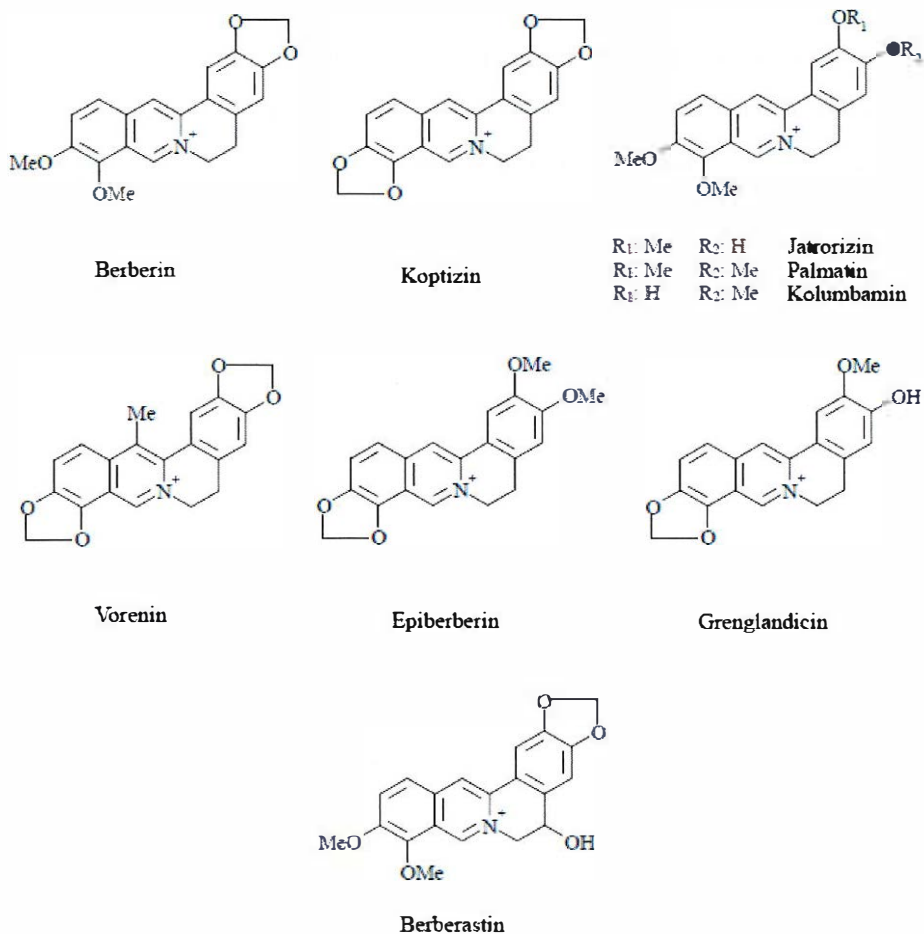
Slika 2. *Coptis chinensis* Franch.

(preuzeto s <http://www.zhanjo.com/sale-8605294-coptis-chinensis-franch-rhizome-of-chinese-goldthread-rhizoma-coptidis-golden-thread-huang-lian.html>)

4.1.3. Fitokemijski sastav

Glavne kemijske sastavnice droge *Coptidis rhizoma* su (Slika 3):

- **alkaloidi:** berberin, koptizin, jatrorizin, palmatin, epiberberin, kolumbamin, vorenin, grenlandicin, berberastin (alkaloidi protoberberinskog tipa) i magnoflorin (aporfinski alkaloid)
- **flavonoidi:** baikalin, vogonozid, baikalein, vagonin
- **tetraciklički triterpeni:** limonin
- **fenolne i druge organske kiseline:** ferulična kiselina i gentizinska kiselina te kininska kiselina (Wagner i sur., 2011)



Slika 3. Bioaktivne sastavnice droge *Coptidis rhizoma*

4.1.4. Upotreba u TCM-u

U tradicionalnoj kineskoj medicini podanak biljne vrste *Coptis chinensis* koristi se kod različitih tegoba probavnog sustava (gastroenteritis, nadutost, proljev, povraćanje, loša probava); vrućice praćene gubitkom svijesti; nemira i nesanice, razdražljivosti, delirija, dezorijentacije; pojave krvarenja (iz nosa, u urinu, u ispljuvku), lokalno kod kod crvenih očiju, karbunkula i apscesa u grlu, čireva na jeziku i u ustima; kod dismenoreje; artritis; gihta; malarije; i bolesti bubrega (Wagner i sur., 2011).

4.1.5. Farmakološki učinci

Pregledom stručne i znanstvene literature nađen je veći broj pretkliničkih studija o biološkim i farmakološkim učincima biljne droge *Coptidis rhizoma*, dok kontrolirane kliničke studije koje bi sa sigurnošću potvrdile djelotvornost i sigurnost primjene u ljudi dosad nisu provedene.

Coptidis rhizoma je biljna droga s izraženim protuupalnim djelovanjem. Glavne sastavnice droge su alkaloidi, pretežito berberin koji pokazuju široki spektar biološke aktivnosti, poput antibakterijskog, protuupalnog, antioksidativnog, protutumorskog, antidijabetičkog, hipolipemijskog i neuroprotektivnog djelovanja.

Protuupalni učinak

In vivo studija pokazala je da berberin značajno smanjuje ekspresiju čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF) α , interleukina IL- 1β , IL-6, IL-17 te vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF) u serumu štakora s artritism izazvanim kolagenom tipa II. Također su inhibirani i ekspresija markera VEGF-a i CD34 i p-ERK, p-p38 te aktivacija p-JNK (Wang i sur., 2014). Berberin bi mogao poboljšati osteoarthritis moduliranjem ekspresije gena i proteina povezanih sa staničnom proliferacijom, diferencijacijom i apoptozom. U zečjim zglobnim hondrocitima berberin je potaknuo reorganizaciju i dediferencijaciju inhibitora PI3-kinaze/Akt, kao i p38 kinaze (Yu i sur., 2016). U osteoartritičnoj hrskavici štakora berberin je pospješio proliferaciju stanica, prijelaze faze G1/S i proliferaciju sinteze nuklearnog antigena u stanici pomoću up-regulacije ekspresije β -katenina, c-Myc i ciklina D1, te smanjenjem regulacije glikogen sintazne kinaze-3 β (GSK-3 β) i matriksne metaloproteinaze-7 (MMP-7) (Zhou i sur., 2016). Berberin bi također mogao spriječiti glukokortikoidima izazvanu osteoporozu inhibiranjem resorpcije kosti i poboljšanjem formiranja kostiju (Xu i sur., 2011).

Antidijabetički učinak

Protuupalno i antioksidativno djelovanje berberina također igra važnu ulogu u liječenju šećerne bolesti. Prvo je otkriven ublažavajući učinak inzulinske rezistencije berberina, a potom je otkriveno da berberin potiče sintezu i izlučivanje inzulina (Chatuphonprasert i sur., 2010; Lo i sur., 2013; Zhou i sur., 2011; Ma i sur., 2010; Li i sur., 2012.). Berberin je pokazao modulacijsko djelovanje na više kinaza i signalne putove, uključujući 5'-adenozin monofosfatno aktiviranu protein kinazu (AMPK), MAPKu, put nuklearnog faktora-2 (Nrf2) i nuklearnog faktora NF- κ B (Chatuphonprasert i sur., 2010; Lo i sur., 2013; Ma i sur., 2010; Li i sur., 2012). U jetri Sprague – Dawley štakora, kojima je dijabetes izazvan visoko masnom

hranom, berberin je izravno inhibirao glukoneogenezu smanjujući ekspresiju glukoneogenih gena, fosfoenolpiruvat karboksikinaze i glukoze-6-fosfataze. Jetrena steatoza, ekspresija sintaze masnih kiselina, aktivnosti Forkhead transkripcijskog faktora O1, protein 1c koji veže regulator za sterol i protein koji se veže na ugljikohidrate također su inhibirani u jetri životinja tretiranih berberinom (Xia i sur., 2011).

Kako bi pružili kliničke dokaze koji podupiru primjenu Dahuang Huanglian Xiexin dekokta, kineskog lijeka sastavljenog od droga Coptidis rhizoma, Rhei rhizoma i Scutellariae radix, Pang i suradnici (2016) proveli su retrospektivnu analizu utjecaja njegove primjene kod 183 pacijenta sa šećernom bolesti tipa 2. Učinci liječenja ocjenjeni su na temelju promjena razine glukoze u krvi natašte (FBG), glukoze u krvi nakon obroka (PBG), glikoziliranog hemoglobina (HbA1c), krvnih lipida i indeksa tjelesne mase (BMI) nakon 1, 2, 3 i 6 mjeseci terapije. Doziranje Coptidis rhizoma sastavnice dekokta prilagođeno je s obzirom na dob, BMI i preterapijske parametre FBG, PBG i HbA1c. Rezultati su pokazali značajno poboljšanje prosječnog HbA1C u 3. i 6. mjesecu nakon liječenja, kao i značajno poboljšanje ostalih praćenih markera (FBG, PBG, serumskih lipida, BMI) stoga se može zaključiti da bi dekokt mogao biti nova terapijska opcija oboljelim od šećerne bolesti tipa 2.

Hipolipemični učinak

Studije su pokazale da berberin smanjuje razinu lipida inhibicijom apsorpcije kolesterola, poticanjem sinteze žučnih kiselina i smanjenjem peroksidacije lipida. Berberin bi mogao značajno spriječiti povećanje tjelesne težine i smanjiti razinu lipida u krvi kod ljudi i štakora (Hu i sur., 2012.). Utvrđeno je da tretiranje berberinom može povisiti LDLR mRNA i ekspresiju proteina, čime se inhibira stanična akumulacija lipida u stanicama Hep G2. Berberin može inhibirati aktivnost AMPK, pospješiti stvaranje smeđeg masnog tkiva i na taj način povećati potrošnju energije u bijelom i smeđem masnom tkivu (Zhang i sur., 2014). Budući da sam berberin pokazuje loša farmakokinetička svojstva, loše se apsorbira i brzo metabolizam, smatra se da su za djelovanje zaslužni njegovi metaboliti (Zhou i sur, 2014).

Protutumorski učinak

Berberine je pokazao protutumorske aktivnosti u različitim staničnim tumorskim linijama inducirajući zaustavljanje staničnog ciklusa i apoptozu te inhibiranjem angiogeneze (Kim i sur., 2010; Lo i sur., 2013; Yip i Ho, 2013; Zhang i sur., 2014).

Kardioprotektivni učinak

Kardiovaskularni zaštitni učinci berberina očitovali su se njegovim povoljnim djelovanjem na reperfuziju ishemijske miokarda (I/R), oštećenje i apoptozu miokardija uslijed ishemijske hipertrofije kardiomiocita (Zhu i Li, 2016; Liu i sur., 2016; Chang i sur., 2012; Huang i sur., 2015; Lv i sur., 2012; Wang i sur., 2013.). Pored toga, tretman berberinom smanjio je I/R induciranu prekomjernu autofagiju inhibicijom ekspresije SIRT1, BNIP3 i Beclin-1 (Zhang i sur., 2014).

Neuroprotektivni učinak

Berberin pokazuje neuroprotektivni učinak regulirajući sintezu i izlučivanje neurotransmitera u središnjem živčanom sustavu. Stoga ima snažan utjecaj na razne neurološke bolesti, uključujući apopleksiju, depresiju i Alzheimerovu bolest (Sun i sur., 2014; Durairajan i sur., 2012; Liu i sur., 2010).

Hepatoprotektivni učinak

Berberin se pokazao korisnim kod bolesnika s bezalkoholnom bolesti masne jetre. U pacijenata tretiranih berberinom zabilježeno je značajno smanjenje udjela masti u jetri, poboljšanje tjelesne težine, indeksa inzulinske rezistencije (HOMA-IR) i profila serumskih lipida (Yan i sur., 2015). Ovakav se učinak može povezati s regulatornim djelovanjem berberina na metabolizam lipida. Obrada L02 jetrene stanične linije berberinom prije izlaganja vodikovom peroksidu rezultirala je povećanjem vijabilnosti stanica i smanjenjem apoptoze kroz aktivaciju sirtuina 1 i inhibiciju proteina povezanih s apoptozom (Zhu i sur., 2013).

Gastroprotektivni učinak

Kod miševa kojima je dijareja izazvana senozidom A, berberin je pojačao apsorpciju Na^+ i vode up-regulacijom ekspresije Na^+ / H^+ kotransportera 3 i akvaporina 4 i tako ublažio ovaj poremećaj (Zhang i sur., 2012).

4.1.6. Monografija droge u Ph. Eur. 9

04/2017:2715

PODANAK KINESKOG KOPTISA

Coptidis rhizoma

DEFINICIJA

Osušeni, cijeli ili usitnjeni podanak, s uklonjenim korijenjem, vrste *Coptis chinensis* Franch., *Coptis deltoidea* C.Y. Cheng & P.K. Hsiao i/ili *Coptis teeta* Wall., sakupljen u jesen.

Sadržaj: najmanje 5,0 posto berberina ($C_{20}H_{18}NO_4^+$; M_r 336,4) (suha droga).

IDENTIFIKACIJA

- A. Makroskopska obilježja
- B. Mikroskopska obilježja
- C. Tankoslojna kromatografija

ISPITIVANJA

Strane tvari (2.8.2): najviše 5 % dijelova korijena i lista i najviše 3 % drugih stranih tvari

Gubitak sušenjem (2.2.32): najviše 10,0 %, određeno na 1,000 g praška droge (355) (2.9.12) sušenjem u sušioniku na 105 °C 2 sata

Ukupni pepeo (2.4.16): najviše 5,0 %

Pepeo netopljiv u klorovodičnoj kiselini (2.8.1): najviše 2,5 %

ODREĐIVANJE SADRŽAJA

Tekućinska kromatografija (2.2.29).

Ispitivana otopina. Uzme se 0,100 g praškasto usitnjene biljne droge (355) (2.9.12) i pomiješa sa 100,0 mL smjese klorovodične kiseline R i metanola R (1:100 V/V). Sonicira se 20 minuta te filtrira 1,5 mL otopine kroz membranski filter (nominalna veličina pora 0,45 µm)

Poredbena otopina (a). Otopi se 10,0 mg berberin klorida CRS u smjesi klorovodične kiseline R i metanola R (1:100 V/V) i razrijedi do 100,0 mL istom smjesom otapala.

Poredbena otopina (b). Otopi se 1,0 mg palmitina R u poredbenoj otopini (a) i razrijedi do 10,0 mL s istom otopinom (a).

Kolona

- veličina: $l=0,25$ m, $\varnothing = 4$ mm ;

- nepokretna faza: modifikirani oktadecilsilil silikagel za kromatografiju R (5 µm).

Mobilna faza:

- pokretna faza A : 0,5 % V/V otopina fosforne kiseline R ;

- pokretna faza B : 0,5 % V/V otopina fosforne kiseline R u acetonitrilu R ;

Vrijeme (min)	Mobilna faza A (postotak V/V)	Mobilna faza B (postotak V/V)
------------------	----------------------------------	----------------------------------

0 – 10	80	20
10 – 20	80 → 79	20 → 21
20 – 35	79 → 65	21 → 35
35 - 40	65	35

Brzina protoka: 0,7 mL/min

Detekcija: spektrofotometar na 344 nm

Injektiranje: 10 µL.

Vrijeme zadržavanja: palmatin = oko 25 min; berberin = oko 28 min

Prikladnost sustava: poredbena otopina (b):

- *razlučivost:* najmanje 1,5 između pikova palmatina i berberina

Izračuna se postotak sadržaja berberina prema izrazu:

$$\frac{A_1 \times m_2 \times p}{A_2 \times m_1}$$

A_1 = površina pika berberina u kromatogramu ispitivane otopine

A_2 = površina pika berberina u kromatogramu poredbene otopine (a)

m_1 = masa biljne droge korištene za pripremu ispitivane otopine, u gramima

m_2 = masa *berberin klorida CRS* korištenog za pripremu poredbene otopine (a), u gramima

p = postotak sadržaja berberina u *berberin kloridu CRS*.

(EDQM, 2018).

4.2. *Corydalis rhizoma* (延胡索, Yan Hu Suo)

Corydalis rhizoma (engl. *Corydalis rhizome*) je kineska ljekovita droga dobivena od biljne vrste *Corydalis yanhusuo* (W.T.Wang) iz porodice Papaveraceae (Slika 4).



Slika 4. *Corydalis rhizoma*

(preuzeto s <https://tcmwiki.com/wiki/rhizoma-corydalis>)

4.2.1. Opis biljne droge

Cijeli gomolj je nejednoliko spljošten, promjera 0,5-1,8 cm, debljine 0,5-1,3 cm. Ponekad dolaze spojena 2-3 gomolja. Usitnjenu drogu čine deblji i tanji, okruglasti ili ovalasti poprečno ili uzdužno izrezani komadi ili nepravilni dijelovi. Komadići su promjera 0,5-1,9 cm, debeli 0,1-0,5 cm. Ponekad komadići sadrže 2-3 spojena gomolja. Droga je izvana žuta ili žućkastosmeđa, izborana grubim ili finim borama. Kora vidljiva ispod površine je crnkastozelena ili smeđkastožuta. Tekstura je tvrda i lomljiva. Površina prelome je rožnata i blago sjajna, djelomično providna, ponekad s pukotinama; žute je, žućkastosmeđe, crvenkastosmeđe ili crnosmeđe boje. Ukoliko je prisutna, srž je obojana svjetlije u odnosu na okolno tkivo, a ukoliko je nema zamjenjuje ju središnja šupljina (EDQM, 2018).

4.2.2. Opis biljke

Corydalis yanhusuo (W.T.Wang) je višegodišnja zeljasta biljka visine 9-20 cm (Slika 5). Stabljika tvori gomolj koji se sastoji od malih, tvrdih, smeđkastožutih, spljoštenih okruglih

komadića. Listovi su dlanasto usječeni (2-3), trostruko razdijeljeni, klinasto-dugoljasta oblika i s više ili manje izraženim režnjevima. Biljka cvjeta u travnju purpurnocrvenim cvjetovima koji oblikuju grozdasti cvat. Plod, dugoljasti tobolac, javlja se u lipnju i srpnju. Biljka se uzgaja u pješčanim područjima Kine (WHO, 1989).



Slika 5. *Corydalis yanhusuo* W.T.Wang.

(preuzeto s <https://steemit.com/nature/@aek081969/corydale-yanhusuo-a-chinese-plant>)

4.2.3. Fitokemijski sastav

Glavne kemijske sastavnice droge *Corydalis rhizoma* su (Slika 6):

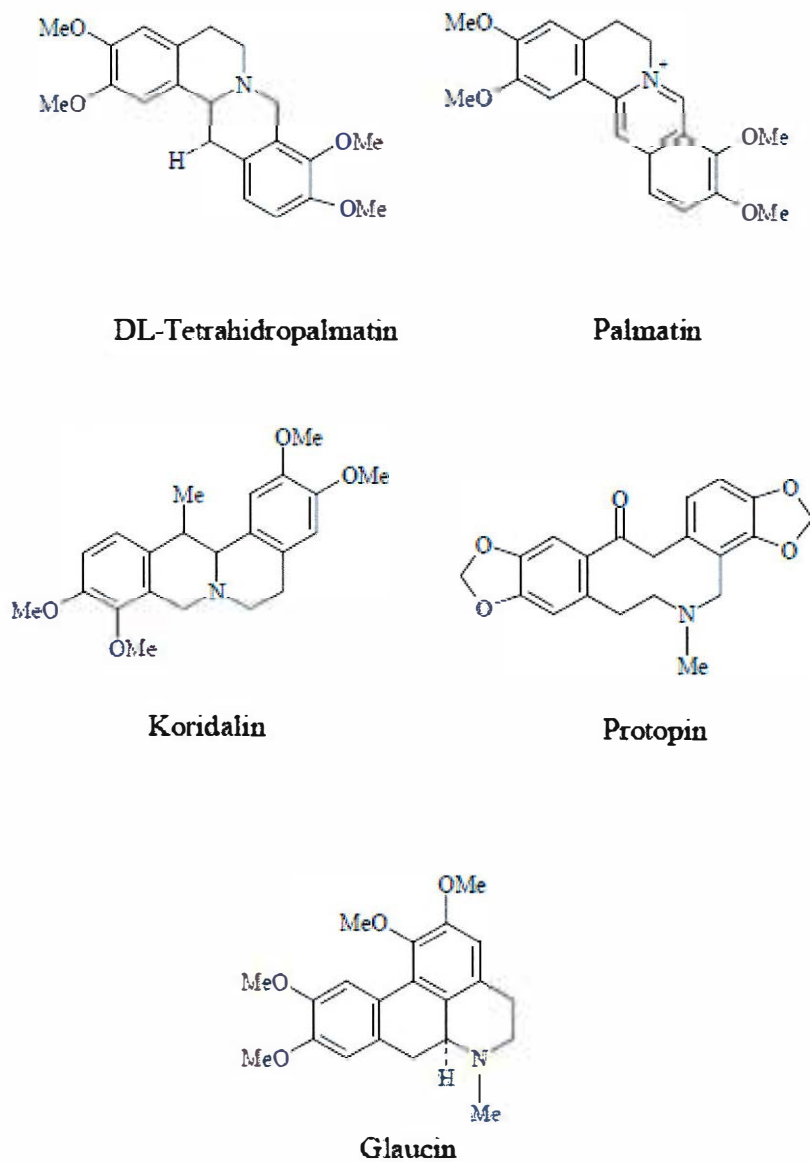
- **alkaloidi:**

- *izokinolinski tip* - tetrahydroberberin, protopin, dehidrokavidin; tetrahidroskulerin; kazeanidin; klarkeanidin; glaucin
- *benzofenantridinski tip* - sangvidimerin, sangvinarin, spalidamin
- *tetrahidroprotoberberin N-oksidi tip* - (-)-cis-coridalmin N-oksidi; (-)-trans-izokoripalmin N-oksidi; (-)-trans-coridalmin N-oksidi
- *protoberberinski tip* - palmatin, koptizin, dehidroapokavidin, dehidrokoridalin, izoapokavidin, koridalin, tetrahidropalmatin, skulerin, izokoripalmin

- **flavonoidi:**

- *flavonol-O-glikozidi*: glikozidni derivati kemferola i kvercetina (3-arabinopiranosil–glukopiranosidi- i 7-glukopiranozidi- kemferola i kvercetina; kemferol 3,7-diglukozid, kvercetin 3-glukozid, kvercetin 7-

glukozid, kvercetin 3,7-diglukozid, kvercetin 3-rutinozid, kvercetin 3-rutinozil-7-glukozid (Wagner i sur., 2011).



Slika 6. Bioaktivne sastavnice droge *Corydalis rhizoma*

4.2.4. Upotreba u TCM-u

U tradicionalnoj kineskoj medicini biljna droga *Corydalis rhizoma* se koristi kako bi potakla kretanje krvi, umanjila bol te potakla i regulirala protok vitalne energije. Primjena je indicirana kod bolova u prsima, bolova u abdomenu, epigastrične boli, kod trauma i pratećih

bolova u donjem dijelu abdomena, kod glavobolje, amenoreje i dismenoreje (Hempen i Fischer, 2019).

4.2.5. Farmakološki učinci

Pregledom stručne i znanstvene literature nađen je ograničen broj pretkliničkih studija o učincima biljne droge *Corydalis rhizoma*, dok kontrolirane kliničke studije koje bi sa sigurnošću potvrdile djelotvornost i sigurnost primjene u ljudi dosad nisu provedene.

Analgetski učinak

Antinociceptivna svojstva ekstrakta droge *Corydalis rhizoma* prvo su testirana u pokusu repnom refleksa koji bilježi reakcije na akutni toplinski podražaj. Rezultati pokazuju da je ekstrakt značajno povećao latenciju trzaja repa na način ovisan o dozi, minimalno 3 sata. Treba napomenuti da su dvije aktivne komponente; tetrahidropalmitin (THP) i dehidrokoriulbin (DHCB) pokazale antinociceptivne učinke s minimalnom dozom od 10 mg/kg (Zhang i sur., 2016). Ekstrakt je kvantificiran na dvije aktivne komponente te utvrđeno da 500 mg ekstrakta sadrži otprilike 1 mg l-THP i 1 mg DHCB. Pokazalo se da ekstrakt u 500 mg/kg pokazuje značajan antinociceptivni, dok mješavina l-THP i DHCB u 1 mg/kg nije imala efekta, što ukazuje da su druge komponente u ekstraktu potrebne za punu antinociceptivnu aktivnost. Većina analgetika posjeduje sedativna svojstva, a snažna sedacija može maskirati procjenu boli. Ekstrakt je testiran na potencijalna sedativna svojstva korištenjem testova lokomotorne aktivnosti. Rezultati pokazuju da u dozi do 200 mg/kg nije značajno smanjena lokomotorna aktivnost (Wang i sur., 2016).

Provedena je klinička studija za procjenu učinkovitosti i sigurnosti biljne droge *Corydalis Rhizome* u pacijenata s osteoartritisom koljena (OA). Ukupno 79 pacijenata s osteoartritisom koljena odabrano je iz ambulantnih i bolničkih odjela te nasumično podijeljeno u ispitnu (41) i kontrolnu skupinu (38). Ispitnoj skupini primjenjivano je 1,8 g biljne droge, a kontrolnoj diklofenak natrij u dozi od 75mg. Nakon 12 tjedana liječenja, ukupna stopa djelotvornosti na temelju procjene bolesnika/ liječnika pokazala se gotovo jednakom, 60-70 %, za eksperimentalne i kontrolne skupine. Međutim uspoređujući prijavljene nuspojave od strane pacijenata uočen je znatno manji broj u eksperimentalnoj grupi-24 % prema 47 % u kontrolnoj (Zuo i sur., 2015).

Alergijski rinitis i bronhalna astma

Provedena je klinička studija u sklopu procjene djelovanja tradicionalnih kineskih biljaka, od kojih je glavna sastavnica biljna droga *Corydalis rhizoma*, na pacijente s alergijskim rinitisom. 160 bolesnika randomizirano je u 4 jednake skupine. Skupinama 1, 2 i 3 primjenjivana je formulacija praškastih biljnih droga u različitim medijima (đumbirov sok-1, pasta od meda-2 i 3), dok je 4. skupina bila placebo grupa s pseudo biljnom pastom pripremljena s destiliranom vodom. Terapija je primjenjivana na 8 akupunkturnih točaka tijekom 2 sata (skupine 1 i 2) odnosno 6 sati (skupina 3 i placebo skupina), jednom tjedno kroz 5 tjedana. Praćen je rezultat ukupnih nazalnih simptoma (TNSS), upitnik kvalitete života vezan za rinokonjunktivitis (RQLQ) te broj serumskih eozinofila (EOS) prije i poslije liječenja. Tretman je rezultirao smanjenjem TNSSa, RQLQa i EOS parametara u sve tri skupine u usporedbi s početnim vrijednostima, a najbolje poboljšanje uočeno je u skupini br. 3. Zaključeno je da akutna primjena ublažava simptome i poboljšava kvalitetu života u bolesnika s umjerenim i teškim upornim alergijskim rinitisom (Hu i sur., 2017).

Slična studija provedena je na 80 pacijenata s bronhalnom astmom koji su podijeljeni u 2 skupine: eksperimentalnoj i placebo. Terapija je primjenjivana u obliku biljne paste u sklopu liječenja akupunkturu. Rezultati su uspoređeni na temelju alergijske povijesti, količine tretmana i frekvencije napadaja astme te je zaključeno da droga *Corydalis rhizoma* ima oznake u liječenju atopijske trijade: alergijskog rinitisa, astme i topičkog dermatitisa (Shi i sur., 2017).

Protutumorski učinak

Studije su pokazale da su neke od glavnih bioaktivnih sastavnica, koje su odgovorne za protutumorsko djelovanje biljne droge *Corydalis rhizoma*: dehidrokoridalin, koridalin, berberin i palmitin. Ispitana je djelotvornost ekstrakta biljne droge na stanicama tumora dojke stanične linije MDA-MB-231. 48h nakon primjene ekstrakta primijećen je značajan inhibitorni učinak na rast i proliferaciju stanične linije. S obzirom da je pokus izveden u nekoliko uzoraka, gdje je varijabilna komponenta bila doza primijenjenog ekstrakta, softverskim programom utvrđen je IC₅₀ (polovična maksimalna inhibitorna koncentracija), koja za ekstrakt CY iznosi 224 µg/mL. Daljnjim pokusima pokušalo se utvrditi sinergističko djelovanje *Corydalis yanhusuo* s biljnom drogom *Curcumae rhizoma*. Rezultati su pokazali pojačano djelovanje na staničnu apoptozu i fosforilaciju ERK 1/2 i Rb. ERK1/2 igra ključnu ulogu u regulaciji staničnog rasta i razvoja (Gao i sur., 2009).

Učinkovitosti i sigurnosti primjene biljne droge *Corydalis rhizoma* u kombinaciji s metotreksatom klinički je ispitana u oboljelih od reumatoidnog artritisa (RA). 76 bolesnika bilo je nasumično raspoređeno u 2 skupine- 37 njih u tretiranoj skupini primalo je kombiniranu terapiju, a 39 samo metotreksat, svi su liječeni 12 tjedana. Učinkovitost liječenja ocijenjena je prihvaćanjem standarda američkog koledža za reumatologiju (ACR), uzimajući u obzir indeks oteknuća, indeks mekloće i snagu zgloba, jutarnju ukočenost, bol u mirovanju, razinu taloženja eritrocita (ESR) te C -reaktivni protein. Stopa poboljšanja u svim vremenskim točkama promatranja povećana je u liječenoj skupini, s tim da je stopa poboljšanja u 12. tjednu viša od one u kontrolnoj skupini. Nakon liječenja 4, 8 i 12 tjedana, stopa odgovora ACR20 dosegla je znatno niže vrijednosti u bolesnika liječene skupine. Učestalost nuspojava bila je značajno manja u tretiranoj skupini nego u kontrolnoj skupini, posebno u pogledu oštećenja jetre. Zaključeno je da biljna droga nalazi primjenu u kombinaciji s metotreksatom u terapiji reumatoidnog artritisa (Zuo i sur., 2009).

Kardioprotektivni učinak

Provedeno je istraživanje djelovanja ekstrakta biljne droge *Corydalis yanhusuo* na ishemijsko/reperfuzijsko oštećenje srca nakon infarkta miokarda na štakorima. Lijeva silazeća koronarna arterija začepljena je 30 minuta te je idućih 6 sati uspostavljen normalan protok krvi. Korišten ekstrakt biljne droge kvantificiran na 100 mg/kg koridalina. Mjereni su veličina zahvaćenog infarktne područja i srčani parametri. Utvrđena je apoptoza tkiva te anti-apoptotički Bcl-2 i pro-apoptotički Bax proteini vizualizirani Western blot analizom. Za razliku od kontrolne grupe, grupa tretirana biljnim ekstraktom rezultirala je značajnom redukcijom infarktne zahvaćenog područja i poboljšanjem srčane funkcije s obzirom na veću dozu primijenjenog ekstrakta. Apoptozne stanice ishemičnog tkiva miokarda znatno su smanjene u grupi primijenjenog ekstrakta te je uočena veća ekspresija anti-apoptoznog Bcl-2 proteina. Ovi rezultati upućuju na kardioprotektivno djelovanje *Corydalis yanhusuo* (Ling i sur., 2006).

4.2.6. Monografija droge u Ph. Eur. 9

04/2019:2976

PODANAK KINESKE ŠUPALJKE

Corydalis rhizoma

DEFINICIJA

Čijeli ili usitnjeni gomolj vrste *Corydalis yanhusuo* (Y.H.Chou & Chun C.Hsu) W.T.Wang ex Z.Y.Su & C.Y.Wu, s uklonjenim korijenjem, obrađen kipućom vodom sve dok bijela jezgra više nije vidljiva i zatim osušen.

Sadržaj: najmanje 0,20 posto zbroja tetrahidropalmitina i koridalina, izraženo kao tetrahidropalmitin ($C_{21}H_{25}NO_4$; M_r 355,4) (suha droga).

IDENTIFIKACIJA

- A. Makroskopska obilježja
- B. Mikroskopska obilježja
- C. Tankoslojna kromatografija visoke djelotvornosti (HPLC)

ISPITIVANJA

Gubitak sušenjem (2.2.32): najviše 12,0 %, određeno na 1,000 g praška droge (355) (2.9.12) sušenjem u sušioniku na 105 °C 5 sati.

Ukupni pepeo (2.4.16): najviše 3,0 %

Pepeo netopljiv u klorovodičnoj kiselini (2.8.1): najviše 0,5 %

Aflatoksini (2.8.18): najviše 2 µg/kg (aflatoksin B₁) i najviše 4 µg/kg (zbroj aflatoksina B₁, B₂, G₁ i G₂)

ODREĐIVANJE SADRŽAJA

Tekućinska kromatografija (2.2.29).

Ispitivana otopina. U 1,00 g praškasto usitnjene biljne droge (355) (2.9.12) doda se 25,0 mL *etanol* (50% V/V) R. Sadržaj se izvaže i sonicira 30 minuta. Smjesa se ohladi, izvaže, gubitak otapala nadomjesti *etanolom* (50% V/V) R te se potom dobro promućka. Filtrira se kroz membranski filter (nominalna veličina pora 0,45 µm).

Poredbena otopina (a). Otopi se 5,0 mg *tetrahidropalmitina CRS* u *etanolu* (50% V/V) R i razrijedi do 25,0 mL istim otapalom. Sonicirati 1 sat. 2,0 mL smjese razrijedi se do 10,0 mL s *etanolom* (50% V/V) R.

Poredbena otopina (b). 0,10 g suhog *ekstraksta droge corydalis rhizoma HRS* pomiješa se s 5,0 mL *etanol* (50% V/V) R, izvaže i sonicira 10 minuta. Nakon hlađenja ponovno se izvaže, gubitak otapala nadomjesti *etanolom* (50% V/V) R te se smjesa dobro izmućka. Centrifugira se i filtrira kroz membranski filter (nominalna veličina pora 0,45 µm).

Kolona

- *veličina*: l=0,25 m, Ø = 4,6 mm ;

- *nepokretna faza*: modificirani oktadecilsilil silikagel za kromatografiju R (5 µm).

Pokretna faza:

- *pokretna faza A:* pomiješa se 0,05 volumena *bezvodne octene kiseline R* i 99,95 volumena *vode za kromatografiju R* te se dodatkom *trietilamina R* pH otopine namjesti na 6

- *pokretna faza B:* *acetonitril R* ;

Vrijeme (min)	Mobilna faza A (postotak V/V)	Mobilna faza B (postotak V/V)
0 – 3	60	40
3 – 31	60 → 38	40 → 62
31 – 32	38 → 5	62 → 95
32 - 37	5	95

Brzina protoka: 1,0 mL/min

Detekcija: spektrofotometar na 282 nm

Injektiranje: 20 µL.

Identifikacija pikova: koristi se priloženi kromatogram *suhog ekstrakta droge corydalis rhizoma HRS* i dobiveni kromatogram poredbene otopine (b) za identifikaciju pikova koridalina i pika 2; kromatogram dobiven za poredbenu otopinu (a) koristi se za identifikaciju pika tetrahidropalmatina

Relativno vrijeme zadržavanja u odnosu na tetrahidropalmatin (vrijeme zadržavanja = 16,4 min): pik 2 (nepoznato) = oko 1,54; koridalin = oko 1,65.

Prikladnost sustava: poredbena otopina (b):

- *razlučivost:* najmanje 2,0 između pika 2 (nepoznato) i koridalina

Izračuna se postotak sadržaja berberina prema izrazu:

$$\frac{A_1 \times m_2 \times p}{A_2 \times m_1 \times 5}$$

A_1 = zbroj površina ispod pikova tetrahidropalmatina i koridalina u kromatogramu poredbene otopine

A_2 = površina ispod pika tetrahidropalmatina na kromatogramu poredbene otopine (a)

m_1 = masa ispitivane biljne droge koja se koristi za pripremu ispitivane otopine, u gramima

m_2 = masa *tetrahidropalmatina CRS* korištena za pripremu referentne otopine (a), u gramima

p = postotak sadržaja tetrahidropalmatina u tetrahidropalmatinu *CRS*.

(EDQM, 2018).

4.3. *Dioscoreae nipponicae* rhizoma (穿山龙, Chuan Shan Long)

Dioscoreae nipponicae rhizoma (engl. *Dioscorea nipponica* rhizome) je kineska ljekovita droga dobivena od biljne vrste *Dioscorea nipponica* Makino iz porodice Dioscoreaceae (Slika 7).



Slika 7. *Dioscoreae nipponicae* rhizoma

(preuzeto s <https://tcmwiki.com/wiki/rhizoma-dioscoreae>)

4.3.1. Opis biljne droge

Cjeloviti podanak je valjkastog oblika, blago zakrivljen, dugačak do 15-20 cm i promjera 1-1,5 cm. Vanjska površina mu je žućkastobijela ili smeđkastožuta, nepravilno uzdužno izbrazdana, sa bodljikavim ostacima korijena i izbočenim ožiljcima stabljike. Usitnjenu drogu čine komadići podanka, izrezani poprečno ukoso ili uzdužno, okrugli, ovalni ili izduženi, cijeli ili izlomljeni, debeli do 0,7 cm. Vanjska površina im je svijetlosmeđa ili žućkastosmeđa, nepravilno uzdužno izbrazdana; mogu biti prisutni bodljikavi ostaci korijena i izbočeni ožiljci stabljike. Poprečni presjek je žućkastobijeli, lako se može utisnuti noktom zbog obilja škroba. Vidljive su brojne svijetložućkastosmeđe rupice koje odgovaraju žilnim snopovima (EDQM, 2018).

4.3.2. Opis biljke

Dioscorea nipponica Makino je višegodišnja zeljasta penjačica (Slika 8) s valjkastim, polegnutim i jako razgranatim podankom debljim više od 1,5 cm. Stabljika se vija ulijevo, suhozeleno ili crvenkastosmeđa, dugačka do 5 m. Listovi su jednostavni, naizmjenični, na peteljka dugim 10-20 cm; plojke su sjajne, suhožučkastozelene, široko srcaste do dlanasto razdijeljene sa 3-7 nepravilnih režnjeva, vrlo raznolikih oblika, dugačke 7-15 cm i široke 4-13 cm. Muški cvjetovi su sjedeći i oblikuju cimatozni cvat. Plod je svijetlosmeđi tobolac, s purpurnim mrljama, elipsoidnog do obrnuto lancetasta oblika, dugačak 1,5-2 cm. Raste u mješovitim šumama umjerenog pojasa na područjima Kine, Japana, Koreje i Rusije (www.efloras.org).



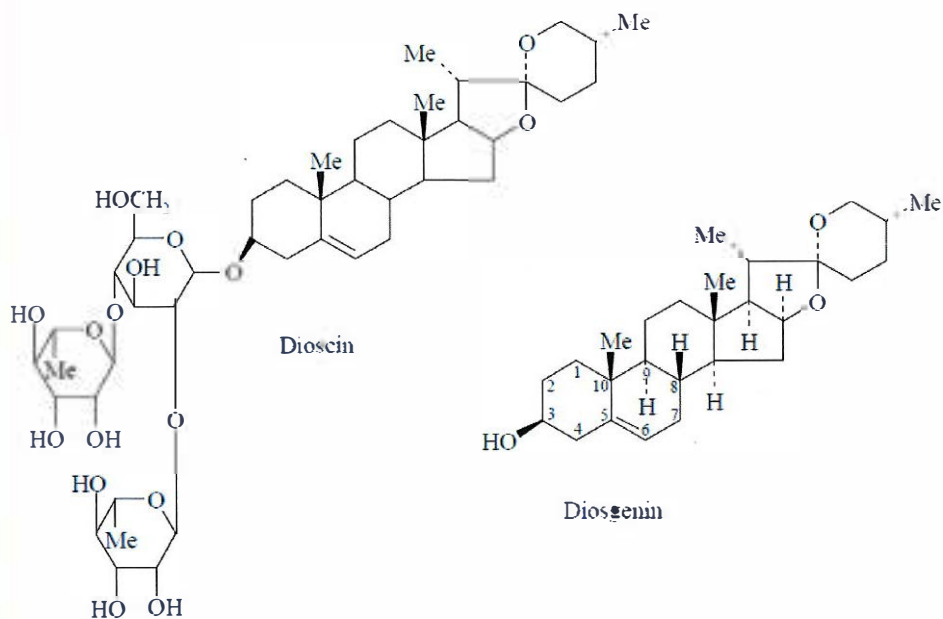
Slika 8. *Dioscorea nipponica* Makino.

(preuzeto s <http://www.plantarium.ru/page/image/id/415999.html>)

4.3.3. Fitokemijski sastav

Glavne kemijske sastavnice droge *Dioscoreae nipponicae* rhizoma su (Slika 9):

- **steroidni saponini i sapogenini:** dioscin i diosgenin
- **organska kiselina:** piscidična kiselina (p-hidroksi benzil tartarna kiselina) (Wagner i sur., 2011)



Slika 9. Bioaktivne sastavnice droge *Dioscoreae nipponicae* rhizoma

4.3.4. Upotreba u TCM-u

U narodnoj medicini biljna droga *Dioscoreae nipponicae* rhizoma koristi se najčešće kod reumatskih bolesti, bolova i ukočenosti donjeg dijela leđa i nogu, ozljeda uslijed pada, kroničnog bronhitisa, kašlja i astme (Wagner i sur., 2011).

4.3.5. Farmakološki učinci

Pregledom stručne i znanstvene literature nađen je ograničen broj pretkliničkih studija o farmakološkim učincima biljne droge *Dioscoreae nipponicae* rhizoma, dok kontrolirane kliničke studije koje bi sa sigurnošću potvrdile djelotvornost i sigurnost primjene u ljudi dosad nisu provedene. Većina istraživanja bavila se protuupalnim učinkom biljne droge kao i njenim blagotvornim djelovanjem na probavni sustav.

Protuupalno djelovanje

Dioscoreae nipponicae rhizoma široko je korištena tradicionalna kineska biljka koja se koristi za ublažavanje simptoma artritisa. Upalni mehanizmi imaju važnu ulogu u pojavi, tijeku i prognozi uričnog artritisa. Lu i suradnici (2014) istraživali su utjecaj pročišćenog etanolnog ekstrakta droge na karakteristične eksprimirane proteine sinovija i sinovijalnih stanica

animalnom modelu Studije su utvrdile u štakora s artritism. Štakorski model induciran je kristalima mononatrijeviog urata. Uzorci tkiva ispitivani su imunohistokemijskom metodom. Učinci ekstrakta biljne droge na faktor 1 stromalnih stanica (SDF-1), CXCR 4 i p38 mitogen-aktiviranu protein kinazu (MAPK) ispitivani su na induciranom animalnom modelu. Razine SDF-1 i mitogen-aktivirane kinaze kinaze (MKK) izmjerene su Western Blot-om u fibroblastima-sličnim sinoviocitima tretiranim interleukinom-1 β . Primijećeno je značajno povećanje razine SDF-1, CXCR 4 i p38 MAPK. Povišene razine SDF-1 i MKK uočene su i u sinoviocitima. Liječenjem ekstraktom *Dioscoreae nipponicae* rhizoma štetni učinci na štakorima inducirani kristalima mononatrijevog urata vraćeni su na gotovo normalne razine.

Gastrodiae n. rhizoma može imati neke terapijske učinke na gihtozni artritis, a dioscin, glavni bioaktivni metabolit droge, najvjerojatnije je glavni nositelj djelovanja (Lu i sur., 2014).

Drugo istraživanje također se bavilo antiinflamatornim djelovanjem *Dioscoreae nipponicae* rhizoma. Proučavan je učinak ukupnih saponina droge na upalne citokine štakora s artritism induciranog kolagenom (CIA=collagen-induced arthritis). Model je uspostavljen 14. dan nakon prve imunizacije kolagenom; štakori su podijeljeni u 5 skupina: CIA modelna skupina, tri grupe od tri doze ekstrakta biljne droge (100, 50, 25 mg/kg u danu) i *Tripterygium* grupa kojoj je davan ekstrakt *Tripterygium willfordii* (12 mg/kg u danu). Terapija je primjenjivana 21 dan. Mjereni su artritiski indeks, volumen i debljina artritiskih zadebljanja stražnjih nogu; razine TNF- α , IL-1 β i IL-6 u serumu otkrivene su ELISA testom; patološke promjene artralnog sinovijalnog tkiva mikroskopskim metodama. Rezultati su pokazali smanjen artritiski indeks, volumen i debljinu zadebljanja stražnjih nogu u liječenim skupinama; broj upalnih stanica se smanjio, uništavanje zglobne hrskavice se usporilo; razina TNF- α , IL-1 β i IL-6 u serumu su značajno smanjeni.

Stoga se može zaključiti da ekstrakt saponina biljne droge očito može smanjiti razinu TNF- α , IL-1 β i IL-6 u serumu te zaštititi sinovijalno tkivo. Rezultati sugeriraju da droga može biti od velike koristi za liječenje reumatoidnog artritisa (Liang i sur., 2013).

Antihiperlipemički učinak

Promjena parametra zgrušavanja krvi jedan je od glavnih fenomena povezanih s hiperlipidemijom. Studije su istražile biološku aktivnost protodioscina na štakore podvrgnute dijete s visokim udjelom masnoće kroz 4 tjedna. U međuvremenu je provedena intraperitonealna injekcija protodioscina od 2. do 4. tjedna. Izmjereno je vrijeme zgrušavanja

krvi, u usporedbi s intervalom krvarenja do zgrušavanja na odsječenom repu štakora. U usporedbi s normalnim štakorima koji imaju dijetu bez masnih naslaga i kontrolnim štakorima koji imaju dijetu s visokim udjelom masti, vrijeme krvarenja dramatično je smanjeno grupe štakora na dijeti s visokim udjelom masnoća. Štakorima je intraperitonealno injektiran protodioscin, zgrušavanje krvi je poboljšano uz produženje vremena krvarenja. Lovastatin, klinički lijek protiv hiperlipidemije izoliran iz *Aspergillus terreus*, poslužio je kao pozitivna kontrola u ovom testu. Uz smanjenje vremena krvarenja u hiperlipidemiji, smanjenje vremena zgrušavanja krvi još je jedan pokazatelj mjerenja. Uzorci krvi kod eksperimentalnih štakora prikupljeni su, a određeno je vrijeme zgrušavanja krvi. Prema očekivanjima studije, vrijeme koagulacije krvi kod štakora s dijetom s visokim udjelom masti smanjio se za 50% u obje metode ispitivanja u usporedbi s onim kod normalnih štakora. Injekcija protodioscina (0,5 mg/kg) povećala je vrijeme koagulacije za 50% u usporedbi s kontrolnom grupom: ovo povećanje bilo je slično slučaju kod štakora kojima je ubrizgan lovastatin. Ovi rezultati stoga ukazuju da protodioscin može smanjiti vrijeme zgrušavanja krvi uslijed niske viskoznosti izazvane dijetom s visokim udjelom masti.

Osim kolesterola i triglicerida u krvi, lipoproteini bi također mogli igrati bitnu ulogu u metabolizmu lipida jer je njihova funkcija transport lipida i kolesterola u krvi. Ispitano je djelovanje protodioscina na štakore hranjene dijetom s visokim udjelom masti, kojima se razina HDL-a i LDL-a u krvi povećala se za dva do četiri puta, u usporedbi s onima štakora koji su imali normalnu prehranu. Nakon primjene protodioscina, sadržaj LDL u krvi gotovo se vratio na prvobitnu razinu, dok je razina HDL lagano smanjena. Taj je regulatorni učinak čak i bolji od kontrolne grupe injektirane lovastatinom. Proučavan je omjer HDL/LDL vrijednosti kod ispitivanih štakora. U slučaju normalnih štakora, omjer je bio 4,0, dok je kod kontrolnih štakora koji imaju dijetu s visokim udjelom masti bio 2,0, što ukazuje na rizik da obole od hiperlipidemije. Nakon injekcije protodioscina, omjer HDL/LDL u krvi bio je veći od 4,0. Zanimljivo je da, iako se relativna količina pojedinačnog HDL-a i LDL-a inducirana dijetom s visokim udjelom masti može smanjiti pozitivnim kontrolnim lovastatinom, omjer HD /LDL nije se značajno promijenio, tj. Ostao je 2,0. Suprotno tome, protodioscin je imao obećavajući učinak u snižavanju razine oba lipoproteina u krvi, posebno LDL, što rezultira visokim omjerom HDL / LDL (Wang i sur., 2010).

4.3.6. Monografija droge u Pb. Eur. 9

04/2017:2890,
ispravljeno 9,5

PODANAK JAPANSKOG JAMA

Dioscoridae nipponicae rhizoma

DEFINICIJA

Osušeni, cijeli ili usitnjeni ostrugani podanak, s uklonjenim korijenjem, vrste *Dioscorea nipponica* Makino.

Sadržaj: najmanje 1,0 posto diosgenina ($C_{27}H_{42}O_3$; M_r 414,6) (suha droga).

IDENTIFIKACIJA

- A. Makroskopska obilježja
- B. Mikroskopska obilježja
- C. Tankoslojna kromatografija

ISPITIVANJA

Gubitak sušenjem (2.2.32): najviše 12,0 %, određeno na 1,000 g praškasto usitnjene droge (355) (2.9.12) sušenjem u sušioniku na 105 °C 2 sata

Ukupni pepeo (2.4.16): najviše 5,0 %

Pepeo netopljiv u klorovodičnoj kiselini (2.8.1): najviše 1,0 %

ODREĐIVANJE SADRŽAJA

Tekućinska kromatografija (2.2.29).

Ispitivana otopina. 2,000 g praškasto usitnjene biljne droge (355) (2.9.12.) se u tikvici s okruglim dnom pomiješa s 40 mL 15% V/V otopine *sumporne kiseline R*. Smjesa se grije na vodenoj kupelji uz povratno hladilo 3 sata. Nakon hlađenja se filtrira. Ostatak se ispire *vodom R* dok filtrat ne postane neutralan te potom sonicira sa 80 mL *metanola R* 30 min i filtrira. Ostatak se ispere s 20 mL *metanola R*. Filtrat i ispirak se sjedine i razrijede s *metanolom R* do 100,0 mL.

Poredbena otopina (a). Otopi se 5,0 mg *diosgenin CRS* u *metanolu R* i razrijedi do 25,0 mL istim otapalom.

Poredbena otopina (b). Otopi se 2,0 mg *(25R)-spirost-5-en-3-on CRS* u poredbenoj otopini (a) i razrijedi do 10,0 mL s istom otopinom (a).

Kolona

- *veličina:* $l = 0,15$ m, $\varnothing = 4,6$ mm ;

- *nepokretna faza:* modifikirani oktadecilsilil silikagel za kromatografiju R (5 μ m).

Pokretna faza: voda za kromatografiju R, acetonitril za kromatografiju R (15:85 V/V)

Brzina protoka: 1,5 mL/min

Detekcija: spektrofotometar na 205 nm

Injektiranje: 5 μ L.

Vrijeme izvođenja: 20 min

Vrijeme zadržavanja: diosgenin = oko 8 min; (25R)-spirost-5-en-3-on = oko 10 min

Prikladnost sustava: poredbena otopina (b):

- razlučivost: najmanje 1,9 između pikova diosgenina i (25R)-spirost-5-en-3-on

Izračuna se postotak sadržaja diosgenina prema izrazu:

$$\frac{A_1 \times m_2 \times 4 \times p}{A_2 \times m_1}$$

A_1 = površina pika diosgenina u kromatogramu ispitivane otopine

A_2 = površina pika diosgenina u kromatogramu poredbene otopine (a)

m_1 = masa biljne droge korištene za pripremu ispitivane otopine, u gramima

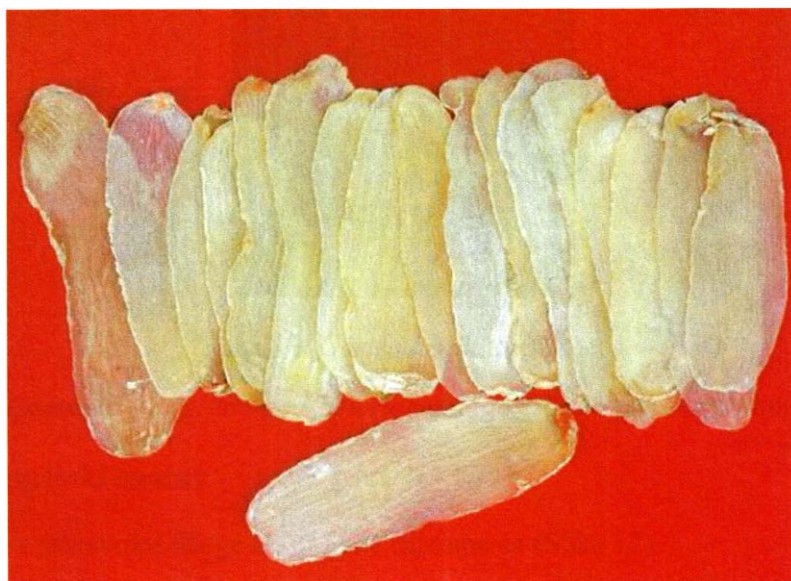
m_2 = masa *diosgenina CRS* korištene za pripremu referentne otopine (a), u gramima

p = postotak sadržaja diosgenina u *diosgenin CRS*.

(EDQM, 2018).

4.4. Gastrodiae rhizoma (天麻, Tian Ma)

Gastrodiae rhizoma (engl. Gastrodia rhizome) je kineska ljekovita droga dobivena od biljne vrste *Gastrodia elata* Blume iz porodice Orchidaceae (Slika 10).



Slika 10. Gastrodiae rhizoma

(preuzeto s <https://tcmwiki.com/wiki/rhizoma-gastrodiae>)

4.4.1. Opis biljne droge

Cijeli ili usitnjeni komadi podanka promjera do 3 cm i debljine 0,1-0,2 cm, ravnomjerno žuti ili smeđkasto žuti, djelomično providni i staklasti. Tekstura rožnata, preloma tvrda (EDQM, 2018).

4.4.2. Opis biljke

Gastrodia elata Blume. je planinska saprofitska bezlisna višegodišnja biljka (Slika 11). Gomolj je vodoravan i robustan, mesnat, dugoljast ili eliptičan, dug 10-15 cm i promjera 4,5-6 cm. Stabljika je jednostavna, uspravna, visoka 60-100 cm, plavkastocrvena, u gornjem dijelu obložena ljuskicama, unutrašnjost šuplja. Cvat je terminalni grozd sastavljen od brojnih žućkastocrvenih malih cvjetova koji se javljaju u lipnju i srpnju. Plod je tobolac s mnogobrojnim praškastim sjemenkama. Raste na sjenovitim, vlažnim predjelima, ispod drveća i grmova, diljem Kine, Japana i Koreje (WHO, 1989).



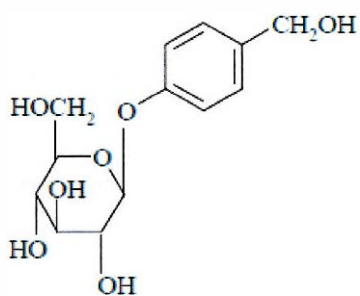
Slika 11. *Gastrodia elata* Blume.

(preuzeto s http://dv-genshen.ru/kupit_gastrodija_vysokaja.html)

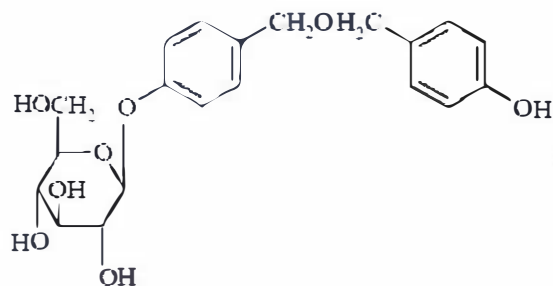
4.4.3. Fitokemijski sastav

Glavne kemijske sastavnice droge *Gastrodiae* rhizoma su (Slika 12):

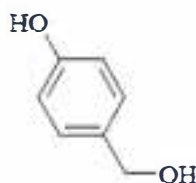
- **fenolni spojevi**
 - o *fenolni glikozidi* - gastrodin i gastrodiozid [bis(4-hidroksi-benzil)eter-mono- β -D-glikopiranozid]
 - o *fenolni aglikoni* - 4-hidroksibenzil alkohol (gastrodigenin), 4-hidroksibenzaldehid i 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehid (vanilin)
- **organske kiseline**: sukcinatna kiselina, limunska kiselina i njezin monometilni ester, palmitinska kiselina
- **steroli**: β -sitosterol, daukosterol
- **šećeri**: saharoza (Wagner i sur., 2011).



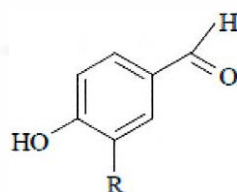
Gastrodin



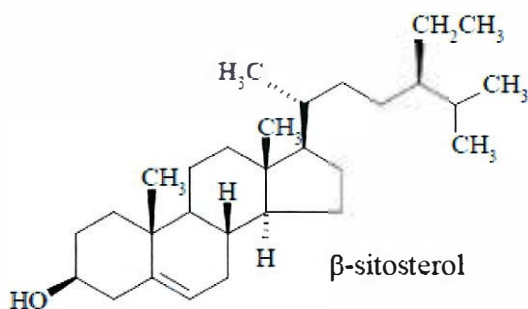
Gastrodiozid



4-hidroksibenzilni alkohol
(Gastrodigenin)



R= H: 4-hidroksibenzaldehid
R= OCH₃: 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehid



β -sitosterol

Slika 12. Bioaktivne sastavnice droge *Gastrodiae rhizoma*

4.4.4. Upotreba u TCM-u

U tradicionalnoj kineskoj medicini biljna droga *Gastrodiae rhizoma* koristi se kod niza različitih indikacija. Liječi glavobolju, vrtoglavicu i trnce u ekstremitetima tako što „smiruje vjetar“ u organima. Uklanja „vjetrovitu vrućinu“ pa se primjenjuje kod epileptičnih napada, febrilnih poremećaja i konvulzija. Budući da „hladi i učvršćuje duh“ koristi se u liječenju glavobolje, vrtoglavice i uznemirenosti (Hempen i Fischer, 2009).

4.4.5. Farmakološki učinci

Pregledom stručne i znanstvene literature nađen je veći broj pretkliničkih studija o farmakološkim učincima biljne droge *Gastrodiae rhizoma*, uz nedostatak kliničkih studija koje su potrebne da bi se sa sigurnošću utvrdila djelotvornost i učinak droge kod ljudi.

Antikonvulzivni učinak

Utjecaj metanolnog ili vodenog ekstrakta *Gastrodiae rhizoma*, kao i njegovih izoliranih aktivnih spojeva, gastrodina, vanililnog alkohola, vanilina, S-(4-hidroksibenzil)-glutaciona i p-hidroksibenzaldehida, na antikonvulzivno djelovanje proučavani su u in vitro ili in vivo uvjetima. Ekstrakt *Gastrodiae Rhizoma* i njegove bioaktivne sastavnice značajno su smanjili konvulzivni sindrom kod glodavaca izazvanih kainskom kiselinom (Hsieh i sur., 2001; Hsieh i sur., 1999; Kim i sur., 2001), željeznim kloridom (Hsieh i sur., 2000a), ili pentilenenetrazolom (Ha i sur., 2000), i smanjili su jačinu napadaja kod skočimiša sklonih napadajima (An i sur., 2003). Kainska kiselina je neurotoksično sredstvo koje djeluje vezanjem i aktiviranjem glutamatnih receptora u središnjem živčanom sustavu kako bi se povećao oksidativni stres i oštećenje neurona; kainska kiselina također može inducirati aktivatorski protein 1 kompleks, koji može utjecati na plastičnost neurona. S-(4-hidroksibenzil)-glutacion inhibira vezanje kainske kiseline na glutamatni receptor u neuronima štakora u moždanom korteksu (Andersson i sur., 1995). Liječenje s GR također je pokazalo pojačanu antioksidacijsku aktivnost, uklanjanje slobodnih radikala i zaštitu neurona u oštećenim stanicama induciranim kainskom kiselinom, željeznim kloridom ili glutamatom (Ha i sur., 2000; Hsieh i sur., 2000a; Hsieh i sur., 2005; Hsieh i sur., 2001; Kim i sur., 2001; Lee i sur., 1999; Liu i Mori, 1992). *Gastrodiae rhizoma* regulira ekspresiju aktivatorskog proteina 1 putem JNK signalnog puta pri konvulzijama životinja izazvanih kainskom kiselinom (Hsieh i sur., 2007). Ostale studije otkrile su da *Gastrodiae rhizoma* smanjuje GABA shunt enzime i povećava sadržaj GABAe u miševima sklonim napadajima ili u štakorima tretiranim s pentilenenetrazol (An sur., 2003; Ha i sur., 2000).

Antidepresivni učinak

Učinci *Gastrodiae rhizoma* na mentalne poremećaje poput depresije, tjeskobe i shizofrenije istraženi su na životinjskim modelima. U testu prisilnog plivanja i na ispitivanju suspenzije repa, životinjski modeli korišteni za procjenu jačine djelovanja antidepresiva. Vodeni i etanolni ekstrakti *Gastrodiae rhizoma* pokazali su značajan antidepresivni učinak (Chen i sur.,

2008; Chen i sur., 2009 ; Zhou i sur., 2006). Serotonergički i dopaminergički sustavi u mozgu štakora značajno su povećani vodenim ekstraktom *Gastrodiae rhizoma*. U ovom su modelu koncentracije serotonina i dopamina povišene, dok je promet ova dva monoamina smanjen nakon oralnog liječenja (Chen i sur., 2009). Vodeni ekstrakt *Gastrodiae rhizoma* smanjio je gubitak oštećenja pamćenja kod životinja, mjereno pokusom izbjegavanja inhibicije i Morrisovim testom vodenog labirinta kod štakora (Chen i sur., 2011). Ovo je značajno otkriće, budući da je oštećenje pamćenja čest problem koji utječe na bolesnike s depresijom.

Vodeni ekstrakt *Gastrodiae rhizoma*, koji sadrži 4-hidroksibenzilni alkohol i 4-hidroksibenzaldehid kao aktivne supstance, pokazao je anksiolitičke učinke u testu povišenog plus-labirinta na miševima. Studije su pokazale da anksiolitički učinci ovih spojeva mogu uključivati serotonergički ili GABAergički sustav (Jung i sur., 2006). Još jedan aktivni spoj *Gastrodiae rhizoma*, parishin C, može poboljšati šizofreniji-sličnu psihozu induciranu fenciklidinom, nekonkurentnim antagonistom N-metil-D-aspartata (NMDA) (Shin i sur., 2010). Anti-psihotični učinak *Gastrodiae rhizoma* može biti i posljedica njegove aktivacije 5-HT receptora.

Neuroprotektivni učinak

Neuroprotektivna aktivnost *Gastrodiae rhizoma* proučavana je u različitim životinjskim modelima i staničnim linijama. Metanolni ili etanolni ekstrakti *Gastrodiae rhizoma* kao i čisti spojevi gastrodina i vanilina povećavali su održivost staničnih linija PC12 (stanice feokromocitoma štakora), SH-SY5Y (ljudske dopaminergičke stanice) ili primarnih neurona oštećenih serumskom deprivacijom, hipoksijom, glutamatom, vodikovim peroksidom, kalijevim kloridom ili 1-metil-4-fenilpiridinijem (An i sur., 2010; Huang i sur., 2007; Huang i sur., 2004; Huang i sur., 2006; Kam i sur., 2011; Kim i sur., 2007b; Xu i sur., 2007.; Zeng i sur., 2006). Gastrodin je također spriječio oštećenje neurona od deficijencije inducirane olovom u sinaptičkoj plastičnosti (Yong i sur., 2009).

Prema dosadašnjim studijama, liječenje metanolnim ekstraktom *Gastrodiae rhizoma* ili čistim spojem vanilil alkohola smanjio je oksidativni stres i staničnu apoptozu u SH-SY5Y i MN9D dopaminergičkim staničnim linijama kao odgovor na oštećenje uzrokovano neurotoksinom 1-metil-4-fenilpiridinijem, koji in vivo obično izaziva Parkinsonu sličan sindrom. Neuroprotektivni učinak *Gastrodiae rhizoma* u dopaminergičkim stanicama induciran 1-metil-4-fenilpiridinijem pokazao je da *Gastrodiae rhizoma* može biti učinkovit tretman za Parkinsonovu bolest (An i sur., 2010; Kim i sur., 2011).

Amiloidni β -peptid, netopljivi peptid prisutan u mozgu pacijenata s Alzheimerovom bolešću, uzrokuje oštećenje stanica u in vitro i in vivo životinjskim modelima. Metanolni ekstrakt *Gastrodiae rhizoma* smanjio je oštećenje uzrokovano CT105, karboksilnim terminalnim fragmentom prekursora amiloidnog β proteina i amiloidnog p-peptida, u stanicama neurona ili neuronima sličnim stanicama (Kim i sur., 2007a; Kim i sur., 2003; Kim i sur. al., 2006a). U životinjskom modelu, *Gastrodiae rhizoma* povratio je gubitak pamćenja, kao i GABA neravnotežu induciranu aluminijem, koji toksično djeluje u neurodegenerativnim bolestima poput Alzheimerove bolesti i demencije pojačane Parkinsonovom bolešću (Shuchang i sur., 2008). Ove studije sugeriraju da *Gastrodiae rhizoma* ima potencijal za liječenje Alzheimerove bolesti.

Učinak na kardio-cerebro-vaskularne bolesti

Utjecaj 4-hidroksibenzilnog alkohola i gastrodina na oštećenja nastala na kardio-cerebralno-vaskularnom sustavu srednje cerebralne arterije (MCAO) na životinjskom modelu, koji se obično koristi za proučavanje ishemijskog moždanog udara, ocijenjen je u nekoliko studija. Te su studije pokazale da 4-hidroksibenzilni alkohol i gastrodin značajno smanjuju volumen infarkta i edema i potiču funkcionalni oporavak (Descamps i sur., 2009.; Kam i sur., 2011; Yu i sur., 2005; Yu i sur., 2010; Zeng i sur., 2006).

Gastrodiae rhizoma pokazuje neuroprotektivni i antioksidativni učinak aktivacijom protein disulfid izomerazu (PDI), 1-Cys peroxiredoxin (1-Cys Prx) i gena transkripcijskog faktora E2 (Nrf2) (Descamps i sur., 2009.; Kam i sur., 2011; Yu i sur., 2005). Neuroprotektivni učinci vanilina, 4-hidroksibenzilnog alkohola i 4-hidroksibenzaldehida na hipokampus također su podržani u globalnom modelu ishemijske bolesti (Kim i sur., 2007b).

Fenolni spojevi iz *Gastrodiae rhizoma* inhibiraju agregaciju trombocita induciranu kolagenom, epinefrinom, natrijevim arahidonatom i 9,11-dideoksi-11 α ,9 α -epoksimetanoprostagrandinom F2 α (Pyo i sur., 2004). U primarno uzgojenim endotelnim stanicama humane pupčane vene, prethodna obrada etanolnim ekstraktom *Gastrodiae Rhizoma* značajno je smanjila porast matriksne metaloproteinaze (MMP) -2 i MMP-9, inducirane tumor nekroza faktorom (TNF α), koji igraju ključnu ulogu u razvoju ateroskleroze (Lee i sur., 2009). Ove su studije otkrile da *Gastrodiae Rhizoma* može biti preventivni ili terapijski lijek za aterosklerozu i srodnu ishemijsku bolest moždanog udara.

Gastrodiae rhizoma koristi se za liječenje hipertenzije, glavobolje, migrene, vrtoglavice. Opuštajući učinci vodenog ekstrakta Gastrodiae Rhizoma i fenolnih spojeva demonstrirani su u nekoliko studija (Hayashi i sur., 2002; Teong i sur., 2011).

Protuupalni učinak

Ekstrakt etanola i izolirani fenolni spojevi iz Gastrodiae rhizoma, uključujući 4-hidroksibenzaldehid, 4-hidroksibenzilni alkohol, benzilni alkohol, vanilil alkohol i vanilin, pokazali su protuupalno djelovanje u modelima upale izazvanih karagenanom, octenom kiselinom ili arahidonskom kiselinom (Ahn i sur., 2007; Lee i sur., 2006). Protuupalno djelovanje Gastrodiae rhizoma pripisuje se inhibiciji aktivnosti ciklooksigenaze (COX) i smanjenju oksidacijskog stresa (Ahn i sur., 2007; Hwang i sur., 2009; Lee i sur., 2006).

Gastrodiae rhizoma tradicionalna je biljka koja posjeduje mnoge biološke aktivnosti i može djelovati kao antikonvulzivno, antioksidacijsko i antidepresivno sredstvo.

Iako se Gastrodiae rhizoma u drevnim knjigama tradicionalne medicine smatra vrhunskim medicinskim sredstvom, stroge sigurnosne studije trebaju se provesti. Potrebna su opsežnija klinička istraživanja, iako biljna droga koristi stoljećima i smatra se učinkovitim liječenjem mnogih bolesti i simptoma. Nadalje, daljnjim istraživanjima treba potvrditi biološku aktivnost aktivnih spojeva. Također je potrebno više istraga da se potvrde i pruže izravni dokazi za antidepresivne mehanizme (Chen i Sheen, 2011).

4.4.6. Monografija droge u Ph. Eur. 9

01/2019:2721

PODANAK VIŠOKE GASTRODIJE

Gastrodiae rhizoma

DEFINICIJA

Obrađen parom, usitnjen i osušen podanak vrste *Gastrodia elata* Blume.

Sadržaj: najmanje 0,20 posto gastrodina ($C_{13}H_{18}O_7$; M_r 286,3) (suha droga).

IDENTIFIKACIJA

- A. Makroskopska obilježja
- B. Mikroskopska obilježja
- C. Tankoslojna kromatografija

ISPITIVANJA

Gubitak sušenjem (2.2.32): najviše 12,0 %, određeno na 2,000 g droge u prašku (355) (2.9.12) sušenjem u sušioniku na 105 °C 2 sata.

Ukupni pepeo (2.4.16): najviše 4,0 %

ODREĐIVANJE SADRŽAJA

Tekućinska kromatografija (2.2.29).

Smjesa otapala: acetonitril R, voda R (3:97 V/V)

Ispitivana otopina. 2,000 g praškasto usitnjene biljne droge (355) (2.9.12) pomiješa se u tikvici s okruglim dnom sa 30 mL 50 % V/V *etanola R*. Smjesa se grije na vodenoj kupelji uz povratno hladilo na 90 °C 3 sata. Nakon hlađenja se filtrira kroz filter papir te se tikvica okruglog dna i filter isperu *etanolom* (50% V/V) *R*. Filtrat nakon hlađenja i filtrat od ispiranja pomiješaju se i razrijede s *etanolom R* (50% V/V) do 50,0 mL. 10,0 mL otopine upari se do suha i otopi u smjesi otapala te razrijedi do 25,0 mL s istom smjesom otapala. Filtrira se kroz membranski filter (nominalna veličina pora 0,45 µm).

Poredbena otopina (a). Otopi se 5,0 mg *gastrodin CRS* u smjesi otapala i razrijedi do 10,0 mL istim otapalom.

Poredbena otopina (b). Razrijedi se 1,0 mL poredbene otopine (a) smjesom otapala do 10,0 mL.

Poredbena otopina (c). Otopi se 1 mg *arbutina CRS* u 2 mL poredbene otopine (a) i razrijedi smjesom otapala do 20 mL.

Kolona

- *veličina:* l=0,15 m, Ø = 4,6 mm ;

- *nepokretna faza:* modificirani oktadecilsilil silikagel za kromatografiju *R* (3 µm).

Pokretna faza:

- *pokretna faza A:* fosforna kiselina *R*, voda za kromatografiju *R* (0,1:99,9 V/V) ;

- *pokretna faza B:* acetonitril *RI*;

Vrijeme (min)	Mobilna faza A (postotak V/V)	Mobilna faza B (postotak V/V)
0 – 18	97	3
18 – 22	97 → 0	3 → 100

Brzina protoka: 0,5 mL/min

Detekcija: spektrofotometar na 220 nm

Injektiranje: 10 µL ispitivane otopine i poredbene otopine (b) i (c).

Vrijeme zadržavanja: arbutin = oko 9 min; gastrodin = oko 14 min

Prikladnost sustava: poredbena otopina (c):

- *razlučivost:* najmanje 3,0 između pikova arbutina i gastrodina

Izračuna se postotak sadržaja gastrodina prema izrazu:

$$\frac{A_1 \times m_2 \times p \times 1.25}{A_2 \times m_1}$$

A_1 = površina pika gastrodina u kromatogramu dobivenom s ispitivanom otopinom

- A_2 = površina pika gastrodina u kromatogramu dobivenom s poredbenom otopinom (b)
- m_1 = masa ispitivane biljne droge koja se koristi za pripremu ispitivane otopine, u gramima
- m_2 = masa *gastrodina CRS* koja se koristi za pripremu referentne otopine (a), u gramima
- p = postotak sadržaja gastrodina u *gastrodinu CRS*.

(EDQM, 2018).

4.5. Ligustici chuanxiong rhizoma (川芎, Chuan Xiong)

Ligustici chuanxiong rhizoma (engl. Szechwan lovage rhizome) je kineska ljekovita droga dobivena od biljne vrste *Ligusticum sinense* Oliv. 'Chuanxiong' iz porodice Apiaceae (Slika 13).



Slika 13. Ligustici chuanxiong rhizoma

(preuzeto s <https://tcmwiki.com/wiki/rhizoma-chuanxiong>)

4.5.1. Opis biljne droge

Cijeli podanak je nepravilno čvorast i nalikuje stisnutoj šaki, promjera je 2-7 cm. Izvana je sivkastosmeđ do žućkastosmeđ, hrapav i udubljen. Na gornjoj strani podanka vidljive brojne kvrgaste baze stabljike, uzdužna izbočenja djelomično okružuju ožiljke stabljike. S donje strane podanka uočljivi mnogobrojni ožiljci korjenčića. Usitnjenu drogu čini podanak izrezan na debele komade ili nepravilne dijelove. Komadi imaju vrlo uočljiv nepravilan izgled. Površina prereza je bijelkastožuta do smeđkastožuta. Kompaktne je teksture i teško lomljiv; na prelomu vidljiv žućkastobijel ili sivkastožuti središnji dio u kojem su razbacane žućkastosmeđim uljnim točkama. Kambij vidljiv kao valoviti prsten (EDQM, 2018).

4.5.2. Opis biljke

Ligusticum sinense Oliv. 'Chuaniong' je višegodišnja zeljasta biljka visine 30-60 cm. Podanak je zadebljan, stabljika uspravna raspoređena u nekoliko svežnjeva, šuplja; listovi alternirajući,

neppravilno perasto složeni; goli s obje strane. Čaška zaštićena na bazi, obavija stabljiku. Cvjetovi mali, bijeli, cvjetaju od Lipnja do Kolovoza. Plod podijeljen u dva merikarpa, jajolik. Karakterističan miris biljne droge, oštar okus. Uglavnom se uzgaja na područjima Kine. (WHO, 1989)



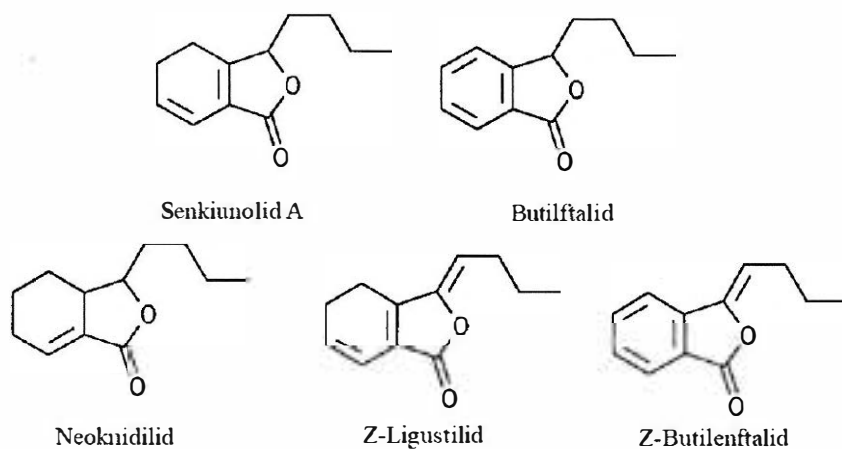
Slika 14. *Ligusticum sinense* 'Chuanxiong' Oliv.

(preuzeto s <http://biology.burke.washington.edu/herbarium/imagecollection/taxon.php?Taxon=Ligusticum%20canbyi>)

4.5.3. Fitokemijski sastav

Glavne bioaktivne sastavnice droge *Ligustici chuanxiong* rhizoma su (Slika 15):

- **alkilftalidi:** Z-ligustilid, senkiunolid A, butilftalid, Z-butilidenftalid, neoknidilid, knidilid
- **hidroksi alkilftalidi:** senkiunolid B-M
- **ftalidni dimeri:** valikilid, levistolid A, tokinolid B
- **fenolne sastavnice:** ferulična kiselina, koniferil ferulat
- **spojevi s dušikom:** tetrametilpirazin, perlolirin
- **poliacetileni:** falkarindiol
- kinoni: sekiunon
- steroli: pregnenolon
- nezasićene masne kiseline (Wagner i sur., 2011)



Slika 15. Bioaktivne sastavnice droge Ligustici chuanxiong rhizoma

4.5.4. Upotreba u TCM-u

U tradicionalnoj kineskoj medicini smatra se da biljna droga Ligustici chuanxiong rhizoma potiče kretanje krvi pa se najviše koristi kod stanja obilježenih zastojem krvi, poglavito u ginekologiji kod dismenoreje, amenoreje, kod teškog poroda, ali i kod različitih hematoma te kod opekлина izazvanih kemikalijama. Pokreće i regulira „qi“ energiju pa uklanja bolove u kukovima i kod hipohondrije. Koristi se i protiv glavobolje, kod poremećaja svijesti, vrtoglavice i kožnih bolesti (Hempen i Fischer, 2009)

4.5.5. Farmakološki učinci

Pregledom stručne i znanstvene literature nađen je veći broj pretkliničkih studija o farmakološkim učincima biljne droge Ligustici chuanxiong rhizoma, nekoliko kliničkih studija koje su potrebne da bi se sa sigurnošću utvrdila djelotvornost i učinak droge kod ljudi.

Kardioprotektivni učinak

Ligustici chuanxiong (LC) ima važnu ulogu u prevenciji i terapiji ateroskleroze, koja smanjuje razinu kolesterola u serumu, snižava LDL, ublažava opseg ateroskleroze i smanjuje deformabilnost crvenih krvnih stanica kod zečeva podvrgnutih eksperimentalnoj aterosklerozi (Wang i sur., 1995.). Ekstrakt LC može inhibirati proliferaciju i sintezu proteina i povećati proizvodnju dušikovog oksida (NO) vaskularnih stanica glatkih mišića ovisno o dozi i vremenu (Hou i sur., 2005).

Predtretman biokativnim sastavnicama droge Ligustici chuanxiong rhizoma štiti endotelnu funkciju od ozljede uzrokovane ishemijom i reperfuzijom (Gao i sur., 2005). Smjesa vodenih ekstrakata *Salviae miltiorrhizae* (Lamiaceae) i Rhizoma chuanxiong može smanjiti ishemijsko/reperfuzijsko oštećenje miokarda (Zhang i sur., 2010).

Meng i sur. uočili su angiogene učinke Ligustici chuanxiong rhizoma. Rezultati istraživanja pokazuju da LC utječe na ekspresiju vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) u infarktu miokarda štakora, potiče proliferaciju endotelnih stanica i stimulira količinu žila (Meng i sur., 2006, 2008).

Tetrametilpirazin (TMP), jedan od sastavnica Ligustici chuanxiong rhizoma ima izravan vazodilatacijski učinak na izolirane prstenove aorte štakora Wistar. Rezultati pokazuju da je TMP-inducirana vazodilatacija povezana s otvaranjem kalcijevih i kalijevih kanala (Tsai i sur., 2002). TMP također smanjuje formiranje reaktivnih kisikovih spojeva, ROSa i fosforilaciju izvanstaničnih signalno reguliranih kinaza (ERK) 1/2, i smanjuje aktivnost induciranu proteinom aktivatora protein-1 (Bi i sur., 2005).

Butilidenftalid (BDPH) ima antianginalni učinak bez promjene krvnog tlaka kod svjesnih štakora. Opuštajući učinci BDPH-a procjenjuju se upotrebom izolirane koronarne arterije psa (CA), femoralne vene (FV), bedrene arterije (FA) i mezenterijske arterije (MA) (Ko i sur., 2002). Nakon primjene BDPH in vivo, smanjuje se venski povratak i povećava se koronarni protok bez utjecaja na arteriole, kao što je mezenterijska arterija, glavna odrednica krvnog tlaka. Stoga je BDPH koristan u liječenju angine pektoris bez promjene krvnog tlaka (Chan i sur., 2006). BDPH bi se stoga mogao propisivati kao sinergijski lijek za liječenje srčanih bolesti srca.

Neuroprotektivni učinak

Na početku migrene dokazano je da postoje neke smetnje u funkcijama kontrakcije-dilatacije intra- i ekstrakranijalnog krvožilnog sustava. Alkaloidi mogu utjecati na sadržaj dušikovog oksida, živčanog sustava (NOS), superoksidazne dismutaze i metilen dioksamfetamina štakora s žarišnom cerebralnom ishemijom (Ji i sur., 2011). Tetrametilpirazin, aktivni sastojak Ligustici rhizoma, istražen je jer može zaštititi endotelne stanice oštećene oksidativnim-LDLom (Wang i sur., 2013). Za ishemijski moždani udar tetrametilpirazin također je pokazao da ima globalni inhibicijski učinak na intracerebralni stanični upalni odgovor u modelu štakora trajne cerebralne ishemije (Kao i sur., 2013).

Dekokt droge *Ligustici chuanxiong* rhizoma smanjuje vazodilataciju arterija i vena vaskularnog tkiva dura mater kod štakora s migrenom i ima očigledne terapijske akcije preventivnog djelovanja učenja i oštećenja pamćenja u polju vaskularne demencije (Zhao i sur., 2008; Zhou i sur., 2009). Ekstrakt *Ligustici chuanxiong* rhizoma također je imao zaštitne učinke na štakore s žarišnom cerebralnom ishemijom, a vjerojatni mehanizam je bio poboljšanje ekspresije vaskularnog epitelnog faktora rasta (He i sur., 2004; Zhang i sur., 2006; Zhou i sur., 2004).

Antidijabetički učinak

Provedeno je kliničko istraživanje u kojem je sudjelovao dvadeset i jedan bolesnik s dijabetesom tipa 2 s mikroalbuminurijom. Ispitanici su tijekom šest mjeseci podvrgnuti liječenju s TCM lijekom sastavljenim od droga *Ligustici chuanxiong* rhizoma i *Astragali radix*, primajući svakodnevno peroralno 150 mL dekokta. Rezultati su pokazali da je kod pacijenata, koji su u početku imali oslabljena vazodilatacija endotela (EDV), povišenu aktivnost inhibitora aktivatora plazminogena u plazmi tipa 1 (PAI-1) i povišene koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) te malodialdehida (MDA) nakon šest mjeseci omjer albumina i kreatinina u njihovom urinu se smanjio, EDV je poboljšana te su značajno smanjene razine PAI-1, CRP i MDA. Iako provedena na malom broju pacijenata, i sa kombinacijom dviju kineskih droga, studija je ukazala da droga *Ligustici chuanxiong* rhizoma može doprinijeti smanjenju izlučivanje albumina u urinu i poboljšati endotelnu disfunkciju kod oboljelih od dijabetesa tipa 2 s mikroalbuminurijom, a za učinak se mogu smatrati zaslužni protuupalni i antioksidacijski mehanizmi (Lu i sur., 2005).

Protuupalni i antibakterijski učinak

Z-ligustilid i senkjunolid, dva ftalidna laktona izolirana iz podanka vrste *Ligusticum chuanxiong* A, inhibiraju produkciju TNF- α potaknutu lipopolisaharidom (LPS) u monocitima inhibirajući transkripciju mRNA (Liu i sur., 2005).

Etanolni ekstrakt vrste *Ligusticum chuanxiong* inhibira rast bakterije *Helicobacter pylori* s minimalnom inhibitornom koncentracijom od 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Poznato je da je infekcija ovim sojem važan etiološki čimbenik koji obično dovodi do kroničnog gastritisa i čira na želucu, pa bi se ovaj ekstrakt mogao koristiti za liječenje ulkusnih bolesti (Li i sur., 2005). Ligustilid i butiliden ftalid, sastavnice eteričnog ulja droge, mogle bi pojačati učinak ketokonazola i

itrakonazola na vrste roda *Trichophyton*, što ukazuje na postojanje sinergističke ili aditivne antifungalne aktivnosti između antibiotika i sastavnica droge (Sim i Shin, 2008).

Antipiretski učinak

Groznica ili pireksija nastaje kada tijelo dosegne temperaturu iznad one koja se smatra prosječnom, a obično je uzrokovana mikroorganizmima poput bakterija ili virusa koji pokreću obrambene mehanizme tijela. Etanolni ekstrakt vrste *Ligusticum chuanxiong* pokazuje antipiretsko djelovanje na endotoksinsku (ET) groznicu kod kunića i mehanizam može biti povezan s monoaminskim neurotransmiterima (Zhulun i sur., 2003).

Ostali učinci

Tradicionalna kineska formula Si-Wu-Tang, koja u svom sastavu sadrži droge *Paeoniae radix*, *Rehmanniae radix*, *Chuanxiong rhizoma* i *Angelicae radix*, klinički se koristi u liječenju svrbeža kože i kronične upale. Rezultati dobiveni na animalnom modelu dokazuju antipruritičko i protuupalno djelovanje peroralno primjenjenog vodenog ekstrakta formule u dozama 500 i 1000 mg/mL. *In vitro* testiranje pojedinih sastavnica formule pokazalo je da droga *Chuanxiong rhizoma* u koncentraciji 100 µg/mL sprječava degranulaciju mastocita i doprinosi opaženom učinku (Dai i sur., 2002).

4.5.6. Monografija droge u Ph. Eur. 9

04/2018:2634

PODANAK SEČUANSKOG LJUPČCA

Ligustici chuanxiong rhizoma

DEFINICIJA

Cijeli ili usitnjeni podanak, osušen laganim pečenjem, vrste *Ligusticum sinense* Oliv. 'Chuanxiong' (*Conioselinum anthriscoides* (H.Boissieu) Pimenov & Kljuykov, sin. *Ligusticum chuanxiong* Hort. ex S.H.Qiu, Y.Q.Zeng, K.Y.Pan, Y.C.Tang & J.M.Xu), s uklonjenim korjenčićima, sakupljen u ljeto kada čvorovi stabljike postanu jasno zadebljali i purpurasti.

Sadržaj: najmanje 3,5 mL/kg eteričnog ulja.

IDENTIFIKACIJA

- A. Makroskopska obilježja
- B. Mikroskopska obilježja

C. Tankoslojna kromatografija

ISPITIVANJA

Gubitak sušenjem (2.2.32): najviše 8,0 %, određeno na 1,000 g droge u prašku (355) (2.9.12) sušenjem u sušioniku na 105 °C 2 sata

Ukupni pepeo (2.4.16): najviše 6,0 %

Pepeo netopljiv u klorovodičnoj kiselini (2.8.1): najviše 2,0 %

ODREĐIVANJE SADRŽAJA

Eterično ulje (2.8.12): Koristi se 25,0 g svježe zgnječene biljne droge, tikvica okruglog dna od 500,0 mL, 200,0 mL *vode R* kao destilacijske tekućine i 50,0 mL *trimetilpentana R* u graduiranoj cijevi. Destilira se brzinom 3-3,5 mL/min tijekom 3 sata.

(EDQM, 2018).

4.6. Ligustici radix et rhizoma (蒿本, Gao Ben)

Ligustici radix et rhizoma je kineska ljekovita droga dobivena od biljnih vrsta *Ligusticum sinense* Oliv. i *Ligusticum jeholense* Nakai & Kitag. iz porodice Apiaceae (Slika 16).



Slika 16. Ligustici radix et rhizoma

(preuzeto s <https://tcmwiki.com/wiki/gao-ben>)

4.6.1. Opis biljne droge

Podanak je kratak, promjera do 3 cm, smeđi ili žućkastosmeđi, jednostavan ili malo isprepleten. Korijeni su obično debeli do 1,5 cm, nisu razgranati, iste boje kao i podanak; preloma je vlaknasta. Zaostale baze stabljika su valjkaste, debele 5-6 mm, na njihovom uzdužnom prijelomu vidljiv žućkastobijeli središnji dio. Usitnjena droga javlja se u obliku debljih ili tanjih komada.

Podanak vrste *Ligusticum sinense*: Nepravilna smeđa ili crnkastosmeđa vanjska površina; žućkastobijele ili blijedo žućkastosmeđe, vlaknaste, porozne i ispucale površine poprečnog presjeka.

Podanak vrste *Ligusticum jeholense*: sadrži ožiljke od korijena i trnovite ostatke korijena na vanjskoj površini; na poprečnom presjeku vidljive zrakaste pruge i pukotine u ksilemu (EDQM, 2018).

4.6.2. Opis biljke

Ligusticum sinense Oliv. je višegodišnja zeljasta biljka visine 30-60 cm. Podanak je zadebljan, stabljika uspravna raspoređena u nekoliko svežnjeva, šuplja; listovi naizmjenični, nepravilno perasto složeni; goli s obje strane. Čaška zaštićena na bazi, obavija stabljiku. Cvjetovi mali, bijeli, cvjetaju od lipnja do kolovoza. Plod podijeljen u 2 merikarpa, jajolik. Karakterističan miris biljne droge, oštar okus. Uglavnom se kultivira na područjima Kine (WHO, 1989).



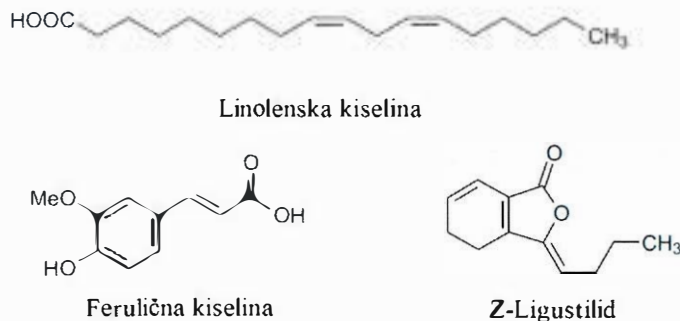
Slika 17. *Ligusticum sinense* Oliv.

(preuzeto s <https://www.gardeningknowhow.com/edible/herbs/lovage/diseases-of-lovage-plants.htm>)

4.6.3. Fitokemijski sastav

Glavne kemijske sastavnice droge *Ligustici radix et rhizoma su* (Slika 18):

- **eterično ulje:** knidilid, neoknidilid, Z-ligustilid, ligustikum lakton, senkjunolidi, β -felandren, 4-terpineol acetat, limonen, miristicin, 5-okso- δ -4-dekahidrobenzinden, m-diaminobenzen
- **fenolne kiseline:** ferulična kiselina
- **masne kiseline:** linolenska kiselina
- seskviterpeni (ligustilon, ligustifenol), fenilpropanoid i 8,40-oksineolignan diglikozidi (ligusinenozid A, B i C), baihuakianhuozid, skopolin (Wagner i sur., 2011)



Slika 18. Bioaktivne sastavnice droge *Ligustici radix et rhizoma*

4.6.4. Upotreba u TCM-u

U tradicionalnoj kineskoj medicini se biljna droga *Ligustici radix et rhizoma* koristi kod obične prehlade, zimice, groznice i začepljenog nosa te za ublažavanje različitih bolnih stanja – kod glavobolje, bolova u vratu, bolova u leđima, bolova u zdjelici, bolova u genitalijama te bolova u cijelom tijelu (Hempfen i Fischer, 2009).

4.6.5. Farmakološki učinci

Pregledom stručne i znanstvene literature nađen je mali broj pretkliničkih studija koje su se bavile biološkim i farmakološkim učincima biljne droge *Ligustici radix et rhizoma*.

Djelovanje na kožu

Podanak kinseke ljekovite vrste *Ligusticum sinense* tradicionalno se od davnina koristi u kozmetici kao sredstvo za izbjeljivanje i vlaženje kože. Na mišjim B16-F10 stanicama melanoma ustanovljeno je da neoknidilid inhibira melanogenezu, a djelovanje je potvrđeno i *in vivo* na embrijima zebrastih ribica (Cheng i sur., 2018).

Antirepelentno djelovanje

Tajlandski znanstvenici ispitali su djelovanje heksanskog ekstrakta vrste *L. sinense* na komarce *Anopheles minimus* i *Aedes aegypti*, prenosnike malarije i denga groznice. Etanolni repelent koji je sadržavao 25 % ekstrakta pokazao je izvrsno djelovanje, a potpuno zaštitno djelovanje vremenski je produženo dodatkom 5 %-tnog vanilina. Neželjene kožne reakcije nisu uočene. Glavne sastavnice heksanskog ekstrakta bile su 3-N-butilftalid (31 %), 2, 5-dimetilpiridin (22 %) i linolenska kiselina (16 %) (Sanghong i sur., 2015).

4.6.6. Monografija droge u Ph. Eur. 9

04/2019:2431

KORIJEN I PODANAK KINESKOG KOPRENJAKA

Ligustici radix et rhizoma

DEFINICIJA

Cijeli ili usitnjeni, osušeni podanak i korijen vrste *Ligusticum sinense* Oliv. ili *Ligusticum jeholense* (Nakai & Kitag.) Nakai & Kitag.

Sadržaj: najmanje 5,0 mL/kg eteričnog ulja (suha droga).

IDENTIFIKACIJA

- A. Makroskopska obilježja
- B. Mikroskopska obilježja
- C. Tankoslojna kromatografija

ISPITIVANJA

Oficinalne vrste rodova *Angelica* i *Levisticum*. Tankoslojna kromatografija (2.2.27)

Ispitivana otopina. 1 g svježe praškasto usitnjene biljne droge (355) (2.9.12) pomiješa se s 4 mL *metanola R* i sonicira 5 minuta. Centrifugira se i koristi supernatant.

Poredbena otopina. Otopi se 1 mg *imperatorina R*, 1 mg (*Z*)-*ligustilida R* i 1 mg *ostola R* u 1 mL *metanola R*.

Ploča: TLC silika gel *F₂₅₄* ploča *R* (2-10 μm)

Mobilna faza: ledena octena kiselina *R*, etil acetat *R*, toluen *R* (1:10:90 V/V/V)

Nanošenje: 4 μL kao linija od 8 mm

Razvijanje: u visini od 6 cm

Sušenje: na zraku

Detekcija A: ispitati pod UV lampom na 365 nm.

Rezultati A: kromatogram ispitivane otopine ne pokazuje izraženu plavu fluorescentnu zonu neposredno ispod ili iznad zone *imperatorina* na kromatogramu dobivenom s poredbenom otopinom.

Detekcija B: ispitati pod UV lampom na 254 nm.

Rezultati B: na kromatogramu ispitivane otopine nije vidljiva zona koja položajem, ili neposredno ispod, odgovara zoni *imperatorina* na kromatogramu dobivenom s poredbenom otopinom.

Detekcija C: prskati s 10 % V/V otopinom *sumporne kiseline R* u *metanola R*; grijati na 100 °C 5 minuta i promatrati pod dnevnim svjetlom.

Rezultati C: na kromatogramu ispitivane otopine nije vidljiva izražena zelenkasta zona neposredno ispod zone *imperatorina* na kromatogramu dobivenom s poredbenom otopinom.

Strane primjese (2.8.2): najviše 3 %, određeno na 50 g droge.

Gubitak sušenjem (2.2.32): najviše 12,0 %, određeno na 1,000 g droge u prašku (355) (2.9.12) sušenjem u sušioniku na 105 °C.

Ukupni pepeo (2.4.16): najviše 6,0 %

Pepeo netopljiv u klorovodičnoj kiselini (2.8.1): najviše 2,0 %

ODREĐIVANJE SADRŽAJA

Eterično ulje (2.8.12): Koristi se 25,0 g biljne droge svježe pulverizirane aparatom za usitnjavanje čije su oštrice ohlađene na 5 °C, tikvica okruglog dna od 1000,0 mL, 500,0 mL *vode R* kao destilacijske tekućine, 10 kapi *tekućeg parafina R*, nekoliko zrna vulkanskog kamena i 0,50 mL *o-ksilena R* u graduiranoj cijevi. Destilira se brzinom 2-3 mL/min tijekom 3 sata.

(EDQM, 2018).

5. ZAKLJUČAK

Fitoterapija igra važnu ulogu liječenja u okviru sustava tradicionalne kineske medicine 21. stoljeća. Iako zapadna medicina prednjači nad tradicionalnom, u Europi i ostatku zapadnog svijeta u novije je vrijeme jača interes za kineske biljne droge i fitopreparate koji se tradicionalno koriste u dalekim azijskim područjima. Za znanstvenike, one predstavljaju novi nedovoljno istražen svijet i mnoštvo novih spoznaja, koje za sobom nose godine tradicije i kulture. Na temelju sustavnog pretraživanja stručne i znanstvene literature u ovom radu dan je sažet prikaz recentnih spoznaja za šest kineskih ljekovitih droga koje se već stoljećima primjenjuju na području Azije: *Coptidis rhizoma*, *Corydalis rhizoma*, *Dioscoreae nipponicae rhizoma*, *Gastrodiae rhizoma*, *Ligustici chuanxiong rhizoma* i *Ligustici radix et rhizoma*. Iako je njihova primjena u početku bila vezana za samouko narodno liječenje, danas se one primjenjuju i u službenoj kliničkoj praksi i to za prevenciju i liječenje niza različitih bolesti, od vrućice, probavnih i ginekoloških tegoba do epileptičkih napada, reumatskih oboljenja i ublažavanja gotovo svih oblika boli. Rezultati ovog istraživanja ukazuju da za predmetne biljne droge, a vrlo često i njihove glavne sastavnice, postoji značajan broj istraživanja na *in vitro* i *in vivo* modelima koja pružaju dobru osnovu za opravdanost njihove primjene kod pojedinih stanja. Nažalost, kliničke studije koje bi predstavljali čvrsti znanstveni temelj za djelotvornu i sigurnu u ljudi su malobrojne i često imaju niz nedostatka, poput dvojbenog dizajna, malog broja ispitanika, primjen kompleksnih višekomponentnih fitopreparata, nemogućnosti interpretacije u kontekstu zapadne medicine s obzirom da su dijagnostika i liječenje ispitanika provedeni u skladu s načelima TCM-a i dr. Značajan problem predstavlja i nedostupnost cjelovitih znanstvenih radova, s obzirom da je glavnina studija provedena u Kini i objavljena u nacionalnim časopisima na kineskom jeziku. Sveukupno, dosadašnje znanstvena spoznaje upućuju na potentan biomedicinski potencijal istraživanih kineskih biljnih droga, kako u obliku fitopreparata tako i kao izvora novih prirodnih molekula, te sugeriraju daljnja opsežnija istraživanja s ciljem otkrivanja novih, djelotvornih i sigurnih lijekova.

6. LITERATURA

- Ahn EK, Jeon HJ, Lim EJ, Jung HJ, Park EH. Anti-inflammatory and anti-angiogenic activities of *Gastrodia elata* Blume. *J Ethnopharmacol*, 2007, 110, 476–482.
- An H, Kim IS, Koppula S, Kim BW, Park PJ, Lim BO, Choi WS, Lee KH, Choi DK. Protective effects of *Gastrodia elata* Blume on MPP⁺-induced cytotoxicity in human dopaminergic SH-SY5Y cells. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130, 290–298.
- An SJ, Park SK, Hwang IK, Choi SY, Kim SK, Kwon OS, Jung SJ, Baek NI, Lee HY, Won MH, Kang TC. Gastrodin decreases immunoreactivities of gamma-aminobutyric acid shunt enzymes in the hippocampus of seizure-sensitive gerbils. *J Neurosci Res*, 2003, 71, 534–543.
- Andersson M, Bergendorff O, Nielsen M, Sterner O, Witt R, Ai J, Lu A, Wang AM. Inhibition of kainic acid binding to glutamate receptors by extracts of *Gastrodia*. *Phytochemistry*, 1995, 38, 835–836.
- Bi WF, Yang HY, Liu JC, Cheng TH, Chen CH, Shih CM, Lin H, Wang TC, Lian WS, Chen JJ, Chiu HC, Chang NC. Inhibition of cyclic strain-induced endothelin-1 secretion by tetramethylpyrazine. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2005, 32, 536–540.
- Chan SS, Choi AO, Jones RL, Lin G. Mechanisms underlying the vasorelaxing effects of butylidenephthalide, an active constituent of *Ligusticum chuanxiong*, in rat isolated aorta. *Eur J Pharmacol*, 2006, 537, 111–117.
- Chang W, Zhang M, Li J, Meng Z, Xiao D, Wei S, Chen L, Wang C, Hatch GM. Berberine attenuates ischemia-reperfusion injury via regulation of adenosine-5'-monophosphate kinase activity in both non-ischemic and ischemic areas of the rat heart. *Cardiovasc Drug Ther*, 2012, 26, 467–478.
- Chatuphonprasert W, Nemoto N, Sakuma T, Jarukamjorn K. Modulations of cytochrome P450 expression in diabetic mice by berberine. *Chem Biol Interact*, 2012, 196, 23–29.
- Chen PJ, Hsieh CL, Su KP, Hou YC, Chiang HM, Lin IH, Sheen LY. The antidepressant effect of *Gastrodia elata* Bl on the forced-swimming test in rats. *Am J Chin Med*, 2008, 36, 95–106.
- Chen PJ, Hsieh CL, Su KP, Hou YC, Chiang HM, Sheen LY. Rhizomes of *Gastrodia elata* Bl Possess antidepressant-like effect via monoamine modulation in subchronic animal model. *Am J Chin Med*, 2009, 37, 1113–1124.

- Chen PJ, Liang KC, Lin HC, Hsieh CL, Su KP, Hung MC, Sheen LY. *Gastrodia elata* Bl Attenuated learning deficits induced by forced-swimming stress in the inhibitory avoidance task and Morris water maze. *J Med Food*, 2011, 14, 610–617.
- Chen PJ, Sheen, LY. *Gastrodiae Rhizoma* (tiān má): a review of biological activity and antidepressant mechanisms. *J Trad CompMmed*, 2001, 1(1), 31–40.
- Cheng MC, Lee TH, Chu YT, Syu LL, Hsu SJ, Cheng CH, Wu J, Lee CK. Melanogenesis inhibitors from the rhizoma of *Ligusticum Sinense* in B16-F10 melanoma cells *in vitro* and zebrafish *in vivo*. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12), E3994.
- Chinese Lovage, <https://www.gardeningknowhow.com/edible/herbs/lovage/diseases-of-lovage-plants.htm>, pristupljeno 10.8.2019.
- Coptidis rhizoma, <https://tcmwiki.com/wiki/rhizoma-coptidis>, pristupljeno 25.7.2019.
- Coptis chinensis* Franch. <http://www.zhanjo.com/sale-8605294-coptis-chinensis-franch-rhizome-of-chinese-goldthread-rhizoma-coptidis-golden-thread-huang-lian.html>, pristupljeno 25.7.2019.
- Corydalis rhizoma, <https://tcmwiki.com/wiki/rhizoma-corydalis>, pristupljeno 25.7.2019.
- Corydalis yanhusuo*, <https://steemit.com/nature/@aek081969/corydale-yanhusuo-a-chinese-plant-against-pain>, pristupljeno 25.7. 2019.
- Dai Y, But PP, Chan YP, Matsuda H, Kubo M. Antipruritic and antiinflammatory effects of aqueous extract from Si-Wu-Tang. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25, 1175–1178.
- Descamps E, Petrault-Laprais M, Maurois P, Pages N, Bac P, Bordet R, Vamecq J. Experimental stroke protection induced by 4-hydroxybenzyl alcohol is cancelled by bacitracin. *Neurosci Res*, 2009, 64, 137–142.
- Dioscorea nipponica* Makino, <http://www.efloras.org>, pristupljeno 25.7.2019.
- Dioscorea nipponica*, <http://www.plantarium.ru/page/image/id/415999.html>, pristupljeno 25.7.2019.
- Dioscoreae nipponicae rhizoma, <https://tcmwiki.com/wiki/rhizoma-dioscoreae>, pristupljeno 25.7.2019.
- Durairajan SSK, Liu LF, Lu JH, Chen LL, Yuan Q, Chung SK, Huang L, Li XS, Huang JD, Li M. Berberine ameliorates β -amyloid pathology, gliosis, and cognitive impairment in an Alzheimer's disease transgenic mouse model. *Neurobiol Aging*, 2012, 33, 2903–2919.

- EDQM, European Pharmacopoeia. The Ninth Edition (Ph. Eur. 9.5.), Council of Europe, Strasbourg, 2018.
- Gao J, He T, Li Y, Wang Y. A traditional Chinese medicine formulation consisting of Rhizoma Corydalis and Rhizoma Curcumae exerts synergistic anti-tumor activity, *Oncol Reports*, 2009, 22, 1077-1083.
- Gao W, Liang RX, Xiao YQ, Yang HJ. Protective effect of the pretreatment with Chuanxiong-phthalide A on the vascular endothelial cells impaired by the ischemia and reperfusion in isolated rats hearts. *China J Chin Mat Med*, 2005, 30, 1448–1451.
- Gastrodia elata* Blume, http://dv-genshen.ru/kupit_gastrodija_vysokaja.html, pristupljeno 25.7.2019.
- Gastrodiae rhizoma Blume, <https://tcmwiki.com/wiki/rhizoma-gastrodiae>, pristupljeno 25.7.2019.
- Ha J, Lee DU, Lee JT, Kim JS, Yong CS, Kim JA, Ha JS, Huh K. 4-Hydroxybenzaldehyde from *Gastrodia elata* B1 is active in the antioxidation and GABAergic neuromodulation of the rat brain. *J Ethnopharmacol*, 2000, 73, 329–333.
- Hayashi J, Sekine T, Deguchi S, Lin Q, Horie S, Tsuchiya S, Yano S, Watanabe K, Ikegami F. Phenolic compounds from *Gastrodia* rhizome and relaxant effects of related compounds on isolated smooth muscle preparation. *Phytochemistry*, 2002, 59, 513–519.
- He L, Zhang ZJ. The protective effect of Dachuanxiongwan on the rats with focal cerebral ischemia and reperfusion. *J Sichuan Univ (Med Sci Ed)*, 2004, 35(6), 821–823.
- Hempfen CH, Fisher T. A Materia Medica for Chinese Medicine, plants, minerals and animal products. Munich, Churchill Livingstone, 2009, str. 32, 450, 530, 532, 712.
- Hou YZ, Zhao GR, Yuan YJ, Zhu GG, Hiltunen R. Inhibition of rat vascular smooth muscle cell proliferation by extract of *Ligusticum chuanxiong* and *Angelica sinensis*. *J Ethnopharmacol*, 2005, 100, 140–144.
- Hsieh CL, Chang CH, Chiang SY, Li TC, Tang NY, Pon CZ, Hsieh CT, Lin JG. Anticonvulsive and free radical scavenging activities of vanillyl alcohol in ferric chloride-induced epileptic seizures in Sprague-Dawley rats. *Life Sci*, 2000a, 67, 1185–1195.
- Hsieh CL, Chen CL, Tang NY, Chuang CM, Hsieh CT, Chiang SY, Lin JG, Hsu SF. *Gastrodia elata* BL mediates the suppression of nNOS and microglia activation to protect against neuronal damage in kainic acid-treated rats. *Am J Chin Me*, 2005, 33, 599–611.

- Hsieh CL, Chiang SY, Cheng KS, Lin YH, Tang NY, Lee CJ, Pon CZ, Hsieh CT. Anticonvulsive and free radical scavenging activities of *Gastrodia elata* Bl in kainic acid-treated rats. *Am J Chin Med*, 2001, 29, 331–341.
- Hsieh CL, Lin JJ, Chiang SY, Su SY, Tang NY, Lin GG, Lin IH, Liu CH, Hsiang CY, Chen JC, Ho TY. *Gastrodia elata* modulated activator protein 1 via c-Jun N-terminal kinase signaling pathway in kainic acid-induced epilepsy in rats. *J Ethnopharmacol*, 2007, 109, 241–247.
- Hsieh CL, Tang NY, Chiang SY, Hsieh CT, Lin JG. Anticonvulsive and free radical scavenging actions of two herbs, *Uncaria rhynchophylla* (MIQ) Jack and *Gastrodia elata* Bl, in kainic acid-treated rats. *Life Sci*, 1999, 65, 2071–2082.
- Hu Y, Ehli EA, Kittelsrud J, Ronan PJ, Munger K, Downey T, Bohlen K, Callahan L, Munson V, Jahnke M, Marshall LL, Nelson K, Huizenga P, Hansen R, Soundy TJ, Davies GE. Lipid-lowering effect of berberine in human subjects and rats. *Phytomed*, 2012, 19, 861–867.
- Hu Q, Gu P, Jiang X, Jiang F, Zhuang J, Zheng H, Yang G, Jiang S. Moderate and severe persistent allergic rhinitis treated with acupoint application therapy of the different intensity: a randomized controlled trial. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2017, 12, 37(11), 1177–82.
- Huang NK, Chern Y, Fang JM, Lin CI, Chen WP, Lin YL. Neuroprotective principles from *Gastrodia elata*. *J Nat Prod*, 2007, 70, 571–574.
- Huang NK, Lin YL, Cheng JJ, Lai WL. *Gastrodia elata* prevents rat pheochromocytoma cells from serum-deprived apoptosis: the role of the MAPK family. *Life Sci*, 2004, 75, 1649–1657.
- Huang Z, Han Z, Ye B, Dai Z, Shan P, Lu Z, Dai K, Wang C, Huang W. Berberine alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy in cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol*, 2015, 762, 1–10.
- Huang ZB, Wu Z, Chen FK, Zou LB. The protective effects of phenolic constituents from *Gastrodia elata* on the cytotoxicity induced by KCl and glutamate. *Arch Pharm Res*, 2006, 29, 963–968.
- Hwang SM, Lee YJ, Kang DG, Lee HS. Anti-inflammatory effect of *Gastrodia elata* rhizome in human umbilical vein endothelial cells. *Am J Chin Med*, 2009, 37, 395–406.
- Ji YF, Liu HX. Alkaloids of chuanxiong affects the contents of no, nos, sod, and mda in focal cerebral ischemia model rats. *Chin Med Mod Dis Educ China*. 2011, 9(2), 212–213.

- Jung JW, Yoon BH, Oh HR, Ahn JH, Kim SY, Park SY, Ryu JH. Anxiolytic-like effects of *Gastrodia elata* and its phenolic constituents in mice. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29, 261–265.
- Kam KY, Yu SJ, Jeong N, Hong JH, Jalin AM, Lee S, Choi YW, Lee CK, Kang SG. p-Hydroxybenzyl alcohol prevents brain injury and behavioral impairment by activating Nrf2, PDI and neurotrophic factor genes in a rat model of brain ischemia. *Mol Cells*, 2011, 31, 209–215.
- Kao TK, Chang CY, Ou YC, Chen WY, Kuan YH, Pan HC, Liao SL, Li GZ, Chen CJ. Tetramethylpyrazine reduces cellular inflammatory response following permanent focal cerebral ischemia in rats. *Exp Neurol*, 2013, 247, 188–201.
- Kim H, Hwang IK, Won MH. Vanillin 4-hydroxybenzyl aldehyde and 4-hydroxybenzyl alcohol prevent hippocampal CA1 cell death following global ischemia. *Brain Res*, 2007b, 1181, 130–141.
- Kim HJ, Moon KD, Lee DS, Lee SH. Ethyl ether fraction of *Gastrodia elata* Blume protects amyloid beta peptide- induced cell death. *J Ethnopharmacol*, 2003, 84, 95–98.
- Kim HJ, Moon KD, Oh SY, Kim SP, Lee SR. Ether fraction of methanol extracts of *Gastrodia elata*, a traditional medicinal herb, protects against kainic acid-induced neuronal damage in the mouse hippocampus. *Neurosci Lett*, 2001, 314, 65–68.
- Kim IS, Choi DK, Jung HJ. Neuroprotective Effects of Vanillyl Alcohol in *Gastrodia elata* Blume Through Suppression of Oxidative Stress and Anti-Apoptotic Activity in Toxin-Induced Dopaminergic MN9D Cells. *Molecules*, 2011, 16, 5349–5361.
- Kim JB, Yu JH, Ko E, Lee KW, Song AK, Park SY, Shin I, Han W, Noh DY. The alkaloid berberine inhibits the growth of Anoikis-resistant MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines by inducing cell cycle arrest. *Phytomed Int J Phytother Phytopharmacol*, 2010, 17, 436–440.
- Kim ST, Kim JD, Lyu YS, Lee MY, Kang HW. Neuroprotective effect of some plant extracts in cultured CT105- induced PC12 cells. *Biol Pharm Bull*, 2006a, 29, 2021–2024.
- Ko WC, Liao CC, Shih CH, Lei CB, Chen CM. Relaxant effects of butylidenephthalide in isolated dog blood vessels. *Planta Med*, 2002, 68, 1004–1009.
- Lee JY, Jang YW, Kang HS, Moon H, Sim SS, Kim CJ. Anti-inflammatory action of phenolic compounds from *Gastrodia elata* root. *Arch Pharm Res*, 2006, 29, 849–858.
- Lee YJ, Hwang SM, Kang DG, Kim JS, Lee HS. Effect of *Gastrodia elata* on tumor necrosis factor-alpha-induced matrix metalloproteinase activity in endothelial cells. *J Nat Med*, 2009, 63, 463–467.

- Lee YS, Ha JH, Yong CS, Lee DU, Huh K, Kang YS, Lee SH, Jung MW, Kim JA. Inhibitory effects of constituents of *Gastrodia elata* Bl on glutamate-induced apoptosis in IMR-32 human neuroblastoma cells. *Arch Pharm Res*, 1999, 22, 404–409.
- Li Y, Xu C, Zhang Q, Liu JY, Tan RX. *In vitro* anti-Helicobacter pylori action of 30 Chinese herbal medicines used to treat ulcer diseases. *J Ethnopharmacol*, 2005, 98, 329–333.
- Li ZQ, Zuo DY, Qie XD, Qi H, Zhao MQ, Wu YL. Berberine acutely inhibits the digestion of maltose in the intestine. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142, 474–480.
- Liang X, Sun T, Dong W, Shang Y, Song H. Effects of total saponin from Rhizoma Dioscorea nipponica on inflammatory cytokines in collagen-induced arthritis rats, *Lishizhen Med Mat Med Res*, 2013, 12, 57.
- Ligustici chuanxiong rhizoma, <https://tcmwiki.com/wiki/rhizoma-chuanxiong>, pristupljeno 25.7.2019.
- Ligustici radix et rhizoma, <https://tcmwiki.com/wiki/gao-ben>, pristupljeno 10.8.2019.
- Ligusticum sinense* 'Chuanxiong'.
<http://biology.burke.washington.edu/herbarium/imagecollection/taxon.php?Taxon=Ligusticum%20canbyi>, pristupljeno 5.8.2018
- Ling H, Wu L, Li L. Corydalis yanhusuo rhizoma extract reduces infarct size and improves heart function during myocardial ischemia/reperfusion by inhibiting apoptosis in rats, *Phytother Res*, 2006, 20(6), 448–530.
- Liu J, Mori A. Antioxidant and free radical scavenging activities of *Gastrodia elata* Bl and *Uncaria rhynchophylla* (Miq). *Jacks Neuropharmacology*, 1992, 31, 1287–1298.
- Liu L, Ning ZQ, Shan S, Zhang K, Deng T, Lu XP, Cheng YY. Phthalide lactones from *Ligusticum chuanxiong* inhibit lipopolysaccharide-induced TNF- α production and TNF- α -mediated NF- κ B activation. *Planta Med*, 2005, 71, 808–813.
- Liu X, Zhang X, Ye L, Yuan H. Protective mechanisms of berberine against experimental autoimmune myocarditis in a rat model. *Biomed Pharmacother*, 2016, 79, 222–230.
- Liu YQ, Cheng MC, Wang LX, Xiao HB. Rhizoma Coptidis and berberine-induced activation of murine microglia N9 cells. *J Ethnopharmacol*, 2010, 129, 121–126.
- Lo SN, Chang YP, Tsai KC, Chang CY, Wu TS, Ueng YF. Inhibition of CYP1 by berberine, palmatine, and jatrorrhizine: selectivity, kinetic characterization, and molecular modeling. *Toxicol Appl Pharm*, 2013, 272, 671–680.

- Lo TF, Tsai WC, Chen ST. MicroRNA-21-3p, a berberine-induced miRNA, directly down-regulates human methionine adenosyltransferases 2A and 2B and inhibits hepatoma cell growth. *PLoS ONE*, 2013, 8, e75628.
- Lu F, Liu L, Yu DH, Zhou Q, Liu SM. Therapeutic effect of Rhizoma Dioscoreae Nipponicae on gouty arthritis based on the SDF-1/CXCR 4 and p38 MAPK pathway: an *in vivo* and *in vitro* study, *Phytother Res*, 2014, 28(2), 280.
- Lu ZM, Yu YR, Tang H, Zhang XX. The protective effects of Radix Astragali and Rhizoma Ligustici chuanxiong on endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2005, 36(4), 529-32.
- Lv XX, Yu XH, Wang YY, Wang FQ, Li HM, Wang Yp, Lu DX, Qi RB, Wang HD. Berberine inhibits doxorubicin-triggered cardiomyocyte apoptosis via attenuating mitochondrial dysfunction and increasing Bcl-2 expression. *PLoS ONE*, 2012, 7, e47351.
- Ma X, Egawa T, Kimura H, Karaike K, Masuda S, Iwanaka N, Hayashi T. Berberine-induced activation of 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase and glucose transport in rat skeletal muscles. *Metabolism*, 2010, 59, 1619–1627.
- Meng H, Guo J, Sun JY, Pei JM, Wang YM, Zhu MZ, Huang C. Angiogenic effects of the extracts from Chinese herbs: Angelica and Chuanxiong. *Am J Chin Med*, 2008, 36, 541–554.
- Meng H, Zhu MZ, Guo J, Sun JY, Pei JM, Huang C. The study on angiogenesis activity of danggui, chuanxiong and danshen. *J Chin Med Mater*, 2006, 29, 574–576.
- Pang B, Guo J, Zhao L, Zhao X, Zhou Q, Tong X. Retrospective study of Traditional Chinese Medicine treatment of type 2 diabetes mellitus. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(3), 307-13.
- Pyo MK, Jin JL, Koo YK, Yun-Choi HS. Phenolic and furan type compounds isolated from *Gastrodia elata* and their anti-platelet effects. *Arch Pharm Res*, 2004, 27, 381–385.
- Sanghong R, Junkum A, Chaithong U, Jitpakdi A, Riyong D, Tuetun B, Champakaew D, Intirach J, Muangmoon R, Chansang A, Pitasawat B. Remarkable repellency of *Ligusticum sinense* (Umbelliferae), a herbal alternative against laboratory populations of *Anopheles minimus* and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Malar J*, 2015, 14, 307.
- Shi K, Wu W, Liu L, Wang H, Chen D, Liu C, Zhang C. Optimization of acupoint application scheme in the treatment of bronchial asthma based on the orthogonal design method. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2017, 12, 37(6), 571-575.
- Shin EJ, Whang WK, Kim S, Bach JH, Kim JM, Nguyen XK, Nguyen TT, Jung BD, Yamada K, Nabeshima T, Kim HC. Parishin C attenuates phencyclidine-induced schizophrenia-

like psychosis in mice: involvements of 5-HT1A receptor. *J Pharmacol Sci*, 2010, 113, 404-408.

Shuchang H, Qiao N, Piye N, Mingwei H, Xiaoshu S, Feng S, Sheng W, Opler M. Protective effects of *Gastrodia elata* on aluminium-chloride-induced learning impairments and alterations of amino acid neurotransmitter release in adult rats. *Restor Neurol Neurosci*, 2008, 26, 467-473.

Sim Y, Shin S. Combinatorial anti-Trichophyton effects of *Ligusticum chuanxiong* essential oil components with antibiotics. *Arch Pharm Res*, 2008, 31, 497-502.

Sun S, Wang K, Lei H, Li L, Tu M, Zeng S, Zhou H, Jiang H. Inhibition of organic cation transporter 2 and 3 may be involved in the mechanism of the antidepressant-like action of berberine. *Prog Neuro Psychoph*, 2014, 49, 1-6.

Teong IW, Ko AA, Li M, Heese K, Liang W. *Gastrodia elata* decreases isoprenaline potency and enhances spontaneous phasic activity in the rat detrusor. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2011, 3, 29-37.

Tsai CC, Lai TY, Huang WC, Liu IM, Cheng JT. Inhibitory effects of potassium channel blockers on tetramethylpyrazine-induced relaxation of rat aortic strip *in vitro*. *Life Sci*, 2002 71, 1321-1330.

Tsang CT, Cheung YC, Lui VWY, Yip YL, Zhang GT, Lin VWT, Cheung KCP, Feng YB, Tsao SW. Berberine suppresses tumorigenicity and growth of nasopharyngeal carcinoma cells by inhibiting STAT3 activation induced by tumor associated fibroblasts. *BMC Cancer*, 2013, 13, 619.

Wagner H, Bauer R, Melchart D, Xiao PG, Staudinger A. Chromatographic fingerprint analysis of herbal medicines. Wien, Springer-Verlag, 2011, str. 87-95, 181-191, 255-263, 301-309, 615-633, 665-677.

Wang GF, Shi CG, Sun MZ, Wang L, Wu SX, Wang HF, Xu ZQ, Chen DM. Tetramethylpyrazine attenuates atherosclerosis development and protects endothelial cells from ox-LDL. *Cardiovasc Drugs and Ther*, 2013, 27, 199-210.

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, 52-55.

Wang L, Zhang J, Hong Y, Feng Y, Chen M, Wang Y. Phytochemical and pharmacological review of da chuanxiong formula: a famous herb pair composed of chuanxiong rhizoma and gastrodiae rhizoma for headache. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013, 425369.

- Wang L, Zhang Y, Wang Z, Gong N, Kweon TD, Vo B, Wang C, Zhang X, Chung JY, Alachkar A, Liang X, Luo DZ, Civelli O. The Antinociceptive Properties of the *Corydalis yanhusuo* Extract, *PLoS One*, 2016, 11(9), e0162875.
- Wang M, Wang J, Tan R, Wu Q, Qiu H, Yang J, Jiang Q. Effect of berberine on PPAR α /NO activation in high glucose- and insulin-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Evid Based Complement Altern*, 2013, 2013, 285-489.
- Wang T, Choy CY, Li J, Bi CW, Zang L, Liu Z, Dong TX, Bi K, Tsim WK. Antihyperlipidemic Effect of Protodioscin, an Active Ingredient Isolated from the Rhizomes of *Dioscorea nipponica*. *Planta Med*, 2010, 76(15), 1642-1646.
- Wang Z, Chen Z, Yang S, Wang Y, Huang Z, Gao J, Tu S, Rao Z. Berberine ameliorates collagen-induced arthritis in rats associated with anti-inflammatory and anti-angiogenic effects. *Inflammation*, 2014, 37, 1789-1798.
- World Health Organization. Medicinal plants in China: a selection of 150 commonly used species. WHO Regional Publications Western Pacific Series No. 2, Manila, 1989, str. 89.
- Xu X, Lu Y, Bie X. Protective effects of gastrodin on hypoxia-induced toxicity in primary cultures of rat cortical neurons. *Planta Med*, 2007, 73, 650-654.
- Yong W, Xing TR, Wang S, Chen L, Hu P, Li CC, Wang HL, Wang M, Chen JT, Ruan DY. Protective effects of gastrodin on lead-induced synaptic plasticity deficits in rat hippocampus. *Planta Med*, 2009, 75, 1112-1117.
- Yu SJ, Kim JR, Lee CK, Han JE, Lee JH, Kim HS, Hong JH, Kang SG. *Gastrodia elata* blume and an active component, p-hydroxybenzyl alcohol reduce focal ischemic brain injury through antioxidant related gene expressions. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28, 1016-1020.
- Yu SS, Zhao J, Zheng WP, Zhao Y. Neuroprotective effect of 4-hydroxybenzyl alcohol against transient focal cerebral ischemia via anti-apoptosis in rats. *Brain Res*, 2010, 1308, 167-175.
- Zeng X, Zhang S, Zhang L, Zhang K, Zheng X. A study of the neuroprotective effect of the phenolic glucoside gastrodin during cerebral ischemia *in vivo* and *in vitro*. *Planta Med*, 2006, 72, 1359-1365.
- Zhang DW, Liu JG, Feng JT, Zhang L, Yang XP, Shi DZ, Liang XM. 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, 109-112.

- Zhang T, Yang S, Du J. Protective effects of berberine on isoproterenol-induced acute myocardial ischemia in rats through regulating HMGB1-TLR4 axis. *Evid Based Complement Altern*. 2014, 2014, 849783.
- Zhang Y, Wang C, Wang L, Parks GS, Zhang X, Guo Z, et al. A novel analgesic isolated from a traditional Chinese medicine. *CB*, 2014, 24, 117–23.10.1016.
- Zhang Y, Wang X, Sha S, Liang S, Zhao L, Liu L, Chai N, Wang H, Wu K. Berberine increases the expression of NHE3 and AQP4 in sennoside A-induced diarrhoea model. *Fitoterapia*, 2012, 83, 1014–1022.
- Zhang ZJ, Kong SY, Zhou D, He L. Effect of Dachuanxiongwan on the expression of vascular epithelial growth factor in rats with cerebral ischemia. *J Sich Univ (Med Sci Ed)*, 2006, 37(2), 246–249.
- Zhao Y, Wang W, Zu Y. Effect of big chuanxiong prescription extraction on preventing learning and memory dysfunction of vascular dementia rat. *Jrf Trad Chin Med*, 2008, 25(1), 67–69.
- Zhou BH, Li XJ, Liu M, Wu Z, Ming Hu X. Antidepressant-like activity of the *Gastrodia elata* ethanol extract in mice. *Fitoter*, 2006, 77, 592–594.
- Zhou MK, He L, Wu B. Effect of da chuanxiong pill on the secretion level of vascular endothelial growth factor in blood vessel. *Chin J Clin Reh*, 2004, 8(19), 3842–3843.
- Zhou MM, Yang K, Wang YT. The influence of trigeminal nucleus nos, sp and cgrp of nitroglycerin caused migraine model rats with da chuanxiong formula. *Pharm and Clin Chin Mat Med*, 2009, 25(6), 2–4.
- Zhou Y, Cao S, Wang Y, Xu P, Yan J, Bin W, Qiu F, Kang N. Berberine metabolites could induce low density lipoprotein receptor up-regulation to exert lipid-lowering effects in human hepatoma cells. *Fitoterapia*, 2014, 92, 230–237.
- Zhou Y, Tao H, Li Y, Deng M, He B, Xia S, Zhang C, Liu S. Berberine promotes proliferation of sodium nitroprusside-stimulated rat chondrocytes and osteoarthritic rat cartilage via Wnt/beta-catenin pathway. *Eur J Pharmacol*, 2016, 789, 109–118.
- Zhulun L, Jinrong Y, Rong F, Jun S. The antipyretic effect of the essential oil of *Ligusticum chuanxiong* Hort. on endotoxin-induced fever and hypothalamic content of 5-HT DA in rabbits. *Pharmacol Clin Chin Mat Med*, 2003, 19, 17–19.
- Zuo C, Yin G, Cen XM, Xie QB. Controlled clinical study on compound Decumbent Corydalis Rhizome and diclofenac in treatment of knee osteoarthritis. *Zhongguo Zhong Yao.Za Zhi*, 2015, 40(1), 149-53.

Zuo C, Chen YT, Wang ZM. Clinical efficacy of *Corydalis composite* combined with methotrexate in treating rheumatoid arthritis. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2009, 29(11), 1023-5.

7. SAŽETAK / SUMMARY

Biljne droge koje se već stoljećima primjenjuju u liječenju u sklopu sustava tradicionalne kineske medicine u novije su vrijeme sve popularnije i u zapadnim zemljama. Na temelju rezultata sustavnog pretraživanja i proučavanja stručne i znanstvene literature, u ovom radu dan je pregled biljnih izvora, tradicionalnih primjena u sklopu TCM-a, rezultata dosadašnjih fitokemijskih istraživanja, pretkliničkih i kliničkih studija za šest kineskih biljnih droga: *Coptidis rhizoma*, *Corydalis rhizoma*, *Dioscoreae nipponicae rhizoma*, *Gastrodiae rhizoma*, *Ligustici chuanxiong rhizoma* i *Ligustici radix et rhizoma*. Za odabrane droge, dobivene od podanka i korijena kineskih biljnih vrsta, utvrđene su norme kakvoće u obliku suvremenih monografija u važećem devetom izdanju Europske farmakopeje te su sastavni dio rada i hrvatski prijevodi tih monografija.

Herbal drugs used for centuries as part of Traditional Chinese medicine healing system in recent times have been gaining in popularity in Western countries. Based on the results of systematic search and study of professional and scientific literature, this paper provides an overview of plant sources, traditional applications within TCM, results of previous phytochemical studies, preclinical and clinical studies for six Chinese herbs: *Coptidis rhizoma*, *Corydalis rhizoma*, *Dioscoreae nipponicae rhizoma*, *Gastrodiae rhizoma*, *Ligustici chuanxiong rhizoma* and *Ligustici radix et rhizoma*. For selected drugs derived from the roots and rhizomes of Chinese plant species, quality standards have been established in the form of modern monographs in the current ninth edition of the European Pharmacopoeia, so the Croatian translations of these monographs are an integral part of this thesis.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakognoziiju
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

NOVE KINESKE BILJNE DROGE (RADICES ET RHIZOMA) U 9. IZDANJU EUROPSKE FARMAKOPEJE

Josip Ivanović

SAŽETAK

Biljne droge koje se već stoljećima primjenjuju u liječenju u sklopu sustava tradicionalne kineske medicine u novije su vrijeme sve popularnije i u zapadnim zemljama. Na temelju rezultata sustavnog pretraživanja i proučavanja stručne i znanstvene literature, u ovom radu dan je pregled biljnih izvora, tradicionalnih primjena u sklopu TCM-a, rezultata dosadašnjih fitokemijskih istraživanja, pretkliničkih i kliničkih studija za šest kineskih biljnih droga: *Coptidis rhizoma*, *Corydalis rhizoma*, *Dioscoreae nipponicae rhizoma*, *Gastrodiae rhizoma*, *Ligustici chuanxiong rhizoma* i *Ligustici radix et rhizoma*. Za odabrane droge, dobivene od podanka i korijena kineskih biljnih vrsta, utvrđene su norme kakvoće u obliku suvremenih monografija u važećem devetom izdanju Europske farmakopeje te su sastavni dio rada i hrvatski prijevodi tih monografija.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 61 stranica, 18 grafičkih prikaza, i 118 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Tradicionalna kineska medicina, biljne droge, Europska farmakopeja, znanstveni dokazi

Mentor: **Dr. sc. Biljana Blažeković**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Biljana Blažeković**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Maja Bival Štefan, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Željka Vanić, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2019.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacognosy
Marulićev trg 20/II, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

NEW CHINESE HERBAL DRUGS (RADICE ET RHIZOMA) IN THE NINTH EDITION OF THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA

Josip Ivanović

SUMMARY

Herbal drugs used for centuries as part of Traditional Chinese medicine healing system in recent times have been gaining in popularity in Western countries. Based on the results of systematic search and study of professional and scientific literature, this paper provides an overview of plant sources, traditional applications within TCM, results of previous phytochemical studies, preclinical and clinical studies for six Chinese herbs: *Coptidis rhizoma*, *Corydalis rhizoma*, *Dioscoreae nipponicae rhizoma*, *Gastrodiae rhizoma*, *Ligustici chuanxiong rhizoma* and *Ligustici radix et rhizoma*. For selected drugs derived from the roots and rhizomes of Chinese plant species, quality standards have been established in the form of modern monographs in the current ninth edition of the European Pharmacopoeia, so the Croatian translations of these monographs are an integral part of this thesis.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 61 pages, 18 figures and 118 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Traditional Chinese medicine, herbal drugs, European Pharmacopoeia, scientific evidence

Mentor: **Biljana Blažeković, Ph.D.** *Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Reviewers: **Biljana Blažeković, Ph.D.** *Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*
Maja Bival Štefan, Ph.D. *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*
Željka Vanić, Ph.D. *Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

The thesis was accepted: September 2019