

# Research Progress in the Pharmacological Activities of Geraniin

Yu Gong, Cunlong Yin, Kaixi Mu, Zhiqiang Shen

Kunming Medical University, Kunming Yunnan  
Email: [gygongyuannie@163.com](mailto:gygongyuannie@163.com)

Received: Dec. 22<sup>nd</sup>, 2019; accepted: Jan. 6<sup>th</sup>, 2020; published: Jan. 13<sup>th</sup>, 2020

---

## Abstract

Geraniin is mainly found in the medicinal plants such as *Phyllanthus urinaria* L., *Geranium wilfordii* and *Maxim*. The article summarizes the research progress of Geraniin in domestic and oversea, including antiviral, anti-inflammation, analgesia and anti-cancer, anti-oxidation, anti-osteoporosis, wound-healing and diuretic effect, in order to provide the basis for its further development and application.

## Keywords

Geraniin, Pharmacological Activities, Mechanism

---

## 老鹳草素药理活性研究进展

龚玉, 尹存龙, 母凯茜, 沈志强

昆明医科大学, 云南 昆明  
Email: [gygongyuannie@163.com](mailto:gygongyuannie@163.com)

收稿日期: 2019年12月22日; 录用日期: 2020年1月6日; 发布日期: 2020年1月13日

---

## 摘要

老鹳草素主要存在于叶下珠、老鹳草和睡莲花等药用植物中, 本文综述了近年来国内外对老鹳草素药理活性的研究进展, 包括抗病毒、抗炎、镇痛、抗癌、抗氧化、抗骨质疏松、促进伤口愈合和利尿作用, 希望能为其进一步的开发和利用提供依据。

## 关键词

老鹳草素, 药理活性, 机制

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

老鹳草素最早是在 1977 年从老鹳草中分离而出[1]。其不仅存在于老鹳草中, 还存在于很多药用植物中, 包括睡莲花、叶下珠等植物中, 老鹳草素是一种黄色结晶, 其化学分子式为  $C_{41}H_{28}O_{27}$ , 化学结构如图 1 所示, 易溶于极性大的有机溶剂中如乙醇、甲醇等[2] [3]。老鹳草素又可以被分解为多种物质: 没食子酸、六羟联苯二甲酸、鞣花酸等[4]。并且老鹳草素及其代谢物都是极性化合物, 在胃液中溶解度较小, 在肠液中溶解度较大[5]。药用植物老鹳草是一种珍贵的草本植物, 富含碳水化合物和蛋白质, 脂肪含量低, 能够提供糖、有机酸、生育酚和必需脂肪酸, 化学组成为鞣质、黄酮类、有机酸和挥发油等[6]。其分布广泛, 属于老鹳草种属的共有 55 种[7]。老鹳草素的很多药理活性都有所报告, 包括抗病毒、肝保护、抗癌等的活性[2], 本文就老鹳草素的多种药理活性进行了综述。

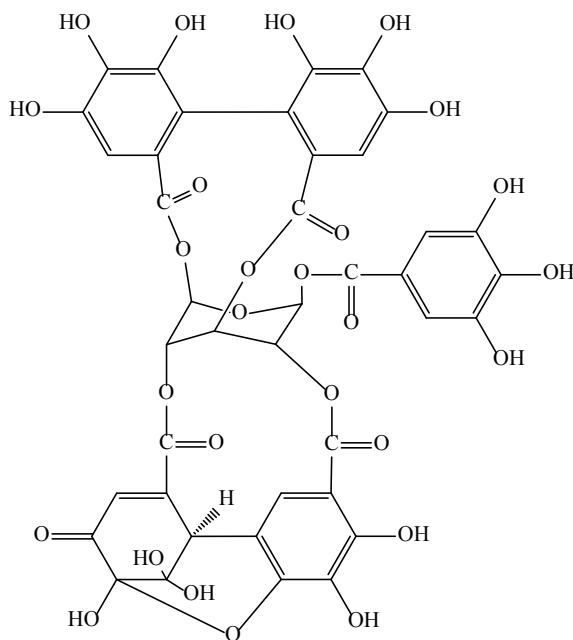


Figure 1. Chemical structure of geraniin

图 1. 老鹳草素化学结构式

## 2. 老鹳草素的现代药理活性

### 2.1. 抗骨质疏松作用

骨质疏松症是一种全身性的代谢性疾病, 最主要的临床表现为骨痛、脊椎缩短和易于骨折[8]。骨质

疏松的主要特征就是骨吸收和骨形成之间的平衡被打破,过度的骨吸收导致骨微结构改变、骨强度下降和骨折风险增加[9]。骨质疏松症可以分为原发性骨质疏松症和继发性骨质疏松症[10]。在对骨质疏松症的治疗方案中发现,可以从两方面入手,一是抑制破骨细胞的骨吸收过程[11],二是刺激成骨细胞的骨形成过程。研究发现,由破骨细胞产生的基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9),也称为 IV 型胶原酶或白明胶酶 B,能够消化 I 型、III 型、IV 型和 V 型胶原,降解骨胶原。经检测发现老鹳草素能够下调 MMP-9 的蛋白表达,抑制骨吸收过程[12]。张小超[13]等人的研究中阐述老鹳草素具有抗骨质疏松症的作用,其机制是老鹳草素能够明显抑制体外培养破骨细胞的生成、下调破骨细胞中碳酸酐酶 II 蛋白的表达。在吴鹰[14]等的实验中,结果显示,老鹳草素能够增加骨小梁面积的同时降低体外酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRAP)阳性多核破骨细胞的活性,对于破骨细胞前体合成起到抑制作用。

另一方面,关于影响骨形成的过程,骨髓间质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)可分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞和成肌细胞,因此, BMSCs 的成骨分化成为一个治疗的骨质疏松症的途径。在大多数绝经后妇女中,由于 BMSCs 的增殖潜能降低,成骨细胞的存活能力受到抑制,分化程度降低。因此,保持骨髓间充质干细胞的活性对于维持成骨细胞在骨质疏松中的数量和潜能至关重要。经典的 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路在 BMSCs 的分化过程中,起到重要作用[15]。研究发现,老鹳草素通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路,促进了 BMSCs 的增殖和成骨分化。且老鹳草素不仅能够促进假手术组的骨髓间质干细胞的成骨分化,也能促进去卵巢组的 BMSCs 的成骨分化,但是促进的程度不同,对于去卵巢组的钙沉积要明显少于假手术组[16]。何波[12]等人的研究中还发现老鹳草素可以显著降低血清中碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP),并显著增加钙在血清和骨骼中的含量( $P < 0.05$ )。

## 2.2. 抗癌作用

对于头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)远端转移已经逐渐引起人们的注意,主要是因为其致死率高达 15%~20%。且尸检结果显示远端转移的发生率是临床报告的 3 到 4 倍[17]。而在对口腔癌的研究发现,老鹳草素具有抵抗口腔癌细胞转移和入侵细胞系 SCC-9 和 SCC-14 的作用,主要是通过抑制基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)的表达来实现抗转移的作用, MMP-2 和 MMP-9 在细胞外基质的降解和促进肿瘤的侵袭和转移过程中至关重要[1]。

再进一步对结肠癌的研究中发现,老鹳草素能够影响纺锤体组装监测点(spindle assembly checkpoint, SAC)激酶的转录表达,从而影响结肠癌 HCT116 细胞的有丝分裂过程,进而诱导有丝分裂和有丝分裂后的 HCT116 细胞的凋亡,并且呈剂量依赖性的减少 HCT116 细胞的复制[18]。研究表明,对于人类结肠癌的致病细胞系 Colo250 和 Colo320,老鹳草素能够呈时间剂量依赖性的减小这两种细胞系的核分裂指数,能增加这两种细胞系的染色体稳态(chromosome instability, CIN)不平衡,并且能够增加结肠癌非致病性细胞系 NCM460 的核分裂指数和减小正常细胞的 CIN 来减小致癌转化的风险[19]。

在对卵巢癌的研究中发现,老鹳草素以浓度依赖的方式显著降低癌细胞存活率,可明显诱导卵巢癌细胞 OVCAR3 的细胞凋亡,凋亡后线粒体膜电位下降,细胞色素 c 释放增加,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶活性增强。因为过表达的 Mcl-1 会逆转老鹳草素诱导的癌细胞 OVCAR3 的凋亡过程,所以老鹳草素也能显著下调 Mcl1 和受损的 NF- $\kappa$ B p65 绑定 Mcl-1 启动子,对卵巢癌的治疗提供帮助[20]。老鹳草素还能下调肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),它可以调节细胞增殖、分化和凋亡,在肿瘤的形成过程中发挥重要作用[12]。

### 2.3. 抗流感病毒作用

通过 Brian R. Wasik [21] 的实验证明, 流感病毒对于自身储库的致病性较弱, 但流感病毒一旦感染新的宿主就会显示出较强的致病性, 导致严重的疾病爆发。而其中影响病毒转移的神经氨酸酶 (Neuraminidase NA) 是一种唾液腺酶, NA 通过去除血凝素糖蛋白的细胞外受体来影响病毒的迁移[22]。神经氨酸酶抑制剂作为主要的治疗手段在病毒产生耐药性的情况下, 已经不能对病毒进行有效控制。老鹳草及其组成成份老鹳草素在对抗流感病毒方面已经显示出较强的药理活性, 已经证实老鹳草素作为老鹳草乙醇提取物的组成成份能够影响神经氨酸酶抑制剂的活性, 作为老鹳草乙醇提取物中对 NA 抑制作用最强的组分, 老鹳草素已经证实对 NA 的抑制活性成剂量依赖性, 并且对 A、B、甚至的 H1N1 型流感都有作用。老鹳草素能够减缓病毒在 MDCK (Madin-Darby canine kidney, MDCK) 细胞中的复制。所以老鹳草乙醇提取物及其组成成份老鹳草素是對抗流感病毒的新的研究方向[23]。李继扬[24]等人的研究发现, 在体外老鹳草素有呈剂量依赖性抗乙肝病毒的作用, 其机制可能与老鹳草素结构中的酚羟基有关。

### 2.4. 抗炎机制研究进展

老鹳草素长期以来作为一种抗炎药物使用, 老鹳草素的抗炎机制可能是与脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 诱导的细胞有关[25]。在动脉粥样硬化中, M1 巨噬细胞极化使得炎症反应的发生, LPS 诱导的 THP-1 能够通过 SOCS1/NF- $\kappa$ B 通路向 M1 转变, 使得 M1 巨噬细胞极化增加, 减少 THP-1 巨噬细胞向 M1 表型的转变以及 M1 巨噬细胞极化就能很大程度上阻止炎症反应的发生。老鹳草素能够下调 M1 巨噬细胞的蛋白和 mRNA 水平减少 M1 巨噬细胞的极化, 上调 NF- $\kappa$ B 上游 SOCS1 的表达进而下调 NF- $\kappa$ B-p65, 抑制 LPS 诱导的 THP-1 向 M1 表型的转变[26]。通过李家妮[3]的实验得出的结论, 老鹳草素能够减少炎症细胞的浸润, 阻断 TLR-4/NF- $\kappa$ B 通路, 从而保护 D 氨基半乳糖损伤的小鼠肝细胞。通过水迷宫实验[27]证实, 老鹳草素能够缩短 LPS 小鼠到达平台的时间, 这表明老鹳草素能够改善 LPS 小鼠模型的空间学习和认知能力。并建议将老鹳草素作为治疗如阿尔兹海默症等神经炎症相关神经障碍疾病的治疗药物。

### 2.5. 镇痛机制研究进展

老鹳草素的除了具有抗炎作用外, 它的镇痛效果也逐渐成为人们研究的对象[28]。关于传统疼痛的治疗方法大多存在问题, 可能是由于大多数疼痛药物的使用有许多危及生命的副作用, 其中作为传统镇痛治疗的阿片类药物广泛用于中度至重度疼痛治疗。然而在一定时间内, 一定程度上使用阿片类药物会造成身体依赖性和耐受性, 依赖会导致人类产生的各种生理和心理症状可能包括烦躁、易怒、唾液分泌增加、流泪和出汗、肌肉痉挛、呕吐、腹泻等。研究已经能够表明, 老鹳草素的镇痛作用不会产生耐受性。此外, 在多次给药后, 老鹳草素并没有引起小鼠的依赖, 并且在吗啡依赖的小鼠中, 老鹳草素在减少戒断症状(如跳跃发作)方面是有效的[29]。研究表明, 老鹳草素与吗啡或双氯芬酸的联合使用, 所产生的协同作用可以减轻小鼠神经源性的疼痛和炎症疼痛[30]。

### 2.6. 抗氧化作用

多种慢性疾病, 包括动脉粥样硬化, 癌症和衰老等都与活性氧的过量产生和细胞死亡有关。Hoda Aadiya [31] 研究的主要内容是在抗氧化剂的帮助下, 细胞通过触发自身的防御机制来有效地来减少活性氧的生成。老鹳草素通过激活正调节因子 Nrf-2 和通过下调负调节因子 BACH-1 来上调 HO-1 表达。HO-1 的上调还赋予 HepG2 细胞免受叔丁基过氧化氢 (tert-butyl hydroperoxide, TBH) 诱导的细胞毒性的保护。结果表明, 老鹳草素诱导 Nrf2 介导的氧化酶 HO-1 和 NQO1 的表达, 可能通过 PI3K/AKT 和 ERK1/2 信号通路, 从而保护细胞免受 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的细胞死亡[32]。研究显示, 老鹳草素中没食子酸酰基团和六羟基二

苯甲酰基是其抗氧化的重要基团,老鹳草素通过捕捉反应中形成的自由基,自身形成游离基从而起到抗氧化的作用[24]。老鹳草素对过氧化氢自由基显示出其较强的清除能力,并具有较好的细胞保护作用,对过氧乙酸盐和过氧化氢自由基诱导的细胞凋亡有抑制作用。

## 2.7. 其他药理作用

在世界上大多数传统医学实践中,使用药用植物治疗急慢性伤口是很常见的。研究发现,与未经处理的伤口相比,经过老鹳草素处理的伤口胶原沉积、交联增加,能够加速伤口愈合[33]。老鹳草素利尿作用是由于它抑制 Na-K-2Cl 协同转运蛋白 NKCC2 协同转运体,显著降低 NKCC2 活性,对 Na-Cl 共转运体 NCC 活性无影响,来产生利尿作用[34]。据报道,老鹳草素能够抑制与阿尔兹海默症的有关的  $\beta$  分泌酶,改善阿尔茨海默氏症[35]。

## 3. 结语

迄今为止,神经氨酸酶(NA)抑制剂主要用于治疗流感。由于耐药病毒的出现,对新型神经氨酸酶抑制剂的需求越来越大。而老鹳草素能够影响神经氨酸酶抑制剂的活性,进而成为一种对抗流感的新型药物。老鹳草素的抗炎作用主要是通过影响炎症信号通路,下调炎症因子来抗炎。老鹳草素还能作为镇痛药使用,并且与传统的非甾体抗炎药和阿片类相比老鹳草素并没有严重的胃肠道反应和成瘾性,进而可以作为一种新的镇痛药使用。老鹳草素还能控制癌细胞的迁移,阻止继发性癌症的产生,同时也能降低癌细胞的存活率。对于骨质疏松的治疗,老鹳草素不仅能影响成骨细胞的骨形成过程,也能影响破骨细胞的骨吸收过程。中国传统药用植物是一个很具有前景的研究方向,对于不同产地的药用植物,疗效也会存在差别,进而需要我们潜心研究才能将药用植物的疗效最大化。

## 致 谢

从 2013 年 9 月踏入昆医的校门,7 年的时间过去了,我在昆医度过了最美好的大学生活,不论是本科还是研究生阶段,我的各位老师,同学,朋友都给予了我很多的帮助。我的导师沈志强是昆明医科大学药学院暨省重点实验室二级教授,他在科研方面对我的指导十分细心,认真的批改我的每一份作业,不仅关心我的学业,对于我未来的工作也十分上心,对于我这篇综述,他也十分认真的修改,大到写作方向整体思路,小到标点符号兴文断句,他都一一指出问题所在。感谢我上述引用的所有文献作者,就是因为你们的坚持不懈的科研精神,才推动科研医疗水平不断的提高,我辈必定坚持不懈,努力为祖国的医药卫生事业奉献自己的力量。

## 参考文献

- [1] Yeh, C.M., Hsieh, M.J., Yang, J.S., *et al.* (2019) Geraniin Inhibits Oral Cancer Cell Migration by Suppressing Matrix Metalloproteinase-2 Activation through the FAK/Src and ERK Pathways. *Environmental Toxicology*, **34**, 1085-1093. <https://doi.org/10.1002/tox.22809>
- [2] 李倩,买吾拉江·阿不都热衣木,徐芳,等.老鹳草素药理研究进展[J].中国中医药信息杂志,2016,23(8):125-128.
- [3] 李家妮,李梓萌,高雅,等.老鹳草素对 D-氨基半乳糖诱导的肝损伤小鼠的保护作用及机制[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(15):116-121.
- [4] 王志刚,李青,王斌,等.中药老鹳草的成分和药理学研究进展[J].中兽医学杂志,2008(4):44-48.
- [5] Elendran, S., Muniyandy, S., Lee, W.W., *et al.* (2019) Permeability of the Ellagitannin Geraniin and Its Metabolites in a Human Colon Adenocarcinoma Caco-2 Cell Culture Model. *Food & Function*, **10**, 602-615. <https://doi.org/10.1039/C8FO01927D>
- [6] 韩广轩,王立新,张卫东,等.中药老鹳草的研究概况[J].药学实践杂志,2001,19(1):31-48.

- [7] Graca, V.C., Barros, L., Calhella, R.C., *et al.* (2016) Chemical Characterization and Bioactive Properties of Aqueous and Organic Extracts of *Geranium robertianum* L. *Food & Function*, **7**, 3807-3014. <https://doi.org/10.1039/C6FO01075J>
- [8] 史晓林, 王和鸣, 高毅, 等. 绝经后骨质疏松症(骨瘦)中医药诊疗指南(2019 年版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019(1): 1-30.
- [9] Suen, P.K. and Qin, L. (2016) Sclerostin, an Emerging Therapeutic Target for Treating Osteoporosis and Osteoporotic Fracture: A General Review. *Journal of Orthopaedic Translation*, **4**, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2015.08.004>
- [10] 王雅蓉. 慢性疾病与骨质疏松症[J]. 饮食保健, 2019, 6(39): 270.
- [11] 张小超, 何波, 陈鹏, 等. 老鹳草素对破骨细胞体外骨吸收功能的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2012, 33(8): 1-5.
- [12] He, B., Hu, M., Li, S.D., *et al.* (2013) Effects of Geraniin on Osteoclastic Bone Resorption and Matrix Metalloproteinase-9 Expression. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **23**, 630-634. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.12.005>
- [13] 张小超, 何波, 杨建宇, 等. 老鹳草素对破骨细胞 II 型碳酸酐酶蛋白及 mRNA 表达的影响[C]//中国老年学学会骨质疏松委员会, 中国骨质疏松杂志社. 第十二届国际骨矿研究学术会议暨第十四届国际骨质疏松研讨会论文集. 杭州: 时珍国医国药, 2014: 101-102.
- [14] 吴鹰, 何波, 刘淑娟, 等. 老鹳草素对实验性骨质疏松症及破骨细胞生成的影响[J]. 昆明医学院学报, 2006, 27(6): 9-15 + 135.
- [15] Hong, G., He, X., Shen, Y., *et al.* (2019) Chrysofenetin Promotes Osteoblastogenesis of Bone Marrow Stromal Cells via Wnt/Beta-Catenin Pathway and Enhances Osteogenesis in Estrogen Deficiency-Induced Bone Loss. *Stem Cell Research & Therapy*, **10**, 277. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1375-x>
- [16] Mo, J., Yang, R., Li, F., *et al.* (2019) Geraniin Promotes Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells (BMSCs) via Activating Beta-Catenin: A Comparative Study between BMSCs from Normal and Osteoporotic Rats. *Journal of Natural Medicines*, **73**, 262-272. <https://doi.org/10.1007/s11418-018-1242-6>
- [17] Duprez, F., Berwouts, D., De Neve, W., *et al.* (2017) Distant Metastases in Head and Neck Cancer. *Head & Neck*, **39**, 1733-1743. <https://doi.org/10.1002/hed.24687>
- [18] Guo, X., Dai, X., Ni, J., *et al.* (2019) Geraniin Differentially Modulates Chromosome Stability of Colon Cancer and Noncancerous Cells by Oppositely Regulating Their Spindle Assembly Checkpoint. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **60**, 254-168. <https://doi.org/10.1002/em.22265>
- [19] Guo, X., Wang, H., Ni, J., *et al.* (2018) Geraniin Selectively Promotes Cytostasis and Apoptosis in Human Colorectal Cancer Cells by Inducing Catastrophic Chromosomal Instability. *Mutagenesis*, **33**, 271-281. <https://doi.org/10.1093/mutage/gy016>
- [20] Wang, X., Chen, Z., Li, X., *et al.* (2017) Geraniin Suppresses Ovarian Cancer Growth through Inhibition of NF-kappaB Activation and Downregulation of Mcl-1 Expression. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **31**, 107-114. <https://doi.org/10.1002/jbt.21929>
- [21] Wasik, B.R., De Wit, E., Munster, V., *et al.* (2019) Onward Transmission of Viruses: How Do Viruses Emerge to Cause Epidemics after Spillover? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, **374**, Article ID: 20190017. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0017>
- [22] Wang, H., Dou, D., Ostbye, H., *et al.* (2019) Structural Restrictions for Influenza Neuraminidase Activity Promote Adaptation and Diversification. *Nature Microbiology*, **4**, 2565-2577. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0537-z>
- [23] Choi, J.G., Kim, Y.S., Kim, J.H., *et al.* (2019) Antiviral Activity of Ethanol Extract of Geranii Herba and Its Components against Influenza Viruses via Neuraminidase Inhibition. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 12132. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48430-8>
- [24] 罗燕平, 戚微岩, 吴小东, 等. 老鹳草素的研究进展[J]. 药物生物技术, 2016, 23(3): 279-282.
- [25] Wang, P., Qiao, Q., Li, J., *et al.* (2016) Inhibitory Effects of Geraniin on LPS-Induced Inflammation via Regulating NF-kappaB and Nrf2 Pathways in RAW 264.7 Cells. *Chemico-Biological Interactions*, **253**, 34-42. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.05.014>
- [26] Liu, X., Li, J., Peng, X., *et al.* (2016) Geraniin Inhibits LPS-Induced THP-1 Macrophages Switching to M1 Phenotype via SOCS1/NF-kappaB Pathway. *Inflammation*, **39**, 1421-1433. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0374-7>
- [27] Wang, D., Dong, X., Wang, B., *et al.* (2019) Geraniin Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Cognitive Impairment in Mice by Inhibiting Toll-Like Receptor 4 Activation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **67**, 10079-10788. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b03977>
- [28] Velazquez-Gonzalez, C., Carino-Cortes, R., Gayosso de Lucio, J.A., *et al.* (2014) Antinociceptive and Anti-Inflammatory Activities of Geranium Bellum and Its Isolated Compounds. *BMC Complementary and Alternative*

- Medicine*, **14**, 506. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-506>
- [29] Kasanga, E.A., Boakye-Gyasi, E., Biney, R.P., *et al.* (2017) Geraniin Attenuates Naloxone-Precipitated Morphine Withdrawal and Morphine-Induced Tolerance in Mice. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, **6**, 199-205. <https://doi.org/10.5455/jice.20161229015413>
- [30] Boakye-Gyasi, E., Kasanga, E.A., Ameyaw, E.O., *et al.* (2018) An Isobolographic Analysis of the Anti-Nociceptive Effect of Geraniin in Combination with Morphine or Diclofenac. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, **29**, 201-209. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2017-0031>
- [31] Aayadi, H., Mittal, S.P.K., Deshpande, A., *et al.* (2017) Cytoprotective Effect Exerted by Geraniin in HepG2 Cells Is through microRNA Mediated Regulation of BACH-1 and HO-1. *BMB Reports*, **50**, 560-565. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2017.50.11.060>
- [32] Wang, P., Peng, X., Wei, Z.F., *et al.* (2015) Geraniin Exerts Cytoprotective Effect against Cellular Oxidative Stress by Upregulation of Nrf2-Mediated Antioxidant Enzyme Expression via PI3K/AKT and ERK1/2 Pathway. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1850**, 1751-1761. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2015.04.010>
- [33] Boakye, Y.D., Agyare, C., Ayande, G.P., *et al.* (2018) Assessment of Wound-Healing Properties of Medicinal Plants: The Case of Phyllanthus Muellierianus. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, 45. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00945>
- [34] Moreno, E., Gayosso, J.A., Montejano, J.R., *et al.* (2018) Geraniin Is a Diuretic by Inhibiting the Na(+)-K(+)-2Cl(-) Cotransporter NKCC2. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **314**, F240-F250. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00221.2017>
- [35] Boakye, Y.D., Agyare, C., Abotsi, W.K., *et al.* (2016) Anti-Inflammatory Activity of Aqueous Leaf Extract of Phyllanthus Muellierianus (Kuntze) Exell. and Its Major Constituent, Geraniin. *Journal of Ethnopharmacology*, **187**, 17-27. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.04.020>