

بررسی اثر ضد دردی و ضد التهابی عصاره هیدروالکلی میوه کرفس

دکتر سیما نصری*^۱، دکتر مینا رمضانی**، دکتر نرگس یاسا***

*استادیار گروه زیست شناسی - دانشگاه پیام نور تهران، **استادیار گروه زیست شناسی - دانشگاه آزاد اسلامی واحد آشتیان، ***دانشیار گروه فارماکولوژی - دانشگاه تهران.

تاریخ دریافت: ۸۷/۱/۱۰ تاریخ تایید: ۸۷/۸/۲۰

چکیده:

زمینه و هدف: با توجه به عوارض بی شمار ناشی از مصرف داروهای مصنوعی، در دهه اخیر توجه زیادی به مصرف داروهای گیاهی شده است. پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر ضد التهابی و ضد دردی عصاره هیدروالکلی میوه کرفس انجام شده است.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی از ۸۴ سر موش نر نژاد NMRI استفاده شد. در تست التهاب، حیوانات به ۷ گروه شاهد، کنترل مثبت (دریافت کننده دگزامتازون با دوز ۱۵ mg/kg) و پنج گروه دریافت کننده دوزهای ۵۰۰، ۳۰۰، ۲۰۰، ۱۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم عصاره هیدروالکلی میوه کرفس (*Apium graveolens*) تقسیم و جهت ایجاد التهاب از گزیلن استفاده شد. به منظور بررسی اثر ضد دردی عصاره تست فرمالین مورد استفاده قرار گرفت. در این تست نیز حیوانات به ۷ گروه شاهد، کنترل مثبت، (دریافت کننده مورفین) و پنج گروه دریافت کننده عصاره هیدروالکلی میوه کرفس تقسیم شدند. تزریق عصاره و نرمال سالین به روش داخل صفاقی و ۱۵ دقیقه قبل از انجام تست صورت گرفت. داده ها با استفاده از آزمون های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: عصاره هیدروالکلی میوه کرفس باعث کاهش معنی دار التهاب در دوزهای ۳۰۰ و ۵۰۰ mg/kg ($P < 0/05$) و ۴۰۰ mg/kg ($P < 0/01$) شد و باعث کاهش درد در هر دو فاز اول و دوم گردید ($P < 0/05$). بیشترین اثر ضد دردی در فاز اول و فاز دوم تست فرمالین مربوط به دوز ۳۰۰ ($P < 0/01$) بود. نتیجه گیری: عصاره میوه کرفس دارای اثرات ضد التهابی و ضد دردی بود که به نظر می رسد مربوط به روغن های فرار، رزین ها و فلاونوئیدها باشد.

واژه های کلیدی: التهاب، درد، عصاره هیدروالکلی، میوه کرفس.

مقدمه:

قرن ها است که در رفع بیماری نفرس، ادم، رماتیسم و حالات مربوط به زیادی اسید اوریک، سنگ کلیه، بیماری های مثانه، آلومینوری، یرقان، آسم مرطوب، ضعف های با منشاء عصبی و ضعف دستگاه گوارش استفاده می شود (۳). نظر بر این است که کرفس وحشی در مورد هیستری نیز موثر است (۴). روغن ضروری (Essential oil) از گیاه جدا شده که اثر آرامش بخش روی سیستم اعصاب مرکزی دارد. برخی از اجزاء گیاه ضد اسپاسم، مسکن و ضد تشنج است (۵). دانه آن به علت

با توجه به عوارض زیاد ناشی از داروهای شیمیایی و همچنین خواص ایجاد وابستگی داروهای نارکوتیک، امروزه توجه زیادی به جایگزینی این داروها می شود.

کرفس (*Apium graveolens*) گیاهی متعلق به تیره جعفری (*Umbelliferae*)، علفی، دو ساله دارای ساقه منشعب و به ارتفاع ۲۰ تا ۶۰ سانتیمتر است. این گیاه به حالت وحشی در زمین های دارای نمک، کنار مرداب ها، آب های نمکدار سواحل دریاها و چشمه های نمکی می روید (۱، ۲). از ریشه آن

است. موش ها در اتاق حیوانات و تحت شرایط کنترل شده از نظر نور، دما، رطوبت و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. در تست التهاب، حیوانات به ۷ گروه تقسیم گردیدند (هر گروه شامل ۶ سر موش بود). گروه شاهد حلال (نرمال سالین) را دریافت کردند، گروه کنترل مثبت مربوط به التهاب که دگزامتازون با دوز ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن حیوان دریافت نمودند و گروه های دریافت کننده عصاره هیدروالکلی میوه گیاه که هر کدام یکی از دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰، ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن حیوان از عصاره خشک شده را به صورت تک دوز دریافت کرده و سپس تست التهاب با استفاده از تزریق گزین در گوش از آنها به عمل آمد.

گروه های تجربی مربوط به درد نیز به هفت زیر گروه تقسیم شدند (هر گروه شامل ۶ سر موش بود): گروه شاهد که نرمال سالین دریافت کردند، گروه کنترل مثبت مربوط به درد که مورفین با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم را دریافت نمودند و گروه های دریافت کننده عصاره هیدروالکلی میوه گیاه که هر کدام یکی از دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰، ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن حیوان از عصاره خشک شده را دریافت کردند، سپس تست درد با استفاده از تست فرمالین از آنها به عمل آمد. همه تزریقات به صورت تک دوز و ۱۵ دقیقه قبل از تست فرمالین یا گزین به روش داخل صفاقی صورت گرفت.

عصاره گیری: در این تحقیق از میوه گیاه کرفس (تهیه شده از فروشگاه های گیاهان دارویی که در هرابریم بخش فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی دانشگاه تهران مورد تایید قرار گرفت) پس از اطمینان از خلوص آن استفاده شد. میوه ها در شرایط استاندارد، دور از نور خورشید، رطوبت، آلودگی میکروبی با تهویه مناسب و در سایه خشک شدند. سپس میوه ها آسیاب شدند. جهت تهیه عصاره از روش پرکولاسیون استفاده شد (۱۶). به این منظور

وجود کلسیم زیاد در درمان فشار خون بالا ارزشمند می باشد (۶). شواهد علمی نشان می دهد که احتمالاً دانه کرفس از سرطان پیشگیری می کند (۷). اخیراً فعالیت های فیزیولوژیکی مختلفی مانند اثرات ضد حشرات و ضد کرم و قارچ از آن مورد توجه قرار گرفته است (۸). به علاوه، دانه کرفس حاوی ترکیبات آنتی اکسیدانت است (۹). اثر ضد سرطانی آن مربوط به Falcarinol می باشد که فعال ترین ترکیب سیتوتوکسیک و جزء پلی استیلن ها است (۱۰).

مقدار اسانس در دانه گیاه بیشتر از ریشه آن و معادل ۲/۵ تا ۳ درصد است. اسانس آن حاوی لیمونن (۸۰-۷۰٪) و سلنن (۱۰٪) می باشد (۱۱). بررسی فیتوشیمی دانه های کرفس حضور آپی ژنین را بعنوان جزء اصلی، (Linamarose) و ویتامین های A و C را نشان داده است (۱۲). آپی ژنین از ترکیبات فلاونویدی است. تعداد ۱۵ گلیکوزید فلاونوید در میوه کرفس کشف شده که شامل Luteolin 7-O-apiosylglucoside، Luteolin 7-O-Glycoside Apigenin 7-O-apiosylglucoside، Chrysoeriol 7-O-apiosylglucoside، O-apiosylglucoside می باشد (۱۳). به علاوه، از میوه گیاه ویتامین های A و C را جدا نموده اند که این دو ویتامین نیز خواص آنتی اکسیدانت دارند (۹). عصاره اتانولی میوه گیاه دارای خواص ضد دردی و ضد التهابی می باشد (۱۴). به علاوه، عصاره هیدروالکلی برگ گیاه کرفس و آپی ژن تخلیص شده از آن نیز دارای خاصیت ضد التهابی است (۱۵). پژوهش حاضر به دلایل بالا با هدف بررسی اثر عصاره هیدروالکلی میوه کرفس بر درد و التهاب با استفاده از تست فرمالین و تست التهابی گزین در گوش انجام شد.

روش بررسی:

حیوانات: در این مطالعه تجربی از ۸۴ سر موش نر بالغ با وزن ۲۵-۲۰ گرم از نژاد NMRI که از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند استفاده شده

شرکت Romil (انگلیس) ۲/۵ درصد به زیر پوست کف پای راست حیوان به صورت زیر جلدی تزریق شد. حیوان مجدداً به داخل جعبه مخصوص تست برگردانده شده و هنگامی که پا را لیسیده، جویده و یا به شدت تکان می داد به عنوان زمان لیسیدن در نظر گرفته شد. میانگین زمان لیسیدن (Licking time) در فاصله زمانی بین ۵-۰ دقیقه به عنوان فاز اول درد و میانگین دقایق ۳۰-۲۰ به عنوان فاز دوم یا محیطی تست فرمالین در نظر گرفته شد (۱۹).

داده‌های به دست آمده با استفاده از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها:

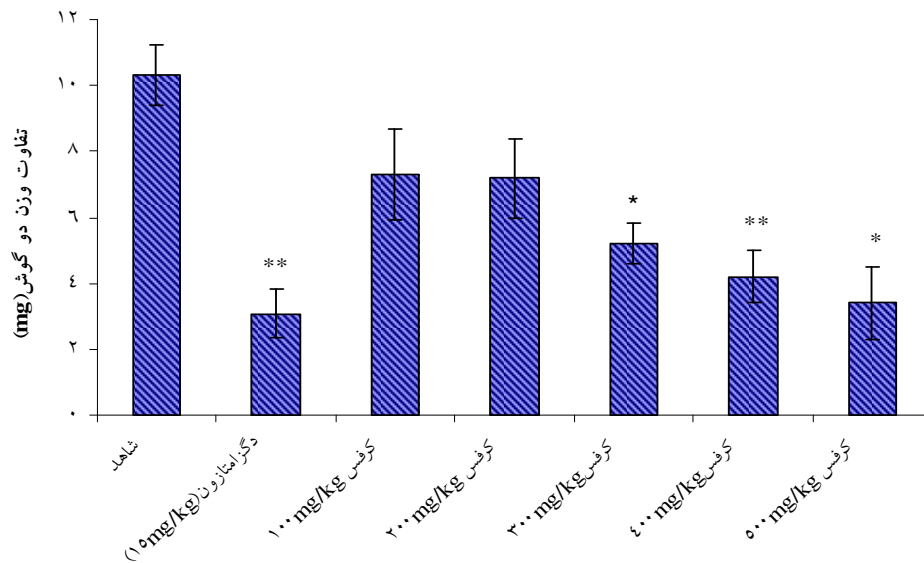
بررسی آماری نشان داد که عصاره هیدروالکلی میوه کرفس سبب کاهش التهاب در دوزهای ۳۰۰ و ۵۰۰ mg/kg ($P < 0/05$) و ۴۰۰ mg/kg ($P < 0/01$) شد (نمودار شماره ۱). بین گروه دریافت کننده دگزامتازون (کنترل مثبت) و گروه دریافت کننده دوز ۴۰۰ mg/kg تفاوت معنی داری وجود نداشت (نمودار شماره ۱).

همچنین این عصاره اثرات ضد دردی را در دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg ($P < 0/05$) و ۳۰۰ mg/kg ($P < 0/01$) فاز اول درد نشان داد (نمودار شماره ۲). اثرات ضد دردی عصاره مربوط به فاز دوم درد، در دوزهای ۴۰۰ و ۵۰۰ mg/kg ($P < 0/05$) و ۳۰۰ mg/kg ($P < 0/01$) مشاهده شد (نمودار شماره ۲). بین گروه دریافت کننده مورفین (کنترل مثبت) و گروه دریافت کننده دوز ۳۰۰ mg/kg عصاره تفاوت معنی داری وجود نداشت (نمودار شماره ۲).

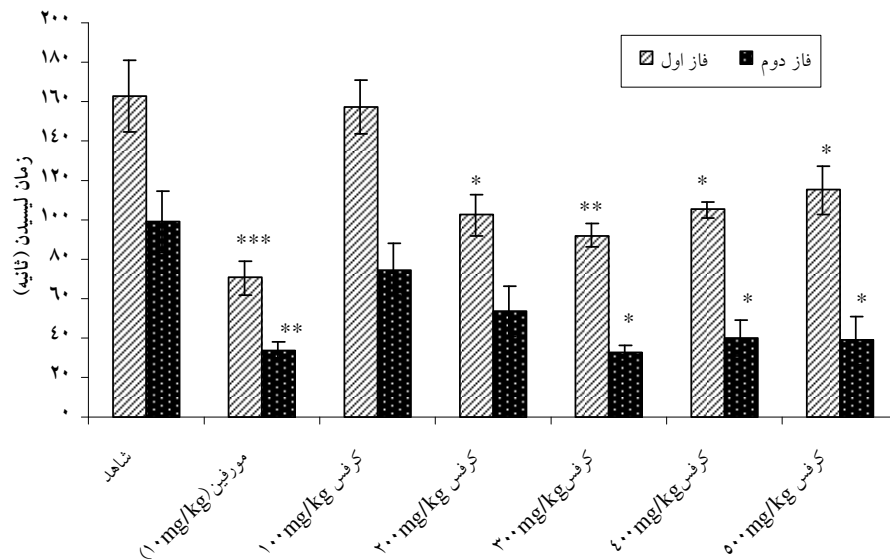
۱۰۰ گرم از میوه گیاه را پس از خرد کردن با ۷۵۰ سی سی الکل متانول ۸۰ درجه در پرکولاتور خیس نموده، تا ۲۴ ساعت آن را کنار گذاشته و بعد عصاره را صاف کرده و در دمای ۴۰-۳۰ درجه سانتی گراد خشک نمودیم. عصاره خشک در نرمال سالین حل و به حیوانات در دوزهای مختلف تزریق شد.

روش تست التهاب: این تست از طریق ایجاد التهاب توسط گزیلین (خریداری شده از شرکت Romil (انگلیس) در گوش موش صورت گرفت. جهت انجام آن ۱۵ دقیقه بعد از تزریق عصاره بر اساس دوزهای ذکر شده، ۰/۰۳ ml گزیلین در سطح قدامی و پشتی لاله گوش راست حیوان تزریق و دو ساعت بعد حیوان کشته شد (۱۷)، سپس هر دو گوش حیوان را جدا کرده و با استفاده از چوب پنبه سوراخ کن برش‌های ۷ میلی متری از دو گوش چپ و راست گرفته شده، وزن گردید و اختلاف وزن برش‌های دو گوش چپ و راست مشخص شد. این اختلاف وزن میزان التهاب را نشان می دهد و هر چه تفاوت وزن دو گوش بیشتر باشد، میزان التهاب نیز بیشتر است (۱۷، ۱۸).

تست فرمالین: ۱۵ دقیقه قبل از شروع آزمایش در هر گروه دوز خاصی از عصاره به صورت داخل صفاقی تزریق شد. در گروه شاهد نرمال سالین و در گروه کنترل مثبت مورفین تزریق گردید و بلافاصله حیوان برای انطباق با محیط در جعبه شفاف مخصوص تست فرمالین قرار گرفت (حیوانات از یک ربع قبل از تزریق در زیر قیف قرار می گرفتند. این جعبه با ابعاد ۳۰×۳۰×۳۰ بوده و به منظور مشاهده بهتر حرکات، آینه ای با زاویه ۴۵ درجه زیر آن و روبروی مشاهده کننده قرار گرفت). پس از این زمان ۰/۰۲ ml فرمالین (خریداری شده از



نمودار شماره ۱: تاثیر تزریق داخلی صفاقی عصاره هیدروالکلی میوه گیاه کرفس (*Apium*) بر التهاب با استفاده از روش تورم گوش القا شده با گزین. $P < 0.05^*$ $P < 0.01^{**}$ اختلاف با گروه شاهد. بین گروه دریافت کننده دگز/امتازون و گروه دریافت کننده دوز 400 میلی گرم بر کیلوگرم کرفس تفاوت معنی دار نبود.



نمودار شماره ۲: اثر تزریق داخلی صفاقی عصاره هیدروالکلی میوه گیاه کرفس (*Apium*) بر فاز اول و دوم درد، با استفاده از تست فرمالین. $P < 0.05^*$ $P < 0.01^{**}$ $P < 0.001^{***}$ در مقایسه با گروه شاهد. فاز اول: ۵-۰ دقیقه فاز دوم: ۳۰-۲۰ دقیقه. ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم کرفس تفاوت معنی دار نبود.

بحث:

آپی ژنین را بعنوان جزء اصلی آشکار کرده است. آپی ژنین یکی از عمومی‌ترین فلاونوئیدهای دارای خاصیت ضد التهابی است (۲۴). آپی ژنین ترکیب آگلیکون (Apiin) می باشد و خواص این گیاه به این فلاونوئید نسبت داده می شود (۱). آپی ژنین دارای اثرات ضد التهابی، مهار کننده رشد و ضد سرطانی و کاهنده رادیکال های آزاد است (۲۵). آپی ژنین جدا شده از میوه ها و سبزیجات سبب مهار تکثیر سلولی، التهاب و متاستاز می گردد (۲۶). همچنین، آپی ژنین سبب کاهش بیان گیرنده ای به نام (FcεRI) در سلول های بازوفیلی انسان است که دارای تمایل بالا برای اتصال به ایمنوگلوبولین E (IgE) می باشد. این اثر کاهشی احتمالاً به دلیل کاهش فسفوریلاسیون کیناز ۱/۲ تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی است (۲۷). مسیرهای سیگنال MAP کیناز (Mitogen-activated protein kinases) و (NF-kappa B) (Nuclear factor-κ B) تنظیم افزایشی اینترلوکین ۶ و ۸ را میانجیگری می کنند که سبب تشکیل سیتوکین ها / کیموکین های پیش التهابی در سلول های اپی تلیالی ریه آلوده به استرپتوکوک ها شده و منجر به القا التهاب در این سلول ها می گردند (۲۸). آپی ژنین یک ترکیب شیمیایی محافظت کننده موجود در میوه ها و سبزیجات است. آپی ژنین سبب فسفوریلاسیون وابسته به دوز MAP کیناز می شود و آبشار پیام MAP کیناز را تعدیل می کند (۲۹). اثرات مهاري فلاونوئیدها از جمله آپی ژنین بر التهاب حاد و مزمن به دلیل اثر بر مسیرهای سیگنال کننده شامل فعالیت فاکتور هسته ای (NF kappa B) و فسفوریلاسیون MAP کیناز می باشد، بعلاوه آپی ژنین تجمع لپیدهای شناور را که برای سیگنال کردن پدیده درد ضروری هستند، کم می کند. بنابراین، فلاونوئیدها با مهار تجمع گیرنده ها و آبشار سیگنالی، التهاب مزمن و حاد را کم می کنند (۳۰). از طرف دیگر داروهای غیراستروئیدی به دلیل مهار سیکلواکسیژناز سبب اثرات ضد دردی و ضد التهابی می شوند (۳۱). از عصاره میوه

عصاره گیاه کرفس در طب سنتی جهت کاهش دردهای اسپاسمی، مفاصل، سردرد، دندان درد و گوش درد مصرف می شود (۲۰). نتایج حاصل از پژوهش حاضر برای اولین بار اثر ضد التهابی و ضد دردی عصاره هیدروالکلی میوه کرفس را تایید می کند. بیشترین اثر ضد التهابی در دوز ۴۰۰ mg/kg و بیشترین اثر ضد دردی در دوز ۳۰۰ mg/kg مشاهده شد. بعلاوه نتایج این پژوهش در رابطه با اثر ضد دردی عصاره هیدروالکلی میوه گیاه کرفس با نتایج حاصل از پژوهش قبلی که در کشور اردن توسط Atta در سال ۱۹۹۸ صورت گرفته و در آن اثرات ضد دردی عصاره اتانولی میوه کرفس مورد بررسی قرار گرفته است، مطابقت دارد (۱۴). اما نتایج ضد التهابی عصاره هیدروالکلی میوه کرفس حاصل از پژوهش حاضر با نتایج پژوهش Atta مطابقت ندارد که می توان علت را به فراکسیون استفاده شده (اتانولی در پژوهش Atta و هیدروالکلی در پژوهش حاضر) یا به تفاوت ترکیبات موجود در کرفس اردن و ایران نسبت داد که به تفاوت محیط رشد آنها مربوط است. همچنین بر اساس پژوهش Mencherini عصاره هیدروالکلی برگ کرفس و آپی ژن تخلیص شده از آن سبب کاهش نیتریک اکسید (که از واسطه های التهابی است) در سلول های ماکروفاژی و در نتیجه کاهش التهاب می شود (۱۵) که با نتایج حاصل از پژوهش حاضر در ارتباط با کاهش التهاب مطابقت دارد. عصاره میوه گیاه حاوی روغن های فرار، فلاونوئیدها و رزین ها است (۲۰). در پژوهش های دیگری اثرات ضد التهابی این ترکیبات اثبات شده است (۲۱). فلاونوئیدها ترکیبات پلی فنل طبیعی موجود در گیاهان می باشند که دارای خواص ضد دردی و ضد التهابی هستند (۲۲). لوتلین یکی از فلاونوئیدهای موجود در میوه کرفس است (۱۳) که بر مدل های التهابی مزمن و حاد در موش موثر می باشد (۲۳). بررسی فیتوشیمی دانه های کرفس حضور

درد نوروزنیک و التهابی می‌گردند که نیاز به پژوهش‌های بیشتر دارد. استفاده از فراکسیون‌های مختلف عصاره و همچنین تداخل عصاره با ناقلین عصبی یا آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های آنها می‌تواند مسیرهای عصبی دقیق تحت تاثیر این عصاره را مشخص کند.

تشکر و قدردانی:

از کلیه مسئولین و کارکنان دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند به ویژه سرکار خانم مریم تند خیز که در انجام پژوهش حاضر ما را یاری فرمودند تشکر می‌نمایم.

گیاه کرفس ترکیباتی که سیکلواکسیژناز را مهار کرده و خواص آنتی‌اکسیدانت دارند، جدا شده اند (۹).

نتیجه گیری:

با توجه به پژوهش حاضر عصاره هیدروالکلی میوه کرفس دارای خواص ضددردی و ضد التهابی است و می‌تواند جایگزین مناسبی برای داروهای شیمیایی ضد دردی و ضد التهابی باشد. به نظر می‌رسد رزین‌ها، روغن‌ها و به ویژه فلاونوئیدهای موجود در عصاره میوه کرفس با فعال کردن مسیرهای عصبی متعددی سبب کاهش

منابع:

1. Zargari A. [Medicinal plants. Tehran: Tehran Univ Pub; 1996. p: 243.]Persian
2. Ghahrman A. [Iranian cryophytes. Tehran: Tehran Univ Pub; 2003. p: 671.]Persian
3. Satiyavati GV, Raina MK. Medicinal plants of India. NewDelhi: Indian Council of Medical Research. 1976. p: 107-10.
4. Bown D. Encyclopedia of herbs and their uses, book club associates. London: Dorling Kindersley; 1995. p: 256.
5. Launert E. Edible and medicinal plants of Britain and northern Europe. London: Hamlyn Pub. 1981; 37.
6. Chevallier A. The encyclopedia of medicinal plants. London: Dorling Kindersley; 2000; p: 148.
7. Sultana S, Ahmed S, Jahangir T, Sharma S. Inhibitory effect of celery seeds extract on chemically induced hepatocarcinogenesis: modulation of cell proliferation, metabolism and altered hepatic foci development. Cancer Lett. 2005 Apr; 221(1): 11-20.
8. Momin RA, Nair MG. Mosquitocidal, nematicidal and antifungal compounds from *Apium graveolens* L. seeds. J Agric Food Chem. 2001 Jan; 49(1): 142-5.
9. Momin R, Nair M. Antioxidant, cyclooxygenase and topoisomerase inhibitory compounds from *Apium graveolens* Linn. Seeds. Phytomedicine. 2002 May; 9(4): 312-8.
10. Zidorn C, Johrer K, Ganzera M, Schubert B, Sigmund EM, Mader J, et al. Polyacetylenes from the apiaceae vegetables carrot, celery, fennel, parsley, and parsnip and their cytotoxic activities. J Agric Food chem. 2005 Apr; 53(7): 2518-23.
11. Newall CA, Anderson LA, Philipson JD. Herbal medicines: a guide for health care professionals. London: Pharmaceutical Press; 1996. p: 25.
12. Perry LM, Lily M, Metzger J. Medicinal plants of east and sought-east Asia. Pub of Cambridge. London: Mit Press; 1980. p: 413-16.
13. Lin L, Lu S, Harnly J. Detection and quantification of glycosylated flavonoid malonates in celery, Chinese celery, and celery seed by LC-DAD-ESI/MS. J Agric Food Chem. 2007 Feb; 55(4): 1321-6.
14. Atta AH, Alkofahi A. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. J Ethnopharmacol. 1998 Mar; 60(2): 117-24.

15. Mencherini T, Cau A, Bianco G. An extract of *Apium graveolens* var. dulce leaves: structure of the major constituent, apiin and its anti-inflammatory properties. *J Pharm Pharmacol*. 2007 Jun; 59(6): 891-7.
16. Duraipandiyan V, Ayyanar M, Ignacimuthu S. Antimicrobial activity of some ethno medicinal plants used by Player tribe from Tamil Nadu. India: *BMC Complement Altern Med*. 2006 Oct; 17(6): 35.
17. Hosseinzadeh H, Younesi MH. Antinociceptive and antiinflammatory effects of *Crocus sativus* L. stigma and petal extracts in mice. *BMC Pharmacology*. 2002; 2(7): 1-8.
18. Gopalakrishnan A, Xu C, Nair S, Chen C, Hebbar V, Kong A. Modulation of activator protein-1(AP-1) and MAPK pathway by flavonoids in human prostate cancer PC3 cells. *Arch Pharm Res*. 2006 Aug; 29(8): 633-44.
19. Zhang B, Bei Li J, Zhang D, Ding Y, Du GH. Analgesic and anti-inflammatory activities of a fraction rich in gualtherin isolated from *gautheria yunnanensis* (Franch) Rehder. *Biol Pharm. Bull*. 2007 Mar; 30(3): 465-9.
20. Kotb R. Medicinal plants in Lybia. Beirut Lebanon: Arab Encyclopedia House. 1985.
21. Duke JA. Handbook of biologically active phytochemicals and their activities. Boca Raton: CRC Press Inc; 1992. p: 78.
22. Balasubramanian S, Zhu L, Eckert R. Apigenine inhibition of involucrin gene expression is associated with a specific reduction in phosphorylation of protein kinas CδTyr 311. *J Biol Chem*. 2006 Nov; 281(47): 36162-72.
23. Ziyen L, Yongmei Z, Nan Z, Ning T, Baolin L. Evaluation of the anti-inflammatory activity of luteolin in experimental animal models. *Planta Med*. 2007 Mar; 73(3): 221-6.
24. Yoon M, Lee J, Choi B, Jeong Y, Lee C, et al. Apigenine inhibits immunostimulatory function of dendritic cells: implication of immunotherapeutic adjuvant. *Mol Pharmacol*. 2006 Sep; 70(3): 1033-44.
25. Kim H, Mani I, Iversen L, Ziboh V, Effects of naturally-occurring flavonoids and biflavonoids on epidermal cyclooxygenase and lipoxygenase from guinea-pigs. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1998 Jan; 58(1): 17-24.
26. Vargo M, Voss O, Poustka F, Cardounel A. Apigenine-induced-apoptosis is mediated by the activation of PKC delta and caspases in leukemia cells. *Biochem Pharmacol*. 2006 Sep; 72(6): 681-92.
27. Yano S, Tachibana H, Yamada K. Flavones suppress the expression of the high affinity IgE receptor FcεpsilonRI in human basophilic ku812 cells. *J Agric Food Chem*. 2005 Mar; 53(5): 1812-7.
28. Tsai P, Chen Y, Hsueh C, Hsieh H. *Streptococcus pyogenes* induces epithelial inflammatory responses through NF-kappaB/MAPK signaling pathways. *Microbes Infect*. 2006 May; 8(6): 1440-9.
29. Van Dross R, Xue Y, Knudson A, Pelling J. The chemo preventive bioflavonoid apigenin modulates signal transduction pathways in keratinocyte and colon carcinoma cell lines. *J Nutr*. 2003 Nov; 133(11Suppl1): 3800s-4s.
30. Kumazawa Y, Kawauchi K, Takimoto H. Immunomodulating effects of flavonoids on acute and chronic inflammatory responses caused by tumor necrosis factor alpha. *Curr Pharm Des*. 2006; 12(32): 4271-9.
31. Vane JR. Inhibition of prostoglandine synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol*. 1971 Jun; 231(25): 232-5.