

Hålrot (*Aristolochia clematitis* L.) och dess användning som drog.
Mia Johansson



Farmakognosi 5p, apotekarprogrammet termin 5
Handledare Anders Backlund
Avdelningen för farmakognosi
Institutionen för läkemedelskemi
Uppsala Universitet

Framsidesbilden föreställer *Aristolochia clematitis* L. och kommer från Harding *et al.*

Sammanfattning

Aristolochia clematitis är en flerårig ört som har använts som läkeört i flera tusen år. Den finns mest i Europa, men det finns några förvildade exemplar i södra Sverige eftersom den odlades som medicinalväxt där förr. De gamla grekerna och egyptierna använde den för att underlätta förlossningar. *A. clematitis* innehåller aristolochinsyror som har visats stimulera immunförsvaret, genom aktivering av fagocyter. Tyvärr så har det visat sig att aristolochinsyrorna även är mutagena och carcinogena, och har orsakat den så kallade "Chinese herbs nephropathy". Våldigt många läkemedel i exempelvis Tyskland innehöll aristolochinsyra, men dessa blev indragna på grund av den carcinogena effekten.

Namn

Det vetenskapliga namnet på hålröt är *Aristolochia clematitis* L.. Drogerna man kan framställa ur denna ört kallas *Aristolochia clematitis radix*, *Aristolochia clematitis rhizoma* och *Aristolochia clematitis folium*. Även *Aristolochiae clematitis hom.* HAB1 (färska överjordiska delar); *A. clematitis hom.* PFX (färska blommande delar) och *A. clematitis hom.* HPUS95 (blommande delar) är använda drognamn (Bertram *et al.*, 2001).

Moderorganismen

A. clematitis är en art i familjen hålrötsväxter (*Aristolochiaceae*). Den är en 20 till 100 cm hög flerårig ört. Stjälken är upprätt och ogrenad. Bladen är strödda utefter stjälken och är stora och hjärtlika till formen. Blommorna är svavelgula och egendomliga till formen, de blommar i maj till juni. De sitter två till åtta tillsammans i de övre bladvecken. Blommorna är uppsvällda vid basen och oregelbundet rörformiga med läppformig öppning. I blommorna sitter nedåtriktade hår. Dessa hår gör att insekter som flugit in i blomman inte kan ta sig ut igen förrän blomman har blivit befruktad och vissnat. Insekterna är då täckta av pollen och kan då pollinera nästa blomma. Ståndarknapparna är förenade med varandra. *A. clematitis* har en grön och köttig frukt, som spricker upp vid mognaden. Jordstammen är krypande, förvedad och skör (Marklund, 1992). Den har en fruktartad lukt och skarp smak (Lindeberg *et al.*, 1982). *A. clematitis* hör framförallt hemma i Syd- och Mellaneuropa, Nordamerika och Japan (Mannicke, 1989). Den finns även vild i Baltikum. I Sverige finns några exemplar, som har blivit kvar från gamla odlingar (Lindeberg *et al.*, 1982). Den trivs bra i fuktiga skogar (Ennet och Reuter, 2004). *A. clematitis* odlas än idag, men endast som prydnadsväxt.

Historisk användning

Släktnamnet kommer från grekiskans ord för utmärkt (*aristos*) och förlossning (*loksbeia*) och har varit känt från antiken. Detta namn visar att redan de gamla grekerna använde örten som medicinalväxt vid förlossningar (Lindeberg *et al.*, 1982). Även gamla tiders egyptier använde *A. clematitis*, då mot ormbett (Ennet och Reuter, 2004). Örtteer innehållande extrakt från *A. clematitis* användes förr för aktivering av immunsystemet och mot neoplasier (svulster) (Bertram *et al.*, 2001). Örten kom senare att användas vid behandling av inflammerade sår och bölder, både inom vetenskaplig medicin och folkmedicin (Lindeberg *et al.*, 1982).

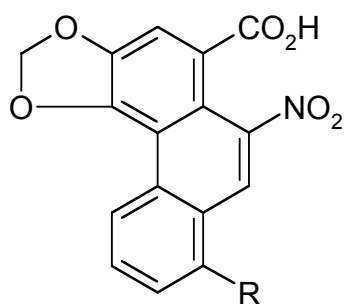
Drogen

Blad, rötter och jordstammar är de delar av *A. clematitis* som kan användas vid tillverkning av drogen (Lindeberg *et al.*, 1982). Man samlar in dessa växtdelar på våren eller hösten (Nielsen, 1991).

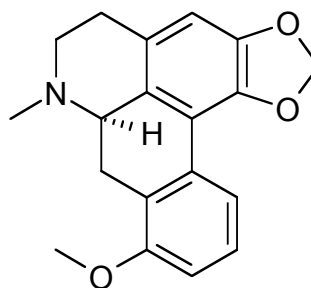
Extraktionen går till enligt följande. Ett kilo krossad rot från *A. clematitis* får stå och lösa upp sig i 10 % myrsyralösning under 18 timmar. Detta extraheras sedan med diklormetan. Extraktet filtreras och skakas med 15 % natriumbikarbonat (NaHCO₃). Vattenlagret separeras och surgörs med saltsyra till ett pH på runt 3, den gula fällningen filtreras och tvättas med vatten tills den blir neutral och sedan torkas den. Detta löses i tetrahydrofuran-metanol (1:1) för att sedan injiceras i ett reversed phase High Performance Liquid Chromatography-system med en C₁₈-kolonn kopplad till en UV-detektor inställd på våglängden 254nm. Som mobil fas används metanol-vatten-ättiksyra i förhållandet 65:35:1. Fraktionerna samlas in manuellt och syror extraheras ut från eluatet med kloroform (Makuch *et al.*, 1992).

Kemi

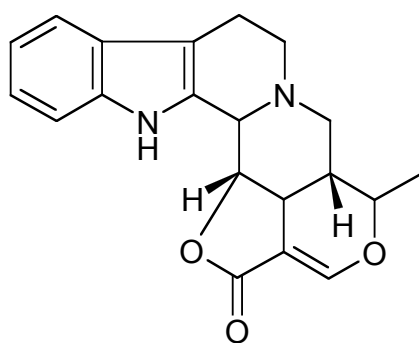
A. clematitis innehåller sex olika, väldigt likartade syror, dessa kallas aristolochinsyror, av dessa syror är det två stycken som finns i signifikant mängd, aristolochinsyra I och aristolochinsyra II (Figur 1) (Makuch *et al.*, 1992). Aristolochinsyror är baserade på fenantren ringsystemet. De tillhör en ovanlig grupp inom växtriket som innehåller en nitrogrupp och en karboxylgrupp (Bertram *et al.*, 2001). Förutom aristolochinsyror finns det också stephanin (Figur 2), eterolja, garvämne och harts i *A. clematitis* (Lindeberg *et al.*, 1982). Även fria aminosyror och magniflorin, som är en indolalkaloid (Figur 3) finns i örten (Ennet och Reuter, 2004).



Figur 1. Aristolochinsyra I: R = OCH₃
Aristolochinsyra II: R = H (efter Bertram *et al.*, 2001).



Figur 2. Stephanin (efter PubChem, 2005)



Figur 3. Magniflorin (efter Rumbero, 1991).

Farmakologi

Växtmos av *A. clematitis* har en måttligt hämmande effekt på *Bacillus subtilis*, en viss antibakteriell verkan finns alltså i denna ört. Denna antibakteriella verkan beror på en mätbar stimulering av leukocyternas fagocyttering. Fagocyternas antal var oförändrade vid behandlingen (Möse och Lukas, 1961).

Klinisk erfarenhet

Tyskarna Möse och Lukas undersökte 1961 om extrakt från *A. clematitis* var antibakteriella, deras undersökning på kaniner och marsvin visade tydliga tecken på antibakteriell verkan (Möse och Lukas, 1961).

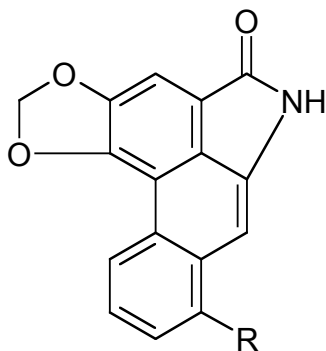
Biverkningar och toxikologi

En studie av orsaken till endemisk nefropati (njursjukdom) gjordes i Kroatien. Denna studie visade att personer som insjuknat i nefropati hade ätit mycket bröd, bakat på mjöl som var kontaminerat med frön från *A. clematitis*. På de platser där nefropatin inte är endemisk visade det sig att man nästan aldrig såg *A. clematitis* på fälten för 20-30 år sedan. Men i de områden där den endemiska nefropatin finns så såg man ofta *A. clematitis* på fälten vid samma tidpunkt (Hranjec *et al.*, 2005).

Belgiska kvinnor som hade tagit ett bantningsmedel insjuknade i nefropati, den så kallade "Chinese herbs nephropathy". Bantningsmedlet visade sig innehålla aristolochinsyra. Minst 100 fall av nefropati hos Belgiska kvinnor har berott på detta bantningsmedel. Även tumörer i urinblåsan och urinledaren hittades hos dessa kvinnor (Bertram *et al.*, 2001).

Det har rapporterats att aristolochinsyra inducerar kromosomavvikelser och systerkromatidutbyten i mänskliga lymfocyter. Även i *Drosophila* observerades mutagen aktivitet. Råttor och möss som behandlats med oral aristolochinsyra utvecklade tumörer, framförallt i förmagen (Bertram *et al.*, 2001).

Den mutagena effekten uppkommer enligt följande. Aristolochinsyrorna bioaktiveras till motsvarande aristolactam genom reduktion av nitrogruppen till en aminogrupp och cyklisering (Figur 4). Aristolactam binder till den exocykliska aminogruppen i purinnukleotider, och bildar då DNA-addukter, det sker då en AT → TA transversion. Denna transversion har man vid tester funnit i H-Ras genen i alla tumörer orsakade av aristolochinsyra hos råttor (Bertram *et al.*, 2001).



Figur 4. Aristolactam I: R = OCH₃
Aristolactam II: R = H (efter Bertram *et al.*, 2001).

Medicinsk användning

Örtmediciner innehållande aristolochinsyra har använts i USA, Tyskland, Frankrike och Storbritannien. I Tyskland har 240 läkemedel dragits in efter upptäckten att aristolochinsyra är carcinogen (Bertram *et al.*, 2001). Inga uppgifter om nuvarande användning har hittats.

Referenser

Bertram, B., Hemm, I., Tang, W. Mutagenic and carcinogenic constituents of medicinal herbs used in Europe or in the USA. *Pharmazie* **2001**, *56*, 99-120.

Ennet, D., Reuter, H. D. Lexikon der Heilpflanzen; Nikol Verlagsgesellschaft, mbH & Co. KG, Hamburg, Tyskland **2004**.

Harding, S., Nourse, J., Blackwell, E. A curious herbal, containing five hundred cuts, of the most useful plants, which are now used in the practice of physick: engraved on folio copper plates, after drawings taken from the life; Printed for S. Harding, London **1737-1739**.

Hranjec, T., Kovac, A., Kos, J., Mao, W., Chen, J. J., Grollman, A. P., Jelakovic, B. Endemic Nephropathy: the Case for Chronic Poisoning by Aristolochia. *Croatian Medical Journal* **2005**, *46*, 116-125.

Lindeberg, I. *et al.*, Eds. **1982**. Örtmedicin och Växtmagi; Reader's Digest AB: Stockholm, Sverige.

Makuch, B., Gazda, K., Cisowski, W. Isolation of aristolochic acids HA₅I and HA₅II by preparative liquid chromatography. *Journal of Chromatography* **1992**, *594*, 145-151.

Mannicke, L. An Ancient Egyptian Herbal; British Museum Publications Ltd, London **1989**.

Marklund, K. *et al.* Nationalencyklopedin; Bokförlaget Bra Böcker, Fabrieken Brepols n. v., Belgien **1992**.

Möse, J. R., Lukas G. Versuche über die Wirkungsweise von *Aristolochia clematitis* L. *Arzneimittelforschung* **1961**, *11*, 33-36.

Nielsen, H. Läkaväxter förr och nu; Bokförlaget Forum AB, Centraltryckeriet AB: Borås, Sverige **1991**.

Rumbero, A. Structure and stereochemistry of magniflorin, a new indole alkaloid from *Hamelia magniflora* Wernha. *Tetrahedron letters* **1991**, *32*, 5153-4.

Figur 2 efter PubChem via NCBI, sökord: stephanin

URL: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=160501> **2005.10.28**