

CÁC LOÀI ĐƯỢC SỬ DỤNG LÀM THUỐC TRONG PHÂN HỌ ME (PHYLLANTHOIDEAE) THUỘC HỌ THẦU DẦU (EUPHORBIACEAE) Ở VIỆT NAM

Nguyễn Thị Kim Thanh

Trường ĐHKHTN, Đại học Quốc gia Hà Nội

(Nhận bài ngày 25 tháng 5 năm 2003)

Summary

Medicinal Plants in Phyllanthoideae (Euphorbiaceae) in Vietnam

The Phyllanthoideae subfamily includes 46 species (23,96% of the total 192 species) used medicinally, most of which are in the *Phyllanthus* (10 species), *Glochidion* (9 species) and *Antidesma* (7 species) genera. Among these, 60,87% are trees, the rest are shrubs and herbs, but no lianas. Two *Phyllanthus* species are described in detail to avoid confusion.

Key words: Phyllanthoideae, Medicinal Plants.

Việc sử dụng cây cỏ trong cuộc sống đã gắn bó con người với thiên nhiên một cách chặt chẽ. Ngày nay, khi điều kiện sống được cải thiện và ở mức cao, bên cạnh những tác động làm huỷ diệt nguồn tài nguyên thực vật, con người vẫn tiếp tục đi sâu nghiên cứu chúng nhằm phục vụ các nhu cầu tồn tại và phát triển. Việt Nam có lịch sử nghiên cứu sử dụng cây thuốc từ lâu đời. Những năm gần đây, công tác này ngày càng được chú trọng, nhất là việc điều tra phát hiện tài nguyên.

Ở đây, chúng tôi muốn đề cập đến các loài cây trong phân họ Me (Phyllanthoideae) thuộc họ Thầu dầu (Euphorbiaceae) để sàng lọc các hợp chất tự nhiên dùng làm thuốc hiện đại, vì đây là một phân họ lớn, khá phức tạp, và có nhiều loài cây được dùng làm thuốc theo kinh nghiệm dân gian.

Những dẫn liệu trình bày dưới đây là kết quả

Bảng 1: Dạng sống của các loài được sử dụng làm thuốc thuộc phân họ Me ở Việt Nam

Dạng thân	Số lượng loài	Tỷ lệ %
Gỗ	28	60,87
Thảo	05	10,87
Bụi	13	28,26
Tổng	46	100,00

Bảng 1 cho thấy những cây làm thuốc chủ yếu là cây thân gỗ, sau đó đến cây bụi và cây thảo, không có dạng cây leo.

của quá trình điều tra nghiên cứu về giá trị làm thuốc của phân họ này ở Việt Nam.

1. Đa dạng về số loài

Phyllanthoideae là một phân họ nguyên thủy của họ Thầu dầu (Euphorbiaceae) ở Việt Nam. Phân họ này gồm 9 tông, 17 chi và 192 loài, trong đó có 46 loài được sử dụng làm thuốc, chiếm 23,96% trong tổng số loài của phân họ. Chúng tập trung chủ yếu ở các chi như *Phyllanthus* (10 loài), *Glochidion* (9 loài), *Antidesma* (7 loài)...

2. Đa dạng về dạng sống

Vấn đề nghiên cứu đa dạng về dạng cây có ý nghĩa thực tiễn rất lớn, giúp cho việc tìm kiếm, khai thác, sử dụng và trồng trọt đạt được hiệu quả cao (Xem bảng 1).

3. Đa dạng về bộ phận dùng

Qua nghiên cứu và tổng hợp, chúng tôi đã thống kê được:

- 16 loài dùng 1 bộ phận.
- 15 loài dùng 2 bộ phận.
- 5 loài dùng 3 bộ phận.
- 4 loài dùng từ 4 bộ phận trở lên.
- 6 loài dùng toàn cây.

Các cây thuốc thuộc phân họ Phyllanthoideae dùng chủ yếu từ 1 đến 2 bộ phận, ngoài ra có 6 loài dùng toàn cây. Đây là một định hướng cho việc thu hái và nuôi trồng.

Sau đây là các bộ phận được dùng làm thuốc của 46 loài:

Bảng 2: Các bộ phận được dùng làm thuốc của 46 loài thuộc phân họ Me (Phyllanthoideae)

Bộ phận	Toàn cây	Thân	Vỏ thân	Cành	Lá	Rễ	Vỏ rễ	Hoa	Quả	Hạt
Số loài	6	2	8	5	34	22	2	1	6	1
Tỷ lệ %	13.04	4.35	17.39	10.87	73.91	47.83	4.35	2.17	13.04	2.17

Bảng 2 cho thấy các bộ phận được sử dụng chữa bệnh nhiều nhất là lá, tiếp theo là rễ, vỏ thân, quả, toàn cây, còn các bộ phận khác có tỷ lệ không đáng kể.

Hiện nay, nhiều người đang dùng cây chó đẻ răng cưa để chữa bệnh gan. Để tránh nhầm lẫn giữa hai cây cùng mang tên chó đẻ răng cưa, chúng ta cần căn cứ trên những dấu hiệu sau đây để phân biệt:

Loài thứ nhất: *Phyllanthus urinaria* L. thường có thân phân nhánh nhiều ở gốc và trải rộng gần sát đất. Cành dẹt, màu lục tía, các cành con thường có phiến lá dính ở hai bên. Lá dày, có gân bên nổi rõ. Hoa có bao phấn mở dọc; quả có gai hay vẩy. Theo tài liệu nước ngoài, Bancilhon M. L., Mangenot M.G. & M. S. Mangenot (1971) đã phân tích trong loài này có các acid, triterpen, alcaloid và dẫn xuất của phenol. Gần đây, người ta đã chiết được 4 chất là acid ellagic, acid galic, acid phenolic và flavonoid. Chất thứ nhất không tan trong nước, các chất sau tan trong nước nóng. Acid phenolic và flavonoid có khả năng diệt khuẩn và nấm rõ rệt. Ngoài ra, còn có các chất caleraxin tinh khiết được dùng để chế thuốc chữa bệnh mắt có hiệu quả cao (ảnh 1 - bìa 4).

Loài thứ hai: *Phyllanthus amarus* Schum. mà trước đây nhiều tác giả cho là *P. niruri* L. Cây thân thảo mọc đứng, màu xanh lá mạ. Cành hình trụ, không có rìa lá men theo cành. Lá nhỏ hơn loài trên, gân không nổi rõ. Hoa có bao phấn xếp thành dạng vành khăn, mở ngang. Quả nhẵn không có gai hoặc vẩy. Thành phần hóa học có phyllanthin, hypophyllanthin, niranthin, nirtetralin và phylltetralin (ảnh 2 - bìa 4).

Kết luận

1. Số loài cây thuốc trong phân họ Phyllanthoideae có tác dụng chữa bệnh là 46 loài chiếm 23,96%, một tỷ lệ khá cao so với tổng số 192 loài trong phân họ. Trong đó các cây thuốc tập trung chủ yếu ở các chi *Phyllanthus* (10 loài), *Glochidion* (9 loài), *Antidesma* (7 loài).
2. Dạng cây thuốc thường là cây gỗ (60,87%), không có dạng cây leo.
3. Các bộ phận được dùng làm thuốc rất đa dạng, và mỗi bộ phận lại có giá trị sử dụng khác nhau. Đây là vấn đề rất quan trọng, có tính định hướng trong việc phát triển trong tương lai.

Tài liệu tham khảo

- 1). Võ Văn Chi, 1997, Từ điển cây thuốc Việt Nam, NXB Y học, Hà Nội; 2). Lê Trần Đức, 1997, Cây thuốc Việt Nam, NXB Nông Nghiệp, Hà Nội; 3). Phạm Hoàng Hộ, 1999, Cây cỏ Việt Nam, NXB Trẻ, tp. Hồ Chí Minh; 4). Đỗ Tất Lợi, 2001, Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, NXB Y học, Hà Nội; 5). N. N. Thìn, 1990, Cây chó đẻ răng cưa, Tạp chí Dược học, số 3/1990: 16-17; 6). N.N.Thìn, 1995, Euphorbiaceae of Vietnam, Agr. Publishing House, Hanoi; 7). N.N.Thìn, 1999, Khoá xác định và hệ thống phân loại họ Thầu dầu Việt Nam, NXB Nông nghiệp, Hà Nội; 8). Viện dược liệu, 1993, Tài nguyên cây thuốc Việt Nam, NXB KHKT, Hà Nội; 9). Viện dược liệu, 1999, Selected medicinal plants in Vietnam, NXB KHKT, Hà Nội.

XÂY DỰNG PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ LÔNG HIỆU NĂNG CAO (HPLC) ĐỂ ĐỊNH LƯỢNG L-TETRAHYDROPALMATIN TRONG DƯỢC LIỆU BÌNH VÔI

Phạm Thị Duyên, Trinh Văn Lầu - Viện Kiểm nghiệm
Phạm Thanh Kỳ - Trường Đại học Dược Hà Nội

(Nhận bài ngày 4 tháng 7 năm 2003)

Summary

Establishment of HPLC Method for Quantification of L-Tetrahydropalmatine in *Stephanias*

An HPLC method has been established to determine L-tetrahydropalmatine (rotundine) extracted by chloroform from powders of Stephania viridiflavens, S. dielsiana and Stephania sp. (Menispermaceae). The technique was carried out on an RP-18 (250 x 4.0 mm; 5 µm) column with a diode array detector or UV detector at $\lambda=283$ nm, using a mixture of 0.05 M potassium dihydrogen phosphate, acetonitrile and triethylamine (62.5 : 37.5 : 0.5) adjusted to pH 4.0 by concentrated phosphoric acid as a mobile phase. The HPLC method proved accurate, precise and sensitive. The results show that differences exist in the content of L-tetrahydropalmatine between species.

Key words: *Stephania*, L-Tetrahydropalmatine, Quantification, HPLC

1. Đặt vấn đề

Vị thuốc bình vôi được dùng khá rộng rãi trong y học cổ truyền và y học hiện đại. Dược liệu không những được dùng làm nguyên liệu để chiết xuất rotundin mà còn là thành phần chính trong các bài thuốc, chế phẩm hỗ trợ cắt cơn nghiện ma túy và phục hồi thể lực.

Trong củ bình vôi có các alcaloid mà thành phần chính là L-tetrahydropalmatin (rotundin), một alcaloid có tác dụng trần kinh, an thần. Hàm lượng alcaloid toàn phần cũng như rotundin thay đổi tùy theo loài và thời vụ thu hái.

Việc định lượng alcaloid toàn phần và rotundin trong bình vôi được tiến hành theo các phương pháp khác nhau. Được điển Trung Quốc định lượng rotundin nguyên liệu bằng phương pháp kết tủa với AgNO₃ và định lượng rotundin trong các thành phẩm bằng phương pháp đo quang [6]. Dược điển Việt Nam III định lượng alcaloid toàn phần bằng phương pháp chuẩn độ acid - base [2]. Một số tác giả lại định lượng rotundin bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng kết hợp với đo quang [3]. Phương pháp này có quy trình phức tạp, nên dễ mắc sai số.

Vì vậy, việc xây dựng phương pháp định lượng rotundin trong củ bình vôi là rất cần thiết. Nó góp phần nâng cao tiêu chuẩn chất lượng của vị thuốc, đồng thời lựa chọn được loài có hàm lượng hoạt chất cao để dùng làm thuốc.

Trong bài viết này, chúng tôi muốn giới thiệu

một quy trình chiết và định lượng rotundin trong ba loài được liệt kê bình vôi ở Việt Nam bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

2. Phần thực nghiệm

2.1. Thuốc thử, nguyên liệu và thiết bị

2.1.1. Thuốc thử đã được chuẩn hoá theo ISO / IEC 17025 và GLP.

- Các hoá chất và dung môi đạt tiêu chuẩn dùng cho sắc ký lỏng hiệu năng cao.

- Chất chuẩn là rotundin của Viện Kiểm nghiệm.

- Dược liệu bình vôi, loài thứ nhất có tên khoa học là *Stephania viridiflavens* (Menispermaceae) thu hái vào mùa thu hàng năm ở Sơn Lát; loài thứ hai là *Stephania dielsiana* thu hái vào mùa thu hàng năm ở Ba Vì (Hà Tây), loài thứ ba chưa rõ tên loài dùng để sản xuất viên hoàn BaloK.

2.1.2. Thiết bị đã được hiệu chuẩn theo ISO / IEC 17025.

- Máy HPL 1100 với detector UV nối với máy tính và máy in.

- Máy lắc siêu âm.

- Bộ chiết Soxhlet 100 ml.

- Nồi cách thủy.

- Dụng cụ thủy tinh chính xác các loại.

2.2. Điều kiện sắc ký

- Cột : RP 18 (250 x 4.0 mm ; 5 µm).

- Tốc độ dòng : 1 ml/ phút
- Detector UV với bước sóng phát hiện 283 nm.
- Nhiệt độ phân tích : Nhiệt độ phòng
- Thể tích tiêm : 20 μ l

* Pha động: Hỗn hợp gồm: Dung dịch KH_2PO_4 0,05 M : 62,5 ml

Acetonitril : 37,5 ml

Triethylamin : 0,5 ml

Dùng dung dịch acid phosphoric đặc để điều chỉnh pH đến 4,0. Lọc qua màng lọc mịn cỡ 0,45 μ m, lọc siêu âm trong 5 phút để loại bọt khí.

2.3. Chuẩn bị mẫu thử

Dược liệu bình vôi khô (*Stephania viridiflavens*) được tán nhỏ và rây qua cỡ rây 0,4 mm. Xác định độ ẩm của bột dược liệu bằng phương pháp sấy ở 100°C đến khối lượng không đổi.

Cân chính xác khoảng 0,4 g bột mịn dược liệu chuyển vào một túi giấy lọc. Làm ẩm khối bột mịn bằng 0,5 ml dung dịch ammoniac 6N (TT), để yên trong 30 phút. Cho túi giấy lọc này vào trong dụng cụ chiết nóng Soxhlet cỡ 100ml. Dùng 30 ml cloroform (TT) để chiết alkaloid trong thời gian khoảng 4 giờ đến khi kiệt.

Dịch chiết cloroform được cô trên cách thủy đến cạn. Hoà tan cân thu được trong dung dịch acid sulphuric 0,1 N (5 lần, mỗi lần khoảng 10 ml) Lọc dung dịch qua giấy lọc vào một bình gạn. Kiểm hoá dịch lọc bằng dung dịch ammoniac đặc đến pH 10. Chiết 4 lần, mỗi lần với 10 ml cloroform. Tập trung dịch chiết cloroform (TT), bốc hơi trên cách thủy đến khô.

Hoà tan cân thu được trong pha động để được dung dịch có nồng độ rotundin tương đương với nồng độ của dung dịch rotundin chuẩn, lắc đều. Lọc sơ bộ qua giấy lọc thường, bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Dịch lọc sau đó được lọc qua giấy lọc mịn cỡ 0,45 μ m, thu được dung dịch thử.

2.4. Chuẩn bị mẫu chuẩn

Pha một dung dịch chuẩn có khoảng 0,05 mg rotundin khan trong 1 ml pha động.

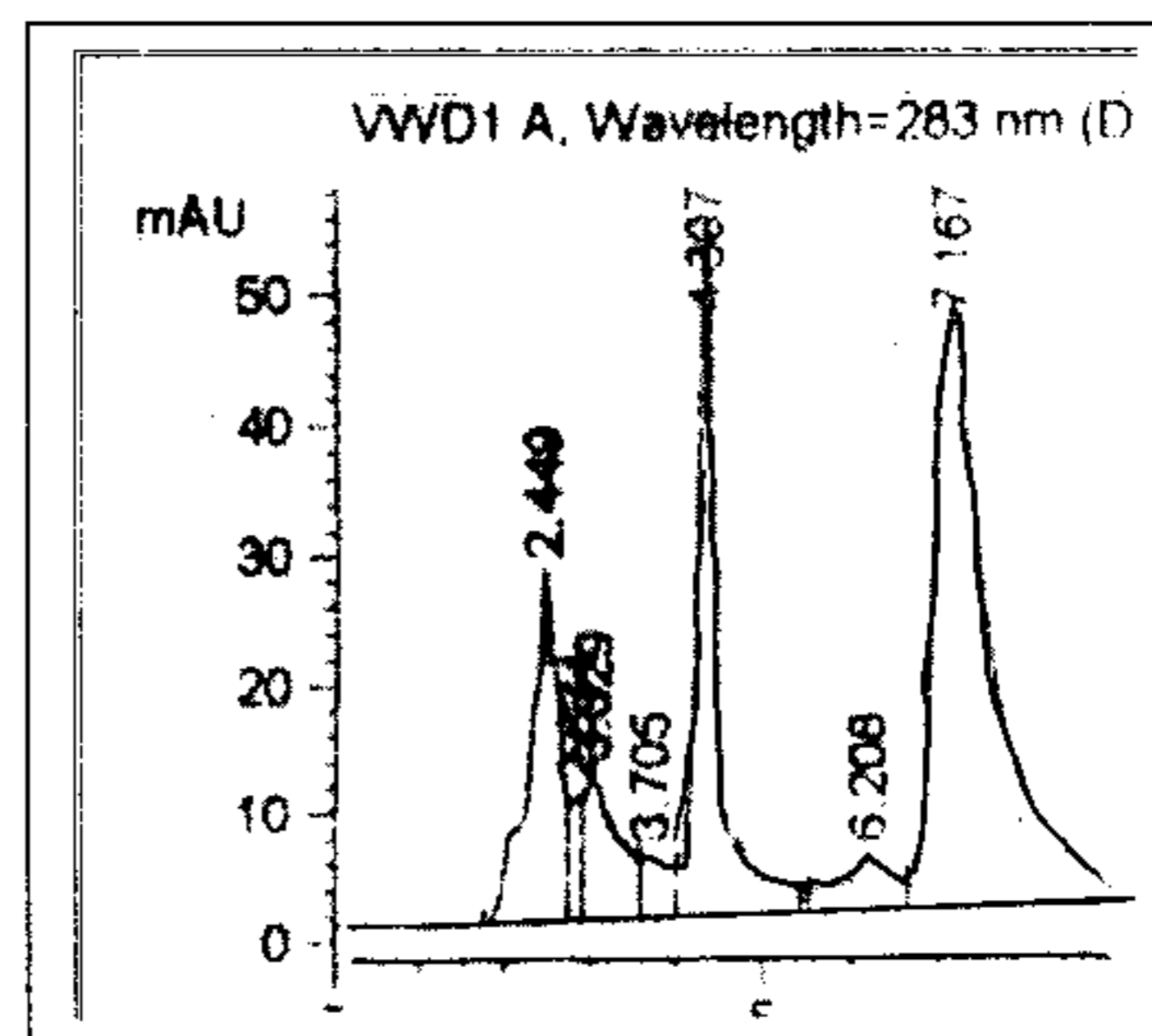
3. Kết quả và bàn luận

Để định lượng rotundin trong bình vôi, điều quan trọng là phải khảo sát phương pháp chiết thích hợp để lấy kiệt được hoạt chất và làm sạch

dịch chiết bằng phương pháp thích hợp. Qua tham khảo các tài liệu [1], [2], [5], [6], chúng tôi đã lựa chọn phương pháp chiết nóng trong dụng cụ Soxhlet với dung môi là cloroform, sau đó tinh chế sơ bộ như đã nêu trong mục 2.3. Phương pháp chiết này có khả năng chiết kiệt được alkaloid và cho dịch chiết tương đối sạch. Thực nghiệm cho thấy dùng phương pháp chiết nóng trong dụng cụ Soxhlet với 30 ml cloroform trong 4 giờ, đã chiết kiệt rotundin; điều này được kiểm tra bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC).

Việc lựa chọn pha động thích hợp được chúng tôi xây dựng dựa trên việc tham khảo tài liệu [4] kết hợp với hoá chất và dung môi sẵn có ở Viện Kiểm nghiệm. Qua khảo sát bằng thực nghiệm trên một số pha động, chúng tôi nhận thấy pha động và điều kiện sắc ký nêu ở mục 2.2 cho khả năng tách tốt rotundin trong dược liệu bình vôi (hình 1, 2,3).

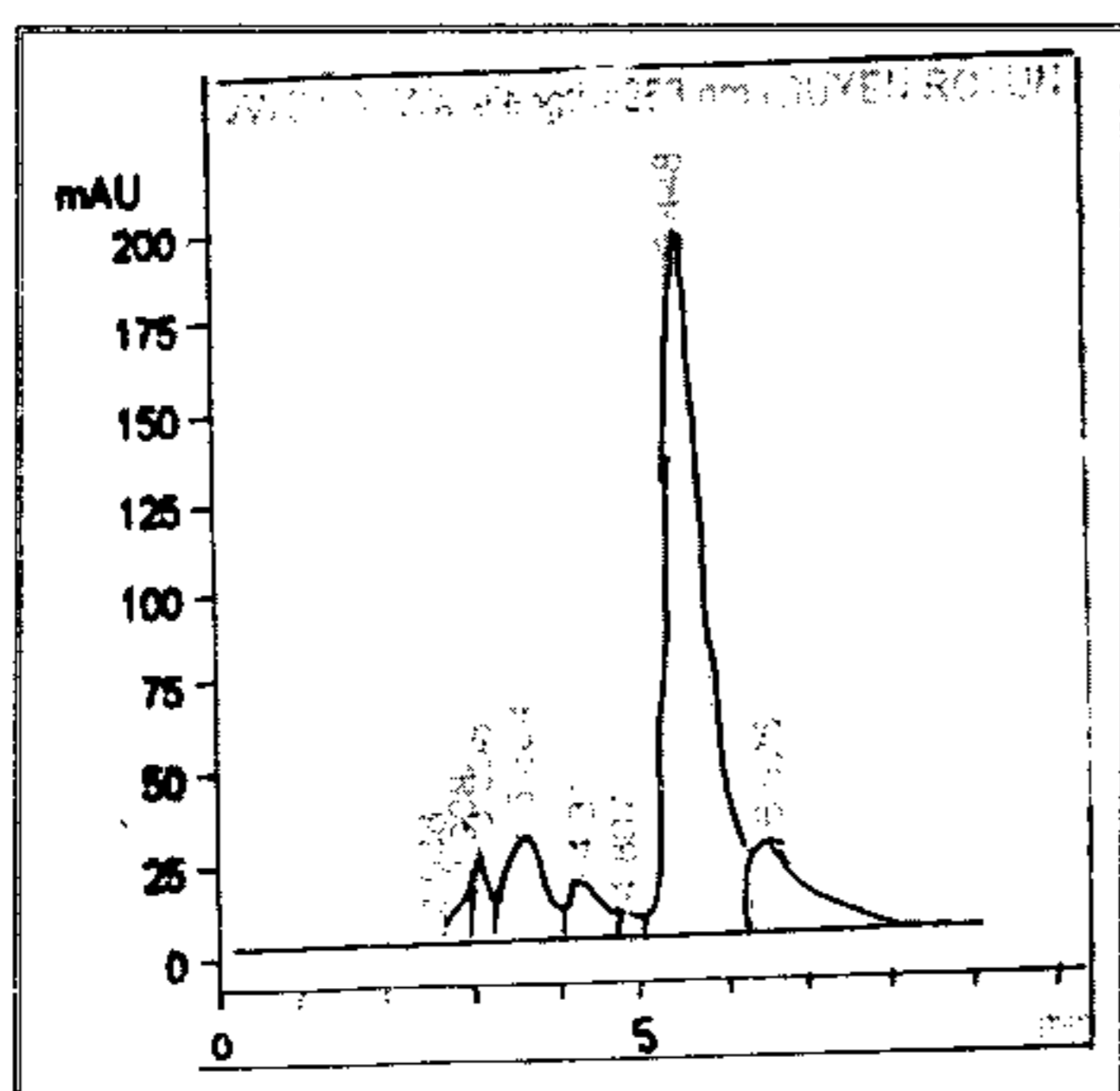
Thời gian lưu của rotundin khoảng 4,30 phút; hệ số dung lượng $k'=1,02$; số đĩa lý thuyết $N=5390$; hệ số bất đối của pic $T=1,14$ (hình 4).



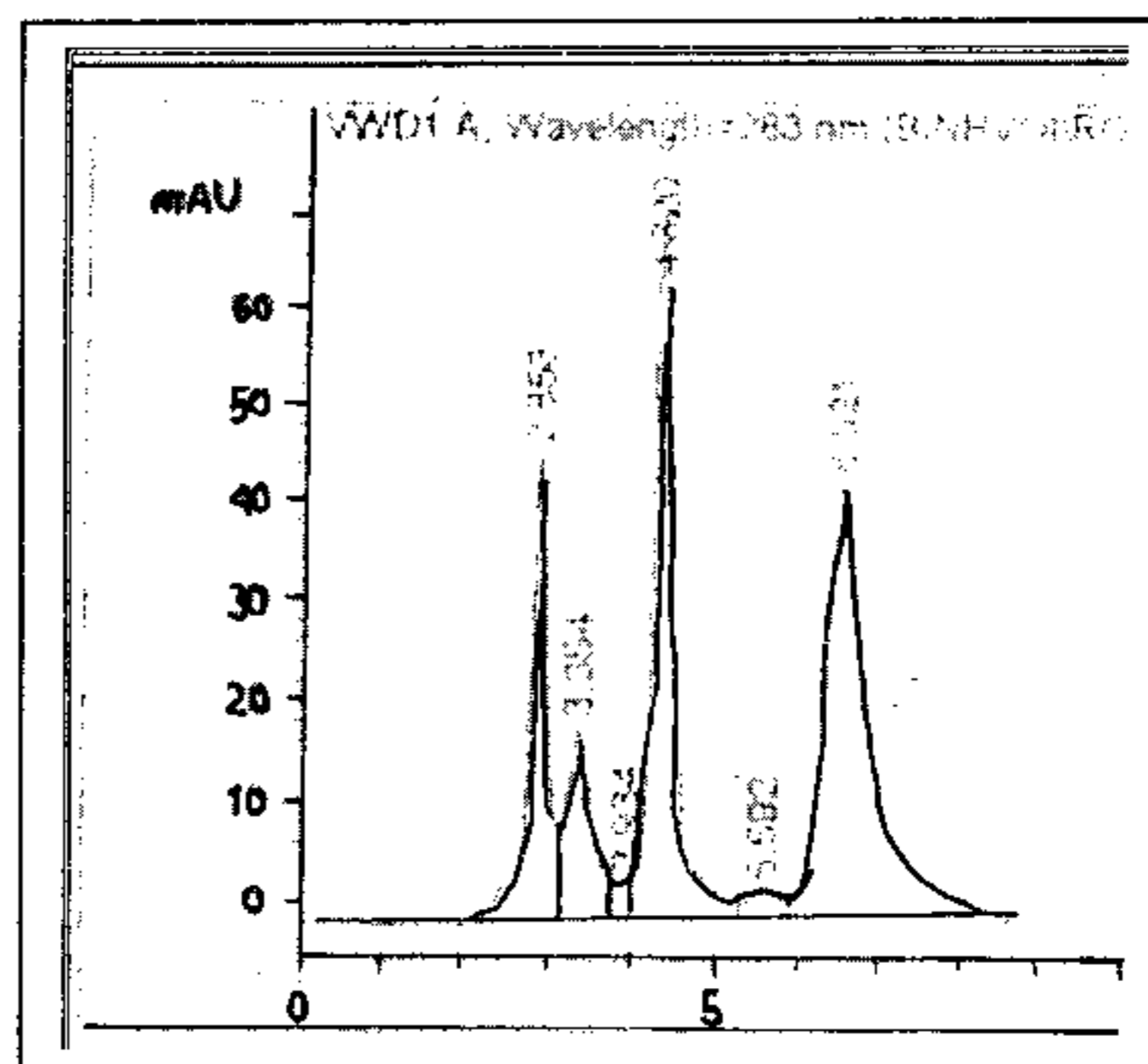
Hình 1: Sắc ký đồ mẫu thử (dịch chiết củ bình vôi *Stephania viridiflavens*)

Với Detector diode array, chúng tôi đã có được toàn bộ phổ của tất cả các hoạt chất trong vùng sóng đã lựa chọn tại từng thời gian lưu của chúng. Việc nhận dạng các chất được dựa trên hình vẽ phổ chất chuẩn và chất thử. Với kỹ thuật so sánh toán học thống kê giữa hai phổ dựa trên hệ số match có thể so sánh sự giống nhau giữa phổ của mẫu thử và mẫu chuẩn (hình 4).

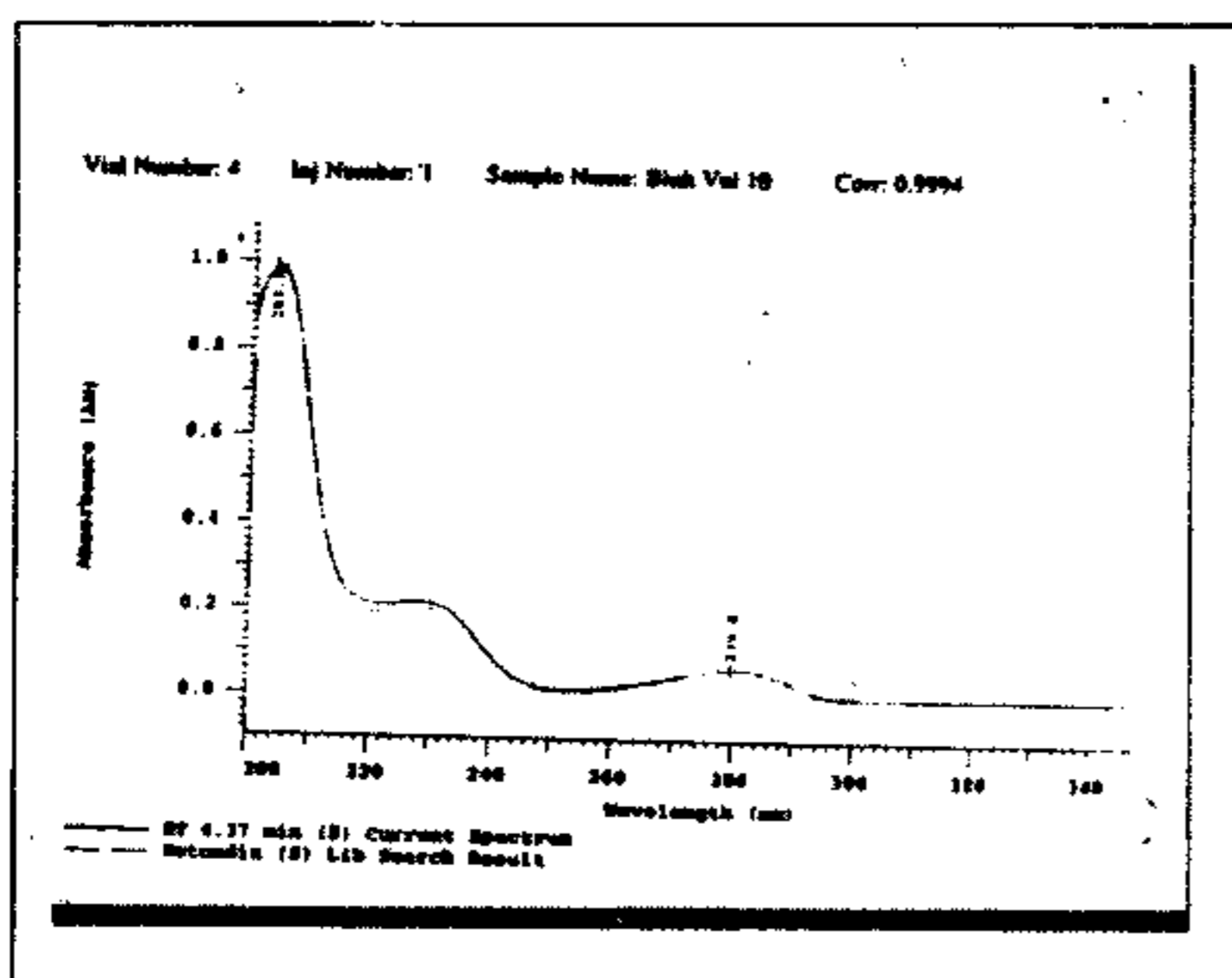
Với hệ số match là 0,9994 và so sánh thời gian lưu và phổ, có thể khẳng định rằng trong các chất chiết được từ dược liệu bình vôi có rotundin.



Hình 2: Sắc ký đồ mẫu thử dịch chiết củ bình vôi (*Stephania dielsiana*)



Hình 3: Sắc ký đồ mẫu thử dịch chiết củ bình vôi (*Stephania sp.*)



3.1. Xác định độ ổn định của hệ thống sắc ký

Độ ổn định của hệ thống sắc ký được biểu thị bằng độ lệch chuẩn tương đối (RSD) của diện tích pic và thời gian lưu qua 6 lần tiêm một mẫu chuẩn vào hệ thống sắc ký và tiến hành sắc ký với điều kiện đã chọn ở trên. Ghi diện tích pic và thời gian lưu thu được với dung dịch rotundin chuẩn.

Hình 4. Phổ của rotundin chiết từ bình vôi so với phổ của rotundin chuẩn

Bảng 1. Khảo sát độ ổn định của hệ thống sắc ký

STT	Diện tích pic của rotundin	Thời gian lưu
1	860,45	4,303
2	856,66	4,305
3	855,98	4,307
4	857,80	4,305
5	854,14	4,306
6	855,27	4,308
Số liệu thống kê	$\bar{S} = 856,71; n = 6; RSD = 0,26 \%$	$\bar{R}_T = 4,305; n = 6; RSD = 0,04 \%$

Kết quả ở bảng 1 cho thấy độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic là $0,26\% < 2,00\%$ và thời gian lưu là $0,04\% < 1,00\%$ qua 6 lần tiêm dung dịch chuẩn rotundin. Điều đó chứng tỏ hệ thống sắc ký được vận hành là phù hợp và đảm bảo sự ổn định của phép phân tích định lượng rotundin.

3.2. Khảo sát khoảng tuyến tính

Khảo sát sự phụ thuộc giữa nồng độ rotundin và diện tích pic được khảo sát từ các dung dịch chuẩn gốc. Tiến hành pha một dãy các dung dịch rotundin chuẩn có nồng độ từ 0,005 đến 0,125

mg/ml pha động.

Kết quả cho thấy, trong khoảng nồng độ khảo sát có sự tương quan tuyến tính giữa nồng độ của

rotundin và diện tích pic. Phương trình hồi quy và hệ số tương quan được ghi ở bảng 2.

Bảng 2. Liên quan giữa nồng độ rotundin và diện tích pic

Nồng độ mg/ml	0,005011	0,02505	0,0501	0,08016	0,1002	0,1253
Diện tích pic	100,73	484,86	941,66	1498,72	1880,42	2362,81
Phương trình hồi quy	$Y = 18729,27 x + 7,18$					
Hệ số tương quan	$r = 0,99996$					

3.3. Khảo sát độ lặp lại của phương pháp

Để khảo sát độ lặp lại của phương pháp, chúng tôi đã cân chính xác 6 mẫu thử từ bột mịn *S. viridiflavens* và chiết như đã mô tả trong mục 2.3, rồi định lượng rotundin theo chương trình sắc ký đã chọn. Đồng thời dùng một mẫu chuẩn có chứa 0,0457 mg rotundin khan/ml pha động.

Độ lặp lại của phương pháp được đánh giá bằng độ lệch chuẩn tương đối của 6 phép thử song song. Kết quả được ghi ở bảng 3 cho thấy phương pháp đã dùng để định lượng rotundin trong dược liệu bình vôi có độ lặp lại cao với độ lệch chuẩn tương đối nhỏ (RSD = 2,10 %).

Bảng 3. Khảo sát độ lặp lại của phương pháp

STT	Bột mịn dược liệu (g)	Hàm lượng % rotundin có trong dược liệu khô	Các số liệu thống kê
1	0,4062	0,61	- C = 0,62 n = 6 RSD = 2,10 %
2	0,4038	0,61	
3	0,4007	0,63	
4	0,4080	0,63	
5	0,4010	0,61	
6	0,4004	0,64	

Như vậy hàm lượng rotundin có trong dược liệu *S. viridiflavens* là 0,62 %.

3.4. Khảo sát độ đúng của phương pháp

Để khảo sát độ đúng của phương pháp, chúng tôi áp dụng phương pháp thêm dựa vào hàm lượng rotundin đã biết trong mẫu bột dược liệu ở mục 3.3 và hàm lượng của chất chuẩn rotundin.

Các mẫu độ đúng được chuẩn bị như sau: Cân chính xác 0,20 g bột mịn dược liệu cho vào một túi giấy lọc, thêm chính xác một lượng rotundin chuẩn sao cho tổng lượng hoạt chất rotundin có trong mẫu thử đem tiêm nằm trong khoảng nồng độ tuyến tính đã khảo sát. Tiến hành chiết tách như mục 2.3.

Tiến hành sắc ký theo chương trình đã chọn trên 6 mẫu thử song song với một mẫu chuẩn rotundin. Tính hàm lượng rotundin có trong mẫu

thử dựa vào mẫu rotundin chuẩn. Lượng rotundin thu hồi được thể hiện trên bảng 4. Kết quả cho thấy khả năng tìm lại được trung bình của phương pháp xây dựng đối với rotundin trong dược liệu là 99,73 % với độ lệch chuẩn tương đối RSD = 2,20 %.

3.5. Áp dụng phương pháp đã xây dựng để định lượng rotundin trong hai loài bình vôi ở Việt Nam.

Dựa vào phương pháp đã xây dựng, chúng tôi tiến hành định lượng 1-tetrahydropalmitin của 2 mẫu dược liệu bình vôi ở Việt Nam. Kết quả thu được như sau:

3.5.1. Dược liệu *Stephania dielsiana* Y. C. Wu

Kết quả khảo sát ở bảng 4 cho thấy hàm lượng rotundin có trong dược liệu *S. dielsiana* Y. C. Wu là 0,40 %.

3.5.2. Dược liệu *Stephania* sp.

Bảng 4. Khảo sát độ đúng của phương pháp

STT	Lượng l- tetrahydropalmin (rotundin) khan			Số liệu thống kê
	Lượng thêm vào (mg)	Lượng thu hồi		
		mg	%	
1	1,299	1,294	99,62	$\bar{C} = 99,73 \%$ $n = 6$ $RSD = 2,20 \%$
2	1,214	1,206	99,34	
3	0,303	0,311	102,64	
4	0,844	0,831	98,46	
5	0,844	0,817	96,80	
6	2,276	2,311	101,54	

Bảng 5. Khảo sát hàm lượng rotundin trong dược liệu *S. dielsiana* Y. C. Wu

STT	Bột mịn dược liệu (g)	Hàm lượng % rotundin có trong dược liệu khô	Các số liệu thống kê
1	0,4022	0,39	$\bar{C} = 0,40 \%$ $n = 6$ $RSD = 2,04 \%$
2	0,4052	0,41	
3	0,3924	0,40	
4	0,4002	0,40	
5	0,3992	0,39	
6	0,4087	0,39	

Bảng 6. Khảo sát hàm lượng rotundin trong dược liệu *Stephania sp.*

STT	Bột mịn dược liệu (g)	Hàm lượng % rotundin có trong dược liệu khô	Các số liệu thống kê
1	0,4094	1,62	$\bar{C} = 1,63 \%$ $n = 5$ $RSD = 2,19 \%$
2	0,4016	1,57	
3	0,4504	1,64	
4	0,4392	1,65	
5	0,3964	1,66	

Như vậy, qua bảng 6, hàm lượng rotundin có trong loài bình vôi chưa xác định mua ở thị trường làm nguyên liệu để sản xuất viên hoàn Balok là 1,63 %.

4. Kết luận

Sau khi chiết hoàn toàn alcaloid trong dược liệu bình vôi bằng phương pháp chiết nóng trong dụng cụ Soxhlet với dung môi là cloroform, tinh chế sơ bộ và định lượng rotundin bằng phương pháp

HPLC với chương trình sắc ký đã nêu, kết quả cho thấy hàm lượng rotundin thay đổi theo từng loài: 0,40 % ở loài *S. dielsiana*, 0,62 % ở loài *S. viridiflavens* và 1,63 % ở *Stephania sp.* Các kết quả thực nghiệm cho thấy phương pháp HPLC được đề xuất đạt độ đúng, độ ổn định và độ chính xác đáng tin cậy. Phương pháp HPLC đã nêu ở trên có thể áp dụng để định tính và định lượng rotundin trong dược liệu bình vôi cũng như các chế phẩm đồng dược khác có chứa cùi bình vôi.

Tài liệu tham khảo

- 1). Bộ môn Dược liệu, Trường Đại học Dược Hà Nội (1998), Bài giảng Dược liệu tập II, NXB Y học, Tr. 79-83;
- 2). Bộ Y tế (2002), Dược điển Việt Nam III, NXB Y học, tr. 321-322;
- 3). Nguyễn Quốc Huy (1998), Góp phần nghiên cứu loài *S. glabra* (Roxb) Mier mọc ở Ninh Bình, Công trình tốt nghiệp Dược sĩ Đại học khoá 48, Trường Đại học Dược Hà Nội, tr. 29-31;
- 4). Nguyễn Đức Toàn, Nguyễn Tuấn Anh, Phạm Thị Giáng (2001) " Phát hiện sự có mặt của Rotundin trong hỗn hợp nhiều dược liệu bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC) và phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC)", Thông báo kiểm nghiệm số 2, tr. 8-11;
- 5). Pharmacopoeia of the People's Republic of China (English Edition 1997), Vol. I, pp. 173-174;
- 6). Pharmacopoeia of the People's Republic of China (English Edition 1997), Vol.II, pp. 530-531.

CHEMICAL COMPOSITION OF FRENCH AND RUSSIAN SPEARMINT OILS (*MENTHA SPICATA*) CULTIVATED IN VIETNAM

Nguyen Thi Phuong Thao¹, Lee Hyong Joo²,
Alain Muselli³, Ange Bighelli³ and Joseph Casanova³

¹Institute of Ecology and Biological Resources (IEBR), Hanoi, Vietnam. ²National University of Seoul, Korea. ³Université de Corse, Equipe Chimie et Biomasse, UMR CNRS 6134, 20000 Ajaccio, France.

(Received 26 May, 2003)

Summary

Two cultivars of *Mentha spicata* of French and Russian origins cultivated in Hanoi, produce piperitenone oxide rich essential oils (72.8 and 61.0%, respectively).

Key words: *Mentha spicata*, Spearmint oil, Chemical Composition, Piperitenone Oxide.

Introduction

Mint oils are among the most important essential oils produced in the world (estimated value is around 200 million USD per year). Several species are cultivated [1]. For instance, *Mentha arvensis* produces "cornmint oil", the most important source of (-) menthol; menthol, menthone and menthyl acetate are the main components of *M. piperita* ("peppermint oil"); *M. citrata* is a source of linalool and linalyl acetate while *M. pulegium* produces the so called "pennyroyal oil" which is a pulegone rich one. *M. spicata* (native spearmint) and *M. cardiaca* (scotch spearmint) are mostly rich in carvone, although other compositions have also been reported [2-4]. Beside the oils mentioned above, several essential oils produced by other *Mentha* species or subspecies have also been investigated. Some of them have been reviewed by Lawrence [2,3].

Our present work is aiming at the characterisation of the essential oils produced by two cultivars of *M. spicata*, one is of French and the other is of Russian origins, imported and cultivated in Hanoi, Vietnam [5].

Materials and Methods

Plant and essential oil production:

French spearmint was imported into Vietnam in 1996 and cultivated in Hanoi. In the first year, it was cultivated by seeds and since the second year it has been planted by stolons. Every year, planting is done in February - March and the crop reaches

full blooming in June. The Russian cultivar is also cultivated in Sa Pa (Lao Cai province).

Spearmint of French and Russian origins have the same appearances, but colour of their leaves, stems and flowers is different, being violet for the French and white-green for the Russian spearmint. Voucher specimens were deposited at the Herbarium of IEBR, Hanoi (number V. X. Phuong 1077) and at the Herbarium of the Institute of Materia Medica, Hanoi (number 1411).

Essential oils were obtained by hydrodistillation of the aerial part at full flowering using a Clevenger type apparatus. Distillation was usually done in 2 hours yielding 0.15% and 0.17% oil for French and Russian cultivars, respectively (w/w on fresh basis).

GC, GC/MS and ¹³C-NMR analysis.

Samples of the oils were analyzed by GC using a Perkin-Elmer Autosystem apparatus equipped with FID and fused capillary columns (50 m x 0.22 mm; film thickness 0.25 μ m), BP-1 (polydimethyl siloxane) and BP-20 (polyethylene glycol). The oven temperature was programmed from 60°C to 220°C at 2°C/min and then held isothermal at 220°C for 20 min; injector temperature: 250°C; detector temperature: 250°C; carrier gas: helium (20 psi); mode split 1/60.

GC/MS was carried out with a Perkin Elmer Turbo mass detector, directly coupled to a Perkin Elmer Autosystem XL equipped with a fused-silica capillary column, BP-1 (polydimethylsiloxane,

50 m x 0.22 mm i.d., film thickness 0.25 µm). Ion source temperature: 150°C; energy ionization: 70 eV; electron ionization mass spectra were acquired over the mass range of 35-350 Da. Split: 1/80. Other GC conditions were the same as described under GC.

¹³C-NMR spectra were recorded on a Bruker AC 200 Fourier Transform spectrometer operating at 50.323 MHz equipped with a 10 mm probe, in deuterated chloroform, with all shifts referred to internal tetramethylsilane (TMS). The spectra were recorded with the following parameters: pulse width (PW): 5.0 µs (flip angle 45°); acquisition time: 1.3 s for 32K data table with a spectral width (SW) of 12 500 Hz (250 ppm); CPD mode decoupling; digital resolution: 0.763 Hz/pt. The number of accumulated scans was 5000 for each sample (200 mg of the oil in 2 ml CDCl₃). An exponential multiplication of the free induction decay with the line broadening of 1.0 Hz was applied before Fourier transformation.

Identification of components

Identification of the individual components was based on comparison of i) their GC retention indices (RI) on apolar and polar columns, determined relatively to those of authentic compounds, especially to the linear relationship of the retention time of a series of *n*-alkanes; ii) matching with mass spectral libraries on computer (NIST and WILEY) (6,7) and with spectra of authentic samples or literature data (8,9); iii) chemical shifts of the carbons in the ¹³C-NMR spectrum of the mixture with those of the reference spectra compiled in our spectral library with the help of a laboratory produced software (10). This technique allows the identification of individual components at a minimum content of 0.5-1% without any previous purification.

Results and Discussion

Both samples of *Mentha spicata* essential oil were analyzed by GC/RI, GC/MS and ¹³C-NMR. In total, 39 compounds have been identified, 28 in the first sample, 31 in the second. Both are monoterpene rich oils (table 1) characterized by the pre-eminence of piperitenone oxide (72.8 and 61.0%). Cis-piperitone oxide (correct stereochemistry ensured by comparison of its ¹³C-NMR data with those of an authentic sample) is the second compound in importance, in the sample of Russian origin (10.8%) and much less abundant (2.7%) in the sample of French origin. Among other monoterpenes, myrcene (3.4 and 3.5%), limonene (5.0 and 2.3%) and 1,8-cineole (3.0 and 0.2%) were present at appreciable contents. We pointed out the presence of several sesquiterpene hydrocarbons, represented by (*E*)-caryophyllene (0.8 and 2.9%) and germacrene D (2.5 and 1.1%) while three oxygenated sesquiterpenes, caryophyllene oxide, spathulenol and α-cadinol were identified at low contents.

Several compositions have been reported for the essential oil from *Mentha spicata* (native spearmint), carvone and limonene being the major components of most oils (2,3). It should be noted that the content of carvone in spearmint oil is usually high: 68.1-59.1% (United States) (3), 63.3% (Japan) (2), 60.5% (Argentina) (2), 49.7-35.2% (Greece)(3), 39.1% (Italy)(3). Although most samples belonged to the so called carvone-limonene chemotype (limonene up to 23%), other chemotypes have been reported: dihydrocarvyl acetate/neoisodihydrocarvyl acetate/ carvone (24.8/20.9/20.4%)(3); cis/trans-dihydrocarvone (16.1-21.6/11.5-21.2%)(3); arvone/dihydrocarvone

Table 1. Chemical composition of the essential oils of *Mentha spicata* of French and Russian origins.

Compounds	RIa	RIp	France	Russia	Identification
α-Pinene	930	1022	0.6	0.6	GC, MS, ¹³ C-NMR
Sabinene	964	1119	0.5	0.7	GC, MS
β-Pinene	970	1108	1.0	1.2	GC, MS, ¹³ C-NMR
Myrcene	980	1158	3.4	3.5	GC, MS, ¹³ C-NMR
α-Terpinene	1007	1178	-	0.2	GC, MS
p-Cymene	1009	1264	-	0.2	GC, MS
Limonene*	1020	1199	5.0*	2.3*	GC, MS, ¹³ C-NMR
1,8-Cineole*	1020	1208	3.0*	0.2*	GC, MS, ¹³ C-NMR

(Z)- β -Ocimene	1023	1229	0.3	0.3	GC, MS
γ -Terpinene	1046	1241	-	0.3	GC, MS
trans-Sabinene hydrate	1050	1454	-	0.2	GC, MS
Terpinolene	1076	1278	0.1	0.3	GC, MS
cis-Sabinene hydrate	1078	1546	-	0.1	GC, MS
Linalool	1080	1538	0.5	-	GC, MS
3-Octyl acetate	1108	nd	-	0.4	GC, MS
Pinocarvone	1138	1561	-	0.3	GC, MS
Borneol	1146	1685	0.1	-	GC, MS
p-Cymen-8-ol	1156	1838	0.2	-	GC, MS
Menthol	1158	1641	0.1	0.2	GC, MS
Terpinen-4-ol	1159	1593	0.1	1.1	GC, MS
Myrtenal	1167	1629	0.2	-	GC, MS
α -Terpineol	1170	1689	0.1	0.1	GC, MS
trans-Piperitone oxide*	1230	1700	0.2*	1.4*	GC, MS, ^{13}C -NMR
cis-Piperitone oxide*	1230	1722	2.7*	10.8*	GC, MS, ^{13}C -NMR
Isopiperitone	1236	nd	0.2	0.8	GC, MS
Thymol	1266	2180	-	0.3	GC, MS
Piperitone	1306	1722	0.2	-	GC, MS
Piperitenone oxide	1336	1963	72.8	61.0	GC, MS, ^{13}C -NMR
Nepetalactone	1372	nd	0.8	0.7	GC, MS
β -Bourbonene	1382	1513	0.1	-	GC, MS
β -Elemene	1385	1581	0.1	-	GC, MS
β -Caryophyllene	1415	1588	0.8	2.9	GC, MS
(E)- β -Farnesene	1442	1660	0.2	0.4	GC, MS
α -Humulene	1448	1668	-	0.2	GC, MS
Germacrene D	1475	1697	2.5	1.1	GC, MS
Bicyclogermacrene	1489	1726	0.2	0.4	GC, MS
Spathulenol	1562	2121	-	0.1	GC, MS
Caryophyllene oxide	1580	1982	-	0.2	GC, MS
α -Cadinol	1635	2227	0.1	-	GC, MS

#: Order of elution and percentage are given on apolar column (BP-1), except for compounds with an asterisk (*), percentage on BP-20. RIa, RIp: retention indices measured respectively on apolar and polar columns. ND: retention indices not determined.

(35.2-49.7/5.4-21.5%, Greece) (3); trans-piperitone oxide ($44.9 \pm 8.4\%$, Greece, cultivated plants) (4); menthone/iso-menthone (62/17%, Turkey) (11), trans-sabinene hydrate/terpinen-4-ol/carvone (22/18/19%, Turkey) (11), 1,8-cineole/linalool/carvone (19/17/14%, Turkey) (11).

Conversely, it appears that piperitenone oxide has been scarcely reported as major component in *Mentha spicata* oils except those from Cuba

(52.3%)(12) and at appreciable content in oils from Greece ($15.7 \pm 7.1\%$) (4) while it has been found in *Mentha longifolia* from Jordan at high amount (83.7%) (13) and also in other *Labiaceae* such as *Calamintha nepeta* (14).

The occurrence of this chemotype should be confirmed by analysis of more samples in order to use the cultivars of *Mentha spicata* as a source of piperitenone oxide.

References

- 1). Bauer K., Garbe D., Surburg H., Common Fragrance and Flavor Materials. VCH, Weinheim, 1990: 2). Lawrence M.B., "Spearmint oil" in Essential Oils, 1976-1978, p. 20, Allured Publishing Corporation, Wheaton, 1979: 3). Lawrence M.B., "Native Spearmint oil" in Essential Oils, 1992-1994, p. 76, Allured Publishing Corporation, Carol Stream, 1995: 4). Karousou R., Grammatikopoulos G., Lanaras T., Manetas Y., Kokkini S., Effects of Enhanced UV-B Radiation on *Mentha spicata* Essential Oils, *Phytochemistry*, 1998, **49**, 2273-2277: 5). Vo Van Chi, Tran Hop, Useful plants in Vietnam, vol. 2, pp. 896-899, Education Publishing House, Hanoi, 2002: 6). National Institute of Standards and Technology, PC Version 1.7 of The NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Perkin Elmer Corporation, 1999: 7). McLafferty FW, Stauffer DB., Wiley Registry of Mass Spectral Data, 6th ed. Mass Spectrometry Library Search System Bench-Top/PBM, version 3.10d. Palisade: Newfield, 1994: 8). Joulain D., King WA., The Atlas of Spectral Data of Sesquiterpene Hydrocarbons. E. B.-Verlag: Hamburg, 1998: 9). Adams R.P., Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/Mass Spectroscopy. Allured Publishing Corporation: Carol Stream, Illinois, 1995: 10). Tomi F., Bradesi P., Bighelli A., Casanova J., Computer-Aided Identification of Individual Components of Essential Oils Using Carbon-13 NMR spectroscopy, *J. Magn. Reson. Anal.*, 1995, **1**, 25-34: 11). Baser K.H.C., Kytiköçüglü M., Tarimcihar G., Kaynak G., Essential Oils of *Mentha* Species from Turkey, *J. Essent. Oil Res.*, 1999, **11**, 579-588: 12). Pino J.A., Rosado A., Sánchez E., Essential Oil of *Mentha spicata* from Cuba, *J. Essent. Oil Res.*, 1998, **10**, 657-659: 13). Abu-Al-Futuh I.M., Abdelungeed O.H., Jamil R.M., A Piperitone Oxide Chemotype of *Mentha longifolia* (L.) Huds, Growing Wild in Jordan, *J. Essent. Oil Res.*, 2000, **12**, 530-532: 14). Baldovini N., Ristorcelli D., Tomi F., Casanova, Intraspecific variability of the essential oil of *Calamintha nepeta* from Corsica (France), *Flav. Fragr. J.*, 2000, **15**, 50-54.

Tap chí Dược liệu, tập 8, số 5/2003 (trang 139-142)

TÁC DỤNG CỦA CÂY NHỎ ĐÔNG TRÊN TỖN THƯƠNG GAN DO PARACETAMOL Ở CHUỘT CÔNG TRẮNG

Đào Văn Phan⁽¹⁾, Lại Thị Vân⁽²⁾, Nguyễn Duy Thuân⁽³⁾

⁽¹⁾DIHYHN; ⁽²⁾DHY THAI BINH; ⁽³⁾VIỆN DƯỢC LIỆU

(Nhận bài ngày 25 tháng 6 năm 2003)

Summary

Effects of *Morinda* sp. on Liver Injury Induced by Paracetamol in Rats

Effects of aqueous extract from the root of Morinda sp. were studied on liver injury induced by a high dose (2g/kg, p.o.) of paracetamol (acetaminophen) in rats. The results showed that the extract had a hepatoprotective effect at a dose of 10g/kg of body weight. The effect was similar to that of silymarin at a dose of 25mg/kg of body weight in terms of AST, ALT activities, total serum cholesterol and protein concentrations as well as macro- and microscopic histological studies of the liver.

Key words: *Morinda* sp. Hepatoprotection, Paracetamol.

I. Đặt vấn đề

Cây nhỏ đông (*Morinda* sp. - Rubiaceae) mọc hoang nhiều ở tỉnh Sơn La [2]. Theo kinh nghiệm dân gian của đồng bào Thái, nước sắc rễ và lá của cây được dùng để chữa các chứng bệnh gan, phù thũng hoặc viêm đại tràng. Trần Phi Hùng [1] và Bùi Thị Vân [4] đã nghiên cứu đặc điểm thực vật và một vài tác dụng dược lý của rễ và lá nhỏ đông thấy có tác dụng kháng khuẩn, chống oxy hóa và lợi mật.

Trong công trình này, mục tiêu nghiên cứu của chúng tôi là đánh giá tác dụng bảo vệ gan của rễ cây nhỏ đông trên mô hình gây tổn thương thực nghiệm gan chuột công bằng paracetamol.

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

1. Thuốc nghiên cứu

Dịch chiết toàn phần trong nước của rễ cây nhỏ đông (DCND) mọc hoang ở vùng núi tỉnh Sơn La, 1 ml dịch chiết tương đương với 1g dược liệu khô.

Silymarin (Legalon) viên 70 mg được dùng làm thuốc chuẩn so sánh.

2. Nghiên cứu ảnh hưởng của DCND trên tổn thương gan do paracetamol (PAR)

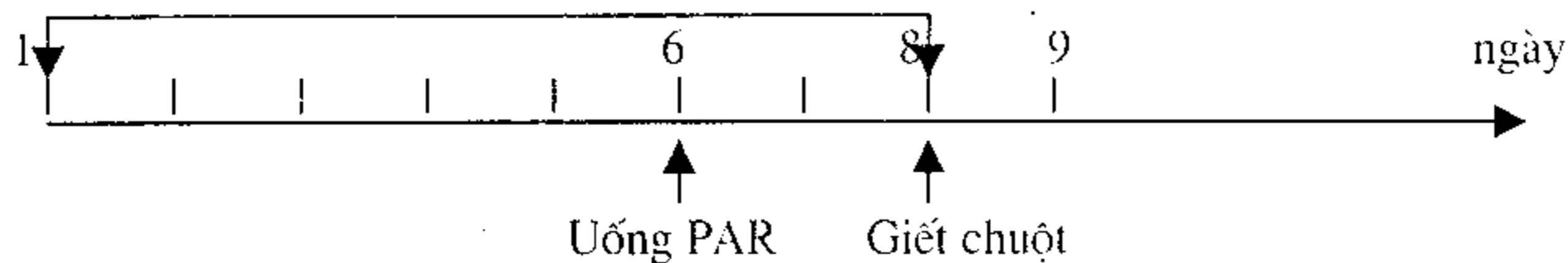
Chuột cống trắng non có trọng lượng $130g \pm 10g$ được chia làm 4 lô, mỗi lô 10 con:

Lô 1: cho uống NaCl 0,9% - 10ml/ kg cân nặng

Lô 2: cho uống NaCl 0,9%- 10ml/ kg cân nặng (+ PAR)

Lô 3: cho uống DCND 10g/ kg (+ PAR)

Các lô chuột được uống thuốc hàng ngày



3. Các phương pháp xét nghiệm

- Định lượng aminotransferase huyết thanh (AST, ALT): đo độ giảm hấp thụ quang của NAD ở bước sóng $\lambda = 340$ nm trên máy quang phổ Screen master của hãng Hospitex Diagnostic theo phương pháp Bergmeyer, 1986 [6].

- Định lượng cholesterol toàn phần trong huyết thanh ở bước sóng $\lambda=580$ nm theo phương pháp Liebermann Burchard, Salkowski [5].

Lô 4: cho uống Silymarin 25 mg/ kg (+ PAR)

Chuột ở các lô được uống thuốc 6 ngày trước và 2 ngày sau khi gây nhiễm độc gan (chỉ cho lô 2, 3, 4) bằng uống paracetamol 2g/ kg. Sau 48 giờ uống paracetamol, giết toàn bộ chuột, lấy máu làm xét nghiệm hóa sinh chức năng gan qua định lượng aminotransferase (AST, ALT), cholesterol toàn phần và protein toàn phần, quan sát đại thể và vi thể mô bệnh học của gan.

Thực nghiệm được tiến hành theo sơ đồ sau:

- Định lượng protein toàn phần trong huyết thanh theo phương pháp Biuret, kỹ thuật Gornall [7] ở bước sóng $\lambda = 580$ nm.

III. Kết quả nghiên cứu

1. Ảnh hưởng của DCND lên nồng độ transaminase huyết thanh

Kết quả được ghi ở bảng 1

Bảng 1: Ảnh hưởng của DCND lên nồng độ transaminase huyết thanh chuột cống trắng bị nhiễm độc paracetamol (n =10)

Thuốc và liều lượng	Transaminase HT	AST (UI/l)	ALT (UI/l)	Chỉ số De Ritis
1. NaCl 0,9%		$113,8 \pm 16,9$	$27,5 \pm 2,51$	4,13
2. NaCl 0,9% + PAR 2g/kg		$6136,9 \pm 2108,6^*$	$204,4 \pm 62,9^*$	30,02
3. DCND 10g/kg+ PAR 2g/kg		$445,2 \pm 161,2^*$	$97,6 \pm 32,2^*$	4,56
4. Silymarin 25mg/kg+ PAR 2g/kg		$233,6 \pm 93,2^*$	$38,8 \pm 9,3^*$	6,02

*: Với $p < 0,01$

Bảng 2: Ảnh hưởng của DCND lên nồng độ cholesterol toàn phần huyết thanh chuột cống trắng nhiễm độc paracetamol (n = 10)

Lô NC	Thuốc dùng và liều lượng	Cholesterol TP (mg/ 100ml)	p
1	NaCl 0,9%	$110,5 \pm 10,8$	
2	NaCl 0,9% + PAR 2g/kg	$78,2 \pm 8,7$	<0,01 so với (1)
3	DCND 10g/kg+ PAR 2g/kg	$79,5 \pm 10,2$	> 0,05 so với (2)
4	Silymarin 25mg/kg+ PAR 2g/kg	$89,6 \pm 7,3$	< 0,05 so với (2)

Kết quả cho thấy DCND đã ngăn cản rõ rệt tác dụng tăng transaminase huyết thanh của PAR. Tác dụng trên AST mạnh hơn ALT.

2. Ảnh hưởng của DCND lên nồng độ cholesterol toàn phần (bảng 2)

Bảng 2 cho thấy DCND không đối lập được tác dụng làm hạ cholesterol toàn phần huyết thanh của PAR.

3. Ảnh hưởng của DCND lên nồng độ protein toàn phần (bảng 3)

Bảng 3. Ảnh hưởng của DCND lên nồng độ protein toàn phần (n = 10)

Lô NC	Thuốc dùng và liều lượng	Protein TP (mg/ 100ml)	p
1	NaCl 0,9%	70,3 ± 4,41	
2	NaCl 0,9% + PAR 2g/kg	60,8 ± 3,5	<0,01 so với (1)
3	DCND 10g/kg+ PAR 2g/kg	63,8 ± 5,88	> 0,05 so với (2)
4	Silymarin 25mg/kg+ PAR 2g/kg	69,9 ± 8,1	< 0,05 so với (2)

Bảng 3 cho thấy trong khi DCND không làm thay đổi được nồng độ protein toàn phần đã bị hạ do PAR thì Silymarin đã đưa được protein về nồng độ bằng lô đối chứng.

2. Ảnh hưởng của DCND lên tổn thương mô bệnh học gan do PAR.

Các xét nghiệm đại thể và vi thể về mô bệnh học được thực hiện ở Bộ môn Cơ thể bệnh trường Đại học y Hà Nội cho nhận xét sau:

Hình ảnh cấu trúc gan chuột ở lô uống nước muối sinh lý và gây độc bằng paracetamol có bị tổn thương nặng với những ổ hoại tử từ tiểu thùy nhỏ sang tiểu thùy kia (hoại tử bắc cầu), hoại tử trung tâm, mô gan xung huyết, bào tương thoái hóa mỡ diện rộng, có hiện tượng tổn thương nhân (hiện tượng nhân đông và nhân tan) và xâm nhập bạch cầu đa nhân. Các hiện tượng này không có hoặc không điển hình ở lô chuột dùng DCND cùng với uống paracetamol cũng như trên hình ảnh cấu trúc vi thể gan chuột ở lô dùng Silymarin với paracetamol.

IV. Bàn luận

Paracetamol là thuốc giảm đau hạ sốt rất phổ biến. Trong cơ thể, paracetamol bị chuyển hóa ở gan dưới tác dụng của cytochrom P₄₅₀, cho N-acetyl-p-benzoquinoneimin (NAPQI), là chất ái điện tử, gắn mạnh vào protein của tế bào gan, gây hoại tử tế bào [8]. Với liều điều trị, PAR không độc vì lượng NAPQI thấp sẽ được glutathion của gan trung hòa.

Trên mô hình thực nghiệm của chúng tôi, PAR liều cao đã làm tăng nồng độ AST đến 54 lần và ALT đến 8 lần so với lô đối chứng (bảng 1 lô 2). Trên hình ảnh vi thể gan, PAR gây hoại tử mạnh các tiểu thùy, gây thoái hóa mỡ và tổn thương

nhân. Đồng thời, PAR làm tăng mạnh chỉ số De Ritis (AST/ ALT): 30,02 so với lô đối chứng là 4,13, chứng tỏ tổn thương gan đến mức ty thể [9]. Hình ảnh mô bệnh học cũng chứng minh điều đó; ngoài ra, PAR còn làm suy giảm chức năng tổng hợp cholesterol và protein toàn phần của gan (bảng 2 và 3, lô 2)

Silymarin là hoạt chất chiết xuất từ quả cây cúc gai (*Silybum marianum* L. Asteraceae) đã được nhiều công trình nghiên cứu chứng minh là có tác dụng bảo vệ gan do tác dụng bảo vệ màng tế bào, ngăn cản hấp thu chất độc vào tế bào, ức chế quá trình peroxy hóa lipid, bắt giữ gốc tự do, kích thích sinh tổng hợp protein làm phục hồi nhanh chóng hệ enzym trong tế bào, kích thích tái tạo tế bào bị tổn thương [3]. Silymarin đã được dùng làm thuốc bảo vệ gan dưới tên thương mại là Legalon, vì thế chúng tôi đã chọn làm thuốc chuẩn để so sánh với DCND.

Trên mô hình thực nghiệm của chúng tôi, kết quả của lô 3 trong bảng 1 cho thấy DCND với liều 10g/ kg đã ngăn cản được rõ rệt độc tính của PAR, đưa nồng độ AST của lô chuột nhiễm độc PAR từ 54 lần so với lô đối chứng xuống chỉ còn gần 4 lần; còn nồng độ AST của lô chuột nhiễm độc PAR từ 8 lần xuống còn 3,6 lần so với lô đối chứng. Vì vậy, chỉ số De Ritis cũng trở về 4,56 gần như lô đối chứng 4,13. So với lô 4 dùng silymarin 25 mg/ kg, kết quả của DCND đạt được gần 50%, tuy nhiên, chỉ số De Ritis lại trở về gần với lô đối chứng hơn lô dùng silymarin.

DCND chưa làm tăng được sự tổng hợp cholesterol và protein bằng silymarin (lô 3 và 4 ở bảng 2 và 3). Tuy nhiên, silymarin cũng chưa đưa được những chỉ số này về bình thường. Có thể liều lượng thực nghiệm còn thấp.

Như vậy, ở chuột gây nhiễm độc bằng paracetamol theo dõi trên các chỉ số sinh hóa về chức phận gan và hình ảnh mô bệnh học, DCND đã thể hiện rõ tác dụng bảo vệ gan với liều uống là 10g/ kg, gần bằng kết quả của silymarin liều 25 mg/ kg.

Tài liệu tham khảo

1). Trần Phi Hùng (1999), Góp phần nghiên cứu về thực vật, hóa học và một số tác dụng sinh học của cây nhót đông. Luận án Thạc sỹ dược học. Đại học Dược Hà Nội; 2). Đỗ Tất Lợi (1999), Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam. Nhà xuất bản KH & KT; 3). Đào Văn Phan (2000), Silymarin (Legalon)- đặc điểm dược lý và các ứng dụng trong lâm sàng. Hội thảo khoa học Legalon và ứng dụng Hà Nội 11/2000; 4). Bùi Thị Vân (2001), Tiếp tục nghiên cứu thành phần hóa học và tác dụng sinh học của cây Nhót Đông. Khóa luận tốt nghiệp dược sỹ đại học 1996- 2001. Trường Đại học Dược Hà Nội; 5). Vũ Đình Vinh (2001), Các xét nghiệm sinh hóa về protein, cholesterol, gamma glutamyl transpeptidase, transaminase, alcalin phosphatase. Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hóa. Nhà xuất bản Y học Hà Nội 277- 80, 310- 4, 282- 6; 6). Bergmeyer H.V. (1986), J. Clin. Chem. Biochem 24, 497; 7). Gornall, A. G., Bardawill, G. J. M. N. (1949): Determination of serum protein by means of the biuret reaction- J. Biol. Chem. 177: 751-755; 8). Nelson, SD (1990), Molecular mechanisms of hepatotoxicity caused by acetaminophen, Semin. Liver Dis. 10 (4) 267- 78; 9). Schmid and Schimit F.W (1979). Enzym diagnostic in diseases of the liver and the biliary system, Advances in clinical enzymology, 241.

Tap chí Dược liệu, tập 8, số 5/2003 (trang 142-146)

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG OXY HOÁ CỦA CÂY ĐÌNH LĂNG

Nguyễn Thị Thu Hương, Hoàng Thị Mận

Trung tâm Sâm & Dược liệu Tp. HCM, Viện Dược liệu

(Nhận bài ngày 25 tháng 4 năm 2003)

Summary

Studies on Antioxidant Activity of *Polyscias fruticosa* Harms. (Araliaceae)

Extracts from roots and leaves of Polyscias fruticosa Harms. (Araliaceae) and their combination have been studied on lipid peroxidation in mouse brain using an auto-oxidation and a free radical generating system: the Fenton's reagent (ferrous iron + hydrogen peroxide). All the root, leaf and combined extracts have inhibitory action on peroxidation of lipids and trolox, a water-soluble analogue of vitamin E used as a reference antioxidant compound. The results also indicate that the leaf extract is the strongest of all.

Key words: Polyscias fruticosa, Antioxidant Activity, Lipid Peroxidation.

I. Đặt vấn đề

Gốc tự do được biết có liên quan đến sự lão hóa sớm, các chứng bệnh về tim mạch, các chứng viêm, bệnh Parkinson, nha chu viêm, đục thủy tinh thể, các dạng ung thư... Trong y học cổ truyền Việt Nam, nhiều cây thuốc chứa flavonoid, anthocyanosid, saponin, tanin pyrocatechic có tác dụng chống oxy hoá được dùng làm thức ăn, nước uống để bồi dưỡng và giải độc cơ thể. Các cây thuốc thuộc họ Nhân

sâm (Araliaceae) cũng được biết đến như những vị thuốc có tác dụng bồi bổ cơ thể, tăng lực, chống nhược sức và chống stress [1]. Những nghiên cứu gần đây cho thấy đình lăng, một cây thuốc dễ trồng, dễ sử dụng có tác dụng chống trầm cảm và stress [2]. Cao phối hợp rễ và lá đình lăng thể hiện nhiều ưu điểm về tác dụng dược lý so với các dạng cao rễ hoặc cao lá đơn thuần [3]. Để nâng cao giá trị sử dụng của cây thuốc này, chúng tôi xin giới thiệu một số kết quả nghiên cứu về tác dụng chống oxy hóa in

vitro của cao rễ, cao lá và cao phối hợp rễ và lá đing lăng.

II. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

1. Nguyên liệu nghiên cứu

Rễ và lá đing lăng (*Polyscias fruticosa* (L.) Harms.) trồng ở Tuy Hòa được sấy khô, xay nhỏ và chiết xuất bằng phương pháp ngâm kiệt qua 2 phân đoạn cồn 96° và cồn 45°. Trộn hỗn hợp 2 dịch chiết này và cô cách thủy thành dạng cao toàn phần (cao lá và cao rễ riêng). Hàm lượng saponin toàn phần trong cao lá là 1,4% và cao rễ là 0,7% (tính theo chuẩn acid oleanolic). Ngoài ra, rễ và lá đing lăng được trộn theo một tỷ lệ nhất định và chiết xuất tương tự bằng cồn 96° và cồn 45° thành dạng cao lá và rễ phối hợp có hàm lượng saponin toàn phần là 1,0 % (tính theo chuẩn acid oleanolic).

2. Súc vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng đực (chủng ddY, trọng lượng trung bình 20 ± 2 g) do Viện Pasteur TP.HCM cung cấp và để ổn định ít nhất một tuần trước khi thử nghiệm.

3. Hoá chất – Thuốc thử

- Đệm phosphat (pH 7,4).
- NaCl 0,9%.
- Acid thiobarbituric (TBA) 0,8%.
- Acid tricloacetic (TCA) 10%.
- Malonyl dialdehyd (MDA).
- Hệ Fenton: FeSO_4 0,1mM + H_2O_2 15 mM.
- Trolox (RBI, USA).

4. Phương pháp nghiên cứu tác dụng chống oxy hoá *in vitro* [4,5]

4.1. Nguyên tắc

Xác định khả năng ức chế peroxy hoá lipid thông qua việc xác định hàm lượng malonyl dialdehyd (MDA), một trong những sản phẩm tạo ra bởi quá trình peroxy hoá lipid màng tế bào (phương pháp của E.A. Makarova, 1989; J. Robak và cộng sự, 1988). Sản phẩm MDA có khả năng phản ứng với acid thiobarbituric để tạo thành phức hợp trimethin (màu hồng) có đỉnh hấp thụ cực đại ở $\lambda = 530 - 532$ nm.

4.2. Tiến hành

4.2.1- Thiết lập đường chuẩn của MDA

Bảng 1

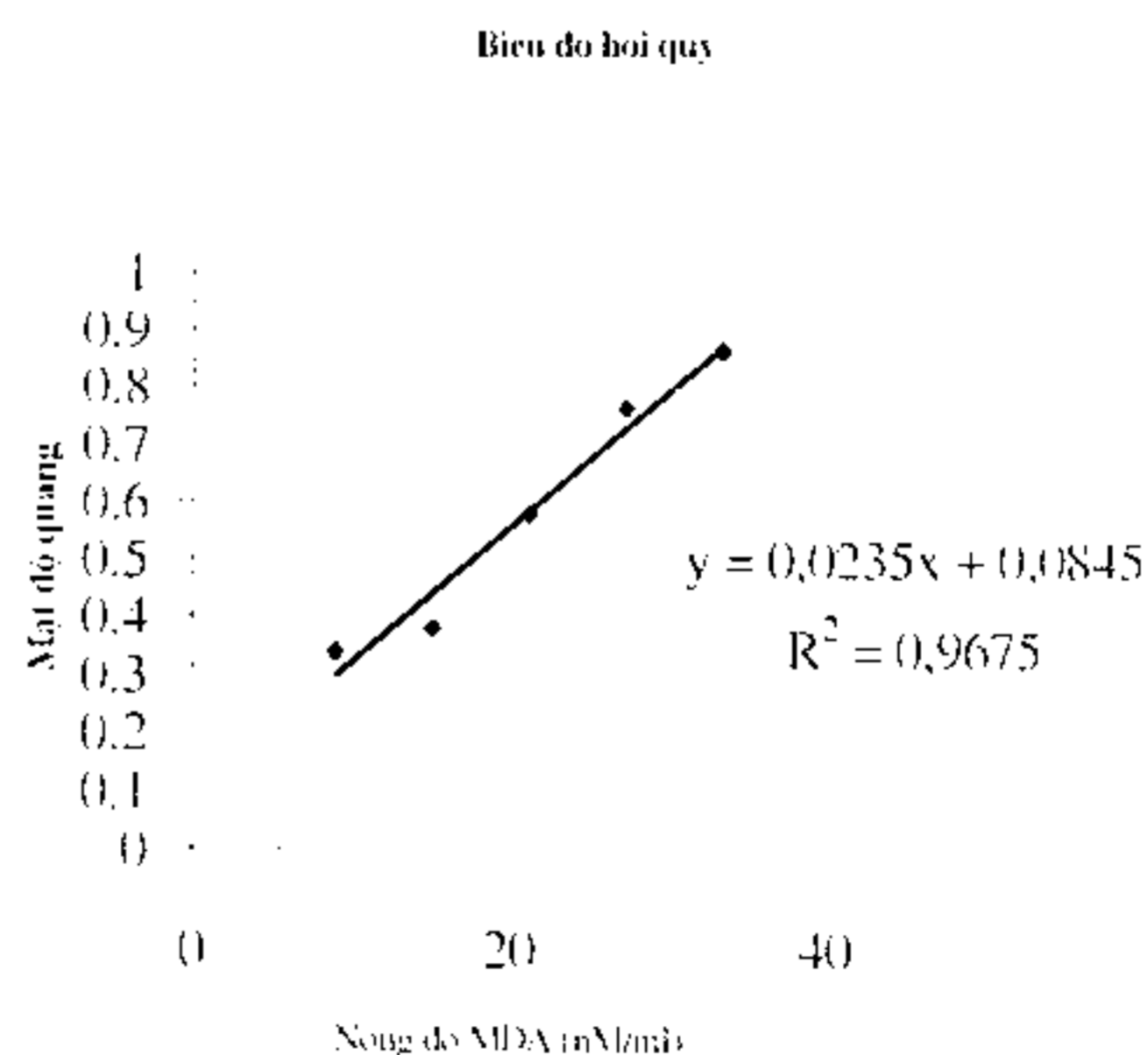
Nồng độ MDA (nM/ml)	0	9,10	15,15	21,25	27,30	33,40
MDA (μl)	0	3	5	7	9	11
Đệm phosphat (50 mM/ml)	2	1,997	1,995	1,993	1,991	1,989
TBA (ml)	1	1	1	1	1	1

Hiện màu ở $100^\circ\text{C}/15$ phút, đo quang ở $\lambda = 532$ nm.

4.2.2- Thử nghiệm chống oxy hoá *in vitro*

Tách não chuột và nghiền đồng thể trong dung dịch đệm phosphat (pH= 7,4) theo tỷ lệ 1:10 ở nhiệt độ $0-5^\circ\text{C}$. Lấy 1 ml dịch đồng thể, thêm vào 0,2 ml các nồng độ mẫu thử + 0,8 ml đệm phosphat và ủ ở 37°C trong 15 phút (tự oxy hóa) hoặc ủ ở 37°C trong 5 phút với hệ Fenton (FeSO_4 0,1 mM: H_2O_2 15 mM theo tỷ lệ 1:1). Kết thúc phản ứng bằng 1 ml acid tricloacetic 10%, ly tâm lấy dịch trong cho phản ứng với 1 ml acid thiobarbituric 0,8% ở 100°C trong 15 phút và đo

Biểu đồ 1. Phương trình đường chuẩn của MDA



màu ở $\lambda = 532 \text{ nm}$.

4.3. Tính toán kết quả

Hàm lượng MDA được tính theo công thức:

$$X = (\text{OD}_{\text{thử}} / \text{OD}_{\text{chuẩn}}) \times C_{\text{chuẩn}} \text{ (nM/ml)}$$

Hoạt tính chống oxy hoá (HTCO) được tính theo công thức:

$$\text{HTCO (\%)} = [(C_{\text{MDA đối chứng}} - C_{\text{MDA thử}}) / C_{\text{MDA đối chứng}}] \times 100$$

OD: Mật độ quang

C: nồng độ

5. Đánh giá kết quả

Các số liệu được biểu thị bằng trị số trung bình: $M \pm \text{SEM}$ (Standard Error of the Mean- sai số chuẩn của giá trị trung bình) và xử lý thống kê dựa vào phép kiểm One-way ANOVA. Tác dụng chống oxy hoá của các nguyên liệu thử đạt ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% khi $P < 0,05$ so với đối chứng (phần mềm kiểm định Sigma Stat 98).

III. Kết quả và bàn luận

1. Xây dựng đường chuẩn MDA

Căn cứ vào biểu đồ ta chọn nồng độ MDA = 21,23 nM/ml làm nồng độ chất chuẩn trong các định lượng.

Hàm lượng MDA trong các thử nghiệm được tính theo công thức:

$$X = (\text{OD}_{\text{thử}} / \text{OD}_{\text{chuẩn}}) \times 21,23 \text{ (nM/ml)}$$

Bảng 2. Kết quả khảo sát tác dụng chống oxy hóa của Trolox

Mẫu thử (n=6)	Nồng độ TN ($\mu\text{g/ml}$)	Mật độ quang	Nồng độ MDA (nM/ml)	HTCO(%)
Tự oxy hóa				
Trolox	0	0,654	$22,352 \pm 0,381$	
	25	0,248	$8,484 \pm 0,216^*$	62
	50	0,121	$4,137 \pm 0,148^*$	81
	100	0,072	$2,461 \pm 0,148^*$	89
Hệ Fenton				
Trolox	0	0,864	$29,543 \pm 0,513$	
	25	0,426	$14,575 \pm 0,105^*$	50

2. Kết quả khảo sát tác dụng chống oxy hoá của Trolox

Trolox, một đồng phân tan trong nước của vitamin E ở các nồng độ từ 25 đến 100 $\mu\text{g/ml}$ thể hiện rõ tác dụng ức chế sự hình thành MDA trong dịch đồng thể não chuột với HTCO (Hoạt tính chống oxy hóa) là 62-89% (hệ tự oxy hóa) và 50-86% ở hệ Fenton (bảng 2).

3- Kết quả khảo sát tác dụng chống oxy hoá của dinh lãg

Kết quả ở bảng 3 và 4 cho thấy cao lá có tác dụng ức chế sự hình thành MDA mạnh nhất đạt ý nghĩa thống kê ở nồng độ 25-50 $\mu\text{g/ml}$ so với cao rễ và cao lá và rễ phối hợp ở cả hệ tự oxy hóa và hệ Fenton. Hoạt tính chống oxy hóa được xếp theo thứ tự: cao rễ < cao phối hợp < cao lá. Nhận định này tương quan với hàm lượng saponin toàn phần trong các mẫu cao trong đó cao rễ (0,7%) < cao phối hợp (1%) < cao lá (1,4%). Một trong những cơ chế tác dụng chống oxy hóa của nhóm saponin trong sâm Triều Tiên được giải thích do cấu trúc steroid có tác dụng ức chế sự tạo thành MDA trong quá trình peroxy hóa lipid của màng tế bào [6]. Các hợp chất saponin của dinh lãg cũng có cấu trúc steroid thuộc nhóm acid oleanolic nên cũng có thể có cùng cơ chế tác dụng như nhóm saponin trong sâm Triều Tiên. Do đó, những nghiên cứu *in vivo* cần được thực hiện để xác định rõ cơ chế tác dụng chống oxy hóa của dinh lãg.

	50	0,296	10,119 ± 0,414*	66
	100	0,122	4,159 ± 0,313*	86

* P<0,05.

Bảng 3. Kết quả khảo sát tác dụng chống oxy hoá của dinh lãng (tự oxy hóa)

Mẫu thử (n=6)	Nồng độ TN (µg/ml)	Mật độ quang	Nồng độ MDA (nM/ml)	HTCO (%)
Cao lá	0	0,569	25,044 ± 2,392	
	5	0,497	25,017 ± 2,737	13
	25	0,444	19,554 ± 1,411	22
	50	0,292	12,872 ± 1,104*	49
Cao rễ	0	0,480	16,820 ± 1,191	
	5	0,489	17,164 ± 1,212	-2
	25	0,444	15,443 ± 1,522	8
	50	0,416	14,52 ± 0,765	13
	100	0,315	11,163 ± 0,885*	34
Cao lá và rễ phối hợp	0	0,514	17,821 ± 0,618	
	5	0,495	17,250 ± 0,685	4
	25	0,436	15,097 ± 0,359	15
	50	0,386	13,458 ± 0,367	25

* P< 0,05.

Bảng 4 : Kết quả khảo sát tác dụng chống oxy hoá của dinh lãng (hệ Fenton)

Mẫu thử (n=6)	Nồng độ TN (µg/ml)	Mật độ quang	Nồng độ MDA (nM/ml)	HTCO (%)
Cao lá	0	0,773	27,425 ± 0,408	
	25	0,454	16,106 ± 0,164*	41
	50	0,261	9,260 ± 0,399*	66
Cao rễ	0	0,773	27,425 ± 0,408	
	100	0,426	15,124 ± 0,216*	45
Cao lá và rễ phối hợp	0	0,773	27,425 ± 0,408	
	25	0,577	20,479 ± 0,484	25
	50	0,410	14,556 ± 0,343*	47
	100	0,174	6,177 ± 0,198*	77

* P< 0,05.

IV. Kết luận

Dinh lãng có tác dụng ức chế sự hình thành MDA ở nồng độ 25-50 µg/ml, tương tự chất chống oxy hóa Trolox, một đồng phân tan trong

nước của vitamin E ở cả hệ tự oxy hoá và hệ Fenton. Cao lá thể hiện hoạt tính chống oxy hóa mạnh hơn so với cao rễ và cao rễ và lá phối hợp.

1). Trần Công Luận & cs. Báo cáo tổng kết đề tài cấp Bộ KHYD-0224, 2001; 2). Nguyễn Thị Thu Hương, Lương Kim Bích. *Tạp chí Dược liệu*, tập 6, số 2 + 3/2001, 84- 86; 3). Nguyễn Thới Nhâm & cộng sự, Tóm tắt kết quả nghiên cứu về Đinh lăng từ 1986-1990, 1990; 4). Nguyễn Minh Khai, Phạm Thanh Trúc, Đỗ Thị Phương. *Tạp chí Dược liệu*, tập 6, số 6/2001, 186 – 189; 5) Nguyễn Quang Thường, Nguyễn thị Bích, Nguyễn Gia Chấn, Đỗ Ngọc Sơn. *Tạp chí Dược học*, số 8/1996, 18-20; 6). Kaori Yobimoto, Kinzo Matsumoto, Nguyen Thi Thu Huong, Ryoji Kasai, Kazuo Yamasaki and Hiroshi Watanabe. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2000, 66, 661-665.

Tạp chí Dược liệu, tập 8, số 5/2003 (trang 146-149)

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN CỦA ACID OLEANOLIC PHÂN LẬP TỪ SÀI ĐẤT

*Nguyễn Thị Xuân Hoa, Phạm Văn Thanh,
Phạm Kim Mãn, Nguyễn Thị Minh Khai*
-Viện Dược liệu-

(Nhận bài ngày 25 tháng 7 năm 2003)

Summary

Studies on the Hepatoprotective Activity of Oleanolic Acid from *Wedelia calendulacea* Less.

*In order to use *Wedelia calendulacea* Less. in treating liver diseases, fractions from the plant have been studied pharmacologically. This paper presents the method of extraction of oleanolic acid and results of its anti-oxidative effect. Our studies have revealed that amount of liver MDA of the treated mice decreased by 44,8% ($P < 0,001$), and that of serum GPT decreased by 26,3% ($P > 0,05$). These results show that oleanolic acid do take part in the hepatoprotective activity of the plant.*

*Keywords: *Wedelia calendulacea*, Oleanolic Acid, Hepatoprotective.*

1. Đặt vấn đề

Trong bài "Nghiên cứu thành phần hóa học của cây sài đất" (*Tạp chí Dược liệu*, tập 8, số 2, 2003), chúng tôi đã nêu sài đất (*Wedelia calendulacea* Less.) chứa khoảng 12% saponin triterpenoid tính theo dược liệu khô. Năm 1991, Govindachari và cs đã phân lập được từ cây 3 saponin có phần genin là acid oleanolic [8].

Theo tài liệu nước ngoài, acid oleanolic có nhiều tác dụng sinh học quý như chống viêm, điều trị bệnh đái tháo đường, viêm gan [3], [4], [5], [6], [7]. Trong bài báo này, chúng tôi thông báo về việc phân lập acid oleanolic từ sài đất và chứng minh tác dụng bảo vệ gan của sản phẩm này.

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu: Cây sài đất được thu hái ở khu vực Văn Điển - Hà Nội.

2.2. Chiết xuất và phân lập: [1]

Quy trình chiết saponin toàn phần được trình bày trong sơ đồ 1.

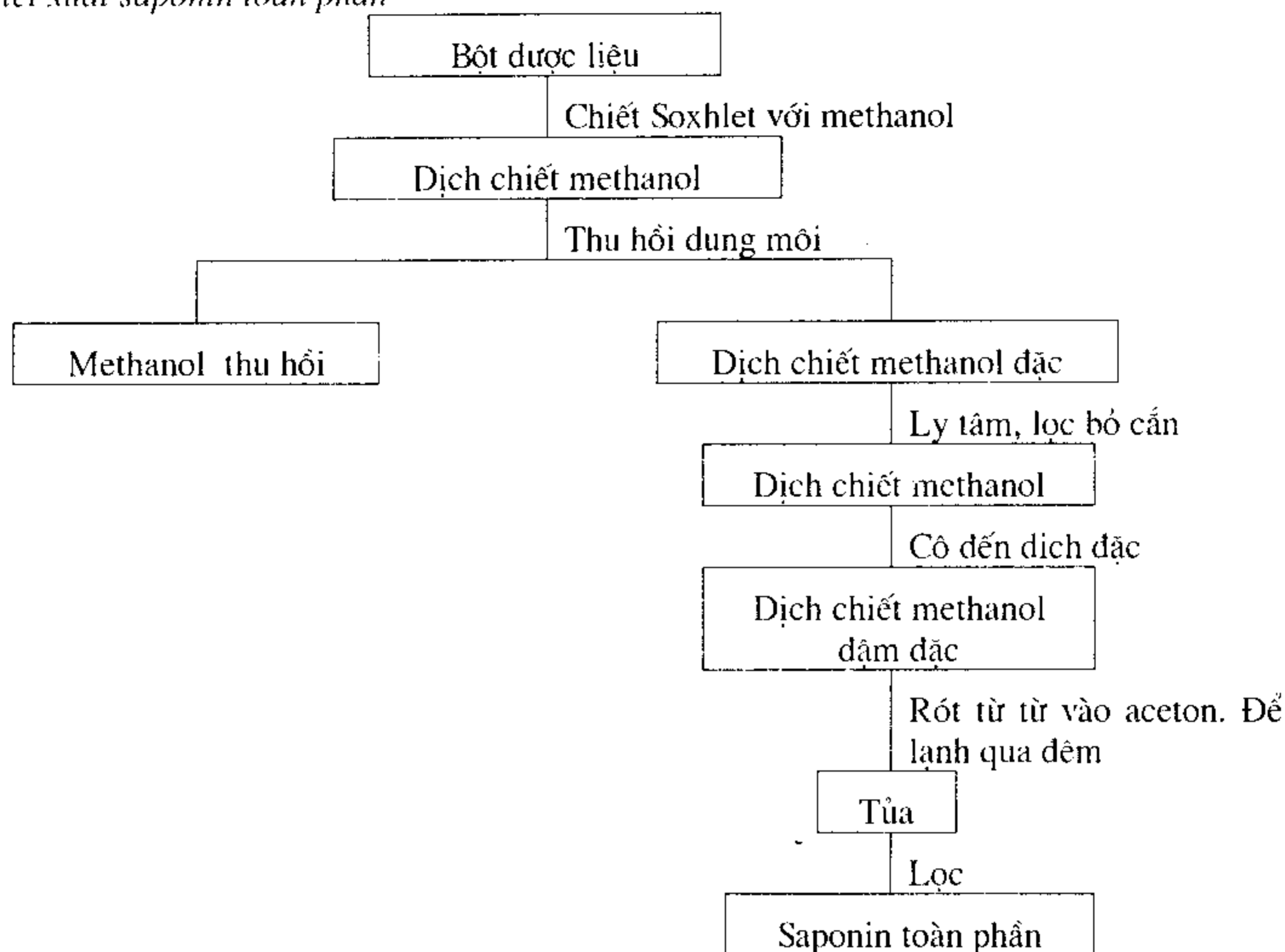
Lấy 120 g saponin toàn phần (được chiết từ 1 kg dược liệu) cho vào bình cầu dung tích 500 ml, đổ vào đó 400 ml dung dịch acid sulfuric 10%. Đun hồi lưu trực tiếp trong 4 giờ. Lọc lấy cặn và rửa đến khi dịch rửa trung tính rồi sấy cho khô. Cho cặn khô vào bình cầu 250 ml, chiết với n-hexan 3 lần, mỗi lần 150ml. Dịch chiết n-hexan được tập trung lại và thu hồi dung môi đến cạn, sẽ được 500 mg chất bột màu trắng gọi là S₁.

2.3. Xác định hoạt tính chống oxy hoá *in vivo* bằng việc xác định hàm lượng MDA ở gan (theo phương pháp Stroev E.A và Makarova V.G (1989)) [2].

* Nguyên tắc: Dựa vào sản phẩm của quá trình peroxyd hoá lipid có khả năng phản ứng với acid thiobarbituric tạo phức màu hồng.

* Tiến hành: Chuột có trọng lượng từ 20 đến 22g, chia thành các lô như sau:

Sơ đồ 1: Chiết xuất saponin toàn phần



- Lô đối chứng gây bệnh: Gây viêm gan bằng dung dịch CCl_4 10% pha trong dầu olive. Tiêm phúc mạc 3 lần, lần trước cách lần sau 2 ngày với liều 0,2 ml cho 20 g trọng lượng chuột.

- Lô gây bệnh và thử thuốc: Gây bệnh như lô trên và đồng thời cho uống thuốc với liều 400 mg/kg chuột, uống 8 ngày liên kể từ hôm bắt đầu gây bệnh.

- Lô đối chứng sinh lý: Tiêm dầu olive với số lần và thể tích tương đương 2 lô trên.

Lô đối chứng gây bệnh và đối chứng sinh lý: Cho uống nước cất với cùng số lần và thể tích tương đương lô thử thuốc.

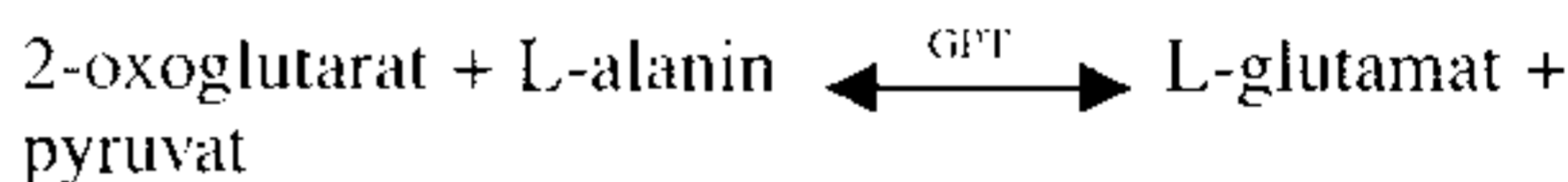
Sau 8 ngày giết chuột, lấy gan rửa sạch bằng nước muối sinh lý. Cân chính xác 100 mg gan. Sau đó, thêm 5 ml dung dịch đệm tris pH=7,4, nghiền kỹ. Hút 2 ml dịch sau khi nghiền, thêm vào đó 0,2 ml dung dịch FeSO_4 10^{-3}M , 0,2 ml dung dịch acid ascorbic 10^{-2}M . Ủ hỗn hợp trên ở 37°C trong 15 phút. Sau đó, thêm 1 ml acid trichloacetic 30%, lắc kỹ, ly tâm ở 4200 vòng/phút. Lấy 2 ml dịch trong sau ly tâm, thêm vào đó 0,2 ml dung dịch HCl 0,5N và 2 ml dung dịch acid thiobarbituric 0,25%. Lắc kỹ, đun ở nhiệt độ 100°C trong 15 phút. Để nguội đến nhiệt độ phòng, đo mật độ quang ở bước

sóng $\lambda=532$ nm.

2.4. Xác định hoạt độ các men GPT (theo kỹ thuật của Reiman, Frankel)

* Nguyên tắc: Cơ chất 2-oxoglutarat và L-alanin phản ứng với nhau được xúc tác bởi GPT trong huyết thanh. Sản phẩm cuối cùng của phản ứng là NAD^+ , đo mật độ quang NAD^+ ở bước sóng $\lambda=365$ nm biết được hàm lượng GPT trong huyết thanh.

Quá trình phản ứng xảy ra như sau:



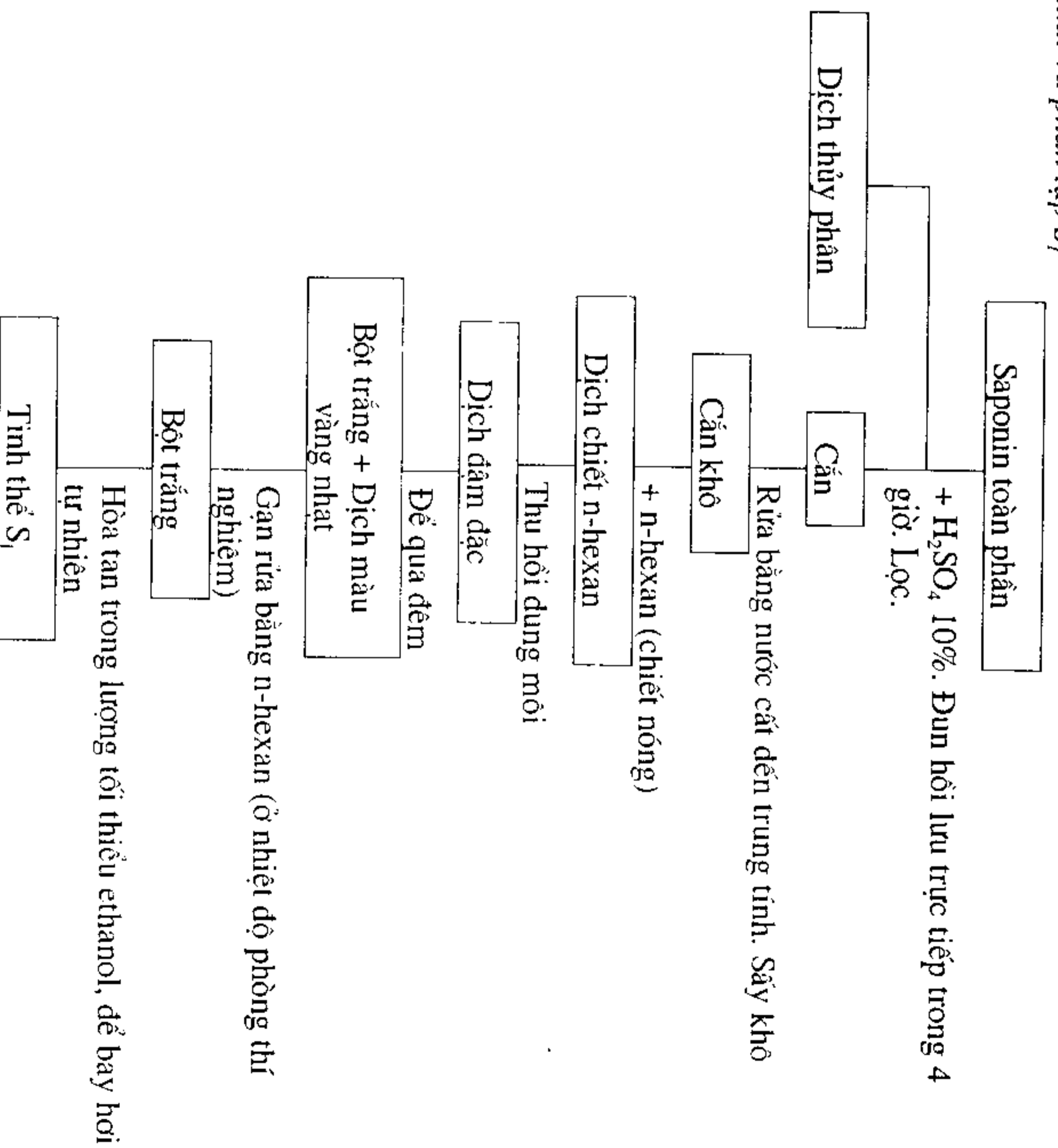
* Tiến hành: Dùng thí nghiệm 2.3, trước khi lấy gan, lấy máu chuột, ly tâm ở 4200 vòng/phút trong 15 phút, lấy huyết thanh định lượng GPT.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Nhận dạng sản phẩm S_1 : dựa trên điểm chảy, dữ liệu phổ UV, IR, MS có so sánh với mẫu chuẩn. Chất S_1 thu được là acid oleanolic.

- Tính chất: Chất S_1 ở dạng tinh thể hình kim, kết tinh trong ethanol, dễ tan trong methanol, nhất là methanol nóng, tan trong cồn cao độ, không tan trong nước. Điểm chảy: 298°C .

Sơ đồ 2: Chiết xuất và phân lập S₁



- Phổ tử ngoại: Có λ_{max} (MeOH): 242 nm và 220 nm trùng với λ_{max} (MeOH) của acid oleanolic chuẩn của Hàn Quốc.

- Phổ hồng ngoại: được đo dưới dạng ép viên với KBr có các đỉnh hấp thụ mạnh đặc trưng cho các nhóm chức:

3454 cm^{-1} : đặc trưng cho nhóm phenol (-OH).

2943,7 cm^{-1} : đặc trưng cho nhóm hydrocarbon no (-CH₃, -CH₂-).

1696 cm^{-1} : đặc trưng cho nhóm carboxyl (-COOH).

1500-650 cm^{-1} : đặc trưng cho các liên kết hydro và carbon.

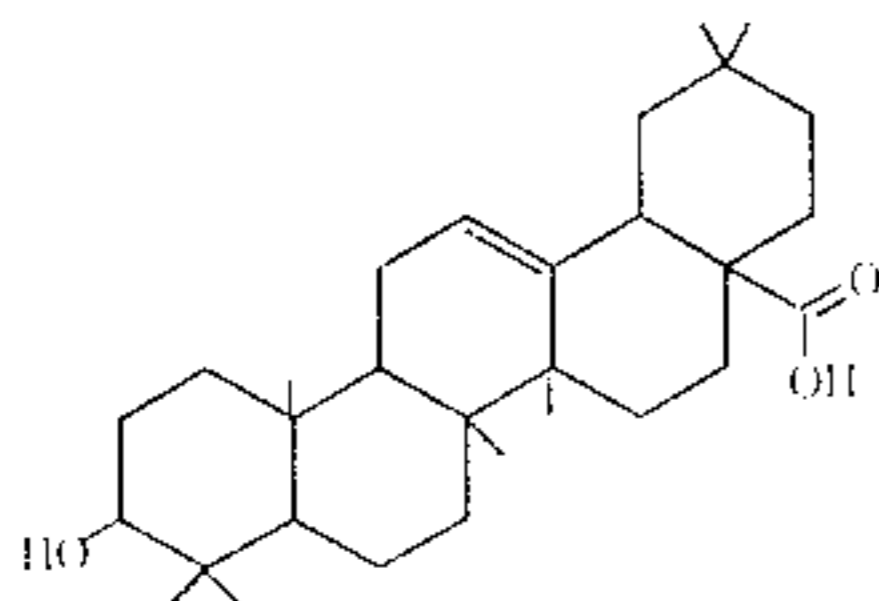
- Phổ khối: Pic ion phân tử [M⁺] có m/z=456, tương ứng với công thức phân tử là: C₃₀H₄₈O₇. Pic của các mảnh vỡ có m/z lần lượt là: 438, 410, 300, 258, 248, 203, 189, 147, 133, 105, 69 là những pic có tần số lớn, trùng với m/z của những pic trên phổ acid oleanolic chuẩn có trong dữ liệu phổ của Wiley 275.1.

3.2. Xác định hoạt tính chống oxy hoá *in vivo* bằng việc xác định hàm lượng MDA ở gan

Kết quả nghiên cứu của acid oleanolic với liều 400 mg/kg chuột trên hoạt tính chống oxy hoá *in vitro* được ghi ở bảng 1

Bảng 1: Sự thay đổi hàm lượng MDA của gan chuột

STT	Lô thí nghiệm	Số chuột	D _{MDA}	Giảm so với gây bệnh (%)
1	Đối chứng SL	10	0,130 ± 0,030	
2	Đối chứng BL	8	0,680 ± 0,054	
3	Ống acid oleanolic	13	0,377 ± 0,041	44,6; t=4,4; p<0,001



Công thức cấu tạo của acid oleanolic

3.3. Xác định hoạt độ các men GPT

Kết quả nghiên cứu của acid oleanolic với liều 400 mg/kg chuột trên hoạt tính của GPT được ghi ở bảng 2.

Bảng 2: Hàm lượng GPT trong huyết thanh của chuột thực nghiệm

STT	Lô thí nghiệm	Số chuột	GPT (U/L)	Giảm so với gây bệnh (%)
1	Đối chứng SL	10	42.80 ± 8,43	
2	Đối chứng BI.	8	149.24 ± 47,45	
3	Uống acid oleanolic	13	109.93 ± 20,79	26,3; t=0,895; p>0,05

4. Kết luận

Ở Việt Nam, lần đầu tiên, chúng tôi thông báo kết quả phân lập và xác định acid oleanolic trong sài đất. Trên cơ sở những nghiên cứu đó, chúng tôi chứng minh chúng có tác dụng chống oxy hóa,

làm giảm hàm lượng MDA trên tổ chức gan và có xu hướng làm giảm hàm lượng GPT trong huyết thanh của chuột nhất được gây viêm gan cấp bằng mô hình gây độc bởi tetrachlorua carbon.

Tài liệu tham khảo

- 1). Nguyễn Văn Đán, Nguyễn Việt Tựu (1985). *Phương pháp nghiên cứu hóa học cây thuốc*, Nhà xuất bản y học;
- 2). Stroev E. A., Makarova V. G. (1989). *Determination of lipid peroxidation rate in tissue homogenates. Laboratory manual in biochemistry*. Moscow, pp. 243-256;
- 3). Giner-Larza EM, Manez S, Recio MC, Giner RM, Prieto JM, Cerda-Nicolas M, Rios JL. (2001). *Eur. J. Pharmacol.*, 428(1), p. 137-43;
- 4). Matsuda H, Murakami T, Shimada H, Matsumura N, Yoshikawa M, Yamahara J. (1997). *Biol. Pharm. Bull.*, 20(6), p. 717-9;
- 5). Jeong HG. (1999). *Toxicol. Lett.*, 105(3), p. 215-22;
- 6). Liu J, Liu Y, Klaassen CD. (1995). *Zhongguo Yao. Li. Xue. Bao.*, 16(2), p. 97-102;
- 7). Astudillo L, Rodriguez JA, Schmeda-Hirschmann G. (2002). *J. Pharm. Pharmacol.*, 54(4), p. 583-8;
- 8). Govindachari, T.R & Primila, M.S. (1991). *Indian Journal of Chemistry*, 30B, pp. 466-468.

Tạp chí Dược liệu, tập 8, số 5/2003 (trang 149-152)

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG DƯỢC LÝ CỦA CÂY NÁNG HOA TRẮNG

Nguyễn Kim Phương, Đỗ Trung Đàm, Lê Minh Phương,

Nguyễn Thị Dung, Đỗ Thị Phương - Viện Dược liệu

(Nhận bài ngày 9 tháng 7 năm 2003)

Summary

Studies on Pharmacological Effects of *Crinum asiaticum* L.

Alcoholic extract and alkaloid fraction of the leaves of Crinum asiaticum L. were subjected to pharmacological studies. The results showed that:

1. ID₅₀ of the alcoholic extract is 22,75 g/kg p.o. in mice on dry basis.

2. Subchronic anti-inflammatory effect of the alcoholic extract is stronger than that of the alkaloid fraction.

3. Both alcoholic extract and alkaloid fraction inhibit the prostatic hypertrophy induced experimentally by testosterone.

Key words: *Crinum asiaticum*, Alcoholic Extract, Alkaloids, Acute Toxicity, Subchronic Anti-inflammatory Effect.

I. Đặt vấn đề

Nàng hoa trắng (*Crinum asiaticum* L.) thuộc họ Thủy tiên (Amaryllidaceae) còn gọi là cây náng, tỏi voi, chuối nước, đại tướng quân, văn châu lan. Trong nhân dân, nàng hoa trắng đã được dùng từ lâu để chữa bệnh. Lá tươi hơ nóng đắp những chỗ sưng, tụ máu do ngã bong gân, sai khớp. Lá khô sắc uống chữa trĩ ngoại. Thân hành già ép lấy nước uống để gây nôn hoặc nhỏ tai chữa viêm tai (1,2). Hiện nay, ở nhiều nơi, nhân dân đã dùng nước sắc nàng hoa trắng để chữa u tuyến tiền liệt và các u khác. Trên cơ sở thực tế đó, chúng tôi đã nghiên cứu tác dụng dược lý của một số dịch chiết lá cây nàng hoa trắng nhằm sản xuất ra thuốc có tác dụng làm giảm quá trình tiến triển u của bệnh nhân u tuyến tiền liệt.

II. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

1. Vật liệu nghiên cứu

- Cao cồn nàng hoa trắng: Lá nàng hoa trắng phơi khô, tán nhỏ, chiết bằng cồn 70°, rồi cô đặc được cao 1:1. Khi dùng, cô lại bằng cách thủy để loại hết cồn, rồi pha thêm nước cất đến nồng độ thích hợp. Liều dùng được quy ra được liệu khô g/kg
- Cao alkaloid nàng hoa trắng: Từ cao cồn chiết lấy phân đoạn alkaloid rồi cô đến dạng cao mềm. Liều dùng được quy ra được liệu khô g/kg.
- Chuột cống trắng non 80-100g, chuột cống trắng 120-150g và chuột nhắt trắng 20-22 g.
- Testosteron ống 1mg/1ml dung dịch dầu. Trước khi thí nghiệm pha với dầu olive để được nồng độ 500µg/ml.

Ether mè, cloroform, dầu olive, amian.

2. Phương pháp nghiên cứu

- Xác định độc tính cấp theo phương pháp Behrens- Karber (3).

Nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn tính theo phương pháp của Ducrot, Julou và es. (4).

- Nghiên cứu tác dụng ức chế sự phì đại tuyến tiền liệt theo phương pháp chúng tôi đã nghiên cứu và chỉnh lý.

Kết quả nghiên cứu dược lý được biểu thị bằng trị số trung bình cộng trừ sai số chuẩn ($M \pm SE$) và đánh giá thống kê giữa các lô bằng nghiệm pháp "t" của Student.

III. Kết quả nghiên cứu

1. Độc tính cấp của nàng hoa trắng

Thí nghiệm được tiến hành trên chuột nhắt trắng với trọng lượng 20-22 g. Chọn chuột trưởng thành, khỏe mạnh và thuần chủng do Viện Vệ sinh dịch tễ cung cấp.

Chuột được cho uống thuốc bằng 1 kim cong đầu tù vào thẳng dạ dày với các liều khác nhau.

Theo dõi số chuột chết trong vòng 3 ngày và tính kết quả LD_{50} (liều gây chết 50% bằng đường uống trên chuột nhắt trắng) theo công thức:

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum zd}{n}$$

z: số chuột chết trung bình giữa 2 liều liên tiếp.

d: chênh lệch giữa 2 liều liên tiếp.

n: Số súc vật trong một lô thí nghiệm.

Kết quả được trình bày ở bảng sau:

STT	Liều (g/kg)	Số SV/lô (n)	Số chết	d	z	zd
1	10	10	0			
2	15	10	2	5	1,0	5
3	20	10	4	5	3,0	15
4	25	10	5	5	4,5	22,5
5	30	10	9	5	7,0	35,0
6	40	10	10	10	9,5	95,0

$$LD_{50} = 40 - \frac{172,5}{10} = 22,75 \text{ g/kg}$$

2. Xác định tác dụng chống viêm mạn

Thí nghiệm được tiến hành trên chuột cống trắng đực 120- 150 g. Một mẫu sợi amian có trọng lượng $30 \text{ mg} \pm 0,01 \text{ mg}$ được vè tròn và sấy kiệt trùng ở 160°C trong 2 giờ, được cấy dưới da lưng chuột. Phẫu thuật được tiến hành trong điều kiện bán vô trùng. Thuốc được cho uống ngay sau khi cấy sợi amian và 4 ngày sau liên tiếp với liều mỗi

lần 1 g và 3 g dược liệu/ kg, đồng thời thí nghiệm với 1 lô uống prednisolon để so sánh. Chiều ngày thứ 5 giết chuột bằng cloroform, bóc tách khối u hạt và cân ngay. Trọng lượng trung bình khối u của chuột thử thuốc được so sánh với trọng lượng này của chuột đối chứng và tác dụng chống viêm được biểu thị bằng tỷ lệ % giảm trọng lượng khối u.

Kết quả được trình bày ở bảng sau:

STT	Các lô	n	Liều dùng (g/kg)	TL u (mg)	% ức chế u hạt	P
1	Đối chứng	4		$332 \pm 26,9^{\text{b}}$		
2	Cao côn	4	1	$277,5 \pm 46,1$	16,5	$> 0,05$
3	F.Đ. alcaloid	4	1	$322,5 \pm 32,5$	3,0	$> 0,05$
4	Đối chứng	5		$344,0 \pm 38,0$		
5	Cao côn	5	3	$256,7 \pm 14,0$	25,4	$< 0,05$
6	F.Đ. alcaloid	5	3	$303,3 \pm 15,0$	11,8	$> 0,05$
7	Prednisolon	3	5	$190,0 \pm 15,3$	44,8	$< 0,05$

3. Tác dụng giảm phì đại tuyến tiền liệt

Thí nghiệm được tiến hành trên chuột cống trắng đực non, khoẻ mạnh, cân nặng 80-100 g. Động vật được chia làm 3 lô thí nghiệm, mỗi lô 9 con.

- Lô đối chứng sinh lý: Hàng ngày tiêm dưới da đùi 0,2 ml dầu olive cho 100 g chuột và cho uống nước cất 2 ml/ 100 g chuột, liên 7 ngày.

- Lô đối chứng gây bệnh: Gây phì đại tuyến tiền liệt bằng cách tiêm testosterone dưới da đùi với liều 100 μg / 100 g chuột, đồng thời cho uống nước cất 2ml/ 100g chuột, liên 7 ngày.

- Lô thử thuốc: Cũng gây bệnh bằng cách như trên,

đồng thời cho uống cao côn nắng hoa trắng hoặc phân đoạn alcaloid, liều tính theo dược liệu khô 1 g và 3 g/ kg, trong 7 ngày liên..

Đến ngày thứ 8, gây mê chuột, mổ bụng, bóc tách toàn bộ tuyến tiền liệt, cân chính xác bằng cân phân tích. Trọng lượng tuyến tiền liệt được qui về 100 g chuột.

So sánh kết quả giữa lô đối chứng sinh lý và lô đối chứng gây bệnh để khẳng định động vật đã bị bệnh, đủ điều kiện để thử thuốc.

So sánh giữa lô đối chứng bệnh lý và lô thử thuốc để đánh giá tác dụng của thuốc nghiên cứu.

Kết quả được trình bày ở bảng sau:

TT	Lô	n	TL tuyến tiền liệt (mg/ 100g)	% giảm so với đối chứng gây bệnh	P
1	Đối chứng sinh lý	9	$26,3 \pm 5,8$		
2	Đối chứng bệnh lý	9	$74,3 \pm 6,5$		$P_{1,2} < 0,001$
3	F. Đ. alcaloid	9	$52,8 \pm 6,5$	28,9	$P_{2,3} < 0,05$
4	Cao côn	9	$47,9 \pm 5,2$	35,5	$P_{2,4} < 0,01$

Kết quả thí nghiệm cho thấy:

- Ở lô đối chứng bệnh lý, trọng lượng tuyến tiền liệt là 74,3 mg/ 100g, trong khi đó ở lô đối chứng sinh lý là 26,3 mg/ 100g, tăng 182% ($P < 0,001$). Như vậy, sự khác nhau rất có ý nghĩa, bảo đảm mô hình bệnh lý thích hợp để thử thuốc.

So sánh giữa lô điều trị và lô đối chứng bệnh lý

thấy lô dùng phân đoạn alcaloid có trọng lượng tuyến tiền liệt là 52,8 mg/ 100 g, trong khi ở lô đối chứng bệnh lý là 74,3 mg/ kg, giảm 28,9% ($P < 0,05$) và ở lô dùng cao côn trọng lượng tuyến tiền liệt là 47,97 mg/ kg, giảm 35,5% ($P < 0,01$).

Như vậy, cả hai dạng với liều tương đương 3 g dược liệu/kg nắng hoa trắng đều có tác dụng giảm phì đại tuyến tiền liệt.

IV. Kết luận

Qua các thí nghiệm trên chúng tôi thấy:

1. Náng hoa trắng là dược liệu có liều độc LD₅₀ bằng đường uống trên chuột nhắt trắng tính theo dược liệu khô là 22,75g/kg. Như vậy, dược liệu có độc tính khá cao.

2. Dạng cao cồn có tác dụng chống viêm mạn tính tốt hơn phân đoạn alcaloid. Dạng cao cồn với liều quy ra dược liệu 3g/ kg có tác dụng chống viêm mạn tính có ý nghĩa thống kê.

3. Cả hai dạng cao cồn và phân đoạn alcaloid đều có tác dụng làm giảm phì đại tuyến tiền liệt trên mô hình thực nghiệm gây bằng testosteron.

Tài liệu tham khảo

1). Đỗ Tái Lợi. Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam. Xuất bản lần thứ 5, tr. 518. Nxb KHKT, 1986; 2). Võ Văn Chi, Từ điển Cây thuốc Việt Nam tr. 803, Nxb Y học, 1999; 3). Đỗ Trung Đàm. Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc. Nxb Y học, 1999; 4). Ducrot R., Julou L. và cs., Annales Pharm.Fr., 1963, vol.21,703- 717 (Trích dẫn bởi Lechat P và cs, Journal Pharmacologic, 1970, vol.1(2): 255-265)

Tap chí Dược liệu, tập 8, số 5/2003 (trang 152-156)

TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN VÀỨC CHẾ XƠ GAN CỦA CÂY BAN TRÒN

*Nguyễn Quốc Thúc, Nguyễn Thượng Dong, Bùi Thị Bằng,
Nguyễn Kim Phương, Lê Minh Phương, Đỗ Thị Phương,
Nguyễn Thị Dung - Viện Dược liệu*

(Nhận bài ngày 23 tháng 6 năm 2003)

Summary

Hepatoprotective and Anti-cirrhotic Effects of *Hypericum patulum* Thunb. ex Murr.

Water extract of Hypericum patulum Thunb. ex Murr. collected in Sapa (Vietnam) has been proved to possess not only liver protective but also anti-cirrhotic effect as well as anti-inflammatory and choleric activities in Swiss mice.

Key words: Hypericum patulum, Liver Protective, Anti-cirrhotic, Anti-inflammatory, Choleric Activity

I- Mở đầu

Cây ban tròn (*Hypericum patulum* Thunb. ex Murr.), thuộc họ Măng cụt (Clusiaceae) mọc rất phổ biến ở vùng thượng du miền Bắc và miền Trung nước ta.

Theo tài liệu nước ngoài, ở Trung Quốc, cây ban tròn được dùng trong dân gian làm thuốc chữa viêm gan cấp và mạn tính [1, 2]. Đến nay, chưa có tài liệu nào công bố kết quả nghiên cứu về tác dụng chống viêm gan trên thực nghiệm cũng như điều trị trên lâm sàng. Vì vậy, chúng tôi đã tiến hành khảo sát một số tác dụng sinh học có liên quan đến hệ gan mật như bảo vệ gan, chống viêm và xơ gan, lợi mật nhằm xác minh khả năng sử dụng cây ban tròn làm thuốc điều trị viêm gan.

II- Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu:

Lá của cây ban tròn thu hái vào tháng 10 năm 2001 ở Sa Pa do Khoa Tài Nguyên cây thuốc cung cấp. Lá được phơi khô trong râm và điều chế thành cao nước rồi cô đến dạng cao đặc, sau đó, pha với nước theo tỉ lệ thích hợp cho từng thí nghiệm. Liều thử tương đương 10 g dược liệu khô/kg chuột.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

*Tác dụng bảo vệ gan được thử trên mô hình gây tổn thương tế bào gan bằng CCl₄ [3]. Chỉ tiêu theo dõi: Hàm lượng men gan GPT và hàm lượng bilirubin (sắc tố mật) trong huyết thanh chuột. Thí

nghiệm được tiến hành song song với mẫu đối chiếu là hỗn hợp flavonolignan chiết xuất từ hạt cúc gai – sản phẩm đã được chứng minh và đưa vào sử dụng làm thuốc hỗ trợ điều trị viêm gan.

* Thử tác dụng ức chế xơ gan và chống ô xy hoá.

a. Tác dụng ức chế xơ gan: Áp dụng mô hình gây xơ gan bằng CCl_4 theo phương pháp của Maros và cộng sự [4]. Chỉ tiêu đánh giá hàm lượng collagen gan là chỉ tiêu đánh giá mức độ xơ hoá gan.

b. Tác dụng chống ô xy hoá: Hàm lượng malonyl dialdehyd (MDA) là chỉ tiêu đánh giá mức độ peroxyd hoá ở gan [4].

c. Làm tiêu bản tổ chức học của gan.

* Thử tác dụng chống viêm mạn trên chuột nhắt trắng.

Áp dụng phương pháp gây u hạt thực nghiệm

bằng amian của Ducrot Julou và cs. [5]. Trọng lượng khối u là chỉ tiêu đánh giá tác dụng chống viêm mạn tính của thuốc.

*Thử tác dụng lợi mật trên chuột nhắt trắng theo phương pháp Rudi [6].

Lượng mật sinh tăng (%) so với lô đối chứng được tính theo công thức:

$$L\% = [(m_1 - m_c) : m_c] \times 100$$

Trong đó: m_1 = Lượng mật sinh ở lô thuốc (mg)

m_c = Lượng mật sinh ở lô đối chứng (mg)

*Nơi thử: Khoa Dược lý – Sinh hoá, Viện Dược liệu.

III- Kết quả thực nghiệm

3.1. Tác dụng bảo vệ gan của cao nước lá ban tròn (BT) trên mô hình gây tổn thương tế bào gan bằng CCl_4 (bảng 1).

Bảng 1. Tác dụng của BT trên men gan và bilirubin

Lô chuột	GPT (U/l)	Bilirubin (μ mol/l)
1. Đối chứng sinh lý (n = 10)	37,86 \pm 1,96	2,15 \pm 0,15
2. Đối chứng bệnh lý (n = 9)	115,92 \pm 8,05 Tăng 206,23% so với đối chứng sinh lý	2,69 \pm 0,24 Tăng 25,12% so với đối chứng sinh lý
3. Chuột uống cao nước lá BT (n = 9)	77,65 \pm 6,96 Giảm 33,02% so với đối chứng bệnh lý	1,78 \pm 0,14 Giảm 33,83% so với đối chứng bệnh lý
$P_{1,2}$	< 0,001	> 0,05
$P_{2,3}$	< 0,01	< 0,01

Nhận xét: Kết quả trên đây cho thấy cao nước của BT có tác dụng bảo vệ tế bào gan chống lại tổn thương do CCl_4 gây ra.

3.2. Tác dụng ức chế xơ gan và chống ô xy hoá

*Tác dụng trên men gan và bilirubin trên mô hình gây xơ gan bằng CCl_4 :

Bảng 2. Tác dụng của BT trên men gan GPT và bilirubin/ huyết thanh chuột

Lô chuột	GPT (U/l)	Bilirubin (μ mol/l)
1. Đối chứng sinh lý n = 12	49,69 \pm 2,18	1,497 \pm 0,16
2. Đối chứng bệnh lý n = 9	78,63 \pm 5,89 Tăng 58,24 % so với đối chứng sinh	1,830 \pm 0,11 Tăng 22,24 % so với đối chứng sinh
3. Cao nước BT n = 9	54,28 \pm 2,89 Giảm 30,97% so với đối chứng bệnh	1,721 \pm 0,10 Giảm 5,96% so với đối chứng bệnh
$P_{2,3}$	< 0,01	< 0,05

Nhận xét: Khi chuột bị gây độc kéo dài bằng CCl_4 , cao nước BT có tác dụng ức chế rõ rệt sự tăng men gan và bilirubin. Sự khác nhau về men gan và bilirubin giữa lô không điều trị và lô điều trị bằng cao nước BT có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cho thấy tác dụng bảo vệ gan rõ rệt của BT.

* Tác dụng trên hàm lượng collagen gan

Bảng 3. Hàm lượng collagen gan (mg/ 100 g gan tươi)

Lô chuột	Hàm lượng collagen	Tác dụng (% giảm so với chứng bệnh lý)	$P_{2,3}$
Đối chứng sinh lý	132,5 ± 3,02	-	
Đối chứng bệnh lý	195,3 ± 15,1	-	
Cao nước BT	143,8 ± 6,8	Giảm 26,4	< 0,05
Cao cà gai leo [7]	-	Giảm 27,0	< 0,05

Nhận xét: Cao nước BT có tác dụng làm giảm hàm lượng collagen 26,4 % so với lô đối chứng bệnh lý ($P < 0,05$). Tác dụng ức chế xơ hoá gan của BT tương đương với tác dụng của cao toàn

phân chiết xuất từ cà gai leo (*Solanum hainanense*) – một thuốc hỗ trợ điều trị viêm gan đật kết quả tốt trên lâm sàng [7].

* Tác dụng chống ôxy hoá

Bảng 4. Hàm lượng MDA và hoạt tính chống ô xy hoá của BT

Lô chuột	D(mật độ quang)	HTCO (% giảm so với bệnh lý)	P
Đối chứng sinh lý	0,441 ± 0,013	-	
Đối chứng bệnh lý	0,690 ± 0, 014	-	
Cao nước BT	0,534 ± 0,019	22,61	< 0,001

Nhận xét: Cao nước BT, có tác dụng chống ô xy hoá, làm giảm hàm lượng MDA 22,62% so với đối chứng bệnh lý. Kết quả này cho thấy cao nước có tác dụng bảo vệ gan.

* Tổ chức học tế bào gan

Đại thể: Toàn bộ các lô thí nghiệm cho thấy:

+ Lô đối chứng sinh lý: Gan mịn, mặt gan nhẵn bóng, màu nâu đỏ.

+ Lô đối chứng bệnh lý: Toàn bộ gan đều bị xơ, có nhiều hạt nhỏ nổi lên mặt gan, gan to, xốp, mật độ chắc.

+ Lô uống cao nước BT: Mặt gan rõ, gan vẫn bị tổn thương nhưng ở một số chuột, tình trạng gan được cải thiện hơn, gan to, tương đối mềm, màu vàng sẫm.

* Vi thể:

+ Lô đối chứng sinh lý: Tất cả các mẫu gan đều có cấu trúc bình thường, bề gan nguyên vẹn, khoảng cửa rõ, tế bào gan bình thường.

+ Lô đối chứng bệnh lý: Nhiều chỗ cấu trúc bề gan bị phá vỡ hoàn toàn, tế bào gan bị hoại tử, thoái hoá, giữa các bề gan xuất hiện những vạch xơ, tăng sinh nhiều mạch máu.

+ Lô chuột uống cao nước BT: Gan vẫn còn bị tổn thương, tuy nhiên mức độ nhẹ hơn so với đối chứng bệnh lý. Nhiều chỗ gan vẫn bị hoại tử, cấu trúc bề gan bị phá huỷ, có cả xơ xuất hiện giữa các bề gan.

+ Qua đại thể và vi thể thấy cao nước BT có tác dụng bảo vệ gan và ức chế sự xơ hoá gan.

Những kết quả nghiên cứu trên cho thấy BT có triển vọng là thuốc điều trị viêm gan mạn hoạt động và hạn chế sự xơ hoá gan.

3.3. Tác dụng chống viêm mạn trên chuột:

Nhận xét: Cao nước BT có tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây u hạt thực nghiệm. Tác dụng chống viêm được thể hiện trên tác dụng làm giảm trọng lượng khối u 30,22 % so với lô chuột không được điều trị.

3.4. Tác dụng lợi mật của BT trên chuột nhắt trắng

Bảng 5. Tác dụng của cao nước BT trên khối u hạt thực nghiệm

Lô chuột thực nghiệm	Trọng lượng u hạt	% giảm u so với lô đối chứng bệnh lý	P
Đối chứng (n = 9)	246,87 ± 11,78		
Lô uống prednisolon (5 mg/kg; n = 6)	143,22 ± 7,20	41,99	< 0,001
Cao nước BT (~ 10 g d.l./kg; n = 10)	172,27 ± 12,42	30,22	< 0,001

Bảng 6. Tác dụng lợi mật của BT

Lô chuột thực nghiệm	Lượng mật sinh (mg)	% tăng lượng mật sinh so với đối chứng	P
Lô đối chứng sinh lý	10,35 ± 0,58		
Lô uống cao nước BT (~ 10 g d.l./kg)	18,48 ± 1,90	78,55	< 0,001

Nhận xét: Cao nước BT có tác dụng lợi mật rõ rệt, thể hiện trên tác dụng làm tăng tiết mật 78,55% so với lô đối chứng.

**Thảo luận kết quả:* Bệnh viêm gan mạn hoạt động thường dẫn đến xơ gan, rất khó điều trị. Nhưng sự tiến triển của nó có thể bị chặn đứng bằng việc loại bỏ được nguyên nhân gây bệnh.

Hiện nay, một số thuốc thảo mộc đã được chứng minh có tác dụng hạn chế xơ gan trên thực nghiệm và lâm sàng. Thuốc Haina I được bào chế từ cây cà gai leo ở Việt Nam [7] và thuốc Legalon từ hỗn hợp flavonolignan của hạt cúc gai đã được sử dụng rộng rãi làm thuốc hỗ trợ điều trị viêm gan [8].

Trong thí nghiệm thử tác dụng bảo vệ gan của BT, chúng tôi đã tiến hành song song với flavonolignan từ hạt cúc gai. Kết quả thu được cho thấy tác dụng bảo vệ gan của BT không kém tác dụng của flavonolignan trên mô hình gây tổn thương tế bào gan bằng CCl₄.

Tác dụng ức chế xơ gan của BT cũng tương đương với tác dụng này của thuốc Haina I.

Hơn nữa, cao BT còn có tác dụng chống viêm mạn và lợi mật rõ rệt trên chuột. Điều đó chứng tỏ BT đáp ứng đầy đủ yêu cầu của thuốc bảo vệ gan và ức chế xơ gan và là một cây thuốc có nhiều triển

vọng để ứng dụng trong việc bào chế thuốc hỗ trợ điều trị viêm gan mạn hoạt động. Đây là phát hiện mới của chúng tôi, vì chưa có tài liệu nghiên cứu nào ở trong và ngoài nước công bố về vấn đề này.

IV- Kết luận

1. Cao nước lá ban tròn có các tác dụng bảo vệ gan, ức chế quá trình xơ hoá gan, thể hiện ở các tác dụng sinh học sau:

- Trên mô hình gây tổn thương gan bằng CCl₄, có tác dụng làm giảm men gan GPT và bilirubin.

- Trên mô hình gây xơ gan bằng CCl₄, có tác dụng ức chế xơ gan, làm giảm hàm lượng collagen 26,4% so với lô đối chứng bệnh lý.

- Có tác dụng chống ô xy hoá, làm giảm hàm lượng MDA 22,62% so với đối chứng bệnh lý.

2. Cao nước lá ban tròn có tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây u hạt thực nghiệm, làm giảm trọng khối u 30,22% so với lô đối chứng sinh lý.

3. Cao nước lá ban tròn có tác dụng lợi mật rõ rệt, làm tăng 78,55% lượng mật sinh ra so với lô đối chứng sinh lý.

4. Những kết quả thu được đều có ý nghĩa thống kê, chứng tỏ lá ban tròn có triển vọng là thuốc điều trị viêm gan mạn hoạt động.

Tài liệu tham khảo

- 1). Võ Văn Chi: Từ điển cây thuốc Việt Nam. NXB Y học, 1997, 291; 2). Phạm Hoàng Hộ: Cây cỏ Việt Nam, Quyển 1. NXB Trẻ, 1999, 463; 3). Turner R. A. (1965): Screening methods in Pharmacology. Vol. 1, Test for hepatotoxicity, 299 – 300; 4). Maros, T., Lakatos (1971): On the anticirrhotic effect of certain Biologically active

short- chain thioamino-acids. *Arzneimittel forsch*, 21 (2), 257, 1971; 5). Ducrot, Zulou L. et al. *Ann. Pharm. Fr.* 1963, 21, 703 – 717; 6). Rudii R.V., *Pharmacologia i Toksikologia*, 1977, 4, 11 – 16; 7). Nguyen Minh khai et al. *Pharma Indochina II*, 20-23 October 2001, Hanoi, 239 – 241; 8). Ferenci P. et al. (1989). Randomized controlled trial of Silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J. Hepatol.* 9(1), 105 - 113.

Tap chí Dược liệu, tập 8, số 5/2003 (trang 156-158)

TÁC DỤNG CỦA CÂY NHÓ ĐÔNG TRÊN TỔN THƯƠNG GAN DO CARBON TETRACLORID Ở CHUỘT CỐNG TRẮNG

Lại Thị Vân⁽¹⁾, Đào Văn Phan⁽²⁾, Nguyễn Duy Thuần, Phạm Minh Hưng⁽³⁾

⁽¹⁾ ĐHY Thái Bình; ⁽²⁾ ĐHY Hà Nội; ⁽³⁾ Viện Dược liệu

(Nhận bài ngày 20 tháng 2 năm 2003)

Summary

Effects of *Morinda sp.* on Liver Injury Induced by Carbon Tetrachloride in Rats

Effects of aqueous extract from the root of *Morinda sp.* were studied on liver injury induced by a high dose (1,4mg/kg x 2 times-i. p.) of carbon tetrachloride in rats. The results showed that the extract had a hepatoprotective effect at a dose of 10g/kg of body weight. The effect was similar to that of silymarin at a dose of 25mg/kg of body weight in terms of AST, ALT activities, total serum cholesterol and protein concentrations as well as macro- and microscopic histological studies of the liver.

Key words: *Morinda sp.*, Carbon Tetrachloride, Hepatoprotection.

I. Đặt vấn đề

Cây nhó đông (*Morinda sp.* - Rubiaceae) mọc hoang nhiều ở tỉnh Sơn La [1] là cây thuốc chữa bệnh gan, phù thũng và viêm đại tràng theo kinh nghiệm dân gian.

Để kiểm chứng kinh nghiệm trên, chúng tôi đã nghiên cứu đánh giá tác dụng bảo vệ gan của rễ cây nhó đông trên mô hình gây tổn thương gan chuột cống bằng carbon tetrachlorid.

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

1. Thuốc nghiên cứu

* Dịch chiết toàn phần trong nước của rễ cây nhó đông (DCND) mọc hoang ở vùng núi tỉnh Sơn La, 1 ml dịch chiết tương đương 1g dược liệu khô.

* Silymarin (Legalon của hãng Madaus A.G.) được dùng làm thuốc chuẩn để so sánh.

2. Bố trí thí nghiệm

Chuột cống trắng 32 con gồm cả hai giống, nặng 180 ± 20 g được chia làm 4 lô, mỗi lô 8 con:

Lô 1: uống NaCl 0,9% - 10ml/ kg

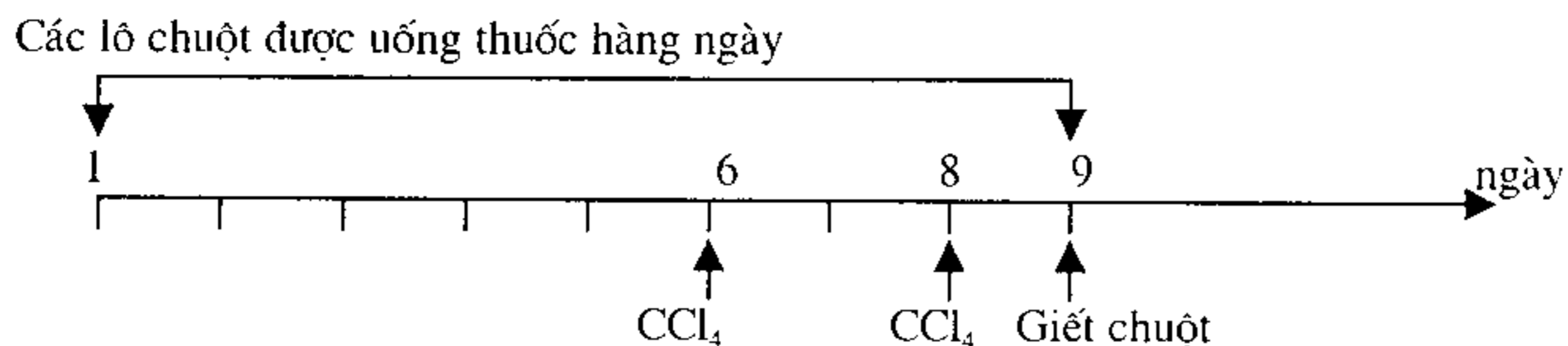
Lô 2: uống NaCl 0,9%- 10ml/ kg (+ CCl₄)

Lô 3: uống DCND 10g/ kg (+ CCl₄)

Lô 4: uống Silymarin 25 mg/ kg (+ CCl₄)

Chuột được uống thuốc trong 9 ngày liên tiếp. Ngày thứ 6 và 8, tiêm màng bụng carbon tetrachlorid (CCl₄) trong dầu olive (1:1)- 1,4 ml/ kg cho các lô 2, 3, 4. Hai mươi bốn giờ sau khi tiêm CCl₄ lần 2, giết toàn bộ chuột, lấy máu xét nghiệm hóa sinh chức năng gan qua định lượng transaminase (AST, ALT), cholesterol toàn phần và protein toàn phần rồi quan sát đại thể và vi thể mô bệnh học của gan.

Thực nghiệm được tiến hành theo sơ đồ sau:



3. Các phương pháp xét nghiệm được tiến hành như đã mô tả [3]

III. Kết quả nghiên cứu

1. Ảnh hưởng của DCND lên nồng độ transaminase huyết thanh của chuột bị nhiễm độc CCl_4

Kết quả được ghi ở bảng 1

Bảng 1. Ảnh hưởng của DCND lên nồng độ transaminase huyết thanh chuột cống trắng bị nhiễm độc bởi carbon tetrachlorid (n =8)

Thuốc	AST		ALT		Chỉ số De Ritis
	UI/l	p	UI/l	P	
1. NaCl 0,9%	114,5 ± 16,3		26,7 ± 2,5		4,3
2. NaCl 0,9% + CCl_4 /olive (1:1)	313,4 ± 47,3	P< 0,001 (So với 1)	79,9 ± 14,2	P<0,002 (So với 1)	3,9
3. DCND + CCl_4 /olive (1:1)	230,6 ± 54,2	P< 0,1 (So với 2)	44,2 ± 14,5	P< 0,1 (So với 2)	5,2
4. Silymarin + CCl_4 /olive (1:1)	233,4 ± 51,7	P< 0,25 (So với 2)	39,7 ± 9,3	P< 0,02 (So với 2)	5,9

Bảng 1 cho thấy CCl_4 đã làm tăng nồng độ AST và ALT (lô 2), nhưng chỉ số De Ritis (AST/ALT) gần như ít thay đổi so với lô đối chứng.

Tương tự như Silymarin, DCND ức chế một phần tác dụng tăng transaminase của CCl_4 .

2. Ảnh hưởng của DCND lên nồng độ cholesterol toàn phần huyết thanh

Bảng 2. Ảnh hưởng của DCND lên nồng độ cholesterol huyết thanh chuột bị nhiễm độc CCl_4

Lô NC	Thuốc dùng và liều lượng	n	Cholesterol TP (mg/ 100ml)	p
1	NaCl 0,9%	8	111,4 ± 10,04	
2	NaCl 0,9% + CCl_4 /olive (1:1)	8	95,6 ± 7,34	<0,05 (so với 1)
3	DCND 10g/kg+ CCl_4 /olive (1:1)	8	112,8 ± 7,39	< 0,05 (so với 2)
4	Silymarin 25mg/kg+ CCl_4 /olive (1:1)	8	113,9 ± 9,15	< 0,05 (so với 2)

DCND và Silymarin đã đối lập với tác dụng ức chế tổng hợp cholesterol của CCl_4 và phục hồi được nồng độ cholesterol huyết thanh trở về bình thường.

3. Ảnh hưởng của DCND lên nồng độ protein toàn phần

Kết quả được ghi ở bảng 3.

Bảng 3 cho thấy trong khi CCl_4 làm giảm nồng

độ protein toàn phần trong huyết thanh (lô 2) thì DCND và Silymarin đã phục hồi lại được nồng độ này trở về gần bằng nhóm đối chứng (lô 1).

4. Ảnh hưởng của DCND lên hình ảnh mô bệnh học của gan nhiễm độc CCl_4

Kiểm tra mô bệnh học gan chuột ở Bộ môn Cơ thể bệnh trường ĐHYHN cho thấy kết quả sau: ở lô tiêm CCl_4 như mô gan hoại tử ổ nặng, gan tổn thương nặng từ ngoài màng tế bào đến nhân tế bào,

Bảng 3. Ảnh hưởng của DCND lên nồng độ protein toàn phần của chuột bị nhiễm độc CCl₄

Lô NC	Thuốc dùng và liều lượng	n	Protein TP (mg/ 100ml)	p
1	NaCl 0,9%	8	69,2 ± 4,42	
2	NaCl 0,9% + CCl ₄ / olive (1:1)	8	57,0 ± 4,39	<0,001 (so với 1)
3	DCND 10g/kg+CCl ₄ / olive (1:1)	8	66,5 ± 8,45	< 0,05 (so với 2)
4	Silymarin 25mg/kg+ CCl ₄ / olive (1:1)	8	67,4 ± 4,47	< 0,01 (so với 2)

bào tương thoái hóa mỡ mạnh, tế bào gan và tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy biến dạng. Ở lô dùng DCND hoặc Silymarin có tiêm CCl₄, đã cải thiện được 50% đến 70% các tổn thương trên, bào tương của phần lớn tế bào còn thoái hóa mỡ nhưng ở mức độ vừa và nhẹ, không có hiện tượng biến dạng tế bào và tổn thương nhân.

IV. Bàn luận

CCl₄ là một dung môi hữu cơ không độc. Chính gốc tự do CCl₄• tạo ra trong quá trình chuyển hóa CCl₄ ở gan là tác nhân gây độc làm hoại tử tế bào gan do alkyl hóa các enzym có nhóm SH [6], peroxid hóa lipid [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, CCl₄ đã làm tăng AST lên 2,7 lần, ALT lên 3 lần (lô 2 bảng 1); điều đó cho thấy tác dụng gây độc của liều cao CCl₄. DCND và Silymarin với liều dùng trong nghiên cứu (lô 3, lô 4 - bảng 1) đã ức chế được khoảng 27% sự tăng AST và 40%- 50% sự tăng ALT của CCl₄.

DCND và Silymarin cũng cải thiện được sự giảm tổng hợp protein và cholesterol ở gan do CCl₄ với p < 0,05.

Trên hình ảnh cấu trúc vi thể gan, chúng tôi thấy ở lô chuột dùng CCl₄ có hình ảnh tổn thương nặng đối với tế bào gan, màng tế bào, bào tương, cả màng nhân và nhân tế bào. Nhưng ở lô dùng DCND và Silymarin, những tổn thương đó đã được

cải thiện một cách rõ rệt.

Trong một nghiên cứu khác [3], chúng tôi gây mô hình tổn thương gan bằng paracetamol với liều uống 2g/ kg thì lượng AST tăng đến 54 lần và ALT tăng 8 lần nên chỉ số De Ritis (AST/ ALT) tăng đến 30,02 (trong khi ở lô đối chứng là 4,13). Tuy nhiên, DCND và Silymarin đều đưa được chỉ số De Ritis về gần với mức bình thường.

Như vậy, paracetamol với liều uống 2g/ kg so với CCl₄ tiêm phúc mạc 1,4 ml/ kg gây tổn thương tế bào gan mạnh hơn, thậm chí đến mức ty thể. Tuy nhiên, trên cả 2 mô hình DCND đều ức chế được tác dụng gây độc và phục hồi được các thông số về nồng độ AST, ALT, cholesterol và protein toàn phần về gần với nhóm đối chứng, tương tự như Silymarin.

Silymarin là hoạt chất chiết xuất từ quả cây cúc gai (*Silybum marianum* L., Asteraceae) đã được nhiều công trình nghiên cứu chứng minh có tác dụng bảo vệ gan do tác dụng bảo vệ màng tế bào, ngăn cản hấp thu chất độc vào tế bào, ức chế quá trình peroxy hóa lipid, bất giữ gốc tự do, kích thích sinh tổng hợp protein làm phục hồi nhanh chóng hệ enzym trong tế bào, kích thích tái tạo tế bào bị tổn thương [3]. Silymarin đã được dùng làm thuốc bảo vệ gan dưới tên thương mại là Legalon; vì thế chúng tôi đã chọn làm thuốc chuẩn để so sánh với DCND.

Tài liệu tham khảo

- 1). Đỗ Tất Lợi (1999). Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam. Nhà xuất bản KH & KT; 2). Vũ Đình Vinh (2001). Các xét nghiệm sinh hóa về protein, cholesterol, gamma glutamyl transpeptidase, transaminase, alcalin phosphatase. Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hóa. Nhà xuất bản Y học Hà Nội 277- 80, 310- 4, 282- 6; 3). Đào Văn Phan, Lại Thị Vân, Nguyễn Duy Thuận. Tạp chí Dược liệu, 8(5), 2003 ; 4). Đào Văn Phan (2000). Silymarin (Legalon)- đặc điểm dược lý và các ứng dụng trong lâm sàng. Hội thảo khoa học Legalon và ứng dụng Hà Nội 11/2000; 5). Bergmeyer H.V. (1986), *J. Clin. Chem. Biochem* 24, 49; 6). Butlet, T.C (1961), *J. Pharm. exp. Ther.* 134, 311; 7). Gornall, A. G., Bardawill, G. J. M. N. (1949) *J. Biol. Chem.* 177: 751-755; 8). Recknagal, R.O., Ghoshal A.K. (1966). *Exp. Mod. Pathol.* 5, 413- 26.

CAO ĐỘNG VẬT

Hỏi: Xin cho biết cách chế biến và công dụng làm thuốc của cao động vật?

Một số bạn đọc

Đáp: Thuốc dưới dạng cao chế từ các bộ phận của động vật như xương, thịt, mai(yếm), gạc(sừng) được dùng chữa bệnh từ lâu trong y học cổ truyền.

Nói chung, thành phần của các loại xương, mai, gạc thường gồm những chất cần thiết cho cơ thể con người như calci với hàm lượng cao dưới thể phosphat, carbonat, keratin, osein, muối kali, magnesi....Keratin có tính chất giống gelatin, khi thủy phân cho nhiều acid amin, trong đó có một số loại quý như lysin, acid glutamic, leucin, cystin...

Cao động vật thường dùng là dạng thuốc cô đặc, dẻo, sờ không dính tay, được đóng thành bánh, để lâu cứng lại. Chỉ có xương hổ, khỉ, gấu, sơn dương có khi cả xương ngựa, trâu, bò và mai ba ba, yếm rùa, gạc hươu nai được nấu thành cao, đôi khi phối hợp với nhiều vị thuốc thảo mộc (trường hợp đối với xương hổ vì là loại hiếm). Riêng khỉ, trăn, dê còn được nấu cao toàn tính gồm toàn bộ con vật (xương thịt, da) để dùng. Người ta cho rằng nấu xương hổ cùng với xương khỉ, xương gấu, nhất là xương sơn dương (tỷ lệ 2 bộ xương hổ và 5 bộ xương sơn dương, gọi là nhị hổ, ngũ dương) để có đủ "quân, thần" theo thuyết trị bệnh của y học cổ truyền mới tốt và tôn giá trị của xương hổ. Có khi còn phối hợp quy bản (yếm rùa) với gạc hươu nai gọi là "nhị tiên giao".

Cách nấu cao động vật cụ thể như sau:

1. *Nấu cao xương*: Chọn loại xương to cho vào nước đun sôi 30 phút, khuấy lộn hàng giờ cho ra hết thịt và gân còn dính ở xương. Dùng bàn chải tre hay lông thép chải cạo cho hoàn toàn sạch thịt, gân. Rửa nhiều lần bằng nước sạch. Phơi xương trong nắng to (tốt hơn) hoặc sấy ở 50-60°C cho khô. Làm như vậy, xương sẽ trắng đẹp và hoàn toàn hết mùi tanh. Đem cưa xương thành từng đoạn dài 10 cm, chẻ nhỏ, nạo hết tuỷ và lớp xương xốp ở trong. Rửa sạch, ngâm xương vào rượu gừng với tỷ lệ 5 lít rượu 40° và 1 kg gừng tươi cho 50 kg xương. Xếp xương vào thùng nhôm, ở giữa đặt một rọ tre để mức dịch chiết ra (có nơi dùng thùng nhôm có vòi ở gần đáy hoặc dùng xi phông). Đổ nước cho ngập xương chừng 10 cm. Đun sôi liên tục trong 24 giờ, nếu cạn nước, cho thêm nước sôi vào, luôn giữ cho nước ngập xương. Rút nước chiết lần thứ nhất đem cô riêng. Tiếp tục thêm nước sôi

và đun 24 giờ nữa. Rút nước chiết lần thứ hai, cô riêng. Tiếp tục làm lần thứ ba. Khi cô nước chiết lần cuối gần được thì dồn cao của hai lần trước vào đánh đều, cô tiếp đến khi được cao đặc. Chú ý khi cô, phải để lửa nhỏ, khuấy luôn tay để cao khỏi cháy, khê. Khi cao đã được, đổ ngay vào khay đã bôi dầu lạc hay mỡ lợn cho khỏi dính. Để nguội, cắt thành bánh, gói giấy bóng hay giấy polyethylen, bảo quản ở chỗ kín, khô và mát. Cách nấu cao gạc và cao mai cũng như vậy. Riêng đối với gạc không nạo tuỷ và tận dụng hết bột gạc rơi ra khi cưa, cho vào túi vải xô nấu chung cho khỏi lãng phí.

2. *Nấu cao toàn tính*: Chặt cả thịt, xương con vật thành miếng nhỏ (sau khi đã cạo hết lông và mỡ bỏ phủ tạng). Tẩm gừng tán nhỏ (100g gừng cho 10 kg thịt, xương) ngâm trong 30 phút. Tẩm rượu (1000 ml rượu trắng 40° cho 10 kg dược liệu) trong 2 giờ. Rồi nấu sôi liên tục trong 24 giờ. Nếu cạn, cho thêm nước sôi vào, luôn giữ mức nước ngập dược liệu. Chắt lấy nước cốt, lọc nóng, cô ở nhiệt độ 70°C. Bã còn lại đánh róc hết thịt, rửa sạch xương, đập nhỏ, nấu tiếp với hai lần nước nữa (mỗi nước đun trong 24 giờ). Đem dịch chiết từ xương cô riêng cho gần đặc, rồi trộn với cao xương thịt ở trên. Tiếp tục cô đến khi thành cao đặc.

Có nơi, người ta nấu thịt và xương riêng, rồi mới trộn lẫn.

Cao động vật có tác dụng bồi dưỡng và phục hồi sức khoẻ, bổ thần kinh, làm mạnh gân xương, giảm đau, cầm máu, điều hoà kinh nguyệt. Liều dùng hàng ngày: 5- 10g, có khi đến 30g đối với cao miết giáp (mai ba ba) hoặc cao quy bản (yếm rùa). Cắt cao thành miếng mỏng, ăn với cháo nóng hoặc ngâm rượu uống. Cao hổ cốt "thống soái của các loại xương" có tác dụng chữa tê thấp, đau nhức, rất tốt cho người cao tuổi. Cao trăn đặc trị đau cột sống. Cao gấu chữa đau lưng, mỏi gối.

Cao khỉ là thuốc bổ máu, bổ toàn thân dùng cho phụ nữ bị thiếu máu, xanh xao, gầy yếu, kém ăn, mất ngủ. Cao ban long chữa suy nhược thần kinh, khí huyết suy kiệt, cơ thể yếu mệt, thận hư. Cao miết giáp bổ âm, nhuận táo, chữa lao lực quá độ, kinh nguyệt bế, nhức xương. Cao quy bản chữa suy nhược, lao lực, nóng trong, sốt rét, chân tay nhức

mỏi, ho lâu ngày, di tinh. Cao dê tăng cường sức dẻo dai, mạnh hô hấp chữa đau lưng, đau mình mẩy.

Cao xương động vật còn được làm khô, tán bột, với tên gọi "Zelamina", sản phẩm của Xí nghiệp Dược phẩm I trước đây.

Viện Y học cổ truyền đã có sáng kiến dùng 5 loại xương là xương bò hoặc lợn (7kg), xương chó (5kg), xương chân gà (3kg), xương khỉ (2kg), xương trăn (1kg) nấu thành "cao ngũ cốt" dùng cũng tốt.

Theo tài liệu nước ngoài, trong y học cổ truyền Trung Quốc, từ lâu, xương gà được coi là vị thuốc quý và bổ, nhất là xương gà đen (gà ác, gà chân chì). Phối hợp với một số vị thuốc khác, xương gà đen được nấu thành cao, gọi là "tinh gà đen" với tác dụng bổ dưỡng, chữa kém ăn, mệt mỏi, đau lưng, mất ngủ, kích thích sinh dục.

Đỗ Huy Bích

GIỚI THIỆU SÁCH

1. Các hợp chất tự nhiên dùng làm thuốc. Nghiên cứu sinh tổng hợp (Xuất bản lần thứ 2, 2002, 507 trang... giá 34.95 bảng Anh)

Dewick và cs.

Ethnopharmacology, 2002, 81 (1): 139

Sách chia thành 8 chương chính. Các chương này cung cấp nhiều thông tin chi tiết về các lớp tương ứng hợp chất tự nhiên và sinh tổng hợp của chúng. Một điều rất đáng quan tâm của cuốn sách là có những chuyên khảo riêng tương đối sâu về từng cây dược dùng trong ngành dược (ví dụ thuốc phiện) hoặc về các hợp chất có tác dụng dược lý nhất định hoặc từ các nguồn nguyên liệu khác nhau (ví dụ cafein), các nguồn này được đưa ra ở các chương với các lớp (và dưới lớp) tương ứng của các hợp chất tự nhiên. Các chuyên khảo này đưa ra một tổng quan rất phong phú về phương diện hóa học, dược học và sinh học chọn lọc (ví dụ các công dụng dược học và các tác dụng dược lý).

2. Vấn đề Taxol, bản chất, các chính sách trong việc tìm kiếm thuốc chống ung thư. (2001, 282 trang, 19.95 bảng Anh - Trường ĐH tổng hợp Cambridge)

Goodman, J và cs.

Ethnopharmacology, 2002, 81 (3): 411-412

Cuốn sách chia làm 3 phần: phần "Agents" bàn luận về cơ sở pháp lý về phát triển thuốc ung thư ở Mỹ và thí dụ về những hợp chất tự nhiên được triển khai thành thuốc hóa trị liệu hoặc được bình luận để chọn đưa vào nghiên cứu lâm sàng. Phần "Practices" gồm 3 chương, tổng quan về sự triển khai từ năm 1962 đến 1989 và miêu tả về Taxol, trải qua từ phát hiện ban đầu đến nghiên cứu sinh hóa, nghiên cứu tiền lâm sàng (giai đoạn 1 và 2) và cuối cùng là nghiên cứu lâm sàng rộng rãi (giai đoạn 3). Phần "Controversies" - bàn luận về các chính sách và kinh doanh về Taxol và sự sống còn của *Taxus brevifolia*. Từ chỗ Taxol thu được hiệu suất rất thấp, giá cực kỳ đắt, ngày nay Taxol đã được sản xuất từ cây thông đỏ châu Âu (*Taxus baccata*), một loài sinh trưởng tương đối nhanh, từ đó chiết tách được 10-desacetylbaecatin II, chất này được bán tổng hợp thành Taxol.

N.T.X.Thủy