

6

Schisandra henryi jako gatunek o dużym potencjale leczniczym oraz aktywność farmakologiczna lignanów dibenzocyklooktadienowych

Karolina Jaferniki¹, Adam Kokotkiewicz², Halina Ekiert¹, Maria Łuczkiwicz², Agnieszka Szopa¹

¹Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum Wydział Farmaceutyczny, Kraków, Polska

²Katedra i Zakład Farmakognozji, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Agnieszka Szopa, Katedra i Zakład Botaniki Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum Wydział Farmaceutyczny, ul. Medyczna 9, 30-688, Kraków, Polska; e-mail: a.szopa@uj.edu.pl

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Źródła finansowania

Praca powstała w ramach projektu Preludium, Narodowego Centrum Nauki nr 2020/37/N/NZ7/02436.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2023.04.18

Zaakceptowano: 2023.08.23

Opublikowano on-line: 2023.08.24

DOI

10.32383/farmpol/171479

ORCID

Karolina Jaferniki - 0000-0001-9276-8276

Adam Kokotkiewicz

- 0000-0001-5025-7101

Halina Ekiert - 0000-0003-4887-4068

Maria Łuczkiwicz - 0000-0001-5490-3588

Agnieszka Szopa - 0000-0002-6351-4047

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

Schisandra henryi a species with high medicinal potential and pharmacological activities of dibenzocyclooctadiene lignans

Schisandra henryi C.B. Clarke (family Schisandraceae), is a species endemic to China Yunnan Province. *S. henryi* is a little known plant in Europe and the United States. Few studies on the chemical composition of *S. henryi*, mainly by scientists from Chinese institutions, showed the presence of compounds belonging to lignans, triterpenoids and nortripenoids.

Recently, research by the team of the Department of Pharmaceutical Botany of the Jagiellonian University Medical College has highlighted the great potential of this species. Phytochemical, biological and biotechnological researches are conducted. The analysis of the chemical composition showed the presence of compounds from the group of dibenzylcyclooctadiene, aryltetraline and dibenzylbutane lignans as well as polyphenols – phenolic acids and flavonoids. An innovative aspect of the scientific work is in particular biotechnological research focusing on proposing biomass from *in vitro* cultures of *S. henryi* as a source for obtaining extracts and biologically active compounds, alternative to the hard to reach material collected from natural sites.

The aim of the study was to review the scientific literature on research on *S. henryi*, with particular emphasis on its botanical, ecological and chemical characteristics, and biological properties of extracts and isolated compounds. In addition, the potential of biotechnological

research conducted on *in vitro* cultures of *S. henryi* focusing on understanding their metabolic profile was signaled. The paper also presents a detailed characterization of dibenzocyclohexene lignans specific for the Schisandraceae family. They are the subject of numerous scientific studies that confirm their valuable pharmacological properties. Particularly noteworthy are their hepatoprotective and hepatoregenerating properties, as well as: anti-inflammatory, neuroprotective, anticancer, antiviral, antioxidant, cardioprotective, antiosteoporotic and supporting the treatment of intestinal dysfunction.

Keywords: *Schisandra henryi* C.B. Clarke, Schisandra lignans, schizandrin, schizandrin C, deoxyschizandrin, schizanthrin A, gomisin G, biotechnological research, traditional Chinese medicine.

© Farm Pol, 2023, 79(3): 157–168

Wstęp

Do rodzaju *Schisandra* (rodzina Schisandraceae) zaliczane jest obecnie 25 gatunków roślin [1], z których najlepiej poznanym jest *Schisandra chinensis* Turcz. Baill. – cytryniec chiński. *S. chinensis* jest gatunkiem farmakopealnym występującym naturalnie na terenie Południowo-Wschodniej Azji, a obecnie uprawianym w wielu krajach strefy klimatu umiarkowanego. Surowcem leczniczym jest owoc – *Schisandrae chinensis fructus*, który posiada monografie w farmakopeach krajów azjatyckich: Chin, Japonii, Korei, oraz w Farmakopei Europejskiej, Amerykańskiej, Rosyjskiej, a także Międzynarodowej Farmakopei wydawanej przez WHO (World Health Organization).

Udokumentowane działanie lecznicze ekstraktów z owoców *S. chinensis* wskazuje głównie na aktywność hepatoprotekcyjną, hepatoregenerującą, przeciwnowotworową, adaptogenną, immunostymulującą oraz przeciwzapalną [2, 3].

Innym gatunkiem z rodzaju *Schisandra*, dobrze znanym na obszarach Azji Wschodniej, jest *Schisandra sphenanthera* Rehder & Wilson. Ze względu na podobieństwo pod względem morfologicznym, *S. sphenanthera* bardzo często jest mylona z *S. chinensis*. *S. sphenanthera*, podobnie jak *S. chinensis* ma swoją monografię w Farmakopei Chińskiej [4]. Surowcem leczniczym także jest owoc – *Schisandrae sphenantherae fructus*. W Chinach ekstrakty z owoców *S. sphenanthera* są szeroko stosowane, a wyizolowany z nich lignan – schizanteryna A, jest składnikiem aktywnym standaryzowanego leku ‘Wuzhi tablet’, który wykazuje działanie hepatoprotekcyjne [5–7].

Tak duży potencjał leczniczy *S. chinensis* oraz *S. sphenanthera* jest uwarunkowany ich unikalnym składem chemicznym. Główną specyficzną

grupą związków, charakterystyczną dla rodziny Schisandraceae, są lignany dibenzocykloheptadienowe (tzw. lignany cytryńca, lignany typu *Schisandra*). Związki te są współcześnie obiektem zainteresowania naukowców zarówno z krajów azjatyckich, jak i kilku ośrodków badawczych na terenie Europy [8–10].

Schisandra henryi C.B. Clarke, to gatunek pokrewny *S. chinensis* i *S. sphenanthera*, jednak nie tak bardzo popularny. Właściwości lecznicze *S. henryi* są znane w krajach Dalekiego Wschodu z tradycyjnej medycyny chińskiej (*traditional Chinese medicine*, TCM). W krajach europejskich oraz w innych rejonach świata jest to gatunek mało znany bądź nieznan [11, 12].

Celem pracy był przegląd dostępnej literatury naukowej dotyczącej gatunku *S. henryi*, jego charakterystyka botaniczno-ekologiczna, przedstawienie wyników badań analiz fitochemicznych oraz właściwości biologicznych poszczególnych związków występujących w *S. henryi*, w szczególności lignanów dibenzocykloheptadienowych.

Morfologia oraz naturalne stanowiska występowania *S. henryi*

S. henryi (rycina 1) jest endemitem występującym naturalnie na obszarze prowincji Yunnan w południowo-zachodniej części Chin [1, 12]. Teren prowincji Yunnan to obszar górski, z bardzo dużą ilością lasów, rzek i jezior. Na tym terenie panuje klimat podzwrotnikowy, charakteryzujący się ciepłym latem i łagodną zimą. W okresie zimowym temperatura nie spada poniżej 10°C oraz występują bardzo obfite opady deszczu, co sprzyja rozwojowi specyficznej roślinności. Optymalne stanowiska dla wzrostu pnączy *S. henryi* to cienieiste zarośla, lasy, stoki oraz miejsca przy górskich potokach na wysokości 500–1500 metrów nad poziomem morza. W klimacie europejskim roślina nie jest w pełni odporna na temperatury poniżej zera, przez co w okresie zimowym może przemarzać. W Polsce *S. henryi* najczęściej jest uprawiany jako roślina ozdobna. Wijące pędy *S. henryi* dorastają od 3 do 6 metrów długości, przy rocznym przyroście około 1–2 metry. Początkowo mają kolor jasnozielony, z czasem stają się brązowe z widocznymi, dość licznymi jaśniejszymi przetchlinkami [1, 13].

Okres kwitnienia *S. henryi* przypada na maj. Kwiaty *S. henryi* mają średnicę od 1 do 2 cm, są pojedyncze i drobne, barwy żółto-pomarańczowej. Kwiaty rodzaju żeńskiego mają powyżej 8 płatków korony i od 14 do 40 wolnych słupków, kwiaty rodzaju męskiego – od 6 do 10 płatków korony i od 14 do 40 wolnych pręcików [13]. Owoce typu jagody mają barwę czerwoną i są



Rycina 1. Wygląd morfologiczny *S. henryi* (fot. Karolina Jaferniki).

Figure 1. Morphological appearance of *S. henryi* (photos by Karolina Jaferniki).

zebrane w gronksztalne owocostany [1]. W pojedynczym owocu znajdują się 1–2 nasiona o kształcie nerkowatym, długości 3 mm i szerokości około 3,5 mm. Liście *S. henryi* osiągają długość od 7 do 15 cm oraz szerokość od 4,5 do 7,5 cm [13]. Liście są cienkie, błyszczące o kształcie eliptyczno-jajowatym i ciemnozielonej barwie. Młode liście są ostre, starsze na brzegach są delikatnie ząbkowane [1, 13, 14].

Skład chemiczny *S. henryi*

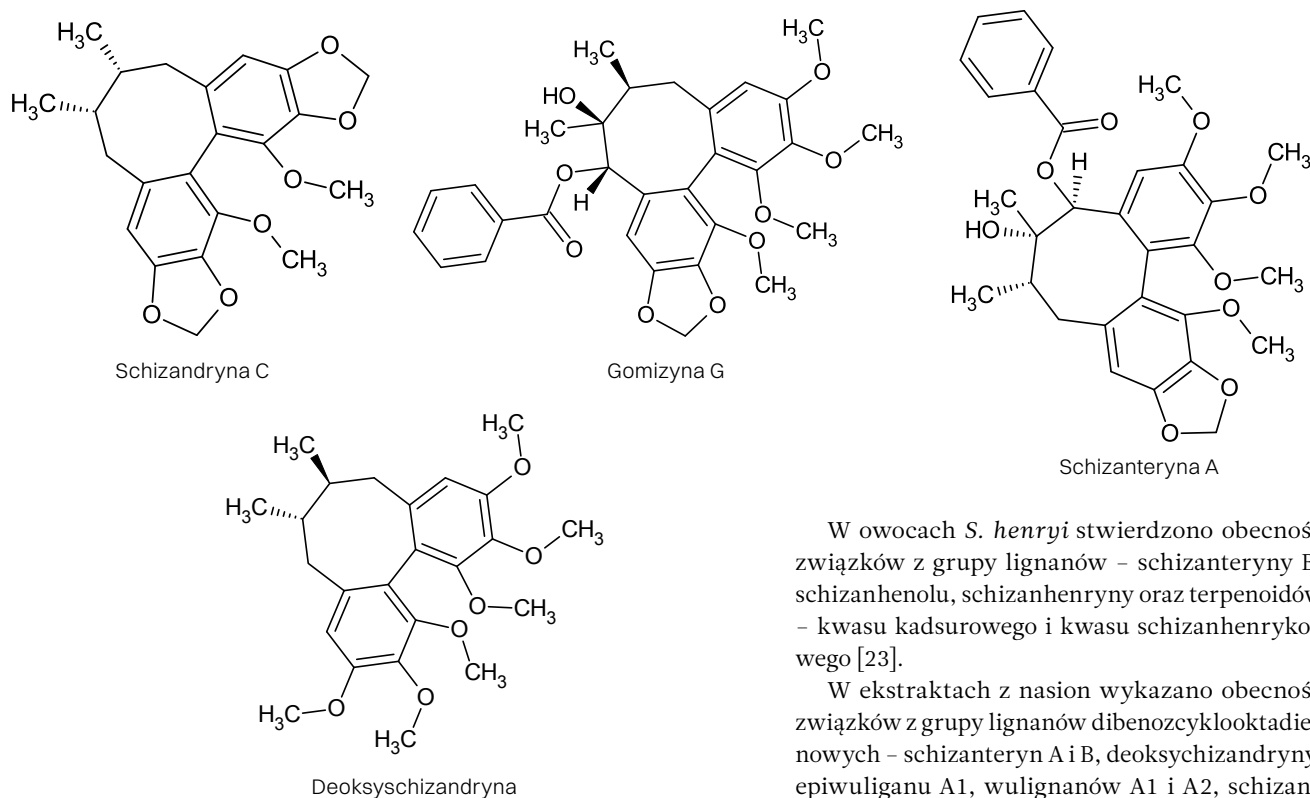
Niewiele publikacji dotyczy analizy fitochemicznej *S. henryi*. Najwięcej prac badawczych skupia się na składzie chemicznym pędów oraz liści. Główną grupą związków występującą w *S. henryi* są lignany. W ekstraktach stwierdzono szczególnie wysoką zawartość lignanów dibenzocyklootadienowych, ponadto lignanów aryltetralinowych i dibenzylbutanowych [12, 15, 16].

Lignany dibenzocyklootadienowe to bardzo interesująca grupa metabolitów wtórnych ze względu na ich specyficzną budowę chemiczną. Są pochodnymi kwasu cis-*O*-hydroksycynamonowego o strukturze laktonów. Przypuszcza się, że powstają na drodze przemian metabolicznych kwasu szikimowego. Ich funkcja w roślinie nie została do końca poznana. Uważa się, że mają chronić roślinę przed patogenami oraz wpływać na szybszy wzrost. Ze względu na szerokie spektrum

działania lignanów, próbowano je pozyskiwać drogą chemiczną i biotechnologiczną. Jednak ze względu na wysoki koszt i nakład pracy, surowce roślinne są nadal ich najcenniejszym źródłem [17]. Struktury wybranych lignanów dibenzocyklootadienowych występujących w *S. henryi* przedstawiono na **rycynie 2**.

Niewielka liczba badań dotycząca składu chemicznego *S. henryi* skupia się najczęściej na analizie ekstraktów z części nadziemnych rośliny. W liściach i pędach *S. henryi*, potwierdzono obecność lignanów dibenzocyklootadienowych – gomizyny G, schizanteryny A, benzylogomizyny Q, deoksychizandryny i schizandryny; lignanów aryltetralinowych – wulignanów A1, A2, epiwulignan A1, enshycyny, epienshycyny i dimetylowulignan A1; oraz lignanów dibenzylbutanowych – henrycyn A, B i izoanwulignan (rycina 3) [11, 18].

W badaniach przeprowadzonych przez zespół z Zakładu Botaniki Farmaceutycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, w ekstraktach z liści *S. henryi* stwierdzono obecność lignanów dibenzocyklootadienowych – schizandryny, gomizyny G, schizanteryn A i B, deoksychizandryny oraz schizandryny C, kwasów fenolowych – galusowego, neochlorogenowego, kaftarowego i kawowego oraz flawonoidów – hyperozydu, rutozydu, trifoliny, kwercytryny, kwercetyny i kemferolu [16].



Rycina 2. Struktury chemiczne wybranych lignanów dibenzocyklooktadienowych występujących w *S. henryi*.

Figure 2. Chemical structures of selected dibenzocyclooctadiene lignans found in *S. henryi*.

W ekstraktach z pędów *S. henryi* potwierdzono obecność związków z grupy triterpenoidów – henrischinin A, B i C, schizanolakatonu B, kwasu izoschizandronowego, kwasu kadsurowego, kwasu anwuweizykowego, kwasu schizandronowego, kwasu nigranowego i kwasu-3-etylo-nigranowego [19] oraz związków nortriterpenoidowych – henridilaktonów A–D i schiprolaktonu A [20–22].

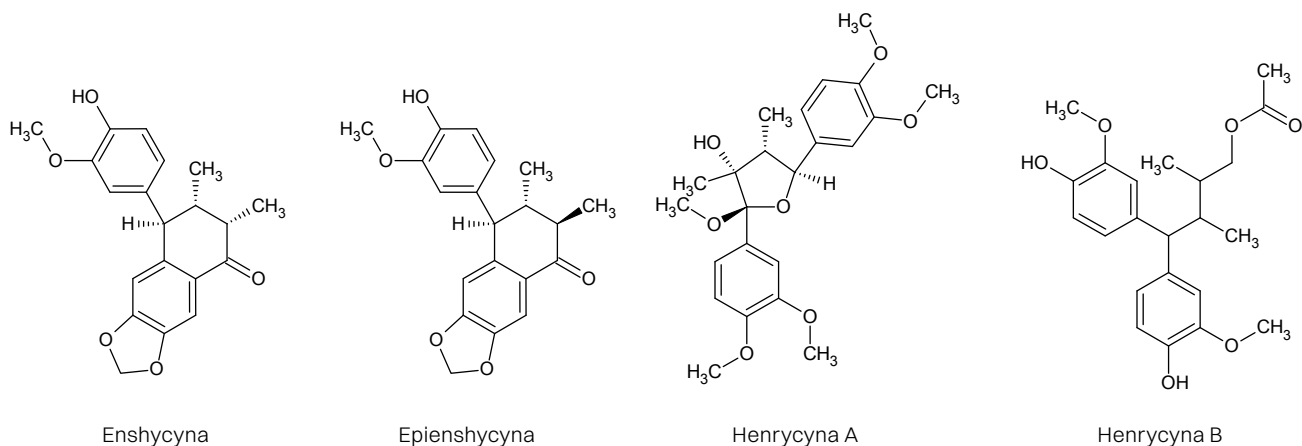
W owocach *S. henryi* stwierdzono obecność związków z grupy lignanów – schizanteryny B, schizanolenu, schizanolhenryny oraz terpenoidów – kwasu kadsurowego i kwasu schizanolhenrykowego [23].

W ekstraktach z nasion wykazano obecność związków z grupy lignanów dibenzocyklooktadienowych – schizanteryn A i B, deoksyszchizandryny, epiwuliganu A1, wuliganów A1 i A2, schizanolenu, schizandronu, epischizandronu, enshycyny, epienshycyny, henrycyny i eteru metylowego epienshycyny oraz z grupy triperpenoidów – kwasu kadsurowego i schizanolhenryny [18].

Aktywność biologiczna ekstraktów z *S. henryi* – przegląd badań naukowych

S. henryi nie jest częstym obiektem badań podejmujących się oceny jego aktywności biologicznej.

Z ekstraktów z nasion *S. henryi*, przy okazji izolacji i identyfikacji związków triterpenoidowych



Rycina 3. Struktury chemiczne lignanów aryltetralinowych oraz dibenzylbutanowych specyficznych dla *S. henryi*.

Figure 3. Chemical structures of aryltetraline and dibenzylbutane lignans specific for *S. henryi*.

oraz lignanów, wykazano, że wulignany A1 i A2, epiwulignan A1 oraz epischizandron mają zdolność inhibicji wzrostu linii komórkowych P-388 [18].

W innym badaniu, w ekstraktach z suszonych pędów *S. henryi* zidentyfikowano cztery związki – gomizynę G, schizanterynę A, benzoylgomizynę Q oraz izowulignan, a następnie zbadano aktywność biologiczną tych związków na rozszczepienie nici DNA oraz działanie cytotoksyczne *in vitro* na linii komórkowe białaczki i HeLa (linia raka szyjki macicy). Wykazano, że gomizyna G w obecności jonów Cu²⁺ wykazywała silną aktywność cięcia DNA w stężeniu 50 µg/mL, z ponad 50% relaksacją superskręconego DNA. Pozostałe związki nie wykazywały tej aktywności. W testach *in vitro* na liniach komórkowych stwierdzono, że gomizyna G wykazywała najsilniejszy efekt cytotoksyczny (IC₅₀ (połowa maksymalnego stężenia hamującego) = 5,51 µg/mL) na linii komórkowe białaczki i HeLa. Schizanteryna A oraz benzoylgomizyna Q wykazywały umiarkowane działanie cytotoksyczne na komórki białaczki (IC₅₀ = 55,1 i 61,2 µg/mL). W stosunku do linii komórkowych HeLa, benzoylgomizyna Q wykazywała umiarkowane działanie cytotoksyczne (IC₅₀ = 61,2 µg/mL), natomiast schizanteryna A była nieaktywna [21].

Przeprowadzono również badania dotyczące aktywności antyoksydacyjnej oraz przeciwzapalnej ekstraktów z liści *S. henryi*. Do oceny potencjału antyoksydacyjnego zastosowano testy CUPRAC (ang. *cupric ion reducing antioxidant capacity*), FRAP (ang. *ferric ion reducing antioxidant parameter*) i DPPH (ang. *2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical*), a aktywność przeciwzapalną oznaczono metodą inhibicji aktywności enzymów – 15-LOX (15-lipooksygenazy), COX-1 (cyklooksigenazy-1), COX-2 (cyklooksigenazy-2) oraz sPLA₂ (sekrecyjnej fosfolipazy A2). Całkowitą zawartość polifenoli oznaczono metodą wg. Folin-Ciocalteu. Całkowita zawartość polifenoli

w ekstraktach z liści wynosiła 277 nmol równoważnika kwasu galusowego/mg s.m. (suchej masy). Aktywność antyoksydacyjna dla ekstraktów z liści wynosiła odpowiednio, dla testu CUPRAC – 67 nmol równoważnika troloksu/mg s.m., dla FRAP – 24 nmol równoważnika troloksu/mg s.m. oraz dla DPPH – 53 nmol równoważnika troloksu/mg s.m. Działanie przeciwzapalne dla ekstraktów z liści wynosiło odpowiednio dla sPLA₂–19%, dla 15-LOX – 26%, dla COX-1–70%, dla COX-2–33% inhibicji [nieopublikowane].

Dla ekstraktów z łodyg i liści *S. henryi*, przy okazji izolacji 12 lignanów dibenzocyklooktadienowych (henrydilaktonów E–O), zbadano ich aktywność neuroprotekcijną w testach indukowania apoptozy przez kortykosteron w komórkach PC12 (linia komórkowa guza chromochłonnego szczura wykorzystana w badaniach neurologicznych i toksykologicznych). Wykazano, że najsilniejsze działanie neuroprotekcyjne miały cztery związki: henrydilaktony E, H, N i O. Dodatkowo henrydilakton O wpływał na wzrost liczby neuronów [22].

Aktywność biologiczna lignanów dibenzocyklooktadienowych występujących w *S. henryi* – przegląd badań naukowych

Najciekawszą pod względem farmakologicznym grupą związków występującą w *S. henryi* są lignany dibenzocyklooktadienowe. Najlepiej przebadanymi związkami zidentyfikowanymi w *S. henryi* są: schizandryna C, gomizyna G, schizanteryna A oraz deoksychizandryna. Badania naukowe potwierdzają dla tych związków m.in. właściwości hepatoprotekcyjne, antyoksydacyjne, przeciwzapalne oraz przeciwnowotworowe. Ponadto potwierdzono ich korzystny wpływ na funkcjonowanie układu nerwowego oraz problemy związane z dysfunkcjami jelitowymi (tabela 1) [24–31].

Tabela 1. Aktywność biologiczna wybranych lignanów dibenzocyklooktadienowych występujących w *S. henryi*.

Table 1. Biological activity of selected dibenzocyclooctadiene lignans found in *S. henryi*.

Lignan (nazwy synonimowe)	Działanie	Mechanizm	Piśmiennictwo
Schizandryna (schisandrin, schizandrin, schizandrol A, schisandrol A)	Antyoksydacyjne	<ul style="list-style-type: none"> hamuje peroksydację lipidów hamuje ekspresję MMP-1 	[24, 31]
	Przeciwosteoporotyczne	<ul style="list-style-type: none"> zwiększa proliferację osteoblastów oraz aktywność fosfatazy alkalicznej 	
Schizandryna C (wuweizisu C, schisandrin C, schizandrin C)	Antyoksydacyjne	<ul style="list-style-type: none"> chroni skórę przed uszkodzeniami oksydacyjnymi wywołanymi promieniowaniem UV-A zwiększa stężenie zredukowanego glutationu wpływa na zwiększenie poziomu α-tokoferolu zwiększa aktywność enzymów przeciwutleniających zmniejsza produkcję dialdehydu malonowego 	[26, 27]
	Przeciwzapalne	<ul style="list-style-type: none"> zmniejsza produkcję tlenu azotu w komórkach RAW 264.7 hamuje ekspresję mRNA i wydzielania prozapalnych cytokin blokuje produkcję kinazy białkowej poprzez hamowanie mitogenu p38 	

Tabela 1. Aktywność biologiczna wybranych lignanów dibenzocyclooktadienowych występujących w *S. henryi* (cd.).

Table 1. Biological activity of selected dibenzocyclooctadiene lignans found in *S. henryi* (cont.).

Lignan (nazwy synonimowe)	Działanie	Mechanizm	Piśmiennictwo
Deoksychizandryna (schizandryna A, schizandrin A, deoxyschisandrin, deoxyschizandrin)	Przeciwnowotworowe	<ul style="list-style-type: none"> - hamuje wzrost linii komórkowych 2008 oraz LoVo - wywołuje apoptozę w komórkach nowotworowych - hamuje wzrost komórek nowotworowych w fazie G2/M 	[28, 31, 40, 45, 46]
	Przeciwwirusowe	<ul style="list-style-type: none"> - hamuje aktywność polimerazy DNA związanej z odwrotną transkrypcją HIV-1 - hamuje replikację wirusa HIV-1 	
	Kardioprotekcyjne	<ul style="list-style-type: none"> - obniża częstotliwość nieregularnej pracy serca związanej z arytmią - wpływa stabilizująco na czynność serca - łagodzi skutki zawału serca - zmniejsza uwalnianie MDA - hamuje apoptozę - obniża aktywność kaspazy-3 	
	Wspomagające leczenie dysfunkcji jelit	<ul style="list-style-type: none"> - hamuje skurcz mięśni gładkich - obniża ekspresję białka BDNF błony śluzowej w okrężnicy 	
	Przeciwosteoporotyczne	<ul style="list-style-type: none"> - zwiększa proliferację osteoblastów oraz aktywność fosfatazy alkalicznej 	
Schizanteryna A (schisanterin A, gomisin C, gomizyna C)	Przeciwzapalne	<ul style="list-style-type: none"> - obniża stężenie iNOS i COX-2 w makrofagach RAW 264.7 - hamuje ekspresję białka biorącego udział w fosforylacji kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (ERK), p38 i kinazy C-jun NH2-terminalnej (JNK) - hamuje wytwarzanie TNF-α - hamuje wytwarzanie tlenu azotu i PGE2 - hamuje ekspresję MMP-1, MMP-3 i MMP-13 - hamuje odpowiedź zapalną w mikrogleju BV-2 - hamuje aktywację NF-κB - obniża stężenie IL-6, IL-1β - hamuje fosforylację jądrowego czynnika transkrypcyjnego kappaB 	[29, 30, 32-35, 41-45]
	Przeciwnowotworowe	<ul style="list-style-type: none"> - hamuje migrację i proliferację komórek linii MKN45 i SGC-7901 - indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2/M - indukuje fosforylację JNK - działa cytotoksycznie 	
	Neuroprotektoryjne	<ul style="list-style-type: none"> - poprawia funkcje poznawcze upośledzone przez Aβ1-42 u myszy - przywraca aktywność dysmutazy nadadtlenkowej oraz peroksydazy glutationowej glutationu w hipokampie i korze mózgowej - zmniejsza produkcję dialdehydu malonowego i tworzenia się Aβ1-42 w hipokampie i korze mózgowej - hamuje cytotoksyczność w komórkach SH-SY5Y - zwiększa ekspresję Bcl-2 - aktywuje sygnalizację przeżycia PI3K/Akt - chroni przed cytotoksycznością indukowaną przez 6-hydroksydopaminę - reguluje wewnątrzkomórkową akumulację ROS - hamuje nadprodukcję tlenu azotu - chroni przed aktywacją MAPK, PI3K/Akt i GSK3β 	
	Hepatoprotekcyjne	<ul style="list-style-type: none"> - łagodzi stres oksydacyjny/ nitrozacyjny - zmniejsza apoptozę hepatocytów - hamuje szlak sygnałowy kinazy białkowej - łagodzi zmiany patologiczne wywołane przez tioacetoamid - obniża poziom transaminaz i hydroksyproliny w surowicy - zmniejsza ekspresję białek α-aktyny mięśni gładkich i kolagenu 1A1 w hepatocytach - obniża stężenie TNF-α, IL-1β i IL-6 - hamuje proliferację i aktywację komórek HCS-T6 	
	Kardioprotekcyjne	<ul style="list-style-type: none"> - zmniejsza arytmię - reguluje czynność serca - ogranicza obszar objęty zawałem serca - zmniejsza uwalnianie MDA- obniża aktywność kaspazy-3 	
	Przeciwnowotworowe	<ul style="list-style-type: none"> - hamuje żywotność linii TNB C, MDA-MB-231 i MDA-MB-468, LoVo - hamuje fosforylację AKT - wpływa na zmniejszenie ilości białka supresorowego i fosfodylowanego Rb - indukuje spadek cykliny D1 - wywołuje apoptozę - wpływa na akumulację komórek w fazie sub-G1 - wykazuje cytotoksyczność w stosunku do komórek Hela 	[37-39]
	Przeciwwirusowe	<ul style="list-style-type: none"> - hamuje replikację wirusa HIV-1 	

Działanie promieniochronne i antyoksydacyjne

Udowodniono aktywność antyoksydacyjną schizandryny oraz wpływ na ekspresję MMP-1 (metaloproteinazy-1) w napromieniowanych UV (promieniowanie ultrafioletowe) ludzkich fibroblastach skóry właściwej (HDF). Stwierdzono, że schizandryna powoduje zahamowanie ekspresji MMP-1. Jednocześnie wpływa na zahamowanie peroksydacji lipidów w komórkach ludzkich fibroblastów, zapobiegając tym samym mutacjom związanym z niekorzystnym działaniem promieni UV na skórę właściwą (tabela 1, rycina 4) [24].

Aktywność promieniochronną powiązaną z aktywnością antyoksydacyjną potwierdzono też dla schizandryn C i B. W badaniu na szczurach wykazano, że oba lignany działają przeciwutleniająco, chroniąc tkankę skórną przed uszkodzeniami oksydacyjnymi wywołanymi promieniowaniem UV oraz zwiększając stężenia zredukowanego glutationu i α -tokoferolu w komórkach. Ponadto, zwiększają aktywność enzymów antyoksydacyjnych oraz zmniejszają produkcję dialdehydu malonowego poprzez hamowanie peroksydacji lipidów (tabela 1, rycina 4) [26].

Działanie przeciwzapalne

Aktywność przeciwzapalną potwierdzono dla schizandryny C oraz gomizyny N i J. Związki te wykazały zdolność do tłumienia odpowiedzi zapalnych wywołanych LPS (lipopolisacharydem) w mysich makrofagach linii RAW 264.7 (linia

komórkowa makrofagów z indukowanym wirusem mysiej białaczki Abelsona). Związki znacząco hamowały syntezę NO (tlenku azotu), zmniejszały poziom ekspresji mRNA i produkcji prozapalnych cytokin. Przypuszczalnie ich mechanizm działania opiera się na blokowaniu kinazy białkowej aktywowanej mitogenem p38 (MAPK) (tabela 1, rycina 4) [27].

Dla schizanteryny A wykazano silną aktywność przeciwzapalną, której mechanizm polega na obniżeniu stężenia związków biorących udział w procesach zapalnych: TNF- α (czynniki martwicy nowotworów α), IL-6 (interleukina-6), NO i PGE2 (prostaglandyna E2) indukowanych przez LPS. W badaniach stwierdzono również, że schizanteryna A znacząco hamowała powstawanie iNOS (syntazy tlenku azotu) i COX-2 w makrofagach RAW 264.7. Testy dotyczące transdukcji sygnału wykazały, że związek ten istotnie hamował ekspresję białka biorącego udział w fosforylacji kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym (ERK), p38 i kinazy C-jun NH2-terminalnej (JNK). Schizanteryna A hamowała również translokację p65-NF κ B do jądra przez degradację I κ B α (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor alpha) (tabela 1, rycina 4) [32].

Działanie przeciwzapalne schizanteryny A potwierdzono również w testach *in vitro* opierających się na stymulowaniu interleukiną-1 β (IL-1 β) linii komórkowej ludzkich chondrocytów choroby zwyrodnieniowej stawów (HC-OA). Wykazano, że



Rycina 4. Profil działania lignanów dibenzocyklooktadienowych występujących w *S. henryi*.
Figure 4. Profile of action of dibenzocyclooctadiene lignans found in *S. henryi*.

związek ten znacząco wpływa na obniżenie produkcji NO, PGE₂, iNOS, COX-2 i TNF- α . Ponadto, indukowana przez IL-1 β ekspresja MMP-1, MMP-3 i MMP-13 oraz NF- κ B i MAPK jest również hamowana przez schizanterynę A (tabela 1, rycina 4) [33].

Schizanteryna A wykazuje aktywność przeciwzapalną w stanach neurozapalnych. Związek ten ma właściwości hamujące odpowiedź zapalną w mikrogleju BV-2 aktywowanym przez LPS. Mechanizm działania schizanteryny A polega tu na tłumieniu aktywacji NF- κ B indukowanej przez LPS (tabela 1, rycina 4) [34].

Aktywność przeciwzapalną schizanteryny A wykazano również w zespole ostrej niewydolności oddechowej, która charakteryzuje się adhezją neutrofilii wielojądrowych oraz aktywacją, sekwestracją i zapalnym uszkodzeniem błony pęcherzykowo-włośniczkowej. Badania przeprowadzono na mysim modelu zespołu ostrej niewydolności oddechowej, który został wywołany przez LPS. Wyniki wykazały, że aktywność mieloperoksydazy oraz całkowita liczba neutrofilii oraz makrofagów w płynie oskrzelowo-pęcherzykowym ulegały znacznemu zmniejszeniu po podaniu schizanteryny A. Ponadto, schizanteryna A znacząco łagodziła zmiany histopatologiczne wywołane przez LPS oraz obniżała poziom TNF- α , IL-6 oraz IL-1 β w płynie oskrzelowo-pęcherzykowym, oraz hamowała fosforylację jądrowego czynnika transkrypcyjnego kappaB (NF- κ B) p65, kappa B- α (I κ B- α), c-jun NH2-końcowej kinazy (JNK), zewnątrzkomórkowej kinazy regulowanej sygnałem (ERK) i p38, które były indukowane przez LPS (tabela 1, rycina 4) [35].

Działanie przeciwnowotworowe

Działanie przeciwnowotworowe deoksychizandryny oraz gomizyny N potwierdzono w badaniach na dwóch liniach ludzkich komórek nowotworowych – gruczolakoraka okrężnicy (LoVo) i gruczolakoraka jajnika (2008). Wykazano, że lignany hamowały wzrost komórek w sposób zależny od dawki w obu liniach, ale indukując różne rodzaje śmierci komórkowej. Deoksychizandryna powodowała apoptozę tylko komórek linii LoVo, z kolei gomizyna N indukowała apoptozę obu linii. Oba związki powodowały zatrzymanie wzrostu komórek w fazie G2/M skorelowane z polimeryzacją tubuliny (tabela 1, rycina 4) [28].

Aktywność przeciwnowotworową wykazano również dla gomizyny G. Związek ten hamował wzrost linii komórkowych raka piersi: TNBC, MDA-MB-231 i MDA-MB-468. Stwierdzono, że mechanizm działania gomizyny G nie skupiał się na indukowaniu apoptozy, ale drastycznie hamował fosforylację AKT oraz zmniejszał

ilość białka supresorowego nowotworu siatkowca (Rb) i fosforylowanego Rb. Gomizyna G brała udział również w indukcji w sposób zależny od proteasomów spadku cykliny D1, co powodowało zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1 (tabela 1, rycina 4) [36]. Wykazano również aktywność hamującą gomizyny G w badaniach na komórkach raka jelita grubego linii LoVo. Stwierdzono, że związek ten istotnie obniżał poziom fosofrylacji AKT, tłumiąc przez to szlak sygnałowy PI3K-AKT, a także indukował apoptozę wykazaną przez barwienie aneksyną V i podwyższony poziom rozszczepionej polimerazy poli-ADP rybozy (PARP) i białek kaspazy-3 (tabela 1, rycina 4) [37].

Działanie antyproliferacyjne na linii komórkowej raka żołądka MKN45 i SGC-7901 wykazano dla schizanteryny A. Mechanizm działania opierał się na hamowaniu cyklu komórkowego w fazie G2/M i migracji komórek raka żołądka MKN45 i SGC7901. Ponadto, schizanteryna A indukowała zależną od ROS fosforylację JNK z wyższą produkcją ROS (tabela 1, rycina 4) [29].

Udowodniono również znaczące działanie cytotoksyczne gomizyny G na komórki białaczki i komórki raka szyjki macicy (HeLa) (IC₅₀ 5,51 μ g/mL w stosunku do obu linii). Schizanteryna A i benzylogomizyna Q wykazały umiarkowaną aktywność cytotoksyczną wobec komórek białaczki (IC₅₀ odpowiednio 55,1 i 61,2 μ g/mL). Benzylogomizyna Q również wykazywała cytotoksyczność na komórki HeLa (IC₅₀ 61,2 μ g/mL) (tabela 1, rycina 4) [38].

Działanie przeciwwirusowe

Udowodniono działanie przeciwwirusowe w stosunku do wirusa HIV-1 dla gomizyny G (EC₅₀ (połowa maksymalnego stężenia efektywnego) wyniosła 0,006 μ g/mL, a indeks terapeutyczny (TI) wynosił 300). Autorzy pracy stwierdzili, że dla tej aktywności kluczową rolę odgrywa budowa chemiczna gomizyny G z odpowiednim położeniem podstawników hydroksylowych (tabela 1, rycina 4) [39].

Działanie przeciwwirusowe potwierdzono również dla deoksychizandryny i schizandryny B. Ich mechanizm działania polega na selektywnym hamowaniu aktywności polimerazy DNA związanej z odwrotną transkryptazą HIV-1 (tabela 1, rycina 4) [40].

Działanie neuroprotektoryjne

Udowodniono aktywność schizanteryny A na funkcje poznawcze i neurodegenerację w przebiegu choroby Alzheimera wywołanej u myszy przez A β 1-42 (β -amyloid). Schizanteryna A (w dawkach 0,01 i 0,1 mg/kg masy ciała) podawana do

przeźreni wewnątrzmożgowo-komorowej (ICV) przez 5 dni istotnie osłabiała upośledzenie uczenia się i pamięci wywołane przez A β 1-42, co oceniano testem labiryntu Y, labiryntu wodnego Morrisa i testem skrzyni wahadłowej. Ponadto, schizanteryna A w dawce 0,1 mg/kg masy ciała przywracała w pewnym stopniu aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), peroksydazy glutationowej (GSH-Px) i glutationu (GSH), a także obniżała poziom A β 1-42, dialdehydu malonowego (MDA) w hipokampie i korze możgowej. Schizanteryna A wpływała również na poprawę zmian histopatologicznych w hipokampie (**tabela 1, rycina 4**) [41].

Schizanteryna A była również badana pod kątem działania neuroprotekcijnego w zapobieganiu choroby Parkinsona. W tym badaniu zastosowano komórki SH-SY5Y (komórki nerwiaka niedojrzałego) inkubowane z jonem 1-metylo-4-fenylpirydyniowym (MPP(+)) oraz myszy traktowane 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyną (MPTP). Podanie schizanteryny A znacząco hamowało cytotoksyczność indukowaną MPP(+) w komórkach SH-SY5Y oraz powodowało znaczącą ochronę przed indukowaną przez MPTP utratą neuronów dopaminergicznych TH-dodatnich w mysim modelu choroby Parkinsona (**tabela 1, rycina 4**) [30].

Działanie neuroprotekcyjne schizanteryny A potwierdzono w badaniach przeciwko selektywnym uszkodzeniom neuronów wywołanych przez neurotoksynę dopaminergiczną – 6-hydroksydopaminę (6-OHDA) w ludzkich komórkach SH-SY5Y i w badaniach na rybim modelu danio pręgowanego. Wstępne podanie schizanteryny A powodowało neuroprotekcję przed cytotoksycznością SH-SY5Y indukowaną 6-OHDA oraz zapobiegało stymulowanej przez 6-OHDA utracie neuronów dopaminergicznych u danio pręgowanego. W badaniach wykazano, że schizanteryna A może regulować wewnątrzkomórkową akumulację ROS i hamować nadprodukcję NO poprzez zmniejszenie nadekspresji iNOS w komórkach SH-SY5Y traktowanych 6-OHDA. Potwierdzono też, że schizanteryna A chroni przed aktywacją MAPK, PI3K/Akt i GSK3 β , w której pośredniczy 6-OHDA (**tabela 1, rycina 4**) [42].

Działanie hepatoprotekcyjne i hepatoregenerujące

Schizanteryna A chroni przed uszkodzeniami wątroby wywołanymi niedokrwieniem oraz reperfuzją. Przeprowadzono badania na samcach myszy C57BL/6, u których indukowano pozorowaną laparotomię lub reperfuzję wątroby po podaniu schizanteryny A. Podanie myszom schizanteryny A pozwalało zachować czynność wątroby, zmniejszało uszkodzenia histologiczne, łagodziło

stres oksydacyjny/nitrozacyjny, hamowało stan zapalny i apoptozę komórek. Przypuszcza się, że podstawowy mechanizm ochronny wywołany przez schizanterynę A polega na hamowaniu szlaku sygnałowego MAPK (**tabela 1, rycina 4**) [43].

W badaniu na modelu zwłóknienia wątroby u myszy, wywołanym tioacetoamidem, udowodniono ochronny wpływ schizanteryny A. Schizanteryna A obniżała poziom transaminaz i hydrok-syproliny w surowicy oraz zmniejszała ekspresję białek α -aktyny mięśni gładkich (α -SMA) i kolagenu 1A1 w hepatocytach. Ponadto, hamowała wytwarzanie TNF- α , IL-1 β i IL-6 w surowicy i tkance wątroby oraz obniżała ekspresję docelowego białka związanego ze szlakami TAK1/MAPK i NF- κ B (**tabela 1, rycina 4**) [44].

Działanie kardioprotekcyjne

W badaniach *in vivo* na szczurzym modelu uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego mięśnia sercowego potwierdzono ochronne działanie deoksyschizandryny oraz schizanteryny A. Oba związki podawano szczurom przez żyłę ogonową. Stwierdzono, że zarówno deoksyschizandryna, jak i schizanteryna A działały ochronnie na czynność serca, istotnie wpływały na zmniejszenie zaburzeń rytmu serca, znacząco łagodziły skutki zawału serca i zmniejszały produkcję MDA oraz zwiększały aktywność SOD, co wpływało na zmniejszenie uszkodzenia mięśnia sercowego. W badaniach *in vitro* ten sam zespół badawczy testował wpływ deoksyschizandryny i schizanteryny A na liniach komórkowych kardiomiocytów. Komórki poddawano uszkodzeniu H₂O₂. Wykazano, że oba związki skutecznie hamowały apoptozę i aktywność kaspazy-3, co wpływało ochronnie na badaną linię komórkową (**tabela 1, rycina 4**) [45].

Działanie wspomagające leczenie dysfunkcji jelit

Na mysim modelu choroby zapalnej jelit (IBD) potwierdzono ochronny wpływ deoksyschizandryny. Wykazano, że deoksyschizandryna hamowała skurcz izolowanych mięśni gładkich, modulowała funkcję przewodu pokarmowego oraz istotnie obniżała wskaźnik aktywności choroby u testowanych zwierząt. Wykorzystano techniki immunohistochemiczne oraz analizę Western blot, które wykazały, że ekspresja białka BDNF (neurotroficzny czynnik pochodzenia możgowego) wyraźnie wzrastała w okrężnicy myszy z IBD. Wzrost produkcji białka BDNF jest ściśle związany z występowaniem odczuć bólowych, takich jak ból zapalny oraz ból trzewny, które są jednymi z objawów syndromu IBD. Po zastosowaniu deoksyschizandryny, ekspresja białka BDNF błony śluzowej okrężnicy u myszy z IBD zmniejszała

się, co tłumaczy mechanizm działania związku – zmniejszenie wrażliwości jelitowej myszy poprzez zmniejszenie ekspresji BDNF błony śluzowej okrężnicy [46] (tabela 1, ryciny 3 i 4).

Działanie przeciwosteoporotyczne

Przetestowano *in vitro* wpływ lignanów na osteoblasty linii komórkowych UMR 106. Wykazano, że deoksychizandryna, schizandryna oraz γ -schizandryna pobudzały proliferację komórek oraz aktywność fosfatazy alkalicznej w osteoblastach, co wskazuje na ich potencjalną aktywność przeciwosteoporotyczną [31] (tabela 1, rycina 4).

Badania z zakresu biotechnologii roślin prowadzone na gatunku *S. henryi* w Zakładzie Botaniki Farmaceutycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

W Zakładzie Botaniki Farmaceutycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, po raz pierwszy w skali ogólnoswiatowej zainicjowano kultury *in vitro* *S. henryi* (rycina 5). Do inicjacji wykorzystano pąki liściowe okazu męskiego *S. henryi*, które pozyskano dzięki współpracy z firmą CLEMATIS (Clematis Spółka z o.o., Pruszków). Kultury prowadzono na podłożu

wg. Murashige i Skoog (MS) z dodatkiem regulatorów wzrostu i rozwoju roślin: 1 mg/L BA (6-benzyloadeniny) oraz 1 mg/L IBA (kwasu 3-indolylomasłowego). W ramach badań testowano różny czas trwania hodowli oraz dobór i stężenia regulatorów wzrostu i rozwoju roślin w celu zoptymalizowania warunków prowadzenia hodowli kultur stałych – mikropędowych oraz kalusowych (rycina 5). W hodowanej biomacie stwierdzono produkcję lignanów dibenzocyklooktadienowych – schizandryny, gomizyny G, schizanteryn A i B, deoksychizandryny i schizandryny C; lignanów dibenzylbutanowych – hernycyny B; lignanów aryltetralinowych – wulignanów A1 i A2, epiwulignan A1, enshycyny, epienshycyny i dimetylowulignan A1; oraz związków z grupy triterpenoidów – kwasu kadsurowego i kwasu schizanhenrykowego. Dodatkowo w ekstraktach metanolowych z biomasy oznaczono zawartość wybranych lignanów dibenzocyklooktadienowych, kwasów fenolowych i flawonoidów. Maksymalne zawartości lignanów, kwasów fenolowych oraz flawonoidów wynosiły odpowiednio: 873,71, 840,89 i 421,98 mg/100 g s.m. Dominującymi ilościowo związkami z grupy lignanów była schizanteryna B (maks. 622,59 mg/100 g s.m.) i schizanteryna A (maks. 143,74 mg/100 g s.m.); z kwasów fenolowych – kwas neochlorogenowy (maks. 472,82 mg/100 g s.m.) i kwas kaftarowy



Rycina 5. Kultur *in vitro* *S. henryi*: a – agarowe kultury mikropędów, b – kultury kalusowe, c – kultury mikropędów w bioreaktorze PlantForm™.

Figure 5. *S. henryi* *in vitro* cultures: a – agar microshoot cultures, b – callus cultures, c – microshoot cultures in PlantForm™ bioreactor.

(maks. 370,81 mg/100 g s.m.); z flawonoidów – trifolina (maks. 138,56 mg/100 g s.m.) i kwercytryna (maks. 122,54 mg/100 g s.m.). Porównując uzyskane zawartości lignanów w biomacie z kultur *in vitro* z ich ilościami oznaczonymi w ekstraktach z liści rośliny macierzystej, stwierdzono 13-krotnie wyższą zawartość lignanów w kulturach *in vitro*. Również zawartość kwasów fenolowych i flawonoidów w biomacie z kultur *in vitro* była odpowiednio ponad 6-krotnie i jednokrotnie wyższa niż w ekstraktach z liści [16].

Badania na kulturach *in vitro* *S. henryi* są wciąż realizowane. Przeprowadzono szereg doświadczeń dotyczących oznaczania ich profilu aktywności biologicznej. Zoptymalizowano i oznaczono produkcję metabolitów wtórnych w kulturach mikro-pędów, hodowanych w bioreaktorach okresowo-zalewowych PlantForm™ (**rycina 5**), kulturach kalusowych oraz kulturach zawiesinowych, stymulowanych dodatkiem elicytorów i prekursorów biosyntetycznych. Ponadto, we współpracy z zespołem z Zakładu Farmakognozji Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego trwają zaawansowane prace nad prowadzeniem kultur zawiesinowych w bioreaktorach [nieopublikowane].

Podsumowanie

S. henryi to endemiczny gatunek, którego właściwości lecznicze są wykorzystywane w TCM. Jak wynika z analizy dostępnej literatury naukowej, skład chemiczny *S. henryi* pod względem zawartości związków z grupy lignanów dibenzocyclooktadienowych jest zbliżony do składu chemicznego *S. chinensis*. Ponadto, w ekstraktach z *S. henryi* występują związki z grupy lignanów aryltetralinowych i dibenzylbutanowych oraz terpenoidów i polifenoli. Nieliczne badania aktywności biologicznej ekstraktów z liści i pędów *S. henryi* dowodzą ich potencjalnego działania przeciwnowotworowego (w stosunku do linii komórkowych chłoniaka, białaczki i raka szyjki macicy) oraz neuroprotektynowego, antyoksydacyjnego i przeciwzapalnego. Duży potencjał leczniczy tego gatunku należy wiązać z aktywnością biologiczną związków należących do lignanów dibenzocyclooktadienowych. Niezwykle interesujące są również badania z zakresu biotechnologii roślin wskazujące na duży potencjał biosyntetyczny kultur *in vitro* *S. henryi*.

Gatunek ten, jako jeden z najsłabiej poznanych przedstawicieli rodzaju *Schisandra*, niewątpliwie zasługuje na większe zainteresowanie ze strony naukowców w celu jeszcze lepszego zgleźbienia jego składu chemicznego oraz właściwości farmakologicznych.

Piśmiennictwo

- Saunders RMK. Species Plantarum Flora of the World Part.4 Schisandraceae. In: *Australian Biological Resources Study*. 2001, pp. 1–68.
- Kam Ming K, Jun Y, Chuixin Q. *Schisandra Chinensis*: An Herb of North Eastern China Origin. Singapore: World Scientific Publishing, 2015.
- Tian Z. Characterization and genetic analysis of the complete chloroplast genome of *Schisandra chinensis* (Magnoliaceae: Schisandra), an herbal medicine from China. *Mitochondrial DNA B Resour* 2019; 4: 2428–2430.
- Tang JL, Liu BY, Ma KW. Traditional Chinese medicine. *The Lancet* 2008; 372: 1938–1940.
- Jin J, Bi H, Hu J, et al. Effect of Wuzhi Tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) on the Pharmacokinetics of Paclitaxel in Rats. *Phytotherapy Research* 2011; 25: 1250–1253.
- Xue XP, Qin XL, Xu C, et al. Effect of Wuzhi tablet (*Schisandra sphenanthera* extract) on the pharmacokinetics of cyclosporin A in rats. *Phytotherapy Research* 2013; 27: 1255–1259.
- Bi H, Li F, Krausz KW, et al. Targeted Metabolomics of Serum Acylcarnitines Evaluates Hepatoprotective Effect of Wuzhi Tablet (*Schisandra sphenanthera* Extract) against Acute Acetaminophen Toxicity. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 985257.
- Lu Y, Chen DF. Analysis of *Schisandra chinensis* and *Schisandra sphenanthera*. *J Chromatogr A* 2009; 1216: 1980–1990.
- Szopa A, Ekiert H. Lignans in *Schisandra chinensis in vitro* cultures. *Pharmazie* 2011; 66: 633–634.
- Jiang P, Lu Y, Chen D. Authentication of *Schisandra chinensis* and *Schisandra sphenanthera* in Chinese patent medicines. *J Pharm Biomed Anal* 2016; 131: 263–271.
- Liu J sen, Huang MF, Ayer WA, et al. Structure of enshicine from *Schisandra henryi*. *Phytochemistry* 1984; 23: 1143–1145.
- Iu HL, Li-jia XU, Eng YP, et al. Two New Lignans from *Schisandra henryi*. *Chem Pharm Bull* 2009; 57: 405–407.
- Yuan LC, Luo YB, Thien LB, et al. Pollination of *Schisandra henryi* (Schisandraceae) by female, pollen-eating Megommata species (Cecidomyiidae, Diptera) in south-central China. *Ann Bot* 2007; 99: 451–460.
- Fructus Schisandrae*. In: WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. vol. 3, *World Health Organization*. 2007, Geneva.
- Lian-Niang L, Hong X. Henricine, a New Tetrahydrofuran Lignan from *Schisandra henryi*. *Planta Med* 1986; 52: 493–494.
- Jaferník K, Szopa A, Barnás M, et al. *Schisandra henryi* C. B. Clarke in vitro cultures: a promising tool for the production of lignans and phenolic compounds. *Plant Cell Tissue Organ Cult* 2020; 143: 45–60.
- Umezawa T. Diversity in lignan biosynthesis. *Phytochemistry Reviews* 2003; 2: 371–390.
- Jia-Sen L, Huang TY, Mei-Fen H. Studies on the Constituents of *Schisandra Henryi*. V. The Structures of Wulignan A1, A2, Epilwulignan A1 and Episichisandrone). *Acta Chimi Sin* 1988; 46: 483–488.
- Xue YB, Yang JH, Li XN, et al. Henrischinins A–C: Three new triterpenoids from *Schisandra henryi*. *Org Lett* 2011; 13: 1564–1567.
- Li R, Shen Y, Xiang W, et al. Four novel nortriterpenoids isolated from *Schisandra henryi* var. *yunnanensis*. *European J Org Chem* 2004; 807–811.
- Chen YG, Wu ZC, Lv YP, et al. Triterpenoids from *Schisandra henryi* with cytotoxic effect on leukemia and Hela cells *in vitro*. *Arch Pharm Res* 2003; 26: 912–916.
- He T Bin, Yan BC, Hu K, et al. Neuroprotective schinortriterpenoids with diverse scaffolds from *Schisandra henryi*. *Bioorg Chem* 2020; 105: 104353.
- Jia-Sen L, Mei-Fen H, Yao-Liang G. Studies on the constituents of *Schisandra henryi* Clarke. H. The structures of schisanhenrin and schisanhenric acid. *Acta Chimi Sin* 1980; 38: 363–370.
- Park S, Kim J, Jeong K, et al. Antioxidant activity and inhibition of MMP-1 expression of *Schizandrae fructus* (*Schisandra chinensis*) extract. *Korean Journal of Pharmacognosy* 2013; 1: 47–52.
- Yan Z, Guo J, Tian F, et al. Active compounds from *Schisandra chinensis* exhibiting tyrosinase activity and melanin content inhibition in B16 melanoma cells. *Biotechnology and Bioprocess Engineering* 2015; 4: 814–823.
- Lam P, Yan C, Chiu P, et al. Schisandrin B protects against solar irradiation-induced oxidative stress in rat skin tissue. *Fitoterapia* 2011; 82: 393–400.
- Oh SY, Kim YH, Bae DS, et al. Anti-inflammatory effects of Gomisins N, Gomisins J, and Schisandrin C isolated from the fruit of *Schisandra chinensis*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74: 285–291.

28. Casarin E, Dall'Acqua S, Smejkal K, et al. Molecular mechanisms of antiproliferative effects induced by Schisandra-derived dibenzocyclooctadiene lignanas (+)-deoxyschisandrin and (-)-gomisin N in human tumour cell lines. *Fitoterapia* 2014; 98: 241-247.
29. Wang Z, Yu K, Hu Y, et al. Schisantherin A induces cell apoptosis through ROS/JNK signaling pathway in human gastric cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2020; 173: 113673.
30. Sa F, Zhang LQ, Chong CM, et al. Discovery of novel anti-parkinsonian effect of schisantherin A in *in vitro* and *in vivo*. *Neurosci Lett* 2015; 593: 7-12.
31. Caichompoo W, Zhang Q-Y, Hou T-T, et al. Optimization of Extraction and Purification of Active Fractions from *Schisandra chinensis* (Turcz.) and its Osteoblastic Proliferation Stimulating Activity. *Phytotherapy Research* 2009; 23: 289-292.
32. Ci X, Ren R, U Xu K, et al. Schisantherin A exhibits anti-inflammatory properties by down-regulating NF- κ B and MAPK signaling pathways in lipopolysaccharide-treated RAW 264.7 cells. *Inflammation* 2010; 33: 126-136.
33. Liao S, Zhou K, Li D, et al. Schisantherin A suppresses interleukin- β -induced inflammation in human chondrocytes via inhibition of NF- κ B and MAPKs activation. *Eur J Pharmacol* 2016; 780: 65-70.
34. Li C, Chen T, Zhou H, et al. Schisantherin a attenuates neuroinflammation in activated microglia: Role of Nrf2 activation through ERK phosphorylation. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2018; 47: 1769-1784.
35. Zhou E, Li Y, Wei Z, et al. Schisantherin A protects lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome in mice through inhibiting NF- κ B and MAPKs signaling pathways. *Int Immunopharmacol* 2014; 22: 133-140.
36. Maharjan S, Park BK, Lee SI, et al. Gomisin G inhibits the growth of triple-negative breast cancer cells by suppressing AKT phosphorylation and decreasing cyclin D1. *Biomol Ther (Seoul)* 2018; 26: 520.
37. Maharjan S, Park BK, Lee SI, et al. Gomisin g suppresses the growth of colon cancer cells by attenuation of akt phosphorylation and arrest of cell cycle progression. *Biomol Ther (Seoul)* 2019; 27: 210-215.
38. Chen YG, Wu ZC, Gui SH, et al. Lignans from *Schisandra henryi* with DNA cleaving activity and cytotoxic effect on leukemia and Hela cells *in vitro*. *Fitoterapia* 2005; 76: 370-373.
39. Chen D, Zhang S, Xie LJX, et al. Anti-AIDS agents--XXVI. Structure-activity correlations of gomisin-G-related anti-HIV lignans from *Kadsura interior* and of related synthetic analogues. *Bioorg Med Chem* 1997; 5: 1715-1723.
40. Xu L, Grandi N, Del Vecchio C, et al. From the traditional Chinese medicine plant *Schisandra chinensis* new scaffolds effective on HIV-1 reverse transcriptase resistant to non-nucleoside inhibitors. *Journal of Microbiology* 2015; 53: 288-293.
41. Li X, Zhao X, Xu X, et al. Schisantherin A recovers A β -induced neurodegeneration with cognitive decline in mice. *Physiol Behav* 2014; 132: 10-16.
42. Zhang LQ, Sa F, Chong CM, et al. Schisantherin A protects against 6-OHDA-induced dopaminergic neuron damage in zebrafish and cytotoxicity in SH-SY5Y cells through the ROS/NO and AKT/GSK3 β pathways. *J Ethnopharmacol* 2015; 170: 8-15.
43. Zheng N, Liu F, Lu H, et al. Schisantherin A protects against liver ischemia-reperfusion injury via inhibition of mitogen-activated protein kinase pathway. *Int Immunopharmacol* 2017; 47: 28-37.
44. Wang H, Che J, Cui K, et al. Schisantherin A ameliorates liver fibrosis through TGF- β 1 mediated activation of TAK1/MAPK and NF- κ B pathways *in vitro* and *in vivo*. *Phytomedicine*; 88.
45. Chang R, Li Y, Yang X, et al. Protective Role of Deoxyschisandrin and Schisantherin A against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *PLoS One* 2013; 8: 2-11.
46. Xu Z, Zhang M, Dou D, et al. Effects of Deoxyschisandrin on Visceral Sensitivity of Mice with Inflammatory Bowel Disease. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*; 2019.