

Protizánětlivý účinek šišáku bajkalského

Mgr. Jan Martin, doc. RNDr. Jaroslav Dušek, CSc.

Šišák bajkalský je léčivá rostlina původem z Číny a Japonska a je už přes dva tisíce let používána tradiční čínskou medicínou. Flavonoidy z této rostliny jsou skupinou látek s velmi širokou škálou biologických aktivit a některé z nich jsou pro svoji nízkou toxicitu potenciálními léky pro terapii a prevenci celé řady onemocnění. Jedním z nevýraznějších a nejlépe prozkoumaných účinků je účinek protizánětlivý. Klíčová slova: šišák, *Scutellaria baicalensis*, flavonoidy, baicalein, zánět.

Šišák bajkalský (*Scutellaria baicalensis* Georgii) je jednou z nejpoužívanějších léčivých rostlin tradiční čínské medicíny. Přestože jde o léčivku s velmi širokým spektrem účinku, není zatím ve střední Evropě příliš známa.

Obrázek 1.



Šišák bajkalský je vytrvalá bylina z čeledi *Lamiaceae*, dosahující výšky 30 až 60 cm, s bohatě větvenou, čtyřhrannou lodyhou a kopinatými, celokrajnými listy. Kořen je obvykle asi 2 cm tlustý, na povrchu hnědý, na řezu žlutý. Šišák kvete koncem léta a na podzim (obrázek 1). Má nápadně modré květy, a proto byly vyšlechtěny i kultivary s okrasnou funkcí. I když je tato rostlina domácí ve východní Asii, u nás má poměrně vhodné klimatické podmínky a dá se dobře pěstovat. Droga se získává z kořenů tříletých, nebo čtyřletých rostlin sbíraných

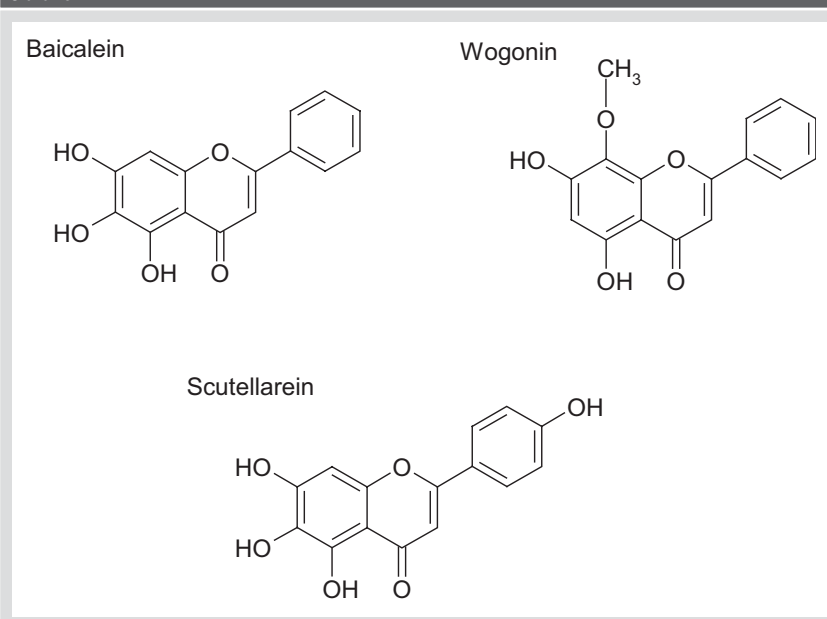
na jaře nebo na podzim. Po očištění, odstranění zevní hrubé vrstvy a rozkrájení na menší kousky se suší v suchých místnostech přírodním nebo umělým teplem. Droga se užívá nejčastěji ve formě odvaru (6–15 g sušené drogy na den), nebo jako lihový extrakt (2).

Tradiční čínská medicína využívala šišáku při léčbě hypertenze, infekcí horních cest dýchacích, proti krvácení z nosu a vnitřnímu krvácení, při zánětech ledvin, kašli, zvracení, silné menstruaci, také při záškrtu, spále a hepatitidě. Dnes je kořenů této rostliny užíváno jako antipyretika, antihypertenziva, antiflogistika, antialergika, sedativa a mírného hypnotika. Šišák bajkalský též slouží při odstraňování subjektivních symptomů, jako jsou bolesti hlavy a bolesti v oblasti srdce. Hlavními obsahovými látkami jsou flavonoidy. Celkem jich bylo v této rostli-

ně identifikováno přes čtyřicet. I když obsah jednotlivých flavonoidů kolísá s ročním obdobím i lokalitou sběru, obsahují rostliny nejvíce flavonoidu baicalinu. Obsah této látky kolísá od 4 do 17 % v závislosti na době a lokalitě sběru. V rostlině je ve větším množství přítomen i jeho aglykon baicalein. Dalšími významnými glykosidy jsou i wogonosid, scutellarin a jejich aglykony wogonin a scutellarein (obrázek 2), oroxylin A, scullcapflavon I a scullcapflavon II, neobaicalein a mnoho dalších (7).

V současné době jsou celkem dobře prozkoumány nejen účinky celé drogy, ale i izolovaného baicaleinu a baicalinu. Mají výrazný antioxidační účinek, působí proti řadě mikroorganismů, působí též cytostaticky a imunomodulačně, mají mírný sedativní a antikonvulzivní účinek. Z některých studií je patrný i vliv na fibrinolytický systém a na vasokonstrikci a vasodilataci. Jedním z nejdůležitějších a nejověřenějších je však účinek protizánětlivý. Protizánětlivý účinek šišáku bajkalského je založen hlavně na inhibici lipoxygenázy a cyklooxygenázy, což jsou enzymy hrající roli v metabolismu kyseliny arachidonové. Ta je v počátečních stadiích zánětu uvolňována jako odpověď na mediátory z aktivovaných krevních destiček. Lipoxygenáza přeměňuje volnou kyselinu arachidonovou na HPETE (hydroperoxyeikosatetraenové kyseliny), z nichž vznikají leukotrieny. To jsou látky hrající významnou roli v zánětlivých procesech. Zvyšují permeabilitu cév, chemotakticky přitahují a aktivují neutrofilní granulocyty a společně

Obrázek 2.



s prostaglandiny vyvolávají spektrum symptomů charakterizujících zánět. Cyklooxygenázy pomáhají přeměnit volnou kyselinu arachidonovou na prostaglandiny, prostacykliny a tromboxany, což jsou další skupiny látek hrající roli v mechanismu zánětlivého procesu. Na selektivní inhibici cyklooxygenasy je založen například účinek aspirinu.

Bylo prokázáno, že extrakt z šišáku bajkalského vykazuje inhibiční účinek jak na lipoxygenázy, tak na cyklooxygenázy. Za inhibici lipoxygenázy je zodpovědný baicalein, který prokázal přímý inhibiční efekt na 5- a 12-lipoxygenázu (15). COX-2 (cyklooxygenáza-2) je inhibována baicaleinem i wogoninem, a to jak přímou inhibicí, tak potlačením genové exprese tohoto enzymu (6, 14). Při experimentech na kryších a na buněčných kulturách *in vitro* se potvrdilo, že baicalein a další flavonoidy ze *Scutellaria baicalensis* tímto mechanismem omezují produkci leukotrienu B4 a leukotrienu C4 a tím mohou ovlivňovat celou řadu chronických zánětlivých onemocnění. Zvýšená produkce těchto leukotrienů alveolárními makrofágy byla totiž zjištěna u chrob jako bronchiální astma, chronická bronchitida, chronická artritida, rakovina plic, záněty a nádory pojivových tkání, idiopatická pulmonární fibróza atd. Baicalein je jako standardní inhibitor lipoxygenázy v současné době využíván v řadě dalších biochemických experimentů, zejména při výzkumu kardiovaskulárního systému.

Protizánětlivý účinek obsahových látek však není založen pouze na inhibici lipoxygenázy, ale je podpořen mechanismem vychytávání volných radikálů, které jsou během zánětlivého procesu ve zvýšené míře produkovány. Zejména baicalein a baicalin mají schopnost tyto radikály zneškodňovat, přičemž jejich účinnost je asi 375krát větší než u vitamínu E (13). V poslední době je šišák díky své schopnosti vychytávat volné radikály a zabráňovat oxidaci používán také v nových kosmetických přípravcích.

V případě zánětů způsobených bakteriemi a viry se látky z šišáku bajkalského mohou podílet přímo na odstraňování etiologického agens. Nejúčinnější látkou se ukázal být baicalin, který je aktivní zejména proti chřipkovým virům a *Staphylococcus aureus* (11). Wogonin je v pokusech *in vitro* vysoce účinný proti viru hepatitidy B (3). Z ostatních flavonoidů se testoval *in vitro* i isoscu-

tellarein-8-methylester a další flavonoidy, které velmi významně snižovaly množství chřipkových virů A a B (12). Extrakt z drogy je velmi účinný proti *Candida albicans* (1), *Cryptococcus neoformans*, *Pitosporum ovale* (17), trypanosomám (8), a také proti bakteriím způsobujícím zubní kazy (16).

Bylo také pozorováno, že baicalin zmírňuje projevy zánětlivého procesu inhibicí celé řady endogenních mediátorů, jako například interleukinu 1- β , interleukinu 6, TNF (tumor necrosis factor), interferonu γ , MCP (monocyte chemoattractant proteins), MIP-1- α (macrophage inflammatory protein), MIP-1- β , a snižuje exotoxiny indukovanou proliferaci T-buněk. Avšak mechanismus, kterým se podílí na inhibici těchto látek, zatím není přesně znám (10).

Některé studie prokazují, že flavonoid wogonin ze *Scutellaria baicalensis* ovlivňuje i produkci oxidu dusnatého v organismu. Není to však přímou inhibicí enzymu iNOS (inducible nitric oxide synthase), jak se původně předpokládalo, ale potlačením genové exprese tohoto enzymu (9, 14). U flavonoidu baicaleinu naopak převažuje přímá inhibice iNOS (5). Protože indukce iNOS v makrofázích hraje významnou roli v zánětlivých procesech, dá se velká

protizánětlivá aktivita flavonoidů vysvětlit i tímto mechanismem.

U flavonoidu wogoninu bylo zjištěno, že se podobně jako u baicalinu na jeho protizánětlivém účinku podílí i jeho schopnost inhibovat expresi MCP, což je protein syntetizovaný v místě zánětu. Tento protein působí jako atraktant pro monocyty a zprostředkovává tak zánětlivou reakci organismu (4).

Jak bylo řečeno v úvodu, flavonoidy ze šišáku bajkalského mají kromě protizánětlivého i mnohé další účinky. Zároveň mají tyto flavonoidy velmi nízkou toxicitu, takže se zdají být perspektivní při léčbě celé řady onemocnění. Silný antiflogistický účinek je zprostředkován hned několika mechanismy, z nichž některé ještě ani nejsou řádně prozkoumány. Nicméně již teď je jasné, že droga *Scutellaria radix* je jedním z nejúčinnějších přírodních antiflogistik.

Autoři tímto děkují za finanční podporu výzkumnému záměru MSM0021620822

Mgr. Jan Martin
Katedra farmakognozie
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
e-mail: jan.martin@faf.cuni.cz

Literatura

- Blaszczak T, Krzyzanowska J, Lamer-Zarawska E. Screening for antimycotic properties of 56 traditional Chinese drugs. *Phytotherapy Res.* 2000; 14: 210–212.
- Hsu H Y. *Oriental Materia Medica: a concise guide.* Long Beach: Oriental Healing Arts Institute 1986: 152 s.
- Huang RL, Chen CC, Huang HL, et al. Anti-Hepatitis B Virus Effects of Wogonin Isolated from *Scutellaria baicalensis* *Planta Med.* 2000; 66: 694–698.
- Chang YL, Shen JJ, Wung BS, et al. Chinese Herbal Remedy Wogonin Inhibits Monocyte Chemotactic Protein-1 Gene Expression in Human Endothelial Cells. *Mol. Pharmacol.* 2001; 60: 507–513.
- Chen YC, Shen SC, Chen LG, et al. Wogonin, baicalin, and baicalein inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 gene expressions induced by nitric oxide synthase inhibitors and lipopolysaccharide. *Biochem. Pharmacol.* 2001; 61: 1417–1427.
- Chi YS, Cheon BS, Kim HP. Effect of wogonin, a plant flavone from *Scutellaria radix*, on the suppression of cyclooxygenase-2 and the induction of inducible nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-treated RAW 264.7 cells. *Biochem. Pharmacol.* 2001; 61: 1195–1203.
- Kazutaka N, Hiroko F, Toshihiro F, et al. Flavone production in transformed root cultures of *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Phytochemistry* 1999; 52: 885–890.
- Keiser J, Burri C. New drugs for the treatment of human African trypanosomiasis: research and development. *Trends in Parasitology* 2001; 17: 42–49.
- Kim BR, Kim YS, Kim SY, et al. The plant flavonoid wogonin suppresses death of activated C6 rat glial cells by inhibiting nitric oxide production. *Neuroscience Lett.* 2001; 309: 67–71.
- Krakauer T, Li BQ, Young HA. The flavonoid baicalin inhibits superantigen-induced inflammatory cytokines and chemokines. *FEBS Lett.* 2001; 500: 52–55.
- Liu IX, Durham DG, Richards RME. Baicalin Synergy with β -Lactam Antibiotics Against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Other β -Lactam-resistant Strains of *S. aureus*. *J. Pharm. Pharmacol.* 2000; 52: 361–366.
- Nagai T, Moriguchi R, Suzuki Y, et al. Mode of action of the anti-influenza virus activity of plant flavonoid, 5,7,4,8-trihydroxy-8-methoxyflavone, from the roots of *Scutellaria baicalensis*. *Antiviral Res.* 1995; 26: 11–25.
- Nakayama SK, Koizume K, Iijima K, et al. Effects of Sino-Japanese herbs in the family Labiatae on the hepatic drug metabolizing enzymes and lipid peroxidation in rats. *Nip. Yakur. Zasshi – Folia Pharmacol. Jap.* 1993; 101: 327–336.
- Park BK, Heo MY, Park H, et al. Inhibition of TPA-induced cyclooxygenase-2 expression and skin inflammation in mice by wogonin, a plant flavone from *Scutellaria radix*. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 425: 153–157.
- Sekiya K, Okuda H. Selective inhibition of platelet lipoxygenase by baicalein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1982; 105: 1090–1095.
- Tsao TF, Newman MG, Kwok YY, et al. Effect of Chinese and western antimicrobial agents on selected oral bacteria. *J. Dent. Res.* 1982; 61: 1103–1106.
- Yang D, Michel D, Bevalot F, et al. Antifungal activity in vitro of *Scutellaria baicalensis* Georgi upon cutaneous and ungual pathogenic fungi. *Ann. Pharm. Fr.* 1995; 53: 138–141.