

***Schizandra chinensis*, una planta adaptógena (I)**

María Emilia Carretero Accame

Una de las especies vegetales conocida desde hace muchos siglos en Oriente por sus propiedades adaptógenas es la denominada esquisandra. Esta planta ha sido muy estudiada desde la primera mitad del siglo XX, aunque en el mundo occidental no se difundió tanto como otras especies adaptógenas debido en parte, a que la mayoría de las publicaciones se escribieron en ruso, de manera que eran inaccesibles para los científicos occidentales. Es a partir de los años 80 del siglo pasado cuando empiezan a publicarse los artículos de investigación en inglés. Se propone en este artículo y el siguiente, dar a conocer la actividad de *Schizandra chinensis* por medio, en primer lugar, de la exposición de las generalidades de la planta, su composición química y sus propiedades farmacológicas atribuidas y comprobadas mediante experimentación *in vitro* e *in vivo*. En el capítulo siguiente se presentarán principalmente los estudios clínicos que demuestran el abánico de actividades de la droga.



Los frutos de esquisandra (*Schizandra chinensis* (Turcz.) Baillon (sin. *Schizandra spenatera* Rehd. et Wils., *Kansura chinensis* Turcz., *Sphaerostemma japonica*, *Sphaerostemma japonicum*, *Maximoviczia chinensis* y *Maximoviczia amurensis*), familia Schizandraceae o según algunos autores Magnoliaceae, se han empleado en la medicina tradicional de diversos países asiáticos como China, Corea y Japón. Desde los años sesenta del siglo pasado no solo está incluida en la medicina China moderna, sino también en la Rusa. Entre los años 1940 a 1960, se realizó en la URSS una intensa investigación sobre las actividades farmacológicas de esta droga en animales y en el hombre lo que

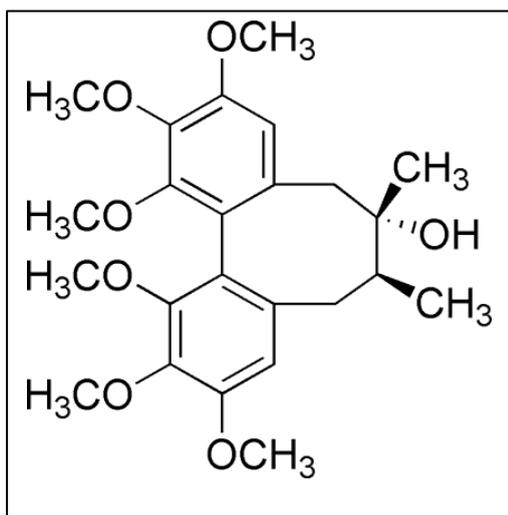
dio lugar a la inclusión tanto los frutos como las semillas de esta especie vegetal en diversas ediciones de la Farmacopea Nacional de la URSS. En la actualidad forma parte de numerosos preparados medicinales (*Tinctura Schizandrae*, *Fructus Schisandrae*, *Tinctura Fructum Schizandrae*, *Semen Schizandrae* y *Schizandra tablets*) reconocidos oficialmente.

El interés por esta droga en Rusia surge como consecuencia del uso que realizaban los cazadores de la etnia Hezhen o Nanai, (su representante mas conocido es Dersu Uzala, protagonista de un libro de Arseniev y de una película de Kurosawa), de la zona de Siberia y de la provincia de Heilongjiang en la República Popular China, para mejorar la visión nocturna y como reconstituyente para reducir el hambre y la fatiga en las jornadas de caza. El conocimiento de sus virtudes dio lugar a que también lo emplearan los soldados soviéticos en la 2ª Guerra Mundial y a que se promoviese desde organismos oficiales esa profunda investigación científica sobre sus cualidades, antes mencionada.

En el género *Schizandra* se han identificado 25 especies, aunque solo dos son empleadas con fines medicinales: *S. chinensis* y *S. repanda*. La primera es endémica del noroeste de China (Heilongjiang/Mandzuria), Corea del Norte y este de Rusia, incluyendo las islas orientales. Se conoce popularmente en Rusia como “uva roja de Maximowich” por el color rojizo oscuro de los frutos o “Limonnik” debido a que las hojas, cortezas y tallos desprenden un olor agradable que recuerda al limón.

Esquisandra es una liana con tallos leñosos, tortuosos, de entre 10 y 15 m de longitud y 1,2-1,5 cm de diámetro, hojas alternas, elípticas y flores blanquecinas dispuestas en racimos. Los frutos, de color rojo vivo, recuerdan un racimo de uvas y contienen de 1 a 2 semillas amarillas.

Es una especie que no resiste condiciones extremas de humedad o sequía. La reproducción se realiza por vía vegetativa, raramente por semillas. La recolección, entre septiembre y noviembre, se realiza a partir de la flora espontánea aunque en la actualidad existen cultivos en los cuales se consigue una mayor producción de frutos. Una vez recolectados se desecan a temperatura entre 60-70°C durante 3 o 4 días.



Sus principios activos son lignanos con esqueleto de dibenzociclooctadienos: esquisandrina y ?-esquisandrina, las mayoritarias, corresponden a un 0,5 y 0,3% de la droga respectivamente. Contiene además

esquisanterina (A, C), deoxiesquisandrina, gomisinias (A-G, J, K, N, P) y rubrisandrina A. La Farmacopea europea incluye los frutos de esquisandra e indica que debe contener como mínimo 0,40% de esquisandrina, compuesto que en ocasiones recibe el nombre de esquisandrol A. También se ha detectado la presencia de sesquiterpenos (alfa-iso-cubebenol) a los que se atribuye asimismo actividad farmacológica. La droga contiene además: pectinas, ácidos

orgánicos (cítrico, málico y tartárico), taninos, flavonoides, catequinas, antocianos responsables del color rojizo de sus preparados (un heterósido de la cianidina es el mayoritario), fitosteroles, aceite esencial, sustancias minerales y trazas de vitamina C.

Las semillas poseen una concentración elevada de sustancias lipídicas constituidas por ácidos grasos insaturados (alfa- y beta-linoleico y oleico). En hojas y tallos se ha detectado la presencia de lactonas (esquindilactonas, esquintrilactonas y wuweizidilactonas).

Actividad farmacológica

Esta droga ya aparece citada en el libro Shen Nong Ben Tsao Ching (2697 a.C.) como “medicina superior que ayuda a combatir la tos y a prevenir el asma”.

Se utiliza en la medicina tradicional en China, Corea y Japón por sus propiedades antitusivas, antiasmáticas, tónicas en caso de neurastenia, moduladoras del SNC y astringentes. Se utiliza además como hepatoprotector, antiinflamatorio y en algunos casos como estimulante sexual. En China así mismo la utilizan como ingrediente de un preparado para el tratamiento de afecciones coronarias y en Corea, para la elaboración de remedios para el tratamiento de la sintomatología menopáusica.

Ensayos farmacológicos y ensayos clínicos confirman su capacidad tónica y reconstituyente, adaptógena, pues se unen en esta droga diversas actividades que conducen a la regulación de la homeostasis del organismo. Se ha verificado su actividad antioxidante, actuando como neuroprotectora, antihepatotóxica, cardioprotectora y preventiva de la aterosclerosis, y gastroprotectora. Es además anticarcinogénica y antitumoral. Sobre el SNC ejerce una actividad reequilibrante pues puede actuar como estimulante o como sedante dependiendo del estado inicial del paciente. Se han comprobado también sus propiedades para contrarrestar la fatiga física y mental y su capacidad para reequilibrar el sistema endocrino y la respuesta inmune.

En la actualidad forma parte de la composición de preparados que combinan la actividad de diferentes drogas adaptógenas. Es frecuente su combinación con *Rhodiola rosea* L. y *Eleutherococcus senticosus* Maxim.

Sobre su eficacia antioxidante, se ha comprobado que un extracto de semillas protege frente a la cardiotoxicidad inducida por adriamicina en ratas. Los lignanos además de inhibir la peroxidación lipídica, protegen de la toxicidad inducida por glutamato en células corticales de rata. Sobre neuronas en cultivo (PC12) las esquisandrinas B y C ejercen también un efecto neuroprotector como consecuencia de su actividad antioxidante y a través de una actividad moduladora de la apoptosis.

Esquisandrina B incrementa el estatus antioxidante mitocondrial en hígado, corazón y cerebro de roedores. En ratón se ha comprobado que puede proteger frente al daño producido por el proceso oxidante que se produce en isquemia/repercusión.

Por otra parte, los frutos de esquisandra presentan actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora relacionadas con su actividad antioxidante. Inhibe la liberación de ácido araquidónico y la biosíntesis de leucotrieno B₄ en macrófagos, y se comporta como antagonista del PAF. A esta actividad antiinflamatoria pueden contribuir los lignanos y los sesquiterpenos (alfa-iso-cubebenol) presentes en la droga, pues han demostrado ser capaces de inhibir la producción de varios mediadores pro-inflamatorios en macrófagos estimulados por LPS, por lo que podrían ser eficaces en la prevención de inflamaciones originadas por infecciones bacterianas o por endotoxinas. Por otra parte, los compuestos aislados: gomisinas J y N, y esquisandrina C, reducen la producción de NO mediante un mecanismo de acción relacionado con el bloqueo de cinasas (MAPK, ERK 1/2, JNK). En cuanto a la actividad inmunomoduladora, se ha observado que alfa-iso-cubebeno estimula la producción de quimiocinas (CXCL8 o IL-8) en neutrófilos humanos.

Respecto a su acción sobre el sistema nervioso, esta droga actúa sobre distintos procesos de excitación o inhibición. El extracto hexánico de los frutos de esta especie vegetal ha demostrado poseer actividad inhibitoria del enzima acetilcolinesterasa. El análisis de las actividades de los principios activos aislados indica que solo aquellos que poseen grupos metilendioxi e hidroxilos sobre el anillo ciclootadiénico como gomisina C, gomisina G, gomisina D, esquisandrol B y gomisina A inhiben este enzima de forma dosis dependiente. Esquisandrina y gomisina A, a dosis bajas por vía oral revierten las alteraciones cognitivas inducidas por escopolamina en roedores. *In vitro*, gomisinas A, C, D y G y esquisandrol B inhiben la actividad acetil colinesterasica de forma dosis dependiente lo que sugiere la posibilidad de utilizar estos compuestos naturales para incrementar la actividad colinérgica cerebral.

Se han realizado numerosos estudios, principalmente *in vitro*, sobre el potencial anticancerígeno de esta droga. En este sentido se ha comprobado que el extracto hexánico de esquisandra inhibe la acidograsosintasa, diana farmacológica propuesta para el tratamiento del cáncer y la obesidad, siendo los componentes lignánicos que poseen un grupo benzoilo o tigloilo, los mas activos. Así mismo se ha demostrado que los lignanos son capaces de prevenir los procesos cancerosos a través de muy diferentes mecanismos, muchos de ellos relacionados con su potencial antioxidante. Esquisandrina C inhibe el crecimiento celular por interrupción de la fase G1 e inducción de la apoptosis (activación proteolítica de caspasa 3) en células leucémicas. Sobre células de cáncer de mama dicho compuesto ha demostrado efectos antiproliferativos. Tigloilgomisina H ejerce un efecto preventivo sobre el cáncer de hígado y Gomisina N promueve la apoptosis en diferentes tipos de células cancerosas humanas como por ejemplo células de hepatocarcinoma o leucémicas (U937).

Las propiedades hepatoprotectoras de estos frutos han sido comprobadas científicamente. En cultivos primarios de hepatocitos de rata, diversos extractos de *S. chinensis* mostraron ser capaces de reducir la citotoxicidad inducida por galactosamina y CCl₄. Algunos lignanos

aislados han mostrado igualmente actividad antihepatotóxica comportándose como protectores hepáticos. Previenen la elevación de los niveles séricos de GPT y cambios morfológicos en el hígado inducidos por tóxicos hepáticos. Gomisina B, gomisina A, esquisandrina C, esquisandrina B, deoxiesquisandrina, gamma-esquisandrina y gomisina C, disminuyen los niveles de la GPT tras administración de CCl_4 . Esquisandrina B además, ha sido capaz de prevenir la toxicidad inducida por mercurio en hígado de rata.

Las tinturas de frutos o semillas estimulan la respiración y reducen la presión arterial en conejos, gatos y perros. Sin embargo, en este caso, también se han observado diferentes efectos dependiendo de la dosis administrada. Los extractos hexánicos producen vasorelajación concentración-dependiente en aorta torácica de rata, siendo el efecto más pronunciado en vasos que poseen intacta la capa endotelial. En el mecanismo de acción parece estar implicada no solo la liberación de NO por el endotelio, sino también un efecto directo sobre las proteínas que intervienen en el mecanismo contráctil de la fibra muscular lisa.

Algunas de las actividades observadas sobre el sistema vascular, principalmente en cuanto a la prevención de aterosclerosis, están relacionadas con su capacidad antioxidante. Se ha comprobado que el sesquiterpeno alfa-iso-cubebeno atenúa la adhesión entotelial estimulada por TNF-alfa a monocitos en células endoteliales venosas, mediante la inhibición en la producción intracelular de ROS, activación de la transcripción NF-kappa B sensible a redox y expresión de VCAM-1 y E-selectina, por lo que podría prevenir y tratar el proceso inflamatorio vascular. Además, en ratón hipercolesterolémico, esquisandrina B ha demostrado ser capaz de disminuir los niveles hepáticos de colesterol total y triglicéridos.

Estudios recientes han demostrado la eficacia de un extracto acuoso liofilizado de los frutos para restaurar el daño endotelial provocado por introducción de un catéter en arteria carótida, además de reducir el perfil lipídico y disminuir la presión arterial en ratas ovariectomizadas

También se han comprobado experimentalmente sus propiedades sobre el aparato gastrointestinal. Los distintos preparados de la droga incrementan la secreción gástrica en animales normales mientras que la disminuye en caso de hipersecreción e hiperacidez. Es decir, normaliza la secreción gástrica.

Por otra parte, como el estrés oxidativo está implicado también en la patogénesis de la inflamación intestinal, como por ejemplo, la colitis ulcerosa caracterizada por la erosión y ulceración de la mucosa, se ha observado que los frutos de esquisandra son capaces de contrarrestar los efectos negativos de la oxidación, ejerciendo una acción antiulcerosa. Se ha verificado además que un derivado de esquisandrina inhibe la apoptosis inducida por H_2O_2 en células intestinales.

Otro de los usos tradicionales de estos frutos es el control de la glucemia. Se ha comprobado experimentalmente que el extracto metanólico mejora la captación de glucosa por las células hepáticas. La gomisina N con potencia superior a rosiglitazona, consigue mejorar la captación de glucosa en tejidos periféricos, disminuyendo la glucosa plasmática.

En cuanto a los posibles beneficios de esta droga en el tratamiento de la sintomatología asociada a la menopausia, uso tradicional en Corea, podrían justificarse no solo por su capacidad adaptógena, sino también por su actividad vasodilatadora y estimulante de la actividad osteoblástica, demostrada para alguno de los lignanos (esquisandrina, deoxiesquisandrina y gamma-esquisandrina), que contrarrestaría en cierta forma el proceso osteoporótico.

Los estudios de farmacocinética indican que las esquisandrinas (esquisandrol A, esquisandrina A y esquisandrina B) se absorben bien en el intestino, principalmente en duodeno, mediante un mecanismo de transporte activo o difusión facilitada. En ratas se ha comprobado que las concentraciones plasmáticas de los principios activos son más

elevadas, cuando se administra por vía oral el extracto completo de la droga que cuando se emplea un compuesto aislado, lo que sugiere que en el extracto se encuentran componentes que retardan la eliminación de los principios activos aumentando su biodisponibilidad.

Bibliografía

- ? **Chen N, Chiu PY, Ko KM.** Schisandrin B enhances cerebral mitochondrial antioxidant status and structural integrity, and protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Biol Pharm Bull* 2008, **31**(): 1387-91.
- ? **Chen XM, Li JS, Li W et al.** Intestinal absorption of the effective components of *Schisandra chinensis* Baill by rats single-pass perfusion in situ. *Yao Xue Xue Bao* 2010, **45**(5): 652-8.
- ? **Choi YW, Kim HJ, Park SS, et al.** Inhibition of endothelial cell adhesion by the new anti inflammatory agent alpha-iso-cubebene. *Vascul Pharmacol* 2009, **51**(): 215-24.
- ? **Gnabre J, Unlu I, Chang TC, et al.** Isolation of lignans from *Schisandra chinensis* with anti-proliferative activity in human colorectal carcinoma: Structure-activity relationships. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010, **878**(28): 2693-700.
- ? **Guo LY, Hung TM, Bae KH et al.** Anti-inflammatory effects of schisandrin isolated from the fruit of *Schisandra chinensis* Baill. *Eur J Pharmacol* 2008, **591**(1-3): 293-9.
- ? **Hancke JL, Burgos RA, Ahumada F.** *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. *Fitoterapia* 1999, **70**(5): 451-71.
- ? **Hikino H, Kiso Y, Taguchi H, Ikeya Y.** Antihepatotoxic actions of lignoids from *Schisandra chinensis* fruit. *Planta Med* 1984, **50**(3): 213-8.
- ? **Hung TM, Na M, Min BS et al.** Acetylcholinesterase inhibitory effect of lignans isolated from *Schizandra chinensis* *Arch Pharm Res* 2007, **30**(6): 685-90.
- ? **Kim EY, Baek IH, Rhyu MR.** Cardioprotective effects of aqueous *Schizandra chinensis* fruit extract on ovariectomized and balloon-induced carotid artery injury rat models: Effects on serum lipid profiles and blood pressure. *J Ethnopharmacol* 2011 Jan 20. [Epub ahead of print]
- ? **Kim JH, Choi YW, Park C et al.** Apoptosis induction of human leukemia U937 cells by gomisin N, a dibenzocyclooctadiene lignan, isolated from *Schizandra chinensis* Baill. *Food Chem Toxicol* 2010, **48**(3): 807-13.
- ? **Kim SH, Joo MH, Yoo SH.** Structural identification and antioxidant properties of major anthocyanin extracted from Omija (*Schizandra chinensis*) fruit. *J Food Sci* 2009, **74**(2): C134-40.
- ? **Kim SJ, Min HY, Lee EJ et al.** Growth inhibition and cell cycle arrest in the G0/G1 by schisandrin, a dibenzocyclooctadiene lignin isolated from *Schisandra chinensis*, on T47D human breast cancer cells. *Phytother Res* 2010, **24**(2): 193-7.
- ? **Mao S, Zhang H, Lv L et al.** Rapid determination and pharmacokinetics study of lignans in rat plasma after oral administration of *Schisandra chinensis* extract and pure deoxyschisandrin. *Biomed Chromatogr* 2010 Sep 27. [Epub ahead of print]
- ? **Min HY, Park EJ, Hong JY, et al.** Antiproliferative effects of dibenzocyclooctadiene lignans isolated from *Schisandra chinensis* in human cancer cells. *Bioorg Med Chem Lett* 2008, **18**(2): 523-6.
- ? **Oh SY, Kim YH, Bae DS, et al.** Anti-inflammatory effects of gomisin N, gomisin J, and schisandrin C isolated from the fruit of *Schisandra chinensis*. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010, **74**(2): 285-91.
- ? **Pan SY, Dong H, Zhao XY et al.** Schisandrin B from *Schisandra chinensis* reduces hepatic lipid contents in hypercholesterolaemic mice. *J Pharm Pharmacol* 2008, **60**(3): 399-403.
- ? **Panossian A, Wikman G.** Pharmacology of *Schisandra chinensis* Baill.: An overview of Russian research and uses in medicine. *J Ethnopharmacol* 2008, **118**(2): 183-212.
- ? **Park JY, Shin HK, Lee YJ et al.** The mechanism of vasorelaxation induced by *Schisandra chinensis* extract in rat thoracic aorta. *J Ethnopharmacol* 2009, **121**(1): 69-73.
- ? **Seok YM, Choi YW, Kim GD et al.** Effects of gomisin A on vascular contraction in rat aortic rings. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2011, **383**(1): 45-56.
- ? **Smejkal K, Slapetová T, Krmencík P, et al.** Evaluation of cytotoxic activity of *Schisandra chinensis* lignans. *Planta Med* 2010, **76**(15): 1672-7.
- ? **Song JX, Lin X, Wong RN, et al.** Protective effects of dibenzocyclooctadiene lignans from *Schisandra chinensis* against beta-amyloid and homocysteine neurotoxicity in PC12 cells. *Phytother Res* 2011, **25**(3): 435-43. doi: 10.1002/ptr.3269.
- ? **Stacchiotti A, Li Volti G, Lavazza A et al.** Schisandrin B stimulates a cytoprotective response in rat liver exposed to mercuric chloride. *Food Chem Toxicol* 2009, **47**(11): 2834-40.
- ? **Xue YB, Zhang YL, Yang JH, et al.** Nortriterpenoids and lignans from the fruit of *Schisandra chinensis*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2010, **58**(12): 1606-11.
- ? **Winston D, Maimes S** Adaptogens Herbs for Strength, Stamina, and Stress Relief. Rochester, Vermont: Healing Arts Press, 2007.
- ? **Zhang J, Shi LL, Zheng YN.** Dibenzocyclooctadiene lignans from Fructus Schisandrae Chinensis improve glucose uptake *in vitro*. *Nat Prod Commun* 2010, **5**(2): 231-4.