

Fødevareregion Øst
Kosttilskudsgruppen, Fødevarekontrollens Rejsehold

9. juni 2011
11/00045

Toksikologisk vurdering af *Allisma plantago-aquatica* ssp. *orientale* (Sam.) Sam.

Kosttilskudsgruppen har efterspurgt Fødevarestyrelsens toksikologiske vurdering af *Allisma plantago-aquatica* L. (Vej-skeblad), som har været optaget i Drogelsten siden 2000. I forbindelse med forespørgslen er der medsendt et firmas sikkerhedsvurdering af *Allisma plantago-aquatica* var. *orientale* Samuels. I denne sikkerhedsvurdering oplyses, at planten har synonymerne *Allisma orientalis* (Sam.) Juzep og *Alisma orientale* (Sam.) Juzep.

Botaniske oplysninger

I Kew Gardens database over plantenavne "World Checklist of Selected Plant Families" er det foretrukne videnskabelige navn *Allisma plantago-aquatica* ssp. *orientale* (Sam.) Sam. (synonymer: *Allisma orientale* (Sam.) Juz., *Allisma plantago-aquatica* var. *orientale* Sam.). I to andre databaser med plantenavne "USDA, ARS, National Genetic Resources Program" og "Mansfeld's World Database on Agricultural and Horticultural Crops" er *Allisma orientale* (Sam.) Juz. det foretrukne navn. I de to sidstnævnte databaser oplyses også trivialnavnene "dong fang ze xie", og "ze xie" (transkriberet fra kinesisk). Alle tre databaser nævner *Allisma plantago-aquatica* L. som en selvstændig art. Det engelske trivialnavn for denne plante er water plantain.

I det følgende gennemgås oplysninger om *Alisma plantago-aquatica* L. og *Alisma orientale* (Sam.) Juz. (*Allisma plantago-aquatica* ssp. *orientale* (Sam.) Sam.) separat

Vej-skeblad (*Alisma plantago-aquatica* L.)

Indholdsstoffer og toksikologi

Der findes kun begrænsede oplysninger om Vej-skeblad (*Alisma plantago-aquatica* L.). Planten findes omtalt i en enkelt bog om giftplanter i Europa, hvor alle plantedele, men især mælkesaften og roden, nævnes som giftige. Det er ifølge denne bog ikke kendt, hvilke stoffer i planten, der forårsager de omtalte toksiske effekter. Hele planten indeholder en hudirriterende mælkesaft, der giver blæredannelse. Der er eksempler på, at kvæg dør, hvis de spiser den friske plante, mens geder åbenbart godt kan tåle den. Ved tørring omdannes de giftige stoffer (Roth *et al.* 1984). Den friske plante er ifølge Gesner (1974) anvendt i homøopati.

Andet

Planten og bakterier, der sidder på planten, kan akkumulere forskellige metaller herunder bly (Patrick & Loutit 1977, Fritioff & Greger 2003).

"Ze xie" (*Alisma orientale* Sam. eller *Alisma plantago-aquatica* ssp. *orientale* (Sam.) Sam.)

I litteraturen er det nævnt at den tørrede rhizom er anvendt i traditionel kinesisk medicin som et urin-drivende middel (et diuretikum)(Tang & Eisenbrand 1992).

Indholdsstoffer:

Der er publiceret forskellige kemiske analyser af de tørrede underjordiske dele, rhizomer. De indeholder triterpener af protostantype (f.eks. alisol B 23-acetat, alisol C 23-acetat, alisol B og alisol A 24-acetat), gualane sesquiterpener (f.eks. orientalol A og C) og kuaranditerpener (Lee *et al.* 2004). Nakajima *et al.* (1994) undersøgte forekomsten af forskellige indholdsstoffer i den friske rhizom fra *Alisma orientale* fra Japan og tørret rhizom fra samme art fra henholdsvis Japan og Kina. Indholdet er angivet som % udbytte i tabellen og når der står "+" er stoffet fundet i spormængde, mens "-" betyder, at stoffet ikke er fundet.

Indholdsstof	Frisk rhizom, Japan	Tørret rhizom, Japan	Tørret rhizom, Kina
11-deoxyalisol B-23 acetat	0,011	0,078	-
alisol	+	0,01	0,023
blanding af fytosteroler	0,019	0,017	0,006
11-deoxy-13 β ,17 β -epoxyalisol B 23-acetat	0,007	+	-
11-deoxyalisol C 23-acetat	0,001	+	-
eudesma-4(14)-en-1 β , 6 α -diol	-	0,015	+
16,23-oxidoalisol B	-	0,03	0,001
10-O-methyl-alismoxide	0,002	-	-
11-deoxyalisol B	0,013	0,038	+
16(R)-kaurane-2,12-dion	0,002	-	-
alisol B 23-acetat	0,31	0,26	0,15
13 β ,17 β -epoxyalisol B 23-acetat	+	+	+
alisol C 23-acetat	0,001	0,010	0,012
16 β -hydroxyalisol B 23-acetat	-	0,003	+
alismoxid	+	0,001	0,003
alisol B	0,074	0,16	0,012
13 β ,17 β -epoxyalisol B	+	0,007	-
alisol C	-	0,08	-
11-deoxyalisol A	0,002	-	-
11-deoxy-13 β ,17 β -epoxyalisol A	0,001	-	-
alisol A 24-acetat	0,006	0,001	0,002
25-O-methylalisol A	0,001	-	0,001
25-anhydroalisol A	0,003	-	0,001
alisol A	0,064	0,012	0,021
13 β ,17 β -epoxyalisol A	-	-	0,001
16-oxoalisol A	-	-	0,003

Derudover er indholdet af alisol B 23-acetat undersøgt i den tørrede rhizom købt på otte forskellige urtemarkeder i Korea. Indholdet varierede fra 0,15-0,56% (Lee *et al.* 2004). Indholdet af alisol B varierede i prøver af roden fra Kina mellem 0,10-0,32% (Guo *et al.* 2003). Zhao *et al.* (2008) analyserede for indholdet af forskellige protostaner i rhizomer indsamlet i en kinesisk provins og beskriver forekomst af to nye protostaner: alisol O og P. Jiang *et al.* (2007) fandt to nye sesquiterpenterpenoide og kaldte dem alismorientol A og B.

Toksikologi

Firmaet har i sin sikkerhedsvurdering kun i meget begrænset omfang forholdt sig til publikationer om den mulige toksicitet af planten. Der refereres til en undersøgelse af LD₅₀ på mus med en alkoholisk ekstrakt: "Ingen døde observeredes ved en oral dosis på 4g/kg. En dosis på 100 mg/kg af ekstrakten viste ingen død efter 72 timer". Det skal bemærkes, at en LD₅₀ værdi ikke kan bruges til at forudsige, om oral indtagelse af et stof er sundhedsskadeligt for mennesker, der indtager stoffet gentagne gange over kortere eller længere tid.

I det af firmaet indsendte materiale refereres der til følgende fra reference 37 (Wang 1983): "Der observeredes ingen toksiske reaktioner i rotter, der blev fodret med en diæt, der indeholdt 1% af drogen i 10 uger. Rotter der fik 1 g/kg eller 2 g/kg (20-40 gange den terapeutiske dosis) af den pulveriserede droge i føden i 3 måneder forblev generelt sunde. Deres kropsvægt øgedes, og der observeredes ingen betydelige biokemiske eller hæmatologiske forandringer, sammenlignet med kontrolgruppen. Der sås dog i enkelte tilfælde degeneration af leverceller og nyretubuliceller i patologiske undersøgelser efter denne langvarige periode med overdosering". Det har ikke været muligt for Afdelingen for Toksikologi og Risikovurdering at finde den oprindelige reference, men det ser også ud til at firmaet har refereret andre publikationer, der refererer den. I modsætning til, hvad firmaet angiver, er et dyreforsøg, der udføres i 10 uger eller 3 måneder (begge forsøgsperioder er nævnt), ikke at regne for et langvarigt toksikologisk forsøg. Da det ikke har været muligt at se den oprindelige reference, er det ikke muligt at se f.eks. nærmere detaljer om, forsøgslængde, hvor mange dyr, der indgik per hold, om der er undersøgt andre organer end de nævnte, om der er udført statistik på data osv. for at kunne vurdere kvaliteten af undersøgelsen og om Afdelingen for Toksikologi er enig i forfatterens konklusioner.

I et abstract fra en artikel på kinesisk refereres, at det vandige ekstrakt af rhizoma *alismatis orientalis* blev indgivet oralt (gennem munden) med sonde til fire grupper af hanrotter i 60 dage i daglige doser på 0 (kontrol), 8,3, 16,7 og 33,3 g/kg legemsvægt. Der blev ikke observeret forskel på legemsvægt ved forsøgsperiodens slutning. Der var en statistisk signifikant stigning i blodets indhold af urinstof og nyreenzymet γ -GT, og den relative nyrevægt (nyrens vægt i forhold til legemsvægten) var forøget i den højeste dosisgruppe sammenlignet med kontrolholdet. Der blev ikke set mikroskopiske forandringer (histopatologiske forandringer), som kunne knyttes sammen med doseringen, i nyren eller andre organer (Duan *et al.* 2004).

Et andet abstract fra en artikel på kinesisk beskriver fodring med et dekokt (dvs. et afkog) af "*Alisma orientalis*" til 6 grupper af rotter (50 rotter fordelt på 6 hold). Rotterne fik 0 eller 20 g/kg/dag i to måneder eller 50 g/kg/dag i en uge. Rotter, som havde fået fjernet den ene nyre, fik planteafkog i samme doseringsperioder. Der blev ved doseringsperiodens slutning målt på urinvolumen, serumkreatinin og histopatologiske forandringer i nyren. Forholdet mellem nyrevægt og kropsvægt var højere i alle grup-

per, der havde fået fjernet den ene nyre sammenlignet med de ikke-opererede rotter. Urinvolumen var større i gruppen, der havde fået fjernet en nyre og fik 20 g/kg/dag af planteafkoget. Der blev histopatologisk i nyren observeret celleinfiltration i interstitiet og afstødninger ("cast") i nyretubuli i de to hold rotter, der havde fået fjernet en nyre, og som blev doseret med planteafkog i de to doseringer, mens der ikke fandtes patologiske forandringer i de andre doserede grupper. Forfatterne konkluderer, at planteafkoget ikke havde nogen toksisk virkning i de normale rotter, men at det forårsagede nyreskade både i interstitiet og tubuli i rotterne, som havde fået fjernet en nyre (Zhu *et al.* 2007). Der er ikke nærmere oplysninger om den anvendte plantedel.

Der er publiceret et engelsk abstract af en artikel på kinesisk, hvor formålet med undersøgelsen er at identificere de nyretoksiske indholdsstoffer i "zexie" for at undersøge kvaliteten af drogen. Ifølge abstract er de mest nyretoksiske stoffer: Alisol C, 16,23-oxido-alisol B and alisol O (Zhao *et al.* 2011). Beskrivelsen i abstractet er utilstrækkelig til at se, hvordan man har fundet frem til at disse stoffer skulle være de mest nyretoksiske.

Lee *et al.* (2001) undersøgte den cytotoxiske effekt af fire forskellige stoffer, der findes i roden: alisol B 23-acetat, alisol C 23-acetat, alisol B og alisol A 24-acetat isoleret fra roden i forskellige reagensglasforsøg ("*in vitro* cytotoxic assay"). Alisol B havde betydelig celletoksisk effekt på flere forskellige cancercellelinjer, der anvendtes i testen.

I en publikation fra Hong Kong undersøgte man i et klinisk forsøg sikkerheden ved traditionel kinesisk medicin i patienter, der lider af kronisk leverbetændelse type B. Forfatterne oplyser, at der ikke foreligger undersøgelser af sikkerheden ved traditionel kinesisk medicin til personer, der lider af denne sygdom. I et tilfælde, hvor patienten efterfølgende døde, havde patienten indtaget et traditionelt kinesisk lægemiddel med 11 forskellige planter. Forfatterne peger på, at der i den kinesiske litteratur er rapporteret, at *Alisma orientale* (rhizoma alismatis) har skadelige effekter på leveren og andre organer i mus (Yuen *et al.* 2006).

Firmaet gør i det indsendte materiale opmærksom på, at "ifølge enkelte kinesiske kilder, er drogen i forhold til traditionel medicinforståelse kontraindiceret i patienter med lever eller nyre problemer, der ikke har andre symptomer på fugtig varme".

Ud over de ovenfor beskrevne artikler er der fundet en række artikler, som beskæftiger sig med rhizom af *Alisma plantago-aquatica* subsp. *orientale* (Sam.) Sam., der indgår i traditionel kinesisk medicin sammen med en række andre planter. Det er vanskeligt at sige noget om mulige toksiske effekter i undersøgelser, hvor planten og den specifikke plantedel indgår som en blandt flere ingredienser. Der er derfor ikke refereret til denne type undersøgelser i denne gennemgang.

Konklusion

Botanisk er der ikke enighed om der findes to selvstændige arter *Alisma plantago-aquatica* L. (Vejskelblad) og *Alisma orientale* (Sam.) Juz. eller om sidstnævnte art er en varietet eller en subspecies af *Alisma plantago-aquatica* L. ssp. *orientale* (Sam.) Sam.

Det skal bemærkes, at Afdelingen for Toksikologi og Risikovurdering i sin tidligere vurdering gennemgik litteraturen om *Alisma plantago-aquatica* L. og ikke specifikt har vurderet *Alisma plantago-aquatica* ssp. *orientale*. Materiale om sidstnævnte art eller subspecies findes ved litteratursøgning næsten udelukkende under navnet *Alisma orientale* og endda også i nogle tilfælde på et fejlagtigt botanisk navn *Alisma orientalis* eller på det kinesiske trivialnavn "ze xie".

Vej-skeblad (*Alisma plantago-aquatica* L.) har i Europa været kendt som en årsag til forgiftning hos kvæg, der åd den friske plante. De kemiske stoffer, der er årsag til disse forgiftninger, er ikke identificeret. I øvrigt har den friske plante i Europa været anvendt til homøopatiske præparater dvs. at en eventuel anvendelse har været i meget lave doser. Der er ikke erfaring for, at den skulle være sikker at indtage for mennesker. Denne vurdering ændrer derfor ikke på den hidtidige vurdering i Drogelisten af, at anvendelse af hele planten ikke er acceptabel.

I Kina indgår rhizomen fra *Alisma plantago-aquatica* ssp. *orientale* (Sam.) Sam. (*Alisma orientale* (Sam.) Juz.) i kinesisk urtemedicin. Der findes stoffer, som kinesisk litteratur angiver som nyretoksiske i den tørrede rhizom.

Der er flere undersøgelser, der tyder på, at både planten og vandige udtræk af roden planten *Alisma orientale* (Sam.) Juz. har forårsaget skadevirkninger på nyren i forskellige dyreforsøg, der forløb i 7 dage eller op til 10 uger eller måske 3 måneder.

Ved anvendelse i traditionel kinesisk medicin advares der mod, at planten anvendes til mennesker med lever- og nyreproblemer, hvilket støttes af de beskrevne effekter på nyrevævet i dyreforsøg.

En stor del af litteraturen om planten på kinesisk og er ikke tilgængelig i sin fulde længde, men kun et engelsk abstract er tilgængeligt. Det giver ikke mulighed for selv at se en nøjere beskrivelse af forsøgsresultaterne og foretage en vurdering af om forsøget er udført på en sådan måde, at resultaterne har en kvalitet, så de kan bruges i den toksikologiske vurdering og om Afdelingen for Toksikologi og Risikovurdering er enig i forfatterens konklusioner.

Afdelingen for Toksikologi og Risikovurdering vurderer på baggrund af den tilgængelige litteratur, at det ikke er muligt at fastsætte en grænse, hvorunder det kan antages at være sundhedsmæssigt ubetænkeligt at indtage roden fra *Alisma plantago-aquatica* ssp. *orientale* (Sam.) Sam..

Referencer

Duan X *et al.* (2004) A 60-day feeding study of rhizoma *alismatis orientalis* in SD rats. Chinese Journal of Food Hygiene. 02 (Artikel på kinesisk – engelsk abstract).

Fritioff Å, Greger M (2003) Aquatic and terrestrial plant species with potential to remove heavy metals from stormwater. International Journal of Phytoremediation 5, 3: 211-224.

- Gessner O (1974) Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa. Carl Winter - Universitätsverlag.
- Guo S-H, Wu S-H, Yang P-K *et al* (2003) Determination of alisol B in rhizoma *alismatis orientalis* by thin-layer chromatography densitometry. 05. (Artikel på kinesisk – engelsk abstract).
- Jiang Z-Y, Zhang X-M, Zhou J, Zhang F-X, Chen J-J, Lü Y, Wu L, Zheng Q-T (2007) Two new sesquiterpenes from *Alisma orientalis*. *Chem Pharm Bull.* 55, 6: 905-907.
- Lee SM, Kho YH, Min BS, Kim JH, Na MK, Kang SJ, Maeng HY, Bae KH (2001) Cytotoxic triterpenoides from *alismatis rhizoma*. *Arch Pharm Res.* 24, 6: 524-526.
- Lee SM, Kang JS, Hwang GS, Kim YH, Lee CG, Yeo WH, Bae K (2004) Quality evaluation of *alismatis rhizoma* by high performance liquid chromatography. *Arch Pharm Res* 27, 4: 460-464.
- Mansfeld's World Database on Agricultural and Horticultural Crops.
http://mansfeld.ipk-gatersleben.de/pls/html_db_pgrc/f?p=185:3:2320775530370817::NO
- Nakajima Y, Satoh Y, Katsumata M, Tsujiyama K, Ida Y, Shoji J (1994) Terpenoids of *Alisma orientale* rhizome and the crude drug *alismatis rhizoma*. *Phytochemistry* 36, 1: 119-127.
- Patrick FM, Loutit MW (1977) The uptake of heavy metals by epiphytic bacteria on *Alisma plantago-aquatica*. *Water Research* 11: 699-703.
- Roth L, Daunderer M, Kormann K. (1984) Giftpflanzen - Pflanzengifte.
 Tang W, Eisenbrand G (1992). Chinese drugs of plant origin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- USDA, ARS, National Genetic Resources Program. *Germplasm, Resources Information Network – (GRIN)* [Online Database]. National Germplasm Resources Laboratory, Beltsville, Maryland.
<http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/taxgenform.pl>
- World Checklist of Selected Plant Families. (DATE). The Board of Trustees of the Royal Botanic Gardens, Kew. Published on the Internet: <http://kew.org/wcsp>
http://apps.kew.org/wcsp/prepareChecklist.do?jsessionid=671510C7F22D4F19BEC4567F8810F73D?checklist=selected_families%40%40179280620101519590.
- Yuen M-F, Tam S, Fung J, Wong DK-H, Wong BC-Y, Lai C-L (2006) Traditional Chinese medicine causing hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis B infection: a 1-year prospective study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 24: 1179-1186.
- Zhao M, Xu L-J, Che C-T (2008) Alisolide, alisols O and P from the rhizome of *Alisma orientale*. *Phytochemistry* 69: 527-532.
- Zhao X, Lu L, Zhang Y, Zhang B (2011) Study on discriminating nephrotoxic components in *zexie*. *China Journal of Chinese Materia Medica.* 06 (Artikel på kinesisk – engelsk abstract).

Zhu J, Bao X, He H, Qing Z (2007) Experimental studies of nephrotoxicity induced by *Alisma orientalis* in rats. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*. (Artikel på kinesisk – engelsk abstract).

