

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.21.028

丹参酮 II_A 药理作用研究进展

吴筱霓, 刘伟, 何玉华, 顾秀竹

(四川大学华西医院药学部, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨丹参酮 II_A 的药理作用。方法 总结国内外关于丹参酮 II_A 药理作用及作用机制的研究现状。结果与结论 丹参酮 II_A 具有保护血管内皮、改善微循环、抗炎、抗感染等多种药理作用,在心脑血管疾病、癌症、糖尿病、肝病等的临床治疗中发挥着重要作用。

关键词:丹参;丹参酮 II_A;药理作用;进展

中图分类号:R932;R285

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)21-0093-05

Research Progress on Pharmacological Effect of Tanshinone II_A

WU Xiaoni, LIU Wei, HE Yuhua, GU Xiuzhu

(Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

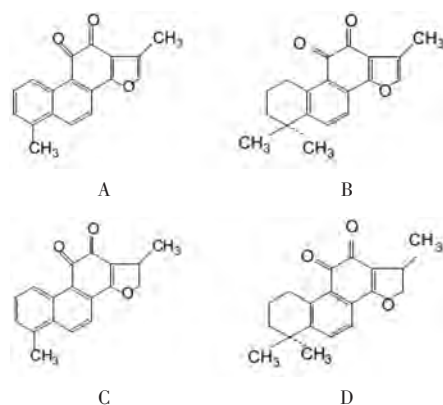
Abstract: Objective To investigate the pharmacological effect of tanshinone II_A. **Methods** The research status of pharmacological effect and the mechanism of tanshinone II_A at home and abroad was summarized. **Results and Conclusion** Tanshinone II_A has various pharmacological effect such as protecting vascular endothelium, improving microcirculation, anti-inflammatory and anti-infection. It plays an important role in the clinical treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases, cancer, diabetes, liver disease and so on.

Key words: *Salvia miltiorrhiza*; tanshinone II_A; pharmacological effect; progress

丹参是唇形科鼠尾草属植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和茎,主产于安徽、山西、河北、四川、江苏等地^[1]。味苦,性微寒,归心、肝经,具有活血化瘀、养血安神、调经止痛、凉血消痈等功效^[2]。作为最通用的活血化瘀类中草药之一,已用于心血管疾病、肝病等的临床治疗,近年来也在美国得到了广泛应用^[3],且成为我国首个列入《美国药典》的中药^[4]。丹参酮 II_A 是从中药丹参中提取的重要特征性成分和活性成分,在此对近年来有关丹参酮 II_A 药理作用的研究进展进行综述。现报道如下。

1 概述

丹参酮类(邻醌型)化合物为丹参脂溶性成分(详见图1)的主要代表,在生物体内广泛分布,与丹酚酸类化合物均被证实是丹参最主要的特征性成分和活性成分,具有保护血管内皮、改善微循环、抗炎、抗感染等作用^[2]。该类化合物包括丹参酮 I、丹参酮 II_A、丹参酮 II_B、二氢丹参酮、隐丹参酮、异隐丹参酮、羟基丹参酮、丹参酸甲酯、二氢丹参酮 I、丹参酮 III、异丹参酮 I、异丹参酮 II_A、左旋二氢丹参酮 I、丹参新醌甲、丹参新醌乙、丹参新醌丙等多种成分^[5]。其中,丹参酮 II_A 的活性最突出,其含量约为



A. 丹参酮 I B. 丹参酮 II_A C. 二氢丹参酮 D. 隐丹参酮

图1 丹参主要脂溶性成分化学结构式

丹参药材的 0.1% ~ 0.9%^[6]。

2 药理作用

2.1 对心脑血管系统的保护作用

2.1.1 保护血管内皮细胞

血管内皮细胞位于血浆与血管组织间,不仅在血浆-组织代谢交换和多种生物活性物质的合成分泌中发挥作用,且涉及凝血、免疫、炎症、组织修复等过程^[7]。内皮细胞结构的完整与否,被视为心脑血管疾病、创伤、感

第一作者:吴筱霓,女,大学本科,主管药师,研究方向为药剂学和药理学,(电子信箱)2814286735@qq.com。

中国医科大学学报,2019,48(9):794-800。

26(20):2828-2831。

[11] 杨智斌,马强,沈江涌,等. 小剂量氯胺酮复合右美托咪定在大面积烧伤换药中的应用[J]. 重庆医学,2014,43(16):2070-2071。

[13] 刘剑霞,杜敏,刘巍,等. 右美托咪定联合氯胺酮滴鼻用于小儿术前镇静的效果评估[J]. 重庆医科大学学报,2017,42(12):1671-1675。

[12] 王琼华,方晏红,许斌兵,等. 氯胺酮联合地塞米松在食管癌开胸手术中对肺损伤的保护作用[J]. 中国药房,2015,

(收稿日期:2019-10-10;二次修回日期:2020-04-05)

染、休克、肿瘤等多种疾病的病理生理学基础^[8]。细胞黏附连接和肌动蛋白-肌球蛋白收缩机制的稳定性则是内皮细胞单层完整性的2个决定性因素^[8]。

既往研究证明,丹参酮 I 作为内皮稳定剂,可以稳定细胞-细胞黏附连接,借助丝切蛋白和靶向肌球蛋白磷酸酶 1 亚基(MYPT1)去磷酸化,抑制 Rho 激酶(ROCK)介导的内皮收缩,以此保护内皮的完整性,为丹参酮 I 作为治疗脑血管疾病的潜在药物提供了理论证据^[8]。CHEN 等^[9]发现,丹参酮 II_A 可增加内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达和一氧化氮(NO)的形成,抑制内皮素-1(ET-1)产生,下调内皮素受体 A(ETA)、上调内皮素受体 B(ETB)的表达,进而降低血压,增加内皮依赖性血管舒张,纠正慢性间歇性低氧(CIH)诱导的内皮功能障碍。该研究为阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的临床治疗提供了潜在的治疗策略。

2.1.2 防止动脉粥样硬化

巨噬细胞和高密度脂蛋白等在动脉粥样硬化(AS)的发生、发展过程中起到关键作用^[10-11]。JIA 等^[12]通过对高脂血症大鼠模型的研究,发现丹参酮 II_A 可降低模型大鼠体内肝脏脂质沉积,改善高密度脂蛋白(HDL)各亚组分间的比例关系;同时,丹参酮 II_A 还可调节肝脏细胞和巨噬细胞中与胆固醇摄入和外排过程相关基因的表达,减少氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导引起的脂质积聚。曹慧敏等^[13]研究发现,丹参酮 II_A 可通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,诱导氧化应激 EA.hy926 细胞自噬的发生,发挥其保护 EA.hy926 细胞抗氧化应激损伤的生物学活性,防止动脉粥样硬化的发生。

2.1.3 防护缺血再灌注损伤

缺血再灌注所引起的微循环障碍及其周围组织损伤,常发生于冠状动脉粥样硬化性心脏病溶栓或介入治疗、缺血性脑血管疾病溶栓、挤压伤、创伤和休克,以及各种手术后,可造成器官、组织和细胞的结构与功能改变,诱发细胞凋亡。防治缺血再灌注损伤在许多疾病的发生、发展中都发挥着非常重要的作用^[14]。

缺血再灌注引起心血管系统区域氧化应激,不可逆地引起心肌损伤和心肌细胞凋亡^[15]。外源和内源基因毒性损伤引起的 DNA 损伤也可激活心肌细胞中的凋亡信号级联反应^[16]。对大鼠体内的氧化应激和 DNA 损伤模型^[17]的研究显示,丹参酮 II_A 显著逆转实验条件下 miR-133 的下调,抑制 Caspase-9 和相关凋亡效应物的级联诱导作用,明显改善由 H₂O₂ 或阿霉素(DOX)诱导的心肌细胞凋亡和心肌损伤。

丹参酮 II_A 对心肌、脑、肢体、脊髓缺血/再灌注损伤等均有积极的治疗作用^[18]。在评价丹参酮 II_A 在肝移植诱导的缺血再灌注损伤有保护机制的研究中,LI 等^[19]

研究证实,丹参酮 II_A 通过下调库普弗细胞(KC)中 HMGB1-TLR-4/NF- κ B 通路和激活 PTEN/PI3K/AKT 通路,减轻肝移植引起的缺血再灌注损伤,提示其在肝移植过程中对肝细胞缺血再灌注损伤存在潜在的保护作用。

丹参酮 II_A 作为细胞内脂质过氧化产物,不仅能清理脂类自由基,控制脂质过氧化反应,从而起到保护 DNA 的效果,还能防止线粒体呼吸功能受损。医学研究证实,丹参酮、丹参素、丹酚酸均可作为高效的抗氧化剂^[20]。在盲肠结扎穿孔术(CLP)脓毒症大鼠模型中,ZHU 等^[21]证明丹参酮 II_A 能抑制活性氧(ROS)、磷酸化 ASK1、磷酸化 p38 MAPK 和组织因子(TF)的产生,改善小肠微循环障碍和组织损伤。TANG 等^[22]的研究显示,丹参酮 II_A 通过 PI3K/AKT 信号通路起到神经保护作用,其抗氧化作用可能是通过诱导谷胱甘肽过氧化酶及其他抗氧化酶的表达,保护肠黏膜,减少组织损伤,维持正常的肠屏障功能。

2.2 改善微循环障碍

丹参酮对体外的血栓形成,血小板聚集功能均有抑制作用^[23]。丹参酮 II_A 调节微管蛋白乙酰化并抑制细胞外信号调节激酶 2(Erk-2)磷酸化,显著延长出血时间;10 mg/kg 的丹参酮 II_A 能抑制血小板聚集,初步证明其抗凝活性,有望成为降低血液黏度、改善微循环、预防心血管疾病的临床选择^[24]。

微循环障碍是一种病理生理过程,伴有血液理化性质的改变,导致血管腔变窄、血液流速减慢和/或血栓形成。林小茹等^[25]通过实验观察到,丹参酮 II_A 能减轻去甲肾上腺素(NA)对肠系膜微动脉的收缩作用,改善血液流态,提高肠系膜毛细血管网交点开放率,缩短微循环障碍的恢复时间,证明丹参酮 II_A 能改善 NA 引起的大鼠肠系膜微循环障碍。此外,丹参酮 II_A 对大鼠弥漫性血管内凝血(DIC)作用的研究证明,能改善高分子右旋糖酐(Dextran T-500)所致的血液微循环及淋巴微循环障碍^[26]。

2.3 保护神经系统

大量研究表明,糖尿病(DM)会对心脏、肾脏和大脑等多个器官造成损害,与痴呆和认知功能障碍也密切相关^[27-28]。动物研究显示,改善高血糖诱导的海马损伤能减弱 DM 患者的认知障碍,提示海马体在 DM 所致认知障碍和记忆丧失中发挥关键作用^[29]。另有研究表明,内质网(ER)应激反应通过细胞凋亡导致各种形式的细胞功能障碍甚至细胞死亡,是糖尿病性痴呆发展的重要机制^[30]。

CHEN 等^[31]研究发现,丹参酮 II_A 通过诱导超氧化物歧化酶(SOD)活性,可降低丙二醛(MDA)含量和葡萄

糖调节蛋白 78 (GRP78) 与增强子结合蛋白同源蛋白 (CHOP) 的表达, 该效应可能与增加 SOD 活性以抑制氧化应激的机制有关, 推测丹参酮 II_A 可通过抑制内质网应激诱导的细胞凋亡来减弱糖尿病引起的认知障碍。王媛婕等^[32]建立缺血缺氧性脑损伤 (HIBD) 大鼠模型, 发现丹参酮 II_A 通过降低 Caspase-3 表达水平抑制新生大鼠 HIBD 凋亡, 从而起到保护神经细胞的作用, 为 HIBD 新药开发提供了参考。

2.4 抗炎抑菌作用

2.4.1 抗炎作用

既往研究提示, 丹参酮 I、丹参酮 II_A、丹参酮 II_B、隐丹参酮等丹参酮类化合物具有一定的抗炎活性, 可能与丹参酮抑制细胞内炎症因子的产生有关^[33-34]。MA 等^[35]报道, 从丹参中分离出的丹参酮类化合物均能显著抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和白细胞介素 8 (IL-8) 的 mRNA 和蛋白表达, 具有良好的抗炎效果。

肥大细胞既是 IgE 介导超敏反应的主要效应细胞, 又在变态反应性炎症疾病中发挥关键作用。丹参酮能明显抑制 RBL-2H3 肥大细胞增殖, 并促进 RBL-2H3 细胞凋亡, 推测这可能是丹参酮发挥抗炎作用的重要原因^[36]。另有研究证实, 丹参酮 II_A 能通过减少 γ 干扰素 (IFN- γ) 等炎症细胞因子, 提高抗炎性细胞因子的表达水平, 抑制库普弗 (Kupffer) 细胞活化, 平衡各细胞因子释放, 改善肝损伤状况^[37]。

2.4.2 抑菌作用

总丹参酮对以金黄色葡萄球菌为主的急性感染, 特别是对耐药金黄色葡萄球菌具有显著疗效, 对人型结核杆菌 H37RV 菌株也具有较强的抑制作用^[38]。朱嘉蓉等^[39]研究发现, 丹参酮类化合物对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、溶血性链球菌均有一定的抑制作用。CHA 等^[40]的研究表明, 隐丹参酮对临床分离的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 和耐万古霉素金黄色葡萄球菌 (VRSA) 表现出较强的抗菌活性, 其与抗生素联用对大多数临床分离的 MRSA 和 VRSA 具有协同增效作用。该研究结果为抗多药耐药病原体感染的临床治疗提供了新的思路。

2.5 抗肿瘤作用

近年来的理论研究和临床实践^[41-42]表明, 丹参酮类化合物具有一定的抗肿瘤活性, 临床上能对多种肿瘤细胞 (如肝癌细胞、白血病细胞、乳腺癌、肺癌、胃癌细胞、宫颈癌、肠癌) 起到明显的抑制作用, 其作用机制主要涉及抑制细胞增殖、调控细胞周期、诱导细胞分化与凋亡及抑制肿瘤侵袭迁移等多个环节。

最新研究显示, 丹参酮 II_A 能增强多种化疗药物的

抗肿瘤作用, 降低化疗药物不良反应的发生率, 延缓癌细胞耐药性的产生^[43]。WANG 等^[44]采用 MTT 法技术, 发现丹参酮 I 和丹参酮 II_A 对结肠癌细胞均有明显的抑制作用, 在 p53^{+/+} 结肠癌细胞系中效果更明显, 且丹参酮 I 的抗结肠癌活性比丹参酮 II_A 更强、更具选择性。马喜梅等^[45]研究发现, 不同浓度的丹参酮 II_A 对 HepG2 细胞的杀伤作用呈现一定的剂量依赖性, 丹参酮 II_A 可以提高 HepG2 细胞中 p53 的表达, 诱导细胞凋亡。该研究结果进一步证明丹参酮 II_A 通过调控抑癌基因 p53, 调节 HepG2 细胞的增殖和凋亡, 为丹参酮 II_A 治疗肝癌提供了启示。ZHANG 等^[46]首次报道, 丹参酮 II_A 通过下调 miR-122 介导的 M2 型丙酮酸激酶 (PKM2), 可抑制人食管癌细胞生长, 并最终确认 miR-122 靶向作用于 PKM2。结果表明, 丹参酮 II_A 的抗癌活性主要针对人食管癌细胞中 miR-122/PKM2 的代谢调控, 而靶向作用于 PKM2 介导的代谢重整, 在抑制食管癌细胞生长中起到了关键作用。

2.6 改善及防护脏器纤维化

器官及组织纤维化是许多疾病致残、致死的主要原因。有研究表明, 丹参酮 II_A 主要通过保护肝细胞、调节肝星状细胞活性、去除细胞外基质和改善微循环等诸多方式发挥抗肝纤维化作用^[47]。

心肌纤维化是心力衰竭发生、发展过程中的重要环节, 反复暴露于亚临床剂量脂多糖 (LPS) 会增加小鼠的死亡率, 诱导心脏纤维化。HUANG 等^[48]研究发现, 丹参酮 II_A 可降低 NADPH 氧化酶亚基 (NOX2) 的表达和 ROS 的水平, 减轻心肌的纤维化。此外, 丹参酮 II_A 可减轻急性肾损伤大鼠的肾小管上皮细胞病变, 促进组织再生, 且对单侧输尿管梗阻性肾病小鼠和糖尿病大鼠的肾间质纤维化具有抑制作用, 为各类型肾损伤的治疗提供了新的研究方向^[49]。

3 结语

丹参疗效确切, 应用广泛^[1]。丹参酮类化合物作为丹参中的代表性成分, 具有保护血管内皮、改善微循环、抗炎、抗感染等多种药理作用, 临床常用于心脑血管疾病、癌症、糖尿病、肝病等的治疗^[3]。

近年来, 国内外有更多的研究关注丹参酮类化合物的药理作用、作用机制等, 但丹参酮类化合物种类多样, 各成分的作用靶点及作用机制不尽相同, 仍需进一步探索与求证, 以为丹参的临床应用提供更充分的理论支持, 为中医药现代化和新产品的开发提供科学依据。

参考文献:

- [1] 代晓光, 苏长兰. 丹参化学成分及药理研究进展[J]. 中医药信息, 2018, 35(4): 126-129.

- [2] 蔡琳, 彭鹏, 郭甜. 丹参药理作用及临床研究进展[J]. 山东化工, 2016, 45(17): 51–52.
- [3] CHENG TO. Cardiovascular effects of Danshen[J]. International Journal of Cardiology, 2007, 121(1): 9–22.
- [4] 刘慧颖, 姜长涛, 冯娟, 等. 丹参酮类化合物研究进展[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(12): 1643–1647.
- [5] XU MJ, JIANG LJ, WU T, et al. Inhibitory Effects of Danshen components on CYP2C8 and CYP2J2[J]. Chemico-Biological Interactions, 2018, 289: 15–22.
- [6] 曹慧敏, 吴瑾, 贾连群, 等. 丹参酮Ⅱ_A对心血管系统药理作用的研究进展[J]. 世界中医药, 2017, 12(7): 1718–1722.
- [7] 李萍. 血管内皮细胞病理生理作用的研究进展[J]. 微循环杂志, 2014, 24(4): 1–7.
- [8] HUANG B, ZHOU ZY, LI S, et al. Tanshinone I prevents atorvastatin-induced cerebral hemorrhage in zebrafish and stabilizes endothelial cell-cell adhesion by inhibiting VE-cadherin internalization and actin-myosin contractility[J]. Pharmacological Research, 2018, 128: 389–398.
- [9] CHEN LL, GUO QH, CHANG Y, et al. Tanshinone II_A ameliorated endothelial dysfunction in rats with chronic intermittent hypoxia[J]. Cardiovascular Pathology, 2017, 31: 47–53.
- [10] 白瑞娜, 郝瑞席, 冯志博, 等. 巨噬细胞与动脉粥样硬化—亚型及功能[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(5): 393–395.
- [11] 赵莉, 姚树桐, 王义国, 等. 高密度脂蛋白成分修饰对其抗动脉粥样硬化功能的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(10): 1067–1071.
- [12] JIA LQ, ZHANG N, XU Y, et al. Tanshinone II_A affects the HDL subfractions distribution not serum lipid levels: Involving in intake and efflux of cholesterol[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2016, 592: 50–59.
- [13] 曹慧敏, 宋国, 张妮, 等. 丹参酮Ⅱ_A通过PI3K/Akt/mTOR信号通路调控自噬抗内皮细胞氧化应激损伤研究[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(11): 933–939.
- [14] HAN JY, LI Q, MA ZZ, et al. Effects and mechanisms of compound Chinese medicine and major ingredients on microcirculatory dysfunction and organ injury induced by ischemia/reperfusion[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2017, 177: 146–173.
- [15] FRANK A, BONNEY M, BONNEY S, et al. Myocardial ischemia reperfusion injury: from basic science to clinical bedside[J]. Seminars in Cardiothoracic & Vascular Anesthesia, 2016, 16(3): 123–132.
- [16] BAROUCH LA, GAO D, CHEN L, et al. Cardiac myocyte apoptosis is associated with increased DNA damage and decreased survival in murine models of obesity[J]. Circulation Research, 2006, 98(1): 119–124.
- [17] SONG T, YAO Y, WANG T, et al. Tanshinone II_A ameliorates apoptosis of myocardiocytes by up-regulation of miR-133 and suppression of Caspase-9[J]. European Journal of Pharmacology, 2017, 815: 343–350.
- [18] 李筱筱, 武雪玲, 贾世亮, 等. 丹参酮Ⅱ_A药理作用的研究进展[J]. 生物学杂志, 2016, 33(6): 91–94.
- [19] LI XF, WU YK, ZHANG WF, et al. Pre-conditioning with tanshinone II_A attenuates the ischemia/reperfusion injury caused by liver grafts via regulation of HMGB1 in rat Kupffer cells[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 89: 1392–1400.
- [20] 王炜辰, 吴学辉, 郑芳. 丹参药理学研究进展[J]. 海峡药学, 2013, 25(10): 24–25.
- [21] ZHU W, LU Q, WAN L, et al. Sodium tanshinone II_A sulfonate ameliorates microcirculatory disturbance of small intestine by attenuating the production of reactive oxygen species in rats with sepsis[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(10): 745–751.
- [22] TANG Q, HAN R, XIAO H, et al. Neuroprotective effects of tanshinone II_A and/or tetramethylpyrazine in cerebral ischemic injury in vivo and in vitro[J]. Brain Res, 2012, 1488: 81–91.
- [23] 孙冬梅, 马彦超. 丹参酮预防产后血栓形成的研究[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2014, 26(1): 18–19.
- [24] MAIONE F, DE FEO V, CAIAZZO E, et al. Tanshinone II_A, a major component of *Salvia miltiorrhiza* Bunge, inhibits platelet activation via Erk-2 signaling pathway[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2014, 155: 1236–1242.
- [25] 林小茹, 刘湘, 鲁澄宇. 丹参素和丹参酮Ⅱ_A对大鼠肠系膜微循环障碍的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17): 138–141.
- [26] 林小茹, 刘湘, 鲁澄宇. 丹参素和丹参酮Ⅱ_A对大鼠弥漫性血管内凝血的影响[J]. 中成药, 2015, 12(38): 2673–2676.
- [27] 安金, 任艳艳, 李小旋, 等. 2型糖尿病致认知功能障碍的治疗[J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26(9): 583–596.
- [28] 张杨, 张权. 糖尿病相关脑连接和脑网络改变认知关系研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2018, 41(4): 410–413.
- [29] LIU XC, MO YZ, GONG JB, et al. Puerarin ameliorates cognitive deficits in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Metab Brain Dis, 2016, 31(2): 417–423.
- [30] FONSECA SG, BURCIN M, GROMADA J, et al. Endoplasmic reticulum stress in beta-cells and development of diabetes[J]. Curr Opin Pharmacol, 2009, 9(6): 763–770.
- [31] CHEN J, BI YL, CHEN L, et al. Tanshinone II_A exerts neuroprotective effects on hippocampus-dependent cognitive impairments in diabetic rats by attenuating ER stress-induced apoptosis[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 104: 530–536.
- [32] 王媛婕, 刘彦慧, 廖瑞雪. 丹参酮Ⅱ_A对新生大鼠缺血缺氧性脑损伤后神经细胞凋亡的保护作用及机制研究[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(3): 443–444.
- [33] 苏慕霞, 谭苑芬, 叶冰. 总丹参酮抑制LPS诱导巨噬细胞炎症反应的作用机制研究[J]. 中药材, 2018, 41(4): 988–991.
- [34] 韩浩伦, 吴玮. 中药丹参抗炎作用研究进展[J]. 总装备部医学学报, 2010, 12(2): 118–119.
- [35] MA SL, ZHANG DW, LOU HX, et al. Evaluation of the anti-inflammatory activities of tanshinones isolated from *Salvia miltiorrhiza* var. *alba* roots in THP-1 macrophages[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2014, 188: 193–199.