

## Angelica keiskei – caracterizare și activitate biologică

### Angelica keiskei - characterization and biological activity

Orășan A Sergiu, Răzvan Florin Moruzi, Eugenia Dumitrescu, Florin Muselin, Alexandru O.

Doma, Vlad Corina, Erieg A. Mohamed, Romeo T. Cristina

Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

[sergiuorasan@gmail.com](mailto:sergiuorasan@gmail.com)

**Cuvinte cheie:** Fitoterapie, *Angelica keiskei*, *Asithaba*, activitate biologică, calconoide;

**Keywords:** Phitotherapy, *Angelica keiskei*, *Ashitaba*, biological activity, chalconoids;

#### Rezumat

Această lucrare vine în susținerea medicinei alternative, cât și a fitoterapiei, care în ultimele decenii a avut parte de o creștere prestigioasă, datorată faptului pe de o parte de rezistența din ce în ce mai acută la anumite molecule antibiotice sau antifungice și pe de altă parte a creșterii curentului consumerist medicinal tradiționalist atât în Medicina Umană cât și Veterinară. Astfel încât, această lucrare își propune să vă prezinte o plantă mai puțin cunoscută în România, dar foarte populară în Japonia, Coreea de sud, China și activitatea biologică a calconelor din seva *Ashitaba* (*Angelica keiskei*), deja consacrate în țările antemenționate și posibile aplicații ca tratament ajutător sau de susținere în Medicina Veterinară.

#### Abstract

This paper supports alternative medicine as well as phytotherapy, which in recent decades has seen an increase in prestige due to the fact that, on the one hand, the increasingly acute resistance to certain antibiotics or antifungal molecules and, on the other hand, the growth of the current traditionalist consumer medicine in both human and veterinary medicine. So, this paper aims to present a plant less known in Romania, but very popular in Japan, South Korea, China and the biological activity of *Ashitaba* (*Angelica keiskei*), already established in the countries mentioned above and with possible applications, as an auxiliary or supportive treatment in veterinary medicine.

#### Descriere generală

*Angelica keiskei* este o plantă perenă care face parte din familia *Umbelliferae* și se numește „*Myeong-Il Yeob*” în Coreea și „*Ashitaba*” în Japonia, ambele literalmente însemnând „Frunza de mâine” (fig 1) (5).

Părțile și rădăcinile aeriene a plantei *Angelica keiskei* au fost folosit pentru a restabili vitalitatea și a trata afecțiuni ca disuria, dischezia și disgalactia (fig. 2) (16).

Compușii calconici din *Angelica keiskei* au fost raportați având diverse activități biologice, cum ar fi:

- anticarcinogene (1, 4, 16),
- antiinflamator și antiplachetari (39),
- antiobezitate (39, 29),
- antidiabetice (8) și
- antihipertensive (25).



Figura 1. *Angelica keiskei* (43).

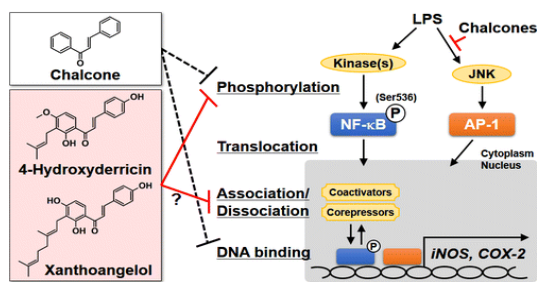


Figura 2. Identificarea compușilor activi antiplachetari din rădăcina *Ashitaba* (39)

Planta a fost consumată atât ca aliment, cât și ca medicament de multe sute de ani de către insularii locali din Japonia. Astfel, în medicina tradițională asiatică, *Ashitaba* este folosită pentru a îmbunătăți digestia, ca tonic general și pentru proprietățile antiinfecțioase. Frunzele proaspete și materialul vegetal uscat sunt utilizate în alimentație datorită conținutului ridicat de vitamine și minerale nutritive, prezentate în Fig. 3.

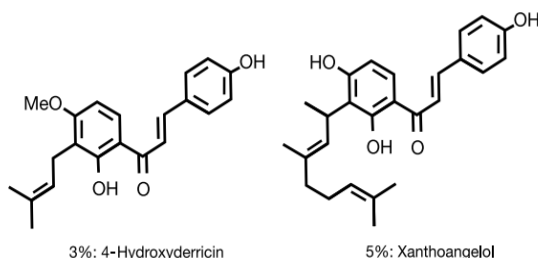


Figura 3. Conținutul nutritiv în vitamine și minerale din frunzele de *Angelica keiskei* (42)

Părțile aeriene sunt utilizate în principal ca sursă de suc verde de legume, și frunzele tinere ale părților aeriene sunt folosite prin fierbere (1).

Seva din planta *Ashitaba* conține mai mult de 20 de flavonoide puternice și rare cunoscute sub numele de calconi. Porțiunea comestibilă a frunzei (frunza crudă) conține până la 0,2-0,3% calconoizi (23, 42).

Structura chimică a principalilor calconoizi din *Ashitaba* este prezentată în Fig. 4.

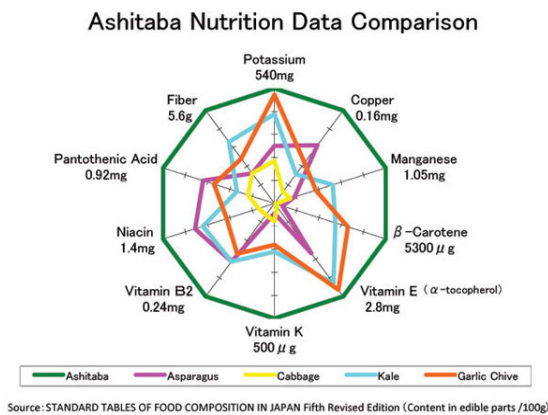


Figura 4. Calconoizii: 4-hydroxyderricina și xanthoangelolul (42).

Când tulpinile sau rădăcinile plantei sunt rupte, se eliberează o sevă galbenă lipicioasă (fig. 5), care este utilizată în diferite afecțiuni ale pielii (ex. furuncule, chisturi, pustule) (5).



Figura 5. Exsudatul/seva din *Ashitaba* (42)

Studiile efectuate atât pe oameni cât și pe animale, respectiv cele efectuate *in vitro* sugerează faptul că au o varietate de efecte benefice asupra funcției metabolice a organismului și astfel calconoizii pot ajuta la:

- reducerea grăsimii din viscera,
- reglarea nivelului glucozei din sânge,
- menținerea tensiunii arteriale,
- susținerea circulației și sănătății cardiovasculare generale,
- creșterea nivelului seric al HDL.
- scăderea nivelului trigliceridelor
- susținerea unui răspuns anti-inflamator adecvat
- susținerea sistemului imunitar, prin activitatea antioxidantă (42).

În ceea ce privește siguranța în administrarea la șobolani Wistar, pulberea de calcone obținută din *Ashitaba* nu a provocat toxicitate, având o doză orală unică de 2.000 mg/kgc. Mai mult, studiile pe animale efectuate cu diferite preparate de *Ashitaba* nu au raportat niciun fel de toxicitate (7, 33, 42).

### Activitatea Biologică

#### Activitatea anti-obeizitate

Într-un studiu murin, un extract din planta *Ashitaba* pe bază de acetat de etil, s-a

raportat a fi eficient în a preveni adipozitatea indusă printr-o dietă bogată în grăsimi în modularea metabolismului lipidic, prin creșterea fosforilării a monofosfat protein kinazei activate (AMPK) în țesutul adipos și ficat (41).

Un studiu efectuat pe șobolani în care animalele au fost hrănite cu o dietă bogată în grăsimi, și li sa administrat 1700 mg/100g greutate corporală dintr-o pulbere de Ashitaba care conținea calcone (318,9 mg/100g produs) și fibre dietetice (31,2g/100g produs) timp de 28 de zile.

Nu a fost raportat niciun efect patologic asupra ficatului sau rinichilor, măsurat prin indici biochimici serici și examene histopatologice (24)

Extractul de calcone din Ashitaba a fost testat pentru toxicitate pe șobolani Wistar la care s-a administrat o singură doză orală de 2000 mg/kgc. Ca rezultat, nu s-au înregistrat decese sau semne patologice. Mai mult, studiile pe animale efectuate cu diferite preparate de Ashitaba nu au raportat niciun semn de toxicitate (7).

Prin urmare, DL<sub>50</sub> la administrarea orală este mai mare de 2000 mg/kg (33).

#### *Activitatea anti-hiperlipedimică*

Într-un studiu extractul alcoolic obținut din seva *Angelica keiskei*, a produs creșterea serică a nivelurilor de lipoproteine din sânge (HDL) care conțin apolipoproteină A1 (ApoA1) și apolipoproteină E (ApoE) respectiv reducerea trigliceridelor hepatice (TG) asociate cu scăderea expresiei ARNm a acil coenzimei hepatice A (CoA) sintetizată la șobolani predispuși la accident vascular cerebral (25).

O fracție de acetat de etil dintr-un extract pe bază metanol a arătat efectele inhibitoare împotriva 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA-reductaza (HMG-CoA), o enzimă crucială, care limitează rata în biosinteza colesterolului (32).

Impactul extractului din *Angelica keiskei* a fost examinat la șobolanii hrăniți cu un

conținut ridicat de grăsimi în dieta și s-a demonstrat că greutatea ficatului a scăzut, iar expresia genică a enzimelor anti-oxidante, catalază și glutatión-s-reductaza, în ficat au fost crescute (16)

#### *Activitatea anti-oxidativă*

Extractele alcoolice din *Ashitaba* au fost evaluate pentru capacitate de eliminare asupra anionului superoxid 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH) și radicalii liberi au dus la scăderea formațiunilor de radicali liberi (32).

#### *Activitatea antitrombotică*

Seva din *Angelica keiskei*, duce la efecte de anticoagulare rezultate de inhibarea activării plasminogenului sub efectul inflamator indus de lipopolizaharide (LPS) (28, 39).

#### *Activitatea antitumorală și antimutagenă*

Extractele au indus moartea celulelor prin apoptoză în diferite linii celulare de cancer uman, inclusiv cancer de sân (MDA MB-231) (13) melanom (CRL1579), cancer pulmonar (A549), ulcer gastic (AZ521), cancer de prostată (LNCaP) (20). În aceste linii de celule canceroase studiile au arătat, creșterea nivelului de expresie al genelor preapoptotice Caspase-3 și a genei de inducere a apoptozei (13).

#### *Activitatea antidiabetică*

Extractul alcoolic pe bază de etanol a prezentat activități asemănătoare insulinei și o cale independentă de activare a receptorilor care induc proliferarea peroxizomului din celule (PPAR-c) (8). De asemenea s-a demonstrat îmbunătățirea ingestiei pe termen lung a unei pulberi din *Ashitaba* în relație cu controlul glicemiei (30)

#### *Activitatea anti-bacteriană*

Seva obținută din plantă a prezentat activitate anti-bacteriană împotriva

*Helicobacter pylori*, sugerând că aceasta este un agent preventiv pentru gastrită (9). Xanthoangelolul și 4-hidroxicurcumarina au avut activitate antibacteriană împotriva bacteriilor patogene gram-pozitive (13). Un brevet pe baza extractului obținut din *A. Keiskei*, a fost depus, ca fiind eficient împotriva *Fusobacterium nucleatum* (35)

#### Activitate anti-ulcer

Ashitaba poate ajuta la prevenirea ulcerului gastric. Xanthoangelolul a inhibat în mod semnificativ formarea de leziuni gastrice la șobolanii masculi Wistar cu o doză orală de 100 mg/kgc, dar 4-hidroxicurcumarina a fost ineficientă în acest model cu o doză de 200 mg/kgc (22).

#### Activitatea hepato-protectoare

Un studiu clinic pentru consumatorii obișnuși de alcool cu disfuncții hepatice au arătat, de asemenea, că aportul de extracte din Ashitaba a redus semnificativ nivelurile de c-glutamyl transferază (GGT) din ficat (24).

#### Alte activități biologice

În plus față de aceste activități, un extract pe bază de etanol, de asemenea a prezentat o activitate antihipertensivă prin inhibarea enzimei de conversie angiotensină 1 (ECA) pe șobolani hipertensivi (36).

Sucul verde obținut din *Angelica keiskei* protejează împotriva leziunilor ADN-limfocitare ale fumătorilor, fiind asociate cu reducerea potențială a riscului de cancer pulmonar (15).

Într-un alt studiu clinic deficitul de învățare și memorie cauzate de boala Alzheimer și îmbătrânire pot fi ameliorate de către aceasta întrucât s-a arătat că planta este capabilă să restabilească fosforilarea cu scopolaminei a răspunsului ciclic al adenozei monofosfat (AMPC) (28).

Utilizări topice ale extractelor din *Angelica keiskei* au demonstrat că albesc pielea și au

un efect inhibitor al tirozinazei (10, 20) și promovează creșterea părului (36)

#### Calconii și sindromul metabolic

Sindromul metabolic este un grup de factori de risc metabolici care semnalează condițiile bolilor cardiovasculare și ale diabetului zaharat de tip 2 (6).

Sindromul metabolic a fost definit prin diferite mijloace, inclusiv profiluri lipidice serice crescute, tensiune arterială crescută și glucoză crescută în repaus alimentar. Cu toate acestea, sindromul metabolic este în strânsă legătură asociat cu acumularea grăsimii abdominale.

Grăsimea nu mai este considerată doar un exces de greutate. Se știe acum că țesutul adipos (grăsimea) acționează ca un organ endocrin, care produce hormoni cunoscuți sub numele de adipokine (adipocitokine).

Grupul adipokinelor include:

- resistina,
- leptina și
- adiponectina (14).

Aceste adipokine joacă rol în:

- sațietate,
- metabolismul lipidelor și
- sensibilitatea la insulină.

De asemenea, asociate cu grăsimea abdominală sunt mediatorii inflamatori:

- interleukina 6,
- factorul de necroză tumorală alfa și
- proteina C-reactivă (11).

În plus, secreția de plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), prin țesutul adipos crește riscul de tromboză, sau atac de cord precum și cel de accident vascular cerebral.

În plus, există dovezi preliminare la animale și în studiile in vitro că calcone pot crește producția de adipokine: leptină și adiponectină.

Leptina este un hormon care are un rol central în metabolismul grăsimilor și pare să joace un rol în sațietate. Deși leptina este un „semnal circulant” care reduce pofta de

mâncare, nivelurile de leptină sunt crescute la persoanele obeze.

Se consideră că indivizii obezi sunt rezistenți la efectele leptinei, într-un mod similar cu persoanele cu diabet de tip 2 rezistente la efectele insulinei.

Se crede că concentrațiile ridicate susținute de leptină din țesutul adipos pot duce la desensibilizarea leptinei (19).

Calconii au arătat că cresc nivelurile leptinei din țesutul adipos al șoarecilor. Acest efect poate fi benefic pentru persoanele care nu au devenit încă rezistente la leptină.

Adiponectina crește sensibilitatea la insulină și are proprietăți antiinflamatorii. Secreția de adiponectină scade odată cu obezitatea abdominală. Nivelurile circulante de adipokine pot fi utilizate pentru a evalua problemele de sănătate legate de obezitate, inclusiv inflamația de grad scăzut (11).

Studiile *in vitro* au demonstrat că calconii cresc nivelul de adiponectină secretată de adipocite.

Dovezile preliminare indică faptul că calconii pot ameliora multe dintre semnele și simptomele asociate sindromului metabolic. Sunt indicate studii suplimentare la om pentru a explora acest potențial.

### *Adiponectina*

Adiponectina este un hormon care este produs și secretat de celulele adipoase (adipocite) și care reglează metabolismul lipidelor și glucozei. Adiponectina joacă un rol în sensibilitatea celulelor la insulină. Persoanele obeze au niveluri scăzute de adiponectină în plasmă. Un experiment *in vitro* cu xanthoangelol și 4-hydroxyderricin indică faptul că calcone pot stimula producerea de adiponectină din adipocite.

### *Adiponectina –in vitro*

Efectul xanthoangelolului și 4-hidroxyderricinei asupra producției de adiponectină de către adipocite (linia celule de șoarece 3T3-L1 diferențiate în adipocite) a fost măsurat *in vitro*.

Xanthoangelolul a crescut producția de adiponectină în supernatantul celular într-o manieră legată de doză.

În doze de 0,059, 0,159 și 1,59 mcM de aproximativ 22 ori a crescut producția de adiponectină, iar administrarea 4-hidroxyderricinei a crescut, de asemenea, producerea de adiponectină, dar într-un grad mult mai mic (3,7 ori la o concentrație de 0,185 mcM) (42)

### *Leptina*

Leptina este un hormon care are un rol central în metabolismul grăsimilor și poate fi esențial în controlul greutateii corporale. Un experiment cu pulbere din *Ashitaba* indică faptul că aceasta poate ajuta managementul greutateii printr-o creștere a nivelurilor de leptina.(42)

### *Efectele antiinflamatorii*

Rezultatele *in vitro* sugerează că xanthoangelolul are capacitatea de a modula metabolismul acidului arahidonic în trombocite, dar nu a avut niciun efect asupra producției de prostaglandine în țesutul gastric. Aceasta este o caracteristică a agenților antiinflamatori selectivi care acționează asupra COX-2, dar nu asupra COX-1 (38).

### *Studii efectuate pe calconide*

Un studiu efectuat pe animale cu o pulbere de calcone obținută din *Ashitaba* (0,75% din dietă) au indicat o scădere a greutateii corporale și a cantității de grăsime viscerală la șoareci masculi. Cu toate acestea, acest rezultat nu a fost repetat în alte studii.

Un studiu pe un model murin controlat cu placebo a fost efectuat pentru a determina efectul pulberii de *Ashitaba* în corelație cu conținutul de țesut adipos conținut / corp-greutate. Șoarecii (C57 BL/6n, masculi și femele) le-a fost administrate

hrană cu sau fără pulbere din *Ashitaba* (0,75% din dietă) timp de 5 săptămâni.

Greutatea a fost măsurată de două ori pe săptămână în timpul studiului.

La sfârșitul celor 5 săptămâni, animalele au fost eutanasiate și greutatea țesutului adipos din regiunea cervicală, regiunea abdominală și mezenter au fost determinate individual.

Greutatea corporală a crescut pentru toate animalele la începutul experimentului. La ultima determinare a greutății corporale, după 5 săptămâni de tratament, șoarecii masculi cărora li s-a administrat extractul au avut o greutate corporală mult mai scăzută comparativ cu animalele masculine din grupul control. Nu a fost decelată o diferență la femele.

Experimentul descris mai sus a fost repetat cu adăugarea unei diete bogate în grăsimi. De asemenea, acest studiu a inclus două doze de *Ashitaba* calconă pulbere (0,25% și 0,75% din dietă), în plus față de grupul de control. Din nou, a existat o tendință spre o reducere a greutății corporale la indivizii de sex masculin. (42)

#### *Nivelurile lipidice - studii in vitro*

Într-un grup experimental, pudra de calconă *Ashitaba* administrată șobolanilor în cantități de până la 1700 mg /100g greutate corporală timp de 28 de zile, împreună cu o dietă bogată în grăsimi, nu a afectat colesterolul total seric sau colesterolul lipoproteinelor (HDL).

Un experiment efectuat pe șobolani predispuși la accident vascular cerebral spontan (SHRSP) a sugerat că *Ashitaba* poate spori transportul colesterolului din țesuturile periferice către ficat și poate suprima acumularea de lipide în ficat.

Șobolani predispuși la accident vascular cerebral spontan (SHRSP) au fost hrăniți cu o dietă de control sau o dietă care conține extract de 0,2% din seva din tulpinile plantei *Ashitaba* timp de 6 săptămâni (25,26)

Extractul a produs o creștere a nivelurilor serice de HDL și o reducere a trigliceridelor hepatice. Nivelurile serice de colesterol și fosfolipide au fost crescute în grupul de tratament comparativ cu grupul de control.

A existat, de asemenea, o creștere a apolipoproteinelor serice (Apo) AI și E comparativ cu martorul.

Experimentele de măsurare a expresiei proteinelor implicate în metabolismul lipidic în ficat au arătat că expresia ARNm a proteinelor transferate de trigliceride microsomale (MTP), a sintazei acizilor grași (FAS) și a determinării adipocitelor și a factorului de diferențiere 1 (ADD1) a scăzut semnificativ în timp ce, HMG-CoA reductaza (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimaA-reductaza) a crescut semnificativ expresia genelor mRNA.

Nu au existat efecte semnificative asupra nivelului seric al colesterolului total, fosfolipidelor și trigliceridelor. De asemenea, nu au existat diferențe semnificative în nivelurile serice ale apolipoproteinelor (ApoA-1, ApoB, ApoE) comparativ cu martorul.

#### *Tensiunea arterială*

Experimentele pe animale sugerează că există constituenți chimici în *Ashitaba* care reduc tensiunea arterială la șobolani hipertensivi.

Când cele două calcone majore din plantă au fost testate individual la animale, 4-hidroxiderricina a scăzut efectiv tensiunea arterială, în timp ce xanthoangelolul nu a avut efect.

Experimentele in vitro indică faptul că multe dintre calcone pot provoca vasorelaxare prin creșterea producției de factor relaxant derivat din endoteliu (EDRF), cunoscut și sub numele de oxid nitric (NO).

Alternativ, xanthoangelolul ID, a demonstrat, că poate modula activitatea endotelinei-1 (ET-1), un puternic peptid vasoconstrictor (27)

### *Glucoza din sânge*

Experimentele pe animale indică faptul că 4-hidroxiclorogenicina și, într-o măsură mai mică, xanthoangelolul, reduc progresia diabetului la șoarecii care sunt dispuși genetic să dezvolte hiperglicemie la îmbătrânire.

Xanthoangelolul nu a avut niciun efect asupra nivelului de zahăr din sânge la animalele hipertensive.

Studiile in vitro au arătat că 4-hidroxiclorogenicina și xanthoangelolul au sporit absorbția glucozei prin adipocitele 3T3-L1 diferențiate.

Un studiu a fost efectuat pentru a determina efectul pulberii de *Ashitaba* în relație cu nivelul glicemiei.

Șoarecii pe care a fost efectuat studiul (C57BL/6n) le-a fost administrată o dietă incluzând *Ashitaba* calconă pulbere (0,75% din dietă) timp de 5 săptămâni.

La sfârșitul tratamentului, a existat o tendință de reducere a glicemiei din sânge la animalele de sex masculin și o semnificativă reducere a glicemiei la femele(42).

Efectele calconelor 4-hidroxiclorogenicină și xanthoangelolului au fost studiate la șoareci (KK-Ay) care dezvoltă hiperglicemie (diabet rezistent la insulină) la îmbătrânire.

Șoarecii au fost hrăniți cu o dietă cu sau fără 0,15% din fiecare calconă. După 2 săptămâni, ambii compuși au ameliorat creșterea nivelului glicemiei; cu o reducere de 50% cu preparatul 4-hidroxiclorogenicină ( $p < 0,01$ ) și o reducere de 33% cu preparatul xanthoangelol ( $p < 0,05$ ).

Polidipsia asociată cu diabetul zaharat a fost redusă doar în grupul în care sa administrat 4-hydroxyderricin (8).

Un extract de etanol 100% din rădăcinile plantei a produs două activități asemănătoare a insulinei într-o linie de celule 3T3-L1 cultivate. Extractul a determinat o conversie dependentă de doză (0,0042 la 0,03% extract) a celulelor din preadipocite în adipocite, după cum se indică prin conținutul de trigliceride.

Extractul a îmbunătățit în mod semnificativ absorbția de glucoză prin adipocite 3T3-L1 diferențiate într-o manieră legată de doză (0,0167 și 0,03%).

Când aceste experimente au fost repetate cu 4-hidroxiclorogenicină și xanthoangelol, ambii compuși au fost în mod similar eficienți în testul de conversie. Ambii compuși au fost, de asemenea, activi în testele de absorbție a glucozei, dar 4-hidroxiclorogenicina a fost aproape de două ori mai eficientă (8).

### *Anti-carcinogen- studii in vitro*

O fracție solubilă de acetat de etil din extractul de etanol 50% a fost testată pentru activitatea anti-cancer la șoarecii purtători de carcinom pulmonar Lewis (LLC).

Extractul a inhibat creșterea tumorii la șoarecii purtători de LLC la o doză zilnică de 100 mg/kg, prelungind timpul de supraviețuire și a inhibat metastazele la plămâni după îndepărtarea chirurgicală a tumorilor primare. Au fost identificate două substanțe active: xanthoangelol și 4-hidroxiclorogenicină (17).

Xanthoangelol (50 mg/kg) și 4-hidroxiclorogenicină (50 mg/kg de două ori pe zi) care au inhibat creșterea tumorii la șoarecii implantați cu LLC subcutanat; sa constatat prelungirea timpului de supraviețuire și creșterea procesului de metastazare la pulmonii după îndepărtarea chirurgicală a tumorilor primare (18).

Studiile au arătat că xanthoangelol și 4-hidroxiclorogenicină au inhibat sinteza ADN în celulele LLC la concentrații de 10 și respectiv 100 mcM.

Acești compuși nu au avut niciun efect asupra sintezei ADN în celulele endoteliale ale venei ombilicale umane, indicând un efect selectiv asupra celulelor canceroase<sup>1</sup>.

Xanthoangelolul a inhibat neovascularizarea indusă de tumori in vivo la

<sup>1</sup> Matrigel is the trade name for a gelatinous protein mixture secreted by Engelbreth-Holm-Swarm mouse sarcoma cells produced by Corning Life Sciences

doze de 10 și 20 mg/kgc și a inhibat formarea indusă prin administrarea de Matrigel<sup>1</sup>, tuburi asemănătoare capilarelor de către celulele endoteliale la concentrații de 1 până la 100 mcM.

Xanθοangelolul a inhibat, de asemenea, legarea factorului de creștere endotelial vascular (VEGF) de celulele endoteliale. 4-hidroxi-derricina a inhibat formarea de tuburi asemănătoare capilarelor indusă de Matrigel de către celulele endoteliale la concentrații de 10 până la 100 mcM. În plus, 4-hidroxi-derricina pare să afecteze sistemul imunitar prin ameliorarea reducerii numărului de limfocite și a celulelor ucigașe T-naturale din splina șoarecilor cărora li s-a îndepărtat tumorile (17, 18).

## Bibliografie

- 1) Imai K, Imai M (2008) Encyclopedia of wild herbs and vegetables. Green Home, Seoul)
- 2) Takaoka S., H. Hibasami, K. Ogasawara, N. Imai, J. Herbs, Spices Med. Plants 2008, 14, 166.
- 3) Zhang T., K. Sawada, N. Yamamoto, H. Ashida, Mol. Nutr. Food Res. 2013, 57, 1729.
- 4) Akihisa T., Kikuchi T., Hisashi Nagai, Koichi Ishii, Keiichi Tabata, Suzuki T. (2011, 4-Hydroxyderricin from Angelica keiskei Roots Induces Caspase-dependent Apoptotic Cell Death in HL60 Human Leukemia Cells, Journal of Oleo Science/60) 2
- 5) Baba K, Taniguchi M, & Nakata K (1998). Studies on Angelica keiskei "Ashitaba". Foods & Food Ingredients Journal of Japan, 178, 52-60.
- 6) Blaha, M.J., Bansal, S., Rouf, R., Golden, S.H., Blumenthal, R.S., & Defilippis, A.P. (2008). A practical "ABCDE" approach to the metabolic syndrome. Mayo Clin.Proc., 83, (8) 932-941 available from: PM:18674478.
- 7) De Vogel N. (2003), Chromosomal aberration test with Ashtiba Chalcone Powder in cultured Chinese hamster ovary (CHO) cells, TNO Nutrition and Food Research, Utrechtse, Netherlands, Report V 5002/02.
- 8) Enoki, T., Ohnogi, H., Nagamine, K., Kudo, Y., Sugiyama, K., Tanabe, M., Kobayashi, E., Sagawa, H., & Kato, I. (2007). Antidiabetic activities of chalcones isolated from a Japanese Herb, Angelica keiskei. J.Agric.Food Chem., 55, (15) 6013-6017 available from: PM:17583349.
- 9) Fukuo Y, Ogasawara K, Satoh K (2005) Antimicrobial agent/ Antimicrobial agent against Helicobacter pylori comprising a material derived from Angelica keiskei (Japan Bio Science Laboratory Co., Ltd., Japan). Application: US.
- 10) Higa Y (1985) Skin-whitening cosmetic containing Angelica keiskei Koidzumi extract (Sansei Pharmaceutical Co., Ltd., Japan). Application: JP
- 11) Inadera, H. (2008). The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems. Int.J.Med.Sci., 5, (5) 248-262 available from: PM:18773088. .
- 12) Inamori, Y., Baba, K., Tsujibo, H., Taniguchi, M., Nakata, K., & Kozawa, M. (1991). Antibacterial activity of two chalcones, xanθοangelol and 4-hydroxyderricin, isolated from the root of Angelica keiskei KOIDZUMI. Chem.Pharm.Bull.(Tokyo), 39, (6) 1604- 1605 available from: PM:1934181
- 13) Jeong Y-J, Kang KJ (2011) Effect of Angelica keiskei extract on apoptosis of MDA-MB-231 human breast cancer cells. Han'guk Sikk'um Yongyang Kwahak Hoechi 40:1654–1661.
- 14) Kamada, Y., Takehara, T., & Hayashi, N. (2008). Adipocytokines and liver disease. J.Gastroenterol., 43, (11) 811-822 available from: PM:19012034.
- 15) Kang M-H, Park YK, Kim H-Y, Kim TS (2004) Green vegetable drink consumption protects peripheral lymphocytes DNA damage in Korean smokers. BioFactors 22:245–247
- 16) Kim E, Choi J, Yeo I (2012) The effects of Angelica keiskei Koidz on the expression of antioxidant enzymes related to lipid profiles in rats fed a high fat diet. Nutr Res Pract 6:9–15
- 17) Kimura, Y. & Baba, K. (2003). Antitumor and antimetastatic activities of Angelica keiskei roots, part 1: Isolation of an active substance, xanθοangelol. Int.J.Cancer, 106, (3) 429- 437 available from: PM:12845685.
- 18) Kimura, Y., Taniguchi, M., & Baba, K. (2004). Antitumor and antimetastatic



- activities of 4-hydroxyderricin isolated from *Angelica keiskei* roots. *Planta Med.*, 70, (3) 211-219 available from: PM:15114497.
- 19) Knudson, J.D., Payne, G.A., Borbouse, L., & Tune, J.D. (2008). Leptin and mechanisms of endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Curr.Hypertens.Rep.*, 10, (6) 434-439 available from: PM:18959828.
- 20) Lee MS, Kim BG, Choi GB, Kim TS, Yeo IH, Nam SU (2012b) Skin whitening composition containing *Angelica keiskei* extracts and having tyrosinase inhibiting effect (Pulmuone Holdings Co., Ltd., S. Korea). Application.
- 21) Lee MS, Choi GB, Kim TS, Yeo IH, Nam SU (2014) *Angelica keiskei* root extracts for inducing apoptosis of prostate cancer cells (Pulmuone Co., Ltd., S. Korea). Application: KR
- 22) Murakami, S., Kijima, H., Isobe, Y., Muramatsu, M., Aihara, H., Otomo, S., Baba, K., & Kozawa, M. (1990). Inhibition of gastric H<sup>+</sup>, K(+) -ATPase by chalcone derivatives, xanthoangelol and 4-hydroxyderricin, from *Angelica keiskei* Koidzumi. *J.Pharm.Pharmacol.*, 42, (10) 723-726 available from: PM:1982146
- 23) Nagata, J., Morino, T., & Saito, M. (2007). Effects of dietary *Angelica keiskei* on serum and liver lipid profiles, and body fat accumulations in rats. *J.Nutr.Sci.Vitaminol.(Tokyo)*, 53, (2) 133-137 available from: PM:17616000
- 24) Noh H-M, Ahn E-M, Yun J-M, Cho B-L, Paek Y-J (2015) *Angelica keiskei* Koidzumi extracts improve some markers of liver function in habitual alcohol drinkers: a randomized double-blind clinical trial. *J Med Food* 18:166–172
- 25) Ogawa, H., Nakashima, S., & Baba, K. (2003). Effects of dietary *Angelica keiskei* on lipid metabolism in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol*, 30, (4) 284-288 available from: PM:12680848.
- 26) Ogawa, H., Ohno, M., & Baba, K. (2005c). Hypotensive and lipid regulatory actions of 4-hydroxyderricin, a chalcone from *Angelica keiskei*, in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol*, 32, (1-2) 19-23 available from: PM:15730429
- 27) Ogawa, H., Okada, Y., Kamisako, T., & Baba, K. (2007). Beneficial effect of xanthoangelol, a chalcone compound from *Angelica keiskei*, on lipid metabolism in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol*, 34, (3) 238- 243 available from: PM:17250645
- 28) Oh SR, Kim S-J, Kim DH, Ryu JH, Ahn E-M, Jung JW (2013) *Angelica keiskei* ameliorates scopolamine-induced memory impairments in mice. *Biol Pharm Bull* 36:82–88
- 29) Ohkura N, Nakakuki Y, Taniguchi M, Kanai S, Nakayama A, Ohnishi K, Sakata T, Nohira T, Matsuda J, Baba K, Atsumi G-I (2011) Xanthoangelols isolated from *Angelica keiskei* inhibit inflammatory-induced plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) production.
- 30) Ohnogi H, Enoki T, Hino F, Kato I (2007) Antidiabetic effect and safety of long-term ingestion of Ashitaba (*Angelica keiskei*) powder containing Chalcone (4HD) on borderline mild hyperglycemia. *Jpn Pharmacol Ther* 35:647.
- 31) Ohnogi H., Y. Kudo, K. Tahara, K. Sugiyama, T. Enoki, S. Hayami, H. Sagawa, Y. Tanimura, W. Aoi, Y. Naito, I. Kato, T. Yoshikawa, Biosci., Biotechnol., Biochem. 2012, 76, 961.
- 32) Park J-R, Park J-C, Choi S-H (1997b) Screening and characterization of anticholesterogenic substances from food plant extracts. *Han'guk Sikip'um Yongyang Kwahak Hoechi* 26:236–241
- 33) Prinsen MK (2002), Acute oral toxicity study with Ashitaba Chalcone powder in rats, TNO Nutrition and Food Research, Utrechtse, Netherlands, Report V 4410/06.
- 34) Qin LQ, Luo SY, Zhan ZH, Liu XX, Wang K (2014) Determination of antioxidant compounds from leaf and stem of *Angelica keiskei* by gas chromatography-mass spectrometry. *Asian J Chem* 26:5097–5099.
- 35) Saeki Y, Asada S, Kikuchi S, Itoh S (2013) Deodorant composition containing extracts of *Angelica keiskei* for prevention of mouth odor (Lotte Co., Ltd., Japan). Application: WO; Chemical Indexing Equivalent to 158:544360 (JP)
- 36) Sakaguchi Y, Sakaguchi M, Sakaguchi T (1996) Hair growth promoter comprising

- Angelica keiskei extract, and preparation method thereof (Japan). Application: JP
- 37) Shimizu E, Hayashi A, Takahashi R, Aoyagi Y, Murakami T, Kimoto K (1999) Effects of angiotensin 1-converting enzyme inhibitor from Ashitaba (*Angelica keiskei*) on blood pressure of spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 45:375–38.
  - 38) Singh, P. & Mittal, A. 2008. Current status of COX-2 inhibitors. *Mini.Rev Med Chem*, 8, (1) 73-90 available from: PM:18220987.
  - 39) Son DJ, Park YO, Yu C, Lee SE, Park YH (2014) Bioassay-guided isolation and identification of anti-platelet-active compounds from the root of Ashitaba (*Angelica keiskei* Koidz.). *Nat Prod Res* 28:2312–231
  - 40) Yasuda M., K. Kawabata, M. Miyashita, M. Okumura, N. Yamamoto, M. Takahashi, H. Ashida, H. Ohigashi, Inhibitory Effects of 4-Hydroxyderricin and Xanthoangelol on Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Responses in RAW264 Macrophages. *J. Agric. Food Chem.* 2014, 62, 462
  - 41) Zhang T, Yamashita Y, Yasuda M, Yamamoto N, Ashida H (2015) Ashitaba (*Angelica keiskei*) extract prevents adiposity in high-fat diet-fed C57BL/6 mice. *Food Funct* 6:134–145.
  - 42) JBS(Japan Bio Science Laboratory Co., Ltd., Japan), Internal report. 2009. Ref Type: Personal Communication
  - 43) \*\*\*<https://www.alsagarden.com/en/1367-angelica-keiskei-ashitaba-plants.html>