

ANTIHEPATOTOKSİK ETKİLİ DOĞAL BİLEŞİKLER

Nazire ÖZKAL (*)

Serpil MANAV (*)

ÖZET:

Bu makalede, model sistemler kullanılarak oluşturulan değişik karaciğer harabiyetlerine karşı etki gösteren bitkisel kaynaklı antihepatotoksik bileşikler ve bunların yapıları özetlenmiştir.

NATURAL COMPOUNDS WITH ANTIHEPATOTOXIC ACTIVITY

SUMMARY:

In this paper, the activity of the antihepatotoxic compounds from plants' sources against the liver damage models and their structures have been reviewed.

Bilindiği gibi karaciğer, metabolizma ve salgılama için en önemli organdır. Karaciğer hücreleri biyotransformasyon yeri olması nedeniyle reaktif metabolitlere ve ayrıca mide-barsak kanalından absorbe olan ilaçların "ilk geçişinde" yüksek konsantrasyondaki ilaca maruz kalan bir yapıdır. Bazı ilaçlar safra içine itrah edilip orada konsantre edildiklerinden safra kanallüküllerini çeviren karaciğer hücreleri yüksek konsantrasyondaki ilacın etkisinde kalırlar.

Hepatotoksik ilaçlarla akut zehirlenmelerde fazla miktarda oluşan reaktif metabolitler, karaciğer hücrelerindeki indirgenmiş glutasyonu (GSH) tüketerek bu hücreleri savunmasız duruma getirirler(1).

Yapılan araştırmalar, değişik etkenlerin karaciğer üzerinde farklı bi-

çimde harabiyete neden olduğunu göstermiştir. Buna göre kullanılan ilaçlar ile bu ilaçların biyotransformasyonu sırasında oluşan aktif metabolitlerin ve kimyasal maddelerin neden oldukları karaciğer harabiyetleri 4 grup altında toplanabilir(2).

- * Hepatit (karaciğer iltihabı)
 - * Hepatoz (iltihapsız bozukluklar, karaciğer parenkimasının dejenerasyonu)
 - * Kronik hepatit
 - * Karaciğer sirozu
- Karaciğer harabiyetine neden olan ajanlar'da:

I- Hepatoselüler dejenerasyon yapanlar.

II- Kolestatik tipte sarılık yapanlar olmak üzere iki ana grupta toplanabilirler. Bu gruplardaki ilaçlar, etkilerini ya direkt ya da allerjiye bağlı olarak gösterirler (Tablo 1) (1).

(*) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı, ANKARA.

TABLO 1. Karaciğer harabiyetine neden olan ajanlar.

I. Hepatoselüler dejenerasyon yapanlar

a. direkt etkisi olanlar

Antineoplastik ilaçlar	Hidrazin türevi MAOI.	Orotik asit
Arsenik bileşikleri	İzoniazid	Parasetamol
Aromatik hidrokarbonlar	İndometasin	Salisilatlar
Bismut bileşikleri	Ibuprofen	Tannik asit
Çinkofen	Mepakrin	Tetrasiklinler
DDT vb. organoklorlular	Nitrozaminler	Tiyasetamid
Eritromisin estolat	Oksifenizatin	Radyoopak bazı I'lı ilaçlar

b. etkisi allerjiye bağlı olanlar

Etiyramid	Furosemid	Nitrofurantoin
Fenitoin	Halotan	Pirazinamid
Fenotiyazinler	Metildopa	Sulfonamidler

II. Kolestatik tipte sarılık yapanlar

a. direkt etkisi olanlar

Androjenler (metilttestesteron)	Projestinler (noretinodrol)
Anabolizanlar (norotandrolon)	Fenindion
(oksümetanol)	Klorpropamid
Estrojenler (mestranol)	Tolbutamid

b. etkisi allerjiye bağlı olanlar

Fenotiyazin türevleri	penisilinler
Eritromisin estolat	Sulfonamidler
Metimazol	Tiyourasil

Antihepatotoksik aktivitenin saptanması için önce deney hayvanlarında değişik tiplerde karaciğer harabiyeti oluşturulmaktadır. Sonra doğal bileşikler ya da droglar verilerek deney hayvanlarının enzim aktivitelerindeki değişiklikler ve yaşam oranları gözlenmektedir. Karaciğerde harabiyet oluşturmak amacıyla da Tablo 2'de gösterilen sistemler kullanılmaktadır. İnsanlarda görülen karaciğer toksikozları daha ziyade Tablo 2-B'deki maddelerle meydana gelmektedir. Dolayısıyla antihepatotoksik aktivite çalışmaları sırasında da genellikle bu grup bileşiklerden yararlanılmaktadır(2).

Bitkisel yağlarda bulunan linoleik asitin hava ve ısı etkisiyle peroksidlere dönüşerek toksisiteye neden olduğu bu-

TABLO 2. Karaciğer Harabiyetine Neden Olan Bileşikler

(A)	
Alkilnitrozamin	Histamin
Allil alkol	İzonikotinik-asit hidrazid
Allil format	Karbondioksid
Atofanil	Kloroform
Bentonit	Klorokin
Berilyum tuzları	6-Merkaptopurin
Dimetil formamid	œ-Naftil izotiyosiyanat
Etionin	Sarı fosfor
D-Galaktozamin	Tioasetamid
(B)	
Aflatoksinler	Falloidin
œ-Amanitin	Pirolizidin alkaloitleri
Etil alkol	

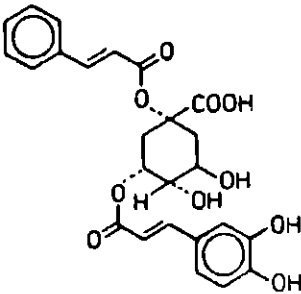
lunmuştur. Sıçan karaciğer hücre kültüründe harabiyete neden olan peroksid ile

yapılan deneylerde; sinarin, deoksi-podofilotoksin, glisirretinik asit, glisirizin, silibin, pikrozit I ve II gibi doğal ürünlerin antihepatotoksik etkilerinin olduğu saptanmıştır(3,4,5).

Glycyrrhiza glabra (Fabaceae) - Meyanın bileşiminde bulunan glisirizin anti-allerjik ve antiinflamatuvar etki yanında antihepatitik aktivite göstermektedir. Glisirizin ve aglikonu olan glisirretinik asit invitro olarak sıçan karaciğer hücrelerinde CCl_4 ve galaktozaminin sebep olduğu sitotoksositeye karşı inhibitör etki göstermiştir.

Antihepatotoksik aktivitede glisirretinik asitin anti-oksidatif etkisinin büyük rol oynadığı ve aktiviteyi de serbest radikal oluşumunu ve lipit peroksidasyonunu engelleyerek gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir(5).

Cynara scolymus (Compositae) - Enginar dekoksasyonunun sarılık ve dropsiye karşı eskiden beri kullanıldığı bilinmektedir. Enginar ekstresinin karaciğer harabiyetini önlediği GAUDİN tarafından ileri sürülmüştür. MAROS ve arkadaşları *Cynara* yaprak ekstresinin karaciğer ağırlığında artışı hızlandığı (hiperemik aktivite) ve RNA seviyesi ile karaciğer hücresi sayısında artışa neden olduğunu göstermişlerdir. *Cynara* ekstresinin koleretik, diüretik ve antilipemik aktiviteleri bulunmaktadır(2).



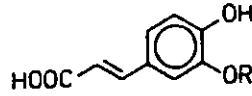
Sinarin

Şekil 1-a.

Aktif madde olan sinarin (Şekil 1a) bitkiden izole edilerek incelenmiş ve

1,5-dikafeilklinik asit yapısına sahip olduğu anlaşılmıştır. Aslında bitkide 1,3-dikafeilklinik asit bulunmakta ve bu, ekstraksiyon esnasında 1,5-dikafeil izomerine dönüşmektedir.

Bir depsit olan sinarinin gastrointestinal sistemde yüksek oranda hidroliz olduğu göz önüne alınırsa asıl aktif maddenin kafeik asit olduğu düşünülebilir. Zaten kafeik asit ve ferulik asitin kendisi de antihepatotoksik ve koleretik etkilidir (Şekil 1b) (6).

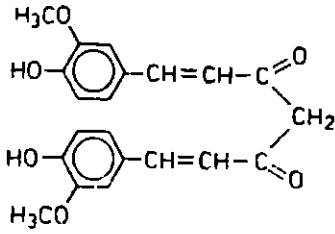


R = H — Kafeik asit

R = CH_3 = Ferulik asit

Şekil 1-b.

Curcuma (Zingiberaceae) türlerinin rizomlarından elde edilen ekstrelerin karaciğer harabiyetlerine karşı invitro olarak etki gösterdiği anlaşılmıştır. *C.xanthorrhiza* rizomlarından sinnamil metan türevi olan kurkumin elde edilmiştir. Bu bileşik kendisi karaciğer üzerinde etkili olmadığı halde karaciğerde sinnamik asit türevlerine parçalanmaktadır. Sinnamik asit de O-hidroksi gruplarından dolayı antihepatotoksik etki göstermektedir. Yine *C.longa*-Zerdeçöp rizomlarından elde edilen kurkumin, p-kumaril ferulilmetan ve di-p-kumarilmetan gibi kurkuminoit bileşiklerin ve bunların metaboliti olan ferulik asit ile p-kumarik asitin, galaktozaminin sıçan karaciğer hücrelerinde oluşturduğu harabiyeti önleyici etkisi olduğu da bulunmuştur (Şekil 2) (2,7).

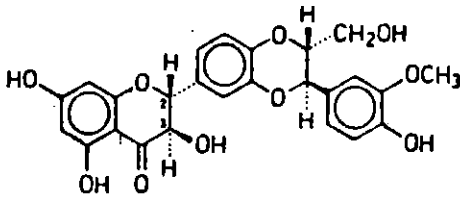


Kurkumin

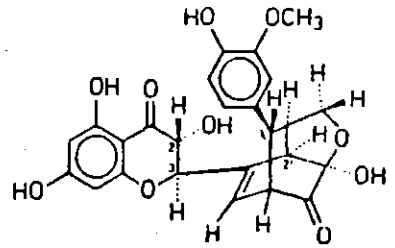
Şekil 2.

Farmakolojik ve klinik açıdan; *Silybum marianum* (Compositae) meyvaların-

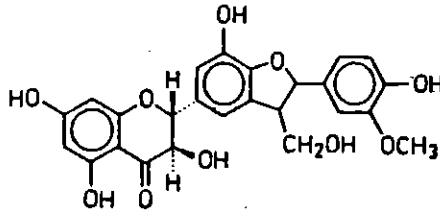
dan elde edilen flavanolignan yapısındaki antihepatotoksik bileşiklerin ayrı bir önemi vardır. Bu bileşikler karaciğeri CCl_4 , kloroform, halotan, galaktozamin, tioasetamid, etanol, röntgen ışınları, amanitin ve falloidin toksik etkilerinden korur. Bu bileşiklerin Silimarin'in (Şekil 3) silibin ve silidianin ile silikristin'in karışımı olduğu anlaşılmıştır. Bu üç bileşik izomerdir ve sadece taksifolin ile koniferil alkolün bağlanan kısmı farklıdır (8,9,10,11,12,13,14,15,16,17).



Silibin



Silidianin



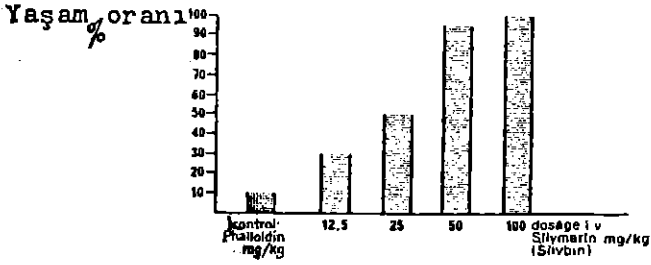
Silikristin

Şekil 3.

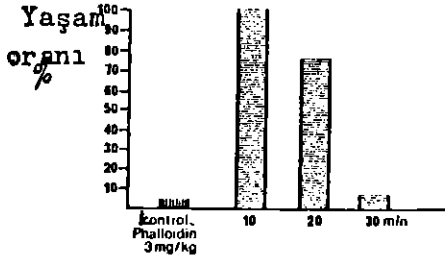
Silibin, silidianin ve silikristin de görülen etkinin 2,3-dihidro türevlerinde azaldığı ve silimarinin falloidine karşı koruyucu etkisinin de amanitidine karşı gösterdiği etkiden fazla olduğu gözlenmiştir(2,11).

S. marianum'dan elde edilen flavanolignanlar, etkilerini enzim aktivitesini ayarlayarak ve karaciğerin rejenerasyonunu hızlandırıp hücrelerin mitotik yenilenmelerini artırarak gösterirler (15,16).

Silimarin ve silibin, mantarların öldürücü toksinleri olan falloidin ve α -amanitin karşı etkilidirler. Falloidin, genellikle karaciğer mikrozomlarına yerleşir ve akut hemorajik karaciğer distrofisi ile birkaç saat içinde ölüm görülür. α -Amanitin, ise RNA polimeraz B enzimini inhibe ederek 2-8 günlük periyotta sonra ölüme neden olur. Falloidin zehirlenmesinden önce profilaktik olarak silimarin verildiğinde falloidin toksisitesinin % 100 önlendiği saptanmıştır (Şekil 4a).



Şekil 4-a. Silimarinin doza bağlı antifalloidin etkisi.



Şekil 4-b. Falloidin zehirlenmesinde Silibinin etkisi.

Hatta falloidinden 10 dk sonra silimarin uygulandığı zaman da toksik etkinin tamamen önlendiği gözlenmiştir (Şekil 4b). Silimarin muhtemelen hücre zarı yüzeyinde falloidin reseptörlere bağlanmasını bloke eder ve α -amanitinin hücre çekirdeğine geçişini engeller.

Yine galaktozaminle meydana gelen karaciğer harabiyetlerinden sonra görülen protein sentezindeki azalmanın da silibinle büyük ölçüde normale döndüğü görülmüştür(2).

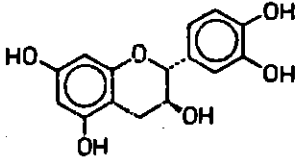
Ayrıca silimarin'in *Phytolacca americana* (şekerçi boyası) tohumlarında bulunan antihepatotoksik etkili lignan yapısındaki amerikanin'den hareketle sente-

zi de yapılmıştır(2).

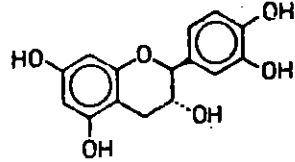
Karaciğer için yüksek spesifiteye sahip olan silimarin kompleksi, amatoksinler ve fallotoksinlere karşı şimdiye kadar bilinen tek "geniş spektrumlu" antiamanitiktir(2).

Slymarin^R, Apihepar^R, Laragan^R, Legalon^R, Pluopen^R karaciğer bozukluklarında kullanılan müstahzarlardır.

Siyanidanol-3 (kateşin) (Şekil 5) 100 mg/kg dozda farelerde parasetamol'ün oluşturduğu harabiyeti tamamen antagonize etmektedir. Bu etkiyi, parasetamol'ün karaciğer mikrozomal enzimlerine bağlanmasını inhibe ederek ve parasetamol'ün alkilleiyici etkisini inaktive ederek göstermektedir(17).



(+) Siyanidanol-3



(-)-Katesin

Şekil 5.

Rasemik etiyonin, malonik asit ve diğer karaciğer zehirlenmelerinde, katesinin karaciğerde ATP seviyesini arttırdığı ve ATP seviyesindeki düşüşü önlediği hayvan deneyleriyle saptanmıştır. Yine katesinin alkol intoksikasyonunda da etkili olduğu anlaşılmıştır(2).

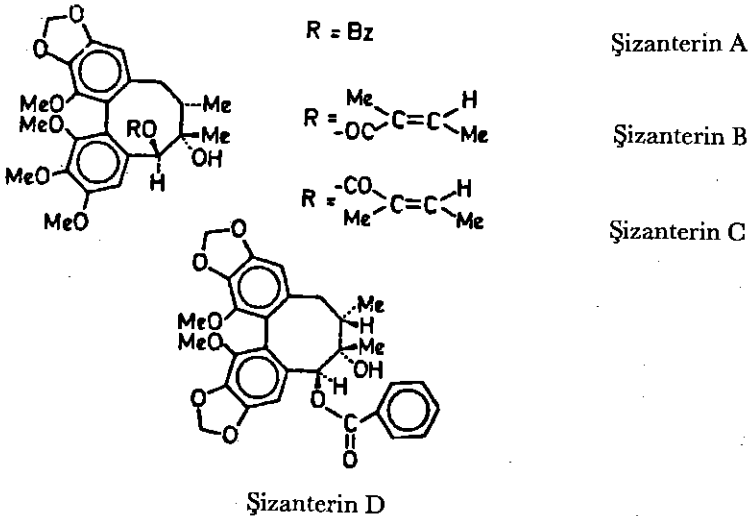
Silimarin ile katesin karşılaştırıldığında; katesinlerin süratle degradasyona uğrayarak böbrek yoluyla atıldığı ve silimarin kadar yüksek spesifiteye sahip olmadığı belirtilmektedir(2)

Schizandra sphenanthera ve *Sch. chinensis* (Magnoliaceae) Çin'de halk arasında

tonik ve sedatif olarak kullanılmaktadır.

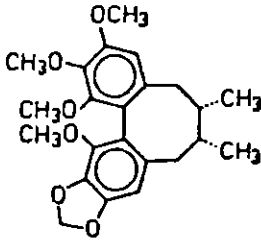
Bu bitkilerin meyvalarından, bis-benzosiklooktadien iskeletine sahip şizandrin, gomisin, şizanterin, stegan ve kadsurin gibi lignan yapısında bileşikler izole edilmiştir.

Şizanterin A, B, C ve D (Şekil 6) *Sch. sphenanthera*'dan elde edilmekte ve kronik viral hepatite serum glutamat piruvat transaminaz (SGPT) seviyesini düşürmektedir. Buna karşılık Şizanterin A'nın falloidin zehirlenmesine karşı koruyucu etkisinin olmadığı anlaşılmıştır(2).



Şekil 6.

Sch. chinensis'den elde edilen şizandrin B (Şekil 7) ile yapılan farmakolojik incelemelerde de CCl_4 intoksikasyonundan önce ya da sonra oral olarak verildiğinde yükselen SGPT değerini düşürdüğü ve farelerde indometazin ile digoksin'in toksik etkilerine karşı dayanıklılığı arttırdığı görülmüştür. Kısmi hepatektomize farelere de karaciğer dokusunun rejenerasyonunu hızlandırdığı saptanmıştır(2).



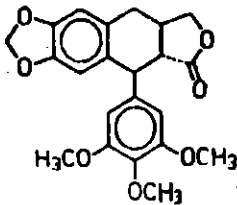
Şizandrin A

Şekil 7.

Çin'de yapılan çalışmalarda Wu-veizin A-C ve şizandrin'lerin, yükselen SGPT değerini indirdiği gözlenmiştir (2).

Dibenzosikloheptadien iskeletinin metilendioksi grubu aktivite için gereklidir ve yapı-etki açısından da önemlidir (18,19).

Thujaopsis dolabrata (Cupressaceae)'dan değişik bir lignan yapısında olan deoksi-podofilotoksin izole edilmiştir. Yapraklarının ekstresi, Japonya'da halk ilacı olarak kullanılmaktadır (Şekil 8) (2).



Deoksi-podofilotoksin

Şekil 8

CCl_4 tipi karaciğer harabiyeti sisteminde koruyucu etki yönünden hem ekstrede hem de etken madde ile yapılan denemelerde; CCl_4 'den hemen sonra 10 mg/kg dozda deoksi-podofilotoksin verilmesiyle yeterli derecede koruyucu bir etki gözlenmiştir. 3 mg/kg dozda ise çok az etki görülmüştür (Tablo 3) (20).

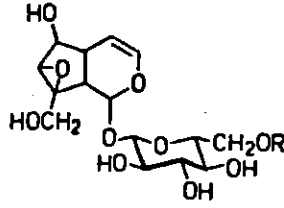
TABLO 3. Farelerde CCl_4 'un sebep olduğu serum enzim aktivitesi üzerine deoksi-podofilotoksinin etkisi

	Doz	SGOT	SGPT
Kontrol	—	100 [±] 15	10 [±] 13
Etilasetatlı ekstre	5	20 [±] 4	4 [±] 2
Deoksi-podofilotoksin	3	78 [±] 12	98 [±] 14
	10	25 [±] 6	11 [±] 5

Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber podofilotoksin ve podofilik asitin mitoz ve protein sentezi inhibitörü olduğu ve karaciğerdeki koruyucu etkisinin de protein sentezini inhibe ederek sağladığı sanılmaktadır(2).

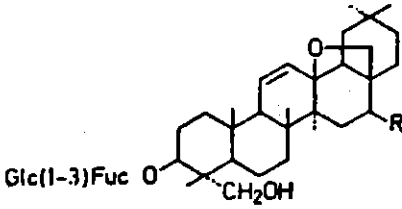
Artemisia capillaris (Compositae) tohumcuklarının içerdiği kumarin ve flavonoidlerin de antihepatotoksik aktiviteye sahip olduğu anlaşılmıştır. Ancak yüksek aktiviteli preparatların hazırlanabilmesi için droğun ilk çiçeklenme döneminde toplanması önerilmektedir (21).

Picrorrhiza kurroa'daki iridoid heterozitlerinden, benzoil ve vanilloilkatopol olan Pikrozit I ve II (Şekil 9), sıçanlarda koloretik aktivite yanında CCl_4 ile oluşan karaciğer intoksikasyonuna karşı da koruyucu etki göstermektedir. Aynı etki *Plantago asiatica*'nın tohumlarında da görülmüştür (2,22).

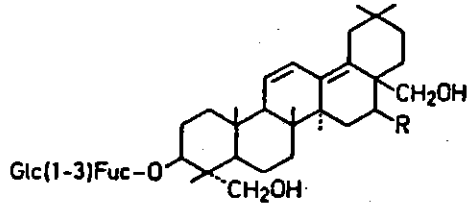


R = Sinnamil — Pikrozit I
R = Vanilloil — Pikrozit II

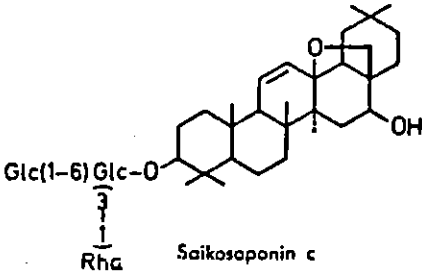
Şekil 9



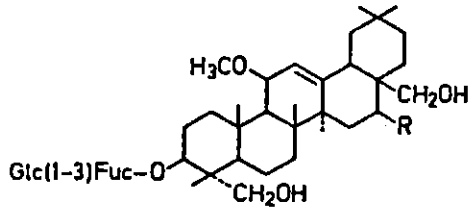
Saikosaponin a R = β OH
Saikosaponin d R = α OH



— Saikosaponin b₁ R = β OH
Saikosaponin b₂ R = α OH



Saikosaponin c



Saikosaponin b₃ R = β OH
Saikosaponin b₄ R = α OH

Şekil 10

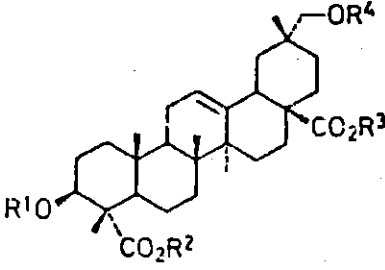
Bupleurum falcatum'da bulunan saikosaponinler (Şekil 10) in galaktozaminin neden olduğu karaciğer harabiyetlerinde etkili olduğu Koreli araştırmacılar tarafından açıklanmıştır. D-galaktozamininden önce veya sonra saikosaponinin 20 mg/kg dozda enjeksiyonuyla GOT ve GTP değerlerinin düştüğü görülmüştür (Tablo 4) (2).

Dianthus superbus var. *longicalycinus* (Caryophyllaceae) herbasından izole

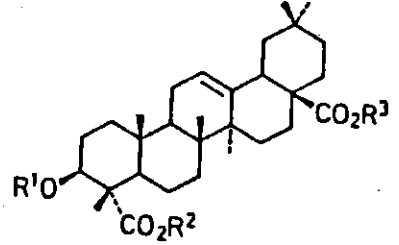
edilen, aglikon olarak oleanolik ve gipsogenik asit (Şekil 11) içeren triterpenik saponozitlerin de (Dianozit A,B,C,D,E, G) antihepatotoksik etkilerinden dolayı CCl₄'ün oluşturduğu sitotoksositeye karşı koruyucu etki gösterdikleri anlaşılmıştır (23,24,25,26). Bu saponozitlerin yapı-etki ilişkilerinin henüz kesin olarak belirlenememesine rağmen OH⁻ gruplarının etkiyi azalttığı ileri sürülmektedir.

TABLO 4. Saikosaponinin serum transaminazlar üzerine etkisi.

	GOT	GTP
	6588 ± 2048	5760 ± 1402
Saikosaponin 2 mg/kg	5300 ± 1400	4166 ± 910
Saikosaponin 20 mg/kg	3193 ± 560	2296 ± 349



Gipsogenik asit

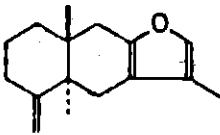


Oleanolik asit

Şekil 11.

Panax türleri (Araliaceae)nde bulunan saponozitler ile bunların oleanolik asit yapısındaki aglikonları CCl_4 ve galaktozaminin sıçan karaciğer hücrelerinde oluşturduğu sitotoksisteye karşı önleyici etki göstermişlerdir (27,28).

Aynı tip etkiye *Atractylodes macrocephala* ve *A. Japonica* (Compositae) rizomlarında bulunan seskiterpen yapısındaki atraktilon, β -ödesmol ve hinesol'ün de sahip olduğu belirtilmektedir. Ayrıca atraktilonun sıçan karaciğerlerinde CCl_4 'ün oluşturduğu lipid peroksidasyonunu da inhibe ettiği anlaşılmıştır. Atraktilondaki antihepatotoksik etkinin yapısındaki furan halkasından ileri geldiği düşünülmektedir (Şekil 12) (29,30).



Atraktilon

Şekil 12.

Fosfolipitler, şeker alkolleri, purin ve pirimidin deriveleri, vitaminler, sistein, glutasyon, kortikoidler, androjenler, penisillamin gibi karaciğer tedavisinde koruyucu olarak kullanılan sentetik maddelerle doğal ürünler karşılaştırıldığında yapı-aktivite bağlantısının olmadığı sonucuna varılmaktadır(2).

Sonuç olarak doğal bileşikler ve bitkisel drogların antihepatotoksik aktiviteleri farmakolojik klinik açıdan incelenmiş ve aktivitenin en fazla flavonoid, flavanolignan ve lignan türevlerinde bulunduğu anlaşılmıştır(2).

KAYNAKLAR:

1. Kayaalp, O.S. Tıbbi Farmakoloji. Ankara cilt 1, 2. baskı 262-265, 1981.
2. Wagner, H., "Plant constituents with antihepatotoxic activity" Beal, J.L., Reinhard, E.(ed.), Natural Products as Medicinal Agents 217-242 Hippokrates Verlag, Strasbourg, 1981.
3. Kiso, Y., Tohkin, M., Hikino, H., "Assay Method for Antihepatotoxic Activity Using CCl_4 Induced Cytotoxicity In Primary Cultu-

- red Hepatocytes" *Planta Med.* 49, (4), 222-25, 1983.
4. Kiso, Y., Kato, O., Hikino, H., "Assay Methods for Antihepatotoxic Activity Using Peroxide Induced Cytotoxicity in Primary Cultured Hepatocytes". *Planta Med.*, 1, 50-52, 1985.
 5. Kiso, Y., Tohkin, M., Hikino, H., Hattori, M., Sakamoto, I., Namba, T., "Mechanism of Antihepatotoxic Activity of Glycyrrhizin, Effect of Free Radical Generation and Lipid Peroxidation" 51, (4), 298-302, 1984.
 6. Maras, T., Racz, G., Katonai, B., Kovacs, V., "Wirkungen der *Cynara scolymus*-Extrakte auf die Regeneration der Rattenleber" *Arzneim. Forsch.* 16, (2), 127, 1966.
 7. Kiso, Y., Suzuki, Y., Watanabe, N., Oshima, Y., Hikino, H., "Antihepatotoxic Principles of *Curcuma longa* Rhizomes" *Planta Med.* 49, (3), 185-87, 1983.
 8. Fiebig, M., Wagner, H., "Neue Antihepatotoxisch Wirksame Flavonolignane aus einer Weibblühenden *Silybum*-Varietät". *Planta Med.*, 51 (4), 310-313, 1984.
 9. Hikino, H., Kiso, Y., Warner, H., Fiebig, M., "Antihepatotoxic Actions of Flavanolignans from *S. marianum* Fruits". *Planta Med.*, 50 (3), 248-250, 1984.
 10. Vogel, G., "Silymarin, des Antihepatotoxische Wirkprinzip aus *S. marianum* (L) Gaerth., als Antagonist der Phalloidin Wirkung" *Arzneim. Forsch.* 18(2), 1063-65, 1968.
 11. Halbach, G., Trost, W., "Zur Chemie und Pharmakologie des Silymarins Untersuchungen an einigen Umsetzungsprodukten des Silybins" *Arzneim. Forsch.*, 24 (6), 866-68, 1974.
 12. Schriewer, V.H., Badde, R., Roth, G., Raven, H.M., "Die Pharmakokinetik der Antihepatotoxischen Wirkung des Silymarins bei der Leberschädigung der Ratte durch CCl_4 und Desoxycholat" *Arzneim. Forsch.* 23(1), 157-58, 1973.
 13. Schriewer, V.H., Raven, H.M., "Die Antihepatotoxische Wirkung Von Parenteral Verabreichtem Silymarin bei der Galactosamin-Hepatitis der Ratte" *Arzneim. Forsch.* 23(1), 159, 1973.
 14. Schriewer, V.H., Raven, H.M., "Die Antihepatotoxische Wirkung Von Silymarin auf den durch Phalloidinintoxikation bei der Ratte gestörten Phospholipidstoffwechsel" *Arzneim. Forsch.* 23 (1), 160, 1973.
 15. Schriewer, V.H., Badde, R., Roth, G., Raven, H.M., "Die Antihepatotoxische Wirkung des Silymarins bei der Leberschädigung durch Thioacetamid" *Arzneim. Forsch.* 23, (1) 160-61, 1973.
 16. Magliulo, E., Carosi, P.G., Minoli, L., Gorini, S., "Studies on the Regenerative Capacity of the liver in Rats Subjected to Partial Hepatectomy and Treated with Silymarin" *Arzneim. Forsch.* 23 (1) 161-67, 1973.
 17. Flemming, K., "Die Therapeutische Wirkung von Silymarin bei Röntgenbestrahlten Mäusen" *Arzneim. Forsch.* 21 (9); 1373, 1971.
 18. Hikino, H., Kiso, Y., Taguchi, H., Ikeya, Y., "Antihepatotoxic Actions of Lignoids from *Schizandra chinensis* Fruits" *Planta Med.*, 50 (3), 213-218, 1984.
 19. Kiso, Y., Tohkin, M., Hikino, H., Ikeya, Y., Taguchi, H., "Mechanism of Antihepatotoxic Activity of Wuweizisu and Gomisin A" *Planta Med.*, 4, 331-334, 1985.
 20. Hikino, H., Sugai, T., Konno Ch., Hashimoto, I., Terasaki, Sh., Hirono, I., "Liver Protective Principle of *Thujaopsis dolabrata* leaves". *Planta Med.*, 36 (2), 156-163, 1973.
 21. Kiso, Y., Ogasawara, S., Hirota, K., Watanabe, N., Oshima, Y., Konno, C., Hikino, H., "Antihepatotoxic Principles of *Artemisia capillaris* Buds". *Planta Med.*, 50 (1), 81-85, 1984.
 22. Kiso, Tohsin, M., Hikino, H., "Assay Method for Antihepatotoxic Using Galactosamine-Induced Cytotoxicity in the Primary-Cultured Hepatocytes". *J. Nat. Prod.*, 46, (6), 841-47, 1983.
 23. Oshima, Y., Oshawa, T., Oikawa, H., Konno, C., Hikino, H., "Structures of Diosides A and B, Analgesic Principles of *Dianthus Superbus* var. *longicalycinus* Herbs" *Planta Med.*, 50 (1), 40-42, 1984.
 24. Oshima, Y., Oshawa, T., Hikino, H., "Structures of Diosides G, Hand I, Triterpenoid Saponins of *Dianthus superbus* var. *longicalycinus* Herbs". *Planta Med.*, 50, (3), 254-258, 1984.
 25. Oshima, Y., Oshawa, T., Hikino, H., "Structures of Diosides C, D, E and F, Triterpenoid Saponins of *Dianthus superbus* var. *longicalycinus* Herb". *Planta Med.*, 50, (1), 43-47, 1984.
 26. Hikino, H., Oshawa, T., Kiso, Y., Oshima, Y., "Analgesic and Antihepatotoxic Actions of Diosides, Triterpenoid Saponins of *Dianthus superbus* var. *longicalycinus* Herbs", *Planta Med.*, 51, (4), 353-355, 1984.
 27. Hikino, H., Kiso, Y., Kinouchi, J., Sanada, S., Shoji, J., "Antihepatotoxic Actions of Ginsenosides from *Panax ginseng* Roots" *Planta Med.* 1, 62-64, 1985.
 28. Yamamoto, M., Kumagaya, A., Yamamura, Y., "Stimulatory Effect of *Panax ginseng* Principles on DNA and Protein Synthesis in Rat Testes". *Arzneim. Forsch.* 27, (2), 1404, 1977.
 29. Kiso, Y., Tohkin, M., Hikino, H., "Antihepatotoxic Principles of *Atractylodes* Rhizomes". *J. Nat. Prod.*, 46, (5), 651-54, 1983.
 30. Kiso, Y., Tohkin, M., Hikino, H., "Mechanism of Antihepatotoxic Activity of *Atractylodes*, I: Effect of Free Radical Generation and Lipid Peroxidation" *Planta Med.*, 2, 97-100, 1985.