

# Flavonoide der Baikal-Helmkraut (*Scutellaria baicalensis*) mit erwiesener Wirkung auf MMP-2 und/oder MMP-9

Eine Literaturstudie von Nicolo Dubacher<sup>1</sup> und Dr. Janine Meienberg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentrum für Kardiovaskuläre Genetik und Gendiagnostik,

Das Genetikzentrum der Stiftung für Menschen mit seltenen Krankheiten, [genetikzentrum.ch](http://genetikzentrum.ch)

**Zusammenfassung (abgeleitete Empfehlung)** – Die Baikal-Helmkraut-Wurzel (gekauft in geschnittener oder geriebener Form als Pulver) sollte in dem benötigten Volumen (~3 g/100 ml Wasser) für 20 Minuten bei mittlerer Hitze gekocht werden. Die Gesamtmenge an verwendeter Wurzel (Stücke/Pulver) sollte im Minimum 17 g/Tag sein (z.B. ~18 g in 600 ml Wasser pro Tag). Falls mehr konsumiert wird, ist eine Überdosis sehr unwahrscheinlich.

---

## Wogonin

**In vitro** – Verschiedene *in vitro* Studien (z.B. Dong *et al.*, 2011, J Ethnopharmacol 137:1373-1380 und Chen *et al.*, 2011, Toxicology 282:122-128) haben gezeigt, dass Wogonin (Reinheit >99 %, gekauft von Xi'an Tongjiang Biotechnology Co., Xi'an, China oder aus Wurzel von Baikal-Helmkraut selbst extrahiert), dazu in der Lage ist, die Aktivität von MMP-2 und/oder MMP-9 zu hemmen.

**In vivo** – Eine *in vivo* Studie (Kimura & Sumiyoshi, 2011, Eur J Pharmacol 661:124-132) mit Mäusen, welche den Zusammenhang zwischen Hautschäden und UVB-Strahlung erforschte, hat gezeigt, dass Wogonin, welches aus Ethylacetat- und Methanol-Extrakt aus gekaufter getrockneter Wurzel von Baikal-Helmkraut (Mikuni Co, Osaka, Japan) mittels Säulenchromatographie extrahiert (keine Angaben zur Reinheit) und mittels Gavage verabreicht wurde (orale Einnahme), die Expression von Pro-MMP-2/-9 sowie auch die Menge von aktivem MMP-9 signifikant reduziert. Die Menge an verabreichtem Wogonin, bei welcher dieser Effekt schon zu sehen war, beträgt zweimal täglich 10 mg/kg Körpergewicht.

## Baicalin

**In vivo** – Eine *in vivo* Studie mit einem Mausmodell für Retinopathie hat gezeigt, dass bei einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht Baicalin (keine Angaben zur Reinheit und Isolationsmethode) in 10 % DMSO (täglich verabreicht mittels i.p. Injektion) die Expression von MMP-2 und MMP-9 signifikant reduziert ist (Jo *et al.*, 2015, BMB Rep 45:271-276). In einer weiteren *in vivo* Studie wurde gezeigt, dass Baicalin (Reinheit >99 %, gekauft von Shanghai Ronghe Corporation, Shanghai, China) bei einer Dosis von 25 mg/kg Körpergewicht (per Gavage an sechs Tagen pro Woche) unter anderem die Serumlevel von MMP-9 signifikant reduzieren kann (Li *et al.*, 2012, Int Immunopharmacol 13:15-22).

## Baicalein

**In vitro** – Verschiedene *in vitro* Studien (z.B. Liu *et al.*, 2003, Int J Cancer 106:559-565 und Yan *et al.*, 2014, Oncol Rep 33:737-743) haben gezeigt, dass Baicalein (Reinheit ≥98 %, gekauft bei Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japan, oder Reinheit ≥95 %, gekauft bei Sigma-Aldrich, Missouri, USA) auf die Aktivität von MMP-2 und/oder MMP-9 inhibitorisch wirkt.

**In vivo** – In der gleichen *in vivo* Studie wie zu Wogonin (Kimura & Sumiyoshi, 2011, Eur J Pharmacol 661:124-132) wurde auch Baicalein (extrahiert mit den gleichen Methoden) mittels Gavage verabreicht. Es wurde gezeigt, dass die Verabreichung von Baicalein (keine Angaben zur Reinheit) die Expression von Pro-MMP-2/-9 sowie auch die Menge von aktivem MMP-9 signifikant reduziert. Die Menge, bei welcher dieser Effekt in der Studie zu sehen war, beträgt zweimal täglich 10 mg/kg Körpergewicht des in der Studie verwendeten Baicaleins.

## Oroxylin A

**In vivo** – Betreffend Oroxylin A haben verschiedene Studien in Mäusen (z.B. Lu *et al.*, 2012, Toxicol Lett 209:211-220 oder Wei *et al.*, 2016, Mol Carcinogen 55:2121-2134) gezeigt, dass auch dieses Flavonoid dazu in der Lage ist, die Expression von MMP-2 und MMP-9 zu reduzieren. In der Studie von Lu *et al.* (2012) gibt es keine Angaben zur Reinheit des verwendeten Oroxylin A (gekauft in

lyophilisierter Pulverform von der School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, China). Die Reduktion der Expression von MMP-2 und MMP-9 war schon bei einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht (verabreicht durch i.v. Injektion an jedem zweiten Tag) zu beobachten. In der Studie von Wei *et al.* (2016) wurde das Oroxylin A mittels Methanol-basierter Extraktion aus dem Harz von Baikalm-Helmkraut gewonnen (Reinheit von  $\geq 99\%$ ) und mittels Gavage an jedem zweiten Tag verabreicht. Dabei wurde nur eine Dosis (200 mg/kg Körpergewicht) getestet. Diese Menge führte zu einer signifikanten Reduktion der Mobilität von Tumorzellen aufgrund der Hemmung von MMP-9.

### **Scutellarin**

**In vivo** – Eine Studie mit Mäusen und dem Flavonoid Scutellarin (Li *et al.*, 2013, Int J Onc 42:1674-1687) hat gezeigt, dass Scutellarin (Reinheit  $>99\%$ , Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, von Beidouxing Pharmaceutical Co., Tianjin, P.R. China) die Expression von MMP-2 und MMP-9 reduziert (keine statistische Auswertung, der Trend ist jedoch ersichtlich). Die dabei verwendete Menge, ab welcher diese Reduktion ersichtlich war, ist 5 mg/kg Körpergewicht (jeden zweiten Tag den Mäusen mittels Gavage verabreicht).

### **Scutellarein**

**In vivo** – Die Verabreichung von Scutellarein bei Mäusen hat gezeigt, dass Scutellarein (Reinheit  $>98\%$ , von Sigma-Aldrich, Missouri, USA) die Expression von MMP-2 und MMP-9 reduziert (keine statistische Auswertung, der Trend ist jedoch ersichtlich) (Thirusangu *et al.*, 2017, Biochem Bioph Res Co 484:85-92). Die dabei verwendete Menge, ab welcher diese Reduktion ersichtlich war, ist 5 mg/kg Körpergewicht (jeden zweiten Tag mittels i.p. Injektion verabreicht).

### **Tagesdosis bei Menschen**

**Wogonin** – Betrachtet man nur Wogonin alleine und überträgt die Resultate der *in vivo* Studien an Mäusen auf den Menschen, so wäre für einen Mann von 90 kg eine Mindestmenge von 1800 mg täglich erforderlich. Nach Makino *et al.*, 2008 (J Nat Med 62:294-299) würde dies bedeuten, dass entweder 2,7 kg Wurzel oder abhängig vom Teeprodukt zwischen 14,2 kg und 48,2 kg Tee in Wasser konsumiert werden müssten. Im Falle von Nahrungsergänzungsmitteln wäre dies abhängig vom Produkt zwischen dem 400- und 1200-fachen der empfohlenen Tagesdosis des jeweiligen Produkts.

**Wogonin, Baicalin und Baicalein** – Nebst Wogonin, wurden in Makino *et al.*, 2008 (J Nat Med 62:294-299) auch die Mengen an Baicalin und Baicalein in den verschiedenen Produkten untersucht. Die empfohlene Tagesdosis von Baicalin oder Baicalein alleine für die MMP hemmende Wirkung ist vergleichbar mit jener von Wogonin (siehe oben). Berücksichtigt man nun alle drei Flavonoide (Wogonin, Baicalin und Baicalein), mit denen man eine Tagesdosis von 1800 mg MMP hemmenden Flavonoiden abdecken sollte, so bräuchte man dazu ca. 17 g Wurzelstücke/-pulver am Tag. Für die gleiche Menge an MMP hemmenden Flavonoiden wären zwischen 90 g und 225 g Teeprodukte des Baikalm Helmkrauts notwendig. Die Empfehlung für die Nahrungsergänzungsmittel wäre eine Menge zwischen der 20- und 150-fachen Tagesdosis für das jeweilige Produkt.

N.B. Es wurden Oroxylin A, Scutellarin und Scutellarein nicht berücksichtigt. Somit dürfte bei der Konsumation der aufgeführten Mengen die effektiv konsumierte Menge an MMP hemmenden Flavonoiden eher höher sein. Zusätzlich wurde bei dieser Berechnung die Menge der Wogonoside nicht mit einberechnet, da es keine Studie dazu gibt, wie Wogonoside auf MMP-2 und MMP-9 wirken. Jedoch dürfte es möglich sein, dass auch diese Wogoninderivate einen hemmenden Effekt auf die Expression von MMP-2 und MMP-9 haben. Somit dürfte  $\sim 17$  g Baikalm-Helmkraut-Wurzel pro Tag für eine signifikante MMP hemmende Wirkung ausreichen.

### Zusammensetzung vom Wurzelextrakt von *Scutellaria Baicalensis*

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) von Methanolextrakt der getrockneten Baikalm-Helmkraut-Wurzel hat ergeben, dass betreffend die Flavonoide der durchschnittliche Anteil von Oroxylin A am höchsten ist, gefolgt von Baicalin, Wogonosiden (Wogonin + Zuckerrest, gelten auch als Flavonoide), Baicalein, Scutellarin, Wogonin und abschliessend Scutellarein (Tabelle 1 aus Kosakowska, 2017, Herba Pol 63:20-31).

**Tabelle 1** Flavonoide in der Baikalm-Helmkraut-Wurzel ermittelt durch HPLC (Kosakowska, 2017, Herba Pol 63:20-31).

Clones	Flavonoid compounds									
	Total content of flavonoids	Baicalein	Baicalin	Wogonin	Wogonoside	Scutellarein	Scutellarin	Chrysin 7-O-glucuronide	Hesperetine 7-O-glucoside	Oroxylin A 7-O-glucuronide
1.	0.42 b	98.33 ab	687.00 b	41.37 a	517.20 b	11.51 c	53.00 ab	23.24 d	274.40 b	823.60 b
2.	0.35 c	102.90 a	708.70 b	41.26 a	524.80 b	13.28 b	55.67 ab	30.47 a	303.40 ab	1063.00 a
3.	0.29 cd	85.36 bc	623.00 bc	33.82 c	440.70 c	10.09 d	49.98 b	24.78 c	222.67 bc	821.80 b
4.	0.52 a	88.79 bc	501.10 cd	33.44 c	389.70 d	10.51 d	49.48 b	27.48 b	181.36 c	587.10 de
5.	0.37 c	90.45 b	715.60 b	35.17 bc	486.90 bc	10.90 d	49.09 b	28.57 b	182.90 c	704.00 c
6.	0.34 c	91.17 b	581.30 c	33.30 c	464.20 bc	12.01 c	48.68 bc	23.85 d	235.62 bc	721.70 c
7.	0.31 cd	107.70 a	942.00 a	42.31 a	641.10 a	17.47 a	59.46 a	30.98 a	346.32 a	850.30 b
8.	0.34 c	81.32 c	391.40 d	33.07 c	324.00 e	9.78 d	45.53 bc	24.31 c	165.77 d	346.90 e
9.	0.38 c	95.24 ab	542.10 c	37.93 b	401.90 d	10.62 d	47.46 bc	25.46 c	163.00 d	386.00 e
10.	0.28 cd	87.53 bc	506.40 c	36.03 b	427.80 c	10.41 d	48.99 b	27.50 b	164.65 d	582.70 de
11.	0.26 cd	85.27 bc	721.90 b	36.43 b	514.40 b	10.66 d	53.29 ab	25.13 c	213.70 bc	719.80 c
12.	0.17 e	89.03 b	491.10 cd	33.65 c	402.10 d	10.62 d	49.73 b	25.32 c	187.37 c	568.00 de
13.	0.28 cd	90.22 b	560.80 c	34.64 bc	415.40 d	12.06 c	49.59 b	26.33 bc	189.67 c	629.40 d
14.	0.35 c	106.10 a	611.00 bc	42.11 a	468.50 bc	11.78 c	52.43 ab	28.70 b	213.57 bc	542.30 d
15.	0.28 cd	107.00 a	617.60 bc	43.19 a	446.40 bc	12.48 c	50.84 b	28.88 b	209.30 bc	663.90 d
Mean	0.33	93.76	613.40	37.18	457.67	11.61	50.88	26.73	216.91	667.37
CV	0.24	0.09	0.21	0.10	0.16	0.16	0.07	0.09	0.25	0.27

Values in columns marked with different letters differ at  $p < 0.05$ , Tukey's test; DM – dry matter; CV – coefficient of variation; presented values are means of three replications, whereas one replication is represented by a sample obtained from eight plants cultivated on a single plot

## Mengen

Eine weitere Studie (Makino *et al.*, 2008, J Nat Med 62:294-299) untersuchte, welche Mengen an Wogonin, Wogonoside, Baicalin und Baicalein gelöst wird, wenn man die getrocknete Wurzel (3 g in 100 ml Wasser) für 20 Minuten kocht oder verschiedene Tee-Produkte (1,5 g pro 300 ml Wasser) für 10 Minuten in gekochtem Wasser ziehen lässt oder wie viel von diesen Flavonoiden in erhältlichen Nahrungsergänzungsmitteln vorhanden sind (Tabellen 2, 3 und 4).

**Tabelle 2** Produkte von der jeweiligen Firma aus Makino *et al.*, 2008 (J Nat Med 62:294-299), für welche die gelöste Menge an Flavonoiden ermittelt wurde. Die Nummern (6-12) beziehen sich auf die Nummerierung, welche diesen Produkten von Makino *et al.*, 2008 vergeben wurde (siehe Tabellen 3 und 4). Das ungefähre Verhältnis von Baicalin:Baicalein:Wogonin wurde ausgerechnet (Ausnahme Tee (7), nur das Verhältnis von Baicalin:Baicalein).

Produkt	Firma	Ungefähres Verhältnis Baicalin:Baicalein:Wogonin
Wurzel von <i>S. baicalensis</i>	Tsumura (Japan)	160:2:1
Tee (6)	Secret Garden (Shimanto, Kochi, Japan)	145:15:1
Tee (7)	Harb Sache (New York, USA)	350:1:-
Tee (8)	Herb-no-Kaori (Tokyo, Japan)	211:2:1
Kapseln (11)	Nature's Herb (Utah, USA)	1.6:0.2:1
Tinktur (12)	Nature's Answer (New York, USA)	56:3:1

**Tabelle 3** Anteil von bestimmten Flavonoiden in der Wurzel des Baikral Helmkrauts sowie auch in Tee und Nahrungsergänzungsmittelprodukten (Makino *et al.*, 2008, J Nat Med 62:294-299).

Sample	Baicalin (mg)	Wogonin-7- <i>O</i> -glucuronide (mg)	Baicalein (mg)	Wogonin (mg)
Scutellaria root (JP XV)	319 ± 51	81.3 ± 13.7	3.76 ± 0.78	1.96 ± 0.360
Scullcap tea product (6)	27.1 ± 0.5	1.05 ± 0.05	2.82 ± 0.13	0.187 ± 0.002
Scullcap tea product (7)	25.9 ± 0.6	0.502 ± 0.102	0.074 ± 0.007	Trace
Scullcap tea product (8)	11.8 ± 1.5	0.450 ± 0.018	0.119 ± 0.013	0.056 ± 0.004
Scullcap dietary supplement (11)	6.69 ± 0.24	21.1 ± 0.2	0.829 ± 0.187	4.32 ± 0.057
Scullcap dietary supplement (12)	83.7 ± 0.59	2.88 ± 0.37	5.06 ± 0.17	1.50 ± 0.01

**Tabelle 4** Prozentualer Anteil von bestimmten Flavonoiden in verschiedenen Teilen des Baikral-Helmkrauts (Wurzel, Blätter und Stamm) sowie auch in Tee- und Nahrungsergänzungsmittelprodukten (Makino *et al.*, 2008, J Nat Med 62:294-299).

Sample	Baicalin (%)	Wogonin-7- <i>O</i> -glucuronide (%)	Baicalein (%)	Wogonin (%)
Scutellaria root (JP XV)	12.1 ± 0.4	3.71 ± 0.10	0.17 ± 0.008	0.104 ± 0.003
Root of <i>S. baicalensis</i> (1)	7.07 ± 1.05	3.16 ± 0.11	0.247 ± 0.049	0.061 ± 0.010
Root of <i>S. baicalensis</i> (2)	3.52 ± 0.14	1.03 ± 0.04	0.066 ± 0.009	0.016 ± 0.001
Root of <i>S. baicalensis</i> (3)	8.63 ± 1.55	3.46 ± 0.09	0.133 ± 0.045	0.051 ± 0.007
Root of <i>S. baicalensis</i> (4)	11.4 ± 2.7	5.07 ± 0.14	0.073 ± 0.020	0.029 ± 0.004
Leaf of <i>S. baicalensis</i> (1)	Trace	Trace	n.d. <sup>a</sup>	n.d.
Leaf of <i>S. baicalensis</i> (2)	0.057 ± 0.008	Trace	Trace	Trace
Leaf of <i>S. baicalensis</i> (3)	Trace	Trace	n.d.	n.d.
Stem of <i>S. baicalensis</i> (1)	Trace	n.d.	n.d.	n.d.
Root of <i>S. laterifolia</i> (5)	1.15 ± 0.04	0.161 ± 0.008	0.024 ± 0.002	0.027 ± 0.000
Stem of <i>S. laterifolia</i> (5)	0.82 ± 0.10	0.080 ± 0.006	0.022 ± 0.001	0.013 ± 0.004
Leaf of <i>S. laterifolia</i> (5)	2.83 ± 0.13	0.054 ± 0.004	0.041 ± 0.003	0.059 ± 0.009
Scullcap Tea Product (6)	5.22 ± 0.17	0.258 ± 0.011	0.888 ± 0.036	0.061 ± 0.005
Scullcap Tea Product (7)	1.54 ± 0.33	0.132 ± 0.013	0.112 ± 0.022	0.027 ± 0.004
Scullcap Tea Product (8)	4.98 ± 0.17	0.145 ± 0.000	0.107 ± 0.013	0.013 ± 0.002
Scullcap Tea Product (9)	2.47 ± 0.14	0.141 ± 0.015	0.132 ± 0.008	0.025 ± 0.002
Scullcap Tea Product (10)	Trace	0.749 ± 0.045	Trace	0.117 ± 0.021
Scullcap Dietary Supplement (11)	0.169 ± 0.006	0.533 ± 0.005	0.021 ± 0.005	0.109 ± 0.001
Scullcap Dietary Supplement (12)	1.40 ± 0.01	0.048 ± 0.006	0.084 ± 0.003	0.025 ± 0.000

Trace, less than 0.010%

<sup>a</sup> Not detected