

NGHIÊN CỨU VỀ THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ ĐỘC TÍNH TRÊN GAN CỦA HÀ THỦ Ô ĐỎ

■ Nguyễn Thị Hồng Thanh, Trần Thị Oanh
Trương Chiến Thắng, Vũ Thị Thủy, Phạm Thị Thu Duyên
Khoa Dược - Trường Đại học Y khoa Vinh



I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hà thủ ô đỏ (*Polygonum multiflorum* Thunb.) và các sản phẩm bào chế từ hà thủ ô đỏ được sử dụng từ lâu đời trong nhân dân do có nhiều tác dụng có lợi cho sức khỏe con người. Các nghiên cứu dược lý hiện đại và thực hành lâm sàng đã cho thấy hà thủ ô đỏ có các hoạt tính sinh học khác nhau, bao gồm chống khối u, chống oxy hóa, chống vi khuẩn, chống tăng lipid máu, chống xơ vữa động mạch, điều hòa miễn dịch và tác dụng bảo vệ gan [1][2].

Hiện nay, tổn thương gan do uống hà thủ ô đỏ đã được báo cáo trên toàn thế giới, nhưng các thành phần gây độc hại và cơ chế gây ra nhiễm độc gan vẫn chưa

rõ ràng. Theo y học cổ truyền, hà thủ ô đỏ là loại dược liệu có hiệu quả khác nhau ở dạng thô và dạng chế biến. Dạng chế biến được sử dụng trong bảo vệ sức khỏe chủ yếu vì tác dụng bổ dưỡng và chống lão hóa. Quy trình chế biến có thể làm giảm đáng kể độc tính của hà thủ ô đỏ ở dạng thô, do đó, các sản phẩm bào chế từ hà thủ ô đỏ được coi là tương đối an toàn. Tuy nhiên, kỹ thuật bào chế vẫn còn khá mơ hồ và thiếu phương pháp tiếp cận khoa học để kiểm soát chất lượng của hà thủ ô đỏ. Bài báo tổng quan này tóm tắt những tiến bộ gần đây trong phân tích thành phần hóa học, đánh giá độc tính, quan điểm cho nghiên cứu trong tương lai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tổng quan sử dụng hệ thống các tài liệu về hà thủ ô đỏ, bao gồm sách từ điển về y học, nhiều

cơ sở dữ liệu khoa học khác nhau như PubMed, SciFinder, Web of Science, Science Direct, China Knowledge Resource Integrated...

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Thành phần hóa học

Hà thủ ô đỏ chứa khoảng 1,7% antraglucosid (emodin, chrysophanol, rhein), 1,1% protid, 42,2% tinh bột, 3,1% lipid, 4,5% chất vô cơ, 26,4% các chất tan trong nước [3]. Hà thủ ô đỏ được thu hoạch ở nhiều khu vực khác nhau trên thế giới, nhưng đều có thành phần là stilben, quinon, flavonoid, phospholipid và các hợp chất khác.

Stilben: Stilben là hợp chất có hoạt tính sinh học chủ yếu của hà thủ ô đỏ. Có khoảng 21 loại stilben khác nhau được phát hiện như:

2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O- β -D-glucopyranosid(1).

2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O- β -D-(2-O-monogalloyl ester)- glucopyranosid(2).

2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O- β -D-(3-O-monogalloyl esters)-glucopyranosid(3).

2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2,3-di-O- β -D-glucopyranosid(4).

2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-(6-O- α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid(5).

2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-(6-O-acetyl)- β -D-glucopyranosid(6).

2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O- β -D-xylosid(7).

2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-(4-O- α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid(8).

2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-(6-O- β -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid(9).

2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O- β -D-glucopyranosyl-4'-O- α -D-glucopyranosid(10).

2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O- β -D-glucopyranosyl-5-O- α -D-glucopyranosid(11).

2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-(2-O- β -D-fructofuranosyl)- β -D-glucopyranosid(12).

Resveratrol(13), polydatin(14), rhaponticoside(15), Cis-2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O- β -D-glucopyranosid(16).

Cis-2,3,5,4'-tetrahydroxystilben -2-O-(6-O- α -D-glucopyranosyl)- β -D-glucopyranosid(17), 4

đẫn xuất stilben polygonumosid được kí hiệu từ A-D (18-21) [4].

Quinon: Quinon cũng là nhóm chất đặc trưng của hà thủ ô đỏ. Quinon và dẫn xuất của chúng được phân lập và xác định chủ yếu là anthraquinon, bao gồm emodin (22), aloemodin(23), chrysophanol(24), physcion(25), rhein(26), 1,6-dimethyl ether-emodin (27), emodin-8-methyl ether(28), citreorosein(29), citreorosein-8-methyl ether(30), emodin-3-methyl ether(31), fallacinol(32), emodin-6,8-dimethylether(33) và 2-acetylemodin(34), emodin-8-O- β -D-glucopyranosid(35), physcion-8-O- β -D-glucopyranosid(36), emodin-3-methyl ether-8-O- β -D-glucopyranosid(37), physcion-8-O-(6'-O-acetyl)- β -D-glucopyranosid(38), emodin-8-O-(6'-O-acetyl)- β -D-glucopyranosid(39), chrysophanol-8-O- β -D-glucopyranosid(40), 6-methoxyl-2-acetyl-3-methyl-1,4-naphthoquinon-8-O- β -D-glucopyranosid(41) và 2-methoxy-6-acetyl-7-methylglucol(42) [4].

Flavonoid: Flavonoid tồn tại trong nhiều loài thực vật, trong đó có hà thủ ô đỏ. Các hoạt chất thuộc nhóm này có tác dụng chống oxy hóa và gốc tự do. Flavonoid trong hà thủ ô đỏ bao gồm tricetin(43), rutin(44), luteolin(45), quercetin(46), kaempferol(47), isoorientin(48), apigenin(49), hyperosid(50), vitexin(51), quercetin-3-O-arabinosid(52), polygonflavanol A(53)[4].

Phospholipid: Hà thủ ô đỏ rất giàu phospholipid. Nhóm chất này chủ yếu có tác dụng bổ dưỡng như thể là phosphatidyl ethanolamin(54), copan(55), eicosan(56), acid hexanoic(57), hexadecanoic acid methyl ester(58), hexadecanoic acid ethyl ester(59), octadecanoic acid methyl ester(60), octadecanoic acid ethyl ester(61), ethyl oleat(62), docosanoic acid methyl ester(63), tetradecanoic acid ethyl ester(64), squalen(65), 1, 2-dihydroxynonadecone- 3 (66), 1-O-stearoyl-2-O-40,70-dodecenoyl-3-O-phosphatidic acid-O- β -D-glucosid (67), 1-O-stearoyl-2-O-40,70-dodecenoyl-3-O-phosphatidic acid-O-(6''-O- α -D-glucoside)- β -D-glucosid (68) [4].

Các chất khác: Ngoài ra, hà thủ ô đỏ cũng có nhiều chất khác như catechin(69), epicatechin(70), 3-O-galloyl(-)-catechin (71), 3-O-galloyl(-)-epicatechin(72), 3-O-galloyl-procyandin B2(73), 3,30-di-O-galloyl-procyandin B2(74), Gallic acid(75), 76 Methyl gallat(76)...[4].

Cho đến nay, đã có hơn 103 hợp chất trong hà thủ ô đỏ được phân lập và xác định. Trong số các thành phần này, stilben glucosid, anthraquinon được công nhận là hai thành phần đặc trưng chính của hà thủ ô đỏ và 46 hợp chất có hoạt tính sinh học: Stilben: TSG (1), polydatin (2), resveratrol (3), rhaponticin (4), và cis-TSG (5); Anthraquinon: emodin (6), Physcion (7), lô hội-emodin (8), chryso-phanol (9), rhein (10), EMG (11), PG (12), rhein-8-O- β -D-glucoside (RHG) (13), chryso-phanol-8-O- β -D-glucosid (14), emodin-1-O- β -D-glucosid (15), emodin-8-(6'-O-malonyl)-glucosid (16), physcion-8-(6'-O-malonyl)-glucosid (17), sennosid A (18), sennosid B (19), 6-OH-emodin (20) và danthron (21); Flavonoid: catechin (22), epicatechin (23), quercetin (24), hyperin (25), rutin (26), astragalín (27), proanthocyanidin B1 (28), và proanthocyanidin B2 (29); Nucleosid: adenin (30), guanin (31), uracil (32), uridin (33), cytidin (34), 2'-deoxycytidin (35), thymidine (36), inosin (37), guanosine (38), và adenosin (39); Acid phenolic và các hợp chất: axit gallic (40), p-hydroxy benzaldehyd(41), troachryson-8-O- β -D-glucosid(42), hypaphorin(43), hydroxymaltol (44), 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-metyl-4(H)-pyran-4-one (45) và 5-hydroxymethylfurfural (46); Các hợp chất 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O- β -glucosid, emodin-8-O- β -D-glucosid, physcion-8-O- β -D-glucosid chiếm ưu thế trong hà thủ ô đỏ chưa chế biến, trong khi hà thủ ô đỏ chế biến chủ yếu chứa TSG, emodin và physcion [1].

2. Độc tính trên gan của hà thủ ô đỏ

Nhìn chung, các sản phẩm của hà thủ ô đỏ được coi là an toàn cho con người trong quá trình sử dụng [5]. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra độc tính của các sản phẩm thảo dược có thành phần hà thủ ô đỏ. Độc tính gan và thận là những báo cáo chính vì sử dụng sản phẩm lâu dài và các báo cáo như vậy đến từ Úc, Trung Quốc, Ý, Nhật Bản, Hà Lan và Slovakia khi các bệnh nhân dùng sản phẩm trị rụng tóc, viêm tuyến tiền liệt và tăng cường hệ thống miễn dịch [1].

Năm 2011, Kyoung Ah Jung nghiên cứu trên 25 bệnh nhân có tuổi trung bình từ 48-65 nghi ngờ tổn thương gan do sử dụng hà thủ ô đỏ. Qua phân tích cho thấy, 76% có dấu hiệu vàng da, 72% có bằng chứng tổn thương gan (men gan tăng). Sau điều trị có 23 bệnh nhân được phục hồi, 1 bệnh nhân được ghép gan và 1 bệnh nhân bị tử vong. Kết quả, hà thủ ô có thể gây độc cho gan, tổn thương gan nghiêm trọng, thậm chí gây tử vong [6].

Năm 2014, Huihui Dong và cộng sự đã phối hợp hồi cứu và tiến cứu trên 18 bệnh nhân khỏe mạnh dùng các sản phẩm có thành phần hà thủ ô đỏ. Kết quả, sau khi dùng hà thủ ô đỏ 27 ngày, các bệnh nhân bắt đầu có biểu hiện mệt mỏi, chán ăn, vàng da, 16/18 bệnh nhân có bilirubin, ALT, AST, GGT tăng. Các bệnh nhân đều đáp ứng tốt khi ngừng sử dụng hà thủ ô đỏ và có chế độ chăm sóc bảo vệ gan thích hợp [7].

Năm 2015, Xiang Lei đã tổng hợp được 76 báo cáo liên quan đến tổn thương gan do sử dụng hà thủ ô đỏ. Có 450 ca bệnh đã sử dụng các loại thuốc sắc thô và chế biến của hà thủ ô đỏ. Các triệu chứng tổn thương gan xảy ra sau khi dùng thuốc 1 tháng hoặc lâu hơn như vàng da, mệt mỏi, chán ăn, nước tiểu màu vàng. Trong số 450 bệnh nhân, 2 trường hợp được ghép gan, 7 người chết, 441 trường hợp còn lại đã hồi phục hoặc cải thiện chức năng gan sau khi ngừng sử dụng hà thủ ô đỏ và được chăm sóc tốt [8].

Hà thủ ô đỏ có thể gây độc cho gan dẫn đến tổn thương gan nghiêm trọng, thậm chí tử vong [6]. Tuy nhiên, các thành phần có khả năng gây độc và cơ chế gây nhiễm độc vẫn chưa rõ ràng và đang có nhiều tranh cãi.

Thực tế cho thấy có sự liên quan giữa độc tính và dung môi chiết xuất. Chiết xuất nước của hà thủ ô đỏ có độc tính cao hơn chiết xuất aceton và độc tính chiết xuất aceton của hà thủ ô đỏ chưa xử lý cao hơn loại đã xử lý [9]. Chiết xuất ethanol gây tổn thương gan dễ dàng hơn chiết xuất nước. Thứ tự độc tính được mô tả

HOẠT ĐỘNG KH-CN

là chiết xuất ethanol của hà thủ ô đồ chưa chế biến > chiết xuất nước của hà thủ ô đồ chưa chế biến > chiết xuất ethanol của hà thủ ô đồ đã chế biến > chiết xuất nước của hà thủ ô đồ đã chế biến [10].

Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng chứng minh quy trình chế biến và liều lượng hà thủ ô đồ có ảnh hưởng đến độc tính [11]. Phương pháp chế biến bằng cách hấp với đậu đen và không hấp với đậu đen có tác động lên gan gần như tương đương. Liều lượng hà thủ ô khuyến cáo an toàn là 10-30g/ngày [9]. Các hợp chất torachryson-O-hexose và emodin-8-O-glucoside được chứng minh là gây độc hại đã giảm đáng kể sau chế biến [12].

Các chất ô nhiễm ngoại sinh như mycotoxin, kim loại nặng, sự tích tụ thuốc trừ sâu trong quá trình chế biến, quá trình bào chế sản xuất các sản phẩm cũng có thể là một trong những lý do gây tổn thương gan ở hà thủ ô đồ [11].

IV. KẾT LUẬN

Hà thủ ô đồ là một trong những loại thuốc cổ truyền được sử dụng rộng rãi để điều trị trên lâm sàng bệnh gan nhiễm mỡ, tăng lipid máu, xơ gan, viêm gan B, giảm trí nhớ, bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson. Trong những năm gần đây, độc tính trên gan của hà thủ ô đồ đã được ghi nhận rõ ràng, nhưng cơ chế của độc tính vẫn chưa được biết rõ. Việc đánh giá chất lượng của hà thủ ô đồ chế biến đã thu hút sự quan tâm lớn của các nhà khoa học do quy trình chế biến có thể làm giảm đáng kể độc tính. Như vậy, các sản phẩm chế biến của hà thủ ô đồ được coi là tương đối an toàn. Tuy nhiên, cơ chế xử lý vẫn còn mơ hồ, thiếu một phương pháp tiếp cận khoa học để kiểm soát chất lượng của hà thủ ô đồ.

V. KHUYẾN NGHỊ

Người tiêu dùng nên thận trọng trong quá trình sử dụng sản phẩm từ hà thủ ô đồ, cần được tư vấn kỹ bởi các dược sĩ hoặc bác sĩ tin cậy và sử dụng đúng liều lượng trong khuyến cáo.

Xây dựng vùng nguyên liệu hà thủ ô sạch đạt tiêu chuẩn GACP để cung cấp nguyên liệu hà thủ ô đạt tiêu chuẩn cho các công ty sản xuất và người tiêu dùng.

Xây dựng tiêu chuẩn chất lượng nguyên liệu hà thủ ô đồ chưa chế biến và sau khi chế biến.

Kiểm soát chặt chẽ cách dùng, liều dùng, chất lượng của các sản phẩm từ hà thủ ô đồ đang lưu hành trên thị trường.

Tiếp tục tiến hành các nghiên cứu về nguyên nhân dẫn đến độc tính trên gan của hà thủ ô và phương pháp khắc phục./.

Tài liệu tham khảo:

1. Bounda, G. A., and Feng, Y (2015), "Review of clinical studies of Polygonum multiflorum thunb and its isolated bioactive compounds, *Pharmacognosy Res.*7, pp.225-236.
2. Lin L và cs (2015), "Traditional usages, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of Polygonum multiflorum Thunb", *Journal of Ethnopharmacology*, 159, pp.158-183
3. Đỗ Huy Bích và cs (2006), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, tập 1, tr.884-888.
4. Longfei Lin (2015), "Traditional usages, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of Polygonum multiflorum Thunb", *Journal of Ethnopharmacology*, 159, pp.158-183.
5. Song HB và cs(2015), "Safety and risk factor analysis of Polygonum mutiflori Radix base on ancient traditional Chinese medicine literatures", *Chin J Chin Mater Med*, 40, pp. 985-988.
6. Kyoung Ah Jung và cs (2011), "Drug-Induced Liver Injury: Twenty Five Cases of Acute Hepatitis Following Ingestion of Polygonum multiflorum Thunb", *Gut and Liver*, 5 (4), pp. 493-499.
7. Dong H và cs (2014), "Eighteen cases of liver injury following ingestion of Polygonum multiflorum", *Complement Ther Med*, 22, pp. 70-74.
8. Xiang Lei và cs (2015), "Liver Damage Associated with Polygonum multiflorum Thunb.: A Systematic Review of Case Reports and Case Series", *Hindawi Publishing Corporation*, Volume 2015, Article ID 459749
9. Wu X và cs (2012), "Toxicity of raw and processed roots of Polygonum multiflorum", *Fitoterapia*, 83, pp.469-475.
10. Lv.G.P và cs (2015), "Effect of sample preparation on components and liver toxicity of Polygonum multiflorum", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 109, pp. 105-111.
11. Liu và cs (2018), "Polygonum multiflorum Thunb.: A Review on Chemical Analysis, Processing Mechanism, Quality Evaluation, and Hepatotoxicity", *Frontiers in Pharmacology*, 9, 364.
12. Lifeng Han (2019), "Rapid discovery of the potential toxic compounds in Polygonum multiflorum by UHPLC/Q-Orbitrap-MS-based metabolomics and correlation analysis", *Frontiers in Pharmacology*, 10:329.