

PROPIEDADES GASTROPROTECTORAS DE PLANTAS MEDICINALES. ESTUDIOS FITOQUÍMICOS Y FARMACOLÓGICOS. GASTROPROTECTIVE PROPERTIES OF MEDICINAL PLANTS. PHYTOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL STUDIES.

ALEJANDRO BUCCIARELLI, MARÍA DE LAS MERCEDES MANCINI, MARIO SKLIAR.
Cátedra de Farmacognosia. Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia,
Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca. Argentina.

Resumen: El tratamiento de las patologías gastrointestinales a partir de especies vegetales, además de poder lograr una medicación eficaz, tiene por finalidad promover la conservación y el manejo racional de los recursos, el desarrollo socio-económico y el mejoramiento de la calidad de vida de la población. La úlcera gástrica es un proceso patológico con elevada incidencia que conlleva importantes repercusiones sociales y económicas. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la actividad gastroprotectora de *Solidago chilensis*, *Aloysia gratissima*, *Parthenium hysterophorus* (especies nativas) y *Artemisia annua*, *Maytenus ilicifolia*, *Calendula officinalis* (especies adventicias). Se administraron extractos acuosos de estas especies, en forma oral, a ratones *Mus musculus* machos, utilizando etanol absoluto como agente injuriente. Los resultados se expresaron en términos de Índice de Úlcera (IU), el cual se estableció de acuerdo a una escala arbitraria. Se hallaron diferencias significativas entre los grupos tratados y controles ($p < 0,05$). En todos los casos, las plantas protegieron a la mucosa gástrica frente al daño inducido por etanol. Los estudios fitoquímicos preliminares revelaron la presencia de polifenoles y flavonoides. Es sabido que los flavonoides, entre otros compuestos, están involucrados en la gastroprotección. Debido a que los ex-

tractos acuosos contienen dichos componentes, parte de la actividad antiulcerosa podría deberse a su presencia. El mecanismo involucrado en este efecto es desconocido. Sin embargo, en una primera etapa, los extractos deberán ser fraccionados para su posterior estudio. Se requieren métodos específicos para elucidar el mecanismo de acción y evaluar adecuadamente la actividad gastroprotectora de estas plantas.

Palabras claves: gastroprotección, úlcera péptica, plantas medicinales, compuestos activos.

Abstract: The use of vegetal species for the treatment of gastrointestinal pathologies promotes preservation and rational management of resources, socio-economic development and improvement of the quality of life of the population, in addition to achieving an efficient medication. The gastric ulcer is a high incidence pathological process with important social and economic implications. The aim of this work was to evaluate the gastroprotective activity of *Solidago chilensis*, *Aloysia gratissima*, *Parthenium hysterophorus* (native species) and *Artemisia annua*, *Maytenus ilicifolia*, *Calendula officinalis* (adventitious species) for possible anti-ulcer effects. Aqueous extracts of these species were orally administered to male *Mus musculus* mice, using absolute ethanol as a necrotizing agent. The results were expressed in terms of an Ulcer Index (UI), which was established according to an arbitrary scale. Significant differences were found between treated and control groups ($p < 0.05$). In all cases, the plants protected the gastric mucosa from the injury induced by ethanol. Preliminary phytoche-

Correspondencia: Dr. Mario I. Skliar. Cátedra de Farmacognosia. Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur. San Juan 670. (8000) Bahía Blanca, Argentina. E-mail: mskliar@uns.edu.ar

Recibido: 12 de marzo de 2007

Aceptado: 26 de marzo de 2007

mical assays revealed the presence of flavonoids and polyphenols. It is known that flavonoids, among other compounds, are involved in gastroprotection. As aqueous extracts contain these constituents, part of the anti-ulcer activity could be due to their presence. The mechanism underlying this action is unknown. However, in a first stage, the extracts should be fractionated for further study. Specific methods are required to elucidate the mode of action and to properly evaluate the gastroprotective activity of these plants.

Key words: gastroprotection, peptic ulcer, medicinal plants, active compounds.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las patologías gastrointestinales a partir de especies vegetales, además de poder lograr una medicación eficaz, tiene por finalidad promover la conservación y el manejo racional de los recursos, el desarrollo socio-económico y el mejoramiento de la calidad de vida de la población.

La úlcera péptica es un proceso patológico que se caracteriza por su elevada incidencia, estimándose que afecta a un 6 - 15 % de la población en algún período de la vida, lo que la convierte en un proceso digestivo con importantes repercusiones sociales y económicas.

Son numerosas las estrategias farmacológicas y no farmacológicas usadas para abordar el tratamiento y prevención de esta patología, incluyéndose una serie de medicamentos tradicionalmente empleados (inhibidores de la motilidad intestinal, antibacterianos, antiácidos, anticolinérgicos, antagonistas de los receptores H₂ de histamina, inhibidores de la bomba de protones) y, más recientemente, antibióticos de nueva generación (1). Sin embargo, estos agentes aún no han resuelto definitivamente el problema y encarecen los tratamientos en forma significativa.

Además, se estima que cerca del 50 % de la población mundial está infectada por *Helicobacter pylori*, lo que convierte a esta bacteria en uno de los principales agentes patógenos de la especie humana, siendo en consecuencia un importante problema de salud pública.

El *Helicobacter pylori* está asociado a enfermedades como úlcera péptica, adenocarcinoma y linfoma gástrico, además de ser considerado un agente carcinogénico. Su principal característica bioquímica es una abundante producción de enzima ureasa, que le permite colonizar el epitelio gastrointestinal (2). El elevado y creciente índice de resistencia de esta bacteria a los antimicrobianos utilizados en el tratamiento tradicional, es considerado como la princi-

pal dificultad para llevar a cabo una terapia con éxito en la erradicación de la misma. Este hecho ha impulsado el desarrollo de estrategias alternativas de tratamiento a través del análisis de sustancias con efecto inhibitorio de su crecimiento, entre las cuales los extractos vegetales están posicionándose para cumplir este papel (3).

Estos factores, unidos a la escasez de medios y a la dificultad de acceso a la medicina tradicional, promueven el uso de plantas como agentes fitoterapéuticos. En los últimos años se han publicado numerosos trabajos que ponen de manifiesto la gran efectividad de algunas especies en el tratamiento de esta patología: *Chamomilla recutita* (4) *Bidens aurea* (5), *Dittrichia viscosa* (6), *Euphorbia hirta* (7), *Artemisia douglasiana* (8), *Peperomia galioides* (9), *Sophora subprostata* (10), *Croton mentodorum* (11) y *Catha edulis* (12), entre muchas otras.

La medicina folclórica ha utilizado extractos de plantas desde tiempos remotos para el tratamiento de dolencias estomacales, tales como *Centaurea solstitialis*, *Cistus laurifolius*, *Spartium junceum* y *Cistus salviifolius*, que han sido estudiadas en Turquía, demostrando poseer significativa actividad antiulcerogénica (13). Además, se han informado otras plantas que poseen compuestos con reconocidas capacidades citoprotectoras, como ser flavonoides y/o lactonas sesquiterpénicas, entre ellas *Bidens pilosa* (14), *Centaurea rothmalerana* (15), *Centaurea behen* (16), *Centaurea repens* (17) y *Centaurea ornata* (18). El término «citoprotección» fue establecido por Robert (1975).

En nuestro país, se desconoce el uso medicinal de la mayoría de estas plantas y se han realizado estudios que determinaron que la *Centaurea solstitialis* previene la formación de úlceras gástricas producidas por estrés en ratones (20).

El grupo α -metileno- γ -lactona presente en las lactonas sesquiterpénicas, sería un requerimiento estructural determinante para que se exprese la actividad citoprotectora gástrica (21,22). Algunos compuestos que poseen esta propiedad, como la dehidroleucodina, ejercen su acción citoprotectora mediada por grupos sulfhidrilos y prostaglandinas (23).

Los efectos de los distintos extractos o compuestos pueden tener una acción sistémica o local, por lo cual es necesario determinar cual es el verdadero efecto protector (24).

Existen ciertos compuestos que actúan como inhibidores de la motilidad gastrointestinal, la cual está íntimamente relacionada con la capacidad de que los extractos permanezcan mayor o menor tiempo en contacto con las paredes del estómago, ejerciendo su efecto citoprotector. La determinación del tiempo de vaciado gástrico y el órgano aislado son

dos de los métodos que se utilizan para determinar la motilidad (25).

El uso de antiinflamatorios no esteroides (conocidos con la sigla AINEs) produce inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, las cuales poseen un efecto protector sobre la mucosa gástrica. Posteriormente se determinó que las prostaglandinas lograban evitar la producción de úlceras provocadas por la acción de algunos agentes injuriantes como etanol, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, cloruro de sodio hipertónico e injuria térmica (agua a 70°C), sin inhibir la secreción gástrica (26). Estudios previos realizados presentan evidencias sobre el efecto citoprotector del flavonoide canferol al inhibir la síntesis de prostaglandinas endógenas con indometacina, un agente bloqueante de la ciclooxigenasa I (27).

Varios agentes endógenos, tales como sulfhidrilos (SH), limitan la producción de radicales libres derivados de oxígeno y podrían estar relacionados con la protección celular (28). Compuestos conteniendo SH, al igual que prostaglandinas, son agentes gastroprotectores y pueden mantener un alto flujo sanguíneo que permite una recuperación rápida, dependiente de energía, a partir del daño en la superficie epitelial (29). También varias enzimas antioxidantes tales como glutatión peroxidasa, involucrada en la eliminación de peróxido de hidrógeno y de hidroperóxidos lipídicos, juegan un importante papel en la protección celular.

Se ha informado que algunos flavonoides naturales aumentan el contenido mucosal de prostaglandinas y el moco en la mucosa gástrica, exhibiendo de esta manera propiedades citoprotectoras. Muchos de ellos previenen la formación de lesiones en la mucosa gástrica producidas por varios métodos y la protegen contra diferentes agentes necróticos (30-34).

Actualmente, los tratamientos para combatir las úlceras, producen efectos secundarios y provocan acciones contrarias a las deseadas. Debido a esto se ha incrementado la búsqueda y evaluación de nuevos agentes en patologías gastrointestinales, fundamentalmente provenientes de plantas.

En este trabajo, luego de una exhaustiva revisión bibliográfica y con el objeto de determinar la presencia de actividad gastroprotectora, se estudiaron diversas plantas que se desarrollan en el partido de Bahía Blanca y alrededores.

MATERIALES Y METODOS

Material vegetal

Las plantas estudiadas fueron recolectadas en la zona de Bahía Blanca y un ejemplar de cada una, previamente

identificado por el Dr. Carlos B. Villamil, fue depositado en el Herbario del Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia (BBy), UNS. Se utilizaron las siguientes especies y órganos vegetales: *Aloysia gratissima* (Bucciarelli 7, BByF), hojas; *Artemisia annua* (Bucciarelli 8, BByF), partes aéreas; *Calendula officinalis* (Bucciarelli 9, BByF), capítulos; *Maytenus ilicifolia* (Bucciarelli 10, BByF), hojas; *Parthenium hysterophorus* (Bucciarelli 11, BByF), capítulos; *Solidago chilensis* (Bucciarelli 3, BByF), capítulos.

Animales

Se utilizaron ratones *Mus musculus* machos con un peso comprendido entre 30 y 35 g, provistos por el Bioterio del Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia de la Universidad Nacional del Sur y mantenidos bajo las mismas condiciones ambientales (temperatura de 24 ± 2 °C, ciclos luz/oscuridad de 12 horas, humedad 60 – 70 %), a los que se les suministró agua y alimento *ad libitum*. Los animales fueron privados de alimento 24 horas previas al ensayo.

Preparación de extractos, administración y dosis

Se partió de 10 g de material vegetal secado a temperatura ambiente y a la sombra, al que se le agregaron 200 ml de agua mantenida en ebullición durante 20 min (2X). El extracto crudo obtenido se filtró y se llevó a sequedad en evaporador rotatorio, a presión reducida (50 °C a 120 r.p.m.), hasta consistencia butirosa y se determinó el porcentaje de rendimiento: *Solidago chilensis* 49 %, *Aloysia gratissima* 20 %, *Parthenium hysterophorus* 30 %, *Artemisia annua* 47 %, *Maytenus ilicifolia* 35 % y *Calendula officinalis* 22 %. Cada extracto seco se resuspendió en 5 ml de excipiente (partes iguales de Tween 80 al 0,05 % y Carboximetilcelulosa al 0,5%).

En todos los casos se realizaron reacciones de caracterización para polifenoles (35) y flavonoides (36).

Inducción de úlceras gástricas

Se utilizaron 10 animales por cada especie vegetal ensayada y se dividieron en 2 grupos de 5 animales cada uno, denominados grupo control y tratado. Luego de 24 h de ayuno, a los grupos control y tratado se les administró *per os*, mediante sonda gástrica, el excipiente (1 ml/100g de peso) y el extracto resuspendido (1 ml/100g de peso), respectivamente. Luego de 45 min cada animal recibió etanol absoluto en una proporción de 1ml/100g de peso, con el objeto de inducir la formación de úlceras gástricas. Transcurridos otros 45 min los animales fueron sacrificados por sobredosis de anestesia (éter etílico), los estómagos fueron removidos e insuflados con solución salina y finalmente fijados en formol al 10% durante una hora. Se abrieron a lo largo de la

curvatura mayor y se realizaron observaciones bajo lupa para evaluar las lesiones gástricas.

El grado de injuria de cada estómago fue evaluado teniendo en cuenta la gravedad de cada lesión observada, la cual fue establecida utilizando una escala en la que se asigna un puntaje de acuerdo a su longitud: 0: sin lesiones, 1: una úlcera hemorrágica de longitud menor a 2 mm y fina, 2: una úlcera hemorrágica de longitud mayor a 2 mm y fina, 3: más de una úlcera grado 2, 4: una úlcera de longitud mayor a 2 mm y un ancho mayor de 1 mm, 5: dos o tres úlceras de grado 4, 6: cuatro o cinco úlceras de grado 4, 7: más de 6 úlceras de grado 4, 8: completa lesión de la mucosa. Se calculó el puntaje promedio para cada grupo de animales mediante la sumatoria de los puntajes asignados a las lesiones y se lo expresó como índice de úlcera (IU), determinándose el porcentaje de inhibición de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$[(IU_{\text{grupo control}} - IU_{\text{grupo tratado}}) / IU_{\text{grupo control}}] \times 100$$

Análisis estadístico

Se utilizó el Método de Box-Cox, que indicó la transformación de los datos originales en sus raíces cuadradas. Con los datos transformados se aplicaron las Pruebas «t» utilizando el Cuadrado Medio de Error general.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se observan los resultados del estudio de las 6 especies ensayadas. La protección total provocada por *Solidago chilensis*, *Calendula officinalis*, *Aloysia gratissima* y *Maytenus ilicifolia* se observó en dos de los cinco estómagos examinados, siendo los porcentajes de inhibición de 90,6; 84,5; 71,6 y 56,3 respectivamente. *Artemisia annua*, con una tasa de prevención de úlcera de 1/5, mostró un porcentaje de inhibición de 87,6. No se obtuvo una protección total al administrar extractos de *Parthenium hysterophorus*, observándose una inhibición de 91,5 %. En todos los casos la reducción del daño gástrico de los ratones tratados fue estadísticamente significativa con respecto a sus controles.

Las reacciones de caracterización para polifenoles dieron positivas en todas las plantas. En *Calendula officinalis*, *Maytenus ilicifolia*, *Parthenium hysterophorus* y *Solidago chilensis* se detectó la presencia de flavonoides.

En los estómagos de los animales tratados con etanol se observaron lesiones necróticas en la porción glandular dispuestas generalmente a lo largo de los llamados pliegues o arrugas gástricas. En la Figura 1 se observan los estómagos control (A) y tratado (B) con extracto de una de las plantas

estudiadas (*Solidago chilensis*). En el estómago del ratón tratado la gastroprotección fue total. En la Figura 1A las flechas señalan las úlceras provocadas por el agente injuriente. En la Figura 1B se observa una superficie mucosa totalmente libre de lesiones ulcerosas.

DISCUSIÓN

En base a los parámetros evaluados, *Solidago chilensis*, *Aloysia gratissima*, *Parthenium hysterophorus*, *Artemisia annua*, *Maytenus ilicifolia* y *Calendula officinalis* presentaron un apreciable grado de gastroprotección contra el daño gástrico inducido por etanol en ratones. Si bien algunos extractos alcanzaron una inhibición cercana al 100 %, también resultan de interés aquellas plantas que mostraron porcentajes menores, ya que, estudios previos, consideran aceptables porcentajes de inhibición cercanos al 50 % y estos valores dependen del tenor de principios activos presentes en cada especie (37). Además, la reducción de las lesiones ulcerosas resultó estadísticamente significativa en todos los casos.

Los reacciones de caracterización realizadas sobre los extractos sugieren la presencia de flavonoides en algunas de las plantas estudiadas. Estos compuestos poseen amplios efectos biológicos, entre ellos se puede mencionar la actividad antiulcerogénica (38). Numerosos mecanismos han sido propuestos para explicar el efecto gastroprotector de los flavonoides como por ejemplo aumento del contenido mucosal de prostaglandinas, disminución de la secreción de histamina, eliminación de radicales libres, incremento de la perfusión vascular y reducción de la adherencia leucocitaria (39). Algunos de ellos reducen la motilidad gastrointestinal prolongando el tiempo de contacto de los extractos con las paredes del estómago y aumentando el efecto gastroprotector. De esta manera, previenen lesiones en la mucosa gástrica inducidas por diferentes métodos y la protegen contra distintos agentes necróticos.

En los estómagos de los ratones control, se observaron severas lesiones características de las úlceras producidas por el contacto directo con un agente necrotizante como el etanol. Varios estudios experimentales han demostrado que los radicales libres generadores de oxígeno y la peroxidación lipídica juegan un importante papel en la patogénesis de las lesiones gástricas agudas inducidas por etanol (40,41). Este agente produce una rápida y fuerte vasoconstricción que es acompañada por una rápida y vigorosa dilatación arteriolar. Los oxirradicales generados durante los episodios mencionados de isquemia-reperusión provocan severos cambios a nivel celular conduciendo a la muerte de la célula porque,

| Especie | T. P. U. ^a | I. U. ^b control | I. U. ^c tratado | Inhibición (%) | Reacciones de caracterización ^d | |
|---------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|---|-------------|
| | | | | | Polifenoles | Flavonoides |
| <i>Aloysia gratissima</i> | 2/5 | 14,8 | 4,2* | 71,6 | +++ | – |
| <i>Artemisia annua</i> | 1/5 | 34,0 | 4,2* | 87,6 | +++ | – |
| <i>Calendula officinalis</i> | 2/5 | 16,8 | 2,6* | 84,5 | ++ | +++ |
| <i>Maytenus ilicifolia</i> | 2/5 | 20,6 | 9,0* | 56,3 | ++ | + |
| <i>Parthenium hysterophorus</i> | 0/5 | 37,8 | 3,2* | 91,5 | +++ | + |
| <i>Solidago chilensis</i> | 2/5 | 18,6 | 1,75* | 90,6 | +++ | +++ |

Tabla 1. Efecto gastroprotector de los extractos acuosos de las 6 especies vegetales sobre úlceras inducidas por etanol en ratones.

^a Tasa de prevención de úlcera: número de animales en los cuales el extracto inhibió totalmente la formación de úlceras con respecto al total.

^{b, c} Índice de úlcera control y tratado respectivamente.

^d Reacciones de caracterización de polifenoles y flavonoides realizadas por los métodos de Geissman y Shinoda respectivamente.

*Método de Box-Cox, $p < 0,05$, $n = 5$; comparación de los grupos controles con los grupos tratados.

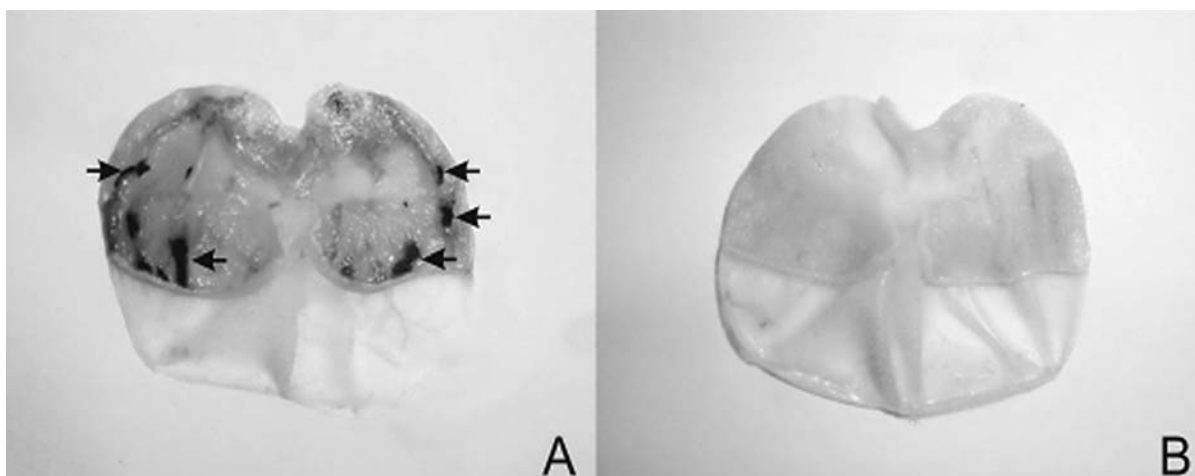


Figura 1. A) Estómago de ratón control; B) Estómago de ratón tratado con extracto de *Solidago chilensis*.

→ : Indican las úlceras producidas por el etanol.

debido a su extrema reactividad, atacan constituyentes celulares esenciales, como ser ácidos nucleicos, proteínas o lípidos y también inducen peroxidación de los lípidos de membrana formando compuestos tóxicos, tales como epóxidos, aldehídos y nuevos radicales libres (42). La peroxidación lipídica produce y libera sustancias que suministran y activan leucocitos polimorfonucleares (43).

Los resultados sugieren que los componentes presentes en los extractos podrían ser principios activos responsables, al menos en parte, de la actividad antiulcerosa exhibida por los extractos estudiados, aunque no puede descartarse la

acción de otros compuestos presentes en los vegetales.

Debido a la escasa información que se posee en cuanto a los componentes de la mayoría de estas plantas, son necesarios futuros estudios que conduzcan a elucidar los compuestos involucrados en la actividad gastroprotectora y que permitan aclarar aspectos vinculados a la gastroprotección aún no elucidados.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado con el apoyo de la Secretaría General de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional del Sur (PGI-24/B129). Alejandro Bucciarelli es becario de la Universidad Nacional del Sur.

BIBLIOGRAFÍA

- Sáinz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert JP. *Helicobacter pylori* infection. Rev Esp Enfer Dig. 1999; 91: 777-84.
- Peterson WL, Graham DY. *Helicobacter pylori*. En: Gastrointestinal and liver disease. 6ta. ed. Editorial W.B. Saunders Co., Filadelfia, 1998, pp. 604-619.
- Ohsugi M, Basnet P, Kadota S, et al. Traditional Medicines 1997; 14: 186-91.
- Rombi M. 100 Plantas Medicinales. Composition, mode d'action et intérêt thérapeutique. Editorial Romart, Nice, 1990.
- Martín MJ, La Casa C, Motilva V, López A, Alarcón de la Lastra C. Healing process induced by a flavonic fraction of *Bidens aurea* on chronic gastric lesion in rat. Role of angiogenesis and neutrophil inhibition. Z Naturforsch 1996; 51: 570-7.
- Martín MJ, Alarcón de la Lastra C, Marhuenda E, Delgado F, Torreblanca J. Anti-ulcerogenicity of the flavonoid fraction from *Dittrichia viscosa* (L.) W. Greuter in rat. Phytother Res 1988; 2: 183-7.
- Gálvez J, Crespo ME, Jiménez J, Suárez A, Zaezuelo A. Antidiarrhoeic activity of quercitrin in mice and rats. J Pharm Pharmacol 1993; 45: 157-9.
- Piezzi R, Guzmán JA, Guardia T, Pestchanker MJ, Guerreiro E, Giordano OS. Dehydroleucodine prevents ethanol-induced necrosis in the mice duodenal mucosa. A histological study. Micr Electr Biol Cel 1995; 19: 27-33.
- Villegas LF, Fernández ID, Maldonado H, et al. Evaluation of the wound-healing activity of selected traditional medicinal plants from Perú. J Ethnopharmacol 1997; 55: 193-200.
- Komatsu M, Tomomori K, Hatayama K, Mikuriya N. Chem Pharm Bul 1970; 18: 602-7.
- Alarcón C, Martín MJ, Motilva V, et al. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1996; 18 (Suppl. B): 87.
- Ageel AM, Parmar NS, Al-Meshal IA, Tariq M. FIP, Abstract 1984; 43.
- Yesilada E, Sezik E, Fujita T, Tanaka S, Tabata M. Screening of some Turkish medicinal plants for their antiulcerogenic activities. Phytoter Res 1993; 7: 263-5.
- Alvarez A, Pomar F, Sevilla MA, Montero MJ. Gastric antisecretory and antiulcer activities of an ethanolic extract of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Schult. Bip. J Ethnopharmacol 1999; 67: 333-40.
- Santos SMBP, Brito Palma FMS, Grande M. Constituents of *Centaurea rothmalerana*. Fitoterapia 1995; 66: 285.
- Rustaiyan A, Niknejad A, Zdero C, Bohlmann F. A guaiano-
lide from *Centaurea behen*. Phytochemistry 1981; 20: 2427-9.
- Jakupovic J, Jia Y, Pathak VP, Bohlmann F, King RM. Bisabolone derivatives and sesquiterpene lactones from *Centaurea* species. Planta Med 1986; 5: 399-401.
- Navarro RS, Caballero MC, Morán JR, Medarde M, Grande M, Anaya J. Guaianolides and eudesmanolides from *Centaurea ornata*. J Nat Prod 1990; 53: 573-8.
- Robert A. Antisecretory, antiulcer, cytoprotective and diarrheogenic properties of prostaglandins. En: Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research. Editorial Ravens Press, New York, 1975, pp. 507-520.
- Toso RE, Skliar MI. Efecto citoprotector de extractos de *Centaurea solstitialis* sobre lesiones gástricas inducidas por estrés en ratas. Ciencia Veterinaria 1999; 1: 9-14.
- Giordano OS, Guerreiro E, Pestchanker MJ, Guzmán J, Pastor D, Guardia T. The gastric cytoprotective effect of several sesquiterpene lactones. J Nat Prod 1990; 53: 803-9.
- Enriz RD, Rodríguez AM, Jáuregui EA. Estudio de la relación estructura-actividad citoprotectora gástrica de lactonas sesquiterpénicas y compuestos estructuralmente relacionados. Acta Farm Bon 1998; 17: 41-52.
- Giordano OS, Guerreiro E, Guzmán JA, Penissi AB, Piezzi RS. Citoprotectores gastrointestinales obtenidos a partir de especies vegetales. Pren Méd Arg 1997; 84: 890-9.
- Zhu M, Lew TH, Luk CT. Gastric protective effect of *Lentinus edodes* against ethanol-induced ulceration. Fitoterapia 1997; 68: 537-42.
- Cejalvo Lapeña D, Cortijo Gimeno J, Gimeno Forner L, Bolant Hernández B, Calvo Bermúdez MA, Lloris Carsi JM. Research in Surgery 1989; 3: 10-7.
- Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats: prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. Gastroenterology 1979; 77: 433-43.
- Goel RK, Maiti RN, Tavares IA. Rol of endogenous eicosanoids in the antiulcer effect of kaempferol. Fitoterapia 1996; 67: 548-52.
- Konturek PK, Brzozowski T, Konturek SJ, Dembinski A. Role of epidermal growth factor, prostaglandin, and sulfhydryls in stress-induced gastric lesions. Gastroenterology 1990; 99: 1607-15.
- Szabo S, Pihan G, Dupuy D. The biochemical pharmacology of sulphydryl compounds in gastric mucosal injury and protection. En: New Pharmacology of Ulcer Disease. S. Szabo, G. Mózsik editores, Editorial Elsevier, New York, 1987, pp. 424-46.
- Alarcón de la Lastra C, López A, Motilva V. Gastroprotection and prostaglandin E2 generation in rats by flavonoids of *Dittrichia viscosa*. Planta Med 1993; 59: 497-501.
- Alarcón de la Lastra C, Martín MJ, Motilva V. Antiulcer and gastroprotective effect of quercetin. A gross and histologic study. Pharmacology 1994; 48: 56-63.
- Izzo AA, Di Carlo G, Mascolo N, Capasso F, Autore G. Antiulcer effect of flavonoids. Role of endogenous PAF. Phytoter Res 1994; 8: 179-81.
- Martín MJ, Marhuenda E, Pérez-Guerrero C, Franco JM.

- Antiulcer effect of naringin on gastric lesions induced by ethanol in rat. *Pharmacology* 1994; 49: 144-50.
34. Motilva V, Alarcón de la Lastra C, Martín MJ. Ulcer-protecting effects of naringenin on gastric lesions induced by ethanol in rats: role of endogenous prostaglandins. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46: 91-4
 35. Geissman TA. The chemistry of flavonoids compounds. Editorial Pergamon Press, Oxford, 1962, pp. 72-76.
 36. Shinoda J. Color reactions of flavone and flavonol derivatives and the like. *J Pharm Soc Jpn* 1928; 48: 214-20.
 37. Karimi G, Hosseinzadeh H, Eftehad N. Evaluation of the gastric antiulcerogenic effects of *Portulaca oleracea* L. extracts in mice. *Phytother Res* 2004; 18: 484-7.
 38. Di Carlo G, Mascolo N, Izzo AA, Capasso F. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sci* 1999; 64: 337-53.
 39. Borrelli F, Izzo AA. The plant kingdom as a source of antiulcer remedies. *Phytother Res* 2000; 14: 581-91.
 40. Kvietyts PR, Twohing B, Danzell J, Specian RD. Ethanol-induced injury to the rat gastric mucosa. Role of neutrophil and xantine oxidase-derived radicals. *Gastroenterology* 1990; 98: 909-20.
 41. Salim AS. Removing oxygen-derived free radicals stimulates healing of ethanol-induced erosive gastritis in the rat. *Digestion* 1990; 47: 24-8.
 42. Glavin GB, Szabo S. Experimental gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies. *FASEB J* 1992; 6: 825-30.
 43. Zimmerman BJ, Granger DN. Oxygen free radicals and the gastrointestinal tract: role in ischemia-reperfusion injury. *Hepatol Gastroenterol* 1994; 4: 337-42.