

ISSN 0868 - 3859

TẠP CHÍ DƯỢC LIỆU



KỶ NIỆM 40 NĂM THÀNH LẬP VIỆN DƯỢC LIỆU
THE 40TH ANNIVERSARY OF THE INSTITUTE OF MATERIA MEDICA
1961 - 2001

SỐ 2+3

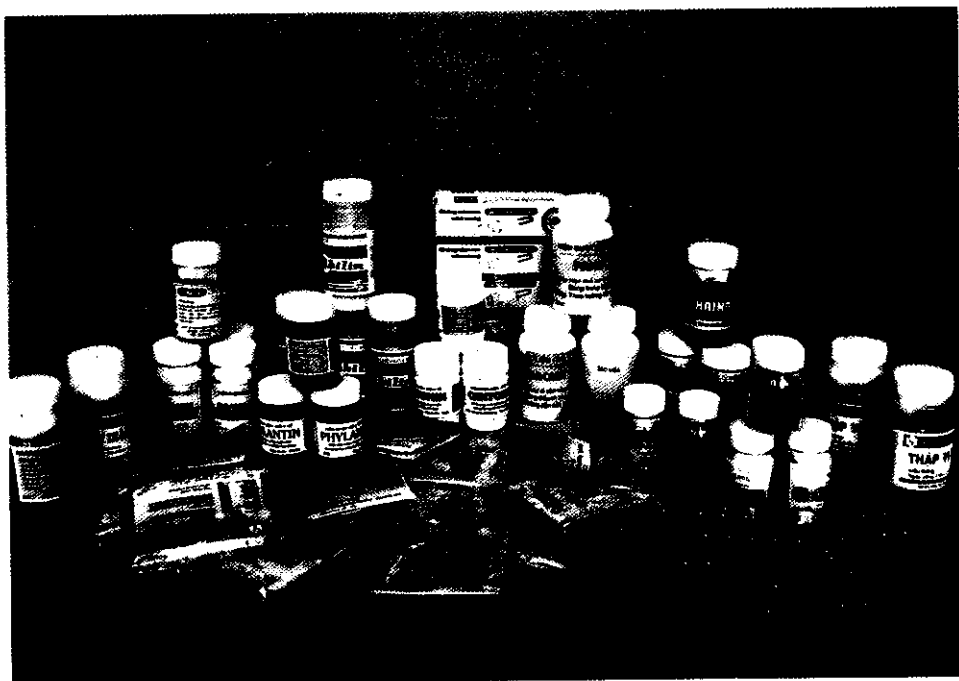
2001

TẬP 6

Journal of Materia Medica - Hano

Trang		Page	
33	Viện Dược liệu - 40 năm nghiên cứu và phát triển để phục vụ chăm sóc và bảo vệ sức khỏe nhân dân - TS. Nguyễn Thượng Dong.	33	Institute of Materia Medica, 40 Years of Research and Development for Public Health Care and Protection - Nguyễn Thượng Dong.
38	40 năm xây dựng và trưởng thành của công tác nghiên cứu trồng cây thuốc - ThS. Nguyễn Bá Hoat	38	40 Years of Consolidation and Development of the Research into Cultivation of Medicinal Plants - Nguyễn Bá Hoat
	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC		SCIENTIFIC RESEARCH
42	Áp dụng khung phân hạng mới của IUCN (1994) để đánh giá tình trạng bị đe dọa đối với các loài cây thuốc cần bảo tồn ở Việt Nam hiện nay - Nguyễn Tập	42	Application of the New IUCN Categories (1994) for Evaluation of the Threatened Status of Medicinal Plants to be Conserved in Vietnam - Nguyễn Tập
45	Phương pháp khối lượng định lượng alkaloid toàn phần của lá sen và sự thay đổi hàm lượng alkaloid theo tuổi và thời vụ thu lá - Nguyễn Kim Cẩn, Đinh Thị Thuyết	45	Determination of Total Alkaloids and Their Changes According to Age of Lotus Leaves - Nguyễn Kim Cẩn, Đinh Thị Thuyết
48	Nghiên cứu thành phần hoá học của cây mướp đắng và chứng minh tác dụng hạ đường máu của nhóm glycosid trên thỏ gây đái tháo đường - Phạm Văn Thanh, Phạm Kim Mãn, Đoàn Thị Nhu, Nguyễn Thượng Dong, Vũ Kim Thu, Nguyễn Kim Phượng, Lê Minh Phương.	48	Chemical Composition of <i>Momordica charantia</i> L. and Hypoglycemic Effect of Its Glycosides on Alloxan-diabetic Rabbits - Phạm Văn Thanh, Phạm Kim Mãn, Đoàn Thị Nhu, Nguyễn Thượng Dong, Vũ Kim Thu, Nguyễn Kim Phượng, Lê Minh Phương.
55	Nghiên cứu thành phần hoá học của tâm sen và gương sen - Nguyễn Thị Nhung, Phạm Thanh Kỳ.	55	Chemical Composition of Lotus Embryos and Receptacles- Nguyễn Thị Nhung, Phạm Thanh Kỳ.
58	Nghiên cứu thuốc Panacrin ức chế u dùng trong điều trị ung thư (phần 1) - Phạm Kim Mãn, Nguyễn Minh Khai, Nguyễn Bích Thu, Vũ Kim Thu, Trần Văn Yên, Nguyễn Thị Quý, Nguyễn Hiền Anh.	58	Preparation of Anti-tumour Panacrin for Cancer Treatment (Study No. 1) - Phạm Kim Mãn, Nguyễn Minh Khai, Nguyễn Bích Thu, Vũ Kim Thu, Trần Văn Yên, Nguyễn Thị Quý, Nguyễn Hiền Anh.
63	Viên Panacrin điều trị hỗ trợ trên bệnh nhân ung thư gan, ung thư dạ dày và u lim pho ác tính tại bệnh viện K - Nguyễn Bá Đức, Đoàn Hữu Nghị, Nguyễn Tuyết Mai, Phạm Quốc Đạt, Lê Thanh Đức, Ngô Bá Hưng, Phạm Kim Mãn, Lê Thu Thủy.	63	Effects of Panacrin in Clinical Treatment of Hepatic, Gastric and Malignant Lympho Cancer Patients - Nguyễn Bá Đức, Đoàn Hữu Nghị, Nguyễn Tuyết Mai, Phạm Quốc Đạt, Lê Thanh Đức, Ngô Bá Hưng, Phạm Kim Mãn, Lê Thu Thủy.
68	Nghiên cứu điều chế thuốc Haina điều trị viêm gan B mạn hoạt động từ cà gai leo - Nguyễn Minh Khai, Phạm Kim Mãn, Nguyễn Bích Thu, Vũ Kim Thu, Phạm Thanh Trúc, Lê Kim Oanh, Nguyễn Văn Mùi, Trịnh Thị Xuân Hoà, Nguyễn Anh Tuấn, Nguyễn Đình Mão.	68	Studies on Preparation of Haina from <i>Solanun hainanense</i> for the Treatment of Active Hepatitis - Nguyễn Minh Khai, Phạm Kim Mãn, Nguyễn Bích Thu, Vũ Kim Thu, Phạm Thanh Trúc, Lê Kim Oanh, Nguyễn Văn Mùi, Trịnh Thị Xuân Hoà, Nguyễn Anh Tuấn, Nguyễn Đình Mão.
72	Nghiên cứu sơ bộ thành phần hóa học của hai loài <i>Phyllanthus</i> - Nguyễn Thượng Dong, Phạm Thanh Kỳ, Phạm Văn Thanh, Lê Kim Oanh, Lê Việt Dũng, Trương Vĩnh Phúc, Trịnh Thị Diệp.	72	Preliminary Studies on Chemical Composition of Two <i>Phyllanthus</i> Species - Nguyễn Thượng Dong, Phạm Thanh Kỳ, Phạm Văn Thanh, Lê Kim Oanh, Lê Việt Dũng, Trương Vĩnh Phúc, Trịnh Thị Diệp.

Trang		Page	
33	Viện Dược liệu - 40 năm nghiên cứu và phát triển để phục vụ chăm sóc và bảo vệ sức khỏe nhân dân - TS. Nguyễn Thượng Dong.	33	Institute of Materia Medica, 40 Years of Research and Development for Public Health Care and Protection - Nguyễn Thượng Dong.
38	40 năm xây dựng và trưởng thành của công tác nghiên cứu trồng cây thuốc - ThS. Nguyễn Bá Hoat	38	40 Years of Consolidation and Development of the Research into Cultivation of Medicinal Plants - Nguyễn Bá Hoat
	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC		SCIENTIFIC RESEARCH
42	Áp dụng khung phân hạng mới của IUCN (1994) để đánh giá tình trạng bị đe dọa đối với các loài cây thuốc cần bảo tồn ở Việt Nam hiện nay - Nguyễn Tập	42	Application of the New IUCN Categories (1994) for Evaluation of the Threatened Status of Medicinal Plants to be Conserved in Vietnam - Nguyễn Tập
45	Phương pháp khối lượng định lượng alcaloid toàn phần của lá sen và sự thay đổi hàm lượng alcaloid theo tuổi và thời vụ thu lá - Nguyễn Kim Cẩn, Đinh Thị Thuyết	45	Determination of Total Alkaloids and Their Changes According to Age of Lotus Leaves - Nguyễn Kim Cẩn, Đinh Thị Thuyết
48	Nghiên cứu thành phần hoá học của cây mướp đắng và chứng minh tác dụng hạ đường máu của nhóm glycosid trên thỏ gây đái tháo đường - Phạm Văn Thanh, Phạm Kim Mẫn, Đoàn Thị Nhu, Nguyễn Thượng Dong, Vũ Kim Thu, Nguyễn Kim Phương, Lê Minh Phương.	48	Chemical Composition of <i>Momordica charantia</i> L. and Hypoglycemic Effect of Its Glycosides on Alloxan-diabetic Rabbits - Phạm Văn Thanh, Phạm Kim Mẫn, Đoàn Thị Nhu, Nguyễn Thượng Dong, Vũ Kim Thu, Nguyễn Kim Phương, Lê Minh Phương.
55	Nghiên cứu thành phần hoá học của tâm sen và gương sen - Nguyễn Thị Nhung, Phạm Thanh Kỳ.	55	Chemical Composition of Lotus Embryos and Receptacles- Nguyễn Thị Nhung, Phạm Thanh Kỳ.
58	Nghiên cứu thuốc Panacrin ức chế u dùng trong điều trị ung thư (phần 1) - Phạm Kim Mẫn, Nguyễn Minh Khai, Nguyễn Bích Thu, Vũ Kim Thu, Trần Văn Yên, Nguyễn Thị Quý, Nguyễn Hiến Anh.	58	Preparation of Anti-tumour Panacrin for Cancer Treatment (Study No. 1) - Phạm Kim Mẫn, Nguyễn Minh Khai, Nguyễn Bích Thu, Vũ Kim Thu, Trần Văn Yên, Nguyễn Thị Quý, Nguyễn Hiến Anh.
63	Viên Panacrin điều trị hỗ trợ trên bệnh nhân ung thư gan, ung thư dạ dày và u lim pho ác tính tại bệnh viện K - Nguyễn Bá Đức, Đoàn Hữu Nghị, Nguyễn Tuyết Mai, Phạm Quốc Đạt, Lê Thanh Đức, Ngô Bá Hưng, Phạm Kim Mẫn, Lê Thu Thủy.	63	Effects of Panacrin in Clinical Treatment of Hepatic, Gastric and Malignant Lympho Cancer Patients - Nguyễn Bá Đức, Đoàn Hữu Nghị, Nguyễn Tuyết Mai, Phạm Quốc Đạt, Lê Thanh Đức, Ngô Bá Hưng, Phạm Kim Mẫn, Lê Thu Thủy.
68	Nghiên cứu điều chế thuốc Haina điều trị viêm gan B mạn hoạt động từ cà gai leo - Nguyễn Minh Khai, Phạm Kim Mẫn, Nguyễn Bích Thu, Vũ Kim Thu, Phạm Thanh Trúc, Lê Kim Oanh, Nguyễn Văn Mùi, Trịnh Thị Xuân Hoà, Nguyễn Anh Tuấn, Nguyễn Đình Mão.	68	Studies on Preparation of Haina from <i>Solanum hainanense</i> for the Treatment of Active Hepatitis - Nguyễn Minh Khai, Phạm Kim Mẫn, Nguyễn Bích Thu, Vũ Kim Thu, Phạm Thanh Trúc, Lê Kim Oanh, Nguyễn Văn Mùi, Trịnh Thị Xuân Hoà, Nguyễn Anh Tuấn, Nguyễn Đình Mão.
72	Nghiên cứu sơ bộ thành phần hóa học của hai loài <i>Phyllanthus</i> - Nguyễn Thượng Dong, Phạm Thanh Kỳ, Phạm Văn Thanh, Lê Kim Oanh, Lê Việt Dũng, Trương Vĩnh Phúc, Trịnh Thị Điệp.	72	Preliminary Studies on Chemical Composition of Two <i>Phyllanthus</i> Species - Nguyễn Thượng Dong, Phạm Thanh Kỳ, Phạm Văn Thanh, Lê Kim Oanh, Lê Việt Dũng, Trương Vĩnh Phúc, Trịnh Thị Điệp.



Các sản phẩm nghiên cứu của Viện Dược liệu.



Các ấn phẩm khoa học của Viện Dược liệu.

VIỆN DƯỢC LIỆU - 40 NĂM NGHIÊN CỨU VÀ PHÁT TRIỂN ĐỂ PHỤC VỤ CHĂM SÓC VÀ BẢO VỆ SỨC KHỎE NHÂN DÂN

TS. Nguyễn Thượng Dong - Viện trưởng Viện Dược liệu

I. Mối quan hệ giữa dược liệu và sức khỏe con người

Dược liệu là nguồn tài nguyên thiên nhiên. Nó phát sinh và tồn tại không phụ thuộc vào ý muốn của con người. Trong thế giới bao la của thảm thực vật, từ xa xưa, con người đã đúc kết được một số kinh nghiệm ban đầu sử dụng cây cỏ trong tự nhiên để điều trị bệnh cho chính mình và đồng loại.

Khi quan sát thế giới tự nhiên, loài người còn nhận thấy một số qui luật như mặt trời, mặt trăng phù hợp với sự thay đổi trạng thái sức khỏe con người, quy luật sinh tử, quy luật phát triển trong một vòng đời phải qua tất cả các giai đoạn từ sơ sinh, dậy thì, trưởng thành đến lão hóa, chu kỳ kinh nguyệt, chu kỳ mang thai v.v... Do đó, trong y học phương đông người ta lấy điều "nguyệt kỳ" để khuyên vợ chồng không được gần nhau trong những ngày có kinh, khi mang thai và đang cho con bú.

Tuỳ mức độ phong phú của nguồn tài nguyên thiên nhiên và sự phát triển của từng bộ lạc hoặc từng dân tộc mà người ta có thói quen hay kinh nghiệm sử dụng cây cỏ để làm thuốc khác nhau. Từ đó, hình thành các nền y dược học dân tộc như hiện nay mà các nhà khoa học đang đi sâu nghiên cứu về thực vật học dân tộc và dược lý học dân tộc. Có nền y học dân tộc cổ truyền được một nước hoặc cả cộng đồng quốc tế coi như một nền y học chính thống; đó là nền y học dân tộc phương đông.

Khoa học càng phát triển, con người càng đi sâu để khám phá thế giới tự nhiên. Lúc đầu các nhà khoa học nhận định rằng "sinh vật là nhà hóa học rất tuyệt vời" giỏi hơn cả các nhà hóa học trong việc tổng hợp các hợp chất tự nhiên. Qua hàng triệu năm, sinh vật đã tự tổng hợp các chất thiên nhiên để đáp ứng nhu cầu đặc biệt cho cuộc sống tồn tại của mình, như hirudin của con đỉa để chống đông máu. Về sau, chính hợp chất này đã được phân lập để điều trị các bệnh tắc nghẽn mạch máu. Tương tự như vậy, từ một loài dơi hút máu ở châu Mỹ, người ta đã phân lập được chất chữa bệnh tim. Chất này có tác dụng mở động mạch bị tắc nhanh gấp 2 lần so với các phương pháp điều trị thông thường và chỉ hạn chế trong vùng bị tắc. Nói chung, các hợp chất thiên nhiên là những chất

có nguồn gốc biogen, ít có tác dụng nguy hiểm, trừ những chất độc nhất từ ếch Nam Mỹ, cá nóc, rắn, ô dầu, mã tiền v.v... Trong khi đó, các thuốc tổng hợp hóa học thường có hoạt tính cao, nhiều tác dụng phụ, đôi khi gây đột biến gen, quái thai hay các tổn thất nặng như diếc, tăng nguy cơ bị ung thư v.v...

Từ đó, loài người đã thành công trong việc tìm kiếm các thuốc Vinblastin, Vincristin từ cây dừa cạn, colchixin, colchamin từ tỏi, các dẫn chất taxol trong thông đỏ để điều trị bệnh ung thư. Hiện nay, nhiều hãng dược phẩm đã sản xuất thuốc phòng chống ung thư từ sụn cá mập. Các chất chống lão hóa, chống oxy hóa có hiệu quả hiện nay là beta caroten có trong cà rốt, gấc, mướp đắng, táo đỏ, xoi..., hỗn hợp vitamin E trong dầu đậu tương, vitamin C trong nhiều loại hoa quả. Berberin điều trị lỵ, viêm đại tràng, thông mật. Quinin và artemisinin và các dẫn chất của chúng chữa sốt rét ác tính. Các thuốc tăng sinh cho nam giới từ bạch tật lê, sâm dương hoắc, ngài tằm đực, Avena sativa và Urtica dioica đang được sử dụng nhiều ở Mỹ, Tây Âu và Nhật Bản. Nhóm thuốc steroid đặc biệt được chú ý trong những năm đầu của thế kỷ 20 là cortison, hydrocortison, betamethason, dexamethason, betnesol.

Từ nước tiểu của ngựa cái có mang, người ta đã tìm được hormon sinh dục nữ và gần đây chất phytoestrogen từ đậu tương và sắn dây. Những chất này đã kéo dài tuổi thanh xuân của phụ nữ và nếu được sử dụng hàng ngày, chúng có thể hạn chế được ung thư vú, ung thư tử cung và duy trì kinh nguyệt đến tuổi 60.

Ở nhiều nước, người ta đã sử dụng các tiền nội tiết tố dehydro epiandrosteron và pregnenolon để chống lão hóa và kéo dài tuổi thọ. Các chất này được sản xuất từ diosgenin. Melatonin (nội tiết tố của tuyến tùng) và HG (nội tiết tố của tuyến yên) cũng là những sản phẩm chống lão hóa rất tốt. Hàm lượng melatonin trong máu tăng tạo ra giấc ngủ êm dịu không theo cơ chế ức chế của các thuốc ngủ thông thường như seduxen, lại ít độc nên hiện nay, thuốc này được bán rộng rãi trong siêu thị của một số nước Mỹ và Tây Âu.

Dioxin, methyl digoxin từ cây dương địa hoàng,

D-strophanthin từ hạt cây sừng dê là thuốc có tác dụng cường tim rất hiệu quả; α -chimotripsin từ mật bò, mật lợn; papain từ nhựa đu đủ và bromelin từ dứa là những enzym chống viêm nhiễm; insulin từ tụy lợn, bò điều trị bệnh đái đường; L-tetrahydropalmin là thuốc an thần.

Các sản phẩm từ sâm, tam thất, đinh lăng đã được sử dụng từ lâu như một vị thuốc cứu thế. Chất mananozid R-2 đã được chiết tách từ sâm Việt Nam, có tác dụng chống stress. Các nhà khoa học Việt Nam và Nhật Bản đã xác định hàm lượng của chất này cao hơn nhiều so với sâm Triều Tiên, Trung Quốc và Nhật Bản.

Trong những năm gần đây, khi được lý phân tử phát triển, khoa học lại chứng minh rằng một hợp chất có nguồn gốc thiên nhiên đã tồn tại nhiều năm trong tế bào sống (thực vật hoặc động vật) khi được phân lập và sử dụng để điều trị bệnh cho người, nghĩa là lại chuyển nó vào tế bào sống của con người, nó có khả năng dung nạp, thích nghi tốt và ít tác dụng phụ hơn các chất tổng hợp hóa học (chưa từng là thành phần của một tế bào sống).

Từ đó, nhiều trung tâm, tập đoàn và công ty đã ra sức tìm kiếm các hợp chất thiên nhiên, tạo ra một môi trường phát triển thuận lợi cho dược liệu và các thuốc từ dược liệu.

II. Nhu cầu dược liệu trong nước và thế giới

Trong vài thập kỷ gần đây, các nước trên thế giới đã đẩy mạnh việc nghiên cứu các chế phẩm mới từ cây thuốc.

Ở Mỹ, 25% các đơn thuốc được pha chế tại các cửa hàng dược gồm các chất chiết từ cây cỏ, 13% từ các loài vi sinh và 3% từ động vật với nhu cầu hàng tỷ USD/năm.

Ở Trung Quốc, có 940 xí nghiệp và xưởng sản xuất thuốc từ cây cỏ với 6266 mặt hàng. Năm 1995, tổng giá trị thuốc từ cây cỏ đạt 17,75 tỷ nhân dân tệ, tăng 212,6% so với năm 1990. Doanh thu các thuốc từ cây cỏ chiếm 33,1% thị trường thuốc năm 1995. Tổng giá trị xuất khẩu dược liệu và thuốc cổ truyền từ năm 1997 đạt 600 triệu USD. Hiện nay, Trung Quốc có chủ trương đầu tư mạnh cho công tác nghiên cứu dược liệu, đã tự túc được xấp xỉ 90% nhu cầu thuốc trong nước, trong đó thuốc sản xuất từ nguồn gốc thực vật chiếm phần lớn.

Ở Ấn Độ, năm 1996 người ta sản xuất khoảng 8-10 tỷ rupi thuốc từ cây cỏ và dự kiến năm 2000 sẽ tăng lên 40 tỷ.

Trong 10 năm (1979-1988), doanh thu thuốc từ cây cỏ ở Nhật Bản tăng 15 lần, trong khi đó thuốc tân dược chỉ tăng 2,6 lần.

Ở Việt Nam, trong vài thập kỷ gần đây, công tác nghiên cứu tài nguyên thực vật nổi chung và tài nguyên cây thuốc nổi riêng đã được đẩy mạnh. Đến nay, theo các tài liệu thu thập được, ở nước ta có khoảng 10650 loài thực vật, trong đó khoảng 3400 loài cây thuốc. Trong những năm qua, các xí nghiệp nhà nước, liên doanh hoặc tư nhân đã sản xuất thuốc từ dược liệu ngày càng tăng cả về số lượng lẫn chất lượng như XN Dược phẩm TU26, XN Dược phẩm TU3, XN Đông nam Dược quận 5 TP. Hồ Chí Minh, Công ty Dược liệu TU1, Công ty Dược liệu TU2 và Công ty Dược và thiết bị y tế Đường sắt (Traphaco).

Nhu cầu sử dụng dược liệu hiện nay ở nước ta cũng rất lớn. Theo đánh giá của Viện Dược liệu, năm 1998 khoảng 30.000 tấn cung cấp cho 145 bệnh viện y học cổ truyền, 242 khoa y học cổ truyền trong các bệnh viện đa khoa và khoảng 30.000 lương y đang hành nghề trong cả nước. Ngoài ra, hàng năm, còn khoảng 20.000 tấn để phục vụ công nghiệp dược và xuất khẩu.

III. Các thời kỳ phát triển dược liệu ở nước ta

Bước vào thời kỳ công nghiệp hoá, hiện đại hoá đất nước, 5 quan điểm đối với ngành y tế trong chủ trương chính sách của nhà nước về chăm sóc và bảo vệ sức khỏe nhân dân, trong đó có kết hợp đông tây y đã được khẳng định và dược liệu được coi là nền tảng của công tác dược, vì như bác sĩ Phạm Ngọc Thạch đã nói: "Nếu chúng ta chọn con đường mà các nước phát triển đang đi, tức là sản xuất thành phẩm từ hóa dược nguyên liệu (đối với nước ta vẫn chủ yếu phải nhập), thì suốt đời vẫn là học trò của họ, luôn luôn đi theo sau họ và ngành dược nước ta không bao giờ có thể độc lập và tự chủ. Nhưng nếu chúng ta đi vào con đường dược liệu, lấy cây thuốc trong nước làm nguyên liệu, có những biện pháp chế biến một cách khoa học, ngày càng cải tiến, hiện đại hóa dạng bào chế, chúng ta sẽ có những sản phẩm độc đáo mà không phải nước nào cũng có và sẽ có vị trí xứng đáng trong ngành dược thế giới".

Chiến lược phát triển ngành dược giai đoạn 2001-2010 đã xác định công tác trọng tâm của ngành là bảo đảm cung cấp nhu cầu thuốc thiết yếu cho sự nghiệp chăm sóc sức khỏe đến năm 2005 là 50% và vào năm 2010 là 70% với những biện pháp:

- Hình thành mạng lưới các trung tâm dược liệu ở các vùng Trung bộ, vùng trung du, núi thấp phía bắc, vùng đồng bằng sông Hồng, duyên hải Nam Trung bộ và vùng Tây Nguyên.

- Khuyến khích các doanh nghiệp nâng cao năng lực nghiên cứu để tạo ra sản phẩm mới. Thu hút đầu tư nước ngoài vào các dự án sản xuất nguyên liệu làm thuốc, đặc biệt các dự án có công nghệ cao, công nghệ sinh học và hiện đại hóa sản xuất thuốc từ dược liệu.

Trong tổng số 5659 mặt hàng trong nước từ 346 hoạt chất, thì 3392 số đăng ký thuốc nước ngoài có 890 hoạt chất. Chúng ta đang phấn đấu đến năm 2010 sẽ tăng số hoạt chất trong nước lên 1000. Để thực hiện được mục tiêu đó, dược liệu đóng góp một vai trò quan trọng. Nhưng tại sao một vấn đề quan trọng như vậy, từng là niềm tự hào của ngành, lại có lúc phải kêu lên tiếng kêu cấp cứu? Theo một đồng chí lãnh đạo trong ngành, có 4 nguyên nhân chính:

1) Từ khi mối quan hệ thương mại quốc tế được mở rộng, thuốc nước ngoài tràn vào Việt Nam ngày càng nhiều, tư tưởng chuộng thuốc ngoại, thuốc tây càng lộ rõ. Trong khi đó, thuốc y học cổ truyền không được cải tiến nên ít được coi trọng và không được sử dụng như trước.

2) Trong hoàn cảnh thuốc từ dược liệu không được quan tâm đúng mức, các đơn vị chuyên về dược liệu không thể hoạt động có hiệu quả và lâm vào cảnh bế tắc. Cán bộ làm công tác dược liệu không còn vững tin vào chính mình, quay sang sản xuất và kinh doanh tân dược, làm cho công tác dược liệu gặp thêm nhiều khó khăn. Trong lúc đó, ở các nước phát triển, xu hướng chung là ngày càng hướng về cây thuốc.

3) Công tác quản lý và tổ chức chưa kịp thời chuyển đổi theo tình hình mới, nên chưa tháo gỡ được những khó khăn làm hạn chế hoạt động của các đơn vị làm dược liệu, nhằm mở đường cho dược liệu phát triển trong điều kiện của kinh tế thị trường. Trong khi đó, nhiều sản phẩm y học phương đông, có loại không có giá trị bao nhiêu lại được nhập vào nước ta theo con đường bất hợp pháp, càng đẩy dược liệu Việt Nam vào thế bất lợi.

4) Hàm lượng khoa học trong một sản phẩm dược liệu chưa cao, nhất là trong thuốc y học cổ truyền và dược liệu thô. Người dùng thuốc y học cổ truyền chưa biết trong một thang thuốc, viên hoàn hoặc tế có bao nhiêu chất? Do đó, khi chúng ta muốn xuất thuốc từ dược liệu và dược liệu ở dạng

nguyên liệu thì nhiều nước đã dùng khoa học kỹ thuật như một hàng rào pháp lý để ngăn cản hoặc hạn chế. Hiện nay, thế giới đã quan tâm đến khái niệm "dược liệu sạch", trong khi đó chúng ta còn chưa có giải pháp kỹ thuật để quản lý chất lượng tất cả các lô, để dược liệu thu mua từ nhiều hộ nông dân, hộ kinh tế khác nhau. Tâm lý của người mua nhiều theo lô đều muốn hàng hóa của tất cả các lô phải như nhau, như hình thức và chất lượng của tất cả vì thuốc tân dược trong một lô sản xuất vậy.

Trong nhiều năm gần đây, dược Bộ Y tế và Bộ Khoa học Công nghệ và Môi trường quan tâm, hoạt động khoa học kỹ thuật của Viện Dược liệu đã tập trung giải quyết những vấn đề bất cập nêu trên.

IV. Viện Dược liệu với sự nghiệp phát triển dược liệu ở nước ta

Sau ngày giải phóng và tiếp quản thủ đô, ngày 27-2-1955 Hồ Chủ tịch đã gửi thư cho cán bộ ngành y tế với nội dung sau: "Ông cha ta ngày trước có nhiều kinh nghiệm quý báu về cách chữa bệnh bằng thuốc ta, thuốc bắc. Để mở rộng phạm vi y học, các cô các chú cũng nên chú trọng nghiên cứu và phối hợp thuốc Đông và thuốc Tây". Ngày 13-4-1961, Bộ Y Tế đã ra quyết định số 324BYT-QĐ thành lập Viện Dược liệu, với chức năng nghiên cứu và chỉ đạo công tác nuôi trồng dược liệu trong cả nước.

Những công trình nghiên cứu khoa học của Viện Dược liệu trong giai đoạn 1961-1971 cho thấy, ở thời kỳ này việc nghiên cứu tạo ra thuốc được thực hiện bằng cả 2 hướng bán tổng hợp hóa học và chiết xuất từ dược liệu sẵn có ở Việt Nam. Đó là acid glutamic, camphosulfonat, gluconat calci, sterat magiê, tanoform, bromoform, IAA, L-cystein chiết từ tóc, acid cholic từ mật lợn, phytin từ cám gạo, acid nicotinic từ thuốc lá, D-strophanthin từ sừng dê, embelin từ chua ngút, vinblastin từ dừa cạn, rutin từ hoa hòe và mạch ba góc, palmatin từ hoàng đằng, nunaxin từ núc nác, diosgenin từ củ mài gừng, rotundin từ bình vôi, sâm đại hành, dầu giun, gấc, cao ích mẫu, men bia, rong mơ để điều chế iodotamin, các loại tinh dầu như bạc hà, long não. Còn có những công trình nghiên cứu chế tạo các loại hóa chất thí nghiệm như silica gel, bảo quản dược liệu, điều tra xác định tài nguyên, trồng trọt.

Một số công trình nghiên cứu có hiệu quả đã được bàn giao cho các xí nghiệp để sản xuất thành

mật hàng như phytin, palmatin, rutin, holanin, abilin, iodotamin, D-strophanthin, dầu xoa Thăng Long, các loại tinh dầu bạc hà, hương nhu, quế, menthol, viên mật lợn chữa ho gà, cao ích mẫu, dầu giun, siro ho bromoform v.v...

Việc nhập giống những cây thuốc có nguồn gốc từ phương Bắc ở những năm 60 như đương quy, bạch truật, bạch chỉ, vân mộc hương, đẳng sâm v.v... là một thành công và đóng góp rất lớn của Viện và cũng là bước khởi đầu rất tốt cho công tác nghiên cứu trồng cây thuốc. Bước đầu, ta đã tự túc được một khối lượng lớn "thuốc Bắc" mà hàng năm, vẫn phải nhập hàng chục tấn nguyên liệu từ Trung Quốc.

Từ 1972 đến 1986, Viện chuyển về từ cơ sở sơ tán và chuẩn bị cho kế hoạch xây dựng cơ sở nghiên cứu ở 3B Quang Trung. Sau giai đoạn vừa chiến đấu vừa nghiên cứu, là giai đoạn xây dựng, ổn định cơ sở vật chất và tổ chức các hoạt động nghiên cứu khoa học. Trong giai đoạn này, nước ta có nhiều chuyển biến về lịch sử và kinh tế như thống nhất đất nước, chiến tranh biên giới, chuyển đổi từ cơ chế bao cấp sang cơ chế thị trường có điều tiết của nhà nước. Đồng thời, chúng ta phải tập trung xây dựng công tác dược liệu ở phía Nam, bao gồm việc thành lập phân viện, các trạm nghiên cứu dược liệu và tổ chức điều tra tài nguyên cây thuốc. Như vậy, kể cả thời gian điều tra ở các tỉnh phía Bắc, công trình điều tra đã tiến hành được hơn 20 năm và kết thúc vào năm 1985 với kết quả thu thập được 1863 loài cây thuốc thuộc 238 họ thực vật, 40 loại động vật làm thuốc và hơn 1000 bài thuốc lưu truyền trong dân gian (các số liệu tính đến cuối năm 2000 là khoảng 3400 loài thực vật làm thuốc). Viện Dược liệu đã chủ trì biên soạn 16 đầu sách bằng tiếng Việt, Pháp và Anh để phổ biến rộng rãi trong và ngoài nước. Về ý nghĩa khoa học, đó là cơ sở cho việc xây dựng các tập sách quốc gia về thực vật chí, dược liệu Việt Nam, cho việc lựa chọn các cây thuốc cần đi sâu nghiên cứu. Về ý nghĩa kinh tế, các kết quả cho phép xây dựng kế hoạch khai thác, bảo vệ và sử dụng hợp lý nguồn tài nguyên quý giá của đất nước.

Viện cũng đã đi thực, thuần hóa và đưa vào sản xuất tại các địa phương hàng trăm loài cây thuốc góp phần đáng kể vào việc tạo nguồn thuốc trong nước và xuất khẩu. Đặc biệt, đã tự túc được hơn 20 vị thuốc bắc quan trọng mà trước kia vẫn phải nhập nội.

Đi đôi với công tác nghiên cứu tạo nguồn nguyên liệu làm thuốc, Viện đã tiến hành nghiên

cứu toàn diện về các mặt hóa học, dược lý, bào chế, tiêu chuẩn và phối hợp với các bệnh viện thử nghiệm thuốc trên lâm sàng như thuốc Raucaxin hạ huyết áp, Abilin chữa viêm gan, nhuận gan, Sâm đại hành tiêu viêm, giải độc, thuốc hạ cholesterol máu từ ngưu tất, thuốc kháng sinh kháng khuẩn Xuyên tâm liên, viên chữa loét dạ dày nghệ truật, cao actiso chữa viêm gan lợi mật, thuốc nha chu viêm APD, các loại rượu bổ như tinh sâm, tam thất, sâm qui, ba kích, các thuốc nội tiết tố sinh dục như testosterone, progesteron từ diosgenin, chiết xuất menthol từ tinh dầu bạc hà, pepsin từ dạ dày, mangelferin từ lá xoài, eugenol và tinh dầu hương nhu, tinh dầu quế, sả, vương tùng, hoặc hương.

Ngoài ra, Viện còn góp phần xây dựng và chỉ đạo 36 trạm nghiên cứu dược liệu tại các tỉnh, tạo nên mạng lưới chuyên khoa, đẩy mạnh công tác dược liệu trong cả nước về các mặt điều tra tài nguyên, trồng trọt, bào chế, phát triển thuốc nam tại xã, tích cực thực hiện phong trào 5 dứt điểm của ngành y tế, thực hiện phương châm "thấy tại chỗ, thuốc tại chỗ". Những thành tựu này của Viện đã được nhà nước và Bộ y tế đánh giá cao, được tặng thưởng huân chương lao động hạng hai, GSTS. Nguyễn Văn Đàn, nguyên Viện trưởng đã được phong tặng danh hiệu cao quý Anh hùng lao động, GS. Đoàn Thị Nhu là đại biểu quốc hội khóa VII.

Từ năm 1981, nhà nước ban hành nghị định 263/CP về việc kế hoạch hóa mọi hoạt động khoa học kỹ thuật theo kế hoạch 5 năm. Đến năm 1983, hội đồng bộ trưởng ra quyết định số 51-HĐBT về việc đẩy mạnh việc ứng dụng các tiến bộ kỹ thuật vào sản xuất. Viện Dược liệu được giao chủ trì chương trình nghiên cứu khoa học cấp nhà nước đầu tiên về nghiên cứu tạo nguồn nguyên liệu làm thuốc (mã số 62-01) cho kế hoạch 1981-1985, đồng thời mở rộng hợp tác với Viện Dược liệu Liên Xô (cũ). Tháng 11/1985, hội đồng bộ trưởng đã phê duyệt dự án VIE-80-032 do UNDP tài trợ cho Viện Dược liệu một xưởng pilot chiết xuất và bào chế thuốc. Dự án này đã cung cấp thiết bị cho công nghệ chiết xuất artemisinin, D-strophanthin, rutin, bidentin, abilin, raucaxin và nhiều mật hàng khác của viện. Đây là bước ngoặt lớn cả về tư duy lẫn thực tiễn cho công tác nghiên cứu công nghệ nhiều năm sau. Nhiều thế hệ sau này vẫn ghi nhận công lao đóng góp cho dự án của GS.TS. Nguyễn Văn Đàn, GS. Đoàn Thị Nhu, GS. Nguyễn Gia Chấn, PGS. Lê Tùng Châu và cố vấn trưởng TS.C.K. Atal

Từ 1986 đến 1995, Viện tập trung nghiên cứu tạo nguồn nguyên liệu làm thuốc cho công nghiệp dược và y học cổ truyền từ các loài thuộc chi *Dioscorea*, thanh hao hoa vàng, đương quy, lão quan thảo, vân mộc hương, mã đề, xuyên khung, ngư tất, trạch tả, ba gạc, nhân trần, sài hồ và tập đoàn sả cho tinh dầu. Đồng thời nghiên cứu các thuốc chữa sốt rét, thuốc chữa đái tháo đường Morantin, thuốc chữa cao huyết áp Raucaxin, thuốc hạ cholesterol máu Bidentin, thuốc chữa sốt rét Artemisinin. Viện còn sản xuất 1500kg artemisinin tinh khiết và 3 000 000 viên nang, viên nén artemisinin 0,25g trị giá trên 8 tỷ đồng để phục vụ chương trình phòng chống sốt rét. Hàng năm, 100 – 150 kg hạt giống thanh cao được sản xuất để phục vụ cho các địa phương trồng từ 200 đến 300 ha cây thanh cao hoa vàng làm nguyên liệu chiết xuất. Công trình này đã được nhà nước xét tặng Giải thưởng Hồ Chí Minh vào năm 2000.

Ngoài ra, Viện còn nghiên cứu các mặt hàng để xuất khẩu. Mỗi năm, xuất từ 30 – 50 tấn dược liệu trị giá hàng tỷ đồng VN.

Để phát huy thành quả trong giai đoạn 1986 – 1995, từ năm 1996 đến nay, Viện đã gắn nghiên cứu cơ bản với sản xuất và nghiên cứu công nghệ, đưa hoạt động khoa học công nghệ của Viện đến với các công ty, xí nghiệp và địa phương. Do đó, nhiều đề tài nghiên cứu của Viện đã xuất phát từ đơn đặt hàng của các xí nghiệp. Sau khi nghiệm thu và hoàn chỉnh hồ sơ khoa học, các đề tài đã được bàn giao cho các xí nghiệp được phẩm TU25, TU3, Thanh Hóa, công ty dược phẩm Hà Thành. Hiện nay, Viện đang nghiên cứu một số đơn đặt hàng của Công ty dược liệu TUI. Cũng trong giai đoạn này, Viện đã có quan hệ chặt chẽ với nhiều địa phương như Hà Giang, Lào Cai, Sơn La, Hòa Bình, Hải Dương, Thanh Hóa, Quảng Nam, Kon Tum, Lâm Đồng trong việc nghiên cứu tạo vùng nguyên liệu làm thuốc dưới nhiều mô hình khác nhau, nhất là trồng cây dược liệu xen canh dưới tán rừng, cải tạo đất dốc theo mô hình vườn gia đình, vườn rừng, vườn trang trại.

Viện đã bàn giao cho XNDF TU25 5 mặt hàng như thuốc viêm gan Haina, thuốc hạ cholesterol máu và cao huyết áp Ruventat, thuốc đái tháo đường Morantin, thuốc nhỏ mũi Ngũ sắc, thuốc tan sỏi thận Somatan; bàn giao cho XNDF TU3 các thuốc hạ áp Bidentin, thuốc nhuận tràng; cho xí nghiệp Hà Thành thuốc viêm gan, lợi mật Abilin; cho XNDF Thanh Hóa thuốc tăng tuần hoàn máu Angelin, thuốc sỏi thận Sotinin và thuốc

viêm gan Phyllantin.

Nhiều mặt hàng đang tiếp tục được thử lâm sàng giai đoạn I, II, III như thuốc viêm lợi Dentonin, thuốc trị lý và thương hàn Geranin, thuốc hỗ trợ điều trị ung thư Panacrin, thuốc điều hòa miễn dịch Angala và các loại thuốc bổ dưỡng như Hửu quy hoàn, Sâm linh bạch trạch tán. Ngoài ra, Viện đang chủ trì dự án P cấp nhà nước sản xuất thử nghiệm Viên ngâm sâm K5 và Chè sâm tan. Đề án Bảo tồn nguồn gen và giống cây thuốc có 12 tổ chức thành viên, hình thành một mạng lưới trong toàn quốc. Dự án Bảo tồn các cây thuốc y học cổ truyền, trong đó có một phần rất quan trọng là sưu tầm và bảo tồn kinh nghiệm sử dụng cây thuốc y học cổ truyền của các dân tộc ít người. Về bán tổng hợp hóa học, Viện đã nghiên cứu tổng hợp Buscopan đạt tiêu chuẩn Dược điển Anh từ scopolamin, nhằm góp phần tự túc hoạt chất này không phải nhập nội.

Về tạo nguồn, Viện đã hình thành vùng trồng nguyên liệu chè xanh Nhật Bản làm thuốc ở Lào Cai; đương cam cúc ở Lâm Đồng; lão quan thảo xuất khẩu ở Hà Giang, Lào Cai và Hòa Bình; mã đề ở Hà Nội, Hải Dương; ba kích ở Thanh Hóa và Phú Thọ; thanh cao hoa vàng ở Thanh Hóa, Hà Nội và Tuyên Quang. Đồng thời, nghiên cứu mô hình đưa cây dược liệu vào cải tạo đất dốc tại Sa Pa.

Về giống cây thuốc, các giống thanh hao hoa vàng, ngư tất, đương qui, bạc hà, sinh địa, trinh nữ hoàng cung và cà gai leo đã được nghiên cứu phục tráng.

Hiện nay, Viện Dược liệu đang triển khai kế hoạch nghiên cứu khoa học giai đoạn 2001 – 2005 với chương trình “Nghiên cứu giải pháp đồng bộ nâng cao hiệu quả sử dụng nguồn tài nguyên dược liệu Việt Nam”. Đây là một đề tài lớn, có sự phối hợp của gần 20 đơn vị là các trường đại học và các viện có liên quan.

Để xứng đáng với nhiệm vụ to lớn mà Đảng, Nhà nước và Bộ Y tế giao phó trên tinh thần mục tiêu, phương hướng và nhiệm vụ của nước ta trong thời kỳ công nghiệp hóa, hiện đại hóa mà Đại hội VIII của Đảng đã đề ra, bước vào giai đoạn mới, Viện Dược liệu sẽ phấn đấu hơn nữa, đẩy mạnh các hoạt động nghiên cứu khoa học, đưa kết quả nghiên cứu vào thực tế sản xuất, phục vụ tốt nhất cho sự nghiệp chăm sóc và bảo vệ sức khỏe của nhân dân.

V. Kết luận

Thay cho lời kết chúng tôi xin mượn ý của một cán bộ lão thành: “ ... Tôi quan niệm thành công của công tác dược liệu là từ cây thuốc đã có chiết xuất ở qui mô công nghiệp và đã tiêu thụ được sản phẩm, làm cơ sở để nâng lên mức cao hơn, và sản phẩm tạo ra được dùng làm thuốc. Trồng được một cây, dù có bán được ra nước ngoài, nhưng không dùng làm thuốc thì chưa phải là dược liệu.

Làm sao trồng được một cây có tác dụng chữa bệnh, trước mắt có thể xuất khẩu, nhưng phần đầu để chiết xuất được một phần ở trong nước, dù là một phần nhỏ để làm ra thành phẩm, đó chính là nội dung của công tác dược liệu. Thời gian qua, ta chọn cây thanh cao hoa vàng và cây dừa cạn là đúng hướng...Đường lối phương châm là cực kỳ quan trọng. Nhưng một khi đã xác định, bước cơ bản là hành động và kế hoạch triển khai, mà kết quả sẽ là điều chứng minh cho đường lối ”.

40 NĂM XÂY DỰNG VÀ TRƯỞNG THÀNH CỦA CÔNG TÁC NGHIÊN CỨU TRỒNG CÂY THUỐC

ThS. Nguyễn Bá Hoat

Phó Viện trưởng Viện Dược liệu

Việt Nam nằm trong vùng nhiệt đới, kéo dài trên 17 vĩ độ bắc, khí hậu thay đổi từ nhiệt đới ẩm đến á nhiệt đới núi cao. Hơn 3/4 diện tích đất đai của cả nước là vùng đồi núi với thảm thực vật đa dạng, tạo nên nguồn cây làm thuốc vô cùng phong phú. Trong lịch sử phát triển của mình, người Việt Nam đã nêu cao chân lý “thuốc nam chữa bệnh người nam”. Công tác y tế phát triển, nhu cầu cây thuốc tạo nguyên liệu cho sản xuất thuốc và xuất khẩu ngày càng cao. Đảng và Nhà nước ta đã chủ trương phát triển đông y, bảo tồn vốn y học cổ truyền dân tộc. Vì vậy, việc thúc đẩy phát triển nhanh và không ngừng công tác nghiên cứu trồng cây thuốc là một yêu cầu cấp bách.

25 năm xây dựng và phát triển

Ngày 17 tháng 6 năm 1957 Chính phủ ra nghị định số 238/TTg về việc thành lập Viện Nghiên cứu đông y (nay là Viện Y học cổ truyền Việt Nam). Cùng với việc xây dựng bộ máy tổ chức của Viện, ngày 1 tháng 10 năm 1957, Viện nghiên cứu đông y đã thành lập vườn cây thuốc Văn Điển (nay là Trung tâm nghiên cứu trồng và chế biến cây thuốc Hà Nội) ở huyện Thanh Trì, ngoại thành Hà Nội. Ngày 20/11/1959, Vườn cây thuốc Tam Đảo (nay là Trạm nghiên cứu trồng cây thuốc Tam Đảo) được thành lập đóng trên thị trấn du lịch Tam Đảo - Vĩnh Phúc ở độ cao gần 900m. Ngày 10 tháng 5 năm 1959, Vườn cây thuốc Sa Pa (nay là Trạm nghiên cứu trồng cây thuốc Sa Pa) được thành lập đóng trên thị trấn du lịch Sa Pa, tỉnh Lào Cai, ở độ cao gần 1600m. Chỉ sau 2 năm thành lập, Viện Đông y đã nhanh chóng xây dựng hệ thống nghiên cứu trồng cây thuốc nhằm chủ

động tạo nguyên liệu làm thuốc. Các vườn thuốc có chức năng nghiên cứu nhập trồng các cây thuốc từ nước ngoài (chủ yếu từ Trung Quốc) và thuần hoá các cây thuốc mọc hoang vào trồng để chủ động tạo nguồn nguyên liệu sử dụng làm thuốc. Ngày 13/4/1961, Bộ Y tế đã ra quyết định số 324 BYT/QĐ về việc thành lập Viện Dược liệu, đồng thời, ngày 3/6/1961, lại có quyết định số 482 BYT/QĐ giao các vườn thuốc thuộc Viện Đông y cho Viện Dược liệu quản lý. Hệ thống các vườn thuốc được đổi tên thành trại nghiên cứu trồng cây thuốc có chức năng nghiên cứu nhập nội, thuần hoá, nghiên cứu xây dựng quy trình kỹ thuật trồng, kỹ thuật sản xuất giống cây thuốc và cây tinh dầu, kỹ thuật chế biến sau thu hoạch và bảo quản, sản xuất nguyên liệu ban đầu cho nghiên cứu cây thuốc, chỉ đạo hệ thống các đơn vị địa phương về kỹ thuật trồng cây thuốc. Viện Dược liệu tổ chức Phòng trồng trọt và các bộ môn nghiên cứu chuyên sâu như nông hoá thổ nhưỡng, bảo vệ thực vật, nuôi cấy mô tế bào thực vật, giống, kỹ thuật canh tác cây thuốc. Ngày 21/9/1978, Bộ Y tế lại ra quyết định số 1112 BYT/QĐ thành lập Phân viện dược liệu phía nam trực thuộc Viện Dược liệu, phòng trồng trọt thuộc phân viện do kỹ sư Nguyễn Thanh - phó giám đốc Phân viện kiêm trưởng phòng có trách nhiệm nghiên cứu và chỉ đạo công tác trồng cây thuốc ở miền nam.

Cuối những năm 70 và đầu thập kỷ 80, khối nghiên cứu trồng cây thuốc Viện Dược liệu phát triển mạnh với biên chế hoạt động gần 80 người, trong đó có trên 30 cán bộ đại học gồm kỹ sư nông nghiệp, cử nhân sinh học, kỹ sư lâm nghiệp và dược sĩ chuyên ngành dược liệu. Tuy vậy, chưa có

cán bộ có bằng cấp trên đại học. Tổ chức và nhân sự phát triển nhanh nhưng cơ sở vật chất hầu như chưa thay đổi. Ở các trại trồng cây thuốc, nhà cửa và đồng ruộng vẫn giữ nguyên như trước. Năm 1976, phòng trồng trọt được chuyển xuống Trại Văn Điển với việc xây dựng thêm ngôi nhà cấp bốn 6 gian, 3 phòng thí nghiệm nông hoá thổ nhưỡng, bảo vệ thực vật, phân tích nhanh và một cơ sở chưng cất tinh dầu.

Trong 25 năm xây dựng và phát triển, khối nghiên cứu trồng cây thuốc đã có đóng góp lớn cho sự nghiệp phát triển dược liệu, đã nghiên cứu nhập nội hàng trăm loài, trong đó gần 70 loài được khẳng định có khả năng phát triển ở Việt Nam. Nhiều loài cây thuốc quan trọng được đầu tư nghiên cứu tiếp và đã đưa ra sản xuất phục vụ y học cổ truyền như bạch truật, đương quy, địa hoàng, bạch chỉ, huyền sâm, ngũ tặc, vân mộc hương, tam thất, xuyên khung, cát cánh, trạch tả, đỗ trọng, hoàng bá, lộ đẳng sâm, độc hoạt, hoàng cầm, đan sâm, hồ lô ba, bắc sa sâm, đại hoàng, bạc hà, bạc hà Âu, 2 loài dương địa hoàng, actiso, cà Úc, cúc gai dài, 3 loài củ nôm, ngải biển... Nhiều loài cây được thuần hoá từ hoang dại như hương nhu trắng, hy thiêm, hoài sơn, tục đoạn, ô đầu, sâm đại hành, hà thủ ô đỏ, dầu giun, dừa cạn, đẳng sâm, kim ngân, xuyên tâm liên, ba kích, sa nhân, thảo quả, hoè...v.v... Đã phối hợp với địa phương giúp các trạm dược liệu nghiên cứu kỹ thuật trồng cây thuốc, cùng với trạm dược liệu giúp các trạm y tế xã xây dựng vườn thuốc nam tại trạm, vườn thuốc gia đình tại hộ nông dân, thực hiện phong trào 5 dứt điểm của ngành y tế. Đã tổ chức mở rộng các vùng giữ giống cây thuốc, xây dựng các trạm nhân giống cây thuốc quý cho địa phương ở Ngọc Linh, Đắc Tô - Kon Tum; Mường Lống, Kỳ Sơn - Nghệ An; Sơn Bá Mười, Bá Thước - Thanh Hoá; Thung Khe, Mai Châu - Hoà Bình... Đã thực hiện các chương trình nghiên cứu lớn của Viện như nghiên cứu kỹ thuật trồng và chưng cất tinh dầu giun, tinh dầu bạc hà sử dụng trong nước và xuất khẩu giai đoạn 1971 - 1980, nghiên cứu kỹ thuật trồng và xây dựng vùng nguyên liệu cho chương trình sản xuất thuốc corticoid như các loài củ nôm (*Dioscorea* spp.), cà Úc, anh túc trong chương trình hợp tác Việt - Xô, nhằm tạo nguyên liệu diosgenin và solasodin của giai đoạn 1976-1986.

15 năm đổi mới

Bước vào thời kỳ đổi mới, khối nghiên cứu trồng cây thuốc được củng cố nhằm đáp ứng nhu cầu

phát triển mới. Phòng trồng trọt sát nhập với trại trồng cây thuốc Văn Điển (1987) để chuẩn bị cho việc xây dựng Trung tâm nghiên cứu cây thuốc Hà Nội. Trại biến thể và khu chế biến dược liệu được xây dựng tại trại Văn Điển với dãy nhà mái bằng 12 gian trên 200m² nhà xưởng. Giai đoạn 2 của dự án DP/ViE/80/032 không được thực hiện nên không có thiết bị đầu tư cho khu chế biến này. Ngày 16/3/1996, Bộ Y tế phê duyệt dự án "Xây dựng cải tạo và mở rộng trại nghiên cứu cây thuốc Văn Điển" với tổng mức vốn đầu tư 5 tỷ đồng Việt Nam. Dự án được thực hiện từ 1996 đến 1999, hoàn thành nghiệm thu với tổng giá trị gần 5,8 tỷ đồng. Trại Văn Điển được đổi tên là Trung tâm nghiên cứu trồng và chế biến cây thuốc có cơ sở vật chất thiết bị kỹ thuật khang trang, gồm 2 bộ phận trung tâm nghiên cứu trồng và chế biến cây thuốc và phòng nghiên cứu nuôi cấy mô tế bào thực vật.

Năm 1994, trại cây thuốc Sa Pa được đầu tư xây dựng nhà mái bằng thay thế nhà cấp 4 được xây dựng từ năm 1960, xây dựng lò sấy dược liệu, tường rào bao quanh và đồng ruộng được cải tạo một bước. Năm 1996, nhà mái bằng Sa Pa được nâng cấp thành nhà 2 tầng. Năm 1999, xây dựng đồng ruộng cải tạo hệ thống cấp thoát nước, trại Sa Pa đổi tên thành trạm nghiên cứu cây thuốc Sa Pa.

Năm 1995, trại cây thuốc Tam Đảo được đầu tư xây dựng nhà mái bằng thay thế nhà cấp 4 cũ. Năm 1997, cải tạo đồng ruộng, xây dựng kê đá, đường đi, tường rào, nhà kho và lò sấy dược liệu. Năm 2000, đầu tư nâng cấp nhà và cải tạo hệ thống cấp nước.

Trung tâm trồng và chế biến cây thuốc Đà Lạt được chuyển từ Tổng công ty dược Việt Nam về Viện Dược liệu tháng 12/1996. Năm 1998, Viện đề nghị Bộ Y tế phê duyệt dự án cải tạo và nâng cấp Trung tâm Đà Lạt. Dự án được thực hiện trong 2 năm 1999-2000 với tổng kinh phí 3,5 tỷ đồng. Nhà xưởng, tường rào, trạm biến thế, nhà lưới, nhà màn, hệ thống cấp nước cho trại Tà Nung và trại Cam Ly được xây dựng. Tăng cường thiết bị cho nghiên cứu nông nghiệp, xưởng chế biến và thiết bị văn phòng, nâng cấp một bước quan trọng cơ sở vật chất của trung tâm.

Như vậy, trong 10 năm (1990-1999), cơ sở vật chất của các đơn vị trong hệ thống nghiên cứu trồng cây thuốc đã được đầu tư cải thiện một bước quan trọng. Đội ngũ cán bộ kỹ thuật đã được nâng

lên về chất lượng. Đã đào tạo 2 tiến sĩ và 9 thạc sĩ. Các cán bộ kỹ thuật có trình độ đại học và trên đại học gần 30 người, có khả năng đáp ứng yêu cầu phát triển chuyên ngành trồng cây thuốc.

Về những hoạt động nghiên cứu khoa học trong thời kỳ đổi mới (1986-2000), khối nghiên cứu trồng cây thuốc đã có những chuyển hướng kịp thời đáp ứng nhu cầu thị trường và yêu cầu nguyên liệu làm thuốc

Trong những năm 1986-1990, Viện Dược liệu thực hiện đề tài cấp Nhà nước 64.C “Tạo nguồn nguyên liệu làm thuốc”. Trong đó, khối nghiên cứu trồng cây thuốc đã tập trung thực hiện các đề tài nhánh sau:

- Nghiên cứu phát triển cây sả (*Cymbopogon* spp.) tạo tinh dầu làm thuốc và xuất khẩu. Đề tài đã tập hợp 11 giống sả của 3 nhóm tinh dầu citral, citronella và geraniol. Đã thực hiện nghiên cứu cơ bản nhập nội, đánh giá giống, xây dựng quy trình kỹ thuật sản xuất giống và tinh dầu. Tổ chức khảo nghiệm sản xuất nhằm xây dựng vùng nguyên liệu ở Tân Kỳ - Nghệ An, Tam Đảo - Vĩnh Phúc.

- Nghiên cứu phát triển 3 loài củ nèm DD, DC và DF (*Dioscorea* spp.) tạo nguyên liệu cho sản xuất diosgenin, đồng thời nghiên cứu nhập nội, đánh giá giống đã chọn. Loài *Dioscorea composita* (DC) và *Dioscorea floribunda* (DF) phát triển tốt ở vùng đồng bằng và trung du, còn loài *Dioscorea deltoidea* (DD) ở vùng cao Sa Pa. Đã tổ chức sản xuất khảo nghiệm DF trên đất đồi Chí Linh và đất bãi ven sông Tứ Kỳ tỉnh Hải Dương. Sản xuất khảo nghiệm DD trên đất dốc vùng cao Sa Pa - Lào Cai. Hoàn thiện quy trình sản xuất và luận chứng kinh tế cho xây dựng vùng nguyên liệu ổn định.

Năm 1988, Viện Dược liệu xây dựng đề cương dự án “Bảo tồn nguồn gen và giống cây thuốc, cây tinh dầu làm thuốc”. Dự án được Bộ Khoa học Công nghệ và Môi trường chấp nhận và giao cho Viện làm cơ quan đầu mối. Cùng với công tác nhập nội và thuần hoá cây thuốc, các đơn vị trong hệ thống trồng cây thuốc có nội dung và điều kiện thực hiện nhiệm vụ thường xuyên của mình.

Để tham gia chương trình cấp nhà nước KY02 “Tạo nguồn nguyên liệu làm thuốc”, Trại nghiên cứu trồng cây thuốc Văn Điển đã đề ra nhiều nội dung nhằm hoàn thiện phần nghiên cứu tạo nguồn nguyên liệu có chất lượng cao, ổn định sản lượng cho đề tài sản xuất artemisinin như nghiên cứu chọn lọc giống, sản xuất giống thanh cao; nghiên

cứu quy trình kỹ thuật trồng, sâu bệnh hại, ảnh hưởng của các yếu tố vi lượng đến hàm lượng hoạt chất và năng suất, xác định vùng trồng cho sản xuất dược liệu thanh cao. Đề tài nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn giống cây thuốc đã được thực hiện lần đầu tiên.

Về đề tài cấp bộ, có nghiên cứu xây dựng vùng trồng ba gác tạo nguồn nguyên liệu cho sản xuất thuốc tim mạch; khảo nghiệm ba gác trên đất lâm nghiệp xen canh cây rừng phối hợp với Trung tâm lâm sinh Ba Vì.

Viện Dược liệu đề xuất đề tài “Xây dựng quy trình kỹ thuật trồng cây thuốc thiết yếu phục vụ y học cổ truyền” đã được Bộ Y tế chấp nhận. Các trại nghiên cứu trồng cây thuốc Văn Điển, Tam Đảo, Sa Pa và các trạm dược liệu Hải Dương, Thanh Hoá phối hợp cùng thực hiện. Kết quả là 15 quy trình trồng cây thuốc đầu vị phục vụ y học cổ truyền được công bố đáp ứng nhu cầu trồng cây thuốc của nhân dân.

Dự án “Phát triển dược liệu và nấm hương tạo nguồn thu cho đồng bào các dân tộc huyện Sa Pa - Lào Cai góp phần thay thế nguồn thu từ cây thuốc phiện” đã được thực hiện với mô hình cây thuốc tham gia chuyển đổi cơ cấu cây trồng vùng cao, vùng sâu, mở ra khả năng sản xuất nấm hương và dược liệu theo hướng sản xuất hàng hoá, không chỉ cho nhu cầu trong nước mà còn tham gia xuất khẩu. Lần đầu tiên, 31 tấn dược liệu được trồng và chế biến tại Sa Pa đã được xuất khẩu.

Trại nghiên cứu trồng cây thuốc Sa Pa còn phối hợp với Viện rau quả thuộc Bộ Nông nghiệp và Phát triển nông thôn thực hiện đề tài “Chuyển giao giống gốc” cho một số hộ nông dân, giúp họ tiếp thu tiến bộ kỹ thuật sản xuất giống cây thuốc mới phục vụ nhu cầu trồng cây thuốc.

Lần đầu tiên, khối trồng cây thuốc là thành viên chính thực hiện 2 chương trình hợp tác quốc tế của Viện. Trại nghiên cứu cây thuốc Văn Điển thực hiện tốt chương trình hợp tác Việt Nam - Hà Lan nghiên cứu trồng thanh cao trong chương trình chống sốt rét. Ba trại Văn Điển, Sa Pa, Tam Đảo thực hiện tốt chương trình hợp tác giữa Viện Dược liệu Việt Nam và công ty Honso Nhật Bản để đánh giá chất lượng nhập nội của các cây thuốc phục vụ nhu cầu sản xuất dược liệu theo đơn đặt hàng của công ty Honso. Kết quả đã có 4 mặt hàng sản xuất dược liệu xuất khẩu cho công ty này với sản lượng trên 50 tấn/năm.

Trong kế hoạch 1996 - 2000, ngành y tế chỉ có

một chương trình cấp Nhà nước “Chương trình bảo vệ và nâng cao sức khoẻ cộng đồng” mã số KHCN 11. Trong đó, chỉ có một đề tài được列入 KHCN 11-05 với 3 nội dung là nghiên cứu các biện pháp, chính sách hiện đại hoá công nghiệp bào chế các thuốc từ dược liệu; ứng dụng tiến bộ kỹ thuật xác minh giá trị một số cây thuốc điều trị một số bệnh phát sinh trong quá trình công nghiệp hoá hiện đại hoá; nghiên cứu xây dựng công tác giống cây thuốc Việt Nam trên cơ sở hoàn thiện kết quả nghiên cứu chọn tạo giống thanh cao. Trung tâm nghiên cứu trồng và chế biến cây thuốc Hà Nội tham gia đề tài độc lập cấp Nhà nước “Nghiên cứu mô hình sản xuất tại chỗ và cung ứng một số thuốc từ dược liệu phục vụ đồng bào sống ở nông thôn và miền núi” và chọn Thanh Hoá làm điểm xây dựng mô hình. Trung tâm còn nghiên cứu giống và quy trình kỹ thuật trồng các cây thuốc cối xay, điệp hạ châu, cát cánh, hoài sơn, ý dĩ, trạch tả, đương quy, kim tiền thảo. Đồng thời, xây dựng vùng nguyên liệu cung ứng tại chỗ cho sản xuất các mặt hàng thuốc.

Cùng với việc chỉ đạo các đơn vị trong hệ thống bảo tồn nguồn gen và giống cây thuốc, Viện Dược liệu đề xuất đề án “Bảo tồn cây thuốc cổ truyền” được Bộ Y tế phê duyệt, đã triển khai trên 3 vùng sinh thái theo hướng bảo tồn on farm và in situ cây thuốc cổ truyền của người H'Mông, Dao ở huyện Sa Pa (Lào Cai); bảo tồn và sử dụng bền vững cây thuốc của đồng bào Dao ở Ba Vì (Hà Tây); bảo tồn cây thuốc của dân tộc Vân Kiều - Cà Tu tại vườn quốc gia Bạch Mã (Thừa Thiên - Huế).

Viện Dược liệu còn phối hợp với Viện Nông hoá thổ nhưỡng thuộc Bộ Nông nghiệp và Phát triển nông thôn thực hiện nội dung của chương trình cấp Nhà nước KHCN 08-07 “Xây dựng mô hình cây thuốc tham gia khai thác cải tạo đất dốc vùng cao Sa Pa - Lào Cai” và chứng minh hiệu quả kinh tế cao, giá trị bảo vệ đất, chống xói mòn và giá trị xã hội của tập đoàn cây thuốc phát triển theo hướng nông - lâm - cây thuốc kết hợp.

Phòng thí nghiệm nuôi cấy mô đã tham gia các chương trình KY 02 (Tạo nguồn nguyên liệu làm thuốc), KC 08 và KHCN 02 (Công nghệ sinh học) cấp nhà nước để nghiên cứu nhân nhanh in vitro giống DF, địa hoàng, củ mài, trạch tả, hoàng cầm và cà gai leo. Các đề tài này đã đưa công nghệ nhân giống in vitro áp dụng vào sản xuất thành công 5 giống cây thuốc, mở ra hướng ứng dụng rộng rãi công nghệ in vitro cho cải tạo và sản xuất giống cây thuốc.

Trung tâm trồng và chế biến cây thuốc Đà Lạt thực hiện đề tài cấp bộ “Nghiên cứu kỹ thuật trồng và chọn giống cây dương cam cúc” ở Đà Lạt - Lâm Đồng.

Trong những năm 1996-2000, khối nghiên cứu trồng cây thuốc đã gắn hoạt động nghiên cứu với nhu cầu cơ sở, thực hiện các đề tài nghiên cứu theo đơn đặt hàng của địa phương. Trung tâm trồng cây thuốc Hà Nội đã phối hợp với Sở Khoa học Công nghệ và Môi trường Sơn La nghiên cứu phát triển trồng cây lão quan thảo, đương quy ở Mộc Châu; phối hợp với Cục định canh định cư Hoà Bình phát triển trồng lão quan thảo ở 2 xã vùng cao đã trồng thuốc phiện trước đây là Hang Kia và Pà Cò thuộc huyện Mai Châu; phối hợp với Sở Khoa học Công nghệ và Môi trường Hà Giang phát triển trồng đương quy và lão quan thảo ở 3 huyện vùng cao núi đá biên giới là Quản Bạ, Đồng Văn và Mèo Vạc. Trạm nghiên cứu trồng cây thuốc Sa Pa thực hiện dự án điều tra dược liệu và quy hoạch phát triển cây thuốc tỉnh Lào Cai do Sở Khoa học Công nghệ và Môi trường đầu tư. Trạm cây thuốc Tam Đảo xây dựng mô hình trồng lão quan thảo xuất khẩu tại Bắc Hà - Lào Cai. Trung tâm trồng và chế biến cây thuốc Đà Lạt thực hiện đề tài nghiên cứu trồng sâm Việt Nam (*Panax vietnamensis*) tại Lâm Đồng và đề tài nghiên cứu trồng sản xuất trà actiso do Sở Khoa học Công nghệ và Môi trường Lâm Đồng đặt hàng.

Qua 15 năm đổi mới, các hoạt động nghiên cứu gắn liền với sản xuất của khối nghiên cứu trồng cây thuốc đã đạt được những kết quả đáng kể, hình thành hệ thống sản xuất hàng hoá cung ứng giống và dược liệu cho nhu cầu sử dụng trong nước và trực tiếp tham gia xuất khẩu.

Kết luận

Thành tích 40 năm xây dựng và trưởng thành của các đơn vị nghiên cứu trồng cây thuốc thuộc Viện Dược liệu đã thể hiện tư tưởng chỉ đạo và hướng đầu tư phát triển đúng của ngành Y tế. Sự nỗ lực vươn lên của các đơn vị này đã tạo nên nền tảng cơ sở vững mạnh, đội ngũ cán bộ có trình độ chuyên sâu và giàu kinh nghiệm, các kết quả nghiên cứu với những đóng góp quan trọng cho công tác phát triển cây thuốc trong nước. Với bề dày kinh nghiệm, khối nghiên cứu trồng cây thuốc đã chuẩn bị hành trang cho cuộc phấn đấu mới đầy hứa hẹn và tự tin.

ÁP DỤNG KHUNG PHÂN HẠNG MỚI CỦA IUCN (1994) ĐỂ ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG BỊ ĐE ĐOẠ ĐỐI VỚI CÁC LOÀI CÂY THUỐC CẦN BẢO TỒN Ở VIỆT NAM HIỆN NAY

Nguyễn Tập - Viện Dược liệu
(Nhận bài ngày 16 tháng 8 năm 2001)

Summary

Application of the New IUCN Categories (1994) for Evaluation of the Threatened Status of Medicinal Plants to be Conserved in Vietnam

The original IUCN categories were widely used in Red Lists and Red Data Books for almost 30 years in the world. From 1984 to 1996, these categories were also employed for evaluation of threatened status of rare valuable medicinal plants to be protected in Vietnam.

With an extensive consultation within the Species Survival Commission, however, a number of changes were made to the details of the numerical criteria with new IUCN categories coming to life in November, 1994.

This paper presents the results of the revised classification of the threatened status of 114 species (47 families) of rare and valuable medicinal plants for conservation in Vietnam with 23 species belonging to the CR, 42 species to the EN, 48 species to the VU and 1 species to the LR categories.

Key words: Rare and Valuable Medicinal Plants, Revised Classification, New IUCN Categories

I. Vài nét về khung phân hạng mới của IUCN

Từ khi có khung phân hạng của IUCN (IUCN Red categories), nhiều quốc gia, tổ chức phi chính phủ và các nhà khoa học trên thế giới đã áp dụng để đánh giá tình trạng bị đe dọa đối với các taxon động - thực vật có nguy cơ bị tuyệt chủng [1].

Trải qua gần 30 năm, khung phân hạng cũ đã bộc lộ một số nhược điểm về tính khách quan và nhất quán. Do đó, sau nhiều năm nghiên cứu, bổ khuyết, đến cuối năm 1994, IUCN đã đề xuất một khung phân hạng mới [2] với cấu trúc cụ thể như sau: (xem trang sau).

Như vậy, về tên gọi, khung phân hạng mới còn giữ lại một số thứ hạng cũ (EX, EW, EN, VU). Những thứ hạng vẫn được coi là trừu tượng, khó đánh giá về tính khách quan như R (Rare - Hiếm); T (Threatened - Bị đe dọa); K hoặc I (Insufficiently known - Biết chưa chính xác) đã bị loại bỏ. Tuy nhiên, sự thay đổi cơ bản nhất trong khung phân hạng mới này là ở tiêu chuẩn của mỗi thứ hạng, đã được xác định trên cơ sở của các dẫn liệu về phân bố, kích thước và xu thế của quần thể, cũng như về số lượng cá thể trưởng thành hiện có của nó. Đặc biệt, các thứ hạng được coi là "Bị đe dọa - có nguy cơ cao" như CR, EN, VU

còn được cụ thể hoá bởi nhiều thứ hạng thứ cấp (A→E và a→e), với các tiêu chuẩn chi tiết kèm theo. Tiêu chuẩn cụ thể của các thứ hạng, xem thêm trong Tạp chí Dược liệu, 4(4), 1999, tr. 124 và 5(1), 2000, tr. 24-26.

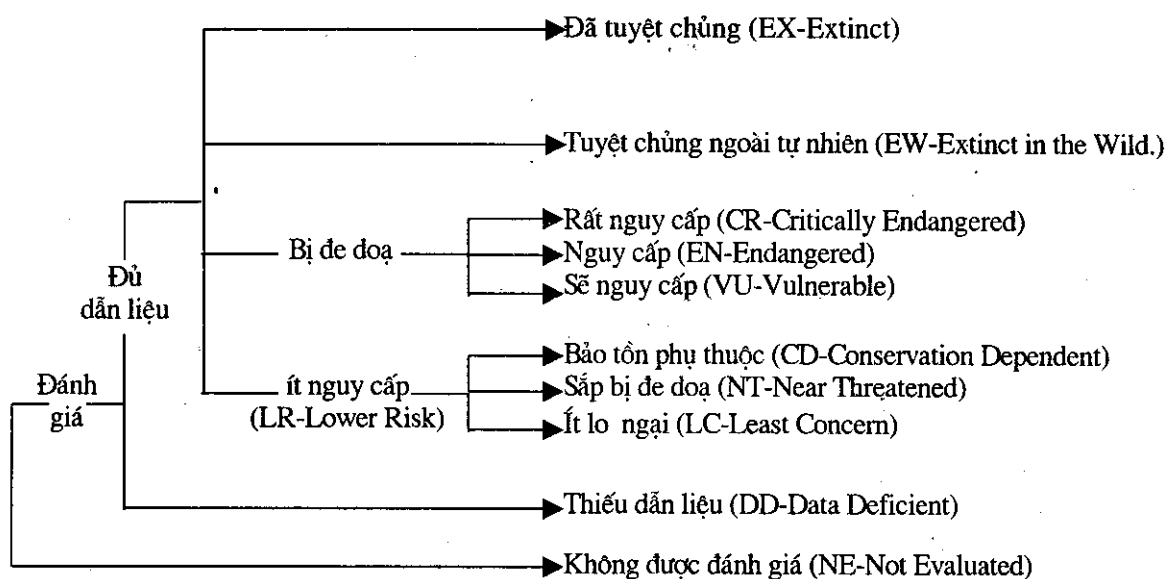
II. Một số vấn đề cơ bản khi sử dụng khung phân hạng mới

1. Năm vũng các định nghĩa để cụ thể hoá

*Sâm đại
h tiêu viêm, giải độc, thuốc hạ cholest-erol máu từ
ngưu tất, thuốc kháng sinh kháng khuẩn Xuyên
tâm liên, viên chữa loét dạ dày nghệ thuật, cao
actiso chữa viêm gan lợi mật, thuốc (Extreme
fluctuations), bị chia cắt nghiêm trọng (Severely
fragmented), điểm phân bố (Location), khoảng
chiếm giữ hay nơi cư trú (Area of occupancy),
vùng phân bố hay khu phân bố mở rộng (Extent
of occurrence). Trong đó, cần phân biệt giữa
Điểm phân bố, Nơi chiếm giữ và Vùng phân bố.
Nơi chiếm giữ và Vùng phân bố được tính bằng
km², trên bản đồ có tỷ lệ thích hợp.*

2. Một số lưu ý cơ bản khác

+ Phạm vi áp dụng:



- **Đối tượng:** Cho bất kỳ đối tượng phân loại nào ở bậc loài hay dưới loài động - thực vật (trừ vi sinh vật).

- **Phạm vi:** Các tiêu chuẩn phân hạng của IUCN, nhìn chung thích hợp với việc áp dụng ở phạm vi toàn cầu hơn là phạm vi vùng (khu vực hay quốc gia). Việc phân hạng các taxon ở phạm vi vùng hay quốc gia trước hết là đối với các quần thể đặc hữu hay biệt lập với quần thể cùng loài nằm ngoài vùng đó. Hơn nữa, sự phân hạng này sẽ có giá trị hơn nhiều nếu có thêm 2 thông tin về thứ hạng của taxon đó trên phạm vi toàn cầu và tỷ lệ quần thể của vùng hay quốc gia với toàn thế giới. Do đó, sự khác biệt trong việc phân hạng cùng 1 taxon ở phạm vi toàn cầu và phạm vi vùng hay quốc gia vẫn có thể được chấp nhận.

+ **Vai trò của các tiêu chí:**

Tiêu chuẩn ở các cấp phân hạng về cơ bản có tính chất định lượng. Tuy nhiên, trong trường hợp không có đủ dẫn liệu cụ thể, vẫn có thể ước tính hay suy đoán dựa trên các nhân tố có liên quan đến độ phong phú hay sự phân bố của taxon.

Để phân hạng một taxon, chỉ cần đáp ứng ít nhất 1 tiêu chí (từ A đến E) và còn được xác định bởi một trong những tiêu chuẩn phụ kèm theo (a→e). Một danh mục Đỏ bị coi là vô giá trị, nếu các taxon được phân hạng không chỉ rõ được ít nhất 1 tiêu chuẩn sử dụng.

+ **Đánh giá lại tình trạng bị đe dọa** hoặc chuyển đổi thứ hạng cho các taxon chỉ có thể được tiến hành qua từng giai đoạn, khi có dẫn liệu mới.

III. Áp dụng khung phân hạng mới để đánh giá bổ sung tình trạng bị đe dọa đối với các loài cây thuốc ở Việt Nam hiện nay

Trong quá trình làm công tác bảo tồn những loài cây thuốc thuộc diện quý hiếm, có nguy cơ bị tuyệt chủng ở Việt Nam, từ 1984 - 1996, chúng tôi đã nhiều lần áp dụng khung phân hạng cũ của IUCN để đánh giá tình trạng bị đe dọa đối với các loài [4,5, 6]. Mặc dù có một số hạn chế ở khung phân hạng cũ, song nhìn chung cách làm này đã giúp cho việc định hướng và xác định các đối tượng ưu tiên trong quá trình nghiên cứu bảo tồn cây thuốc ở Việt Nam.

Vào giữa năm 1995, lần đầu tiên chúng tôi được tiếp xúc với bản dự thảo [3] và sau đó là bản chính thức khung phân hạng mới của IUCN [2]. Chúng tôi thấy có thể áp dụng khung phân hạng mới này để đánh giá lại các loài cây thuốc đã được phân hạng trước đây [4, 5, 6]. Mặt khác, để đáp ứng các tiêu chí mới có tính định lượng, trong quá trình điều tra, nghiên cứu từ 1995 đến nay, chúng tôi đã cố gắng thu thập đầy đủ các dẫn liệu về sự phân bố, quần thể (kích thước, tình hình suy giảm)... của các loài cây thuốc thuộc diện quý hiếm có nguy cơ bị tuyệt chủng ở Việt Nam.

1. Cách tiến hành

Trước hết, kiểm tra lại tất cả các loài có trong danh lục đã được phân hạng, giữ lại những loài có đủ dẫn liệu để đánh giá theo khung phân hạng mới. Đồng thời, bổ sung một số loài mới trước đây bị bỏ sót vào danh lục dự kiến. Sau đó, tiến hành chính

thức phân hạng từng loài cây thuốc, bằng cách đối chiếu lần lượt với các tiêu chuẩn, để tìm ra một tiêu chí phù hợp nhất. Đây là quá trình khó khăn và mất nhiều công sức nhất, vì từng loài phải được thống kê tất cả các dẫn liệu dưới dạng phiếu tư liệu trước khi tiến hành phân hạng.

2. Kết quả

Khung phân hạng mới của IUCN có 8 thứ hạng chính. Cũng như những lần phân hạng theo khung IUCN cũ, có 4 thứ hạng không được sử dụng là EX (đã tuyệt chủng hoàn toàn), EW (đã tuyệt chủng ngoài tự nhiên), DD (thiếu dẫn liệu) và NE (không được đánh giá). Như vậy, chỉ còn 4 thứ hạng chính là CR, EN, VU và LR được dùng để đánh giá về tình trạng bị đe dọa đối với những loài cây thuốc thuộc diện quý hiếm có nguy cơ bị tuyệt chủng cần được bảo tồn ở Việt Nam. Với những tư liệu tổng hợp được, chúng tôi mới phân hạng lại 114 loài thuộc 47 họ. Kết quả như sau:

(1) CR gồm 22 loài. Ví dụ: *Aristolochia tuberosa* C.F. Liang et S.M. Kwang là CR.B1+2-b.c, D và *Asarum balansae* Franch. là CR.B1+2b.c-C2b, *Panax bipinnatifidus* Seem là CR.A1d.B1+2.b.c và *Mahonia bealei* (Fort.) Carr. là CR.B1+2.b.c-C2b.E.v.v...

(2) EN gồm 40 loài. Ví dụ: *Tetrapanax*

papyrifera (Hook.) K.Koch) là EN.B1+2.b.c.-C2a; *Podophyllum tonkinensis* Gapnep. là EN.B1+2.b.c.E; *Aeginetia indica* (L.) Roxb. là EN.B1+2.b.c.C2.a.v.v...

(3) VU gồm 51 loài, như *Stephania dielsiana* C.Y.Wu là VU.B1+2.b.c-DZ, *Rauvolfia verticillata* (Lour.) Baill... là VU.B1+2.b.c, *Embelia myrtifolia* Hemsl. et Mez là VU.A1.c.d.B1+2.b.c.v.v...

(4) LR có 1 loài là *Panax vietnamensis* Ha et Grushv. được đánh giá cụ thể là LR-cd. Loài này đang được nghiên cứu trong một chương trình bảo tồn lớn với số cá thể hiện có tới khoảng vài trăm ngàn cây, trong đó, gần 100.000 cá thể ở tuổi trưởng thành (có hoa quả). Có thể nói sâm Ngọc Linh là một ví dụ điển hình về nghiên cứu bảo tồn ngoại vi (*ex situ*) kết hợp với việc nhân trồng phát triển tại chỗ đang thu được kết quả tốt.

Như vậy, hiện nay tổng số loài cây thuốc thuộc diện quý hiếm, có nguy cơ bị tuyệt chủng ở Việt Nam được phân hạng là 114 loài thuộc 68 chi, 47 họ, 3 ngành thực vật có mạch bậc cao. Trong đó, riêng ngành Magnoliophyta có 101 loài, thuộc 57 chi và 38 loài (lớp hai lá mầm: 70 loài, 41 chi, 28 họ và lớp một lá mầm: 31 loài, 16 chi, 10 họ). Cụ thể ở bảng sau:

Diễn giải Ngành TV.	Số loài được phân hạng thuộc Taxon			Số loài đã được phân hạng			
	Số họ	Số chi	Số loài	CR	EN	VU	LR
Polypodiophyta	2	2	2		1	1	
Pinophyta	7	9	11	1	4	6	
Magnoliophyta	38	57	101	22	37	41	1
Tổng số	47	68	114	23	42	48	1

So với danh lục phân hạng cũ [4,5,6], đã bổ sung gần 20 loài trong tổng số 114 loài được phân hạng mới. Đồng thời, cũng có gần 30 loài trong danh lục cũ được tạm thời loại bỏ, đặc biệt ở các thứ hạng (T) và (K) do chưa đủ dẫn liệu mang tính định lượng để sắp xếp vào các tiêu chí mới. Mặt khác, một vài loài trong số này, qua khảo sát gần đây cho thấy cần được tiếp tục nghiên cứu thêm trước khi đưa vào danh mục Đỏ, như *Dicksonia barometz* Sm., *Fibraurea tinctoria* Lour., *Codonopsis javanica* Blume; *Polygonum multiflorum* Thunb. v.v...

Kết luận

1. Khung phân hạng mới của IUCN đã lượng

hoá về cơ bản các tiêu chuẩn trong các thứ hạng. Nó cho phép đánh giá tình trạng bị đe dọa đối với các loài cây thuốc ở Việt Nam được khách quan và cụ thể hơn.

2. Áp dụng khung phân hạng mới, bước đầu đã đánh giá 114 loài (thuộc 47 họ, 3 ngành thực vật bậc cao có mạch) là những cây thuốc thuộc diện quý hiếm, có nguy cơ bị tuyệt chủng ở Việt Nam hiện nay. Trong đó, có 23 loài ở cấp CR, 42 loài ở cấp EN, 48 loài ở cấp VU và 1 loài ở cấp LR. Đó là cơ sở khoa học trong việc lựa chọn chính xác các đối tượng ưu tiên để tiếp tục tiến hành nghiên cứu bảo tồn.

(Còn nữa)

Tài liệu tham khảo

- 1). Nguyễn Tiến Bản và nhiều người khác, 1996, Sách Đỏ Việt Nam, phần II-Thực vật, NXB. KH&KT; 2). IUCN, November 1994, IUCN Red List Categories; 3). Mace, G.M. & S.N. Stuart, September 1994, Draft IUCN Red List Categories, Version 2.2; 4). Nguyễn Tập, 1984, Những loài thực vật làm thuốc quý hiếm cần bảo vệ ở Việt Nam, tạp chí Sinh học. T. 6(3); 5). Nguyễn Tập, 1986, Một số cây thuốc cần bảo vệ, tạp chí Dược học, số 3, 7-9; 6). Nguyễn Tập, 1996, Nghiên cứu bảo tồn những cây thuốc quý hiếm có nguy cơ bị tuyệt chủng ở Việt Nam, luận án PTS. Sinh học, trường ĐH. KHTN-Đại học QG. Hà Nội.

Tạp chí Dược liệu, tập 6, số 2+3/2001 (trang 45-48)

PHƯƠNG PHÁP KHỐI LƯỢNG ĐỊNH LƯỢNG ALCALOID TOÀN PHẦN CỦA LÁ SEN VÀ SỰ THAY ĐỔI HÀM LƯỢNG ALCALOID THEO TUỔI VÀ THỜI VỤ THU LÁ

Nguyễn Kim Cẩn, Đinh Thị Thuyết - Viện Dược liệu
(Nhận bài ngày 11 tháng 1 năm 2001)

Summary

Determination of Total Alkaloids and Their Changes According to Age of Lotus Leaves

Total alkaloids of the lotus leaves were extracted with chloroform in a Soxhlet apparatus for 4 hours and dried at 100°C after recycling the solvent. The residue was then determined by weighing. The method was used to determine total alkaloid contents in the leaf, the extract and the senin preparation.

The results show that total alkaloid content in still rolled-up leaves is highest between flower-budding and flowering whereas in mature ones is maximum at seeding.

Key words: Lotus Leaves, Total Alkaloids

I. Đặt vấn đề

Từ lá sen, người ta phân lập được những alkaloid có tác dụng giảm đau và chống co giật [1]. Gần đây, người ta nghiên cứu và chiết xuất alkaloid lá sen để làm thuốc senin chữa loạn nhịp tim [2,3]. Có nhiều công trình nghiên cứu về thành phần alkaloid ở các bộ phận khác nhau của sen như lá và cuống lá [4,5], mầm [6,7], tâm sen [8].

Alcaloid của lá sen được nghiên cứu nhiều ở trong nước và nước ngoài, tuy nhiên ít có công trình nghiên cứu về phương pháp định lượng alkaloid này, trừ công trình so sánh kết quả định lượng alkaloid bằng phương pháp khối lượng và chuẩn độ [9].

Trong bài báo này, chúng tôi thông báo về kết quả khảo sát phương pháp định lượng alkaloid toàn phần của lá sen bằng phương pháp cân lá và ứng dụng theo dõi sự thay đổi hàm lượng alkaloid theo tuổi lá và thời vụ thu hái. Phương pháp còn được ứng dụng để đánh giá chất lượng nguyên liệu lá sen, cao lá sen và viên senin từ cao lá sen, góp phần nghiên cứu tiêu chuẩn hoá nguyên liệu, bán

thành phẩm và thành phẩm từ lá sen.

II. Thực nghiệm và kết quả khảo sát

1. Nguyên liệu:

Lá sen thu hái ở thị trấn Đông Anh, Hà Nội, phơi trong râm hoặc sấy ở 50°C đến khô, tán nhỏ, rây qua rây cỡ lỗ 1 mm, bảo quản trong lọ màu, để ở chỗ khô mát.

Cao khô lá sen và alkaloid toàn phần của lá sendo xưởng chiết xuất Viện Dược liệu cung cấp.

Hạt senin, viên bao, viên nang do phòng bào chế Viện Dược liệu cung cấp.

2. Khảo sát phương pháp định lượng alkaloid toàn phần lá sen bằng phương pháp cân.

2.1. Nguyên tắc của phương pháp:

Trước tiên, dùng dung môi hữu cơ chiết alkaloid toàn phần trong môi trường kiềm. Acid hoá dịch chiết kiềm, loại nhựa và các tạp chất khác. Sau đó, kiểm tra dịch acid và chiết alkaloid ở dạng bazo, làm khô cần, cân, tính kết quả.

2.2. Khảo sát thời gian chiết

Chiết alkaloid toàn phần từ lá sen bằng chỉ cần chiết từ 3 đến 4 giờ trong máy Soxhlet là đủ (bảng 1).

Bảng 1: Ảnh hưởng của thời gian chiết alkaloid trong lá sen bằng máy Soxhlet

Thí nghiệm	Lượng dược liệu (g)	Thời gian chiết (giờ)	Hàm lượng alkaloid toàn phần (%) (Theo dược liệu khô tuyệt đối)
1	3.00	2	1,40
2	3.00	3	1,61
3	3.00	4	1,67
4	3.00	5	1,65
5	3.00	6	1,54

Bảng 1 cho thấy thời gian chiết alkaloid toàn phần từ 3 đến 5 giờ, nhận được hàm lượng alkaloid ổn định.

3. Khảo sát dung môi chiết

Để khảo sát ảnh hưởng của các dung môi khác nhau đến kết quả định lượng alkaloid toàn phần của lá sen, chúng tôi đã chọn thời gian chiết thống nhất là 4 giờ trong máy Soxhlet. Kết quả được ghi ở bảng 2.

Bảng 2: Ảnh hưởng của dung môi đến kết quả định lượng alkaloid lá sen

Thí nghiệm	Lượng dược liệu (g)	Hàm lượng alkaloid toàn phần (%) theo dược liệu khô tuyệt đối		
		Ethanol 96 ⁰	Methanol	Cloroform
1	3.00	0.8	1.22	1.67
2	3.00	0.76	1.18	1.64
3	3.00	0.78	1.19	1.65

Bảng 2 cho thấy chiết bằng cloroform được hàm lượng alkaloid toàn phần cao nhất, thao tác dễ thực hiện, đỡ tốn thời gian do không có hiện tượng bị nhũ khi chiết alkaloid toàn phần ở giai đoạn cuối trong dạng bazơ. Do đó, chúng tôi chọn cloroform làm dung môi chiết.

2.4. Khảo sát acid và nồng độ acid

Theo tài liệu, khi acid hoá để loại nhựa và tạp chất, đồng thời chuyển alkaloid thành dạng muối tan trong nước, người ta thường dùng acid clorhydric 10%, Chúng tôi thay thế bằng những acid vô cơ khác với những nồng độ khác nhau và kết quả được nêu ở bảng 3.

Bảng 3: Ảnh hưởng của acid và nồng độ acid trong quá trình acid hoá đến kết quả định lượng alkaloid lá sen

Thí nghiệm	Lượng dược liệu (g)	Hàm lượng alkaloid toàn phần (%) theo dược liệu khô tuyệt đối			
		HCl 10%	H ₂ SO ₄ 10%	HNO ₃ 5%	H ₃ PO ₄ 3%
1	3.00	1,90	2,08	2,05	2,21
2	3.00	1,77	1,94	1,90	2,05
3	3.00	1,67	1,86	1,81	1,99

Dùng acid H₃PO₄ 3%, thu được kết quả cao hơn cả. Do đó, chúng tôi chọn acid này trong phương pháp định lượng.

2.5. Khảo sát số lần chiết alkaloid sau loại tạp

Sau khi acid hoá để loại nhựa và tạp, dung dịch

acid được kiểm hoá đến pH 10-11 bằng ammoniac. Alkaloid sen ở dạng bazơ được chiết lại bằng cloroform đến khi dịch kiểm hết phản ứng với thuốc thử Munier. Qua khảo sát, chỉ cần chiết 4 lần là đủ (bảng 4)

Bảng 4: Ảnh hưởng của số lần chiết với cloroform sau khi kiểm hoá dịch acid đến pH 10-11.

Thí nghiệm	Lượng dược liệu (g)	Số lần chiết	Lượng dung môi của mỗi lần chiết (ml)	Hàm lượng alcaloid(%) theo dược liệu khô tuyệt đối
1	3.00	3	20, 15, 10	1,52
2	3.00	4	20, 15, 10, 10	1,64
3	3.00	5	20, 15, 10, 10, 5	1,65

3. Phương pháp cân định lượng alcaloid toàn phần lá sen

Từ những kết quả khảo sát trên, chúng tôi đề nghị phương pháp định lượng alcaloid toàn phần trong lá sen như sau:

Cân chính xác khoảng 2,50-3,00 g bột lá sen (độ chính xác 0,01 g), tiến hành làm độ ẩm dược liệu song song. Tẩm ướt dược liệu bằng 2 ml ethanol 96⁰ và 3 ml ammoniac 25%. Chiết với cloroform trong máy Soxhlet 4 giờ kể từ khi dung môi sôi (thử bằng thuốc thử Munier). Thu hồi cloroform đến gần khô. Hoà cồn với 15 ml acid phosphoric 3% nóng (đặt trên cách thuỷ sôi 10 phút), để nguội, lọc. Rửa cồn và giấy lọc bằng 5 ml acid rồi 5 ml nước. Kiểm hoá dịch acid đến pH 10-11 bằng ammoniac 10%. Lắc dung dịch đã kiểm hoá với cloroform lần lượt 20, 15, 10, 10 ml. Gạn

lấy lớp cloroform và lọc qua Na₂SO₄ khan vào một bình đã biết khối lượng, sấy ở 100⁰C đến không đổi. Thu hồi cloroform, sấy cân ở 100⁰C đến khối lượng không đổi. Hàm lượng alcaloid tính theo công thức:

$$x = \frac{a \cdot 10.000}{b(100 - c)}$$

- a: Cân alcaloid (g)
b: Lượng dược liệu (g)
c: Độ ẩm dược liệu (%)

III. Ứng dụng phương pháp cân

1. Xác định hàm lượng alcaloid trong lá sen, cao lá sen và chế phẩm viên senin (thuốc chữa loạn nhịp tim). Kết quả được nêu ở bảng 5

Bảng 5: Hàm lượng alcaloid trong nguyên liệu (lá sen), bán thành phẩm (cao lá sen) và thành phẩm viên senin

Mẫu	Hàm lượng alcaloid			Đặc trưng toán học
	%	viên nang mg/viên	viên bao mg/viên	
Lá sen thu năm 1995	2,01	28,5	10,53	n=6
Cao khô lá sen	54,65			$\bar{x} = 1,98$
Bột alcaloid toàn phần	86,22			S=0,087
Hạt senin	15,28			$S\bar{x} = 0,036$
Viên 25 mg				$\varepsilon_{0,95} = 8,69\%$
Viên 10 mg				

2. Khảo sát sự thay đổi hàm lượng alcaloid toàn phần và thời vụ thu lá (xem bảng 6).

Bảng 6: Sự thay đổi hàm lượng alcaloid phụ thuộc vào tuổi và thời vụ thu hái

Mẫu	Ngày thu	Tỷ lệ các loại lá lúc thu (%)	Thời kỳ sinh trưởng phát triển	Hàm lượng alcaloid toàn phần (%) theo dược liệu khô tuyệt đối
Lá là là mặt nước	26.5.1996		Chưa có nụ và hoa	1.82
Lá cuộn tròn	26.5.1996			1.78
Lá bánh tẻ	26.5.1996			1.28
Lá là là mặt nước	16.6.1996	2-5	Nụ nhiều, hoa bắt đầu nở	1.23
Lá cuộn tròn	-	3-5		1.87
Lá bánh tẻ	-	80		1.73
Lá đã khô viên	-	15		1.34
Lá nhiều đốm thâm	-			1.29
Lá là là mặt nước	7.7.1996	1-2	Hoa nở rộ	1.09
Lá cuộn tròn	-	2-3		2.21
Lá bánh tẻ	-	50		1.59

Lá cuộn tròn	21.7.1996	2-3	Vào hương, còn ít	1.99
Lá bánh tẻ	-	40	nụ hoa	1.72
Lá đã khô viên	-	50		1.32
Lá cuộn tròn	18.8.1996	1-2	Hương 95% hoa ít	2.00
Lá bánh tẻ	-	2-3		2.15
Lá già	-	95		1.30

Bảng 6 cho thấy lá non còn cuộn tròn lúc nào cũng cho hàm lượng alkaloid cao, đạt trên 2% vào đầu tháng 7. Lá bánh tẻ có hàm lượng thấp nhất vào đầu vụ, cao nhất vào cuối vụ lúc đã vào hương tới 95%, nhưng lúc này tỷ lệ lá bánh tẻ còn rất ít. Giữa vụ hàm lượng alkaloid của lá bánh tẻ trung bình đạt 1,6-1,7%. Tỷ lệ lá bánh tẻ vào giữa vụ khá cao 50-80%, vào tháng 6 và 7.

Để có hàm lượng alkaloid cao, nên thu lá vào giữa vụ lúc sen có nhiều nụ, hoa và lá bánh tẻ.

IV. Kết luận

Đã xây dựng phương pháp định lượng alkaloid toàn phần của lá sen bằng phương pháp cân. Phương pháp này đơn giản có thể thực hiện được ở bất kỳ phòng thí nghiệm nào. Dùng cloroform làm dung môi chiết là tốt nhất, không kéo nhiều tạp,

không tạo nhũ trong quá trình thực hiện, góp phần rút ngắn được thời gian phân tích.

Phương pháp được ứng dụng để xác định hàm lượng alkaloid trong lá, cao và chế phẩm senin.

Hàm lượng alkaloid trong lá non còn cuộn tròn cao nhất kể từ khi cây có nụ hoa và hoa, nhất là lúc cây vào hương.

Hàm lượng alkaloid trong lá bánh tẻ giao động từ 1,28 (thấp nhất vào tháng 5) đến 2,15 (cao nhất vào tháng 8 lúc kết quả); trung bình 1,6-1,7 vào các tháng 6 và 7.

Phương pháp có thể được áp dụng để nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn nguyên liệu (lá) bán thành phẩm (cao lá và bột alkaloid) và thành phẩm thuốc senin.

Tài liệu tham khảo

1). Tomita Macao. N17984, 13.11.62; 2). Đỗ Trung Đàm, Nguyễn Thượng Dong, Nguyễn Văn Bàn. *Tạp chí Dược học* 1992, N2; 15.;3). Nguyễn Thượng Dong, Đỗ Trung Đàm. *Tạp chí Dược học* 1995, N7-8, 46; 4). Kunitomo J., Y. Yoshikawa, S.Tanaka, Y. Imori and Kiso. *Phytochemistry*, 1973, V.12; 699-701. 5). Nguyễn Thị Nhung, Phạm Thanh Kỳ. *Revue Pharmaceutique* 1998, N2; 9-17; 6). Furukawa Hiroshi. *J. Pharmac. Soc. Japan*, 1965, 85, N5; 472-475. 7). Karl Bernauer. *Helv. Chim Acta*, 1964, 47, 8, N236, 2119-2122; 8). Đỗ Tất Lợi. *Cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Nxb.KHKT, in lần 7, 1995, 974; 9). Nguyễn Thị Nhung, Phạm Thanh Kỳ. *Thông báo kiểm nghiệm*, 1998, N4, 21-23.

Tạp chí Dược liệu, tập 6, số 2+3/2001 (trang 48-54)

NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HOÁ HỌC CỦA CÂY MUỚP ĐẮNG VÀ CHỨNG MINH TÁC DỤNG HẠ ĐƯỜNG MÁU CỦA NHÓM GLYCOSID TRÊN THỎ GÂY ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Phạm Văn Thanh, Phạm Kim Mãn, Đoàn Thị Nhu, Nguyễn Thượng Dong, Vũ Kim Thu,

Nguyễn Kim Phương, Lê Minh Phương - Viện Dược liệu
(Nhận bài ngày 8 tháng 1 năm 2001)

Summary

Chemical Composition of *Momordica charantia* L. and Hypoglycemic Effect of Its Glycosides on Alloxan-diabetic Rabbits.

*The fruit of *Momordica charantia* L. contains essential oil, lipids, proteins, alkaloids, tannin, sterols, organic acids, glycosides and saponin monosaccharides.*

Paper chromatography showed eight amino acids from hydrolytic peptides and five free ones.

Thin layer chromatography revealed two alkaloids, some amines, at least twelve glycosides and eight saponins.

Quantitatively, the fruit contains 0,131% alkaloids, 3,16% glycosides and 5,5% saponins; the glycosides content found in the leaf were 2,52%, in the trunk 2,12% and in the root 2,27%.

Pharmacological test showed that the glycosides in the fruit were responsible for the hypoglycemic effect on alloxan – diabetic rabbits. This effect increased significantly when adding a small amount of the adjuvant “P” into the preparation.

Key words: Momordica charantia L., Glycosides, Active Compounds, Hypoglycemic Effect.

1. Mở đầu

Trong mấy thập kỷ qua, mướp đắng đã được các tác giả ở nhiều nước quan tâm và có nhiều công trình nghiên cứu về thành phần hoá học và tác dụng sinh học. Về hoá học, đã phân lập và xác định cấu trúc của nhiều loại hợp chất: 1) Các hợp chất thuộc nhóm glycosid như momordicosid A, B, C, D, E, F₁, F₂, I, G, K, L [1]; charantin (hỗn hợp của 6 chất) [2]; cucurbitan triterpenoid I, II, III. [3]; momorcharasid I, II, III. [4]; momordicin I, II, III. [5]; nuomosid A (calceolariosid E) [6]. 2) Các polypeptid – lectin: nhiều protein đã xác định được chuỗi acid amin tận cùng và trọng lượng phân tử: MAP- 30 [7]; MCI, MCTI : I, II, III [8]; α , β momorcharin [9]; momorcharin I, II...[9]; P₋ insulin [10]. 3) Các hợp chất khác là chất dẫn dụ côn trùng [11]; chất màu: lycopene, β caroten [12]; các acid amin [13]; các chất khoáng Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, P, N, I, F... [14]; vitamin [15]; acid béo; alcol, aldehyd [16].

Về tác dụng sinh học, các tác giả đã chứng minh mướp đắng có tác dụng chống bệnh đái tháo đường (tác dụng chính); tác dụng với ung thư như chống gây đột biến, ức chế sự hình thành khối u, chống bệnh bạch cầu; tác dụng chống virus HIV và nhiều tác dụng chữa bệnh khác trong y học cổ truyền dân gian. Ngoài ra, mướp đắng còn là thức ăn giàu dinh dưỡng và chất khoáng.

Các công trình nghiên cứu được công bố trên thế giới đã giúp chúng tôi rất nhiều trong việc phân tích và định hướng đề tài. Tuy nhiên, phương pháp sản xuất một thuốc điều trị bệnh đái tháo đường có hiệu quả tốt, bền, tiện lợi trong sử dụng thì chưa có tài liệu nào đề cập tới. Mặt khác, ở Việt Nam còn rất ít tài liệu nghiên cứu về mướp đắng. Do đó, Viện Dược liệu đã tiến hành đề tài nghiên cứu thuốc điều trị đái tháo đường từ quả mướp đắng từ việc phân tích thành phần hoá học của quả đến việc xác định nhóm hoạt chất có tác dụng gây hạ đường máu trên thỏ đái tháo đường thực nghiệm.

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu: Quả mướp đắng thuộc giống quả to, màu xanh nhạt, được trồng phổ biến ở nhiều tỉnh trong đó có vùng ngoại thành Hà Nội. Lấy những quả già chưa chín thái thành lát mỏng phơi hay sấy khô, rồi xay thành bột thô để chiết xuất và bột mịn để thử tác dụng dược lý.

2.2. Phương pháp nghiên cứu hoá học:

+ Định tính bằng các phản ứng hoá học kết tủa, màu và sắc ký lớp mỏng. [17] [18] [19] [20]

+ Định lượng bằng phương pháp cân. [19]

2.3. Phương pháp nghiên cứu về dược lý:

- Việc xác định nhóm hoạt chất gây tác dụng hạ đường máu được tiến hành theo sơ đồ ở trang sau.

- Xử lý nguyên liệu để thử dược lý:

+ Bột quả: lát quả mướp đắng khô xay thành bột mịn.

+ Cao cồn 40°: lát quả mướp đắng khô xay thành bột thô chiết 3 lần với cồn 40° (1kg dược liệu/ 3 lít cồn 40°). Dịch chiết tập trung, cô thành cao (1kg dược liệu/1lít cao).

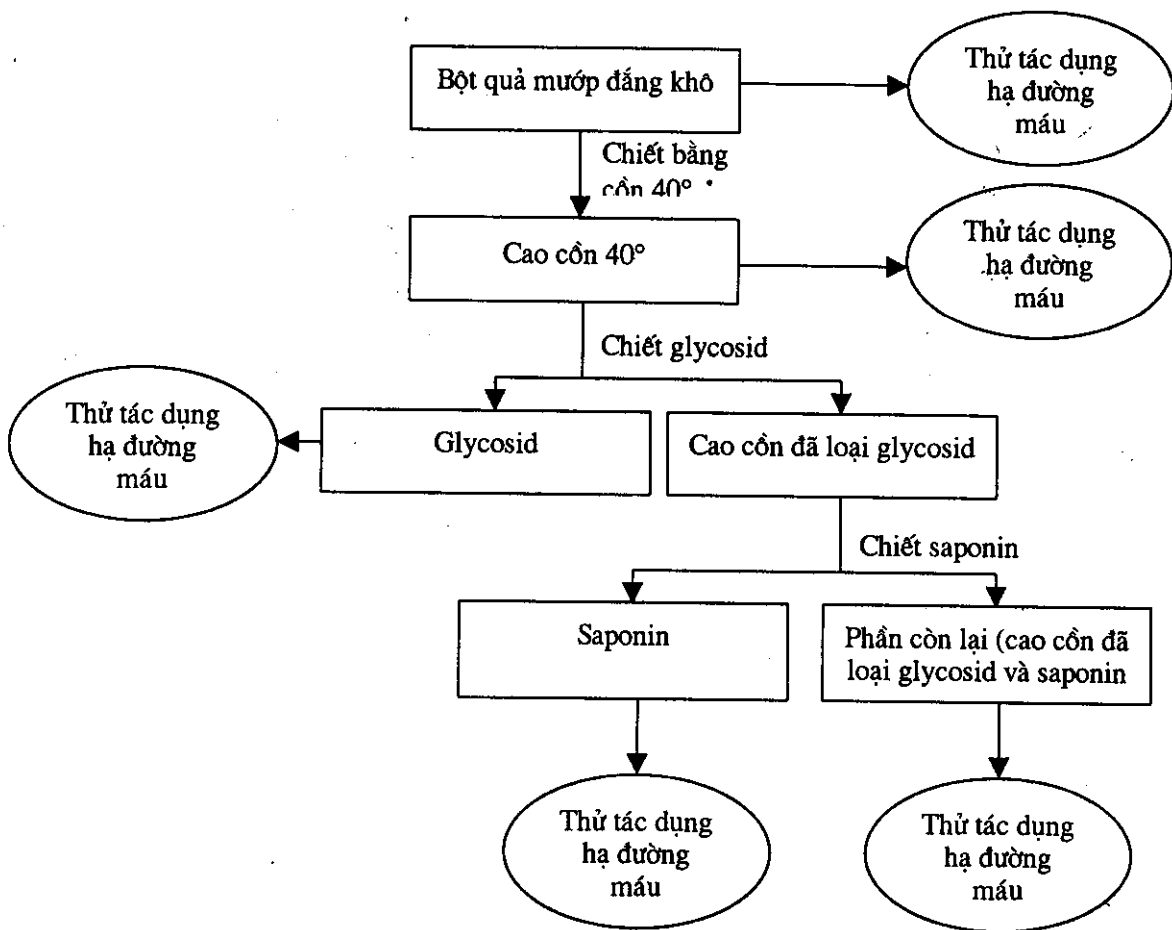
+ Glycosid: chiết theo phương pháp thay đổi độ phân cực của dung môi.

+ Saponin: từ cao cồn 40° đã loại glycosid, chiết tách saponin bằng cách tủa với ether.

+ Phần còn lại là phần của cao cồn 40° sau khi đã tách loại glycosid và saponin.

- Liều lượng thử: với bột quả và cao cồn 40° 1/1 thử với liều 10g dược liệu /1kg thể trọng thỏ; với glycosid, saponin và phần còn lại thử với liều quy ra dược liệu là 50g dược liệu /1kg thể trọng (dược liệu có độ ẩm 10%).

- Đánh giá tác dụng hạ đường máu trên thỏ gây đái tháo đường thực nghiệm theo phương pháp Loubatieres [21], Akhtar [22] và Nityanand [23] có sửa đổi một số chi tiết kỹ thuật cho phù hợp với thỏ ở Việt Nam.



* **Chuẩn bị thử thí nghiệm:** Thỏ mua ở nơi khác về nuôi khoảng 10 ngày cho quen với môi trường sống mới, sau đó chọn những con khoẻ mạnh chia đều cho 2 lô: lô thử thuốc và lô đối chứng với tỷ lệ đực cái và trọng lượng như nhau. Trước khi làm thí nghiệm cho nhịn đói 16 giờ và nhịn đói tiếp trong 5 giờ thử thuốc.

* **Thời gian định lượng đường máu:** Tuỳ theo yêu cầu của từng thí nghiệm, nói chung, định lượng đường máu vào các thời điểm: Lần 1: Trước khi tiêm aloxan (đường máu bình thường ở ngày thứ 8 sau khi tiêm aloxan); Lần 2: Trước khi uống thuốc; Lần 3: Sau khi uống thuốc 5 giờ.

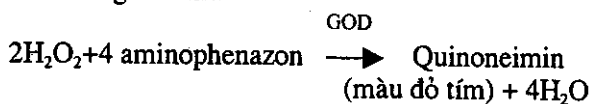
* **Phương pháp định lượng đường máu:**

- Phương pháp dùng men (GOD-PAP method) [24]

Nguyên tắc: Phản ứng oxy hoá glucose thành acid gluconic được xúc tác bởi men glucose oxydase (GOD).



H_2O_2 tạo thành sẽ bị men peroxydase phân huỷ và giải phóng oxy. Oxy giải phóng sẽ oxy hoá 4 aminophenazon để tạo thành phức chất có màu đỏ tím. Cường độ màu tương ứng với lượng glucose và cho phép đo bằng phương pháp đo quang ở bước sóng 510nm.



* **Gây đái tháo đường thực nghiệm:**

Thỏ được gây đái tháo đường thực nghiệm bằng cách tiêm tĩnh mạch monohydrat aloxan (hoà trong dung dịch NaCl 0,9%) với liều 150mg/kg.

* **Cách cho thuốc thử nghiệm:**

Cho thỏ uống theo 2 cách sau:

- Cho uống một liều duy nhất vào sáng sớm ngày thứ 8 sau khi tiêm aloxan.

- Hoặc cho uống thuốc hàng ngày bắt đầu từ ngày tiêm aloxan, trong 8 ngày liên tục.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1.1. Định tính bằng phản ứng:

3.1. Kết quả nghiên cứu về hoá học

TT	Nhóm chất	Phản ứng	Kết quả	Kết luận
1	Chất béo	Nhỏ trên giấy lọc và bốc hơi	Để lại vết không khô	Có chất béo
2	Phytosterol	+ thuốc thử Lieberman	Có màu xanh lục	Có phytosterol
3	Alcaloid	+ thuốc thử Mayer + thuốc thử Bertrand + TT Munier (SKLM)	Có tủa rõ Tủa không rõ lắm Có 2 vết màu đỏ cam	Có alcaloid
4	Tanin	+ NaCH_3COO tinh thể và FeCl_3 + với gelatin	Xanh lơ lục Tủa trắng	Có tanin
5	Acid hữu cơ	+ Na_2CO_3 tinh thể	Có sủi bọt	Có acid hữu cơ
6	Đường khử	+ thuốc thử Fehling	Có tủa đỏ nâu	Có đường khử
7	Protein	+ HNO_3 và thuốc thử Milon	Màu vàng chuyển thành màu đỏ	Có protein
8	Saponin	+ Tạo bọt + Phản ứng phá huyết	Có bọt bền vững Có vòng phá huyết nhỏ	Có saponin
9	Glycosid	+ thuốc thử Thymol 20% và H_2SO_4 đặc + SKLM xác định phần aglycon + SKLM xác định phần đường	Xuất hiện màu đỏ carmin Có nhiều vết aglycon Có vết đường	Có glucosid

3.1.2. Định tính một số nhóm chất chính trên sắc ký:

- Định tính protein: Dùng phương pháp sắc ký giấy:

Hệ dung môi: Butanol–acid acetic–nước (4:1:1); toluen–acetat ethyl–aceton–acid formic (5:2:2:1).
Phun thuốc hiện màu: Ninhydrin 1%.

Kết quả trên sắc ký đồ cho 8 vết acid amin (peptid thủy phân) và 5 vết acid amin tự do. Các vết có màu tím hồng.

- Định tính alcaloid: Lớp mỏng là silica gel G. Hệ

dung môi: Toluene–acetat ethyl–aceton–acid formic (5:2:2:1) Thuốc hiện màu: Munier, hơi iốt.

Kết quả có 2 vết (a và b). Vết a gần điểm xuất phát có màu vàng cam, vết b gần đỉnh dung môi có màu vàng nhạt (với Munier) và màu nâu với hơi iốt.

- Định tính glycosid: Lớp mỏng silica gel G. Hệ dung môi: Cloroform – methanol (10:1)

Thuốc thử hiện màu acid phosphomolybdic/ cồn/ H_2SO_4 đặc.

Kết quả có ít nhất 12 vết xanh lơ.

Vết số	Rf	Màu sắc	Vết số	Rf	Màu sắc
1	0,02	Xanh lơ đậm	7	0,39	Xanh lơ
2	0,06	Xanh lơ đậm	8	0,56	Xanh lơ
3	0,10	Xanh lơ đậm	9	0,66	Xanh lơ đậm
4	0,21	Xanh lơ đậm	10	0,80	Xanh lơ
5	0,30	Xanh lơ	11	0,88	Xanh lơ
6	0,34	Xanh lơ	12	0,94	Xanh lơ

- Định tính saponin: Hệ dung môi: n butanol- acid acetic–nước (8 : 1 : 5). Lớp mỏng: silica gel G. Thuốc thử hiện màu: acid phosphomolybdic/ cồn- H_2SO_4 đặc.

Có ít nhất 8 vết như sau:

Vết số	Rf	Màu sắc	Vết số	Rf	Màu sắc
1	0,13	Xanh lơ	5	0,61	Xanh lơ
2	0,25	Xanh lơ	6	0,71	Xanh lơ
3	0,38	Xanh lơ	7	0,89	Xanh lơ
4	0,54	Xanh lơ	8	0,96	Xanh lơ

3.1.3. Định lượng một số thành phần chính trong quả mướp đắng: glycosid, saponin, alcaloid được định lượng theo phương pháp cân [19]

Kết quả: alcaloid: 0,131%; glycosid: 3,16%; saponin: 5,51%.

3.1.4. Định lượng glycosid trong các bộ phận khác của cây ngoài quả:

Mục đích: nếu hàm lượng đáng kể có thể tận

dụng cả các phần của cây sau khi đã thu hoạch quả để làm nguyên liệu chiết xuất.

Kết quả: Glycosid trong thân: 2,12%; trong lá: 2,52%; trong gốc rễ: 2,27%

Kết luận:

Qua phân tích định tính các nhóm chất thấy trong quả mướp đắng có các thành phần như sau:

TT	Nhóm chất	TT	Nhóm chất
1	Chất béo	6	Alcaloid
2	Tanin	7	Glycosid
3	Sterol	8	Saponin
4	Acid hữu cơ	9	Đường khử
5	Protein		

* Trong đó định tính trên sắc ký lớp mỏng được:

- Protein thủy phân có 8 vết acid amin và 5 vết acid amin tự do.

- Alcaloid có 2 vết và một số vết của amin.

- Glycosid có ít nhất 12 vết, phần aglycon của các glycosid này cũng có ít nhất 12 vết.

- Saponin có ít nhất 8 vết.

* Trong quả mướp đắng: Alcaloid: 0.131%;

glycosid: 3,16%; saponin: 5,51%.

* Glycosid: trong lá 2,52%; trong thân 2,12%; trong gốc + rễ 2,27%.

3.2. Nghiên cứu xác định nhóm hoạt chất trong quả mướp đắng:

3.2.1. Nghiên cứu tác dụng dược lý của bột quả và cao cồn 40° của quả mướp đắng trên thỏ gây rối loạn đường (bảng 1):

Bảng 1: Tác dụng hạ đường máu của bột quả và cao cồn 40° trên thỏ gây rối loạn đường

Dạng thuốc thử	Liều uống g/kg	Đường máu bình thường mg/100ml	Đường máu 8 ngày sau khi tiêm aloxan mg/100ml	Đường máu sau khi uống thuốc 5 giờ mg/100ml	% biến đổi đường máu so với trước khi uống thuốc		% giảm mức tăng đường máu so với mức bình thường	
					%	P	%	P
Đối chứng (n=5)	-		191,6±9,1	178±8,7	-6,6±1,2			
Bột quả (n=5)	10		208,8±9,3	116±14,8	-44,4±6,1	<0,001		
Đối chứng (n=4)	-	92,2±4,07	143,2±8,1	149,5±8,8	+4,4±0,2		0	
Cao cồn 40° (n=5)	10	86,4±2,63	137,8±4,7	102,7±5,1	-25,5±1,7	<0,001	70,4±6,0	<0,001

Các kết quả thí nghiệm cho thấy:

* Quả ướp đắng khi tán thành bột mịn cho thỏ được gây đái tháo đường bằng aloxan uống với một liều duy nhất 10g/kg thể trọng vào ngày thứ 8 (kể từ khi tiêm aloxan) đã có tác dụng làm giảm đường máu 44,4% ở thời điểm 5 giờ sau khi uống thuốc so với mức đường máu trước khi cho uống thuốc, trong khi mức giảm đường máu tự nhiên của lò thỏ đối chứng chỉ là 6,6% ở cùng một thời điểm. Sự khác nhau giữa 2 mức đường máu này có ý nghĩa thống kê $P < 0,001$.

* Cao cồn 40° (bào chế theo tỷ lệ 1g ướp đắng trong 1ml cao) cho thỏ đái tháo đường uống một liều duy nhất 10ml/kg thể trọng vào ngày thứ 8 kể từ khi tiêm aloxan, đã có tác dụng làm giảm đường máu 25,54% so với đường máu trước khi cho uống thuốc ở thời điểm 5 giờ sau khi cho uống thuốc, trong khi ở nhóm đối chứng, đường máu tăng 4,4% ở cùng thời điểm. Sự khác nhau giữa 2

mức biến đổi đường máu này có ý nghĩa thống kê cao ($P < 0,001$).

Xem xét mức tăng đường máu ở lò thử thuốc và lò đối chứng ở thời điểm nêu trên so với mức đường máu bình thường trước khi tiêm aloxan thấy rằng liều cao cồn 40° đường máu cho thỏ uống có tác dụng làm giảm mức tăng đường máu của thỏ gây đái tháo đường so với mức đường máu bình thường ban đầu với tỷ lệ 70,47%.

Sự khác biệt về kết quả thí nghiệm giữa lò thử thuốc và lò đối chứng có ý nghĩa thống kê cao ($P < 0,001$).

3.2.2. Thử tác dụng hạ đường máu của glycosid, saponin và phần còn lại:

Từ cao cồn 40° là dạng thử có tác dụng hạ đường máu đã tách thành 3 phần: glycosid, saponin và phần còn lại rồi thử tác dụng hạ đường máu. (bảng 2)

Bảng 2: Kết quả nghiên cứu tác dụng của glycosid, saponin, phần còn lại trên thỏ đái tháo đường

Chế phẩm thử	Liều g/kg (dùng trong 8 ngày)	Số thỏ thí nghiệm	Đường máu bình thường trước khi tiêm aloxan (mg/100ml)	Đường máu sau khi uống thuốc 5 giờ vào ngày thứ 8 sau khi tiêm aloxan (mg/100ml)	Mức độ tăng đường máu (so sánh mức bình thường và mức gây tăng đường máu) (%)	Tỷ lệ phần trăm giảm mức tăng đường máu so với đối chứng
Đối chứng Glycosid	— 0,9g/kg	6 6	104,77 ± 4,13 100,13 ± 4,25	144,85 ± 5,21 123,37 ± 7,2	38,85 ± 5,14 23,20 ± 6,42	40,28%
Đối chứng Saponin	— 9,1g/kg	6 6	103,33 ± 4,8 104,53 ± 4,46	214,34 ± 36,18 216,03 ± 47,18	111 ± 36,2 111,50 ± 51,49	0%
Đối chứng Phần còn lại	— 5,5g/kg	6 6	103,33 ± 4,8 103,83 ± 4,3	214,34 ± 36,18 214,86 ± 35,92	111 ± 36,2 111,96 ± 34,04	0%

Nhận xét: Glycosid làm giảm 40,28% mức tăng đường máu so với mức tăng của đối chứng. Còn phần saponin và phần còn lại không làm giảm phần trăm nào, như vậy glycosid là một thành phần hoạt chất của ướp đắng có tác dụng làm giảm đường máu.

Tuy nhiên, khi tính P thì vẫn chưa đạt yêu cầu ($0,1 > P > 0,05$)

Ở cao cồn 40°, tác dụng giảm đường máu có $P < 0,001$ và làm giảm tới 70,47% mức tăng của đường máu so với lò chứng. Điều này cho phép giả thiết rằng trong quả còn có những thành phần mà bản thân nó tuy không có hoạt tính gây hạ đường máu nhưng có tác dụng hỗ trợ làm tăng hoạt tính gây hạ đường máu của glycosid.

Để giải quyết việc làm tăng tác dụng của

glycosid, chất bổ trợ P là một trong các đối tượng được chọn thử vì trong y học cổ truyền, chất bổ trợ P cũng hay được sử dụng.

3.2.3. So sánh tác dụng hạ đường máu của glycosid và glycosid thêm một lượng nhỏ chất bổ trợ P: (bảng 3).

Nhận xét: Glycosid khi được sử dụng phối hợp với một lượng nhỏ chất bổ trợ P có tác dụng hạ đường máu tăng lên đáng kể.

3.2.4. Thử tác dụng của bột bổ trợ P trên đường máu của thỏ đái tháo đường (bảng 4).

Nhận xét: So sánh sự thay đổi của mức đường máu giữa lò đối chứng và lò thử chất bổ trợ P thấy sự thay đổi của 2 lò khác nhau không có ý nghĩa ($P > 0,5$). Hoặc bản thân chất bổ trợ (với liều như trên) không có tác dụng gây hạ đường máu có ý

Bảng 3: Tác dụng của glycosid và glycosid + chất bổ trợ P trên đường máu của thỏ đái tháo đường

Lô thí nghiệm	Liều dùng hàng ngày trong 8 ngày g/kg	Số thí nghiệm	Đường máu bình thường trước khi tiêm aloxan (mg/100ml)	Đường máu sau khi uống thuốc 5 giờ vào ngày thứ 8 sau khi tiêm aloxan	Mức tăng đường máu sau khi uống thuốc so với bình thường (%)	Tỷ lệ % giảm mức tăng đường máu so với đối chứng	P
Đối chứng Glycosid	— 0,9g/kg	6 6	104,77 ± 4,13 100,13 ± 4,25	144,85 ± 5,21 123,37 ± 7,2	38,85 ± 5,14 23,20 ± 6,42	40,28%	< 0,10
Đối chứng Glycosid + chất P	— 1g/kg	11 11	93,91 ± 4,71 93,33 ± 3,99	150,04 ± 13,32 107,32 ± 9,46	50,77 ± 19,48 14,98 ± 5,37	70,5%	< 0,02

Bảng 4: Kết quả nghiên cứu tác dụng của chất bổ trợ P trên đường máu của thỏ đái tháo đường

Lô thí nghiệm	Liều uống hàng ngày trong 8 ngày	Đường máu của thỏ trước khi tiêm aloxan (đường máu bình thường mg/100ml)	Đường máu của thỏ sau khi uống thuốc 5 giờ vào ngày thứ 8 sau khi tiêm aloxan mg/100ml	Mức độ tăng đường máu (%)	P
Đối chứng (n=6)		103,33 ± 9,1	214,34 ± 8,7	+ 107,43	P > 0,05
Chất bổ trợ (n=7)	0,8g/kg	98,87 ± 4,7	186,64 ± 5,1	+ 88,77	

ngừa trên thỏ gây đái tháo đường bởi aloxan dù liều thử đã được dùng cao gấp 8 lần liều phối hợp với glycosid.

4. Kết luận

- Glycosid là nhóm hợp chất trong quả mướp

đang có tác dụng hạ đường máu trên mô hình thỏ gây đái tháo đường bởi aloxan.

- Glycosid có tác dụng hạ đường máu đáng kể khi được sử dụng phối hợp với một lượng nhỏ chất phụ gia P.

Tài liệu tham khảo

- 1). Beauregard, Jean . 1979 . *Res. Soc. Quim. Mex*, 23 (3), 117 (Span); 2). Wolfgang Sucrow. 1965. *Tetrahedron Lettera* No 26 , 2217 - 21; 3). Fatope, Majekodunmi O, et al. 1990. *J. nat. Prod*, 53 (6) 1491 - 7; 4). Zhu - Z, et al. 1990. *Yao - Hsueh - Hsueh - Pao*, 25 (12) 898 - 903; 5). Barron, D. et al. 1982. *Planta. Med.* (46(3).18 - 6 (Fr); 6). Nunziatina De Tommasi et al. 1991. *Planta Medica* , 57, 201; 7). Lee Huang S et al. 1990. *FEBS - Lett* - Oct. 15, 272 (2 - 2), 12 - 18; 8). Hamato Nobuaki et al. 1995. *J. Biochem.* (Tokyo) 117 (2), 432 - 7; 9). Fong, W. P. et al. 1996. *Life Sci*, 59 911), 901 - 9; 10). Kana B. 1985. Insulin from *Momordica charantia*. Japan, Kokai 7607, 111 (Cl A61K37/26) 21 Jan 1976, Appl 74/77, 562, 06 Jul 1974, 11pp; 11). Saito Tetsuo , Kato Natsuki. 1987. "Galactopyranosyl dilinolenoyl glycerol as a *Dacus cucurbitae* attractant", Jpn. Kokai Tokyo Koho J.P 62 26,292 [87'26,292] (Cl CO7 H15/06), 04 Feb App. 85/166 , 262 27 Jul 1985 4pp; 12). Rodriguez Delia B, et al. 1975. *Plant Physiol*, 56(5) , 629 - 9; 13). Pichi Ivan. 1976. *Phytochemistry*, 15(5) , 717; 14). Yuwai Kuri E, et al. 1991. *J. Agric. Food chem*, 39(10) , 1762 - 3; 15). Jorge, Luzia Ilza Ferreira, et al. 1992. *Rev. Inst. Addfo Lutz*, 52 (1-2), 23 - 6 (Port); 16). Kikuchi M, et al. 1992. *Dev. Food Sci*, 29 (Food Sci Hum. Nuth.) 153 - 61; 17). Nguyễn Văn Bàn . 1996. *Phân tích sàng lọc hoá thực vật*; 18). Nguyễn Văn Đàn, Nguyễn Viết Tự. 1985. *Phương pháp nghiên cứu hoá học cây thuốc*, NXB Y học HN; 19). Tập chí công tác dược chính. 1961. Liên Xô (2) Tài liệu dịch; 20). Ngô Văn Thu. 1981. Bài giảng Dược liệu tập 1; 21). Loubatieres L et al. 1965. "Evaluation of drug activities" : *Pharmacometrics*, Academic Press, London and New York, Vol 2, 789- 800; 22). Akhtar M.S. et al. 1981. *Planta Medica*, 42, 205- 212; 23). Nityanand S. et al. 1984. *The use of pharmacological techniques for the evaluation of natural products*, UNESCO, Lucknow Publishing House, India, 61- 68; 24). Vũ Đình Vinh et al. 1974. *Kỹ thuật y sinh hoá*, Trường đại học Quân y, NXB QĐND, tr 222- 407.

NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HOÁ HỌC CỦA TÂM SEN VÀ GUƠNG SEN

Nguyễn Thị Nhung, Phạm Thanh Kỳ - Trường Đại học Dược Hà Nội
(Nhận bài ngày 19 tháng 1 năm 2001)

Summary

Chemical Composition of Lotus Embryos and Receptacles

The embryo and the receptacle of lotus (Nelumbo nucifera Gaertn.-Nelumbonaceae) contain alkaloids, flavonoids, tannin, saponins, free sugars, oil, carotens, sterols and organic acids, of which alkaloids and flavonoids are the main constituents. The total alkaloids contained in the embryo is 1.23% and in the receptacle is 0.24%. On TLC with Dragendorff reagent, the embryo extract gave 15 and the receptacle gave 5 spots. The alkaloids KNIT(V₁₅) and KNIT (V₅) were isolated from the embryo and receptacle, respectively and both were identified as nuciferin on the basis of m.p., TLC, UV, IR and MS spectra.

Key words: Nelumbo nucifera Gaertn., Embryos, Receptacles, Chemical Composition, Nuciferin

I. Đặt vấn đề

Sen (*Nelumbo nucifera* Gaertn. Nelumbonaceae) là một trong những cây thuốc được sử dụng toàn cây như tâm sen, lá sen, hạt sen, gương sen, tua sen, ngó sen [1]...Để góp phần làm rõ tác dụng và nâng cao giá trị sử dụng của cây sen, chúng tôi đã nghiên cứu các bộ phận khác nhau của cây về nhiều mặt. Trong bài này, chúng tôi thông báo một số kết quả về thành phần hoá học của tâm sen và gương sen.

II. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

- Tâm sen và gương sen được thu hái vào tháng 9/1996 tại Bắc Giang.
- Phổ UV đo trên máy Carry tại phòng thí nghiệm trung tâm trường Đại học Dược.
- Phổ IR đo dưới dạng viên nén KBr trên máy FT-IR-Spectrophotometer 1650 Perkin Elmer (USA) tại phòng thí nghiệm trung tâm trường Đại học Dược.

- Phổ khối đo trên máy MS - Engiene 5989B HP của Mỹ tại phòng thí nghiệm phổ khối lượng - Viện hoá học - Trung tâm khoa học tự nhiên và công nghệ Quốc gia Việt Nam.

III. Thực nghiệm và kết quả

1. Định tính các hợp chất trong tâm sen và gương sen

Tiến hành định tính các nhóm chất có trong tâm sen, gương sen bằng các phản ứng hoá học. Kết quả được ghi ở bảng 1.

Nhận xét:

- Trong lá sen, có alcaloid, flavonoid, tanin, saponin, đường khử, acid hữu cơ, caroten, sterol, chất béo. Trong đó, alcaloid và flavonoid là hai thành phần chính.
- Cả 2 bộ phận đều không có coumarin và antraglycosid.

Bảng 1: Kết quả định tính các nhóm chất bằng phản ứng hoá học

TT	Tên nhóm chất	Phản ứng	Kết quả		Kết luận
			Tâm	Guơng	
1	Alcaloid	Tạo tủa với thuốc thử: -Mayer -Dragendorff -Bouchardat -Acid picric 1%	++++ ++++ ++++ ++++	+++ +++ +++ +++	Có alcaloid
2	Flavonoid	-Phản ứng với cyanidin -Phản ứng với kiềm -Phản ứng với FeCl ₃ 5%	++ ++ ++	+++ +++ +++	Có flavonoid

3	Coumarin	-Phản ứng mở vòng lacton -Phản ứng diazo hoá -Vi thăng hoa	- - -	- - -	Không có
4	Tanin	-Phản ứng với FeCl_3 5% -Phản ứng với gelatin 1% -Phản ứng Stiasny	++ ++ ++	++ + ++	Có tanin pyrocatechic
5	Acid hữu cơ	-Phản ứng với Na_2CO_3 khan	+	+	Có acid hữu cơ
6	Antraglycosid	-Phản ứng Borntrager	-	-	Không có
7	Saponin	-Quan sát hiện tượng tạo bọt. -Phản ứng Sankopski	++ ++	+++ +++	Có saponin
8	Đường khử tự do	-Phản ứng với Fehling -Phản ứng Selivanop	+++ +	++ +	Có đường khử
9	Chất béo	-Để lại vết trên giấy lọc	+	+	Có chất béo
10	Caroten	-Phản ứng với H_2SO_4 đậm đặc	++	+	Có caroten
11	Sterol	-Phản ứng Lieberman-Bouchardat	+	+	Có sterol

Ghi chú: (+) Phản ứng dương tính; (-) phản ứng âm tính

2. Định tính alkaloid trong tâm sen và gương sen bằng sắc ký lớp mỏng

Chuẩn bị bản mỏng: Cân 3g bột silica gel G (Merck) cho vào cối nghiền mịn, thêm 15ml nước cất, trộn đều rồi tráng lên tấm kính 10x20 cm đã được rửa sạch và sấy khô. Để khô ở nhiệt độ phòng, sau đó hoạt hoá ở 100-105°C trong 1h. Bản mỏng sau khi sấy đem dùng ngay hoặc bảo quản trong bình hút ẩm.

Chuẩn bị dịch chấm sắc ký: Cân 5 g bột tâm sen (30 g bột gương sen), làm ẩm bằng NH_4OH 10% để 1h. Cho vào bình dung tích 200-250ml, cho 50ml CHCl_3 vào và ngâm qua đêm. Lọc và thu hồi dung môi. Hoà tan cặn thu được bằng dung dịch NH_4OH 10% (đến pH=11), rồi lắc với CHCl_3 . Dung dịch CHCl_3 có chứa alkaloid dùng để chấm sắc ký.

Tiến hành: Dùng dịch chiết alkaloid base trong cloroform chấm lên bản mỏng silica gel G (Merck) đã tráng sẵn. Sau đó khai triển trên bốn hệ dung môi khác nhau:

Hệ 1: cloroform - methanol [9:1].

Hệ 2: cloroform - methanol [95:5].

Hệ 3: cloroform - methanol - amoniac [50:9: 1]

Hệ 4: toluen - acetone - cồn tuyệt đối - amoniac [45: 45: 7: 3].

Sau khi bay hết hơi dung môi, hiện màu bằng thuốc thử Dragendorff. Kết quả cho thấy hệ dung môi 3 cho kết quả tốt vì số lượng các vết xuất hiện nhiều nhất và khoảng cách các vết xa nhau hơn.

Kết quả sắc ký khai triển với hệ dung môi 3 sau khi hiện màu bằng thuốc thử Dragendorff được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2: Kết quả định tính bằng sắc ký lớp mỏng của tâm sen và gương sen.

Bộ phận	Vết	R_f	Độ đậm	Màu sau khi phun thuốc thử
Tâm sen	V_1	0,05	+	Vàng cam
	V_2	0,08	±	Vàng
	V_3	0,10	±	Vàng
	V_4	0,15	++	Vàng cam
	V_5	0,19	±	Vàng
	V_6	0,23	±	Vàng
	V_7	0,30	±	Vàng
	V_8	0,34	±	Vàng cam
	V_9	0,43	+	Vàng
	V_{10}	0,48	±	Vàng
	V_{11}	0,55	+	Vàng cam
	V_{12}	0,62	++	Vàng cam
	V_{13}	0,70	++	Vàng cam đậm
	V_{14}	0,76	++++	Vàng cam đậm
	V_{15}	0,81	++++	Vàng cam đậm

Gương sen	V ₁	0,14	+	Vàng
	V ₂	0,17	±	Vàng
	V ₃	0,66	++	Vàng cam
	V ₄	0,76	+++	Vàng cam
	V ₅	0,81	+++	Vàng cam

Nhận xét:

- Kết quả sắc ký lớp mỏng cho thấy có 15 vết ở tâm sen, 5 vết ở gương sen hiện màu với thuốc thử Dragendorff. Trong đó, tâm sen có V₁₃, V₁₄, V₁₅ và gương sen có V₅ to và đậm nhất.

- Các vết có R_f trùng nhau giữa tâm sen và gương sen là V₁₄ và V₄; V₁₅ và V₅.

3. Định lượng alkaloid toàn phần của tâm sen và gương sen

Alcaloid toàn phần trong tâm sen và gương sen được định lượng bằng phương pháp acid-base [5]. Kết quả cho thấy hàm lượng alkaloid toàn phần của tâm sen là 1,23%, gương sen là 0,24%.

4. Chiết xuất và phân lập alkaloid V₁₅ của tâm sen và V₅ của gương sen.

Sau khi chiết xuất alkaloid toàn phần [6], bằng phương pháp sắc ký cột, chúng tôi đã tách được chất V₁₅ từ tâm sen và V₅ từ gương sen.

5. Nhận dạng alkaloid V₁₅ và V₅

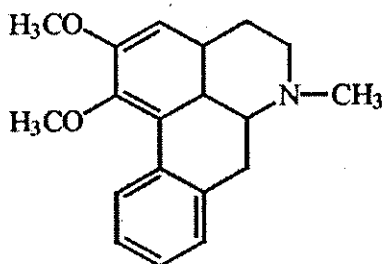
Để nhận dạng alkaloid V₅ và V₅, chúng tôi đối chiếu, so sánh với nuciferin [3,4] được phân lập từ lá sen về thể chất, độ tan, nhiệt độ nóng chảy, R_f trên sắc ký lớp mỏng ở 3 hệ dung môi khác nhau, phổ UV, IR, MS. Kết quả được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3: Đối chiếu các thông số và các phổ của V₁₅, V₅ với nuciferin của lá sen.

Tinh thể	V ₁₅	V ₅	Nuciferin
Thể chất	Tinh thể hình khối, màu vàng nhạt, không mùi, không vị.	Tinh thể hình khối, màu vàng nhạt, không mùi, không vị.	Tinh thể hình khối, màu vàng nhạt, không mùi, không vị.
Độ tan	Tan tốt trong cloroform, methanol, ethanol nóng, hầu như không tan trong nước.	Tan tốt trong cloroform, methanol, ethanol nóng, hầu như không tan trong nước.	Tan tốt trong cloroform, methanol, ethanol nóng, hầu như không tan trong nước.
Độ chảy	163-164°C	164-165°C	164-165°C
Sắc ký lớp mỏng	R _f trùng nhau ở cả 3 hệ dung môi: Hệ 1: ether ethylic-methanol-amoniac (50:9:1), R _f = 0,75 Hệ 2: cloroform-methanol (90:1), R _f = 0,96 Hệ 3: toluen-aceton-cồn ethylic-amoniac (45:45:7:3), R _f = 0,77		
Phổ UV	λ _{max} : 208,9nm 226,7nm 271,1nm	λ _{max} : 208,9nm 227,8nm 270,0nm	λ _{max} : 210,0nm 228,0nm 270,0nm
Phổ IR	Cho các đỉnh hấp thụ mạnh ở: 1571,5; 1495,9 1420,6; 1369,6 1319,2; 1242,1 1191,2; 1108,7 1103,7; 1001,4 cm ⁻¹	Cho các đỉnh hấp thụ mạnh ở: 1571,6; 1450,1 1420,8; 1369,6 1319,2; 1246,4 1139,2; 1108,9 1032,7; 980,2 cm ⁻¹	Cho các đỉnh hấp thụ mạnh ở: 1572,2; 1496,9 1421,7; 1371,6 1321,4; 1265,5 1191,2; 1140,1 1095,7; 1003,1 cm ⁻¹
Phổ khối	Phổ khối của KN ₁ có pic phân tử M ⁺ = 295 m.u tương ứng với công thức phân tử C ₁₉ H ₂₁ O ₂ N và phân tử dễ dàng mất đi 1 proton để tạo nên cấu trúc bền là: [M-H] ⁺ = 294 m.u và có các pic phân mảnh [294-CH ₂] = 280 m.u [280-O] = 264 m.u [253-CH ₃] = 237 m.u [237-O] = 221 m.u..	Phổ khối của KN ₁ có pic phân tử M ⁺ = 295 m.u tương ứng với công thức phân tử C ₁₉ H ₂₁ O ₂ N và phân tử dễ dàng mất đi 1 proton để tạo nên cấu trúc bền là: [M-H] ⁺ = 294 m.u và có các pic phân mảnh [294-CH ₂] = 280 m.u [280-O] = 264 m.u [253-CH ₃] = 237 m.u [237-O] = 221 m.u..	Phổ khối của KN ₁ có pic phân tử M ⁺ = 295 m.u tương ứng với công thức phân tử C ₁₉ H ₂₁ O ₂ N và phân tử dễ dàng mất đi 1 proton để tạo nên cấu trúc bền là: [M-H] ⁺ = 294 m.u và có các pic phân mảnh [294-CH ₂] = 280 m.u [280-O] = 264 m.u [253-CH ₃] = 237 m.u [237-O] = 221 m.u..

Nhận xét:

Căn cứ vào độ tan, nhiệt độ nóng chảy, R_f trên máy sắc ký lớp mỏng và các số liệu phổ UV, IR, MS của V_{15} và V_5 với nuciferin, thấy chúng hoàn toàn phù hợp. Do đó chúng tôi nhận dạng V_{15} phân lập từ tâm sen và V_5 phân lập từ gương sen là nuciferin.



Hình 1: Cấu trúc hoá học của nuciferin

IV. Kết luận

- Bằng những phản ứng định tính đã sơ bộ xác định trong tâm sen, gương sen có alkaloid, flavonoid, tanin, acid hữu cơ, saponin, đường tự do, caroten, sterol và chất béo. Trong đó alkaloid và flavonoid là hai thành phần chính có hàm lượng cao.

- Bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng với chất hấp phụ là silica gel G (Merck), khai triển bằng hệ dung môi III đã phát hiện có 15 vết của tâm sen và 5 vết của gương sen, hiện màu với thuốc thử Dragendorff. Trong đó, vết V_{13} , V_{14} , V_{15} của tâm sen và V_5 của gương sen có độ lớn cũng như màu đậm hơn cả.

- Hàm lượng alkaloid toàn phần trong tâm sen là 1,23%, gương sen là 0,24%.

- Đã phân lập được alkaloid V_{15} tinh khiết từ tâm sen và alkaloid V_5 tinh khiết từ gương sen. Căn cứ vào nhiệt độ nóng chảy, sắc ký lớp mỏng, phổ UV, IR, MS đối chiếu với nuciferin đã nhận dạng V_{15} của tâm sen và V_5 của gương sen là nuciferin.

Tài liệu tham khảo

1). Đỗ Tất Lợi, Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam. NXB khoa học và kỹ thuật 1991, 864; 2). W. Döpke. Ergebnisse der Alkaloid-Chemie, Akademik-Verlag, Berlin, 1976,395; 3). Nguyễn Thị Nhung, Phạm Thanh Kỳ, Chu Đình Kính. *Tạp chí Dược liệu*, số 2/1997, 19-21; 4). Nguyễn Thị Nhung, Phạm Thanh Kỳ, Chu Đình Kính. *Tạp chí Dược học*, số 12/1997, 5-8; 5). Nguyễn Thị Nhung, Phạm Thanh Kỳ. *Thông báo Kiểm nghiệm*, số 2/1998, 21-23; 6). Nguyễn Thị Nhung, Phạm Thanh Kỳ. *Tạp chí Dược học*, số 6/1998, 13-18.

Tạp chí Dược liệu, tập 6, số 2+3/2001 (trang 58-62)

NGHIÊN CỨU THUỐC PANACRIN ỨC CHẾ U DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

PHẦN 1. TÁC DỤNG CỦA PANACRIN VÀ MỘT SỐ CHẾ PHẨM TỪ DƯỢC LIỆU LÊN THỜI GIAN SỐNG THÊM CỦA CHUỘT MANG U BẢNG TG. 180

Phạm Kim Mãn, Nguyễn Minh Khai, Nguyễn Bích Thu, Vũ Kim Thu - Viện Dược liệu
Trần Văn Yên, Nguyễn Thị Quỳ, Nguyễn Hiền Anh - Đại học Quốc gia Hà Nội
(Nhận bài ngày 19 tháng 1 năm 2001)

Summary

Preparation of Anti-tumour Panacrin for Cancer Treatment

Study No. 1. Effect of Panacrin and Some Products from Medicinal Plants

Extracts from *Carica papaya* L. (A), *Crinum latifolium* L. (B), *Panax pseudoginseng* (Burk) F.H. Chen (C), *Scutellaria rivularis* and *Hedyotis diffusa* Willd (D) and Panacrin, a preparation made from *Carica papaya*, *Crinum latifolium* and *Panax pseudoginseng*, were tested for anti-tumour effect on the tumour model induced by Sarcoma TG.180 cells.

The results showed that the extracts A,B,C and D inhibited the growth of the tumour cells at level (+) whereas Panacrin did it at level (++) using growth ratio method of I. Itokawa and doubled the life span of ascites mice.

Key words: *Carica papaya L., Crinum latifolium L., Panax pseudoginseng (Burk) F.H. Chen, Scutellaria rivularis and Hedyotis diffusa Willd, Panacrin, Anti-tumour Effect.*

1. Đặt vấn đề

Dựa trên cơ sở kinh nghiệm dân gian và những thành tựu nghiên cứu của thế giới về tác dụng điều trị ung thư của một số cây thuốc trong nước, với mục đích tạo ra một sản phẩm có tác dụng ức chế sự phát triển của khối u, hạn chế sự di căn của tế bào ung thư, kéo dài thời gian sống của người bệnh, nhóm tác giả đã nghiên cứu một loại chế phẩm đặt tên là Panacrin nhằm ứng dụng trong điều trị bệnh nhân ung thư.

Phân một được thực thực hiện tại Viện Dược liệu và Đại học quốc gia Hà Nội với mục đích đánh giá tác dụng của một số chế phẩm (chiết từ lá đu đủ, bột tam thất, lá trinh nữ hoàng cung, một bài thuốc Trung Quốc dùng để chữa ung thư và thuốc Panacrin) về tác dụng ức chế u và kéo dài thời gian sống trên mô hình gây ung thư thực nghiệm.

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

- Các chế phẩm: A: dịch chiết từ lá đu đủ, B: Dịch chiết từ lá trinh nữ hoàng cung, C: Dịch chiết từ

Lô	Số chuột thí nghiệm	Số tế bào ung thư cấy truyền cho 1 con	Chế phẩm cho uống (trước và sau cấy u) và liều lượng hàng ngày/1 chuột	Tổng liều lượng /1 chuột		Ngày mổ chuột sau cấy truyền u	Các chỉ tiêu cần khảo sát
				Trước cấy u	Sau cấy u		
I ₁	10	10 ⁶	Đối chứng	0	0	13	Thể tích u báng
I ₂ (A)	10	10 ⁶	A (0,15 ml)	13 ngày	13 ngày	13	Mật độ tế bào ung thư
I ₃ (B)	10	10 ⁶	B (0,15 ml)	13 ngày	13 ngày	13	Sinh khối u
I ₄ (C)	10	10 ⁶	C (0,15 ml)	13 ngày	13 ngày	13	Tỷ số phát triển u
I ₅ (D)	10	10 ⁶	D (0,15 ml)	13 ngày	13 ngày	13	Khả năng phân bào ung thư
I ₆ (P)	10	10 ⁶	P (0,45 ml) (A+B+C)	13 ngày	13 ngày	13	Mật độ hồng cầu
							Mật độ bạch cầu
							Công thức bạch cầu

bột tam thất, D: Dịch chiết của một bài thuốc có 2 nữ hoàng cung.

vị là bạch hoa xà thiệt thảo (*Hedyotis diffusa*-Rubiaceae) và hoàng cầm râu (bán chi liên: *Scutellaria rivularis*-Lamiaceae), P: Sản phẩm Panacrin được bào chế từ tam thất, đu đủ và trinh

-Bố trí thí nghiệm

a) Thăm dò tác dụng ức chế u của A, B, C, D, P (xem trang 55)

b) Ảnh hưởng của Panacrin lên thời gian sống thêm của chuột u báng.

Mục đích thí nghiệm	Lô	Số tế bào ung thư cấy truyền/1con	Uống hoặc tiêm chế phẩm	Liều lượng	Chỉ tiêu cần khảo sát
Không phẫu thuật bỏ u	(Đối chứng 1) 10 chuột	10 ⁶	0	0	*Thời gian sống trung bình của chuột bị ung thư
	10 chuột	10 ⁶	Uống Panacrin liên tục hàng ngày	0,45 ml/con	*Thời gian sống thêm k không phẫu thuật, có điều t
Có phẫu thuật bỏ u ở ngày thứ 10 sau cấy u	(Đối chứng 2) 10 chuột	10 ⁶	0	0	*Thời gian sống trung bình của chuột bị ung thư có ph thuật, không điều trị
	10 chuột	10 ⁶	Uống Panacrin hàng ngày sau cấy u	0,45 ml/con	*Thời gian sống thêm khi phẫu thuật, có điều trị

Phương pháp xác định thời gian sống thêm của chuột sau điều trị ung thư

Ngày thứ 10 sau cấy truyền, hút hết dịch báng trong xoang bụng chuột bị ung thư (còn ở lô không phẫu thuật thì không hút bỏ u). Tiếp tục nuôi, chăm sóc chuột chu đáo, quan sát kỹ, ghi ngày chuột chết để tính thời gian sống trung bình của chuột ở các lô điều trị và đối chứng.

Xác định % thời gian sống kéo dài thêm theo phương pháp của N. Nagamoto và cộng sự, 1987:

$$ILS(\%) = \left(\frac{T_s}{C_s} - 1\right) \times 100$$

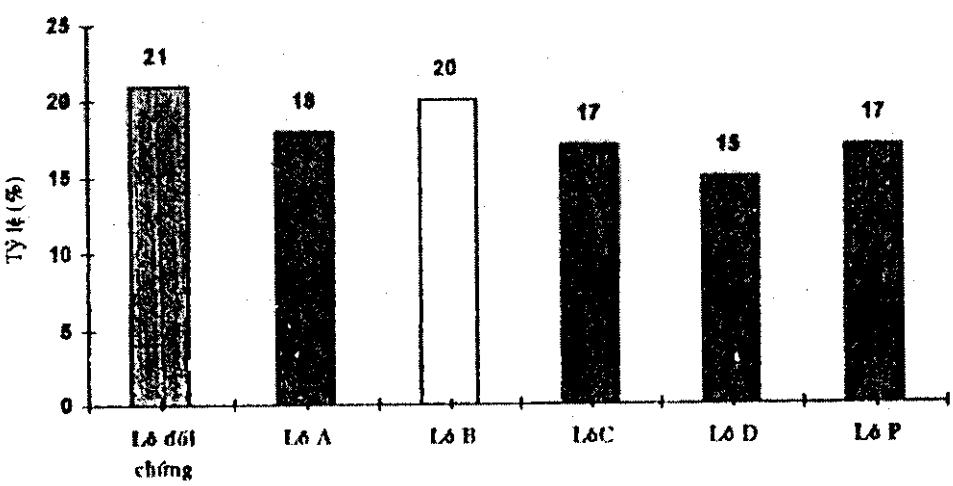
Ts: Thời gian sống trung bình của chuột có điều trị

Cs: Thời gian sống trung bình của chuột đối chứng

3. Kết quả thí nghiệm

- a). Kết quả thăm dò ảnh hưởng của các chế phẩm A, B, C, D, P lên sự phát triển u báng và máu ngoại vi của chuột nhắt trắng Swiss (xem bảng ở trang 61)
- b). Tác dụng của Panacrin lên thời gian sống thêm của chuột mang u báng TG.180.

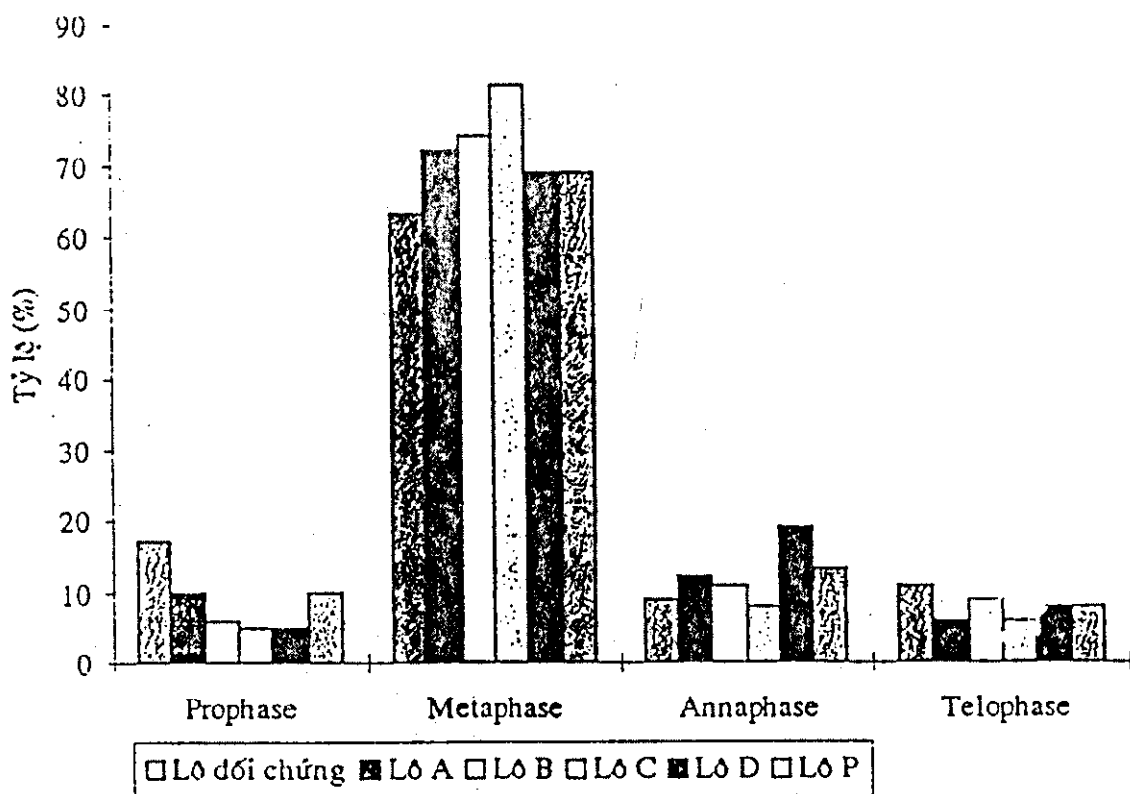
Mục đích thí nghiệm	Lô thí nghiệm	Số chuột	Liều uống Panacrin	Thời gian sống trung bình (ngày)	Thời gian sống thêm (%)
I. Điều trị không phẫu thuật	I ₁ Đối chứng không uống Panacrin	10	0	14 (13-18) ngày	0
	I ₂ Có uống Panacrin	10	0,45 ml/con/ngày	16 (13-18) ngày	14,3%
II. Điều trị có phẫu thuật	II ₁ Không uống Panacrin	10	0	22 (15-30) ngày	57%
	II ₂ Có uống Panacrin	10	0,45 ml/con/ngày	27 (17-37) ngày	92,9%



Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của các chế phẩm A,B,C,D tới chỉ số gián phân của tế bào ung thư Sarcoma TG.180.

Bảng 1: Kết quả thăm dò ảnh hưởng của các chế phẩm A, B, C, D, P lên sự phát triển u báng và máu ngoại vi của chuột nhắt trắng Swiss

Stt	Các chỉ tiêu	Lô	Đối chứng	A (0,15 ml/con)	B (0,15 ml/con)	C (0,15 ml/con)	D (0,15 ml/con)	P (0,45 ml/con)
1	Số lượng chuột		10	10	10	10	10	10
2	Trọng lượng trung bình (g/con)		18	18	18	18	18	18
3	Tỷ lệ phát sinh ung thư (%)		100	100	100	100	100	100
4	Số ngày điều trị		0	26	26	26	26	26
5	Tổng liều điều trị/ con		0	3,9 ml	3,9 ml	3,9 ml	3,9 ml	11,7 ml
6	Ngày mổ xét nghiệm		26	26	26	26	26	28
7	Thể tích tế bào dịch báng (ml/con)		10,6 ± 1	6,3 ± 1,5	6,9 ± 2,4	6,9 ± 3,8	10 ± 2,1	7,8 ± 1,6
8	Mật độ tế bào ung thư (x 10 ⁶ /ml)		146,4 ± 27,4	121,4 ± 25,6	153,5 ± 50,9	113,2 ± 43,5	92,7 ± 59,59	80,2 ± 31,7
9	Sinh khối u (x10 ⁶)		1551,8 ± 403,8	764,8 ± 116,7	1059,2 ± 284,7	781,1 ± 812,8	927 ± 308,7	625,6 ± 227
10	Chỉ số phát triển u (GR%)		100	49,3	68,3	50,3	59,7	40,3
11	Chỉ số phân bào ung thư (%)		21	18	20	17	15	17
12	Tỷ lệ các pha phân bào							
	Prophase (%)		17	10	6	5	5	10
	Metaphase (%)		63	72	74	81	69	69
	Anaphase (%)		9	12	11	8	19	13
	Telophase (%)		11	6	9	6	8	8
13	Số lượng hồng cầu/mm ³ (x10 ⁶)		8,5 ± 1,2	7,94 ± 0,9	11,7 ± 1,2	10,2 ± 1,3	10,2 ± 1,1	10,15 ± 1,7
14	Số lượng bạch cầu/mm ³ (x10 ⁶)		35,2 ± 50	20,3 ± 24,2	35,4 ± 51,8	35,5 ± 62,6	36 ± 26,4	37 ± 71,3
15	Công thức bạch cầu							
	Neutrophiles (%)		96	89	86	90	94	92
	Lymphocytes (%)		0	0	0	0	0	0
	Monocytes (%)		0	0	0	0	0	0
	Eosinophiles (%)		3	7	8	8	5	7
	Basophiles (%)		1	4	6	2	1	1



Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của các chế phẩm A,B,C,D lên các pha phân bào của tế bào ung thư Sarcoma TG.180.

4. Kết luận

a) Sinh khối u hay tổng số tế bào ung thư trên chuột thí nghiệm ở các lô được uống thuốc đã giảm nhiều so với lô đối chứng, đặc biệt ở lô được uống P giảm 40,3% với độ tin cậy 95% và đạt hiệu lực chống u ++ theo thang đánh giá của Itokawa (1989).

b) Chỉ số gián phân (MI) của tế bào Sarcoma TG.180 ở ngày thứ 13 sau cấy truyền, ở các lô chuột được uống thuốc đều giảm so với lô đối

chứng. Dưới tác dụng của A, chỉ số MI giảm 0,3%, của B giảm 0,1%, của C giảm 0,4%, của D giảm 0,6%, của P giảm 0,4% so với đối chứng. Sự giảm chỉ số gián phân này là một trong những nguyên nhân làm giảm sinh khối u, do đó làm giảm tốc độ phát triển u.

c) Panacrin có tác dụng kéo dài thời gian sống của chuột mang ung thư với thời gian sống thêm 92,9%, gấp đôi thời gian sống của chuột mang u đối chứng theo công thức tính của N. Nagamoto.

Tài liệu tham khảo

- 1). Chang Minyi. Anticancer Herbs. Hunan Science and Technology Publishing House, 3 Exhibition Road, Hunan Changsha 41005, China, 1992; 2). Lê Thế Trung, Trần Văn Hạnh. Nghiên cứu một số vị thuốc cổ truyền có tác dụng hỗ trợ điều trị ung thư trong thực nghiệm và lâm sàng. Kỷ yếu công trình khoa học ngành y tế, 1991-1995, tr. 174; 3). Phan Thị Phi Phi. Phát hiện, đánh giá các chất chống ung thư. Trung tâm nghiên cứu chất lượng đào tạo, Bộ Y tế, 1990; 4). Nguyễn Thị Quý. Gây mô hình u bàng thực nghiệm và thử tác dụng phòng chống ung thư của một số chế phẩm tự nhiên và tổng hợp. Luận án tiến sĩ khoa học Sinh học, 1993; 5). Trần Công Yên. *Tạp chí Di truyền học và ứng dụng*, số 1-1992; 6). Cohen Leonard A. Diet and Cancer. Scientific American 11-1987, vol.257, N5, pp 42-48; 7). Lá đu đủ chữa ung thư. Gold Coast Bulletin, 1992; 8). S. Goshal, K.S. Sami and S. Razdan. *Phytochemistry*, 20(10), 2141-2156, 1985; 9). Goshal, K.S. Sami and V.K. Arora. *J. Chem. Res. (S)*, 7, 232-233, 1984; 10). Goshal, K.S. Sami and V.K. Arora. *J. Chem. Res. (S)*, 9, 328-329, 1983; 11). K. Nowak, M.F. Peckham and G.G. Steel. *Brit. J. Cancer*, 37, 576-580, 1978.

VIÊN PANACRIN ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ GAN, UNG THƯ DẠ DÀY VÀ U LIM PHÔ ÁC TÍNH TẠI BỆNH VIỆN K

*Nguyễn Bá Đức, Đoàn Hữu Nghị, Nguyễn Tuyết Mai,
Phạm Quốc Đạt, Lê Thanh Đức, Ngô Bá Hưng - Bệnh viện K TW
Phạm Kim Mãn, Lê Thu Thủy - Viện Dược liệu
(Nhận bài ngày 22 tháng 7 năm 2000)*

Summary

Effect of Panacrin in Clinical Treatment of Hepatic, Gastric and Malignant Lympho Cancer Patients

Panacrin has performed a positive effect on hepatic, gastric and malignant lympho cancer patients as assessed by clinical criteria. The medicine was readily accepted by the patients and had little side effect. Observations made 3 months after treatment showed better response of the treated patients in comparison with the control but the difference was not significant due to small sample.

Key words: Panacrin, Clinical Treatment, Hepatic, Gastric and Malignant Lympho Cancer Patients

I. Đặt vấn đề

Ung thư là một trong những căn bệnh hiểm nghèo mà y học tuy có nhiều tiến bộ nhưng chưa giải quyết được. Ở Việt Nam, có khoảng 100.000 ca ung thư hàng năm. Ung thư dạ dày gặp nhiều ở cả hai giới, đứng vị trí thứ hai sau ung thư phế quản ở nam giới và vị trí thứ hai sau ung thư vú ở nữ giới. Ung thư gan đứng hàng thứ ba ở nam và thứ tư ở nữ. U lim phô ác tính đứng hàng thứ năm ở cả hai giới [1]. Hiện nay, các phương tiện chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư còn thiếu, nhất là ở y tế tuyến huyện và tuyến cơ sở; do đó tỉ lệ bệnh nhân ung thư ở giai đoạn muộn còn rất cao. Các phương pháp điều trị ung thư kinh điển chưa được áp dụng rộng khắp và thời gian sống sau điều trị ngắn [3].

Bên cạnh đó, việc chi phí điều trị còn cao và các định kiến trong dân gian đã làm cho bệnh nhân tìm đến các thầy lang với cách điều trị không dựa trên cơ sở khoa học. Nhu cầu về một loại thuốc điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư ngày càng cấp bách [4]. Để áp dụng một số thành tựu khoa học của y học hiện đại, kết hợp với những kinh nghiệm cổ truyền của y học phương đông, Viện Dược liệu đã chế tạo viên Panacrin từ nguồn dược liệu trong nước là lá đu đủ, trinh nữ hoàng cung và tam thất.

Công trình được tiến hành nghiên cứu với mục đích:

1- Tìm hiểu việc sử dụng hỗ trợ thuốc Panacrin trên bệnh nhân ung thư gan nguyên phát, bệnh nhân ung thư dạ dày đã được phẫu thuật cắt đoạn dạ dày và u lim phô ác không phải Hodgkin.

2- Qua đó nhận xét tác dụng của thuốc trên bệnh nhân của 3 nhóm ung thư. Việc quan sát được tiến hành trong lúc dùng thuốc và thời gian sau 3-6 tháng.

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

1. Đối tượng nghiên cứu

+ Nhóm đối chứng: Những bệnh nhân ung thư gan nguyên phát không còn khả năng phẫu thuật cắt gan, những bệnh nhân ung thư dạ dày đã được mổ cắt đoạn dạ dày và những bệnh nhân u lim phô ác tính đang điều trị tại bệnh viện K không dùng kèm theo viên Panacrin.

+ Nhóm bệnh: Những bệnh nhân như ở nhóm đối chứng có dùng kèm theo Panacrin uống hàng ngày.

+ Tiêu chuẩn:

- Tình nguyện tham gia nghiên cứu, theo đủ thời gian.
- Có chẩn đoán xác định tế bào học hoặc giải phẫu bệnh lý.
- Bệnh ở giai đoạn 2 và 3: thể trạng chung của bệnh nhân còn tốt.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Chọn ngẫu nhiên 60 bệnh nhân đủ các tiêu chuẩn trên, trong đó, nhóm ung thư gan 20 bệnh nhân, nhóm ung thư dạ dày 20 bệnh nhân và nhóm u lim phô ác tính 20 bệnh nhân (10 bệnh nhân ở nhóm bệnh, 10 bệnh nhân ở nhóm đối chứng của mỗi loại ung thư).

2.2. Nhóm bệnh dùng thuốc Panacrin theo cách thức:

20 viên x 150 mg/ngày chia 2 lần sau bữa ăn.
Thời gian liên tục trong 120 ngày đối với ung thư gan, u lim phô và 150 ngày đối với ung thư dạ dày.

2.3. Theo dõi bệnh nhân trong quá trình điều trị:

- Triệu chứng cơ năng, thực thể khi dùng thuốc.

- Ở nhóm u lim phô ác tính, định lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố.

- Ở nhóm ung thư gan, siêu âm gan định kỳ 1 tháng/lần.

- Ở nhóm ung thư dạ dày, khám bụng, khám hệ thống hạch ngoại biên, siêu âm ổ bụng định kỳ 1,5 tháng/lần.

III. Kết quả nghiên cứu

1. Kết quả nghiên cứu ung thư dạ dày (bảng 1,2,3,4)

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân ung thư dạ dày

	Nhóm đối chứng		Nhóm điều trị	
	n	%	n	%
Giới:				
Nam	4	40	3	27
Nữ	6	60	8	73
Tuổi:				
10-19				
20-29				
30-39	1	10	2	18
40-49	4	40	5	46
50-59	5	50	3	27
60-69			1	9
70-79				
Nghề nghiệp:				
Nhân dân	4	40	3	27
Công nhân	2	20	3	27
Cán bộ công nhân viên	2	20	4	37
Bộ đội	2	20	1	9
Học sinh				

Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng và điều trị kinh điển ung thư dạ dày

Đặc điểm lâm sàng	n	%
Vị trí u:		
Hang vị dạ dày	1	9
Bờ cong nhỏ	10	91
Giải phẫu bệnh:		
UTBM tuyến chưa di căn hạch	9	82
UTBM tuyến đã di căn hạch cạnh dạ dày	2	18
Tổn thương phẫu thuật:		
Xâm lấn ra thanh mạc và xâm lấn vào các tạng khác	3	27
Chưa xâm lấn ra thanh mạc	8	73
Bệnh nhân tự điều trị:		
Bằng thuốc nam	4	36,5
Bằng thuốc y học hiện đại	5	45,5
Không điều trị gì	2	18
Cách thức phẫu thuật:		
Cắt 4/5 dạ dày vét hạch	8	80,0
Cắt toàn bộ dạ dày	2	20,0

Bảng 3: Kết quả điều trị hỗ trợ ung thư dạ dày bằng Panacrin

Số tháng uống thuốc	n	%
8 tháng	1	9
6 tháng	3	27,5
4 tháng	3	27,5
2 tháng	4	36
<i>Tác dụng phụ:</i>		
Ợ mùi khó chịu	5	46
Rụng tóc	2	18
Mất ngủ	2	18
Đầy bụng	2	18

Bảng 4. Theo dõi xa sau 3 tháng ung thư dạ dày

	Nhóm đối chứng		Nhóm điều trị	
	n	%	n	%
Còn sống ổn định	7	70	10	91
Tái phát di căn		30	1	9
Chết	3			

2. Kết quả nghiên cứu ung thư gan (bảng 5,6,7,8).

Bảng 5. Đặc điểm bệnh nhân ung thư gan

		Nhóm đối chứng		Nhóm điều trị	
		n	%	n	%
Giới	Nam	7	70	7	70
	Nữ	3	30	3	30
Tuổi	10-19			1	10
	20-29				
	30-39				
	40-49	3	30	2	20
	50-59	5	50	2	20
	60-69	2	20	4	40
	70-79			1	10
Nghề nghiệp	Nhân dân	5	50	4	40
	Công nhân	2	20	3	30
	Cán bộ, CNV	1	10	2	20
	Bộ đội				
	Học sinh			1	10
	Cộng	10		10	

Bảng 6. Đặc điểm lâm sàng và điều trị kinh điển ung thư gan

Đặc điểm lâm sàng	n	%
Vị trí u (trên siêu âm gan):		
Gan phải	5	50
Gan trái	2	20
Cả gan phải và gan trái	3	30
Tế bào học:		
Dương tính (UTBM tế bào gan)	1	10
Âm tính	1	10
Không làm	8	80
AFP:		
200 < AFP < 2700	3	30
AFP > 2700	6	60
APP < 200	1	10
Bệnh nhân tự điều trị:		
Thuốc nam	6	60
Thuốc y học hiện đại	3	30
Không điều trị gì	1	10

Bảng 7. Kết quả điều trị hỗ trợ ung thư gan bằng Panacrin

Điều trị bằng Panacrin	n	%
Số tháng uống thuốc:		
6 tháng	1	10
4 tháng	6	60
2 tháng	3	30
Tác dụng phụ:		
Ợ mùi khó chịu	5	50

3. Kết quả nghiên cứu u lim phô ác (bảng 9, 10).

Bảng 8. Theo dõi 2 nhóm bệnh nhân ung thư gan

	Nhóm đối chứng ĐT nội		Nhóm P+ĐT nội	
	n	%	n	%
+Ngắn hạn:				
Đáp ứng hoàn toàn	0		0	
Đáp ứng một phần	5	50	6	60
Không đáp ứng	5	50	4	40
p > 0,05				
+Dài hạn, sau 3 tháng				
Còn sống ổn định	2	20	7	70
U to lên	2	20	2	20
Chết	6	60	1	10
p > 0,05				

Bảng 9. Đặc điểm bệnh nhân u lim phô

	Nhóm đối chứng ĐT nội		Nhóm ĐT P+ĐT nội	
	n	%	n	%
Giới:				
Nam	8	88,9	8	88,9
Nữ	1	11,1	1	11,1
Lứa tuổi:				
≤ 50	3	33,3	3	33,3
50-59	2	22,2	2	22,2
> 60	4	44,5	4	44,5
Giai đoạn bệnh				
I	1	11,1	1	11,1
II	6	66,7	5	55,6
III	2	22,2	3	33,3
Số hạch:				
≤ 3	7	77,8	7	77,8
> 3	2	22,2	2	22,2
Triệu chứng B:				
Có	2	22,2	1	11,1
Không	7	77,8	8	88,9
Giải phẫu bệnh:				
ác tính thấp	1	11,1	1	11,1
ác tính trung bình	8	88,9	8	88,9
ác tính cao	0		0	

Bảng 10. Phương pháp điều trị u lim phô và kết quả

	Nhóm đối chứng		Nhóm điều trị P	
	n	%	n	%
Phác đồ hoá chất:				
CHOP	7	77,8	7	77,8
Không có doxorubicin	2	22,2	2	22,2
Theo dõi sau 3 đợt điều trị				
Đáp ứng hoàn toàn	6	66,7	2	22,2
Đáp ứng một phần	3	33,3	7	77,8
Không đáp ứng	0	0	0	0

$p = 0,15$				
Theo dõi sau 6 đợt điều trị:	5		7	
Đáp ứng hoàn toàn	1	20	5	71,4
Đáp ứng một phần	3	60	2	28,6
Không đáp ứng	1	20	0	0
$p = 0,16$				

IV. Bàn luận

1. Độ dung nạp của thuốc hỗ trợ Panacrin

Panacrin được chế tạo ở dạng viên nén, chỉ định uống 20 viên/ngày. Trong nhóm ung thư dạ dày và ung thư gan (thuộc nhóm ung thư tiêu hoá), bệnh nhân uống vào có cảm giác no và ợ mùi khó chịu. Nhất là bệnh nhân ung thư dạ dày, sau khi bị cắt gần hết hoặc toàn bộ dạ dày, quá trình vận động của đường tiêu hoá thay đổi nên hay phân nản ợ có mùi du đủ. Mặc dù, khi dùng thuốc, các bác sỹ không cho bệnh nhân biết các hoạt chất cụ thể có trong thuốc.

Nhóm bệnh nhân u lim pho ác không Hodgkin không thấy có phản nản trên. Có thể đường tiêu hoá của nhóm bệnh nhân này tương đối ít bị ảnh hưởng hơn.

Các tác dụng phụ khác như rụng tóc, mất ngủ, đầy bụng không nhiều và cũng quan sát thấy ở nhóm đối chứng không dùng Panacrin.

Tuy phản nản phải uống nhiều thuốc (20 viên) có mùi ợ khó chịu, nhưng không có bệnh nhân nào bỏ cuộc. Điều này cho thấy thuốc được dung nạp tốt, các tác dụng phụ không đáng quan tâm. Bệnh nhân ở nhóm đối chứng không được dùng thuốc có tìm hiểu và thắc mắc về sự phân biệt đối xử. Bản thân các bệnh nhân ở nhóm đối chứng ngoài điều trị kinh điển hầu hết tự mình đi tìm các điều trị thay thế [5]. So sánh với các bệnh nhân ở nước ngoài, hiện tượng đi tìm các thuốc thay thế cũng dễ gặp [4,5].

2. Kết quả theo dõi đáp ứng điều trị

Ở nhóm bệnh nhân ung thư dạ dày, do đã được

cắt đoạn dạ dày, nên mức độ đáp ứng của u khó quan sát. Ở nhóm bệnh nhân ung thư gan và u lim pho ác theo dõi thấy mức độ đáp ứng ngay trong khi điều trị không rõ rệt (ở ung thư gan) hoặc thậm chí kém hơn nhóm đối chứng trong u lim pho ác (bảng 8 và 10).

Tuy nhiên, sau 3 tháng dùng thuốc, tình hình lại đảo ngược, tất cả các bệnh nhân dùng Panacrin ở cả 3 nhóm có đáp ứng dương tính như mong muốn. Bệnh nhân ung thư dạ dày, ung thư gan được uống Panacrin có tỷ lệ sống sót cao hơn nhóm không dùng thuốc. Bệnh nhân u lim pho ác dùng Panacrin cho tỷ lệ đáp ứng tốt hơn nhóm không dùng thuốc. Mặc dù số liệu ít, cỡ mẫu nhỏ, đưa vào tính toán thống kê chưa chính xác, nhưng kết quả bước đầu như vậy là đáng khích lệ.

3. *Mức độ tin cậy qua xử lý thống kê.* Các kết quả trình bày ở trên là bước đầu và có tính chất định hướng cho các nghiên cứu tiếp theo. Do cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ nên khi thử test χ^2 hiệu chỉnh Yates-giá trị P đều $> 0,05$. Như vậy, muốn đạt được mức độ tin cậy về mặt thống kê, phải tính toán lại để tìm ra cỡ mẫu cho thích hợp.

Kết luận

Thuốc Panacrin được dùng cho 3 nhóm bệnh nhân ung thư dạ dày, ung thư gan và u lim pho ác tính và được kiểm chứng cho thấy thuốc được dung nạp tốt, ít tác dụng phụ. Theo dõi kết quả sau 3 tháng dùng thuốc thấy mức độ đáp ứng của bệnh nhân dùng thuốc có thuận lợi hơn so với nhóm đối chứng, nhưng chưa tạo ra được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ. Cần nghiên cứu tiếp tục với cỡ mẫu thích hợp và theo dõi 3 - 5 năm để có kết quả khách quan hơn.

Tài liệu tham khảo

- 1). Đoàn Hữu Nghị. Ung thư dạ dày, sách hướng dẫn thực hành chẩn đoán, điều trị ung thư. NXB Y học, Hà Nội, 1999, 193-203; 2). Đoàn Hữu Nghị. Ung thư nguyên phát, sách hướng dẫn thực hành chẩn đoán, điều trị ung thư. NXB Y học, Hà Nội, 1999, 216-221; 3). Nguyễn Bá Đức. U limpho ác tính không phải Hodgkin, sách hướng dẫn thực hành chẩn đoán, điều trị ung thư. NXB Y học, Hà Nội, 1999, 373-389; 4). Joseph J. Jacobs. Unproven Alternative Methods of Cancer Treatment, Textbook: Cancer Principles and Practice. Lippincott-Raven, 1997, 2993-2999; 5). Carolyn Clifford and Gloria Stables. Dietary Guideline, Textbook: Cancer Prevention and Control. National Cancer Institute, Marcel Dekker, USA, 1995, 749-765.

NGHIÊN CỨU ĐIỀU CHẾ THUỐC HAINA
 ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B MẠN HOẠT ĐỘNG TỪ CÀ GAI LEO

Nguyễn Minh Khai, Phạm Kim Mãn, Nguyễn Bích Thu, Vũ Kim Thu,
 Phạm Thanh Trúc, Lã Kim Oanh - Viện Dược liệu
 Nguyễn Văn Mùi, Trịnh Thị Xuân Hoà, Nguyễn Anh Tuấn,
 Nguyễn Đình Mão - Học viện Quân y 103
 (Nhận bài ngày 9 tháng 3 năm 2001)

Summary

Studies on Preparation of Haina from *Solanun hainanense* for Treatment of Active Hepatitis

Haina, a film tablet has been formulated from total extract of *Solanun hainanense* Hance. The medicine was tested on 60 patients suffered from chronic active hepatitis type B (CAH) aged 20-50. The results showed good improvement of clinical, biochemical and histological features ($P<0,01$). 23,3% of the patients lost HBsAg and 44% developed anti-HBe ($P<0,05$).

No side effects were observed.

Key words : *Solanun hainanense* Hance, *Haina*, Chronic Active Hepatitis type B

1. Đặt vấn đề

Cà gai leo (*Solanum hainanense* Hance-Solanaceae) là cây thuốc được sử dụng chữa bệnh phong thấp, đau nhức răng, dị ứng, rắn cắn... Chúng tôi đã nghiên cứu, chứng minh cà gai leo có tác dụng chống viêm, ngăn chặn tiến triển xơ gan. Chúng tôi cũng nghiên cứu chiết tách dạng cao toàn phần và bộ phận hoạt chất chính glycoalcaloid của cà gai leo và chứng minh cả hai đều có tác dụng chống viêm, ức chế xơ gan và tác dụng chống oxi hoá (1, 2, 3).

Để tạo một sản phẩm Haina đạt tiêu chuẩn và ổn định, chúng tôi đã nghiên cứu qui trình chiết xuất bán thành phẩm và qui trình bào chế Haina. Các sản phẩm này đã được xây dựng tiêu chuẩn cơ sở.

Thuốc Haina đã được nghiên cứu trên bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động.

2. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

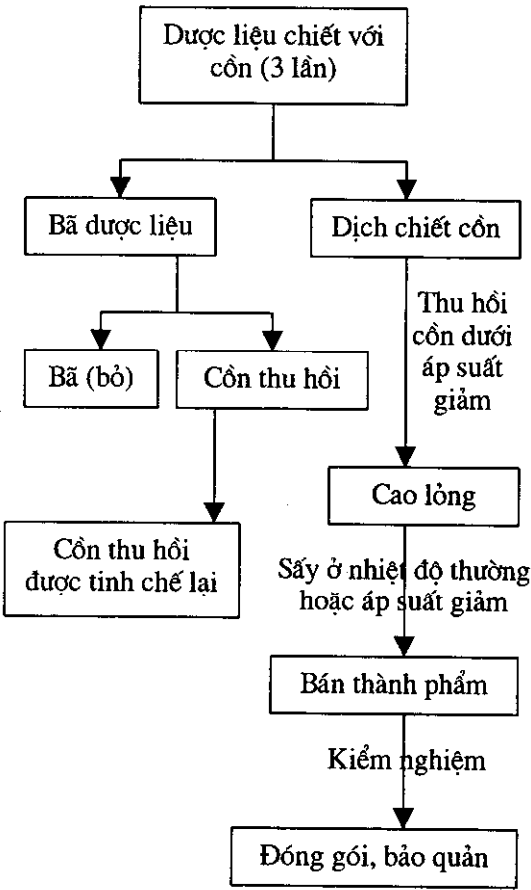
2.1. Vật liệu nghiên cứu:

Dược liệu cà gai leo và viên bao Haina mỗi viên chứa 0,25 g cao khô cà gai leo được bào chế tại Viện Dược liệu đạt tiêu chuẩn cơ sở của Viện.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Qui trình sản xuất bán thành phẩm Haina: Thực hiện bằng máy chiết đa năng và qui trình sản xuất theo sơ đồ hình 1.

2.2.2. Qui trình bào chế thuốc Haina : Trải qua



Hình 1: Sơ đồ sản xuất bán thành phẩm Haina I

nhiều công đoạn (chuẩn bị, pha chế, dập viên, bao viên, kiểm nghiệm, đóng gói).

Thuốc Haina được sản xuất theo quy trình ở sơ đồ hình 2.

2.2.3. Nghiên cứu lâm sàng: 60 bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động được chẩn đoán dựa theo tiêu chuẩn của De Groote (1968) [4] và Dien Stag và cộng sự (1994) [5] được chia thành hai nhóm ngẫu nhiên:

-Nhóm 1: 30 bệnh nhân điều trị thuốc Haina (0,25g/viên) với liều uống 6 viên/ngày, trong 2 tháng.

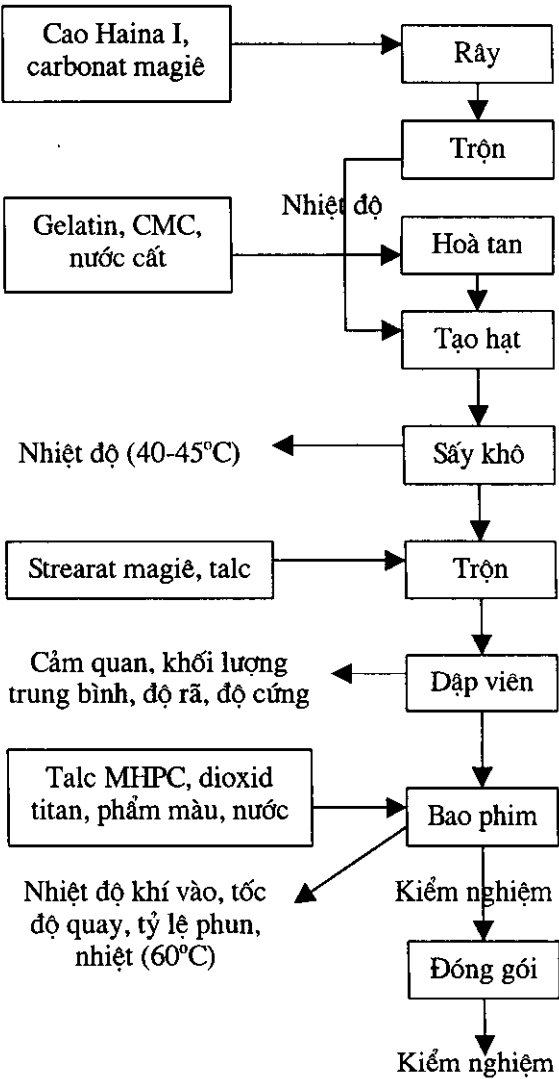
-Nhóm 2: 30 bệnh nhân uống placebo tương tự.

3. Kết quả

3.1. Qui trình chiết xuất Haina: đã tạo được sản phẩm cao khô đạt tiêu chuẩn cơ sở có hàm lượng glycoalcaloid toàn phần trong chế phẩm khan tính theo solasodin không được thấp hơn 1%.

3.2. Qui trình bào chế Haina: chế tạo được sản phẩm Haina dạng bao phim đạt tiêu chuẩn cơ sở có hàm lượng glycoalcaloid toàn phần trong mỗi viên từ 2,125 mg đến 2,875 mg glycoalcaloid tính theo solasodin và khối lượng trung bình của viên.

3.3. Kết quả nghiên cứu thử tác dụng lâm sàng của viên Haina trên bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động:



Hình 2. Sơ đồ các giai đoạn sản xuất Haina I

Bảng 1: So sánh biến đổi lâm sàng của 2 nhóm sau điều trị

Triệu chứng lâm sàng	Sau 1 tháng			Sau 2 tháng		
	Nhóm 1 n = 30	Nhóm 2 n = 30	P	Nhóm 1 n = 30	Nhóm 2 n = 30	P
Mệt mỏi	5	19	< 0,01	2	10	< 0,01
Mất ngủ	4	12	< 0,05	2	6	> 0,05
Chán ăn, sợ mỡ	2	5	> 0,05	0	2	> 0,05
Đau hạ sườn F	3	12	< 0,05	1	5	> 0,05
Tăng cân	9	7	> 0,05	19	11	< ,005
Nước tiểu vàng	8	15	< 0,05	6	5	> 0,05
Da niêm mạc vàng	3	10	< 0,05	2	5	> 0,05
Gan to	25	28	> 0,05	18	25	< 0,05
Lách to	3	4	> 0,05	2	4	> 0,05
Sao mạch	6	4	> 0,05	5	4	> 0,05

Nhóm điều trị Haina có tốc độ giảm các triệu chứng lâm sàng nhanh và rõ hơn.

Bảng 2 : So sánh thay đổi xét nghiệm sinh hoá giữa hai nhóm sau điều trị

Xét nghiệm	Sau 1 tháng			Sau 2 tháng		
	Nhóm 1 n = 30	Nhóm 2 n = 30	P	Nhóm 1 n = 30	Nhóm 2 n = 30	P
SGOT > 82 U/l	4	14	< 0,01	2	8	< 0,05
Tăng nhẹ	3	11	< 0,05	2	8	< 0,05
Tăng vừa	1	3	> 0,05	0	0	
SGPT > 74 U/l	4	18	< 0,01	2	12	< 0,01
Tăng nhẹ	2	11	< 0,01	2	8	< 0,05
Tăng vừa	2	6	> 0,05	0	4	> 0,05
Tăng cao	0	1		0	0	
Bilirubin TP tăng	3	10	< 0,05	2	5	> 0,05
Tăng nhẹ	3	8	> 0,05	2	5	> 0,05
Tăng vừa	0	2	> 0,05	0	0	
Prothrombin < 80%	0	1	> 0,05	0	0	
Protid TP giảm	10/25	11/25	> 0,05	7/25	8/25	> 0,05
Cholesterol TP giảm	7/22	7/18	> 0,05	4/22	5/18	> 0,05

Nhóm điều trị Haina, xét nghiệm men gan về bình thường nhiều hơn rõ rệt so với nhóm đối chứng ở cả thời điểm sau 1 tháng và 2 tháng

Bảng 3 : Các marker HBV trước và sau điều trị 2 tháng

Marker HBV	Nhóm 1			Nhóm 2			P1-2
	Trước	Sau	P	Trước	Sau	P	
HBsAg (+)	30/30	23/30	< 0,05	30/30	30/30	> 0,05	< 0,05
(%)	(100)	(76,7)		(100)	(100)		
HBeAg (+)	9/25	3/25	< 0,05	8/20	7/20	> 0,05	> 0,05
(%)	(36)	(12)		(40)	(35)		
Anti-HBe (+)	7/25	18/25	< 0,01	5/20	8/20	> 0,05	< 0,05
(%)	(28)	(72)		(25)	(40)		
Anti-HBs (+)	0/25	0		0/20	0/20		
(%)	(0)	(0)		(0)	(0)		
Chuyển đảo HT	0	6	< 0,05	0	1	> 0,05	> 0,05
(%)	(0)	(24)		(0)	(5)		

Sau điều trị Haina, có 6 bệnh nhân (24%) hết HBsAg và cả 6 đều có chuyển đảo huyết thanh biểu hiện bằng sự xuất hiện của anti-HBe. Trong khi ở nhóm đối chứng, chỉ có 1 bệnh nhân (5%) có chuyển đảo huyết thanh. Tuy vậy, do số lượng còn ít nên chưa đủ ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$). Nhưng nếu tính số bệnh nhân xuất hiện anti-HBe, thì ở nhóm điều trị Haina là 11 bệnh nhân (44%), còn ở nhóm chứng chỉ có 3 bệnh nhân (15%) với $P < 0,05$.

Bảng 4 : Tổn thương GPBL gan theo phương pháp cho điểm

Tổn thương GPBL	Nhóm 1 (n = 30)		Nhóm 2 (n = 30)		P ₍₁₋₂₎
	Trước	Sau	Trước	Sau	
Khoảng cửa	3,0 ± 0	2,53 ± 0,85	3,0 ± 0	3,0 ± 0	< 0,01
		(P < 0,01)		(P > 0,05)	
Tiểu thùy	2,18 ± 0,97	1,41 ± 0,83	1,99 ± 0,84	1,73 ± 0,92	> 0,05
		(P < 0,01)		(P > 0,05)	
Xơ	1,66 ± 0,71	1,43 ± 0,54	1,68 ± 0,82	1,62 ± 0,71	> 0,05
		(P > 0,05)		(P > 0,05)	

Đánh giá tổn thương GPBL bằng phương pháp cho điểm cho thấy ở nhóm 1, sau điều trị, tổn thương ở cả khoảng cửa và tiểu thùy giảm rõ rệt ($P < 0,01$). Mức độ xơ cũng giảm, nhưng chưa đủ ý nghĩa thống kê. Trong khi đó, ở nhóm 2, sự thay đổi này ít và chưa có ý nghĩa ($P > 0,05$).

So sánh sự hồi phục tổn thương mô gan giữa 2 nhóm thấy tổn thương khoảng cửa ở nhóm 1 giảm hơn nhóm 2 rõ rệt ($P < 0,01$). Sự khác nhau về mức độ giảm của tổn thương tiểu thùy và xơ giữa 2 nhóm chưa có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$).

Bảng 5 : Tổn thương siêu cấu trúc mô gan sau điều trị

Hình ảnh tổn thương	Nhóm 1 n = 22	Nhóm 2 n = 18	P
Tế bào gan :			
Nhân bình thường	15	4	$< 0,01$
Tế bào gan 2 nhân	13	5	$< 0,05$
Bào tương :			
Ty thể, lưới nội bào, hạt	16	3	$< 0,001$
Glycogen bình thường			
Giọt mỡ	12	15	$> 0,05$
Mô liên kết :			
Tb Kupffer tăng, thực bào	8	10	$> 0,05$
Thâm nhiễm Tb viêm	5	12	$< 0,01$
Mô xơ :			
Không phát triển	15	9	$> 0,05$
Tăng hơn trước	2	6	$> 0,05$

Hình ảnh siêu cấu trúc gan đã chứng minh rõ thêm sự hồi phục của tế bào gan ở nhóm điều trị Haina.

Thuốc không có tác dụng ngoài ý muốn trên lâm sàng cũng như qua xét nghiệm.

4. Thảo luận và kết luận

1. Đã nghiên cứu điều chế bán thành phẩm Haina từ cây cà gai leo, từ đó tạo được viên nén bao phim Haina đạt tiêu chuẩn cơ sở của Viện Dược liệu để điều trị bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động.
2. Thuốc Haina (0,25g/viên) với liều uống 6 viên/ngày trong 2 tháng, giảm nhanh các triệu chứng lâm sàng, đưa transaminase và bilirubin về bình thường, giảm tổn thương GPBL ở khoảng cửa, hồi phục rõ rệt các bào quan, nhân và màng tế bào gan của bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động và làm biến đổi các Marker của virus viêm gan B.

Với liều dùng interferon được khuyến cáo hiện nay là 5 MU hàng ngày hoặc 10 MU cách ngày, thời gian điều trị từ 4 đến 6 tháng, Hoofnagle [6]

cũng chỉ thấy có 25 - 35% bệnh nhân hết HBeAg. Để đánh giá hiệu quả điều trị của một thuốc đối với bệnh viêm gan B mạn hoạt động thì, việc xét nghiệm các Marker HBV có ý nghĩa rất quan trọng

Nghiên cứu của chúng tôi có 7/30 bệnh nhân (23,3%) HBsAg về (-) sau 2 tháng điều trị bằng Haina. Vậy thuốc Haina có tác dụng kháng virus hay điều hoà miễn dịch? Đây là vấn đề cần được tiếp tục nghiên cứu vì thời gian theo dõi kết quả điều trị bằng Haina của chúng tôi còn ngắn và những kết quả biến đổi các Marker HBV mới chỉ là bước đầu.

3. Theo dõi tác dụng phụ của thuốc không thấy có tác dụng ngoài ý muốn trên lâm sàng cũng như qua xét nghiệm.

Kết quả nghiên cứu được lý thực nghiệm phù hợp với kết quả điều trị lâm sàng ở bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động. Thuốc có tác dụng bảo vệ gan, chống viêm, ức chế sự phát triển xơ gan, đồng thời còn có tác dụng tốt trên các Marker virus viêm gan B.

Tài liệu tham khảo

1). Nguyễn Minh Khai, Nguyễn Bích Thu, Phạm Kim Mãn, Nguyễn Phúc Cường. *Revue pharmaceutique* Numéro 1-1996; 2). Âu Văn Yên, Nguyễn Thị Dung, Đoàn Thị Nhu, Phạm Kim Mãn. *Tạp chí Dược liệu*, tập 3, số 2/1998; 3). Nguyễn Bích Thu, Nguyễn Minh Khai, Phạm Kim Mãn, Đoàn Thị Nhu. *Tạp chí Dược liệu*, tập 5, số 5/2000; 4). De Groote J., et al, Prodeddings of the third meeting of European association for study of the liver. Modena Italy and lancet, 2,1968, 626; 5). Dienstag J.L., Iselbacher K. Chronic Hepatitis, Harrisons, vol 2, 13th edition, 1994; 6). Hoofnagle J. H., DiBisceglie A.M., The treatment of chronic hepatitis B, Hepatitis World, June, 2-1997, 2.

NGHIÊN CỨU SƠ BỘ THÀNH PHẦN HÓA HỌC CỦA HAI LOÀI *PHYLLANTHUS*

Nguyễn Thuợng Dong (1), Phạm Thanh Kỳ (2), Phạm Văn Thanh (1),
Lã Kim Oanh(1), Lê Việt Dũng (1), Trương Vĩnh Phúc (1), Trình Thị Điệp (1)

(1) Viện Dược liệu; (2) Đại học Dược Hà nội

(Nhận bài ngày 10 tháng 2 năm 2001)

Summary

Preliminary Studies on Chemical Composition of Two *Phyllanthus* Species

Chemical studies have shown that both Phyllanthus amarus Schum and P. urinaria L contain tannin, flavonoids, free sugars, organic acids and carotenoids, of which the tannin content was relatively high (9,11% in P. urinaria and 7,78% in P. amarus). The difference between the two species is that P. amarus also contains alkaloids.

Key-words : *Phyllanthus amarus Schum., Phyllanthus urinaria L., Chemical Composition, Tannin, Flavonoids, Free Sugars, Organic Acids, Carotenoids, Alkaloids.*

Đặt vấn đề

Việc tìm kiếm thuốc điều trị bệnh viêm gan đã được ngành y tế nước ta và thế giới luôn quan tâm. Một số cây trong chi *Phyllanthus* đã từng được sử dụng trong y học cổ truyền của các dân tộc để chữa bệnh vàng da cũng trở thành đối tượng nghiên cứu của nhiều nhà khoa học.

Từ những năm 80, nhiều tác giả đã công bố những công trình nghiên cứu về tác dụng của các loài *Phyllanthus niruri* L., *P. amarus* Schum. trên người bệnh mang virus viêm gan B mạn tính [4,5]. Một số tài liệu cho biết các nhóm hợp chất chính

có trong chi *Phyllanthus* gồm triterpenoid, flavonoid, tanin, alcaloid và acid phenolic [6].

Ở Việt Nam, chi *Phyllanthus* có 44 loài [7], trong đó, 2 loài đáng chú ý là *Phyllanthus urinaria* L. (chó đẻ răng cưa) và *Phyllanthus amarus* Schum. (diệp hạ châu đắng). Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu sơ bộ về hóa học của hai loài này.

Kết quả thực nghiệm

1. Định tính các nhóm chất chính trong dược liệu

Nhóm chất	Phản ứng định tính	Chó đẻ răng cưa	Diệp hạ châu đắng
Flavonoid	- Phản ứng với cyanidin - Phản ứng với dd FeCl ₃ 5% - Phản ứng với kiềm - Sắc ký lớp mỏng	++ +++ ++ +++	+ +++ ++
Alcaloid	- Phản ứng với thuốc thử Mayer - Phản ứng với thuốc thử Dragendorff - Phản ứng với thuốc thử Bouchardat	- - +++	+ ++ ++
Coumarin	- Phản ứng mở vòng lacton - Phản ứng diazo	- -	- -
Anthra-glycosid	- Phản ứng Bortrager - Phản ứng vi thăng hoa	- -	- -
Tanin	- Phản ứng với dd gelatin 1 % - Phản ứng với dd phèn sắt amoni - Phản ứng Styasny : Loại tanin pyrogalic Loại tanin catechic	+++ +++ +++ +++ +++	+++ +++ +++ +++ +++

Glycosid tim	- Phản ứng legal - Phản ứng Baljet -Phản ứng Xanthydrol	- - -	- - -
Steroid	- Phản ứng Salkowski - Phản ứng Leberman	- -	- -
Đường khử	Phản ứng với thuốc thử Fehling	++	++
Acid hữu cơ	Phản ứng với dd Na_2CO_3	+	+
Chất béo	Phản ứng hơ trên giấy lọc	-	-
Caroten	Phản ứng theo tài liệu [8]	-	-

Ghi chú: (-) không có, (+) có ít, (++) có vừa, (+++) có nhiều.

2. Định lượng các thành phần chính trong dược liệu

2.1. Định lượng flavonoid toàn phần

Kết quả định lượng flavonoid toàn phần của *P. urinaria* L. và *P. amarus* Schum

Lần	Khối lượng dược liệu (g)	Độ ẩm (%)	Khối lượng flavonoid (g)	Hàm lượng Flavonoid (%)
1	12,2616	13,82	0,1732	1,16
2	18,7549	13,82	0,1764	1,09
3	17,6526	13,82	0,1853	1,21
4	18,2534	13,82	0,1821	1,15
5	19,7860	13,82	0,1934	1,13
Trung bình <i>P. urinaria</i> L.				$1,15 \pm 0,06$
1	34,8702	9,82	0,3036	0,96
2	37,5069	9,82	0,3321	0,98
3	32,0690	9,82	0,3045	1,05
Trung bình <i>P. amarus</i> Schum				$1,00 \pm 0,12$

2.2. Định lượng tanin

Kết quả định lượng tanin của *P. urinaria* L. và *Phyllanthus amarus* Schum

Mẫu	Số	Khối lượng	Độ ẩm	Số ml	Hàm lượng	Trung bình
<i>Phyllanthus urinaria</i> L.	1	2,0773	11%	5,6	9,12%	9,11%
	2	2,0273	11%	5,6	9,33%	
	3	2,1022	11%	5,55	8,89%	
<i>P. amarus</i> Schum	1	2,0992	9%	5,1	7,73%	7,78%
	2	2,2235	9%	5,15	7,78%	
	3	2,0708	9%	5,1	7,83%	

3. Chiết xuất flavonoid toàn phần :

Việc chiết xuất được tiến hành theo quy trình ở trang 74.

4. Phân lập chất :

Aceton (15 : 5 : 2) có $R_f = 0,6$

Tách các chất bằng SK cột đối với flavonoid toàn phần của cây *Phyllanthus urinaria* L. thu được 3 chất : HQ (bột), DUNG1 (bột), DUNG4 (kết tinh)

Chất HQ: ở dạng bột không màu

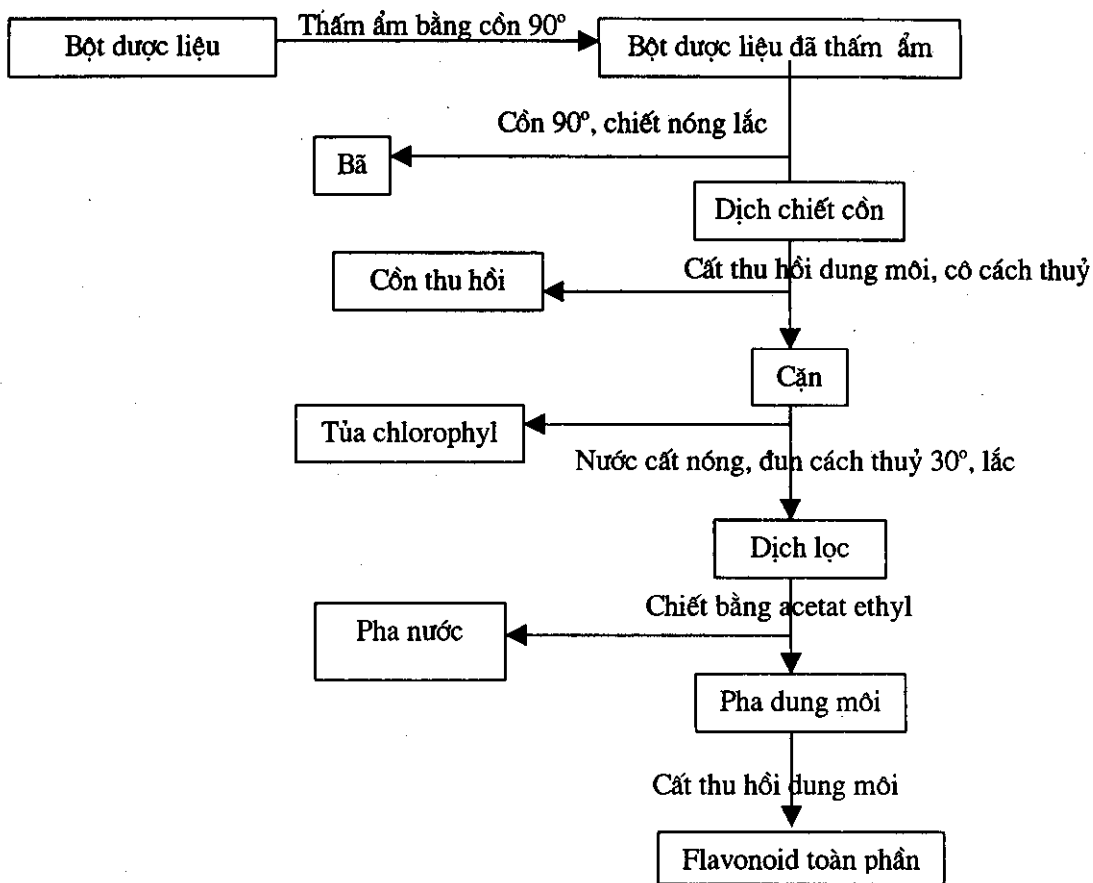
- SKLM với chất hấp phụ là silica gel G (Merck) khai triển trong hệ dung môi CHCl_3 : AcOH :

- Phổ UV đo trong MeOH cho λ_{max} : 203nm

- Phổ IR đo dưới dạng viên nén KBr cho các đỉnh hấp thụ mạnh ở 3500, 2925, 2851, 1736, 1635, 1470, 1390, 1098 ... cm^{-1}

Chất DUNG 1: ở dạng bột màu nâu sẫm

- SKLM với chất hấp phụ là silica gel G (Merck)



khai triển trong hệ dung môi $\text{CHCl}_3 : \text{AcOH} : \text{Aceton} [15 : 5 : 2]$ có $R_f = 0,36$.

- Phổ UV đo trong MeOH cho $\lambda_{\max} : 221, 304\text{nm}$
- Phổ IR đo dưới dạng viên nén KBr cho các đỉnh hấp thụ mạnh ở 3422, 2925, 1729, 1622, 1387, 1125 ... cm^{-1}

Chất DUNG 4: ở dạng tinh thể hình kim, có màu vàng nhạt, có điểm chảy $F = 205-207^\circ\text{C}$.

- SKLM với chất hấp phụ là silica gel G (Merck) khai triển trong hệ dung môi $\text{CHCl}_3 : \text{AcOH} : \text{Aceton} [15 : 5 : 2]$ có $R_f = 0,31$

- Phổ UV đo trong MeOH cho $\lambda_{\max} : 214, 263\text{nm}$
- Phổ IR đo dưới dạng viên nén KBr cho các đỉnh hấp thụ mạnh ở 3800, 2925, 2851, 1736, 1629, 1541, 1226 ... cm^{-1}
- Phổ khối lượng (MS) cho các pic phân mảnh 71, 83, 113 141, 187 210, 259, 279... m/z . Pic $[M]^+ : 279m/z$

Kết luận :

- Kết quả định tính các nhóm chất trong 2 loài *Phyllanthus* cho thấy chúng đều có tanin, flavonoid, đường khử, acid hữu cơ, caroten, trong đó tanin và flavonoid là thành phần chính, nhưng ở loài *P. amarus* còn có alkaloid. Sự khác biệt này có thể giúp cho việc phân biệt 2 loài qua phản ứng định tính.

- Hàm lượng tanin khá cao (*P. urinaria* : 9,11%, *P. amarus* : 7,78) đã phần nào lý giải tính sát khuẩn, giải độc và chống viêm. Điều này có liên quan đến tác dụng chữa viêm gan do tác dụng ức chế enzym polimerase DNA nội sinh của virus viêm gan B [6].

- Từ loài *P. urinaria* L., chúng tôi đã phân lập được 3 chất: HQ, DUNG1, DUNG4. Căn cứ vào các phổ thu được dự kiến chúng có thể là những polyphenol, trong đó DUNG4 có cấu trúc flavonon. Để xác định được cấu trúc hóa học, các chất này cần được tiếp tục nghiên cứu.

Tài liệu tham khảo

- 1). Dược điển Việt nam, in lần thứ nhất, tập II (Thuốc dân tộc), NXB Y học, 1983; 2). Viện Dược Liệu. Cây thuốc Việt nam, NXB Y học 1993; 3). Nguyễn Phương Dung và cộng sự. *Tạp chí Y học thực hành*, số 6, 1996, trang 4-8; 4). S.P.Thyagarajan,...., B.S.Blumberg. *The Lancet*, October 1, 1988; 764-766; 5). B.S. Blumber, I.Millman, P.S.Venkateswaran, S.P.Thyagarajan. Hepatitis B virus and primary hepatocellular carcinoma,

Treatment of HBV carries with *Phyllanthus amarus*, Vaccine vol 8 supplement, 1990, 586-588; 6). F.L. Van Holthoon. Medicinal and Poisonous Plants 1. Plant Resources of South - East Asia, No12 (1), 1999, 381-392; 7). Trần Công Khánh. *Tạp chí Dược liệu*, tập 4, số 4, 1999, tr.106-108; 8). Đại học Dược Hà nội. *Bài giảng Dược liệu*, tập I, NXB Y học 1982.

Tạp chí Dược liệu, tập 6, số 2+3/2001 (trang 75-81)

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG DƯỢC LÝ CỦA BỘT PHYLLANTIN

Nguyễn Thuợng Dong (1) Lê Minh Phương (1)
Đỗ Trung Đàm (1) Quách Mai Loan (1)
Nguyễn Kim Phượng (1) Lê Việt Dũng (1)
Nguyễn Thị Dung (1) Phạm Văn Thanh (1)
Nguyễn Thị Minh Khai (1) Phạm Thanh Kỳ (2)
Trịnh Thị Diệp (1) Lã Kim Oanh (1)

(1) Viện Dược liệu; (2) Đại Học Dược Hà nội
(Nhận bài ngày 9 tháng 3 năm 2001)

Summary

Pharmacological Effect of Phyllantin Powder

*The extract from *Phyllanthus amarus* Schum et Thonn., Phyllantin, has been proved to possess not only diuretic but also protective activity against hepatitis, cirrhosis and free radicals. It is also very safe for use.*

*Key words : *Phyllanthus amarus* Schum et Thonn, Diuretic, Anti- cirrhosis, Anti Free Radicals.*

I. Đặt vấn đề

Cây diệp hạ châu đáng có tên khoa học là *Phyllanthus amarus* Schum et Thonn thuộc họ Thầu dầu (Euphorbiaceae), mọc hoang phổ biến ở nước ta và nhiều nước khác trên thế giới. Đã từ lâu, cây diệp hạ châu đáng được sử dụng để chữa đĩnh râu, mụn nhọt, lở loét, rắn cắn...và đặc biệt là thuốc chữa viêm gan có hiệu quả. Tác dụng này đã và đang thu hút sự quan tâm nghiên cứu của các nhà khoa học trên thế giới và trong nước. Diệp hạ châu đáng đã cho thấy tác dụng ức chế enzym DNA-polymerase của virus viêm gan B [6]. B.S. Blumerg và cộng sự (1988, 1990) thông báo rằng việc điều trị người mang virus viêm gan B mãn tính bằng viên nang chứa diệp hạ châu đáng cho kết quả sạch kháng nguyên HBsAg gần 60%. Thuốc tỏ ra không độc và không có phản ứng phụ trên động vật và người [4,5]. Nguyễn Phương Dung và cộng sự đã có công trình khảo sát tác dụng của chế phẩm Hemaparin bào chế từ cây diệp hạ châu đáng trên chuột nhắt trắng bị viêm gan thực nghiệm bởi tetrachlorua carbon và cho biết cây diệp hạ châu đáng trồng tại TP. Hồ Chí Minh có khả năng điều trị viêm gan [3]. Để nâng cao giá trị sử dụng của cây thuốc, chúng tôi xin

giới thiệu một số kết quả nghiên cứu về dược lý của loài cây này.

II. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

1. *Vật liệu* : Bột cao khô đã loại tạp chất của cây diệp hạ châu đáng được gọi là bột Phyllantin do phòng Hóa thực vật Viện Dược liệu chiết xuất, 1g cao khô tương đương với 11g dược liệu khô. Liều dùng được tính qui ra dược liệu khô.

2. Phương pháp :

a) *Tác dụng bảo vệ gan trên tổn thương gan do CCl₄ :*

Thí nghiệm được tiến hành trên thỏ. Gây tổn thương gan thỏ bằng CCl₄ liều 1ml/kg tiêm phúc mạc. Thuốc được cho uống hàng ngày với liều tính theo dược liệu khô là 7g/kg, 3 ngày trước CCl₄ và kéo dài đến ngày thứ 15 sau CCl₄. Đã theo dõi các thông số sau :

- Tác dụng trên hàm lượng bilirubin trong huyết thanh.

- Tác dụng trên transaminase GOT, GPT trong huyết thanh.

- Tác dụng trên trọng lượng thỏ.
- Tác dụng trên protein toàn phần trong huyết thanh
- Tác dụng trên tổ chức học tế bào gan

b) Tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm chân chuột cống trắng bằng carragein theo phương pháp Winter.

c) Tác dụng chống xơ gan và antioxidant ở chuột cống trắng theo phương pháp Maros. Thử 3 lô: đối chứng trắng, đối chứng gây xơ và gây xơ kết hợp với uống thuốc. Thời gian gây xơ 12 tuần. Lô thuốc dùng hàng ngày với liều tính ra được liệu khô là 10g/kg sau khi bắt đầu gây xơ được 4 tuần. Các thông số theo dõi như sau:

- Hàm lượng collagen gan là thông số đánh giá mức độ xơ
- Giải phẫu bệnh lý gan
- Hàm lượng MDA của gan là thông số chỉ mức

độ chống oxy hóa

d) Tác dụng lợi tiểu ở chuột cống trắng theo phương pháp Taylor và Topliss có so sánh với lô chuẩn dùng hydrochlorothiazid với liều 4mg/kg.

e) Tác dụng lợi mật ở chuột lang tiến hành theo phương pháp Turner, liều tính theo được liệu khô là 10g/kg. Đã đánh giá trên các thông số:

- Tác dụng trên lưu lượng mật chảy ra.
- Hàm lượng cặn khô của mật
- Hàm lượng bilirubin trong dịch mật

g) Độc tính: Đã thử:

- Độc tính cấp
- Độc tính bán trường diễn

III. Kết quả nghiên cứu

1. Tác dụng bảo vệ gan trên mô hình gây nhiễm độc bằng CCl_4

a) Tác dụng trên bilirubin (đơn vị tính $\mu\text{mol/l}$):

Lô	n	Trước khi tiêm CCl_4	3 ngày sau khi tiêm CCl_4	7 ngày sau khi tiêm CCl_4	15 ngày sau khi tiêm CCl_4
Đối chứng CCl_4	11	$2,13 \pm 0,08$ 100%	$3,78 \pm 0,34$ 177,5% $P < 0,01$	$3,06 \pm 0,27$ 143,7% $P < 0,01$	$2,35 \pm 0,26$ 118,8% $P > 0,05$
CCl_4 + thuốc * (2)	10	$2,11 \pm 0,13$ 100%	$2,50 \pm 0,13$ 118,5% $P < 0,05$	$2,25 \pm 0,12$ 106,6% $P > 0,05$	$2,16 \pm 0,09$ 102,4% $P > 0,05$
P so sánh giữa (1) và (2)		$P > 0,05$	$P < 0,01$	$P < 0,02$	$P > 0,05$

* Liều dùng tính theo được liệu khô 7g/kg/ngày

b) Tác dụng GOT (đơn vị U/l)

Lô	n	Trước khi tiêm CCl_4	3 ngày sau khi tiêm CCl_4	7 ngày sau khi tiêm CCl_4	15 ngày sau khi tiêm CCl_4
Đối chứng CCl_4 (1)	11	$50,0 \pm 4,5$ 100%	$210,6 \pm 20,7$ 421,2% $P < 0,001$	$150,6 \pm 26,5$ 301,2% $P < 0,002$	$90,2 \pm 9,0$ 84,4% $P > 0,002$
CCl_4 + thuốc * (2)	10	$52,4 \pm 3,2$ 100%	$83,7 \pm 9,9$ 159,7% $P < 0,01$	$77,8 \pm 5,3$ 148,5% $P < 0,001$	$69,8 \pm 5,5$ 133,2% $P < 0,02$
P so sánh giữa (1) và (2)		$P > 0,05$	$P < 0,01$	$P < 0,02$	$P < 0,05$

c) Tác dụng trên GPT (đơn vị U/l)

Lô	n	Trước khi tiêm CCl_4	3 ngày sau khi tiêm CCl_4	7 ngày sau khi tiêm CCl_4	15 ngày sau khi tiêm CCl_4
Đối chứng CCl_4 (1)	11	$117,7 \pm 6,3$ 100%	$582,2 \pm 69,9$ 429,9% $P < 0,001$	$454,8 \pm 39,4$ 386,4% $P < 0,001$	$535,5 \pm 34,2$ 300,3% $P < 0,001$

CCl ₄ + thuốc * (2)	10	107,4± 113, 100%	198,7± 31,1 185,0% P<0,01	198,7± 24,6 185,0% P<0,01	189,6± 19,2 176,5% P<0,002
P so sánh giữa (1) và (2)		P>0,05	P<0,001	P<0,001	P<0,001

d) Tác dụng trên trọng lượng thỏ (đơn vị kg)

Lô	n	Trước khi tiêm CCl ₄	3 ngày sau khi tiêm CCl ₄	7 ngày sau khi tiêm CCl ₄	15 ngày sau khi tiêm CCl ₄
Đối chứng CCl ₄ (1)	11	2,13 ± 0,04 100%	2,00 ± 0,05 93,9%	2,00 ± 0,05 93,9%	2,00 ± 0,05 93,9%
CCl ₄ + thuốc * (2)	10	207,4± 0,04 100%	2,05± 0,05 99,0%	2,07 ± 0,07 100%	2,07± 0,05 100%

e) Tác dụng trên protein toàn phần (đơn vị g/dl)

Lô	n	Trước khi tiêm CCl ₄	3 ngày sau khi tiêm CCl ₄	7 ngày sau khi tiêm CCl ₄	15 ngày sau khi tiêm CCl ₄
Đối chứng CCl ₄ (1)	11	7,22% ± 0,10 100%	7,03 ± 0,20 97,4% P>0,05	6,69 ± 13 92,4% P<0,05	6,97± 0,14 96,5% P>0,05
CCl ₄ + thuốc * (2)	10	6,88± 0,09 100%	6,75± 0,10 98,1% P>0,05	6,77 ± 0,05 98,4% P>0,05	7,07± 0,18 102,8% P>0,05
P so sánh giữa (1) và (2)		P>0,005	P>0,05	P>0,05	P>0,05

Tổ chức học :

	Lô đối chứng CCl ₄	Lô dùng thuốc
Đại thể	Gan mất độ cứng, chắc, màu tím đậm, mặt cắt không thuần nhất	Mật độ gan trung bình, không có xuất huyết, mặt cắt thuần nhất
Vi thể	Toàn bộ các bề gan bị phá hủy, mất ranh giới giữa các bề gan. Tế bào gan bị sưng to, nhiều chỗ tế bào gan bị mất nhân - xuất hiện nhiều huyết quản mới. Thể hiện xung huyết rõ, có những khoảng cửa bị xung huyết chứa đầy hồng cầu - chưa xơ	Cấu trúc gan bình thường - vẫn giữ nguyên cấu trúc của bề gan nguyên vẹn. Ranh giới giữa các bề gan rõ rệt, khoảng cửa rõ với hình ảnh động mạch và ống mật chủ không thấy biểu hiện xung huyết.

Như vậy, khi cho thỏ uống cao khô của cây diệp hạ châu đẳng với liều tính theo dược liệu khô 7g/kg/ngày và kéo dài trong 18 ngày, thấy có tác dụng bảo vệ gan trên thỏ đã bị gây tổn thương gan bằng CCl₄. ở lô chỉ dùng CCl₄, chức năng gan bị tổn thương nghiêm trọng biểu hiện bằng bilirubin tăng 77,5%, GOT tăng 32%, GPT tăng 392%; còn lô dùng thuốc bilirubin chỉ tăng 18%, GOT tăng

59%, GPT tăng 85%. Về tổ chức học của gan ở lô chỉ dùng CCl₄, qua xét nghiệm đại thể và vi thể, gan bị tổn thương rất trầm trọng, trong khi ở lô có dùng thuốc, tổn thương gan nhẹ hơn nhiều. Riêng các thông số về trọng lượng thỏ và protein toàn phần giữa 2 lô không có sự khác nhau có ý nghĩa.

2. Tác dụng chống viêm cấp của Phyllantin

Tác dụng chống viêm cấp khi cho chuột uống thuốc

Liều lượng (gdl khô/kg)	Tỷ lệ ức chế phù (%)	Xác suất
30	14,2	P>0,2
50	31	P<0,01

Tác dụng chống viêm cấp khi cho thuốc bằng đường tiêm dưới da

Liều lượng (gdl khô/kg)	Tỷ lệ ức chế phù (%)	Xác suất
10	35,7	P<0,05
15	50,5	P<0,01
25	58	P<0,05

Như vậy, bột Phyllantin có tác dụng chống viêm cấp tốt khi cho thuốc bằng đường tiêm và uống. Qua bảng, còn thấy nếu cho bằng đường tiêm, thuốc có tác dụng chống viêm mạnh hơn cho bằng đường uống.

3. Tác dụng chống xơ gan và antioxydant của Phyllantin

3.1 Tác dụng chống xơ gan :

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

STT	Lô bình thường n=8	Lô II (xơ đối chứng) n = 8	Lô III (xơ dùng thuốc) n =8	P
1	145,9	177,6	157,4	$P_{I\text{II}} < 0,001$ $P_{II\text{III}} < 0,05$
2	138,2	179,5	183,4	
3	135,4	247,7	169,0	
4	150,7	241,9	163,2	
5	168,9	182,4	150,7	
6	148,8	244,8	158,4	
7	149,8	202,6	175,7	
8	142,1	178,6	176,6	
$\bar{x} \pm \delta$	$147,8 \pm 3,6$	$207,4 \pm 11,5$	$167,0 \pm 4,0$	

b). Nhận định về mặt giải phẫu bệnh gan

	Lô I bình thường n = 8	Lô II (xơ đối chứng) n = 8	Lô II (xơ dùng thuốc) n = 8
Đại thể	Mặt gan nhẵn bóng, màu đỏ	Có nhiều hạt nhỏ nổi lên mặt gan , gan to xốp , màu vàng nhạt nhợt	Mặt gan rõ nhẹ , mặt gan mịn hơn lô II, gan to, màu vàng sẫm
Vi thể	Tất cả các mẫu gan đều có cấu trúc bình thường	Gan có thoái hóa mỡ rộng, tế bào gan phồng to, thoái hóa phồng, thoái hóa nước, nhân to nhỏ không đều, nhiều nhân to sáng. Thoái hóa nhiều quanh tĩnh mạch trung tâm thùy. Có xơ nhẹ (3 mẫu), xơ vừa (3 mẫu), xơ nặng (2 mẫu)	Thoái hóa như lô II, nhưng nhìn chung mức độ tổn thương nhẹ hơn, đa phần xơ nhẹ hoặc không xơ, có xơ vừa (1 mẫu), xơ nhẹ (4 mẫu), không xơ (3 mẫu)

3.2. Tác dụng chống oxy hoá

Hoạt tính chống oxy hóa của Phyllantin :

STT	E (mật độ quang) Biểu thị hàm lượng MDA			P
	Lô I (bình thường)	Lô II (xơ đối chứng) n=8	Lô II (xơ dùng thuốc) n = 8	
1	0,268	0,416	0,399	$P_{I\text{II}} < 0,001$ $P_{II\text{III}} < 0,01$
2	0,292	0,391	0,392	
3	0,227	0,391	0,311	
4	0,265	0,551	0,291	
5	0,269	0,516	0,309	
6	0,276	0,564	0,255	
7	0,279	0,552	0,460	
8	0,290	0,382	0,259	
$\bar{x} \pm \delta$	$0,271 \pm 0,007$	$0,467 \pm 0,028$	$0,328 \pm 0,002$	
			29,76	
HTCO%				

Các kết quả trên đã chứng minh Phyllantin với liều tương ứng 10g được liều /kg/ngày uống liên tục 8 tuần, có tác dụng bảo vệ gan tốt trên mô hình gây xơ gan thực nghiệm 12 tuần. Thuốc đã làm giảm hàm lượng collagen gan có ý nghĩa $P < 0,005$.

Mức độ tổn thương và xơ trên giải phẫu bệnh lý có dùng thuốc nhẹ hơn so với lô đối chứng.

Về tác dụng chống oxy hoá: Thuốc đã làm giảm peroxy hóa (MDA) có ý nghĩa $P < 0,01$ và hoạt tính

Kết quả thử độc tính bán trường diễn của cao điệp hạ châu đắng

	Lô thử đối chứng n = 6			Lô thử dùng thuốc n = 6		
	Trước khi uống	Trong khi uống	Sau khi uống	Trước khi uống	Trong khi uống	Sau khi uống
Cân nặng Đơn vị : kg	2,1 ± 0,09	2,08 ± 0,07 t = 0,08 P>0,05	2,15 ± 0,05 t = 0,50 P>0,05	2,17 ± 0,05	1,99 ± 0,08 t = 1,80 P>0,05	1,88 ± 0,09 t = 2,90 P>0,05
Bạch cầu Đv : 1000/mm ³	7,67 ± 0,38	7,96 ± 0,41 t = 0,52 P>0,05	6,86 ± 0,56 t = 1,19 P>0,05	7,32 ± 0,69	7,42 ± 0,50 t = 0,12 P>0,05	7,26 ± 0,32 t = 0,08 P>0,05
Hồng cầu Đv : triệu/mm ³	4,63 ± 0,14	4,67 ± 0,08 t = 0,09 P>0,05	4,36 ± 0,16 t = 1,23 P>0,05	4,49 ± 0,19	4,37 ± 0,13 t = 0,55 P>0,05	4,52 ± 0,14 t = 0,12 P>0,05
Hemoglobin Đv : g/l	96,45 ± 6,50	96,51 ± 3,64 t = 0,01 P>0,05	94,63 ± 2,46 t = 0,26 P>0,05	101,04 ± 4,92	100,93 ± 1,63 t = 0,02 P>0,05	95,66 ± 2,32 t = 0,99 P>0,05
Uré Đv : μmol/ml	40,22 ± 4,54	38,87 ± 2,83 t = 0,25 P>0,05	42,58 ± 2,02 t = 0,47 P>0,05	39,93 ± 2,00	40,53 ± 2,28 t = 0,02 P>0,05	42,39 ± 1,74 t = 0,93 P>0,05
Creatinin Đv : mg/dl	2,19 ± 0,06	2,09 ± 0,07 t = 1,00 P>0,05	1,99 ± 0,06 t = 2,00 P>0,05	2,1 ± 0,09	2,01 ± 0,04 t = 0,90 P>0,05	2,01 ± 0,05 t = 0,09 P>0,05
Protein tp Đv : g/dl	7,03 ± 0,28	6,99 ± 0,08 t = 0,13 P>0,05	6,98 ± 0,14 t = 0,16 P>0,05	7,02 ± 0,29	6,92 ± 0,13 t = 0,32 P>0,05	6,86 ± 0,22 t = 0,44 P>0,05
GOT Đv : UI/l	50,62 ± 6,43	50,67 ± 6,11 t = 0,01 P>0,05	46,53 ± 7,28 t = 0,42 P>0,05	43,18 ± 2,90	46,94 ± 3,21 t = 0,87 P>0,05	5,40 ± 6,69 t = 0,09 P>0,05
GPT Đv : UI/l	88,90 ± 12,25	100,47 ± 13,20 t = 0,64 P>0,05	95,13 ± 7,36 t = 0,44 P>0,05	87,48 ± 4,78	100,04 ± 5,45 t = 1,73 P>0,05	95,43 ± 5,77 t = 1,13 P>0,05

chống oxy hóa (HTCO) của thuốc là 29,76%.

4. Tác dụng lợi tiểu

	Trọng lượng (kg)	Thể tích nước tiểu trong 6 giờ/100g chuột (ml)	Số mmol Na ⁺ trong 6 giờ/100g chuột	Số mmol K ⁺ trong 6 giờ/100g chuột
Đối chứng n=10	165,0 ± 2,8	3,11 ± 0,46	0,44 ± 0,09	0,08 ± 0,01
Chuẩn n = 10	164,0 ± 3,0	7,40 ± 0,51 tăng 137,9% P<0,001	0,97 ± 0,12 tăng 120,4% P<0,01	0,13 ± 0,01 tăng 62,5% P<0,01
Thuốc liều 10g/kg n = 10	172,0 ± 3,0	4,38 ± 0,46 tăng 40,8% P>0,05	0,56 ± 0,09 tăng 27,3% P>0,005	0,15 ± 0,01 tăng 87,55% P<0,001
Thuốc liều 20g/kg n = 10	167,0 ± 2,1	5,56 ± 0,57 tăng 78,8% P<0,01	0,76 ± 0,10 tăng 72,7% P<0,05	0,17 ± 0,02 tăng 112,5% P<0,001

Như vậy, bột Phyllantin có tác dụng lợi tiểu khá rõ rệt, đặc biệt là ở liều tính theo dược liệu khô là 20g/kg chuột.

5. Tác dụng lợi mật :

Lô	Số chuột	Lưu lượng mật (ml/100g chuột)				P
		Ban đầu	0-30 phút	30-60 phút	60-90 phút	
Đối chứng % P	7	0,33±0,02 100 -	0,32±0,01 97,0 >0,05	0,28±0,02 84,8 >0,05	0,27±0,01 81,8 <0,05	0,25 ±0,02 75,7 <0,05
Thuốc 10g/kg % P	8	0,34 ± 0,03 100 -	0,52 ± 0,05 152,9 <0,01	0,41 ± 0,04 120,6 >0,05	0,37 ± 0,04 108,8 >0,05	0,33±0,03 97,0 >0,05
P giữa 2 lô		>0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05

Ở lô đối chứng, lưu lượng mật tiết ra tính cho 30 phút một giảm dần từ 100% còn 97,0% , 84,8% rồi 81,8% và 75,7%. Ở lô dùng thuốc, lưu lượng mật tăng trong 30 phút đầu là 52,9%, sau đó giảm dần, nhưng luôn luôn lớn hơn ở lô đối chứng cùng thời điểm.

Những nghiên cứu về chất lượng mật qua xác định tỷ lệ cần khô và hàm lượng bilirubin trong mật cho thấy không có sự khác nhau giữa lô đối chứng và lô dùng thuốc, chứng tỏ thuốc làm tăng lưu lượng mật nhưng vẫn giữ được chất lượng mật.

6. Độc tính

6.1. Độc tính cấp

Với liều 500g dược liệu khô cho 1kg chuột trong 1 tuần, chuột đều khỏe mạnh và không có con nào chết trong cả lô 10 con. Không tìm được LD50. Điều này cho thấy cao điệp hạ châu đắng có độ độc rất thấp; do đó, có độ an toàn cao trong

việc dùng làm thuốc điều trị cho bệnh nhân.

6.2. Độc tính bán trường diễn

Cao điệp hạ châu đắng khi cho thỏ uống với liều tính theo dược liệu khô 10g/kg/ngày trong 30 ngày liền, không biểu hiện nhiễm độc về mặt sinh hóa, huyết học và tổ chức học (xem bảng ở trang 79).

Nhiều thuốc làm tăng lưu lượng mật (số ml mật chảy ra), nhưng mật rất loãng.

IV. Kết luận

Chế phẩm cao khô do Viện Dược liệu chiết từ cây điệp hạ châu đắng không chỉ có tác dụng lợi tiểu mà còn rất tốt trong việc bảo vệ gan, chống viêm gan, xơ gan chống các gốc tự do và đặc biệt có độ an toàn rất cao khi sử dụng. Chúng tôi mong rằng chế phẩm này sẽ góp phần vào nguồn thuốc phòng và điều trị căn bệnh thế kỷ: viêm gan virus.

1). Dược điển Việt Nam, in lần thứ nhất, tập II (Thuốc dân tộc), NXB Y học, 1983; 2). Viện Dược Liệu: Cây thuốc Việt Nam, NXB Y học 1993; 3). Nguyễn Phương Dung và cộng sự. *Tạp chí Y học thực hành*, số 6, 1996, trang 4-8; 4). S.P.Thyagarajan et al. *The Lancet*, October 1, 1988; 764-766; 5). B.S. Blumber, I. Millman, P.S. Venkateswaran, S.P. Thyagarajan. Hepatitis B virus and primary hepatocellular carcinoma, Treatment of HBV carries with *Phyllanthus amarus*, Vaccine vol 8 supplement, 1990, 586-588; 6). F.L. Van Holthoon. Medicinal and Poisonous Plants 1. Plant Resources of South - East Asia, No12 (1), 1999, 381-392.

Tạp chí Dược liệu, tập 6, số 2+3/2001 (trang 81-84)

NGHIÊN CỨU HIỆN ĐẠI HOÁ DẠNG BÀO CHẾ CỦA BÀI THUỐC CỔ PHƯƠNG NGŨ LINH TÁN

Phạm Thanh Trúc, Nguyễn Thanh Bình, Trịnh Thị Diệp

Viện Dược Liệu

(Nhận bài ngày 10 tháng 2 năm 2001)

Summary

Studies on Formulation of the Ngu Linh Tan Traditional Recipe

Ngu Linh Tan is a traditional recipe for the treatment of urinary stones. This recipe has anti-inflammatory action and reduces pain. For convenience of use, the recipe has been formulated in the form of sugar-coated tablets, film-coated tablets and capsules. Chemical, pharmacological and clinical studies showed that the film-coated tablet is the best suitable for commercial purpose.

Key words : Ngu Linh Tan, Traditional Medicine, Film-coated Tablet

Đặt vấn đề:

Từ thời các vua Hùng, nhân dân ta đã biết dùng cây cỏ sẵn có để làm thuốc chữa bệnh. Qua nhiều thời kỳ tích lũy, nền y học cổ truyền đã được hình thành và phát triển, nhưng các dạng thuốc y học cổ truyền mới chỉ được bào chế dưới dạng cao đơn hoàn tán. Các dạng bào chế này chưa tiện dùng và khó bảo quản nên tính phổ cập thấp. Để y học cổ truyền mãi mãi là một di sản quý của dân tộc, tiếp tục đóng góp cho sự nghiệp chăm sóc và nâng cao sức khỏe nhân dân, việc hiện đại hoá dạng bào chế là một trong những mắt xích quan trọng của nó. Trong khuôn khổ của đề tài ĐLNN - 05 Viện Dược liệu cùng với Viện Y học cổ truyền Việt Nam chọn bài thuốc Ngũ linh tán gia giảm gồm bạch linh, trư linh, lá cối xay, quế chi, kê nội kim, trạch tả, bạch truật, kim tiền thảo, làm cơ sở để nghiên cứu thuốc điều trị bệnh sỏi đường tiết niệu với tên viên Sotinin. Thuốc đã được nghiên cứu toàn diện về phương pháp chiết xuất hoạt chất, dược lý, lâm sàng cũng như hiện đại hoá dạng bào chế. Trong bài này, chúng tôi trình bày kết quả nghiên cứu 2 dạng bào chế của bài thuốc, từ đó tìm ra dạng bào chế thích hợp cho chế phẩm.

I. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

1. Nguyên liệu:

Cao Sotinin là chế phẩm được điều chế bằng cách cô đến khô dịch chiết thu được từ các dược liệu bạch linh (*Poria*), trư linh (*Polyporus*), bạch truật (*Rhizoma Atractylodes macrocephalae*), lá cối xay (*Herba Abutili indic*), quế (*Cortex Cinnamomi*), kê nội kim (*Chorium stomachithum*), trạch tả (*Rhizoma Alismatis*), kim tiền thảo (*Herba Desmodii*) đạt TCCS số 04 TCI-17/99. Carbonat Mg, talc, stearat Mg, đường đạt TCD ĐVN II, tập 3. Na. CMC, HPMC, TiO₂ đạt TC-BP 93. Erythrosin lake E127 đạt TC nhà sản xuất. Máy dập viên (14 chày) Korsch Germany. Máy đo độ ẩm Precisa HA 300, Swedeland. Máy đo độ rã Bombay 400025 India. Máy bao phim FC20 (Việt Nam). Máy đóng nang Bombay 40098, Pharmachem industries. Máy phun sương Büchi minispray dryer B191, Switzerland.

2. Phương pháp nghiên cứu:

2.1. Bào chế viên theo phương pháp xát hạt khô:

Cao khô trộn với tinh bột và carbonat Mg (hoặc chỉ riêng từng thứ) xay, cho qua cỡ rây 1,5mm. Trộn hỗn hợp cao với bột talc và stearat Mg trong máy nhào, xát hạt qua rây 1mm, dập viên bằng máy Korsch hoặc đóng nang.

2.2. Bào chế viên bằng phương pháp xát hạt ướt:

Cao khô, tá dược xay mịn qua rây số 26, cân và trộn đều, làm hạt bằng phương pháp xát hạt ướt với dung dịch NaCMC hoặc cồn 96°, xát hạt qua rây 1,5mm, sấy hạt ở nhiệt độ 45°C, đến khi độ ẩm của hạt còn khoảng 2,5 - 3%, trộn với tá dược, dập viên bằng máy Korsch.

Kết quả nghiên cứu và thảo luận

1. Nghiên cứu bào chế viên nén: Cao khô Sotinin

Bảng 1: Thành phần các công thức nghiên cứu dạng bào chế viên nén
(Mỗi công thức tính cho 100 viên)

Thành phần (g)	Công thức								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Cao khô Sotinin	25	25	25	25	25	25	25	25	25
MgCO ₃	3	5		3	5		3	5	0
Tinh bột sắn	2		5	2		5	2		5
Na CMC 2%	vđ	vđ	vđ				0	0	0
Cồn 96°				vđ	vđ	vđ	0	0	0
Stearat Mg (%)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Talc (%)	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Qua quá trình thực nghiệm, cốm tạo thành theo công thức từ 1 đến 6 (viên xát hạt ướt) khó thực hiện vì cao hút ẩm rất nhanh, khó tạo hạt và khi dập viên hay bị dính chày cối.

Trong quá trình xát hạt khô (công thức 7, 8, 9), công đoạn dập viên dễ thực hiện với cốm của công thức 7, 8, còn khi dập từ cốm theo công thức 9, viên hay bị dính chày. Viên được dập trong phòng

là một hỗn hợp của nhiều nhóm hoạt chất trong dược liệu, có tính hút ẩm mạnh, dễ chảy nhão, dùng MgCO₃ để hút ẩm. Trong quá trình nghiên cứu với mục đích xây dựng công thức cho dạng bào chế viên nén, chúng tôi thay đổi tỉ lệ các loại tá dược. Khảo sát 9 công thức bào chế (bảng 1) và tiến hành bào chế viên nén theo phương pháp xát hạt khô và ướt.

có nhiệt độ: 17 - 18°C, độ ẩm 45% - 55%.

2. Nghiên cứu bao phim

Viên nén dập từ cao khô, rất dễ hút ẩm và chảy, vì vậy để đảm bảo tuổi thọ của viên chúng cần được bao 1 lớp bảo vệ. Chúng tôi đã thay đổi tỷ lệ bề dày của lớp vỏ bao và dùng kỹ thuật bao phim, bao đường để làm viên (bảng 2) và theo dõi tuổi thọ. Kết quả như sau:

Bảng 2: Tỷ lệ độ dày của lớp vỏ bao và trọng lượng viên

Mẫu	Dạng viên bao	Độ dày vỏ bao (mm)	Trọng lượng trung bình viên (g)
1	Viên nén bao phim	0,28	0,28
2	Viên nén bao phim	0,36	0,29
3	Viên nén bao đường	1,35	0,41
4	Viên bao lót rồi bao phim	1,28	0,40

Cả 4 mẫu viên được đóng gói trong lọ, có 2 lần nắp, đậy kín, đặt ở nhiệt độ phòng, theo những thời gian nhất định, lấy mẫu kiểm tra các chỉ tiêu (xem bảng 3)

Bảng 3: Theo dõi tuổi thọ của viên bao

Tiêu chuẩn	Thời gian (tháng)	Hình thức bên ngoài	Kết quả định tính	Độ rã (phút)	Độ ẩm (%)
		Viên bao màu nâu đồng nhất, mặt viên nhẵn bóng không loang màu, không rạn nứt, cầm không dính phẩm và đường	Bảng SKLM các dược liệu: kim tiền thảo, bạch truật, bạch linh, trạch tả, quế		
Mẫu 1	0	Đạt	Đạt	20	6,0
	6	-	-	23	7,0
	8	Viên bị rạn nứt	-	35	10,0
2	0	Đạt	Đạt	21	6,0
	6	-	-	23	6,9

3	12	Viên bị rạn nứt	-	30	9,8
	0		Đạt	24	6,0
	6		-	28	6,5
	12		-	30	7,9
	18		-	32	8,1
4	24	Viên bị loang màu	-	50	10,2
	0		Đạt	24	6,0
	6		-	29	6,7
	12		-	35	7,5
	18		-	38	8,2
	24		-	45	8,5
	30		-	46	8,9

Viên nén chứa 90 - 95% cao dược liệu, nếu chỉ bao phủ lớp phim ở bên ngoài có độ dày từ 0,28 đến 0,36mm (mẫu 1, mẫu 2) không đảm bảo được tuổi thọ của viên, với độ dày vỏ phim của mẫu 1, thì sau 8 tháng, viên bị rạn nứt và thấm cao ra ngoài, còn với lớp vỏ dày hơn (mẫu 2) cũng chỉ đến tháng thứ 12, viên bị rạn nứt. Viên bao đường mẫu 3, có độ dày lớp vỏ 1,35mm, tuổi thọ đạt được đến tháng thứ 18. Tốt nhất là viên được bao lốt, rồi bao bảo vệ bằng lớp phim ở ngoài như mẫu 4 có tuổi thọ đạt trên 30 tháng.

3. Nghiên cứu bào chế viên nang:

Cốm được tạo bằng 2 phương pháp:

- Phương pháp xát hạt khô (như ở viên nén).

- Dùng máy phun sương: Hoà tan cao khô thành cao lỏng có tỷ lệ 1: 3 cho thêm 20% lactose và 0,2% aerosil, khuấy đều đến khi aerosil trương nở hoàn toàn. Tiến hành phun sấy bằng máy với

thông số kỹ thuật như áp suất phun: 5 bar, đường kính trong của kim phun: 1,5mm, nhiệt độ vào: 90 - 95°C, nhiệt độ ra: 68-70°C, tốc độ tiếp dịch: 5ml/phút, tốc độ thổi gió: 55 - 60 m³/h.

Cốm thu được bằng phương pháp phun sương có màu nâu, mùi thơm, vị ngọt hơi đắng, nhưng hút ẩm mạnh.

- Cả 2 cốm thu được ở trên được tiến hành đóng nang cứng số 1, ở điều kiện nhiệt độ phòng 18°C, độ ẩm 45 - 50%. Cốm tạo từ phương pháp phun sương xốp, nhẹ hơn cốm tạo bằng phương pháp xát hạt khô, nhưng chúng cũng hút ẩm mạnh và dính tay hơn. Bước đầu chỉ khảo sát viên nang có cốm tạo bằng phương pháp xát hạt khô.

Tiến hành theo dõi độ ổn định của thuốc trong các dạng bao bì khác nhau, trong cùng một điều kiện bảo quản về nhiệt độ 18 - 25°C và độ ẩm 70 - 75% (bảng 4).

Bảng 4: Theo dõi tuổi thọ của viên nang

Tiêu chuẩn Mẫu	Loại bao bì	Thời gian bảo quản (tháng)	Hình thức bên ngoài	Định tính	Độ rã (phút) ≤ 30	Độ ẩm (%) ≤ 9
			Thuốc nang cứng, có vỏ nang gồm 2 phần hình trụ, nửa nọ lõng khít vào nửa kia	Bằng SKLM các dược liệu: kim tiền thảo, bạch truật, bạch linh, trạch tả, quế		
1	2 lần túi PE	0	Đạt	Đạt	15	3,5
		3	Không đạt	-	30	8,9
		6	Không đạt	-	42	12,0
2	Lọ nhựa	0	Đạt	Đạt	15	3,5
		3	Đạt	-	27	7,2
		4	Không đạt	-	40	9,4
3	Vỉ nhôm	0	Đạt	Đạt	15	3,5
		3	Đạt	-	29	6,9
		4	Không đạt	-	38	10,1
4	Vỉ nhôm được bọc ngoài bằng túi thiếc	0	Đạt	Đạt	15	3,5
		6	-	-	18	3,8
		12	-	-	22	4,2
		18	-	-	24	5,0
		24	-	-	25	5,8

Điều kiện về nhiệt và độ ẩm không khí phòng là bắt buộc để có thể thực hiện được quy trình đóng nang viên Sotinin.

Ở thời điểm khảo sát, nhận thấy nhiệt độ phòng 15 - 22°C và độ ẩm 45 - 60% là điều kiện thích hợp. Viên nang Sotinin được bảo quản trong 2 lần túi PE, hoặc trong lọ nhựa, có nắp kín, gần xi sập, hoặc trong vỉ nhôm đều có độ ổn định thấp và thấp nhất là viên bảo quản trong 2 lần túi PE. Đến tháng thứ 3, cao trong viên đã hút ẩm, loang màu ra vỏ nang, còn viên bảo quản trong lọ nhựa hoặc trong vỉ nhôm cũng chỉ ổn định được đến hết tháng thứ 3. Nhưng khi bảo quản trong vỉ, và vỉ lại đựng trong túi thiếc hàn kín thì viên Sotinin ổn định được đến tháng thứ 24.

Vì bước đầu khảo sát nên chưa có điều kiện nghiên cứu đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của cốm như kích thước, tỷ trọng, độ trơn chảy, hàm lượng của các chất saponin, flavonoid, coumarin...

Kết luận

Đã tiến hành nghiên cứu 2 dạng bào chế mới của bài thuốc cổ phương Ngũ linh tán gia giảm là dạng viên bao phim và viên nang.

Trong điều kiện ở Việt Nam có độ ẩm và nhiệt độ cao, dạng bào chế viên nén bao phim từ cao được liệu sát hạt khô là phù hợp nhất. Thuốc dễ sử dụng, vận chuyển và bảo quản.

Quy trình bào chế viên nang cứng theo phương pháp phun sấy tạo hạt hay sát hạt khô khá đơn giản, dễ thực hiện, thành phẩm có hình thức đẹp, song cần có chế độ bảo quản nghiêm ngặt.

Qua quá trình nghiên cứu bào chế bài thuốc cổ truyền Ngũ linh tán gia giảm thành 2 dạng bào chế khác nhau, chúng tôi thấy việc hiện đại hoá thuốc đông dược là rất cần thiết. Nó giúp chúng ta đưa những bài thuốc hay, độc đáo đáp ứng được yêu cầu sử dụng rộng rãi của cộng đồng.

Tài liệu tham khảo

1). Phạm Xuân Sinh. *Tạp chí Dược liệu*, tập 5, số 3/2000, tr 78; 2). Bộ môn bào chế (Trường ĐH Dược HN). Kỹ thuật bào chế các dạng thuốc. tập 2, NXB Y học 1991; 3). Viện đông y. Phương pháp bào chế đông dược. TW hội YHCT dân tộc VN tái bản, 1986.

Tạp chí Dược liệu, tập 6, số 2+3/2001 (trang 84-86)

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG TRÂM CẢM VÀ STRESS CỦA ĐÌNH LĂNG

Nguyễn Thị Thu Hương, Lương Kim Bích
Trung tâm Sâm và Dược liệu, Viện Dược liệu
(Nhận bài ngày 24 tháng 4 năm 2000)

Summary

Studies on Anti-depressant and Anti-stress Effects of Polyscias fruticosa

Ethanol extract from a combination of roots and leaves of Polyscias fruticosa Harms. possesses antidepressant and anti-stress effects at an oral dose of 45-180mg/kg as tested on the model of Porsolt.

Key words: Polyscias fruticosa Harms., Anti-depressant, Anti-stress

I. Đặt vấn đề

Đình lăng (*Polyscias fruticosa* Harms - Araliaceae) đã được sử dụng từ lâu trong y học phương đông như một vị thuốc bổ, kích thích tiêu hoá, giải độc, kháng khuẩn, tiêu viêm, tăng thể lực và sức bền [1,2]. Nó có nhiều ưu điểm như dễ trồng, dễ sử dụng và mang nhiều tác dụng sinh học tiêu biểu

của họ Nhân sâm. Trong thập niên 70, rễ đình lăng đã được các nhà khoa học Liên Xô, Viện Y học Quân sự, Viện Dược liệu và Trường Đại học Dược Hà Nội nghiên cứu về thành phần hoá học, một số tác dụng dược lý thực nghiệm và lâm sàng [3,4]. Dựa vào những kết quả nghiên cứu trên, Trung tâm Sâm Việt Nam (nay là Trung tâm Sâm và Dược

liệu) đã nghiên cứu sử dụng cả rễ và lá đinh lăng để tận dụng tối đa nguồn nguyên liệu này. Những kết quả cho thấy cao toàn phần của rễ - lá đinh lăng thể hiện nhiều ưu điểm hơn so với các dạng cao đã được nghiên cứu từ trước về tác dụng điều trị [5].

Stress là một trong những nguyên nhân của những căn bệnh như trầm cảm, tim mạch, ung thư, suy giảm khả năng miễn dịch...trong thời đại công nghiệp. Việc nghiên cứu sàng lọc và ứng dụng các hợp chất tự nhiên trong điều trị và dự phòng các bệnh lý gây bởi stress, giúp cơ thể nâng cao sức đề kháng, nâng cao tuổi thọ con người là một trong những nhiệm vụ trọng tâm của ngành dược. Rễ đinh lăng đã được các nhà khoa học Liên Xô cũ thử nghiệm tác dụng chống stress, tăng lực đối với các nhà du hành vũ trụ, công nhân làm việc trong điều kiện có bức xạ siêu tần và các tác nhân độc hại khác [4]. Để định hướng cho một chế phẩm phục vụ yêu cầu trên, chúng tôi đã thăm dò tác dụng của cao chiết xuất từ rễ và lá đinh lăng trên hai thực nghiệm chống trầm cảm và stress tâm lý.

II. Phương pháp nghiên cứu

1. Nguyên liệu nghiên cứu

Rễ và lá đinh lăng được dùng theo một tỷ lệ nhất định và chiết xuất với ethanol bằng phương pháp ngâm kiệt để cho ra dạng cao mềm (hiệu suất chiết 15%). Hàm lượng saponin toàn phần trong cao là 1% (tính theo chuẩn acid oleanolic).

2. Súc vật thử nghiệm

Chuột nhắt trắng đực (chủng Swiss albino, trọng lượng trung bình 18-20 g) được cung cấp bởi Viện Pasteur TP. HCM và ổn định ít nhất một tuần trước khi thử nghiệm.

3. Phương pháp thử

3.1. Thử nghiệm trầm cảm của Porsolt [6]:

Súc vật được cho uống nước hoặc cao đinh lăng (tùy theo lô thử nghiệm) 1 giờ trước thử nghiệm. Sau đó, cho bơi tự do 2 phút trong bình trụ đựng nước (đường kính 13 cm, chiều cao mực nước 15 cm, nhiệt độ 28-30°C). Từ phút thứ 3, thời gian bất động của súc vật thử được ghi nhận khi chuột ở trạng thái đứng nước trong tổng số thời gian bơi 6 phút và được so sánh giữa hai lô thử và đối chứng.

3.2. Thử nghiệm stress cô lập [7]:

Súc vật thử được chia thành 2 nhóm:

- Nhóm bình thường: được nuôi theo nhóm 8-10 chuột.

- Nhóm stress: được nuôi cô lập từng con trong thời gian 4 tuần.

Cho súc vật thử uống nước cao đinh lăng (tùy theo lô thử nghiệm) 1 giờ trước thử nghiệm. Sau đó, súc vật thử được tiêm phúc mô barbitat natri (liều 180 mg/kg) và thời gian ngủ của barbitat natri được ghi nhận từ lúc mất phản xạ thăng bằng cho đến khi hồi phục lại phản xạ này.

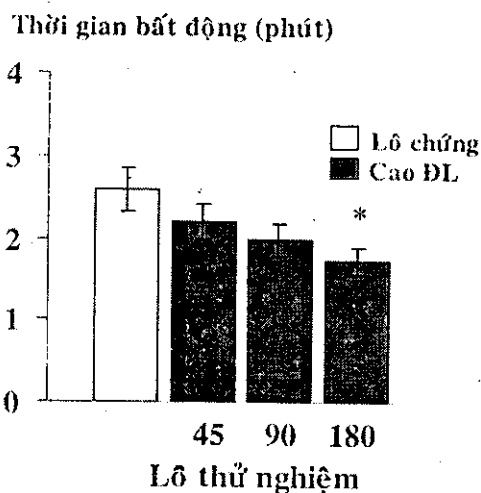
3.3. Đánh giá kết quả

Dựa vào phép kiểm tra ANOVA (một yếu tố hay hai yếu tố) với độ tin cậy 95%, ($P < 0,05$).

III. Kết quả và thảo luận

1. Tác dụng chống trầm cảm

Cao đinh lăng ở 3 liều thử nghiệm đường uống 45, 90 và 180 mg/kg có tác dụng làm giảm thời gian bất động của súc vật thử và đạt ý nghĩa thống kê so với đối chứng ở liều 180 mg/kg (hình 1). Kết quả ở bảng 1 cho thấy liều 45 mg/kg (không đạt ý nghĩa thống kê khi sử dụng 1 lần liều duy nhất) cho uống trong thời gian 3-7 ngày thể hiện tác dụng chống trầm cảm đạt ý nghĩa thống kê sau 3 liều uống (bảng 1).



Hình 1: Tác dụng chống trầm cảm của cao đinh lăng (* $P < 0,05$)

Các tác giả của Trường Đại học Dược Hà Nội, khi nghiên cứu ảnh hưởng của dịch chiết đinh lăng trên ATPase màng tế bào, nhận thấy đinh lăng có tác dụng kích thích ATPase màng tế bào theo hướng ức chế monoamin oxidase (IMAO) [4]. Những chất IMAO như iproniazid, clorgylin...được sử dụng khá phổ biến trong điều trị bệnh trầm cảm [8]. Phối hợp với những dữ liệu này, kết quả nghiên cứu của chúng tôi đề xuất những nghiên

cứu tiếp tục về cơ chế tác dụng hướng thần kinh trung ương của dinh lãg, định hướng trên sự biến dưỡng của các amin não như dopamin, nor-epinephrin, serotonin.

Bảng 1: Tác động dài ngày của cao dinh lãg (liều uống 45 mg/kg) trên thử nghiệm trầm cảm

Lô thử nghiệm	Thời gian bất động (phút)		
	Ngày 1	Ngày 3	Ngày 7
Đối chứng	2,59 ± 0,20	2,50 ± 0,17	2,50 ± 0,16
Cao dinh lãg 45 mg/kg	2,20 ± 0,22	1,86 ± 0,12 (P<0,05)	1,92 ± 0,17 (P<0,05)

2. Tác dụng trên stress cô lập

Thực nghiệm cho thấy nhóm stress có những biểu hiện bị stress tâm lý như thời gian ngủ bị rút ngắn (giảm 30% so với nhóm bình thường), có hành vi tấn công khi tiếp xúc với chuột lạ, trạng thái thụ động. Chúng tôi đã chọn chỉ tiêu thời gian ngủ bị rút ngắn bởi stress để nghiên cứu tác dụng của cao dinh lãg.

Kết quả ở hình 2 cho thấy cao dinh lãg ở những liều 45, 90 và 180 mg/kg có tác dụng phục

hồi thời gian ngủ trở về trạng thái bình thường. Cao dinh lãg ở những liều trên không ảnh hưởng tới thời gian ngủ barbitol ở chuột bình thường so với lô đối chứng (bảng 2).

Nhiều nghiên cứu cho thấy cơ chế dược lý thần kinh chi phối các biểu hiện trong stress cô lập có liên quan đến hoạt động của hệ thống GABA [7]. Kết quả của chúng tôi góp phần định hướng cho những nghiên cứu tiếp tục về sự liên quan giữa cấu trúc hoá học và tác dụng dược lý theo hướng ảnh hưởng lên hệ thần kinh trung ương của dinh lãg.

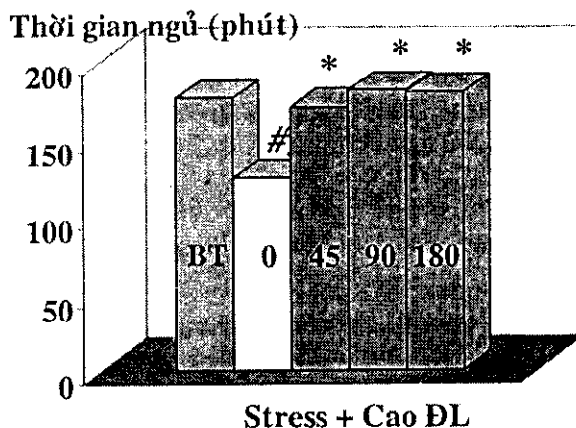
Bảng 2: Tác dụng của cao dinh lãg trên thời gian ngủ barbitol của súc vật thử ở nhóm bình thường và nhóm bị stress.

Lô thí nghiệm	Liều (mg/kg)	Thời gian ngủ của barbitol natri (phút)			
		Nhóm bình thường		Nhóm stress	
Đối chứng	-	175,2 ± 5,8	-	123,5 ± 7,4	-
Thử	45	184,9 ± 4,5	Không đạt YNTK	169,3 ± 6,1	P<0,05
	90	179,7 ± 9,8	Không đạt YNTK	180,4 ± 2,3	P<0,05
	180	183,5 ± 5,5	Không đạt YNTK	179,1 ± 3,2	P<0,05

Hình 2: Tác dụng phục hồi thời gian ngủ barbitol natri bị rút ngắn bởi stress của cao dinh lãg. (# P<0,05 so với lô đối chứng bình thường. *P<0,05 so với lô đối chứng bị stress)

IV. Kết luận

Cao dinh lãg có tác dụng chống trầm cảm và phục hồi thời gian ngủ bị rút ngắn bởi stress cô lập ở liều 45-180 mg/kg. Khoảng liều này cũng có các tác dụng khác như tăng lực, kích thích hoạt động của não bộ và nội tiết, tăng sức đề kháng của cơ thể trong stress nhiệt độ, chống viêm và xơ vữa động mạch.



Tài liệu tham khảo

- 1). Brophy, J.J., Lassak, E.V. and Suksamrarn, A. *Flavour Fragrance Journal*, 5, 179, 1990; 2). Quisumbing, E., *Medicinal Plants of the Philippines*, Kath Publishing Co., Philippines, 1978, 617-677; 3). Ngô ứng Long và Nguyễn Khắc Viên. *Tạp chí Dược học*, 1, 17, 1985; 4). Đặng Hanh Phúc và cộng sự. Công trình nghiên cứu khoa học Y Dược, Vụ KHKT- Bộ Y tế, 159-160, 168-169, 1983; 5). Nguyễn Thới Nhâm và cộng sự, Tóm tắt kết quả NCKH về dinh lãg từ 1986-1990, 1990; 6). Porsolt, R.D., Bertin, A., Jalfre, M. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 229, 327-226, 1977; 7). Nguyễn Thị Thu Hương, Matsumoto, K., Yamasaki, K. and Watanabe, H. *Life Science*, 61, 395-402, 1997; 8). Goodman & Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ninth Edition, McGraw Hill Publishing Co., 1996, 432-446.

TÁC DỤNG CỦA CAFEIN VÀ CLORPROMAZIN TRÊN PHẢN XẠ CÓ ĐIỀU KIỆN

Đỗ Trung Đàm, Nguyễn Thị Phương
Viện Dược liệu

(Nhận bài ngày 2 tháng 2 năm 2001)

Summary

Effects of Caffeine and Chlorpromazine on Conditioned Reflexes

Effects of caffeine and chlorpromazine on conditioned reflexes were studied in immature rats of 45-65g. The results showed that caffeine decreased the days of reflex apprenticeship, increased the avoidance courses and decreased the delayed time of stimuli. It also increased the days of reflex extinction, increased the avoidance courses of conditioned reflex after ceasing electric stimulation, and the delayed time was less increased in comparison with the control. Treated with chlorpromazine, the rats failed to apprentice the reflexes and increase the avoidance courses but the latter decreased in the following days of stimulation.

Key words: Caffeine, Chlorpromazine, Conditioned reflex, Reflex Apprenticeship, Reflex Extinction, Avoidance Courses.

I. Đặt vấn đề:

Phản xạ có điều kiện phản ánh khả năng nhận thức của con người. Trong nền kinh tế trí thức và tình hình bệnh não suy (bệnh Alzheimer) ngày càng tăng [1], việc tìm ra một thuốc làm tăng trí tuệ nhận thức lại ít gây tác hại cho cơ thể là một yêu cầu cấp bách. Nhưng để nghiên cứu ra thuốc có tác dụng tăng cường trí tuệ, phải có phương pháp nghiên cứu tin cậy. Tài liệu này trình bày tác dụng của cafein (một thuốc kích thích thần kinh trung ương làm tăng nhận thức) và clorpromazin (một thuốc ức chế sự hoạt bát, gây trạng thái thờ ơ, lãnh đạm) trên phản xạ có điều kiện.

II. Vật liệu và phương pháp.

Thuốc nghiên cứu:

1. Cafein: ống tiêm 1 ml có 70 mg cafein do Xí nghiệp dược phẩm 2 sản xuất. Liều dùng 20 mg/kg trước khi kích thích 30 phút, ngày 1 lần trong suốt quá trình nghiên cứu.
2. Clorpromazin: ống tiêm 20 ml có 25 mg clorpromazin do Xí Nghiệp dược phẩm 1 sản xuất với tên gọi là aminazin liều dùng 8mg/kg trước khi kích thích 30 phút, ngày một lần trong suốt quá trình nghiên cứu.

Động vật nghiên cứu:

Chuột cống trắng còn non 45- 65g, khoẻ mạnh, không phân biệt đực, cái.

Phương pháp nghiên cứu:

1. Máy gây phản xạ có điều kiện (Automatic reflex conditioner mã hiệu Cat.7501, hãng UGO BASILE, Italia để tạo phản xạ có điều kiện hình thành trên chuột).

Lồng phản xạ có 2 ngăn. Khi chuột ở một ngăn, nếu bị kích thích mà chạy sang ngăn bên kia, thì lập tức kích thích bị cắt. Ánh sáng kích thích được phát ra từ đèn gắn trực tiếp vào nắp lồng.

Lồng được nối với một khối điều khiển và ghi gồm:

Núm tăng giảm điện thế kích thích từ 50V đến 150V

Núm tăng giảm âm thanh kích thích

Một bộ cài đặt số lần kích thích cho một chuột

Một bộ ghi thời gian tiềm tàng từ khi bắt đầu kích thích có điều kiện đến khi chuột chạy sang ngăn bên kia.

2. Nguyên tắc hoạt động: Máy gồm có 3 tác nhân gây kích thích là:

- Kích thích âm thanh và kích thích ánh sáng là những kích thích có điều kiện (con vật nhận biết được nhưng không gây tác hại trực tiếp trên con vật).

- Kích thích điện lên sàn lưới vào chân con vật là kích thích không điều kiện (kích thích gây đau cho chuột).

Cùng một lúc có thể kích thích một, hai hoặc

cả ba tác nhân gây kích thích.

Khi tiến hành đồng thời cả 3 kích thích, mỗi lần kích thích âm thanh và ánh sáng kéo dài 6 giây. Kích thích điện kéo dài 3 giây kể từ khi bắt đầu giây thứ tư đến hết giây thứ sáu.

Kích thích âm thanh và ánh sáng :

1 2 3 4 5 6 giây

Kích thích điện: 4 5 6 giây

Sau khi kích thích điện xong, máy nghỉ 24 giây, rồi lại tự động chuyển sang chu kỳ kích thích tiếp theo. Như vậy, mỗi chu kỳ kích thích kéo dài 30 giây. Nếu ta để chương trình kích thích mỗi chuột 30 chu kỳ, sẽ mất 15 phút.

Có 3 trường hợp:

a. Khi con vật chưa có phản xạ, mỗi lần kích thích chuột không biết cách lẩn trốn. Có thể cả kích thích âm thanh, ánh sáng, và điện, chuột đều không biết cách tránh bằng cách chạy sang bên kia. Như vậy, sẽ chịu kích thích toàn bộ ánh sáng và âm thanh trong 6 giây và kích thích điện trong 3 giây

b. Nếu chuột học tập được phản xạ, khi có kích thích điện, chuột biết tránh bằng cách chạy sang bên kia. Như vậy, chuột chỉ chịu thời gian kích thích điện ngắn hơn 3 giây. Tùy theo khả năng nhận biết, chuột bị kích thích một thời gian dài hay ngắn, ta gọi là thời gian tiềm tàng của kích thích trước hành động lẩn tránh. Tất nhiên, chuột nhận thức phản xạ càng tốt thì thời gian tiềm tàng càng ngắn

c. Nếu chuột đã tập nhiễm được phản xạ có điều kiện, chỉ cần kích thích có điều kiện (âm thanh và ánh sáng) trong 3 giây đầu, chuột đã biết lẩn tránh bằng cách chạy sang ngăn bên kia, mà không phải chịu kích thích điện. Chuột có phản xạ càng tốt thì thời gian tiềm tàng của phản xạ càng ngắn.

3. Các thông số đánh giá khi học tập phản xạ:

a. Số lần lẩn tránh được:

Đối với chuột ở lô đối chứng, số lần lẩn tránh trong ngày đầu tùy thuộc vào điện thế kích thích. Nếu điện thế kích thích quá thấp, trong ngày đầu số lần kích thích chỉ 3- 5 hoặc không có lần nào lẩn tránh được trong số 30 lần kích thích. Còn nếu tăng điện thế kích thích, số lần lẩn tránh nhiều hơn và những ngày sau số lần lẩn tránh tăng dần lên. Đối với các thuốc kích thích thần kinh trung ương làm tăng trí não và nhận thức, số lần lẩn tránh vào những ngày sau sẽ tăng lên, còn các thuốc ức chế thần kinh trung ương sẽ làm cho số

lần lẩn tránh giảm đi vào những ngày sau so với lô đối chứng.

b. Số ngày học tập để hình thành phản xạ:

Một con chuột được cho là học tập và hình thành phản xạ bền vững khi số lần lẩn tránh đạt 27 lần trở lên trong số 30 lần kích thích. Tính số ngày kích thích để chuột hình thành phản xạ. Đối với các thuốc kích thích làm tăng nhận thức, số ngày phản xạ sẽ ít hơn, còn các thuốc ức chế thần kinh trung ương sẽ làm cho số ngày hình thành phản xạ tăng hơn so với lô đối chứng.

c. Thời gian tiềm tàng của kích thích trước khi chuột lẩn tránh:

Dựa vào bộ đếm có trong máy, ta tính được thời gian tiềm tàng trước khi chuột lẩn tránh được sang ngăn bên kia. Đối với các thuốc kích thích thần kinh trung ương làm tăng nhận thức, thời gian tiềm tàng sẽ ngắn, còn thuốc ức chế thần kinh sẽ làm tăng thời gian tiềm tàng.

4. Các thông số đánh giá khi dập tắt phản xạ:

Ngay sau khi con chuột nào đạt được phản xạ bền vững (số lần lẩn tránh được từ 27 lần trở lên trong số 30 lần kích thích), bỏ kích thích điện, chỉ để kích thích có điều kiện là âm thanh và ánh sáng và vẫn kích thích ngày một lần 30 chu kỳ.

Do không có kích thích điện, nên phản xạ của chuột sẽ tắt dần và số lần lẩn tránh sang ngăn bên kia sẽ giảm đi. Khi chỉ còn 5 lần lẩn tránh trở xuống trong số 30 kích thích thì coi như phản xạ có điều kiện đã tắt. Trong quá trình tắt phản xạ cũng xác định các thông số:

- Số lần lẩn tránh được vào các ngày sau

- Số ngày để tắt phản xạ

- Thời gian tiềm tàng của kích thích

Các thuốc kích thích thần kinh làm tăng nhận thức, sẽ làm cho số lần lẩn tránh được vào các ngày sau lớn hơn, số ngày để tắt phản xạ lớn hơn và thời gian tiềm tàng của kích thích nhỏ hơn so với đối chứng và ngược lại.

III. Kết quả nghiên cứu

A. Học tập phản xạ:

1. Số ngày học tập phản xạ:

Số ngày học tập được phản xạ của lô đối chứng và lô dùng cafein được trình bày ở bảng 1, còn ở lô dùng clorpromazin, chuột không học tập được phản xạ dù đã được kích thích trong nhiều ngày.

2. Số lần lần tránh được:

Số lần lần tránh được của lô dùng cafein, clorpromazin và lô đối chứng được trình bày ở bảng 2

Bảng 1: Số ngày để học tập được phản xạ

Lô thí nghiệm	Số chuột	Số ngày
Đối chứng	9	2,9±0,3
Cafein	9	2,2±0,2

Bảng 2. Số lần lần tránh được khi học tập phản xạ

Lô thí nghiệm	Số chuột thí nghiệm	Ngày 1 (chưa dùng thuốc)	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	Ngày 5
Đối chứng	9	20,2±1,9	24,0±1,8	25,6±1,8	29,3±0,7	
Cafein	9	20,3±2,6	28,8±2,2			
Clorpromazin	9	20,5±1,8	11,1	2,9	2,9	1,3

3. Thời gian tiềm tàng của kích thích khi học tập phản xạ được trình bày ở bảng 3

Bảng 3 : Thời gian tiềm tàng của kích thích khi học tập phản xạ (giây)

Lô thí nghiệm	Số chuột thí nghiệm	Ngày 1 (chưa dùng thuốc)	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	Ngày 5
Đối chứng	9	133	110	107	64	
Cafein	9	129	84			
Clorpromazin	9	131	148	169	171	172

B. Tắt phản xạ:

Vì ở lô dùng clorpromazin, chuột không học tập được phản xạ, nên không có số liệu về tắt phản xạ của lô này.

Bảng 4: Số ngày dập tắt phản xạ

Lô thí nghiệm	Số chuột thí nghiệm	Số ngày
Đối chứng	9	2,4±0,5
Cafein	9	5,1±0,7

1. Số ngày phản xạ tắt của lô đối chứng và lô dùng cafein được trình bày ở bảng 4

2. Số lần lần tránh khi tắt phản xạ của lô chứng và lô dùng cafein được trình bày trong bảng 5.

Bảng 5: Số lần lần tránh được khi tắt phản xạ

Lô thí nghiệm	Số chuột	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	Ngày 5	Ngày 6	Ngày 7
Đối chứng	9	29,3	10,5	7,1	4,1	2,2		
Cafein	9	29,8	20,7	14,3	12,2	8,3	3,7	2,1

3. Thời gian tiềm tàng của kích thích khi tắt phản xạ của lô đối chứng và lô dùng cafein được trình bày ở bảng 6

Bảng 6: Thời gian tiềm tàng của kích thích khi tắt phản xạ (giây)

Lô thí nghiệm	Số chuột	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4	Ngày 5	Ngày 6	Ngày 7
Đối chứng	9	86	140	150	161	167		
Cafein	9	79	106	132	142	151	156	164

Bàn luận kết quả

1/ Khi thăm dò sơ bộ với điện thế kích thích nhỏ, ở lô đối chứng, số lần lần tránh thấp (vào ngày đầu chỉ 0-5 lần), nhưng ở những ngày sau, số lần lần

tránh không tăng, vì thế chúng tôi đã phải tăng điện thế kích thích lên. Nhưng ở điện thế này, ngay ngày đầu trung bình số lần lần tránh là 20,2 lần, nên rất nhanh đạt được đến mức học tập phản xạ (bảng 1)

2/ Với clorpromazin, lúc đầu chúng tôi dùng liều 4 mg/kg, số lần lần tránh ở lô này không khác so với lô đối chứng. Có lẽ ở liều này, thuốc chưa đủ khả năng đối kháng với dopamin D2. Nhưng khi tăng liều lên 8 mg/kg, số lần lần tránh lại giảm đi ngay vào ngày thứ 2 và sau đó vẫn tiếp tục giảm (bảng 2). Do đó, khi dùng clorpromazin liều này, chuột bị ức chế mạnh không thể học tập được phản xạ. Chúng tôi chưa có điều kiện thăm dò chính lý được liều dùng clorpromazin cho đúng, nên chưa có số liệu về đáp tắt phản xạ.

3/ Ở cả 3 lô, khi chưa dùng thuốc, số lần lần tránh tương tự nhau (bảng 2) nhưng đã khá lớn do đã dùng điện thế kích thích khá cao.

4/ Khi học tập phản xạ:

a/ Ở lô đối chứng, đến ngày thứ hai đã có 4 con học tập được phản xạ; ngày thứ ba, 3 con nữa học tập được và đến ngày thứ tư cả 9 con đều học tập được phản xạ. Số lần lần tránh được tăng dần (bảng 2), còn thời gian tiềm tàng của các kích thích giảm dần (bảng 3).

b/ Ở lô dùng cafein, đến ngày thứ hai đã có 8 con học tập được phản xạ (mà thực chất mới dùng cafein được 1 ngày) và đến ngày thứ ba, cả 9 con đã học tập được phản xạ. Vì vậy, số ngày trung bình học tập được phản xạ chỉ là $2,2 \pm 0,2$ ngày (bảng 1), số lần lần tránh được hơn hẳn lô đối chứng (bảng 2), còn thời gian tiềm tàng giảm nhanh hơn nhiều so với lô đối chứng (bảng 3).

c/ Ở lô dùng clorpromazin, số lần lần tránh không những không tăng mà còn giảm (bảng 2). Như vậy là không học tập được phản xạ và thời gian tiềm tàng của kích thích khi học tập phản xạ không những không giảm mà còn tăng (bảng 3).

5/ Khi dập tắt phản xạ:

a/ Với lô đối chứng, sau ngày thứ nhất, có 3 con tắt phản xạ, ngày thứ hai không có thêm con nào. Đến ngày thứ ba, 6 con tắt phản xạ, ngày thứ tư và ngày thứ năm, 7 con tắt phản xạ và đến ngày thứ sáu, tất cả 9 con đều bị tắt phản xạ. Như vậy, số ngày trung bình phản xạ tắt là $2,4 \pm 0,5$ ngày (bảng 4), số lần lần tránh được giảm nhanh (bảng 5), còn thời gian tiềm tàng của các kích thích tăng nhanh (bảng 6).

b/ Với lô dùng cafein, sau ngày thứ nhất đến ngày

thứ hai, chưa có chuột nào bị tắt phản xạ tuy số lần lần tránh có giảm. Đến ngày thứ ba, mới có 1 con tắt phản xạ, ngày thứ tư, 3 con tắt phản xạ, ngày thứ năm vẫn chỉ có 3 con. Đến ngày thứ sáu, 5 con tắt phản xạ, ngày thứ bảy, 6 con tắt phản xạ, đến ngày thứ tám, thứ chín vẫn chỉ 8 con tắt phản xạ còn 1 con vẫn còn phản xạ.

Những kết quả nghiên cứu hoàn toàn phù hợp với lý thuyết vì cafein là một thuốc kích thích thần kinh trung ương, làm tăng nhận thức cho nên số ngày học tập phản xạ ít hơn, số lần lần tránh tăng nhanh hơn và giai đoạn tiềm tàng trước khi lần tránh được ngắn hơn so với lô chứng. Nhưng đến khi không kích thích điện mà chỉ kích thích có điều kiện là ánh sáng và âm thanh thì số ngày tắt phản xạ kéo dài hơn, số lần lần tránh vào những ngày sau duy trì được lâu hơn và thời gian tiềm tàng ngắn hơn nhiều so với lô đối chứng ở cùng một ngày kích thích.

Còn clorpromazin là chất có tác dụng chống loạn thần do thuốc phong bế D2-dopaminergic của vùng giữa vỏ não và giữa hồi viền, tác dụng chống nôn cũng do phong bế dopaminergic kết hợp với tác dụng an thần kháng cholinergic và kháng histamin. Đồng thời, do clorpromazin phong bế dopaminergic, adrenergic, cholinergic và histamin nên gây ra an thần, thờ ơ, lãnh đạm, hoang tưởng, ảo giác, giảm trí nhớ và nhận thức. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các tác dụng trên được thể hiện rất rõ, chuột không thể học tập được phản xạ, số lần lần tránh không những không tăng mà còn giảm.

IV. Kết luận

Đã nghiên cứu tác dụng của cafein và clorpromazin trên phản xạ có điều kiện ở chuột cống trắng. Kết quả cho thấy cafein có tác dụng rút ngắn thời gian học tập phản xạ, làm tăng số lần lần tránh và làm giảm thời gian tiềm tàng của kích thích trước khi lần tránh. Cafein cũng làm tăng thời gian dập tắt phản xạ số lần lần tránh sau khi bỏ kích thích điện duy trì được lâu và thời gian tiềm tàng tăng chậm hơn nhiều so với lô đối chứng.

Clorpromazin làm cho chuột không học tập được phản xạ, số lần lần tránh không những không tăng mà lại giảm trong những ngày kích thích về sau.

Tài liệu tham khảo

1). Goodman, Gilman, Pharmacological Bases of Therapeutics, Nxb. McGraw Hill, New york, 1996; 513-514. 2). Cyted, Manual de Tecnicas de Investigacion, Nxb. Marzo, Espana, 1995; 39-40.

ÁP DỤNG KỸ THUẬT SẮC KÝ BẢN MỎNG PHỦ THẠCH ĐỂ PHÁT HIỆN VÀ PHÂN LẬP CÁC CHẤT CÓ HOẠT TÍNH KHÁNG KHUẨN TỪ CÂY XÀ SÀNG VIỆT NAM

Lê Minh Hà, Lê Mai Hương, Nguyễn Tiến Đạt, Hoàng Thanh Hương, Phạm Đình Ty,
Nguyễn Thế Dũng - Viện Hoá học các hợp chất tự nhiên - Trung tâm KHTN và CNQG
(Nhận bài ngày 15 tháng 8 năm 2000)

Summary

Application of the Agar Overlay TLC Technique for Detection and Isolation of Antibiotic Substances from *Cnidium monnieri* (L.) Cuss.

Agar overlay thin layer chromatography which is one of the simple and effective methods for the detection combining with isolation of antibiotic substances has been established in our laboratory for the first time. In this way, several substances were isolated from *Cnidium monnieri* (L.) Cuss. and most of them exhibited antimicrobial activity against Gr (-); Gr (+) bacteria, filamentous fungi and yeasts.

Key words: *Cnidium monnieri*, Agar Overlay TLC, Antibiotic Substances, Osthol, Isopimpinellin, Xanthotoxol.

1. Mở đầu

Hiện nay, việc phát hiện và phân lập các hoạt chất có hoạt tính sinh học đang ngày càng phổ biến, đặc biệt ở các nước đang phát triển [1]. Để góp phần đẩy mạnh việc nghiên cứu theo định hướng này, bên cạnh việc áp dụng các phương pháp đánh giá hoạt tính kháng khuẩn khác như khuếch tán trên thạch dùng khoan giấy lọc tẩm kháng sinh, hoà trực tiếp chất kháng sinh trên phiến 96 giếng để tính giá trị MIC..., chúng tôi đã triển khai kỹ thuật thử hoạt tính sinh học kết hợp trực tiếp với quá trình phân lập hoá học. Đó là phương pháp sắc ký bản mỏng phủ thạch. Bài viết này trình bày kết quả ứng dụng kỹ thuật này để phát hiện và phân lập các chất có hoạt tính kháng khuẩn của cây xà sàng.

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu:

Quả xà sàng được thu hái vào mùa thu ở các vùng Bắc Ninh, Bắc Giang. Mẫu được diệt men 110°C, sấy khô ở 40-50°C, nghiền nhỏ và được chiết lần lượt với các dung môi n-hexan, acetat ethyl và methanol. Sau khi cô cất chân không để loại dung môi, thu được các dịch chiết n-hexan, EtOAc và MeOH.

2.2. Các chủng vi sinh vật dùng thử hoạt tính gồm:

- Vi khuẩn Gr (-): *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

- Vi khuẩn Gr (+): *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*.

- Nấm mốc: *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus niger*.

- Nấm men: *Candida albicans*.

2.3. Các phương pháp tiến hành:

2.3.1. Phương pháp khuếch tán trên thạch: dùng khoan giấy lọc có tẩm các chất kháng sinh (hoặc chất thử) [2].

Các phần dịch chiết thô trong các dung môi n-hexan, acetat ethyl và methanol được thử định tính kháng khuẩn bằng phương pháp này.

2.3.2. Phương pháp phủ thạch trực tiếp lên bản sắc ký lớp mỏng được áp dụng để tìm các giá trị R_f của các chất có hoạt tính. Phương pháp được tiến hành như sau: Đưa dịch chiết lên bản mỏng và triển khai bằng hệ dung môi n-hexan: acetone (3:1). Bản mỏng được làm khô tự nhiên và được phủ thạch đã trộn vi sinh vật chỉ thị (*Bacillus subtilis* và *Aspergillus niger*) theo nồng độ chuẩn [5]. Mức độ kháng khuẩn được đánh giá thông qua diện tích vòng vô khuẩn xuất hiện trên bản mỏng. Đo các giá trị R_f ứng với diện tích đó được đoạn R_f có hoạt tính.

2.3.3. Phương pháp phân lập chất có hoạt tính:

Dựa trên các giá trị R_f tìm được, tiến hành phân lập các hoạt chất ở phần dịch chiết MeOH bằng sắc ký cột với chất hấp phụ silica gel và dung môi

rửa là hệ n-hexan: aceton (30:1 → 3:1).

2.4. Chứng minh cấu trúc của các chất phân lập được bằng các phương pháp phổ: IR, MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR...

2.5. Tìm giá trị nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của các chất, phân đoạn có hoạt tính: Tiến hành theo phương pháp của V. Bergher và Vlietlinck [3].

III. Kết quả và thảo luận

1. Kết quả định tính khả năng kháng khuẩn của các

phần dịch chiết n-hexan, EtOAc và MeOH của xà sàng đối với các chủng vi khuẩn nghiên cứu bằng phương pháp khuếch tán trên thạch dùng khoan giấy lọc có tâm kháng sinh:

Mức độ kháng khuẩn của các dịch chiết được đánh giá thông qua giá trị đường kính vòng vô khuẩn sau 24 giờ kể từ khi cấy vi khuẩn vào môi trường nuôi cấy và 48 giờ đối với nấm. Thí nghiệm được lặp lại 3 lần và lấy giá trị đường kính vòng vô khuẩn trung bình. Kết quả được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1: Kết quả định tính kháng khuẩn của các phần dịch chiết n-hexan, EtOAc, MeOH từ quả xà sàng.

TT	Mẫu	Đường kính vòng vô khuẩn (mm)						
		Vi khuẩn Gr (-)		Vi khuẩn Gr (+)		Nấm mốc		Nấm men
		E. coli	Pseu	Sta	Bac	F	N	C. alb.
1	n-hexan	10	11	13,5	15	9	6	-
2	EtOAc	9	9,5	11	8,5	8.5	6	-
3	MeOH	11,5	12	13,5	18,5	10	6	-

Ghi chú: (±): Có ức chế song đường kính vòng vô khuẩn < 2mm; (-): Không có hoạt tính.

Kết quả thu được cho thấy cả 3 dịch chiết (n-hexan, EtOAc và MeOH) đều có tác dụng ức chế sự phát triển của vi khuẩn ở các mức độ khác nhau. Khả năng kháng khuẩn đối với vi khuẩn Gr (-) và Gr (+) của 3 dịch này tương đương nhau nhưng đối với nấm mốc (*Asp. niger*) và nấm men (*C. albicans*) thì kém hơn. Trong đó, dịch chiết MeOH có hoạt tính mạnh nhất đối với *B. subtilis*, vì vậy, chúng tôi tập trung vào phần dịch chiết này và tiến hành nghiên cứu định tính ở mức độ hẹp hơn để tìm giá trị Rf của chất hoặc phân đoạn có hoạt tính giúp cho việc phân lập nhanh chóng và hiệu quả.

2. Để tìm các giá trị Rf có hoạt tính ở phần dịch chiết MeOH, chúng tôi đã tiến hành kỹ thuật phủ thạch trên sắc ký bản mỏng như đã nêu trên. Mức độ kháng khuẩn được đánh giá thông qua diện tích vòng vô khuẩn xuất hiện trên bản mỏng. Phần dịch chiết MeOH của xà sàng cho các giá trị Rf nằm trong khoảng 0,1 → 0,65. Hình dạng của vòng vô khuẩn cho thấy trong phần dịch chiết MeOH ứng với khoảng Rf: 0,1 → 0,65 sẽ phải có một số chất có hoạt tính kháng *B. subtilis*.

3. Phân lập các hoạt chất:

Việc xác định được giá trị Rf ở trên đã giúp chúng tôi định hướng nhanh trong việc phân lập các hoạt chất bằng sắc ký cột phần cận của dịch

chiết MeOH với chất hấp thụ silica gel và dung môi rửa là hệ n-hexan: aceton (30:1 → 3:1). Các phân đoạn 1, 2 và 3, mỗi phân đoạn đều cho một chất. Ngoài ra, chúng tôi còn phân lập các chất có Rf ngoài khoảng giá trị nói trên để làm đối chứng; khoảng Rf từ 0,65 đến 1 cho 2 chất.

4. Xác định cấu trúc của các chất phân lập được:

Cấu trúc của các hợp chất trên đã được chứng minh bằng các phương pháp đo phổ: IR, UV, MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ... [6].

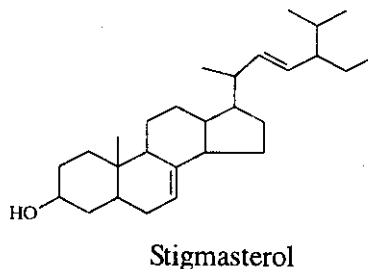
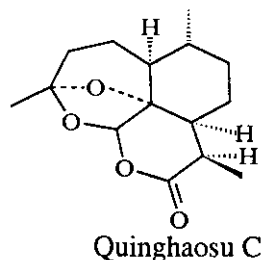
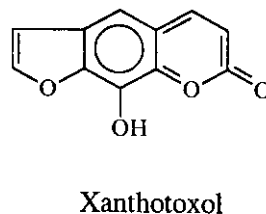
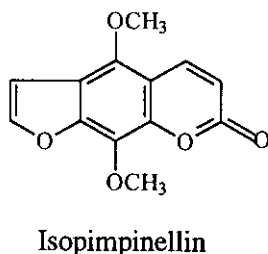
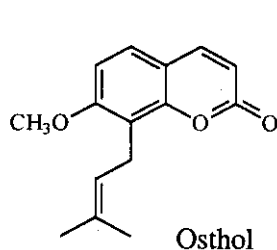
- Osthol: C₁₅H₁₆O₃, MW: 244, tinh thể hình kim không màu, nhiệt độ nóng chảy 83-84°C.

- Ispimpinellin: (C₁₃H₁₀O₅), MW: 246, dạng sợi bông, màu vàng rom, nhiệt độ nóng chảy 147°C.

- Xanthotoxol: C₁₁H₆O₄, MW: 202, dạng tinh thể hình kim, màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 248-249°C.

- Quinghaosu C: C₁₅H₂₂O₄, MW: 266, dạng tinh thể hình kim, màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 112°C.

- Stigmasterol MW: 412, ở dạng bột màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 146°C.



5. Tìm các giá trị nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của các chất phân lập. Kết quả được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2: Kết quả thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định giá trị MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Mẫu	Đường kính vòng vô khuẩn (mm)						
	Vi khuẩn Gr (-)		Vi khuẩn Gr (+)		Nấm mốc		Nấm men
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Asp. niger</i>	<i>F. oxysporum</i>	<i>C. albicans</i>
Osthol	25	50	25	50	25	25	50
Isopimpinellin	50	50	25	25	50	50	> 50
Xanthotoxol	50	> 50	50	25	50	50	50
Quinghaosu C	> 50	> 50	> 50	> 50	50	> 50	> 50
Stigmasterol	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50

Ghi chú: MIC $\leq 50 \mu\text{g/ml}$ thì chất được coi là có hoạt tính; MIC $> 50 \mu\text{g/ml}$: chất không có hoạt tính

Kết quả thu được cho thấy trong các chất kể trên, osthol có hoạt tính tốt nhất đối với cả vi khuẩn Gr (-), Gr (+) và đặc biệt với nấm mốc. Điều này hoàn toàn phù hợp với hoạt tính chống nấm của nó từ lâu đã được sử dụng trong điều trị bệnh vẩy nến [4]. Ngoài ra, isopimpinellin và xanthotoxol cũng đều thể hiện hoạt tính kháng khuẩn và nấm tuy ở mức độ không cao. Đáng chú ý là 2 chất quinghaosu C và stigmasterol có Rf nằm ngoài khoảng giá trị nêu trên đều không có hoạt tính đối với các vi sinh vật kiểm định (giá trị MIC $> 50 \mu\text{g/ml}$).

Kết luận:

Bằng kỹ thuật sắc ký bản mỏng phủ thạch trực

tiếp, đã tìm được các phân đoạn có hoạt tính kháng khuẩn trong phân dịch chiết MeOH của xà sàng ở các giá trị Rf 0,1 $\rightarrow$ 0,65 với hệ dung môi n-hexan: acetone (3-1), đó là các chất osthol, isopimpinellin và xanthotoxol.

Phân lập được 2 chất (qinghaosu C và stigmasterol) nằm ngoài giá trị Rf nêu trên, nhưng những chất này không có hoạt tính kháng đối với các vi sinh vật kiểm định.

Kỹ thuật phủ thạch trực tiếp trên sắc ký bản mỏng là phương pháp đơn giản, chính xác và nhanh chóng cho việc sàng lọc, phân lập các chất có hoạt tính kháng sinh từ cây thuốc.

Tài liệu tham khảo

1. Phytochemistry and Biological Studies of Plants Used in Traditional Medicine; 2). Kỹ thuật xét nghiệm Vi sinh vật Y học - NXB Văn hoá - Hà Nội 1991; 3). Vanden Bergher, D.A. and Vlietinck, A.J, 1991. Methods in Plant Biochemistry V6: p47-68; 4). Đỗ Tất Lợi. Các vị thuốc và cây thuốc Việt Nam. p82, 1993; 5). Thomas D. Broclet, Micheel T, Madigan. Jonh M. Martinko, and Jac Parker. Biology and Microorganisms, 7th edition, 1994.; 6). Phạm Đình Ty *et al* - Tuyển tập các công trình nghiên cứu khoa học - Viện Hoá học các hợp chất tự nhiên - 1997.

LÁ LẦNG THỨC ĂN- VỊ THUỐC

Hỏi: Ở Nghệ An, có cây lá lằng được nhân dân ưa dùng làm thực phẩm. Nghe nói lá lằng còn là vị thuốc tốt. Xin cho biết có đúng như vậy không?



Đáp: Lá lằng là tên gọi dân dã ở vùng Nghệ An để chỉ cây chân chim hay ngũ gia bì chân chim với nhiều tên khác là cây đắng, sâm nam, nga chuông sài, may tăng (Tày), co tan (Thái), áp tủa đỉang (Dao), xi tờ rớt (K' ho), loong veng vương (Ba Na), tên khoa học là *Schefflera octophylla* (Lour.) Harms., thuộc họ Nhân sâm (Araliaceae). Đó là một cây nhỏ hay cây to, cao 5-10 m, có khi hơn. Lá kép chân vịt, mọc so le, 6-8 lá chét, có khi đến 10, phiến hình mác hoặc trái xoan, gốc tròn, đầu nhọn, dài 6-15 cm, rộng 3-6 cm, mép nguyên; cuống lá kép dài 8-25 cm. Cụm hoa là một chùm tán mọc ở đầu cành; hoa nhỏ màu trắng, thơm; trên cuống phụ của cụm hoa, đôi khi có từng chiếc hoa riêng lẻ; lá dài 5, có lông ở mặt ngoài; cánh hoa 5, dài; nhị 5; bầu có 6-8 ô. Quả mỏng, hình cầu, đường kính: 3-4 mm, có núm nhọn, khi chín màu tím đen. Vỏ thân và lá có mùi thơm nhẹ. Mùa hoa: tháng 2-3; mùa quả: tháng 4-5.

Cây mọc hoang ở khắp rừng núi, thường gặp ở ven rừng, chân núi, sườn đồi, với độ cao từ 600m trở xuống.

Phạm Ngọc Thiện (Thanh Hoá)

Về mặt thực phẩm, lá lằng được chế biến thành canh lằng, một món ăn cổ truyền dân tộc, đặc đáo của vùng Quỳnh Lưu- Nghệ An. Đã từ lâu, người dân ở đây coi lá lằng là loại thực phẩm rất quý. Vào tháng 5, người ta hái lá lằng rửa sạch, thái nhỏ, phơi nắng to cho khô, rồi đóng gói bảo quản để dùng dần. Trong mấy tháng hè, nắng gió Lào, bát canh lá lằng luôn có mặt trên mâm cơm đạm bạc, gây cảm giác mát, thơm, ngon và lạ miệng. Canh được nấu bằng các loại rau như rau đay, rau mồng tơi hoặc tôm, tép, cua. Khi rau chín, bỏ vào canh một dấm lá lằng. Canh có vị ngọt, đắng đắng, mùi thơm nhẹ.

Về mặt y học, từ lâu trong dân gian, cây lá lằng là vị thuốc bổ, mạnh gân xương, với bộ phận dùng là vỏ thân, thu hái vào mùa xuân-hè, cạo sạch lớp bên ngoài, rồi phơi hoặc sấy khô. Khi dùng, thái ngắn, để sống hoặc tẩm rượu, sao qua. Dược liệu có vị đắng, chát, mùi thơm nhẹ, tính mát, được dùng trong những trường hợp sau:

- **Chữa bệnh cước khí, chân sưng đau:** Vỏ lằng, lõi cây thông, hạt cau, hương phụ, hạt tía tô, chỉ xác, kế đầu ngựa (mỗi thứ 8-16g), sắc với 400ml nước còn 100ml, uống làm hai lần trong ngày (Nam dược thần hiệu).

- **Chữa tê thấp:** Vỏ lằng (2 kg), vỏ cây gạo, dây đau xương, thân cây bọ ếch (mỗi thứ 1kg) thái nhỏ, phơi khô, nấu với nước thành 200ml cao lỏng, rồi hoà 200ml rượu và 100ml sirô vào cao để được nửa lít thành phẩm. Ngày uống 50ml chia làm hai lần.

- **Chữa thiếu máu xanh xao, kém ăn** (Viên ngũ gia kim): Cao vỏ lằng (0,05g), cao kim anh (0,05g), oxalat sắt (0,05g), sulfat đồng (0,005g), sulfat magiê (0,002g) cho 1 viên. Ngày uống 4-6 viên, chia làm hai lần (người lớn).

- **Chữa suy nhược cơ thể sau khi ốm, lao lực** (Viên tăng lực): Cao vỏ lằng (0,05g), cao ban long (0,02g), mật ong (0,02g), triphosphat calci (0,07g) cho 1 viên. Ngày uống 2-3 lần; mỗi lần 3-4 viên

(Xem tiếp trang 96).

HOẠT CHẤT TRONG NHỤC ĐẬU KHẤU ỨNG CHẾ ENZYM CHUYỂN HOÁ THUỐC Ở GAN

Med. Ar. Pl. Abs. 1989, tập 11, số 4, tr.360

Chiết từ hạt của cây nhục đậu khấu (*Myristica fragrans* Houtt., Myristicaceae) bằng hexan, sau đó phân lập có hệ thống được nhiều chất, trong đó có 3 chất được coi như hoạt chất là myristicin (1), licarin (2) và dehydroisoeugenol (3).

Chất (2) và (3) với liều duy nhất tiêm trong màng bụng chuột nhắt trắng có tác dụng kéo dài thời gian ngủ do hexobarbital và kéo dài thời gian hạ sốt do aminopyrin (pyramidon).

Sở dĩ thuốc làm kéo dài thời gian ngủ của hexobarbital, vì chúng ức chế hoạt tính của enzym hydroxylase (có ở gan) của hexobarbital (là enzym chuyển hoá thuốc làm biến đổi phân tử hexobarbital), do đó, hexobarbital tồn tại trong cơ thể lâu hơn, nên thời gian ngủ tăng lên. Cũng do thuốc ức chế enzym N-demethylase (là enzym có tác dụng khử nhóm methyl của aminopyrin, làm mất hoạt tính của aminopyrin) nên làm kéo dài tác dụng hạ sốt của aminopyrin.

Chất (1) và (2) còn làm cho chuột nhắt trắng ngủ ở liều hexobarbital thấp mà bình thường không gây ngủ. Như vậy, thuốc có tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương.

ĐTĐ.

THÂN RỄ CÂY NGỌT NGHÈO GÂY SẢY THAI VÀ LÀM GIẢM SINH TINH TRÙNG

Fitoterapia, 1988, 3, 170; *Ibid.* 1993, 1, 60; *Ibid.* 1995, 6, 504.

Một lượng nhỏ thân rễ cây ngọt ngào (*Gloriosa superba* L., Melanthiaceae), giã nát, trộn với đường thốt nốt (jaggery) rồi cho phụ nữ có thai uống sẽ gây sảy thai (*Fitoterapia*, 1993, 1, 60).

Lấy một đoạn thân rễ dài 1 cm giã cho nhỏ, trộn với một nửa thìa cà phê bột hạt tiêu rồi cho uống với sữa. Chỉ 1 liều là gây sảy thai cho đến thai 4 tháng tuổi (*Fitoterapia*, 1995, 6, 504).

Thân rễ ngọt ngào chiết cồn được cao khô, cách ngày lại tiêm phúc mạc 3 mg cho chuột nhắt đực gerbil có 2 chân sau dài thấy sự sinh tinh trùng giảm. Các ống sinh tinh và các tế bào Leydig trong tinh hoàn giảm nhiều (*Fitoterapia*, 1988, 3, 170).

(Chú thích của người dịch: Cây ngọt ngào mọc hoang và được trồng ở nước ta từ Quảng Trị trở vào. Thân rễ ngọt ngào rất độc, đã xảy ra tự tử và ngộ độc chết người do ăn nhầm ngọt ngào tưởng là gừng ở Campuchia)

ĐTĐ.

XANTHORRHIZOL, MỘT CHẤT KHÁNG KHUẨN TỪ CÂY NGHỆ

Jar- kwan Hwang và cs.

Planta Med. 2000, 66 (2), 196-197.

Nghệ (*Curcuma xanthorrhiza*) được dùng làm thực phẩm và làm thuốc với nhiều tác dụng sinh học như chống u, hạ triglycerid trong máu, chống viêm và kháng khuẩn.

Công trình chứng minh xanthorrhizol phân lập được từ cây nghệ có tác dụng trừ sâu răng đối với vi khuẩn *Streptococcus mutans*.

N.V.

MỘT SAPONIN STEROID MỚI TỪ LÁ CÂY THỪA

Akihito Yokosuka và cs.

Planta Med. 2000, 66 (4), 393-396

Một saponin spirostan bisdesmosid mới được phân lập từ cây thừa (*Agave americana*) cùng 3 saponin khác. Cấu trúc của chất saponin mới được xác định là (25R)-3 β , 6 α -dihydroxy-5 α -spirostan-12-on-

3,6-di-O- β -D-glucopyranosid.

Trong số các saponin phân lập được, hecogenin tetraglycosid tỏ ra độc đối với tế bào, trị các tế bào bạch cầu tiền tủy ở người HL- 60 với IC_{50} 4,3 μ g/ml.

N.V.

HAI ISOFLAVONOID Ở CÂY VÒNG NEM

Hitoshi Tanaka và cs.

Planta Med. 2000, 66 (8); 578- 579

Vòng nem (*Erythrina variegata*) là cây thuốc dân gian mọc ở nhiều nước (Trung Quốc, Nhật Bản...). Các công trình trước đây cho biết vòng nem chứa một số chất flavon, flavanon và một cinnamyl phenol.

Trong công trình này, các tác giả đã tách chiết và nhận dạng được 8 chất isoflavon là eryvarin A, eryvarin B, euchrenon b, laburnetin, alpinumisoflavon, wighteon, cristacarpin, và warangalon bằng các hằng số vật lý, các phổ MS, UV, IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR.

Hai chất eryvarin A và eryvarin B là hai chất mới. Hai chất euchrenon b, laburnetin được tìm thấy lần đầu tiên ở cây vòng nem.

N.V.

THÀNH PHẦN HOÁ HỌC CỦA PHẦN KHÔNG XÀ PHÒNG CỦA LIPID TRONG HẠT QUA LÂU

Chao Zhi-mao và cs

Chin. Pharm. J. 2000, 35 (11), 733-736

Các tác giả khảo sát thành phần hoá học của phần không xà phòng hoá của lipid trong hạt qua lâu (*Trichosanthes kirilowii*) nhằm xây dựng tiêu chuẩn quả và hạt của cây. Các tác giả đã chiết xuất được dầu béo và tinh chế bằng sắc kí cột silica gel. Các chất chiết được nhận dạng bằng IR, MS, 1H -NMR, ^{13}C -NMR có so sánh với các chất chuẩn là 10- α -cucurbitadienol, karounidiol, isokarounidiol, 7-oxodihydrokarounidiol, stigmast-7-en-3 β -ol, stigmast-7-22-dien-3 β -ol và stigmasta-7, 22-dien-3-O- β -D-glucosid.

N.V.

(Tiếp theo trang 94)

(người lớn), 2-3 viên (trẻ em tùy tuổi).

- Viên Hy đan của Xí nghiệp dược phẩm Thanh Hoá đã có bán ở thị trường gồm bột mịn vỏ lằng (0,035 g), cao vỏ lằng (0,005 g), cao đặc hy thiêm (0,03 g), bột mịn mã tiền chế (0,013 g) vừa là thuốc bổ, vừa có tác dụng tốt đối với trường hợp viêm đa khớp dạng thấp, đau nhức khớp, đau dây thần kinh, đau lưng, đau vai gáy. Liều tối đa an toàn 1 lần là 30 viên và một ngày là 80 viên.

Viện Dược liệu - Bộ Y tế cũng bào chế từ vỏ

lằng dạng rượu ngọt Langtonic và viên bao Lango-sin, ứng dụng trên lâm sàng thấy ăn ngon, ngủ tốt, không có biểu hiện độc hại. Có người còn thấy khả năng làm việc bằng trí não tốt hơn, minh mẫn hơn.

Dùng ngoài, lá lằng (30 g), lá dâu tằm (30 g), lá mía tía (20 g), củ nga truat (20 g) để tươi, rửa sạch, giã nát, tẩm rượu 30 $^{\circ}$ cho xâm xấp, sào nóng, đắp băng lại và cố định bằng nẹp tre, chữa gãy xương (kinh nghiệm của dân tộc Tày ở Lạng Sơn).

Đỗ Huy Bích

ĐÍNH CHÍNH

Trang bìa 4, tập 6, số 1/2001, tên khoa học của cây châu thụ in là "*Gaultheriana fragrantissima* Wall." - Betulaceae, xin sửa lại là "*Gaultheria fragrantissima* Wall.- Ericaceae".

Thành thật xin lỗi bạn đọc.

Toà soạn Tạp chí Dược liệu