



TRƯỜNG ĐẠI HỌC THÀNH ĐÔ
KHOA Y - DƯỢC

DƯỢC LIỆU HỌC
Tập 1
SÁCH DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC

LƯU HÀNH NỘI BỘ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC THÀNH ĐÔ

KHOA Y – DƯỢC

DƯỢC LIỆU HỌC

TẬP I

DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SỸ ĐẠI HỌC

LƯU HÀNH NỘI BỘ

MỤC LỤC

LỜI GIỚI THIỆU	3
LỜI NÓI ĐẦU	5
CHƯƠNG 1. ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC LIỆU	21
ĐỊNH NGHĨA MÔN HỌC.....	21
LỊCH SỬ PHÁT TRIỂN MÔN DƯỢC LIỆU.....	22
I. Một số nền y dược học thời cổ đại	23
II. Sự hình thành và phát triển của dược học phương tây	26
III. Lịch sử phát triển của dược học Việt Nam	28
VỊ TRÍ CỦA DƯỢC LIỆU TRONG NGÀNH Y TẾ VÀ TRONG NỀN KINH TẾ QUỐC DÂN	32
THU HÁI - CHẾ BIẾN VÀ BẢO QUẢN DƯỢC LIỆU	34
I. Thu hái dược liệu	34
II. Ổn định dược liệu.....	36
III. Làm khô dược liệu.....	37
IV. Đóng gói và bảo quản dược liệu.....	39
CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ DƯỢC LIỆU	41
I. Cảm quan	41
II. Phương pháp soi kính hiển vi.....	41
III. Phương pháp dựa vào các tính chất vật lý	41
IV. Thủ tinh khiết	42
V. Phương pháp hoá học.....	44
VI. Phương pháp phổ học	44
1. Phổ tử ngoại và khả kiến.....	45
2. Phổ hồng ngoại	46
3. Phổ khối lượng	46
4. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân	51
5. Các loại phổ khác.....	53
VII. Phương pháp sắc ký	54
1. Sắc ký giấy.....	57
2. Sắc ký lớp mỏng.....	58
3. Sắc ký lỏng cao áp	60

4. Sắc ký khí	63
5. Điện di mao quản	66
CHIẾT XUẤT VÀ PHÂN LẬP CÁC CHẤT TỪ DƯỢC LIỆU.....	69
I. Chiết xuất.....	69
II. Phân lập các hoạt chất	74
1. Kết tinh phân đoạn.....	74
2. Tách phân đoạn	74
3. Thăng hoa	75
4. Chung cất phân đoạn	75
5. Các phương pháp sắc ký.....	75
5.1. Sắc ký cột	75
5.2. Sắc ký lỏng áp suất trung bình	76
5.3. Sắc ký phân bố ngược dòng.....	77
CHƯƠNG 2. CARBOHYDRAT VÀ DƯỢC LIỆU CHỨA CARBOHYDRAT	80
.....	80
ĐẠI CƯƠNG VỀ CARBOHYDRAT.....	80
I. Định nghĩa.....	80
II. Tinh bột.....	82
1. Cấu trúc hóa học của tinh bột.....	82
1.1. Amylose	82
1.2. Amylopectin	83
2. Sinh tổng hợp tinh bột.....	84
3. Tính chất của tinh bột.....	85
4. Chế tinh bột	89
5. Định tính và định lượng.....	90
6. Công dụng.....	91
III. Cellulose	92
1. Cấu tạo.....	92
2. Các dẫn chất cellulose và công dụng.....	93
IV. Pectin - gồm - chất nhầy.....	95
1. Pectin	95
1.1. Cấu tạo	95
1.2. Tính chất của pectin	97
1.3. Định tính – định lượng	98

1.4. Công dụng	99
2. Gôm - chất nhầy	99
2.1. Nguồn gốc và vai trò sinh lý của gôm và chất nhầy	99
2.2. Tính chất	102
2.3. Đánh giá một dược liệu chứa gôm hoặc chất nhầy	102
2.4. Công dụng	103
V. Các polysaccharid khác.....	104
1. Beta glucan	104
2. Inulin - Fructan	107
DƯỢC LIỆU CHỨA CARBOHYDRAT.....	111
I. Dược liệu chứa tinh bột.....	111
Mạch nha	113
Ý dĩ.....	114
Sen	116
Hoài sơn	118
Trạch tả	120
II. Dược liệu chứa cellulose	121
Bông	121
III. Dược liệu chứa gôm và chất nhầy	124
Gôm arabic.....	124
Gôm adragant.....	126
Sâm bố chính	127
Bạch cập.....	129
Mã đề	130
Thạch	132
Tảo bẹ.....	134
Linh chi.....	135
CHƯƠNG 3. GLYCOSID (HETEROSID)	140
ĐẠI CƯƠNG VỀ GLYCOSID.....	140
I. Định nghĩa về glycosid.....	140
1. O-Glycosid.....	141
2. C-glycosid.....	143
3. S-glycosid	143
4. N-glycosid.....	144

· 5. Pseudoglycosid.....	144
II. Tính chất.....	144
1. Lý tính	144
2. Hoá tính	145
III. Chiết xuất.....	146
CHƯƠNG 4. GLYCOSID TIM VÀ DƯỢC LIỆU CHỨA GLYCOSID TIM	148
ĐẠI CƯƠNG VỀ GLYCOSID TIM	148
I. Định nghĩa.....	148
II. Cấu trúc hóa học.....	149
1. Phần aglycon	149
1.1. Nhân hydrocarbon	149
1.2. Vòng lacton	150
2. Phần đường.....	151
III. Liên quan giữa cấu trúc và tác dụng.....	151
IV. Tính chất, định tính, định lượng.....	152
1. Tính chất.....	152
2. Các thuốc thử định tính và định lượng.....	153
3. Sắc ký.....	156
4. Quang phổ.....	157
5. Định lượng	157
6. Đánh giá bằng phương pháp sinh vật.....	157
7. Bảo quản.....	158
V. Phân bố trong tự nhiên.....	158
DƯỢC LIỆU CHỨA GLYCOSID TIM	159
Lá Trúc đào.....	159
Hạt Thông thiên	164
Strophanthus.....	166
Strophanthus ở Việt Nam	171
Digitalis	173
Digitalis tía	174
Digital lông	180
Hạt Đay.....	184
Hành biển	187

MỘT SỐ DƯỢC LIỆU KHÁC CHỨA GLYCOSID TIM	190
CHƯƠNG 5. SAPONIN VÀ DƯỢC LIỆU CHỨA SAPONIN	191
ĐẠI CƯƠNG VỀ SAPONIN.....	191
I. Khái niệm chung về saponin	191
II. Cấu trúc hóa học và phân loại.....	192
1. Saponin triterpenoid	193
1.1. Saponin triterpenoid năm vòng.....	193
1.2. Saponin triterpenoid bốn vòng.....	197
2. Saponin steroid.....	200
2.1. Saponin steroid	200
2.2. Nhóm saponin steroid alkaloid.....	203
2.3. Các nhóm khác.....	204
III. Tính chất của saponin.....	204
III. Kiểm nghiệm dược liệu chứa saponin.....	205
1. Dựa trên tính chất tạo bọt.....	205
2. Dựa trên tính chất phá huyết	206
3. Dựa trên độ độc đối với cá	208
4. Khả năng tạo phức với cholesterol.....	208
5. Các phản ứng màu.....	208
6. Sắc ký lớp mỏng.....	209
7. Xác định bằng quang phổ.....	210
8. Định lượng	210
IV. Chiết xuất	211
V. Phân bố trong thực vật	212
VI. Tác dụng và công dụng.....	213
DƯỢC LIỆU CHỨA SAPONIN	215
Cam thảo.....	215
Viễn chí	223
Cát cánh.....	227
Bồ kết.....	231
Ngưu tất.....	233
Rau má.....	237
Ngũ gia bì chân chim.....	240
Nhân sâm.....	243

Tam thất	251
Cổ yếm	256
Rau Đắng biển	258
Táo nhân	261
Cam thảo dây	264
Tỳ giải	266
Dứa Mỹ	269
Khúc khúc	271
Mạch môn	273
Thiên môn	275

CHƯƠNG 6. DƯỢC LIỆU CHỨA MONO VÀ DITERPENOID GLYCOSID

.....	277
MONOTERPENOID GLYCOSID	277
I. Sơ lược cấu trúc hóa học	278
II. Phân loại	279
1. Iridoid có aglycon đủ 10 carbon	279
2. Iridoid không đủ 10 carbon	280
3. Iridoid có trên 10 carbon	281
4. Secoiridoid	282
5. Iridoid dimer	282
6. Các iridoid và secoiridoid phức tạp	282
III. Tính chất, định tính	282
1. Tính chất	282
2. Định tính	283
IV. Phân bố trong tự nhiên	284
V. Tác dụng và công dụng	285
DITERPENOID GLYCOSID	286
DƯỢC LIỆU CHỨA MONOTERPENOID GLYCOSID	287
Sinh địa	287
Dành dành	289
Lá Mơ	291
Huyền sâm	293
Đại	294

MỘT SỐ CÂY THUỐC KHÁC CHỨA IRIDOID GLYCOSID.....	296
Kim ngân	296
Cỏ roi ngựa	296
Mã đề	296
DƯỢC LIỆU CHỨA DITERPENOID GLYCOSID	297
Xuyên tâm liên	297
Ké đầu ngựa.....	301
Hy thiêm	302
Cỏ ngọt.....	304
CHƯƠNG 7. ANTHRANOID VÀ DƯỢC LIỆU CHỨA ANTHRANOID ...	307
ĐẠI CƯƠNG VỀ ANTHRANOID	307
I. Khái niệm chung về anthranoid.....	307
II. Phân nhóm.....	309
1. Nhóm phẩm nhuộm.....	309
2. Nhóm nhuận tẩy.....	311
3. Các anthranoid dimer	312
III. Phân bố trong tự nhiên	314
IV. Tính chất.....	317
V. Định tính.....	317
1. Định tính hoá học	317
2. Định tính sắc ký	318
3. Định tính bằng phương pháp quang phổ.....	319
VI. Định lượng	319
1. Phương pháp cân của Daels và Kroeber	319
2. Phương pháp so màu	319
3. Phương pháp đo màu sử dụng magnesi acetat.....	320
4. Phương pháp thể tích của Tschirch và Schmitz	321
5. Các phương pháp khác	321
VII. Chiết xuất.....	321
VIII. Tác dụng và công dụng.....	322
DƯỢC LIỆU CHỨA ANTHRANOID.....	323
CÁC DƯỢC LIỆU CHỨA ANTHRANOID THUỘC CHI SENNA	323
Phan tả diệp.....	323
Thảo quyết minh	327

Cốt khí muồng	329
Muồng trâu	330
Ô môi.....	332
DƯỢC LIỆU CHỨA ANTHRANOID THUỘC HỌ RAU RẪM - POLYGONACEAE	333
Đại hoàng.....	333
Cốt khí củ.....	339
Hà thủ ô đỏ	340
Chút chút.....	343
Ba kích	344
Nhàu	346
Lô hội	348
CHƯƠNG 8. FLAVONOID VÀ DƯỢC LIỆU CHỨA FLAVONOID	353
ĐẠI CƯƠNG VỀ FLAVONOID	353
I. Khái niệm chung về flavonoid	353
II. Cấu trúc hóa học.....	354
1. Khung của flavonoid.....	354
2. Phân loại flavonoid.....	356
2.1. Euflavonoid:.....	356
2.2. Isoflavonoid	369
2.3. Neoflavonoid	372
2.4. Biflavonoid và triflavonoid	373
III. Tính chất - định tính - định lượng	374
1. Tính chất.....	374
2. Định tính	375
2.1. Định tính hóa học	375
2.2. Sắc ký	376
2.3. Quang phổ.....	377
3. Định lượng	378
3.1. Phương pháp cân	378
3.2. Phương pháp đo phổ tử ngoại.....	379
3.3. Phương pháp đo màu	379
IV. Chiết xuất	379
V. Phân bố flavonoid trong tự nhiên.....	380

VI. Tác dụng sinh học của flavonoid	381
DƯỢC LIỆU CHỨA EUFLAVONOID	384
Hoa hòe	384
NHỮNG NGUỒN DƯỢC LIỆU KHÁC ĐỂ CHIẾT RUTIN.....	389
Diếp cá	390
Râu mèo	392
Rau ngễ	395
Núc nác	397
Hoàng cầm	399
Kim ngân hoa	401
Actisô	405
Dâu	409
Bạch quả	413
Cúc gai	416
CÁC DƯỢC LIỆU THUỘC CHI CITRUS - RUTACEAE	420
Hồng hoa	421
DƯỢC LIỆU CHỨA ISOFLAVONOID	424
Xạ can	424
Dây mật	425
Hạt củ đậu	428
DƯỢC LIỆU CHỨA NEOFLAVONOID.....	429
Tô mộc.....	429
CHƯƠNG 9. COUMARIN VÀ DƯỢC LIỆU CHỨA COUMARIN	432
ĐẠI CƯƠNG VỀ COUMARIN.....	432
I. Khái niệm chung về coumarin.....	432
II. Phân loại coumarin	433
1. Coumarin đơn giản.....	434
2. Furanocoumarin (furocoumarin)	435
3. Pyranocoumarin (pyrocoumarin)	438
III. Đặc điểm về cấu trúc.....	442
IV. Tính chất.....	443
1. Lý tính	443
2. Hóa tính	443

V. Các phương pháp phân tích coumarin	444
1. Định tính	444
2. Định lượng	447
VI. Chiết xuất	447
VII. Phân bố trong tự nhiên	448
VIII. Tác dụng và công dụng	449
DƯỢC LIỆU CHỨA COUMARIN	451
Ba dóc	451
Mần tưới	452
Bạch chỉ	453
Tiền hồ	457
Xà sàng	459
Ammi visnaga	461
Sài đất	461
Cỏ mực	464
Mù u	465
CHƯƠNG 10. DƯỢC LIỆU CHỨA GLYCOSID CYANOGENIC	470
ĐẠI CƯƠNG VỀ GLYCOSID CYANOGENIC	470
I. Khái niệm chung về glycosid cyanogenic	470
II. Phân loại	471
1. Các glycosid tương tự như amygdalin	471
2. Các glycosid tương tự như linamarin	472
3. Glycosid có vòng cyclopenten	472
4. Pseudocyanogenic glycosid	472
III. Định tính	473
DƯỢC LIỆU CHỨA GLYCOSID CYANOGENIC	474
Quả mơ	474
Hạt đào	476
CHƯƠNG 11. TANIN VÀ DƯỢC LIỆU CHỨA TANIN	477
ĐẠI CƯƠNG VỀ TANIN	477
I. Khái niệm chung về tanin	477
II. Phân loại	478
1. Tanin thủy phân được	478
2. Tanin ngưng tụ	481

3. Tanin hỗn hợp.....	482
III. Chiết xuất.....	482
IV. Tính chất và định tính	482
1. Tính chất.....	482
2. Định tính	483
2.1. Định tính hóa học	483
2.2. Sắc ký.....	484
V. Định lượng.....	484
1. Phương pháp bột da.....	484
2. Phương pháp oxy hoá (Phương pháp Löwenthal).....	485
3. Phương pháp tạo tủa với đồng acetat	485
4. Phương pháp đo màu với thuốc thử Folin.....	486
5. Phương pháp đo màu với thuốc thử phosphomolibdotungstic	486
6. Phương pháp sử dụng sắc ký lỏng cao áp	487
VI. Tác dụng và công dụng.....	487
DƯỢC LIỆU CHỨA TANIN	489
Ngũ bội tử.....	489
Ổi.....	490
Mãng cụt.....	492
MỘT SỐ CÂY KHÁC CHỨA TANIN	494
TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH.....	495
MỤC LỤC TRA CỨU TÊN DƯỢC LIỆU	497

BÀI GIẢNG DƯỢC LIỆU

Tập I

SÁCH DÙNG CHO SINH VIÊN DƯỢC

MỤC TIÊU MÔN HỌC

Cung cấp cho sinh viên những kiến thức về:

1. Những hiểu biết chung cơ bản về công tác dược liệu.
2. Cấu trúc hoá học, tính chất, phương pháp định tính, định lượng của các nhóm hợp chất tự nhiên có nhiều ứng dụng thường gặp trong dược liệu (carbohydrat, glycosid tim, saponosid, iridoid glycosid, flavonosid, anthranoid glycosid, coumarin, tanin, alcaloid, tinh dầu và chất béo).
3. Nguồn gốc, phân bố và đặc điểm thực vật của những dược liệu quan trọng thông dụng.
4. Thành phần hoá học chính và các phương pháp kiểm nghiệm dược liệu bằng vi học và hoá học của các dược liệu quan trọng thông dụng.
5. Tác dụng sinh học và công dụng của những dược liệu quan trọng thông dụng.

CHƯƠNG 1

ĐẠI CƯƠNG VỀ DƯỢC LIỆU

MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học chương "Đại cương về dược liệu" sinh viên phải biết được:

1. Định nghĩa của môn học.
2. Lịch sử của nền y học thế giới và Việt Nam gắn liền với môn học.
3. Vị trí của dược liệu trong ngành y tế và trong nền kinh tế quốc dân.
4. Công việc thu hái và bảo quản.
5. Các phương pháp đánh giá dược liệu.
6. Các phương pháp áp dụng trong chiết xuất, phân lập và xác định cấu trúc các chất trong dược liệu.

ĐỊNH NGHĨA MÔN HỌC

Dược liệu học là môn học chuyên môn trong chương trình đào tạo dược sĩ đại học. Thuật ngữ "*Dược liệu học*" trong tiếng Anh là "*Pharmacognosy*" có nghĩa là các hiểu biết về thuốc do Seydler đưa ra vào năm 1815, được ghép từ 2 từ Latin (gốc Hy Lạp) là *pharmakon* (nghĩa là thuốc) và *gnosis* (nghĩa là hiểu biết).

Ngày nay, môn Dược liệu học thường được quan niệm là *khoa học về các nguyên liệu làm thuốc có nguồn gốc sinh học*¹. Đây là môn học nghiên cứu về sinh học và hoá học những nguyên liệu dùng làm thuốc có nguồn gốc sinh vật mà trong đó các cây thuốc là đối tượng chính. Nội dung môn học sẽ cung cấp cho sinh viên những kiến thức bao gồm nguồn gốc, thành phần hoá học, kiểm nghiệm, tác dụng và công dụng của dược liệu. Yêu cầu chủ yếu là xác định được sự thật giả, đánh giá được chất lượng và hướng dẫn sử dụng dược liệu.

Trước đây, nguồn nguyên liệu tự nhiên làm thuốc tập trung chủ yếu vào các nguyên liệu trên cạn. Ngày nay, các dược liệu từ nguồn tài nguyên biển cũng rất được chú ý. Các nguồn nguyên liệu tự nhiên cung cấp các chất nội tiết

¹ Chương trình dược liệu hiện đại thường không còn đề cập tới các dược liệu có nguồn gốc khoáng vật.

Đại cương về dược liệu học

(động vật), các kháng sinh (vi sinh vật) và các cây độc, nấm độc, các cây cỏ gây dị ứng, các cây diệt côn trùng cũng được đề cập trong một số chương trình giảng dạy môn dược liệu ở một số nước. Đối tượng nghiên cứu của dược liệu học hiện nay còn là các sinh vật sử dụng trong hương liệu và mỹ phẩm.

Dược liệu học ngày nay tập trung vào nghiên cứu bốn lĩnh vực chính:

- Tạo nguồn nguyên liệu làm thuốc,
- Kiểm nghiệm và tiêu chuẩn hoá dược liệu,
- Chiết xuất dược liệu,
- Nghiên cứu thuốc mới từ dược liệu.

Dược liệu có thể là tất cả các bộ phận của cây hoặc con thuốc hoặc chỉ là một hay vài bộ phận của chúng. Những chất tiết ra hay được tách chiết ra từ cây cỏ hoặc động vật như gôm, nhựa, sáp, tinh dầu, dầu mỡ cũng thuộc phạm vi dược liệu. Theo quan niệm hiện nay thì môn dược liệu không chỉ nghiên cứu nguyên liệu thô mà cả những tinh chất chiết ra từ dược liệu ví dụ hoa Hòe và rutin, lá dương Địa hoàng và digitalin, rễ Ba gạc và reserpin, Dừa cạn và vinblastin.

Không có một ranh giới rõ ràng giữa cây con làm thuốc với các loại cây khác như cây lương thực, cây công nghiệp, cây cảnh, cây gia vị... Ví dụ như Cà phê, Trà, Gừng, Quế... là các dược liệu nhưng cũng đồng thời là nguyên liệu dùng trong thực phẩm.

Là một trong những môn học chuyên môn, môn dược liệu có liên quan đến những môn học khác như thực vật, hoá hữu cơ, hoá phân tích và dược lý. Do đó sinh viên cần liên hệ kiến thức của các môn học trên khi học môn dược liệu.

LỊCH SỬ PHÁT TRIỂN MÔN DƯỢC LIỆU

Kiến thức về dược liệu học có lẽ đã được quan tâm tìm hiểu ngay cả từ thời các bộ tộc nguyên thủy. Trong quá trình con người tìm kiếm thức ăn, họ tìm hiểu về cây cỏ xung quanh để nhận biết các cây dùng được làm thức ăn và những cây có độc đối với con người. Kinh nghiệm về sử dụng cây cỏ của người tiền sử ban đầu có lẽ được phát hiện một cách tình cờ khi con người tìm cách làm dịu những vết thương, những bệnh tật của cơ thể. Dần dần, trong tiến trình phát triển của lịch sử loài người, những kinh nghiệm thu được một cách ngẫu nhiên ấy được thay bằng những điều được rút ra và tích lũy lại trong quá trình *thử - sai*, các kinh nghiệm sử dụng thuốc ban đầu được truyền khẩu từ thế hệ này sang thế hệ khác rồi tới các thực nghiệm khoa học như ngày nay.

Còn rất ít những dấu vết về việc sử dụng dược liệu của loài người thời tiền sử. Tuy nhiên, người ta vẫn có thể tìm thấy những bằng chứng sử dụng dược liệu của con người. Ví dụ đã tìm thấy dấu vết của các hạt phấn hoa tại nơi chôn cất của người Neandertan (60.000 năm trước công nguyên - tcn.). Những vị

Đại cương về dược liệu học

thuốc cổ nhất còn tìm thấy được ngày nay là của những dân cư vùng hồ ở Thụy Sĩ có niên đại khoảng 5000 - 6000 năm tcn. Trong số các dược liệu này có khoảng 200 loài định danh được và một số loài hiện nay vẫn còn được sử dụng làm thuốc.

Khi chữ viết ra đời các kinh nghiệm này được ghi vào văn tự. Các văn bản cổ xưa nhất ghi lại việc sử dụng cây thuốc còn được biết đến ngày nay là các bản đất nung của người Assyri (2700 tcn), các cuộn giấy papyrus của người Ai Cập (1700 tcn). Sự ra đời của kỹ thuật in ấn, đặc biệt của các phương tiện lưu trữ hiện đại ngày nay làm cho việc ghi nhận và lưu trữ thông tin trở nên dễ dàng và an toàn hơn.

Mỗi dân tộc, mỗi quốc gia đều kế thừa và phát triển các kinh nghiệm của tổ tiên mình cũng như học hỏi, vay mượn các kiến thức y học của các dân tộc, các quốc gia khác. Các cuộc chiến tranh thôn tính xưa kia, sự giao thương và giao lưu văn hóa giữa các dân tộc, các quốc gia, giữa Đông và Tây dần dần làm cho kinh nghiệm sử dụng cây thuốc của loài người thêm phong phú.

Từ xa xưa, nghệ thuật chữa bệnh bao gồm cả Y và Dược. Các “*thầy lang*” hành nghề cả y lẫn dược. Theo thời gian, hiểu biết của con người càng ngày càng được tích lũy, nghề nghiệp của con người ngày càng được chuyên môn hóa và đi vào những lĩnh vực hẹp hơn, hai ngành Y và Dược dần dần được tách riêng. Rồi ngay cả ngành Dược chung nhất thừa ban đầu với các hiểu biết về thuốc cũng dần dần được phân chia thành những chuyên ngành hẹp và sâu hơn theo đà phát triển của khoa học. Dược liệu học trước kia với các hiểu biết về thuốc trở thành môn khoa học về các nguyên liệu làm thuốc như hiện nay.

I. MỘT SỐ NỀN Y DƯỢC HỌC THỜI CỔ ĐẠI

1.1. Y học Ấn Độ

Ấn Độ cổ đại có một nền y dược phát triển và có ảnh hưởng tới nhiều nước trong khu vực. Các kiến thức về y học và sử dụng cây thuốc của người Ấn Độ được đề cập sớm nhất trong kinh Vệ đà (*Ayurveda = Khoa học của đời sống*) xuất hiện khoảng 4000 - 1000 năm trước công nguyên (tcn). Những dược liệu hay dùng là trong y học Ấn Độ là: Ba gạc, Tỏi, Tiêu, gừng, Thảo dầu, Me, Đậu khấu, Phụ tử, Ngưu hoàng, Rắn lục v.v... Y học Trung Hoa, Ai Cập, Hy Lạp cũng vay mượn nhiều dược liệu của Ấn Độ. Y học Ấn Độ về sau suy tàn dần bởi sự xâm chiếm của người Hồi giáo vào khoảng 1000 năm tcn.

Hai thầy thuốc nổi tiếng của Ấn Độ sống vào đầu công nguyên là Charaka (thế kỷ thứ 2) và Susruta (thế kỷ thứ tư) đã ghi nhận lại một số kinh nghiệm của nền y học này trong các tác phẩm của họ. Charaka kể đến 500 phương thuốc, ông nói nhiều tới các sản phẩm có nguồn gốc khoáng vật và động vật. Susruta cũng đã mô tả 760 loại dược liệu trong đó có Gai dầu (*Cannabis*), Phụ tử, Ba đậu, Quýt, Rau muối, Lựu, Thảo dầu, stibi, borat, đồng, thủy ngân, natri carbonat, bạc, vàng. Susruta đã sử dụng gai dầu và *Hyoscyamus* làm thuốc gây tê.

Đại cương về dược liệu học

1.2. Y học Assyri và Babilon

Tại vùng Lưỡng hà thuộc lưu vực của 2 con sông Tigris và Euphrates thuộc miền Tây Á một thời đã có một nền y học phát triển. Những hiểu biết hiện nay về y học Assyri và Babilon là từ các văn bản viết trên đất sét thuộc thư viện của Assur-banipal, vua Assyri giữa thế kỷ thứ 7 tcn, người đã ra lệnh thu thập các văn bản cổ của người Sumer, Akkadia và Babilon cho thư viện của mình. Trong số các văn bản còn lại ngày nay, có khoảng 800 bản là các tư liệu y học. Nội dung ghi trong các văn bản này được cho là có niên đại niên đại vào khoảng 3000 – 2000 tcn hay sớm hơn. Chúng ghi nhận khoảng 250 loài thực vật, 120 loại khoáng vật, trong đó có những loài hiện nay vẫn còn sử dụng như: A ngày, Kỳ nham (*Hyoscyamus niger*), *Mandagora*, *Chamomile*, Thìa là, dầu Hạnh nhân, Cam thảo, Nghệ, Lựu, Anh túc, v.v... Các dạng thuốc và đường cho thuốc của người Babilon cũng khá gần với hiện đại. Thuốc đắp là một trong những dạng thuốc được sử dụng sớm nhất, thuốc thụt và thuốc uống cũng được sử dụng. Các dịch ngâm dược liệu với rượu vang và các chất lỏng khác, dịch ép dược liệu phối hợp với rượu vang là những dạng thuốc được sử dụng.

Thế kỷ 18 tcn, vua Hammurabi¹ của Babylon đã khuyến khích dân chúng trồng cây thuốc và đặt ra luật lệ hành nghề y dược.

1.3. Y học Trung Hoa

Y học Trung Hoa có lịch sử lâu đời, có lý luận chặt chẽ và gắn liền với triết học và tôn giáo. Trong suốt quá trình phát triển, ngoài những kiến thức y học của người Hán và các dân tộc sống trên đất nước Trung Hoa cổ đại, y học Trung Hoa còn chịu ảnh hưởng của các nền y học lớn khác như y học Ấn Độ, Ai Cập, A Rập và y học phương tây. Y học Trung Hoa cũng hấp thụ những kinh nghiệm chữa bệnh, cách sử dụng và dược liệu của các dân tộc, các nước láng giềng như Triều Tiên, Nhật Bản, Việt Nam, Tây Tạng v.v... Có rất nhiều dược liệu được người Trung Hoa vay mượn của các dân tộc khác mà ngày nay đã nghiêm nhiên trở thành một bộ phận của y học Trung Hoa.

Hoàng đế (2637 tcn) đã có sách nói về các phương pháp chữa bệnh theo y lý Đông phương đó là cuốn "*Nội Kinh*" hay còn được gọi là "*Hoàng đế Nội kinh*". Có rất nhiều nhà y học Trung Hoa góp phần vào việc xây dựng nền y học cổ truyền Trung Hoa. Về lĩnh vực các cây thuốc, bộ sách quan trọng và đầy đủ nhất về các dược liệu và công dụng của chúng là cuốn "*Bản thảo cương mục*" do Lý Thời Trân (1518-1593)² biên soạn "*Bản thảo cương mục*" để cập tới 12.000 bài thuốc và phương thuốc trong đó có 1892 vị thuốc với 1094 vị dược liệu, 444 vị thuốc động vật và 354 vị thuốc khoáng vật.

1.4. Y học Ai Cập

Y học của nền văn minh Ai Cập cổ đại tồn tại ở lưu vực sông Nile cách đây hơn 5000 năm. Ngày nay, những hiểu biết về nền y học này chủ yếu là qua các bản *papyrus*³ có

¹Hammurabi, vua xứ Babilon (khoảng 1792 - 1750 tcn) được coi là người đặt ra các luật lệ để cai trị Babilon.

²Có tài liệu cho rằng "*Bản thảo cương mục*" được biên soạn vào những năm 1595 – 1597 [Lê Quý Ngu, Danh từ Dược học Đông y – nxb. Thuận Hóa, 1992. tr.7; Modern Pharmacognosy, 1952].

³ Papyrus (Cói Ai Cập - *Cyperus papyrus*, Cyperaceae), cây thảo cao 1 – 3 m. Được người dân Ai cập dùng chủ yếu để làm giấy gọi là *papyrus*, ngoài ra còn được dùng làm vật dụng hay để trang trí.

Đại cương về dược liệu học

niên đại vào khoảng năm 1700 tcn do G.M. Ebers¹ và E. Smith² và một số nhà nghiên cứu khác tìm được. Về lĩnh vực dược, quan trọng nhất là papyrus do Ebers tìm được. Papyrus này liệt kê 700 phương thuốc được người Ai Cập cổ đại sử dụng. Những dược liệu quan trọng có thể kể là *Hyoscyamus niger*, *Mandagora officinarum*, Thuốc phiện, Rễ lựu, dầu Thấu dầu, aloe, Hành, nhiều loại tinh dầu, mật súc vật v.v...

Người Ai Cập sử dụng nhiều dạng thuốc khác nhau, từ thuốc nước, thuốc hoàn, thuốc mỡ, thuốc bột và cả toa dược. Các dạng thuốc nước có thể dùng dung môi là nước, bia, rượu. Nền Y học Ai Cập cực thịnh vào khoảng 1600 tcn sau đó dần dần tan rã và đi vào phù thủy và ma thuật. Người nổi tiếng nhất trong y học Ai Cập cổ đại là Imhotep.

1.5. Y học Hy Lạp

Y học Hy Lạp đã thừa hưởng rất nhiều từ y học Ai Cập cổ đại. Tới thế kỷ thứ 6 - 5 tcn Y học Hy Lạp đạt tới thời kỳ vàng son với những tên tuổi lớn.

Một trong những nhân vật đáng được nhắc tới trước tiên là Asclepius - vua của xứ Thessaly. Asclepius rất giỏi về thuật chữa bệnh.

Hippocrates³ (460 - 377 ? tcn) được xem như là người thầy thuốc giỏi nhất thời cổ đại. Ngoài những công trình về giải phẫu, sinh lý, ông còn đưa vào sử dụng hơn 200 cây thuốc. Ông được suy tôn là tổ sư ngành y học hiện đại phương Tây.

1.6. Y học La Mã

Văn minh La Mã thừa hưởng rất nhiều những thành tựu của văn minh Hy Lạp cả về tư tưởng, văn hóa lẫn con người. Những nhân vật nổi tiếng trong y học của văn minh La Mã có thể kể là:

Celsus⁴ sống vào thế kỷ thứ nhất sau thiên chúa giáng sinh. Ông viết bộ sách "*De Medicina*" vào khoảng năm 25 - 35. Đây là một bộ sách về y khoa rất có giá trị của nền y học La Mã.

Dioscorides⁵ (khoảng năm 40 - 90), nhà nghiên cứu về dược liệu đã viết tập sách "*De Materia medica*" (*Dược liệu học*) vào năm 78 tcn. Ông đã mô tả trên 600 loài cây có tác dụng chữa bệnh. Nhiều cây trong số đó vẫn đang được sử dụng trong y học hiện đại. Các khoáng vật cũng được ghi nhận.

Galen⁶ (129 - 199) một thầy thuốc Hy Lạp sống tại La Mã. Ông nghiên cứu cả y lẫn dược. Đặc biệt, ông viết nhiều sách mô tả các phương pháp bào chế thuốc có nguồn gốc động vật và thực vật. Ngày nay, ngành dược phương tây coi ông là bậc tiền bối của ngành.

¹ Ebers, G.M (1837 - 1898), Nhà Ai Cập học người Đức, người đã phát hiện lại và đã hiệu đính tài liệu này năm 1874. Papyrus Ebers hiện đang được giữ tại thư viện Đại học Leipzig.

² Smith E., nhà Ai Cập học đã mua tài liệu vào năm 1862. Tài liệu này được GS. J. H. Breasted dịch năm 1920 và được Đại học Chicago xuất bản năm 1930.

³ Hippocrates nhấn mạnh vai trò không chỉ của dinh dưỡng mà còn của lối sống tới sức khoẻ. Hippocrates tin rằng bệnh là do tác động từ môi trường chứ không phải do các thể lực siêu nhiên.

⁴ Celsus A. C. người viết 8 cuốn sách về y khoa dựa trên các ý tưởng của Hippocrates.

⁵ Dioscorides P. - Thầy thuốc Hy Lạp. Ông nghiên cứu nhiều về cây cỏ và các đặc tính trị bệnh của chúng.

⁶ Galenus C. (129-199 ?), được xem như là người thầy thuốc giỏi nhất thời cổ đại sau Hippocrates. Có tài liệu cho rằng Galen sinh vào khoảng năm 131 và mất vào khoảng năm 200 - 210 [Doyle P.A. *Reading in Pharmacy*, J. Wiley and son, 1962, p. 130].

Đại cương về dược liệu học

Các kiến thức của Hippocrates, Celsus, Dioscorides và Galen có ảnh hưởng rất lớn và lâu dài trong y học phương tây, cho đến tận thế kỷ thứ 15.

1.7. Các nền y học khác

Các nền văn hoá khác như của các bộ tộc Châu Mỹ, mặc dù chưa được biết đến nhiều và đã bị mai một cũng đã cung cấp nhiều cây thuốc quý cho y học. Người Aztec ở Mexico đã biết phân biệt và sử dụng 1200 cây thuốc. Người Inca ở Peru, người Maya cũng có những kinh nghiệm rất đáng kể về việc sử dụng cây thuốc vào thời quân Tây Ban Nha xâm lược. Những nền văn minh này đã đóng góp rất nhiều dược liệu quý cho y học hiện đại: Canh kina, Ipecac, Curare, Cacao, Thuốc lá, Côca v.v...

Bên cạnh những nền y học cổ, kinh nghiệm dân gian trong điều trị bệnh của rất nhiều các dân tộc khác dù lớn hay nhỏ, từ châu Á, Phi, Nam Mỹ tới Châu Đại dương cũng đã từng đồng hành với con người trong suốt tiến trình lịch sử cũng đã và đang đóng góp vào kho tàng kiến thức y học hiện đại.

II. SỰ HÌNH THÀNH VÀ PHÁT TRIỂN CỦA DƯỢC HỌC PHƯƠNG TÂY

Ngành dược phương Tây phát triển dựa trên nền tảng kiến thức và kinh nghiệm của y dược học Hy Lạp và La Mã.

2.1. Thời Trung cổ

Sau Thời cổ đại, châu Âu bước vào Thời trung cổ (575 - 1300) với sự ảnh hưởng rất lớn của giáo hội Thiên chúa giáo. Trong suốt thời Trung cổ, Dược liệu học cũng như các môn khoa học nói chung không thể phát triển. Các tài liệu của Hippocrates, Celsus, Dioscorides, Galen trở thành kinh thánh trong y học. Điểm đáng ghi nhận trong thời kỳ này là sự xâm nhập của y học Ả Rập vào châu Âu. Người Saracen (một tộc người ở Bắc Ả Rập) đã đưa các hiệu thuốc vào Châu Âu ở thế kỷ thứ VII - VIII. Thời kỳ này có Avicenna (980 - 1037) thầy thuốc Ả Rập rất nổi tiếng ở phương Tây. Vào thế kỷ - XIII - XIV có sự ra đời của các phường hội về Dược ở Pháp.

2.2. Thời Phục hưng

Trong rất nhiều thế kỷ, việc sử dụng cây thuốc chủ yếu là dựa trên sách vở của Dioscorides, Galen v.v... Dược liệu học chỉ dừng lại ở mức độ mô tả các đặc điểm hình thái và sử dụng các dạng chế phẩm đơn giản như cao thuốc, rượu thuốc, dấm thuốc....

Đến thời Phục hưng (1300 - 1650), Paracelsus (1490? - 1541)¹ - một y sĩ người Thụy Sĩ đã đưa ra khái niệm về hoạt chất của dược liệu. Ông cũng là người đẩy mạnh việc sử dụng các khoáng vật làm thuốc tại Châu Âu. Ông kêu gọi việc sử dụng các đơn thuốc độc vị thay cho các bài thuốc gồm nhiều vị. Paracelsus cũng cho rằng các hoạt chất phải được chế tạo từ đá, các chất tinh túy của cây thuốc cần phải được chiết xuất. Những ý tưởng đó sau này được áp dụng rộng rãi trong y dược học hiện đại Phương Tây.

¹ Paracelsus, tên thật là Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493?-1541), y sĩ người Thụy Sĩ có rất nhiều ý tưởng mới trong điều trị. Người được coi là ông tổ của sinh hoá học.

Đại cương về dược liệu học

2.3. Thời cận đại

Sau thời Phục hưng là Kỷ ánh sáng (1650 - 1750) của Thời cận đại, ngành dược bắt đầu chấp nhận các lý thuyết của Paracelsus nhưng không loại bỏ những kinh nghiệm cũ. Các vườn cây thuốc, vườn thực vật xuất hiện và đóng vai trò rất quan trọng.

Những tiến bộ của điều trị được đánh dấu bởi Dale với cuốn *Pharmacologia* (1700) nhấn mạnh mục tiêu của y học là phải dựa trên nền tảng trị liệu. Đó được coi là thời điểm được tách ra khỏi y trong y học Phương Tây.

Sự phát triển của sinh vật học, hóa học làm cho hiểu biết về ngành dược tăng lên, Dược liệu học chuyển dần từ môn khoa học mô tả thành khoa học thực nghiệm. Hóa học ra đời, con người bắt đầu có những khái niệm về các hợp chất trong cây cỏ và động vật. Những cột mốc đáng chú ý trong sự phát triển của ngành Dược liệu học (và ngành Dược) trong thời cận đại có thể kể ra là:

- C. Linnaeus (1707 - 1778) đặt ra hệ thống danh pháp cho động vật và thực vật.
- K.W. Scheele đã chiết được các acid thực vật và những chất khác vào cuối thế kỷ 18. Khởi đầu cho việc nghiên cứu thành phần hóa học của cây thuốc.
- F. Sertürner chiết được morphin từ thuốc phiện. Sự kiện này chứng minh khái niệm chất "tinh túy" của Paracelsus.
- Chất gây mê đầu tiên được tổng hợp (1842), khởi đầu sự hình thành của hoá dược học, tách dần ra khỏi dược liệu.
- Schleiden năm 1857 khám phá ra rằng có thể phân biệt được các dược liệu bằng cách quan sát chúng dưới kính hiển vi và tầm quan trọng của khảo sát mô học trong chống nhầm lẫn và giả mạo các vị thuốc.
- Eijkman đưa ra khái niệm vitamin (1896).
- J. Abel đã chiết được epinephrin từ động vật (1897), chứng minh rằng có thể sản xuất các chất có tác dụng sinh lý đặc hiệu từ các tuyến nội tiết của động vật...

2.4. Sự phát triển của dược liệu học thế kỷ XX

Thời hiện đại, sự phát triển của các môn khoa học cơ bản, đặc biệt là hóa học và các phương pháp phân tích hóa lý, quang phổ đã tạo ra những công cụ mới hết sức hữu hiệu cho nghiên cứu dược liệu.

Sự ra đời của kỹ thuật sắc ký (Tsvets, 1903) làm cho việc phân tích, phân lập các chất trở nên đơn giản và hiệu quả hơn. Các phương pháp sắc ký điều chế đã giúp cho việc chiết tách các chất có hàm lượng thấp trong hỗn hợp phức tạp.

Các phương pháp phân tích dụng cụ, đặc biệt các thiết bị sắc ký ghép nối với các thiết bị quang phổ đã giúp cho việc nhận định và xác định hàm lượng các chất trong những hỗn hợp phức tạp với độ nhạy rất cao. Các thiết bị quang phổ đã giúp cho việc xác định cấu trúc các chất trở nên dễ dàng hơn, nhanh và tốn ít mẫu hơn.

Vào cuối thế kỷ 20, việc nghiên cứu các cây thuốc có định hướng bằng sự kết hợp của các thủ nghiệm tác dụng sinh học với các nghiên cứu thành phần hóa học đã giúp cho việc tìm ra các chất trong cây cỏ có hoạt tính trị liệu trở nên nhanh chóng, ít tốn kém hơn và với cơ may thành công lớn hơn.

Sự phát triển của sinh học đặc biệt của sinh học phân tử đã giúp cho việc chọn lọc, nhân giống tạo ra nguồn nguyên liệu có chất lượng cao với các kỹ thuật gây đột biến, nuôi cấy mô, chuyển gen v.v...

III. LỊCH SỬ PHÁT TRIỂN CỦA DƯỢC HỌC VIỆT NAM

Nền y dược học của dân tộc ta cũng đã có một lịch sử lâu đời. Vào khoảng 4000 năm tcn Thần Nông¹ đã dạy cho người dân sử dụng các loại ngũ cốc, thực phẩm và biết phân biệt cây cỏ có tác dụng chữa bệnh.

Vào thời Hồng-Bàng (2879 tcn) tổ tiên ta đã biết kết hợp một số dược liệu (vỏ Lựu, Ngũ bội tử, Cánh kiến) để nhuộm răng, đã có tục nhai trầu (trầu, cau, vôi) để bảo vệ răng và da dẻ hồng hào, biết uống chè vối cho dễ tiêu; dùng gừng, hành, tỏi để làm gia vị và để phòng bệnh. Từ thời Hùng Vương, người dân đã biết ủ và cất rượu dùng để uống và làm thuốc. Thời Thục An Dương Vương (257 - 179 tcn) đã biết chế tên độc bắn địch [Lê Trần Đức - Lược sử thuốc nam và y dược học dân tộc, Y học, 1990, 8]. Theo sử ghi chép, dưới thời Nam Việt - Giao Chỉ, nhiều vị thuốc đã được phát hiện: Cau, Ý dĩ, Long nhãn, Vải, Gừng gió, Quế, Trâm hương, quả Giun (sử quân tử), Hương bài, Cánh kiến (An túc hương), Mật ong, sừng Tê giác v.v...

Dưới thời Bắc thuộc (207 tcn - 905 scn), người Trung Hoa đô hộ nước ta đã lấy nhiều cây thuốc của Việt Nam về trồng như Ý dĩ, Vải, Nhãn, Sử quân tử, Nhục đậu khấu, hay thu các cống vật như Trâm hương, Cánh kiến trắng, Sừng tê giác, các loại hương liệu v.v... Cũng trong thời kỳ đó, nền y dược của ta giao lưu với y dược học Trung Hoa. Y học cổ truyền Việt nam chịu nhiều ảnh hưởng của y học cổ truyền Trung hoa, nhưng cũng có nhiều kiến thức y học Việt Nam được người Trung Hoa vay mượn và nhập vào nền y học Trung Hoa.

Dưới các triều Ngô - Đinh - Lê - Lý trong nước ta đã có nhiều thầy thuốc chuyên nghiệp chữa bệnh cho dân. Trong triều đình đã có Ty Thái y có nhiệm vụ chăm lo sức khỏe cho hoàng gia. Các vị danh y có tiếng vào đời nhà Lý là các nhà sư Từ Đạo Hạnh, Nguyễn Minh Không.

Đến thế kỷ thứ 14 dưới đời nhà Trần (1225 - 1399) nền y dược học nước ta mới phát triển mạnh. Thời này đã có Viện Thái Y với nhiệm vụ chữa bệnh cho vua quan trong triều và trông nom cả việc cứu tế và y tế cho nhân dân, có mở khoa thi tuyển lựa lương y. Viện Thái y có tổ chức đi thu thập cây thuốc và tổ chức nhân dân trồng cây thuốc. Dưới đây là những vị danh y có nhiều cống hiến cho sự nghiệp bảo vệ sức khỏe nhân dân và xây dựng nền y dược học nước ta.

Phạm Công Bân, còn gọi là Phạm Bân, quê ở xã Tứ Minh, huyện Cẩm Giàng, tỉnh Hải Dương (nay thuộc thành phố Hải Dương) là một danh y thời

¹ Vị Thần nông (Thần nông nghiệp) của người Việt cổ dạy dân trồng lúa nước. Theo truyền thuyết, Thần Nông là tổ tiên của vua Hùng. Đế Minh là cháu 3 đời của Thần Nông, Đế Minh sinh ra Kinh Dương Vương, Kinh Dương Vương sinh ra Lạc long Quân, Lạc long Quân sinh ra vua Hùng. Một số học giả vẫn học dân gian Trung quốc và Mỹ cũng đã chứng minh "Thần nông là vị thần của nền văn minh lúa nước của cư dân phương Nam, ngoài nước Trung hoa cổ đại". [Từ điển Bách khoa Nông nghiệp, TT. QG Biên soạn TĐBK, 1991, 387].

Đại cương về dược liệu học

vua Trần Anh Tông và là bố vợ Hồ Quý Ly. Với tài trị bệnh, ông được vua Trần Anh Tông (1293 - 1313) mời giữ chức Thái y lệnh chuyên chăm lo sức khoẻ cho nhà vua. Ngoài nhiệm vụ ở Viện Thái y, ông còn chữa bệnh cho dân.

Chu Văn An, (1292-1370) là một danh nho nổi tiếng đồng thời là danh y. Quê ông ở làng Văn thôn, xã Quang Liệt, huyện Thanh Đàm (Thanh Trì) nay thuộc phường Hoàng Liệt, quận Hoàng Mai, Hà Nội. Thời vua Trần Minh Tông (1314-1329), vua mời ông ra làm Tu nghiệp Quốc Tử Giám, dạy cho Hoàng thái tử Trần Vương, sau này là vua Trần Hiến Tông (1329-1341). Đến thời Trần Dụ Tông (1341-1369), thấy quyền thần làm nhiều điều vô đạo, ông đã dâng Thất trảm sớ xin chém 7 gian thần nhưng không được vua nghe nên cáo lão từ quan về núi Phượng Hoàng (Chí Linh, Hải Dương) dạy học, làm thuốc và viết sách cho tới khi mất.

Tuệ Tĩnh, chính tên là Nguyễn Bá Tĩnh (đi tu lấy pháp danh là Tuệ Tĩnh) quê ở làng Nghĩa Phú, tổng Văn Thai, huyện Cẩm Giàng, phủ Thượng Hồng, tỉnh Hải Dương (nay là xã Cẩm Vũ, huyện Cẩm Giàng, tỉnh Hải Dương). Về năm sinh hiện chưa có tài liệu lịch sử chính xác. Theo Trương Xuân Nam [*Lịch sử ngành Dược Việt Nam*, Nxb. Y học] thì ông sinh vào năm 1330, mồ côi cha mẹ lúc 6 tuổi được các nhà sư chùa Hải Triều trong tổng nuôi ăn học. Năm 22 tuổi ông thi đậu Thái học (Tiến sĩ) dưới triều Trần Dụ Tông (1341-1369), nhưng không ra làm quan. Ông ở chùa đi tu nhưng có mục đích làm từ thiện và chữa bệnh giúp dân. Tuệ Tĩnh đã nghiên cứu cây cỏ Việt Nam, đã sưu tầm những bài thuốc giản dị thường dùng trong dân gian kết hợp kinh nghiệm trị bệnh của y học Trung Hoa để xây dựng một nền y học có tính chất dân tộc, đại chúng và sáng tạo trong thời kỳ mà thuốc Bắc rất thịnh hành.

Các tác phẩm của Tuệ Tĩnh còn lại 2 tác phẩm có giá trị là "*Hồng Nghĩa giác tự y thư*"¹ và "*Nam dược thần hiệu*". Bộ Hồng Nghĩa giác tự y thư (2 quyển) được biên soạn bằng thơ nôm để truyền bá rộng rãi y dược học dân tộc và y lý biện-chứng trị liệu. Bộ sách "*Nam dược thần hiệu*" gồm 11 quyển, quyển đầu nói về dược tính của 499 vị thuốc nam, mười quyển sau, mỗi quyển nói về một khoa trị bệnh. Tư tưởng chỉ đạo của Tuệ Tĩnh về đường hướng y học là "*Nam dược trị Nam nhân*":

"Tôi tiên sư, Kính đạo tiên sư

Thuốc Nam Việt chữa người Nam Việt"²

Năm 55 tuổi (1385) ông bị bắt đi sứ sang nhà Minh, ở Trung Quốc. Tuệ Tĩnh chữa cho Tống vương phi (vợ vua Minh) khỏi bệnh sản hậu nên được phong là "*Đại y thiên sư*". Ông mất ở Trung Quốc không rõ năm nào.

¹ Biệt hiệu Hồng nghĩa là do Tuệ Tĩnh sinh ở làng Nghĩa Phú, phủ Thượng Hồng.

² Nguyễn Bá Tĩnh – Nam dược quốc ngữ phú (trong Tuệ Tĩnh toàn tập, Nxb. Y học, Hà Nội, 1998), tr. 377.

Đại cương về dược liệu học

Dưới thời nhà Minh đô hộ (1400 - 1427), người Hán có chủ trương đồng hoá dân tộc ta và thủ tiêu văn hoá của ta nên trong thời kỳ này không có trước tác y học. Những thế kỷ tiếp theo lại có nhiều danh y xuất hiện:

- Thế kỷ 16 có Hoàng Đôn Hoà, một lương y nổi tiếng dưới triều Lê (Lê Thánh Tông, Lê Thế Tông). Ông đã giúp triều đình cứu chữa cho bệnh binh trong quân đội nhà Lê trong thời gian giao tranh với nhà Mạc. Ông đã chữa khỏi bệnh cho nhiều người trong vùng, trong đó có công chúa Phương Dung con vua Lê Thế Tông và được làm phò mã. Ông để lại tác phẩm "*Hoạt nhân toát yếu*" (Phép cốt yếu cứu người) gồm nhiều phương thuốc chữa bệnh. Các đời vua về sau đều có sắc phong ghi nhớ công lao của ông. Nhà nước ta cũng đã xếp hạng Di tích lịch sử miếu thờ ông tại làng Đa Sĩ (hay Đan Sĩ), Hà Đông (nay thuộc Hà Nội).
- Hải Thượng Lãn Ông (1720 - 1791) chính tên là Lê Hữu Trác, nguyên quán thôn Văn Xá, làng Liêu Xá, phủ Thượng Hồng, tỉnh Hải Dương.

Lê Hữu Trác hồi nhỏ theo cha đi học ở kinh thành Thăng Long (Hà Nội) nổi tiếng là người thông minh, học rộng, văn thơ lỗi lạc. Tuy nhiên sống dưới thời rối ren cực độ của chính quyền nhà Trịnh, ông chán ghét chiến tranh, viện cớ về Hương Sơn nuôi mẹ. Nhân thời gian nằm chữa bệnh ở nhà lương y Trần Độc ông mượn sách thuốc để đọc. Vốn là người thông minh, học rộng, càng đọc sách thuốc ông càng thấy thú vị say mê. Lại thấy làm nghề y thiết thực ích lợi cho mình, vừa có điều kiện giúp đỡ mọi người nên ông quyết chí học thuốc.

Sau mấy chục năm đúc kết kinh nghiệm thực tiễn, nghiên cứu sâu rộng kinh điển y học Trung Hoa kết hợp với y học dân tộc cổ truyền, ông biên soạn trong 26 năm bộ sách thuốc "*Hải Thượng y tông tâm lĩnh*" gồm 28 tập, 66 quyển. Trước tác của ông chẳng những được dùng để giảng dạy y học mà còn phục vụ trị bệnh cho nhân dân đương thời. Đặc biệt, Hải Thượng Lãn Ông đã phát huy chủ trương "*Dùng thuốc Nam chữa bệnh cho người Nam*" của Tuệ Tĩnh. Ông đã sưu tầm hơn 300 vị thuốc mới, phát hiện và nghiên cứu trên lâm sàng, tổng hợp thêm nhiều phương thuốc gia truyền công hiệu và phổ biến cho nhân dân để mọi người tự chữa các bệnh thông thường với cây nhà lá vườn sẵn có. Ông viết:

"Thuốc thang sẵn có khắp nơi

Trong vườn ngoài ruộng trên đồi dưới sông

Hàng ngàn thảo mộc thú trùng,

Thiếu gì thuốc bổ thuốc công quanh mình".

Lãn Ông là một nhà y học nổi tiếng của dân tộc ta đã nêu cao đạo đức của người thầy thuốc, soi sáng cho y học nước nhà. Với những quan điểm nhân đạo và thực tế, về sau được nhân dân ta coi là một "*Đại y tôn*" của Việt Nam.

Dưới thời Tây Sơn (1788 - 1802) vì chiến tranh liên tiếp, tình hình y dược học không có gì đổi mới. Danh y thời bấy giờ có tiến sĩ Nguyễn Gia Phan đã có

Đại cương về dược liệu học

công dập tắt được nhiều vụ dịch, cứu sống nhiều người, ông đã biên soạn cuốn "*Liệu dịch phương pháp toàn tập*". Danh y Nguyễn Quang Tuấn biên soạn cuốn "*La Khê phương dược*" gồm 13 cuốn và cuốn "*Kim ngọc quyển*" viết bằng chữ nôm ghi nhiều phương thuốc gia truyền.

Dưới thời triều Nguyễn có Trần Nguyệt Phương viết cuốn "*Nam Bang thảo mộc*" trong đó viết nhiều cây thuốc theo kinh nghiệm.

Dưới thời Pháp thuộc (1885 - 1945), thực dân Pháp tổ chức nền y tế theo lối tây y, hạn chế đông y. Tuy thế trong thời kỳ này cũng có nhiều tập sách có giá trị:

- Đinh Nho Chấn và Phạm Văn Thái biên soạn "*Trung Việt Dược tính Hợp biên*" gồm 16 cuốn viết công dụng, cách chế biến 1655 vị thuốc bắc và nam.
- Nguyễn An Nhân với tập "*Y học Tùng thư*" gồm 16 cuốn bằng tiếng Việt.
- Phó Đức Thành với tập "*Việt Nam Dược học*" gồm 5 cuốn bằng tiếng Việt.

Ngoài các tác giả người Việt, các tác giả người Pháp cũng có biên soạn một số sách viết về cây thuốc ở Đông Dương:

- Ch. Crevost và A. Petelot - Danh mục các sản phẩm Đông Dương - Các dược phẩm (*Catalogue des produits de l'Indochine - Produits médicaux*).
- A. Petelot - Những cây thuốc của Campuchia, Lào và Việt Nam (*Les plantes médicinales du Cambodge du Laos et du Vietnam*).

Từ ngày cách mạng tháng 8 - 1945 cho đến nay, nhà nước ta rất quan tâm đến việc kết hợp y học cổ truyền với y học hiện đại. Trong thời kháng chiến chống Pháp và Mỹ, quân dân ta đã tận dụng nguồn dược liệu ở địa phương để bào chế ra thuốc men, tự túc được một phần quan trọng trong nhu cầu phòng bệnh và chữa bệnh. Nhiều cơ sở và tổ chức y dược học cổ truyền đã được thành lập như Viện Nghiên cứu Đông y, Viện Y dược học Dân tộc, Viện Dược liệu, Hội Đông y... Nhiều tài liệu về cây thuốc dược biên soạn, đặc biệt cuốn "*Những Cây thuốc và Vị thuốc Việt Nam*" do GS.TS. Đỗ Tất Lợi biên soạn, đã được tái bản nhiều lần. Cuốn sách này được đánh giá cao không chỉ ở trong nước mà còn cả ở nước ngoài.

Thú trưởng Bộ Y tế Vũ Công Thuyết đã viết trong lời giới thiệu bộ sách lần xuất bản đầu tiên¹ như sau: "... bộ sách đã thể hiện một công trình sưu tầm, nghiên cứu rất công phu, một khối lượng lao động rất lớn trong nhiều năm của tác giả. Nhiều công trình nghiên cứu trong nước, nhiều tài liệu nước ngoài đã được khảo sát, chọn lọc cộng với hơn 20 năm trong nghề của tác giả, một cán bộ đã có nhiều nhiệt tình và cống hiến trong việc nghiên cứu thuốc nam". Giáo sư về Dược liệu, A. P. Gammerman của Đại học Dược Leningrad đã đánh giá rất cao về bộ sách và nhận xét rằng công trình vừa có nội dung khoa học hiện đại, vừa có giá trị về y học cổ truyền phương đông. Tại

¹ Sách được nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội xuất bản lần đầu năm 1962-1965 gồm 6 cuốn.

Đại cương về dược liệu học

Hội chợ sách quốc tế tại Matxcova năm 1983, bộ sách được đánh giá là một trong bảy đầu sách quý của triển lãm. Năm 2007, bộ sách được giải thưởng đặc biệt của Hiệp hội xuất bản châu Á – Thái Bình Dương.

Giáo sư Đỗ Tất Lợi là nhà khoa học lỗi lạc, chủ nhiệm đầu tiên của Bộ môn Dược liệu, trường Đại học Y Dược Hà Nội giai đoạn sau 1945, là người đầu tiên tìm hiểu đông y và cây cỏ Việt Nam bằng ánh sáng của y học hiện đại để đưa vào giảng dạy trong chương trình đại học. Do có công đóng góp lớn cho ngành y tế Giáo sư Đỗ Tất Lợi đã được vinh dự được nhà nước trao tặng giải thưởng lớn – “Giải thưởng Hồ Chí Minh” đợt 1 về khoa học công nghệ năm 1997. Giáo sư Đỗ Tất Lợi sinh ngày 01 tháng 02 năm 1919 tại Phù Xá, Kim Anh, Phúc Yên (nay là Phú Minh, Sóc Sơn, Hà Nội), tạ thế ngày 03 tháng 02 năm 2008.

Từ những năm 1958, Nhà nước, Bộ Y tế đã có nhiều chỉ thị, nghị quyết nói về phương châm kết hợp y học hiện đại với y học cổ truyền, khai thác phát triển cây thuốc và động vật làm thuốc, nghiên cứu và sử dụng thuốc Nam. Các văn kiện quan trọng liên quan đến phát triển dược liệu bao gồm:

- Chỉ thị 210/TTg của Thủ tướng Chính phủ ngày 06-12-1966. Chỉ thị nêu rõ tầm quan trọng của dược liệu Việt nam trong điều trị cả trong y học cổ truyền và y học hiện đại; là nguồn lợi cho việc sản xuất trong nước và cho xuất khẩu.
- Nghị quyết 200 CP ngày 21-08-1978 của Hội đồng chính phủ về việc phát triển dược liệu trong nước.
- Quyết định 108/2002/QĐ-TTg ngày 15 tháng 8 năm 2002 của Thủ tướng chính phủ về việc phê duyệt chiến lược phát triển ngành dược trong đó chú trọng đầu tư, phát triển tiềm năng dược liệu, sản xuất nguyên liệu làm thuốc có thế mạnh, đặc biệt là từ dược liệu.

VỊ TRÍ CỦA DƯỢC LIỆU TRONG NGÀNH Y TẾ VÀ TRONG NỀN KINH TẾ QUỐC DÂN

Thuốc phòng bệnh và chữa bệnh được điều chế từ 2 nguồn: dược liệu và hoá chất tổng hợp. Riêng dược thảo, thống kê chưa đầy đủ của Tổ chức Y tế thế giới cho thấy có hơn 21.000 loài cây cỏ được các dân tộc trên thế giới sử dụng làm thuốc. Không chỉ các nước Á Đông mà các nước phương Tây cũng tiêu thụ một lượng rất lớn dược liệu. Thống kê cho thấy rằng ở các nước có nền công nghiệp phát triển thì 1/4 số thuốc kê trong các đơn có chứa hoạt chất từ thảo mộc.

Chỉ tính riêng thị trường các nước phát triển năm 1998, doanh thu từ thuốc có nguồn gốc thảo mộc (các phytomedicine, không tính các chất tinh khiết lấy từ dược liệu) là 10 tỉ USD ở Châu Âu và 4 tỉ USD ở Mỹ. Tổng doanh thu của thuốc có nguồn gốc thảo mộc trên thế giới ước tính vào khoảng 30 tỉ USD vào năm 2000.

Đại cương về dược liệu học

Nếu tính cả các loại thực phẩm chức năng, dược liệu thô thì con số này còn cao hơn nhiều. Chỉ riêng thị trường Mỹ năm 1998, con số này là 13,6 tỉ USD. Tốc độ tăng trưởng của thuốc có nguồn gốc tự nhiên, tùy theo vùng, tăng từ 5 - 15% mỗi năm [International Trade Forum - 3/2001]. Doanh số của dược liệu và các sản phẩm từ dược liệu hiện nay trên toàn cầu ước tính vào khoảng 82 tỉ USD [Purohit, S.S. et al. Medicinal Plant Cultivation: A Scientific Approach, Laurier Books, 2007] và dự đoán của Tổ chức Y tế thế giới có thể lên tới 5.000 tỉ vào năm 2050 [The Financial Express, Mar 03, 2004]. Nhiều biệt dược đông dược của Trung Quốc được tiêu thụ mạnh ở các nước châu Âu. Gần đây Việt Nam cũng có một số mặt hàng đông dược xuất khẩu có tín nhiệm trên thị trường nước ngoài.

Nhiều hoạt chất quan trọng như quinin, morphin, ajmalicin, vincaläuboblastin, digitalin, digoxin... đều phải chiết ra từ dược liệu mà chưa có thể đi bằng con đường tổng hợp.

Dược liệu cũng là nguồn cung cấp nguyên liệu cho việc bán tổng hợp một số thuốc. Chỉ riêng nhu cầu để bán tổng hợp các thuốc steroid, hàng năm thế giới cần khoảng 100.000 tấn củ mài có chứa diosgenin.

Dược liệu còn cung cấp các khung cơ bản để tổng hợp các thuốc mới, mở đường cho hoá dược phát triển. Ví dụ ephedrin là hoạt chất có trong cây Ma hoàng, một đã được sử dụng cách đây 4000 năm, y học hiện đại mới biết cách đây vài thế kỷ. Bất chước thiên nhiên, hoá dược đi bằng con đường tổng hợp bằng cách ngưng tụ L-1-phenyl-1-acetyl carbinol với methylamin để có ephedrin và sau đó là các chất có cấu trúc tương tự. Dựa vào cấu trúc của quinin trong canh ki na người ta tổng hợp nhiều dẫn chất trị sốt rét khác. Dựa vào artemisinin được phân lập từ cây Thanh cao hoa vàng, các dẫn chất arteether, artemether, artesunat được bán tổng hợp cũng để điều trị bệnh sốt rét.

Hiện nay, người ta vẫn có xu hướng nghiên cứu các hoạt chất có cấu trúc mới từ dược liệu rồi từ đó bán tổng hợp các dẫn chất có hiệu quả hơn. Từ năm 1950 đến 1980 sau khi thử tác dụng chống ung thư của 40.000 loài thảo mộc, người ta đã phân lập được một số hoạt chất có tác dụng chữa được ung thư, trong đó có chất paclitaxel (taxol®) được phân lập từ cây *Taxus brevifolia* Nutt, họ Taxaceae có tác dụng chữa được ung thư, đặc biệt là ung thư buồng trứng ở thời kỳ tiến triển. Năm 1992 ở Mỹ, Canada và Pháp đã sử dụng taxol trên lâm sàng. Hiện nay, người ta nghiên cứu bán tổng hợp taxol và các dẫn chất (như docetaxen với biệt dược taxotere®) từ 10-desacetyl baccatin III, một chất có khung taxan có trong thông đỏ.

Đối với Việt Nam, dược liệu có một vị trí quan trọng. Nước ta nằm trong vùng nhiệt đới, chịu ảnh hưởng của gió mùa, nhiệt độ trung bình hàng năm là 25°C, độ ẩm khá cao tạo điều kiện thuận lợi cho cây cối phát triển. Diện tích rừng chiếm 2/3 diện tích đất nước. Hệ thực vật rất phong phú và đa dạng, cả nước hiện đã biết có 12.000 loài thực vật có mạch. Trong đó có trên 4.000 loài cây thuốc. Nước ta có bờ biển trên 3.200 km chạy dài từ Bắc chí Nam nên có nhiều hải sản quý dùng làm thuốc. Nước ta lại có một số vùng có độ cao trên

Đại cương về dược liệu học

1000m như Sapa, Đà Lạt thuận lợi cho việc di nhập một số cây thuốc vùng ôn đới như Actisô, Dương địa hoàng, Dương cam cúc, Cúc gai... Nếu biết cách khai thác và nghiên cứu nuôi trồng hợp lý thì các nguồn tài nguyên này sẽ có nhiều đóng góp cho ngành dược nước ta.

Dân tộc ta cũng như Trung Quốc, Nhật Bản, Triều Tiên và một số nước Đông Nam Á khác lại có truyền thống chữa bệnh theo lối y học cổ truyền từ lâu đời, đòi hỏi cung cấp một số lượng rất lớn về dược liệu. Trong những năm gần đây lượng thuốc Bắc ta nhập của Trung Quốc khá nhiều, nếu có kế hoạch đẩy mạnh việc trồng trọt và di thực thêm các cây thuốc thì sẽ hạn chế được sự lệ thuộc.

Về mặt kinh tế, nhà nước ta đã xếp cây thuốc vào loại cây công nghiệp cao cấp cần được phát triển như những cây công nghiệp khác. Hàng năm các công ty kinh doanh dược liệu đã biết khai thác nhiều mặt hàng dược liệu để xuất khẩu như hoa Hoè, Quế, Sa nhân, Dừa cạn, các loại tinh dầu Hồi, Quế, Tràm...

THU HÁI - CHẾ BIẾN VÀ BẢO QUẢN DƯỢC LIỆU

I. THU HÁI DƯỢC LIỆU

Chất lượng một dược liệu tốt hay xấu chủ yếu là do hàm lượng hoạt chất chứa trong dược liệu nhiều hay ít. Hoạt chất của dược liệu thay đổi bởi nhiều yếu tố: di truyền, điều kiện địa lý khí hậu, trồng trọt, thu hái, phơi sấy, bảo quản. Ở đây, chúng ta xem xét vấn đề thu hái. Nếu thu hái đúng nguyên tắc thì hàm lượng hoạt chất ta mong muốn có trong dược liệu sẽ đạt được tối đa. Cũng cần biết rằng mỗi dược liệu có thể có nhiều hoạt chất khác nhau, hàm lượng của mỗi hoạt chất có thể thay đổi tùy theo mùa, tùy theo chu kỳ phát triển của cây. Nếu thu hoạch đúng thời gian (có thể thay đổi tùy theo khí hậu, địa dư của mỗi vùng hay xê dịch chút ít theo thời tiết trong năm) dược liệu thu được sẽ có hoạt chất tối đa. Ví dụ:

- Bạc hà có hàm lượng tinh dầu cũng như menthol trong tinh dầu đạt tối đa lúc cây bắt đầu ra hoa. Tinh dầu ở cây còn non chủ yếu là menthon.
- Canh ki na có hàm lượng alcaloid trong vỏ cây tăng nhanh theo sự phát triển của cây và đạt tối đa vào năm thứ 7.
- Hoa hòe hái lúc còn nụ thì hàm lượng rutin cao, khi hoa nở hàm lượng rutin thấp.
- Thành phần hoạt chất cũng có thể thay đổi theo thời gian, ví dụ cây *Duboisia myoporoides* ở Queensland khi thu hoạch vào tháng 10 thì chứa 3% hyoscyamin nhưng khi thu hoạch vào tháng 4 thì chứa scopolamin với hàm lượng như trên.

Đại cương về dược liệu học

Nhìn chung, nên thu hái dược liệu lúc trời nắng ráo giúp cho việc phơi sấy và bảo quản dược liệu. Các cây có tinh dầu nên thu hái vào buổi sớm trước lúc mặt trời mọc.

Sau đây là nguyên tắc chung định thời kỳ thu hoạch cho từng bộ phận của cây:

1. **Rễ và thân rễ** nên thu hoạch vào cuối thời kỳ sinh dưỡng, thường là vào thời kỳ thu đông. Tuy nhiên có trường hợp đặc biệt như rễ Bồ công anh cần hái vào giữa mùa hè vì khi ấy chứa nhiều hoạt chất. Có thể đào lúc ẩm ướt vì sau đó vẫn phải rửa sạch đất cát trước khi phơi sấy hoặc chế biến.

Đối với cây sống nhiều năm, người ta thường thu hái vào những năm sau đẻ rễ, củ có khối lượng lớn và hàm lượng hoạt chất cao. Nhưng cũng không nên quá lâu vì rễ hay củ sẽ hoá gỗ hoặc phải cân nhắc giữa việc tăng hàm lượng hoạt chất và thời gian bị mất.

Hàm lượng hoạt chất giữa các phần của củ có thể không giống nhau. Trong Đại hoàng và Bạch chỉ hàm lượng hoạt chất tăng dần từ phần gần mặt đất xuống phần chót của củ.
2. **Vỏ cây** (vỏ thân, cành và vỏ rễ) thường thu hoạch vào mùa xuân là thời kỳ nhựa cây hoạt động mạnh hay cuối mùa thu, đầu mùa đông khi cây phát triển chậm lại. Việc thu hái vỏ cây phải chú ý tới việc bảo vệ cây. Thu hái vỏ rễ đồng nghĩa với làm chết cây. Vỏ cây quá già hoặc quá non thường có chất lượng thấp hơn.
3. **Lá và ngọn cây có hoa** phải hái vào thời kỳ quang tổng hợp mạnh nhất thường là lá bánh tẻ vào thời kỳ cây bắt đầu ra hoa, không nên hái khi quả và hạt đã chín. Tuy nhiên với lá Trà, người ta hái búp và lá non còn với lá Bạch đàn người ta thường hái những lá già. Với những cây thảo, người ta có thể thu hái toàn cây cả rễ hay loại bỏ rễ.
4. **Hoa** phải hái lúc trời nắng ráo, khi còn là nụ hay trước hoặc đúng vào thời kỳ hoa nở. Hái trước khi hoa nở như nụ Hòe, Đinh hương, Kim ngân. Hái khi hoa nở như Hồng hoa, Cà độc dược.
5. **Quả** được thu hái vào những thời gian khác nhau, tùy theo dược liệu nhưng thường là khi quả đã già hoặc chín. Quả thu hái ngay trước khi chín như mơ, hồ tiêu, chỉ xác hay khi quả chín như quả dâu, nhãn. Các loại quả nang, quả hạch, quả dĩnh thường thu hái khi đã già như Tiểu hồi, Sà sàng, Đại hồi. Một số loại quả có thể hái khi quả còn non như chỉ thực, quả cây *Conium maciculatum* L.
6. **Hạt** thường được thu hái khi quả đã già, bắt đầu khô như Sen, Ý dĩ.

Dù thu hái bộ phận nào của cây cũng nên giữ cho dược liệu được sạch sẽ, tránh các cây lạ, đất cát, rác v.v... Nếu là củ nên giữ hoặc rửa sạch đất trước khi phơi sấy. Các bộ phận to, cứng hay nhiều nước như củ, quả, thân v.v... thường được cắt nhỏ trước khi phơi sấy.

Đại cương về dược liệu học

Trên đây là một số nguyên tắc chung, tuy nhiên, đối với từng dược liệu cụ thể cần chú ý theo dõi sự thay đổi hàm lượng của hoạt chất để định thời gian thu hoạch để đạt được kết quả tốt nhất.

II. ỔN ĐỊNH DƯỢC LIỆU

Dược liệu nguồn gốc thảo mộc thường chứa nhiều enzym như enzym thuỷ phân cắt các dây nối osid, enzym cắt dây nối ester, enzym đồng phân hoá, enzym oxy hoá, enzym trùng hợp hóa... Người ta đã phân lập được hàng trăm enzym khác nhau. Bản chất enzym là protein hoặc có phần cơ bản là protein, tuy nhiên cấu trúc của chúng chưa được biết một cách đầy đủ. Enzym là những chất xúc tác hữu cơ của các phản ứng xảy ra trong các tế bào của thực vật và động vật. Enzym tồn tại trong dược thảo sau khi thu hái sẽ hoạt động mạnh ở nhiệt độ 25°C đến 50°C với độ ẩm thích hợp. Chúng tác động lên các hoạt chất để chuyển thành các sản phẩm thứ cấp. Ví dụ, trong cây dương địa hoàng tía, enzym digipurpidase cắt bỏ một đơn vị glucose trong mạch đường của purpura glycosid A và B để biến hai chất này thành glycosid thứ cấp là digitoxosid và gitoxosid tương ứng. Trong cây Hành biển, enzym scillarenase cắt bớt một glucose của scillaren A để cho proscillararin A. Các alcaloid có dây nối ester như hyoscyamin có trong lá cây belladon, Cà độc dược có thể bị enzym cắt dây nối ester để cho tropanol và acid tropic. Các glycerid thì bị enzym lipase cắt thành glycerol và acid béo. Acid ascorbic thường gặp trong thực vật thì bị enzym ascorbinodehydrogenase oxy hóa. Chất ranunculin có trong một số cây thuộc họ Mao lương, dưới tác dụng của enzym có sẵn trong cây cũng bị thuỷ phân thành protoanemonin rồi chất này lại bị dimer hoá để tạo thành chất anemonin mà người ta chỉ thấy ở cây khô. Còn nhiều ví dụ để dẫn chứng sự tác động của enzym làm biến đổi hoạt chất.

Với phương pháp làm khô sẽ trình bày ở mục sau hoặc làm lạnh hoặc nghiền dược liệu tươi với một vài hoá chất như ammonisulfat, natrichlorid thường chỉ ức chế enzym. Chúng sẽ hoạt động trở lại khi có điều kiện thích hợp. Để phá huỷ enzym làm cho chúng không hoạt động trở lại người ta để ra các phương pháp gọi là phương pháp "ổn định".

1. Phương pháp phá huỷ enzym bằng cồn sôi

Phương pháp này cho một cồn thuốc ổn định, cách làm như sau: cắt nhỏ dược liệu tươi, thả từng ít một (để cồn vẫn tiếp tục sôi) vào cồn 95 % đang đun sôi. Lượng cồn dùng thường gấp 5 lần lượng dược liệu. Sau khi đã cho hết dược liệu, lắp ống sinh hàn đứng và giữ cho cồn sôi trong 30 - 40 phút. Để nguội, gạn lấy cồn. Dược liệu đem giã nhỏ và chiết kiệt lần hai. Như vậy ta có một dung dịch cồn hoặc cao sau khi bốc hơi cồn chứa các hoạt chất của cây tươi.

2. Phương pháp dùng nhiệt ẩm

Hơi cồn

Dùng nồi hấp, cho vào một ít cồn 95%, xếp dược liệu trên các vỉ chồng lên nhau. Vỉ dưới cùng nằm trên mặt cồn. Vỉ trên cùng được đẩy bằng một nón kim loại để tránh cồn khi đọng lại nhỏ trên dược liệu. Đậy nồi, vòi thoát để ngỏ. Đun nhanh và dẫn hơi cồn ra xa lửa bằng một ống dẫn. Sau khi đã xả hết không khí, đóng vòi lại, làm tăng áp suất và giữ vài phút ở 1,25 atm. Để nguội, mở nồi lấy dược liệu ra rồi làm khô. Phương pháp này cho ta dược liệu có màu sắc đẹp, thành phần hoá học giống như dược liệu tươi.

Hơi nước

Cách tiến hành như trên nhưng thay cồn bằng nước và giữ ở nhiệt độ 105 - 110°C trong vài phút. Phương pháp này hay dùng đối với các bộ phận dày, cứng như rễ, vỏ, gỗ, hạt nhưng có nhược điểm: tinh bột biến thành hồ, protein bị đông lại, do đó sau khi làm khô, dược liệu có trạng thái sừng làm cho việc chiết xuất hoạt chất không thuận lợi.

3. Phương pháp dùng nhiệt khô

Phương pháp này đã được sử dụng từ lâu để chế biến chè xanh bằng cách sao để phá huỷ enzym, ngược lại với việc chế chè đen bằng cách để cho enzym hoạt động. Ở quy mô công nghiệp, người ta ổn định bằng cách thổi một luồng gió nóng 80 - 110°C có khi còn nâng nhiệt độ lên 300°C hoặc hơn trong một thời gian rất ngắn đi qua dược liệu. Phương pháp này không được hoàn hảo vì trong môi trường khô enzym khó bị phân huỷ. Ngoài ra, vì làm nóng nhanh nên tạo xung quanh dược liệu một lớp mỏng khô bao phía ngoài làm cho việc làm khô tiếp theo bị khó khăn. Hơn nữa, một vài chất trong dược liệu cũng bị biến đổi như protein bị vón, tinh dầu bị bay hơi, đường bị chuyển thành caramen.

Trên đây là một số phương pháp chính để phá huỷ enzym, đảm bảo cho hoạt chất trong dược liệu sau khi làm khô được giữ nguyên vẹn như khi còn tươi. Tuy nhiên, cũng có trường hợp người ta để cho enzym hoạt động để tăng hàm lượng hoạt chất mong muốn, ví dụ muốn tăng hàm lượng diosgenin trong nguyên liệu, người ta ủ nguyên liệu tươi với nước. Muốn chiết digitoxin trong lá Dương địa hoàng thì cứ để cho enzym hoạt động.

III. LÀM KHÔ DƯỢC LIỆU

Làm khô dược liệu mục đích để bảo quản dược liệu khỏi bị nhiễm mốc, vi khuẩn, bị tác động bởi enzym và hạn chế các biến đổi hoá học có thể xảy ra trong dược liệu như bị thủy phân, oxy hoá, đồng phân hoá, trùng hợp hoá. Dược liệu khô thì dễ xay nghiền và vận chuyển thuận lợi. Việc làm khô liên quan đến 2 yếu tố là nhiệt độ và thông hơi. Tùy theo yêu cầu của mỗi dược liệu mà nhiệt độ và thời gian phơi sấy dược liệu khống chế.

Đại cương về dược liệu học

1. Phơi

Có 2 cách phơi là phơi dưới ánh nắng mặt trời và phơi trong râm.

Phơi dưới ánh nắng mặt trời: thông thường dược liệu được trải trên các tấm liếp đặt cao khỏi mặt đất vừa để tránh lẫn đất cát vừa để thoáng khí ở cả mặt dưới lớp dược liệu. Trong quá trình phơi thường xuyên xới đảo. Thời gian phơi có thể kéo dài từ vài giờ đến vài ngày tùy theo lượng nước chứa trong dược liệu và thời tiết. Cách phơi này đơn giản ít tốn kém nhưng có một số nhược điểm như bị động bởi thời tiết, nhiễm bụi, thu hút ruồi nhặng đối với dược liệu có đường, một số hoạt chất trong dược liệu có thể bị biến đổi bởi tia tử ngoại.

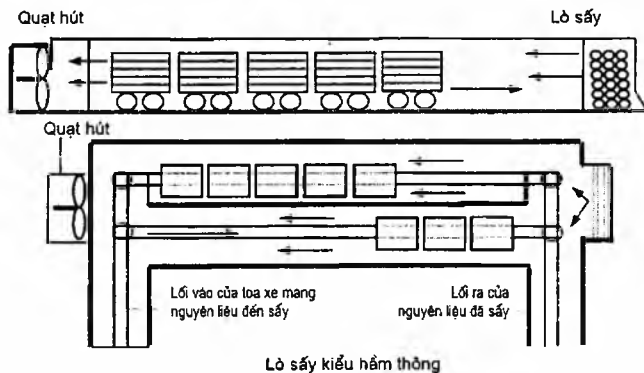
Phơi trong râm: dược liệu được trải mỏng trên các liếp hoặc buộc thành bó nhỏ rồi treo hoặc vắt theo kiểu chữ X trên các sợi dây thép. Việc làm khô được tiến hành trong các lều chung quanh không có vách. Phơi trong râm thường được áp dụng với các dược liệu là hoa để bảo vệ màu sắc hoặc các dược liệu chứa tinh dầu.

2. Sấy

Sấy là biện pháp tuy tốn kém nhưng có lợi ở chỗ không bị động bởi thời tiết, rút ngắn thời gian làm khô, bảo vệ dược một số dược liệu khỏi bị biến đổi bởi tia UV và làm khô nhanh nên làm giảm tác động của enzym. Khác với phơi, sấy phải được thực hiện trong buồng kín

nhưng có lỗ thông hơi. Nhiệt độ của lò cung cấp nhiệt có thể điều chỉnh để nhiệt độ sấy có thể thay đổi từ 30 - 80°C. Lúc khởi đầu không nên để nhiệt độ cao quá vì sẽ tạo ra một lớp mỏng khô bao ngoài dược liệu làm ngăn cản sự bốc hơi nước của các lớp bên trong. Điều kiện thông hơi (thường dùng quạt hút) cũng phải theo dõi để vừa đủ đẩy hết không khí bão hòa hơi nước khỏi buồng sấy. Đối với các loại củ, rễ hoặc thân rễ thường được thái mỏng hoặc đập dập để dễ khô.

Hiện nay, đối với cây thuốc người ta hay thiết kế buồng sấy kiểu hầm thông. Thiết bị cung cấp nhiệt được đặt ở một đầu buồng sấy và ở dưới thấp, quạt gió hút ở đầu đối diện và ở phía trên cao. Trong hầm thông có các đường ray để các xe mang các khay sấy chứa dược liệu di chuyển dễ dàng. Khay sấy thường có chiều dài 1,5 m và rộng 0,80 m được làm bằng lưới kim loại hoặc bằng vải. Các khay được xếp chồng lên nhau, cách nhau vừa đủ để không khí lưu thông dễ dàng. Lúc bắt đầu sấy, người ta đặt một xe đầu tiên ở lối vào đối diện với nguồn cung cấp nhiệt. Sau đó đẩy xe thứ nhất lên và đặt xe thứ hai rồi cứ



Đại cương về dược liệu học

tiếp tục tiến hành như vậy. Điều chỉnh nhiệt độ và thời gian để khi mỗi xe tới gần lò nhiệt thì dược liệu đã khô và cho ra khỏi lò sấy.

3. Làm khô trong tủ sấy ở áp suất giảm

Dược liệu được đặt vào tủ sấy có cửa đóng thật kín, có nhiệt kế để theo dõi nhiệt độ và đồng hồ đo áp suất. Tủ được nối với máy hút chân không. Nhờ sấy ở điều kiện áp suất giảm nên thời gian sấy nhanh và có thể sấy ở nhiệt độ thấp (25 - 40°C). Tuy nhiên, phương pháp này không áp dụng được với khối lượng dược liệu lớn, thường chỉ dùng để làm khô một số cao thuốc hoặc một số dược liệu quý mà hoạt chất dễ bị hỏng bởi nhiệt độ.

4. Đông khô

Đây là phương pháp làm khô bằng cách cho tinh thể nước đá thăng hoa. Muốn vậy, nguyên liệu được làm lạnh thật nhanh ở nhiệt độ rất thấp (-80°C) để nước chứa bên trong nguyên liệu kết tinh nhanh ở dạng tinh thể nhỏ.

Nguyên liệu được giữ ở nhiệt độ thấp trong quá trình đông khô và được đặt ở trong buồng thật kín có nối với máy hút chân không. Nước ở thể rắn trong nguyên liệu bị thăng hoa dưới áp suất giảm (10^{-5} mmHg). Với phương pháp đông khô, nguyên liệu có thể được làm khô tuyệt đối, các hoạt chất không bay hơi cũng được bảo vệ nguyên vẹn, các enzym bị ức chế nhưng có thể hoạt động trở lại ở điều kiện bình thường, cấu trúc của các mô cũng không bị biến đổi.

Phương pháp đông khô thường chỉ dùng để làm khô một số dược liệu quý như nọc rắn, sữa ong chúa hoặc trong nghiên cứu các dược liệu chứa những hoạt chất rất dễ bị biến đổi.

IV. ĐÓNG GÓI VÀ BẢO QUẢN DƯỢC LIỆU

1. Chọn lựa

Việc chọn lựa mặc dầu đã được thực hiện một phần trong quá trình thu hái, tuy nhiên sau khi sấy khô nhất thiết phải chọn lựa lại trước khi đóng gói đưa ra thị trường để đảm bảo dược liệu đạt tiêu chuẩn quy định. Một số qui định thường được đề ra về:

- Tạp chất, bao gồm các tạp chất hữu cơ (rơm rạ, vật lạ khác) hoặc vô cơ (đất, cát...).
- Các bộ phận khác với bộ phận quy định được dùng (cành lẫn với lá, rễ lẫn với thân...).
- Màu sắc, mùi vị.
- Tỷ lệ của dược liệu bị vụn nát.
- Dược liệu bị nhiễm mốc mọt.

Đại cương về dược liệu học

Công việc chọn lựa chủ yếu tiến hành bằng tay, có thể dùng dụng cụ hoặc máy móc đơn giản như rây có kích thước mắt khác nhau, quạt gió ...

2. Đóng gói

Mục đích của việc đóng gói là để bảo vệ dược liệu về mọi mặt trong thời gian vận chuyển hay bảo quản.

Khi đóng gói cần phải theo đúng tiêu chuẩn về loại bao bì, kích thước, khối lượng, hình dáng. Phải có nhãn ghi rõ: Tên dược liệu, khối lượng nguyên, khối lượng cả bì, nơi sản xuất, số kiểm soát. Nếu đóng gói nhỏ có thể dùng ngay thì trên nhãn phải ghi cả công dụng, cách dùng, liều dùng, hạn dùng.

3. Bảo quản

Bảo quản dược liệu là biện pháp nhằm giữ phẩm chất và hình thức của dược liệu không bị giảm sút trước khi chúng được sử dụng.

Trong thời gian bảo quản, dược liệu chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố: nhiệt độ, ánh sáng, độ ẩm, sâu mọt và nấm mốc dẫn tới biến đổi màu sắc mùi vị, giảm hàm lượng hoạt chất, bị nhiễm nấm mốc, sâu mọt sinh ra các chất độc hại khác. Độ ẩm trong không khí cao là nguyên nhân chính làm giảm chất lượng dược liệu. Nếu dược liệu dễ hút ẩm thì phải đựng trong bao bì bằng nhựa tổng hợp hoặc bằng sắt và dưới đáy có để chất hút ẩm.

Nấm mốc thường gặp thuộc các chi *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*, *Rhizopus*. Sâu mọt trên dược liệu hay gặp các loại: mọt gạo (*Sitophilus oryzae*), mọt thóc đỏ (*Tribolium ferrugineum*), mọt cà phê (*Aracercus fasciculatus*), mọt thuốc (*Stegobium paniceum*)...

Muốn bảo vệ dược liệu tốt thì phải xây dựng kho chứa đúng quy cách. Kho thường được xây dựng bằng các nguyên liệu chống cháy. Kho phải mát, thoáng gió, khô ráo. Giữa các giá phải có lối đi lại. Các dược liệu phải được xếp đặt theo từng khu vực để dễ tìm, dễ kiểm soát. Các dược liệu độc như Cà độc dược, Ô đầu, Mã tiền... và các dược liệu có tinh dầu như Hồi, Đinh hương, Quế, Bạc hà... phải để riêng. Định kỳ phải theo dõi nấm mốc, sâu bọ.

Khi dược liệu bị nấm mốc thì phải xử lý như rửa, lau nước hoặc cồn rồi phơi sấy lại, nếu nhiễm nặng thì phải loại bỏ. Nếu dược liệu bị sâu mọt phương pháp đơn giản nhất là sấy ở 65°C. Có thể phòng chống nấm mốc, sâu mọt bằng cách sử dụng bức xạ γ Co^{60} chiếu từ 0,25 Kgy đến 1 Kgy. Quy định cho việc sử dụng này tùy thuộc vào từng quốc gia. Dược liệu với số lượng ít và rất dễ sâu mọt thường được đựng trong những hộp hoặc thùng sắt kín và nhỏ xuống đáy thùng một vài giọt chloroform.

CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ DƯỢC LIỆU

Đánh giá một dược liệu nghĩa là xác định dược liệu đó có đạt tiêu chuẩn quy định hay không. Khi đánh giá, có thể dựa vào tiêu chuẩn nhà nước được ghi trong Dược điển hoặc theo tiêu chuẩn cơ sở. Các chỉ tiêu của một tiêu chuẩn dược đề ra để đảm bảo chất lượng của dược liệu và có căn cứ để giao dịch trên thị trường. Tiêu chuẩn của một dược liệu thường bao gồm:

- Đặc điểm hình thái: gồm các đặc điểm cảm quan, đặc điểm vi học của dược liệu.
- Thủ tinh khiết: độ ẩm, độ tro, tạp chất hay các hằng số vật lý.
- Định tính thành phần chính trong dược liệu.
- Định lượng thành phần chính hoặc hàm lượng cao chiết được của dược liệu.

I. CẢM QUAN

Phương pháp cảm quan nghĩa là dùng các giác quan của chúng ta để đánh giá, phân biệt các dược liệu. Dùng mắt để quan sát hình dáng bên ngoài, kích thước, màu sắc của dược liệu; đối với một vài dược liệu thì cần phải bẻ ra để quan sát bên trong. Dùng tay để cảm nhận thể chất, mức độ nặng nhẹ, xốp chắc, trơn hay dính của dược liệu. Mùi là đặc điểm của nhiều dược liệu chứa tinh dầu, nhựa. Vị của dược liệu có thể ngọt như cam thảo, cỏ ngọt; chua đối với dược liệu chứa acid hữu cơ; đắng như đối với các dược liệu chứa alcaloid, glycosid; cay như ớt, gừng...

II. PHƯƠNG PHÁP SOI KÍNH HIỂN VI

Phương pháp đánh giá dựa vào kính hiển vi bao gồm soi vi phẫu và soi bột. Đây là phương pháp hay dùng nhất để kiểm nghiệm dược liệu là các bộ phận của cây thuốc. Trong một vài trường hợp phương pháp này lại có ưu thế hơn phương pháp hoá học. Ví dụ, để phân biệt các loại tinh bột người ta không thể dựa vào phương pháp hoá học mà phải nhờ vào các đặc điểm hiển vi. Một vài mảnh lá trúc đào trong dạ dày tử thi được xác định dễ dàng bằng soi vi phẫu hơn là làm phản ứng tìm oleandrosid. Dùng kính hiển vi không chỉ để xác định sự giả mạo mà còn có thể ước lượng tỷ lệ chất giả mạo căn cứ vào số lượng một đặc điểm nào đó của mẫu kiểm nghiệm so sánh với mẫu đối chứng.

III. PHƯƠNG PHÁP DỰA VÀO CÁC TÍNH CHẤT VẬT LÝ

Với các dược liệu là các bộ phận của cây cỏ, nhiều trường hợp có thể phát hiện bị pha lẫn hay giả mạo bằng cách soi mặt cắt dược liệu hay bột dược liệu dưới ánh đèn phân tích tử ngoại. Có khi, trước khi soi người ta nhỏ thêm trên bột dược liệu một vài loại thuốc thử (kiềm, acid...). Một số cao dược liệu cũng cho màu sắc khác nhau, các hoạt chất cũng vậy. Ví dụ, aconitin (lở sáng),

Đại cương về dược liệu học

berberin (vàng), emetin (đỏ cam). Quinin cho màu xanh lơ trong dung dịch oxy acid ngay dưới ánh sáng thường và rất rõ dưới ánh đèn tử ngoại.

Việc ứng dụng các hằng số vật lý để đánh giá thường hay tiến hành đối với các dược liệu không phải là các bộ phận của cây cỏ như tinh dầu, dầu béo và các hoạt chất.

Mỗi dược liệu có các hằng số vật lý nằm trong 1 giới hạn nhất định. Khi kết quả nằm ngoài giới hạn này, dược liệu có thể kém chất lượng hay bị giả mạo, pha trộn bởi các chất khác.

Độ hòa tan: độ hoà tan của các chất thường được biểu thị bằng số ml dung môi tối thiểu cần để hoà tan 1g chất đó.

Tỷ trọng: áp dụng cho các nguyên liệu là chất lỏng, đặc biệt đối với tinh dầu và dầu béo. Ví dụ, tỷ trọng ở 20°C của tinh dầu bạc hà: 0,890 - 0,922; của mật ong không dưới 1,38.

Góc quay cực riêng:

Đối với chất lỏng như tinh dầu, dầu béo, có thể đo trực tiếp năng suất quay cực của chất lỏng. Khi đó $[\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha}{ld}$. Đối với hoạt chất rắn thì có thể pha loãng trong dung môi thích hợp. Khi đó $[\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha \times 100}{l \times c}$. Góc quay cực và tỷ trọng được đo ở cùng một nhiệt độ (ở đây là 25°C).

(với α : góc quay cực đo được; l : bề dày lớp chất tinh bằng dm; d : tỷ trọng chất; c : nồng độ phần trăm của chất trong dung dịch).

Chỉ số khúc xạ: áp dụng cho các nguyên liệu là các chất lỏng như tinh dầu và dầu béo. Ví dụ: chỉ số khúc xạ của tinh dầu hương nhu trắng ở 20°C là 1,510 - 1,528.

Nhiệt độ đông đặc: dùng để đánh giá các nguyên liệu lỏng như tinh dầu và dầu béo. Nhiệt độ đông đặc của hỗn hợp có thể nói lên tỉ lệ của các thành phần chính trong đó. Ví dụ, nhiệt độ đông đặc của tinh dầu Hồi được quy định phải trên +15°C. Khi ấy hàm lượng anetol trong tinh dầu sẽ trên 85%.

Nhiệt độ nóng chảy: dùng để đánh giá các nguyên liệu rắn, thường là các chất tinh khiết nhưng cũng có thể áp dụng với các hỗn hợp trong những trường hợp cụ thể, ví dụ như sáp ong. Nhiệt độ nóng chảy của sáp ong vàng là 62 - 66°C.

IV. THỬ TINH KHIẾT

1. Xác định độ ẩm

Dược liệu thường được quy định một giới hạn độ ẩm nhất định gọi là độ ẩm an toàn của dược liệu. Ở độ ẩm này hay thấp hơn, dược liệu có thể được an toàn

Đại cương về dược liệu học

trong quá trình lưu trữ. Ví dụ Dược điển III quy định độ ẩm của lá Thanh cao hoa vàng không được quá 13%, quá độ ẩm đó thì dược liệu dễ bị mốc, hư hỏng.

Trong đa số trường hợp, độ ẩm an toàn của dược liệu được quy định là không quá 13%. Để đánh giá chỉ tiêu này, người ta phải xác định độ ẩm của dược liệu. Thêm vào đó, khi định lượng hoạt chất trong dược liệu, cũng cần phải xác định độ ẩm để qui hàm lượng về dược liệu khô tuyệt đối.

Có thể xác định độ ẩm bằng những cách sau đây:

Phương pháp sấy

- Sấy trong tủ sấy ở áp suất bình thường.
- Sấy trong tủ sấy ở áp suất giảm (có máy hút chân không).
- Làm khô trong bình hút ẩm với những chất hút ẩm mạnh như acid sulfuric đậm đặc, phosphor pentoxid và/hoặc ở áp suất giảm (có máy hút chân không).

Hai phương pháp sau thường được áp dụng với những dược liệu quý dễ bị hỏng bởi nhiệt độ và cần được thu hồi, ví dụ như sữa ong chúa, nọc rắn...

Trong thực tế, có các cân xác định độ ẩm kết hợp giữa bộ phận cân và sấy. Dược liệu được đưa lên đĩa cân và sấy khô bằng tia hồng ngoại. Khi khối lượng dược liệu không đổi giữa 2 lần cân liên tiếp trong khoảng thời gian đã định trước, quá trình sẽ kết thúc. Kết quả được tính và hiện lên màn hình của máy hay in ra giấy.

Phương pháp chưng cất

Độ ẩm trong dược liệu được xác định bằng phương pháp chưng cất đẳng phí với dung môi.

Phương pháp cất lôi cuốn đẳng phí, nghĩa là lôi cuốn nước bằng cách cất với một dung môi hữu cơ không trộn lẫn được với nước nhưng lại tạo với nước một hỗn hợp đẳng phí có nhiệt độ sôi ổn định. Phương pháp này được áp dụng đối với dược liệu chứa tinh dầu. Sau khi dịch chưng cất được ngưng tụ và để nguội, nước được tách ra và được xác định thể tích. Dung môi có thể dùng là xylen, toluen.

2. Xác định độ tro

2.1. Tro toàn phần

Tro toàn phần là khối lượng còn lại sau khi nung cháy hoàn toàn một dược liệu. Để có thể so sánh được kết quả, cần phải tiến hành trong những điều kiện nhất định. Ví dụ, trong chén nung bằng sứ, đường kính 35mm, đã được nung đỏ, để nguội và cân bì, mẫu dược liệu đã được cắt hoặc tán nhỏ (1 · 5g) và được cân chính xác. Lúc đầu đốt nhẹ rồi tăng dần nhiệt độ để dược liệu cháy hết. Cân theo dõi và điều chỉnh nhiệt độ để tro, than không bị thoát ra khỏi miệng chén. Sau khi đốt, cho chén vào lò nung ở nhiệt độ 500°C cho đến khi thu được khối lượng không đổi. Để tránh các dược liệu hoá gỗ tạo ra than khó đốt

Đại cương về dược liệu học

cháy, có thể ngừng nung rồi làm ẩm bằng nước cất hoặc acid nitric đậm đặc rồi đem nung lại cho đến khi tro không còn màu đen. Tro được để nguội trong bình hút ẩm và đem cân để tính ra hàm lượng % của tro trong dược liệu.

2.2. Tro không tan trong acid hydrochloric

Thêm vào tro toàn phần 5 ml HCl 10%. Đậy chén nung bằng một mặt kính đồng hồ và đun cách thuỷ trong 10 phút. Dùng 5 ml nước cất nóng để rửa mặt kính đồng hồ và dùng nước rửa này để pha loãng dung dịch còn lại trong chén. Lọc dung dịch qua giấy lọc không tro, rửa cặn và giấy lọc bằng nước cất nóng cho đến khi nước rửa không còn phản ứng của ion chlorid nữa. Chuyển giấy lọc có chứa cặn vào chén nung ở trên, sấy khô, đốt rồi nung ở nhiệt độ 500°C cho đến khối lượng không đổi. Trừ trường hợp đặc biệt (ví dụ như Mộc tặc), tro không tan trong acid biểu thị lượng đất cát (cấu tạo bởi silic oxyd) có trong dược liệu do dược liệu không được làm sạch khi thu hái, hay lẫn vào phơi sấy.

2.3. Tro sulfat

Tro sulfat là tro còn lại sau khi nhỏ acid sulfuric lên dược liệu và đem nung. Phương pháp này cho kết quả ổn định hơn phương pháp tro toàn phần vì các carbonat và oxyd được chuyển thành sulfat.

V. PHƯƠNG PHÁP HOÁ HỌC

Phần lớn các dược liệu đều có thành phần hoạt chất xác định. Các hoạt chất này có thể cho các phản ứng đặc trưng như tạo màu, kết tủa... để có thể dựa vào đó để định tính và định lượng. Ví dụ, các anthranoid thì dựa vào phản ứng Bornträger, các glycosid tim thì dựa vào các phản ứng của các dẫn chất nitro thơm. Đối với alcaloid thì dựa vào tính kiềm để định lượng bằng phương pháp acid - kiềm.

Đôi khi người ta lại dựa vào thành phần hoá học không phải là hoạt chất nhưng lại đặc trưng cho dược liệu đó để đánh giá.

Các phương pháp định tính và định lượng các nhóm hợp chất chính trong dược liệu bằng phương pháp hoá học sẽ được trình bày cụ thể trong các chương sau.

VI. PHƯƠNG PHÁP PHỔ HỌC

Phương pháp phổ học ngày nay được sử dụng rất nhiều trong phân tích và xác định các chất. Các loại phổ thường được sử dụng trong phân tích dược liệu là: Phổ tử ngoại-khả kiến (*ultra violet - visible*, UV-Vis), Phổ hồng ngoại (*infra red*, IR), Phổ khối lượng (*mass spectrometry*, MS) và Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (*nuclear magnetic resonance*, NMR). Ngoài ra, các loại phổ khác trong những chừng mực nhất định cũng được sử dụng (phổ nhiễu xạ đơn tinh thể tia X, phổ huỳnh quang, phổ cận hồng ngoại (near IR, NIR) và Raman, phổ lưỡng cực vòng và tán sắc quay...).

Đại cương về dược liệu học

Ưu điểm của các phương pháp phổ là cho biết các đặc điểm cấu trúc của các chất, giúp cho việc xác định cấu trúc các chất chưa biết hay định danh các chất đã biết bằng cách so sánh phổ với chất chuẩn. Chúng cũng được dùng trong xác định hàm lượng các chất khi so sánh độ hấp thụ/cộng hưởng của mẫu định lượng với độ hấp thụ/cộng hưởng của mẫu chuẩn. Tuy nhiên, trong đa số trường hợp, các phương pháp phổ chỉ ứng dụng được cho các chất tinh khiết. Khi thực hiện trên các hỗn hợp, phổ thu được không thể giải được nên ít có ý nghĩa thực tế. Để khắc phục nhược điểm này, việc kết hợp giữa một phương pháp phân tách (thường là sắc ký) với phương pháp phổ là hiệu quả nhất hiện nay trong phân tích, đặc biệt là trong phân tích các hợp chất tự nhiên. Các hệ thống sắc ký hiện đại (như sắc ký lỏng cao áp, sắc ký khí, điện di mao quản...) tách các chất trong một hỗn hợp phức tạp thành các chất tinh khiết, các máy quang phổ (UV, IR, MS, NMR) nhận biết và cung cấp các thông tin cấu trúc của các chất được tách ra. Việc ghép nối sắc ký - quang phổ phát huy được thế mạnh và khắc phục được nhược điểm của cả 2 loại thiết bị.

1. Phổ tử ngoại và khả kiến

Sự hấp thu năng lượng điện từ trong vùng sóng ánh sáng tử ngoại gần (190 - 400 nm) và khả kiến (400 - 780 nm) của các chất gây ra sự chuyển dịch của các điện tử từ trạng thái cơ bản lên trạng thái kích thích. Biểu đồ biểu diễn sự tương quan giữa cường độ hấp thu theo bước sóng của một chất được gọi là phổ UV - Vis của chất ấy trong những điều kiện xác định.

Các chất có các điện tử linh động như π , p có khả năng hấp thu tử ngoại trong vùng tử ngoại gần, các điện tử càng linh động có năng lượng kích thích càng thấp có bước sóng hấp thu chuyển về phía bước sóng dài hơn, về phía ánh sáng khả kiến. Các chất có ít nối đôi có hấp thu ở bước sóng ngắn dưới 220nm có ít giá trị trong việc so sánh phổ. Các chất có phổ UV-Vis có giá trị so sánh là các chất có nối đôi, hệ thống nối đôi liên hợp hay các nối đôi trong hệ thơm và các nối 3. Các nhóm hợp chất khác nhau có thể phân biệt được bởi dạng phổ, các giá trị cực đại (λ_{max}), cực tiểu (λ_{min}) hấp thu và cường độ hấp thu của chúng (biểu thị bằng độ hấp thu phân tử ϵ hay độ hấp thu của dung dịch 1% với bề dày lớp dung dịch là 1cm $E_{1cm}^{1\%}$). Tuy nhiên, các chất có cùng khung cơ bản ít có sự khác biệt về dạng phổ và λ_{max} , λ_{min} nên khó phân biệt với nhau.

Trong dược liệu, các nhóm chất có cấu trúc thơm như anthraquinon, flavonoid, coumarin, tannin và các hợp chất có nối đôi như alkaloid, nối đôi liên hợp như các carotenoid... có các dạng phổ tử ngoại-khả kiến đặc trưng, có thể giúp xác định các nhóm chất, hay trong một số trường hợp, để so sánh phổ định danh các chất. Các nhóm hợp chất như saponin, chất béo hấp thu tử ngoại ở vùng gần 200 nm thường chỉ được dùng như một detector để phát hiện các chất trong hệ thống sắc ký.

Do cấu trúc đơn giản, rẻ tiền nên hiện nay các quang phổ kế UV - Vis vẫn còn được dùng là detector thông dụng nhất cho sắc ký lỏng cao áp hay điện di mao quản để phát hiện, định tính và định lượng các chất trong dược liệu.

2. Phổ hồng ngoại

Sự hấp thụ hồng ngoại (IR) trong vùng hồng ngoại giữa (mid IR, MIR, 4000 - 400 cm^{-1}) là do các dao động (co giãn, cắt kéo hay đối xứng) của các liên kết trong phân tử.

Các loại liên kết khác nhau, trong mỗi liên hệ khác nhau với các phần còn lại của cấu trúc sẽ hấp thụ ở các số sóng khác nhau. Ví dụ, liên kết $\text{C}=\text{C}$ có hấp thụ trong vùng 2260-2100 cm^{-1} , nhóm OH có hấp thụ trong vùng 3650-3200 cm^{-1} , nhóm carbonyl có cộng hưởng trong vùng 1765-1645 cm^{-1} ... giúp cho sự nhận định các đặc điểm cấu trúc này.

Phổ hồng ngoại thường được biểu diễn bằng độ truyền qua (T%) của bức xạ hồng ngoại theo số sóng (cm^{-1}).

So với phổ UV - Vis, phổ hồng ngoại cho nhiều thông tin cấu trúc hơn, như các thông tin về các liên kết đôi, liên kết ba, liên kết với các dị tố, các nhóm thế... có ích cho việc xác định cấu trúc các chất. Phổ IR cũng có nhiều băng hấp thụ đặc trưng cho từng chất hơn, đặc biệt ở vùng điểm chỉ. Vì thế, việc so sánh phổ IR của các chất với chất chuẩn có thể giúp định danh các chất.

Trước đây, phổ kế hồng ngoại được dùng ghép nối với hệ thống sắc ký khí để định danh các chất nhưng hiện nay ít còn được dùng.

3. Phổ khối lượng

Một trong những phổ có ứng dụng nhiều nhất hiện nay trong phân tích và xác định các hợp chất tự nhiên là phổ khối lượng (*mass spectrometry*, MS, thường được gọi là phổ khối). Phổ khối cung cấp những thông tin về khối lượng của các ion sinh ra từ phân tử.

Phổ khối không xác định trực tiếp khối lượng của ion mà xác định tỉ lệ giữa khối lượng (m) và điện tích (z) của ion (m/z). Ở các phân tử nhỏ, điện tích của ion thường là 1 nên giá trị m/z của phổ khối liên quan trực tiếp tới khối lượng của ion. Với các đại phân tử, điện tích của ion có thể lớn hơn 1. Khi đó, để xác định khối lượng phân tử (M) cần phải biết số điện tích của ion.

Dưới những điều kiện nhất định, phân tử các chất bị mất đi electron tạo nên *ion phân tử* (hay còn gọi là *ion mẹ*) M^+ . Ion mẹ này có thể tiếp tục bị "vỡ" ra thành các mảnh nhỏ hơn là các *ion con* và các mảnh trung hoà. Vì khối lượng của electron rất nhỏ, có thể bỏ qua, nên khối lượng của M^+ chính là khối lượng của phân tử.

Trong cùng một điều kiện ion hoá, sự phân mảnh tạo thành các ion con từ ion mẹ sẽ tuân theo những quy luật nhất định. Các chất có cấu trúc tương tự nhau sẽ tạo ra những phân mảnh giống nhau. Từ khối lượng phân tử và các phân mảnh của phân tử, cùng với các phương pháp phổ khác người ta có thể xác định được cấu trúc của một chất chưa biết. So sánh phổ khối của một chất với phổ khối của một chất đã biết có thể giúp định danh chất đó dễ dàng và chính xác.

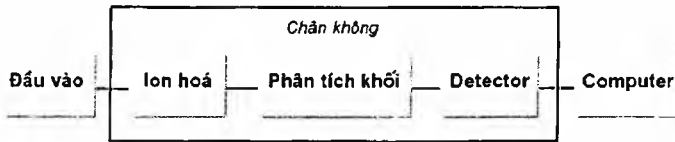
Khối phổ kế có thể hoạt động độc lập như một thiết bị đo phổ các chất tinh khiết hay ghép nối với các thiết bị sắc ký như sắc ký lỏng cao áp, sắc ký

Đại cương về dược liệu học

khí, điện di mao quản... như một detector và đồng thời cung cấp các thông tin cấu trúc.

Cấu tạo của một khối phổ kế gồm có các bộ phận chính sau: (a) Đầu vào, (b) buồng ion hoá, (c) bộ phận phân tích khối, (d) detector và (e) máy tính ghi nhận xử lý, lưu trữ kết quả và điều khiển hệ thống. Các bộ phận từ (b) – (d) được đặt trong một buồng chân không sâu. Tùy theo từng kỹ thuật khối phổ mà cấu tạo và nguyên lý hoạt động của từng bộ phận có thể khác nhau.

3.1. Đầu vào



Sơ đồ của một khối phổ kế

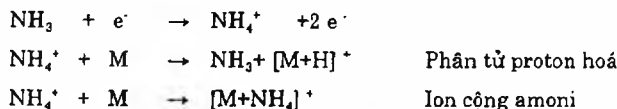
Đầu vào là nơi mẫu được đưa vào máy phổ khối. Mẫu có thể được đưa vào trực tiếp hay được ghép nối với đầu ra của một hệ thống sắc ký. Mẫu có thể được đưa vào dưới dạng rắn, lỏng hay khí nhưng được ion hoá trong buồng ion hoá. Cổ điển nhất là mẫu được hoá hơi. Với các kỹ thuật ion hoá mới, mẫu có thể được ion hoá trực tiếp từ dạng lỏng hay dạng rắn. Ngày nay, việc ghép nối đã trở nên dễ dàng và khối phổ đang dần trở thành một detector phổ thông cho các hệ thống sắc ký.

3.2. Buồng ion hoá

Buồng ion hoá là nơi mẫu thử được biến thành các ion để đi vào hệ thống phân tích. Hiện nay, có nhiều kỹ thuật để biến các phân tử trung hoà thành ion. Tùy từng kỹ thuật, mức độ bị ion hoá của các phân tử có thể khác nhau, từ ion hoá mạnh cho các chất dễ bay hơi và bền tới ion hoá nhẹ nhàng cho các phân tử lớn, khó bay hơi.

Cách cổ điển nhất để ion hoá các chất là kỹ thuật bắn phá electron hay sau này còn được gọi là ion hoá bằng electron (*electron impact* hay *electron ionization*, EI). Người ta dùng một chùm electron để "bắn phá" phân tử mẫu ở trạng thái hơi. Điều kiện chuẩn để thực hiện EI là 70 eV. Phổ EI thu được ở điều kiện này có thể dùng để so sánh với phổ chuẩn để xác định các chất.

EI là phương pháp ion hoá mạnh, nhiều chất trong điều kiện này bị phân mảnh đến mức không còn nhận thấy ion M^+ nữa. Để có thể phát hiện được M^+ , nhiều kỹ thuật ion hoá nhẹ nhàng hơn đã được áp dụng. Ion hoá hoá học (*chemical ionization*, CI) là một trong những kỹ thuật sớm nhất được sử dụng. Nguyên tắc của phương pháp là trong buồng ion hoá, người ta đưa vào một chất khí khác (được gọi là khí thử). Chất này sẽ bị ion hoá và ion này sẽ tác động lên mẫu để ion hoá mẫu tạo ra M^+ hay các ion cộng tương ứng. Các khí thử thường dùng trong CI là methan, isobutan hay amonia. Quá trình ion hoá mẫu thử M với khí thử là amonia xảy ra như sau:



Đại cương về dược liệu học

Với CI, phổ MS thu được có số lượng các ion ít hơn và cường độ các ion cao hơn nên dễ xác định được phân tử lượng của mẫu.

EI và CI chỉ thích hợp với kỹ thuật đưa mẫu rắn (phân tích trực tiếp các mẫu tinh khiết) và khí (như GC-MS). Với dạng mẫu lỏng như trong HPLC-MS, CE-MS... các kỹ thuật ion hoá nhẹ nhàng ở áp suất thường như ion hoá phun điện (*electrospray ionization*, ESI), ion hoá hoá học ở áp suất thường (*atmospheric pressure chemical ionization*, APCI), ion hoá phun nhiệt (*thermospray ionization*, TS hay TSP) thường được sử dụng. Các chất dễ bị phân huỷ nhiệt, khó hay không bay hơi cũng có thể áp dụng tốt bởi các kỹ thuật ion hoá này.

Với ESI, dung dịch mẫu được phun thành những hạt nhỏ vào một buồng chân không dưới một điện trường mạnh. Các giọt dung dịch bị tích điện và bay hơi dung môi sẽ vỡ giọt thành các hạt nhỏ hơn và cuối cùng thành các ion. Các ion (dương hay âm) cần được phân tích sẽ được đẩy vào bộ phận phân tích khối. Các phân tử bị 'vỡ' nhẹ nhàng hơn, tạo ra ít phân mảnh và có cường độ lớn hơn. Với các polymer (với M tới vài chục ngàn đơn vị khối), điện tích của ion (z) sẽ >1 (có thể tới 20 hay hơn) do vậy vẫn có thể được phân tích trong thiết bị phổ với m/z 1000 – 2000.

APCI tạo ra các ion dương được proton hoá hay ion âm do loại bỏ proton khỏi phân tử. Dung dịch mẫu được hoá hơi bởi nhiệt độ dưới dạng phun mù và đi vào vùng plasma của các ion dung môi tạo bởi hồ quang ở áp suất khí quyển. Sự cho nhận proton xảy ra giữa mẫu và dung môi tạo nên các ion của mẫu thử.

Trong TSP, dung dịch mẫu được bơm dưới áp suất tương đối cao qua 1 mao quản được nung nóng bằng nhiệt điện. Khi ra khỏi ống mao quản, dung môi được hoá hơi hỗ trợ cho việc phun dung dịch thành các hạt mù rồi thành các ion đẩy vào bộ phận phân tích khối. TSP có thể áp dụng cho những hệ thống có tốc độ dòng cao (HPLC). Tuy nhiên, ngày nay kỹ thuật này phần lớn được thay thế bằng ESI.

Ngoài những phương pháp ion hoá trên được sử dụng nhiều trong phân tích các hợp chất phân tử nhỏ còn có nhiều kỹ thuật ion hoá khác sử dụng cho các đại phân tử. Ví dụ, kỹ thuật bắn phá nhanh bằng nguyên tử (*fast atom bombardment*, FAB), các kỹ thuật giải hấp trường (*field desorption*, FD), giải hấp laser (*laser desorption*, LD) và một trong các kỹ thuật đang được sử dụng nhiều là kỹ thuật giải hấp laser hỗ trợ bởi chất nền (*matrix-assisted laser desorption ionization*, MALDI). Với MALDI, mẫu được trộn với dung dịch chất nền và được làm khô dung môi trên phiến kim loại rồi đưa vào buồng ion hoá của máy phổ khối chứ không kết nối trực tiếp được với hệ thống sắc ký.

3.3. Bộ phận phân tích khối

Nhiệm vụ của bộ phận phân tích khối là phân tách hỗn hợp các ion sinh ra bởi bộ phận ion hoá thành từng loại ion riêng biệt theo m/z để đưa các ion này tới detector để ghi nhận phổ. Có nhiều cơ chế để tách riêng các ion như sử dụng từ trường, điện trường và vận tốc của các ion... Các bộ phận phân tích khối đang được sử dụng trong phổ khối gồm có các loại sau: cung từ (*magnetic sector*), tứ cực (*quadrupole*), bẫy ion (*ion trap*), thời gian bay (*time of flight*) và cộng hưởng bằng gia tốc ion - biến đổi Fourier (*Fourier transform ion cyclotron resonance*, FT-ICR).

Kinh điển nhất trong các bộ phận phân tích khối là thiết bị sử dụng từ trường. Dưới một từ trường mạnh, quỹ đạo các ion sẽ thay đổi và khác nhau phụ thuộc vào điện tích và

Đại cương về được liệu học

khối lượng ion. Thay đổi từ trường sẽ thay đổi quỹ đạo các ion, lần lượt đưa chúng đi vào detector. Đây cũng là 1 trong 2 loại phân tích ion mạnh và có độ chính xác cao nhất được dùng trong các máy khối phổ phân giải cao (HR-MS).

Bộ phân tích tứ cực gồm 4 thanh kim loại có tiết diện tròn hay hyperbol đặt song song với nhau dài khoảng 100 – 200 mm. Một điện thế một chiều không đổi được điều biến bởi điện thế tần số radio được áp lên tứ cực tạo nên một điện trường trong tứ cực. Dưới tác động của điện trường, chỉ có những ion nhất định bay dọc theo tứ cực đi tới detector. Các ion khác quỹ đạo bị lệch và va vào các thanh tứ cực hoặc bay ra ngoài. Thay đổi dòng điện tần số radio trên tứ cực sẽ lần lượt cho phép các ion khác nhau bay vào detector và được ghi nhận thành phổ.

Bẫy ion có cấu tạo gồm một điện cực vòng với mặt trong có dạng hyperbol và hai điện cực chỏm nằm ở hai đầu trống của điện cực vòng cũng có dạng hyperbol. Bằng cách thay đổi điện thế các điện cực, người ta có thể điều khiển được quỹ đạo của các ion trong bẫy. Tuy nhiên, khác với tứ cực, các ion khi đi vào bẫy ion sẽ bị giữ tại đó bởi điện trường nếu điện thế của điện cực vòng và 2 điện cực chỏm không khác nhau. Thay đổi điện thế và tần số của điện cực vòng sẽ lần lượt quét các ion ra khỏi bẫy đi tới detector để ghi nhận thành phổ. Thay đổi thế của hai điện cực chỏm sẽ giữ lại một hay một vài ion nhất định trong bẫy (trong chế độ chọn lọc ion) hay gia tốc các ion (trong chế độ MS nhiều lần).

Tứ cực và bẫy ion cho phép phân tích các chất có m/z tới 5000. Độ chính xác khối của tứ cực và bẫy ion không cao (0,1 đơn vị khối) nhưng nhỏ gọn, đơn giản, dễ sử dụng và rẻ tiền hơn nên được áp dụng nhiều trong các hệ LC-MS.

Một cách khác để tách các ion ra khỏi hỗn hợp là dựa vào vận tốc của các ion. Ở cùng một mức năng lượng, vận tốc của ion phụ thuộc vào khối lượng của ion. Phân tử càng nhẹ vận tốc càng lớn. Đo lường thời gian để ion từ điểm xuất phát bay tới detector sẽ tính ra được khối lượng của ion. Do vậy, kỹ thuật này được gọi là xác định thời gian bay của ion (TOF). TOF có độ phân giải tương đối cao (tới 20.000), với số khối chính xác hơn (tới 0,0001). Khoảng phân tích khối của TOF là không giới hạn, rất hữu dụng cho việc phân tích các đại phân tử.

Một kỹ thuật mới để phân tích khối là cộng hưởng bằng gia tốc ion - biến đổi Fourier (FT-ICR). Các ion được giữ trong một buồng cộng hưởng dưới một từ trường mạnh ở bên và một điện trường theo hướng trục. Giống như trong cộng hưởng từ hạt nhân, tất cả các ion trong buồng được kích thích bởi một xung tần số radio băng rộng (10 KHz – 1MHz). Các ion sẽ hấp thụ năng lượng phù hợp để cộng hưởng. Các ion cùng loại khi hấp thụ năng lượng (cộng hưởng) chuyển động đồng nhất tạo ra một tần số nhất định phụ thuộc vào m/z . Tất cả các tần số của các ion tạo ra sẽ được ghi nhận dưới dạng các dao động cảm ứng tự do tắt dần theo thời gian và sau đó được biến đổi Fourier để trở thành dạng phổ khối truyền thống. FT-ICR có độ phân giải và độ chính xác khối rất cao (tới 1 ppm), khoảng phân tích khối rộng (hiện nay là m/z tới 10.000). Độ nhạy của FT-ICR cũng rất cao, giới hạn phát hiện có thể đạt tới mức attomole. Khi phối hợp với ESI, FT-ICR có thể phân tích các protein tới 15.000 đơn vị khối.

Ngoài các kỹ thuật phân tích khối đã nêu trên, còn có các loại khác đã hoặc đang được phát triển như bẫy quỹ đạo (*orbital trap*) hay dựa trên tính linh động của ion (*ion mobility*) và các kỹ thuật lai hay kết hợp giữa các loại trên.

3.4. Detector

Là nơi tiếp nhận các ion và biến thành các tín hiệu điện để được ghi nhận thành các tín hiệu phổ khối. Có nhiều loại detector khác nhau nhưng thường là các loại ống nhân điện, ống nhân quang... các tín hiệu điện thu được từ detector sẽ được số hoá và lưu trữ dưới dạng các tập tin kỹ thuật số.

Trong phân tích phổ khối, việc xác định chính xác một ion (M^+ hay các phân mảnh) rất quan trọng cho việc xác định chất được phân tích. Một hợp chất xác định, trong những điều kiện xác định sẽ cho các ion xác định trên phổ khối. Tuy nhiên, một ion có số khối xác định trên phổ khối lại có thể xuất phát từ nhiều chất khác nhau. Trong phân tích một hỗn hợp bằng sắc ký - khối phổ, nếu điều kiện sắc ký không đảm bảo, các chất tách ra không hoàn toàn dẫn tới phổ khối thu được sẽ có các ion của các phân tử khác làm ảnh hưởng tới việc nhận định kết quả. Trong các trường hợp này, việc xác định MS thông thường (một lần) không cho được kết quả chính xác. Để khắc phục, người ta sử dụng các kỹ thuật phổ khối n lần với n thường là 2 hay đôi khi hơn. Kỹ thuật này được gọi là MS/MS hay MSⁿ.

Nguyên tắc của kỹ thuật này là lựa chọn một ion xác định (thường là M^+ nhưng cũng có thể là các ion con) trong các ion của lần ion hoá thứ nhất và loại bỏ tất cả các ion khác trong bộ phận phân tích ion. Các ion này sau đó được cho tiếp xúc với 1 lượng nhỏ các khí (thường là argon). Với vận tốc cao, các ion này sẽ va đập vào các phân tử khí và phân thành các mảnh nhỏ hơn. Các ion sinh ra trong lần phân mảnh thứ 2 này sẽ được phân tích và ghi nhận phổ MS. Vì phổ khối ghi nhận được chỉ từ 1 loại ion duy nhất nên không còn bị ảnh hưởng của các tạp chất trong mẫu nữa. Việc nhận định kết quả trên phổ MS/MS sẽ chính xác hơn, đặc biệt khi hàm lượng chất phân tích thấp và nằm trong hỗn hợp phức tạp.

Các thiết bị để thực hiện MS/MS có 2 loại chính là: loại phổ khối nối tiếp và bẫy ion.

Loại cổ điển nhất của phổ khối nối tiếp gồm 3 tứ cực ghép nối tiếp với nhau. Tứ cực thứ nhất làm nhiệm vụ chọn lọc ion. Các ion được chọn sẽ bay vào tứ cực thứ 2 và va đập với khí argon để phân mảnh ion lần 2. Tất cả các ion tạo ra sẽ bay vào tứ cực thứ 3 và được quét lần lượt bởi điện trường để đi tới detector và ghi nhận thành phổ. Do cấu tạo bởi 3 tứ cực nên loại này thường được gọi là *triplequad* (triple quadrupoles).

Với bẫy ion, cả 3 giai đoạn trên đều xảy ra trong bẫy theo trình tự thời gian. Vì các ion được giữ lại trong bẫy nên việc phân mảnh có thể được thực hiện thêm nhiều lần nữa (MSⁿ). Tuy nhiên, độ nhạy của kỹ thuật này ở các lần sau giảm đi nhanh chóng do số ion giảm. Trên thực tế, người ta thường chỉ sử dụng MS².

Ngoài hai thiết kế cơ bản trên, còn có các loại lai khác như: Q-Trap (kết hợp giữa tứ cực và bẫy ion), Q-Tof (kết hợp giữa tứ cực và TOF), IT-Tof (kết hợp giữa bẫy ion và TOF)... Các loại thiết bị này kết nối với GC, HPLC... hiện có mặt trên thị trường.

Một phương tiện rất hữu hiệu trong phân tích các chất, đặc biệt là trong phân tích các chất có nguồn gốc tự nhiên. Phổ khối cho nhiều thông tin về cấu trúc để xác định cấu trúc một chất mới hay định danh một chất đã biết. Phổ khối có độ nhạy cao, khoảng tuyến tính động học rộng rất thích hợp cho phân tích định lượng, đặc biệt là trong phân tích vết. Khi kết hợp với hệ thống sắc ký,

Đại cương về dược liệu học

phổ khối có thể sử dụng như một detector phổ thông, phát hiện hầu hết các chất nhưng với chế độ chọn lọc ion nó lại là detector chọn lọc cho những chất xác định rất có ích trong việc định lượng các chất trong một hỗn hợp phức tạp. Các thiết bị phổ khối ngày càng nhạy và tin cậy hơn; giới hạn phân tích khối ngày càng mở rộng; việc sử dụng ngày càng dễ dàng và giá thành ngày càng hạ. Điều này làm cho thiết bị phổ khối dần trở thành các phương tiện phân tích thường quy trong phân tích dược liệu.

4. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân cùng với phổ khối và nhiễu xạ đơn tinh thể tia X hiện là những công cụ mạnh và thường được sử dụng nhất hiện nay trong xác định cấu trúc các hợp chất hữu cơ.

Khi đặt một chất có hạt nhân có số spin (I) lẻ (^1H , ^{13}C ...) được đặt trong một từ trường ngoài (B_0), các spin hạt nhân sẽ được sắp xếp lại theo hai hướng: thuận và ngược chiều với từ trường và đạt tới trạng thái cân bằng giữa hai trạng thái này với một tỉ lệ xác định của 2 trạng thái. Nếu dùng một bức xạ điện từ có tần số thích hợp chiếu xạ lên chất đó, các spin sẽ hấp thu năng lượng (cộng hưởng) và chuyển lên mức năng lượng cao (sắp xếp ngược chiều với từ trường). Khi ngưng chiếu xạ, các spin hạt nhân sẽ giải phóng năng lượng để trở về trạng thái cân bằng. Xác định năng lượng mà các hạt nhân cùng một loại nguyên tố trong phân tử hấp thu (hay giải phóng) sẽ thu được phổ cộng hưởng từ hạt nhân của các chất đó. Có 2 cách xác định năng lượng cộng hưởng này. Cách thứ nhất là xác định tần số cộng hưởng theo từng tần số trong suốt dải tần số cộng hưởng, cách này được gọi là cộng hưởng từ hạt nhân quét. Cách thứ 2 là ghi nhận đồng thời mọi tần số cộng hưởng rồi sử dụng biến đổi Fourier để tách riêng tần số cộng hưởng của từng hạt nhân. Kỹ thuật này được gọi là cộng hưởng từ hạt nhân biến đổi Fourier (*Fourier transform* - NMR, FT - NMR) và là kỹ thuật sử dụng chủ yếu hiện nay.

Nguyên thủy, phổ cộng hưởng từ hạt nhân là tần số cộng hưởng của các hạt nhân trong phân tử. Tuy nhiên, tần số hấp thu của hạt nhân thay đổi theo từ trường ngoài B_0 . Để thuận tiện và loại bỏ ảnh hưởng của B_0 trong số liệu phổ, người ta chia sự chênh lệch tần số cộng hưởng của hạt nhân so với một chất chuẩn (thường dùng nhất là trimethyl silan, TMS) cho tần số cộng hưởng của chất chuẩn đó. Vì kết quả thu được (Hz/MHz) là rất nhỏ (phần triệu) nên người ta dùng ppm để thể hiện giá trị cộng hưởng của các hạt nhân. Giá trị này thường được gọi là *chuyển dịch hoá học*. Giá trị chuyển dịch hoá học của các proton thường nằm trong khoảng 0 - 14 ppm, còn của carbon-13 là từ 0 - 240 ppm.

Như đã trình bày ở trên, tần số cộng hưởng của hạt nhân phụ thuộc vào từ trường của máy. Từ trường càng cao, dải tần số dùng để kích thích các hạt nhân càng rộng, phép đo càng nhạy và chính xác, độ phân giải ngày càng cao. Do vậy, ta thường gọi phổ kế cộng hưởng từ hạt nhân 200 MHz, 300 MHz hay 500 MHz... là theo tần số dùng để kích thích các proton.

Có nhiều kỹ thuật xác định phổ cộng hưởng từ hạt nhân khác nhau được áp dụng. Mỗi kỹ thuật dùng để xác định những đặc tính cộng hưởng từ nhất

Đại cương về được liệu học

định của hạt nhân. Tùy vào mục đích và mức độ phức tạp của cấu trúc, người ta có thể đo 1 hay nhiều loại phổ khác nhau. Người ta có thể xác định phổ của cùng một loại hạt nhân (^1H hay ^{13}C) như trong các phổ một chiều ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, DEPT), hay các mối tương quan giữa các loại hạt nhân trong các phổ 2 chiều (COSY, HETCOR, Long-range HETCOR, NOESY...).

4.1. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân một chiều

Phổ proton ($^1\text{H-NMR}$ hay proton NMR) cho biết môi trường hoá học của proton trong phân tử. Các proton có môi trường hóa học khác nhau sẽ có chuyển dịch hoá học khác nhau. Ví dụ, các proton của liên kết với carbon thơm hay liên hợp thường chuyển dịch trong vùng 6 - 8 ppm; các proton trong alkan thường chuyển dịch trong vùng 0 - 2 ppm... Phổ proton của 1 proton hay 1 nhóm proton có cùng môi trường hoá học (như 3 proton của nhóm CH_3) thể hiện trên phổ có thể là 1 đỉnh. Đỉnh này có thể là đỉnh đơn, đôi, ba... tới 7 *đỉnh thành phần* (đỉnh 7). Diện tích của mỗi đỉnh tỉ lệ với số lượng proton của đỉnh. Dựa vào diện tích đỉnh có thể biết số proton của đỉnh đó. Mật thông số quan trọng khác của phổ proton là hằng số ghép (J) tính bằng Hz, cho biết tương tác của proton với các proton kế cận.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon-13 ($^{13}\text{C-NMR}$) cung cấp các thông tin về môi trường hoá học của carbon. Carbon lai hoá sp^3 không liên kết với dị tố chuyển dịch trong khoảng 0 - 60 ppm. Carbon liên kết đơn với oxy (alcol, ether) chuyển dịch trong khoảng 45 - 85 ppm. Carbon lai hoá sp^2 chuyển dịch trong khoảng 100 - 150 ppm; nếu có liên kết (đôi) với oxy có thể chuyển dịch tới 240 ppm. Với kỹ thuật đo phổ hiện tại, phổ NMR của carbon là những vạch đơn, mỗi vạch ứng với một carbon (hơn 1 carbon nếu chúng có chung môi trường hoá học) của phân tử.

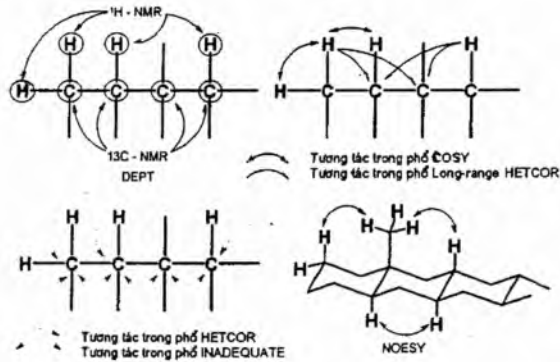
Các kỹ thuật xác định số lượng proton trên carbon cho biết số lượng proton liên kết trên mỗi carbon. Nói cách khác, nó cho biết carbon đó là C, CH, CH_2 hay CH_3 , gián tiếp cho biết số C và H trong phân tử. Kỹ thuật hiện thường được sử dụng hiện nay là DEPT (*detortionless enhancement by polarization transfer*). Trong phổ DEPT-135, carbon bậc IV không xuất hiện, carbon bậc II là các đỉnh âm, C bậc III và bậc I là các đỉnh dương. ở phổ DEPT-90, chỉ còn các C bậc III là các đỉnh dương trong phổ.

4.2. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân hai chiều

Ngoài các kỹ thuật phổ một chiều, các kỹ thuật phổ hai chiều còn cho thêm các thông tin về tương tác giữa C và H gắn trực tiếp trên nó (thường dùng hiện nay là HSQC), giữa proton của các carbon kế cận nhau (phổ COSY) hay phổ tương tác dị nhân (HETCOR) giữa proton và các carbon kế cận (thường dùng hiện nay là kỹ thuật HSQC) hay xa hơn (*long-range* HETCOR, thường dùng hiện nay là HMBC); hoặc giữa các proton gần nhau trong không gian (NOESY, ROESY); hay giữa các carbon kế cận nhau (*incredible natural abundance double quantum transfer experiment*, NADEQUATE).

Vai trò của các phổ thu được từ các kỹ thuật phổ cộng hưởng từ hạt nhân khác nhau trong xác định cấu trúc có thể tóm tắt như sau:

Đại cương về dược liệu học



Với các kỹ thuật phổ NMR, người ta có thể biết được mối liên hệ giữa các proton và carbon trong phân tử. Kết hợp với phổ khối và các thông tin khác người ta có thể xây dựng được cấu trúc phân tử của hợp chất. Trong khá nhiều trường hợp, chỉ bằng NMR người ta cũng có thể xác định được cấu trúc và cấu hình lập thể của chất cần phân tích.

Do có rất nhiều thông tin đặc trưng về cấu trúc phân tử, việc so sánh phổ proton hay carbon một chiều của một chất với một chất đã biết cho phép xác định một chất một cách tin cậy.

Ngày nay, chỉ cần lượng mẫu ở mức *mg* hay thấp hơn đã có thể xác định cấu trúc của một chất. Khả năng này giúp ích rất nhiều trong nghiên cứu các tự nhiên, khi mà các chất rất khó phân lập và thường chỉ thu được với một lượng nhỏ.

Ngoài việc xác định cấu trúc, phổ cộng hưởng từ hạt nhân còn được dùng trong định lượng các chất trong phân tích định lượng như các phương pháp phổ khác. Tuy nhiên, do thiết bị đắt tiền nên cách thức này ít được sử dụng. Việc kết nối cộng hưởng từ hạt nhân với các thiết bị sắc ký lỏng có nhiều khó khăn. Tuy vậy, hiện đã có những hệ thống ghép nối HPLC-NMR để phân tích và xác định các chất chiết từ dược liệu.

Ngoài các phổ kế cộng hưởng từ hạt nhân dùng trong phân tích cấu trúc, kỹ thuật xác định hình ảnh cộng hưởng từ hạt nhân [(*nuclear*) *Magnetic Resonance Image*, MRI] cũng được sử dụng trong chẩn đoán y khoa.

5. Các loại phổ khác

Ngoài các loại phổ trên, phổ nhiễu xạ đơn tinh thể tia X (*single cristal X-ray diffraction*), phổ tán sắc quay quang (*optical rotatory dispersion*, ORD) và phổ lưỡng cực vòng (*circular dichroism*, CD) cũng được dùng trong xác định cấu trúc các chất.

Khi chiếu xạ một chùm tia X vào một lát cắt mỏng của tinh thể, các nguyên tử của phân tử các chất nằm trên các điểm nút của mạng tinh thể sẽ gây ra sự nhiễu xạ của chùm tia X tạo nên các vân giao thoa. Giải các kết quả này bằng thuật toán thích hợp sẽ thu được các số liệu về chiều dài và góc liên kết của từng nguyên tử trong phân tử. Từ đó có thể dựng lại cấu trúc không gian của phân tử. Với phổ nhiễu xạ đơn tinh thể tia X, người ta có thể biết được cấu trúc lập thể của các chất.

Đại cương về được liệu học

Với phổ CD và ORD, người ta có thể xác định cấu dạng của các trung tâm bất đối (α hay β ; R hay S) của các chất quang hoạt. Việc xác định cấu hình phân tử là quan trọng vì các chất tự nhiên có hoạt tính sinh học thường chỉ là một dạng đối quang (thường là quay trái), đối quang còn lại có tác dụng yếu hay không có tác dụng.

VII. PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ

Sắc ký là một phương pháp phân tách lý – hoá trong đó các chất được tách ra khỏi một hỗn hợp dựa trên sự “*phân bố*” liên tục của chúng giữa 2 pha, một pha không chuyển động (pha tĩnh) và một pha chuyển động (pha động) dịch chuyển qua pha tĩnh theo một phương xác định.

Trong các phương pháp phân tách hiện nay, sắc ký là phương pháp hữu hiệu nhất để tách các chất ra khỏi một hỗn hợp, ngay cả những hỗn hợp phức tạp về thành phần và khác nhau về hàm lượng trong hỗn hợp như dịch chiết các hợp chất từ cây cỏ. Từ khi phương pháp sắc ký ra đời (1903) cho tới nay rất nhiều kỹ thuật sắc ký cũng như các cải tiến về pha tĩnh, thiết bị và phương pháp phát hiện đã được phát triển và áp dụng trong thực tế để phân tích định tính, định lượng và chiết tách các chất, đặc biệt là thành phần hoá học của cây cỏ.

Theo như định nghĩa, các yếu tố quan trọng nhất trong hệ thống sắc ký quyết định đến khả năng tách một hỗn hợp mẫu xác định nào đó là pha tĩnh và pha động.

Với pha tĩnh, cơ chế phân tách là một trong những yếu tố quan trọng nhất. Các pha tĩnh đang sử dụng trong sắc ký hiện nay dựa trên các cơ chế phân tách khác nhau: *phân bố*, *hấp phụ*, *rây phân tử*, *trao đổi ion*, *điện di*, *ái lực*... Trong đó, cơ chế phân bố và hấp phụ là 2 cơ chế được sử dụng chủ yếu hiện nay.

Khả năng phân tách của pha tĩnh phụ thuộc nhiều vào mức độ tiếp xúc của pha tĩnh với mẫu thử và pha động. Yếu tố này liên quan nhiều tới diện tích bề mặt riêng và mật độ của pha tĩnh. Diện tích bề mặt riêng càng lớn (kích thước tiểu phân của pha tĩnh càng nhỏ) thì khả năng phân tách của pha tĩnh càng lớn. Mật độ của pha tĩnh cao, khả năng tạo cân bằng pha càng lớn, hệ càng phân tách tốt.

Pha tĩnh thông dụng nhất dùng trong sắc ký hấp phụ hiện nay là Silica gel. Nhóm oxyd và các chất hấp phụ khác cũng được dùng nhưng ở mức độ thấp hơn rất nhiều. Sắc ký pha thuận thường dùng trong sắc ký lớp mỏng và trong các kỹ thuật sắc ký cột cố định hay cải tiến.

Với cơ chế phân bố, pha tĩnh có thể là (a) các chất lỏng thực sự, hay (b) 1 lớp chất lỏng tẩm hay phủ trên bề mặt của một giá mang rắn, hoặc (c) được gắn vào giá mang rắn bằng liên kết hoá học (pha liên kết – *bonded phase*). (a) thường là pha tĩnh trong sắc ký phân bố ngược dòng; (b) thường gặp trong pha tĩnh sắc ký khí và sắc ký giấy và (c) là loại phổ biến nhất hiện nay, thường dùng trong sắc ký lỏng cao áp, sắc ký lỏng quá tới hạn. Chất lỏng được sử dụng làm pha tĩnh có thể là chất phân cực (phân bố pha thuận) hay không phân cực (phân bố pha đảo). Phần lớn các phân tích HPLC hiện nay sử dụng pha đảo RP-18 với pha tĩnh là mạch hydrocarbon có 18 carbon gắn vào giá mang là Silica gel.

Đại cương về dược liệu học

Với pha động, bản chất của pha động có ảnh hưởng quan trọng nhất tới quá trình phân tách của hệ sắc ký. Pha động thường là một *hệ dung môi* gồm có hai (hay nhiều hơn) dung môi phối hợp với nhau theo những tỉ lệ thích hợp. Một pha động tốt là pha động có khả năng phân tách tốt các chất nhưng không quá phức tạp về thành phần hay tỉ lệ, rẻ tiền, không độc hại và thân thiện với môi trường. Thành phần và tỉ lệ của dung môi trong pha động có thể không đổi trong suốt quá trình phân tích sắc ký (như trong sắc ký lớp mỏng, sắc ký giấy hay sắc ký lỏng cao áp đẳng dung môi – *isocratic*) hay thay đổi theo hướng tăng dần độ mạnh của hệ dung môi (rửa giải theo gradient như trong sắc ký cột các loại). Một yếu tố quan trọng khác là tốc độ của dòng pha động. Tốc độ dòng phải được tối ưu hoá để đạt được cân bằng pha với số đĩa lý thuyết của hệ thống là lớn nhất nhưng không làm tăng hiện tượng giãn rộng các băng các chất được tách ra khỏi hỗn hợp. Với sắc ký giấy, sắc ký lớp mỏng hay sắc ký cột cổ điển, chỉ cần lực mao dẫn hay áp suất thủy tĩnh là đủ tạo nên dòng dung môi cho phân tích, trong khi sắc ký lỏng áp suất trung bình và đặc biệt là sắc ký lỏng cao áp cần có 1 áp lực cao nhất định mới có thể có được tốc độ dòng tối ưu.

Để phát hiện các chất tách ra trong hệ thống sắc ký người ta có thể quan sát các vết tách ra dưới ánh sáng thường, ánh sáng tử ngoại hay sử dụng các thuốc thử hiện màu (như trong sắc ký lớp mỏng, sắc ký giấy) hay phát hiện các chất bằng các đặc tính vật lý của chúng (chỉ số khúc xạ, độ dẫn điện, dẫn nhiệt, phổ UV - Vis, IR, MS, NMR...) bằng các thiết bị phát hiện (*detector*) như trong các phương pháp sắc ký cột, sắc ký khí, sắc ký lỏng cao áp... Độ nhạy của phương pháp phát hiện (các detector) cũng được cải tiến để có thể phát hiện các chất có hàm lượng ngày càng thấp hơn (*ng, pg, fg*).

Với các thiết bị hiện đại, khả năng tách và độ nhạy của phương pháp sắc ký ngày càng cao, lượng mẫu cần để phân tích ngày càng nhỏ trong khi kích thước các tiểu phân pha tĩnh và kích thước cột ngày càng nhỏ và áp suất của dòng pha động ngày càng cao.

Có nhiều cách phân loại và gọi tên các phương pháp sắc ký. Ví dụ:

- Theo cơ chế của quá trình phân tách, ta có: sắc ký hấp phụ, sắc ký phân bố, sắc ký trao đổi ion, sắc ký loại cở (rây phân tử, lọc gel hay thẩm gel), sắc ký ái lực và điện di.
- Theo pha động, người ta phân thành: sắc ký lỏng (*liquid chromatography, LC*), sắc ký khí (*gas chromatography, GC*), sắc ký lỏng quá tới hạn (*super-critical fluid chromatography, SFC*).
- Theo hình dạng của pha tĩnh người ta xếp các phương pháp sắc ký vào 2 nhóm chính là sắc ký trên mặt phẳng (*planar chromatography, PC*) trong đó có các kỹ thuật sắc ký giấy, sắc ký lớp mỏng... và sắc ký cột (*column chromatography, CC*) trong đó có các kỹ thuật sắc ký cột cổ điển, sắc ký lỏng cao áp, sắc ký khí...
- Theo áp lực đẩy dòng dung môi đi qua pha tĩnh, ta có: sắc ký lỏng áp suất thấp (*low pressure liquid chromatography, LPLC*) bao gồm các sắc ký cột cổ điển hay cải tiến, sắc ký lỏng áp suất trung bình (*medium pressure liquid chromatography, MPLC*) và sắc ký lỏng áp suất cao (*high pressure liquid chromatography, HPLC, sắc ký lỏng cao áp*)...
- Theo phương pháp khai triển sắc ký, người ta phân ra phương pháp phân tích tuyến, phương pháp thể chỏ và phân tích rửa giải.
- Trên thực tế, người ta thường gọi tên các phương pháp sắc ký theo thói quen chứ không gọi theo một cách thống nhất.

Đại cương về dược liệu học

Trong nghiên cứu dược liệu, sắc ký thường được sử dụng cho các công việc sau:

Định tính

Một trong những ứng dụng quan trọng nhất của phương pháp sắc ký trong dược liệu học là định tính thành phần các chất trong dược liệu, trong dịch chiết dược liệu hay phát hiện các tạp chất, các chất giả mạo pha trộn trong dược liệu hay các thành phẩm từ dược liệu. Khi sử dụng các phổ kế làm detector, chúng cung cấp một phương tiện rất hiệu quả cho định tính các chất trong một hỗn hợp.

Có thể sử dụng phương pháp sắc ký để phát hiện các thành phần trong hỗn hợp với số lượng, Rf hay Rt, màu sắc hay đặc điểm phổ của các chất. Khi sử dụng các chất chuẩn sắc ký trong cùng điều kiện, người ta có thể xác nhận sự có mặt của một chất nào đó trong dược liệu mà không cần phải phân lập chất đó. Điều này giúp cho việc xác nhận dược liệu, tránh nhầm lẫn vì mỗi dược liệu có những thành phần hoá học nhất định, đặc trưng cho nó. Ví dụ, hoa Hòe có rutin, Trúc đào có neriolin, Mã tiền có strychnin v.v...

Các phương pháp sắc ký còn được sử dụng trong định tính *điểm chỉ* (dấu vân tay) các dược liệu. Với định tính điểm chỉ, thay cho chất chuẩn, người ta sử dụng một dược liệu chuẩn và tiến hành chiết xuất, sắc ký trong cùng một điều kiện với dược liệu cần kiểm nghiệm. Sự khác biệt giữa sắc ký đồ của mẫu chuẩn và mẫu thử cho phép đánh giá chất lượng dược liệu. Các thành phần lạ trên mẫu thử không có ở mẫu chuẩn có thể là dấu hiệu cho thấy dược liệu không đúng, bị pha tạp hay kém chất lượng.

Về nguyên tắc, hai mẫu dược liệu của cùng một loài phải có sắc ký đồ đồng nhất. Từ đó, có thể xác nhận được mẫu kiểm nghiệm có đúng hay không, có bị giả mạo hay pha tạp không. Trên thực tế, thành phần các chất trong các mẫu có thể có những sai biệt nhất định do các điều kiện di truyền (các chủng, dạng, thứ hay loài phụ, các loài lai, loài trồng trọt...) hay điều kiện phát triển (thổ nhưỡng, khí hậu), điều kiện thu hái (tuổi, mùa thu hái) v.v... Tùy thuộc vào từng loài, và yêu cầu sử dụng mà có thể chấp nhận những sự khác biệt về thành phần đến một mức độ nào đó. Nếu sự khác biệt quá lớn, đặc biệt là trên những thành phần chính, thường là do các biến thể dưới loài hay cây mọc ở các vùng có điều kiện rất cách biệt nhau thì có thể phải coi là những dược liệu riêng biệt. Định tính điểm chỉ hiện đang được sử dụng nhiều trong thực tế để kiểm nghiệm dược liệu và các thuốc có nguồn gốc tự nhiên để phát hiện giả mạo hay bị pha trộn các dược liệu khác. Nhiều chuyên luận của Dược điển Việt Nam IV có quy định sử dụng định tính điểm chỉ.

Định lượng

Các phương pháp sắc ký là một trong những phương pháp xác định hàm lượng các chất thông dụng nhất hiện nay trong phân tích hiện đại. Khác với các phép định lượng hoá học, các phương pháp sắc ký cho phép định lượng riêng

Đại cương về dược liệu học

từng chất cụ thể trong một hỗn hợp, với điều kiện là phải có chất chuẩn tương ứng. Người ta có thể định lượng một chất hay định lượng đồng thời nhiều chất trong 1 lần định lượng nếu chọn được điều kiện thích hợp. Sắc ký lỏng cao áp, sắc ký khí, điện di mao quản là những phương pháp thông dụng nhất vì khả năng phân tách cao, độ nhạy và độ lặp lại cao. Sắc ký lớp mỏng kết hợp với mật độ quang kế hiện chỉ còn được coi là phương pháp bán định lượng.

Theo dõi thành phần các chất

Các phương pháp sắc ký là có thể dùng như là phương pháp theo dõi, đánh giá sự thay đổi thành phần (và hàm lượng) các chất trong cây thuốc trong trồng trọt, trong dược liệu trong quá trình bảo quản hay trong dịch chiết trong quá trình chiết xuất và phân tách các chất.

Phân lập các chất

Một ứng dụng khác nữa của các phương pháp sắc ký là phân lập các chất tinh khiết từ dược liệu. Các chất tinh khiết phân lập được có thể được dùng trong xác định cấu trúc, chất chuẩn cho định tính, định lượng, nghiên cứu các đặc tính dược lý hay độc tính và sử dụng làm thuốc (khi chiết xuất, phân lập ở quy mô lớn). Các phương pháp sắc ký phân lập các chất được trình bày ở phần chiết xuất và phân lập các chất.

Dưới đây là một vài phương pháp sắc ký thông dụng nhất áp dụng cho phân tích các chất từ dược liệu.

1. Sắc ký giấy

Cơ chế phân tách của sắc ký giấy chủ yếu là phân bố, trong đó pha tĩnh (thường là nước) được thấm trên một tờ giấy thấm đặc biệt gọi là giấy sắc ký. Nhờ các xoang rỗng trong sợi cellulose của tờ giấy sắc ký, nước được giữ lại trên đó làm thành pha tĩnh. Có nhiều loại giấy sắc ký khác nhau, phân biệt theo độ thấm dung môi và mức độ dày mỏng của giấy, với các mã hiệu tùy thuộc vào hãng sản xuất. Khi tiến hành sắc ký cần chọn loại giấy thích hợp.

Có 2 phương pháp triển khai sắc ký phẳng là sắc ký đi lên và sắc ký đi xuống tùy thuộc vào chiều đi của pha động. Tỷ lệ giữa khoảng cách đường đi của chất phân tích với đường đi của pha động tính từ điểm đặt chất phân tích gọi là R_f . Tỷ lệ giữa đường đi của chất phân tích với đường đi của một chất đối chiếu được gọi là R_r , so với R_0 giá trị R_r ổn định hơn nên dễ so sánh hơn. Các trị số R_f và R_r của nhiều hoạt chất thuộc trong dược liệu kèm theo hệ dung môi triển khai thường được ghi sẵn trong các tài liệu để tra cứu đối chiếu.

Kết quả sắc ký thu được với các vết của các chất phân tích được phân bố trên giấy sắc ký được gọi là sắc đồ. Các chất được tách ra trên sắc đồ được phát hiện và đánh giá bằng màu sắc, kích thước, hình dạng các vết hiện ra khi quan sát ở ánh sáng thường hoặc ánh sáng đèn tử ngoại trước và/hoặc sau khi phun các thuốc thử hiện màu. Để có kết luận một chất nào đó khi đối chiếu chất phân tích với chất chuẩn thường phải tiến hành trên 3 hệ dung môi khác biệt.

Đại cương về dược liệu học

Trong nhiều trường hợp, để kết quả phân tích tốt hơn, người ta cần phải tiến hành sắc ký hai chiều. Muốn vậy, trên một tờ giấy vuông (60 x 60cm hoặc 40 x 40cm) người ta chấm dung dịch cần phân tích ở góc cách mép tờ giấy 4 - 6cm. Sau khi triển khai lần thứ nhất với một hệ dung môi thì chuyển tờ giấy đó sang một buồng sắc ký thứ hai, quay giấy một góc 90° và triển khai lần hai với dung môi thứ hai. Sau khi hiện màu, các vết sẽ phân bố trên mặt phẳng chứ không phải trên một đường thẳng.

Sắc ký giấy là 1 phương pháp sắc ký phân bố pha thuận, áp dụng tốt cho các chất phân cực từ trung bình tới mạnh như các glycosid, các hợp chất polyphenol, các acid hữu cơ phân tử nhỏ, acid amin, các monosaccharid và oligosaccharid... Ngoài việc phân tích thành phần của hỗn hợp, sắc ký giấy cũng có thể dùng để điều chế một lượng nhỏ các chất bằng cách chấm mẫu thử thành các băng. Sau khi triển khai, cắt các băng chất được tách ra rồi hấp phụ bằng dung môi thích hợp. Lặp lại nhiều lần thì có thể thu được lượng chất tinh khiết cần thiết.

Do khả năng phân tách hạn chế, việc thực hiện tốn nhiều thời gian nên hiện nay phương pháp này có ứng dụng hạn chế và được thay thế bằng sắc ký lớp mỏng, sắc ký lớp mỏng pha đảo hay sắc ký lỏng cao áp.

2. Sắc ký lớp mỏng

Trong sắc ký lớp mỏng, pha tĩnh được trải trên 1 mặt phẳng với 1 độ dày thích hợp từ 0,1 mm đến 0,2 mm và dung môi dịch chuyển qua pha tĩnh chủ yếu bằng lực mao dẫn. Pha tĩnh thông dụng nhất trong sắc ký lớp mỏng là Silica gel với cơ chế phân tách chính là hấp phụ. Tuy nhiên, cơ chế phân tách trong sắc ký lớp mỏng cũng có thể là sắc ký phân bố hoặc kết hợp cả hai, hoặc các cơ chế khác, tùy thuộc vào pha tĩnh và dung môi sử dụng. Các chất khác sử dụng làm pha tĩnh có thể là nhôm oxyd, Kieselguhr, cellulose, polyamid hay các loại Silica gel pha đảo.

Để chuẩn bị bản sắc ký phân tích, người ta trải một lớp mỏng có chiều dày 0,2 - 0,3 mm thật đều bằng tay hay bằng dụng cụ tráng sắc ký trên một tấm kính. Với bản sắc ký chế hoá, bề dày lớp tráng có thể tới 2 mm. Các chất dùng để tráng có thể là bột mịn Silica gel hoặc nhôm oxyd, Kieselguhr... Bột có thể không có thêm chất dính (dùng để tráng khô) hoặc có thể thêm chất dính (ví dụ, silicagel có trộn thêm CaSO₄) và thêm nước để tạo thành hỗn dịch (tráng ướt). Sau khi tráng ướt, bản mỏng được để ráo và sấy hoạt hoá trước khi sử dụng. Hiện nay, có nhiều hãng sản xuất các bản sắc ký tráng sẵn trên tấm kính, nhôm hoặc nhựa, ví dụ hãng Merck của Đức, hãng Eastman Kodak của Mỹ. Kích thước bản sắc ký có thể thay đổi tùy mục đích sử dụng, nhưng không quá 20 x 20 cm. Ngoài việc nâng cao chất lượng pha tĩnh, các hãng sản xuất có thể có những cải tiến nhất định các bản tráng sẵn để cải thiện việc phân tích như bản sắc ký vùng đậm đặc để cải thiện việc đưa mẫu lên bản mỏng.

Với sắc ký lớp mỏng, đặc biệt là sắc ký hấp phụ, có thể sử dụng nhiều hệ dung môi khác nhau. Có thể sử dụng các dung môi với độ phân cực tăng dần (xem bảng). Muốn có dung môi với trị giá trung gian không có trong bảng trên, ta dùng hỗn hợp pha với hai dung môi theo tỉ lệ thích hợp.

Có nhiều phương thức khai triển sắc ký lớp mỏng khác nhau (như dưới lên, trên xuống, nằm ngang) trong các kiểu bình sắc ký khác nhau như trong bình đứng thông

Đại cương về dược liệu học

thường (bình N), bình nằm ngang hay 'bình' hẹp đặc biệt (bình S). Tuy nhiên, thông dụng nhất vẫn là triển khai dung môi từ dưới lên trong bình sắc ký thông thường bởi tính đơn giản và dễ sử dụng của nó. Cũng như sắc ký giấy, sắc ký lớp mỏng hai chiều (trên bản có kích thước tối đa 20 x 20 cm) cũng được sử dụng.

Hằng số điện môi của một số dung môi sắc ký thông dụng

Dung môi	ϵ°	Dung môi	ϵ°
Ether dầu	0,01	Dichlor ethan	0,49
Hexan	0,01	Aceton	0,56
Heptan	0,01	Dioxan	0,56
Cyclo hexan	0,04	Butanol	0,56
Carbon tetrachlorid	0,18	Ethyl acetat	0,58
Ether isopropylic	0,28	Acetonitril	0,65
Toluen	0,29	Pyridin	0,71
Benzen	0,32	Dimethylsulfoxid	0,75
Ether ethylic	0,38	Alcol isopropylic	0,82
Chloroform	0,40	Alcol ethylic	0,88
Methylen chlorid	0,42	Alcol methylic	0,95

So với sắc ký giấy, thời gian triển khai đối với sắc ký lớp mỏng nhanh hơn, lượng mẫu phân tích cần ít hơn, khả năng phân tách cũng tốt hơn. Ngoài ra, có thể sử dụng các thuốc thử mạnh như acid sulfuric, nitric đậm đặc... để phát hiện các vết. Vì thế, sắc ký lớp mỏng là phương pháp được sử dụng chủ yếu hiện nay để phát hiện, theo dõi các chất trong hỗn hợp khi yêu cầu phân tích không đòi hỏi các phương pháp hiện đại hơn.

Một trong những cải tiến của sắc ký lớp mỏng là người ta giảm kích thước của hạt silica gel để tăng diện tích bề mặt riêng làm hiệu năng phân tách của pha tĩnh. Kích thước hạt Silica gel trung bình là 6 μm so với sắc ký lớp mỏng thông thường là 15 μm . Khi đó quãng đường và thời gian sắc ký có thể rút ngắn còn 1/2 so với sắc ký lớp mỏng thông thường mà vẫn có kết quả tách tương tự hay thậm chí tốt hơn. Các bản sắc ký như vậy được gọi là *sắc ký lớp mỏng hiệu năng cao* (High performance TLC, HPTLC). Kích thước bản HPTLC thường là 5 hay 10 cm.

Đối với sắc ký lớp mỏng, diện tích và mật độ của một vết tách ra trên sắc đồ trong các điều kiện xác định thì tỷ lệ với lượng chất có trong vết đó. Vì thế, người ta có thể định lượng các chất trong hỗn hợp bằng phép đo mật độ quang so sánh với giai mẫu chuẩn được triển khai trên cùng bản sắc ký. Người ta cũng có thể tạo vùng pha tĩnh ứng với từng vết rồi giải hấp hoạt chất chứa trong đó bằng dung môi thích hợp, sau đó định lượng bằng các phương pháp thích hợp như đo huỳnh quang, đo màu hay đo độ hấp thụ tử ngoại.

Để tách các hạt chất từ một hỗn hợp, người ta có thể dùng phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế (chế hoá) hay còn gọi là sắc ký lớp dày. Để có thể đưa nhiều mẫu hơn lên bản mỏng, bề dày lớp chất hấp phụ có thể là 0,5 - 1 mm, có thể tới 2 mm. Mẫu được đưa lên bản mỏng dưới dạng vệt dài (băng). Sau khi triển khai, định vị các băng chất tách ra bằng cách thích hợp và cạo lấy băng chất cần lấy.

Đại cương về dược liệu học

Phản hấp phụ bằng dung môi để thu lấy chất tinh khiết. Lặp lại trên vài bản sắc ký thì có thể thu được lượng mẫu cần thiết cho việc xác định cấu trúc.

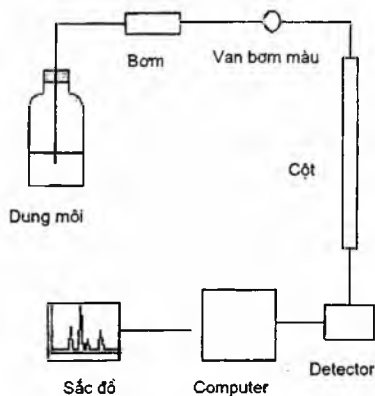
Trong phân tích dược liệu, sắc ký lớp mỏng là phương pháp được sử dụng rộng rãi nhất bởi khả năng phân tách tốt, linh động, dễ thực hiện và kinh tế của nó. Sắc ký lớp mỏng được sử dụng trong phân tích thành phần của các dược liệu, định tính các chất trong dược liệu, cao chiết bằng cách so sánh với chất chuẩn, định tính dược liệu bằng điểm chỉ, theo dõi quá trình chiết xuất, thăm dò các điều kiện phân tích cho sắc ký cột...

Khả năng phân tích của sắc ký lớp mỏng cũng rất đa dạng, từ những chất kém phân cực tới các chất phân cực trung bình tới mạnh. Rất nhiều các nhóm hợp chất tự nhiên có giá trị trong trị liệu có thể phân tích bằng sắc ký lớp mỏng. Tuy khả năng phân tách không cao và không nhạy bằng HPLC hay GC nhưng sắc ký lớp mỏng hiện vẫn là phương pháp rất phổ biến và hữu ích trong phân tích dược liệu. Dược điển nhiều nước (Anh, Châu Âu, Mỹ, Nhật Bản, Trung Quốc, Việt Nam...) vẫn sử dụng rộng rãi phương pháp sắc ký lớp mỏng trong kiểm nghiệm dược liệu và các chế phẩm từ dược liệu. Có nhiều bài báo và tài liệu xuất bản về sắc ký lớp mỏng áp dụng trong kiểm nghiệm dược liệu, đặc biệt là để định tính điểm chỉ dược liệu. Trong đó, cuốn "*Plant Drug Analysis - A Thin Layer Chromatography Atlas*" của Wagner H. và Bladt S. (Bản tiếng Anh do nhà xuất bản Springer Verlag ấn hành năm 1996 được xem là có giá trị nhất hiện nay.

3. Sắc ký lỏng cao áp

Trong sắc ký lỏng cao áp (HPLC), để tăng hiệu năng tách của cột sắc ký, người ta sử dụng chất nhồi cột với kích thước rất nhỏ, thường dưới 10 μm với đường kính của các xoang xốp bên trong các hạt từ 80 - 120 \AA cho phân tích các phân tử nhỏ và 300 \AA dùng cho phân tích các đại phân tử. Do kích thước hạt rất nhỏ, để dung môi có thể chảy qua với tốc độ dòng tối ưu (khoảng 1ml/phút với cột có đường kính trong 4,6 mm được nhồi pha tĩnh có kích thước 3,7 μm), người ta phải dùng bơm nén với áp suất cao (có thể tới 400 atm) để đẩy dòng dung môi qua cột. Vì thế nên phương pháp được gọi là sắc ký lỏng cao áp.

Các loại cột HPLC phân tích thông dụng hiện nay sử dụng các hạt nhồi có kích thước 3,7 μm . Gần đây, các hạt nhồi có kích thước hạt 1,7 μm đã được sử dụng.



Sơ đồ một máy sắc ký lỏng cao áp

Đại cương về được liệu học

Cột sắc ký loại này có hiệu năng tách cao hơn so với loại cột chứa hạt nhỏ 3,7 μm nhưng cũng phải dùng áp suất cao hơn rất nhiều (tới 1000 atm) để bơm dung môi. Các máy sắc ký sử dụng áp suất cao này được gọi là sắc ký lỏng siêu cao áp (*ultra high pressure liquid chromatography*, UHPLC, hay còn được gọi là sắc ký lỏng siêu hiệu năng, *Ultra (high) performance liquid chromatography*, U(H)PLC)¹. Khi áp lực bơm tăng lên cao sẽ ảnh hưởng tới cấu trúc pha tĩnh cũng như các vấn đề về thiết bị. Người ta cũng cải tiến hình dạng và bề mặt pha tĩnh để giảm bớt áp suất bơm dung môi. Một số cột có các pha tĩnh như vậy cũng đã có trên thị trường như cột đơn khối (monolithic) hay các hạt có cấu trúc xốp ở bề mặt nhưng đặc ở tâm... hoặc được tăng cường thêm lực chịu nén của các hạt pha tĩnh.

Các loại cột dùng cho sắc ký điều chế các chất có thể sử dụng các hạt nhỏ có kích thước hạt tương tự như cột phân tích, nhưng thường được nhỏ với các hạt có kích thước hơi lớn hơn (5 μm) để làm giảm áp suất bơm dung môi.

Kích thước cột sắc ký phân tích cũng thay đổi theo hiệu năng tách và nhu cầu phân tích. Đường kính trong của cột phân tích thay đổi từ 0,05 - 5 mm, thông dụng hiện nay là 4,6 mm; 3,0 mm hay 2,1 mm. Các cột dùng với mục đích điều chế có đường kính trong lớn hơn từ 7 mm với cột bán điều chế tới 100 mm hay hơn. Chiều dài cột thay đổi từ 30 mm - 300 mm.

Pha tĩnh sử dụng trong HPLC rất phong phú và đa dạng. Các cơ chế tách như phân bố, hấp phụ, rây phân tử, trao đổi ion... đều được sử dụng. Tuy nhiên, các pha tĩnh thông dụng nhất là pha tĩnh phân bố (pha đảo hay pha thuận). Các hạt nhỏ của loại pha tĩnh này thường có một nhân (giá mang) là Silica gel với các nhóm OH silanol trên bề mặt được liên kết với một chất khác đóng vai trò là pha tĩnh thực sự. Loại hạt nhỏ này thường được gọi là pha liên kết (*bonded phase*). Thông dụng nhất là các loại pha tĩnh RP-18, RP-8 với pha tĩnh tương ứng là một mạch hydrocarbon có 18 hay 8 carbon. Các pha tĩnh khác ít được sử dụng hơn.

Dung môi (pha động) dùng trong HPLC (pha đảo) thông dụng nhất là hỗn hợp nước - methanol hoặc nước - acetonitril với các tỉ lệ khác nhau. Để tăng khả năng phân giải các chất có khả năng phân ly, các dung dịch đệm với pH khác nhau hay các acid (acid trifluoroacetic, acetic, formic) hay các chất kiềm hữu cơ có thể được thêm vào pha động. Với các pha tĩnh sắc ký khác, đặc biệt là sắc ký hấp phụ, có thể sử dụng nhiều hệ dung môi khác nhau.

Detector

Có khá nhiều loại detector được sử dụng trong việc phát hiện các chất tách ra khỏi cột sắc ký lỏng cao áp. Các detector phát hiện sự thay đổi các đặc tính của dung dịch rửa giải như detector chỉ số khúc xạ (*reflective index*, RI), detector điện hoá (*electrochemical detector*), detector tán xạ bay hơi (*evaporating light scattering detector*, ELSD), detector UV-Vis đơn bước sóng (*UV detector*) hay detector huỳnh quang (*fluorescence detector*) cho biết có các chất ra khỏi cột vào những thời điểm nhất định. Các detector quang phổ như detector dãy diod quang (*photodiode array*, PDA), khối phổ (MS) hay cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) ngoài việc cho biết các chất ra khỏi

¹ UPLC là tên bảo hộ của hệ thống sắc ký lỏng siêu hiệu năng của hãng Waters. Để chỉ chung kỹ thuật này, người ta có xu hướng dùng thuật ngữ UHPLC (*ultra high pressure liquid chromatography*). Các hãng sản xuất máy sắc ký khác sử dụng các tên gọi khác như UFCL (*ultra fast liquid chromatography*) để chỉ các hệ thống HPLC phân tích nhanh, hiệu quả cao với những cải tiến về pha tĩnh và/hoặc tăng áp suất bơm đẩy dung môi.

Đại cương về dược liệu học

cột theo thời gian trên sắc ký đồ truyền thống còn cho biết thêm nhưng thông tin quan trọng khác về chất được tách ra, đó là phổ của các chất. Các thông tin này rất có ích và tăng độ tin cậy của việc nhận định các chất, so sánh với chất chuẩn. Phần lớn các detector sử dụng trong HPLC không phá huỷ các chất (ngoại trừ MS). Các hệ thống sắc ký hiện đại có thể ghép nối tiếp hay song song nhiều detector với nhau để có thêm thông tin xác định các chất.

Ứng dụng trong phân tích dược liệu

Sắc ký lỏng cao áp có rất nhiều ứng dụng trong nghiên cứu các hợp chất tự nhiên nói chung và nghiên cứu dược liệu nói riêng. Ưu điểm lớn nhất của sắc ký lỏng cao áp là có thể phân tích được rất nhiều loại hợp chất khác nhau. Tuy hiệu năng tách của sắc ký lỏng cao áp không cao bằng sắc ký khí nhưng khả năng phân tích của nó rộng hơn rất nhiều. Có thể dùng sắc ký lỏng cao áp để phân tích các chất từ chất phân cực tới không phân cực, từ các chất bay hơi tới các chất không bay hơi, từ các chất trung tính tới các chất điện ly. Tính linh hoạt của sắc ký lỏng cao áp cũng cao hơn các phương pháp khác nhờ các cơ chế tách, pha tĩnh và pha động đa dạng, phong phú. Với hiệu năng tách cao, khả năng phân tích rộng như vậy, sắc ký lỏng cao áp hiện vẫn là lựa chọn ưu tiên trong phân tích hay điều chế các chất.

Sắc ký lỏng cao áp thường được sử dụng nhất trong định lượng riêng lẻ các chất trong hỗn hợp phức tạp của dịch chiết dược liệu khi so sánh diện tích đỉnh với chất chuẩn trong cùng điều kiện phân tích. Với pha tĩnh ngày càng được hoàn thiện và đổi mới để nâng cao hiệu năng tách, detector ngày càng nhạy, sắc ký lỏng cao áp ngày nay có thể dễ dàng phân tích các chất trong hỗn hợp ở mức ppm tới ppb, thậm chí ppt.

Sắc ký lỏng cao áp hiện nay cũng đang được quan tâm trong phân tích điểm chỉ các chất trong hỗn hợp. Với sắc ký điểm chỉ, người ta có thể xác định nguồn gốc xuất xứ của dược liệu, phân biệt dược liệu với các loài tương cận, xác định các nguyên liệu khác pha trộn vào dược liệu, xác định các sản phẩm dược liệu nhái, giả mạo nhãn hiệu... So với sắc ký lớp mỏng, sắc ký lỏng cao áp có hiệu năng tách cao hơn nên cho các kết quả điểm chỉ chi tiết và nhiều giá trị hơn. Khi kết hợp với các thiết bị quang phổ hiện đại, sắc ký lỏng cao áp cung cấp nhiều thông tin giá trị trong việc xác định các chất. Nhiều nhà nghiên cứu hiện nay sử dụng các thiết bị ghép nối LC-MS-NMR-CD để phân tích thành phần các dịch chiết và xác định cấu trúc các chất trong hỗn hợp mà không cần tách riêng các chất.

Một ứng dụng khác của sắc ký lỏng cao áp là phân lập các chất tinh khiết (HPLC điều chế). Về nguyên tắc, sắc ký lỏng cao áp điều chế chia sẻ mọi nguyên lý của HPLC phân tích. Điểm khác biệt duy nhất là hệ thống sử dụng cột sắc ký lớn hơn, với lượng pha tĩnh nhiều hơn để có thể phân tích được nhiều mẫu hơn và các chất tách ra khỏi cột được thu lại để có được các chất tinh khiết. Theo truyền thống, các cột có đường kính trong lớn hơn 4,7 mm có thể được xem là cột bán điều chế. Các cột điều chế quy mô phòng thí nghiệm có kích thước thay đổi từ 1 cm - 10 cm. Trong quy mô công nghiệp, các cột sắc ký lỏng cao áp điều chế

có thể có đường kính trong tới 100 cm. So với sắc ký cột cố điển, sắc ký lỏng cao áp có chi phí cao hơn nên thường chỉ sử dụng trong các trường hợp không tách được bằng các phương pháp sắc ký cột thông thường hay MPLC.

4. Sắc ký khí

Sắc ký khí là phương pháp sắc ký mà pha động lỏng được thay bằng một dòng khí liên tục chạy qua pha tĩnh. Các chất được tách ra khỏi hỗn hợp bởi tương tác khác nhau của chúng với pha tĩnh. Do khả năng hoà tan rất kém của chất khí, dòng khí này không đóng vai trò của một pha động thực sự trong hệ thống sắc ký. Nó chỉ làm nhiệm vụ lôi cuốn các chất trong pha hơi chạy dọc theo pha tĩnh để chúng có thể tương tác với pha tĩnh. Vì thế, dòng khí chạy trong cột sắc ký khí chỉ được gọi là khí mang. Đóng vai trò đẩy các chất ra khỏi pha tĩnh trong sắc ký khí chính là nhiệt độ. Các chất có nhiệt độ sôi khác nhau sẽ bị lưu giữ hay bị lôi cuốn bởi dòng khí mang khác nhau. Từ đó các chất tách ra khỏi nhau. Do phải được hoá hơi để có thể được lôi cuốn đi bởi dòng khí mang, chỉ những chất bay hơi mới có thể được phân tách. Vì vậy, sắc ký khí chỉ áp dụng được cho các chất có khả năng bay hơi ở nhiệt độ tiến hành sắc ký.

Cấu tạo của một hệ thống sắc ký khí hiện đại bao gồm những thành phần chính sau: (a) Khí mang và hệ thống điều chỉnh khí, (b) cổng bơm mẫu và thiết bị bơm mẫu, (c) cột sắc ký, (d) buồng cột, (e) detector và (f) máy tính dùng để điều khiển thiết bị, ghi nhận và lưu trữ kết quả.

4.1. Khí mang và hệ thống điều chỉnh khí

Các khí mang thông dụng nhất là nitơ và heli. Nitơ rẻ tiền và sẵn có hơn so với heli. Heli cho hiệu quả tách thường cao hơn. Khí mang phải không được có các khí lạ khác ảnh hưởng tới phân tích như tương tác với các chất phân tích, với pha tĩnh hay tạo nên các peak lạ trong sắc ký đồ. Độ tinh khiết của các khí thông thường phải cao hơn 99,95%. Các chất không được phép có trong khí mang là oxy, khí carbonic, hơi nước và các halogen. Chúng phải được lọc trước khi đưa vào hệ thống sắc ký bởi hệ thống lọc.

Để có được tốc độ dòng tối ưu, một hệ thống đo và điều chỉnh áp suất, lưu lượng khí được sử dụng. Hệ thống này cho phép điều chỉnh lưu lượng/áp suất dòng khí vào cột một cách chính xác theo yêu cầu phân tích.

4.2. Cổng bơm mẫu và thiết bị bơm mẫu

Là nơi mẫu dưới dạng lỏng được bơm vào hệ thống. Cổng bơm mẫu được gia nhiệt để cho tất cả các thành phần trong mẫu lỏng được hoá hơi và đi vào hệ thống. Với sắc ký khí mao quản, lượng mẫu thường không vượt quá 10 μ l. Với sắc ký khí cột nhồi, lượng mẫu bơm có thể lớn hơn. Toàn bộ lượng mẫu bơm vào sau khi được hoá hơi có thể đi vào cột sắc ký (bơm mẫu không chia dòng) hay chỉ một lượng nhất định hơi đi vào cột phân tích, phần còn lại được đẩy ra ngoài (bơm mẫu chia dòng).

Có thể bơm mẫu vào cổng bơm mẫu bằng tay với một xy lanh. Người ta cũng có thể tự động hoá bằng một bộ phận bơm mẫu tự động. Trong kỹ thuật *head space*, mẫu được hoá hơi trong một chai đựng mẫu kín rồi được bơm vào hệ thống sắc ký dưới dạng khí.

Đại cương về được liệu học

4.3. Cột sắc ký

Dạng cổ điển nhất của cột sắc ký khí là cột nhồi với một cột thủy tinh hay thép không rỉ hở hai đầu có đường kính trong 2 - 4 mm, dài 1 - 4 m, bên trong nhồi đầy pha tĩnh. Tuy nhiên, ngày nay phần lớn (trên 90 %) các cột sắc ký khí là cột mao quản. Cột mao quản thường được làm bằng silica nung chảy có đường kính trong từ 0,1 - 0,53 mm với chiều dài 10 - 100 m hay hơn. Các cột thông thường có đường kính trong 0,2 mm, 0,25 mm hay 0,32 mm với chiều dài 25 - 60 m. Thành trong của cột mao quản có thể tráng lên một lớp pha tĩnh lỏng với bề dày 0,2 - 5 μm (*wall coated open tubular*, WCOT) hay được phủ một lớp hạt có một lớp pha tĩnh lỏng bao quanh (*support coated open tubular*, SCOT) hoặc một lớp pha tĩnh xốp của chất hấp phụ hay rây phân tử (*porous layer open tubular*, PLOT)... loại cột mao quản thông dụng nhất hiện nay là WCOT. So với cột nhồi, cột mao quản có hiệu năng tách cao hơn rất nhiều. Một cột mao quản 60 m có thể có 180.000 - 300.000 đĩa lý thuyết so với 4000 đĩa lý thuyết của cột nhồi (2m). Loại cột nhồi có đường kính nhỏ hơn (*microbore*; 0,75 mm) được xem như là dạng trung gian giữa cột nhồi và cột mao quản.

Pha tĩnh trong sắc ký khí cũng khá đa dạng. Các pha tĩnh rắn với cơ chế hấp phụ (silica gel, nhôm oxyd), rây phân tử hay gập trong cột nhồi. Tuy nhiên, pha tĩnh phổ biến nhất là pha tĩnh lỏng theo cơ chế phân bố. Pha tĩnh lỏng có thể được phủ lên một giá mang trong cột nhồi hay tráng lên thành trong của cột mao quản.

Lượng pha tĩnh trong cột càng lớn, khả năng tách và lượng mẫu có thể phân tích của cột càng cao. Trong cột nhồi, lượng pha tĩnh có thể chiếm tới 25 % khối lượng của vật liệu nhồi cột.

Các chất lỏng sử dụng làm pha tĩnh cũng khá đa dạng về nguồn gốc và độ phân cực. Hai loại pha tĩnh thông dụng nhất là dẫn chất của polysiloxan và polyethylen glycon. Các dẫn chất polysiloxan (methyl polyloxan, các hỗn hợp của methyl polysiloxan, phenyl polysiloxan và cyano polysiloxan) có độ phân cực từ kém tới trung bình. Các polyethylen glycon là pha tĩnh phân cực. Tên gọi của pha tĩnh khác nhau theo hãng sản xuất như OV, SE hay DB... cho các loại dẫn chất polysiloxan, Carbowax, CP-wax hay DB-wax... cho polyethylen glycon với các chữ số đứng sau để chỉ loại polysiloxan hay polyethylen glycon sử dụng. Các pha tĩnh khác như dầu apiezon, squalen, các alcol có độ sôi cao và những ester của chúng... cũng được sử dụng. Mỗi pha tĩnh đều có những nhiệt độ giới hạn của chúng, vượt quá nhiệt độ này sẽ làm pha tĩnh mau hư hỏng. Các dẫn chất polysiloxan, nhiệt độ thường không được quá 340 - 360°C, còn với polyethylen glycon, nhiệt độ thường không được quá 250°C.

4.4. Buồng cột

Nhiệt độ là một yếu tố có ý nghĩa quan trọng trong việc tách các chất của quá trình sắc ký khí. Trong suốt quá trình phân tích, nhiệt độ của cột phải đồng đều trên toàn bộ cột. Nhiệt độ cột phải ổn định, chính xác và thay đổi được theo yêu cầu phân tích. Phân tích sắc ký khí có thể được thực hiện trong điều kiện đẳng nhiệt (*isothermal*) hay nhiệt độ tăng dần theo chương trình nhiệt (*gradient*). Để đạt được điều này, toàn bộ cột sắc ký được đặt trong một khoang kín được gọi là buồng cột. Buồng cột được cách nhiệt và có các thiết bị gia nhiệt, theo dõi nhiệt độ và phân phối nhiệt, giữ cho nhiệt độ cột phân tích đồng đều, ổn định và tuân theo yêu cầu phân tích.

4.5. Detector

Có nhiều loại detector khác nhau sử dụng trong sắc ký khí. Detector phổ biến nhất hiện nay là detector ion hoá ngọn lửa (*flame ionization detector, FID*), đây là loại detector phổ thông, phát hiện được hầu hết các chất phân tích, nhạy và có khoảng tuyến tính động học khá rộng, thích hợp cho việc định lượng. Loại này có thiết kế đơn giản và cũng tương đối rẻ tiền. Detector MS với nhiều kỹ thuật đo khác nhau ngày càng trở nên phổ biến hơn vì tính hiệu dụng của nó. Nó phát hiện được rất nhiều chất nhưng cũng là một detector rất chọn lọc khi sử dụng kỹ thuật phát hiện chọn lọc ion. Phổ khối có độ nhạy cao và khoảng tuyến tính động học lớn thích hợp cho việc định lượng. Detector MS còn cung cấp những thông tin hữu ích về khối lượng phân tử và các phân mảnh để xác định cấu trúc các chất.

Ngoài ra, còn có các detector phổ thông hay đặc hiệu khác thích hợp cho từng nhóm hợp chất. Tuy nhiên, các detector này ít phổ biến.

Để xác định một chất nào đó, ngoài thời gian lưu (t_r), người ta còn sử dụng *chỉ số lưu Kovats* (hay còn được gọi là *chỉ số Kovats* hay *chỉ số lưu*). So với t_r , chỉ số lưu Kovats ổn định hơn do bù trừ được những sai lệch do thiết bị và điều kiện phân tích. Để xác định chỉ số lưu Kovats của một chất, người ta tiến hành sắc ký chất đó với 2 chất chuẩn là hydrocarbon được chọn sao cho một chất được rửa giải trước và chất còn lại được rửa giải ra sau chất cần xác định. Chỉ số Kovats được tính dựa trên mối liên hệ (logarit) của thể tích lưu (thời gian lưu) hiệu chỉnh của chất đó với 2 chất chuẩn.

Sắc ký khí là phương pháp có hiệu năng tách rất cao, cao hơn nhiều so với HPLC. Nó có thể phân tích những hỗn hợp rất phức tạp mà HPLC không phân tích nổi.

Tuy nhiên, nhược điểm của sắc ký khí là phương pháp này chỉ có thể sử dụng cho phân tích các chất bay hơi. Các chất không bay hơi ở nhiệt độ phân tích (thường không quá 300°C) muốn phân tích được cần phải biến đổi thành dẫn chất bay hơi bằng cách ether hoá (methyl hoá, tolyl hoá, silyl hoá). Điều này làm hạn chế khả năng ứng dụng của sắc ký khí.¹ Mặc dù vẫn có thể sử dụng trong sắc ký điều chế nhưng trên thực tế, sắc ký khí gần như chỉ dùng trong phân tích định tính và định lượng.

Trong phân tích dược liệu, sắc ký khí rất thích hợp cho phân tích tinh dầu và các chất bay hơi. Đặc biệt, khi kết hợp với phổ khối kế và thư viện phổ, hệ thống GC-MS có thể phân tích và cho biết thành phần của tinh dầu và các chất bay hơi rất nhanh và hiệu quả. Các kết quả phân tích khối phổ trên hệ thống sẽ được so sánh với một cơ sở dữ liệu về khối phổ ESI-MS (được gọi là thư viện phổ) để xác định các chất phân tích.

¹ Sắc ký lỏng quá tới hạn (*super-critical fluid chromatography, SFC*) được xem như là trung gian giữa GC và HPLC. SFC sử dụng chất lỏng quá tới hạn (thường là CO₂) làm pha động và sử dụng cột sắc ký với pha tĩnh tương tự HPLC. Nó sắc ký được các chất không bay hơi và khả năng phân giải cao hơn HPLC. Tuy nhiên, SFC cũng có những hạn chế. Việc duy trì nhiệt độ và áp suất ổn định trong 1 hệ giữa các lần phân tích và so sánh giữa các kết quả phân tích trên các máy khác nhau có những khó khăn.

Đại cương về dược liệu học

Có nhiều thư viện phổ khác nhau nhưng lớn và thường được sử dụng nhất là thư viện phổ NIST. Hiện nay là phiên bản NIST-08 của Viện Tiêu chuẩn và Công nghệ Quốc gia, Mỹ (*National Institute of Standards & Technology*). Thư viện có 220.460 phổ khối EI-MS của 192.108 hợp chất thuộc các nhóm: (a) Thuốc, chất chuyển hoá và chất độc (b) Thuốc trừ sâu và trừ nấm, (c) các chất hữu cơ trong đất, nước và không khí, (d) aminoacid, di- và tri-peptid, (e) các tạp chất thông thường và (f) các dẫn chất phân tích của các nhóm trên. Thư viện còn có 14.802 phổ MS/MS của 5.308 ion (3.898 cation và 1.410 anion) và 224.038 chỉ số lưu Kovats của 21.847 chất trên cả cột không phân cực và phân cực.

Một ứng dụng khác hiện nay cũng được quan tâm là phân tích dư lượng các chất bảo vệ thực vật còn lại trên dược liệu, dioxin và các chất độc hại trong thực phẩm, lượng dung môi tồn dư trong thuốc, các chất ô nhiễm môi trường, độc hại cho sức khỏe con người (các hợp chất thơm đa vòng...). Các chất này thường tồn tại với một lượng rất nhỏ trong hỗn hợp phức tạp, rất khó để phát hiện, định danh cũng như định lượng chúng bằng các phương pháp sắc ký khác.

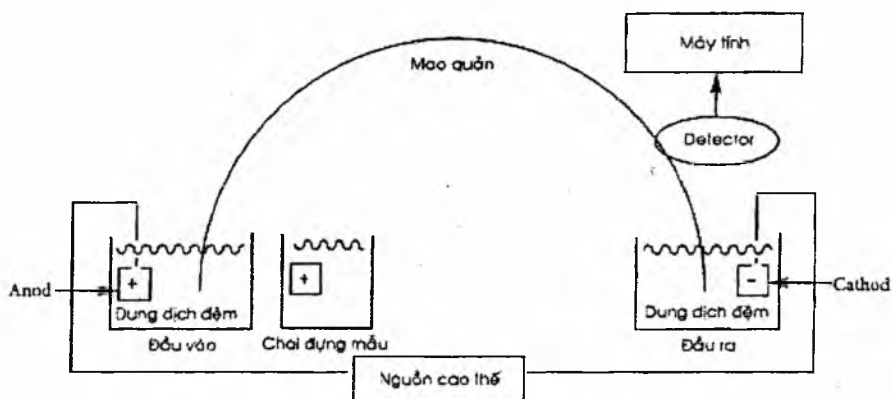
5. Điện di mao quản

Điện di là một phương pháp phân tích dựa trên sự khác nhau về *độ linh động điện di* (*linh độ điện di, electrophoretic mobility, μ*) của hai hay nhiều chất hay tiểu phân tính điện trong điện trường.

Khi một dung dịch các chất được đặt trong một điện trường, các chất phân ly thành ion hay có khả năng tạo các tiểu phân tính điện sẽ dịch chuyển về phía điện cực trái dấu với nó. Tốc độ dịch chuyển của các ion trong hệ thống phụ thuộc vào độ lớn của điện trường, bản chất của chất phân tích và một số yếu tố khác của môi trường phân tích. Trong cùng một hệ, tốc độ dịch chuyển của các chất phụ thuộc vào độ linh động điện di của chất đó. Các chất có điện tích và /hoặc hình dạng và kích thước phân tử khác nhau sẽ dịch chuyển với tốc độ khác nhau trong điện trường và tách khỏi nhau trong hệ điện di.

Có 2 phương thức điện di chính là điện di trên mặt phẳng và điện di mao quản. Điện di trên mặt phẳng là phương pháp điện di được áp dụng sớm nhất. Bản điện di là một mặt phẳng được tráng bởi 1 lớp gel (tinh bột, agar, agarose hay polyacrilamid), một lớp giấy lọc hay 1 bản mỏng trải silicagel, cellulose, cellulose acetat, nitrocellulose. Tất cả được tẩm dung dịch đệm. Lớp gel, giấy hay silica gel... chỉ làm nhiệm vụ giá mang để giữ dung dịch đệm là môi trường để cho các ion dịch chuyển. Mẫu thử được đưa lên lớp gel. Hai cực của một điện trường mạnh tạo bởi dòng điện một chiều được áp trên 2 đầu đối diện của lớp gel làm các chất dịch chuyển về cực trái dấu tạo nên các băng trên bản điện di. Các băng này có thể được phát hiện bằng màu sắc trong ánh sáng thường, trong ánh sáng tử ngoại hay dùng các thuốc thử tạo màu hay tạo thành các chất phát huỳnh quang. Do hiệu ứng sinh nhiệt Joule, điện thế áp dụng trong điện di trên mặt phẳng thường chỉ trong khoảng 15 – 40 V/cm để tránh sự tăng nhiệt quá mức làm khô dung dịch đệm trên bản điện di. Có nhiều kỹ thuật khác nhau được sử dụng trong điện di trên mặt phẳng.

Đại cương về dược liệu học



Sơ đồ thiết bị điện di mao quản

Trong điện di mao quản (*Electrophoresis, CE*), các chất được phân tách trong một mao quản silica nung chảy được chứa đầy dung dịch điện giải. Đường kính trong của mao quản thường từ 20 – 100 μm , chiều dài mao quản thay đổi thường là 20 - 30 cm kể từ đầu vào đến detector. Chiều dài tối đa của mao quản là 100 cm. Hai đầu ống mao quản được nhúng vào 2 cốc đựng dung dịch điện giải. Ở gần một đầu của mao quản được gắn với detector. Hai đầu mao quản được nối với hai cực của nguồn điện một chiều (có thể thay đổi điện thế được) có điện thế thường vào khoảng 5 – 30 KV (có thể tới 800 V/cm). Điện thế càng lớn các chất dịch chuyển càng nhanh nhưng có thể không kịp tách ra khỏi nhau. Thay đổi điện thế có thể đạt được việc phân tách tốt trong thời gian ngắn nhất.

Trong CE, tất cả các ion đều dịch chuyển về phía cực âm (cathod) mặc dù lực điện di làm các ion dương và âm dịch chuyển ngược chiều nhau. Hiện tượng này là do dòng điện thẩm (electroosmotic flow, EOF) sinh ra trong dung dịch đệm trong lòng mao quản silica nung chảy. Dòng điện thẩm này dịch chuyển về cathod với tốc độ có thể tới 2 mm/s và phụ thuộc vào pH, độ nhớt của môi trường... và thường lớn hơn tốc độ dịch chuyển của các ion theo linh độ điện di. Như vậy, các ion dương sẽ dịch chuyển nhanh hơn tốc độ điện di vốn có của nó, các chất trung tính sẽ dịch chuyển với tốc độ của dòng điện thẩm còn các ion âm sẽ dịch chuyển chậm hơn và ngược chiều với chiều điện di. Các chất khác nhau sẽ tách ra khỏi nhau và dịch chuyển qua detector để được phát hiện và ghi lại thành điện di đồ.

Các detector sử dụng trong điện di cũng rất phong phú và có độ nhạy cao. Detector thông dụng nhất vẫn là detector tử ngoại. Detector có thể gắn trực tiếp trên mao quản, dùng mao quản như tế bào đo hay dùng các tế bào đo riêng biệt. Nhược điểm của phương pháp đo trực tiếp trên mao quản là độ nhạy thấp do quang đường ngắn. Các detector huỳnh quang, laser, điện hoá hay dẫn điện... cũng được sử dụng. Việc kết nối máy điện di mao quản với khối phổ kế có những khó khăn nhất định về giao diện. Tuy nhiên các thiết bị CE-MS hiện đã có mặt trên thị trường, tăng khả năng ứng dụng của điện di mao quản. Kỹ thuật ion hoá trong CE-MS chủ yếu là kỹ thuật phun điện (*electro spray ionization, ESI*).

Đại cương về dược liệu học

Trong điện di mao quản, các kỹ thuật điện di sau được sử dụng:

- **Điện di vùng (zone electrophoresis)** là kỹ thuật đơn giản và được áp dụng rộng rãi nhất hiện nay trong cả điện di trên mặt phẳng và mao quản. Trên mao quản, kỹ thuật này được gọi là điện di mao quản vùng (*capillary zone electrophoresis, CZE*). Việc thêm vào dung dịch đệm một số chất sẽ cho các kỹ thuật điện di mới như MECK, CIEF, CSE.
- **Sắc ký điện động micell (micellar electrokinetic chromatography, MEKC)**¹ là một phương pháp điện di trong đó mẫu thử được tách ra bởi sự phân bố khác nhau của chúng trong các micell (được xem như là một pha tĩnh giả) và dung dịch đệm (pha động). Trong MEKC, các chất hoạt động bề mặt được thêm vào dung dịch đệm ở nồng độ lớn hơn nồng độ micell tới hạn. Trong phần lớn trường hợp, MEKC được tiến hành trong môi trường kiềm. Natri dodecyl sulfat (SDS) là chất hoạt động bề mặt thường sử dụng nhất.
- **Sắc ký điện động vi nhũ tương (microemulsion electrokinetic chromatography, MEEKC)** có thể xem như một kỹ thuật mở rộng của MEKC. MEEKC sử dụng các vi nhũ tương (thường là dầu/nước) làm pha tĩnh giả. MEEKC linh động và hiệu quả hơn MEKC, có thể dùng cho cả chất phân ly và trung tính hay trong phân tích quang hoạt. MEEKC được dùng nhiều trong phân tích dược phẩm.
- **Sắc ký điện di mao quản (capillary electrochromatography, CEC)**: là một kỹ thuật mới được phát triển gần đây sử dụng dòng điện thẩm để đưa dung môi rửa giải đi qua pha tĩnh của cột nhồi HPLC có dung môi. CEC sử dụng thiết bị điện di thông thường nhưng có thêm ưu điểm là việc ghép nối với detector khối phổ dễ dàng hơn so với điện di mao quản thông thường. Các chất trung tính cũng có thể phân tách với hiệu quả rất cao trong kỹ thuật này.
- **Điện di rây mao quản (capillary sieving electrophoresis, CSE)**: Trong điện di rây mao quản, dung dịch đệm được thêm vào những chất có tác dụng cản trở vật lý sự di chuyển của các phân tử như polyethylen oxyd hay dextran. Các phân tử lớn như protein sẽ di chuyển chậm hơn do ma sát hay cản trở bởi các chất này. Mức độ bị cản trở phụ thuộc vào khối lượng hay bán kính thủy động của phân tử. Nếu thêm vào môi trường điện di các chất có cấu trúc mạng 3 chiều tương tự như sắc ký lọc gel ta có **Điện di gel mao quản (capillary gel electrophoresis, CGE)**. Tuy nhiên, trong điện di mao quản, CSE cho kết quả lặp lại và tin cậy hơn, dễ thay thế sau khi điện di nên được sử dụng rộng rãi hơn trong phân tích protein. [Guttman A. J Chromatogr Sci 2003;41:449-59.]
- Ngoài các kỹ thuật trên, một số kỹ thuật điện di mao quản khác cũng được sử dụng. Ví dụ như: **Điện di hội tụ đẳng điện (isoelectric focusing, IEF)**, **Điện di đẳng tốc (isotachopheresis, ITP)**...

Điện di mao quản có hiệu lực phân tách rất cao. Một trong những yếu tố quan trọng là các chất được di chuyển đồng đều trong mao quản tạo nên các băng dịch chuyển chứ không phải các vùng dịch chuyển dạng parabol như trong sắc ký lỏng cao áp. Điều này hạn chế sự giãn rộng các băng phân tách, tạo nên các đỉnh hẹp trên điện di đồ làm cho dung lượng peak của điện di cao hơn, đồng nghĩa với độ phân giải cao hơn. Khi chọn được các điều kiện điện di thích hợp, độ phân giải của phương pháp có thể đạt được rất cao. Số đĩa lý thuyết trong một hệ điện di mao quản có thể đạt tới hàng trăm ngàn (thường là 100.000 – 250.000 đĩa lý thuyết), thậm chí hàng triệu (có thể tới

¹ Còn được gọi là sắc ký mao quản điện động micell (*micellar electrokinetic capillary chromatography, MECC*)

Đại cương về dược liệu học

30.000.000 đĩa lý thuyết trong CGE các oligonucleotid). Do các đỉnh của các chất tách ra hẹp hơn nên chúng có cường độ lớn hơn, góp phần làm tăng độ nhạy của phương pháp. Phương pháp điện di nguyên thủy (điện di vùng) vốn chỉ áp dụng cho các chất ion hoá. Vì thế, trong một hỗn hợp phức tạp gồm cả các chất điện ly và trung tính, chỉ có các chất điện ly di chuyển làm cho điện di trở nên đơn giản hơn, thích hợp hơn với việc định lượng. Thiết bị điện di mao quản tương đối đơn giản, việc sử dụng cũng ít tốn kém về vật tư tiêu hao hơn các phương pháp sắc ký khác.

Điện di mao quản cũng có những nhược điểm so với các phương pháp sắc ký khác. Điện di mao quản chủ yếu được dùng cho các chất có thể điện ly. Mặc dù các kỹ thuật điện di có thể phân tách được các phân tử không ion hoá nhưng việc phát triển phương pháp và áp dụng chúng trong phân tích các hợp chất tự nhiên còn tương đối hạn chế. So với sắc ký lỏng, việc chọn các điều kiện phân tích (dung dịch đệm, điện thế) cũng hạn chế và ít linh động hơn so với lựa chọn dung môi và pha tĩnh sắc ký.

Kỹ thuật điện di đã được áp dụng vào phân tích các hợp chất tự nhiên (alkaloid, acid amin...) từ khá sớm (giữa những năm 1950) với điện di trên mặt phẳng. Tuy nhiên, do không thuận tiện bằng sắc ký lớp mỏng và HPLC phát triển sau đó (1970) nên ít được sử dụng. Kỹ thuật này hiện nay chủ yếu được sử dụng trong phân tích các đại phân tử (protein, polysaccharid, vật liệu di truyền...) trong sinh hoá, lâm sàng và các lĩnh vực liên quan.

Từ khi các thiết bị điện di mao quản được thương mại hoá vào năm 1987, với các ưu điểm trong phân tích các phân tử nhỏ, điện di mao quản đã thu hút sự quan tâm của các nhà phân tích hoá hợp chất tự nhiên. Trong các hợp chất tự nhiên, các hợp chất phenol, alcaloid, các acid, acid amin rất thích hợp với phân tích điện di mao quản cả về định tính và định lượng. Các kỹ thuật điện di thường sử dụng trong phân tích dược liệu là CZE, MEKC và CEC.

CHIẾT XUẤT VÀ PHÂN LẬP CÁC CHẤT TỪ DƯỢC LIỆU

I. CHIẾT XUẤT

Chiết xuất là phương pháp sử dụng dung môi để lấy các chất tan ra khỏi các mô thực vật. Sản phẩm thu được của quá trình chiết xuất là một dung dịch của các chất tan hoà tan trong dung môi. Dung dịch này được gọi là dịch chiết. Có ba quá trình quan trọng đồng thời xảy ra trong chiết xuất là:

- Sự hoà tan của chất tan vào dung môi.
- Sự khuếch tán của chất tan trong dung môi.
- Sự dịch chuyển của các phân tử chất tan qua vách tế bào thực vật.

Các yếu tố ảnh hưởng lên ba quá trình này (bản chất của chất tan, dung môi, nhiệt độ, áp suất, cấu tạo của vách tế bào, kích thước tiểu phân bột dược liệu ...) sẽ quyết định chất lượng và hiệu quả của quá trình chiết xuất.

Đại cương về dược liệu học

Nguyên liệu trước khi chiết xuất cần kiểm tra về mặt thực vật xem có đúng loài, đôi khi còn đúng thứ hay chủng mà ta cần hay không. Cần ghi rõ nơi thu hái thời gian thu hái. Tùy theo trường hợp mà đặt vấn đề thời vụ thu hái, để đảm bảo hoạt chất mong muốn có hàm lượng cao nhất. Dược liệu sau đó có thể làm khô hoặc để tươi mà chiết. Nhiều hoạt chất rất dễ bị biến đổi trong quá trình làm khô hoặc ngay khi còn tươi nếu không xử lý để diệt enzym (xem phần ổn định dược liệu). Kích thích của bột dược liệu cũng là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng tới chất lượng và hiệu quả của quá trình chiết.

Có rất nhiều kỹ thuật và thiết bị chiết khác nhau được áp dụng cho hai phương pháp chiết trên như: chiết ở nhiệt độ thường (ngâm lạnh, ngâm kiệt ở nhiệt độ thường) hay nhiệt độ cao (chiết nóng, hãm, sắc, ngâm kiệt nóng); chiết với các thiết bị như Soxhlet, kumagawa... tùy yêu cầu, điều kiện mà lựa chọn kỹ thuật chiết thích hợp.

Các phương pháp chiết gồm có ngâm và ngâm kiệt. Trong phương pháp ngâm dược liệu được ngâm trong 1 lượng thừa dung môi trong một thời gian nhất định để các chất tan trong dược liệu hoà tan vào dung môi. Dịch chiết sau đó được rút hết ra và dung môi mới được thêm vào và quá trình ngâm – chiết được lặp lại cho tới khi lấy hết các chất khỏi dược liệu. Trong phương pháp ngâm kiệt, dung môi được dịch chuyển trong khối dược liệu theo một chiều xác định với 1 tốc độ nhất định. Trong quá trình dịch chuyển, các chất tan trong dược liệu tan vào dung môi và nồng độ dung dịch tăng dần cho tới khi bão hoà ở đầu kia của khối dược liệu. Như vậy, ngâm kiệt là 1 quá trình chiết ngược dòng với nồng độ dịch chiết tăng dần từ đầu tới cuối khối dược liệu. Dung môi mới tiếp xúc với dược liệu có lượng hoạt chất thấp nhất do vậy quá trình chiết được thực hiện hoàn toàn hơn.

Dung môi chiết cũng tùy theo từng loại hoạt chất mà chọn cho thích hợp. Về nguyên tắc, để chiết các chất phân cực (các glycosid, các muối của alcaloid, các hợp chất polyphenol...) thì phải sử dụng các dung môi phân cực. Để chiết các chất kém phân cực (chất béo, tinh dầu, carotenoid, các triterpen và steroid tự do...) thì phải sử dụng các dung môi kém phân cực. Trên thực tế, còn với các độ cồn khác nhau là dung môi hay được dùng. Cần có thể hoà tan được nhiều nhóm hoạt chất, không độc, rẻ tiền và dễ kiểm. Trong một vài trường hợp, dược liệu tươi được thả từ từ trong cồn sôi vừa để diệt enzym vừa để hoà tan hoạt chất.

Ngoài các kỹ thuật chiết cổ điển như trên, các kỹ thuật chiết mới như chiết với sự hỗ trợ của sóng siêu âm, vi sóng, chiết chất lỏng quá tới hạn, chiết dưới áp suất cao v.v... đã được phát triển để nâng cao hiệu quả cũng như chất lượng chiết xuất.

Chiết với sự hỗ trợ của siêu âm

Trong quá trình chiết xuất, đôi khi sóng siêu âm cũng được áp dụng để tăng hiệu quả chiết. Sóng siêu âm với tần số trên 20 KHz thường được sử dụng. Sóng siêu âm có tác dụng làm tăng sự hoà tan của chất tan vào dung môi và tăng quá trình khuếch tán chất tan. Sóng siêu âm cường độ cao cũng có thể phá vỡ cấu trúc tế bào, thúc đẩy quá trình chiết.

Đại cương về được liệu học

Chiết với sự hỗ trợ của sóng siêu âm thường được sử dụng trong chuẩn bị mẫu phân tích thay cho phương pháp ngâm lạnh hay chiết Soxhlet cổ điển. Khi đó, người ta nhúng bình chiết vào trong 1 bể siêu âm có chứa nước, sóng siêu âm phát ra từ các đầu phát sẽ truyền qua môi trường nước và đi vào hỗn hợp chiết. Trong chiết siêu âm, hỗn hợp chiết với dung môi phân cực sẽ nóng lên. Tuy nhiên, người ta cũng có thể gia nhiệt để quá trình chiết được nhanh hơn. Trong chiết xuất ở quy mô lớn hơn, đầu phát siêu âm thường được nhúng trực tiếp vào bình chiết chứa được liệu. Do khả năng xuyên sâu kém nên việc sử dụng thường ở quy mô phòng thí nghiệm.

Chiết với sự hỗ trợ của vi sóng

Khi chiếu bức xạ điện từ ở tần số 2450 MHz (bức xạ trong vùng vi sóng của dải sóng điện từ) vào môi trường các chất phân cực, các phân tử sẽ chịu đồng thời 2 tác động: sự dẫn truyền ion và sự quay lưỡng cực dưới tác dụng của điện trường. Cả hai tác động này làm sinh ra nhiệt trong lòng khối vật chất làm cho việc gia nhiệt nhanh và hiệu quả hơn rất nhiều so với phương pháp dẫn nhiệt truyền thống.

Trong chiết xuất, khi chiếu xạ vi sóng vào môi trường có chứa các tiểu phân được liệu và dung môi phân cực, các phân tử dung môi và các chất phân cực sẽ dao động và nóng lên nhanh chóng làm tăng khả năng hoà tan các chất vào dung môi. Thêm vào đó, vi sóng cũng làm phá huỷ cấu trúc vách tế bào thực vật làm các chất tan giải phóng trực tiếp vào dung môi chiết làm cho quá trình chiết chuyển thành hoà tan đơn giản. Điều này làm cho việc chiết xuất nhanh hơn nhưng cũng làm cho dịch chiết nhiều tạp chất hơn.

Việc sử dụng vi sóng hỗ trợ việc chiết xuất được liệu ở quy mô phòng thí nghiệm được áp dụng thay thế cho chiết xuất truyền thống (như chiết bằng Soxhlet) do rút ngắn thời gian chiết xuống còn từ vài chục giây tới 15 - 20 phút. Cũng đã có những thiết bị chiết vi sóng ở quy mô lớn. Chiết với sự hỗ trợ của vi sóng cũng có nhược điểm đó là các tạp chất trong dịch chiết nhiều hơn, cần có quy trình loại tạp tiếp theo. Thiết bị chiết hỗ trợ bằng vi sóng đặc biệt thích hợp cho chưng cất tinh dầu bằng phương pháp lôi cuốn theo hơi nước. Thời gian chưng cất rút ngắn đáng kể, hàm lượng tinh dầu thu được thường cao hơn và chất lượng tốt hơn do thời gian tiếp xúc với nhiệt ngắn. Cũng có những báo cáo về chiết xuất các nhóm hoạt chất khác bằng phương pháp này như chiết saponin, anthraquinon, alkaloid...

Cơ quan Bảo vệ môi trường Mỹ đã chấp thuận sử dụng kỹ thuật vi sóng trong việc chuẩn bị mẫu cho phân tích các chất hữu cơ trong phân tích môi trường (EPA Method 3546).

Chiết bằng chất lỏng quá tới hạn

Những năm gần đây phương pháp chiết xuất bằng *chất lỏng quá tới hạn*¹ (*super-critical fluid extraction*, SFE) cũng được áp dụng để chiết xuất trong định tính cũng như công nghiệp các hợp chất tự nhiên.

Nguyên tắc của phương pháp này như sau: trong điều kiện áp suất bình thường, khi nâng nhiệt độ một chất lỏng tới điểm sôi của nó, chất lỏng sẽ hoá

¹ Có tài liệu gọi là chất lỏng *siêu* tới hạn do chữ *super-*

Đại cương về dược liệu học

hơi. Tuy nhiên, nếu tiếp tục tăng nhiệt độ và đồng thời tăng áp suất của hệ lên quá một nhiệt độ và một áp suất nhất định nào đó, người ta sẽ thu được một “chất lỏng” đặc biệt gọi là chất lỏng quá tới hạn. Chất lỏng này không giống với trạng thái lỏng thông thường mà mang cả đặc tính của cả chất khí và chất lỏng.

Điểm (ứng với nhiệt độ và áp suất) mà một chất chuyển từ trạng thái hơi sang trạng thái lỏng này được gọi là điểm tới hạn (*critical point*) của chất đó. Điểm tới hạn của nước có nhiệt độ tới hạn (t_c) và áp suất tới hạn (p_c) tương ứng là 374,2°C và 220,5 bar; với carbon dioxid $t_c = 31,1^\circ\text{C}$ và $p_c = 73,8$ bar, với ethanol $t_c = 243,4^\circ\text{C}$ và $p_c = 72$ bar.

Do mang cả đặc tính của chất khí và chất lỏng nên chất lỏng quá tới hạn có khả năng hòa tan các chất đồng thời có độ nhớt thấp và khả năng khuếch tán cao có thể dùng để hoà tan các chất và ứng dụng vào chiết xuất các chất trong dược liệu. Các đặc tính của chất lỏng quá tới hạn (khả năng hoà tan các chất, độ nhớt...) phụ thuộc vào nhiệt độ và áp suất. Thay đổi các điều kiện này sẽ làm thay đổi đặc tính (độ phân cực, khả năng hoà tan) của chất lỏng quá tới hạn. Trong thực tế, người ta thực hiện chiết trong điều kiện cao hơn điểm tới hạn một ít.

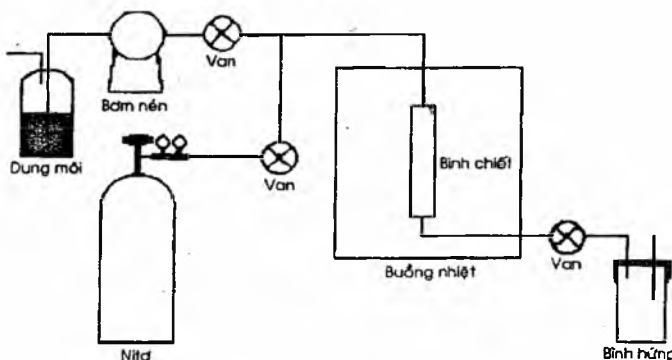
Chất lỏng thông dụng nhất hiện nay là CO₂ lỏng quá tới hạn. CO₂ có điểm tới hạn thấp, rẻ tiền, không độc hại và thân thiện với môi trường, có thể thu hồi, không làm tăng hiệu ứng nhà kính. Khi chiết xuất hoạt chất từ dược liệu, CO₂ lỏng quá tới hạn có lợi hơn các dung môi hữu cơ thông thường ở chỗ ít độc hại, nâng cao hiệu suất và không để lại dư lượng dung môi trong cao chiết. Ngoài ra quá trình chiết xuất có thể tiến hành ở nhiệt độ thấp nên không làm biến đổi những thành phần kém bền với nhiệt độ.

Một trong những nhược điểm của SFE là tính phân cực của CO₂ lỏng quá tới hạn. Ở các điều kiện chiết thông thường, CO₂ lỏng quá tới hạn là một dung môi kém phân cực, do đó chỉ có thể dùng để chiết các chất kém phân cực. Để cải thiện khả năng hoà tan các chất phân cực hơn, trong quá trình chiết xuất, người ta thêm vào CO₂ lỏng quá tới hạn một lượng nhất định một dung môi phân cực (như methanol) để thay đổi tính phân cực của dung môi để chiết các chất phân cực hơn.

Chiết chất lỏng quá tới hạn hiện nay được ứng dụng trong nhiều ngành ở quy mô công nghiệp (từ những năm 1978), trong nghiên cứu và phân tích kiểm nghiệm. Trong phạm vi nghiên cứu cây thuốc, tác giả đầu tiên ứng dụng phương pháp này là Stahl và cộng sự [*Planta Med.* , 1980, 40, 12]. Các nhóm hợp chất thích hợp nhất để chiết bằng chất lỏng quá tới hạn là tinh dầu, chất béo, carotenoid và các chất kém phân cực khác. Với tinh dầu, việc chiết bằng CO₂ lỏng quá tới hạn cho hiệu suất chiết cao, thời gian chiết ngắn và không làm hư hỏng các chất nhạy cảm với nhiệt độ. Tinh dầu thu được có hương thơm gần với tự nhiên nhất. Người ta dùng carbon dioxid và nitrogen oxyd hoá lỏng để chiết xuất nhiều loại hoạt chất trong cây như alcaloid ví dụ loại cafein trong hạt Cà phê, chiết những thành phần của hoa cây Dương cam cúc - *Matricaria chamomilla*, hoa Cúc trừ sâu - *Pyrethrum cinerariifolium*... Bằng phương pháp chiết này hiệu suất pyrethrin được nâng lên đến 50% so với phương pháp chiết bằng ether dầu. Trong phòng thí nghiệm, SFE được dùng để chiết mẫu cho phân tích dư lượng thuốc trừ sâu, các chất hữu cơ độc hại trong môi trường...

Chiết dưới áp suất cao

Một kỹ thuật chiết hiện cũng được sử dụng trong chiết xuất hiện đại là chiết dưới áp suất cao (*pressurized liquid extraction*¹ - PLE). Khả năng hoà tan của các chất trong dung môi phụ thuộc nhiều vào nhiệt độ. Khi nhiệt độ tăng, khả năng hoà tan các chất tăng. Vì thế, trong chiết xuất, người ta có xu hướng tăng nhiệt độ để giảm lượng dung môi sử dụng và giảm thời gian chiết. Tuy nhiên, trong điều kiện bình thường, việc tăng nhiệt độ chiết có giới hạn của nó là nhiệt độ sôi của dung môi. Khi hoá hơi, dung môi không còn khả năng hoà tan các chất nữa. Để khắc phục điều này, người ta tiến hành chiết các chất dưới áp suất cao dựa vào nguyên tắc: nhiệt độ sôi của chất lỏng tăng khi áp suất tăng. Khi đó ta có phương pháp chiết chất lỏng dưới áp suất.



Sơ đồ hệ thống chiết dưới áp suất

Khi nhiệt độ tăng lên 10°C, khả năng hoà tan của dung môi tăng lên gấp rưỡi. Trong chiết dưới áp suất, dung môi chiết được đưa tới nhiệt độ và áp suất gần với vùng tối hạn. Nhiệt độ và áp suất cao làm tăng khả năng hoà tan và khuếch tán của dung môi để cho việc chiết xuất hiệu quả hơn. Nhiệt độ chiết có thể thay đổi từ 80 - 200°C và áp suất có thể tới 150 bar tuỳ theo loại dung môi và chất cần chiết.

So với SFE, PLE có sự linh hoạt hơn trong việc lựa chọn dung môi do đó có thể chiết các chất trong một giới hạn rộng hơn về độ phân cực. Các thiết bị cũng không cần đạt áp suất cao nghiêm ngặt như SFE nên dễ dàng áp dụng thực tế trên quy mô lớn hơn.

PLE cũng đã được sử dụng chính thức trong các quy trình chuẩn bị mẫu phân tích các thuốc trừ cỏ, thuốc trừ sâu và các hydrocarbon thơm đa vòng... của cơ quan bảo vệ môi trường (EPA Method 3454).

Trong nghiên cứu và sản xuất dược liệu, PLE đã được sử dụng để chiết ở quy mô phòng thí nghiệm, chuẩn bị mẫu phân tích hay chiết các chất ở quy mô lớn. Ví dụ, chiết dioxin bằng toluen hoặc toluen + 5 % acid acetic (150°C, 150 bar), chiết chất béo trong các hạt có dầu bằng *n*-hexan (100°C, 100 bar), chiết hypericin trong *Hypericum perforatum* bằng acetonitril (100°C, 100 bar).

¹ Còn được gọi là Accelerated Solvent Extraction - ASE, pressurized solvent extraction - PSE, pressurized fluid extraction - PFE

Đại cương về dược liệu học

Một biến thể của PLE cũng được áp dụng trong chiết xuất dược liệu là chiết bằng nước nóng dưới áp suất (*pressurized hot water extraction*, PHWE). Do điểm tới hạn của nước khá cao nên trong PHWE người ta dùng áp suất thấp hơn nhiều (chỉ vào khoảng 20 bar) ở nhiệt độ thay đổi từ trên 100 - 200°C. Đặc tính (độ phân cực) của nước thay đổi rất nhiều trong điều kiện này làm cho nước có thể chiết được các chất kém phân cực hơn. Trong PHWE, sự phân huỷ các chất có thể xảy ra.

II. PHÂN LẬP CÁC HOẠT CHẤT

Phân lập là tách riêng một chất dưới dạng tinh khiết ra khỏi một hỗn hợp. Thành phần của một dược liệu thường rất phức tạp, trong nhiều trường hợp, chỉ một hoặc vài chất trong hỗn hợp toàn phần của dược liệu được sử dụng làm thuốc, ví dụ, strychnin trong hạt Mã tiền, vincristin và vinblastin trong Dừa cạn, paclitaxen trong *Taxus*, quinin và quinidin từ Canh kina... Để tách riêng hoạt chất hoặc trong nghiên cứu muốn tách riêng các chất để xác định cấu trúc, làm chất chuẩn, nghiên cứu dược lý... người ta cần phải tiến hành phân lập từng chất dưới dạng tinh khiết.

Có nhiều phương pháp dược sử dụng để phân lập các chất từ một hỗn hợp. Có các phương pháp kinh điển như các phương pháp kết tinh phân đoạn, chưng cất phân đoạn hay các kỹ thuật sắc ký hiện đại v.v...

1. Kết tinh phân đoạn

Phương pháp dựa vào độ hoà tan khác nhau của từng chất khi hoà tan hỗn hợp vào một hoặc một hỗn hợp dung môi. Trong quá trình để yên để dung môi bốc hơi từ từ, thành phần khó tan nhất sẽ tủa hoặc kết tinh trước. Lọc lấy phần tinh thể thô và kết tinh lại sẽ thu được chất tinh khiết. Phần dung dịch còn lại có thể để bay hơi dung môi và kết tinh để tách các chất khác. Có thể kết hợp việc bay hơi dung môi với giảm nhiệt độ để quá trình kết tinh hiệu quả hơn. Dung môi dùng để hoà tan/kết tinh phân đoạn thường là một dung môi nhưng cũng có thể là một hỗn hợp 2 hay 3 dung môi trong trường hợp các chất khó kết tinh. Đối với một số nhóm chất đặc biệt, để phân lập người ta tạo ra các dẫn chất ít tan ví dụ tạo muối picrat alcaloid, tạo osazon các đường để các chất dễ kết tinh hơn.

2. Tách phân đoạn

Đối với một vài nhóm chất, người ta có thể tách riêng từng phân đoạn khỏi hỗn hợp dựa vào lý hoá tính khác nhau của các chất thành phần như độ hoà tan trong các dung môi, tính acid hay base và độ mạnh của tính acid hay base. Ví dụ, một hỗn hợp muối alcaloid trong nước, khi kiểm hoá từ từ thì alcaloid có tính kiềm yếu nhất sẽ được giải phóng ra dạng tự do trước, nếu kiểm hoá tiếp thì lần lượt các alcaloid có tính kiềm mạnh hơn sẽ được tiếp tục giải phóng. Nếu ta dùng dung môi hữu cơ để chiết sau từng giai đoạn thì sẽ thu được các alcaloid khác nhau. Cũng như vậy đối với một hỗn hợp acid hữu cơ dưới dạng muối sẽ được giải phóng từng phân đoạn khi thêm từ từ acid vô cơ rồi chiết bằng dung môi hữu cơ.

3. Thăng hoa

Một số chất hay nhóm hợp chất có thể thăng hoa được như các coumarin và anthranoid ở dạng tự do (aglycon); cafein, ephedrin, camphor, borneol... có thể được tách ra khỏi hỗn hợp hay được tinh chế bằng cách cho thăng hoa. Quá trình thăng hoa có thể được thực hiện ở áp suất thường hay áp suất giảm. Khi thăng hoa dưới áp suất giảm, nhiệt độ thăng hoa của các chất giảm làm giảm bớt tác động phân huỷ của nhiệt độ lên các chất. Với các dụng cụ thăng hoa dưới áp suất giảm có theo dõi áp suất và nhiệt độ người ta có thể thăng hoa cả những chất khó hay không thực hiện được bằng cách thăng hoa ở áp suất thường. Với dụng cụ này người ta có thể phân lập, tinh chế một số alcaloid, flavonoid...

4. Chứng cất phân đoạn

Chứng cất phân đoạn là một trong những phương pháp kinh điển dùng để tách các chất bay hơi ra khỏi một hỗn hợp dựa vào sự khác biệt nhiệt độ sôi của các chất trong hỗn hợp. Quá trình chứng cất có thể thực hiện ở áp suất khí quyển hay áp suất giảm. Phương pháp chứng cất phân đoạn được thực hiện với những bình cất có lắp cột phân đoạn và thường được nối với máy hút chân không để giảm nhiệt độ chứng cất, giảm ảnh hưởng tới các chất nhạy cảm với nhiệt độ. Nhiệt độ và áp suất được theo dõi trong quá trình chứng cất. Phương pháp này thường áp dụng để tách các chất thành phần của tinh dầu.

5. Các phương pháp sắc ký

Sắc ký điều chế là phương pháp được sử dụng rất nhiều và đóng vai trò quan trọng trong nghiên cứu các chất tự nhiên. Thành phần của các dịch chiết thực vật thường rất phức tạp, thường vài chục chất. Tính chất của các chất cần tách cũng rất thay đổi, từ các chất không hay rất kém phân cực tới các chất phân cực mạnh, từ các chất phân tử nhỏ tới các đại phân tử. Hàm lượng các chất trong hỗn hợp cũng rất thay đổi, từ vài % tới phần ‰ hay thậm chí thấp hơn trong một số trường hợp. Trong các trường hợp như vậy, các phương pháp phân lập cổ điển như kết tinh phân đoạn, chứng cất phân đoạn v.v... không thể đáp ứng được. Khi đó, các kỹ thuật sắc ký như sắc ký cột, sắc ký lớp mỏng điều chế, sắc ký lỏng áp suất trung bình, sắc ký lỏng cao áp điều chế và sắc ký phân bố ngược dòng sẽ là các kỹ thuật được lựa chọn sử dụng. Các kỹ thuật sắc ký lớp mỏng điều chế, sắc ký lỏng cao áp điều chế, về mặt lý thuyết và thiết bị đã được đề cập tới ở phần các phương pháp đánh giá dược liệu. Dưới đây là một số kỹ thuật sắc ký khác, đặc trưng cho phân lập các chất thường sử dụng trong nghiên cứu dược liệu.

5.1. Sắc ký cột

Sắc ký cột là phương pháp sắc ký mà pha tĩnh được nhồi trong một cột hình trụ hở 2 đầu hoặc được tráng trong lòng một mao quản có đường kính trong rất hẹp. Theo nghĩa rộng, sắc ký cột bao gồm cả sắc ký cột cổ điển dùng trong điều chế các chất và sắc ký cột hiện đại thường dùng trong phân tích như

Đại cương về dược liệu học

là HPLC, GC... ở đây chỉ trình bày các kỹ thuật sắc ký cột cổ điển. Với kích thước cột lớn, sắc ký cột cổ điển chủ yếu được dùng trong việc chiết tách và phân lập các chất.

Trong sắc ký cột cổ điển, người ta thường dùng các cột thủy tinh đường kính 1 - 5 cm dài 30 - 100 cm để nhồi pha tĩnh. Chất nhồi cột có kích thước từ 15 - 300 μm . Kích thước hạt càng lớn, dung môi qua cột càng dễ dàng nhưng hiệu năng tách kém. Với vật liệu nhồi cột là Silica gel dùng cho sắc ký cột, người ta thường phân ra làm 3 loại là loại mịn (15 - 40 μm), loại vừa (40 - 63 μm) và loại thô (63 - 200 μm). Lượng mẫu nạp lên cột thay đổi tùy theo tính chất phức tạp của mẫu và khả năng tách của hệ thống. Tỷ lệ mẫu / pha tĩnh thường là 1/30 - 1/100 hay hơn. Trong 1 vài kỹ thuật, tỉ lệ này có thể tăng tới 1/10.

Cột sẽ được triển khai bằng dung môi thích hợp. Dung môi có các chất được tách ra sẽ đi ra khỏi cột và được hứng thành từng phân đoạn, bằng tay hay bằng bộ hứng phân đoạn. Các phân đoạn được kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng và những phân đoạn giống nhau được gộp chung, loại dung môi để thu được chất tinh khiết. Trong trường hợp sắc ký cột khô hay cột ngược, các băng chất được tách ra không được rửa giải ra khỏi cột mà được cắt thành các "khoanh" và giải hấp bằng dung môi để thu các chất.

Trong sắc ký cột cổ điển, áp lực đẩy dòng dung môi qua cột là áp suất thủy tĩnh. Với cột dài và chất nhồi cột mịn, tốc độ dòng dung môi giảm có thể ảnh hưởng đến kết quả sắc ký do hiện tượng khuếch tán. Thời gian khai triển cũng rất dài, có khi là nhiều ngày hay hơn. Để khắc phục phần nào nhược điểm này, một số kỹ thuật sắc ký cột cải tiến đã được sử dụng giúp giảm thời gian phân tách. Tuy nhiên, hiệu lực tách của cột cũng có thể giảm. Khi ấy người ta thường thu các phân đoạn đơn giản để tiếp tục phân tách trên các cột sắc ký khác. Hai kỹ thuật hay sử dụng là sắc ký cột nhanh (*flash chromatography*, FC) và sắc ký cột chân không (*vacuum liquid chromatography*, VLC). Cả hai đều sử dụng cột ngắn và đường kính lớn để tăng tốc độ dòng và tăng lượng mẫu. FC sử dụng áp suất dương thấp trên đầu cột còn VLC sử dụng áp suất âm ở cuối cột.

Trang bị cho sắc ký cột cổ điển rất đơn giản, không tốn kém nên hiện nay vẫn là phương tiện chủ yếu để tách các chất có trong thành phần hoá học của dược liệu. Hiện nay, sắc ký cột cổ điển và các kỹ thuật cải tiến của nó vẫn đóng vai trò chính trong việc chiết tách và phân lập các chất tinh khiết từ dược liệu.

5.2. Sắc ký lỏng áp suất trung bình

Để cải thiện khả năng phân tách các chất của sắc ký cột trong phân lập các chất, người ta sử dụng sắc ký cột áp suất trung bình (MPLC).

MPLC được phát triển vào những năm 1980 sử dụng các cột chịu áp lực có kích thước tương tự như sắc ký cột cổ điển nhưng nhồi pha tĩnh loại hạt mịn (15-40 μm). Cột được nhồi dưới áp suất nên có mật độ pha tĩnh cao hơn làm cho khả năng tách tốt hơn. Để có tốc độ dòng tối ưu, một áp suất không quá 40 bar, thường là 5-20 bar, tạo bởi một bơm nén được dùng để nén dòng dung môi chảy qua cột với tốc độ dòng có thể từ 3 ml/phút tới 160-200 ml/phút tùy theo kích thước cột. Lượng mẫu thử cho MPLC có thể thay đổi từ vài chục mg tới 100g. Mẫu thử có thể được đưa trực tiếp lên đầu cột, sau đó nối với hệ thống bơm đẩy dung môi để triển khai hay được bơm vào hệ thống qua hệ thống van bơm mẫu.

Đại cương về dược liệu học

Pha tĩnh dùng trong MPLC là các pha tĩnh dùng trong sắc ký cột cố điển (thường là silica gel) hay các loại pha đảo (RP) với kích thước tiểu phân thích hợp. Cột nạp các pha tĩnh RP có thể sử dụng lại nhiều lần. Việc thăm dò và lựa chọn hệ dung môi thích hợp cho MPLC có thể được tiến hành trên sắc ký lớp mỏng. Một hệ dung môi thích hợp cho MPLC là hệ dung môi có Rf các chất cần tách vào khoảng 0,3 trên sắc ký lớp mỏng. Với pha tĩnh RP, có thể sử dụng HPLC phân tích để thăm dò hệ dung môi.

Trên thực tế, một máy MPLC hiện đại thường có một hệ thống phân phối dung môi gồm bơm có thể thay đổi tốc độ dòng và các phụ kiện (chặn xung, gradient...); một hệ thống bơm mẫu với vòng lặp và van chuyển; cột MPLC, một detector UV, một máy tính để điều khiển thiết bị và ghi nhận kết quả; và một bộ hứng phân đoạn.

So với sắc ký cột cố điển, hiệu năng tách của MPLC cao hơn. Hiệu năng tách của MPLC là trung gian giữa sắc ký cột cố điển và sắc ký lỏng cao áp điều chế. So với HPLC điều chế, MPLC có thể sử dụng các cột lớn hơn nên có thể tách lượng mẫu nhiều hơn. Do các cột sắc ký là tự nhồi và chất nhồi cột là loại thông thường, dung môi không đòi hỏi chất lượng đặc biệt, thiết bị không quá phức tạp nên MPLC dễ áp dụng và kinh tế hơn so với HPLC điều chế.

5.3. Sắc ký phân bố ngược dòng

Trong sắc ký cột cố điển và MPLC, pha tĩnh sử dụng thường là các chất hấp phụ pha thuận tương đối rẻ tiền và thường chỉ sử dụng một lần. Các pha tĩnh này thích hợp với các chất từ kém phân cực tới phân cực trung bình. Trong những trường hợp phân tích các hỗn hợp phức tạp, các chất phân cực mạnh như các glycosid có mạch đường dài, các polyphenol, các alcohol, acid phân tử nhỏ v.v... pha tĩnh hấp phụ thường không cho kết quả tốt. Khi ấy, người ta thường sử dụng cơ chế phân bố để tách các chất. Các pha tĩnh phân bố sử dụng trong HPLC (thường là pha đảo) rất thích hợp trong những trường hợp này. Tuy nhiên, các pha tĩnh này thường đắt tiền, chỉ sử dụng trong sử dụng trong sắc ký điều chế khi thật cần thiết. Để cải thiện khả năng phân tách các chất phân cực, người ta phát triển phương pháp sắc ký phân bố ngược dòng (Countercurrent chromatography, CCC).

Sắc ký phân bố ngược dòng là phương pháp sắc ký mà trong đó cả pha tĩnh và pha động đều ở trạng thái lỏng. Do không sử dụng giá mang rắn nên sắc ký phân bố ngược dòng loại trừ được những khó khăn thường gặp trong các phương pháp sắc ký trên pha tĩnh rắn như mất mẫu hay phân huỷ mẫu. Sắc ký phân bố ngược dòng là phương pháp có khả năng tách các chất phân cực hiệu quả, hệ dung môi dùng cho cả pha tĩnh và pha động linh hoạt, rẻ tiền và có thể tiến hành trên phân tích lượng mẫu khá lớn trong thời gian tương đối ngắn.

Khác với HPLC hay các kỹ thuật sắc ký cột trên pha tĩnh lỏng mà trong đó pha tĩnh thường được giữ trên một giá mang rắn, pha tĩnh trong sắc ký phân bố ngược dòng là một chất lỏng theo đúng nghĩa. Hai chất lỏng hay hỗn hợp chất lỏng không đồng tan này 'dịch chuyển' ngược chiều và tiếp xúc liên tục với nhau. Trong quá trình dịch chuyển, các chất trong hỗn hợp mẫu cần phân tích sẽ được hoà tan một cách cạnh tranh vào pha tĩnh và pha động. Mức độ hoà tan của chất giữa 2 pha phụ thuộc vào

Đại cương về dược liệu học

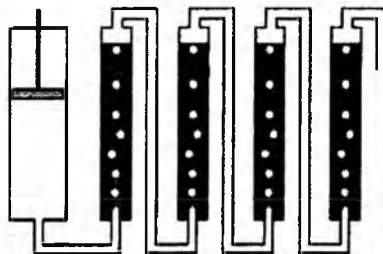
hệ số phân bố¹ của nó trong 2 pha. Các chất có hệ số phân bố khác nhau sẽ phân bố vào pha động và pha tĩnh với những tỉ lệ khác nhau và trong quá trình dịch chuyển của pha động sẽ dần dần tách ra khỏi nhau.

Trong quá trình pha động dịch chuyển, sự phân bố các chất giữa 2 pha diễn ra, các chất trong hỗn hợp mẫu (được đưa vào ở 1 đầu của pha tĩnh) sẽ dịch chuyển dần về cuối pha tĩnh và tách ra khỏi nhau. Các chất có hệ số phân bố trong pha động lớn sẽ tách ra trước trong pha động và đi ra khỏi hệ thống trước tiên. Chất có hệ số k càng lớn sẽ ra càng sớm. Các chất có hệ số phân bố trong pha tĩnh lớn hơn cũng được tách ra khỏi nhau và dịch chuyển trong pha tĩnh về phía cuối cột. Đến một thời điểm nào đó, khi các chất tan nhiều trong pha động đã được tách ra khỏi hệ thống, người ta ngừng không đưa pha động vào nữa mà dùng pha tĩnh để đẩy phần chất lỏng trong hệ thống ra. Các chất đã tách ra trong pha tĩnh cũng sẽ được hứng thành từng phân đoạn riêng biệt. Các chất tách trong hệ càng tốt khi "số đĩa lý thuyết" của hệ càng lớn, tức là khi sự tiếp xúc giữa 2 dung môi và chiều dài của "cột" (pha tĩnh) càng lớn.

Hệ dung môi sử dụng trong sắc ký phân bố ngược dòng thường là hỗn hợp của 2 hay nhiều (thường không quá 4) dung môi có khả năng hoà tan hạn chế vào nhau. Khi tỉ lệ các dung môi này vượt quá giới hạn hòa tan, chúng sẽ tách thành 2 pha với tỉ lệ của các dung môi trong mỗi pha hoàn toàn khác nhau. Hai pha này sẽ được sử dụng làm pha động và pha tĩnh trong sắc ký phân bố ngược dòng. Ví dụ, với hỗn hợp hai dung môi là *n*-butanol và nước ở 30°C, khi tỉ lệ hai dung môi vượt quá khả năng hoà tan vào nhau sẽ tách thành hai lớp chất lỏng riêng biệt là *n*-butanol bão hoà nước (với lượng nước là 7% kl/kl) và nước bão hoà *n*-butanol (với lượng *n*-butanol ~ 21% kl/kl).

Để một hỗn hợp chất lỏng có thể "đứng yên" làm pha tĩnh, người ta cần có những thiết bị đặc biệt. Thiết bị tách phân bố đơn giản nhất được sử dụng tách các hỗn hợp chất là thiết bị *Phân bố ngược dòng* (Countercurrent distribution - CCD) được L. C. Craig thiết kế vào những năm 1940. Thiết bị gồm nhiều bộ phận là những ống bằng thuỷ tinh có thiết kế đặc biệt để chứa pha tĩnh và pha động, khi vận hành có thể chuyển pha động từ ống này sang ống khác. Mỗi ống chiết được xem như một đĩa lý thuyết. Nhược điểm của thiết bị này là số đĩa không nhiều nên khả năng tách tương đối hạn chế và thiết bị tương đối cồng kềnh. Ngày nay, có một số thiết bị sắc ký phân bố ngược dòng với số đĩa lý thuyết lớn hơn, gọn và dễ sử dụng hơn đang được sử dụng trong các phòng thí nghiệm.

Sắc ký ngược dòng giọt nhỏ (Droplet countercurrent chromatography - DCCC) được Yoichiro Ito và cộng sự giới thiệu vào những năm 1970. DCCC sử dụng những ống nhỏ có đường kính trong 2 - 4 mm và chiều dài 40cm. Các ống này (khoảng 300 ống) được xếp đứng song song với nhau và nối với nhau qua hệ thống ống teflon với đầu ống này nối vào cuối ống kia. Pha động



Sơ đồ hệ thống DCCC với pha tĩnh màu sẫm trong các ống thuỷ tinh và pha động (nhẹ hơn) màu nhạt là những giọt nhỏ trong ống thuỷ tinh và trong các ống teflon

¹ Hệ số phân bố k của một chất tan là tỉ số giữa nồng độ chất đó trong pha tĩnh/nồng độ của nó trong pha động. Hệ số k càng lớn khi chất tan tan nhiều trong pha tĩnh. Để sắc ký phân bố hiệu quả, k nên gần bằng 1.

Đại cương về dược liệu học

được dịch chuyển qua pha tĩnh dưới dạng những giọt nhỏ nổi lên hay chìm xuống trong pha tĩnh (tùy thuộc vào pha động nặng hơn hay nhẹ hơn pha tĩnh). Nhược điểm của DCCC là tốc độ chậm và hiệu quả tách chưa cao do sự tiếp xúc kém giữa 2 pha.

Sắc ký phân bố ly tâm (Centrifugal partition chromatography - CPC) hay còn gọi là Sắc ký ngược dòng giọt nhỏ ly tâm (Centrifugal droplet countercurrent chromatography - CDCCC) cũng tương tự như DCCC nhưng dòng pha động có thể được bơm vào với tốc độ cao hơn (có thể tới 100 lần hơn so với DCCC) nhờ tác động của lực ly tâm. Thiết bị gồm các ống polymer chịu dung môi (như teflon) nối với nhau giống như DCCC nhưng được sắp xếp theo hướng từ tâm ra ngoài của 1 trục quay. Khi vận hành, các ống được quay quanh trục và lực ly tâm sẽ giữ cho pha tĩnh trong ống. Pha tĩnh được bơm vào hệ thống theo hướng từ tâm ra ngoài với pha động nặng hơn hay ngược lại với pha tĩnh nhẹ hơn. Do khả năng tiếp xúc giữa 2 dung môi tốt hơn nên CDCCC có số đĩa lý thuyết lớn hơn. Tốc độ phân tách của CPC cũng nhanh hơn so với DCCC.

Hệ thống sắc ký phân bố ngược dòng tốc độ cao (*High speed countercurrent chromatography* – HSCCC) là hệ thống được Y. Ito phát triển vào những năm 1980 và được sử dụng nhiều hiện nay trong các thiết bị sắc ký phân bố ngược dòng do hiệu quả phân bố cao và tốc độ phân tách nhanh. Cũng giống như DCCC, HSCCC sử dụng lực ly tâm để giữ một chất lỏng trong hệ thống làm pha tĩnh và chất lỏng còn lại được bơm vào hệ thống làm pha động. Thiết bị HSCCC bao gồm 1 ống nhựa teflon với 1 đầu của ống được dùng làm đầu vào còn đầu kia là đầu ra của hệ thống. Đầu vào và ra của hệ thống có thể đảo ngược tùy theo pha động là nặng hay nhẹ hơn so với pha tĩnh. Ống này được cuộn xoắn lại theo kiểu lò xo hay xoắn ốc, vừa có thể quay quanh trục của nó đồng thời được sắp xếp để có thể quay quanh 1 trục chung theo kiểu chuyển động của hành tinh quanh mặt trời. Tùy theo thiết kế mà thiết bị có số lượng cuộn và cách sắp đặt các cuộn có khác nhau. Trong đó, loại thiết bị có cách sắp xếp các cuộn xoắn theo 'kiểu J' phổ biến và được sử dụng nhiều nhất.

Trong phân lập các chất trong dược liệu, để việc phân lập hiệu quả hơn, đặc biệt là với các hỗn hợp phức tạp và có cấu trúc gần giống nhau, người ta thường sử dụng phối hợp các phương pháp sắc ký với các cơ chế tách khác nhau. Ví dụ, như phân tách cao chiết thành các phân đoạn đơn giản hơn bằng các phương pháp sắc ký cột cải tiến (FC, VLC) sau đó tách bằng sắc ký cột cố định với các loại pha tĩnh khác nhau, sắc ký rây phân tử, MPLC và HPLC điều chế. Việc áp dụng các phương pháp nên đi dần từ đơn giản tới phức tạp, từ các phương tiện, pha tĩnh rẻ tiền tới các loại có giá thành cao.

CHƯƠNG 2

CARBOHYDRAT VÀ DƯỢC LIỆU CHỨA CARBOHYDRAT

MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học chương "Dược liệu chứa carbohydrat", sinh viên phải biết được:

1. Phân loại các carbohydrat và cấu trúc hóa học của tinh bột, cellulose và các dẫn chất, gồm: chất nhầy, pectin và các β -glucan, fructan.
2. Các phương pháp để nhận biết và đánh giá dược liệu chứa các thành phần nói trên.
3. Các dược liệu chứa carbohydrat trong giao trình, chủ trong các dược liệu: Cát căn, Sen và Y dĩ; Bông, Gôm arabic, Gôm adragant, Sâm bổ phình, Mã đề, Thạch và Linh chi.

ĐẠI CƯƠNG VỀ CARBOHYDRAT

I. ĐỊNH NGHĨA

Carbohydrat rất phổ biến trong giới sinh vật và là thành phần rất quan trọng của thực vật. Carbohydrat là nơi "tích trữ" năng lượng từ ánh sáng mặt trời thông qua quá trình quang hợp; tham gia vào cấu trúc tế bào cũng như biệt hóa tế bào. Carbohydrat cũng là nguồn carbon để tổng hợp các hợp chất khác và là nguồn thực phẩm quan trọng nuôi sống loài người và loài vật.

Cấu tạo của carbohydrat gồm có C, H và O trong phân tử. Đầu tiên, khi nghiên cứu những hợp chất đơn giản của nhóm này người ta thấy tỉ lệ C:H:O thường là 1:2:1 tương ứng với công thức $C_n(H_2O)_n$ nên gọi chúng là carbohydrat, ví dụ glucose $C_6H_{12}O_6$ có thể viết $C_6(H_2O)_6$. Sau này, người ta nhận thấy có ngoại lệ, một số đường không có dạng công thức chung là $C_n(H_2O)_n$ (ví dụ các methyl pentose $CH_3-(CHOH)_4-CHO$), các đường deoxy... hoặc có một số chất, tuy không phải thuộc carbohydrat nhưng vẫn có thể viết được theo công thức trên, ví dụ như acid lactic $CH_3-CHOH-COOH$ có thể viết thành $C_3(H_2O)_3$. Do đó, để có một tên gọi chính xác, hội nghị quốc tế về danh pháp đã đề nghị gọi nhóm hợp chất này là glucid. Tuy nhiên, thuật ngữ carbohydrat vẫn còn thông dụng.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Có thể định nghĩa carbohydrat hay glucid là những nhóm hợp chất hữu cơ bao gồm các monosaccharid, những dẫn chất và những sản phẩm ngưng tụ của chúng qua dây nối glycosid.

Các carbohydrat có thể chia thành 3 nhóm chính: *monosaccharid*, *oligosaccharid* và *polysaccharid*.

Monosaccharid (đường đơn) là những polyhydroxyaldehyd (aldose) và polyhydroxyketon (cetose) có mạch 3 hay nhiều hơn 3 carbon. Monosaccharid là những đường đơn không thể cho carbohydrat đơn giản hơn khi bị thủy phân. Chúng có thể tồn tại ở dạng mạch hở hay dạng mạch vòng bán acetal. Monosaccharid tồn tại trong tự nhiên có từ bốn carbon (tetrose) đến 9 carbon (nonose). Các dẫn xuất của chúng như khử hóa nhóm aldehyd thành alcol (các alditol) hay sự oxy hóa các nhóm thế tận cùng thành acid carboxylic (các acid uronic) hay thay thế 1 nhóm hydroxy bằng hydro (các đường deoxy), nhóm thiol hay amino (các glycosamin) cũng được xem như là các dẫn chất monosaccharid.

Oligosaccharid¹ là những carbohydrat khi thủy phân cho từ 2 đến 9 đơn vị đường (các đường đơn). Trên thực tế, thường chỉ gặp các oligosaccharid có từ 2 – 6 đơn vị đường. Ví dụ, maltose (4-O- α -D-glucopyranosyl-D-glucose), gentiobiose (6-O- β -D-glucopyranosyl-D-glucose), cellobiose (4-O- β -D-glucopyranosyl-D-glucose), lactose (4-O- β -D-galactopyranosyl-D-glucose). Oligosaccharid có nhiều đơn vị đường đơn thường hay gặp trong các mạch đường của các heterosid, đặc biệt trong các saponin. Ví dụ, mạch đường của clematosid B, một trong những saponin của cây *Clematis mandshurica* là glc 1 \rightarrow 4 glc 1 \rightarrow 4 xyl 1 \rightarrow 2 arab 1 \rightarrow 2 arab 1 \rightarrow 4 rham.

Polysaccharid (còn được gọi là glycan) có phân tử rất lớn gồm nhiều monosaccharid nối với nhau bằng dây nối glycosid. Số lượng các đường đơn trong một polysaccharid rất lớn từ 100 – 100.000 đơn vị với khối lượng phân tử từ $1,6 \times 10^4$ – $1,6 \times 10^7$ đơn vị khối. Các polysaccharid thường được chia thành hai nhóm chính:

Homopolysaccharid (homoglycan): là các polysaccharid mà các đơn phân chỉ gồm một loại đường duy nhất. Ví dụ: tinh bột, cellulose cấu tạo bởi n phân tử glucose; inulin cấu tạo bởi n phân tử fructose. Tên chung của các chất này thường được ghép bởi tên gốc của đường đơn + tiếp vĩ ngữ *-an*. Ví dụ glucan² là tên chung để chỉ các polymer của glucose như tinh bột và cellulose; fructan để chỉ các polymer của fructose như inulin.

Heteropolysaccharid (heteroglycan): là các polysaccharid mà phân tử có hai hay nhiều loại đường đơn khác nhau. Nhóm này có cấu tạo phức tạp, tùy theo thành phần đường đơn mà người ta còn chia thành nhiều nhóm nhỏ như

¹ Oligo- theo tiếng Hy Lạp có nghĩa là một ít so với mono- (một) và poly- (nhiều).

² Cần phân biệt giữa glycan và glycosid (từ chữ Hy Lạp glycos có nghĩa là ngọt để chỉ các đường nói chung) với glucan và glucosid để chỉ các glycan và glycosid của đường glucose.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

pectin, gôm, chất nhầy v.v... Tên gọi chung của các chất có cùng loại đường cũng được gọi bằng tên gốc của đường + tiếp vĩ ngữ *-an*. Tuy nhiên, do có hai loại đường trở lên nên tên chính sẽ là tên gốc của đường có tỉ lệ cao nhất còn tên gốc của các đường có tỉ lệ thấp hơn sẽ được dùng làm tiếp đầu ngữ. Tỉ lệ của đường nào trong phân tử càng thấp thì nằm càng xa phần tiếp đầu ngữ (tức là phía đầu của tên). Ví dụ, hợp chất galactoglucomannan có tỉ lệ đường là manose > glucose > galactose. Khi tỉ lệ đường chưa được xác định người ta viết các đường theo thứ tự bảng chữ cái như là phần tiếp đầu ngữ còn tên chính sẽ là *glycan*. Ví dụ, arabinogalactomannoglycan.

Oligosaccharid và polysaccharid còn được gọi chung là các *holosid*¹ để phân biệt với các *heterosid* là những chất có cấu tạo bởi 1 phần đường và phần còn lại không phải là đường.

Carbohydrat còn có thể kết hợp với các chất phân tử lớn không phải là đường để tạo nên các peptidoglycan, proteoglycan và glycoprotein; các glycolipid và lipopolysaccharid và các glysaminoglycan.

Phần dưới đây chỉ đề cập đến phần polysaccharid.

II. TINH BỘT

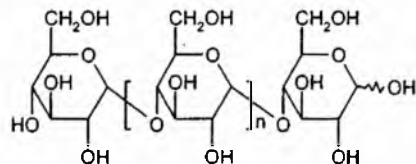
Tinh bột là sản phẩm quang hợp của cây xanh. Ở trong tế bào thực vật, hạt lép không màu là nơi tạo ra tinh bột, các glucid hòa tan đi đến hạt lép không màu và được để dành dưới dạng tinh bột. Tinh bột được giữ lại trong các bộ phận của cây như củ, rễ, quả, hạt, thân với hàm lượng từ 2-70%, trong lá thường không quá 1-2%. Tinh bột ở dưới dạng hạt kích thước và hình dáng khác nhau, không tan trong nước lạnh, đun với nước thì tinh bột dần dần bị hồ hóa và độ nhớt của dung dịch cũng tăng lên. Trong quá trình hoạt động của cây, tinh bột dưới tác động của enzym có sẵn trong cây bị cắt nhỏ thành những đường đơn giản ở dạng hòa tan và được chuyển đến những bộ phận khác nhau của cây.

1. Cấu trúc hóa học của tinh bột

Tinh bột được cấu tạo bởi 2 loại polysaccharid được gọi là amylose và amylopectin.

1.1. Amylose

Phân tử amylose là một chuỗi hiện nay được biết đến hàng nghìn đơn vị α -D glucose nối với nhau theo dây nối (1 \rightarrow 4).



Amylose và dây nối α -D-1 \rightarrow 4 glucopyranosyl

¹ *Holo-* theo tiếng Hy Lạp có nghĩa là *toàn thể*, còn *hetero-* có nghĩa là *khác*.

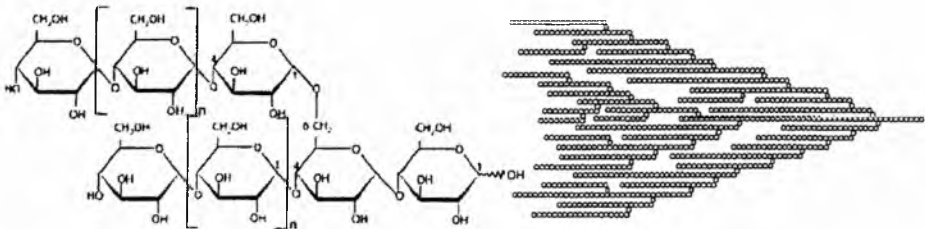
Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Quan niệm trước đây cho rằng chỉ có từ 200-400 đơn vị vì do quá trình chiết xuất và phân tích, mạch đường bị đứt. Phân tử amylose là các chuỗi thẳng không phân nhánh.

Công thức lập thể của các đơn vị glucose ở dạng ghế C1 nối với nhau tạo thành những vòng xoắn, mỗi vòng có 6 đơn vị glucose.

1.2. Amylopectin

Amylopectin có phân tử lượng lớn hơn nhiều so với amylose, khoảng 10^6 - 10^7 gồm 5000-50.000 đơn vị glucose và phân nhánh nhiều. Các đơn vị α -D-glucose trong mạch cũng nối với nhau theo dây nối (1 → 4) còn chỗ phân nhánh thì theo dây nối (1 → 6).

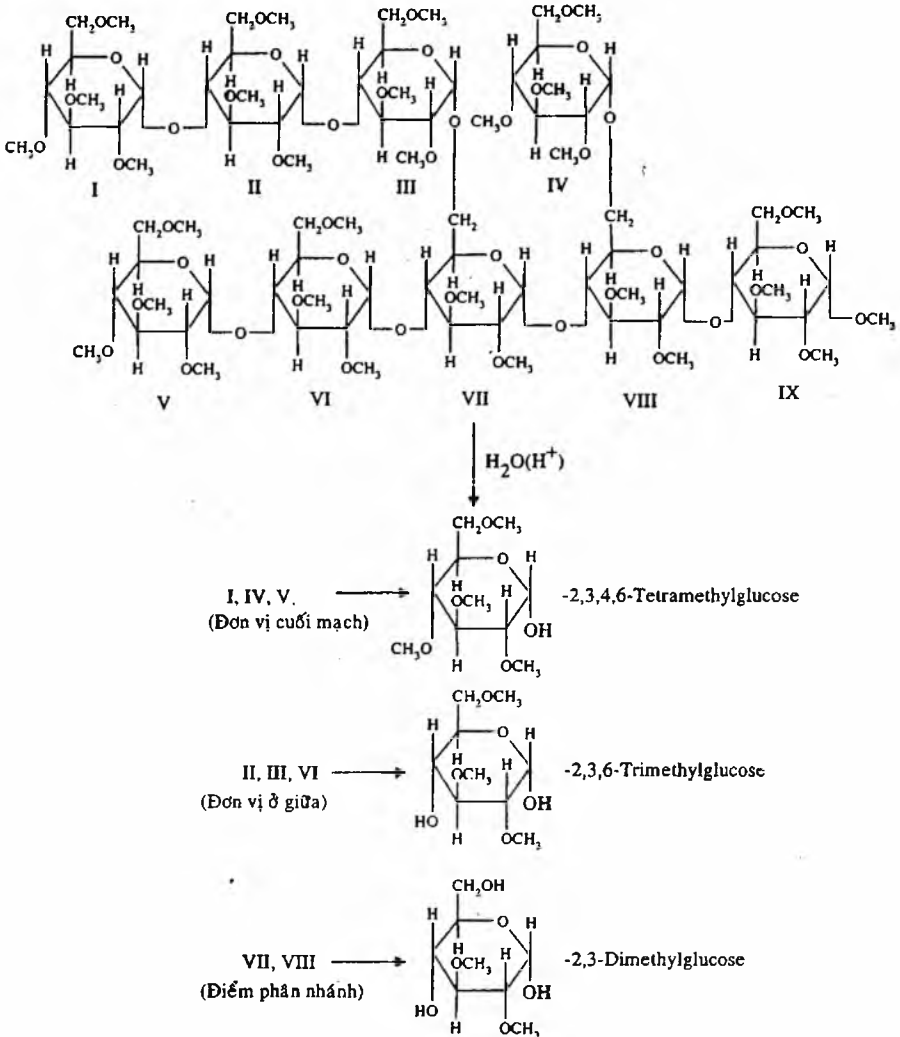


Cấu tạo của amylopectin

Để đánh giá mức độ phân nhánh, người ta methyl hóa toàn bộ các nhóm OH của phân tử amylopectin rồi sau đó thủy phân và xác định tỉ lệ các đường thu được. Mức độ phân nhánh được suy ra từ lượng 2,3-dimethylglucose thu được. Lượng 2,3,4,6-tetramethyl glucose ứng với những đơn vị đường tận cùng của mạch; còn lượng 2,3,6-trimethylglucose ứng với những đơn vị glucose trong mạch. Ngoài ra, còn có thể xác định lượng glucose đầu mạch dựa vào tính khử của amylopectin không methyl hoá. Cần nhớ rằng đây là glucose có OH bán acetal tự do. Mạch bên trong (mạch giữa 2 điểm phân nhánh) của amylopectin có khoảng 5-9 đơn vị glucose, những mạch bên ngoài có từ 10-18 đơn vị. (xem sơ đồ ở trang bên)

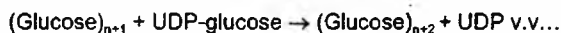
Trong các loại tinh bột, tỉ lệ amylose trung bình là 15-30%, còn lại là amylopectin. Tỉ lệ này tùy thuộc vào loài thực vật. Tuy nhiên, người ta cũng tạo ra được những chủng thực vật có nhiều amylose, ví dụ ngô, có tinh bột chứa đến 75% amylose.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat



2. Sinh tổng hợp tinh bột

Amylose trong tinh bột được tạo thành có sự tham gia của các enzym gọi là “enzym vận chuyển glycosyl” để nối dài mạch đường. Trước tiên phải có một oligosaccharid có ít nhất 3 đơn vị glucose nối với nhau theo dây nối α -1,4. Chất cung cấp glucose tiếp để nối dài là UDP-glucose và ADP-glucose trong các nucleotid.



Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Amylopectin được tạo thành từ amylose có sự tham gia của một loại enzym vận chuyển gọi là Q-enzym. Bước đầu enzym này cắt một polysaccharid mà mạch có chứa ít nhất 40 đơn vị glucose làm thành hai đoạn. Một trong hai đoạn đó (đoạn mang đơn vị glucose có OH bán acetal tự do) liên kết với enzym rồi được chuyển đến một điểm thích hợp của amylose để thiết lập nên mạch nhánh α -1,6.

Khi được tổng hợp trong cây, các phân tử tinh bột được “cuộn” lại thành những hạt tinh bột có cấu trúc bán tinh thể và có hình dạng và kích thước nhất định, phụ thuộc vào loài cây.

3. Tính chất của tinh bột

3.1. Hình dạng tinh bột

Tùy theo loài cây và mức độ trưởng thành của cây mà hình dáng và kích thước thay đổi. Đây là một đặc điểm giúp ích cho việc kiểm nghiệm một dược liệu chứa tinh bột.

Khi soi dưới kính hiển vi, hạt tinh bột của các loài thực vật khác nhau có hình dạng và kích thước khác nhau. Về hình dáng, hạt tinh bột có thể hình cầu, hình trứng, hình đa giác... Các hạt tinh bột có thể rời hay đôi khi dính lại thành những hạt tinh bột kép đôi hay kép ba hoặc có khi tụ thành đám. Kích thước hạt tinh bột có thể thay đổi từ 1-100 μm . Hạt tinh bột có cấu tạo bởi nhiều lớp đồng tâm sắp xếp chung quanh một điểm gọi là rốn hạt (hay còn gọi là tễ). Các lớp này tạo nên là do hạt tinh bột lớn dần bằng cách tăng thêm các lớp ở phía ngoài. Các lớp này khác nhau ở chỉ số chiết quang và hàm lượng nước. Dưới kính hiển vi có thể thấy như những vân trên hạt. Các vân này có thể rõ hay mờ.

Sự khác nhau về cấu tạo mạng cấu trúc của hạt tinh bột làm nên sự khác biệt này. Các vân sáng của hạt tinh bột là vùng kết tinh cấu tạo bởi các dây nhánh glucose liên kết với nhau bằng dây nối α -D 1 \rightarrow 4. Các vân tối là vùng vô định hình với các dây nối 1 \rightarrow 6 [Cui S. W. *Food Carbohydrates: Chemistry, Physical Properties, and Applications*; Taylor & Francis, 2005, 325-7].

Rốn có thể là một điểm, một vạch ngắn, hình hoa thị hay một vạch dài, một vạch dài phân nhánh. Dưới kính hiển vi phân cực, hạt tinh bột có hiện tượng chữ thập đen. Tất cả các đặc điểm trên giúp cho việc xác định các hạt tinh bột, phân biệt tinh bột của các loài khác nhau và xác định các trường hợp giả mạo.

Dưới đây là một số loại hạt tinh bột hay gặp.



Hạt tinh bột lúa mì
Quan sát dưới kính hiển vi
dưới ánh sáng thường (hình lớn)
và ánh sáng phân cực (hình nhỏ)

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

3.1.1. Hạt hình trứng và hình thận

Tinh bột khoai tây chế từ củ cây Khoai tây – *Solanum tuberosum* L., thuộc họ Cà-Solanaceae. Hạt tinh bột hình trứng, rốn hạt ở đầu hẹp, các vân đồng tâm dễ nhận. Thành mỏng có hạt kép 2 hoặc 3. Kích thước trung bình 50 μm nhưng cũng có hạt lớn đến 80-100 μm .

Tinh bột hoàng tinh chế từ củ cây Dong – *Maranta arundinacea* L., thuộc họ Dong-Marantaceae (đừng nhầm với các cây Hoàng tinh – *Polygonatum* spp.). Hạt hình trứng kích thước 30-60 μm .

Tinh bột Sắn (Khoai mì) chế từ cây Sắn (Khoai mì) – *Manihot esculenta* Crantz; họ Thầu Dấu-Euphorbiaceae. Hạt hình cầu phần lớn một đầu bị lẹm và hơi lõm trông như cái chuông. Rốn hạt hình sao, kích thước 3-35 μm .

Tinh bột Hoài sơn, chế từ củ của cây Củ mài – *Dioscorea persimilis* Prain và Burkill, họ Củ nâu-Dioscoraceae. Hạt hình trứng hay hình thận, kích thước trung bình 40 μm , rốn hạt dài.

Tinh bột đậu, chế từ hạt của nhiều loại đậu – *Phaseolus* spp.; họ Đậu-Fabaceae. Hạt hình trứng hay hình thận, kích thước trung bình 35 μm , rốn hạt dài và phân nhánh.

Tinh bột sen, chế từ hạt cây Sen – *Nelumbo nucifera* Gaertn., họ Sen-Nelumbonaceae. Hạt tinh bột hình trứng hay hình thận, kích thước hạt từ 3-25 μm , rốn hạt hình vạch.

3.1.2. Hạt hình đĩa hay hình thấu kính dẹt

Tinh bột mì chế từ hạt của cây lúa mì – *Triticum vulgare* L., họ Lúa-Poaceae, kích thước: hạt lớn 30 μm , hạt bé 6-7 μm . Tùy theo vị trí nhìn mà thấy hình tròn hoặc hình thấu kính lồi 2 mặt. Rốn hạt là 1 điểm ở giữa hạt, nhìn không được rõ.

3.1.3. Hạt hình đa giác

Tinh bột gạo chế từ hạt cây Lúa – *Oriza sativa* L.; họ Lúa-Poaceae. Hạt đa giác, nhỏ, kích thước từ 4-6 μm , thường được kết thành đám. Rốn hạt không rõ.

Tinh bột ngô (bắp), chế từ hạt cây Ngô – *Zea mays* L.; họ Lúa-Poaceae. Hạt đa giác, rốn hạt ở giữa rất rõ, kích thước 15-30 μm .



Tinh bột khoai tây



Tinh bột hoàng tinh



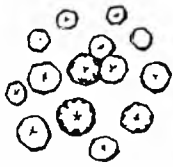
Tinh bột đậu



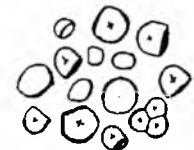
Tinh bột hoài sơn



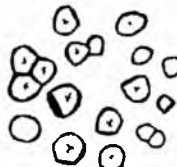
Tinh bột mì



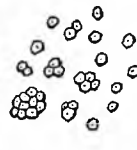
Tinh bột ý dĩ



Tinh bột khoai mì (sắn)



Tinh bột sắn dây



Tinh bột gạo



Tinh bột bắp (ngô)

Hình dạng một số loại hạt tinh bột

3.2. Sự hồ hóa và hòa tan tinh bột

Hạt tinh bột không tan trong nước lạnh nên hình dạng không thay đổi khi ngâm trong nước. Tuy nhiên, một lượng nước nhất định sẽ được hấp thụ vào cấu trúc của hạt tinh bột làm cho hạt tinh bột trương nở nhưng không ảnh hưởng tới cấu trúc của hạt. Mức độ trương nở tùy thuộc vào loại tinh bột. Ví dụ, thể tích trương nở của tinh bột ngô, tinh bột Khoai tây và tinh bột Lúa mì trong nước lần lượt là 9,1; 12,7 và 28,4%. Nếu làm mất nước, hạt tinh bột trở lại tình trạng ban đầu.

Khi nâng dần nhiệt độ lên, lượng nước hấp thụ vào hạt tinh bột tăng lên và các phân tử nước can thiệp vào cấu trúc của hạt tinh bột. Các liên kết hydro giữa các mạch của đại phân tử tinh bột bắt đầu đứt ra một phần, hạt tinh bột bắt đầu trương phồng lên và hạt tinh bột không thể trở lại trạng thái ban đầu.

Khi tăng nhiệt độ tới một khoảng nhiệt độ nhất định nào đó (khoảng 50-80°C), cấu trúc của hạt tinh bột thay đổi mạnh và phân tử tinh bột bắt đầu tan trong nước. Nếu tiếp tục tăng nhiệt độ, đại phân tử tinh bột sẽ tan hoàn toàn vào trong nước tạo nên một dung dịch nhớt được gọi là hồ tinh bột.

Khoảng nhiệt độ mà tinh bột bắt đầu hoà tan tới khi tan hoàn toàn được gọi là nhiệt độ hồ hoá. Mỗi tinh bột có một khoảng nhiệt độ hồ hoá riêng. Ví dụ, tinh bột Ngô có nhiệt độ hồ hoá là 62 - 73°C, tinh bột khoai tây có nhiệt độ hồ hoá là 59 - 70°C còn tinh bột Lúa mì có nhiệt độ hồ hoá là 50 - 62°C.

Trong dung dịch ở nhiệt độ thường, các phân tử amylose tồn tại dưới dạng những chuỗi xoắn như lò xo. Mỗi vòng xoắn như vậy có 6 đơn vị glucose. ở nhiệt độ cao, chuyển động nhiệt làm cho chuỗi xoắn này duỗi ra, khi để nguội dạng chuỗi xoắn sẽ được tái lập. Hồ tinh bột có độ nhớt cao và có tính

Carbohydrat và được liệu chứa carbohydrat

dính. Ở nồng độ cao nhất định, khi để nguội hồ tinh bột có thể tạo nên dạng gel và có tính tạo màng.

3.3. Sự thủy phân tinh bột

3.3.1. Thủy phân acid

Khi thủy phân tinh bột bằng acid thì sản phẩm cuối cùng là glucose.



Sự thủy phân qua các chặng: dextrin, erythrodextrin, achrodextrin, maltose và cuối cùng là glucose. Amylose dễ bị thủy phân hơn amylopectin vì dây nối (1→4) dễ bị cắt hơn là dây nối (1→6).

3.3.2. Thủy phân bằng enzym

Enzym amylase

Có 2 loại chính: α -amylase và β -amylase. Enzym α -amylase (α -1,4-glucan-4-glucano hydrolase) phổ biến trong cây, nhiều nhất là các hạt ngũ cốc nảy mầm, ngoài ra còn có trong nấm mốc, nước bọt, dịch tụy. α -amylase chịu được nhiệt độ đến 70°C, ở nhiệt độ này thì các enzym khác mất hoạt tính. Enzym β -amylase (= β -1,4-glucan maltohydrolase) có trong Khoai lang, Đậu nành và một số hạt ngũ cốc, chỉ chịu được nhiệt độ đến 50°C nhưng chịu được môi trường acid (pH 3,3) cao hơn so với enzym α -amylase. Người ta dựa vào ảnh hưởng khác nhau về độ pH và nhiệt độ đó để tách 2 loại enzym trên. Khả năng tác dụng lên tinh bột của 2 loại enzym cũng khác nhau. Trong thực tế người ta dùng thóc nảy mầm (có chứa amylase) để làm kẹo mạch nha.

Enzym β -amylase cắt xen kẽ những dây nối α -(1→4)-glucosid để tạo thành các đường maltose bắt đầu từ phần cuối polysaccharid không có nhóm OH bán acetal, kết quả thu được gần 100% đường maltose khi tác động lên amylose. Đối với amylopectin, β -amylase chỉ cắt được các dây nối (1→4), khi gặp mạch nhánh có dây nối α -1→6 thì dừng lại, kết quả tạo thành maltose và dextrin, lượng maltose chỉ đạt từ 50-60%.

Enzym α -amylase cắt một cách ngẫu nhiên vào dây nối (1→4). Đối với amylose thì sản phẩm cuối cùng khoảng 90% maltose ngoài ra có một ít glucose. Đối với amylopectin, α -amylase cũng chỉ tác động đến dây nối (1→4) mà không cắt được dây nối (1→6) vì thực tế người ta tìm thấy các phân tử isomaltose (=6-O- α -D-glucopyranosyl-D-glucopyranose) trong dịch thủy phân. Enzym α -amylase tiếp tục cắt được những dextrin mà enzym β -amylase để lại để tạo thành các dextrin phân tử nhỏ hơn. Như vậy α -amylase tác dụng lên tinh bột thì sản phẩm thu được chủ yếu là maltose rồi đến glucose và dextrin phân tử nhỏ.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Tinh bột nguồn gốc khác nhau, enzym nguồn gốc khác nhau thì hiệu quả phản ứng thủy phân cũng khác nhau.

Khi sự thủy phân xảy ra thì độ nhớt của dung dịch hồ tinh bột giảm dần, khả năng khử tăng lên và phản ứng với iod chuyển dần từ xanh sang tím rồi nâu hồng.

Các enzym khác

Một số enzym trong nấm mốc (*Aspergillus niger*, *Rhizopus delemar*) thủy phân tinh bột rất tốt và được sử dụng trong quy trình kỹ nghệ để chuyển tinh bột thành glucose. Các enzym này cũng tác động lên dây nối (1→4). Các enzym được biết là: amyloglucosidase, glucoamylase, γ -amylase. Enzym phosphorylase có trong Đậu, Khoai tây, trong lá và các bộ phận dự trữ của thực vật bậc cao tác dụng lên tinh bột để cho glucose-1-phosphat nhưng phải có mặt của α -amylase và enzym tách nhánh như R-enzym thì sự thủy phân mới hoàn toàn.

Một số enzym khác có khả năng tác động lên dây nối (1→6) được gọi là enzym tách nhánh ví dụ: R-enzym, isoamylase (có trong nấm men bia).

4. Chế tinh bột

Chúng ta cần phân biệt bột với tinh bột. Bột mì, bột gạo khác tinh bột mì, tinh bột gạo. Muốn có bột chỉ cần nghiền nhỏ hạt ngũ cốc hay các nguyên liệu giàu tinh bột sau khi đã loại vỏ, nhưng muốn có tinh bột thì phải chế biến. Trong thành phần của bột, ngoài glucid còn có protein, lipid, muối khoáng, vitamin... còn tinh bột thì thành phần chính là glucid chỉ có một lượng nhỏ (0.5% đến 2%) phosphat, chất béo, protein và chất khoáng. Liên kết với phân tử tinh bột. Nguyên tắc chung để chế tinh bột gồm có các giai đoạn: 1) Làm nhỏ nguyên liệu để giải phóng hạt tinh bột ra khỏi các tế bào, 2) nhào với nước và lọc qua rây hoặc qua vải, lấy phần dưới rây, 3) cho lên men, 4) rửa nước rồi phơi khô.

Chế tinh Bột mì

Muốn có tinh Bột mì, ta nhào Bột mì dưới một dòng nước, nước cuốn tinh bột đi để lại gluten là một khối nhão, dính tức là phần protein. Hứng nước vào thùng, tinh bột lắng xuống và còn lẫn một ít gluten. Cho lên men để phân hủy gluten bằng cách trộn với 1 ft nước cũ. Sau khi lên men, gạn bỏ lớp nước bên trên, rửa thêm 1 vài lần bằng nước mới rồi đem sấy hoặc phơi khô.

Chế tinh Bột gạo

Ngâm gạo hay tấm với nước sôi trong 7 ngày, vớt gạo ra cho ráo nước rồi đem xay, trong lúc xay có thêm nước. Bột xay lần nước phải đem lọc 2 lần, lần đầu qua rây thưa, lần sau qua rây mắt mau hơn. Tinh bột qua rây còn lẫn một ít protein, cần ngâm thêm với nước sôi rồi sau đó rửa bằng nước lã, gạn lấy tinh bột rồi phơi khô.

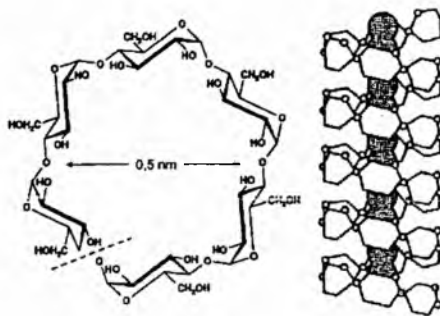
5. Định tính và định lượng

5.1. Định tính tinh bột

Để định tính tinh bột chỉ cần cho tác dụng với dung dịch iod trong nước, tinh bột sẽ có màu xanh tím, có thể định tính thẳng trên vi phẫu để xác định các tổ chức chứa tinh bột. Màu tạo thành giữa tinh bột và iod được giải thích do sự hấp phụ iod của phân tử tinh bột. Amylose cho với thuốc thử iod màu xanh đậm có cực đại phổ hấp thụ khoảng 660 nm; còn amylopectin thì có màu tím đỏ và cực đại hấp thụ khoảng 540 nm.

Người ta cho rằng iod bị hấp phụ vào phía trong vòng xoắn ốc, mỗi vòng xoắn ứng với 6 đơn vị glucose thì có 1 phân tử iod. Những phân tử chưa đủ 6 đơn vị glucose thì không phản ứng với iod.

Đây là phản ứng đặc trưng để phát hiện tinh bột. Ngược lại, cũng có thể dùng dung dịch hồ tinh bột để phát hiện iod ở nồng độ 2×10^{-6} . Sự có mặt của cồn, tanin, acid nitric, clor sẽ cản trở phản ứng.



Cấu tạo vòng xoắn của phân tử tinh bột và sự hấp phụ phân tử iod giữa vòng xoắn

5.2. Định lượng tinh bột

5.2.1. Định lượng bằng phương pháp thủy phân acid

Thủy phân trực tiếp

Nguyên liệu (2,5-3 g) được rửa kỹ bằng nước cất nguội, sau đó thủy phân trong vài giờ bằng 200 ml H_2O và 20 ml HCl. Làm nguội và trung tính bằng NaOH. Thêm nước đến một thể tích xác định, lấy một phần chính xác rồi định lượng glucose tạo thành và suy ra lượng tinh bột.

$$\text{Khối lượng tinh bột} = \text{khối lượng glucose thu được} \times 0,9$$

Phương pháp này chỉ ứng dụng cho những nguyên liệu chứa chủ yếu là tinh bột vì các glycan khác khi bị thủy phân cho ra các đường khử tương tự như tinh bột có thể ảnh hưởng tới kết quả định lượng, dẫn tới sai số.

Thủy phân bằng enzym rồi tiếp theo bằng acid

Nguyên tắc của phương pháp là dùng dịch chiết mạch nha (chứa các enzym thủy phân tinh bột) cho tác dụng lên nguyên liệu để chuyển tinh bột thành đường hòa tan (maltose và một số đường khác), sau đó dùng acid để thủy phân tiếp. Glucose tạo thành sẽ được định lượng bằng trong những phương pháp thông thường.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Phương pháp dựa trên cơ sở của Purse

Phương pháp này hiện nay được dùng để định lượng tinh bột trong nguyên liệu thực vật bao gồm các giai đoạn: loại đường bằng ethanol, hòa tan tinh bột bằng acid perchloric loãng và nguội, tách tinh bột dưới dạng phức tinh bột-iod không tan, phân hủy phức rồi thủy phân tinh bột thành glucose và định lượng glucose bằng phương pháp tạo màu với anthron (màu xanh) hoặc bằng các phương pháp khác.

5.2.2. Phương pháp không thủy phân để định lượng tinh bột

Phương pháp dùng phân cực kế

Trong phương pháp này người ta dùng dung dịch calci chlorid đặc và nóng để hòa tan tinh bột, sau đó là định lượng bằng cách đo độ quay cực α_D^{20} của dung dịch tinh bột là +200.

Phương pháp tạo phức với iod

Khi cho dung dịch tinh bột tác dụng với iod thì tạo phức có màu, có thể dùng để định lượng. Người ta dùng acid perchloric để hòa tan tinh bột rồi cho tác dụng với iod, đo màu so sánh với mẫu tinh bột tinh chế. Trong phương pháp này không cần thiết phải loại đường.

5.3. Xác định tạp chất

Để kiểm nghiệm tinh bột, ngoài chỉ tiêu định tính, Dược điển Việt Nam IV quy định kiểm tra tạp chất lạ, giới hạn acid, sắt, chất oxy hóa, sulfur dioxide, kim loại nặng, tro sulfat, độ ẩm và độ nhiễm khuẩn.

6. Công dụng

Tinh bột là thành phần chính trong lương thực. Nguyên liệu có nhiều tinh bột là các hạt ngũ cốc, các loại củ như khoai, sắn (khoai mì), củ mài, củ đao (= dong riềng - *Canna edulis* Ker. Gawl., họ Chuối hoa - Cannaceae). Có khi bộ phận dự trữ lại là thân cây ví dụ cây báng (*Arenga pinnata* Merr., họ Cau-Arecaceae).

Trong ngành dược tinh bột được dùng làm tá dược viên nén. Tinh bột còn được dùng làm nguyên liệu đầu để điều chế nhiều chất khác như maltose, glucose, ethanol, monosodium glutamat ... sử dụng trong công nghiệp và đời sống.

Trên thế giới, tinh bột được sản xuất chủ yếu là tinh bột ngô. Ở Việt nam, nguồn để chế tinh bột dùng trong nước và xuất khẩu quan trọng nhất là sắn-*Manihot esculenta* Crantz. L. Giống KM 94 cho hàm lượng tinh bột cao hiện đang được trồng rộng rãi. Giá trị xuất khẩu của 1 tấn tinh bột sắn là 200 USD và cứ 3,5 tấn sắn tươi thì cho 1 tấn tinh bột. Một số nhà máy sản xuất tinh bột sắn đã được xây dựng tại Quảng Nam, Bình Phước, Tây Ninh để xuất khẩu. Nhà máy thực phẩm Linh Xuân (TP.HCM) đã sản xuất maltodextrin từ tinh bột để cho vào sữa bột Dielac.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Các sản phẩm biến đổi từ tinh bột hiện cũng sử dụng nhiều trong thực phẩm và dược phẩm. Ví dụ như tinh bột tan, tinh bột được oxy hoá, acetyl hoá, tinh bột hydroxyethyl hoá, phosphoryl hoá, ester hoá với acid vô cơ hay tạo các liên kết chéo v.v...

Tinh bột tan là loại tinh bột được thuỷ phân một phần bởi acid vô cơ để cho dạng có thể hoà tan thành dung dịch trong suốt trong nước nóng. Thuỷ phân xa hơn bằng acid nitric sẽ thu được dextrin. Chất lượng của dextrin phụ thuộc vào mức độ thuỷ phân và màu sắc của nó. Dextrin loại tốt gồm chủ yếu là erythrodextrin và còn khoảng 15% tinh bột tan. Dextrin loại xấu hơn thường bị thuỷ phân xa hơn, có 1 phần maltose và có màu vàng sậm.

Khi cho tinh bột tác dụng với các enzyme α -amylase và cyclodextrin glycosyltransferase (CGTase) sẽ thu được cyclodextrin. Cyclodextrin là nhóm các oligosaccharid vòng có từ 5 đơn vị đường glucopyranose trở lên, liên kết với nhau và đóng vòng bằng dây nối α -D 1 \rightarrow 4. Các cyclodextrin tự nhiên được dùng phổ biến là α -, β - và γ -cyclodextrin với số lượng đơn vị đường glucose tương ứng là 6, 7 và 8. Các CGTase có nguồn gốc từ các vi sinh vật. Các CGTase khác nhau sẽ cho hỗn hợp các cyclodextrin với tỉ lệ khác nhau. Do cấu tạo vòng, phân tử cyclodextrin có hình dạng nón cụt với xoang rộng bên trong kém phân cực và mặt ngoài phân cực. Do phần xoang kém phân cực, cyclodextrin có thể nhận các phân tử kém phân cực nằm trong xoang, tạo thành các phức hợp. Các phức hợp này hiện nay có nhiều ứng dụng trong thực tế.

Cyclodextrin được sử dụng trong nhiều ngành như thực phẩm, mỹ phẩm, hoá nông và dược phẩm. Trong ngành dược, các cyclodextrin được dùng để tăng khả năng hoà tan các chất kém phân cực trong nước, giúp nhũ hoá các chất không phân cực (hydrocarbon, steroid, acid béo v.v...), giúp ổn định và bảo vệ các chất chống lại sự oxy hoá, tác động của UV, ổn định mùi, che dấu vị khó chịu, giúp kiểm soát sự giải phóng hoạt chất và chuyển các chất dạng lỏng thành dạng khô thích hợp cho bào chế. Trong phân tích, cyclodextrin giúp phân tách các đồng phân quang học trong các phương pháp sắc ký.

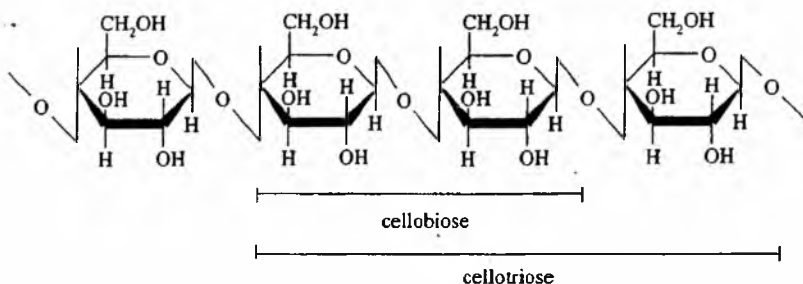
III. CELLULOSE

Cellulose là thành phần chính của vách tế bào thực vật. Gỗ chứa khoảng 5% cellulose; sợi bông vải 97-98%; sợi lanh, gai 81-90%, sợi đay 75%, thân cây họ Cói, họ Lúa 30-40%.

1. Cấu tạo

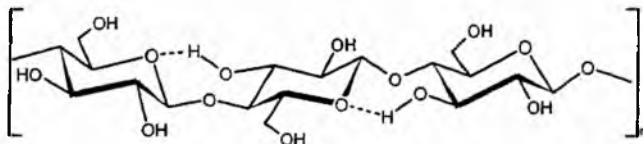
Cellulose cũng là một glucosan như tinh bột, nhưng khác tinh bột ở chỗ dây nối giữa các đơn vị glucose là β -D-(1 \rightarrow 4). Khi thuỷ phân không hoàn toàn sẽ thu được cellotetraose, cellotriose, cellobiose và khi thuỷ phân hoàn toàn sẽ có glucose.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat



Khi thủy phân cellulose đã methyl hoá sẽ không thu được 2,3-dimethyl glucose chứng tỏ phân tử cellulose không phân nhánh. Khả năng khử của cellulose hết sức thấp và trong sản phẩm thủy phân lượng 2,3,4,6-tetramethyl glucose cũng rất ít chứng tỏ mạch của phân tử cellulose khá dài. Số lượng đơn vị glucose dao động từ 3000 đến 10.000.

Các phân tử cellulose kết hợp nhau tạo thành micel tức là bó sợi có chiều dày 50-100 Å. Các micel lại tạo thành bó microfibril với đường kính khoảng 250 Å có thể thấy được bằng kính hiển vi điện tử, còn fibril tạo thành từ các microfibril có đường kính 2000 Å và có thể quan sát được bằng kính hiển vi thường. Các sợi cellulose chính là các fibril. Các phân tử cellulose trong các micel nhờ có rất nhiều liên kết hydro nên tạo được dạng sợi bền chắc.



Cellulose không tan trong nước và dung môi hữu cơ nhưng tan được trong dung dịch Schweitzer¹ và trong dung dịch kẽm clorid đậm đặc.

2. Các dẫn chất cellulose và công dụng

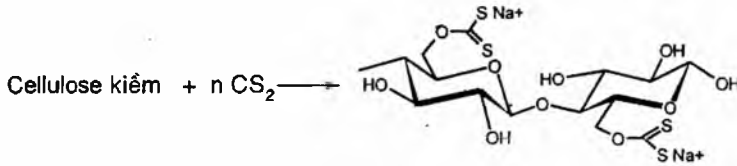
Cellulose khi thủy phân một phần sẽ cho cellulose vi tinh thể. Đây là chất bột màu trắng, hạt bột có đường kính 10-15 μm , không tan trong nước nhưng phân tán được trong nước cho một gel ổn định. Bột cellulose vi tinh thể được dùng trong bào chế như là một tá dược đa năng. Nó được dùng làm tá dược rã vì cellulose khi gặp nước nhờ cấu trúc mao quản làm cho nước dễ thấm vào viên nén và làm viên vỡ ra. Nó còn có vai trò như tá dược dính và tá dược trơn. Bột cellulose còn được dùng làm chất phân tán và ổn định các nhũ dịch và hỗn dịch.

Khi cho cellulose tác dụng với NaOH thì hydro của nhóm alcol bậc một của các đơn vị glucose sẽ được thay thế bởi natri và tạo thành cellulose kiềm. Nếu rửa nước, cellulose được phục hồi nhưng cấu trúc của các micel có thay đổi. Quá trình này được áp dụng trong kỹ nghệ dệt làm cho sợi bóng láng và dễ bắt màu khi nhuộm.

¹ Dung dịch Schweitzer là dung dịch hydroxyd đồng trong dung dịch amoniac, $[\text{Cu}(\text{CH}_3)_2](\text{OH})_2$

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Khi cho tác dụng carbon disulfid lên cellulose ta thu được cellulose xanthat.

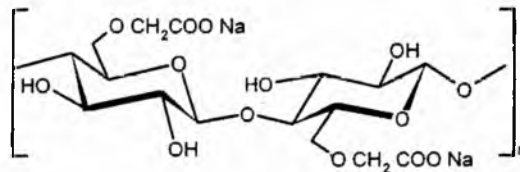


Dung dịch cellulose xanthat trong nước có độ nhớt cao, khi bị nén ép qua những lỗ nhỏ vào dung dịch acid sulfuric thì carbon disulfid sẽ bị loại, cellulose được tái sinh dưới dạng sợi nhỏ được căng và cuộn vào suốt chỉ. Đây là nguyên tắc sản xuất sợi cellulose tổng hợp.

Các nhóm OH của các đơn vị glucose trong phân tử cellulose có thể được alkyl hoá, ví dụ methyl hoá để tạo methylcellulose (MC). Việc điều chế methyl cellulose được thực hiện bằng cách xử lý cellulose với NaOH rồi cho methyl chlorid (CH₃Cl) tác dụng lên cellulose kiềm, sau đó làm kết tủa methyl cellulose bằng methanol, đem ly tâm rồi sấy khô. Tùy theo điều kiện phản ứng mà có tỉ lệ nhóm methoxy khác nhau. Methyl cellulose ở dạng bột màu trắng, cho với nước một dung dịch giả, có độ nhớt thay đổi tùy theo nồng độ, mức độ alkyl hoá, độ lớn phân tử. Các dung dịch giả ổn định từ pH 2 đến 12 nhưng kết tủa khi đun lên 60°C. Trong bào chế, người ta dùng methylcellulose để chế các nhũ dịch và hỗn dịch, thuốc mỡ, tá dược dính và rã cho viên nén. Ngoài methyl cellulose còn có ethyl cellulose, methyl ethyl cellulose.

Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) là propylen glycol ether của methyl cellulose, trong đó nhóm hydroxypropyl và methyl đều nối vào các đơn vị anhydroglucose của cellulose theo dây nối ether. Trong bào chế, HPMC được dùng làm tá dược dính, tá dược bao film, tá dược tạo matrix cho viên nén. Nó còn được dùng để bào chế các hỗn dịch.

Natri carboxymethylcellulose (Na CMC) là dẫn chất khác của cellulose. Điều chế gồm 2 giai đoạn chính: cellulose được chuyển thành cellulose kiềm, sau đó cho monochloroacetat (Cl-CH₂-COONa) tác dụng. Na CMC là một chất bột trắng, hút ẩm. Với nước cũng cho dung dịch giả có độ nhớt thay đổi tùy theo nồng độ, mức độ thế nhóm CH₂COONa, độ lớn phân tử. Nếu tăng pH độ nhớt sẽ tăng, acid hoá làm giảm độ nhớt và tính ổn định của dung dịch. Nhiệt độ tăng độ nhớt sẽ giảm và không kết tủa khi đun nóng trên 60°C như MC. Công dụng của Na CMC gần giống như công dụng của MC.



Cho cellulose tác dụng với anhydrid acetic sẽ tạo thành cellulose triacetat, tan được trong aceton và các ester. Cellulose acetat được sử dụng làm phim ảnh, nhựa dẻo, tơ acetat.

Cellulose acetophtalat (CAP) là ester của cellulose trong đó một số nhóm hydroxy bị ester hoá với acid acetic hoặc monoester hoá với acid phtalic; có một số chức alcol còn

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

ở trạng thái tự do. Nhóm carboxyl thứ hai của acid phtalic còn ở dạng tự do và có thể tạo muối. CAP là một chất bột trắng ở thể hạt, hơi có mùi của acid acetic, hầu như không tan trong nước acid, tan trong môi trường kiềm, không tan trong methanol và chloroform, tan trong acetone, ethyl acetat và trong hỗn hợp đồng thể tích của ethyl acetat và isopropanol. Ưu điểm chính của acetophthalat cellulose là không tan trong môi trường acid nên thường được dùng để bao film không tan trong dạ dày mà chỉ tan ở ruột.

Khi cho tác dụng cellulose với hỗn dịch acid nitric và acid sulfuric ta sẽ thu được cellulose nitrat. Nếu nồng độ acid loãng, ta có dinitrat cellulose tức là colodion (hay colloxylin) tan được trong hỗn hợp cồn ether. Nếu dùng acid nitric đậm đặc và acid sulfuric 95%, ta có cellulose trinitrat dưới tên là pyroxylin hay bông thuốc súng (gun-cotton) là nguyên liệu của thuốc nổ.

IV. PECTIN - GÔM - CHẤT NHẢY

Pectin, gôm và chất nhầy là các hợp chất thuộc về nhóm của các heteropolysaccharid. So với các homopolysaccharid, chúng có cấu tạo phức tạp hơn do trong thành phần cấu tạo có hai hay nhiều hơn hai loại đường đơn liên kết nhau. Vị trí của các dây nối cũng đa dạng hơn. Các đường đơn cấu tạo nên các pectin, gôm và chất nhầy thường là các đường đơn thông thường như glucose, mannose, galactose, arabinose, gulose hay các dẫn xuất uronic của chúng như acid glucuronic, acid manuronic, acid galacturonic. Cũng có thể gặp trong nhóm này các đường có nhóm OH được sulfat hoá.

Về mặt cấu tạo, người ta có thể chia thành các nhóm: nhóm heteropolysaccharid chỉ có các đường (nhóm trung tính), nhóm có thêm các acid uronic trong thành phần (nhóm acid) và nhóm có cả các đường đơn, acid uronic và gốc sulfat (nhóm acid có gốc sulfat). Các heteropolysaccharid trong thành phần có các acid uronic thường được gọi là các polyuronid.

1. Pectin

Pectin là những carbohydrat có phân tử lớn mà phần chính của phân tử cấu tạo bởi acid polygalacturonic, do đó được xếp vào nhóm "*polyuronid*". Pectin thường gặp trong các bộ phận của cây và một số loài tảo. Đặc biệt củ (vỏ quả giữa) của một số cây họ Cam (Rutaceae) như bưởi, cam, chanh có hàm lượng pectin rất cao, có thể đến 30%.

1.1. Cấu tạo

Người ta chia làm 2 loại là pectin hòa tan, có trong dịch tế bào và protopectin là dạng không hòa tan nằm trong vách tế bào và các lớp gian bào, đóng vai trò chất "cốt" và "xi măng" giúp gia cố thêm vách tế bào thực vật.

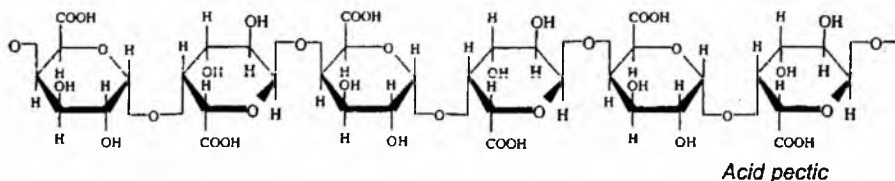
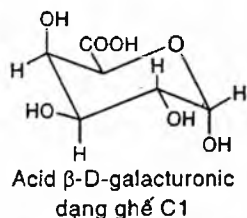
1.1.1. Pectin hòa tan

Loại này gồm có:

Acid pectic

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Về mặt cấu tạo hóa học, phân tử acid pectic là một mạch dài gồm khoảng 100 đơn vị acid *D*-galacturonic nối với nhau theo dây nối α -(1 \rightarrow 4). Về mặt cấu trúc lập thể, acid α -*D*-galacturonic ở dạng ghế C1. Acid pectic ở trong cây có thể tồn tại dưới dạng muối pectat. Acid pectic là cơ sở của các chất pectic khác.



Pectin

Pectin còn được gọi là acid pectinic. Phân tử của pectin gồm vài trăm đơn vị acid α -*D*-galacturonic nối với nhau theo dây nối α -(1 \rightarrow 4) nhưng một phần hoặc toàn bộ các nhóm carboxyl đã được methyl ester hóa. Tùy theo mức độ ester hóa mà người ta chia ra: loại "pectin có nhiều nhóm methoxy" và loại "pectin có ít nhóm methoxy". Loại sau có dưới 40% số nhóm carboxyl bị ester hóa.

Tuy cấu trúc của pectin đã được xác định như trên, một số tài liệu còn cho rằng trong thành phần pectin còn có thể có mặt của một lượng nhỏ các ose không phải uronic, các nhóm acetyl và phosphat.

Các loài cây khác nhau chứa các pectin khác nhau về khối lượng phân tử, mức độ ester hóa và sự phân bố của các nhóm ester trong phân tử.

1.1.2. Pectin không hòa tan

Pectin không hòa tan còn được gọi là protopectin. Về mặt cấu trúc hóa học, protopectin tạo thành là do liên kết những phân tử pectin với nhau qua cầu calci, phosphat. Ngoài ra, còn có sự kết hợp với cellulose, với ose và một số thành phần khác của vách tế bào.

Nhờ có protopectin mà các quả xanh có độ cứng nhất định. Người ta cho rằng khi quả chín, dưới tác động của protopectinase các protopectin chuyển thành pectin hòa tan nên khi quả chín thì mềm ra. Tuy nhiên, chưa có chứng minh đầy đủ về sự tồn tại của một enzym đặc trưng như vậy.

1.2. Tính chất của pectin

Pectin ở dạng bột vô định hình màu xám trắng, tan trong nước, trong formamid, trong glycerin nóng, nếu phân tử lượng của pectin càng lớn thì độ tan càng giảm. Pectin không tan trong ethanol, isopropanol, aceton nên có thể dùng các dung môi này để kết tủa. Pectin bị kết tủa bởi các muối đa hoá trị như đồng sunfat, chì nitrat hoặc acetat, sắt chlorid. Trong sản xuất người ta dùng muối nhôm để kết tủa pectin ở pH 4, tủa màu vàng lục thu được là kết tủa giữa pectin tích điện âm và nhôm tích điện dương. Pectin kết tủa bằng muối kim loại có thể tinh chế bằng cách rửa tủa với ethanol hoặc aceton đã acid hóa.

Ở nước ta, có thể điều chế pectin từ vỏ quả giũa (cùi trắng) của bưởi như sau: cùi bưởi phơi khô, tán bột 50 g, thêm 20 ml HCl 0,03 N và đun 1 giờ trên nồi cách thủy. Dịch nóng được lọc qua bông, có thể đun lần 2 với một ít nước nóng. Khi nguội, kiểm hóa nhẹ bằng ammoniac rồi bốc hơi cách thủy, nếu có điều kiện thì bốc hơi chân không còn 60 ml. Thêm vào dung dịch sánh sau khi cất 2 lần thể tích cồn, pectin kết tủa được ly tâm. Nếu muốn có pectin tinh chế, hòa tan nóng trong một lượng ít nước rồi lại tủa bằng cồn. Tủa xối được sấy khô bằng cách trải mỏng trên kính, nhiệt độ không quá 45°C.

Dung dịch pectin 0,2-1,5% khi có mặt 65-70% saccharose và pH 3,1-3,5 thì tạo thành chất đông.

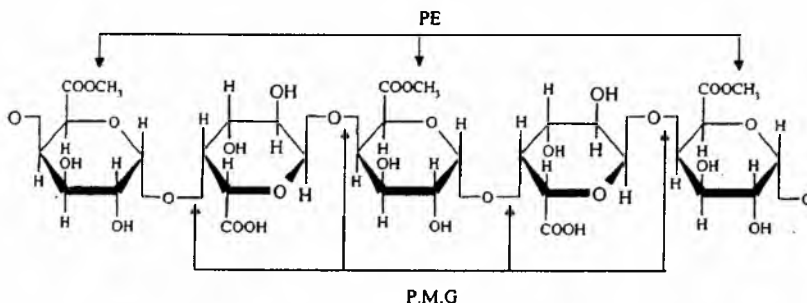
Tác động của các enzym lên pectin

Các enzym tác động lên pectin có thể chia làm 2 loại:

1. Enzym thuỷ phân nhóm ester-*Pectinesterase* (PE). Enzym này cắt nhóm ester methylic của acid pectinic để tạo thành acid pectic.

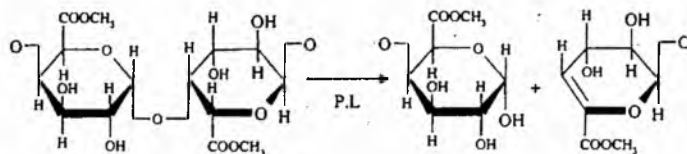
2. Enzym cắt nhỏ phân tử -enzym depolymer hóa. Loại này có thể chia ra:

- *Polymethylgalacturonase* (PMG), enzym này cắt phân tử thành từng đơn vị galacturonic. Người ta còn chia ra endopolygalacturonase là enzym cắt một cách ngẫu nhiên vào các dây nối glycosid và exopolygalacturonase là enzym cắt bắt đầu từ đầu mạch.



Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

- *Pectinlyase* (PL) là enzym cắt dây nối (1→4) và đồng thời tạo thành các sản phẩm chưa no. Người ta tìm thấy các enzym này trong một số nấm mốc như *Aspergillus niger*, *A. oryzae* và lợi dụng để loại pectin trong việc làm trong nước hoa quả, trong việc chế biến sợi thảo mộc.



Sơ đồ tác dụng của các enzym lên pectin

1.3. Định tính - Định lượng

1.3.1. Định tính với acid hydroxamic và sắt III

Định tính trên ống nghiệm

Định tính pectin dựa vào phản ứng tạo thành pectin hydroxamic acid rồi cho tác dụng tiếp với sắt ba (III) chlorid sẽ tạo thành phức kết tủa màu đỏ.

Thuốc thử: hydroxylamin, 1,4 g trong 10 ml ethanol 60%; natri hydroxyd 1,4 g trong 10 ml ethanol 60%; acid hydrochloric 1 thể tích + 2 thể tích ethanol 95%; 2,5 g sắt III trong 10 ml HCl 0,1 N pha trong ethanol 60%.

Cách tiến hành: hòa một ít chất thử vào 1ml nước, thêm 1 ml thuốc thử hydroxylamin, 1 ml natri hydroxyd rồi để yên 2 phút, thêm 1 ml dung dịch HCl và 1 ml thuốc thử sắt (III).

Định tính trên vi phẫu

Làm mất nước và mất hoạt tính các enzym bằng cách ngâm vi phẫu trong acetone. Rửa acetone 3-4 lần với methanol.

Cho vi phẫu vào một hỗn hợp gồm 1 ml hydroxylamin và 1 ml natri hydroxyd, khuấy 5 phút. Thêm 1 ml HCl-ethanol và khuấy 5 phút. Chuyển vi phẫu vào 2 ml thuốc thử sắt (III), sau 10 phút vớt ra và quan sát với kính hiển vi.

1.3.2. Định tính pectin dựa vào sự có mặt của acid galacturonic

Lấy một ít pectin hòa tan vào 3-4 ml nước, thêm vài giọt chỉ acetat kiềm 10% và đun trên nồi cách thủy. Đầu tiên tạo thành tủa trắng rồi dần dần có màu cam hơi đỏ.

1.3.3. Định tính dựa vào sự tạo thành chất đông

Lấy 5 g pectin, thêm 50 ml nước, để yên để pectin trương ra, thêm 25 g đường mía đã tán thành bột và đun sôi 10-15 phút. Thêm 1ml dung dịch acid citric 40%. Sau 2-3 giờ sẽ tạo thành chất đông.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

1.3.4. Định lượng

Xác định hàm lượng anhydrouronic acid bằng phương pháp so màu: mẫu kiểm nghiệm sau khi loại đường (chiết bằng ethanol) được tác dụng với dung dịch 0,5% EDTA để loại các cation hóa trị 2. Tiếp theo dùng NaOH 1 N để xà phòng hóa các nhóm ester (20°C, 30 phút), acid hóa đến pH 5,0-5,5 bằng acid acetic. Cho enzym depolymer hóa tác dụng trong 1 giờ, lọc. Cho dịch lọc tác dụng với acid sulfuric đậm đặc rồi với dung dịch 0,15% carbazol trong cồn. Đo màu ở bước sóng 520 nm. Đối chiếu với đường cong mẫu của anhydrouronic acid đi từ acid galacturonic (40 µg acid galacturonic tương ứng với 33,2 µg acid anhydrouronic acid).

Ngoài ra, còn có thể định lượng pectin bằng phương pháp cân (sau khi rửa pectin bằng các dung môi hữu cơ), phương pháp đo độ quay cực, phương pháp đo độ nhớt.

1.4. Công dụng

Pectin dùng làm thuốc cầm máu đường ruột, uống dung dịch 1-2%, 40-80ml trong 24 giờ.

Pectin còn dùng làm tác nhân nhũ hóa khi kết hợp với gôm arabic. Dung dịch pectin ổn định ở môi trường acid nhưng không ổn định ở môi trường kiềm. Khi dùng pectin nên làm ấm với nước và nên trộn với đường hoặc glycerin để hòa tan được dễ dàng, tránh vón cục.

Trong công nghiệp thực phẩm, pectin được dùng sản xuất bánh kẹo, mứt dẻo v.v...

2. Gôm - chất nhầy

2.1. Nguồn gốc và vai trò sinh lý của gôm và chất nhầy

Gôm tạo thành trên cây là do sự biến đổi của màng tế bào. Thường thì sự biến đổi đó xảy ra ở những mô đã già và những mô đó chuyển thành gôm, nhưng có khi những tế bào non cũng bị biến đổi. Ở những cây thân gỗ, gôm tạo thành do sự biến đổi những tế bào phân tủy hoặc tế bào gân vùng tầng sinh gỗ rồi chảy ra ngoài theo các kẽ hở như lỗ sâu đục, vết chặt... ví dụ trường hợp cây mận. Ở những nơi khô hanh, một số cây tiết ra gôm khi mùa mưa đến ví dụ trường hợp cây *Acacia verek* mọc ở Ai Cập vùng ven sa mạc, ở đây nửa năm không mưa. Khi mưa xuống, cây tiết ra gôm ở tầng sinh gỗ. Khi khô vỏ cây nứt nẻ, gôm theo kẽ hở tiết ra ngoài. Đó là gôm arabic.

Chất nhầy là các heteropolysaccharid có trong tế bào thực vật. Một số hạt như hạt lanh, hạt một số cây họ Hoa môi, có chứa chất nhầy ở lớp ngoài của hạt, khi gặp nước sẽ hút nước và trương nở thành một lớp nhầy phía ngoài làm cho hạt giữ nước cần thiết trong quá trình nảy mầm. Có khi chất nhầy là chất dự trữ cho sự phát triển của bộ phận trên mặt đất, đó là trường hợp một số cây họ

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Lan - Orchidaceae, ví dụ cây bạch cập, mọc về mùa xuân. ở các loài thảo, chất nhầy tạo thành từ những chất gian bào do đó chất nhầy gắn với pectin hơn.

Như vậy, xét về nguồn gốc, gồm có nguồn gốc bệnh lý, cây tiết ra gồm là một phản ứng đối với điều kiện không thuận lợi còn chất nhầy là thành phần cấu tạo bình thường của cây. Trong một số cây, chất nhầy chỉ có mặt trong một số tế bào của mô, ví dụ Bồ chính sâm.

Cũng cần biết rằng, không có ranh giới thật rõ rệt giữa gồm và chất nhầy. Có thể quan niệm gồm là sản phẩm thu được dưới dạng rắn sau khi để khô từ các kẽ nứt tự nhiên hay vết rạch của cây, còn chất nhầy là sản phẩm có thể chiết ra từ nguyên liệu bằng nước.

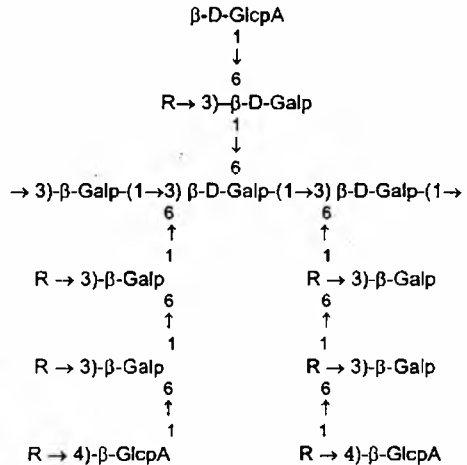
Chúng ta cũng cần phân biệt giữa gồm và nhựa. Về hình dáng bên ngoài, nhựa giống gồm và cũng chảy ra từ kẽ nứt, lỗ sâu đục hoặc vết rạch trên cây, ví dụ nhựa Cánh kiến trắng; nhưng khi đốt cháy, nhựa có mùi thơm còn gồm có mùi giấy hay vải cháy. Nhựa không tan trong nước nhưng dễ tan trong dung môi hữu cơ, còn gồm và chất nhầy khi cho vào trong nước sẽ nở ra và tan. Về mặt hóa học, gồm và chất nhầy thuộc polysaccharid còn nhựa thuộc nguồn gốc terpen.

Theo cấu tạo hóa học, người ta có thể chia gồm và chất nhầy thành 3 nhóm:

2.1.1. Nhóm trung tính

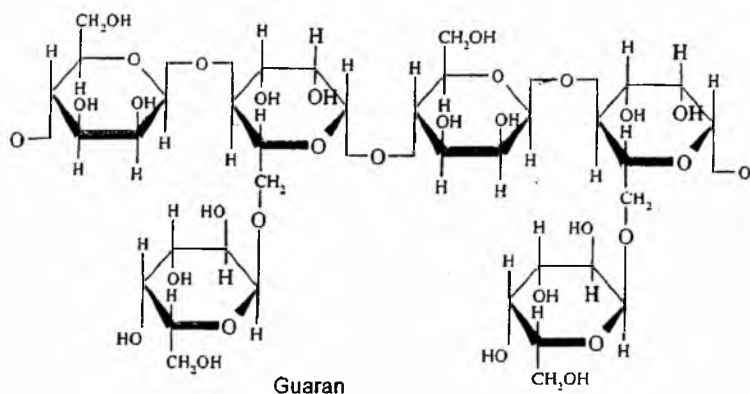
Nhóm này về mặt cấu tạo hóa học là những polymer của các đường đơn. Ví dụ như galactomannan hoặc glucomannan. Galactomannan là các polysaccharid mà phân tử gồm các gốc *D*-mannose và *D*-galactose; glucomannan là các polysaccharid mà các phân tử gồm các gốc *D*-mannose và *D*-glucose. Galactomannan của mỗi loại cây có khác nhau về tỉ lệ giữa các gốc galactose và mannose, khác nhau về cấu trúc và phân tử lượng. Mạch chính của các phân tử dài và gồm các gốc *D*-mannopyranose nối với nhau còn mạch nhánh ngắn và cấu tạo bởi đường *D*-galactopyranose.

Ví dụ, trong guaran (xem công thức) tỉ lệ giữa mannose và galactose là 2:1, phân tử có một mạch chính gồm các đơn vị mannose nối theo dây nối β -(1 \rightarrow 4) và mạch nhánh là đơn vị galactopyranose nối theo dây nối α -(1 \rightarrow 6). Một số galactomannan khác có tỉ lệ giữa mannose và galactose là 3:1, 6:1. Galactomannan hay gặp ở hạt một số cây họ Đậu, ví dụ galactomannan của hạt cây cốt khí - *Cassia occidentalis* L. (đã được xác định cấu trúc năm 1975).



Một phân lặp lại của phân tử gồm arabic
R = L-Araf-(1 \rightarrow , L-Rhap-(1 \rightarrow , α -D-Galp-(1 \rightarrow 3)-L-Araf-(1 \rightarrow ,
hoặc ít gặp hơn: β -L-Araf-(1 \rightarrow 3) L-Araf-(1 \rightarrow .

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat



Glucomanan hay gặp trong họ Hành - Liliaceae, họ Lan-Orchidaceae. Cấu trúc của loại này ít được biết.

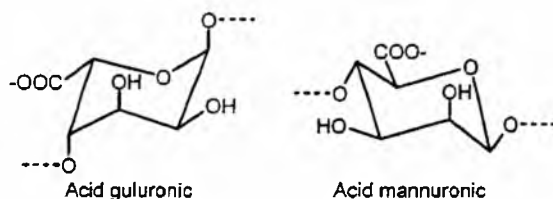
2.1.2. Nhóm acid

Các polysaccharid của nhóm này, ngoài các đường, trong thành phần còn có các acid uronic, đại diện cho nhóm là các gôm tiết ra ở thân cây, ví dụ gôm arabic. Phân tử polysaccharid của gôm arabic có phân tử lượng khoảng 250.000, phân nhánh nhiều và cấu tạo bởi các đơn vị *D*-galactopyranose, *L*-arabinose, *L*-rhamnose, acid *D*-glucuronic theo tỉ lệ 3:3:1:1. Mạch chính gồm những đơn vị *D*-galactopyranose nối theo dây nối $\beta(1\rightarrow3)$.

Gôm tiết ra ở thân cây mơ - *Prunus armeniaca* L. thành phần gồm có *D*-xylose, *L*-arabinose, *D*-galactose theo tỉ lệ 1:8:8 ngoài ra còn có một lượng nhỏ *D*-mannose và acid *D*-glucuronic. Khi đun nóng với nước, gôm bị thủy phân và giải phóng *L*-arabinose, tạo thành những mảnh có khối lượng phân tử bé. Phân tích cấu trúc bằng phương pháp cắt nhỏ phân tử và bằng phương pháp oxy hóa với periodat cho thấy phân tử gồm có một mạch chính gồm các đơn vị β -*D*-galactopyranose nối theo dây nối $(1\rightarrow6)$, mạch chính này mang nhiều mạch nhánh ở C-3 gồm có các đơn vị *L*-arabinofuranose, *D*-galactose và acid *D*-glucuronic. Người ta còn thấy mạch chính thỉnh thoảng có các đơn vị *L*-arabinose xen vào.

Gôm tiết ra ở thân cây ở một số loài thuộc chi *Citrus* thành phần gồm có *L*-arabinose, *D*-galactose và acid *D*-glucuronic. Tỉ lệ giữa các đơn vị đường này thay đổi tùy theo loài ví dụ gôm của cây chanh có tỉ lệ 2:5:2.

Ở một số tảo nâu cũng có polysaccharid thuộc nhóm acid: acid alginic. Acid alginic cấu tạo bởi các đơn vị acid guluronic và acid mannuronic. Dây nối giữa các acid là $\beta(1\rightarrow4)$, phân tử lượng trung bình khoảng 200.000. Tỉ lệ giữa các acid uronic thay đổi tùy theo nguồn gốc.



Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Tỉ lệ giữa acid mannuronic và guluronic là 1,56 ở tảo *Macrocystis pyrifera*, 1,85 ở *Ascophyllum nodosum* và 0,45 ở *Laminaria hyperborea*. Chuỗi phân tử polysaccharid không đồng nhất. Qua sự thủy phân từng phần, người ta xác định có 3 kiểu sắp xếp trong phân tử, có đoạn là polymannuronic, hoặc polyguluronic hoặc xen kẽ giữa 2 acid mannuronic và guluronic. ở trong tảo các acid ở dạng muối hỗn hợp (Na, Mg, K, Ca).

Hàng năm thế giới sản xuất đến 10.000 tấn acid alginic.

2.1.3. Nhóm acid có thành phần gốc sulfat

Nhóm này gồm các polysaccharid trong thành phần, ngoài các acid uronic còn có một lượng nhỏ ester của nhóm OH với acid sulfuric.

Đại diện cho nhóm là thạch (agar-agar). Thạch là sản phẩm chế từ một số loài tảo biển. Thạch chứa chừng 70-80% polysaccharid, 10-20% nước, 1,5-4% chất vô cơ. Phần polysaccharid cấu tạo bởi các gốc *D*- và *L*- galactose, 3,6-anhydrogalactose, các pentose, acid glucuronic và các gốc sulfat. Thạch có cấu tạo chính gồm 2 loại polysaccharid là agarose và agaropectin.

Agarose là polysaccharid cấu tạo bởi các gốc β -*D*-galactopyranose theo dây nối (1→3) luân phiên với 3,6-anhydro- α -*L*-galactopyranose theo dây nối (1→4) (đường đôi này có tên là agarobiose) ngoài ra còn có mặt các đơn vị *D*-galactose mang nhóm 6-*O*-methyl và một lượng rất ít *D*-xylose. Agarose chiếm khoảng 55-66% và có thể tách bằng cách kết tủa với polyethylen glycol.

Agaropectin chiếm khoảng 40% của toàn bộ polysaccharid, có cấu trúc phức tạp. Thành phần có acid glucuronic, *D*-galactose, 3,4-anhydro *L*-galactose. Một phần của các đơn vị đường được ester hóa với acid sulfuric.

2.2. Tính chất

Gôm và chất nhầy hòa tan trong nước tạo thành dung dịch keo có độ nhớt cao, hoàn toàn không tan trong các dung môi hữu cơ như ether, benzen, chloroform. Độ tan trong cồn thay đổi tùy theo độ cồn và tùy theo loại gôm hay chất nhầy, không tan trong cồn cao độ. Độ nhớt của dung dịch thuộc nhóm trung tính ít thay đổi theo pH còn nhóm acid thay đổi theo pH. Dung dịch nước của gôm có tính dính còn chất nhầy thì không. Polysaccharid nào có cấu tạo chuỗi thẳng sẽ tạo được màng nhưng ít có tính dính, trái lại loại nào có cấu tạo phân nhánh sẽ khó tạo màng nhưng có tính dính cao.

Gôm và chất nhầy có tính quang hoạt. Gôm và chất nhầy bị tủa bởi chì acetat trung tính hoặc kiềm và khác pectin ở chỗ không bị tác động bởi enzym pectinesterase. Chất nhầy bắt màu với xanh methylen nên có thể dùng để định tính trên vi phẫu thực vật.

2.3. Đánh giá một dược liệu chứa gôm hoặc chất nhầy

Để đánh giá một dược liệu chứa gôm hay chất nhầy ta có thể dựa vào phương pháp tủa bằng cồn rồi lọc, sấy, cân. Có thể tủa bằng chì acetat. Người ta còn đánh giá bằng phương pháp đo độ nhớt.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Một số dược điển quy định việc đánh giá dược liệu chứa chất nhầy dựa trên chỉ số nở: chỉ số nở là thể tích tính bằng ml mà 1 g dược liệu khi nở trong nước chiếm được. Thí nghiệm tiến hành trong những điều kiện quy định như kích thước ống đong, lượng dược liệu, độ nhỏ của dược liệu, thời gian ngâm, nhiệt độ...

Dược điển Pháp quy định phương pháp đánh giá một dược liệu chứa chất nhầy như sau: tiến hành trong một ống đong có 20 cm chiều cao và 2 cm đường kính, chia thể tích bát đầu từ đáy. Cho 1 gam dược liệu để nguyên hay nghiền nhỏ vào ống, thêm 25 ml nước, đậy nút. Lắc nhẹ đều lúc đầu, sau đó thỉnh thoảng lắc trong vòng 1 giờ. Để yên 6 giờ ở nhiệt độ 15-20°C. Thể tích tính theo ml mà dược liệu bao gồm cả chất nhầy chiếm được chính là chỉ số nở. Dược điển Việt Nam IV quy định đọc kết quả sau 3 giờ.

Để tách gôm hoặc chất nhầy trong dược liệu, có thể dựa vào độ hòa tan trong nước rồi thêm cồn cao độ để tủa, tách riêng rồi tinh chế bằng phương pháp thẩm tích.

Muốn biết thành phần monosaccharid trong cấu trúc của gôm hay chất nhầy, ta có thể tiến hành thủy phân rồi xác định các monosaccharid bằng phương pháp sắc ký. Muốn thủy phân người ta đun gôm hoặc chất nhầy với acid sunfuric 2N. Dung dịch đã thủy phân sau khi trung hòa bằng bari hydroxyd dùng để phân tích sắc ký.

2.4. Công dụng

Gôm và chất nhầy được ứng dụng trong kỹ nghệ dệt, thực phẩm... Trong bào chế, gôm thường được dùng làm chất nhũ hóa, làm tá dược. Một số dược liệu chứa chất nhầy thường có tác dụng chữa ho và làm chóng lành các vết thương, vết loét. Thạch (agar-agar) dùng để chữa táo bón và để chế môi trường nuôi cấy vi sinh.

Alginate có tính chất trương nở, không hấp thu ở ruột gây cảm giác đầy bụng nên hay dùng để chống bệnh béo phì. Trong trường hợp kẹt môn vị không nên dùng. Dung dịch keo alginate có tính dính bám và bao nên ứng dụng để trị loét và bảo vệ niêm mạc đường tiêu hóa. Calci alginate có tính cầm máu nhanh được dùng khi chảy máu cam, chảy máu răng hoặc các trường hợp chảy máu do bị thương tích.

Trong những năm gần đây nghiên cứu cho thấy nhiều chất heteropolysaccharid có tác dụng kích thích miễn dịch, chống virus, ung thư.

Trong kỹ nghệ dược phẩm, acid alginic và alginate được dùng làm tá dược rã trong viên nén, chất ổn định nhũ dịch các kem và thuốc mỡ. Tính chất nhũ hóa và giữ nước của alginate được sử dụng trong mỹ phẩm. Công nghiệp thực phẩm tiêu thụ một lượng lớn alginate. Các ngành khác như vải sợi, sơn, giấy... cũng cần đến alginate.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Các mannan, ví dụ như T-2-HN (một dẫn chất *O*-acetyl-1-3- α -*D*-mannan) trong nấm *Dictyophora indusiata*; hai glucuronoxylomannan (MEA và MHA) và glucourono-xyloglucomannan (U-3-A) trong loài mộc nhĩ *Auricular auricular-jundae* (Fr) Quel. có tác dụng chống khối u trên dòng tế bào Sarcoma 180 [Ukai S. (1983) *Chem. Phar. Bull.* 31(2),741-44]. Các polysaccharid phức hợp cũng có các tác dụng chống khối u đáng chú ý. Ví dụ như ba proteoglycan phân lập từ hệ sợi của loài *Ganoderma tsuga* là FI₀-A, FI₀-b- α và FA-1-b- α có tác dụng chống khối u mạnh trên Sarcoma 180. [Zhang J. (1994) *Biosci. Biotech. Biochem.* 59(7):1202-05]

V. CÁC POLYSACCHARID KHÁC

1. Beta glucan

1.1. Cấu tạo

β -*D*-glycan là những hợp chất có cấu tạo từ nhiều phân tử đường dây *D* nối với nhau bằng dây nối β -*D*-glycosid, quan trọng hơn cả là (1,3)- β -*D*-glucan, còn 1,4- β -*D*-glucan đã nói đến trong phần cellulose, ngoài ra còn có (1,6)- β -*D*-glucan.

Với các dẫn chất (1,3)- β -*D*-glucan, phân tử có cấu tạo có thể chỉ là 1 mạch thẳng tạo bởi các liên kết 1 \rightarrow 3 hay có thể “phân nhánh” bởi các liên kết 1 \rightarrow 6 hay 1 \rightarrow 4. Người ta thường gọi chúng là các (1,3/1,6)- β -*D*-glucan hay (1,3/1,4)- β -*D*-glucan. Các nhánh thường ngắn hơn so với nhánh của tinh bột. Các (1,3)- β -*D*-glucan khác nhau bởi khối lượng phân tử, chiều dài mạch chính, mức độ phân nhánh và chiều dài mạch nhánh. Kiểu cấu tạo mạch của các (1,3)- β -*D*-glucan có sự phân biệt khá lớn theo nguồn gốc sinh vật của chúng. Các (1,3)- β -*D*-glucan của vi khuẩn thường là một mạch thẳng (ví dụ như curdlan của loài vi khuẩn *Agrobacterium biohar*). Các (1,3)- β -*D*-glucan của nấm thường là 1 mạch phân nhánh dạng xương cá với mạch nhánh ngắn nối vào mạch chính bằng dây nối 1 \rightarrow 6, (ví dụ như schizophyllan của nấm *Schizophyllum commune*). Các (1,3)- β -*D*-glucan của nấm men có cấu tạo tương tự như của nấm nhưng có mạch nhánh dài hơn. Các (1,3)- β -*D*-glucan của thực vật bậc cao là một mạch thẳng trên đó xen kẽ giữa những đoạn mạch đường nối với nhau bằng dây nối 1 \rightarrow 3 là những đoạn có cấu tạo 1 \rightarrow 4 [Volman J. J. et al. (2008) *Physiology & Behavior*;94:276-284]. Tỷ lệ giữa phần có cấu tạo 1 \rightarrow 3 và phần có cấu tạo 1 \rightarrow 4 khác nhau tùy theo từng loài thực vật.

Các mạch nhánh này còn có thể kết hợp với protein tạo nên các proteopolysaccharid phức tạp ví dụ như polysaccharid-K (PSK) và PSK trong nấm vân chi (*Trametes versicolor*).

1.2. Tính chất

Dây nối β -1,3-glucan làm cho mạch polysaccharid có dạng xoắn tương tự như tinh bột. Cũng như các gôm, pectin và chất nhầy, (1,3)- β -*D*-glucan tan trong nước nóng và tan một phần trong nước lạnh. Dung dịch nước của các (1,3)-

β -D-glucan ở nồng độ cao có độ nhớt cao. Do có cấu trúc mạch xoắn dài nên dung dịch (1,3)- β -D-glucan trong nước cũng có tính chất tạo gel. Mức độ hoà tan và khả năng tạo gel của (1,3)- β -D-glucan phụ thuộc vào khối lượng phân tử và mức độ phân nhánh của chúng.

1.3. Tác dụng dược lý và công dụng

Đặc tính sinh học quan trọng được chú ý nhiều nhất của (1,3)- β -D-glucan là tác dụng của chúng trên hệ miễn dịch. Các nghiên cứu cho thấy nhiều (1,3)- β -D-glucan là những chất có tác dụng kích thích miễn dịch không đặc hiệu. (1,3)- β -D-glucan có tác dụng làm tăng đáp ứng miễn dịch ở các bạch cầu và các tế bào biểu mô mà tác dụng chủ yếu là bởi điều hoà sản xuất cytokin.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy một số (1,3)- β -D-glucan có tác dụng làm gia tăng các hoạt tính chức năng của đại thực bào kích thích tiết TNF α , làm hoạt hoá chức năng kháng khuẩn của bạch cầu đơn nhân và bạch cầu trung tính [Williams DL. *Med Inflamm* 1997;6:247-50, Tzianabos AO. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13:523-33.], làm tăng đáp ứng miễn dịch bởi gia tăng sản xuất cytokin tiền viêm, bùng phát oxy hoá và sản xuất chemokin [Adachi Y. et al. *Biol Pharm Bull* 1994;17:1554-60. Olson EJ. et al. *Infect Immun* 1996;64:3548-54.]. Các đặc tính này giúp cơ thể chống lại sự nhiễm khuẩn cũng như tiêu diệt các tác nhân gây bệnh. Hồng cầu người khi ủ với (1,3)- β -D-glucan nấm men cũng cho thấy sự gia tăng sản xuất TNF α , IL-6, IL-8 và TF [Engstad CS. et al. *Int. Immunopharmacol.* 2002;2:1585-97.]. Các thử nghiệm trên người bằng cách tiêm truyền PGG-glucan (betafectin) thu được từ nấm men bia *Saccharomyces cerevisiae* trên các bệnh nhân giải phẫu có nguy cơ cao có tác dụng giảm nguy cơ nhiễm trùng, mức độ sử dụng kháng sinh và rút ngắn thời gian sản sóc đặc biệt và tăng khả năng sống so với placebo là nước muối sinh lý. [Babineau TJ. et al. *Arch Surg* 1994;129:1204-10. Dellinger EP. et al. *Arch Surg* 1999;134:977-83]

Các (1,3)- β -D-glucan làm tăng sản xuất đại thực bào, bạch cầu và các tế bào tiêu diệt ung thư tự nhiên của cơ thể cũng như tăng hoạt tính của các tế bào T-helper, làm tăng mức IL-1, and TNF α . Các yếu tố này có tác dụng trên việc ngăn cản sự phát triển khối u trên động vật thử nghiệm. Polysaccharid trong vân chi (*Trametes vesicolor*) sau khi uống 48 – 72 giờ có thể làm tăng hoạt tính của các tế bào miễn dịch lên tới 30 lần hay hơn.

Theo Viện nghiên cứu Ung thư Mỹ, các (1,3)- β -D-glucan ở dạng hòa tan gắn kết với các bạch cầu ở bề mặt của receptor 3 (CR3¹) của vùng lectin, làm mỗi cho receptor khởi đầu quá trình mất nhân gây độc tính của các bạch cầu khi bạch cầu CR3 gắn kết với khối u mặt ngoài có bề mặt 3 (iC3b). Như vậy, sự gắn kết của các (1,3)- β -D-glucan vào CR3 của bạch cầu sẽ kích thích bạch cầu tiêu diệt các tế bào khối u có lớp vỏ iC3b [Yan J. et al (1999) *J Immunol.*;163(6):3045-52].

¹ Còn được gọi là Mac-1, CD11b/CD18 hay α M β 2-integrin

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cũng cho thấy việc sử dụng các (1,3)- β -D-glucan của men bia với các kháng thể đơn dòng chống ung thư (mAb) cũng cải thiện việc áp chế khối u cũng như tăng thời gian sống, gợi ý cho việc sử dụng sự kết hợp này trong điều trị bệnh nhân ung thư [Yan J. et al. (2005) *Expert Opin Biol Ther.*;5(5):691-702]. Sử dụng (1,3)- β -D-glucan nấm men với Bevacizumab¹ làm gia tăng có ý nghĩa tác dụng của thuốc này. [Salvador C. et al (2008) *Clin Cancer Res.*;14(4):1239-47]

(1,3)- β -D-glucan cũng được nghiên cứu sử dụng cùng với các hoá chất trị ung thư làm tăng hiệu quả điều trị [Zhong W, et al. *J Immunother.* 2009 Sep;32(7):703-12]. Tại Nhật Bản, dịch chiết men bia chứa chủ yếu là các β -glucan được chấp thuận sử dụng từ lâu dưới dạng tiêm truyền như là liệu pháp bổ trợ cho hoá trị ung thư. Tại Mỹ, các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III đang được thực hiện trên những phác đồ kết hợp này.

Các β -glucan còn có hiệu quả rõ rệt trên sự phục hồi của các bệnh nhân sau xạ trị và hoá trị ung thư do giúp thúc đẩy sự phục hồi của tủy xương.

Các β -glucan có tác dụng hạ cholesterol trong máu do chúng kết hợp với cholesterol và các acid mật và giúp thải các chất này qua phân, ví dụ như (1,3)- β -D-glucan trong cám lúa mì [Bell S. et al. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* (1999) 39,189–202; Braaten J.T. et al. *Eur. J. Clin. Nutr.* (1994) 48, 465–74; Davidson M.H. et al. (1991) *JAMA*;265,1833–9]. Trong đường tiêu hoá, các β -glucan ngăn cản sự hấp thu cholesterol từ thức ăn.

Cũng như các chất xơ tan trong nước khác, (1,3)- β -D-glucan có tác dụng làm giảm sự tăng đường huyết, đặc biệt là sau bữa ăn do chúng làm chậm lại sự làm rỗng dạ dày dẫn tới làm cho việc hấp thu glucose điều hòa hơn, làm gia tăng sản xuất IL-1 α ở các đại thực bào và tăng tiết IL-2, IFN α và IL-4 ở tế bào tụy [Estrada A. et al. *Microbiol Immunol* 1997;41:991–8]. (1,3)- β -D-glucan cũng như khả năng làm tăng sự nhạy cảm với insulin của các cơ quan [Braaten JT. et al. (1994) *Diabet Med*;11:312–8]

1.4. Nguồn β -glucan trong thiên nhiên

Các dược liệu hay thực phẩm quan trọng chứa (1,3)- β -D-glucan là: nấm Phục linh (*Poria cocos*), Linh chi (*Ganoderma lucidum*), nấm Đông cô (*Lentinus edodes*), *Grifola frondosa* (nấm Tọa kê, nấm Múa), nấm men bia (*Saccharomyces cerevisiae*). Ngoài ra, còn gặp trong một số loài rong biển. Trong nấm Phục linh, hàm lượng các β -glucan có thể tới 94% dược liệu khô. Trong cám của một số loài ngũ cốc họ lúa như lúa mạch (7%), yến mạch (5%), lúa mạch đen (2%) và lúa mì (<1%) cũng có nhiều các dẫn chất (1,3)- β -D-glucan.

¹ Kháng thể đơn dòng đã được làm thích ứng với người với tên biệt dược Avastin (Genentech/Roche) đã được FDA Mỹ chấp thuận cho sử dụng trong điều trị ung thư vú, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư ruột kết... và các ung thư ác tính di căn.

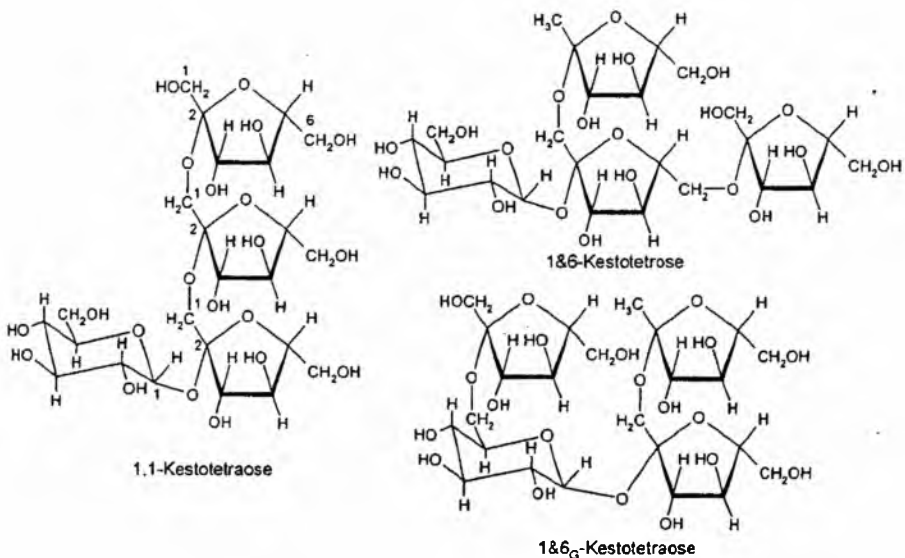
2. Inulin - Fructan

2.1. Cấu tạo

Các fructan polymer thường được biết với tên gọi là inulin. Fructan là những oligo- hay polysaccharid được cấu tạo từ các đơn vị fructofuranosyl (F) nối với nhau qua dây nối $\beta(2\rightarrow1)$ với số lượng từ 2 – 60 monomer trong phân tử [L. De Leenheer. Carbohydrates as Organic Raw Materials, Vol. III, VCH, 1996, p. 67], nhưng cũng có thể tới hàng ngàn đơn vị. Các fructan thường có cấu tạo mạch thẳng chỉ gồm các đơn vị đường fructose với đơn vị đường tận cùng là fructopyranose (Fpy), nhưng cũng có thể có đơn vị đường tận cùng là glucopyranosyl (Gpy) nối vào bằng dây nối $\alpha(1\rightarrow2)$ (ví dụ như 1,1-kestotetraose). Tên các fructan thường được gọi như sau: các fructan không có đường glucose tận cùng được gọi là β -D-fructopyranosyl-[D-fructofuranosyl]_(n-1)-D-fructofuranosid, và được viết tắt là *FpyFn*. Các fructan có đường glucose tận cùng được gọi là các α -D-glucopyranosyl-[β -D-fructofuranosyl]_(n-1)-D-fructofuranosid và được viết tắt là *GpyFn*.

Trên thực tế, cũng gặp những trường hợp mà các fructose nối với nhau bằng dây nối $\beta(2\rightarrow6)$ xen với các đường fructose nối với nhau bằng dây nối $\beta(2\rightarrow1)$ (ví dụ như 1&6 kestotetraose) và C6 của đường glucose được nối thêm với đường fructose bằng dây nối $\beta(2\rightarrow6)$ (ví dụ như 1&6G-kestotetraose). Các fructan cũng đôi khi phân nhánh như trường hợp của 1&6 kestotetraose. [Ian MS. Phytochemistry 63 (2003) 351-359]

Tuỳ theo nguồn gốc mà các fructan có cấu tạo và mức độ trùng hợp khác nhau. Các fructan trong các loài ngũ cốc thường có mạch ngắn trong khi của các cây họ cúc có mạch dài hơn.



2.2. Tính chất

Các fructan tan khá tốt trong nước. Các fructan mạch dài kém tan hơn loại mạch ngắn và có thể tạo dạng vi tinh thể trong nước. Các vi tinh thể này không có vị riêng nhưng có thể tạo thành thể chất mịn như kem tạo cảm giác béo trong miệng nên được dùng để thay thế chất béo trong một số loại thực phẩm ăn kiêng.

Các fructan bị thủy phân bởi các enzym inulinase trong thực vật. Inulinase là các glycosides thủy phân dây nối β -2,1 của các fructan để cho các sản phẩm trung gian là các oligosaccharid và sản phẩm cuối là fructose vì thế nó là dạng tích trữ năng lượng của một số loài thực vật. Fructose là chất sinh năng lượng trong cơ thể tương tự như glucose, đồng thời là một chất có độ ngọt cao thường được dùng trong thực phẩm.

Các fructan cũng chịu tác động bởi inulin fructotransferase (tạo DFA-III), một lyase có tác dụng cắt 2 đường cuối mạch tạo nên các oligosaccharid có mạch ngắn hơn. Disaccharid là sản phẩm của enzym này là α -D-fructofuranose- β -D-fructofuranose 1,2':2,3'-dianhydrid (DFA-III) không được cơ thể tiêu hoá nhưng có tác dụng tăng cường hấp thu các muối khoáng (Ca, Mg...) trong ruột. Enzym inulin fructotransferase (tạo DFA-I) cũng cắt fructan tương tự như inulin fructotransferase (tạo DFA-III) nhưng cho sản phẩm là một disaccharid α -D-fructofuranose- β -D-fructofuranose 1,2':2,1'-dianhydrid (DFA-I). Cả 2 disaccharid này đều không được tiêu hóa và có độ ngọt và năng lượng bằng 1/2 đường saccharose, có giá trị trong thực phẩm như các chất ngọt nghèo năng lượng.

2.3. Tác dụng dược lý và công dụng

Trong dinh dưỡng, fructan được xem như là những chất xơ tan trong nước không có giá trị dinh dưỡng do trong dạ dày và ruột non của người không có các enzym thủy phân các chất này. Chúng không được hấp thu ở ruột non nhưng được lên men và thoái giáng hầu như hoàn toàn ở ruột già [Wang X. et al. J. Appl. Bacteriol. 75 (1993) 373-380] bởi một số loại vi khuẩn đường ruột có ích như các *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* Bổ sung các fructan trong khẩu phần là cung cấp môi trường dinh dưỡng cho các *Bifidobacterium* phát triển giúp áp chế sự phát triển của các vi khuẩn lên men thối có hại trong ruột già [Gibson, G.R. et al. J. Nutr. 1995,125,1401-1412; Hidaka et al. Bifidobact. Microflora 1986, 5,37-50; Tomomatsu, H. Food Technol. 1994,48,61-65]. Sự lên men và phát triển của các *Bifidobacterium* còn sản sinh ra các chất acid mạch ngắn như acetic, propionic, butyric dễ dàng được hấp thu ở ruột già. Butyrat được coi như là nhiên liệu cho lớp màng nhày trong khi acetat và propionat ảnh hưởng lên các chuyển hoá carbohydrat và lipid

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

[Alles MS. et al. Am. J. Clin. Nutr. 69(1999)64]. Trong dinh dưỡng, các fructan thường được xem là các prebiotic.¹

Fructan khi sử dụng trong dinh dưỡng có tác dụng tăng cường sự hấp thu của một số muối khoáng như calci, magnesi cần thiết cho cơ thể, đồng thời tăng cường sự tổng hợp các vitamin nhóm B. [Lopez-Molina D. et al. Phytochemistry 66 (2005)1476-1484]

Cũng như các polysaccharid không tiêu hoá được khác, fructan có ảnh hưởng lên chức năng của ruột, làm tăng tần xuất bài tiết và làm gia tăng lượng phân, đặc biệt ở các bệnh nhân táo bón. [Gibson G. R. et al. Gastroenterology 1995;108:975-982]

Các oligosaccharid của fructan còn có các tác dụng lên hệ thống miễn dịch, làm giảm sự hấp thu cholesterol và làm giảm cholesterol và lipid trong huyết tương [Coudray C. et al. 1997. Eur. J.Clin. Nutr. 51,375-380; Niness, K.R. 1999. J. Nutr.129,1402-1406].

Các fructan làm giảm lượng đường hấp thu nhưng không ảnh hưởng tới đường huyết cũng như sự tiết insulin, glucagon [Beringer A. et al. Dtsch. Z. Verdauungs Stofwechselkrankh (1995) 15:268-272]

Các nghiên cứu gần đây cho thấy các fructan có thể đóng vai trò trong việc ngăn ngừa và ức chế ung thư ruột kết và ung thư vú [Cooper P. et al. Mol. Immunol. 1986;23:903-908; Rowland I.R. et al. Carcinogenesis 1998;19:281-285]. Các fructan cũng có tác dụng ức chế sự phát triển của các khối u ác tính trên động vật thí nghiệm. Khi dùng phối hợp với các thuốc điều trị ung thư loại độc tố bào các fructan cũng tăng cường hoạt lực của các thuốc này trên chuột nhất bị gây ung thư bởi dòng ung thư gan người di căn [Taper HS. et al. Nutr. Cancer. 2000;38(1):1-5].

Các nghiên cứu trên chuột nhất cho thấy fructan của rễ Ngưu tất (*Achiranthos bidentata*) có tác dụng kích thích hệ miễn dịch, ức chế sự phát triển và di căn của tế bào ung thư cũng như bảo vệ và phục hồi chức năng gan. [WO/2001/037844]

Fructan là những chất an toàn cho con người [Clevenger et al., J. Am. Col. Toxicol. 1988,7,643-662; Tokunaga et al. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 1986,32,111-121]. không có các tác dụng phụ trên chuột cống ở liều 1,67g/kg/ngày [Tokunaga et al. J. Nutr. 1989, 119,553-559]. Việc sử dụng inulin trong khẩu phần dinh dưỡng hàng ngày ở liều 1- 2.75 g/ngày có tác dụng kích thích sự phát triển của *Bifidobacteria* [Roberfroid M.B. Br. J. Nutr. 80 (1998)197; Hidaka H. et al. Bifidobact. Microflora

¹ Marcel Roberfroid (2007) định nghĩa *prebiotic* là những chất có thể được lên men một cách chọn lọc làm thay đổi một cách đặc hiệu về cả thành phần và/hoặc hoạt tính của hệ vi khuẩn đường ruột mang lại cho vật chủ sức khoẻ và sự khoẻ mạnh. [J Nutr. 2007; 137: 830S]. Các vi khuẩn trong hệ tiêu hoá sử dụng các prebiotic để mang lại cho vật chủ sức khoẻ và sự khoẻ mạnh được gọi là các *probiotic*.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

5(1986)37]. Tuy nhiên, ở liều cao trên người (44-49g/ngày) có thể gây ra tiêu chảy trên một số người. [Hata Y. et al. Geriatr. Med. 23 (1985)]

Trong sinh hoá lâm sàng, người ta dùng inulin để đo thanh thải inulin xác định mức độ lọc tiểu cầu thận vì nó chỉ được lọc ở tiểu cầu mà không bị tái hấp thu và lọc ở tiểu quản thận.

2.4. Nguồn gốc fructan trong thiên nhiên

Fructan là những chất phân bố rộng rãi trong sinh vật, trong các sinh vật tiên nhân cũng như trong thực vật bậc thấp và bậc cao. Trên 36.000 loài thực vật được biết có fructan [Carpita N. C. et al. J. Plant Physiol. 1989;134:162-168].

Trong thực vật, fructan thường gặp trong các cơ quan dự trữ như củ, thân rễ nhưng cũng có thể gặp trong các bộ phận khác. Một số loài sử dụng fructan làm chất dự trữ năng lượng. Vì thế, thực vật có chứa fructan thường không có tinh bột. Trong các loài thực vật thông dụng trong cuộc sống, fructan thường gặp trong một số loài cây họ Cúc (Asteraceae) như rau Diếp xoăn (*Cichorium intybus*), Actisô, Bồ công anh, Thuốc đực, Hướng dương củ (*Helianthus tuberosus*), Thổ mộc hương (*Inula helenium*), Ngưu bàng (*Arctium lappa*)... ngoài ra còn gặp trong một số loài thuộc các chi như *Allium* (Hành, Tỏi, Tỏi tây...), Măng tây (*Asparagus*), *Dioscorea*, *Agave*, *Cordylin*, Chuối, Củ đậu (*Pachyrhizus erosus*) và một số loại Lúa mạch. Trong Actisô, hàm lượng inulin có thể tới 3% trong cây tươi [van Loo, J. et al. 1995. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 35, 525-552.]

DƯỢC LIỆU CHỨA CARBOHYDRAT

I. DƯỢC LIỆU CHỨA TINH BỘT

CÁT CĂN

Radix Puerariae

Cát căn là dược liệu chế biến từ củ Sắn dây – *Pueraria thomsonii* Benth., thuộc phân họ đậu – Faboideae, họ Đậu – Fabaceae. Một số tài liệu Trung Quốc ghi loài *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi hoặc *P. pseudohirsuta* Tang et Wang.

Đặc điểm thực vật

Sắn dây là một loại dây leo, dài có thể đến 10m, lá kép gồm 3 lá chét. Cuống lá chét giữa dài, cuống lá chét 2 bên ngắn. Lá chét có thể phân thành 2-3 thùy. Về mùa hạ trở hoa màu xanh, mọc thành chùm ở kẽ lá. Quả loại đậu có nhiều lông. Củ dài to nặng có thể tới 20kg, nhiều xơ.

Muốn trồng người ta đào các hố sâu 50 cm, đổ phân chuồng, lấp đất xấp lại rồi giâm cành vào các hố đó. Ở nông thôn thường trồng kết hợp để làm giàn che nắng. Cũng có những vùng chuyên trồng để chế tinh bột ví dụ làng Cao Xá thuộc huyện Châu Thành tỉnh Tây Ninh mỗi năm sản xuất khoảng 20 tấn tinh bột.



Sắn dây
Pueraria thomsonii Benth.

Bộ phận dùng và chế biến

Rễ củ thu hoạch từ tháng 10 đến tháng 3-4 năm sau. Để chế vị Cát căn, trước tiên rửa sạch, bóc bỏ lớp vỏ dày bên ngoài, cắt thành khúc dài 10-15 cm. Nếu củ to nên bổ dọc để có những thanh dày khoảng 1 cm, sau đó xông diêm sinh rồi phơi hoặc sấy khô. Loại trắng ít xơ là loại tốt.

Muốn chế tinh bột sắn dây thì bóc vỏ, đem giã nhỏ hoặc xay bằng máy, cho thêm nước rồi nhào lọc qua rây thưa, loại bã, sau đó lọc lại 1 lần nữa qua rây dày hơn, để lắng, gạn lấy tinh bột rồi đem phơi hoặc sấy khô.

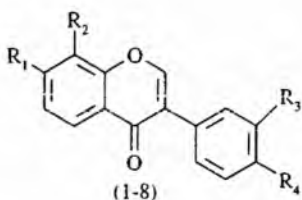
Đặc điểm vi học

Trên vi phẫu cắt ngang thấy có các đám sợi trong phần mô mềm vỏ, trong phần liber và chung quanh các mạch gỗ. Trong vi phẫu cắt dọc thấy các tế bào kèm theo sợi mang tinh thể. Hạt tinh bột hình cầu hoặc hình chuông có kích thước từ 2-20 μm .

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Thành phần hóa học

Rễ các loài *Pueraria* đều chứa tinh bột, tỉ lệ khoảng 12-15% (theo tươi). Ngoài ra còn có các chất flavonoid thuộc nhóm isoflavonoid. Từ loài *Pueraria lobata* Ohwi người ta đã phân lập được các isoflavonoid là puerarin (1), daidzin (2), daizein (3), formonetin (4). Năm 1987 các nhà nghiên cứu Nhật, bằng sắc ký lỏng cao áp đã phát hiện thêm các chất pueraria glycosid là PG 1, 2, 3, 6 (5-8) và puerarol (9). Cấu trúc hóa học của PG-1, 2, 3 và 6 cũng như puerarol đã được xác định dựa trên biện luận phổ. Các glycosid ở đây đều thuộc C-glycosid trừ chất daidzin là O-glycosid và PG-6 là vừa C- vừa O-glycosid. Riêng puerarol là một chất dẫn coumestan.



Hoa của một số loài *Pueraria* được biết có irisolidon-7-O-glucosid (irisolidon = 5,7-dihydroxy-6,4-dimethoxy isoflavon) và tectoridin (= 7-O-glucosid của 5,7,4'-trihydroxy-6'-methoxy isoflavon).

Tác dụng và công dụng .

Puerarin, hoạt chất của Cát căn, được hấp thu hoàn toàn qua ruột khi theo dõi trên những người tình nguyện bằng đường uống. Sau khi hấp thu, puerarin liên kết với albumin của huyết tương (42%), phân bố chủ yếu trong gan và thận, thải trừ sau khi chuyển hóa trong gan, chỉ 10% của liều hấp thu được thải qua nước tiểu ở dạng không bị biến đổi.

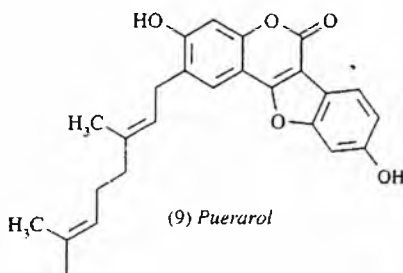
Cát căn khi cho chuột uống 2 g/kg/ngày trong 2 tháng không thấy có triệu chứng bệnh lý.

Daizein là chất có tác dụng estrogen giống như stilboestrol.

Nghiên cứu gần đây cho thấy các trường hợp bị bệnh mạch vành nếu cho uống thêm Cát căn hoặc tiêm puerarin thì bệnh nhân giảm nhẹ cơn đau. Thuốc làm giãn động mạch vành, hạ huyết áp, tiêu hao oxy của cơ tim giảm, năng lực của cơ tim nâng cao.

Theo y học cổ truyền, Cát căn là một vị thuốc chữa sốt nhưc đầu khát nước, kiết lỵ, ban sỏi. Cát căn đã được ghi vào Dược điển Việt Nam. Tinh bột sắn dây pha với nước sôi để nguội, thêm đường uống để giải khát.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Puerarin (1)	OH	-Glc	H	OH
Daidzin (2)	O-glc	H	H	OH
Daidzein (3)	OH	H	H	OH
Formonetin (4)	OH	H	H	OMe
PG-1 (5)	OH	-Glc	OH	OH
PG-2 (6)	OH	-Glc ^β -Xyl	H	OH
PG-3 (7)	OH	-Glc	OMe	OH
PG-6 (8)	OH	-Glc	H	O-Glc



Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Ngoài ra, y học cổ truyền còn dùng hoa dây sắn dây với tên *Cát hoa* để làm thuốc giã rượu.

Ở Thái Lan, loài *Pueraria mirifica* được sử dụng trong mỹ phẩm dưới dạng kem hay gel làm thuốc làm nở ngực bởi thành phần các isoflavonoid có tác dụng trong đó.

MẠCH NHA

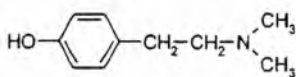
Fructus Hordei germinatus

Mạch nha là hạt (về phương diện thực vật học thì gọi là quả) nảy mầm phơi khô của cây Đại mạch – *Hordeum vulgare* L., họ Lúa – Poaceae.

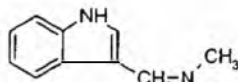
Đại mạch là một loại cây ngũ cốc, mọc hàng năm. Mỗi năm thế giới sản xuất khoảng 100 triệu tấn (Bắc Mỹ, Nga, Trung Quốc, Tây Âu). Muốn chế thành Mạch nha, người ta cho hạt nảy mầm; khi một số mầm bắt đầu xanh, đem phơi nắng cho khô. Hạt chưa nảy mầm là không đạt yêu cầu.

Thành phần hóa học

Cũng như các loại ngũ cốc khác, tinh bột là thành phần chính, các thành phần khác gồm có: protein, lipid, vitamin, chất khoáng. Hạt đại mạch nảy mầm giàu các enzym. Dưới tác dụng của enzym, tinh bột chuyển thành dextrin và maltose; saccharose chuyển thành đường nghịch đảo; protein chuyển thành pepton; polypeptid thành amino acid. Do đó mạch nha là thức ăn rất dễ tiêu cho người ốm và trẻ em. Trong mầm hạt đại mạch có chứa một lượng nhỏ alcaloid (0,1-0,5%) gồm 2 chất chính là hordenin và gramin.



Hordenin



Gramin

Hordenin là một dẫn chất phenylethylamin được phân lập từ năm 1906. Muốn chế hordenin người ta cho tác dụng lên mầm hạt đại mạch dung dịch HCl loãng, sau đó kết tủa alcaloid bằng kiềm.

Muốn chế enzym được dụng, người ta chiết đại mạch đã mọc mầm bằng nước rồi tủa bằng cách thêm 3 lần thể tích cồn 95%. Tủa tách ra đem làm khô bằng cách trải mỏng hoặc sấy ở chân không, nhiệt độ thấp. Chế phẩm chứa chủ yếu amylase, maltase.

Vì học

Hạt tinh bột hình đĩa kích thước trung bình 25-30 μm , không có rốn hạt.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Tác dụng và công dụng

Do có các enzym nên mạch nha có tác dụng giúp tiêu hóa, dùng để chữa các trường hợp ăn uống kém tiêu. Thuốc lợi sữa, ngoài ra còn chữa trẻ em đau bụng đi ngoài, lỵ, viêm ruột.

Mạch nha được ghi vào Dược điển Đông y Trung Quốc. Nước sắc Mạch nha và hoa bia (Hốt bố) sau khi cho lên men bia (dùng *Saccharomyces cerevisiae*) thì thành bia.

Hordenin có tác dụng giống giao cảm nhẹ, hơi làm tăng huyết áp, cường tim, ít độc, có tác dụng ức chế sự co bóp ruột. Hordenin cũng được dùng chữa đi ngoài, liều 0,25-1g.

Ý dĩ

Semen Coicis

Dược liệu là hạt của cây Ý dĩ (còn gọi là bo bo) - *Coix lachryma-jobi* L. var. *mayuen* (Rom. Caill.) Stapf., họ Lúa-Poaceae.

Đặc điểm thực vật, phân bố

Cây thảo sống hàng năm, cao chừng 1-1,5 m. Thân nhẵn bóng có vạch dọc. Thân có phân nhánh, các mấu phía dưới có thể mọc rễ phụ, cây mọc thành bụi. Lá hình mác dài 10-40 cm, rộng 1,5-3 cm, gân dọc nổi rõ, gân giữa to. Hoa đơn tính cùng gốc, mọc ở kẽ lá thành bông, hoa đực mọc phía trên, hoa cái phía dưới. Hoa đực có 3 nhị. Quả có mày cứng bao bọc. Cây mọc hoang ở nơi ẩm mát, có trồng ở nhiều nơi như Thanh Hóa, Nghệ An, Bình Dương và vùng Tây Nguyên.



Ý dĩ

Coix lachryma-jobi L. var. *mayuen*

Bộ phận dùng và chế biến

Hạt hình trứng dài 5-8 mm đường kính 2-5 mm, mặt ngoài màu trắng đục đôi khi còn sót lại màng vỏ chưa loại hết, mặt trong có rãnh hình máng. Chất cứng, không mùi, vị ngọt và hơi thơm, chứa nhiều tinh bột.

Thu hoạch tháng 12 - tháng 1. Cát về đập lấy quả (thường gọi là hạt) đem phơi khô, loại bỏ quả lép rồi xay xát lấy hạt. Dược liệu rất dễ bị sâu mọt, cần để nơi khô ráo.

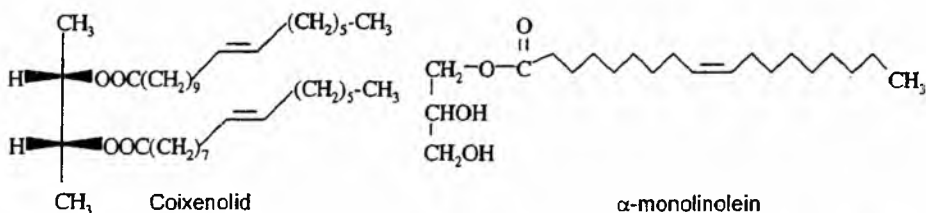
Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Thành phần hóa học

Ngoài tinh bột là thành phần cơ bản, các nhà nghiên cứu còn phân lập 2 chất có hoạt tính chống ung thư từ hạt:

Coixenolid là một chất lỏng sánh màu vàng nhạt, tan trong các dung môi hữu cơ khó tan trong nước. Đem khử thì cho tetrahydrocoixenolid. Chất này có tác dụng chống ung thư.

Chất thứ hai có tác dụng chống ung thư là α -monolinolein. Chất này được chiết từ hạt bằng methanol [H.Tokuda, Planta med.56 (1990) 653].



Trong hạt còn có 3 glycan: Coixan A, B và C có tác dụng hạ đường huyết.

Benzoxazolonn (2-benzoxazolinon) có trong lá và rễ là chất có tác dụng chống viêm rõ do ức chế sự giải phóng histamin.



Một số dẫn chất lignan và syringyl glycerol cũng được phân lập từ rễ.

Thử tinh khiết

Dược điển Việt Nam IV quy định: Ý dĩ có hàm lượng chất chiết được bằng ethanol nóng không dưới 5,5%, độ ẩm không quá 12%, tro toàn phần không quá 2%, tạp chất hữu cơ không quá 0,5%.

Công dụng

Trong y học cổ truyền hạt Ý dĩ được dùng làm thuốc giúp tiêu hóa, chữa tiêu chảy do chức phận tiêu hóa kém, viêm ruột, lỵ, làm thuốc thông tiểu trong trường hợp phù, tiểu tiện ít. Ngoài ra còn dùng để chữa viêm khớp, làm thuốc bồi dưỡng cơ thể.

Ngày dùng 10-30g dạng thuốc sắc hoặc tán thành bột làm hoàn tán với các vị thuốc khác.

SEN

Nelumbo

Các dược liệu bao gồm nhiều bộ phận của cây Sen – *Nelumbo nucifera* Gaernt. họ Sen – Nelumbonaceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây được trồng ở nước ta trong các ao đầm. Thân rễ hình trụ mọc trong bùn gọi là ngó sen, dùng làm thực phẩm. Lá mọc lên khỏi mặt nước, cuống lá dài có gai nhỏ. Phiến lá hình đĩa to, đường kính 40-70 cm, có gân tỏa tròn. Hoa to, gồm rất nhiều cánh hoa màu trắng hoặc tím hồng, đều, lưỡng tính, nhiều nhị, bao phấn 2 ô mở bởi kẽ nứt dọc, trung đới mọc dài ra thành một phần trụ màu trắng gọi là hạt gạo, phần này có hương thơm dùng để ướp chè. Lá noãn nhiều và rời nhau dựng trong một đế hoa loe hình nón ngược. Vòi ngắn, núm nhụy chỉ nhô lên khỏi đế hoa. Mỗi lá noãn sinh ra một quả, trong đựng một hạt, hạt không có nội nhũ. Hai lá mầm nạc dày bao bọc bởi một màng mỏng. Chồi mầm (tâm sen) mang 4 lá non gập vào trong, có diệp lục.



Sen-*Nelumbo nucifera* Gaernt.

Bộ phận dùng và chế biến

Sen có nhiều bộ phận được dùng làm thuốc. Bao gồm:

Hạt sen – *Semen Nelumbinis*, là hạt còn màng lụa hồng bên ngoài, phơi khô, còn gọi là liên nhục.

Quả sen – *Fructus Nelumbinis*, là quả già phơi khô, còn gọi là Liên thạch.

Tâm sen – *Embryo Nelumbinis*, là chồi mầm phơi khô, còn gọi là Liên tâm.

Tua sen – *Stamen Nelumbinis*, là nhị hoa, còn gọi là Liên tu.

Lá sen – *Folium Nelumbinis*, là lá bánh tẻ bỏ cuống hái vào mùa hè và mùa thu, phơi khô, còn gọi là Liên diệp.

Ngoài ra, người ta còn dùng gương sen tức là đế hoa gọi là Liên phòng, ngó sen là thân rễ sen gọi là Liên ngấu.

Dược điển Việt Nam IV ghi 3 dược liệu là tâm sen, lá sen và hạt sen.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Thành phần hóa học

Hạt

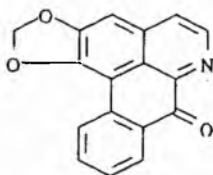
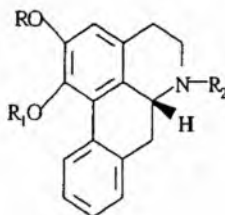
Thành phần chính của hạt là tinh bột. Hạt tinh bột hình trứng, rốn hạt hình vạch, kích thước hạt tinh bột từ 3-25 μm .

Lá

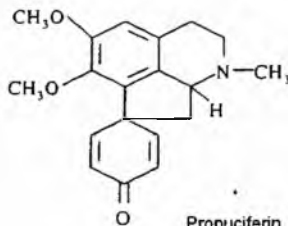
Trong lá sen có nhiều alcaloid. Alcaloid chính là nuciferin. Ngoài ra còn có anonain, roemerin, pronuciferin, N-nornuciferin, N-methyl-asimilobin, N-methyl-coclaurin, nopherin, liriodenin, dehydroroemerin, armepavin, dehydronuciferin, dehydroanonain, N-methyl-isococlaurin.

Ngoài alcaloid, lá sen còn có các flavonoid: quercetin, isoquercitrin, leucocyanidin, leucodelphinidin.

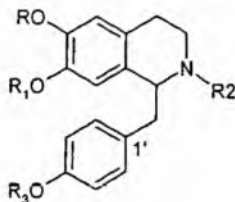
	R	R ₁	R ₂
Nuciferin	CH ₃	CH ₃	CH ₃
N-nornuciferin	CH ₃	CH ₃	CH ₃
N-methylasimilobin	H	CH ₃	CH ₃
Anonain	-CH ₂ -	H	CH ₃
Roemerin	-CH ₂ -	CH ₃	CH ₃



Liriodenin



Pronuciferin



Armepavin

N-Methyl-coclaurin

N-Methyl-isococlaurin

4'Methyl-N-methyl-coclaurin

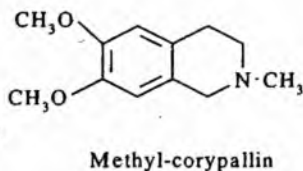
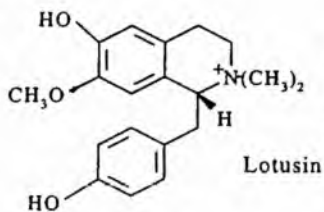
R	R1	R2	R3
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
CH ₃	H	CH ₃	H
H	CH ₃	CH ₃	H
CH ₃	H	CH ₃	CH ₃

Tâm sen

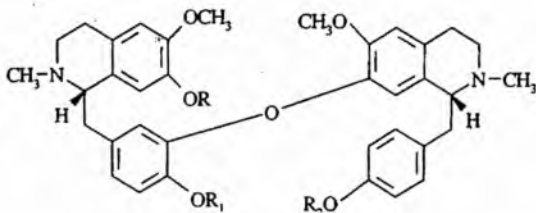
Trong tâm sen có các alkaloid sau đã được biết: liensinin, isoliensinin, neferin, lotusin, demethylcoclaurin, 4'methyl-N-methyl coclaurin, N-methyl asimilobin, methyl corypallin, 1-(p-hydroxybenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetra hydroisoquinolin.

Ngoài ra, tâm sen còn có các hợp chất flavonoid.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat



	R	R ₁	R ₂
Liensinin	CH ₃	H	H
Isoliensinin	H	H	CH ₃
Neferin	CH ₃	H	CH ₃



Gương sen

Trong gương sen có quercetin.

Công dụng

Hạt sen thường dùng để nấu chè ăn hoặc làm mứt. Trong y học dân tộc cổ truyền hạt sen được dùng làm thuốc bổ tỳ, thuốc chữa thần kinh suy nhược, mất ngủ, di tinh, đi tiêu lỏng. Ngày dùng 30 g.

Tâm sen là thuốc an thần, chữa mất ngủ. Ngày dùng 5 g pha trà để uống.

Lá sen cũng tác dụng như tâm sen, ngoài ra còn dùng làm thuốc cầm máu. Ngày dùng 20 g.

Gương sen và tua sen cũng dùng làm thuốc cầm máu, chữa di mộng tinh.

HOÀI SƠN

Rhizoma Dioscoreae persimilis

Hoài sơn là thân rễ đã chế biến của cây Củ mài - *Dioscorea persimilis* Prain et Burkill, Họ Củ nâu-Dioscoreaceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Dây leo quấn sang phải. Thân rễ phình thành củ ăn sâu xuống đất khó đào, củ hình chày dài có khi đến 1 m, có nhiều rễ con, mặt ngoài màu xám nâu bên trong có bột màu trắng. Phần trên mặt đất, ở kẽ lá thỉnh thoảng có những củ con nhỏ, những củ này có thể đem trồng được. Lá mọc đối hoặc có khi mọc so le. Lá đơn, nhẵn, hình tim đầu nhọn, có 5-7 gân chính. Hoa mọc thành bông,

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

trục bông khúc khuỷu mang nhiều hoa. Hoa đực hoa cái khác gốc. Bao hoa 6, dài bằng nhau, nhị 6, hoa cái mọc thành bông. Quả nang có 3 cánh. Cây mọc hoang ở rừng, nhân dân ta vẫn đào lấy củ ăn. Hiện nay được trồng ở nhiều nơi, nhân giống bằng củ, thu hoạch từ tháng 11 đến tháng 4 năm sau.

Bộ phận dùng và chế biến

Củ mài đào về rửa sạch đất, gọt vỏ, ngâm nước phèn chua 2-4 giờ, vớt ra cho vào lò sấy diêm sinh đến khi củ mềm, mang ra phơi hay sấy cho se, đem gọt và lăn thành trụ tròn. Tiếp tục sấy diêm sinh một ngày một đêm nữa rồi đem phơi hay sấy ở nhiệt độ 60°C cho tới khi độ ẩm không quá 10%. Sau khi chế biến, Hoài sơn có hình trụ tròn dài 8-20 cm, đường kính 1-3 cm, mặt ngoài trắng hay vàng ngà, vết bẻ có nhiều bột, không có xơ, rắn chắc, không mùi vị. Ta đã chế biến được vị Hoài sơn và đã xuất khẩu.



Cây củ mài

Dioscorea persimilis Prain et Burkill

Thành phần hóa học

Hiện nay mới biết thành phần chủ yếu là tinh bột, chất nhầy.

Kiểm nghiệm

Soi bột thấy có nhiều hạt tinh bột hình trứng hay hình thận, rốn hạt dài, có vân đồng tâm; kích thước trung bình 40 μm ; tinh thể calci oxalat hình kim; mảnh mô mềm gồm các tế bào thành mỏng, chứa tinh bột; mảnh mạch mạng.

Công dụng

Trong y học cổ truyền dùng làm thuốc bổ Tỳ và bổ Thận, dùng chữa tiêu đêm, di tinh, mồ hôi trộm, chóng mặt, hoa mắt, đau lưng, chữa ly mạn tính, tiểu đường.

Ngày dùng 12-24 g dưới dạng thuốc sắc hay thuốc bột. Hoài sơn đã được ghi vào Dược điển Việt Nam.

Theo Dược điển Trung Quốc, Sơn dược tức là Hoài sơn được chế từ *D. opposita* Thunb. Thành phần ngoài tinh bột có chứa mucin, allantoin, cholin và maltase.

Trên thị trường, Hoài sơn có thể bị giả mạo bằng nhiều loại cây khác nhau từ những cây cùng chi như Củ cộc - *Dioscorea galbana* Roxb. có màu nâu tới những cây khác xa về họ hàng thực vật như khoai mì. Cần chú ý phân biệt.

TRẠCH TẢ

Rhizoma Alismatis

Dược liệu là thân rễ gọt vỏ phơi hay sấy khô của cây Trạch tả¹. *Alisma plantago-aquatica* L., họ Trạch tả-Alismataceae.²

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây thảo cao 0,6 - 1 m. Lá mọc thành cụm ở gốc. Phiến lá hình trứng đỉnh nhọn. Hoa hợp thành tán, đều, lưỡng tính, có 3 lá đài màu lục, 3 cánh hoa màu trắng, 6 nhị, nhiều lá noãn rời nhau xếp xoắn ốc. Quả phức. Thân rễ trắng hình cầu hay hình con quay.

Trạch tả có mọc hoang ở các ruộng lầy Lào Cai, Bắc Thái, ngoài ra có thể trồng bằng hạt.

Thu hái chế biến

Ở cây không để lấy giống thì bấm bỏ hoa cho to củ. Mỗi năm thu hoạch 2 vụ, vụ tháng 6 và vụ tháng 12. Nhổ cả cây, cắt bỏ thân, lá, gọt sạch rễ con sấy khô. Loại đường kính trên 3 cm, khô, chắc, màu trắng ngà, nhiều bột, không mốc mọt là loại tốt.

Bột

Màu trắng ngà, mùi hơi thơm, vị hơi ngọt. Soi kính hiển vi thấy: nhiều hạt tinh bột hình trứng hay cầu, có hạt kép 2-3. Mảnh mô mềm gồm tế bào tròn chứa tinh bột. Mảnh mạch.

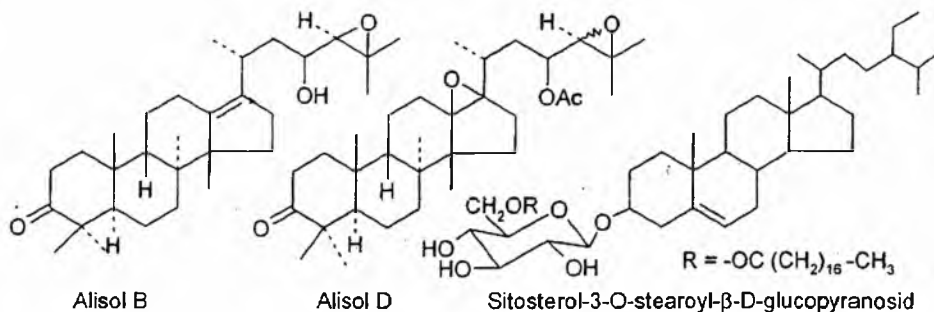
Thành phần hóa học

Trong Trạch tả có tinh bột 23%, iod 6,10 mg/kg, mangan 1,2 %.

Các dẫn chất triterpenoid có cấu trúc protostan: alisol B và các dẫn chất của chất này gồm có: 16-oxo (alisol C); 23-Ac; 16- β -hydroxy-23-acetyl; 16- β -methoxy-23-Ac; 16-oxo-23-acetyl; alisol D và sitosterol 3-O-6-stearoyl- β -D glucopyranosid.

¹ Trạch = đầm, ao; tả = tát cạn, ý nói vị thuốc có tác dụng thông tiểu như tát cạn nước đầm ao

² Trạch tả Trung Quốc sử dụng là loài *A. orientalis* (Sam.) Juzep.



Tác dụng và công dụng

Thí nghiệm trên lâm sàng cho thấy Trạch tả tăng thải Na, Cl và urê trong nước tiểu, làm hạ cholesterol của huyết tương, bảo vệ chức năng gan.

Trong Đông y, Trạch tả được dùng làm thuốc lợi tiểu trong trường hợp tiểu tiện ít, nhiễm trùng đường tiết niệu gây đau buốt, chức phận của thận kém mà gây phù. Trạch tả còn được dùng để làm hạ cholesterol và lipid máu. Ngày dùng 6 – 12 g dưới dạng thuốc sắc.

II. DƯỢC LIỆU CHỨA CELLULOSE

BÔNG

Gossypium

Cây bông thuộc chi *Gossypium*; họ Bông - Malvaceae. Bông có nhiều thứ do lai tạo từ 4 loài chính:

- *G. herbaceum* L.
- *G. arboreum* L.
- *G. barbadense* L.
- *G. hirsutum* L.

Hai loài trên thuộc nguồn gốc châu Á. Hai loài dưới thuộc nguồn gốc châu Mỹ.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Bông thuộc loại cây nhỡ cao 1-3 m, cây mọc hàng năm hoặc nhiều năm. Lá mọc so le có cuống dài, phiến lá thường chia làm 5 thùy, gân lá hình chân vịt. Hoa mọc ở nách lá. Đài hoa dính liền, có một đài con gồm các lá hình tim có răng. Tràng tiền khai vận, có 5 cánh hoa có màu sắc thay đổi: vàng, hồng, tía. Nhị nhiều, dính nhau thành ống. Quả nang hình trứng nhọn về phía trên. Có 3-5 ô, mỗi ô có 5-7 hạt. Hạt hình trứng, bao bọc bởi những sợi bông màu trắng. Cũng có loài bông có sợi màu vàng, vàng cam. Người ta đã tạo được loài bông màu xanh, màu nâu ở quy mô thí nghiệm.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat



Bông-G. *herbaceum* L.



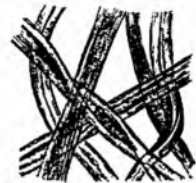
Bông-G. *arboreum* L.

Loài người đã biết trồng bông 3.000 năm tn. Bông trồng vào tháng 1-2 và thu hoạch sau 5-6 tháng. Hàng năm thế giới sản xuất trên 10 triệu tấn. Các nước sản xuất nhiều bông là Ấn Độ, Ai Cập. Nước ta đã hình thành nhiều vùng chuyên canh bông như Daklak, Gia Lai, Kontum, Ninh Thuận, Đồng Nai, Bình Dương, Bình Phước, Tây Ninh, Phú Khánh, một số tỉnh đồng bằng sông Cửu Long. Để tăng hiệu quả kinh tế người ta thực hiện mô hình trồng xen với bắp, đậu xanh, đậu nành... Công ty bông Việt Nam cung cấp giống Bioseed 7 của Ấn Độ và một số giống bông khác cho năng suất cao hơn gấp 2-3 lần giống bông trước đây. Theo kế hoạch, nước ta cần nâng diện tích trồng bông lên 500.000 ha mới đáp ứng được nhu cầu trong nước.

Bộ phận dùng và công dụng

Sợi bông

Rất nhiều sợi bông tạo thành lớp bông bên ngoài của vỏ hạt. Mỗi hạt mang từ 5.000 đến 10.000 sợi bông. Sợi bông là lông đơn bào rất dài từ 1-5 cm. Sợi dài chắc là loại tốt. Sợi dưới 25mm là loại ngắn, từ 25-30 mm là loại trung bình, từ 30-50 mm là loại dài. Soi dưới kính hiển vi sẽ thấy sợi bông rỗng ở giữa tạo thành mao quản do đó sợi bông có tính hút nước nhưng với điều kiện là phải tẩy sạch chất béo của thành tế bào lông. Sợi bông dẹt nhọn ở đầu và thỉnh thoảng có đoạn bị vặn xoắn. Nếu đặt sợi bông trong một dung dịch đồng oxyd trong ammoniac sẽ thấy sợi bông nở ra từng khúc rồi dần dần bị tan đi và chỉ còn lại phần cutin. Sợi bông nhuộm màu hồng tím với dung dịch kẽm chloriodid. Thấm ảm với dung dịch iod N/50, để gần khô rồi thêm acid sulfuric 80% sẽ có màu xanh. Thành phần chủ yếu của sợi bông là cellulose (chiếm đến 98%) kèm theo khoảng 1% chất vô cơ, một ít pectin, protein, chất béo.



Sợi bông

Trong y học bông được chia làm 2 loại: bông xơ và bông hút nước.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Bông xơ là bông tự nhiên đã được cán để loại hạt, đã nhặt sạch tạp chất, bột thành lớp đều và không chế biến gì thêm. Loại này không hút nước, dùng làm êm khi băng bó, dùng làm nút các ống, các bình đựng môi trường nuôi cấy vi khuẩn, nấm mốc.

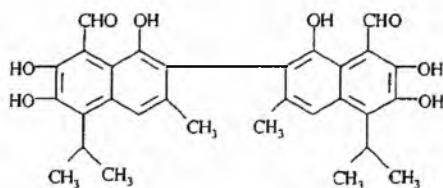
Bông hút nước là bông đã loại hết chất béo rồi tẩy trắng, bột thành lớp. Bông hút nước dùng để băng bó các vết thương, dẹt gạc. Bông hút nước phải đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam về tốc độ hút nước, giới hạn chất tan trong nước, acid-kiềm, chlorid, sulfat, calci, chất béo, chất màu, độ ẩm, độ tro.

Hạt bông

Cho đến đầu thế kỷ XIX người ta chỉ lấy sợi bông, còn hạt thì bỏ đi. Ngày nay hạt được sử dụng để ép lấy dầu với tỉ lệ khoảng 15%. Dầu thuộc loại nửa khô, thành phần có những acyl glycerol của các acid béo chưa no: acid oleic 40-50%, linoleic 25-30% và các acid béo no như acid palmitic, stearic 20-30%.

Trong công nghiệp, dầu bông dùng làm xà phòng và để pha sơn. Khô dầu chứa nhiều protein (50%) trong đó có đủ các amino acid cần thiết. Trong khô dầu còn có các sắc tố: flavonoid (glycosid của quercetol và kaemferol) và đặc biệt có một sắc tố màu đỏ cam là gossypol (1% của nhân).

Chất gossypol có công thức: 2,2-bis-1,6,7-trihydroxy-3-methyl-5-isopropyl-8-aldehyd-onaphthyl, có trục bất đối xứng có thể có 2 đồng phân (+) gossypol và (-) gossypol, không tan trong nước, tan trong ether và chloroform, dễ bị nhiệt phân huỷ nên dễ bị loại ra khỏi dầu và khô dầu.



Gossypol

Gossypol có độc tính với tế bào, nó kết hợp với nhóm amin của lysin trong cấu trúc protein. Thí nghiệm trên súc vật đực, người ta thấy gossypol làm giảm số lượng tinh trùng đáng kể, làm giảm lượng testosterone. Trên súc vật cái cũng có tác dụng chống thụ tinh. Thí nghiệm trên súc vật cũng thấy rằng (+)gossypol ít tác dụng nên người ta cho rằng (-) gossypol có lẽ có tác dụng tốt hơn đồng phân racemic mà người ta đã dùng trong các thí nghiệm trước đây.

Ở Trung Quốc đã có thử nghiệm trên hàng ngàn người tình nguyện thấy sau 2 tháng dùng gossypol thì lượng tinh trùng giảm rõ rệt nhưng có xuất hiện nhiều dạng bất thường. Việc dùng gossypol để hạn chế sinh đẻ còn phải được nghiên cứu nhiều vấn đề như cơ chế tác dụng, nguy cơ sinh quái thai, tác dụng phụ. Các nhà nghiên cứu Nga thấy gossypol có tác dụng ức chế khối u.

Gần đây người ta đã tạo ra được giống bông không có gossypol.

Lá bông

Lá bông chứa 5-7% acid citric, 3-4% acid malic và một số acid khác như ascorbic, lactic, pyruvic, formic. Có thể dùng làm nguyên liệu để chiết acid citric. Trong lá còn có: riboflavin, inositol, carotenoid, acid nicotinic.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Vỏ rễ

Vỏ rễ có chứa gossypol (1-2%), cây lâu năm thì lượng gossypol càng nhiều, vit.E, các catechin và một chất gây co mạch và có tác dụng thúc đẻ nhưng chưa phân lập được. Trong y học dân gian người ta có dùng vỏ rễ để làm thuốc điều kinh dưới dạng thuốc sắc. Tuy nhiên, cần thận trọng vì có gossypol độc.

Hoa

Hoa là nguồn chứa nhiều flavonoid. Có loài hàm lượng flavonoid lên đến 4,5%. Thành phần flavonoid được biết trong các loài là:

Gossypium barbadense: quercetin-3-sophorosid, quercetin-7-glucosid, quercetin-3-glucosid, quercetin và kaempferol-3-rutinosid, kaempferol-3-galactosid, gossypetin-7-glucosid.

G. herbaceum: quercetin và kaempferol-7-glucosid, quercetin-3-glucosid, gossypetin-7-glucosid.

Gossypium spp: quercetin-3'-glucosid.

III. DƯỢC LIỆU CHỨA GÔM VÀ CHẤT NHẮY

GÔM ARABIC

Gummi Arabicum

Gôm arabic là chất tiết ra và để khô từ thân và cành của cây *Acacia verek* Guill et Perr. (= *Acacia senegal* (L.) Willd.), phân họ Trinh nữ - Mimosoidae, họ Đậu, Fabaceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Thuộc loại cây nhỡ cao 4-5 m có gai ngắn và cong. Lá kép 2 lần lông chim, cụm hoa mọc ở nách lá, tràng hoa màu trắng, quả loại đậu thẳng, dẹt, hơi thắt ở khoảng giữa các hạt.

Sudan là nơi cung cấp chính cho thị trường thế giới là (khoảng 40.000 tấn/năm), sau đó đến các vùng Tây và Nam sa mạc Sahara như Moritani, Mali, Senegal, Sad rôi đến Nigeria.



Acacia verek Guill et Perr.

Cách thu hoạch gôm. Người ta thu hoạch gôm ở những cây từ 3 tuổi trở lên, hiệu suất cao ở những cây 5-7 tuổi. Thu hoạch vào mùa khô khi cây đã rụng lá. Gôm tiết ra từ những kẽ nứt tự nhiên, nhưng thường người ta đục vỏ thành từng băng (5 x 50cm) để

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

gôm chảy ra được nhiều. Gôm chảy ra, khô dần, vài ba tuần sau khi bóc vỏ thì bắt đầu lấy gôm, lúc này phân giữa cục gôm vẫn chưa rắn hẳn, qua phơi nắng hoặc qua quá trình chuyên chở gôm mới rắn hoàn toàn. Mỗi cây (5-7 tuổi) cho 500-800 g gôm.

Mô tả dược liệu

Dạng cục tròn không đều, rắn, đường kính trung bình khoảng 2-3 cm màu vàng hay màu nâu, khi khô thì có thể đập vỡ được như thủy tinh, mặt vỡ nhẵn bóng. Các cục nguyên thường có một khoang rỗng ở giữa do quá trình khô tạo ra. Gôm tan trong nước tạo thành dung dịch keo, dính và có độ quay cực.

Thành phần hóa học

Thành phần chính là polysaccharid thuộc nhóm acid có acid uronic (xem phần đại cương). Muốn định tính acid uronic có thể thực hiện như sau: đun gôm với naphtoresorcinol và acid HCl 1/2 trong vài phút, có tủa nâu tan trong benzen có màu tím. Phần polysaccharid có thể tinh chế bằng cách hòa tan gôm trong dung dịch HCl 0,1N rồi kết tủa bằng cồn, làm nhiều lần như vậy rồi cuối cùng điện thẩm tích. Công thức của gôm arabic là một polysaccharid phân nhánh nhiều (xem phần đại cương).

Ngoài ra trong gôm còn có 3-4% chất vô cơ (Ca, Mg, K) các enzym như oxydase, emulsin.

Kiểm nghiệm

5 g gôm trong 10 g nước, để yên trong 15-20 giờ phải tan hoàn toàn cho một dung dịch sánh và acid với giấy quỳ.

Dung dịch gôm 2% đun sôi để nguội, thêm 1 ml dung dịch chì acetat kiềm, có tủa trắng nhưng không tủa bởi dung dịch chì acetat trung tính (khác với gôm adragant).

Hòa tan 0,25 g gôm trong 5 ml nước, thêm 0,5 ml nước oxy già loãng và 0,5ml dung dịch benzinidin 1% trong cồn, lắc và để yên, sẽ có màu xanh do có mặt của oxydase hoặc dùng cồn gaiac thì cũng có màu xanh xuất hiện.

Dung dịch gôm 10% trong nước thì hơi quay trái, các loại gôm của các loài *Acacia* khác thì quay phải mặt phẳng ánh sáng phân cực.

Không được có phản ứng của tanin và tinh bột.

Độ ẩm không quá 15%, độ tro toàn phần không quá 5%.

Công dụng

Trong bào chế khoa, gôm arabic được dùng:

Bào chế các nhũ dịch và hỗn dịch.

Làm chất dính, chất làm rã trong viên nén (vì có khả năng nở ra trong nước).

Bao viên, để cho các chất bao dính vào viên.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Bào chế các thuốc phiến, viên tròn, potio, một số kem bôi da.

Gôm arabic làm dịu tại chỗ nơi bị viêm như viêm họng viêm dạ dày.

Gôm arabic còn được dùng trong kỹ nghệ thực phẩm, keo dán.

Chú ý rằng thành phần của gôm có calci nên cần tránh những chất có tương kỵ. Trong gôm còn có enzym oxydase nên có thể tạo thành các sản phẩm có màu với aminopyrin, antipyrin, cresol, gaiacol, phenol, tanin, thymol, vanillin và một số chất khác. Một số alcaloid cũng bị ảnh hưởng: atropin, apomorphin, cocain, homatropin, hyoscyamin, morphin, physostigmin và scopolamin. Nếu đun dung dịch gôm vài phút ở 100°C thì oxydase bị hủy và tránh được sự tương kỵ.

GÔM ADRAGANT

Gummi Tragacanthae

Gôm adragant thu được từ một số cây thuộc chi *Astragalus*, phân họ Đậu – Faboideae, họ Đậu-Fabaceae cung cấp (chi này có đến 1000 loài). Loài chủ yếu cung cấp gôm này là cây *Astragalus gummifer* Labill. Các loài khác như *A. verus* Oliver và *A. piletocladus* Fr. et Sint. cũng cho gôm.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây *Astragalus gummifer* Labill. là cây bụi nhỏ. Cây chậm lớn, chỉ tăng khoảng 1 cm chiều cao mỗi năm và đến năm thứ 60-75 cũng chỉ cao khoảng 1 m. Lá kép lông chim chẵn, có lá kèm nhỏ. Khi lá chết rụng, các cuống lá kép còn lại tạo thành những gai nhọn. Hoa hình bướm màu vàng nhạt mọc thành chùm ở nách những lá phía dưới. Quả loại đậu, có lông, chỉ chứa 1 hạt, không mở. Các loài *Astragalus* thường mọc ở độ cao từ 1000 - 3000 m.

Những nơi cung cấp gôm chính: Syria, Iran, Iraq, Hy Lạp, Turmenia, Armenia...

Sự tạo thành gôm và thu hoạch. Gôm được tạo thành do sự biến đổi của thành tế bào tia ruột và ruột. Gôm bị ép bên trong thân cây nên khi có lỗ sâu đục hoặc vết rạch sâu thì chảy ra. Hai ngày sau khi rạch thì thu hoạch gôm.



Astragalus gummifer Labill.

Mô tả dược liệu

Tùy theo dụng cụ rạch mà gôm có hình dạng khác nhau, thường là những phiến cong có vân đồng tâm dài có thể đến 5-6 cm, rộng 2 cm. Gôm có màu trắng nhờ, đục như sừng. Khác với gôm arabic, gôm adragant nở ra trong nước và chỉ tan một phần.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Thành phần hóa học

Thành phần polysaccharid là chính, polysaccharid này lại chia làm 2 loại:

Acid tragacanthic còn gọi là tragacanthin là thành phần tan trong nước chiếm khoảng 10%, ở dạng muối Ca, K và Mg trong cây. Polysaccharid này cấu tạo có một mạch chính là các α -D-galacturonic theo dây nối (1→4) đôi khi có L-rhamnose xen vào, còn mạch nhánh nối ở C-3 gồm có D-xylose, 2-O- α -galactopyranosyl-D-xylopyranose và 2-O- α -D-galacto-pyranosyl-D-xylopyranose.

Arabinogalactan hay còn gọi là bassorin chiếm 60-70%, là một polysaccharid trung tính, không tan trong nước mà chỉ nở ra tạo thành thể keo, phân tử phân nhánh nhiều, gồm mạch chính là các D-galactose nối theo dây nối (1→6) và (1→2), mạch nhánh là các L-arabinose nối theo dây nối (1→2), (2→3), (1→5).

Khác với gôm arabic trong thành phần gôm adragant có tinh bột và không có oxydase. Các chất vô cơ chiếm 3-4%.

Kiểm nghiệm

Không phản ứng với cồn gaiac hoặc với benzidin (để phân biệt với gôm arabic).

Không được có mùi acetic (để phân biệt với gôm *Sterculia*).

Chỉ số nở: thực hiện với 0,5 g trong một hỗn hợp cồn nước 4:6 phải trên 10.

Khác với gôm arabic, gôm adragant không hoàn toàn tan trong nước. Nó chỉ cho với nước một dịch nhầy đục và sánh hơn.

Công dụng

Làm chất nhũ hóa tốt hơn gôm arabic, ngoài ra còn dùng làm tá dược dính trong các dạng thuốc viên, chất làm dịu khi đau họng.

SÂM BỐ CHÍNH

Radix Hibisci sagittifolii

Dược liệu là rễ củ của cây Sâm bố chính - *Abelmoschus sagittifolius* (Kurz.) Merr. họ Bông - Malvaceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây thảo, cao 0,5-1 m, sống nhiều năm, mọc đứng yếu ớt. Thân có lông. Lá mọc so le, phiến lá thường chia thành 5 thùy, thùy giữa dài và nhọn, gân lá hình chân vịt, gân mặt trên gân cuống có màu tím. Lá kèm hình sợi. Hoa mọc riêng lẻ ở kẽ lá, 5 cánh màu hồng, đài phụ gồm 7-10 bộ phận, đài hoa sớm rụng,

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

nhieu nhị dính liền nhau thành một ống, bầu có lông, vòi có 5 núm nhụy. Quả hình trứng nhọn, mặt ngoài có lông. Hạt hình thận màu nâu. Sâm bố chính được trồng ở nhiều nơi nước ta, gieo hạt vào tháng 2-3, cây ưa ánh sáng. Cần phân biệt với Sâm báo, mọc ở núi Báo (Thanh Hóa) có hoa màu vàng, cây nhỏ hơn.

Bộ phận dùng và chế biến

Rễ hình trụ thót dần về phía dưới, dài 10-20 cm, đường kính 0,5-2,5 cm. Nhiều khi gặp những củ có phân nhánh và nom giống hình người. Người ta thu hoạch vào tháng 11-12 hoặc 1-2, cắt bỏ rễ con, rửa sạch, phơi khô hay cạo vỏ, đồ chín rồi làm khô. Vết bẻ có màu trắng, có nhiều bột, không có xơ, vị nhạt, nhầy dính khi tiếp xúc với nước.

Vi phẫu. Lớp bần gồm 2-3 hàng tế bào, lớp bần này không thấy ở rễ đã cạo vỏ. Mô mềm vỏ chứa nhiều hạt tinh bột. Rải rác trong mô mềm có các tinh thể calci oxalat hình cầu gai và các túi chứa chất nhầy. Liber hình nón trong có các đám sợi. Tia ruột gồm 2-3 hàng tế bào loe thành hình phễu về phía liber và chứa nhiều tinh bột. Gỗ chạy vào tận ruột.

Bột có màu trắng ngà có nhiều hạt tinh bột riêng lẻ hình cầu hoặc nửa cầu, kích thước 10-30 μm , có nhiều hạt kép 2-3. Sợi liber rộng khoảng 20 μm , mảnh mạch mạng và mạch chấm, tinh thể calci oxalat hình cầu gai, mảnh mô mềm gồm tế bào chứa tinh bột.

Thành phần hóa học

Chất nhầy khoảng 40%, nhiều tinh bột. Các thành phần khác chưa được nghiên cứu.

Công dụng

Ở nước ta, nhân dân dùng Sâm bố chính để làm thuốc bổ và chữa ho. Ngày dùng 16-20 g hoặc có thể đến 40 g. Sâm bố chính đã được ghi vào Dược điển Việt Nam.



Sâm bố chính
Abelmoschus sagittifolius (Kurz.) Merr.

BẠCH CẬP

Rhizoma Bletilae

Dược liệu là thân rễ chế biến từ cây Bạch cập - *Bletila striata* (Thunb.) Reichb., họ Lan-Orchidaceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây Bạch cập thuộc loại thảo, sống nhiều năm, cao khoảng 90 cm, mọc hoang và được trồng ở những nơi đất ẩm. Lá mọc từ thân rễ lên, mỗi cây mang khoảng 3-5 lá hình mác dài 18 - 40 cm, rộng 2,5 - 5 cm, mặt lá có nhiều nếp nhăn dọc. Hoa nở vào mùa hạ, màu đỏ tía. Quả hình thoi có 6 cạnh, dài khoảng 3 cm, đường kính 1cm. Thân rễ phát triển thành củ có nhiều chất nhầy làm chất dự trữ cho cây. Tài liệu cho biết cây có mọc ở rừng thứ sinh Vĩnh Phú.



Bạch cập
Bletila striata (Thunb.) Reichb.

Bộ phận dùng và chế biến

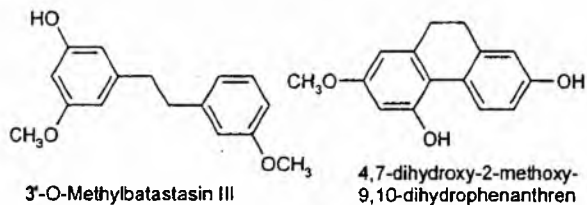
Thân rễ hóa thành củ, thu hoạch ở những cây 2-3 tuổi, bỏ vảy và rễ con, rửa sạch, sấy nhỏ lửa đến khô. Sau khi chế biến, dược liệu là những khối như sừng vị đắng và nhớt. Khi dùng đem ủ mềm, thái lát, sấy nhẹ cho khô, nếu cần thì tán thành bột.

Đặc điểm bột. Bột Bạch cập soi dưới kính hiển vi thấy có tế bào biểu bì có thành vòng vè, mô mềm có calci oxalat hình kim.

Thành phần hóa học

Chất nhầy là chủ yếu, chiếm khoảng 55% và thuộc loại glucomannan.

Các dẫn chất phenanthren gồm có: 4,7-dihydroxy-2-methoxy-9,10-dihydrophenanthren và blestiaren A, B, C; ba chất sau là những phenanthren dimer).



Dẫn chất bibenzyl có 3'-O-methylbatastasin III.

Tác dụng và công dụng

Bạch cập có tác dụng chống loét dạ dày trên chuột cống thí nghiệm.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Các dẫn chất phenanthren và dẫn chất bibenzyl nói ở trên đều có tác dụng kháng khuẩn.

Trong y học cổ truyền, Bạch cập được dùng làm thuốc cầm máu trong các trường hợp ho ra máu, loét dạ dày chảy máu, lỵ có máu, trĩ. Dùng dưới dạng thuốc sắc hay thuốc bột, mỗi ngày 15 g. Dùng ngoài phối hợp với thạch cao để chữa mụn nhọt, các vết thương, vết loét. Bạch cập hòa với dầu vừng để chữa bỏng.

MÃ ĐẾ

Semen et Folium Plantaginis

Dược liệu là hạt và lá của cây Mã đề - *Plantago major* L., họ Mã đề - Plantaginaceae.

Trên thế giới có các loài như: *P. media* L., *P. lanceolata* L., *P. psyllium* L., *P. depressa* Willd. và một số loài khác cũng được sử dụng.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây thuộc loài thảo, sống dai, thân rất ngắn. Lá mọc ở gốc thành hoa thị, có cuống dài và rộng. Phiến lá nguyên hình trứng dài 12 cm rộng 8 cm, có 5-7 gân chính hình cung chạy dọc theo phiến rồi đồng quy ở gốc và ngọn phiến lá. Hoa mọc thành bông có cán dài, hướng thẳng đứng. Hoa đều lưỡng tính, 4 lá đài xếp chéo hơi dính nhau ở gốc. Tràng màu nâu, khô xác, tồn tại, 4 thùy xen kẽ với các lá đài. Bốn nhị thò ra ngoài, chỉ nhị mảnh dài gấp tràng 2 lần. Bầu trên, 2 ô. Quả hộp, có 8-13 hạt. Vỏ ngoài của hạt hóa nhầy khi gặp nước.

Mã đề mọc hoang và được trồng nhiều nơi.

Vi phẫu lá. Biểu bì trên và dưới gồm 1 lớp tế bào hình chữ nhật xếp đều đặn. Mô mềm có tế bào tròn, to, thành mỏng. Một bó libe gỗ tròn nằm giữa ứng với gân chính.



Mã đề
Plantago major L.

Bộ phận dùng và chế biến

Nếu lấy lá thì thu hoạch từ tháng 5-7, nếu lấy hạt thì từ tháng 6-8, cắt những bông thật già phơi khô, vò và xát trên sàng rồi sấy sạch, sau đó tiếp tục phơi khô cho đến khi độ ẩm còn 10%. Hạt rất nhỏ hình bầu dục hơi dẹt dài khoảng 1 mm, mặt ngoài nâu nhạt hay nâu đen. Nhìn qua kính lúp thấy mặt hạt nổi lên những vân lằn tán, rốn lõm.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Thành phần hóa học

Thành phần hóa học chính của toàn cây là chất nhầy, hàm lượng trong lá có thể đến 20%, trong hạt có thể đến 40%. Dược điển Việt Nam IV quy định hạt mã đề phải có chỉ số nở ít nhất là 5. Các nhà nghiên cứu Nhật đã chiết xuất chất nhầy hạt *P. major* L. dưới dạng tinh khiết với tên "Plantasan" với hiệu suất 6,8%. Thành phần cấu tạo của Plantasan gồm có D-xylose, L-arabinose, acid D-galacturonic, L-rhamnose và D-galactose theo tỉ lệ tương ứng là 15:3:4:2:0,4. Planteose là một oligosaccharid hàm lượng 1%, thủy phân bằng acid thì cho 1 galactose, 1 glucose và 1 fructose.

Hai chất iridoid đã được xác định là aucubosid và catalpol. Đây cũng là thành phần hoạt chất đáng chú ý của dược liệu (công thức, xem phần iridoid glycosid).

Các hợp chất flavonoid: apigenin, quercetin, scutellarein, baicalein, hispidulin (=5,7,4- trihydroxy-6-methoxy-flavon), luteolin-7-glucosid, luteolin-7-glucuronid, homoplantagin (=*7-O-β-D*-glucopyranosyl-5,4'-dihydroxy-6-methoxy flavon), nepitrin (=*7-O-β-D*-gluco pyranosyl-5,3',4'-trihydroxy-6-methoxy flavon), *7-O-α-L*-rhamnopyranosyl 5,6,4'-tri-hydroxy-6-methoxyflavon, *7-O-β-D*-glucopyranosyl 5,6,3',4'-tetrahydroxyflavon (xem thêm chương flavonoid ở phần sau).

Các thành phần khác: các acid hữu cơ như acid cinnamic, p-coumaric, ferulic, cafeic, chlorogenic, neochlorogenic; carotenoid, vitamin K, vitamin C, một ít tanin, saponin, dẫn chất lacton (liliodid), dẫn chất coumarin (esculetin).



Trong hạt mã đề loài *P. major* và một số loài khác còn có alcaloid boschianin (= indicain), boschniakinic acid (= plantagonin).

Tác dụng và công dụng

Những dẫn chất iridoid glycosid là thành phần có tác dụng kháng khuẩn của lá Mã đề. Lá đem hãm với nước sôi để nguội để rửa mắt khi viêm kết mạc, viêm mí mắt, hoặc làm nước súc miệng khi bị viêm họng.

Trong y học cổ truyền, lá dùng làm thuốc thông tiểu chữa những trường hợp bí tiểu tiện, tiểu tiện ra máu; ngoài ra còn dùng để chữa ho, chữa viêm loét đường dạ dày, ruột. Lá tươi giã nhỏ dùng đắp mụn nhọt, chỗ bị sâu bọ đốt.

Hạt Mã đề, còn gọi là xa tiên tử, do có chất nhầy nên có tác dụng nhuận tràng và tăng thể tích phân. Chất nhầy tạo thành 1 lớp bảo vệ niêm mạc ruột nên cũng dùng làm thuốc chống viêm trong bệnh viêm ruột, đau dạ dày và lỵ. Ngoài ra còn có tác dụng long đờm, lợi tiểu (uống một thìa cà phê trước bữa cơm chiều).

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Bài thuốc lợi tiểu: hạt Mã đề 10 g, Cam thảo 2 g, nước 600 ml sắc còn 200 ml chia 3 lần uống trong ngày.

Bài thuốc chữa ho tiêu đờm: Mã đề 10 g, Cam thảo 2 g, Cát cánh 2 g, nước 400 ml sắc còn 200 ml chia 3 lần uống trong ngày.

THẠCH

Agar-agar

Nguồn gốc

Thạch là sản phẩm chế từ một số loài tảo biển thuộc ngành tảo đỏ - Rhodophyta.

Trên thế giới người ta có thể chế thạch từ các loại tảo thuộc các chi khác nhau như: *Gelidium*, *Phyllophora*, *Furcellaria*, *Euchema*, *Ahnfeltia*, *Pterocladia*...

Ở nước ta "rau câu" là nguyên liệu quan trọng để chế thạch. Qua điều tra ven biển các tỉnh phía Bắc, chúng ta đã phát hiện 11 loài. Đáng chú ý là loài rau câu chỉ vàng - *Gracilaria verrucosa* (Huds.) Papenf. ở các tỉnh phía Nam đã phát hiện 6 loài rau câu, đáng chú ý là loài rau câu rễ tre - *Gelidiella acerosa* (Forssk.) Feldm. et Ham.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Rau câu thuộc loại thực vật sống 1 năm, màu đỏ thẫm, đỏ vàng đỏ nhạt đôi khi màu nâu tối. "Thân" rau câu hình trụ tròn hay phiến dẹp, dài 15-50 cm, có loài dài tới 1,3 m hoặc hơn. Rau mọc thành từng cụm hay từng cây đơn độc, phần cuối gốc có bàn bám hình đĩa tròn để bám vào đá, vỏ sò... Rau câu chia thành nhiều nhánh, đặc tính chia nhánh là cơ sở quan trọng để xác định các loài.

Những vùng ôn đới rau câu mọc tốt vào tháng 5-6. Vùng nhiệt đới như nước ta rau câu phát triển sớm hơn. Phần lớn các loài rau câu ở nước ta sinh trưởng vào cuối mùa đông, đầu mùa xuân, tốt nhất là khoảng giữa đến cuối mùa xuân, đầu tháng 4 rau câu đã phóng bào tử, tháng 5-6 tàn lụi.

Rau câu chỉ vàng gặp nhiều ở ven biển Quảng Ninh, Hải Phòng, Thanh Hoá. Chúng ta đã thành công nuôi rau câu chỉ vàng ở các đầm nước lợ để thu hoạch xuất khẩu và chế biến thạch. Rau câu rễ tre có ở Nha Trang cũng đã được nghiên cứu chế thạch.



Rau câu - *Gracilaria*

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Thu hoạch và chế biến

Thu hoạch tảo vào những thời kỳ nhất định. Ở nước ta nên thu hoạch vào tháng 3. Hiện nay ở nhiều nước việc thu hoạch được tiến hành bằng cơ giới, có khi thu hoạch tảo do sóng đánh vào bờ. Tảo được vớt lên phơi khô, rũ sạch cát, vò sò rồi chùi (làm trắng) bằng cách tưới nước rồi phơi nắng, khi tưới nước thì đồng thời muối cũng bị loại. Tiếp theo tảo được đun với nước đã acid hóa nhẹ (1 phần tảo khô, 60 phần nước) trong nhiều giờ, lọc nóng qua vải lanh, để nguội rồi cho đông lạnh. Nước trong thạch sẽ đông thành đá, sau đó lại cho tan đá, nước chảy ra và kéo theo tạp chất. Muốn có thạch dạng sợi, người ta nén qua khuôn thép có lỗ rồi phơi hoặc làm khô ở nhiệt độ 35°C. Có loại dạng bột hoặc dạng mảnh dẹt.

Mô tả dược liệu

Tùy theo cách chế biến mà thạch có thể ở dạng sợi, có khi các sợi này dính nhau thành phiến, hoặc dạng bột. Sợi thạch màu trắng xám hay không màu, gần như trong suốt, thường dài 20-30 cm, dày 3-8 mm. Bột có màu trắng xám, sờ ráp tay.

Ở trong nước lạnh, thạch nở to, tan trong nước sôi khi để nguội sẽ đông lại.

Thạch của ta sản xuất chất lượng rất tốt đạt tiêu chuẩn quốc tế, được một số nước ưa thích.

Thành phần hóa học

Thành phần chủ yếu của thạch là chất nhầy thuộc nhóm acid, thành phần có gốc sulfat.

Kiểm nghiệm

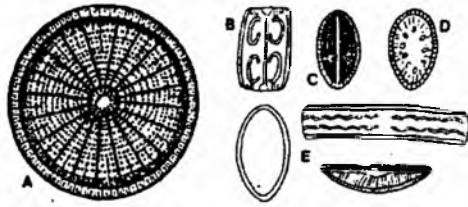
Thạch không được có quá 1% chất lạ hữu cơ, 0,5% tro không tan trong acid và 20% độ ẩm.

Thạch không tan trong nước lạnh nhưng nếu đun 1 g thạch và 65 g nước rồi để nguội thì tạo thành chất đông.

Lấy 10ml dung dịch thạch 0,5%, thêm 1,5 ml HCl, đun cách thủy 30 phút để thủy phân. Chia làm 2 phần: một phần thêm dung dịch bari chlorid 5% sẽ có tủa trắng vì trong thành phần cấu tạo của polysaccharid của thạch có các gốc sulfat, một phần thêm 1,5 ml dung dịch natri hydroxyd 10% và 3 ml thuốc thử Fehling, đun nóng sẽ có tủa màu đỏ do các nhóm OH bán acetal được giải phóng có tính khử.

Thạch đem đốt thành tro rồi cho tác dụng với acid hydrochloric loãng, sau đó soi kính hiển vi sẽ thấy còn sót lại khung của các loại khuê tảo và bọt biển.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat



Khuê tảo nằm trong thạch

A, *Arachnoidiscus* (đường kính 130 μ m); B, các loài của *Grammatophora*;
C, *Cocconeis*; D, *Campyloneis*; E, các loại khuê tảo khác

Phát hiện gelatin: đun một dung dịch 0,2% thạch đến gần sôi rồi thêm dung dịch tanin, không được có tủa.

Phát hiện tinh bột: đun sôi 100 ml thạch với 100 ml nước rồi để nguội, thêm dung dịch iod không được có màu xanh.

Công dụng

Thạch dùng để chữa táo bón kéo dài. Khi uống vào ruột, thạch sẽ hút nước nở ra làm tăng thể tích của phân, gây điều kiện thuận lợi cho vi khuẩn có ích ở ruột phát triển. Liều dùng 4-16 g một ngày, ngoài ra thạch là nguyên liệu để chế môi trường trong khoa vi sinh, làm chất ổn định các nhũ dịch. Về mặt thực phẩm, thạch dùng làm thức ăn và đồ giải khát. Thạch còn được dùng trong kỹ nghệ dệt và giấy.

TẢO BỆ

Laminaria

Tảo bẹ thuộc ngành Tảo nâu-Phaeophyta. Một số loài được dùng trong y học: *Laminaria saccharina* Lam., *L. japonica* Aresch., họ Tảo bẹ-Laminariaceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Tảo bẹ có tán dẹt nom như lá, dài 1-15 m, rộng 20-50 cm, có màu nâu, có bộ phận hình trụ nom như thân và có những móc nom như rễ để bám vào đáy biển. Nói chung tất cả bờ biển của các nước đều có. Ở biển Đông chủ yếu là loài *L. japonica* Aresch.

Tảo bẹ ở độ sâu 5-6 m nên phải dùng cào có cán dài vớt lên phơi khô, loại sạch tạp chất rồi xay thành bột khô.



Tảo bẹ

Laminaria japonica Aresch.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Thành phần hóa học

Màu nâu của tảo là do chứa fucoxanthin là một sắc tố carotenoid.

Thành phần chủ yếu là laminaran. Laminaran có 2 dạng: một dạng hầu như không tan trong nước lạnh nhưng tan trong nước nóng và một dạng tan được trong nước lạnh. Về cấu trúc hóa học, laminaran là acid alginic (xem phần đại cương). Trong phân tử cũng có mặt của đường D-mannitol với tỉ lệ khoảng 2,7% trong dạng laminaran hòa tan và 1,7% trong dạng không hòa tan.

Thành phần của tảo bẹ còn có iod tồn tại dưới dạng iodid và dưới dạng kết hợp hữu cơ. Lượng iod tăng vào mùa hè, giảm về mùa đông và cũng giảm đi nếu để tảo ngoài trời do nước mưa hoặc nước biển hòa tan.

Ngoài ra còn có các vitamin A, D... các muối kali, natri, calci (0,02-0,09%) và các thành phần vi lượng Mn, Cu, As, Co, Bo...

Công dụng

Tảo bẹ được dùng làm chất nhuận tràng, điều hòa sự hoạt động đường dạ dày-ruột. Uống 1 thìa canh bột thô hòa với nước vào tối trước khi đi ngủ.

Tảo bẹ có chứa nhiều loại vitamin, hợp chất có iod và các yếu tố vi lượng nên dùng rất tốt cho những người bị bướu cổ, xơ vữa động mạch, trẻ em còi xương, lao.

Dược điển Đông Y Trung Quốc quy định dùng Tảo bẹ *L. japonica* Aresch, để chữa bướu cổ, tràng nhạc... ngoài ra còn có thể dùng các loài Tảo mơ - *Sargassum* spp. thuộc họ Tảo mơ (Sargassaceae) với công dụng như Tảo bẹ.

Các loài thuộc ngành tảo nâu đặc biệt các loài thuộc họ Fucoaceae và Laminariaceae có giá trị kinh tế vì đây là nguồn chính để điều chế acid alginic và alginat. Hàng năm trên thế giới tiêu thụ đến hàng nghìn tấn dùng làm chất ổn định, nhũ hóa... trong nhiều ngành kinh tế khác nhau như cao su, sơn, dệt, thực phẩm, mỹ phẩm, dược phẩm.

LINH CHI

Ganoderma lucidum (Leyss. ex Fr.) Karst

Dược liệu Linh chi là thể quả của loài nấm Linh chi *Ganoderma lucidum*¹, họ Ganodermataceae (Polyporaceae).

Linh chi (*Ling zhi* trong tiếng Hán, *Rheishi* trong tiếng Nhật) còn có thể được gọi với các tên khác như Hồng chi, Xích chi, Đơn chi... do màu sắc của thể

¹ Tên *Ganoderma* bắt nguồn từ chữ Hy Lạp *ganos* (γανος = sáng, bóng) và *derma* (δερμα = da) để nói tới bề mặt ngoài bóng láng của thể quả. Chữ *lucidum* tiếng Latin cũng có nghĩa là sáng, láng bóng.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

quả khác nhau.¹ Loài *Ganoderma tsuga* Murr., Bull. có hình dạng giống như *G. lucidum* nhưng có mặt ngoài nhám hơn và màu đỏ cam sáng cũng được dùng.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Chi *Ganoderma* trên thế giới có trên 250 loài. Quan trọng nhất về mặt y học là Linh chi *G. lucidum*. Linh chi là loại nấm hóa gỗ có thể quả (tai nấm) phát triển thành dạng tán với hình dạng thay đổi như hình thận, bán cầu, hình quạt, hay đôi khi gần như tròn. Thường gặp nhất là hình thận với những vân lớn lồi ở mặt trên. Kích thước thay đổi có thể tới 30cm. Thể quả có thể chất cứng, xốp và tương đối nhẹ. Linh chi phát triển trên cây gỗ hoặc các cây gỗ mục ở nhiều vùng khí hậu từ ôn đới, cận nhiệt đới tới nhiệt đới thuộc châu Á và Bắc Mỹ, chủ yếu là vùng cận nhiệt đới với nhiệt độ tối ưu trong khoảng 24 – 25°C. Linh chi ở vùng châu Á có phần cuống dài. Linh chi tự nhiên mọc ở Bắc Mỹ thì có phần cuống của thể quả ngắn hoặc gần như không có. Tuy nhiên, ở các dạng trồng trọt có thể thấy các dạng trung gian của cả 2 loại này.

Mặt dưới của thể quả là thụ tầng có màu trắng ngà khi già đổi màu nâu vàng mang nhiều lỗ nhỏ li ti gọi là ống thụ tầng mang bào tử. Bào tử của *Ganoderma lucidum* có dạng hình trứng, được bao bọc bởi hai lớp màng, màng ngoài nhẵn không màu, màng trong màu nâu rỉ sắt. Lỗ nảy mầm của bào tử có hình gai nhọn. Bào tử nảy mầm cho ra hệ sợi nấm ăn sâu vào trong thân cây sau đó phát triển cho ra thể quả.

Linh chi tự nhiên tương đối hiếm gặp. Linh chi được nuôi cấy nhân tạo thành công vào những năm 1970 bởi nghiên cứu của các nhà khoa học Nhật Bản và hiện nay được áp dụng rộng rãi trên thế giới. Linh chi ngày nay được trồng trên khúc gỗ, gốc cây, các đoạn thân cây gỗ vùi dưới đất gần giống với điều kiện tự nhiên hay trên các túi mùn cưa có thêm một số thành phần khác. Linh chi sử dụng làm thuốc hiện nay chủ yếu là do nuôi trồng ở Trung Quốc, Hàn Quốc, Nhật Bản và Bắc Mỹ. Sản lượng Linh chi năm 1997 trên thế giới ước chừng 3.500 tấn. Ở Việt Nam, Linh chi cũng đã được nuôi trồng thành công và cho ra sản phẩm hàng hoá. Tuy nhiên, lượng sản phẩm tương đối nhỏ. Các cơ sở trồng Linh chi của Việt Nam thường cấy nấm trên các giá thể là mùn cưa hay dăm gỗ của các loài cây tạp.

"Chất lượng" của Linh chi được đánh giá qua nguồn gốc của nó. Linh chi thiên nhiên được xem là có chất lượng cao hơn loại trồng nhân tạo.

Thành phần hóa học

Thành phần hóa học của thể quả Linh chi được biết gồm có các triterpenoid, polysaccharid, steroid, chất béo, peptid, đường, acid amin, acid

¹ Tuy nhiên, Tử chi (linh chi tía - do mặt trên thể quả có màu tím đen) lại là một loài khác - *Ganoderma japonicum*. Trên thực tế còn có Hắc chi (= huyền chi - có tài liệu cho là *G. sinense* có màu tím đen đến đen và có chân dài có thể tới 20 cm), Thanh chi, Hoàng chi... mà nguồn gốc thực vật chưa được xác định rõ ràng. Cũng nên phân biệt với loài cổ Linh chi (*Ganoderma applanatum*) có thể quả rất lớn (đường kính có thể tới 50cm, cân nặng có thể tới 5 kg), màu nâu, không có chân. Loài cổ Linh chi phát triển rộng rãi trên thế giới, thường gặp trong rừng nhiệt đới như ở Việt Nam.

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

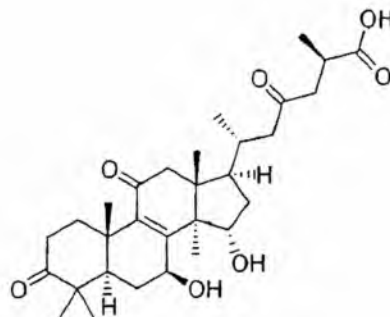
hữu cơ và các khoáng chất. Trong đó, các polysaccharid và triterpenoid được quan tâm nhiều nhất bởi tác dụng dược lý của chúng.

Một trong những thành phần có hàm lượng cao (có thể tới 45%) của Linh chi là các polysaccharid với các chất chính là β -glucan (có thể tới 40,6% so với thể quả) và một số heteropolysaccharid khác.

Trên 50 carbohydrat đã được công bố có trong thành phần của Linh chi. Các β -glucan trong thể quả của Linh chi có thể có cùng khối lượng phân tử nhưng khác nhau về mức độ phân nhánh. Khối lượng phân tử của các chất này vào khoảng 1.050.000 đvc. Dãy nhánh trong các β -glucan của Linh chi thường là 1 \rightarrow 6 nhưng cũng có thể là 1 \rightarrow 4 với các nhánh ngắn. Tỷ lệ phân nhánh thay đổi từ 1/3 - 1/23.

Các heteropolysaccharid trong Linh chi cấu tạo bởi các đường *D*-glucose, *D*-galactose, *D*-mannose, *L*- (hay *D*-) arabinose, *D*-xylose, and *L*-fucose [Agri. and Biol. Chem. 49(9),2641-2653,1985].

Trong phần không phân cực của thể quả có các triterpen tự do với hàm lượng có thể tới 3-5%. Trên 150 chất đã được phân lập và xác định cấu trúc. Các chất chính là các acid ganoderic A, B, C, D, F, H, I, J, K, L, M, R, S, T, V, X, Y, Z, W; lucidenic A, B, C, D, I; ganoderan A, B, C và lucidenol A, B, C. Một số triterpenoid như acid ganoderic acids A, C, I, J; acid lucidenic A, D, I; và lucidones A và C làm cho Linh chi có vị đắng, khác với các loại nấm khác.



Acid ganoderic A

Trong thể quả của Linh chi, ngoài các khoáng chất thông thường còn có một hàm lượng cao của germani. Hàm lượng germani trong Linh chi châu Á có thể tới 800 – 2000 ppm.

Trong hệ sợi của Linh chi có 15 – 40% các (1,3)- β -*D*-glucan nhưng không có hay chỉ có vết của các triterpenoid. Các (1 \rightarrow 3)- β -*D*-glucan ngoại bào này sau khi tinh chế thường khó tan hơn trong nước nhưng tan trong môi trường kiềm và có cấu trúc tương tự như các polysaccharid chiết được bằng nước nóng của thể quả.

Tác dụng dược lý

Các kết quả thử nghiệm cho thấy *G. lucidum* có tác dụng kích thích tế bào hỗ trợ T của các bệnh nhân nhiễm HIV hay bị AIDS để tấn công các tế bào bị nhiễm [Sunee S et al. Int Conf AIDS 1992;8(3):135], ức chế protease của HIV *in vitro* [el-Mekawy S. et al. Phytochem. (1998) 49(6):1651-657].

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Cao chiết nước Linh chi và phân đoạn kết tủa bằng cồn chứa chủ yếu là các polysaccharid có tác dụng ức chế sự phát triển của sarcoma 180 và fibrosarcoma trên chuột nhắt [Lee S.S. et al. J. Chin. Med. 6, 1-12, 1995]. Trên chuột bị gây ung thư phổi thực nghiệm, cao chiết Linh chi có tác dụng giảm nguy cơ gây khối u [Yun et al. 1995]. Dịch chiết cồn Linh chi có tác dụng giảm rõ rệt các tế bào leukemia T4 *in vitro* [Lovy et al. 1999]. Linh chi được đề nghị sử dụng như tác nhân chống ung thư.

Các thử nghiệm có kiểm chứng trên người cho thấy hiệu quả của Linh chi trên huyết áp [Kanmatsuse K. et al. Yakugaku Zasshi 1985;105(10):942-947] trên những bệnh nhân cao huyết áp trung bình không đáp ứng với nifedipin hay với nimodipin, so với placebo, cao chiết Linh chi (55 mg x 3 lần/ngày) sử dụng trong 1 tháng có tác dụng hạ huyết áp rõ rệt so với giá trị cơ bản [Jin H. et al. Microcirculatory Approach to Asian Trad. Med. Elsevier Sci. 1996:131- 138].

Linh chi có tác dụng rõ rệt trên các tác động của gốc tự do superoxid [Kim et al. 1999].

Hai nhóm hoạt chất trong Linh chi được xem là có tác dụng dược lý chính là các polysaccharid và các triterpenoid.

Các polysaccharid được xem là có tác dụng trên hệ miễn dịch và bảo vệ gan. Chúng có tác dụng tăng cường sản xuất cytokin đại thực bào và bạch cầu; làm tăng lượng interleucin (IL) 1 β , IL-2 và IL-6, 9 là những yếu tố tăng tiết interferon α và γ .

Cho tới nay, trên 50 polysaccharid trong thể quả và hệ sợi của Linh chi đã được biết có tác dụng ngăn chặn sự phát triển của khối u [Jong, S.C. et al. Adv. Appl. Microb.37,101-134,1992]. Các glucan chiết được bằng nước nóng của thể quả và glucan ngoại bào của hệ sợi có hoạt tính ức chế tương đối mạnh đối với khối u rắn Sarcoma 180 trên chuột cống thử nghiệm khi tiêm phúc mô [Agri. and Biol. Chem. 49(9),2641-2653,1985]. Các chất có tác dụng kháng khối u mạnh là các hetero β -D-glucan như 1 \rightarrow 3 β -D-glucan, glucurono- β -D-glucan, manno- β -D-glucan và xylo-manno- β -D-glucan cũng như các phức hợp với protein của chúng [Lindequist U. Recent Advances in Ganoderma lucidum Research, Pharmaceutical Society of Korea, 61-91, 1995. Mizuno T. et al. Food Rev. Int.11,151-166,1995]. Có tác giả cho rằng việc sử dụng cao chiết hỗn hợp của cả thể quả và hệ sợi của Linh chi cho hiệu quả điều trị tối ưu. [Lee SY. et al. Chem Pharm Bull 1990;38:1359-1364]

Các glycoprotein (chứa 82.8% carbohydrat và 17.2% protein) thu được từ môi trường nuôi cấy hệ sợi của Linh chi có tác dụng tăng cường khả năng bơi gắng sức của chuột. Tuy nhiên, thể quả cũng như hệ sợi lại không biểu hiện tác dụng này. [Yang, B.K. et al. J. Microbiol. Biotechnol.11,902-905,2001].

Các acid ganoderic triterpenoid có tác dụng ức chế men chuyển (ACE) *in vitro* làm hạ huyết áp, chống đông máu, hạ cholesterol và lipid huyết [Morigawa A. et al. Chem Pharm Bull 1986;34:3025-3028] và tác động lên hệ thần kinh trung ương.

Acid ganoderic Z, Y, X, W, V và T trong hệ sợi có tác dụng độc tính trên tế bào gan *in vitro*. Một số triterpenoid từ thể quả có tác dụng ức chế mạnh tế bào khối u *in vitro* [Kim H.W. et al. Ganoderma: Genetics, Chemistry, Pharmacology and Therapeutics,10-19,2002].

Carbohydrat và dược liệu chứa carbohydrat

Acid ganoderic R trong hệ sợi và S; acid ganosporeric A trong bào tử có tác dụng bảo vệ gan gây ra bởi galactosamin [Hirota et al. 1st International Symposium on Ganoderma lucidum in Japan, 128-135, 1997; Chen, R.Y. et al. Acta Pharm. Sin. 26, 267-273, 1991]

Một số acid ganoderic như acid ganoderic acids B, D, F, H và Y có tác dụng chống cao huyết áp, trong đó acid ganoderic F có tác dụng mạnh nhất. [Morigiwa et al. Chem. Pharm. Bull., 34, 3025-3028, 1996]

Acid ganoderic β , ganodermanondiol, ganodermanontriol, acid ganolucidic A và lucidumol B có tác dụng kháng HIV. [Min et al. Chem. Pharm. Bull. 46, 1607-1612, 1998]

Các steroid tự do trong Linh chi có tác dụng chống xơ cứng động mạch và hạ cholesterol huyết. [Kimura Y. et al. Planta Med. 54, 290-294, 1988]

Adenosin trong Linh chi có tác dụng giảm kết tập tiểu cầu, phân giải thrombin và ngăn ngừa huyết khối.

Ngoài ra, germani có với hàm lượng cao trong Linh chi có tác dụng gia tăng hấp thụ oxy của hồng cầu lên tới 1,5 lần, có thể tăng cường chuyển hoá và ngăn ngừa thoái hoá mô.

Công dụng

Linh chi được sử dụng từ lâu và được coi như là một trong các vị thuốc đầu vị của y học cổ truyền phương đông. Do tính chất quý hiếm và tác dụng y học, Linh chi thường được coi là dấu hiệu mang lại may mắn, sức khoẻ và trường thọ. Trong y học cổ truyền, Linh chi được dùng để tăng thông minh và sáng suốt, kéo dài tuổi thọ v.v...

Linh chi có mặt trong nhiều sản phẩm được dùng để phòng và chữa nhiều loại bệnh khác nhau. Các công dụng chính của Linh chi gồm có:

- Hạ cholesterol và lipid huyết và làm bền vững màng hồng cầu, hạ đường huyết;
- Cải thiện chức năng vỏ thượng thận, duy trì chức năng nội tiết;
- Ngăn ngừa dị ứng gây bởi các dị nguyên;
- Ngăn ngừa và điều trị ung thư, ức chế sự di căn của tế bào ung thư;
- Ngoài ra còn dùng trong các bệnh gan, thận, viêm khớp và lo âu v.v...

Thuốc thường được dùng dưới dạng thuốc sắc.

Linh chi hiện nay được coi như thuốc điều trị chính thức ở Nhật Bản và Trung Quốc.

CHƯƠNG 3

GLYCOSID (HETEROSID)

MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học chương "Đại cương về glycosid" sinh viên phải biết được:

1. Định nghĩa về glycosid.
2. Các dây nối O-, C-, N-, S-glycosid.
3. Lý hoá tính của glycosid và sự tác dụng của enzyme lên glycosid.
4. Phương pháp chung để chiết glycosid.

ĐẠI CƯƠNG VỀ GLYCOSID

I. ĐỊNH NGHĨA VỀ GLYCOSID

Theo nghĩa rộng, glycosid là những hợp chất hữu cơ được tạo thành do sự ngưng tụ giữa một đường với một phân tử hữu cơ khác với điều kiện nhóm hydroxy bán acetal của phần đường phải tham gia vào sự ngưng tụ.

Theo quan niệm trên thì các oligosaccharid hoặc polysaccharid cũng là những glycosid và được gọi là holosid.

Theo quan niệm chặt chẽ, từ glycosid chỉ dùng cho những chất tạo thành do sự ngưng tụ giữa một phần đường và một phần không phải đường nên còn có tên gọi là *heterosid* để phân biệt với *holosid*.

Phần đường được gọi là glycon, phần không phải đường được gọi là aglycon hoặc genin. Phần genin có cấu trúc hoá học rất khác nhau, tác dụng sinh học phụ thuộc vào phần này.

Trước đây, khi nghiên cứu những heterosid đầu tiên, người ta thấy phần đường là glucose nên gọi là "glucosid" nhưng thực ra phần đường có thể là những đường khác nhau ví dụ: rhamnose, galactose v.v... nên từ glycosid hoặc heterosid được dùng thay thế từ glucosid. Tuy vậy, từ glucosid vẫn còn được dùng để gọi những glycosid mà có phần đường là glucose. Tương tự, từ "*rhamnosit*" để chỉ những glycosid mà phần đường là rhamnose, "*galactosit*" thì phần đường là galactose v.v...

Đại cương về glycosid

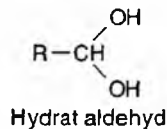
Để phân biệt với alcaloid, trong xu hướng hiện nay, đuôi từ "osid" được dùng thay cho "in" để gọi tên các glycosid ví dụ rutin được gọi là rutosid, strophanthin được gọi là strophanthosid... Tuy nhiên một số glycosid theo truyền thống vẫn còn giữ đuôi "in" ví dụ ouabain, daidzin. Tên của aglycon thường có đuôi từ "idin" ví dụ strophanthidin, "ein" ví dụ daidzein hay "genin" ví dụ liquiritigenin.

Trong trường hợp nhóm OH bán acetal của phần đường ngưng tụ với nhóm OH alcol hoặc phenol của aglycon tạo ra cầu nối oxy thì glycosid được tạo thành thuộc loại *O*-glycosid. Nếu nhóm OH bán acetal của phần đường ngưng tụ với một thiol thì tạo thành *S*-glycosid. Trong thực vật còn có *N*-glycosid là những glycosid có nhóm amin liên kết với phần đường và *C*-glycosid là những glycosid mà phần aglycon và phần đường kết nối với nhau theo dây nối C-C.

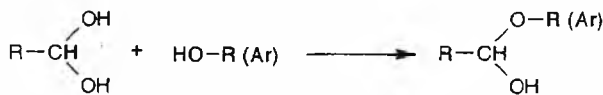
1. *O*-Glycosid

1.1. Dây nối acetal

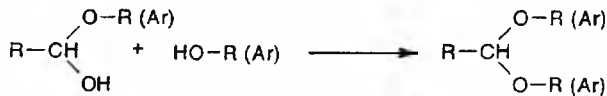
Chúng ta biết rằng những aldehyd có thể tồn tại dưới dạng hydrat aldehyd:



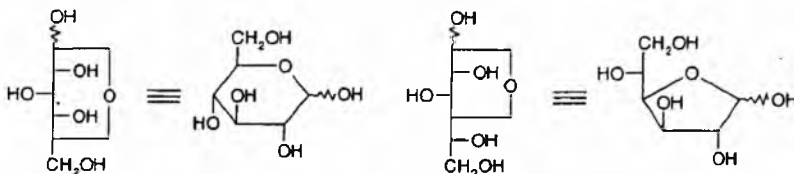
Khi hydrat aldehyd tác dụng với một phân tử hữu cơ khác có nhóm OH sẽ tạo thành bán acetal.



Nếu bán acetal tác dụng với một phân tử thứ hai có OH sẽ tạo thành acetal.

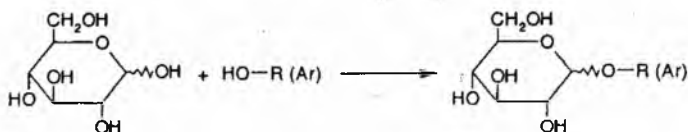


Các ose cũng tạo được bán acetal và acetal. Thường các ose ở dạng bán acetal nội phân tử, ví dụ glucose có dạng glucopyranose hoặc glucofuranose.



Đại cương về glycosid

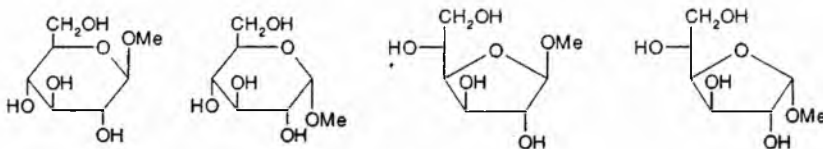
Khi ose ở dạng bán acetal tác dụng với một hợp chất hữu cơ có nhóm OH không phải là đường thì sẽ tạo thành một loại acetal đặc biệt gọi là glycosid.



1.2. Phần đường

Nếu cùng một aglycon nhưng phần đường khác nhau sẽ tạo nên các glycosid khác nhau. Tùy theo cấu hình ở C-1 của đường mà có thể có α - hay β -glycosid. Trong tự nhiên, phần lớn thường gặp β -glycosid; ngoài ra tùy theo cấu tạo vòng pyran hay furan của phần đường mà ta có thêm đồng phân pyranosid hay furanosid. Ví dụ một glycosid đơn giản là methylglucosid (do đường glucose tác dụng với alcol methylic) có thể tồn tại 4 dẫn chất là: β -methylglucopyranosid, α -methylglucopyranosid, β -methylglucofuranosid, α -methyl-glucofuranosid.

Trong thành phần cấu trúc của các glycosid người ta gặp nhiều loại đường khác nhau nhưng đường β -D-glucose là phổ biến nhất. Trong các glycosid tìm còn có các đường đặc biệt gặp chủ yếu trong nhóm glycosid này như digitoxose, oleandrose, boivinose v.v... Đây là các đường 2,6-desoxy (xem phần glycosid tim). Có khi trong phần đường lại gặp các acid uronic như acid glucuronic, galacturonic... Sự có mặt của các dẫn chất uronic này làm cho glycosid mang tính acid. Đôi khi mạch đường còn được acyl hoá.



Bốn dẫn chất methylglucosid

Mạch đường có thể chỉ có một đường được gọi là monosaccharid hoặc gồm nhiều đơn vị đường nối với nhau để tạo thành di- hoặc trisaccharid, có trường hợp mạch đường có thể đến 8 đơn vị. Mạch đường thường là mạch thẳng, nhưng cũng có thể phân nhánh (hay gặp trong saponin). Khi phần aglycon có 2 nhóm OH trở lên thì có thể tạo thành glycosid có 2 mạch đường gọi là diglycosid hay còn gọi *bidesmosid* (*desmos* có nghĩa là mạch), có trường hợp phân tử có đến 3 mạch đường, ví dụ như astragalosid VII, một saponin trong Hoàng kỳ.¹

¹ Phân biệt *biosid* là glycosid có mạch đường gồm 2 đơn vị đường đơn, khác với *diglycosid* (hoặc *bidesmosid*) là glycosid có 2 mạch đường. *Monosid* là glycosid có 1 đường đơn khác với *monoglycosid* là glycosid có 1 mạch đường.

Đại cương về glycosid

1.3. Phần aglycon

Phần này quyết định tác dụng sinh lý của glycosid. Tùy theo cấu tạo hoá học mà người ta xếp thành từng nhóm, ví dụ anthraglycosid là những glycosid có phần aglycon có nhân anthraquinon, xanthon glycosid có nhân xanthon, iridoid glycosid có nhân iridan v.v...

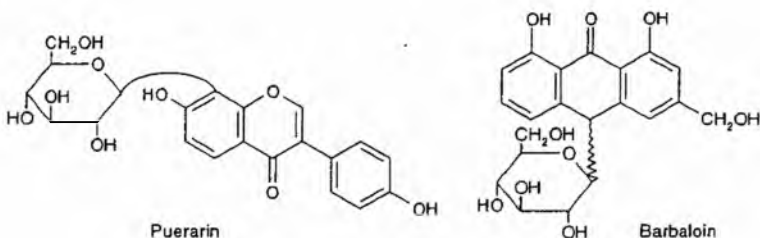
Aglycon thường là phần thân dầu nên rất ít tan trong nước. Ở dạng glycosid do có gắn phần đường nên dễ hòa tan trong dịch tế bào.

2. C-glycosid

C-glycosid là những glycosid mà phần đường được nối với aglycon theo dây nối C-C. Khi ngưng tụ phần đường với aglycon thì cả nhóm OH bán acetal bị mất.



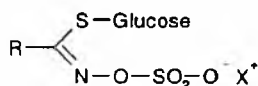
Ví dụ: puerarin là một C-glycosid có trong sắn dây, barbaloin là C-glycosid có trong lô hội.



Loại C-glycosid thường khó bị thủy phân ngay cả khi đun với dung dịch HCl hoặc H_2SO_4 loãng ở $100^\circ C$ trong vài giờ. C-glycosid có phổ tử ngoại và hồng ngoại gần giống với O-glycosid tương ứng.

3. S-glycosid

S-glycosid còn được gọi là thioglycosid hoặc những hợp chất glucosinolat. Ở đây dây nối glycosid được tạo thành do tác dụng giữa glucose và một thiol có công thức chung:



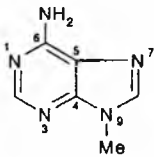
Các thioglycosid dưới tác dụng của enzym myrosinase (còn gọi thio-D-glucosidase) sẽ cho: hydrosulfat, một isothiocyanat ($R-N=C=S$) và β -D-glucopyranose; X thường là kali.

Đại cương về glycosid

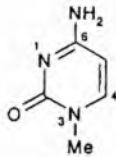
Người ta biết khoảng 50 thioglycosid, phần lớn gặp trong họ Brassicaceae, Capparidaceae và Resedaceae. Các thioglycosid có tác dụng kháng khuẩn nhưng cần chú ý thioglycosid là những chất làm cản trở sự hấp thu iod của tuyến giáp. Các isothiocyanat có vị hăng cay, ở nồng độ cao gây chảy nước mắt, rộp da. Sau đây là một vài chất thioglycosid làm ví dụ: sinigrin có trong hắc giới tử - *Brassica nigra* (L.) Kock. ($R = CH_2=CH-CH_2-$, $X = K$); sinalbin có trong Bạch giới tử - *Brassica alba* Boissier ($R = p-OH-C_6H_4-CH_2$, $X = K$).

4. N-glycosid

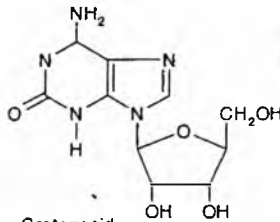
Phần đường của các glycosid này thường là ribose, dẫn chất của ribose hoặc arabinose. Carbon anomer của đường nối với phần không phải đường nếu là dẫn chất purin ví dụ như adenin thường ở vị trí N-9, hoặc với gốc pyrimidin ví dụ cytosin thường ở N-3. Crotonosid có trong hạt ba đậu - *Croton tiglium* L. là một ví dụ N-glycosid có trong cây.



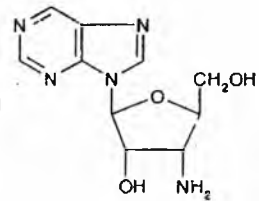
Gốc adenin



Gốc cytosin



Crotonosid



3'-Amino-3'-deoxy adenosin

Chúng ta cần biết rằng các nucleosid (cũng là các N-glycosid) là một phần cấu trúc tham gia vào cấu tạo các acid nucleic, một số coenzym. Phần lớn N-glycosid được phân lập từ thực vật bậc thấp như tảo, nấm, vi khuẩn và thường có tác dụng kháng khuẩn, ví dụ dẫn chất 3'-amino-3'-deoxy adenosin phân lập từ nấm *Cordiceps militaris* và *Helminthosporum spp.* có tác dụng kháng khuẩn và kháng ung thư.

5. Pseudoglycosid

Có một số dẫn chất mà phần đường và không đường nối với nhau không phải dây nối acetal mà là bằng dây nối ester. Chúng không phải là các glycosid thật sự và được gọi là pseudoglycosid (pseudo = giả), ví dụ asiaticosid là saponosid có trong rau má (xem phần saponosid) hoặc tanin của Ngũ bội tử (xem phần tanin).

II. TÍNH CHẤT

1. Lý tính

Glycosid là những chất kết tinh được, một số ở dạng vô định hình hoặc lỏng sánh. Đa số các glycosid là không màu, một số có màu như anthraglycosid có màu đỏ hoặc da cam, một số flavonoid glycosid, xanthon

Đại cương về glycosid

glycosid có màu vàng, betacyanin và anthocyanin màu tím hoặc đỏ. Các glycosid thường có vị đắng.

Độ tan của các glycosid khác nhau phụ thuộc vào mạch đường dài hay ngắn và vào các nhóm ái nước trong phần aglycon. Thường các glycosid tan trong nước, cồn, ít hoặc không tan trong các dung môi hữu cơ như ether, chloroform. Phần genin có độ tan ngược lại.

Các glycosid thường có khả năng quay mặt phẳng ánh sáng phân cực. Độ quay cực thường là trái (tả triển).

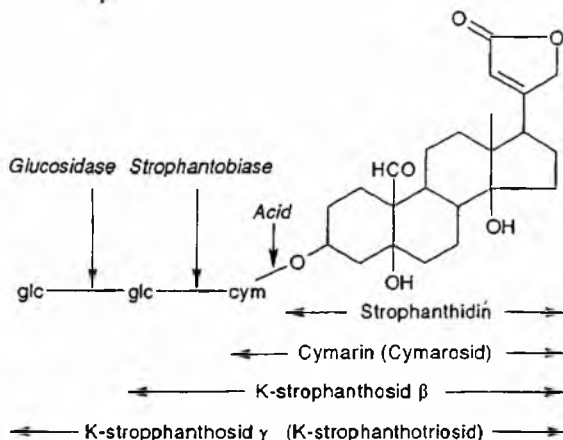
2. Hoá tính

Có những thuốc thử đặc hiệu cho từng nhóm glycosid (sẽ trình bày ở các phần sau) dựa vào cấu trúc hoá học của phần aglycon. Ngoài ra, tùy thuộc vào sự có mặt của các nhóm chức khác nhau trong phần aglycon mà glycosid có phản ứng của các nhóm chức đó. Một số glycosid có phần đường đặc biệt ví dụ đường 2,6-desoxy gặp trong glycosid tim cũng cho một số phản ứng đặc hiệu.

Do có dây nối acetal nên các glycosid có thể bị thủy phân bởi acid hay các enzym đặc hiệu. Phần lớn các glycosid trước khi thủy phân không có tính khử vì OH bán acetal của đường đã tham gia vào dây nối glycosid, ngoại trừ một số glycosid mà phần aglycon có nhóm chức có tính khử. Sau khi thủy phân, các ose được giải phóng sẽ khử thuốc thử Tollens hoặc thuốc thử Fehling. Cần chú ý là sau khi đun sôi với dung dịch acid để thủy phân, cần phải kiểm hoá rồi mới thêm thuốc thử.

Tác dụng của enzym

Các glycosid có thể bị enzym thủy phân. Sự thủy phân này có tính chất chọn lọc nghĩa là mỗi loại enzym chỉ có thể cắt một loại dây nối nhất định. Ví dụ khi cho β -glucosidase tác dụng lên K-strophanthosid γ (một glycosid có trong hạt *Strophanthus kombe*) thì enzym này chỉ cắt β -glucose cuối mạch để cho K-strophanthosid β . Còn nếu cho enzym strophantobiase (enzym này có trong *Strophanthus*) tác dụng thì sẽ cắt dây nối giữa glucose thứ hai và cymarose để cho cymarin (xem hình vẽ). α -glucosidase chỉ cắt dây nối α -glucosid mà không cắt được dây nối β -glucosid và ngược lại β -glucosidase không cắt được dây nối α -glucosid;



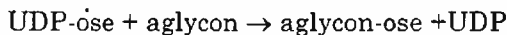
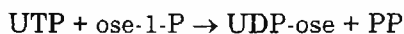
Đại cương về glycosid

rhamnosidase thì cắt dây nối rhamnosid. Tuy nhiên, trong thực vật có hai enzym là emulsin (có trong hạnh nhân - hạt của cây *Prunus amygdalus*) và myrosin (có trong hạt Hắc giới tử - *Brassica nigra*) có thể thủy phân nhiều loại dây nối glycosid khác nhau.

Glycosid có tự nhiên trong cây, mạch đường còn nguyên vẹn chưa bị enzym thủy phân được gọi là "genuin" glycosid hay "glycosid sơ cấp", còn glycosid đã bị cắt bớt một phần của mạch đường thì gọi là "glycosid thứ cấp". Theo ví dụ trên, K. strophanthosid γ là genuin glycosid, K. strophanthosid β là glycosid thứ cấp bậc một, cymarín là glycosid thứ cấp bậc hai.

Có nhiều trường hợp trong cây chứa glycosid đã có sẵn enzym có khả năng thủy phân glycosid đó, sự thủy phân xảy ra rất nhanh khi được liệu bị vò nát hoặc cắt nhỏ làm cho enzym tiếp xúc được với glycosid. Sự thủy phân thường tăng mạnh khi được liệu tươi được xếp thành đống. Khi ủ đống, nhiệt độ được nâng lên đến nhiệt độ thích hợp cho enzym thủy phân (40 - 50°C). Sự thủy phân cũng có thể xảy ra trong quá trình nảy mầm hoặc một số hoạt động sinh lý khác của tế bào.

Quá trình tổng hợp glycosid trong cây gồm 2 bước, mỗi bước có một loại enzym tham gia: 1) Enzym vận chuyển gốc glycosyl từ uridin triphosphat sang 1-phosphat-ose như phosphat pentose, hexose hoặc một ose khác. Enzym loại này đã tìm thấy trong các nguồn vi sinh, thực vật, động vật; 2) Enzym vận chuyển gốc glycosyl, có nhiệm vụ vận chuyển đường từ uridin diphosphat đến một aglycon thích hợp để tạo thành glycosid.



Ngoài ra còn có các enzym có nhiệm vụ gắn tiếp các đơn vị đường vào mạch đường để tạo ra mạch có đường đôi, ba, bốn.

Enzym bản chất là protein, nếu ở nhiệt độ 60 - 70°C enzym mất hoạt tính, nhiệt độ lạnh chỉ làm ngừng hoạt động, nếu sau đó nâng lên nhiệt độ thích hợp enzym sẽ được phục hồi. Muốn diệt enzym người ta tiến hành ổn định được liệu bằng phương pháp nhiệt khô, tức là dùng luồng không khí nóng đi qua được liệu hoặc phương pháp nhiệt ẩm nghĩa là dùng hơi nước ở áp suất cao, nhiệt độ 110 - 120°C hoặc hơi cồn sôi đi qua được liệu. Có trường hợp người ta cho được liệu tươi vào cồn sôi hoặc nước sôi, với phương pháp này ta thu được một dung dịch có chứa genuin glycosid.

III. CHIẾT XUẤT

Tùy theo mục đích chiết xuất mà được liệu cần hoặc không cần được diệt enzym. Nếu muốn thu được các genuin glycosid ta cần ổn định được liệu. Có trường hợp ta cho enzym hoạt động để nâng cao hiệu suất chiết một số chất

Đại cương về glycosid

mong muốn, ví dụ chiết digitoxin trong lá *Digitalis* hoặc chiết diosgenin trong một số loại củ mài, trong mía dỏ. Cũng có trường hợp chất có hoạt tính sinh học lại do enzym thủy phân một glycosid nào đó mà tạo thành ví dụ trường hợp chất protoanemonin được tạo thành từ glycosid ranunculin trong cây *Ranunculus aceleratus* (xem chương Dược liệu chứa những chất kháng khuẩn).

Tạp chất trong dược liệu đi kèm với glycosid có loại tan trong dầu và loại tan trong nước. Loại tan trong dầu chủ yếu là các chất béo (thường gặp trong hạt), chất diệp lục (lá), carotenoid (lá, hoa)... Người ta thường loại các tạp chất này bằng các dung môi kém phân cực như ether dầu hoả, hexan, sau đó chiết glycosid bằng cồn (thường dùng cồn thấp độ) hoặc nước. Dịch chiết cồn hoặc nước sau khi làm đậm đặc cần được loại tiếp các chất tan trong dầu bằng cách chiết tiếp với dung môi hữu cơ.

Trong sản xuất muốn tránh dùng nhiều dung môi hữu cơ, thường trong giai đoạn đầu, dược liệu được chiết bằng nước hoặc cồn thấp độ, như vậy cũng hạn chế bớt các tạp chất tan trong dầu (xem phương pháp chiết oleandrin trong lá trúc đào). Tạp chất tan trong nước thường là các chất gôm, chất nhầy, pectin, tanin... Nếu chiết bằng nước hoặc cồn thấp độ thì các tạp chất này thường tan theo. Muốn loại các tạp này ta có thể dùng chì acetat, sau đó loại chì acetat thừa bằng natri sulfat. Chú ý rằng một số glycosid có thể bị tủa bởi chì acetat (ví dụ flavonoid glycosid và một số phenol glycosid khác). Trong trường hợp này, có khi người ta còn lợi dụng tủa với muối chì để tách glycosid. Muốn hạn chế bớt các tạp chất còn có thể tiến hành như sau: dịch chiết nước hoặc dịch chiết cồn đã làm đậm đặc đem lắc với butanol hoặc hỗn hợp chloroform - ethanol, lấy lớp dung môi hữu cơ rồi bốc hơi. Để loại tanin, có thể cho dịch chiết nước hoặc cồn chảy qua cột chứa nhôm oxyd. Cần lưu ý một số glycosid có nhóm chức phenol có thể bị giữ lại trên cột.

Để hạn chế sự thủy phân glycosid, trong giai đoạn bốc hơi dung môi để làm đậm đặc dịch chiết ta cần tiến hành ở áp suất giảm và nhiệt độ thấp (50°C).

Giai đoạn tinh chế thường công phu và tùy theo mỗi loại glycosid mà có phương pháp tinh chế khác nhau. Ví dụ muốn tinh chế saponin, có thể tiến hành thẩm tích hoặc lọc qua gel; các steroid glycosid thì dùng phương pháp kết hợp với cholesterol; một số glycosid có thể tinh chế bằng cách hoà tan trong một lượng cồn vừa đủ rồi thêm một lượng lớn dung môi hữu cơ như ether, hexan, aceton, glycosid sẽ kết tủa. Trong nghiên cứu muốn thu được chất tinh khiết người ta thường dùng các phương pháp: sắc ký như sắc ký cột, sắc ký lỏng cao áp, phương pháp phân bố ngược dòng, thăng hoa chân không ở các nhiệt độ và áp suất khác nhau hoặc kết tinh phân đoạn trong các dung môi thích hợp.

Muốn thu được phân aglycon ta cần thủy phân glycosid hoặc bằng acid hoặc bằng enzym rồi chiết bằng dung môi hữu cơ.

CHƯƠNG 4

GLYCOSID TIM VÀ DƯỢC LIỆU CHỨA GLYCOSID TIM

MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học chương "Dược liệu chứa glycosid tim" sinh viên phải biết được:

1. Định nghĩa về glycosid tim.
2. Cấu trúc hoá học của glycosid tim.
3. Liên quan giữa cấu trúc hoá học và tác dụng của glycosid tim.
4. Tính chất, định tính, định lượng và phương pháp đánh giá sinh vật của các dược liệu chứa glycosid tim.
5. Các dược liệu chứa glycosid tim, chú trọng Trúc đào, các loài *strophanthus*, *digital*, Đay.

ĐẠI CƯƠNG VỀ GLYCOSID TIM

I. ĐỊNH NGHĨA

Glycosid tim là những glycosid steroid có tác dụng đặc biệt lên tim. Ở liều điều trị có tác dụng cường tim, làm chậm và điều hoà nhịp tim. Các tác dụng trên được gọi là tác dụng theo quy tắc 3R của Potair.¹ Nếu quá liều sẽ gây nôn làm chảy nước bọt, mờ mắt, tiêu chảy, yếu các cơ, loạn nhịp tim, nhĩ thất phân ly, ngoại tâm thu, giảm sức co bóp của tim và cuối cùng làm ngừng tim ở thời kỳ tâm thu trên tim ếch và tâm trương trên tim động vật máu nóng.

Glycosid tim còn được gọi là glycosid digitalic vì glycosid của lá cây *Digitalis* được dùng đầu tiên trên lâm sàng để chữa bệnh tim.

¹ Chú thích: 3R do ba chữ cái đứng đầu của 3 từ tiếng Pháp là *Renforcer* = làm mạnh, *Ralentir* = làm chậm, *Regulariser* = điều hoà.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

II. CẤU TRÚC HOÁ HỌC

Glycosid tim cũng như các glycosid khác, cấu trúc hoá học gồm 2 phần: aglycon và phần đường.

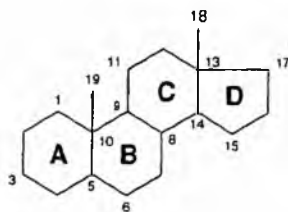
1. Phần aglycon

Phần aglycon có thể chia làm 2 phần: nhân hydrocarbon và mạch nhánh là vòng lacton.

1.1. Nhân hydrocarbon

Nhân hydrocarbon có cấu trúc steran: 10,13-dimethyl cyclopentanoperhydrophenanthren. Đính vào nhân này có các nhóm chức có oxy.

Ở C-3 luôn luôn có đính nhóm OH, hầu hết các chất có trong cây đều hướng β , trừ một vài chất ví dụ carpogenin, carpogenol, epidigitoxigenin có OH C-3 hướng α .



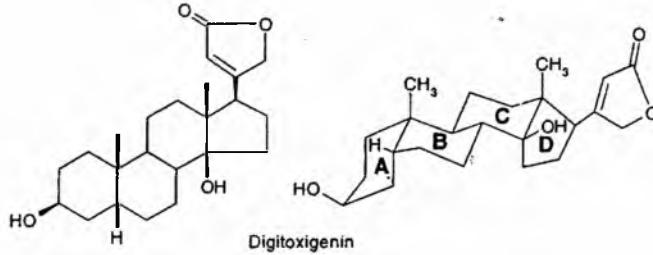
Nhân steran

Ở C-14 của hầu hết các glycosid tim có tác dụng sinh học đều có nhóm OH hướng β . Một vài chất không có nhóm OH này do trong quá trình thủy phân hoặc do sắc ký qua cột có xảy ra sự dehydrat hoá tạo thành nối đôi ở C 14-15. Tuy nhiên, có một số chất do bản chất tự nhiên không có OH này như các chất diffugenin, strophanthilin A, β -anhydro-uzarigenin.

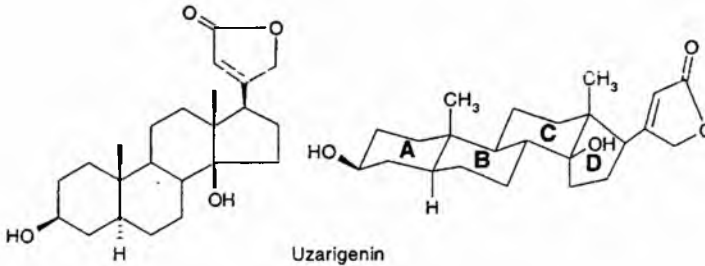
Sự oxy hóa (gắn nhóm OH hoặc carbonyl) còn có thể xảy ra thêm ở các vị trí như 1, 5, 11, 12, 16, 19. Mức độ oxy hoá ở C-19 có thể là CH_2OH , CHO, COOH. Các chất có mức độ oxy hoá khác nhau này thường cùng tồn tại trong cùng một cây. Chất G- strophanthidin có đến 6 OH trong phần aglycon. Nhóm OH có thể bị acyl hoá ví dụ oleandrigenin, gitaloxigenin. Có trường hợp các nhóm OH gần nhau tương tác với nhau để tạo nhóm chức epoxy, ví dụ adynerin. Nhóm OH ở C-11 có thể tác dụng với COOH ở C-19 để tạo thành vòng lacton ví dụ chất sarmentosigenin E có trong *Strophanthus sarmentosus*.

Sự dung hợp các vòng của khung hydrocarbon: phần lớn các glycosid tim đều có 2 vòng A và B là *cis*, B và C *trans*, C và D *cis* ví dụ digitoxigenin có trong cây *Digitalis* được vẽ theo công thức trong mặt phẳng và công thức lập thể dưới đây.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim



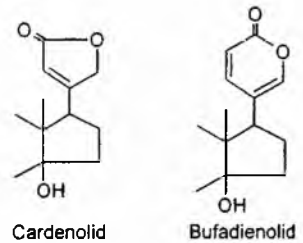
Một số ít có nối vòng A và B *trans*. Ví dụ như uzarigenin - aglycon của uzarin (uzarosid) có trong "uzara", một dược liệu thuộc chi *Gomphocarpus* họ Asclepiadaceae có ở Nam Phi.¹



1.2. Vòng lacton

Phần aglycon của glycosid tim ngoài khung hydrocarbon nói trên, đặc biệt còn có một vòng lacton nối vào vị trí C-17 của khung. Vòng lacton này được coi là mạch nhánh.

Hầu hết các chất có tác dụng sinh học đều có vòng lacton ở hướng β . Một số ít ở hướng α do enzym epimerase có mặt trong cây chuyển hoá mà thành. Có hai loại vòng lacton: loại thứ nhất có 4 carbon với một nối đôi ở vị trí α - β , những aglycon nào có vòng lacton này thì có 23 carbon và được xếp vào nhóm "cardenolid". Loại thứ hai có 5 carbon và có 2 nối đôi (vòng γ -pyron hay coumalin), những aglycon nào có vòng lacton này thì có 24 carbon và được xếp vào nhóm "bufadienolid" (do chữ bufo = cóc, dien = 2 nối đôi. Trong nhựa cóc có các chất có cấu trúc hoàn toàn giống như aglycon của nhóm này, ví dụ bufotalin).²



¹ Dược liệu này có tác dụng trợ tim yếu, chủ yếu là chống co thắt.

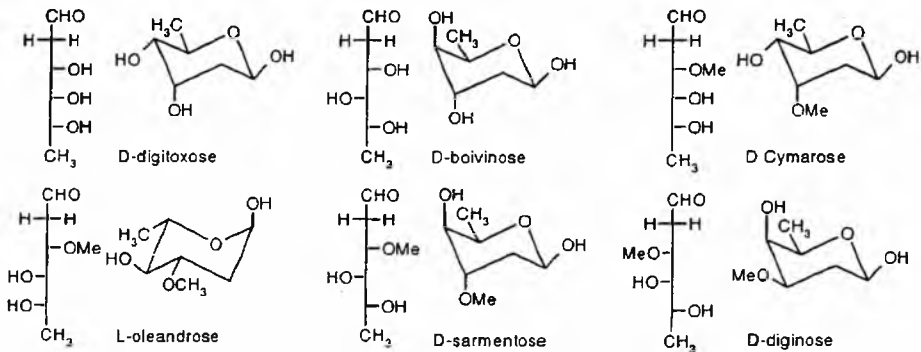
² Chú thích: từ loài Cóc *Bufo vulgaris formosus*, các nhà nghiên cứu Nhật (1971) đã phân lập và xác định được 28 dẫn chất bufadienolid và 7 dẫn chất cardenolid. Các dẫn chất cardenolid được biết là: digitoxigenin, sarmentogenin, các ester của sarmentogenin và 14 β , 15 β -epoxy" β " anhydro-digitoxigenin.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Các glycosid tim trong thiên nhiên thường là loại cardenolid; một số ít thuộc loại bufadienolid như scillaren A có trong cây Hành biển (*Urginea maritima* L.) hellebrin có trong cây *Helleborus niger* L.

2. Phân đường

Phân đường trong glycosid tim nối vào OH ở C-3 của aglycon. Cho đến nay người ta biết khoảng 40 loại monosaccharid khác nhau trong các glycosid tim. Ngoài những đường thông thường như *D*-glucose, *L*-rhamnose, *D*-xylose, *D*-fucose có gặp trong những nhóm glycosid khác, còn lại là những đường đặc biệt của glycosid tim. Trong các đường này, đáng chú ý là các đường 2,6-desoxy. Dưới đây là một số đường 2,6-desoxy làm ví dụ.



Các đường 2,6-desoxy có những đặc tính sau: dễ bị thủy phân, cho phản ứng màu với thuốc thử Keller-Kiliani và thuốc thử xanthidrol (xem phần định tính và định lượng).

Mạch đường có thể là monosaccharid hoặc oligosaccharid. Gitoxincellobiosid trong *Digitalis* tía có mạch đường với 5 đơn vị đường đơn:



Người ta nhận thấy rằng ở glycosid tim glucose bao giờ cũng ở cuối mạch (xa aglycon).

III. LIÊN QUAN GIỮA CẤU TRÚC VÀ TÁC DỤNG

Phân quyết định tác dụng lên tim của glycosid tim là phần aglycon bao gồm nhân steroid và vòng lacton chưa bão hoà. Cả hai phần đều quan trọng:

- Nếu vẫn giữ vòng lacton nhưng thay nhân steroid bằng nhân benzen, naphtalen... tác dụng lên tim sẽ mất.
- Nếu vẫn giữ nguyên nhân steroid mà thay đổi vòng lacton như: bão hoà nối đôi, mở vòng, thay vòng lacton bằng vòng lactam thì tác dụng mất hoặc giảm đi rất nhiều.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Sự hấp thu qua dạ dày, tá tràng, ruột, phụ thuộc vào số lượng nhóm OH của phần aglycon, nói cách khác là phụ thuộc vào tính ái dầu của nó. Digitoxin dễ hấp thu qua đường tiêu hóa, tái hấp thu qua thận, gan và có tính tích lũy trong cơ thể vì aglycon (digitoxigenin) chỉ có 2 nhóm OH. Ouabain có nhiều nhóm OH tự do trong phần aglycon nên khó hấp thu qua đường tiêu hoá (nên phải dùng qua đường tiêm tĩnh mạch) và thải trừ nhanh.

Nhóm OH ở C-14 rất quan trọng, thiếu nhóm này tác dụng trên tim sẽ giảm đi rất nhiều.

Nhóm OH ở C-3 hướng α cũng làm giảm tác dụng. Qua quá trình chuyển hoá trong cơ thể, β -OH ở vị trí C-3 bị epimer hoá sang α -OH để thải ra ngoài.

Thí nghiệm trên súc vật cho thấy một số cardenolid khi đưa vào cơ thể sẽ được gắn thêm OH ở C-12 chuyển thành chất có tính phân cực hơn để dễ thải ra ngoài.

Dung hợp giữa các vòng của nhân steroid cũng ảnh hưởng đến tác dụng của glycosid tim: C/D cấu hình *cis* có tác dụng quyết định lên tim. A/B *trans* giảm tác dụng 10 lần so với dẫn chất *cis* tương ứng.

Vòng lacton hướng α cũng giảm tác dụng lên tim.

Ở dạng aglycon, hoạt tính của nhóm bufadienolid mạnh hơn dẫn chất cardenolid tương ứng. Trong hai nhóm cardenolid và bufadienolid thì nhóm đầu được sử dụng nhiều hơn. Nhóm bufadienolid hay gây tác dụng phụ.

Phần đường ít có ảnh hưởng đến tác dụng của glycosid tim, chủ yếu là ảnh hưởng đến độ hoà tan, hấp thu và thải trừ của glycosid tim.

IV. TÍNH CHẤT, ĐỊNH TÍNH, ĐỊNH LƯỢNG

1. Tính chất

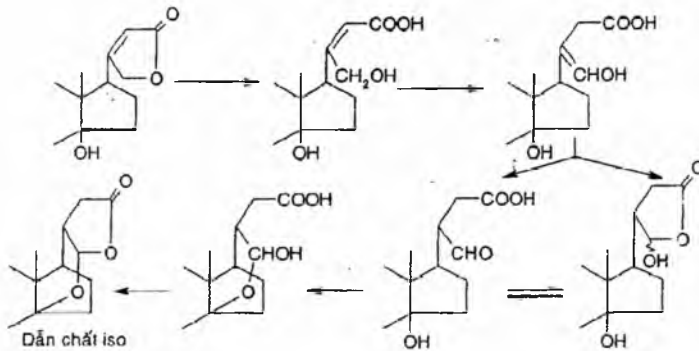
Glycosid tim là những chất kết tinh, không màu, vị đắng, có năng suất quay cực, tan trong nước, cồn, không tan trong benzen, ether.

Glycosid tim có đường 2-desoxy sẽ rất dễ bị thủy phân khi đun với acid vô cơ 0,05N trong methanol 30 phút, trong khi những glycosid khác trong điều kiện đó khó bị thủy phân.

Glycosid tim dễ bị thủy phân bởi các enzym. Các enzym, thường có sẵn trong cây, có khả năng cắt các đơn vị đường cuối mạch (xa aglycon) thường là glucose để chuyển thành các glycosid thứ cấp như enzym digilanidase trong lá *Digitalis lanata*, digipurpidase trong lá *Digitalis purpurea*, strophanthobiase trong hạt *Strophanthus courmontii*, scillarenase trong *Urginea maritima*.

Vòng lacton 5 cạnh hay 6 cạnh dễ bị mở bởi tác dụng của kiềm rồi tạo thành dẫn chất iso không có tác dụng. Dưới đây là cơ chế tạo thành dẫn chất iso của nhóm cardenolid.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim



2. Các thuốc thử định tính và định lượng

Các thuốc thử định tính cũng như để định lượng chủ yếu dựa trên các thuốc thử tạo màu ở ánh sáng thường hoặc tạo huỳnh quang dưới ánh sáng cực tím.

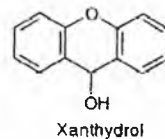
Trước khi tiến hành các phản ứng, người ta loại tạp chất trong nguyên liệu bằng ether dầu hỏa hoặc hexan, sau đó chiết bằng cồn, pha loãng độ cồn rồi lại loại tạp tiếp bằng dung dịch chì acetat 15%, lọc, dịch lọc được lãc với chloroform hoặc hỗn hợp chloroform-ethanol (4:1). Bốc hơi dịch chiết rồi hoà glycosid trong dung môi thích hợp để tiến hành phản ứng.

Các thuốc thử có thể chia làm 2 loại: loại thuốc thử phản ứng với đường 2-desoxy và loại thuốc thử phản ứng với aglycon.

2.1. Các thuốc thử tác dụng lên phần đường

2.1.1. Thuốc thử xanthydrol

Thuốc thử gồm có 10 mg xanthydrol hoà trong 99 ml acid acetic và thêm 1 ml HCl, trộn đều. Thuốc thử này dương tính với các đường 2-desoxy và glycosid có đường này. Phản ứng cho màu đỏ đậm rõ và ổn định. Thuốc thử chỉ giữ được 1-2 ngày do vậy khi dùng mới pha.



Phản ứng kém nhạy với đường 2-desoxy đã acetyl hóa và âm tính với đường 2-desoxy đã nối với glucose ở vị trí 4. Do đó trong digitoxin thì cả 3 đơn vị digitoxose của mạch đường đều phản ứng với xanthydrol, trong lúc đó purpureaglycosid A chỉ có 2 đơn vị digitoxose phản ứng vì đơn vị thứ ba đã nối với glucose. Các đường 6-desoxy âm tính với thuốc thử.

Thực hiện: lấy khoảng 20 - 200 μ g glycosid cho vào ống nghiệm khô, thêm 5 ml thuốc thử rồi trộn đều, đập nút bông, đặt trên nồi cách thủy sôi 3 phút sau đó làm lạnh bằng cách ngâm 5 phút vào nước đá và để ở nhiệt độ phòng 10 phút. Đọc trên quang phổ kế ở bước sóng 550 nm. Nếu định tính thì không cần làm lạnh.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

2.1.2. Thuốc thử acid phosphoric đậm đặc

10-20 μg đường 2-desoxy hoặc một lượng glycosid có lượng đường tương đương được hoà trong 1 ml aceton. Thêm 5 ml acid phosphoric đậm đặc ($d=1,70$) trộn đều, nhúng vào nước nóng 15 phút, làm nguội. Dung dịch có màu vàng được đo bằng quang phổ kế ở λ 474 nm.

2.2.3. Thuốc thử Keller-Kiliani

Nước thử được pha làm 2 dung dịch:

- Dung dịch 1 gồm 100 ml acid acetic đậm đặc trộn với 1 ml dung dịch FeCl_3 5%.
- Dung dịch 2 gồm 100 ml acid sulfuric đậm đặc trộn với 1 ml dung dịch FeCl_3 5%.

Hoà tan 5 mg glycosid vào dung dịch 1 rồi cho thêm dung dịch 2. Mặt ngăn cách có màu đỏ hoặc nâu đỏ và dần dần sẽ thấy lớp trên có màu xanh từ dưới khuếch tán lên. Độ nhạy của phản ứng kém thuốc thử xanthydrol. Màu không ổn định nên ít dùng để định lượng.

Cần chú ý thuốc thử Keller-Kiliani và xanthydrol cũng dương tính với các digitanol glycosid (glycosid có trong *Digitalis* không phải glycosid tim nhưng có phần đường 2-desoxy).

2.2. Các thuốc thử tác dụng lên phần aglycon

Các thuốc thử này có thể phân làm 2 nhóm: nhóm thuốc thử phản ứng lên nhân steroid và nhóm phản ứng lên vòng lacton.

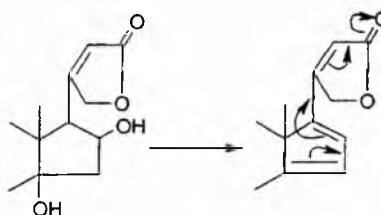
2.2.1. Các thuốc thử phản ứng lên nhân steroid

Thuốc thử cho màu.

Thuốc thử Liebermann-Burchardt: phản ứng này không những chỉ lên màu với glycosid tim mà còn lên màu với nhiều dẫn chất có nhân steroid khác.

Thực hiện theo Stoll: chất thử cho vào ống nghiệm, thêm vài giọt acid acetic sau đó thêm vài ml hỗn hợp gồm 50 phần anhydrid acetic và 1 phần acid sulfuric, trộn đều, màu thay đổi từ hồng đến xanh lá.

Thực hiện theo Brieskorn: một ít chất thử (10 mg) hòa tan trong chloroform, thêm 2 ml hỗn hợp thuốc thử (gồm 1 ml H_2SO_4 đậm đặc và 20 ml anhydrid acetic). Tùy theo glycosid mà màu thay đổi từ đỏ đến hồng dần dần đến xanh lá, xanh chàm.



Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Thuốc thử cho huỳnh quang dưới ánh sáng UV.

Các tác nhân dehydrat hoá làm mất nước tạo huỳnh quang do hình thành nối đôi ở vị trí 14(15); đối với cardenolid có OH ở C-16 thì thêm nối đôi vị trí 16(17) tạo thành hệ nối đôi liên hợp với vòng butenolic nên huỳnh quang càng mạnh hơn.

Acid phosphoric (phản ứng Pesez-Jensen): phản ứng này rất nhạy (mức μg), cho huỳnh quang xanh ve. Nếu thực hiện với glycosid có đường 2-desoxy màu vàng của thuốc thử trên phần đường có thể ảnh hưởng đến kết quả phản ứng. Có thể khắc phục bằng cách thêm hydrazin hydrat, chất này sẽ gắn vào nhóm aldehyd của đường.

Thuốc thử Tattje: thuốc thử gồm 62,5 g acid phosphoric 85%, 37,5 g H_2SO_4 đđ. và 0,05 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Thuốc thử này cho phản ứng với các cardenolid có OH ở C-16 (kể cả trường hợp đã bị ester hóa) màu đỏ đậm sau khi đun 5 phút ở 100°C . Màu bền trong 2 giờ. Đối với các dẫn chất không có nhóm OH này thì màu kém khoảng 100 lần so với chất tương ứng. Nếu định lượng, đọc ở bước sóng 272 nm.

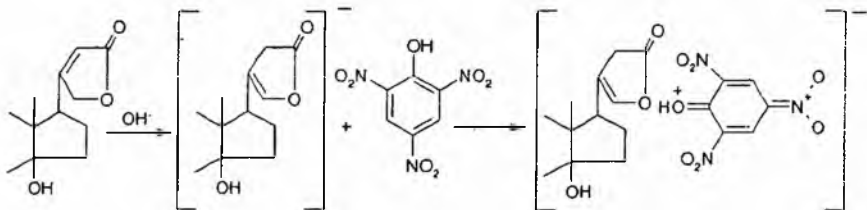
Thuốc thử Svendsen-Jensen: dung dịch acid trichloroacetic 25% trong cồn 95% hoặc CHCl_3 dùng phun để phát hiện hiện khi tiến hành sắc ký. Các cardenolid có OH ở C-16 cho huỳnh quang xanh (độ nhạy ở mức μg).

2.2.2. Các thuốc thử tác dụng lên vòng butenolic

Các glycosid và aglycon thuộc nhóm cardenolid khi cho tác dụng với những dẫn chất nitro thơm ở môi trường kiềm sẽ tạo nên những sản phẩm có màu đỏ đến tím. Phản ứng phụ thuộc vào nhóm methylen hoạt động của vòng butenolic.

Thuốc thử Baljet

Baljet nghiên cứu oxy hoá digitoxigenin bằng acid picric (2,4,6-trinitrophenol) trong môi trường kiềm thấy có màu đỏ da cam, sau đó thấy các glycosid tim khác cũng có màu. Màu tương đối bền nên được dùng cả định tính lẫn định lượng. Phản ứng được giải thích do sự tạo thành phức anion có màu:



Thuốc thử: hoà tan 0,100 g acid picric trong 25 ml ethanol 90%, thêm một hỗn hợp gồm 5 ml NaOH 15% và 70 ml nước cho đủ 50 ml, trộn đều, khi dùng mới pha.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Thuốc thử Kedde

Thuốc thử là dung dịch 3,5-dinitro benzoic acid 2% trong ethanol. Chất thử được hoà tan trong ethanol, thêm thuốc thử rồi thêm dung dịch NaOH, phản ứng có màu đỏ tím. Nếu định lượng, đọc ở bước sóng 540 nm.

Thuốc thử Raymond-Marthoud

Thuốc thử là *m*-dinitrobenzen 1% trong cồn tuyệt đối, cũng thực hiện trong môi trường kiềm. Phản ứng có màu tím, màu không bền nên cũng cần trở việc định lượng.

Ngoài những thuốc thử nitro thơm nói trên, người ta còn dùng một số thuốc thử nitro thơm khác như 2,4-dinitronaphtalen (thuốc thử Frère Jacque); 2,2',4,4'-tetranitro diphenyl; 2,4-dinitrophenyl sulfon; 3,5-dinitroanisol... cũng thực hiện trong môi trường kiềm.

Thuốc thử Legal

Các chất thuộc nhóm cardenolid khi hoà vào pyridin rồi thêm dung dịch natri nitroprussiat 0,3 - 0,5% sau đó thêm dung dịch NaOH 10 - 15% để đảm bảo môi trường kiềm sẽ xuất hiện màu đỏ.

Chú ý rằng các thuốc thử nitro thơm nói trên và thuốc thử Legal âm tính với các dẫn chất thuộc nhóm bufadienolid. Muốn phát hiện nhóm này có thể dùng thuốc thử $SbCl_3$ trong chloroform sẽ có màu tím sau khi đun nóng. Tốt nhất là dựa vào quang phổ tử ngoại sẽ trình bày ở dưới. Ngoài ra 1 số hợp chất tuy không thuộc nhóm cardenolid nhưng có nhóm methylen hoạt động đứng cạnh nhóm carbonyl cũng dương tính với các thuốc thử thuộc nhóm nitro thơm và thuốc thử Legal nói trên ví dụ như chất neoandrographolid (xem Xuyên tâm liên ở phần dược liệu chứa diterpenoid glycosid), thujon, benzalacetone...

3. Sắc ký

Để xác định đối chiếu hoặc tách từng chất để nghiên cứu ta có thể thực hiện sắc ký lớp mỏng, dùng chất hấp phụ là silicagel G.

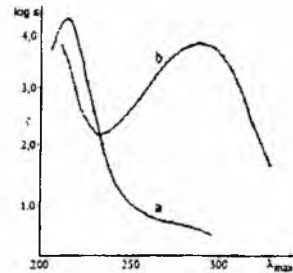
Sau đây là một vài hệ dung môi: ethylacetat-methanol nước (80:5:5), chloroform-pyridin (60:10), chloroform-methanol (92:8), butanol-acid acetic-nước (100:4:24) hay (100:10:30), ethyl acetat-pyridin-nước (5:1:4), dichloromethan-methanol-formamid (80:19:1).

Để hiện màu các dẫn chất nhóm cardenolid, có thể dùng một số thuốc thử đã nói ở phần trên, hay dùng là thuốc thử Kedde (màu đỏ tím), thuốc thử Raymond-Marthoud (màu tím). Các dẫn chất có đường 2-desoxy thì dùng thuốc thử xanthydrol.

4. Quang phổ

Trong vùng tử ngoại, nhóm cardenolid có đỉnh hấp thụ cực đại 215 - 218 nm và $\log \epsilon$ khoảng 4,1; nếu trong phân tử có thêm nhóm carbonyl (ví dụ strophanthidin) thì có đỉnh hoặc vai ở 272 - 305 nm, còn các dẫn chất bufadienolid có đỉnh hấp thụ cực đại ở khoảng 300 nm $\log \epsilon$ khoảng 3,7.

Trong vùng hồng ngoại, nhóm bufadienolid do có vòng coumalin (pyran-2-on) nên có các đỉnh hấp thụ ở 1730 cm^{-1} và 2 đỉnh ở 1640 và 1540 cm^{-1} .



a. Phổ tử ngoại của cardenolid
b. Phổ của bufadienolid

5. Định lượng

Để định lượng nhóm cardenolid, người ta dựa vào các phản ứng cho màu hoặc huỳnh quang đã nói ở trên.

Có thể định lượng trực tiếp trên dịch chiết toàn phần đã loại tạp hoặc sau khi tách các cardenolid chính trong dược liệu bằng sắc ký lớp mỏng. Tiếp theo, đánh giá các vết bằng máy đo mật độ quang trực tiếp trên sắc đồ hoặc hoà tan cardenolid ứng với các vết, làm phản ứng màu rồi đo mật độ quang. Có thể định lượng bằng phương pháp phổ huỳnh quang, phương pháp này có độ nhạy cao. Cũng có khi người ta định lượng các genin sau khi thủy phân bằng cách đun sôi với HCl 0,2 N, chiết bằng ether hoặc chloroform, bốc hơi dung môi rồi tiến hành làm phản ứng màu hoặc huỳnh quang.

Phương pháp đo quang dựa trên phản ứng của glycosid tim với acid picric (thuốc thử Baljet), dinitrobenzen-NaOH (thuốc thử Raymond - Marthoud) cũng được sử dụng để định lượng glycosid tim toàn phần sau khi tinh chế dịch chiết dược liệu. [BP 2009]

Phương pháp sắc ký lỏng cao áp cũng được sử dụng trong định lượng glycosid tim. Pha tĩnh thường sử dụng là RP-18, glycosid tim được phát hiện bằng detector UV ở $\sim 220 \text{ nm}$.

6. Đánh giá bằng phương pháp sinh vật

Trong nhiều trường hợp, kết quả của phương pháp định lượng bằng hoá học nêu ở phần trên không ăn khớp với liều tác dụng nên Dược điển các nước và Dược điển Việt Nam qui định đánh giá hiệu lực của glycosid tim bằng phương pháp sinh vật. Súc vật hay dùng là mèo hoặc ếch¹. Đối với mèo chúng ta căn cứ vào liều gây ngừng tim ở thời kỳ tâm trương, đối với ếch căn cứ vào liều gây ngừng tim ở thời kỳ tâm thu.

¹ Một số dược điển ví dụ như Dược điển Mỹ quy định sử dụng bồ câu trưởng thành để thử.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Đối với ếch, dung dịch thử được tiêm theo đường dưới da vào túi bạch huyết, đối với mèo tiêm vào tĩnh mạch đùi, sau đó tính ra đơn vị ếch hoặc đơn vị mèo.

Đơn vị ếch (Đ.V.Ế) là liều tối thiểu của dược liệu hay của glycosid tim làm cho đa số ếch trong 1 lô ếch thí nghiệm bị ngừng tim. Thí nghiệm tiến hành trong những điều kiện qui định.

Đơn vị mèo (Đ.V.M) là liều tối thiểu của dược liệu hay của glycosid tim làm cho tim mèo ngưng đập, tính theo 1kg thể trọng. Thí nghiệm tiến hành trong những điều kiện qui định.

Cần chú ý rằng mỗi loài động vật chịu đựng với các liều độc rất khác nhau. Liều độc với thỏ gấp 2 lần mèo còn với chuột cống thì gấp 60 lần. Ếch rất nhạy cảm với glycosid tim, khác với cóc. Người ta còn thấy rằng mèo và chó cùng chịu đựng một liều như nhau đối với cao chiết từ hạt *S. kombe* nhưng digitoxin tác dụng trên chó yếu hơn trên mèo.

7. Bảo quản

Những dược liệu chứa glycosid tim sau khi đã ổn định, làm khô và để nơi khô ráo cũng chỉ có giá trị sử dụng trong 1 năm. Những dạng bào chế có độ ẩm tối đa 3,5% đựng trong bao bì hàn kín có thể bảo quản tới 5 năm.

V. PHÂN BỐ TRONG TỰ NHIÊN

Người ta tìm thấy glycosid tim có trong các họ thực vật: Apocynaceae, Asclepiadaceae, Celastraceae, Clusiaceae (Cruciferae), Euphorbiaceae, Leguminosae, Liliaceae, Meliaceae, Moraceae, Ranunculaceae, Scrophulariaceae, Sterculiaceae và Tiliaceae.

Glycosid tim có thể gặp trong mọi bộ phận của cây: lá, hoa, vỏ thân, rễ, thân rễ, dò, nhựa mủ.

Người ta còn phát hiện thấy glycosid tim có mặt trong một số côn trùng như bướm và sâu bướm nữ hoàng thường sống trên cây *Asclepias syriaca*; hoặc rệp *Aphis nerii* sống trên cây *Asclepias curassavica*. Chúng thu nhận cardenolid từ cây để làm chất bảo vệ chống kẻ thù ăn thịt. Tuy nhiên gần đây người ta phát hiện các loài bọ cánh cứng *Chrysolina spp.* thu nhận các sterol từ thức ăn thực vật rồi tổng hợp thành glycosid tim. Người ta phát hiện 14 glycosid mới có các đường hiếm như lyxose, allose, ribose và một aglycon mới trong loại bọ nói trên.

DƯỢC LIỆU CHỨA GLYCOSID TIM

LÁ TRÚC ĐÀO

Folium Oleandri

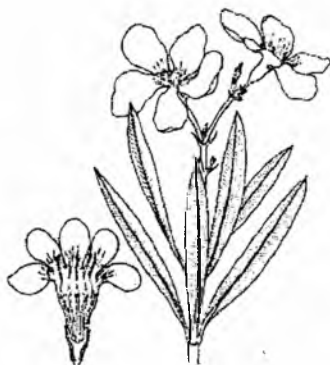
Dược liệu là lá của cây Trúc đào - *Nerium oleander* L. họ Trúc đào, Apocynaceae.

Loài *Nerium odorum* Soland. cũng được dùng.¹

Đặc điểm thực vật

Cây cao 3-4 m, cành mọc đứng khi non có màu xanh, khi già có màu nâu xám. Lá mọc vòng 3 lá một, nguyên, hình mũi mác, màu lục nhạt ở mặt dưới, màu lục sẫm ở mặt trên. Lá tiến khai cuộn ngoài. Hoa màu hồng có khi màu trắng xếp thành ngù ở ngọn. Hoa đều lưỡng tính, có bao hoa và bộ nhị mẫu 5. Tràng cánh hợp, hình phễu có phiến chia làm 5 thùy, tiến khai vặn. Chỉ nhị dính liền với tràng. Bao phấn dính gốc. Quả cấu tạo bởi 2 đại. Khi chín nứt dọc để lộ bên trong các hạt mang chùm lông màu hung. Toàn cây có nhựa mủ trắng và độc, có thể gây tai nạn cho người và súc vật.

Ở nước ta, trúc đào được trồng làm cảnh ở các công viên và các vườn tư nhân.



Trúc Đào - *Nerium oleander* L.



Trúc Đào - *Nerium odorum* Soland.
Soland

Thu hái

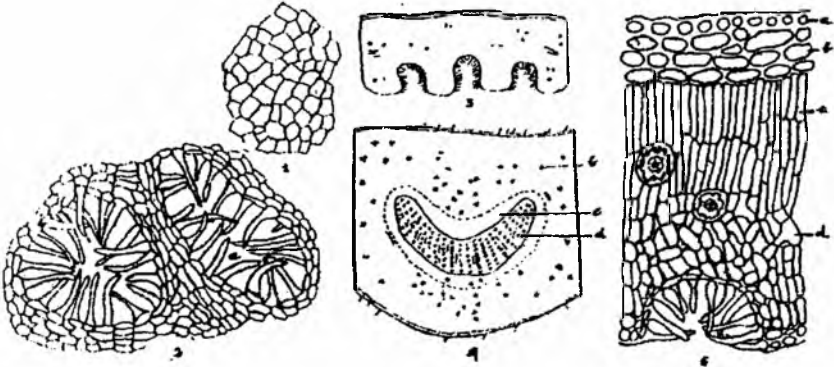
Thu hái vào tháng 10-11 hoặc vào tháng 4, hái những lá già dài trên 10 cm. Hái về làm khô ngay ở nhiệt độ không quá 50°C.

¹ Loài *N. odorum* Soland. có hoa thơm, tràng hoa thường kép, màu hồng.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Vi phẫu lá

Lớp cutin dày, dưới lớp biểu bì trên có vài hàng tế bào hạ bì, biểu bì dưới có các buồng lỗ khí chìm và bao phủ bởi các lông đơn bào (cấu tạo như vậy để hạn chế sự thoát hơi nước). Trong mô mềm có tinh thể calci oxalat hình cầu gai.



Vi phẫu lá Trúc đào

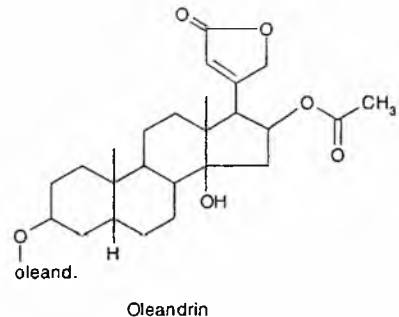
1. Biểu bì trên. 2. Biểu bì dưới. 3. Buồng có lỗ khí chìm 4. Sơ đồ phiên là cắt ngang qua gân chính.
a) Biểu bì có lông che chở. b) calci oxalat c) Liber d) Gỗ. 5. Vi phẫu phiên lá. a) Biểu bì. b) Hạ bì.
c) Mô dậu. d) Mô khuyết. e) Buồng có lỗ khí chìm.

Thành phần hoá học

Lá chứa hoạt chất chính là các glycosid tim, có 17 glycosid khác nhau đã được biết cấu trúc. Hàm lượng glycosid tim toàn phần trong lá là 0,5%. Sau đây là những glycosid đáng chú ý:

Oleandrin

Oleandrin (hay còn gọi là oleandrosid, neriolin, folinerin) là thành phần chính có tác dụng trên tim của lá Trúc đào. Hàm lượng oleandrin trong lá khô trong khoảng 0,08-0,15%. Oleandrin được Schmiedeberg phân lập ở dạng không tinh khiết vào cuối thế kỷ XIX, đến năm 1926 được Windaus phân lập dưới dạng tinh khiết. Cấu trúc của oleandrin được Tschesche và cộng sự xác định (1937-1955).



Oleandrin là những tinh thể hình kim không màu, vị rất đắng, tan trong cồn 95% và chloroform, khó tan trong nước, hầu như không tan trong ether và benzen, điểm chảy là 249-250°C. Khi thủy phân oleandrin cho oleandrose và aglycon là oleandrigenin, chất này là dẫn chất 16-acetyl của gitoxigenin.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Định lượng oleandrin trong lá Trúc đào bằng sắc ký lỏng cao áp, Wagner H. và cs [Planta Med. (1981) 43(11)252-60] nhận thấy hàm lượng oleandrin thay đổi rất rõ rệt theo nguồn gốc xuất xứ của nguyên liệu.

Desacetyloleandrin

Desacetyl oleandrin có hoạt tính sinh vật là 6000 Đ.V.Ê. trong 1 gam.

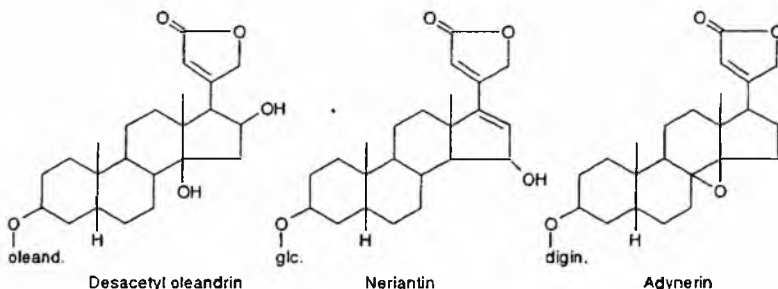
Neriantin

Tuy neriantin có hàm lượng cao trong lá Trúc đào nhưng do có hoạt tính sinh vật rất thấp vì không có nhóm OH ở C-14 nên không có ý nghĩa thực tế.

Adynerin

Adynerin có hàm lượng thấp trong lá trúc đào và không có tác dụng lên tim cũng do thiếu nhóm OH ở C-14.

Ngoài ra còn có nhiều glycosid tim khác gồm có: các glycosid của digitoxigenin, neriagenin, 8 β -hydroxy digitoxigenin, Δ^{16} -3 β -hydroxy-digitogenin và Δ^{16} -neriagenin; các monosid như odorosid A, oleasid A, nerigosid, neriasid, 8 β -hydroxy odorosid A, 5 α -adynerin, Δ^{16} -adynerin, Δ^{16} -adynerin digitalosid, oleandringenin sarmentosid; các triosid như: gentobiosyl oleandrin, gentibiosyl-nerigosid, gentobiosylbeaumontosid, odorosid A gentobiosid, adynerin gentobiosid, Δ^{16} -adynerin gentobiosid, kenerosid, neriumosid ... Trong lá trúc đào, ngoài thành phần glycosid tim còn có các nhóm hợp chất khác như các triterpenoid, pregnan, flavonoid.



Các triterpenoid bao gồm: acid ursolic, cis-keranin và trans-keranin, acid 3 β ,27-dihydroxy-urs-18-en-13,28-oic; 3 β ,22 α ,28-trihydroxy-25-nor-lup-1(10)-20(29)-dien-2-on.

Các steroid gồm có các dẫn chất pregnan như neridienon; 6,7-dihydro neridienon; 3-O- β -gentiobiosyl-3 β ,14-dihydroxy-5 α ,14 β -pregnan-20-on; 21-O- β -glucosyl-14,21-dihydroxy-14 β -pregn-4-en-3,20-dion. Ngoài ra còn có cholesterol.

Các dẫn chất flavonoid: rutosid và nicotiflorin (= kaempferol 3-rhamnoglucosid).

Trong lá còn có các polysaccharid có tác dụng trên miễn dịch và chống khối u. [US Patent 5.135.745]

Vỏ cây có chứa 4 glycosid tim, ngoài ra còn có plumierid là một iridoid glycosid, vỏ cây không có ý nghĩa thực tế.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Hạt chứa 26 glycosid nhóm cardenolid.

Trong rễ trúc đào cũng có chứa các dẫn chất cardenolid, pregnan và các triterpenoid.

Trong lá loài *N. odorum* có các glycosid tim như gentobiosyl oleandrin; oleandrigenin- β -glucosid; oleandrigenin- β -glucosyl- β -diginosid; digitoxigenin- β -gentobiosyl- β -diginosid (odorosid A gentobiosid); Δ^{16} -O-acetyl-digitalinum verum; Δ^{16} -dehydroadynerygenin-glucosyl- β -digitalosid; odorosid E, G, H, K; adynerin gentobiosid, Δ^{16} -adynerin gentobiosid, glucosyl nerigosid; β -D-diginosid và β -D-digitalosid của Δ^{16} -dehydroadynerygenin; digitoxogenin oleandrosid và 5- α -adynerin...

Chiết xuất oleandrin

Quy trình chiết xuất oleandrin gồm 4 giai đoạn:

Chiết: lá Trúc đào khô được xay thành bột thô (kích thước 2-5 mm). Ngâm 5kg bột lá với 50 lít cồn 25% trong 24 giờ. Gạn lấy dịch chiết cồn để thu được chừng 25 - 27 lít và ép bã lấy thêm được 18-20 lít nữa.

Loại tạp: gộp chung các dịch trên lại rồi thêm vào 1/2 lít dung dịch chì acetat 30%. Thử xem dịch chiết đã hết tạp chưa bằng cách lọc một ít dịch và thêm vào dịch lọc một ít dung dịch chì acetat, nếu còn tủa phải thêm chì acetat. Để lắng qua đêm, gạn lấy dịch trong, phần không gạn được thì lọc, rửa tủa với 2 lít cồn 25%. Gộp chung các phần dịch trong và thêm từ từ vào đầy 2 lít dung dịch natri sulfat 15%, khuấy đều. Thử xem phần dịch đã hết chì acetat chưa, nếu chưa thì phải thêm dung dịch natri sulfat. Lọc lấy dịch lọc.

Bốc hơi dung môi: bốc hơi dịch lọc dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 50 - 55°C cho đến khi còn 1/6 thể tích ban đầu (khoảng 8 lít), để nguội. Glycosid thô sẽ lắng ở đáy (khoảng 48-50g).

Tinh chế: cho glycosid thô vào bình, thêm 200 ml cồn 70%, đặt vào nước nóng cho tan rồi cho vào tủ lạnh trong vài ngày cho kết tinh. Lọc lấy tinh thể, kết tinh lại một vài lần sẽ thu được oleandrin tinh khiết (5 - 6g).

Một số tác giả cũng sử dụng phương pháp chiết lỏng quá tới hạn để chiết glycosid tim trong trúc đào. Khi sử dụng CO₂ tới hạn ở 300 bar, 50°C, hiệu suất oleandrin thu được trong sản phẩm so với dược liệu là 0,76%. Khi sử dụng CO₂ tới hạn ở 280 bar, 50°C có thêm 5% ethanol, hiệu suất oleandrin thu được so với nguyên liệu là 0,91%. [US patent 7.402.325]

Tác dụng và công dụng

Oleandrin có hoạt tính sinh vật là 40.000 Đ.V.Ê. trong 1 gam. Dược điển Việt Nam quy định 1 gam oleandrin phải tương ứng với 3600-4000 Đ.V.M. Oleandrin đã được chiết xuất và sử dụng đầu tiên tại bệnh viện Việt Tiệp từ năm 1960 dưới tên neriolin.

Neriolin và chế phẩm từ lá Trúc đào có tác dụng như lá *Digitalis* nhưng tác dụng nhanh hơn và ít tích lũy hơn. Sau đây là kết luận của khoa nội bệnh viện Việt - Tiệp (Hải Phòng):

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

- Neriolin làm chậm nhịp tim, kéo dài thời kỳ tâm trương. Tính chất này đặc biệt có lợi đối với các bệnh nhân bị hẹp van hai lá vì kéo dài thời kỳ tâm trương, giúp cho máu có đủ thời giờ xuống tâm thất trái qua lỗ van hai lá bị hẹp khiến cho lượng máu đẩy vào đại tuần hoàn trong mỗi chu chuyển tim lớn hơn, nâng cao được lưu lượng và hiệu suất của tim. Đặc điểm này quan trọng đối với Việt Nam nơi mà bệnh hẹp van hai lá là nguyên nhân của nhiều trường hợp suy tim.
- Tác dụng lên tim đến rất nhanh: chỉ sau vài giờ, có trường hợp chỉ sau 15-20 phút, bệnh nhân bớt khó thở, nhờ thế bệnh nhân rất phấn khởi tin tưởng ở thuốc.
- Neriolin được đào thải ra khỏi cơ thể nhanh nên việc đổi thuốc không phải chờ thuốc thải ra hết mà có thể thay ngay hôm sau.
- Ngoài ra còn có tác dụng thông tiểu, giảm hiện tượng phù.

Thuốc được dùng trong trường hợp suy tim, khó thở, phù do bệnh tim.

Chú ý bột lá khi bay vào mũi sẽ gây hắt hơi mạnh.

Các glycosid tim trong lá Trúc đào, ngoài tác dụng trên tim còn có các tác dụng khác như kháng khuẩn, ức chế thần kinh trung ương.

Trên thử nghiệm, oleandrin cũng cho thấy có tác dụng chống tăng sản tế bào ung thư tụy người - PANC-1. [Newman R.A. et al. *Integr. Cancer Ther.* 2007 6(4), 354-64]

Chế phẩm Anvirzel™ (dịch chiết nước của lá Trúc đào có chứa 5 polysaccharid, 2 glycosid tim và 5 protein) có tác dụng kích thích các tế bào miễn dịch, tăng khả năng miễn dịch và có hoạt tính cao trên nhiều dòng tế bào ung thư ác tính trên người. Các polysaccharid được cho là hoạt chất có tác dụng độc tế bào và kích thích miễn dịch trong lá trúc đào. Chế phẩm này đã được USFDA cho phép thử lâm sàng giai đoạn I trên các bệnh nhân có khối u rắn tiến triển [US Patent 5.135.745].

Các dạng bào chế

- Dung dịch 1/5000 oleandrin
- + Oleandrin 0,20 g
- + Cồn ethylic 70% vđ. 100 ml
- Dạng viên có 0,0001 - 0,0002 g oleandrin
- + Liều dùng của oleandrin: Một lần: 0,0002 g; 24 giờ: 0,0004 g
- Dạng cao lỏng (lá)
- Liều dùng: Một lần: 0,1g; 24 giờ: 0,50 g
- Bột lá
- + Liều dùng: Một lần: 0,05 g; 24 giờ: 0,50 g

Thuốc độc, dùng cẩn thận. Uống sau bữa ăn vì thuốc gây kích ứng niêm mạc dạ dày.

HẠT THÔNG THIÊN

Semen Thevetiae

Dược liệu dùng là hạt của cây Thông thiên - *Thevetia peruviana* (Pers.) K. Schum. (= *Thevetia neriifolia* Juss.) họ Trúc đào - Apocynaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây cao 3 - 4 m, cành dài mềm màu trắng xám. Lá mọc so le hình mũi mác hẹp, màu xanh nhạt, mặt trên của lá láng bóng. Hoa màu vàng tươi đẹp, tiền khai hoa vụn. Quả hạch hình bán cầu đường kính 3 - 4 cm hơi dẹt phía trên và phía dưới, có một sống nhô lên chia đôi quả làm 2 phần đối xứng. Bên ngoài màu xanh lá, thịt quả trắng nhưng chóng bị đen vì có chứa aucubosid là một iridoid glycosid, khi glycosid này bị enzym có sẵn trong cây thủy phân thì phần aglycon bị biến đổi cho sản phẩm màu đen. Vỏ quả trong rất rắn, toàn bộ nom như đôi sừng, mép trên có khe sâu có thể dùng lưỡi dao tách đôi theo chiều dọc. Trong hạch có 4 hạt dẹt màu trắng, thường bị lép còn 3 hoặc 2. Toàn cây có nhựa mủ.



Thông thiên
Thevetia peruviana (Pers.) K. Schum.

Cây có nguồn gốc châu Mỹ nhập nội để làm cảnh.

Thành phần hoá học

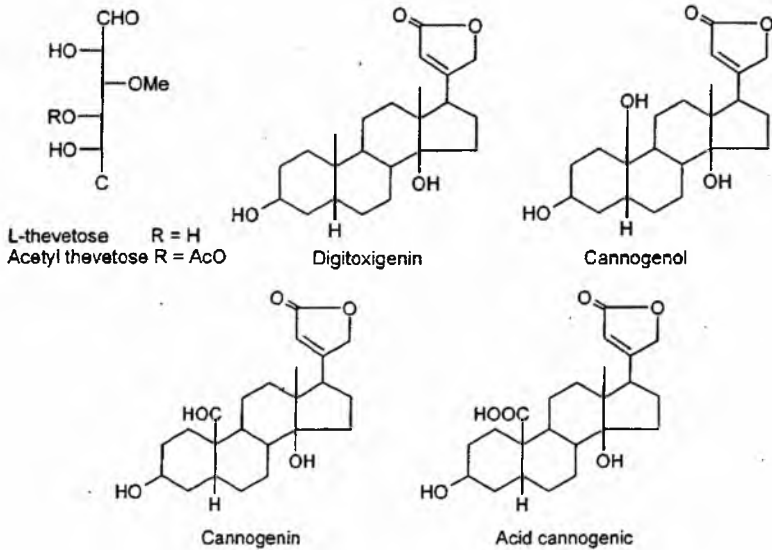
Hạt chứa 50% dầu chủ yếu là các acylglycerol của acid oleic. Hoạt chất là các glycosid tim, trong đó neriifolin có hàm lượng cao nhất, có thể đến 6 - 8%.

Việc xác định cấu trúc kéo dài 1 thế kỷ từ khi Devry ở Java phân lập được glycosid đáng đặt tên là thevetin (thevetosid). Dưới đây là các glycosid tim có trong hạt thông thiên (kể cả những glycosid thứ cấp):

- Thevetin A = cannogenin + *L*-thevetose + *D*-glucose + *D*-glucose.
- Peruvosid = cannogenin + *L*-thevetose.
- Acetyl peruvosid = cannogenin + Acetyl *L*-thevetose.
- Theveneriin = cannogenol + *L*-thevetose.
- Thevetin B = digitoxigenin + *L*-thevetose + *D*-glucose + *D*-glucose (= cerberosid).
- Acetyl thevetin B = digitoxigenin + acetyl *L*-thevetose + (glucose)₂.
- Thevibiosid = digitoxigenin + *L*-thevetose + *D*-glucose

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

- Neriifolin = digitoxigenin + *L*-thevetose.
- Acetyl neriifolin = digitoxigenin + acetyl *L*-thevetose.
- Thevefolin = có thể là uzarigenin + *L*-thevetose (uzarigenin khác digitoxigenin do cấu hình ở C-5).
- Perusitin = acid cannogenic + *L*-thevetose.



Thevetin là tên gọi của hỗn hợp 2 chất là thevetin A và thevetin B, trong đó thành phần chính là thevetin B. Chúng có độ chảy gần giống nhau (190 - 195°C) và đồng kết tinh. Khi chiết xuất để làm thuốc người ta không tách ra 2 chất riêng. Dưới tác dụng của enzym có trong cây (thevetinase) thì các triosid này bị cắt hai phân tử glucose cuối mạch (gentibiose) để cho các monosid neriifolin và peruvosid.

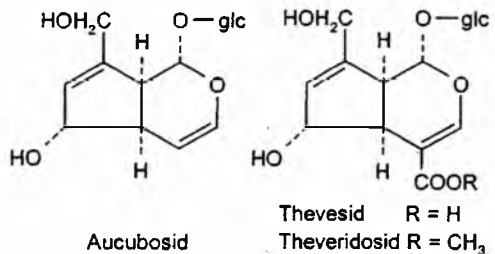
Hạt còn chứa 1 flavonoid là 5-methylether apigenin và một iridoid glycosid là thevesid.

Vỏ quả không có glycosid tim mà chỉ có aucubosid, epiperuviol acetat và hesperitin 7-glucosid.

Lá cũng có glycosid tim nhưng tỉ lệ thấp, ngoài ra còn có các iridoid và các flavonoid..

Hoa có α - và β -amyrin, β -sitosterol, kaempferol và quercetin.

Vỏ thân cũng chứa một iridoid glycosid khác là theviridosid.



Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Chiết xuất

Hạt được loại chất béo bằng ether dầu hoả rồi chiết bằng methanol nóng. Bốc hơi dung môi, cặn còn lại được hoà tan bằng butanol. Lắc dung dịch butanol với nước, thevetin (thevetin A và B) là những thành phần phân cực nhiều hơn sẽ tan trong nước. Bốc hơi nước, thevetin sẽ kết tinh nhưng còn lẫn tạp, cần tinh chế lại, hiệu suất khoảng 1%.

Tác dụng và công dụng

Thevetin có tác dụng cường tim như các glycosid digitalic khác.

Vì dễ tan trong nước nên tác dụng nhanh và cũng bị bài tiết nhanh. Có tác dụng kích thích cơ trơn của bàng quang và ruột, có tác dụng thông tiểu, liều cao gây đi lỏng. Độ độc của thevetin kém hơn ouabain và digitalin.

Dùng dung dịch cồn thevetin 1/1000, 1 ml có 1 mg thevetin tương đương XXX giọt cồn. Ngày uống 1 mg chia làm 3 lần. Có loại dung dịch 1p1000 trong nước tiêm tĩnh mạch. Quá liều có thể gây nôn, đi tiêu lỏng, yếu và lả dần. Thuốc độc, dùng cẩn thận.

Ven bờ biển miền Trung và miền Nam nước ta có cây Mướp xác - *Cerbera odollam* Gaertn. họ Trúc đào - Apocynaceae, hạt của cây cũng có một số glycosid tim: cerberosid (= thevetin B), acetyl thevetin B, monoacetyl neriifolin (= cerberin), neriifolin, diacetylneriifolin, tanghinin và desacetyl tanghinin. Glycosid tim của cây này chưa được khai thác.

STROPHANTHUS

Trên thế giới, *Strophanthus* họ Trúc đào - Apocynaceae có khoảng 40 loài. Người ta biết nhiều về 3 loài ở châu Phi:

- *S. kombe* Oliver.
- *S. gratus* (Wall. et Hook.) Baillon.
- *S. hispidus* DC.

Đặc điểm thực vật chi *Strophanthus*

Cây nhỏ có nhiều cành hoặc dây leo to, lá thường mọc đối có khi mọc vòng. Cụm hoa xim ở ngọn cành. Tràng hoa hình phễu, phía trên xẻ thành 5 thùy. Đặc biệt đỉnh của mỗi thùy kéo dài thành dải hẹp và xoắn, do đó có tên *Strophanthus*.¹

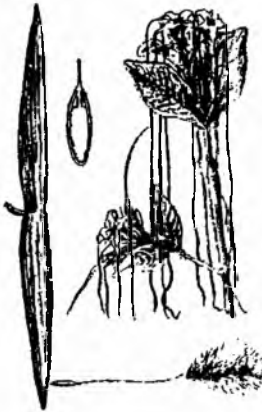
Một vài loài, ví dụ như *S. gratus* tràng hoa không có dải nói trên, nên có tác giả xếp thành chi phụ là *Roupellia*, do đó *S. gratus* còn có tên là *Roupellia grata* Wall. et Hook. Hoa có màu khác nhau: hồng, vàng, nâu đỏ. Quả khô gồm

¹ Tiếng Hy Lạp *strophos* = băng xoắn, *anthos* = hoa.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

2 đại, dầu thon nhỏ lại, nằm ngang trên cành trông giống một đôi sừng. Kích thước tùy theo loài. Loài *S. kombe*, cả 2 đại có thể dài gần đến 1m. Khi chín quả nứt dọc, bên trong có nhiều hạt nằm ép sát nhau.

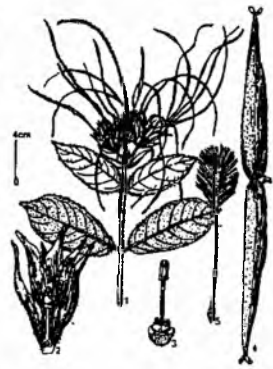
Hạt dẹt, hình thoi, kích thước cũng tùy theo loài; dài 12 - 20 mm, rộng 3-5 mm, dày 1 - 2 mm. Hạt khi còn nguyên vẹn thì có cán mang màu lông. Tỷ lệ giữa chiều dài của phần mang lông và phần không mang lông khác nhau tùy theo loài. Phần cán mang lông này khi chế biến được bỏ đi. Hạt có vị đắng và độc.



S. kombe Oliver



S. gratus Baillon.



S. hispidus DC.

Bộ phận dùng

Hạt. Sau đây là đặc điểm hạt của 3 loài trên.

Hạt *S. gratus*: dài 13 - 15 mm, rộng 3 - 5 mm, dày 1 - 1,5 mm, màu hung, mặt hạt không lông, không bóng. Cán mang lông có lông dài hơn phần không mang lông, lông màu vàng nhạt.

Hạt *S. kombe*: dài 12 - 20 mm, rộng 3 - 5 mm, dày 1 - 2 mm. Mặt hạt có lông màu vàng xám, cán mang lông có phần không mang lông dài gấp 2 lần phần mang lông.

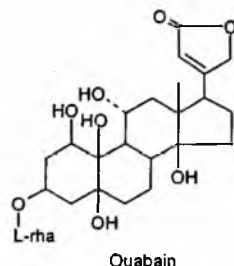
Hạt *S. hispidus*: nhỏ, dẹt hơn, dài 10 - 15 mm, rộng 3 mm, dày 1 - 1,5 mm, mặt hạt có lông mịn màu vàng nâu óng. Cán mang lông có phần không mang lông ngắn hơn phần mang lông, lông màu hơi xám.

Thành phần hoá học

Hạt *Strophanthus* có khoảng 30% dầu béo. Thành phần chủ yếu là các acyl glycerol của acid béo chưa no và có một acid có nhóm hydroxyl đồng phân của acid ricinoleic. Thành phần có tác dụng là các glycosid tim thuộc nhóm cardenolid. Các glycosid này tùy theo nguồn gốc thực vật mà được gọi là G, K, và H strophanthin. Hàm lượng khá cao thường từ 3 - 8%.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Hạt *Strophanthus gratus* chứa một glycosid quan trọng là ouabain hay còn gọi là G. strophanthin với hàm lượng từ 3 - 7%. Chất này được Hardy và Gallois (Pháp) phân lập dưới dạng tinh thể vào năm 1877, về sau được xác định là đồng nhất với chất ouabain mà Arnaud phân lập từ rễ cây *Acoanthera ouabai* (Franchet et Poisson) Cathelineau. Ouabain kết tinh không màu, vị đắng, ra ánh sáng dễ hỏng, tan ít trong nước lạnh, tan nhiều hơn trong nước nóng và trong cồn, hầu như không tan trong ether và chloroform. $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$ đến -32° (trong cồn ethylic 80%). Phần aglycon (ouabagenin) nếu kể cả nhóm alcol bậc một ở C-19 thì có 6 nhóm chức alcol, nhóm OH ở C-11 hướng α . Phần đường là L-rhamnose (không phải đường 2-desoxy).



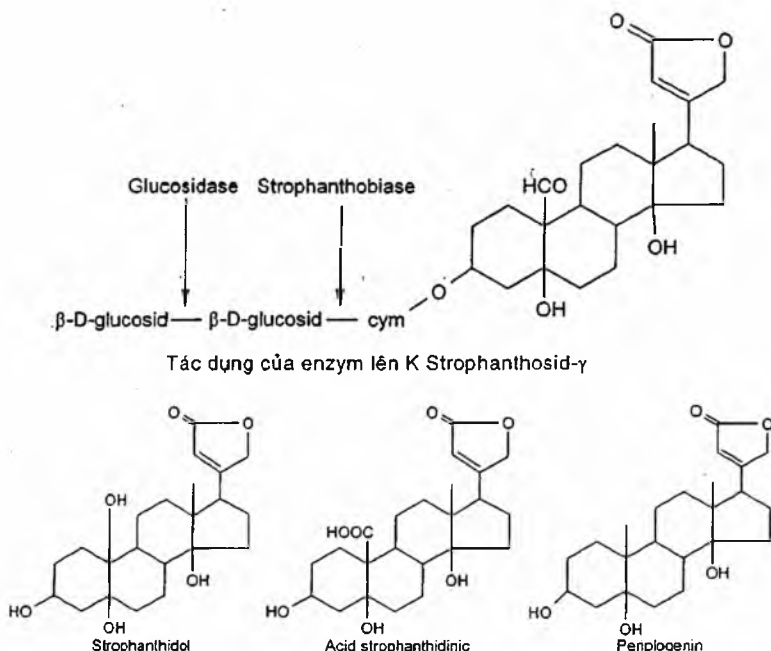
Muốn chiết ouabain trước tiên hạt cần phải được loại chất béo thật kỹ bằng hexan hoặc ether dầu hoả rồi sau đó chiết bằng cồn 70%. Dung dịch cồn chiết đem cất dưới áp suất giảm, sau đó lại hoà tan cao chiết bằng nước nóng, để nguội ouabain kết tinh. Tinh chế lại một vài lần nữa trong nước.

Ngoài ouabain ra, Reichstein và cộng sự (1965 - 1967) còn phát hiện bằng sắc ký thấy có gần 30 chất cardenolid khác nhau nhưng hàm lượng rất thấp, trong đó đáng chú ý là strogosid 0,4%, gratosid và acolongiflorosid.

Hạt *Strophanthus kombe* có hàm lượng các chất cardenolid khá cao, từ 5 - 8%. Năm 1873 Fraser đã phân lập được glycosid vô định hình và về sau đã thu được dạng kết tinh nhưng đây là một hỗn hợp mà thành phần chính là K. strophanthosid γ . Chất này dưới tác dụng của enzym glucosidase và strophanthobiase thì bị cắt bớt phần đường để cho K. strophanthosid β và cymarín (= cymarosid = K. strophanthosid α). Hai chất sau cũng có trong hạt. Phần aglycon của các chất trên là strophanthidin (= K. strophanthigenin = cymarigenin). Aglycon có 3 OH ở vị trí 3, 5, 14 và ở C-19 là nhóm CHO. Ngoài 3 glycosid trên ra, còn có trên 10 glycosid khác, những glycosid này có phần aglycon là strophanthidol, periplogenin. K. strophanthin (hỗn hợp gồm K. strophanthosid γ , β , α) là bột trắng vô định hình hay vi tinh thể, tan trong nước nóng và trong cồn, không tan trong ether, chloroform. Dung dịch trong nước có năng suất quay cực phải (khác với ouabain), và kết tủa khi thêm dung dịch tanin.

Từ hạt *Strophanthus hispidus* đã phân lập được 9 glycosid trong đó 4 chất đáng chú ý là periplocyamarin (= periplogenin + D-cymarose), cymarín, cymarol (= strophanthidol + D-cymarose), cymarilic acid (= strophanthidinic acid + D-cymarose).

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim



Định tính

Các phản ứng hoá học

Các glycosid tim của hạt *Strophanthus* đều dương tính với các phản ứng có tác dụng lên vòng butenolic như Baljet, Keller, Raymond-Marthoud. Thuốc thử lên phân đường 2-desoxy (thuốc thử Keller-Kiliani, xanthydrol) thì âm tính với *S. gratus* vì hoạt chất chính là ouabain có phân đường là arabinose, nhưng dương tính với 2 loài kia.

Ouabain có thể phân biệt với K. strophanthin bằng cách hoà tan 0,002 g glycosid vào 2 ml H_2SO_4 đậm đặc sẽ hiện màu hồng, một lúc sau màu hồng chuyển sang đỏ thẫm và dung dịch huỳnh quang xanh lá, còn K. strophanthin thì có màu xanh lá. Phản ứng có thể thực hiện với dịch chiết cồn của hạt đã bốc hơi đến khô.

Sắc ký

Có thể tiến hành sắc ký lớp mỏng, hiện màu bằng acid phosphoric 85%, ouabain có vết huỳnh quang vàng cam, K. strophanthin có huỳnh quang vàng, nếu dùng dung dịch $SbCl_3$ trong chloroform phun lên sắc ký rồi sấy $100^\circ C$ ouabain có màu nâu đỏ, K. strophanthin có màu xanh đậm. Có thể hiện màu bằng thuốc thử Baljet hoặc Kedde thì ngoài các vết glycosid chính nói trên còn có các vết của các glycosid khác.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Định lượng

Phương pháp so màu: dùng thuốc thử Baljet hoặc Kedde và đối chiếu với chất chuẩn ouabain hoặc K. strophanthosid γ . Muốn có kết quả chính xác thì tách bằng sắc ký lớp mỏng, chiết ra rồi tiến hành định lượng so màu với các thuốc thử nói trên hoặc với quang phổ ở bước sóng xác định, đối chiếu với chất chuẩn ouabain hoặc K. strophanthosid γ .

Phương pháp cân: đối với hạt *S. gratus*, chiết bằng cồn tuyệt đối, kết tủa bằng ether dầu hoả, tủa được hoà tan lại trong nước nóng, loại tạp bằng muối chì rồi làm đậm đặc. Tinh chế ouabain, đem lọc, cân. Hàm lượng khoảng 4%.

Tác dụng

Hạt *Strophanthus hispidus* đã được các thổ dân Tây Phi dùng phối hợp với mù cốc để tẩm tên thuốc độc gọi là "Inée" (hoặc "Onaye"). Các thổ dân Đông Phi chế tên thuốc độc từ hạt *S. kombe*. Năm 1865, giáo sư Pelican ở Peterburg đã nghiên cứu tác dụng của những tên độc và sau đó các hạt *Strophanthus* được đưa vào y học.

Các chế phẩm từ hạt *Strophanthus* nói trên đều là thuốc tác dụng lên tim theo qui tắc 3R. So với digitalin thì ouabain có tác dụng nhanh, thải trừ nhanh, không tích lũy, mức độ làm giảm nhịp không bằng digitalin nhưng làm tăng biên độ. Nếu bằng đường uống, ouabain hấp thu ở ruột kém hơn digitalin. Thí nghiệm trên súc vật, ouabain 10 lần độc hơn digitalin. Khi vào cơ thể, ouabain tích lũy chủ yếu ở thận và gan, trên cơ tim ít, thải trừ một phần qua đường tiểu tiện chủ yếu qua gan và thải vào phân.

K. strophanthin¹ có tác dụng như ouabain nhưng kém độc hơn khoảng 2 lần. K. strophanthosid γ độc hơn K. strophanthosid β và cymarín.

Công dụng

Hạt *Strophanthus gratus* dùng để chiết ouabain làm thuốc hỗ trợ tim cấp tốc vì có tác dụng nhanh, dùng trong các trường hợp suy tim cấp tính, phù phổi cấp, mạch nhanh từng cơn, thiếu năng tâm thất trái, đau thất tim.

Hạt *S. kombe* dùng để chiết xuất K. strophanthin và dùng như ouabain.

Hạt *S. hispidus* ít được khai thác để sử dụng.

Dạng dùng:

Ouabain: viên 1/10 mg hoặc thuốc tiêm bắp thịt hay mạch máu dung dịch 0,025%. Liều tối đa: Uống (ít dùng), 0,005g /lần, 0,020g/24 giờ. Tiêm tĩnh mạch 0,0005g/lần, 0,001g/24 giờ.

K. strophanthin: thuốc tiêm tĩnh mạch 0,05%. Liều tối đa: 1 lần 0,0005 g, 24 giờ 0,001 g.

¹ K. Strophanthin (hay Strophanthin) dùng trong ngành dược là hỗn hợp của K. strophanthosid γ , K. strophanthosid β và cymarín.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Dạng cồn *Strophanthus* (ít dùng): hạt đã loại chất béo bằng ether dầu hoả, tán thành bột lấy 100g, thêm cồn 70% đủ 1 lít. Đánh giá bằng phương pháp sinh vật rồi điều chỉnh sao cho 1 ml cồn có 180 - 220 Đ.V.Ê hoặc 24 - 28 Đ.V.M. Liều tối đa 1 lần 0,2 ml (X giọt). Liều tối đa một ngày 0,4 ml (XX giọt), dung dịch phải kiểm tra lại hàng năm.

STROPHANTHUS Ở VIỆT NAM

Ở nước ta có 2 loài *Strophanthus* chính có thể dùng làm thuốc là:

Sừng dê hoa vàng – *S. divaricatus* (Lour.) Hook. et Arn. (= *S. divergens* Graham).

Sừng dê hoa đỏ (= sừng trâu) - *S. caudatus* (Burm. f.) Kurz. var. *giganteus* Pit.

Trong 2 loài trên thì loài sừng dê hoa vàng đã được khai thác và sử dụng. Dưới đây trình bày chủ yếu loài này.

Đặc điểm về thực vật và phân bố

Sừng dê hoa vàng. Cây nhỏ cao khoảng 3 m, có nhựa mủ trắng, cành và thân cây màu nâu đen, có nhiều lỗ bì trắng nổi lên. Lá mọc đối, hình trứng dài 5-9 cm, rộng 2,5-5 cm, gân lá gồm 6-8 đôi. Cuống lá dài 3-8 mm, mặt trên có lòng máng. Cụm hoa hình xim ở đầu cành. Đài hoa màu xanh. Tràng hoa màu vàng hình phễu, bên trên chia làm 5 thùy có phần phụ rất dài (đến 10 cm). Bầu hạ, 2 ô. Quả gồm 2 đại, mỗi đại dài 10 - 15 cm rộng 3 cm, đỉnh thót nhỏ lại. Hạt có cán mang lông dài và mịn. Cây này khá phổ biến, gặp ở các vùng đồi trung du miền bắc nước ta. Theo tài liệu, có mọc ở nam Trung Quốc. Trong nước đã khai thác để sử dụng.



Sừng dê hoa vàng

Strophanthus divaricatus (Lour.) Hook. et Arn.



Sừng dê hoa đỏ

S. caudatus (Burm. f.) Kurz var. *giganteus* Pit.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Sừng dê hoa đỏ. Khác cây trên ở chỗ cây cao to hơn, có thể đến 6m. Cành vươn dài, lá dài 8 - 16 cm. Tràng hoa màu đỏ, phần phụ ngắn. Quả dài, mỗi đại có thể trên 20 cm, đầu tù. Cây này đã được phát hiện nhưng chưa được nghiên cứu sử dụng.

Thành phần hoá học

Trong hạt sừng dê hoa vàng có 37% chất béo. Thành phần chính có tác dụng là các glycosid tim, hàm lượng 9 - 16%. Sau đây là những cardenolid đã được biết: divaricosid chiếm 1%, divostrosid 0,4%, ϕ -caudosid 0,22%, ϕ -caudostrosid 0,02%, sinosid 0,5%, sinostrosid 0,08%, sarmutosid 0,02%.

Divaricosid = Sarmentogenin + L-oleandrose

Divostrosid = Sarmentogenin + L-diginose

Sinosid = Sinogenin + L-oleandrose

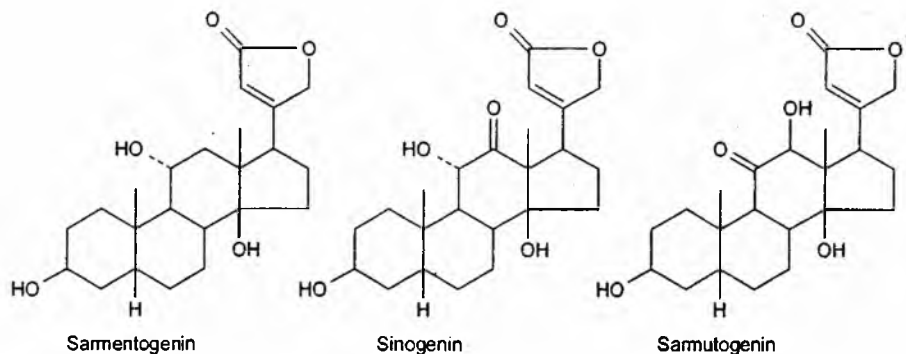
Sinostrosid = Sinogenin + L-diginose

ϕ -caudosid = Sarmutogenin + L-oleandrose

ϕ -caudostrosid = Sarmutogenin + L-diginose

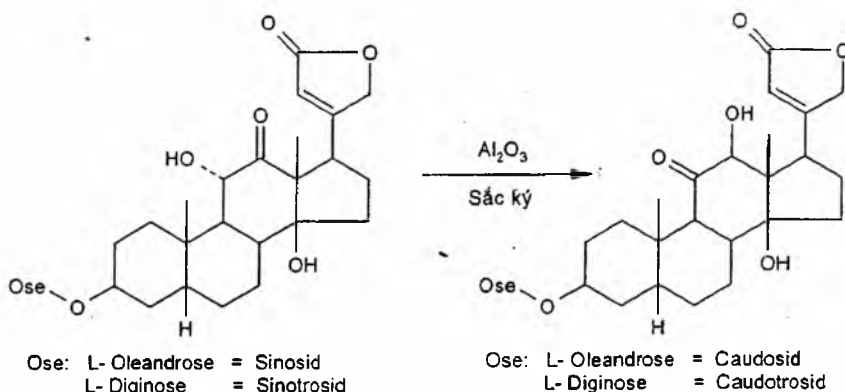
Sarmutosid = Sarmutogenin + D-sarmentose

Năm 1980, Hou và cs. phân lập thêm được hai chất là glucosyl divaricosid và gentibiosyl divaricosid.



Cần chú ý rằng trong quá trình phân lập các glycosid, nếu dùng sắc ký cột với chất hấp phụ oxyd nhôm thì sinosid có thể chuyển thành caudosid và sinostrosid thành caudostrosid.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim



Năm 1963, phòng hoá thực vật Viện Dược liệu thuộc Bộ Y tế đã chiết từ hạt sừng dê hoa vàng mọc ở Việt Nam một bột kết tinh trắng gồm 3 chất, trong đó chủ yếu là divaricosid, hỗn hợp này được đặt tên "D. strophanthin".

Từ lá, thân và rễ *Strophanthus divaricatus* cũng đã phân lập được 12 cardenolid [Chen B. et al. Phytochem (1987) 26(8) 2351-55]

Tác dụng và công dụng

Sau khi nghiên cứu tác dụng dược lý của hỗn hợp glycosid tim chiết từ *S. divaricatus* ở Trung Quốc, các tác giả Trung Quốc đã kết luận rằng hỗn hợp glycosid chiết được có hiệu quả điều trị suy tim tương tự K. strophanthin và hoạt lực xấp xỉ bằng 2/3 K. strophanthin. Trên cơ sở đó, hỗn hợp glycosid tim từ hạt sừng dê này đã được chính thức đưa vào Dược điển Trung Quốc năm 1963 với tên "Divasid".

Năm 1967, Viện Dược liệu (Việt Nam) đã nghiên cứu tác dụng dược lý của D. strophanthin và kết luận rằng tác dụng của D. strophanthin cơ bản giống G. strophanthin và có hoạt lực sinh vật xấp xỉ bằng 2/3 G. strophanthin. Thuốc đã được áp dụng trên lâm sàng.

DIGITALIS

Folium Digitalis

Digitalis (= Dương địa hoàng¹) có khoảng 28 loài và có khoảng 100 dẫn chất cardenolid trong thành phần của hạt và lá. Có 2 loài quan trọng được dùng phổ biến: Digitalis tím - *Digitalis purpurea* L. và Digitalis lông *Digitalis lanata* Ehrh., họ Hoa Mỡ sồi - Scrophulariaceae.

¹ Gọi là Dương địa hoàng vì cây hao hao giống cây Địa hoàng (Sinh địa) lại nguồn gốc ở phương tây (dương).

DIGITALIS TÍA

Folium Digitalis purpureae

Đặc điểm thực vật

Cây thảo sống 2 năm hoặc lâu hơn. Năm đầu chỉ có một cụm lá mọc ở gốc, năm thứ hai từ giữa cụm lá đó mọc lên một thân cao 50 cm đến 1,5m, phía ngọn mang hoa mọc thành chùm. Thân mang lá mọc so le. Lá hình trái xoan; ở phía gốc có cuống do gân chính kéo dài và phiến lá thu hẹp lại tạo thành cánh. Lá to có thể dài đến 30 cm rộng đến 10 cm. Mặt trên lá màu xanh xám, mặt dưới màu xanh xám và có rất nhiều lông, đặc biệt các gân chính và phụ ở mặt dưới nổi lên rất rõ. Mép lá hơi có khía răng tròn và không đều. Chùm hoa mọc ở một phía của trục và hoa chúc xuống, nở lần lượt từ dưới lên trên. Đài hợp có 5 răng. Tràng hợp, 4-5 cm, dài gấp 4 lần đài, hơi giống hình ngón tay của tất tay nên được đặt tên là *Digitalis* (*Digitatus* = hình ngón tay), đầu miệng hơi loe ra thành 4 thùy và tạo thành 2 môi không rõ nét.



Digitalis purpurea L.

Mặt ngoài tràng hoa màu đỏ tía nên có tên *purpurea* (*purpuratus* = màu tía), mặt trong nhạt hơn, họng tràng có lông và có những điểm đỏ xám xung quanh có viền trắng. Bộ nhị hai trội, gồm 4 nhị hai chiếc to hai chiếc nhỏ. Hai lá noãn hợp thành bầu thượng 2 ô. Quả nang, hạt nhỏ, nhiều, màu nâu nhạt.

Phân bố trồng trọt

Cây mọc hoang và được trồng ở khắp các nước Châu Âu và Bắc Mỹ. Ở nước ta cũng đã di thực được từ năm 1960 nhưng không nhân rộng. Cây thích nghi ở vùng khí hậu mát như Sapa. Trồng bằng cách gieo hạt. Vì hạt nhỏ nên muốn gieo đều cần trộn lẫn với cát. Gieo vào mùa thu hoặc mùa xuân. Khi cây mọc thì bứng cây con trồng cách nhau 40 cm. Cây thích đất tơi xốp có silicat, thoát nước. Bón phân nitrat sẽ cho nhiều lá nhưng lượng glycosid tim thấp. Cây ưa nhiều nắng.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Thu hái chế biến bảo quản

Thu hoạch lá có thể tiến hành vào cuối năm thứ nhất (tháng 8 - 11), loại lá này cho hàm lượng glycosid cao. Vào năm thứ hai, hái trước khi ra hoa (tháng 5-7), khi trời khô ráo.

Việc ổn định dược liệu đối với lá Digitalis hiện nay người ta thấy không cần thiết vì tốn kém, khó thực hiện ở qui mô lớn, làm giảm hàm lượng glycosid toàn phần, hơn nữa glycosid được chiết xuất để sử dụng là digitoxin là glycosid thứ cấp. Do đó sau khi thu hái chỉ cần làm khô ngay ở nhiệt độ 80°C. Độ ẩm qui định là 5 - 8%. Sau khi sấy khô để nơi ráo, tránh ánh sáng. Khi đã chế biến thành dạng bột cần sấy khô để có độ ẩm thấp hơn (3%), phải để trong lọ nút kín hoặc cho vào ống hàn kín, thay hàng năm. Trong điều kiện ẩm, vi khuẩn làm giảm tác dụng glycosid (oxy hoá, deshydroxyl hoá, mở vòng lacton).

Đặc điểm của dược liệu

Lá nhẵn nheo, giòn. Lá nguyên vẹn dài 10 - 30 cm, rộng 4 - 10 cm. Mùi thơm nhẹ, vị đắng (xem thêm mục đặc điểm thực vật).

Vi phẫu: gân chính lồi ở mặt dưới, lõm ở mặt trên, ở giữa có một cung libe gỗ bao bởi một cung trụ bì. Biểu bì có hai loại lông: lông che chở dài, đa bào (2 - 5) thành mỏng, thỉnh thoảng có tế bào thắt nhỏ lại, mặt lông có nhiều chấm nhỏ, tế bào trên cùng có đỉnh tỳ. Lông tiết ít, có hai loại: chân đơn bào, đầu đa bào hoặc chân đa bào đầu đơn bào (ít). Phân phiến lá có một tầng mô giậu ở trên, mô khuyết ở dưới.

Bột: màu lục sậm, vị đắng, đặc điểm chính là các lông che chở như đã mô tả ở trên. Các mảnh biểu bì với tế bào có thành ngoằn ngoèo. Lỗ khí có 3-5 tế bào phụ, các mảnh mạch xoắn, các mảnh mô mềm chứa diệp lục.

Thành phần hoá học

Glycosid tim:

Các glycosid có aglycon là digitoxigenin:

Purpurea glycosid A R = glucose + (digitoxose)₃

Digitoxin (digitoxosid, digitalin kết tinh, digitalin nativelle) R = (digitoxose)₃

Odosid H R = digitalose

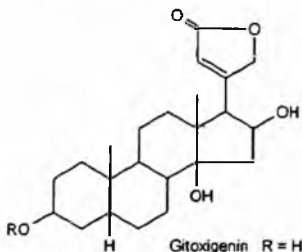
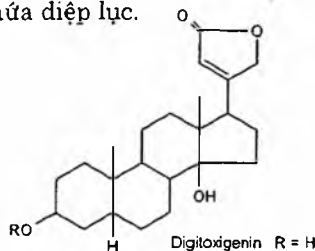
Digiprosid R = fucose

Các glycosid có aglycon là gitoxigenin:

Purpurea glycosid B R = glucose + (digitoxose)₃

Gitoxin (= Gitoxosid) R = (digitoxose)₃

Digitalinum verum R = glucose + digitalose

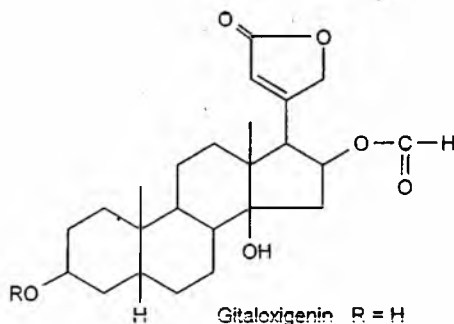


Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Strospesid R = digitalose

Gitorosid R = glucose

Các glycosid có aglycon là gitaloxigenin (=16-formyl gitoxigenin):



Glucogitaloxin (= glucogitaloxosid) R = glucose + (digitoxose)₃

Gitaloxin (=gitaloxosid) R = (digitoxose)₃

Glucoverodoxin (=glucoverodoxosid) R = glucose + digitalose

Verodoxin (=Verodoxosid) R = digitalose

Purpurea glycosid A và B và glucogitaloxin là những glycosid sơ cấp tồn tại trong cây tươi hoặc dược liệu đã ổn định.

Dưới tác dụng của enzym digipurpidase có trong cây, các glycosid sơ cấp bị cắt glucose cuối mạch. Đối với Purpurea glycosid A thì cho digitoxin (còn gọi là digitoxosid hoặc digitalin kết tinh). Digitalin khó tan trong nước, hơi tan trong chloroform, tan trong cồn, kết tinh trong cồn loãng dưới dạng vi tinh thể trắng, vị rất đắng, $[\alpha]_D^{20} = +16,5$ đến $+18,5$ (2% trong chloroform). Digitoxin có ý nghĩa thực tế và được ghi vào dược điển các nước. Đối với purpurea glycosid B, glucose bị cắt cho gitoxin. Đối với glucogitaloxin, glucose bị cắt cho gitaloxin. Gitaloxin kém bền và dễ bị mất nhóm formyl nên khó phân lập. Đặc biệt trong digitalis còn có một glycosid có 5 đơn vị đường: gitoxincellobiosid [=gitoxigenin + (digitoxose)₃ + (glucose)].

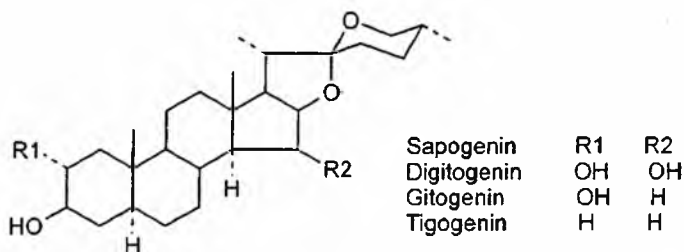
Trong hạt chứa chủ yếu digitalinum verum hàm lượng khoảng 0,2%.

Saponin

Saponin ở đây là những glycosid có nhân steroid (xem thêm ở chương saponosid). Những glycosid này có chủ yếu trong hạt và một lượng ít trong lá.

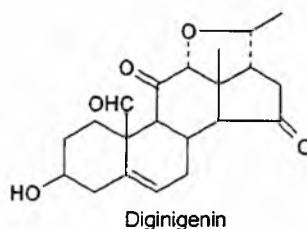
Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Sự có mặt của saponosid làm cho những cardenolid trong dược liệu dễ hoà tan và dễ hấp thu. Saponosid quan trọng nhất là digitonin (=digitonosid) được Schmiedeberg phân lập 1875. Hai saponosid khác là: tigonin (= tigonosid) và gitonin (= gitonosid). Các aglycon của 3 saponin này là: Digitogenin, gitogenin và tigenin.



Mạch đường nối vào các sapogenin ở OH C-3. Digitonin và tigonin có mạch đường giống nhau gồm 2 đơn vị glucose, 2 galactose và 1 xylose. Gitonin kém một đơn vị glucose.

Digitonin cho kết tủa gần như hoàn toàn với cholesterol nên được ứng dụng để định lượng cholesterol trong sinh hoá và các sterol khác trong thực vật.



Digitanolglycosid

Đây cũng là những glycosid steroid nhưng phần aglycon chỉ có 21 carbon. Các glycosid này không có tác dụng sinh học quan trọng, chất chính là diginin, khi thủy phân cho diginigenin, phần đường là diginose nối vào OH ở C-3. Digifolein có aglycon là digifologenin có thêm β -OH ở C-2. Digitanol glycosid tương ứng với các thuốc thử xanthhydrol và Keller-Kiliani.

Ngoài các thành phần trên trong lá digitalis tím còn có: các dẫn chất anthraquinon (10 chất) chất chính là digitolutein (=1-methoxy-2-hydroxy-3-methyl anthra quinon), các dẫn chất flavonoid như digitoflavonoid (= 7- β -glucosid của 5,7,3',4'-tetrahydroxyflavon) và digicitrin (= 5,3'-dihydroxy-3,6,7,8,4',5'-hexamethoxy flavon), cholin (1p1000 trong lá khô), các acid hữu cơ như acid cafeic (= dihydroxy-3,4-cinnamic), acid succinic.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Định tính

Để định tính lá *Digitalis*, chúng ta dựa vào các phản ứng đặc hiệu của phần đường 2,6-desoxy và phần aglycon của các cardenolid đã trình bày trong phần đại cương.

Trước khi làm các phản ứng định tính, ta tiến hành chiết hoạt chất như sau: đun 5g bột lá *Digitalis* với 50 ml cồn 70% trong 3 phút, lọc, thêm 50 ml nước và 2,5 ml dung dịch chì acetat 30%. Lắc dịch lọc với 25 ml CHCl_3 , để yên rồi lấy lớp CHCl_3 ra chén sứ nhỏ, bốc hơi nhẹ. Từ cặn sau khi đã bốc hơi, chia ra để làm các phản ứng.

Ngoài các phản ứng lên phần đường 2-desoxy (Keller-Kiliani, xanthidrol), các phản ứng lên vòng butenolic, trong lá *Digitalis* còn có những cardenolid có nhóm OH ở C-16 nên cho phản ứng dương tính với thuốc thử Pesez-Jensen và Tattje.

Trên sắc ký giấy hoặc lớp mỏng nếu phun bằng dung dịch trichloroacetic 25% trong cồn 95% (hoặc chloroform) thì những cardenolid có OH ở C-16 có huỳnh quang xanh rõ. Sắc ký lớp mỏng với chất hấp phụ silicagel G nên dùng hệ dung môi EtOAc-MeOH-H₂O (10:2:5) để khai triển.

Định lượng

Định lượng glycosid tim toàn phần

Chiết glycosid tim, loại tạp, cho tác dụng với thuốc thử Baljet, Kedde, so màu rồi qui kết quả ra digitoxin.

Định lượng các glycosid của digitoxigenin

Dịch chiết được thủy phân bằng cách đun sôi với HCl 0,2N, chiết các genin bằng ether hoặc bằng chloroform. Định lượng genin toàn phần bằng thuốc thử Kedde, biểu thị thành digitoxin. Tiến hành một mẫu khác bằng phản ứng với thuốc thử Tattje và biểu thị thành gitoxin. Sự chênh lệch giữa 2 mẫu đó sẽ đánh giá được những glycosid có phần genin là digitoxigenin là những glycosid có tác dụng sinh lý mạnh hơn. Lá *Digitalis* tía phải chứa tối thiểu 0,3% cardenolid toàn phần trong đó ít nhất là 50% digitoxin.

Người ta còn tiến hành sắc ký giấy hoặc sắc ký lớp mỏng hoặc sắc ký cột để tách từng phần rồi mới tiến hành định lượng bằng so màu hoặc đo huỳnh quang hoặc có thể đo trực tiếp các vết trên sắc phổ bằng mật độ kế.

Dược điển Anh (2009) quy định định lượng glycosid tim trong *digitalis* tía bằng phương pháp đo quang với thuốc thử Raymond – Marthoud.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Nguyên tắc: bột dược liệu được chiết bằng nước. Dịch chiết được thêm dung dịch chì acetat, lắc đều rồi thêm Na_2HPO_4 . Lọc lấy dịch lọc. Đun nóng dịch lọc với HCl trong 1 giờ và chiết bằng chloroform. Dịch chloroform được làm khan bằng natri sulfat và bay hơi đến cạn. Hoà cân với ethanol và thêm thuốc thử dinitrobenzen và dung dịch NaOH 1M. Tiến hành đồng thời với dung dịch chuẩn cũng được thuỷ phân và cho phản ứng tương tự.

Đo màu dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở 540 nm và ghi nhận kết quả khi dung dịch đạt cường độ màu cực đại trong khoảng 12 phút đầu tiên, so với mẫu trắng chỉ có ethanol 50% và thuốc thử.

Hàm lượng glycosid tim trong digitalis tía được tính theo digitoxin. Dược liệu phải chứa không dưới 0,3% glycosid tim tính theo digitoxin.

Phương pháp sắc ký lỏng cao áp để định lượng các glycosid tim trong digitalis cũng được xây dựng. Ikeda Y. và cs. Đã sử dụng cột RP-18, hệ dung môi nước - methanol - acetonitril (18:15:10), tốc độ dòng 0,5 ml/phút, phát hiện ở bước sóng 220 nm (λ_{max} của vòng butenolid) với chuẩn nội là lanatosid A. để định lượng các glycosid tim trong lá Digitalis tía. [J. Nat. Prod. 1995, 58(6), 897-901]

Đánh giá bằng phương pháp sinh vật

Dược điển Việt Nam II qui định việc xác định hoạt lực của dược liệu theo phương pháp chỉ dẫn trong mục: "*Phương pháp sinh vật học đánh giá hiệu lực của những chế phẩm chứa glycosid trợ tim*"; mỗi gam lá digitalis không được chứa dưới 9 Đ.V.M. Dược điển Pháp qui định đánh giá trên chuột lang. Có thể đánh giá trên tim cô lập của thỏ, trên bồ câu (xác định liều tối thiểu gây nôn hay gây ngừng tim). Người ta còn đánh giá bằng theo dõi điện tâm đồ trên súc vật.

Tác dụng và công dụng

Các glycosid tim của lá Digitalis tía có tác dụng chủ yếu trên tim, làm giảm tần số co bóp tim, giảm thời kỳ tâm thu, kéo dài thời kỳ tâm trương làm cho tim bóp mạnh, làm chậm sự dẫn truyền xung bên trong tim, có tác dụng tốt tới sự dinh dưỡng của cơ tim. Lưu lượng máu trong tuần hoàn tăng lên, máu ở tĩnh mạch về tim dễ dàng. Huyết áp được điều hoà, máu cung cấp cho não được đầy đủ hơn, làm cho giấc ngủ và trạng thái toàn thân của bệnh nhân được tốt hơn. Thuốc có tác dụng lợi niệu đặc biệt trường hợp phù do bệnh tim.

Tuy nhiên, cần lưu ý rằng hoạt chất chính của lá Digitalis tía là digitoxin chậm đào thải do gắn vào protein của huyết tương, tích lũy ở gan và thận (ít tích lũy trên cơ tim); ngoài ra digitoxin lại tái hấp thu qua ruột, thời gian tác dụng kéo dài đến 20 ngày sau khi uống hoặc tiêm nên dùng phải cẩn thận, sau 10 ngày dùng thuốc phải nghỉ một thời gian hoặc thay thuốc để tránh bị ngộ độc.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Thuốc bị đào thải sau khi được chuyển hoá một phần do bị thủy phân, epimer hoá OH ở vị trí số 3, do hydroxyl hoá. Đối với các hoạt chất của digitalis thì đường đào thải qua gan mật là phụ, ngược lại với các hoạt chất của *Strophanthus*.

Dưới đây là bảng so sánh độ độc các glycosid tim của lá digitalis tía.

Các chất	D. L. (Liều mg/Kg đường tiêm tĩnh mạch trên mèo)
Purpurea glycosid A	0,334
Digitoxin	0,386
Purpurea glycosid B	0,397
Gitoxin	0,727
Strospesid	0,586

Gitalexin do có nhóm chức ester formic ở C-16 nên có độ độc cao hơn digitoxin.

Dạng dùng và liều dùng

Các dạng bào chế từ dược liệu vì có các thành phần khác ngoài glycosid tim như saponosid, flavonoid nên làm tăng hiệu lực của thuốc.

Dùng dưới dạng bột lá, có độ ẩm dưới 3% (nên bảo quản trong ống thủy tinh chứa khí trơ hàn kín), liều tối đa một gam bột lá 1 lần và 24 giờ dưới hình thức thuốc ngâm với nước (sau 24 giờ, lọc để dùng), thuốc hãm với nước sôi (để ngâm 2 giờ rồi lọc để dùng), cồn 1/10 (chế từ bột lá đúng tiêu chuẩn Dược điển qui định, phải thay hàng năm), liều tối đa 1 lần 1,50 gam cồn, 24 giờ 6 gam cồn.

Tuy nhiên xu hướng hiện nay người ta thích dùng thuốc đã pha chế từ hoạt chất vì liều lượng được xác định rõ ràng.

Dung dịch digitalin 0,1% pha trong cồn, glycerin và nước (cách pha xem Dược điển Việt Nam), 1 ml dung dịch này cho 50 giọt và có 1 mg digitalin. Liều uống: X giọt 1 lần, XXV giọt 1 ngày. Liều tối đa 1 ml/1 lần 1,5 ml/1 ngày. Thuốc rất độc, dùng cẩn thận. Digitalin bền vững và dễ hấp thu ở ruột nên dùng bằng đường uống.

DIGITAL LÔNG

(*Folium Digitalis lanatae*)

Đặc điểm thực vật

Cây thảo, lá gần như nhẵn, thuôn hình mũi mác, phiến hẹp dần và kéo dài phía đáy thành cuống, lá mọc ở thân thì không cuống, 2 mặt đều màu xanh, dài 10-30 cm, rộng 1,5 - 4 cm, mép trơn hoặc hơi có răng cưa ở phía đỉnh, gân bên hình cung và mặt dưới của lá các gân phụ không nổi lên thành mạng như ở

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

digitalis tía. Lá có vị rất đắng. Vào năm thứ hai cây có thân mọc cao 1m, tím ở gốc, mang hoa ở ngọn và hoa mọc ở mọi phía của trục. Đặc biệt trục hoa, lá bắc, lá đài có rất nhiều lông, từ đó có tên loài là *lanata* (*lanatus* = phủ lông).

Tràng màu vàng kem có các đường gân màu nâu sẫm. Ống tràng phình tròn và phía miệng có 5 thùy không đều tạo thành 2 môi, môi dưới dài bằng ống tràng.

Phân bố và trồng trọt

Mọc hoang và được trồng khắp các nước châu Âu và Bắc Mỹ. Người ta chú trọng trồng *Digitalis* lông hơn *Digitalis* tía vì mục đích để khai thác chiết xuất hoạt chất. Ở nước ta cây cũng mọc được ở vùng khí hậu mát như Sapa.

Cây dễ trồng không đòi hỏi nhiều về điều kiện đất đai. Gieo hạt vào mùa xuân rồi sau đó bứng cây con trồng thưa ra. Các lá to có thể hái được vào tháng 8 và tiếp theo có thể cắt lứa thứ hai vào tháng 10. Khi ra hoa thì hàm lượng glycosid tim giảm dần.

Đặc điểm vi phẫu

Phản ứng với gân chính nhô lên rất nhiều về phía mặt dưới, một cung liber gỗ ở giữa. Biểu bì hầu như không có lông che chở chỉ có lông tiết chân một tế bào đầu 2 tế bào. Quan sát trực diện biểu bì trên thì thấy các tế bào có hình lục giác và có cấu tạo như chuỗi hạt rất đặc biệt. Biểu bì dưới có thành uốn khúc. Các lỗ khí có 3 - 4 tế bào bạn.

Thành phần hóa học

Glycosid tim

Hàm lượng glycosid tim của lá *Digitalis* lông khoảng từ 0,5 - 1% (nghĩa là gấp 3 - 4 lần *Digitalis* tía) và gồm nhiều glycosid khác nhau.

Sau đây là bảng tóm tắt các glycosid chính trong *Digitalis* lông:

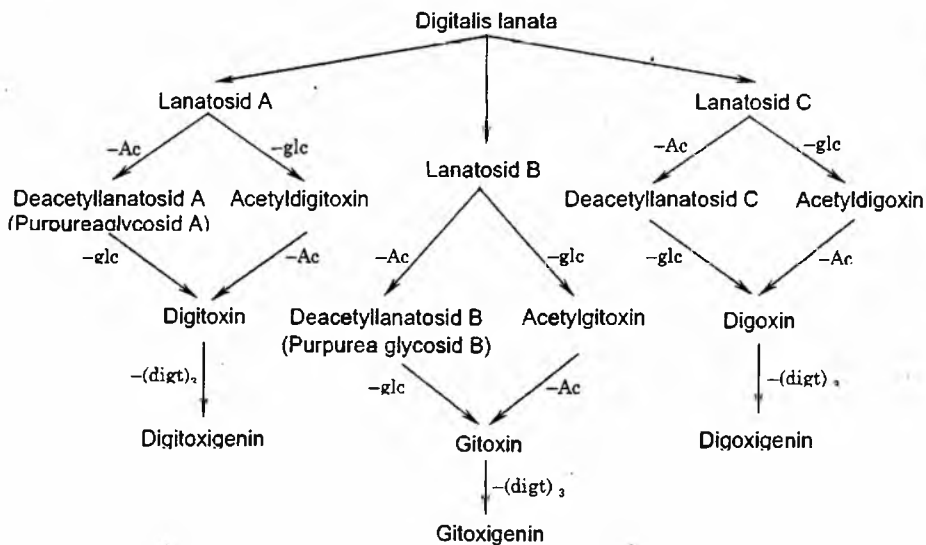


Digitalis lanata Ehrh.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Phần đường	Phần aglycon và các glycosid tương ứng				
	Digitoxigenin	Gitoxigenin	Digoxigenin	Diginatigenin	Gitatoxigenin
glc-acetyldigt-(digt) ₂	lanatosid A	lanatosid B	lanatosid C	lanatosid D	lanatosid E
glc-digt-digt-digt	desacetyl lanatosid A = purpurea glycosid A	desacetyl lanatosid B = purpurea glycosid B	desacetyl lanatosid C	desacetyl lanatosid D	
acetyldigt-(digt) ₂	acetyldigitoxin	acetyl-gitoxin	acetyl digoxin	acetyl diginatin	acetyl gitaloxin
digt-digt-digt	digitoxin	gitoxin	digoxin	diginatin	
glc-digt		glucogitorosid			
glc		gitorosid			
glc- digita		digitalinum verum			
digita		strospesid			
glc-fuc		glucogitofucosid			Verodoxin

glc= glucose, digt= digitoxose, digita= digitalose, fuc= fucose



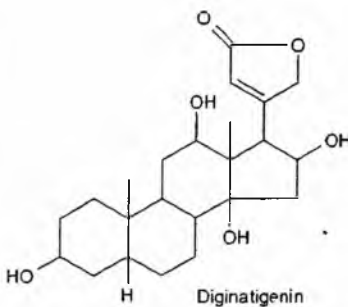
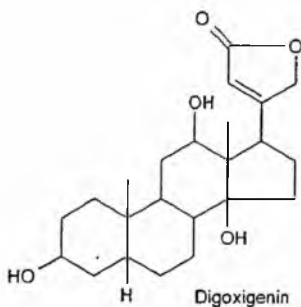
Sơ đồ chuyển các genuin glycosid thành các glycosid thứ cấp và genin

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Trong các glycosid trên đáng chú ý là các glycosid sơ cấp lanatosid A, B, C hoặc còn gọi là digilanid A, B, C. Các glycosid này chỉ phân lập được từ lá tươi sau khi ức chế enzym (bằng ammoni sulfat). Dưới tác dụng của digilanidase (=lanatosidase) có trong cây, các glycosid sơ cấp này sẽ bị cắt bớt đơn vị đường glucose cuối mạch để cho: acetyl digitoxin, acetyl gitoxin, acetyl digoxin, còn nếu thủy phân bằng kiềm nhẹ (nước vôi, kali carbonat trong cồn methylic) thì nhóm acetyl bị cắt và thu được: desacetyl lanatosid A (= purpureaglycosid A) desacetyl lanatosid B (= purpureaglycosid B) và desacetyl lanatosid C.

Những glycosid có phần aglycon là digitoxigenin và digoxigenin chiếm tỉ lệ nhiều nhất.

Trong sản xuất nếu định lượng theo phương pháp chiết xuất, tinh chế rồi cân thì hàm lượng digitoxin và digoxin phải là xấp xỉ 1p1000. Digoxin là chất kết tinh, quay cực phải, khó tan trong nước và chloroform, tan trong cồn. Các glycosid tim có phần aglycon là digoxigenin không thấy có trong Digitalis tía, chỉ có trong Digitalis lông.



Saponosid

Các saponin trong Digitalis lông gồm có: tigonin, gitonin, digalonin và digitonin.

Các nhóm chất khác

Trong lá Digitalis lông còn có các nhóm hợp chất như các digitanol glycosid, các flavonoid và các anthraquinon.

Tác dụng

Đã từ lâu người ta nhận thấy lá Digitalis lông độc hơn lá Digitalis tía (gấp 4 lần) do hàm lượng glycosid nhiều hơn. Lanatosid C và digoxin (thành phần không có trong Digitalis tía) tác dụng nhanh hơn digitoxin và thải trừ nhanh hơn, thời gian tác dụng coi như trung gian giữa digitoxin và ouabain. Tác dụng làm chậm nhịp tim của lanatosid C và digoxin kém hơn digitalin kết tinh, ít tích lũy hơn nhưng tác dụng lợi tiểu rõ rệt hơn. Các glycosid có aglycon là diginatigenin thì có tác dụng yếu.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Công dụng và liều dùng

Digitalis lông chủ yếu dùng để chiết các hoạt chất:

- Digitoxin (hoặc digitalin kết tinh).
- Lanatosid toàn phần (hay digilanid) là hỗn hợp kết tinh gồm lanatosid A, B, C với tỉ lệ lần lượt là 46, 17 và 37%. Khi uống thì pha dạng dung dịch cồn 1p1000 uống 1 giọt
- Lanatosid C, liều uống: 0,5 - 2 mg ngày.
- Digoxin, dạng uống liều tấn công: 0,5 - 1 mg/ngày cần chia nhỏ liều; liều duy trì: 0,25 mg/ngày; dạng dung dịch tiêm tĩnh mạch 0,025%.

Các hoạt chất trên cũng như tất cả glycosid tim trong các dược liệu khác đều là thuốc độc bảng A. Do đó, việc sử dụng phải hết sức thận trọng, cần có sự theo dõi của bác sĩ chuyên khoa.

Chống chỉ định: các trường hợp tâm thất nhanh, chẹn tâm nhĩ - thất. Chú ý khi đang được điều trị bằng các thuốc chứa glycosid tim thì không được dùng kèm các thuốc hạ kali ví dụ như cam thảo. Kali cũng có thể bị giảm khi dùng các thuốc nhuận tràng, thuốc lợi tiểu. Tránh dùng các thuốc có tương tác với glycosid tim như clarythromycin, cyclosporin, erythromycin, penicillamin, cyclophosphamid, amidaron, propafenon, diltiazem, atorvastatin, các thuốc chẹn beta adrenergic, quinin, quinidin, vincristin.

Điều trị ngộ độc bởi glycosid tim: ngừng thuốc, uống KCl mỗi ngày 2 - 3 gam. Nếu ngộ độc cấp thì truyền tĩnh mạch EDTA (acid ethylen diaminotetraacetic) 3,0 g pha trong 200 ml glucose 5%, sau đó truyền dung dịch KCl (dung dịch phải pha loãng dưới 3p1000) 2 - 3 gam. Theo dõi điện tim.

HẠT ĐẬY

Semen Corchori

Ở nước ta có 3 loài:

- Đay quả dài - *Corchorus olitorius* L.
- Đay quả tròn - *C. capsularis* L.
- Đay dại - *C. acutangulus* Lamk., họ Đay - Tiliaceae.

Trong 3 loài trên thì Đay quả dài là quan trọng vì đây là nguồn chính để chiết xuất glycosid tim, Đay quả tròn là nguồn phụ.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây Đay là cây được trồng hằng năm, cao 1-2 m, thân bằng ngón tay, ít phân nhánh. Lá hình trứng đỉnh nhọn, mép lá có răng cưa, hai răng của cuống gần phía gốc lá thì mọc dài ra rất dễ nhận. Lá dài 5-12 cm, rộng 3-6 cm. Lá kèm hình sợi. Hoa nhỏ màu vàng mọc 1-3 chiếc ở nách lá. Đài 4-5. Nhị 45-50 xếp thành nhiều vòng. Quả nang dài hình trụ (nên gọi là đay quả dài) có 5 sống dọc, dài 5 cm hoặc hơn. Mỗi quả có đến vài trăm hạt. Hạt có dầu.

Đay được trồng ở một số nơi nước ta để lấy sợi. Sợi dùng để dệt bao bì, dây chèo, làm võng. Cần biết rằng cây bụt giấm (cũng gọi là đay Nhật) - *Hibiscus sabdariffa* L., họ Bông - Malvaceae, cũng có trồng để lấy sợi nhưng không có glycosid tim.



Đay quả dài - *Corchorus olitorius* L.

Thành phần hóa học

Hạt Đay quả dài có nhiều glycosid tim khác nhau nhưng đáng chú ý là corchorosid A và olitorisid. Corchorosid A là một monosid, aglycon là strophanthidin và đường là boivinose (boivinose là đường 2,6-desoxy). Olitorisid hay glucocorchorosid A là một biosid, chất này hơn corchorosid A một đơn vị đường glucose. Olitorisid chiếm tỉ lệ nhiều nhất, hàm lượng khoảng 1p1000.

Ngoài ra còn có các glycosid tim khác là dẫn xuất của strophanthidin, digitoxigenin, cannogenol và periplogenin.

Glycosid tim có genin là strophanthidin:

- Erysimosid = strophanthidin + digitoxose + glucose
- Helveticosid = strophanthidin + digitoxose (= Erysimin)
- Olitorin = strophanthidin + boivinose

Glycosid tim có genin là digitoxigenin:

- Corolosid = digitoxigenin + boivinose + glucose,
- Deglucocorolosid
- Evatromosid
- Digitoxigenin 3-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O- β -digitoxopyranosid.
- Glucoevatromosid,

Glycosid tim có genin là cannogenol:

- Canogenol-3-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-boivinopyranosid,

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Glycosid tim có genin là periplogenin:

- Periplogenin 3-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-digitoxopyranosid.

Màu sắc của hạt cũng có liên quan tới hàm lượng và tỉ lệ các glycosid tim trong hạt đay. Các nhà nghiên cứu Nhật Bản cho thấy rằng hạt đay có màu xanh xám chứa nhiều glycosid tim hơn loại có màu vàng xám. Đồng thời, hạt có màu xanh xám có lượng các strophanthidin glycosid tim (erimosid, olitorisid) cao¹ trong khi các digitoxigenin glycosid có hàm lượng thấp.

Thành phần dinh dưỡng tính theo mg trong 100g lá Đay quả dài đã được người Nhật phân tích như sau: Ca (498), P (93), Fe (3,8), K (650), acid oxalic (870), Vit. B1 (0,24), vit. B2 (0,76), vit. C (168), provitamin A tính theo đơn vị tác dụng (7940 IU), vit E (14,1 IU).

Trong lá Đay quả tròn có các triterpenoid và saponin nhóm dammaran như capugenin, capsin.

Chiết xuất olitorisid

Hạt Đay đem loại chất béo bằng ether dầu hoả. Sau khi bốc hơi hết dung môi, nguyên liệu được chiết với cồn 80% (6 - 7 lần) bằng cách ngâm ở nhiệt độ thường (mỗi lần ngâm 3 - 4 giờ). Gộp dịch chiết lại và bốc hơi dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 40-50^o đến khi thu được dung dịch sánh (nếu đi từ 1000 g hạt thì dung dịch cô đến 100 ml). Thêm 2 lần thể tích acetone, một khối chất dính sẽ kết tủa, gạn lớp dịch trong ở trên ra. Thêm ít cồn vào tủa, khuấy đều và để yên, sau đó gạn lấy dịch cồn rồi gộp với dịch gạn ở trên. Bốc hơi bớt dung môi rồi lại pha loãng bằng nước, thêm dung dịch chỉ acetat 30% vào để kết tủa tạp chất, lọc. Loại chì thừa bằng dung dịch natri sulfat 15%, lọc. Loại chì sulfat, bốc hơi dung dịch dưới áp suất giảm cho đến cạn thu được olitorisid thô. Muốn tinh chế thêm thì hoà tan cần trong một ít cồn, thêm 10 lần thể tích ether và để yên 5 - 6 giờ, olitorisid sẽ kết tủa. Lọc lấy tủa và kết tinh lại trong cồn. Sấy khô tinh thể trong bình hút ẩm (có P₂O₅).

Olitorisid tinh khiết có điểm chảy 202 - 204°C, $[\alpha]_D^{20} = -4,50$ (trong methanol).

Tác dụng và công dụng

Các glycosid này được các nhà nghiên cứu Liên Xô (cũ) ứng dụng làm thuốc chữa bệnh tim trên lâm sàng lần đầu tiên. Ở nước ta cũng đã nghiên cứu chiết xuất và đưa vào chữa bệnh.

Olitorisid có tác dụng giống K. strophanthin, không tích lũy, 1 gam chứa 60.000 Đ.V.Ê. Dùng dung dịch 0,04%, ống 1 ml tiêm tĩnh mạch. Liều dùng 0,5 - 1 ml/ngày, dùng 10 - 15 ngày liền.

Corchorosid có tác dụng sinh vật cũng vào khoảng 60.000 Đ.V.Ê.

Từ glycosid toàn phần mà chủ yếu là olitorisid và corchorosid A, có thể thủy phân để thu lấy strophanthidin rồi từ đó acetyl hoá thành acetyl strophanthidin. Đây là một dẫn chất có tác dụng rất nhanh. Bằng đường tiêm tĩnh mạch, tác dụng bắt đầu sau 3 phút (digitoxin sau 30 phút) nên là thuốc tương tự ouabain. Bộ môn Dược liệu Đại học Y Dược TP. HCM đi từ nguyên liệu hạt Đay quả tròn đã thu được strophanthidin và điều chế acetyl strophanthidin

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

[Ngô Văn Thu và cs, *TC Dược học-Chuyên san*, 1993,27-28]. Thuốc đã được dùng tại bệnh viện Chợ rẫy thành phố Hồ Chí Minh.

Dịch chiết cồn của hạt Đay quả tròn có tác dụng trợ tim, nhuận tràng có thất tử cung và cao huyết áp.

Lá Đay quả dài đã được dùng làm thực phẩm ở Nhật. Người Nhật có đặt mua lá Đay quả dài của ta. Ở Việt Nam, lá Đay quả tròn được dùng để nấu canh ăn.

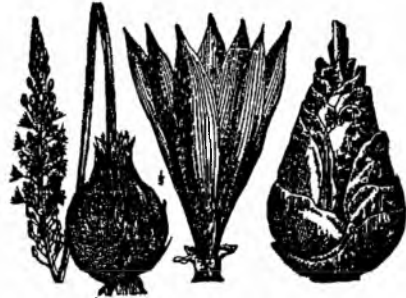
HÀNH BIỂN

Bulbus Scillae

Bộ phận dùng là thân hành của cây Hành biển hoa trắng - *Urginea maritima* L. họ Huệ tây - Liliaceae. Vì cây nguồn gốc mọc ở vùng biển Địa Trung Hải nên đặt tên là Hành biển.

Đặc điểm thực vật

Hành biển là loài cây mọc nhiều năm có thân hành lớn. Khi cây phát triển thân hành thường nặng khoảng 2 kg, có khi đến 8 kg. Lá thuôn hình mác dài 50 - 80 cm, nguyên, đỉnh nhọn, gân lá hình cung. Cây ra hoa vào mùa hạ. Khi ra hoa, trục mang hoa nhô lên giữa cụm lá và cao đến 1-2m. Cụm hoa lớn hình chùy mang rất nhiều hoa mọc sát nhau. Bao hoa gồm 6 bộ phận màu trắng hơi xanh, 6 nhị. Quả nang có ba ô.



Hành biển hoa trắng - *Urginea maritima* L.

Thu hái củ (hành) vào cuối mùa hè. Người ta loại bỏ những vẩy bên ngoài và phần ở giữa, chỉ giữ lại những vẩy trung bình dày và nạc. Củ được thái thành từng lát ngang rồi sấy hoặc phơi khô.

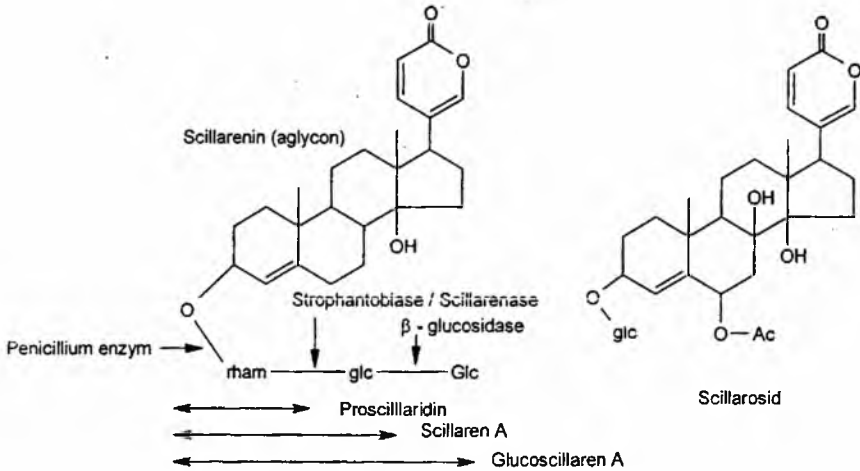
Thành phần hoá học

Hành biển hoa trắng chứa các glycosid tim thuộc nhóm bufadienolid, nghĩa là các glycosid tim có vòng lacton 6 cạnh.

Scillaren A là hoạt chất chủ yếu, chiếm gần 2/3 lượng glycosid toàn phần. Scillaren A có phần đường là scillabiose (= glc + rha). Aglycon của scillaren A là scillarenin; chất này có 2 nhóm OH ở vị trí 3 và 14 và có một nối đôi ở vị trí 4-5. Khi thủy phân scillaren A bằng enzym (scillarenase có trong hành biển hay strophanthobiase có trong hạt *Strophanthus*) thì phân tử glucose bị cắt và cho proscillaridin A. Muốn giải phóng hoàn toàn phần aglycon khỏi phần đường thì phải thủy phân bằng enzym có trong một loài *Penicillium*. Nếu thủy phân bằng

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

acid thì chỉ thu được một anhydroscillarenin có tên là scillaridin (không phải genin thật). Ngoài ra trong Hành biển hoa trắng còn có: glucoscillaren A, khi thủy phân bằng β -glucosidase thì cắt bớt một đơn vị đường glucose và cho scillaren A.



Ngoài ra, Hành biển hoa trắng còn có các glycosid khác: glucoscilliphaeosid, scilli-phaeosid, scillikryptosid, scilliglaucosid, scillicyanosid, scillicaelosid, scilliazurosid.

Hành biển hoa đỏ ngoài các sắc tố anthocyan còn có một bufadienolid đặc biệt là scillirosid do Stoll phân lập năm 1940, cấu trúc được làm sáng tỏ năm 1960. Khi bị thủy phân sẽ cho glucose và một aglycon là scillirosidin, trong nhân có nối đôi ở 4 - 5, 1 nhóm acetoxy ở vị trí 6 và 2 nhóm hydroxyl ở vị trí 8 và 14.

Tác dụng

Hành biển hoa trắng là một dược liệu được người Ai Cập và Hy Lạp dùng từ lâu để chữa phù. Dược liệu và các glycosid của nó có tác dụng cường tim, không tích lũy như lá Digitalis nhưng lưu lại ở cơ tim nhiều hơn ouabain. Scillaren A tác dụng nhanh nhưng chóng bị phân hủy trong máu. Độ độc khi tiêm tĩnh mạch chỉ mạnh gấp 2 lần so với đường uống. Các chế phẩm của Hành biển có tác dụng thông tiểu rõ rệt.

Scillirosid của Hành biển hoa đỏ đặc biệt độc với động vật gặm nhấm. Ở người và các động vật có vú khác, liều độc của Hành biển hoa đỏ sẽ gây nôn, còn loài gặm nhấm không nôn được. Loài gặm nhấm kháng một số glycosid tim khác ví dụ chịu được liều của các glycosid Hành biển hoa trắng lớn gấp 200 lần scillirosid, còn đối với scillirosid chuột chỉ chịu được 0,7 mg/kg thể trọng do đó Hành biển hoa đỏ là nguyên liệu dùng để diệt chuột.

Glycosid tim và dược liệu chứa glycosid tim

Công dụng

Hành biển hoa trắng được sử dụng dưới dạng bột, liều tối đa một lần 0,30g, một ngày 1,5g, chế dưới dạng cồn thuốc, cao thuốc trong các bệnh tim, đặc biệt làm thuốc lợi tiểu rất tốt trong những trường hợp phù do bệnh tim.

Scillaren là hỗn hợp các glycosid tim của Hành biển hoa trắng được dùng dưới dạng viên 0,8 mg hoặc dung dịch (uống giọt).

Các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy các glycosid tim (bufalin, oleandrin, digitoxin, ouabain, digoxin, lanatosid C, digitonin, proscillaridin A) có khả năng là những tác nhân chống ung thư mạnh. Trong đó, proscillaridin A là chất có tác dụng mạnh nhất (IC_{50} 6, - 7,6 nM) [Newman R.A. et al. *Integr. Cancer Ther.* 2007 6(4), 354-64; Johanson S. *Anticancer Drugs*, 2001 12(5), 475-83]. Do tác động ức chế Na^+ , K^+ -ATPase làm tăng Ca nội bào do đó các glycosid tim có tác động apoptosis. Digitoxin ở nồng độ tương tự như ở bệnh nhân điều trị tim mạch có tác dụng tương tự như epotostid, chất ức chế topoisomerase II. Các glycosid tim cũng có tác dụng ức chế tác nhân điều khiển quá trình tạo mạch (FGF-2) do đó cũng tác động lên quá trình phát triển ung thư. [Winnica K. et al. *Acta Pol. Pharm.* 2006, 63(2), 109-15].

MỘT SỐ DƯỢC LIỆU KHÁC CHỨA GLYCOSID TIM

Cây lá hen (cây bông bông) - *Calotropis gigantea* R. Br., họ Thiên lý - Asclepiadaceae.

Bộ phận dùng: lá

Thành phần hoá học chính: hiện được biết trên 15 glycosid tim. Các chất chính là calotropin và calactin.

***Periploca graeca* L., họ Thiên lý -Asclepiadaceae**

Bộ phận dùng: vỏ thân

Thành phần hóa học chính: periplocin (= periplogenin + cymarose + glucose), periplocymarin (= periplogenin + cymarose)

***Apocynum cannabinum* L., họ Trúc đào - Apocynaceae**

Bộ phận dùng: thân rễ

Thành phần hóa học chính: cymarin.

***Convallaria majalis* L., họ Huệ tây - Liliaceae**

Bộ phận dùng: lá và hoa

Thành phần hóa học chính: convallatoxin (= strophanthidin + rhamnose)

***Erysimum canescens* Roth., họ Cải - Brassicaceae**

Bộ phận dùng: bộ phận trên mặt đất

Thành phần hóa học chính: erysimin (= strophanthidin + digitoxose)

***Adonis vernalis* L., họ Hoàng liên - Ranunculaceae**

Bộ phận dùng: bộ phận trên mặt đất.

Thành phần hóa học chính: adonitoxin (= adonitoxigenin + rhamnose)

***Helleborus spp.*, họ Hoàng liên - Ranunculaceae**

Bộ phận dùng: rễ và thân rễ.

Thành phần hoá học: các glycosid tim khi thủy phân cho aglycon chính là hellebrigenin.

CHƯƠNG 5

SAPONIN VÀ DƯỢC LIỆU CHỨA SAPONIN

MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học chương "Dược liệu chứa saponin" sinh viên phải biết được:

1. Định nghĩa về saponin.
2. Cấu trúc hoá học của saponin.
3. Các phương pháp kiểm nghiệm dược liệu chứa saponin.
4. Phương pháp chung để chiết xuất saponin.
5. Tác dụng và công dụng của saponin.
6. Các dược liệu chứa saponin đã đưa vào giáo trình, chủ trong Cam thảo, Viễn chí, Ngưu tất, Rau má, Ngũ gia bì chân chim, Nhân sâm, Tam thất, Mạch môn.

ĐẠI CƯƠNG VỀ SAPONIN

I. KHÁI NIỆM CHUNG VỀ SAPONIN

Saponin hay saponosid là một nhóm các glycosid có phần genin có cấu trúc triterpen hay steroid 27 carbon gập rộng rãi trong thực vật, cũng được tìm thấy trong động vật thân mềm ở biển như Hải sâm, Sao biển.

Theo truyền thống, saponin thường được định nghĩa dựa trên một số tính chất chung đặc trưng của nhóm hợp chất này là:

- Làm giảm sức căng bề mặt, tạo bọt nhiều khi lắc với nước.
- Làm vỡ hồng cầu ngay ở những nồng độ rất loãng.
- Độc với cá, diệt các loài thân mềm như giun, sán, ốc sên...
- Kích ứng niêm mạc gây hắt hơi, đỏ mắt.
- Có thể tạo phức với cholesterol hoặc với các chất 3β -hydroxysteroid khác.

Tuy nhiên, không phải tất cả các saponin đều thể hiện đầy đủ các tính chất trên. Ngày nay, saponin thường được định nghĩa trên cơ sở cấu trúc hóa học đó là các triterpen glycosid hay các 27-C steroid glycosid.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Các cây có chứa saponin được sử dụng từ rất lâu đời bởi nhiều dân tộc trên thế giới trong cuộc sống hàng ngày. Do khả năng tạo bọt nên saponin được sử dụng như là các chất tẩy rửa tự nhiên. Chính do đặc tính này mà chúng được gọi là saponin¹. Các dược liệu chứa saponin cũng được sử dụng rất phổ biến trong y học cổ truyền, đặc biệt là y học phương đông. Nhiều saponin và dược liệu có thành phần hoạt chất là saponin vẫn rất có giá trị trong y học hiện đại như các sản phẩm điều trị hay nguyên liệu đầu để bán tổng hợp các thuốc khác, đặc biệt là các thuốc steroid. Các tác dụng trị liệu của saponin vẫn đang được tiếp tục khám phá.

II. CẤU TRÚC HOÁ HỌC VÀ PHÂN LOẠI

Cấu trúc của saponin, cũng như các glycosid khác, gồm có hai phần là phần đường và phần aglycon (hay genin). Phần aglycon thường được gọi là sapogenin. Sapogenin có cấu trúc triterpen với khung cơ bản 30 carbon hoặc steroid với 27 carbon dẫn xuất từ khung cholestan. Trên các khung cơ bản của sapogenin, các sapogenin khác nhau bởi mức độ oxy hóa trên khung hay vị trí, số lượng của các nhóm thế. Nhóm thế trong sapogenin thường chỉ là nhóm hydroxyl, đôi khi gặp nhóm oxo hay sulfat. Nhóm OH có thể là tự do hay glycosid hóa với đường. Một vài trường hợp, nhóm OH có thể được acyl hóa với các acid hữu cơ. Số lượng và các vị trí thế trên khung cũng không nhiều². Ở vị trí C-3 của sapogenin gần như luôn có nhóm OH³. Nhóm OH này trong đa số trường hợp có định hướng β . Đây cũng là vị trí gắn với phần đường của đa số saponin. Với số lượng không nhiều các sapogenin, sự đa dạng của các saponin chủ yếu là do thành phần, số lượng và vị trí của các đường trong phân tử. Ngoài ra, còn có thể gặp các dây nối đôi trên khung.

Đa số saponin có từ 1 - 2 mạch đường (được gọi là các *monodesmosid* và *bidesmosid* - *desmos* = mạch). Ở các monodesmosid, phần đường gắn vào sapogenin hầu hết là ở vị trí C-3 bằng dây nối glycosid⁴. Saponin có thể có thêm mạch đường thứ hai. Những saponin có 2 mạch đường (*bidesmosid*) như *sarsaparillosid* và *avenacosid A*

Tổng số đơn vị đường trong một saponin có thể tới 11 đơn vị, nhưng số đường trên một mạch được biết tới nay tối đa là 8. Số đơn vị đường trong saponin thường là 1 - 4 đường.

Đường trong saponin là các đường thông thường như β -D-glucose, β -D-xylose, α -L-rhamnose và α -L-arabinose... Đôi khi cũng gặp các acid uronic, chủ

¹ Tên gọi xuất phát từ chữ *sapo* tiếng Latinh có nghĩa là *xả phòng* do tính tạo bọt của nhóm hợp chất này.

² Các sapogenin đã biết thường không có quá 6 nhóm thế trên khung.

³ Ở một vài triterpenoid và steroid tự do, ở vị trí C-3 có thể là nhóm oxo.

⁴ Một vài saponin không có mạch đường ở C-3, chỉ có một mạch đường ở C-28. Ví dụ như *asiaticosid*, *madecassosid* trong Rau má (*Centella asiatica* Urb. Apiaceae).

Saponin và dược liệu chứa saponin

Yếu tố là acid glucuronic như trường hợp của glycyrrhizin trong Cam thảo. Mạch đường có thể là mạch thẳng hay phân nhánh. Nhóm OH của đường cũng có thể được acyl hóa bởi acid hữu cơ.

Trong một số trường hợp, phần đường gắn vào sapogenin không phải qua dây nối glycosid mà là dây nối ester (các acylglycosid), thường là do chức acid ở C-28 trong saponin triterpenoid. Các chất như vậy được gọi là các *pseudoglycosid*. Khi saponin có 2 mạch đường thì hầu như luôn có một mạch đường ở C-3, mạch đường còn lại thường ở C-26 của saponin steroid hay là một ester ở C-28 ở saponin triterpenoid. Ít gặp các saponin có 3 mạch đường hay hơn.

Dựa trên cấu trúc hoá học của phần genin người ta chia saponin thành 2 nhóm lớn là saponin triterpenoid và saponin steroid. Mỗi nhóm được chia thành nhiều nhóm nhỏ.

1. Saponin triterpenoid

Cấu trúc phần genin của saponin triterpenoid có 30 carbon, cấu tạo bởi 6 đơn vị hemiterpen nối với nhau theo quy tắc đầu đuôi, hay nói một cách khác, cấu tạo bởi 3 đơn vị terpen nên có tên gọi như trên. Các saponin này được chia làm 2 loại: saponin triterpenoid 5 vòng (pentacyclic) với khung triterpen có cấu trúc gồm 5 vòng và saponin triterpenoid 4 vòng (tetracyclic) với khung triterpen có 4 vòng. Dung hợp giữa các vòng A/B, B/C và C/D của các triterpenoid là *trans* còn D/E của sapogenin triterpenoid 5 vòng là *cis*.

1.1. Saponin triterpenoid năm vòng

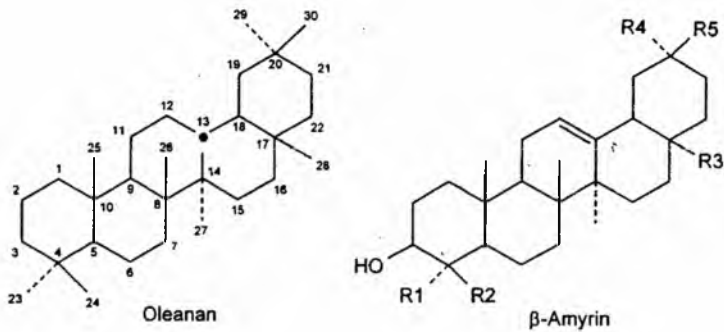
Saponin triterpenoid năm vòng (saponin triterpenoid pentacyclic) có phần sapogenin có khung 30 carbon với 5 vòng và 8 nhóm methyl. Nhóm methyl ở C-28 thường được oxy hóa thành nhóm carboxyl. Nhóm này có thể kết hợp với phần đường tạo các dây nối pseudoglycosid. Nhóm methyl trên khung có thể được oxy hóa thành $-\text{CH}_2\text{OH}$ (như ở C-23, C-28), $-\text{CHO}$ hay $-\text{COOH}$ (như ở C-23, C-27 hay C-30).

Nhóm này lại được chia thành các nhóm nhỏ. Năm phân nhóm gặp trong saponin là oleanan, ursan, taraxasteran, lupan và hopan.

1.1.1. Nhóm oleanan

Nhóm này có khung cơ bản là oleanan. Phần lớn các saponin triterpenoid trong tự nhiên đều thuộc nhóm này. Phần aglycon thường gặp nhất là dẫn chất của 3β -hydroxy-olean-12-en, tức là β -amyrin. C-28 thường là nhóm carboxyl. Các nhóm methyl khác có thể bị oxy hóa là C-23 và C-30.

Saponin và dược liệu chứa saponin

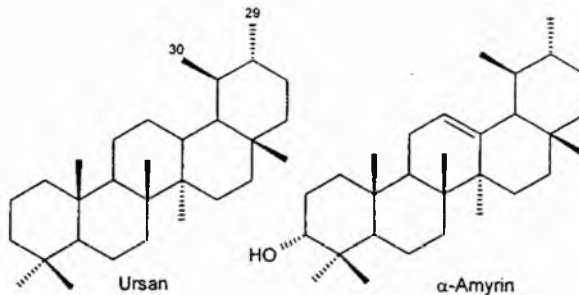


Dưới đây là một vài aglycon với các nhóm thế R khác nhau trên khung β -amyrin:

- Acid oleanolic: $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = -CH_3$, $R_3 = -COOH$.
- Hederagenin: $R_2 = R_4 = R_5 = -CH_2$, $R_1 = -CH_2OH$, $R_3 = -COOH$.
- Gypsogenin: $R_2 = R_4 = R_5 = -CH_3$, $R_1 = -CHO$, $R_3 = -COOH$.

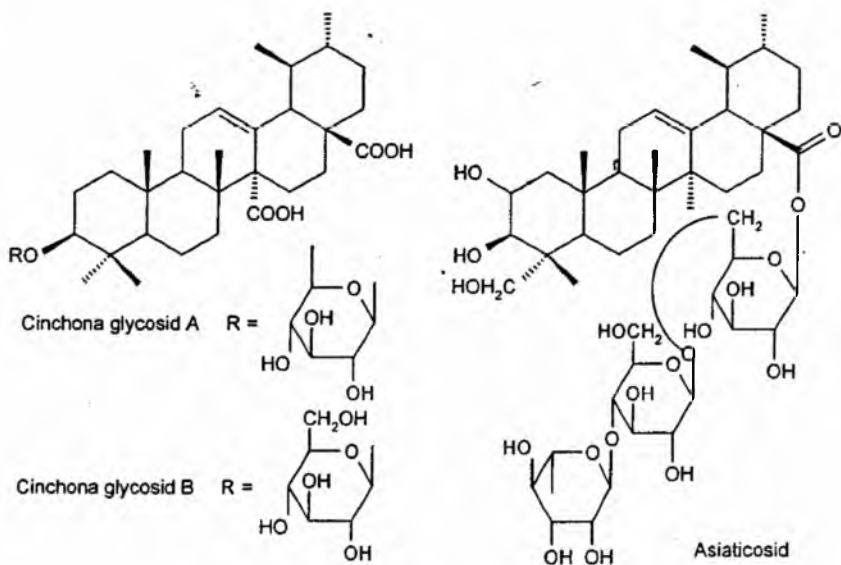
Trong các saponin có cấu trúc β -amyrin thì acid oleanolic là genin phổ biến nhất. Khi tạo glycosid, mạch đường thường nối vào C-3 theo dây nối acetal, có khi mạch đường nối vào C-28 theo dây nối ester. Người ta đã phân lập được các saponin thuộc nhóm này có đến 11 đơn vị đường trên cả 2 mạch, riêng một mạch có thể đến 8 đơn vị đường.

1.1.2. Nhóm ursan

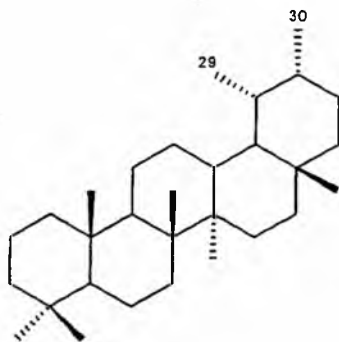


Cấu trúc của nhóm ursan cũng tương tự như nhóm oleanan chỉ khác là nhóm methyl C-30 không đính vào vị trí C-20 của khung mà đính ở vị trí C-19. Các saponin nhóm ursan thường là những dẫn chất của 3β -hydroxy-ursan-12-en, tức là α -amyrin. Những saponin nhóm ursan ít gặp hơn so với nhóm oleanan. Cinchona glycosid A, cinchona glycosid B có trong cây Canh-ki-na, asiaticosid, madecassosid có trong Rau má là những saponin thuộc nhóm này.

Saponin và dược liệu chứa saponin



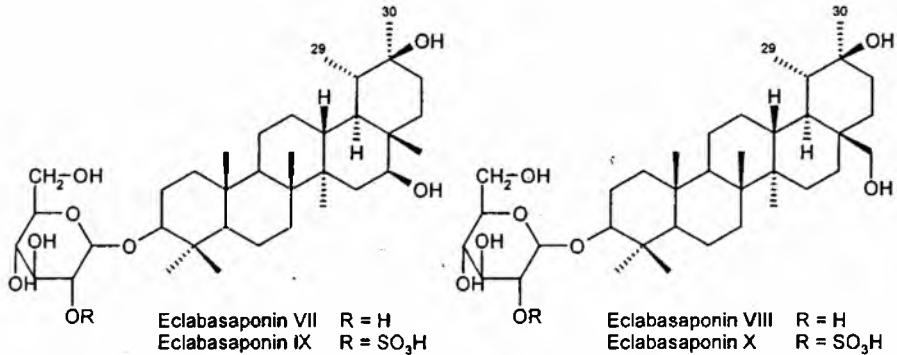
1.1.3. Nhóm taraxasteran



Taraxasteran

Các saponin eclabasaponin VII, VIII, IX và X có trong Cỏ mực (*Eclipta alba* L.) thuộc nhóm này.

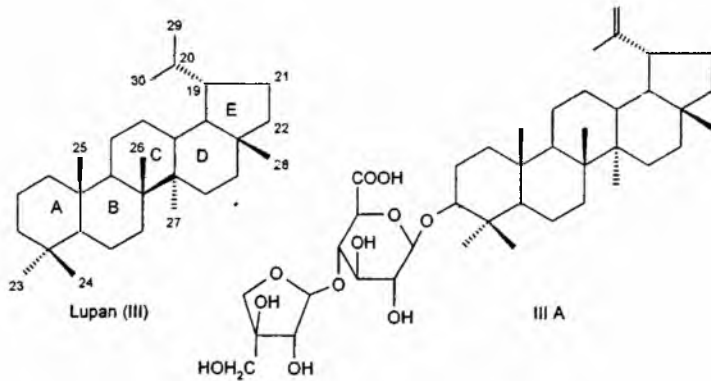
Saponin và dược liệu chứa saponin



1.1.4. Nhóm lupan

Nhóm lupan (III) có các vòng A, B, C, D giống hai nhóm trên, chỉ khác là vòng E là vòng 5 cạnh với C-20 ở ngoài vòng và hướng α .

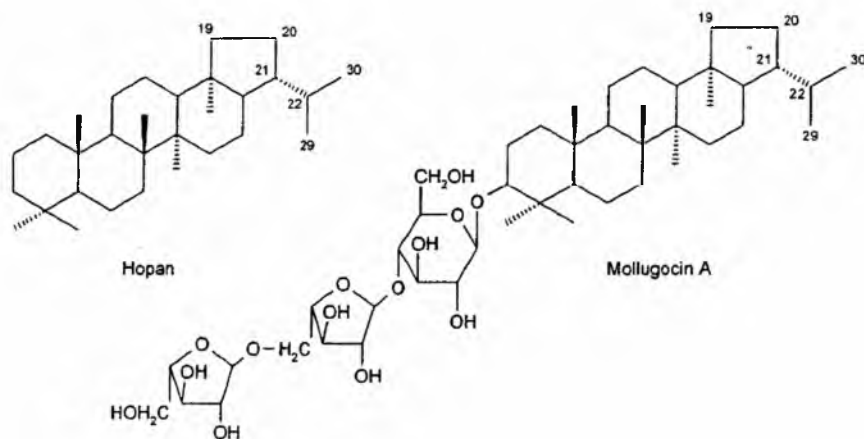
Các saponin nhóm này thường có nối đôi ở C-20(29). Ví dụ như saponin α -L-arabinofuranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucurono-pyranosid]-3- β -hydroxy-lup-20(29)-en (IIIA) có trong rễ Ô rô *Acanthus iliciformis* L. Một số saponin có trong lá cây Ngũ gia bì chân chim (*Schefflera heptaphylla* (L.) Frodin) cũng thuộc nhóm này.



1.1.5. Nhóm hopan

Cấu trúc của nhóm hopan có 5 vòng tương tự nhóm lupan chỉ khác ở nhóm methyl góc đỉnh ở C-18 hướng α . Thay vì đỉnh ở C-17 hướng β , C-22 ở ngoài vòng hướng α . Saponin đầu tiên được biết là chất mollugocin A có trong Củ thâm *Mollugo hirta* L.

Saponin và dược liệu chứa saponin



1.1.6. Các nhóm khác

Ngoài các nhóm kể trên, saponin triterpenoid năm vòng còn có các nhóm nhỏ khác ít gặp hơn như taraxeran, glutinan... mà sự khác biệt chủ yếu là ở cấu hình của khung (sự dung hợp giữa các vòng) và sự chuyển vị của các nhóm methyl. Đôi khi cũng gặp các sapogenin có vòng bị mở (các cấu trúc *seco*-) hay thêm một hay hơn một carbon (các cấu trúc *homo*-), thiếu một carbon trên khung (các cấu trúc *nor*-).

1.2. Saponin triterpenoid bốn vòng

Saponin triterpenoid 4 vòng (saponin triterpenoid tetracyclic) có bốn nhóm là dammaran, lanostan, tirucallan và cucurbitan.

1.2.1. Nhóm dammaran

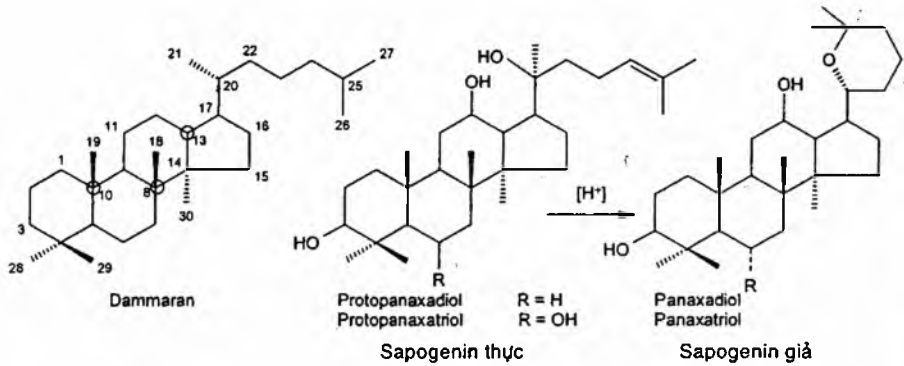
Đại diện cho nhóm này là các saponin của Nhân sâm. Phần aglycon gồm 4 vòng: A, B, C (6 cạnh), D (5 cạnh) và một mạch nhánh 8 carbon. Do có nhóm OH đính vào C-20 nên khi tác dụng bởi acid, mạch nhánh dễ bị đóng vòng tạo thành vòng tetrahydropyran. Bằng các phương pháp đặc biệt để cắt phần đường, ví dụ như oxy hóa bằng iodat, người ta đã thu được hai genin chính của các saponin Nhân sâm là protopanaxadiol và protopanaxatriol. Phần đường nối vào OH ở carbon C-3 hoặc C-20 để tạo thành glycosid. Cũng có một số saponin có cả 2 mạch đường (xem dược liệu Nhân sâm). Saponin triterpenoid bốn vòng nhóm dammaran còn gặp trong một số dược liệu khác như hạt Táo¹, Rau đắng biển² hay Cổ yếm³.

¹ Hạt của cây Táo - *Ziziphus jujuba* Mill. Rhamnaceae. Saponin của hạt Táo có tác dụng an thần.

² Rau đắng biển - *Bacopa monnieri* (L.) Wettst. Scrophulariaceae có tác dụng chữa ho, lợi tiểu, ngừa suy giảm trí nhớ.

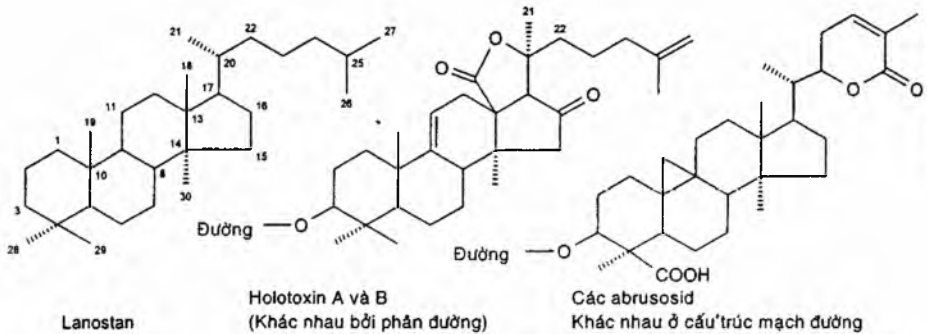
³ Cổ yếm (hay còn gọi là Giảo cổ lam) - *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino, Cucurbitaceae.

Saponin và dược liệu chứa saponin



1.2.2. Nhóm lanostan

Cấu trúc của nhóm lanostan gần giống với dammaran, chỉ khác ở chỗ nhóm methyl góc đỉnh vào vị trí C-13 thay vì C-8. Nhóm được chia thành 2 nhóm phụ:



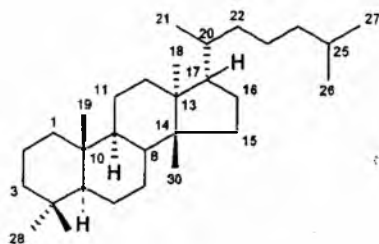
Nhóm phụ holostan: do có sự đóng vòng lacton giữa C-18 và OH ở C-20, đại diện là Holotoxin A, B có trong các loài hải sâm - *Holothuria* spp.

Nhóm phụ cycloartan: có cấu trúc 9,19-cyclo-(9 β)-lanostan. Các saponin abrusosid A, B, C, D có trong Cam thảo dây *Abrus precatorius* L. hay saponin trong *Astragalus sieberi* DC. là những ví dụ.

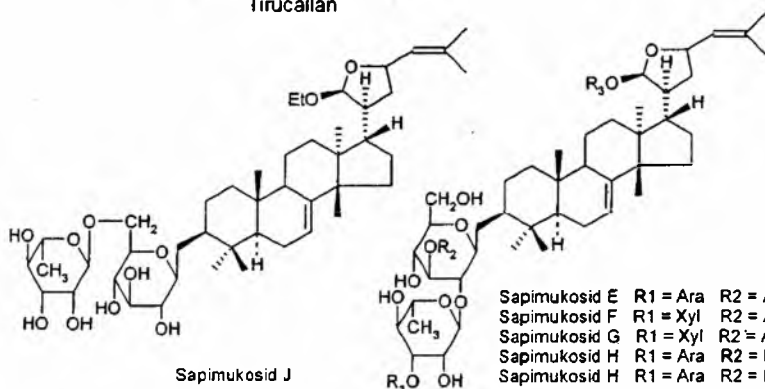
1.2.3. Nhóm tirucallan

Saponin nhóm tirucallan có cấu tạo tương tự như lanostan nhưng khác ở cấu hình của C-20 và các nhóm thế methyl ở C-18, 21 và 30. Các saponin của rễ cây Bồ hòn (*Sapindus mukorossi* Gaertn.) thuộc nhóm này. Ví dụ các sapimukosid E - J.

Saponin và dược liệu chứa saponin



Tirucallan

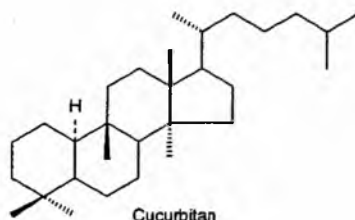


Sapimukosid J

Sapimukosid E	R1 = Ara	R2 = Ara	R3 = Et
Sapimukosid F	R1 = Xyl	R2 = Ara	R3 = Et
Sapimukosid G	R1 = Xyl	R2 = Ara	R3 = Me
Sapimukosid H	R1 = Ara	R2 = Rha	R3 = Et
Sapimukosid I	R1 = Ara	R2 = Rha	R3 = Me

1.2.4. Nhóm cucurbitan

Phần lớn các saponin nhóm cucurbitan gặp trong họ Cucurbitaceae do đó mà có tên như trên. Ở cucurbitan, có một sự chuyển vị của nhóm CH_3 so với các cấu trúc thông thường khác. Nhóm CH_3 gốc thay vì đính ở vị trí C-10 lại ở C-9 hướng β còn H ở C-10 là một hydro hướng α .



Cucurbitan

Hiện nay có trên 70 chất đã được biết cấu trúc. Ví dụ như một số chất trong Mướp đắng (*Momordica charantia* L.) như momordicosid A (= 3-O- β -gentiobiosid của cucurbit-5-en-3,22,23,24,25-pentol); momordicosid B (= 3-O-[6-O- β -D-glucopyranosyl-4-O- β -D-xylopyranosyl- β -D-glucopyranosid] của aglycon như chất trên); momordicosid C (= 3-O- β -gentiobiosid của cucurbit-5-en-3,23,24,25-tetrol); momordicosid D (= 3-O- β -gentiobiosid của cucurbita-5,24-dien-3,22,23-triol).

Cucurbitacin cũng có thể gặp ở những họ thực vật khác. Ví dụ như bacobitacin A - D trong Rau đắng biển (*Bacopa monieri* (L.) Wettst, Scrophulariaceae). (Xem phần dược liệu)

Nhiều chất thuộc nhóm này có tác dụng kháng khối u và hầu hết có vị đắng.

Saponin và dược liệu chứa saponin

2. Saponin steroid

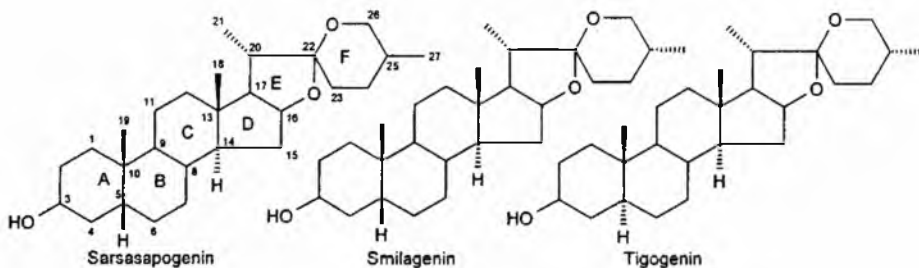
Nhóm này có cấu trúc cơ bản là khung cholestan với 27 carbon trong đó mạch nhánh của khung steroid thường đóng vòng với dị tố oxy hay nitơ tạo thành một hay hai dị vòng là E (năm cạnh) và F (6 cạnh). Khác với sapogenin triterpenoid, dung hợp của vòng A/B của steroid có thể là *trans* hay *cis*. Dung hợp giữa các vòng còn lại tương tự như saponin triterpenoid. B/C và C/D là *trans* (khác với C/D của glycosid tim), còn D/E (trường hợp của nhóm solanidan) là *cis*. Các sapogenin nhóm này ít có các nhóm thế trên khung, ngoại trừ nhóm OH ở C-3. Nối đôi có thể gặp ở vị trí C-5. Sự khác biệt giữa các saponin chủ yếu là trên mạch nhánh để tạo nên các nhóm khác nhau. Saponin steroid được chia thành 2 phân nhóm là saponin steroid thông thường với dị tố trong vòng E và F chỉ là oxy và saponin steroid alcaloid với N trong phân tử.

2.1. Saponin steroid

2.1.1. Nhóm spirostan

Mạch nhánh từ C-20 - C-27 tạo thành 2 vòng có oxy, một vòng hydrofuran (vòng E) và một vòng hydropyran (vòng F). Hai vòng này nối với nhau bởi 1 carbon chung ở C-22 kiểu spiran. Thêm vào đó, hai cầu epoxy ở 16,22 và 22,26 là kiểu acetal do đó mạch nhánh này được gọi là mạch nhánh spiroacetal.

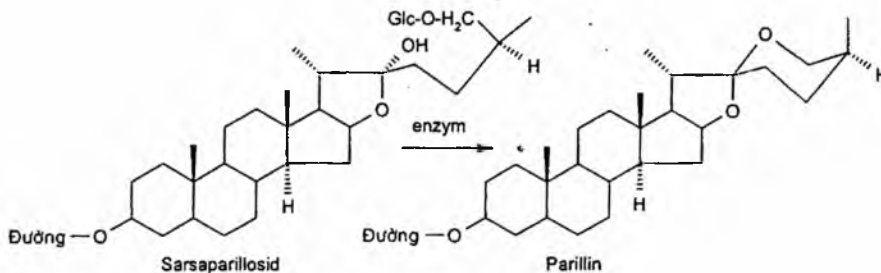
Xét 3 chất sarsasapogenin, smilagenin và tigogenin làm ví dụ.



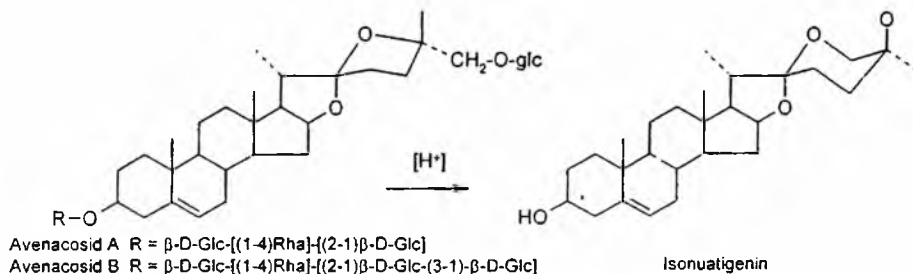
Ba chất trên là 3 đồng phân của nhau. Smilagenin và tigogenin khác nhau do cấu hình ở C-5, smilagenin là 5β , tigogenin là 5α . Còn sarsasapogenin và smilagenin thì khác nhau do cấu hình ở C-25. Sarsasapogenin có nhóm methyl ở C-25 hướng axial, có cấu hình tuyệt đối $25S$, còn smilagenin có nhóm methyl ở C-25 hướng equatorial với cấu hình tuyệt đối $25R$. Công thức lập thể của sarsasapogenin, smilagenin và tigogenin như sau:

Saponin và dược liệu chứa saponin

Trường hợp thứ nhất: vòng F mở và nhóm alcol bậc một ở C-26 được nối với đường glucose. Nếu glucose ở C-26 bị cắt bởi enzym hoặc acid thì sẽ xảy ra sự đóng vòng tạo thành vòng hydropyran F, nghĩa là chuyển thành nhóm spirostan. Ví dụ, sarsaparillosid dưới tác dụng của enzym thủy phân bị cắt mạch glucose ở C-26 thành parillin.

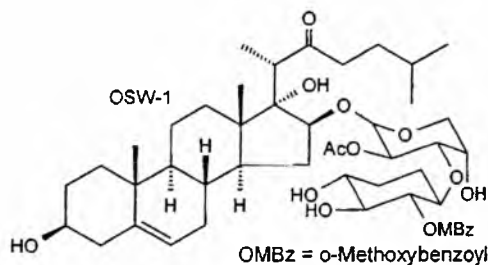


Trường hợp thứ hai: vòng F là vòng 5 cạnh do sự đóng vòng 22-25 epoxy. Ví dụ, avenacosid A, B có trong Yến mạch¹. Avenacosid có 2 mạch đường, khi thủy phân cắt phân đường glucose ở C-26 cũng chuyển thành dẫn chất nhóm spirostan.



Ghi chú: ngoài các nhóm như trên, các steroid glycosid có phần genin với dây nhánh ở C17 mở đôi khi cũng được xếp vào nhóm saponin.

Ví dụ như nhóm saponin có cấu trúc cholestan mà đại diện là saponin OSW-1 của *Ornithogalum saundersiae*. OSW-1 có độc tính trên nhiều dòng tế bào ung thư ác tính như Leukemia HL-60, mastocacinom, adenocarcinoma, P-388 với IC_{50} chỉ từ 0,1 - 0,7 nm, khoảng 100 lần mạnh hơn các chất đang sử dụng điều trị ung thư trên lâm sàng.



¹ Yến mạch - *Avena L.* Họ Lúa (Poaceae) là một loại ngũ cốc trồng ở vùng có khí hậu lạnh.

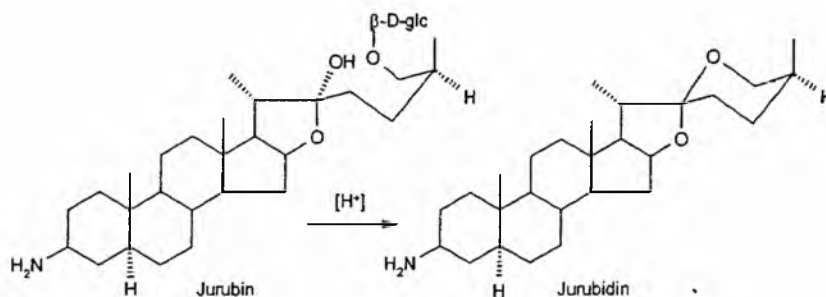
Saponin và dược liệu chứa saponin

2.2. Nhóm saponin steroid alkaloid

Saponin thuộc nhóm này có chứa N trong phân tử nên có tính kiềm giống như alkaloid.¹ Tuy nhiên, do nitơ trong phân tử không phải là từ acid amin nên chúng được xem là các pseudoalkaloid. Do có thêm nitơ có tính kiềm nên chúng vừa mang tính chất glycosid vừa mang tính chất alkaloid. Chúng còn được gọi là các glycoalkaloid.

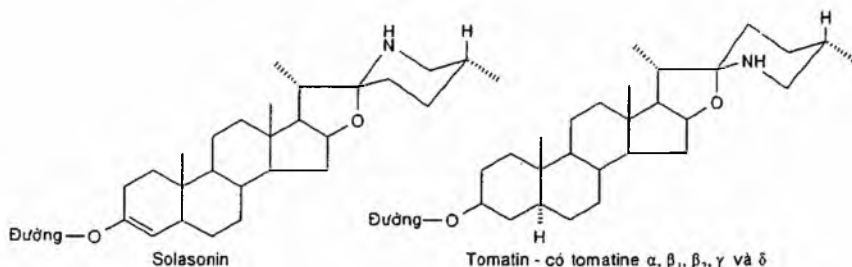
2.2.1. Nhóm aminofurostan

Cấu trúc của nhóm aminofurostan tương tự như furostan với vòng F mở như trường hợp sarsaparillosid nói ở trên nhưng ở vị trí C-3 thay vì đỉnh nhóm OH lại là NH₂. Jurubin, saponin có trong *Solanum paniculatum* Ait. và *S. torvum* Sw. là một ví dụ.



2.2.2. Nhóm spirosolan

Nhóm này chỉ khác nhóm spirostan ở nguyên tử oxy của vòng F được thay bằng NH.



Một điểm cần chú ý là C-22 có thể hướng α hoặc β (khác với nhóm spirostan luôn luôn hướng α). Ví dụ solasonin có trong cây Cà lá xẻ (= Cà Úc) - *Solanum laciniatum* Ait. có cấu trúc (25R) 22 α còn tomatin² là các saponin có trong cây Cà chua có cấu trúc (25S) 22 β .

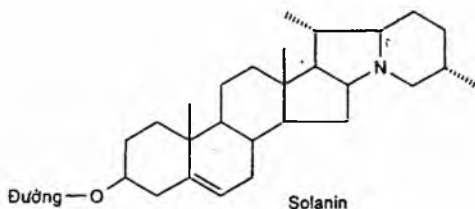
¹ Xem bài giảng Dược liệu, tập II

² Trong tài liệu, tomatine (có chữ e) để chỉ các saponin tinh khiết, tomatin để chỉ hỗn hợp chưa tinh khiết.

Saponin và dược liệu chứa saponin

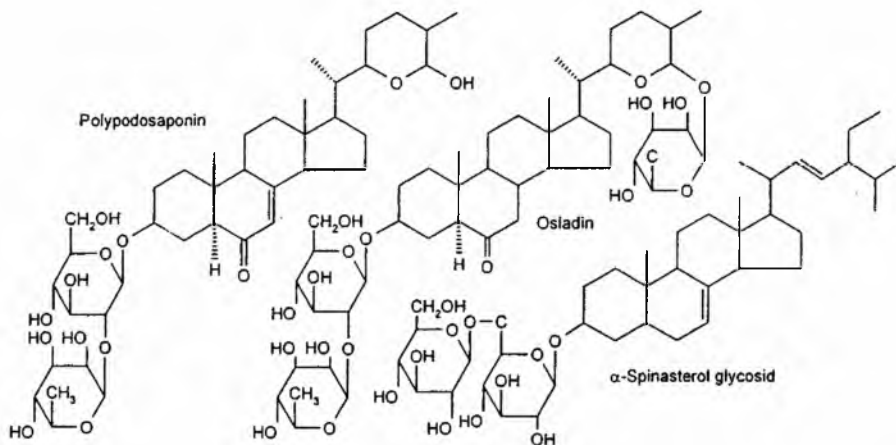
2.2.3. Nhóm solanidan

Solanidan có 2 vòng E và F cùng chung 1 carbon và 1 nitơ. Solanin có trong mầm khoai tây thuộc nhóm này.



2.3. Các nhóm khác

Ngoài những nhóm saponin steroid kể trên, người ta còn gặp một số saponin steroid có cấu trúc mạch nhánh kiểu khác nhưng vẫn đủ 8 carbon trên nhánh. Ví dụ polypososaponin và osladin được Jizba phân lập 1971 từ thân rễ cây *Polypodium vulgare* L. (Polypodiaceae). Osladin là một bidesmosid có vị ngọt. Riêng α -spinasterol glycosid là một saponin có trong cây Chè *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze (*Thea sinensis* L.) thì mạch nhánh có 10 carbon.



III. TÍNH CHẤT CỦA SAPONIN

Saponin thường là những chất vô định hình, không màu tới màu trắng ngà. Một số saponin có mạch đường ngắn có thể kết tinh. Sapogenin thường là những chất kết tinh không màu.

Đa số saponin có vị nhẵn đắng trừ một số chất có vị ngọt như glycyrrhizin có trong Cam thảo bắc, abrusosid A trong Cam thảo dây, osladin trong *Polypodium vulgare* L. có vị ngọt.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Saponin là những chất phân cực nên có thể tan trong các dung môi phân cực như các alcol, hỗn hợp cồn - nước, nước và các dung môi phân cực khác như dimethyl sulfoxid, dioxan, acid acetic, pyridin. Butanol là một dung môi hòa tan tương đối chọn lọc các saponin có mạch đường ngắn tới trung bình nên thường được dùng để tinh chế saponin bằng cách phân bố với nước. Các saponin có mạch đường dài có thể tan tốt trong nước. Saponin rất ít tan trong aceton, ether, hexan do đó người ta dùng các dung môi này thêm vào dung dịch cồn để kết tủa saponin. Saponin có thể bị tủa bởi chì acetat, bari hydroxyd và muối ammoni sulfat.

Tính tan của sapogenin thì ngược lại, chúng tan tốt trong các dung môi kém phân cực tới phân cực trung bình như benzen, chloroform và tan một phần trong methanol, ethanol. Sapogenin và dẫn chất acetyl sapogenin thường dễ kết tinh hơn saponin.

Saponin có tính chất hoạt động bề mặt. Đặc tính này được giải thích bởi tính chất vừa thân dầu vừa thân nước của phân tử saponin. Phần aglycon có tính thân dầu còn phần đường có tính thân nước. Khả năng tạo bọt của saponin thay đổi theo cấu trúc của saponin: phân genin, số mạch đường, chiều dài mạch đường... Nhờ đặc tính này mà saponin tạo bọt nhiều khi lắc với nước, có tác dụng nhũ hoá và tẩy sạch. Không phải tất cả saponin đều tạo bọt khi lắc với nước.

Do khối lượng phân tử lớn, saponin khó bị thẩm tích. Dựa vào tính chất này người ta tinh chế saponin.

Saponin có khả năng làm vỡ hồng cầu ngay ở những nồng độ rất loãng.

Saponin độc đối với cá vì saponin làm tăng tính thấm của biểu mô đường hô hấp nên làm mất các chất điện giải cần thiết. Saponin có tác dụng diệt các loài thân mềm như giun, sán, ốc sên cũng do làm ảnh hưởng đến lớp biểu mô.

Saponin có tính chất kích ứng niêm mạc, gây hắt hơi, đỏ mắt; liều cao gây nôn mửa, đi lỏng.

Saponin có thể tạo phức với cholesterol hoặc với các chất 3- β -hydroxysteroid khác.

Tuy vậy một vài tính chất trên không thể hiện ở một vài saponin. Ví dụ: sarsaparillosid không có tính phá huyết cũng như tính tạo phức với cholesterol.

Do các nhóm thế trên phân tử, các saponin có thể thể hiện tính acid hay kiềm. Do đó người ta còn có thể phân thành saponin acid, saponin kiềm

III. KIỂM NGHIỆM DƯỢC LIỆU CHỨA SAPONIN

1. Dựa trên tính chất tạo bọt

Đây là tính chất đặc trưng nhất của saponin do phân tử saponin lớn và có cùng một lúc một đầu ưa nước và một đầu kỵ nước nên saponin có đặc tính làm

Saponin và dược liệu chứa saponin

giảm sức căng bề mặt của nước và tạo bọt. Tính chất này được dùng để định tính saponin trong dược liệu.

1.1. Thử nghiệm tạo bọt

Dược liệu được chiết bằng cồn 70%, dịch chiết được bốc hơi dung môi và hòa tan lại trong một ít nước. Lấy dung dịch này cho vào một ống nghiệm 1,6 x 16 cm. Thêm nước cất, dùng ngón tay cái bịt miệng ống nghiệm và lắc mạnh theo chiều dọc ống nghiệm trong 1 phút (= 30 lần lắc). Quan sát lớp bọt sau 15 phút, nếu ống nghiệm còn bọt trên bề mặt dung dịch chứng tỏ có saponin.

Người ta cũng dựa trên hiện tượng gây bọt ở môi trường kiềm và acid để sơ bộ phân biệt saponin steroid và triterpenoid: lấy 1g bột nguyên liệu thực vật, thêm 5 ml cồn, đun sôi cách thủy 15 phút. Lấy 2 ống nghiệm cỡ bằng nhau, cho vào ống thứ nhất 5 ml HCl 0,1N (pH 1), vào ống thứ hai 5 ml NaOH 0,1N (pH 13). Cho thêm vào mỗi ống 2 - 3 giọt dung dịch cồn chiết rồi bịt ống nghiệm, lắc mạnh cả 2 ống trong 15 giây. Để yên, nếu cột bọt trong cả 2 ống cao ngang nhau và bền như nhau thì sơ bộ xác định trong dược liệu có saponin triterpenoid. Nếu ống kiềm có cột bọt cao hơn ống kia thì sơ bộ xác định là saponin steroid.

1.2. Xác định chỉ số bọt

Có thể dựa vào *chỉ số bọt* để đánh giá một nguyên liệu chứa saponin. Chỉ số bọt là số ml nước để hòa tan saponin trong 1 g nguyên liệu cho một cột bọt cao 1 cm sau khi lắc và đọc (tiến hành trong điều kiện qui định).

Cách tiến hành:

Cân 1g bột nguyên liệu (qua rây số 32), cho vào bình nón có thể tích 500 ml đã chứa sẵn 100 ml nước sôi, giữ cho sôi nhẹ trong 30 phút, lọc, để nguội và thêm nước cho đúng 100 ml. Lấy 10 ống nghiệm có chiều cao 16 cm và đường kính 16 mm, cho vào các ống nghiệm lần lượt 1, 2, 3, ..., 10 ml nước sắc, thêm nước cất vào các ống cho đủ mỗi ống 10 ml. Bịt miệng các ống nghiệm rồi lắc theo chiều dọc trong 15 giây, mỗi giây 2 lần lắc. Để yên 15 phút và đo chiều cao của các cột bọt. Nếu cột bọt trong các ống thấp dưới 1 cm thì chỉ số bọt dưới 100. Nếu ống có cột bọt cao 1 cm nằm giữa giai mẫu, ví dụ ống số 4, thì tính như sau: ống này có 4 ml dịch chiết 1% tương ứng với 0,04g bột dược liệu thì chỉ số là:

$$CSB = \frac{10 \times 1}{0,04} = 250$$

Nếu chỉ số bọt nằm trong ống số 1 - 2 thì cần pha loãng để có chỉ số nằm giữa giai mẫu.

2. Dựa trên tính chất phá huyết

Khả năng làm vỡ hồng cầu bởi một dung dịch loãng cũng là tính chất đặc trưng của saponin. Tuy cũng có một vài saponin không thể hiện rõ tính chất này. Khả năng phá huyết của từng loại saponin cũng khác nhau. Người ta cho rằng tính phá huyết có liên quan đến sự tạo phức với cholesterol và các ester của nó trong màng hồng cầu, nhưng lại thấy rằng giữa chỉ số phá huyết và khả năng tạo phức với cholesterol có nhiều trường hợp không tỷ lệ thuận với nhau.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Vì thế người ta cho rằng còn phải xét thêm ảnh hưởng của saponin trên các thành phần khác của màng hồng cầu. Qua theo dõi tính phá huyết của saponin người ta thấy rằng cấu trúc của phần aglycon có tác dụng trực tiếp đến tính phá huyết nhưng phần đường cũng có ảnh hưởng. Hồng cầu của các động vật khác nhau cũng bị tác động khác nhau đối với một saponin. Hồng cầu cừu dễ bị phá huyết nên dùng tốt. Có thể dùng máu của súc vật cộ sừng khác hoặc máu thỏ, thường dễ kiểm hơn đối với các phòng thí nghiệm.

Để đánh giá một nguyên liệu chứa saponin, người ta dựa trên *chỉ số phá huyết*. Chỉ số phá huyết là số ml dung dịch đệm cần thiết để hoà tan saponin có trong 1g nguyên liệu gây ra sự phá huyết đầu tiên và hoàn toàn đối với một thứ máu đã chọn (tiến hành trong điều kiện qui định).

Cách tiến hành:

- Pha dung dịch đệm:

Dung dịch mono kali phosphat 9,07 % 28 ml

Dung dịch dinatri phosphat 11,87 % 162 ml

NaCl tinh khiết 1,8 g

- Pha dung treo máu:

Để làm cho máu không đông cần phải loại fibrin bằng cách lấy 300 ml máu súc vật có sừng mới cắt tiết cho vào bình 1 lít có miệng rộng, dùng đũa khuấy tròn đều hoặc cho vào bình một ít bi thủy tinh và lắc tròn khoảng 10 phút, lọc qua gạc để loại fibrin. Bảo quản trong tủ lạnh thì máu này có thể dùng được vài ngày. Từ máu đã loại fibrin này đem pha thành dung treo máu 2% với dung dịch đệm đẳng trương. Có thể tiến hành chống đông máu và pha thành dung treo máu để làm thí nghiệm bằng cách khác như sau: Lấy 4,5 ml máu thỏ trộn với 0,5 ml dung dịch 3,65% natri citrat rồi thêm 220 ml dung dịch đệm.

- Pha dung dịch saponin:

Bột nguyên liệu đã rây qua rây 0,5 mm, cân chính xác 0,5 - 1 g, cho vào bình, thêm dung dịch đệm (50 - 100 ml) rồi đặt lên bếp cách thủy đang sôi trong 30 phút. Lọc rồi pha đến thể tích chính xác.

- Thủ sơ bộ:

Pha các hỗn hợp theo bảng dưới đây:

Ống (ml)	I	II	III	IV
Dung dịch chiết dược liệu	0,10	0,20	0,50	1,00
Dung dịch đệm	0,90	0,80	0,50	-
Dung treo máu 2%	1,00	1,00	1,00	1,00

Lắc nhẹ ngay hỗn hợp (tránh tạo bọt). Sau 30 phút, lắc lại rồi để yên trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng. Quan sát các ống và xác định ống (hoặc các ống) có hiện tượng phá huyết hoàn toàn, nghĩa là ống đỏ đều và trong, không có hồng cầu lắng đọng.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Nếu chỉ có ống IV có hiện tượng phá huyết hoàn toàn thì dùng ngay dịch chiết dược liệu ban đầu. Nếu ống III và IV có hiện tượng phá huyết hoàn toàn thì dùng dung dịch đậm để pha loãng gấp đôi (1:1). Nếu phá huyết hoàn toàn ở cả 3 ống II, III, IV thì pha loãng gấp 5 (1:4). Trong trường hợp cả 4 ống đều trong suốt và đỏ thì pha loãng dịch chiết dược liệu gấp 10 lần (1:9) và làm lại thí nghiệm sơ bộ từ đầu. Nếu cả 4 ống đều không có hiện tượng phá huyết hoàn toàn thì tiến hành thử sơ bộ lại với dịch chiết nguyên liệu đậm đặc hơn.

- Thử nghiệm quyết định:

Lấy 20 ống nghiệm nhỏ (còn gọi là ống phá huyết), đánh số thứ tự rồi cho vào mỗi ống từ 1 - 20 lần lượt các dung dịch như sau:

Dịch chiết nguyên liệu theo thứ tự tăng dần: ống thứ nhất 0,05 ml, ống thứ hai 0,10 ml, ... , dung dịch đậm theo thứ tự giảm dần: ống thứ nhất 0,95 ml, ống thứ hai 0,90 ml, ... , dung treo máu 2 % mỗi ống 1 ml.

Sau đó lắc nhẹ ngay để trộn đều. Sau 30 phút lắc lại 1 lần nữa. Sau 24 giờ đọc kết quả: tìm ống đầu tiên có hiện tượng phá huyết hoàn toàn, tính độ pha loãng của nguyên liệu trong ống đó. Chính độ pha loãng của ống này là chỉ số phá huyết của nguyên liệu. Có thể đọc kết quả sớm hơn bằng cách ly tâm 10 phút (1.500 vòng/phút) sau khi đã để yên 2 giờ.

3. Dựa trên độ độc đối với cá

Cá là động vật rất nhạy cảm với saponin nên người ta dùng các cây có saponin để thuốc cá¹. Để đánh giá nguyên liệu chứa saponin, người ta có thể dựa vào *chỉ số cá*.

Chỉ số cá là độ pha loãng của nguyên liệu làm cho đa số cá trong một lô thử mất thăng bằng. Chỉ số cá cũng được tiến hành trong những điều kiện quy định như môi trường, loại cá...

4. Khả năng tạo phức với cholesterol

Những saponin triterpenoid tạo phức kém hơn loại steroid. Trong loại steroid thì digitonin kết hợp với cholesterol gần như hoàn toàn, do đó digitonin được dùng làm thuốc thử để định lượng cholesterol trong hóa sinh.

5. Các phản ứng màu

Acid sulfuric đậm đặc hòa tan các saponin và cho màu thay đổi từ vàng, đỏ, lơ - xanh lá hay lơ - tím (phản ứng Salkowski).

Saponin triterpenoid cho tác dụng với vanillin 1% trong HCl và hơi nóng (phản ứng Rosenthaler) sẽ có màu hoa cà.

Cho saponin tác dụng với antimoin trichlorid trong chloroform rồi soi dưới đèn tử ngoại UV_{365 nm}, saponin triterpenoid có huỳnh quang xanh còn saponin steroid vàng.

¹ Dùng nhầm với rotenon, một hợp chất thuộc nhóm isoflavonoid cũng rất độc đối với cá và được dùng để diệt cá.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Phản ứng Liebermann - Burchard cũng hay dùng để phân biệt 2 loại saponin: lấy vài miligram saponin hòa nóng vào 1 ml anhydrid acetic, cho thêm 1 giọt H_2SO_4 đậm đặc, nếu là dẫn chất steroid thì có màu lơ - xanh lá, còn dẫn chất triterpenoid thì có màu hồng đến tía.

6. Sắc ký lớp mỏng

Chiết xuất và tinh chế sơ bộ saponin: đối với saponin trung tính và acid có thể tiến hành như sau: bột dược liệu được chiết với ether dầu hỏa để loại chất béo rồi chiết saponin bằng methanol - nước (4:1). Loại methanol dưới áp suất giảm. Hòa cạn trong nước để có dung dịch 10% rồi lắc với n-butanol. Tách lớp n-butanol, bốc hơi butanol dưới áp suất giảm rồi hòa cạn với methanol để có dung dịch chấm sắc ký. Có thể tinh chế thêm bằng cách rót từ từ dung dịch methanol vào ether có lượng lớn gấp 10 - 15 lần (có khi dùng acetone hoặc hexan thay ether).

Saponin kiềm thuộc nhóm spirostan và solanidan có thể chiết như sau: bột dược liệu thêm methanol đun nóng đến sôi trên nồi cách thủy. Dịch lọc đem bốc hơi đến khô trên nồi cách thủy. Cặn được hoà tan trong acid acetic 5%, đun nóng đến $80^\circ C$ rồi kiềm hoá bằng ammoniac. Tủa được ly tâm rồi hòa tan vào ethanol 96% để chấm sắc ký.

Sau đây là một vài hệ dung môi dùng để khai triển trên các bản mỏng silicagel-G.

Saponin triterpenoid:

- a) Chloroform - methanol - nước (65:35:10).
- b) Ethyl acetat - acid acetic - nước (8:2:1).
- c) n-Butanol - ethanol (10:2).

Saponin nhóm spirostan:

- a) Chloroform - methanol - nước (65:35:10).
- b) Chloroform - methanol (8:2).
- c) n-Butanol bão hòa nước.

Saponin kiềm:

- a) Chloroform - ethanol - dung dịch amoniac 1 % trong nước (2:2:1).
- b) Ethanol - pyridin - nước (3:1:3).

Cách phát hiện:

Dựa vào tính phá huyết bằng cách tráng một lớp gelatin - máu (hòa tan 5 g gelatin trong 100 ml dung dịch NaCl 9 % ở $60^\circ C$, khi nguội đến $40^\circ C$ thì thêm máu bò đã loại fibrin) hoặc phun dung treo máu 2% đã loại fibrin lên bản mỏng. Các vết saponin sẽ cho vết màu nhạt trên nền hồng đỏ.

Các thuốc thử dùng cho các loại saponin và saponin nêu dưới đây sau khi phun cần phải sấy 10 phút ở $110^\circ C$ rồi quan sát màu ở ánh sáng thường hoặc ánh sáng tử ngoại

Saponin và dược liệu chứa saponin

(365 nm): thuốc thử Carr - Price¹, thuốc thử Liebermann - Burchard², thuốc thử Salkowski³, acid phosphomolybdic 10% trong ethanol, acid phosphotungstic 20% trong ethanol, dung dịch acid phosphoric 50% trong nước, dung dịch vanillin - sulfuric⁴. Các vết saponin sẽ cho các màu khác nhau, tùy loại thuốc thử và saponin.

Saponin nhóm spirostan còn có thể hiện màu bằng thuốc thử Sannié⁵. Phun dung dịch (a) rồi sấy 120°C trong 3 phút sau đó phun dung dịch (b), vết saponin có màu vàng.

Đối với nhóm spirostan và nhóm steroid alkaloid có thể dùng thuốc thử Carr - Price để phân biệt các dẫn chất có nối đôi và không có nối đôi ở vị trí C-5. Các dẫn chất Δ^5 có màu đỏ ở 20°C và tím đỏ sau khi sấy 105°C. Cũng có thể phân biệt 2 loại dẫn chất trên bằng thuốc thử Marquis⁶, chỉ có loại Δ^5 cho phản ứng.

Các saponin nhóm spirostan và solanidan có thể phát hiện bằng thuốc thử Dragendorff.

7. Xác định bằng quang phổ

Các saponin triterpenoid trong H_2SO_4 đậm đặc có đỉnh hấp thụ cực đại trong vùng tử ngoại ở 310 nm. Cực đại này không thể hiện với các saponin steroid.

Phổ hồng ngoại của các saponin steroid đặc biệt có 4 pic đặc trưng của mạch nhánh spiroacetal: pic thứ nhất ở 850 - 857 cm^{-1} đối với các chất 25S hoặc 860 - 866 cm^{-1} đối với các chất 25R. Pic thứ hai ở gần 900 cm^{-1} (894 - 905 cm^{-1}), pic thứ ba ở gần 915 cm^{-1} (915 - 923 cm^{-1}), pic thứ tư ở gần 980 cm^{-1} (980 - 987 cm^{-1}).

Để phân biệt saponin thuộc 25R hoặc 25S thì căn cứ vào cường độ hấp thụ của pic thứ hai và pic thứ ba: các chất 25R thì pic thứ hai có cường độ hấp thụ mạnh hơn pic thứ ba; đối với 25S thì ngược lại.

8. Định lượng

8.1. Phương pháp cân

Chiết saponin rồi cân. Cách tiến hành chiết như trình bày ở phần sắc ký lớp mỏng. Có khi người ta thủy phân saponin, phần saponin rất ít tan trong nước được lọc và hòa tan hay chiết lại bằng dung môi hữu cơ rồi đem bốc hơi loại dung môi hữu cơ, sấy và cân. Từ lượng dược liệu và lượng saponin cân được tính ra hàm lượng saponin trong dược liệu.

¹ Thuốc thử Carr-Price: dung dịch $SbCl_3$ bão hoà trong chloroform.

² Thuốc thử Liebermann-Burchard: 1 ml H_2SO_4 + 20 ml anhydrid acetic + 50 ml chloroform.

³ Thuốc thử Salkowski: dung dịch acid sulfuric 10 %-50 % trong nước hoặc 5-10 % trong ethanol.

⁴ Dung dịch vanillin-sulfuric: dung dịch A: vanillin 1 % trong cồn tuyệt đối. Dung dịch B: acid sulfuric 5 % trong cồn. Pha đồng lượng khi sử dụng. Bảo quản trong tủ mát có thể sử dụng trong 1 tuần.

⁵ Thuốc thử Sannié: dung dịch A: vanillin 1 % trong cồn, dd B: anhydrid acetic + H_2SO_4 12:1

⁶ Thuốc thử Marquis: 0,2 ml dung dịch formaldehyd 37 % trong nước + 10 ml H_2SO_4 .

Saponin và dược liệu chứa saponin

8.2. Phương pháp đo quang

Đối với nhóm triterpenoid có thể dùng thuốc thử vanillin - sulfuric. Ví dụ, định lượng acid glycyrrhetic trong Cam thảo, phản ứng cho màu tím.

Đối với nhóm spirostan, Akahori dùng aldehyd có nhân thơm và acid phosphoric để định lượng. Các dẫn chất Δ^5 -sapogenin, ví dụ diosgenin, thì dùng thuốc thử $\text{FeCl}_3 - \text{H}_3\text{PO}_4$ ¹. Trộn 50 μg diosgenin và 50 ml thuốc thử, làm lạnh 5 phút trong nước đá, thêm 0,5 ml H_2SO_4 , làm lạnh 10 phút rồi giữ ở 70°C trong 9 phút. Sau đó làm lạnh 10 phút và để yên 60 phút, đo độ hấp thụ ở 485 nm. Phương pháp này có thể dùng định lượng riêng biệt các sapogenin sau khi tách chúng bằng sắc ký giấy hoặc sắc ký lớp mỏng.

8.3. Sắc ký lỏng cao áp

Sắc ký lỏng cao áp là phương pháp hiện nay được sử dụng nhiều trong định tính, định lượng các chất nói chung và saponin nói riêng. Người ta có thể thực hiện định tính 1 thành phần hay đồng thời nhiều thành phần trong hỗn hợp.

Pha tĩnh cho sắc ký lỏng cao áp với các saponin thường là pha đảo RP-18. Pha tĩnh theo cơ chế rây phân tử cũng có thể được dùng.

Hệ dung môi sử dụng trong sắc ký là hỗn hợp nước - methanol, nước - acetonitril với các tỉ lệ khác nhau, có hay không có dung dịch đệm. Chương trình dung môi có thể là isocratic hay gradient.

Detector dùng để phát hiện gồm xác định chỉ số khúc xạ (RI), hay tán xạ bay hơi (ELSD), detector có nhiều ưu điểm nhất hiện nay là detector khối phổ (MS hay MS/MS với kỹ thuật ion hoá ESI hay APCI). Do các saponin ít có các nối đôi, nhất là các nối đôi liên hợp nên thường chỉ có hấp thụ tử ngoại ở vùng sóng ngắn 210 - 195 nm nên việc sử dụng detector UV tương đối hạn chế trong phân tích saponin.

IV. CHIẾT XUẤT

Có nhiều quy trình chiết xuất saponin khác nhau. Ta có thể tiến hành chiết saponin theo quy trình như đã trình bày trong phần sắc ký lớp mỏng. Để tinh chế saponin, có thể thực hiện với các phương pháp sau:

- Thẩm tích.

- Dùng bột Mg oxyd hoặc bột polyamid để tách saponin ra khỏi tanin: saponin được hòa vào nước rồi trộn với bột polyamid hoặc bột Mg oxyd trên nồi cách thủy 10 phút để có một khối nhão. Sau đó chiết saponin từ khối nhão này bằng ethanol 80% nóng. Lọc rồi bốc hơi.

¹ Thuốc thử $\text{FeCl}_3 - \text{H}_3\text{PO}_4$: chuẩn bị dung dịch 800mg FeCl_3 trong 10 ml nước, pha 1 ml dung dịch này với một lượng đủ H_3PO_4 để có 50 ml thuốc thử.

Saponin và dược liệu chứa saponin

- Dùng Sephadex G-25, G-50, G-75: lượng Sephadex dùng gấp 50 lần saponin đem ngâm nước cất cho trương nở, gạn bỏ lượng nước thừa, cho gel vào cột sắc ký. Cho dung dịch đậm đặc saponin trong nước cho lên phần trên cột rồi khai triển bằng nước cất. Saponin có phân tử lớn sẽ ra khỏi cột trước saponin có phân tử nhỏ.

Dùng Sephadex LH-20: bằng cách acyl hoá hoặc alkyl hoá các nhóm OH trong phân tử của các loại Sephadex G nói trên, người ta chế được các loại Sephadex vừa có tính thân nước vừa có tính thân dung môi hữu cơ. Ví dụ từ Sephadex G-25 bằng cách alkyl hoá người ta thu được Sephadex LH-20 có khả năng sử dụng với dung môi là nước, alcol, aceton và cả chloroform. Loại này dùng để tách các saponin rất hiệu quả.

Để tinh chế saponin steroid có thể dùng phương pháp kết hợp với cholesterol: 1 g saponin hòa trong 200 ml ethanol đun nóng đến 50 - 60°C rồi cho tác dụng với một dung dịch chứa 2 g cholesterol trong 200 ml ethanol đã đun nóng, tua phức sẽ tạo thành. Sau khi nguội đem lọc tua và sấy khô. Phá phức bằng cách hoà tan trong pyridin. Saponin tinh khiết sẽ được tua trong ether. Để loại hết cholesterol, tua được hòa tan trong methanol rồi lại tua với ether.

Để tinh chế các dẫn chất nhóm glycoalcaloid, người ta hòa tan chúng vào một ít n-butanol rồi cho lên cột chứa nhôm oxyd, đẩy ra bằng nước bão hòa n-butanol.

V. PHÂN BỐ TRONG THỰC VẬT

Saponin có phân bố rộng rãi trong giới thực vật. Cho tới nay, đã biết trong 29 bộ, trên 100 họ thực vật có chứa saponin, trên 1050 saponin đã được biết trong thực vật. Trong đó, trên 3/4 là saponin triterpenoid, chủ yếu là thuộc nhóm oleanan.

Saponin triterpenoid phân bố rộng, thường gặp trong những cây 2 lá mầm thuộc 100 họ thực vật. Các họ hay gặp như Acanthaceae, Amaranthaceae, Araliaceae, Asteraceae, Campanulaceae, Caryophyllaceae, Chenopodiaceae, Fabaceae, Polygalaceae, Primulaceae, Rubiaceae, Sapindaceae, Sapotaceae... Saponin nhóm lanostan thường gặp trong động vật thân mềm (Hải sâm, Sao biển...).

Saponin steroid có phân bố hẹp, được tìm thấy chủ yếu trong những cây một lá mầm. Các họ hay gặp là: Agavaceae, Dioscoreaceae, Liliaceae, Smilacaceae. Đáng chú ý nhất là một số loài thuộc chi *Dioscorea* L. ; *Agave* L. ; *Yucca* L. Một số ít gặp trong 2 lá mầm như Scrophulariaceae, Fabaceae, Solanaceae.

Saponin steroid alcaloid thường gặp trong chi *Solanum* thuộc họ Cà (Solanaceae).

Trên thực tế, không gặp các saponin trong ngành hạt trần.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Trong cây, saponin thường tích lũy ở những bộ phận khác nhau: tích lũy ở quả như Bồ kết, Bồ hòn; rễ như Cam thảo, Viễn chí, Cát cánh; lá như Dứa Mỹ... Hàm lượng trong cây thường rất cao có một số trường hợp lên đến trên 10%.

VI. TÁC DỤNG VÀ CÔNG DỤNG

Saponin có tác dụng long đờm, chữa ho. Saponin là hoạt chất chính trong các dược liệu chữa ho như Viễn chí, Cát cánh, Cam thảo, Thiên môn, Mạch môn...

Một số dược liệu chứa saponin có tác dụng thông tiểu như Rau má, Tỳ giải, Thiên môn, Mạch môn. Trên chuột cống cho thấy acid oleanolic và acid ursolic có tác dụng lợi tiểu-thải trừ natri, có lợi trong ngừa cao huyết áp nặng [Somova LO. et al. *Phytomedicine* (2003)10(2-3)115-21].

Saponin trong một số cây thuộc họ Nhân sâm có tác dụng bổ tăng lực ví dụ như Nhân sâm, Tam thất và một số loài khác.

Saponin làm tăng tính thấm của tế bào; sự có mặt của saponin sẽ làm cho các hoạt chất khác dễ hoà tan và hấp thu. Ví dụ như trường hợp digitonin trong lá *Digitalis*. Một số saponin được dùng làm chất tăng tính thấm trong vaccin.

Một số saponin có tác dụng chống viêm như glycyrrhizin trong Cam thảo, các saponin trong Ngưu tất...

Asiaticosid trong Rau má có tác dụng làm thuốc chống lên sẹo các vết mổ, vết thương, chữa loét, bỏng, eczema.

Một số saponin thuộc cả triterpen và steroid có tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm, ức chế virus.

Nhiều saponin triterpenoid có tác dụng hạ đường huyết đã được chứng minh trên thực nghiệm. Acid oleanolic và acid ursolic cũng có tác dụng này [Somova L.O. et al. 2003].

Ruscogenin, sapogenin steroid chiết từ thân rễ cây *Ruscus aculeatus* có tác dụng làm bền tĩnh mạch, bảo vệ thành mạch là thành phần của biệt dược Proctolog của hãng Jouveinal. Thuốc được bào chế dưới dạng thuốc đạn để chữa trĩ.

Một số saponin có tác dụng điều hoà miễn dịch như acid glycyrrhizic, acid ursolic, acid oleanolic, nomilin... [Raphael T.J. et al. *Phytomedicine* (2003) 10(6-7) 483-89] và có tác dụng hỗ trợ cho các chất tăng cường miễn dịch, có thể được dùng như là chất dẫn cho các vaccin [*J Zhejiang Univ. Sci. B* 2007 8(3):153-161].

Một số có tác dụng chống ung thư trên thực nghiệm như acid betulinic, acid ursolic, acid oleanolic. [Liu J. J. *Ethnopharmacol.* (1995) 49 (2) 57-68].

Nhiều saponin có tác dụng diệt các loài thân mềm (nhuyễn thể).

Saponin và dược liệu chứa saponin

Sapogenin steroid dùng làm nguyên liệu để bán tổng hợp các thuốc steroid, chủ yếu là các hormon steroid.

Nhiều dẫn chất (tự nhiên hay bán tổng hợp) của các sapogenin steroid như tigogenin, diosgenin, hecogenin đã được chứng minh có tác dụng hạ cholesterol máu và chống xơ mỡ động mạch, có chất còn tốt hơn cả cholesteramin. Ví dụ như chất 3-O- β -D-glucopyranosyl tigogenin. Các saponin steroid kết hợp với cholesterol để thải ra ngoài, không cho hấp thu vào cơ thể. Acid oleanolic và acid ursolic cũng cho thấy có tác dụng chống cao lipid huyết [Somova L.O. et al. 2003].

Acid ursolic và oleanolic có tác dụng bảo vệ gan chống lại các tác nhân gây tổn thương gan. Acid oleanolic đã được bán tại Trung Quốc làm thuốc chống các rối loạn trên gan dưới dạng thuốc uống. Cơ chế bảo vệ gan của chúng có thể là ức chế sự hoạt hoá chất độc và tăng cường chức năng bảo vệ của cơ thể. Hai chất này gần như không độc, được dùng trong mỹ phẩm và thực phẩm chức năng. [Liu J. J. Ethnopharmacol. (1995) 49(2) 57-68]

Trong đời sống, một số saponin được dùng làm chất gây thối trong thuốc thử sinh học, trong công nghiệp phim ảnh. Một số nguyên liệu chứa saponin dùng để pha nước gội đầu, giặt len dạ, tơ lụa.

DƯỢC LIỆU CHỨA SAPONIN

CAM THẢO

Radix Glycyrrhizae

Chi *Glycyrrhiza*¹ có nhiều loài và thứ khác nhau. Dược điển Việt Nam IV quy định dùng rễ phơi hay sấy khô của 3 loài Cam thảo² là : *Glycyrrhiza uralensis* Fisher, *Glycyrrhiza inflata* Bat. và *Glycyrrhiza glabra* L. Họ Đậu - Fabaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây nhỏ mọc nhiều năm, có một hệ thống rễ và thân ngầm rất phát triển. Thân ngầm dưới đất có thể đâm ngang đến 2 mét. Từ thân ngầm này lại mọc lên các thân cây trên mặt đất. Thân cây mọc đứng cao 0,5 - 1,50 m. Thân yếu, lá kép lông chim lẻ, có 9 - 17 lá chét hình trứng. Hoa hình bướm màu tím nhạt; loài *G. glabra* có cụm hoa dày hơn loài *G. uralensis*. Quả loại đậu, loài *G. glabra* nhăn và thẳng, loài *G. uralensis* quả cong và có lông cứng.



Cam thảo - *Glycyrrhiza glabra* L.

Phân bố

Dược trồng ở nhiều nước trên thế giới như Trung Quốc, Mông Cổ, Tây Ban Nha, Ý, vùng Siberi của Nga. Bộ môn Dược liệu Trường Đại học Dược Hà Nội đã di nhập dược từ năm 1960 và đã nghiên cứu theo dõi sự tích lũy hoạt chất trong cây trồng. Cây mọc tốt ở điều kiện khí hậu nước ta.

Trồng trọt và chế biến

Thường được trồng bằng các đoạn thân ngầm có 2 - 3 mầm vào mùa xuân. Đất phải tốt và phải bón phân. Sau 3 - 4 năm bắt đầu thu hoạch vào cuối thu. Ba năm đầu có thể trồng xen các hoa màu khác. Rễ và thân ngầm đào lên, rửa sạch đất cát, cắt bỏ rễ con, ủ đồng làm cho màu trở nên vàng. Rễ và thân ngầm thường được cắt thành đoạn dài 15 - 30 cm, đường kính 5 - 20 mm, bó thành từng bó. Dược liệu mặt ngoài có lớp vỏ màu nâu, vết bẻ có xơ, màu vàng, dễ xé theo chiều dọc. Vị rất ngọt, hơi khế cổ.

¹ Tên latin của cây - *Glycyrrhiza* bắt nguồn từ chữ Hy Lạp được Latin hoá: glycys = ngọt, rhiza = rễ.

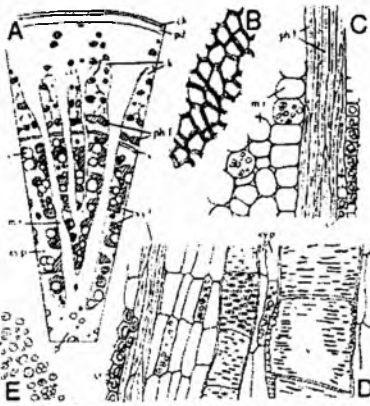
² Tên Cam thảo là do rễ cây có vị ngọt, từ chữ Hán Việt: cam = ngọt, thảo = cỏ.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Vi phẫu

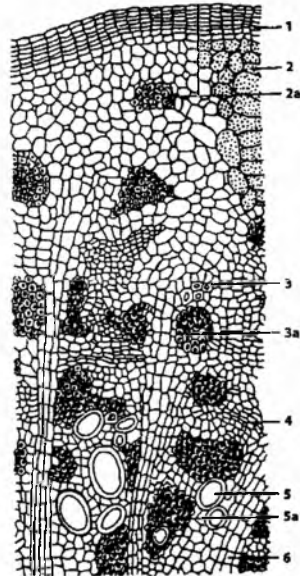
Lớp bản dày, gồm các tế bào hình chữ nhật dẹt (không có trong dược liệu đã cạo vỏ). Mô mềm chứa nhiều tinh bột. Hạt tinh bột đơn, hình cầu, hình thoi, hình trứng hoặc có thể hình gậy, kích thước 2 - 12 μm ít khi đến 20 μm . Tia ruột gồm 3 - 5 hàng tế bào loe rộng thành hình phễu về phía libe. Libe hình nón chứa các đám sợi thành dày và kèm theo các tế bào có tinh thể calci oxalat hình lăng trụ (nằm thành dãy trên vi phẫu cắt dọc). Gỗ gồm mạch gỗ có đường kính thay đổi từ nhỏ cho đến rất to, các sợi gỗ và mô mềm gỗ.

Bột: màu vàng sáng, vị ngọt. Mảnh mô mềm với tế bào thành mỏng chứa đầy tinh bột. Hạt tinh bột đứng riêng lẻ, hình trứng, hình cầu đường kính 10 - 20 μm . Sợi gỗ màu vàng, thành dày thường kèm theo các tế bào mang tinh thể calci oxalat xếp thành một dãy. Mảnh mạch chiasm đường kính 100 - 200 μm , các chiasm thẳng hàng. Ở dược liệu chưa cạo vỏ còn có mảnh bản màu nâu đỏ.



Vi phẫu và bột Cam thảo *G. glabra*

A. Vi phẫu ngang phần thân ngầm. B. Các tế bào lớp bản tẩm suber trong bột. C. Vi phẫu dọc vùng vỏ dọc theo liber. D. Phẫu thức dọc của vùng gỗ. E. Hạt tinh bột.



Vi phẫu rễ Cam thảo *Glycyrrhiza glabra*

1. Sube, 2. mô mềm, 2a, 3a, 5a. bó sợi. 3. calci oxalat, 4. libe, 5. mạch gỗ, 6. tia ruột.

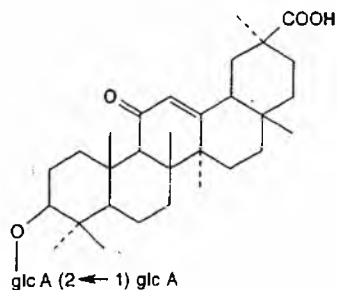
Thành phần hóa học (của *Glycyrrhiza glabra* L.)

Các saponin

Saponin là nhóm hợp chất quan trọng nhất trong Cam thảo, trong đó acid glycyrrhizic (còn gọi là acid glycyrrhizinic) là chất quan trọng nhất.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Acid glycyrrhizic là một saponin nhóm oleanan, có vị rất ngọt (gấp 60 lần đường saccharose), chỉ có trong bộ phận ở dưới mặt đất, hàm lượng từ 10 - 14% trong dược liệu khô. Glycyrrhizin là dạng muối Mg và Ca của acid glycyrrhizic được Robiquet phân lập năm 1809 dưới dạng vẩy màu vàng. Glycyrrhizin tinh khiết ở dạng bột kết tinh trắng dễ tan trong nước nóng, cồn loãng, không tan trong ether và chloroform. Dưới tác dụng của acid vô cơ, acid glycyrrhizic bị đẩy ra khỏi muối của nó. Khi thủy phân bằng acid và nhiệt độ thì cho phần aglycon là *acid glycyrrhetic* (acid glycyrrheticinic) và 2 phân tử acid glucuronic. Acid glycyrrhetic có một OH ở C-3, một nhóm oxo ở C-11, một nối đôi ở C-12 và ở C-30 là nhóm carboxyl. Glycyrrhizin trên thị trường là muối ammoni glycyrrhizat thu được bằng cách chiết bột Cam thảo với nước rồi acid hoá để kết tủa, rửa tủa rồi lại hoà tan trong ammoniac, bốc hơi trong các khay mặt bằng sẽ thu được những vẩy màu đen nhạt, bóng, tan trong nước và rất ngọt.



Trong Cam thảo còn có các dẫn chất triterpenoid khác như: acid liquiritic (acid này khác acid glycyrrhetic bởi nhóm carboxyl ở vị trí C-29), acid 18- α -hydroxyglycyrrhetic, acid 24-hydroxyglycyrrhetic, acid 24-hydroxyliquiritic, glabrolid, desoxyglabrolid, isoglabrolid, 21- α -hydroxyisoglabrolid, acid liquiritidolic, acid 11-desoxoglycyrrhetic và acid 24-hydroxy 11-desoxoglycyrrhetic.

Các flavonoid

Đây là nhóm hoạt chất quan trọng thứ hai trong rễ Cam thảo với hàm lượng 3 - 4%. Liquiritin (liquiritinosid) và isoliquiritin (isoliquiritinosid) là hai chất quan trọng nhất.

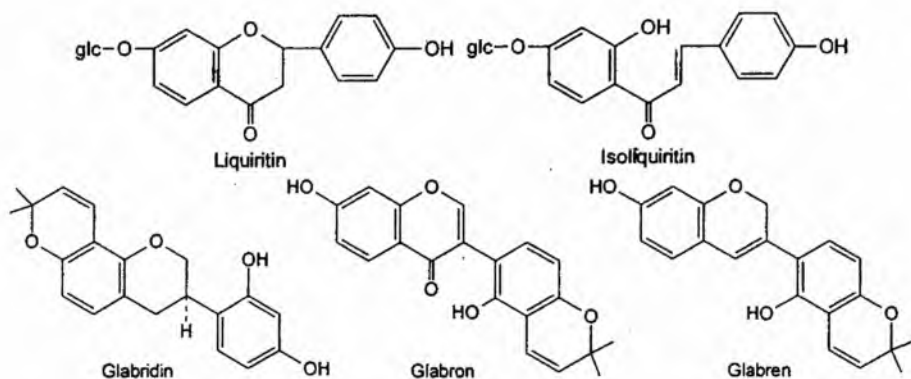
Liquiritin thuộc nhóm flavanon có màu trắng ngà, với phần aglycon là liquiritigenin (= 4',7'-dihydroxy flavanon) được Shinoda và Ueda phân lập năm 1934.

Isoliquiritin được Puri và Seshadri phân lập (1954). Chất này là đồng phân của liquiritin và thuộc nhóm chalcon, có phần aglycon là isoliquiritigenin (= 4,4',6'-trihydroxy chalcon), có màu vàng. Isoliquiritigenin khi ở môi trường acid sẽ bị đồng phân hoá thành liquiritigenin¹.

Ngoài ra còn có khoảng 30 flavonoid thuộc các nhóm khác nhau: isoflavan (glabridin), isoflaven (glabren) và isoflavanon (glabron)...

¹ Xem phần flavonoid.

Saponin và dược liệu chứa saponin



Phần này tan trong ether dầu hỏa, khi thí nghiệm trên chuột cống đã thiến thì thấy xuất hiện những tế bào sừng trong niêm dịch âm đạo.

Các dẫn chất coumarin

Umbelliferon, herniarin, liqcoumarin (= 6-acetyl-5-hydroxy-4-methyl coumarin).

Ngoài ra, trong rễ Cam thảo còn có 20-25% tinh bột, 3-10% glucose và saccharose. Toàn bộ các chất chiết được bằng nước có thể đến 40%.

Phần trên mặt đất của cây Cam thảo cũng đã xác định được các flavonoid: pinocembrin (=5,7-dihydroxy flavanon), prunetin (=5,4'-dihydroxy-7-methoxyiso flavon), isomucro-nulatol (= 7,2'-dihydroxy-3',4'-dimethoxy isoflavon).

Kiểm nghiệm

Định tính

Cam thảo có thể được định tính bằng sắc ký giấy. Chuẩn bị một dung dịch Cam thảo 20% trong cồn, lấy dung dịch này chấm lên giấy sắc ký rồi khai triển với hệ dung môi butanol - acid acetic - nước (4:1:5). Trên sắc ký đồ sẽ xuất hiện các vết có huỳnh quang vàng dưới ánh sáng tử ngoại hoặc có màu vàng sau khi phun dung dịch KOH. Liquiritin có thể phát hiện bằng cách nhúng giấy sắc ký trong dung dịch kali borohydrid rồi hơ trên miệng lọ đựng HCl đậm đặc sẽ có màu đỏ tím. Các dẫn chất coumarin cho những vết huỳnh quang xanh da trời dưới đèn tử ngoại. Có thể tiến hành sắc ký lớp mỏng và dùng các thuốc thử có acid sulfuric.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Định lượng acid glycyrrhizic

Phương pháp cân

Phương pháp của Dược điển Việt Nam IV:

Cân chính xác khoảng 10 g bột dược liệu vào một cốc có mỏ có dung tích 250 ml, thêm 100 ml ethanol 20% (TT) đặt lên nồi cách thủy sôi trong 30 phút. Để lắng, gạn lấy phần nước trong, chiết tiếp hai lần nữa, mỗi lần 50 ml ethanol 20%. Tập trung dịch chiết vào cốc có mỏ có dung tích 250 ml, thêm 30 ml ethanol (TT), để yên qua đêm. Lọc lấy phần nước trong và bốc hơi trên nồi cách thủy sôi đến hết ethanol, để nguội. Thêm 50 ml nước cất và 1 ml HCl (TT), khuấy đều. Đặt hỗn hợp vào trong nước đá đang tan trong 30 phút, gạn bỏ nước, lấy kết tủa. Hoà tan kết tủa trong 10 ml ethanol (TT), lọc qua giấy, rửa giấy lọc với ethanol (TT) tới khi giấy lọc hết màu vàng. Tập trung tất cả dịch ethanol vào một cốc đã cân bì, bốc hơi trên nồi cách thủy đến cạn, sấy cần trong 3 giờ ở 105°C. Lấy ra để nguội trong bình hút ẩm, cân tính kết quả.

Hàm lượng cần chứa acid glycyrrhizic trong dược liệu khô kiệt không được dưới 6%.

Acid glycyrrhizic trong dược liệu cũng có thể được định lượng bằng cách: Loại tạp chất bằng ether, chiết bằng cồn 75%, bốc hơi cồn, hoà tan cần trong nước, tủa acid glycyrrhizic trong nước bằng H₂SO₄. Ly tâm để lấy tủa, rửa tủa bằng nước đá rồi hoà tan lại trong cồn 95% sôi. Bốc hơi trong chén đã cân bì trước, sấy 100°C rồi cân.

Phương pháp acid - kiềm

Nguyên tắc: chiết acid glycyrrhizic bằng aceton có mặt của acid nitric. Thêm amoniac vào dịch chiết, sẽ có amoni glycyrrhizat kết tủa. Lọc lấy tủa, hoà vào nước, thêm formalin thì acid glycyrrhizic được giải phóng và có hexamethylentetramin tạo thành.



Chuẩn độ acid glycyrrhizic bằng dung dịch kiềm.



1 ml NaOH 0,1N ứng với 0,0274 g acid glycyrrhizic.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Phương pháp quang phổ

Chiết như ở phương pháp acid - kiềm, dung dịch nước (không thêm formalin) được đem đo ở bước sóng 285 nm. Độ hấp thụ phân tử là 11.000.

Phương pháp so màu

Bột Cam thảo chiết bằng cồn ethylic có mặt HCl, tủa acid glycyrrhizic bằng chì acetat. Tủa được đem thủy phân bằng acid sulfuric 3% trên nồi cách thủy sôi. Sau đó có thể định lượng acid glucuronic dựa trên phản ứng màu tím nhạt với naphthoresorcinol và HCl; hoặc định lượng acid glycyrrhetic sau khi tách ra khỏi dung dịch thủy phân bằng chloroform hoặc ether. Dưới tác dụng của acid sulfuric đậm đặc và vanillin, acid glycyrrhetic có màu tím (không bền); hoặc tác dụng với butyl-2,6-*p*-cresol sẽ cho màu nâu tím.

Tác dụng

Dịch chiết Cam thảo có tác dụng chống loét dạ dày. Tác dụng đã được chứng minh bằng thí nghiệm trên súc vật. Trên chuột lang, gây loét bằng cách tiêm những liều xác định histamin; trên chó gây loét bằng atophan (= acid 2-phenyl-quinolein-4-carboxylic); trên chuột cống thì thối u môn. Súc vật thí nghiệm được mổ và quan sát tình trạng tổn thương trên niêm mạc dạ dày. Thành phần flavonoid của cao chiết Cam thảo cũng có tác dụng kháng *Helicobacter pylori* trên thực nghiệm [Fukai T. et al. *Life Sci.* 2002;71(12):1449-63].

Tác dụng chống co thắt được chứng minh trên ruột cô lập của chuột lang hoặc chó thấy có tác dụng đối kháng với histamin, acetylcholin. Tác dụng chống co thắt và tác dụng bảo vệ chống loét dạ dày chủ yếu là do các thành phần flavonoid.

Các saponin của dịch chiết Cam thảo có tác dụng long đờm.

Cam thảo có tác dụng kháng viêm. Glycyrrhizin làm giảm mô hạt tạo thành xung quanh viên bông cấy dưới da của chuột cống trắng, làm giảm độ sưng của chân chuột sau khi tiêm formol. Acid liquiritic cũng có tác dụng chống viêm, chống loét và làm chóng lành sẹo.

A glycyrrhetic ức chế các enzym 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase và Δ^{13} -prostaglandin dehydrogenase là enzym này có nhiệm vụ chuyển hóa các prostaglandin PGE₂ và PGE_{2 α} thành những dẫn chất 15-ceto-13,14-dihydro tương ứng không có hoạt tính do đó lượng các prostaglandin tăng lên. Các prostaglandin có tác dụng ức chế tiết dịch dạ dày nhưng lại kích thích tiết dịch tụy và niêm dịch ruột làm tăng như động ruột. Các prostaglandin này còn có tác dụng tăng sinh tế bào trong dạ dày. Những tác dụng trên giải thích tại sao Cam thảo có tác dụng chống loét dạ dày. PGE_{2 α} có tác dụng kích thích tử cung trong

Saponin và dược liệu chứa saponin

thời kỳ mang thai nên có thể gây sẩy thai. Do đó phụ nữ có thai không nên dùng Cam thảo.

Các nghiên cứu gần đây chứng minh rằng acid glycyrrhizic còn có hiệu quả trong điều trị một số bệnh do virus như virus herpes simplex, HIV-1 và SARS.¹² Glycyrrhizin ức chế sự phát triển và nhân bản của virus trong tế bào do gia tăng tổng hợp nitric oxid. Nó cũng ngăn cản sự xâm nhập của virus vào tế bào. Trên SARS, glycyrrhizin có hiệu quả hơn ribavirin, thuốc thông dụng nhất trong điều trị SARS.

Các flavonoid có trong Cam thảo có tác dụng chống oxy hóa, ngăn ngừa vữa xơ động mạch, giảm tích lũy mỡ bụng, kháng khuẩn và hạ đường huyết.

Tác dụng ức chế enzym monoaminoxidase (MAO) của 2 hoạt chất liquiritigenin và isoliquiritigenin cũng được biết. Chất isoliquiritigenin có tác dụng mạnh hơn.

Thí nghiệm trên súc vật cho thấy Cam thảo có khả năng giảm độc của morphin, cocain, strychnin, atropin, chloralhydrat, giải độc các độc tố bạch hầu, uốn ván.

Nghiên cứu gần đây còn cho thấy Cam thảo có tác dụng nâng cao khả năng miễn dịch của cơ thể.

Isoliquiritigenin được biết có tác dụng chống khối u trong đó có tác dụng chống ung thư tuyến tiền liệt. [Kanazawa M. et al., *Eur Urol.* (2003) 43(5):580-6].

Cần chú ý: nếu dùng liều cao Cam thảo (10 - 14 g/ngày) kali bị đào thải qua thận gây ra đau đầu, thở ngắn, tăng huyết áp, phù nề. Triệu chứng trên được giải thích acid 3- β -D-glucuronyl 18- β -glycyrrhetic là chất chuyển hóa của acid glycyrrhetic có tác dụng ức chế 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase là enzym chuyển hóa cortisol thành cortison không hoạt tính trong thận. Lượng cortisol tăng lên gắn vào các thụ cảm mineralocorticoid gây ra hiện tượng giữ nước và natri, làm hạ kali huyết và tăng huyết áp. *Người có huyết áp cao không nên dùng Cam thảo. Dùng Cam thảo có thể gây đục thủy tinh thể.*

¹ SARS là viết tắt của chữ *Severe Acute Respiratory Syndrome* (hội chứng viêm đường hô hấp cấp nặng), hội chứng mới được ghi nhận gây ra bởi SARS coronavirus, xuất hiện lần đầu tiên tại Quảng Đông, Trung Quốc vào tháng 11 năm 2002. Cho đến tháng 5 năm 2003, SARS đã gây nhiễm cho 8.442 người thuộc 32 quốc gia và gây ra 813 trường hợp tử vong. Dịch đã được dập tắt sau đó.

² Cinatl, J. et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *The Lancet*, 361, 2045 - 2046, (2003).

Saponin và dược liệu chứa saponin

Công dụng

Trong bào chế khoa, Cam thảo được dùng làm tá dược điều vị để làm giảm các vị khó uống của các chế phẩm. Cam thảo còn được dùng trong các loại trà, nước uống và làm thơm thuốc lá.

Cam thảo là vị thuốc được gặp trong nhiều đơn thuốc cổ truyền, thường dùng dưới dạng thuốc sắc.

Thuốc chữa ho. Hay dùng dưới dạng mứt Cam thảo kết hợp với ô mai, gừng. Cam thảo là thành phần trong đơn thuốc chữa ho của Trọng Cảnh (xem bài Cát cánh).

Thuốc chữa loét dạ dày và ruột. Uống 10 - 14 ngày, nghỉ vài ngày để tránh hiện tượng phù, thường hay phối hợp với bismuth nitrat kiềm, magnesi carbonat, calci carbonat, bột vỏ *Rhamnus* (hoặc Đại hoàng).

Vì có tác dụng chống co thắt, Cam thảo được phối hợp làm trà nhuận tràng.

Từ những năm 1960, glycyrrhizin đã được sử dụng điều trị bệnh viêm gan dị ứng ở Nhật Bản. Các nghiên cứu gần đây cho thấy chất này có tác dụng ngăn ngừa và điều trị viêm gan C mãn cả ở những người không điều trị được hay không đáp ứng với interferon. [Kumada H. *Oncology* (2002) 62:94-100]. Glycyrrhizin còn có tác dụng làm giảm tổn thương tế bào gan gây ra bởi các hóa chất.

Acid glycyrrhetic được dùng làm thuốc chống viêm tại chỗ, biệt dược Arthrodont của hãng Veyron dùng trong nha khoa để chữa viêm lợi, chảy máu lợi, viêm khi lắp răng giả có thành phần chính là acid glycyrrhetic.

Acid glycyrrhetic còn được dùng dưới dạng thuốc mỡ dùng chữa một số bệnh eczema. Kali glycyrrhizinat có trong thành phần thuốc nhỏ mắt Rohto của Nhật. Người ta còn chuyển acid glycyrrhetic thành muối Na hemisuccinat (gắn vào OH C-3) để tăng độ hoà tan.

Ghi chú

Các nước châu Âu quy định Cam thảo được sử dụng là loài *G. glabra* L. còn Cam thảo Trung Quốc mà hiện nay ta đang nhập thì bao gồm nhiều loài, chủ yếu là *G. uralensis* Fisher.

G. uralensis cũng có những thành phần hoá học gần giống với *G. glabra*. Thành phần triterpenoid có: Glycyrrhizin (hàm lượng tính theo acid glycyrrhizic thay đổi từ 5,4 -



Cam thảo
Glycyrrhiza uralensis Fisch.

Saponin và dược liệu chứa saponin

10,04%), ngoài ra còn có acid 24-hydroxyglycyrrhetic, 3- β -hydroxyolean-11,13(18)-dien-30-oic acid.

Ngoài ra còn có các flavonoid thuộc các nhóm khác nhau: flavon (3',4',7-trihydroxyflavon), flavanon (liquiritigenin, liquiritin, liquiritigenin-7- β -D-glucopyranosid, liquiritin apiosid, neoliquiritin, licorice glucosid C1, C2, D1, D2, E), chalcon (isoliquiritigenin, isoliquiritin apiosid, neoiso liquiritin, *trans*-isoliquiritigenin-4- β -D-glucopyranosid, *trans*-isoliquiritigenin-4- β -D-glucopyranosyl-2'- β -D-apio furanosid, tetrahydroxy methoxychalcon, (dl) neoiso liquiritin, licorice glucosid A, B, licochalcon A), auron (carpusin), isoflavan (vestitol, (3R)-vestitol-7-O-glucosid) và isoflavan (glycyrosid)... Hàm lượng flavonoid trong *G. uralensis* cao hơn hẳn của *G. glabra*.

Các thành phần khác: acid ferulic, đường khử 4,7% -10,97%, tinh bột và chất béo 4,17 - 5,92%.

Có thể phân biệt hai loài Cam thảo bằng thành phần flavonoid. *G. glabra* có hàm lượng glabridin là 0,19% còn liquiritin là 0,26% trong khi *G. uralensis* không có glabridin còn lượng liquiritin thì cao gấp 5 lần (1,32%). [J. of Pharm. and Biomed Anal. 2005, 38(4) 594-600]. Thêm vào đó, *G. uralensis* có glycycomarin trong khi *G. glabra* không có. [Biol. Pharm. Bull. 2003, 26(6) 867-71]

Tác dụng và công dụng của *G. uralensis* cũng giống như *G. glabra*. Các hợp chất phenol và flavonoid, đặc biệt là (3R) vestitol, liquiritigenin 7,4'-diglucosid và 4-hydroxyguaiaicol apioglucosid (một phenol glucosid) có tác dụng ức chế cytochrom P450 3A4 liên quan đến chuyển hoá các thuốc.

Glycycomarin và liquiritigenin trong *G. uralensis* có tác dụng chống co thắt gây bởi nhiều chất như KCl, BaCl₂. Licochalcon A có tác dụng ức chế lpase liên quan tới hấp thu chất béo.

VIỄN CHÍ

Radix Polygalae

Viễn chí¹ là rễ phơi khô của một số loài thuộc chi *Polygala*.

Dược điển Việt Nam in lần thứ ba và Dược điển Trung Quốc quy định hai loài: Viễn chí lá nhỏ - *Polygala tenuifolia* Willd. (= *P. sibirica* L. var. *angustifolia* Ledeb.; *P. sibirica* L. var. *tenuifolia* (Willd.) Backer & Moore) hoặc Viễn chí Siberi - *Polygala sibirica* L., Dược điển nhiều nước khác thì qui định loài *Polygala senega* L., họ Viễn chí - Polygalaceae.

¹ Cây có tên là Viễn chí (đúng ra là Viễn trí) bởi uống vị thuốc này có tác dụng làm nhớ lâu (viễn = xa, trí = trí nhớ). Tên chi của cây *Polygala* do chữ *poly* = nhiều *gala* = sữa vì cây này gia súc ăn để có nhiều sữa.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Đặc điểm thực vật và phân bố

Viễn chí thuộc loài cây nhỏ, sống dai. Từ gốc mọc lên nhiều thân nhỏ. Thân loài Viễn chí lá nhỏ nhắn còn loài Viễn chí Sibêri thì có lông tơ ngắn. Lá mọc so le, không cuống. Loài Viễn chí lá nhỏ phiến lá hẹp, nhọn còn loài Sibêri phiến rộng hơn, hình mác. Cụm hoa chùm. Đài không đều còn lại trên quả, 5 lá đài có hai lá bên phát triển thành cánh; 3 cánh hoa màu xanh dính lại thành ống không đều; 8 nhị dính liền thành 1 bó. Bầu thượng, 2 ô. Quả nang.

Loài Viễn chí lá nhỏ mọc ở đông Sibêri, quanh hồ Baican, loài *P. sibirica* có ở vùng Sibêri và một số vùng khác như Ucraina, Capcaz. Ở Trung Quốc loài *P. sibirica* có ở cả miền Nam và Bắc, loài Viễn chí lá nhỏ có ở miền đông bắc và bắc. Hiện nay ta vẫn nhập Viễn chí của Trung Quốc.



Viễn chí lá nhỏ - *Polygala tenuifolia* Willd.

Bộ phận dùng

Rễ hình trụ cong queo dài 10 - 15 cm, đường kính 0,3 - 0,8 cm. Mặt ngoài màu xám nâu nhạt, có những nếp nhăn ngang và dọc. Lớp vỏ dày dễ tách khỏi lớp gỗ. Lớp vỏ màu nâu nhạt, lớp gỗ màu ngà vàng. Vị đắng nồng. Loại 'Viễn chí nhục' là loại Viễn chí đã rút bỏ lớp gỗ.

Vi phẫu

Lớp bản cấu tạo trên 10 hàng tế bào. Mô mềm vỏ có 20 hàng tế bào hoặc hơn, rải rác có tế bào chứa giọt dầu bên trong và tinh thể calci oxalat. Trong mô mềm đôi khi có những chỗ rách ngang. Phần liber rộng hơn, gồm những tế bào nhỏ và thường có vết rách hướng xuyên tâm. Tầng phát sinh liber gỗ tạo thành một vòng. Gỗ cấu tạo bởi mạch gỗ, sợi gỗ và mô mềm gỗ. Tia ruột gồm 1 - 3 hàng tế bào.

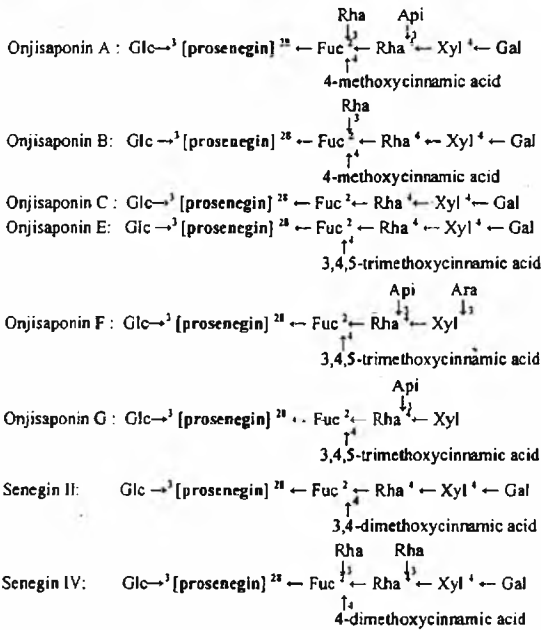
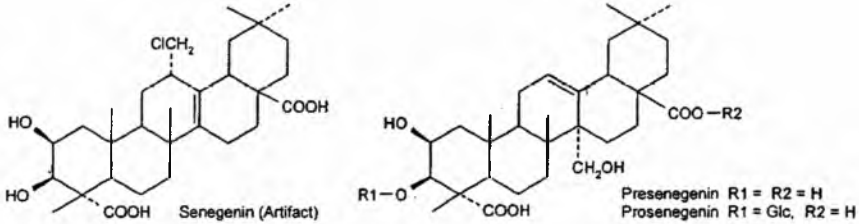
Bột

Màu vàng nâu nhạt có những mảnh bản màu nâu nhạt. Rất nhiều mảnh mô mềm có chứa giọt dầu và tinh thể calci oxalat hình cầu gai. Mảnh mạch thường kèm theo sợi gỗ.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Thành phần hóa học

Saponin



Rễ của 3 loài trên đều chứa Saponin. Saponin của Viễn chí thuộc loại saponin triterpenoid nhóm olean. Các thành phần sapogenin trước đây xác định có trong một số loài Viễn chí bằng thủy phân acid như senegenin (= acid tenuifolic), acid senegenic, hydroxysenegenic về sau đều được xác định là những artifact. Sapogenin thật được xác định lại là presenenigen [đc. 310 - 311°C, $\alpha_D = 91^\circ$ (EtOH)].

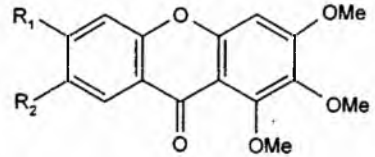
Trên 18 saponin đã được biết trong Viễn chí lá nhỏ được công bố. Sapogenin của các chất này là presenenigen. Phần lớn các saponin đều là dẫn chất của presenenigen-3-O- β -D-glucosid (= tenuifolin, 2 β -27-dihydroxy-23-carboxyoleanolic acid-3-O- β -D-glucosid) với sự khác nhau ở mạch đường gắn vào

Saponin và dược liệu chứa saponin

vị trí C-28. Các saponin chính là onjisaponin A-G, senegin II, IV (senegin III = onjisaponin B).

Xanthon

Trên 12 dẫn chất xanthon cũng được biết trong Viễn chí. Ba chất chính là: 1,2,3,7-tetramethoxy xanthon (I). 1,2,3,6,7-pentamethoxy xanthon (II). 6-hydroxy-1,2,3,7-tetramethoxy-xanthon (III) và các chất xanthon khác như: onjixanthon, 1,6-dihydroxy-3,7-dimethoxy xanthone, sibirica xanthon A và B; 1-hydroxy-3,6,7-trimethoxy xanthon, polygalaxanthon III...



(I) $R_1 = H, R_2 = OMe$

(II) $R_1 = R_2 = OMe$

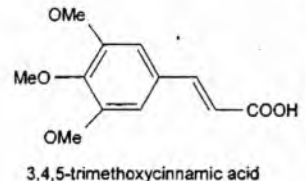
(III) $R_1 = OH, R_2 = OMe$

Các chất khác

Các alkaloid khung β -carbolin (như 1-carbobutoxy- β -carbolin, N-formylharman, 1-carboethoxy- β -carbolin, 1-carbomethoxy- β -carbolin, perlolyrin, harman và norharman), tetrahydro protoberberi (như tetrahydro columbamin) [B. H. Han et al. *J. Arch. Pharm. Res.*, 8, 1985], chất kiểm hữu cơ là tenuidin.

Ngoài ra, các oligosaccharid ester (Senegoses A-O, tenuifoliose Q sibiricose 1-6), polygalitol (= 1,5-anhydro-D-sorbitol), N-acetyl-D-glucosamin, acetophenon glycosid (tenuiphenon A-D, sibirica-phenon) và acid 3,4,5-trimethoxy-cinnamic v.v... cũng đã được phân lập từ Viễn chí.

Trong loài viễn chí châu Âu, *P. senega* L., thành phần chính cũng là các saponin có phần genin là presenegin với đường β -D-glucose ở C-3 và một mạch đường nối với chức ester ở C28 tương tự như ở Viễn chí. Các saponin chính là E và Z senegasaponin A, desacetyl-senegasaponin A, E và Z senegasaponin B, Z senegin II, E và Z senegin III và desacetylsenegin III (các đồng phân E và đồng phân Z là do nối đôi ở nhóm thế mono- hay di-methoxy cinnamic gắn vào vị trí 4 của đường fucose trong cùng ở mạch đường C-28, giống như các saponin của Viễn chí. Ngoài ra, trong rễ còn có tinh dầu với methylsalicylat là thành phần chính chiếm tới 0,1 - 0,3% so với dược liệu. [WHO *monographs on selected medicinal plants*. Vol. 2 (2004) 276-84]



3,4,5-trimethoxycinnamic acid

Tác dụng

Viễn chí có tác dụng bảo vệ các tế bào thần kinh. Các thử nghiệm dược lý đã cho thấy cao chiết Viễn chí có tác dụng gia tăng trí nhớ, chống thoái hóa các tế bào thần kinh, sửa chữa các tổn thương trên thần kinh vốn gây ra rối loạn hành vi và trí nhớ [Chena Y.L. et al. *J. of Ethnopharm.* 2004, 95(1), 47-55].

Saponin trong Viễn chí có tác dụng ức chế c-AMP phosphoesterase. IC_{50} của onjisaponin E, F và G tương đương với papaverin. Onjisaponin F có tác dụng kéo dài thời gian ngủ trên chuột nhắt sử dụng hexobarbital.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Uống với liều thích hợp, saponin có trong Viễn chí có kích thích sự bài tiết niêm dịch ở khí quản, có tác dụng chữa ho, long đờm, kích thích sự bài tiết nước bọt, bài tiết các tuyến ở da và thông tiểu.

Ngoài ra, Viễn chí và senegin II và III có tác dụng hạ đường huyết [*Planta Med.* (1966) 62(5): 440-3]. Một số senegasaponin có tác dụng ức chế hấp thu ethanol ở đường tiêu hóa [Yoshikawa M. et al., *Chem Pharm Bull.* 1995;43(2):350-2], chất điều hợp vaccine làm tăng đáp ứng miễn dịch [Estrada A. et al. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2000;23(1):27-43]. Acid 3,4,5-trimethoxycinnamic có tác dụng chống stress [Kawashima K. et al., *Biol Pharm Bull.* 27(8):1317-9].

Loài Viễn chí châu Âu có tác dụng long đờm do kích thích tiết dịch và làm loãng dịch ở phế quản, hạ cholesterol, lipid huyết và có tác dụng hạ đường huyết. (*WHO monographs on selected medicinal plants.* (2004))

Công dụng và dạng dùng

Viễn chí được dùng làm thuốc chữa ho. Liều dùng mỗi lần 2 gam, ngày 6 gam dưới dạng thuốc sắc. Nếu cao lỏng thì dùng mỗi ngày 3 lần mỗi lần 0,5 - 2 ml.

Có thể chế dưới dạng sirô: rễ Viễn chí tán nhỏ 10g, nước cất 150 ml. Hãm Viễn chí với nước sôi trong 8 giờ. Gạn, lọc rồi thêm đường theo tỉ lệ sirô pha nguội.

Trong y học cổ truyền, Viễn chí được chế biến dưới hai dạng:

- Chích Viễn chí là Viễn chí đã được đun với nước Cam thảo đến cạn rồi phơi khô (1kg Viễn chí cần 60 g Cam thảo).
- Mật Viễn chí là Viễn chí đã được sao với mật ong (1 kg Viễn chí cần 200g mật ong).

Ngoài công dụng chữa ho, y học dân tộc cổ truyền còn sử dụng viễn chí phối hợp với các vị thuốc khác để điều trị thần kinh suy nhược, hay hốt hoảng; thuốc an thần, nâng cao trí lực chữa chứng hay quên nên có tên là "Viễn trí".

CÁT CÁNH

Radix Platycodi

Dược liệu là rễ của cây Cát cánh - *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC. họ Hoa chuông - Campanulaceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây thảo sống dai. Thân cao 50 - 80 cm. Lá gần như không cuống mọc đối hoặc vòng 3 - 4 chiếc, phiến lá hình trứng dài 3 - 6 cm rộng 1 - 2,5 cm, mép có răng cưa to. Lá phía ngọn nhỏ, có khi mọc so le. Hoa mọc riêng lẻ hoặc thành chùm thưa. Đài màu xanh hình chuông rộng. Tràng hình chuông



Cát cánh

Platycodon grandiflorum (Jacq.) A. DC.

Saponin và dược liệu chứa saponin

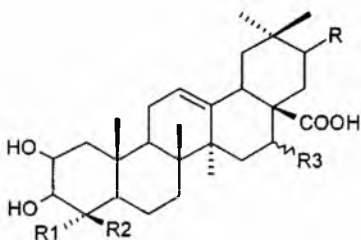
màu lơ nhạt. Quả hình trứng ngược. Mộc hoang và trồng ở Trung Quốc. Năm 1960 bộ môn Dược liệu Trường Đại học Dược khoa Hà Nội đã nhập hạt giống của nước ngoài thấy cây mọc tốt, thích nghi với khí hậu của nước ta. Hiện nay ta còn phải nhập.

Bộ phận dùng

Rễ củ đào vào thu đông ở những cây đã được 3 - 4 năm, rửa sạch đất cát phơi hay sấy khô. Rễ hình trụ, phía dưới thon nhỏ lại, dài 15 - 20 cm đường kính 1 - 2 cm, thường ít phân nhánh. Phía trên còn sót lại gốc của thân. Mặt ngoài màu trắng ngà có những vết nhăn ngang, dọc và vết sẹo của rễ con. Vết bẻ không phẳng, màu trắng. Vị hơi ngọt, sau đắng. Loại rễ to, dài, đều, chắc, màu trắng vị đắng là tốt.

Thành phần hóa học

Hoạt chất chính là các saponin triterpenoid nhóm oleanan có phần sapogenin là acid platycogenic A, B, C, platycodigenin và acid polygalacic.



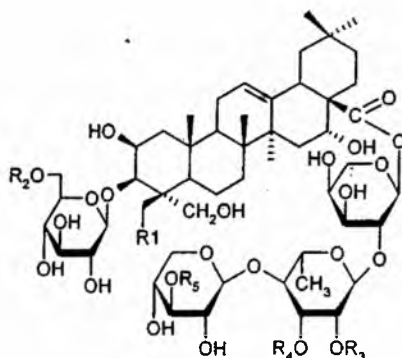
Sapogenin	R1	R2	R3	R4
Acid platycogenic A	CH ₂ OH	COOH	α-OH	-
Acid platycogenic B	CH ₃	COOH	β-OH	OH
Acid platycogenic C	CH ₃	CH ₃	β-OH	OH
Platycodigenin	CH ₂ OH	CH ₂ OH	α-OH	-
Acid polygalacic	CH ₂ OH	CH ₃	α-OH	-

Các saponin trong Cát cánh bao gồm: platycodin A, C, D, D2, D3 [Saeki T. et al., *Planta Med.* 1999 Jun;65(5):428-31]; platycosid B, C, D, E, F, G1, G2, H, I, J, K, L, M1, M2, M3 [Nikaido T. et al., *Chem Pharm Bull.* 1999; 47(6):903-4]; deapiplaticodin D, deapiplaticodin D3, deapiplaticosid E, polygalacin D, D2, G3; 2"-O-acetyl polygalacin D, 3"-O-acetyl polygalacin D.

Một số saponin trong Cát cánh có cấu trúc sapogenin đặc biệt như cấu trúc ester nội phân tử (vòng lacton) giữa chức acid ở C-23 và OH ở C-2 (như ở trong platycosid M1, M2, M3).

Ngoài ra, trong rễ Cát cánh còn có các flavonoid (luteolin 7-O-glucosid, luteolin và apigenin), 3,4-dimethoxycinnamic, các acid thơm (acid caffeic, chlorogenic, ferulic, isoferulic, homovanillic, alpha-resorcylic, *m*-coumaric, *p*-coumaric, *p*-hydroxybenzoic, 2-hydroxy-4-methoxybenzoic, và 2,3-dihydroxybenzoic) [Mazol I. et al., *Acta Pol Pharm.* (2004) 61(3):203-8] và inulin.

Saponin và dược liệu chứa saponin



Cấu trúc 10 saponin chính trong Cát cánh [J. Chromatogr. A, 2006,11135 27-35]

Saponin	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1 Deapi-platycosid E	OH	Gen	H	H	H
2 Platycosid E	OH	Gen	H	H	Api
3 Deapi- platycodin D ₃	OH	Glc	H	H	H
4 Platycodin D ₃	OH	Glc	H	H	Api
5 Deapi-platycodin D	OH	H	H	H	H
6 Platycodin D	OH	H	H	H	Api
7 Polygalacin D	H	H	H	H	Api
8 3"-O-Acetyl polygalacin D	H	H	H	Ac	Api
9 Platycodin A	OH	H	Ac	H	Api
10 2"-O-Acetyl polygalacin D	H	H	Ac	H	Api

Gen = glucose – glucose; Glc = glucose; Api = apiose; Ac = acetyl

Saponin và dược liệu chứa saponin

Kiểm nghiệm

Vi phẫu

Mô mềm vỏ hơi hẹp, có những chỗ rách, rải rác có đám ống nhựa mũ. Liber chiếm phần lớn, cũng có các đám ống nhựa mũ rải rác. Tầng sinh gỗ thành vòng liên tục. Gỗ nối tiếp liber vào tận giữa. Tia ruột rộng gồm 4 - 5 hàng tế bào. Nếu dược liệu đem ngâm cồn một thời gian rồi cắt soi thì thấy trong tế bào mô mềm có tinh thể inulin.

Bột

Bột màu trắng ngà. Soi kính hiển vi thấy các mảnh mô mềm với các ống nhựa mũ. Mảnh mạch, đôi khi có mạch vòng.

Định tính

Áp dụng các phương pháp định tính đối với saponin như đã trình bày ở phần đại cương. Ngoài ra vì trong Cát cánh có inulin nên có thể dùng thuốc thử α -naphtol + acid sulfuric. Thực hiện bằng cách đặt một ít bột dược liệu trên khay sứ, thêm một giọt dung dịch α -naphtol 15% trong cồn ethylic và một giọt acid sulfuric đậm đặc sẽ xuất hiện màu tía.

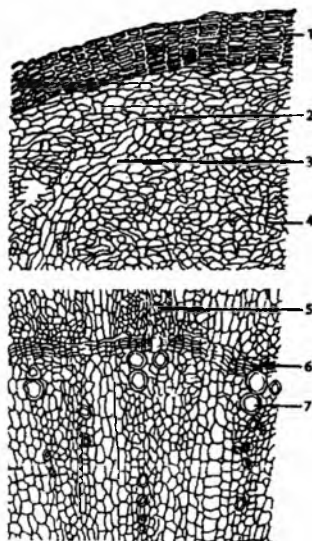
Định lượng

Định lượng bằng phương pháp cân, nguyên tắc như sau: chiết kiệt saponin trong 4 g dược liệu với dụng cụ Soxhlet và dung môi là methanol. Làm đậm đặc dịch chiết còn 15 - 20 ml, để nguội rồi thêm ether (50 ml) để tủa saponin. Tủa lại được hòa tan trong 20, 10, 5 ml methanol rồi lập lại như trên (để tinh chế). Cuối cùng, tủa lần hai được hòa tan trong methanol, bốc hơi trên nồi cách thủy rồi cân.

Dược điển Trung Quốc quy định hàm lượng saponin trong rễ Cát cánh không dưới 6%. Dược điển Việt Nam IV quy định hàm lượng saponin không dưới 5%.

Tác dụng

Saponin của Cát cánh có tác dụng hạ nhiệt, giảm đau, kháng viêm. Dịch chiết rễ tiêm dưới da khi thử trên súc vật thí nghiệm với liều 2 g/kg tương đương 160 mg platycodin/kg thấy có tác dụng giảm đau mạnh hơn liều 100 - 200 mg aspirin [Racz-Kotilla et al. 1982].



Vi phẫu cắt ngang rễ Cát cánh
1. Bần ; 2. đám ống nhựa mũ; 3. tia ruột; 4. liber,
5. đám ống sàng, 6. tầng phát sinh; 7. mạch gỗ

Saponin và dược liệu chứa saponin

Các saponin trong Cát cánh có tác dụng long đờm và tiêu đờm, trị ho, kháng histamin, hạ lipid và cholesterol máu.

Dược liệu còn có tác dụng kháng khuẩn, hạ đường huyết, làm dịu thần kinh, giãn mạch, hạ huyết áp...

Saponin của Cát cánh có tác dụng phá huyết mạnh vì các sapogenin có OH ở C-16.

Công dụng

Cát cánh được sử dụng trong điều trị ho có đờm, viêm họng, viêm phế quản, hen suyễn, cao lipid huyết, cao huyết áp, tiểu đường, kháng viêm, suy giảm miễn dịch.

Trong y học cổ truyền có đơn thuốc của Trọng Cảnh: Cát cánh 4g, Cam thảo 8g, nước 600 ml sắc còn 200 ml chia làm 3 lần uống trong ngày.

Chú ý rằng có trường hợp bệnh nhân bị nôn sau khi uống thuốc. Cần thận trọng trong trường hợp bệnh nhân bị loét dạ dày, ruột.

BỒ KẾT

Fructus Gleditschiae

Bộ phận dùng là quả của cây Bồ kết - *Gleditschia australis* Hemsl., Phân họ Vang - Caesalpinioideae, Họ Đậu - Fabaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây to, có gai phân nhánh. Lá kép lông chim. Cuống chung có lông và rãnh dọc. Có 6 - 8 đôi lá chét dài 25 mm, rộng 15 mm. Hoa mọc thành chùm màu trắng. Quả loại đậu dài 10 - 12 cm hơi cong hay thẳng, dẹt, phồng lên ở chỗ mang hạt. Quả khi chưa chín thì màu xanh, nhưng khi chín khô chuyển thành màu đen, có 10 - 12 hạt rất rắn. Cây được trồng nhiều nơi ở nước ta để lấy quả vào tháng 10 - 12. Trong y học dân tộc cổ truyền, quả còn gọi là tạo giác.

Thành phần hóa học

Thành phần saponin

Năm 1961 Đỗ Tất Lợi, G. Herman và I. Ciulei chiết saponin với hiệu suất 10%. Năm 1966 các tác giả trên công bố đặc điểm của một saponin như sau: chỉ số phá huyết là 35.000, đc.

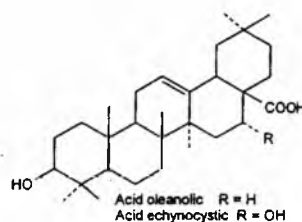


Gleditschia australis Hemsl.

Saponin và dược liệu chứa saponin

198 - 202°C; $[D]_D^{20} - 32^\circ \pm 1^\circ$; sau khi thủy phân thì thu được aglycon có điểm chảy 291 - 298 °C, xác định thuộc dẫn chất β -amyrin.

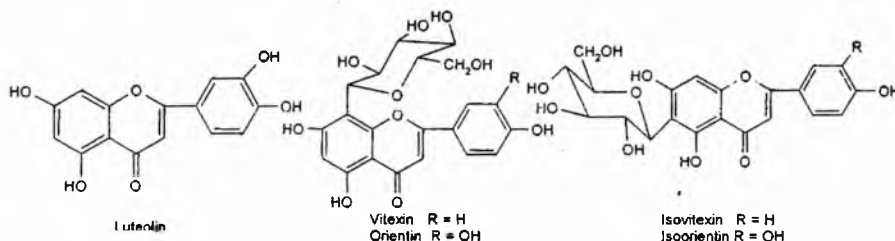
Năm 1967, Nguyễn Đăng Tâm đã phân lập từ vỏ kết hai saponin đặt tên là boketosid. một chất đã xác định có aglycon là acid oleanolic và phần đường là glucose + arabinose + xylose. Aglycon của saponin thứ hai là acid echynocystic (= 16-hydroxy-28-oic- β -amyrin).



Năm 1972, Ngô Bích Hải cùng một số nhà nghiên cứu thuộc Liên Xô cũ đã tách được một saponin đặt tên là australosid có phần aglycon là acid echynocystic, phần đường có hai mạch: một mạch nối vào -OH ở C-3 gồm có D-xylose, L-arabinose, D-glucose theo tỉ lệ 2:1:1. Còn mạch ở C-28 theo dây nối ester gồm D-xylose, D-galactose theo tỉ lệ 1:1. [Ngô Bích Hải et al. *Chem. of Natural Comp.* (1972) 8(1) 111]

Thành phần flavonoid

Có 5 flavonoid đã được xác định cấu trúc là luteolin, isovitexin, vitexin, isoorientin, orientin và 3'-O-menthiafoloylisovitexin, [Ngô Bích Hải et al. *Chem. of Natural Comp.* (1972) 8(1) 111; Ngo Bich Hai et al. *Chem. of Natural Comp.* (1972) 8(5) 617; Nguyen T.H. et al *Nat. Prod. Commun.*] (2009) 4(2) 213-16].



Ngoài ra, trong quả Bồ kết còn có 1-O-E-cinnamoyl-[2-O-E-cinnamoyl- α -L-rhamno-pyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosid, 1-O-E-cinnamoyl-[3-O-E-cinnamoyl- α -L-rhamno-pyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosid. [Nguyen T.H. et al *Nat. Prod. Commun.* (2009)4(2) 213-16]

Tác dụng và công dụng

Saponin của Bồ kết có tác dụng diệt amib đường ruột, trừng roi âm đạo.

Hỗn hợp saponin và flavonoid có tác dụng giảm đau.

Hỗn hợp flavonoid và isovitexin có tác dụng kháng virus [Ngô Thị Bích Hải 1973].

Sử dụng trong y học cổ truyền:

- Làm thuốc chữa ho, tiêu đờm, ngày dùng 0,5 - 1 g quả.

Saponin và dược liệu chứa saponin

- Chữa sâu răng: quả bồ kết tán nhỏ đắp vào chỗ răng sâu, hễ chảy nước bọt thì nhổ đi.
- Chữa chốc đầu: Bồ kết đốt thành than tán nhỏ, rửa sạch vết chốc, rắc than bồ kết lên.
- Chữa quai bị: quả Bồ kết (bồ hạt) tán nhỏ, hòa vào giấm, tẩm vào bông đắp vào chỗ đau (nhiều lần).
- Chữa bí đại tiện, tắc ruột, không trung tiện được. Cách làm: lấy 1/4 quả bồ kết đem nướng (đừng để cháy quá) bồ hạt, tán thành bột mịn, dùng dầu canun có bôi vaselin chấm vào bột Bồ kết, sau đó cho vào hậu môn sâu độ 3 - 4 cm (làm 3 - 4 lần).

Nhân dân còn dùng hạt để chữa lỵ: hạt đem sao vàng tán nhỏ, dùng hồ nếp làm viên bằng hạt ngô. Ngày dùng 10 - 20 viên, dùng nước chè đặc để chiêu thuốc, uống lúc sáng sớm.

Y học cổ truyền còn dùng gai Bồ kết gọi là tạo giác thích để chữa mụn nhọt.

Phụ nữ có thai và người bị viêm loét dạ dày ruột không được dùng.

Bột Bồ kết gây hắt hơi mạnh.

Quả Bồ kết là nguyên liệu giàu saponin, dùng để chiết saponin.

Dược điển Đông y Trung Quốc quy định đại tạo giác là quả chín khô và tạo giác thích là gai khô của cây bồ kết Trung Quốc - *G. sinensis* Lam.

NGƯU TẮT

Radix Achyranthes bidentatae

Dược liệu là rễ đã chế biến của cây Ngưu tất - *Achyranthes bidentata* Blume. họ Dền - *Amaranthaceae*.

Đặc điểm thực vật

Cây thảo cao khoảng 1m. Thân mảnh, lá mọc đối, hình trứng, đầu nhọn, mép nguyên dài 5 - 12 cm, rộng 2 - 5 cm. Cụm hoa là bông ở đầu cành hay kẽ lá. Hoa mọc hướng lên nhưng khi biến thành quả sẽ mọc quặp xuống. Quả nang, lá bắc còn lại và nhọn thành gai cho nên vướng phải có thể mắc vào quần áo.

Ngưu tất đã được chính thức đưa vào Dược điển từ Dược điển Việt Nam I, tập 2 năm 1983.



Ngưu tất
Achyranthes bidentata Blume

Saponin và dược liệu chứa saponin

Trồng trọt và chế biến

Trồng bằng hạt. Ở đồng bằng trồng vào tháng 9 - 10, thu hoạch vào tháng 2 - 3. Vùng miền núi trồng vào tháng 2 - 3 thu hoạch vào tháng 9 - 10. Muốn lấy giống thì cây sau khi thu hoạch, cắt bớt rễ, cắt bớt thân và trồng lại khoảng 4 tháng nữa mới lấy hạt.

Thu hoạch rễ khi cây bắt đầu úa vàng. Năng suất khoảng 1,2 tấn/ha. Rễ được rửa sạch, xông sinh rồi phơi hoặc sấy. Rễ to, dài, dẻo là loại tốt. Loại có thân và rễ màu hồng gọi là Hồng thảo cần.

Cây hiện được trồng thành công ở nước ta, dược liệu đủ dùng trong nước và xuất khẩu.

Thành phần hóa học

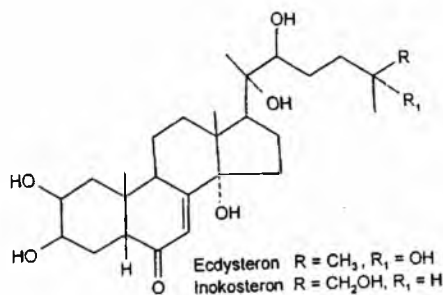
Thành phần quan trọng trong rễ Ngưu tất có các saponin có phần sapogenin là acid oleanolic như acid oleanolic 28-O- β -D-glucopyranosid, 3-O- β -D-glucopyranosyl acid oleanolic -28-O- β -D-glucopyranosid, bidentatosid I [J. Nat. Prod. 2001, 64, 243-45], bidentatosid II, chikusetsu saponin V và chikusetsusaponin V methyl ester [Chem. Pharm. Bull. 2001, 49(11) 1492-94]. Bốn chất sau cũng có aglycon là acid oleanolic.

Kết quả theo dõi động thái tích lũy saponin trong Ngưu tất tại Đại học Tây Bắc (Trung Quốc) cho thấy hàm lượng saponin trong rễ thay đổi mạnh theo chu kỳ sinh dưỡng của cây. Khi cây phát triển sinh dưỡng mạnh nhất, hàm lượng saponin tính theo acid oleanolic có thể đạt tới 7,76%, sau đó giảm xuống chỉ còn 1% khi cây ra hoa và tăng dần lên và ổn định ở khoảng 3% tính theo acid oleanolic.

Trong thân và lá Ngưu tất cũng có saponin nhưng với hàm lượng thấp hơn. Khi cây phát triển sinh dưỡng mạnh nhất, hàm lượng saponin tính theo acid oleanolic có thể đạt tới 4% sau đó giảm dần. Đến khi cây bắt đầu tàn, hàm lượng saponin trong thân chỉ còn 1% còn trong lá chỉ còn 0,06%.

Ngoài ra, trong rễ Ngưu tất còn có ecdysteron, inokosteron và (20R,22R)-2 β ,3 β ,20,22,26-pentahydroxy cholestan 7,12-dien-6-on; các polysaccharid.

Trong phần trên mặt đất của Ngưu tất, ngoài các saponin có phần sapogenin là acid oleanolic còn có các flavonoid (như rutin, isoquercetin và astragalín = kaempferol-3-O-glucosid) và acid caffeic.



Saponin và dược liệu chứa saponin

Kiểm nghiệm

Định tính. ĐDVN dựa vào kết quả phân tích bằng sắc ký lớp mỏng để phát hiện acid oleanolic: chiết xuất saponin bằng ethanol 96%, thủy phân saponin bằng acid hydrochloric, chiết acid oleanolic bằng ether dầu hỏa, bốc hơi dung môi rồi hòa tan cần trong ethanol dùng làm dung dịch thử. Bản mỏng là silicagel H trộn với dung dịch natri cellulose carboxymethyl 0,5%. Dung môi khai triển là hỗn hợp chloroform - methanol (40:1). Thuốc thử phát hiện là dung dịch acid phosphomolybdic 5% trong ethanol và sấy ở 110°C trong 10 phút. Đối chiếu kết quả với acid oleanolic chuẩn.

Tác dụng

Rễ Ngưu tất đã được GS. Đoàn Thị Nhu và cộng sự chứng minh có tác dụng hạ cholesterol máu và có tác dụng hạ huyết áp. Viện Dược liệu (Bộ Y tế Việt Nam) đã sản xuất cao toàn phần, bào chế dưới dạng viên đem thử tại viện Bảo vệ sức khỏe người có tuổi do GS. Phạm Khuê và cộng sự thực hiện đã đi đến kết luận sau:

- Ngưu tất có tác dụng làm giảm cholesterol máu trên 65% số bệnh nhân có cholesterol máu cao.
- Ngưu tất có tác dụng làm giảm tỉ lệ $\beta\alpha$ -lipoprotein máu ở 82% số bệnh nhân có tỉ lệ $\beta\alpha$ -lipoprotein máu cao.
- So sánh với clofibrat (thuốc tổng hợp được dùng điều trị các bệnh nhân trên) thì tác dụng hạ cholesterol máu cao hơn yếu hơn, còn tác dụng hạ tỉ lệ $\beta\alpha$ -lipoprotein thì gần tương đương.

Phạm Kim Mãn (1992) đã nghiên cứu đưa ra chế phẩm "Bidentin" mà thành phần có saponin của rễ Ngưu tất cộng với chất phụ gia để làm thuốc hạ cholesterol. Thuốc đã được thử lâm sàng có kết quả tốt, thuốc ổn định và không gây tác dụng phụ.

Nước sắc Ngưu tất có tác dụng giãn mạch, tăng tuần hoàn máu và giảm đau trên chuột cống. Nước sắc cũng có tác dụng hạ huyết áp trên thỏ.

Saponin của Ngưu tất cũng được các tác giả Ấn Độ công bố có tác dụng trợ lực tử cung.

Các polysaccharid của Ngưu tất có hoạt tính điều hoà miễn dịch [Li Z.K. et al. Yao Xue Xue Bao (1997) 32(12), 881-87; Pinilla V. et al. *Planta Med.* (1999) 65(6) 549-52], ngăn sự phát triển của khối u [Li Q.J. et al. *Inter. Immunopharmacol.* (2007) 7(5) 568-77; Wong C.K. *J. Int. Med. Res.* (1994) 22(6) 299-312] và kháng HIV *in vitro*. [Peng Z.G. et al. Yao Xue Xue Bao (2008) 43(7) 702-06]

Công dụng

Ngưu tất được dùng làm thuốc làm dịu, kháng viêm, chống thấp khớp, giãn mạch, hạ huyết áp và lợi tiểu. Thường được sử dụng trong các chứng đau

Saponin và dược liệu chứa saponin

lưng, đau khớp và yếu chi dưới. Ngưu tất cũng được dùng để hạ cholestrol huyết trong điều trị vữa xơ động mạch [Encyclopaedia of Herbs and their Uses, Dorling Kindersley (1995); Medicinal Plants in Vietnam, WHO, (1989)].

Trong đông y, vị Ngưu tất được dùng phối hợp với một số dược liệu khác để chữa chứng mất kinh, đẻ khó. Ngoài ra còn dùng để chữa bệnh thấp khớp, đau lưng, bí tiểu tiện.

Không nên dùng cho phụ nữ có thai.

Ghi chú:

Ở nước ta còn có cây Cỏ xước - *Achyranthes aspera* L, mọc hoang, nếu cây được trồng và chăm bón cũng cho rễ mềm và cũng có thể dùng được như Ngưu tất. Cây này khác cây trên ở chỗ lá có khía răng, lá to hơn và bông dài hơn.

Thành phần hóa học của Cỏ xước khác nhau giữa các bộ phận và điều kiện sinh thái.

Phần trên mặt đất của Cỏ xước có 5 saponin sau đã được biết: β -D-glucopyranosyl 3[O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-O- β -D-glucopyranuronosyloxy] oleanolat, β -D-glucopyranosyl-3- α -[O- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-O- β -D-glucopyranuronosyloxy] oleanolat, β -D-glucopyranosyl-3-[O- β -D-glucopyranuronosyl-oxy] oleanolat, β -D-glucopyranosyl-3-[O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-O- β -D-glucopyranuronosyloxy] machaerinat, β -D-glucopyranosyl-3-[O- β -D-galacto-pyranosyl-(1 \rightarrow 2)-O- β -D-glucopyranuronosyl oxy]-machaerinat (acid machaerinic = acid 3 β ,21 β -dihydroxy- Δ ¹²_{18 β} oleanan-28-olic) [Gunter Michl et al. *Helvetica Chimica Acta*, 83(2), 359-63].

Ngoài ra, phần trên mặt đất còn có betain, một alkaloid là achyranthin và các hydrocarbon mạch dài.

Trong rễ Cỏ xước có saponin với phần genin là acid oleanolic.

Ecdysteron được báo cáo có trong nhiều bộ phận khác nhau của cây như rễ, thân, lá, hạt.

Dịch chiết cồn của Cỏ xước có tác dụng kháng viêm, chống viêm khớp, chống làm tổ, điều hòa miễn dịch, hạ lipid huyết, lợi tiểu. Cỏ xước cũng cho thấy có tác dụng hạ đường huyết trên thỏ [J. *Ethnopharmacol.* 1991; 31 (1): 49-57].

Dịch chiết cồn của Cỏ xước có tác dụng hạ huyết áp [Gambir et. al. *Ind. J. Physiol. Pharmacol.* (1965) 9, 185] trong khi dịch chiết chloroform lại có tác dụng tăng huyết áp trên chó [Kapoor et al. *Ind. J. Pharm.* (1967) 29, 285].

Saponin của Cỏ xước có tác dụng lợi tiểu trên chuột cống và chó.

Trên lâm sàng, nước sắc Cỏ xước sử dụng kết hợp với DDS (Diamino diphenyl sulphone) cho thấy sự cải thiện rõ rệt về tổng trạng cũng như chỉ số vi khuẩn ở những bệnh nhân bị bệnh phong, hữu ích trong điều trị bệnh phong thể nhẹ hay bán cấp.

Hỗn hợp saponin phân lập từ hạt Cỏ xước có tác dụng tăng sức co bóp tim cô lập của ếch, chuột lang, thỏ. Tác dụng này nhanh hơn với thời gian tác động ngắn hơn so với digoxin. [Gupta et. al. *Indian J. Med. Res.* (1972) 60, 462]



Cỏ xước
Achyranthes aspera L.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Phân đoạn không phân cực không phải là alkaloid của lá *Cỏ xước* ở nồng độ 100 $\mu\text{g/ml}$ ức chế 96,9% sự hoạt hóa kháng nguyên sớm của virus Epstein - Barr gây ra bởi 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetat ở tế bào Raji với tỉ lệ tế bào sống sót là 60%. Cao chiết methanol toàn phần của phần trên mặt đất có tác dụng anticarcinogenic (76%) trên thử nghiệm carcinogenesis trên da *in vivo* 2 giai đoạn [Chakraborty A. et al. *Cancer letters* (2002) 177(1) 1-5].

Achyranthin có tác dụng hạ áp và giảm nhịp tim, giãn mạch trên chó, giãn cơ trên ếch và lợi tiểu, nhuận tràng trên chuột cống trắng.

RAU MÁ

Herba Centellae asiaticae

Dược liệu là phần trên mặt đất của cây Rau má - *Centella asiatica* Urb., họ Hoa tán Apiaceae.

Đặc điểm thực vật

Rau má là loại cỏ sống dai, mọc bò, rễ mọc ở các mấu của thân. Lá có cuống dài 10 - 12 cm, phiến lá khía tai bèo tròn, gốc lá hình tim, rộng 2 - 4 cm. Gân lá hình chân vịt. Cụm hoa tán đơn gồm các hoa rất nhỏ. Quả dẹt. Cây mọc hoang ở ruộng vườn, bãi cỏ. Ở thành phố Hồ Chí Minh, Rau má được trồng nhiều trong các vườn nhà thuộc xã An Phú Đông, Thạnh Lộc, huyện Hóc Môn. Cây còn được trồng ở Tiền Giang.

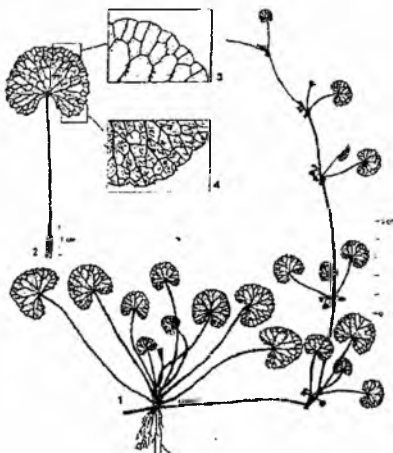
Bộ phận dùng

Phần trên mặt đất, có thể thu hái quanh năm. Thường được dùng tươi.

Thành phần hóa học

Phần trên mặt đất của Rau má có các saponin triterpen 5 vòng và các sapogenin của chúng, chủ yếu là thuộc nhóm ursan. Một số ít là thuộc nhóm oleanan và lupan. Ngoài ra, Rau má còn có các flavonoid và một số chất khác với hàm lượng thấp.

Saponin: các hợp chất triterpenoid nhóm ursan được xem là hoạt chất chính trong Rau má. Cho tới nay, hơn 20 chất đã được phân lập với phân nửa trong số đó là các saponosid. Trừ một trường hợp là dẫn chất 3-O- α -L arabinosid, mạch đường của các saponin trong Rau má đều gắn vào genin ở vị trí nhóm carboxyl ở C-28 qua dây nối ester. Vì thế, tất cả các chất này đều là pseudoglycosid. Mạch đường gồm 2

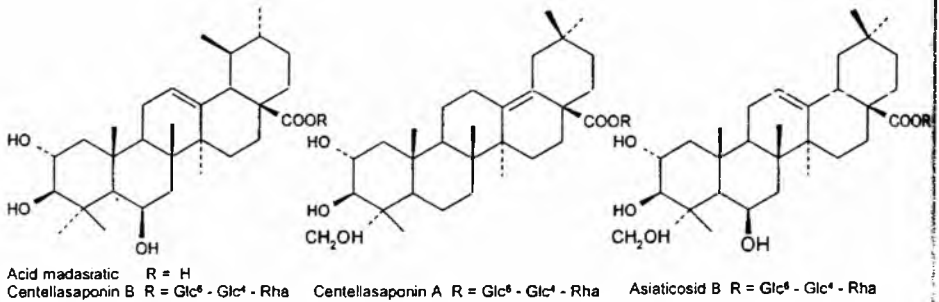


Rau má - *Centella asiatica* Urb.

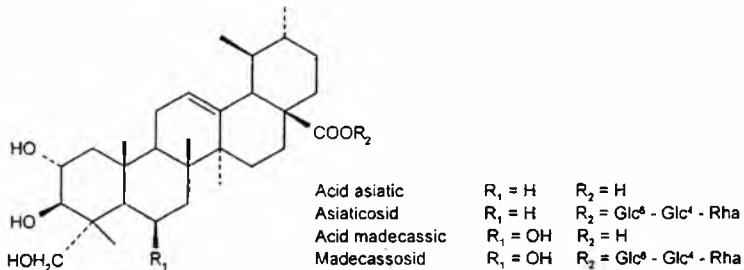
Saponin và dược liệu chứa saponin

hoặc 3 đường, trong đó luôn là 2 đường glucose nối với nhau qua dây nối 1→6. Đường thứ 3, nếu là mạch 3 đường, là đường rhamnose ở cuối mạch, gắn vào đường glucose bằng dây nối 1→4. Do là pseudoglycosid nên các saponin của rau má có chỉ số phá huyết thấp. [Kartnig, T. In *Herbs, Spices, and Medicinal Plants* (Cracker L.E., Simon J.E. Eds.) Oryx Press, Vol. 3,1988]

Các saponin quan trọng trong Rau má là asiaticosid và madecassosid. Khi thủy phân, asiaticosid cho phần aglycon là acid asiatic và phần đường gồm có 1 rhamnose và 2 glucose. Hàm lượng asiaticosid trong Rau má thay đổi nhiều tùy thuộc vào nơi mọc, có thể đạt tới 6,4% nhưng cũng có thể dưới 1%. Thủy phân madecassosid sẽ thu được aglycon là acid madecassic (acid brahmic)¹ và phần đường tương tự như asiaticosid.



Ngoài ra còn có một số saponin có cấu trúc ursan khác với hàm lượng thấp như methyl asiatat, methyl brahmat, brahmol, acid madasiatic, acid isothankunic, acid 2 α -3 β -20,23-tetrahydroxy-urs-28-oic, acid 2 α -3 β -23-trihydroxy-urs-20-en-28-oic, asiaticosid B-F, centellasaponin B và C, scheffurosid B, brahminosid, isothankunisid, arabinosid 3-O- α -L 2 α -3 β -6 β -23-tetrahydroxy urs-20-en-28-oic [Jacida T. et al. *Molecules* (2009) 14.3922-41; Matsuda et al. *Chem. Pharm. Bull.* 49(10), 1368-71]



Các dẫn chất oleaanan như acid terminolic, acid 2 α -3 β -23-trihydroxy-olean-12-en-28-oic, acid 3 β -6 β -23-trihydroxyolean-12-en-28-oic, centellasapogenol A, asiaticosid B, centella-saponin A, D và dẫn chất lupan là acid betulinic cũng đã được phân lập từ rau má.

Flavonoid: trong Rau má có các flavonoid là kaempferol, quercetin.

¹ Một số chất được một số tài liệu cũ báo cáo có trong Rau má đôi khi là những chất chưa tinh khiết (như acid isobrahmic là hỗn hợp của acid asiatic và acid madecassic) hay là một chất khác đã biết (như trường hợp của acid brahmic so với acid madecassic)...[Jacida T. 2009]

Saponin và dược liệu chứa saponin

Các nhóm hợp chất khác: trong Rau má còn có các carbohydrat (như mesoinositol, một oligosaccharid là centellose và một pectin là S3A); một alcaloid chưa được xác định cấu trúc gọi là hydrocotylin ($C_{23}H_{33}O_8N$). Ngoài ra còn có các hợp chất polyacetylen (acetoxycentellynol), sterol, lipid, vitamin C, carotenoid và một ít tinh dầu với thành phần chính là α -humulen, β -caryophyllen, bicyclogermacren, germacren B/D, myrcen, trans β -farnesen và *p*-cymol.

Tác dụng

Saponin toàn phần của Rau má đã được nghiên cứu thấy có tác dụng tăng tổng hợp collagen I và fibronectin. Tác dụng này có thể giải thích được tác dụng chống làm lành vết thương của Rau má. Các tác dụng này được cho là do các hợp chất triterpen trong Rau má.

Dịch chiết Rau má có tác dụng làm lành các vết loét dạ dày gây ra bởi acid acetic trên thú thử nghiệm [Cheng CL. et al. *Life Sci.* 2004;74(18):2237-49]; làm hạ huyết áp và chậm nhịp tim, chống oxy hoá, làm tăng trí nhớ, tăng cường khả năng học hỏi ở thú thử nghiệm; ức chế sự tăng sinh tế bào sừng (keratinocyte) với IC_{50} 209.9 ± 9.8 mg/ml trong bệnh bạch biến (psoriasis). Thành phần có tác dụng trong dịch chiết được cho là asiaticosid và madecassosid với IC_{50} tương ứng là 8.6 ± 0.1 μ M và 8.4 ± 0.6 μ M [Sampson J.H. et al., *Phytomedicine*, 2001; Vol. 8, No. 3, 230-235].

Cao chiết cồn 70% của Rau má có tác dụng chống co giật đường tiêm phúc mô trên chuột thử nghiệm. Saponin của Rau má có tác dụng chống trầm cảm [Chen Y. et al., *Zhong Yao Cai.* 2003;26(12):870-3].

Các thử nghiệm dược lý cho thấy rằng mặc dù pectin SA3 trong Rau má không có tác dụng kích thích miễn dịch nhưng các sản phẩm thoái giáng của nó lại có tác dụng kích thích miễn dịch [Wang XS. et al., *Carbohydr Res.* 2003, 338(22):2393-402].

Công dụng

Y học hiện đại sử dụng Rau má và saponin toàn phần trong Rau má trong điều trị bỏng độ II và III, vết thương và các tổn thương ngoài da. Nó cũng được dùng để ngăn ngừa sự sừng hóa tạo sẹo lồi. Dịch chiết được dùng ngoài để tăng cường sự lành vết thương, đặc biệt trong hậu sang thương hay hậu phẫu mãn. Sử dụng đường uống Rau má có tác dụng điều trị loét dạ dày - tá tràng do stress [WHO Monograph on Selected Medicinal Plants, Vol 1]. Các sản phẩm của Rau má còn được dùng trong bệnh tĩnh mạch mãn. [Pointel, J.P.; Boccalon, M.D.; Cloarec, M. et al. *Angiology* (1987) 38, 46-50].

Ngoài ra, Rau má còn được sử dụng trong điều trị các vết loét do bệnh phong, eczema, các rối loạn tĩnh mạch. Rau má cũng có tác dụng giảm viêm ở bệnh nhân xơ gan.

Trong y học cổ truyền các nước, Rau má được sử dụng trong điều trị nhiều loại bệnh khác nhau. Nhân dân ta dùng Rau má làm rau sống để ăn. Nước rau má là loại nước giải khát phổ biến ở các tỉnh phía Nam. Kinh nghiệm nhân dân cho rằng Rau má có tác dụng giải nhiệt, giải độc, thông tiểu, dùng để chữa sốt,

Saponin và dược liệu chứa saponin

rôm sảy, mẩn ngứa, các bệnh về gan, thổ huyết, đi lỏng, lỵ, viêm họng, viêm phế quản, viêm đường tiểu tiện.

Trong đời sống, Rau má thường được dùng tươi làm nước giải khát, chế biến các nước sâm mát cùng với các dược liệu khác hay dùng làm rau xanh. Dược liệu được dùng tươi bằng cách xay với nước sôi để nguội, lọc lấy dịch, thêm đường để uống. Ngày dùng 30 - 40g.

Ở Madagascar và Ấn Độ người ta dùng Rau má để chữa hủi. Năm 1956, Boiteau và Ratsimamanga có thủ dùng asiaticosid điều trị hủi và lao da.

Các chế phẩm Rau má, saponin toàn phần được dùng dưới dạng thuốc bột, thuốc mỡ, thuốc phun mù, thuốc tiêm dưới da hoặc viên nén.

Phòng bào chế Syntex của Pháp có các biệt dược Madecassol dưới dạng viên chứa 10 mg cao chuẩn độ của Rau má, dạng thuốc mỡ mỗi ống chứa 0,1 g cao và ống tiêm mỗi ống chứa 20 mg cao. Madecassol dạng thuốc viên và thuốc tiêm được chỉ định trong các trường hợp rối loạn tuần hoàn tĩnh mạch và các rối loạn làm chậm lên sọc.

Trên thị trường, người ta thường sử dụng các cao chiết Rau má có thành phần xác định và ổn định (cao định chuẩn). Tùy theo nhà sản xuất, thành phần của cao Rau má định chuẩn (TECA), phân đoạn triterpen toàn phần (TTF), phân đoạn triterpen toàn phần Rau má (TTFCA), có thể thay đổi nhưng thành phần chính thường gồm acid asiatic, acid madecassic và asiaticosid. Trong TTFCA, hàm lượng acid asiatic và madecassic tương đương nhau và bằng 30%, 40% còn lại là asiaticosid.

NGŨ GIA BÌ CHÂN CHIM

Cortex Schefflerae heptaphyllae

Dược liệu là vỏ thân phơi khô hay sấy khô của cây Ngũ gia bì chân chim hay còn gọi tắt là cây chân chim - *Schefflera heptaphylla* (L.) D.G. Frodin (= *Schefflera octophylla* (Lour.) Harms.), họ Nhân sâm - Araliaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây cao 2 - 8 m, có lá mọc so le, lá kép hình chân vịt với 6 - 8 lá chét có dáng như chân chim do đó mà có tên gọi. Cuống lá dài 6 - 30 cm. Lá chét nguyên, hình trứng thuôn dài, đầu nhọn dài 7 - 20 cm, rộng 3 - 6 cm. Cuống lá chét ngắn 1,5 - 3 cm. Cụm hoa chùm tán. Hoa nhỏ màu trắng, số cánh hoa và nhị bằng nhau, thường là 5. Bao phấn 2 ô, bầu hạ có 5 - 6 ô. Quả hình cầu, đường kính 3 - 4 mm, khi chín có màu tím sẫm đen, trong chứa 6 - 8 hạt. Cây mọc tự nhiên ở các rừng cây bụi hoặc đồi hoang.



Ngũ gia bì chân chim
Schefflera heptaphylla (L.) D.G. Frodin

Saponin và dược liệu chứa saponin

Trồng trọt thu hái và chế biến

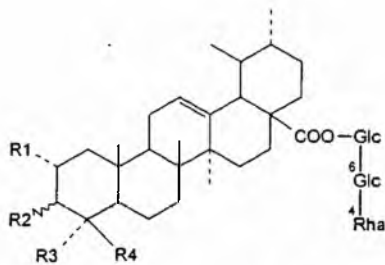
Cây có thể trồng bằng dâm cành. Thu hoạch bằng cách bóc vỏ để có chiều dài khoảng 20 cm, rộng 5 cm, cạo sơ qua để bỏ bớt lớp vỏ thô ở ngoài, phơi trong râm, ủ lá chuối 7 ngày, thỉnh thoảng đảo cho đều để nổi mùi thơm rồi lấy ra phơi hoặc sấy nhẹ cho khô.

Thành phần hóa học

Vỏ thân

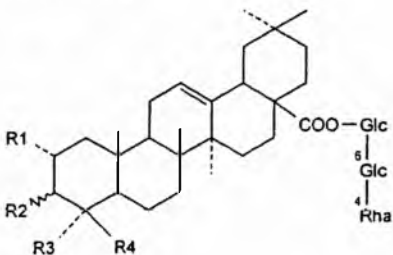
Saponin: các saponin nhóm ursan và olean. Cho đến nay, có 12 saponin chia ra 6 cặp tương ứng với ursan-12-en glycosid và olean-12-en glycosid đã biết. Nghiên cứu các glycosid này có sự tham gia của các nhà nghiên cứu Việt Nam. Trần Văn Sung và cộng sự (1992) đã xác định được sự có mặt của asiaticosid trong vỏ thân Ngũ gia bì chân chim của Việt Nam với hàm lượng 0,05%. Asiaticosid là glycosid đã biết trong Rau má.

Ngoài ra, trong vỏ còn có một ít tinh dầu (0,8%).



Urs-12-en glycosid

	R1	R2	R3	R4
1	OH	β - OH	CH ₂ OH	CH ₃
3	OH	β - OH	CHO	CH ₃
5	H	β - O - Ara	CH ₂ OH	CH ₃
7	H	α - OH	COOH	CH ₃
9	H	β - O - Glc ² - Gal ² - Glc	CH ₃	CH ₃
11	OH	β - OH	CH ₃	CH ₂ OH



Olean-12-en glycosid

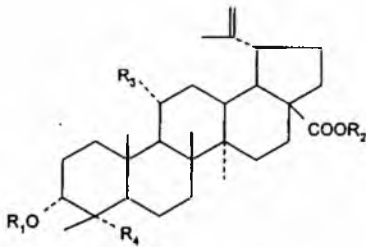
	R1	R2	R3	R4
2	OH	β - OH	CH ₂ OH	CH ₃
4	OH	β - OH	CHO	CH ₃
6	H	β - O - Ara	CH ₂ OH	CH ₃
8	H	α - OH	COOH	CH ₃
10	H	β - O - Glc ² - Gal ² - Glc	CH ₃	CH ₃
12	OH	β - OH	CH ₃	CH ₂ OH

Lá

Thành phần saponin trong lá chủ yếu là nhóm lupan, trong đó chất có hàm lượng cao nhất (5%) là acid 3 α -hydroxylup-20(29)-en-23,28-dioic; ngoài ra còn có acid 3 α , 11 α -dihydroxylup-20(29)-en-23,28-dioic; acid 3-epi-betulinic; acid betulinic 2-O-sulfat; acid 3-epi-betulinic 3-O- β -D-glucopyranosid;

Saponin và dược liệu chứa saponin

3 α -hydroxylup-20(29)-en-23,28-dioic 28-O-[α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]- β -D-glucopyranosid (14).



Lup-20(29)-en glycosid

	R1	R2	R3	R4
13	H	COOH	H	COOH
14	H	Glc ⁶ - Glc ⁴ - Rha	H	COOH
15	H	Glc ⁶ - Glc ⁴ - Rha	OH	COOH
16	H	Glc ⁶ - Glc ⁴ - Rha	H	CH ₃
17	SO ₃ H	Glc ⁶ - Glc ⁴ - Rha	H	CH ₃
18	β - D - Glc	Glc ⁶ - Glc ⁴ - Rha	H	CH ₃
19	β - D - 6'Glc A	Glc ⁶ - Glc ⁴ - Rha	H	CH ₃

Ngoài ra trong lá còn có một ít tinh dầu.

Kiểm nghiệm

Đặc điểm của dược liệu

Mảnh vỏ 5 x 20 cm, hơi cong. Dược liệu đã cạo lớp vỏ ngoài để lộ lớp trong màu nâu nhạt, lốm đốm xám. Mặt trong nhẵn, màu vàng nâu nhạt. Mặt cắt ngang dày 0,5 - 1 cm phía ngoài lổn nhổn như có sạn, lớp trong có sợi xoắn và dễ tách dọc.

Vi phẫu

Lớp bên còn lại gồm nhiều lớp tế bào hình chữ nhật nằm ngang, màng hơi dày xếp chồng lên nhau thành dãy xuyên tâm rất đều. Có chỗ bị bong và nứt rách. Tầng phát sinh ngoài gồm một lớp tế bào hình chữ nhật nằm ngang, xếp đều đặn. Mô cứng xếp thành vòng liên tục sát tầng phát sinh ngoài. Tế bào mô cứng hình chữ nhật nằm ngang, thành dày, khoang hẹp, xếp thành dãy đều đặn. Mô mềm vỏ gồm tế bào có màng hơi mỏng, hơi bị dẹt theo hướng tiếp tuyến. Tầng quầng trong mô mềm có những tế bào mô cứng hợp thành đám hay đứng riêng lẻ với tế bào hình nhiều cạnh, màng dày, khoang tế bào hẹp, có ống trao đổi. Trong mô mềm còn có ống tiết rải rác. Lớp libe dày chiếm 2/3 bề dày của vỏ. Tế bào libe màng mỏng, sợi libe xếp thành đám xen kẽ và xếp thành nhiều tầng trong libe. Tế bào sợi tròn, khoang tế bào hẹp. Tinh thể calci oxalat hình thoi rải rác cạnh bó sợi. Vùng libe có các tia ruột xuyên qua. Trong libe cũng có ống tiết.

Bột: màu vàng, nhiều tế bào mô cứng màu vàng nhạt, hình chữ nhật hoặc nhiều cạnh, có loại màng rất dày, khoang hẹp, có loại khoang rộng, có ống trao đổi rõ, đứng riêng lẻ hay tụ hợp thành từng đám. Sợi có màng dày, đa số có khoang hẹp, có ống trao đổi rõ. Tế bào bản xếp đều đặn, hình nhiều cạnh, màng dày. Tế bào mô mềm hình nhiều cạnh màng mỏng. Tinh thể calci oxalat hình chữ nhật, hình lập phương, kích thước khoảng 40 μ m. Hạt tinh bột nhỏ, đường kính 4 - 16 μ m.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Định tính

Lấy 2g bột dược liệu, cho vào bình nón, thêm 10 ml cồn 90%, đun sôi, lắc đều và lọc. Lấy 2 ml dịch lọc vào ống nghiệm, thêm 0,5 ml anhydrid acetic, thêm từ từ theo thành ống 0,5 ml acid sulfuric đậm đặc, lớp phân cách giữa hai lớp dung dịch có màu đỏ nâu.

Lấy ít bột dược liệu cho vào ống nghiệm, thêm nước, đun nóng 10 phút trên bếp cách thủy, lọc. Lấy dịch lọc cho vào ống nghiệm, lắc mạnh theo chiều dọc ống, có bọt bền trên 15'.

Công dụng

Trong y học cổ truyền dùng để làm thuốc thông tiểu, chữa phù thũng, chữa phong thấp. Thuốc bổ, giúp tiêu hóa. Ngày dùng 12 - 20g.

NHÂN SÂM

Radix Ginseng

Rễ củ chế biến của cây Nhân sâm (còn được gọi là sâm Cao ly hay sâm Triều Tiên) - *Panax ginseng* C.A. Meyer, họ Nhân sâm - Araliaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây nhỏ, cao 30 - 50 cm có thể sống trên 50 năm. Cây mang ở ngọn một vòng 4 - 5 lá. Cuống lá dài. Lá kép chân vịt. Lá lúc đầu có 3 lá chét về sau có 5 lá chét; hai lá chét ngoài nhỏ hơn các lá chét ở giữa. Mép lá có răng cưa. Cây trồng thì ra hoa vào năm thứ 3 vào mùa hạ; từ điểm giữa của vòng lá nhô lên một trục cao chừng 10 cm mang hoa màu trắng nhạt nhóm hợp thành tán đơn. Hoa đều 5 cánh, lá dài 5 răng, 5 nhị. Bầu hạ, 2 ô. Quả hạch, màu đỏ gần hình cầu. Rễ củ thường phân thành nhiều nhánh trông như hình người nên có tên là Nhân sâm. Đôi khi có những củ sâm có kích thước rất lớn nặng đến 300 - 400 g.



Nhân sâm

Panax ginseng C.A. Meyer

Địa lý và trồng trọt

Mọc hoang và được trồng ở Triều Tiên, đông bắc Trung Quốc, Liên Xô cũ. Việc trồng trọt Nhân sâm rất công phu (tương tự như Tam thất, xem bài sau), sau 5 - 6 năm mới thu hoạch. Đất phải tốt. Cây ưa bóng râm. Thu hoạch vào mùa xuân và mùa thu. Người ta cho rằng loại mọc hoang có giá trị hơn loại trồng. Hiện ta vẫn phải nhập sâm từ Trung Quốc và Hàn Quốc.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Chế biến

Trong y học cổ truyền người ta phân biệt hai loại chính: Hồng sâm và Bạch sâm.

Hồng sâm: chọn củ mẫm to, nặng trên 37 g, rửa sạch đất cát, cho vào nồi chưng chín trong khoảng 2 giờ, sau đó sấy hoặc phơi khô. Sau khi chế biến, tinh bột trong rễ bị chín và khi khô có thể chất như sừng, củ có màu hồng, mùi thơm, vị ngọt hơi đắng. Củ sâm hình thoi hoặc gần như hình trụ, phần trên và phần dưới hơi thót lại. Phần 'đầu' tức là cổ rễ, đôi khi trông rõ vết sẹo của thân. Rễ đôi khi phân nhánh trông như cánh tay, phần dưới có 2 hoặc 3 nhánh trông như chân. Củ càng to càng giá trị.

Bạch sâm (hoặc Đường sâm): những củ sâm không đủ tiêu chuẩn chế Hồng sâm thì chế Bạch sâm. Sau khi rửa sạch đất cát đem nhúng vào nước sôi vài phút, sau đó tẩm đường vài ngày rồi phơi hoặc sấy ở nhiệt độ không quá 60°. Dược liệu sau khi chế biến có mặt ngoài màu trắng ngà, mềm, thường có tinh thể đường bám bên ngoài, mặt bẻ màu trắng ngà và xốp, mùi thơm, vị ngọt.

Ngoài ra, người ta còn phân thành các loại khác với tên gọi khác nhau:

Sinh sái sâm là loại sâm để nguyên vỏ, sau khi loại sạch đất cát chỉ phơi khô.

Đại lực sâm là loại sâm chế biến có nhúng vào nước sôi vài phút rồi lấy ra phơi.

Tu sâm là rễ con của củ sâm.

Người ta cũng phân biệt **viên sâm** là loại trồng phơi hay đồ rồi phơi hay sấy khô, **dã sơn sâm** là loại mọc hoang phơi khô.

Còn có các dạng chế phẩm thông dụng như **trà sâm:** dịch chiết sâm bào chế dưới dạng trà hòa tan, **nước sâm,** **dịch cất sâm** hay **cao sâm.**

Thành phần hóa học

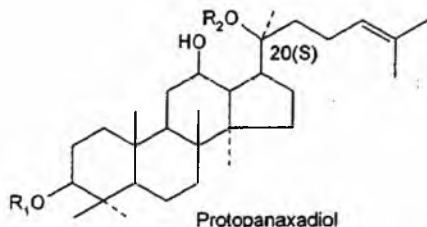
Saponin

Thành phần chính trong Nhân sâm là các saponin triterpenoid nhóm dammaran gọi chung là ginsenosid. Hàm lượng saponin trong rễ củ chính vào khoảng 3,3%. Ở rễ con hàm lượng saponin có thể tới 6,4%. Rễ sâm trồng có hàm lượng saponin thấp hơn sâm mọc hoang.

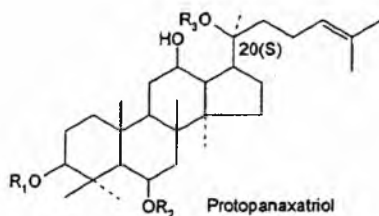
Trước đây, khi thủy phân các glycosid bằng acid người ta thu được 2 aglycon chính là panaxadiol và panaxatriol. Về sau, người ta xác định lại và nhận thấy rằng các aglycon trên là các artifact vì dưới tác dụng của acid, mạch nhánh bị đóng vòng. Với phương pháp thủy phân bằng enzym hoặc hóa giáng đặc biệt để cắt phân đường mà không ảnh hưởng đến phần aglycon, người ta thu được các aglycon thật là protopanaxadiol (= dammar-24-en-3- β -12- β -20-triol) và protopanaxatriol (= dammar-24-en-3 β ,6 α ,12 β ,20-tetraol). Trên 30 saponin đã được phân lập từ rễ củ. Phần lớn các saponin trong rễ củ Nhân sâm được gọi là ginsenosid Rx theo cách gọi của các nhà khoa học Nhật Bản, với

Saponin và dược liệu chứa saponin

phần x thay đổi cho các saponin khác nhau. Bảng dưới đây là một số saponin trong rễ Nhân sâm đã biết cấu trúc:



	R ₁	R ₂
Gingsenosid Ra ₁	- Glc ² -Glc	- Glc ⁶ -Ara (p) ⁴ -Xyl
Gingsenosid Ra ₂	- Glc ² -Glc	- Glc ⁶ -Ara (f) ² -Xyl
Gingsenosid Ra ₃	- Glc ² -Glc	- Glc ⁶ -Glc ³ -Xyl
Gingsenosid Rb ₁	- Glc ² -Glc	- Glc ⁶ -Glc
Gingsenosid Rb ₂	- Glc ² -Glc	- Glc ⁶ -Ara (p)
Gingsenosid Rb ₃	- Glc ² -Glc	- Glc ⁶ -Xyl
Gingsenosid Rc	- Glc ² -Glc	- Glc ⁶ -Ara (f)
Gingsenosid Rd	- Glc ² -Glc	- Glc
Malonyl-gingsenosid Rb ₁	- Glc ² -Glc ⁶ -Ma	- Glc ⁶ -Glc
Malonyl-gingsenosid Rb ₂	- Glc ² -Glc ⁶ -Ma	- Glc ⁶ -Ara (p)
Malonyl-gingsenosid Rc	- Glc ² -Glc ⁶ -Ma	- Glc ⁶ -Ara (f)
Malonyl-gingsenosid Rd	- Glc ² -Glc ⁶ -Ma	- Glc
Gingsenosid Rg ₁ (20S)	- Glc ² -Glc	- H
Gingsenosid Rg ₂ (20R)	- Glc ² -Glc	- H
Gingsenosid Rh ₂	- Glc	- H
Gingsenosid Rs ₁	- Glc ² -Glc ⁶ -Ac	- Glc ⁶ -Ara (p)
Gingsenosid Rs ₂	- Glc ² -Glc ⁶ -Ac	- Glc ⁶ -Ara (f)
Quinquenosid R ₁	- Glc ² -Glc ⁶ -Ac	- Glc ⁶ -Glc
Notoginsenosid R ₄	- Glc ² -Glc	- Glc ⁶ -Glc ⁶ -Xyl



Saponin và dược liệu chứa saponin

	R ₁	R ₂	R ₃
Gingsenosid Re	- H	- Glc ² -Rha	- Glc
Gingsenosid Rf	- H	- Glc ² -Glc	- H
20-gluco-ginsenosid Rf	- H	- Glc ² -Glc	- Glc
Gingsenosid Rg ₁	- H	- Glc	- Glc
Gingsenosid Rg ₂ (20S)	- H	- Glc ² -Rha	- H
Gingsenosid Rg ₂ (20 R)	- H	- Glc ² -Rha	- H
Gingsenosid Rh ₁ (20S)	- H	- Glc	- H
Gingsenosid Rh ₁ (20 R)	- H	- Glc	- H
Notoginsenosid R ₁	- H	- Glc ² -Xyl	- Glc

Chú thích: Ma = malonyl, Ac = acetyl. Các đơn vị đường, xem chú thích ở phần đại cương về carbohydrat.

Ngoài ra, trong rễ củ còn có 1 saponin có phần genin là acid oleanolic được gọi tên là ginsenosid Ro (= acid oleanolic + 2 glucose + glucuronic acid) có hàm lượng trong củ từ 0,2 - 0,4%.

Các saponin được xem là quan trọng nhất trong Nhân sâm bao gồm Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, Rf, Rg₁, và Rg₂. Những saponin có hàm cao nhất trong Nhân sâm là Rb₁, Rb₂ và Rg₁.

Quá trình chế biến Hồng sâm cũng ảnh hưởng đến thành phần và số lượng của các saponin. Hầu hết các saponin trong củ Nhân sâm đều có trong Hồng sâm. Tuy nhiên, một số saponin như 20(R)-ginsenosid Rg₂, 20(S)-ginsenosid Rg₃, 20(S)-ginsenosid Rh₁ và ginsenosid Rh₂ là những saponin đặc trưng của Hồng sâm.

Các nhà Khoa học thuộc Liên Xô cũ gọi tên các saponin trong Nhân sâm với tên panaxosid A - F. Các panaxosid không trùng với các ginsenosid có cùng phần tên phụ. Ví dụ Panaxosid A không phải là ginsenosid Ra mà là ginsenosid Rg₁.

Các thành phần khác: tinh dầu (eremophyllen, β-gurjunen, ε-muurolen, γ-patchoulinen, aroma-dendren, alloaromadendren...) chiếm 0,05% - 0,25%, các hợp chất polyacetylen (panaxynol, panaxidol, panaxytriol), vitamin B1, B2, các phytosterol 0,029%, các hợp chất đường đơn, oligosid và các glycan. Ngoài ra, còn có các peptidoglycan (các panxan A - L, Q - U).

Lá Nhân sâm cũng có chứa saponin loại dammaran. Một số saponin có aglycon là protopanaxadiol như ginsenosid Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, F₂. Một số saponin có aglycon là protopanaxatriol như ginsenosid -Re, Rg₁, F₁, F₃.

Trong nụ hoa, ngoài 17 ginsenosid còn có các floralginsenosid A - Lb.

Ngoài ra trong lá và thân còn có một lượng nhỏ flavonoid (kaempferol, trifolin, panasenosid).

Trong hoa và nụ hoa, trong quả Nhân sâm cũng có chứa một số ginsenosid.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Kiểm nghiệm

Vi phẫu

Lớp bần gồm 4 - 5 hàng tế bào. Mô mềm vỏ gồm tế bào thành mỏng, chứa tinh bột hình cầu. Trong phần mô mềm và liber có các ống tiết (mặt cắt ngang ống tiết hình bầu dục). Các ống tiết vòng ngoài thì lớn hơn các ống tiết vòng trong. Mô mềm có tinh bột và calci oxalat hình cầu gai. Mạch gỗ xếp thành từng đám rải rác, đường kính của một mạch gỗ từ 15 - 40 μm . Tia ruột rộng.

Bột: nhiều hạt tinh bột riêng lẻ, hình dạng thay đổi, đường kính 4 - 20 μm . Màng mạch mạng và mạch thang. Mảnh mô mềm với ống tiết màu vàng. Tinh thể calci oxalat hình cầu gai. Mảnh bần gồm tế bào nhiều góc, màu hơi nâu.

Định tính

Nhỏ lên bột dược liệu 1 giọt acid sulfuric đậm đặc, sau 1 - 2 phút sẽ xuất hiện màu đỏ gạch, chuyển sang tím đỏ rồi tím.

Nhỏ 3 - 4 giọt nước sắc dược liệu vào một ống nghiệm, làm bốc hơi trên cách thủy đến khô. Nhỏ lên cấn 0,2 - 0,4 ml dung dịch benzidin 0,01% trong acid sulfuric đậm đặc, sẽ xuất hiện màu đỏ gạch sau chuyển sang tím đỏ.

Thêm vào nước sắc 1:5 một vài giọt dung dịch bạc nitrat, sẽ xuất hiện màu hồng và sau 24 giờ thì có tủa vô định hình màu đỏ.

Sắc ký lớp mỏng:

Chuẩn bị dịch chiết: bột Nhân sâm (1,2 g), chiết bằng methanol - nước (8:2) (tt/tt, 100 ml). Dịch chiết đem bốc hơi dưới áp suất giảm đến khô. Phần cấn được hòa tan lại trong nước (50 ml) rồi chiết các saponin bằng n-butanol bão hòa nước (25 ml x 3). Phần dung môi hữu cơ đem bốc hơi dưới áp suất giảm, phần cấn đem hòa tan trong 1 ml methanol, đưa lên bản sắc ký 15 μl dịch chiết thành vạch 1 cm.

Chất hấp phụ, hệ dung môi khai triển và thuốc thử hiện màu (theo J. F. Plenard):

- Chất hấp phụ: silicagel G
- Các hệ dung môi tách tốt:
 - + DM₁: AcOEt - For-OH - H₂O (80:16:24)
 - + DM₂: CHCl₃ - MeOH - H₂O (65:35:10) (dùng lớp dưới)
 - + DM₃: n-BuOH - EtOH (10: 2) (bão hoà nước trước khi dùng)

Nếu sắc ký hai chiều, dùng cặp hệ dung môi:

- + DM2
- + n-BuOH - AcOH - H₂O (40:20:10)
- Thuốc thử: Antimoin trichlorid (dung dịch bão hòa/CHCl₃), acid sulfuric 10% /nước.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Sắc ký lỏng cao áp:

Sắc ký lỏng áp suất cao là phương pháp hiện nay được sử dụng nhiều trong định tính, định lượng saponin trong Nhân sâm. Người ta có thể thực hiện định tính 1 thành phần hay đồng thời nhiều thành phần trong hỗn hợp. Pha tĩnh thường dùng là pha đảo RP-18, hệ dung môi sử dụng là hỗn hợp nước - methanol, nước - acetonitril có hay không có dung dịch đệm; isocratic hay gradient dung môi. Phương pháp phát hiện gồm xác định chỉ số khúc xạ, phổ hấp thụ tử ngoại (thường ở vùng sóng ngắn 210 - 195 nm), hay tán xạ bay hơi. Detector có nhiều ưu điểm nhất hiện nay là detector khối phổ có xu hướng được sử dụng nhiều.

Sắc ký khí:

Việc sử dụng sắc ký khí - lỏng để phát hiện và định lượng panaxadiol và panaxatriol cũng được 1 số tác giả sử dụng. Sau khi thủy phân saponin, panaxadiol và panaxatriol tự do hoặc sau khi silan hóa được phân tích sắc ký khí trên cột với pha tĩnh OV-101; khí mang là nitơ, chương trình nhiệt từ 230 - 300°C, detector ion hóa ngọn lửa (theo J. F. Plenard).

Tác dụng dược lý

Ginsenosid hoặc dịch chiết từ Nhân sâm có những tác dụng sau:

Kháng histamin: ngăn ngừa hiện tượng co thắt ruột chó gây ra do tiêm histamin phosphat.

- Kháng cholin: giảm co thắt ruột của chuột lang cô lập khi gây co thắt bởi acetyl cholin.
- Giảm lượng cholesterol của huyết thanh thí nghiệm trên chuột.
- Tác dụng làm giảm hoạt động nhưng lại làm thức tỉnh, trên chuột làm thí nghiệm thấy nằm nhiều nhưng ngủ ít.
- Có tác dụng chống stress ở chuột thí nghiệm.
- Tăng khả năng nhận biết và trí nhớ của chuột.
- Trên huyết áp có hai giai đoạn nâng và hạ.
- Tác dụng kích thích tổng hợp ARN trên gan chuột cống nếu tiêm ginsenosid vào màng bụng 4 giờ trước khi tiêm các chất tiền sinh (acid orotic- 6^{14}C và phosphat có đánh dấu). Các nhà nghiên cứu Nhật đã chế dung dịch tiêm hỗn hợp ginsenosid (từ 100g Nhân sâm chiết được 1,2 g hoạt chất) có tác dụng kích thích tổng hợp ARN.
- Tác dụng chuyển glucose thành glycogen, ngăn ngừa hiện tượng giảm glycogen, ATP hoặc creatin phosphat và ngăn ngừa hiện tượng tăng acid lactic và acid pyruvic trong cơ của chuột cống thí nghiệm bằng phương pháp cho chuột bơi, do đó cung cấp nhanh chóng năng lượng cho cơ hoạt động. Ginsenosid có tác dụng tăng sức nếu đưa thuốc vào dạ dày chuột nhất trắng trước khi làm thí nghiệm cho chuột chạy đến kiệt sức.

Saponin và dược liệu chứa saponin

- Tăng bài niệu kèm thải urê.
- Tăng tác dụng bảo vệ cơ thể đối với bức xạ tốt hơn ionol.
- Tác dụng giảm sốt, giảm đau do thấp khớp.
- Tác dụng tăng tính dục, Ginsenosid R_c có tác dụng tăng tính linh động của tinh trùng.
- Tác dụng kích thích miễn dịch.

Dịch chiết Nhân sâm có tác dụng kéo dài thời gian sống của chuột thí nghiệm bị nhiễm trypanosom; có tác dụng ngăn ngừa cơn sốt của thỏ thí nghiệm bị nhiễm vi khuẩn thương hàn và phó thương hàn, có tác dụng làm giảm độ viêm trên chân chuột thí nghiệm.

Thí nghiệm trên người dùng dịch chiết Nhân sâm đã được tiêu chuẩn hóa bằng hàm lượng ginsenosid, đã chứng minh dịch chiết Nhân sâm có sự cải thiện rất rõ về tinh thần cũng như thể lực. Thí nghiệm trên người có tuổi cho thấy có sự nâng cao tuần hoàn máu trong tim và não, do đó tăng được khả năng làm việc, làm giảm sự mất trí nhớ.

Các các polypeptid (GP) và glycan (panaxan A - E) của rễ củ Nhân sâm có tác dụng hạ đường huyết. Panaxan A và B có tác dụng tăng sử dụng glucose của gan, panaxan B kích thích tiết insulin ở tụy. GP có tác dụng giảm đường huyết và glycogen ở gan.

Ginsenosid R_d và các floralginsenosid M, N, O và P trong nụ hoa có tác dụng ngăn ngừa các tổn thương màng nhầy dạ dày gây bởi rượu và indomethacin

Độc tính của saponin Nhân sâm rất thấp, LD₅₀ = 765 mg/kg ở chuột (tiêm màng bụng).

Quả Nhân sâm cũng có những tác dụng dược lý đáng chú ý. Quả Nhân sâm cho tác dụng hạ đường huyết mạnh hơn so với củ và chỉ có dịch chiết quả cho tác dụng chống béo phì rõ rệt trên chuột nhất [Dey L. et al., *Phytomedicine*, 2003; 10(6-7) 600-605].

Công dụng

Nhân sâm được dùng từ lâu đời ở các nước Á Đông và đã được đưa vào Dược điển một số nước. Nhân sâm được dùng chủ yếu để phục hồi sức khỏe trong các trường hợp suy nhược cơ thể sau khi ốm nặng, làm việc quá sức và mệt mỏi, mất tập trung.

Ngoài ra Nhân sâm còn được dùng trong các trường hợp liệt dương, lãnh dục, ăn không ngon, suy yếu đường tiêu hóa. Nhân sâm có tác dụng chống lão hóa, chống stress, chữa xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường, lipid máu cao, gan nhiễm mỡ.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Dùng Nhân sâm thì nâng cao khả năng lao động bằng trí óc, khả năng tập trung tư tưởng và tăng trí nhớ, tăng cường miễn dịch đặc hiệu của hệ thống đề kháng của cơ thể.

Một số nghiên cứu của các tác giả Hàn Quốc cho thấy Nhân sâm, đặc biệt là Hồng sâm có tác dụng làm giảm nguy cơ của một số loại ung thư.

Cách dùng: dùng dưới dạng cồn thuốc, nước chưng cách thủy, thuốc bột, hoặc dưới dạng cao chiết trong các dạng thuốc hiện đại. Ngày dùng 2 - 6g. Hiện nay trên thị trường thông dụng là loại trà tan.

Lá Nhân sâm cũng sử dụng.

Ghi chú:

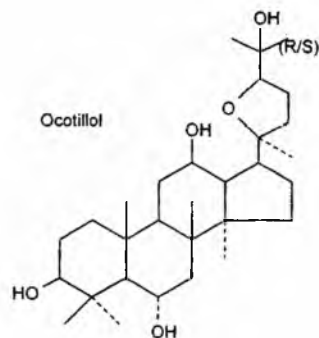
Gần đây, trên thị trường các nước Đông Nam Á xuất hiện chế phẩm Rh2 Ginseng với thành phần là saponin Rh2, công dụng tăng cường miễn dịch và hỗ trợ điều trị ung thư, chai 30 viên nang mềm.

Các cao Nhân sâm định chuẩn trên thị trường thường chứa 4 hay 7% saponin toàn phần. Cao chiết Nhân sâm định chuẩn thường được biết là G115 với 4% saponin toàn phần là thành phần chính của biệt dược Pharmaton[®] (Pharmaton SA, Lugano, thành viên của Boehringer - Ingelheim GmbH).

Ngoài Nhân sâm, trên thị trường thế giới, người ta còn sử dụng sâm Mỹ (American ginseng) là rễ cây *Panax quinquefolium* L., mọc ở Bắc Mỹ (Hoa Kỳ, Canada) hay sâm Nhật (Japanese ginseng) là rễ cây *Panax japonicus* (T. Nees) C. A. Meyer với nhiều thứ khác nhau mọc tại Nhật Bản và Nam Trung Quốc.

Các saponin chính được phân lập từ sâm Mỹ được đặt tên là các panaquillin A - G. Các phân tích hiện đại về sau chứng minh sâm Mỹ có nhiều chất trùng với các ginsenosid của Nhân sâm ví dụ như Panaquilin B là hỗn hợp của ginsenosides Rb1 and Rb2, panaquilin C là ginsenosid Rc, panaquilin D là ginsenosid Rd... Hàm lượng saponin trong sâm Mỹ thường cao hơn Nhân sâm. Saponin chính trong sâm Mỹ là ginsenosid Rb₁.

Các saponin trong rễ sâm Nhật có thành phần sapogenin là protopanaxadiol, protopanaxatriol, ocotillol và acid oleanolic. Các saponin thuộc nhóm acid oleanolic là các chikusetsusaponin Ib, IV, IVa và V (ginsenosid Ro)... Các sapogenin protopanaxadiol có ginsenosid Re, Rg₁, Rg₂, Rf₁ notoginsenosid R₂, chikusetsusaponin L₂, L₁₀... Các saponin protopanaxatriol với các ginsenosid Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, chikusetsusaponin Ia, chikusetsusaponin III. Các ocotillol gồm majonosid R₁, R₂ và các pseudoginsenosid. Hàm lượng saponin trong sâm Nhật có thể tới 5% trong đó các saponin có cấu trúc oleanolic có hàm lượng cao nhất.



TAM THẮT

Radix Notoginseng

Rễ củ phơi khô của cây Tam thất - *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen, họ Nhân sâm - Araliaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây thảo sống nhiều năm, cao khoảng 0,5m. Thân đơn, lá kép hình chân vịt, cuống lá dài, mỗi lá thường có 3 - 5 lá chét, mép lá có khía răng cưa nhỏ, trên gân chính rải rác có lông cứng biến thành gai. Cụm hoa tán đơn, hoa màu xanh nhạt. Quả khi chín màu đỏ. Hạt hình cầu.

Phân bố trồng trọt

Tam thất là cây thuốc đã được trồng từ lâu đời ở Trung Quốc, chủ yếu ở tỉnh Vân Nam. Cây Tam thất được trồng ở một số tỉnh của nước ta giáp giới với Vân Nam như Lào Cai (huyện Mường Khương, Bát Sắt), Cao Bằng (Thông Nông), Hà Giang (Đồng Văn) có thể cũng xuất xứ từ Vân Nam.

Muốn trồng thì đất phải được bón phân và chuẩn bị kỹ từ một năm trước, chọn đất thoát nước, chia thành luống. Cần phải làm giàn để che nắng và để giữ độ ẩm cần thiết. Vào khoảng tháng 11 - 12 thu hạt ở những cây đã mọc 3 - 4 năm, xát bỏ lớp thịt quả, rửa sạch, để ráo, thêm ít tro và gieo ngay vào vườn ươm. Tháng 3 - 4 năm sau cây mới mọc. Khi cây được một tuổi thì bứng cây con, cắt bỏ lá gốc trồng vào vườn chính. Sau 4 - 5 năm có khi đến 7 năm mới thu hoạch. Cây càng lâu năm rễ củ càng to. Cây rất dễ bị sâu bệnh nhất là cây non vào tháng 3 - 5, cần phun thuốc để phòng trừ.

Đặc điểm dược liệu

Dược liệu sau khi chế biến có hình dạng thay đổi, thường hình con quay hay hình củ cà rốt dài 2 - 6 cm, đường kính 1 - 4 cm. Mặt ngoài màu nâu xám hoặc vàng xám, có những nếp nhăn dọc gián đoạn và các vết sẹo, vết tích còn lại của rễ nhánh. Phần trên xung quanh vết sẹo của thân có những u nhỏ lồi ra. Thịt chất cứng chắc, vị thoát đầu hơi đắng sau hơi ngọt.



Tam thất
Panax notoginseng (Burk.) F.H. Chen



Củ Tam thất sau khi chế biến

Saponin và dược liệu chứa saponin

Chế biến

Củ được thu hái vào mùa thu, trước khi cây ra hoa, đào về rửa sạch, cắt rễ nhánh để riêng, phơi sấy cho đến khô (độ ẩm khoảng 12%) rồi phân loại. Hiện nay trên thị trường phân thành nhiều loại. Loại củ to nặng khoảng 10 - 12g, khi chặt ngang củ có màu vàng nâu là loại tốt. Khi dùng đem hấp cho mềm rồi thái miếng. Có khi dược liệu được xay thành bột để uống.

Thành phần hoá học

Thành phần hoá học chính của Tam thất là các saponin thuộc nhóm dammaran mà phần aglycon chủ yếu cũng là 2 chất (20S)-protopanaxadiol và (20S)-protopanaxatriol như ở Nhân sâm. Trên 50 saponin đã được phân lập. Sau đây là các saponin có trong rễ củ:¹

Các saponin có phần aglycon là (20S) protopanaxadiol: G-Rb₁, G-Rb₂, G-Rb₃, G-Rc, G-Rd, G-Rg₃, Gy-XVII, N-R₄, N-Fa.

Các saponin có phần aglycon là (20S) protopanaxatriol: G-Re, G-Rf, G-Rg₁, G-Rg₂, G-Rh₁, 20 Glc-G-Rf, N-R₁, N-R₂, N-R₃, N-R₆.

Trong đó, các saponin chính là N-R₁, G-Rg₁, G-Re, G-Rb₁, G-Rc, G-Rb₂, G-Rb₃ và G-Rd.

Trong Tam thất còn có các hợp chất polyacetylen như (faltarindiol và panaxytriol) và polysaccharid. Polysaccharid được xem là thành phần có tác dụng điều hoà miễn dịch trong Tam thất. [Ying Z. et al. *Phytochem.* (2005) 66(9) 1067-76]

Các bộ phận khác của cây như rễ con, lá hoa đều có saponin nhóm dammaran đã được biết như sanchinosid trong rễ con, oxepan trong lá và hoa. Trong hạt không có saponin.

Hàm lượng saponin toàn phần trong Tam thất là cao nhất trong số các loài panax sử dụng làm thuốc. Saponin toàn phần trong củ có thể >8%. Trong đó, hàm lượng G-Rb₁ 1,8% và G-Rg₁ 1,9% hay hơn.

Thành phần saponin ở bộ phận khác nhau trong Tam thất thì khác nhau. Phần dưới mặt đất có saponin thuộc cả 2 nhóm protopanaxadiol và protopanaxatriol. Trong lá và hoa chỉ chứa các saponin có cấu trúc protopanaxadiol, đặc biệt là các ginsenosid Rc, Rb₂ và Rb₃ vốn có rất ít trong phần dưới mặt đất. Phần thân có thành phần saponin trung gian giữa phần dưới mặt đất và phần lá, hoa. [*J. of Pharm and Biomed Anal.* 41(5) 1596-1601 (2006)]

¹ G= Ginsenosid, Gy: gypenosid, N= notoginsenosid

Saponin và dược liệu chứa saponin

Kiểm nghiệm

Vi học

Vi phẫu: củ có lớp bản gồm 4 - 5 hàng tế bào. Trong mô mềm vỏ có các ống tiết. Tế bào mô mềm có chứa tinh bột và tinh thể calci oxalat hình cầu gai. Tượng tầng. Bó liber gỗ phân cách bởi tia ruột.

Bột: màu trắng ngà, nếu có màu vàng xám là loại tốt. Nhiều hạt tinh bột hình cầu gai hay hình đa giác, đường kính 3 - 20 μm , đôi khi có hạt kép 2 - 3 hoặc hơn. Mạch gỗ phần lớn là mạch mạng đường kính 16 - 40 μm . Mảnh mô mềm có ống tiết trong có chất màu vàng. Tế bào bản hình chữ nhật, thành mỏng màu nâu. Tinh thể Ca oxalat hình cầu gai.

Định tính

Đun 1 g bột Tam thất với 5 ml methanol - nước (8:2) trong 10 phút rồi lọc. Lấy 1 ml bốc hơi đến khô, thêm 1 ml anhydrid acetic và vài giọt acid sulfuric sẽ thấy có màu vàng rồi chuyển sang đỏ, tím, xanh rồi lục xỉn.

Nhỏ vài giọt dịch lọc nói ở trên lên tờ giấy thấm, làm khô, quan sát dưới ánh đèn tử ngoại (365 nm) sẽ thấy vết có huỳnh quang xanh nhạt. Nhỏ tiếp lên vết đó vài giọt dung dịch acid boric bão hòa trong aceton rồi tiếp vài giọt dung dịch acid citric 10%, làm khô rồi quan sát tiếp dưới ánh đèn tử ngoại, sẽ thấy vết huỳnh quang màu vàng lục.

Sắc ký lớp mỏng: có thể thực hiện như Nhân sâm.

Tác dụng và công dụng

Tam thất đã được biết với những tác dụng dược lý như sau: tinh huyết, ức chế kết tập tiểu cầu, kháng viêm, bảo vệ gan, làm giảm sự tăng các enzym gan gây bởi carbon tetrachlorid.

Trong đông y, Tam thất được coi là vị thuốc có tác dụng làm mất sự ứ huyết, tác dụng cầm máu, giảm viêm, giảm đau.

Tam thất được dùng chữa trị các trường hợp: ho ra máu, nôn ra máu, chảy máu cam, đại tiện ra máu, tử cung xuất huyết, chấn thương. Ngoài ra tam thất cũng được coi là một vị thuốc bổ như Nhân sâm rất hay được dùng cho phụ nữ sau khi sinh nở.¹

Ghi chú: phụ nữ đang mang thai không nên dùng.

*
* *

¹ Có nơi trong nước ta còn lấy thân rễ của một số cây thuộc họ Gừng như *Stahlianthus thorelii* Gagnep. để giả làm Tam thất, cần chú ý tránh nhầm lẫn và phân biệt giả mạo.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Hiện nay người ta biết khoảng 14 loài *Panax* trồng và mọc hoang. Ở nước ta có phát hiện một số loài thuộc chi *Panax* mọc hoang ở Sapa, Kon Tum và Quảng Nam.

Loài sâm Việt Nam hay còn gọi là sâm Ngọc Linh) mọc ở vùng núi Ngọc Linh, giáp ranh 2 tỉnh Kontum và Quảng Nam đã được các nhà khoa học Việt Nam và Liên Xô xác định là một loài mới đặt tên là *Panax vietnamensis* Ha et Grushv. Loài này đặc biệt có thân rễ nhiều đốt mang sẹo của những gốc thân mọc hàng năm lụi đi. Chiều dài và đường kính thân rễ thay đổi tùy theo độ tuổi của cây, thường dài 25 cm, đường kính 1 - 3,5 cm với cây khoảng 20 năm tuổi. Thân rễ cũng có mang nhiều rễ phụ. Tận cùng của thân rễ có một rễ củ nhỏ mang nhiều rễ con.



Sâm Việt Nam
Panax vietnamensis Ha et Grushv.
1. Rễ 2. Phần trên mặt đất

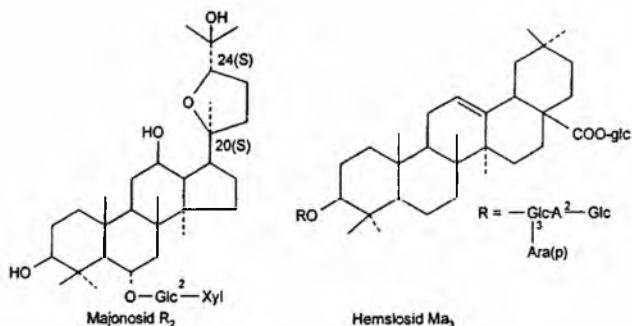
Đặc điểm về mặt thực vật của loài này được phân biệt với các loại *Panax* khác ở chỗ loài này phần lớn là bầu 1 ô, một vòi nhụy, thỉnh thoảng cũng có trường hợp 2 ô nhưng không có 3 ô hoặc hơn. Trái hình thận và phần lớn chỉ chứa một hạt trong lúc các loài khác thường có hai hạt hoặc hơn.

Về mặt hóa học, cho tới nay đã có trên 50 saponin đã được phân lập từ rễ củ Sâm Việt Nam [Nguyễn Minh Đức (1993, 1997), Trần Lê Quan (2001) cùng các tác giả Nhật Bản].

Các saponin trong sâm Việt Nam có phần genin là ocotillol (11 saponin), protopanaxadiol (22 saponin), protopanaxatriol (17 saponin) và acid oleanolic (2 saponin). Các saponin phát hiện lần đầu trong thân rễ sâm Việt Nam được đặt tên Vina-ginsenosid $R_1 - R_{25}$ và ginsengnosid Rh_5 . Các saponin còn lại đã được biết trong Nhân sâm, sâm Mỹ, sâm Nhật Bản và trong Tam thất. Riêng hemslosid Ma_3 thuộc nhóm olean đã được biết trong *Hemsleya macrosperma* C. Y. Wu thuộc họ Cucurbitaceae lần đầu tiên xác định có trong một cây thuộc chi *Panax*.

Hàm lượng saponin toàn phần trong rễ củ sâm Việt Nam cao hơn Nhân sâm và các loài sâm khác, trong đó các chất chính là majonosid-R2 (có thể tới 5,29%, chiếm khoảng 50% lượng saponin toàn phần), ginsenosid Rb1 (2%), ginsenosid Rg₁ (1,37%). Các saponin nhân oleanan chỉ chiếm một lượng nhỏ.

Saponin và dược liệu chứa saponin



Ngoài ra, thân rễ sâm Việt Nam còn có β -sitosterol, daucosterol (β -sitosterol-3-O- β -glucopyranosid), các polyacetylen, tinh dầu...

Trong lá sâm Việt Nam, đã biết 19 saponin trong đó có các saponin vinaginsengnosid-L₁-L₈ lần đầu được phân lập. Ngoài ra còn có các phytosterol, tinh dầu...

Sâm Việt Nam có nhiều công dụng, đáng chú ý là các tác dụng giải lo âu, chống trầm cảm, tăng lực, chống oxy hóa, viêm họng hạt và chống ung thư.

Ở Liên Xô (cũ) có nghiên cứu một số cây thuộc các chi khác thuộc họ Nhân sâm và thấy thân rễ một số cây sau cũng có tác dụng làm thuốc bổ: *Aralia mandshurica* Rupr. et Maxim; *Echinopanax elatum* Nakai; *Eleutherococcus senticosus* Maxim. *E. senticosus* còn có tác dụng kích thích miễn dịch của cơ thể.

Cây Ngũ gia bì hương (hay Ngũ gia bì gai) - *Acanthopanax aculeatus* Seem. (*Acanthopanax trifoliatum* (L.) Merr.) có gai, lá có 3 - 5 lá chét, có ở Lào Cai, Lạng Sơn... cũng được khai thác vỏ thân, vỏ rễ dùng làm rượu bổ.

Một số cây thuốc khác mang tên sâm cần chú ý phân biệt

Đảng sâm - *Codonopsis tangshen* Oliv., họ Hoa chuông - Campanulaceae.

Đây leo, bộ phận dùng là rễ củ. Trong y học dân tộc cổ truyền, Đảng sâm cũng được coi là vị thuốc bổ có mặt trong các bài thuốc như tứ quân, bát vị, thập toàn đại bổ... Đảng sâm mà ta đang khai thác trong nước là rễ củ của *Codonopsis javanica* (Blume) Hook. f.

Đan sâm - *Salvia miltiorrhiza* Bunge. họ Hoa môi - Lamiaceae.

Cây này đã được di thực vào Việt Nam. Trong y học dân tộc cổ truyền dùng làm thuốc bổ máu cho phụ nữ, chữa rong kinh, kinh nguyệt không đều.

Nghiên cứu cho thấy Đan sâm có tác dụng chống đông máu ức chế yếu tố ổn định fibrin. Đan sâm được phối hợp với xuyên khung chế dưới dạng tiêm bắp thịt (2 ml thuốc tiêm tương đương 4g mỗi thứ dược liệu) có tác dụng điều trị bệnh tổn thương động mạch vành. Thuốc có tác dụng tăng dung tích máu chảy qua động mạch vành, ngăn cản kết tụ tiểu cầu, phòng ngừa nghẽn mạch.



Ngũ gia bì gai
Acanthopanax trifoliatum (L.) Merr.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Acid salvianolic A, một depsid có trong Đan sâm có tác dụng chống tiết dịch và chống loét dạ dày do ức chế H⁺, K⁺, ATPase.

Huyền sâm - *Scrophularia buergeriana* Miq., họ Hoa mõm sói - Scrophulariaceae (xem phần dược liệu chứa monoterpene glycosid)

Thổ cao ly sâm (hay thổ nhân sâm) - *Talinum patens* (Gaertn.) Willd; họ Rau sam - Portulacaceae: cây thảo mọc hoang và được trồng có lá dày mỏng nước làm rau ăn được. Đây là vị thuốc bổ rở tiền, dùng nhầm với Nhân sâm.

Sa sâm - *Glehnia littoralis* F. Schmidt; họ Hoa tán - Apiaceae. Ở nước ta thường được thay thế bằng cây Sa sâm nam - *Launea sarmentosa* (Willd.) Sch.-Bip. ex. Kuntze (*Launea pinnatifida* Cass.), họ Cúc - Asteraceae. mọc phổ biến trên bãi cát ngoài bờ biển. Công dụng: chữa ho, sốt.

Khổ sâm cho lá - *Croton tonkinensis* Gagnep., họ Thầu dầu - Euphorbiaceae. Chữa lỵ, loét dạ dày tá tràng.

Khổ sâm dùng quả (Nha đảm tử, Sâu đầu cứt chuột) - *Brucea javanica* Merr., họ Thanh thất - Simarubaceae. Chữa lỵ, sốt rét, ung thư.

Khổ sâm cho rễ - *Sophora flavescens* Ait., họ Đậu - Fabaceae.

Sâm đại hành (tỏi Lào) - *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. (*Eleutherine subaphylla* Gagnep.), họ La đơn - Iridaceae. Bộ phận dùng là củ màu đỏ nom như củ hành. Nhân dân ta dùng làm thuốc bổ máu, ngoài ra còn có tác dụng sát khuẩn dùng chữa viêm họng hoặc bột rắc lên vết thương (xem chương Dược liệu có tác dụng kháng khuẩn).

Sâm bố chính (xem chương Carbohydrat).

CỔ YẾM

Herba Gynostemmae pentaphylli

Dược liệu là phần trên mặt đất của cây Cổ yếm (còn gọi là Giảo cổ lam)¹ - *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino, họ Bầu bí - Cucurbitaceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Dây leo mảnh, mọc hàng năm, không lông. Cây mọc leo trên giá tựa hay bò. Lá kép có cuống dài 3 - 4 cm với 5 - 7 lá chét. Lá chét có cuống ngắn, phiến hình xoan, thuôn nhọn hai đầu, mép lá có răng cưa dài 3 - 9 cm, rộng 1,5 - 3 cm, màu lục, mỏng. Hoa khác gốc.



Cổ yếm

Gynostemma pentaphyllum

¹ Giảo cổ lam là tên Hán-Việt của cây. Cây thường được biết với tên jaogulan (hay đôi khi là jagulana) khi chuyển sang ngôn ngữ gốc Latin.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Cụm hoa hình chùy, thông. Hoa nhỏ với ống bao hoa rất ngắn có 5 cánh màu trắng, hình sao, cao 2,5 mm. Năm nhị với bao phấn dính nhau thành đĩa. Bầu có vòi nhụy ngắn chia 3 thùy. Quả tròn, nhỏ 5 - 9 mm, khi chín màu đen, khô chứa 2 - 3 hạt nhỏ 4 mm.

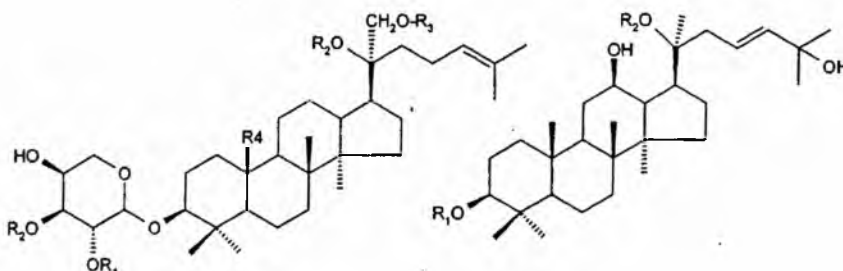
Cây mọc trong rừng hay lùm bụi từ đồng bằng tới vùng núi độ cao 2000m. Cây có ở Nam Trung Quốc, Triều Tiên, Nhật Bản, Thái Lan, Ấn Độ. Ở Việt Nam, cây được phát hiện mọc hoang ở các tỉnh phía bắc như Lào Cai, Hòa Bình. Hiện đã có một số cơ sở trong nước trồng thành công Cổ yếm để sản xuất dạng trà thuốc.

Thu hái, chế biến

Cây được thu hái hoang dại hay được trồng. Hái phần trên mặt đất vào mùa thu, phơi khô.

Thành phần hoá học

Thành phần hóa học chính và được nghiên cứu nhiều nhất ở Cổ yếm là saponin. Các saponin trong Cổ yếm có phần genin là khung dammaran gắn với saponin của chi *Panax*. Các saponin trong *Gynostemma* thường được đặt tên là các Gypenosid. Trên 100 gypenosid đã được phân lập từ *Gynostemma* trong đó có 6 saponin có trong *Panax* là ginsenosid Rb₁, F₂, Rb₃, malonyl-Rb₁, malonyl-Rd, Rf và 11 chất có cấu tạo chỉ khác các ginsenosid ở phần đường. Các ginsenosid này chiếm 25% saponin toàn phần trong *Gynostemma*.



Gylongiposide I: R₁=Rha, R₂=Xyl, R₃=H, R₄=CHO Gypenoside LXIX: R1=Glc(2-1)Glc, R2=Glc(6-1)Xyl
Gypenoside XLVIII: R₁=Rha, R₂=Glc, R₃=Glc, R₄=CHO

Các gypenosid khác bao gồm gylongiposid I, gypenosid XLVIII, gypenosid LXIX, và các chất 19-oxo-3 β ,20S,21-trihydroxy-25-hydroperoxydammar-23-en-3-O- α -L-rhamnopyranosyl (1 \rightarrow 2)-[β -D-xylopyranosyl (1 \rightarrow 3)]. α -L-arabinopyranosid; 3b,12b,23S,25-tetrahydroxy-20S,24S-epoxydammaran-3-O-[β -D-xylopyranosyl (1 \rightarrow 2)]- β -D-glucopyranosid; 3 β ,20S,21-trihydroxy-25-methoxydammar-23-en-3-O- α -L-rhamnopyranosyl (1 \rightarrow 2)-[β -D-xylopyranosyl(1 \rightarrow 3)]- β -D-glucopyranosyl-21-O- β -D-xylopyranosid [L. Hu,* et al. Chem. Pharm. Bull. 52(12) 1440-1444 (2004)]. Ngoài ra, còn có các saponin với phần genin là epoxydammaran: (1) 3 β ,12 β ,25-trihydroxy-20(S),24(S)-epoxydammaran-3-O- β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 2)- β -D-xylopyranosid; (2) 3 β ,12 β ,25-trihydroxy-20(S),24(R)-epoxydammaran-3-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-xylopyranosid và (3) 3 β ,12 β ,23 β , 25-tetrahydroxy-20(S),24(S)-epoxydammaran-3-O- β -D-glucopyranosyl (1 \rightarrow 2)- β -D-xylopyranosid. [X. Liu, et al. Chinese Chem. Letters, Vol.15, No.1, pp 46-48, 2004].

Saponin và dược liệu chứa saponin

Ngoài saponin, Cổ yếm còn có các flavonoid như vitexin và những chất khác như allantoin. [Yin F. et al. *Chem. Pharm. Bull.* (2004) 52(12) 1440-44]

Tác dụng dược lý và công dụng

Mặc dù những ghi chép đầu tiên về dược liệu này tại Trung Hoa là từ thế kỷ 15, tuy nhiên, "Giáo cổ lam" lại không phải là một vị thuốc chính thống của Y học cổ truyền Trung Hoa. Do phân bố tự nhiên, nó được sử dụng chủ yếu bởi cư dân bản địa nam Trung Hoa. Các nghiên cứu khoa học những năm 1970 đã làm việc sử dụng dược liệu trở nên rộng rãi. Các nghiên cứu dược lý về tác dụng của Cổ yếm cho thấy dược liệu có các tác dụng chính như sau:

Tác động adaptogen: Cổ yếm có tác dụng điều hòa hệ thần kinh làm giảm các cảm xúc quá độ và hưng phấn khi bị trầm cảm.

Tác dụng trên huyết áp: Cổ yếm có tác dụng điều hòa huyết áp.

Tác dụng trên chức năng tim: tăng cường chức năng tim, làm tăng cung lượng tim, làm giảm nhịp tim nhưng không làm thay đổi huyết áp ở người bình thường.

Tác dụng trên máu: Cổ yếm có tác dụng làm tăng sản xuất bạch cầu ở bệnh nhân thiếu hụt, làm ức chế kết tập tiểu cầu, làm giảm cholesterol toàn phần, LDL cholesterol và làm tăng HDL cholesterol.

Trên hệ miễn dịch: Cổ yếm có tác dụng điều hòa sự thành lập và tăng cường chức năng của các lympho bào.

Tác dụng chống oxy hóa: Cổ yếm làm giảm gốc tự do superoxid và hydrogen peroxid do làm tăng superoxid dismutase nội sinh.

Ngoài ra, Cổ yếm còn có tác dụng trên tiểu đường, bảo vệ gan và chống viêm gan B, chống viêm hô hấp và mất ngủ.

Theo y học cổ truyền, Cổ yếm có vị ngọt, hơi đắng, tính bình, ôn, có tác dụng bổ âm, tráng dương. Dân gian dùng để điều trị tiểu ra máu, phù nề, đau họng, khối u và chấn thương.

RAU ĐẮNG BIỂN

Herba Bacopae monieri

Dược liệu là phần trên mặt đất của cây Rau Đắng biển – *Bacopa monieri* (L.) Wettst, Họ Hoa mõm sói (Scrophulariaceae)

Đặc điểm thực vật và phân bố

Rau Đắng Biển (còn được gọi là Rau Sam Đắng hay Rau Sam trắng) là loài cây thảo, sống dai có thân nhẵn, mọc bò mang rễ dài 10 – 40 cm, vị rất đắng. Cảnh mềm mọc đứng, không lông. Lá mọc đối, không cuống, thuôn hình muỗng,

Saponin và dược liệu chứa saponin

dài 8 - 12 mm, rộng 3 - 5 mm, gân chính giữa hơi khó thấy. Hoa lưỡng tính, mọc riêng lẻ ở nách lá, có cuống dài 1 cm. Năm lá đài không đều, cao 5 - 6 mm, 5 cánh hoa có màu tím nhạt, dính nhau ở thành ống. Bốn nhị, bầu không lông. Quả nang hình trứng, nằm trong đài, có mũi, nhọn, có vòi tồn tại. Hạt nhiều, rất nhỏ, mùa hoa tháng 4 - 6.

Rau Đắng biển là loài cây ưa sáng, thường mọc trên đất ẩm, ven bờ ruộng, bãi cỏ, bờ mương, cây ra hoa quả hàng năm, tái sinh tự nhiên chủ yếu từ hạt. Cây có khả năng mọc chồi khỏe từ kẽ lá, kể cả phần còn lại sau khi cắt. Rau Đắng cũng bị coi là cỏ dại.

Cây phân bố rải rác khắp các vùng nhiệt đới, cận nhiệt đới. Gặp ở Ấn Độ, Srilanka, Trung Quốc, Lào, Thái Lan, Malaysia, Indonesia, Philippin và Australia. Ở Việt Nam cây mọc ở nhiều vùng trong nước.

Thu hái, chế biến

Cây được thu hái hoang dại hay được trồng. Thu hái phần trên mặt đất, phơi khô.

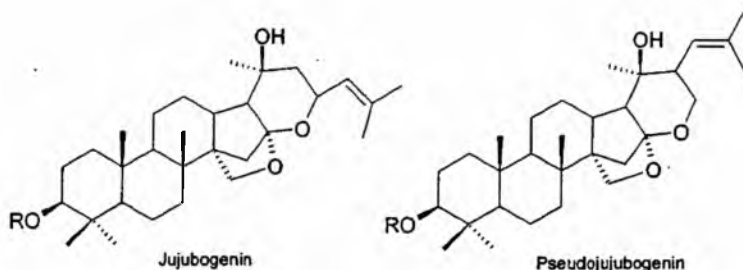
Thành phần hoá học

Thành phần hóa học chính của *Bacopa monnieri* gồm các triterpen tự do, saponin, flavonoid, alkaloid và các phenylethanoid glycosid. Trong đó thành phần được biết đến nhiều nhất là các saponin.

Các saponin trong Rau Đắng biển có phần sapogenin chính là jujubogenin và pseudojujubogenin. Cho tới nay, trên 14 saponin đã được biết từ cây này. Các chất này gồm:



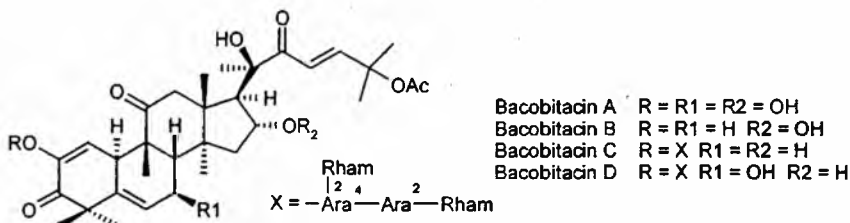
Rau đắng biển
Bacopa monnieri (L.) Wettst



Saponin và dược liệu chứa saponin

Saponin có sapogenin là jujubogenin: bacopasaponin A, bacosid A₃, bacopasaponin E, bacopasaponin F, bacosid N1, bacosid X, bacosid IV...

Saponin có sapogenin là pseudojujubogenin: Bacopasaponin B, bacopasaponin C, bacosid N2, bacosid I, bacosid II, bacosid III, bacosid V...



Các saponin khác nhau chủ yếu ở phần đường trên C-3 và C-20. Tất cả các saponin đều có mạch đường ở C-3. Mạch đường trên C3 có từ 1 - 3 đường. Khi là 3 đường, mạch đường có thể phân nhánh. Chỉ có 3 bacopasaponin A, E và F ở C-20 có thêm 1 mạch đường với 1 đường duy nhất là α -L-arabinopyranose.

Các nghiên cứu ban đầu về chi này báo cáo về sự hiện diện của 2 saponin chính là bacosid A và bacosid B. Cấu trúc của bacosid A được xác định là 3-(α -L-arabinopyranosyl)-O- β -D-glucopyranosid-10,20-dihydroxy-16-keto-dammar-(24)-en. Nhiều nghiên cứu được lý sau đó cũng công bố những kết quả thử nghiệm trên 2 saponin này. Các nghiên cứu về hóa học sau này đã tìm ra nhiều saponin mới trong Rau đắng biển. Nhiều chất là thành phần trong hỗn hợp mà trước đây thường được gọi là bacosid A và B.

Ngoài thành phần saponin, Rau đắng biển còn có các nhóm hợp chất khác, bao gồm:

- Các cucurbitacin là bacobitacin A, B, C và D, cucurbitacin E.
- Triterpen tự do: ebelin lactone, bacogenin A1, A2, A3, jujubogenin, pseudojujubogenin, bacosin, acid betulinic.
- Các phytosterol.
- Các alkaloid là brahmin, một lượng rất nhỏ nicotin cùng các alkaloid đơn giản khác.
- Các dẫn chất phenyl ethanol glycosid là monnierasid I - III và plantainosid B, 3,4-dihydroxyphenylethyl alcohol (2-O-feruloyl)- β -D-glucopyranosid và phenylethyl alcohol [5-O-p-hydroxybenzoyl- β -D-apiofuranosyl-(1 \rightarrow 2)] β -D-glucopyranosid...
- Ngoài ra còn có dẫn chất matsutaka alcohol [(3R)-1-octan-3-yl-(6-O-sulfonyl)- β -D-glucopyranosid] và herpetin.

Tác dụng dược lý

Trên chuột nhắt, cao chiết ethanol của Rau Đắng biển có tác dụng làm tăng lượng GABA trên não sau khi uống 15 phút. Sử dụng đường uống cao chiết Rau Đắng biển 24 ngày làm tăng khả năng học hỏi của chuột cống. Cao chiết ethanol của Rau Đắng biển có tác dụng làm giãn cơ trơn hồi tràng, cơ trơn khí

Saponin và dược liệu chứa saponin

quản, động mạch chủ, động mạch phổi của thú thử nghiệm có sự tham gia của các prostacyclin và tác dụng đối vận calci không chọn lọc.

Phân đoạn saponin của Rau Đắng biển làm giảm hoạt tính vận động, có tác dụng an thần nhưng không ngăn cản phản ứng phòng vệ có điều kiện cũng như có tác dụng chống lại những cơn động kinh do âm thanh trên chuột cống. Các nghiên cứu gần đây chứng minh khả năng cải thiện khả năng học hỏi của chuột cống trên các mô hình thử nghiệm hành vi. Các bacosid A và B cho thấy tác động phụ thuộc vào liều dùng. Triterpen tự do bacosin có tác dụng giảm đau qua con đường opioidergic.

Các saponin trong Rau Đắng biển còn có tính huyết giải và tác dụng trên giun. Một số chất trong Rau Đắng biển có tác dụng hạ đường huyết nhẹ trên mô hình streptozocin [*J. Nat. Prod.*, 2002, 65 (12), 1759-63].

Công dụng

Rau Đắng biển được coi là một dược liệu quý trong y học cổ truyền Ấn Độ. Nó được dùng trong rất nhiều bài thuốc cổ truyền để điều trị hen suyễn, khản tiếng, mất trí, động kinh và cũng được xem như là thuốc bổ thần kinh, tim và thuốc lợi tiểu.

Rau đắng biển được dùng trong các trường hợp lo âu, mất ngủ, suy giảm hay mất trí nhớ.

Ghi chú: trong đời sống, có nhiều cây thuốc khác cũng được gọi với tên "Rau Đắng" như Rau Đắng (*Polygonum aviculare* L., Polygonaceae), Rau Đắng đất (*Glinus oppositifolius* (L.) DC. Molluginaceae) và một số loài tương cận, Rau Đắng lá lớn (*Mazus pumilus* (Burm. F.) Steenes, Scrophulariaceae)...

TÁO NHÂN

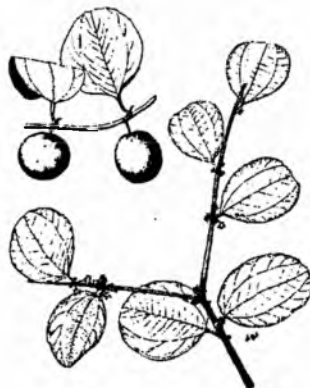
Semen Ziziphi

Dược liệu là hạt già phơi hoặc sấy khô của cây Táo ta - *Ziziphus mauritiana* Lamk. (= *Z. jujuba* Lamk.), họ Táo ta - Rhamnaceae.

Hạt táo đã được ghi vào Dược điển Việt Nam. Dược điển Trung Quốc ngoài hạt của cây *Z. jujuba* Mill. còn dùng *Z. vulgaris* var. *spinosa*.

Đặc điểm thực vật

Cây nhỡ cao 2 - 4 m có gai, cành nhiều. Lá hình trứng, mặt trên màu xanh lục, mặt dưới có lông trắng, có 3 gân dọc lồi



Táo ta - *Ziziphus mauritiana* Lamk.

Saponin và dược liệu chứa saponin

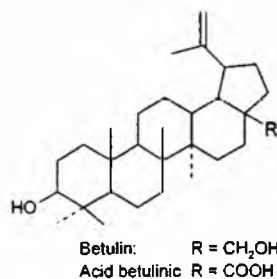
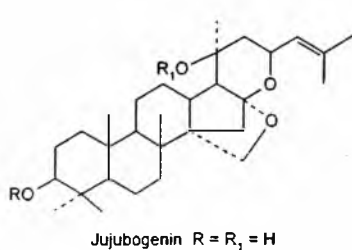
lên rõ. Hoa màu vàng xanh, mọc thành xim ở kẽ lá. Quả hạch. Vỏ ngoài nhẵn bóng, lúc non màu xanh khi chín màu hơi vàng. Thịt quả ăn được, vị chua chát hơi ngọt. Các nhà khoa học Việt Nam đã tạo nhiều chủng loại táo sai quả, quả to, vị ngon, ngọt trồng khắp nơi trong nước ta.

Bộ phận dùng

Hạt hình con bọ rùa, một mặt khum, một mặt phẳng, một đầu nhọn; vỏ hạt màu nâu bóng, cứng khó bóc. Hạt dài 5 - 8 mm, rộng 4 - 6 mm, dày 2 - 3 mm. Cắt dọc sẽ thấy rõ nội nhũ trắng đục dính vào 2 lá mầm chứa nhiều dầu. Thu hoạch từ tháng 12 đến tháng 2 năm sau. Để dễ lấy hạt người ta đem xay cho vỡ hạch và sàng lấy hạt rồi phơi hoặc sấy 50 - 60°C thật khô. Lá thu hoạch sau mùa quả.

Thành phần hoá học

Hạt táo *Z. jujuba* Mill. có các saponin: jujubosid A, B, ziziphus saponin I, II, III, jujuba saponin I, II, III đều có aglycon là jujubogenin, một sapogenin thuộc nhóm dammaran. Ngoài ra còn có acid betulinic, betulin là các triterpenoid thuộc nhóm lupan.



Jujubosid A	R = $\begin{matrix} 6 & 3 \\ \text{Glc} - \text{Glc} - \text{Ara} - \\ & \\ 2 & 2 \\ \text{Xyl} & \text{Rha} \end{matrix}$	R ₂ = H
Jujubosid B	R = $\begin{matrix} 3 \\ \text{Glc} - \text{Ara} - \\ & \\ 2 & 2 \\ \text{Xyl} & \text{Rha} \end{matrix}$	R ₂ = H
Ziziphus sasponin I	R = $\begin{matrix} 3 \\ \text{Glc} - \text{Ara} - \end{matrix}$	R ₂ = H
Ziziphus sasponin II	R = $\begin{matrix} 3 \\ \text{Glc} - \text{Ara} - \\ \\ 2 \\ \text{Rha} \end{matrix}$	R ₂ = H
Ziziphus sasponin III	R = $\begin{matrix} 3 \\ \text{Glc} - \text{Ara} - \\ & \\ 2 & 2 \\ \text{Xyl} & \text{Dta} \end{matrix}$	R ₂ = H
Jujuba saponin I	R = $\begin{matrix} 2 \\ \text{Rha} - \text{Ara} - \end{matrix}$	R ₁ = Rha-
Jujuba saponin II	R = $\begin{matrix} 2 \\ \text{Rha} - \text{Ara} - \end{matrix}$	R ₂ = Ac-Rha-
Jujuba saponin III	R = $\begin{matrix} 2 \\ \text{Rha} - \text{Ara} - \end{matrix}$	R ₂ = Ac-Rha-
Ziziphin	R = $\begin{matrix} 2 \\ \text{Rha} - \text{Ara} - \end{matrix}$	R ₁ = $\begin{matrix} 2 \\ \text{Ac} - \text{Rha} - \\ \\ \text{Ac} \end{matrix}$

Dta = 2,6 desoxy- α -L-talopyranose

Hạt còn chứa các peptid alkaloid có tên là sanjonin (14 chất) và một số thành phần khác như chất béo, vitamin C.

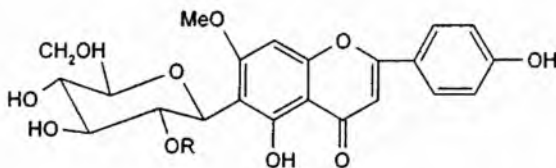
Saponin và dược liệu chứa saponin

Vỏ thân có các peptid alcaloid: amphibin B, D, E, F, mauritin A, B, C, Đ, E, F, H và frangulolin.

Vỏ thân táo có thành phần đáng chú ý là acid betulinic.

Lá có chứa rutin.

Hạt của *Z. vulgaris* var. *spinosus* ngoài saponin còn có các chất C-flavon glycosid: spinosin (0,15%), feruloylspinosin (0,10%), sinapoylspinosin (0,09%), *p*-coumaroylspinosin (0,03%) và swertisin.



Swerticin R = H
Spinosin R = Glc

Tác dụng và công dụng

Dung dịch chiết nước từ Toan Táo nhân của Trung Quốc đã được thí nghiệm trên chuột thấy có tác dụng an thần, tác dụng này giống như thuốc ngủ barbituric. Hoạt chất được biết có tác dụng an thần là saponin và các flavon C-glycosid đặc biệt là spinosin.

Một nhóm nghiên cứu Hàn Quốc thì cho rằng thành phần có tác dụng an thần là do các peptid alkaloid trong đó sanjonin A là thành phần chính. Các tác giả còn thấy rằng nếu hạt táo được sao theo kiểu chế biến của đông y thì sanjonin A sẽ chuyển thành dẫn chất epimer artifact được đặt tên là Ah1 có tác dụng an thần tốt hơn.

Acid betulinic trong vỏ thân Táo hiện đang được chú ý nhiều vì tác dụng trên nhiều dòng tế bào ung thư (các dòng tế bào melanoma; neuroblastoma, glioblastoma, u tủy, leukemia; các carcinoma: đầu, cổ, trực tràng, vú, gan, phổi, tiền liệt, thận, buồng trứng, tử cung). Acid betulinic được xem như là một tác nhân có triển vọng trong việc chống các tế bào ung thư do chúng tác động khá chọn lọc trên các tế bào ác tính so với tế bào lành. Đặc biệt acid betulinic không có độc tính. [Simon F., *Int. J. Mol. Sci.* 2008, 9(6) 1096-1107; *Herba Gram*, 1996, 36, 18; Gupta D. et al. *US Patent* 5.658.974; Ramados et al. *US Patent* 6.048.847]

Trong y học cổ truyền, Toan Táo nhân được dùng làm thuốc an thần dùng trong các trường hợp mất ngủ, hồi hộp, suy nhược thần kinh. Liều dùng 0,8 - 1,8 g. Nếu sao đen có thể dùng đến 6g.

Theo kinh nghiệm nhân dân, Lá táo sắc uống dùng để chữa dị ứng, hen. Liều dùng 20 - 40g, có thể chế thành sirô.

CAM THẢO DÂY

Herba Abri precatorii

Dược liệu là bộ phận trên mặt đất của cây Cam thảo dây *Abrus precatorius* L., phân họ Đậu – Faboideae, họ Đậu - Fabaceae.

Đặc điểm thực vật

Cam thảo dây là một loại dây leo nhỏ, thân có nhiều sợi, lá kép lông chim có 8 - 20 đôi lá chét nhỏ (15x5mm). Hoa màu hồng, hình cánh bướm. Quả dài 3 cm, rộng 12 - 15 mm, dày 7 - 8 mm. Hạt hình trứng, vỏ hạt rất cứng, bóng, màu đỏ, có một điểm đen lớn quanh rốn hạt. Cam thảo dây mọc hoang ở bờ bụi và có được trồng nhưng không nhiều. Dùng dây và lá, không dùng quả và hạt.

Thu hái và chế biến

Rễ, thân và lá thu hái vào mùa thu khi cây ra hoa, dùng tươi hoặc khô. Hạt có độc, chỉ dùng ngoài.

Thành phần hoá học

Lá và dây có các saponin: abrusosid A, B, C, D và E. Dây là thành phần chính có vị rất ngọt. Các saponin này có cấu trúc 9,19-cyclo-(9 β)-lanostan (= cycloartan), mạch nhánh được đóng vòng lacton ở vị trí C 22-26. 5 saponin trên đều có phần aglycon là abrusogenin, chỉ khác ở phần đường nối vào OH ở vị trí số 3.

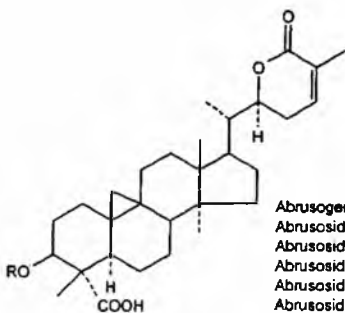
Trong lá cam thảo dây còn có các saponin đã biết gồm acid (20*S*,22*S*)-3 β ,22-dihydroxycucurbita-5(10),24-dien-26,29-dioic deltalacton; acid 3-*O*-[6'-methyl- β -*D*-glucurono-pyranosyl]-3 β ,22 β -dihydroxyolean-12-en-29-oic methyl ester, 3-*O*- β -*D*-glucuronopyranosyl-sophoradiol methyl ester và sophoradiol.

Ngoài saponin, lá và dây còn chứa các flavonoid là luteolin, abrectorin (= 6,4'-dimethoxy-7,3'-dihydroxy flavon), orientin, isoorientin, desmethoxycentaureidin-7-*O*-rutinosid, abrusin và 2"-*O*- β -apiosyl của abrusin.



Cam thảo dây
Abrus precatorius L.

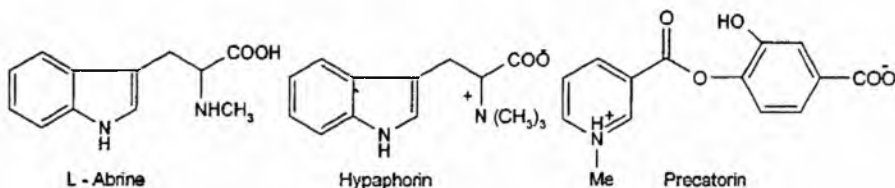
Saponin và dược liệu chứa saponin



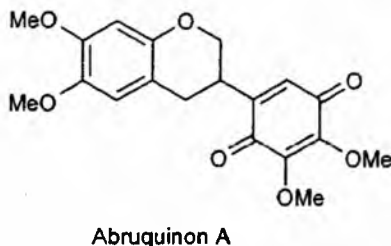
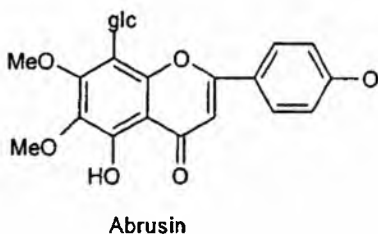
Abrusogenin R = H
 Abrusosid A R = β -D-glucopyranosid -
 Abrusosid B R = β -D-glucopyranosid (1-2) - β -D-6-methyl glucuronopyranosid -
 Abrusosid C R = β -D-glucopyranosid (1-2) - β -D-6-glucopyranosid -
 Abrusosid D R = β -D-glucopyranosid (1-2) - β -D-glucuronopyranosid -
 Abrusosid E R = β -D-glucuronopyranosid (1-2) - β -D-glucuronopyranosid -

Hạt Cam thảo dây có chứa *L*-abrine¹ (=N-methyl-tryptophan) là một alcaloid âm tính với thuốc thử Dragendorff còn với thuốc thử Ehrlich cho màu tím. Lá và rễ cũng có *L*-abrine nhưng hàm lượng thấp.

Hạt còn chứa hypaphorin, precatorin, trigonellin, N, N-dimethyl tryptophan methyl ester và 7,3',5'-trimethoxy-4'-hydroxy flavon-3-O- β -D-galactosyl-(1 \rightarrow 4)- α -L-xylosid. Ngoài ra còn có các dẫn chất khác như abridin, stigmasterol, brassicasterol, cycloartenol, squalen, 5- β -cholanic acid. Trong hạt cũng chứa một chất albumin độc có tên là abrin.

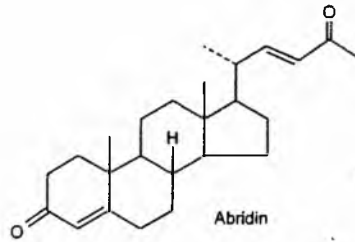


Rễ có các chất flavonoid: abruquinon A, abruquinon B (= 8-methoxy-abruquinon A), abruquinon C (= 8-methoxy-6-demethyl-abruquinon A), abruquinon D (=8-methoxy-7-demethyl-abruquinon A), abruquinon E (=8,5'-dimethoxy-abruquinon A), abruquinon F (=8-hydroxy-abruquinon A) và abruquinon G.



¹ Trong tài liệu, người ta phân biệt *abrine* là một protoalcaloid với *abrin* là một protein.

Saponin và dược liệu chứa saponin



Tác dụng và công dụng

Saponin trong cam thảo dây có tác dụng kháng viêm trên mô hình viêm tai chuột bằng dầu *Croton* [Anam E.M. et al., *Phytomedicine* (2001) 8(1) 24-27].

Abruquinon B có tác dụng kháng lao, sốt rét và độc tính tế bào, Abruquinon G có tác dụng virus và độc tính tế bào yếu [Limmatvapirat C et al. *Planta Med.* (2004) 70(3) 276-8].

Nhân dân ta dùng Cam thảo dây để chữa ho, giải cảm và dùng thay thế cho Cam thảo trong một số trường hợp. Một số nước cũng dùng trong phạm vi thuốc dân gian để thay Cam thảo.

Rễ có tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu mạnh, chống viêm và chống dị ứng. Các tác dụng trên là do các dẫn chất abruquinon [Sheng C.K. et al. *Planta Med.* (1995) 61, 307].

TỶ GIẢI

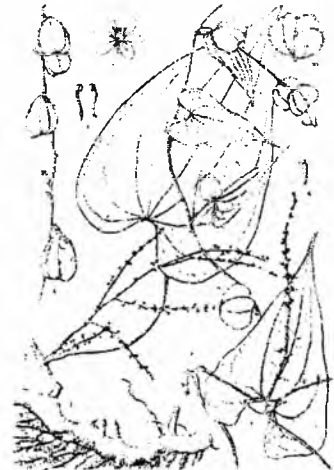
Rhizoma Dioscoreae

Bộ phận dùng là thân rễ của cây Tỷ giải (Xuyên tỷ giải, Sơn tỷ giải, Tát giả) - *Dioscorea tokoro* Makino, họ Củ nâu - Dioscoreaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây leo bằng thân quấn. Rễ sống dai dưới đất, phình to thành củ. Lá mọc so le, hình tim, có 7 - 9 - 11 gân hình chân vịt nổi rõ. Cuống lá dài. Hoa đơn tính khác gốc, đều, nhỏ, màu xanh nhạt, mọc thành bông. Quả nang có cánh. Cây mọc ở các tỉnh Quảng Đông, Quảng Tây, Vân Nam... là những tỉnh của Trung Quốc giáp giới miền Bắc nước ta.

Ngoài *D. tokoro*, người ta còn khai thác một số cây khác thuộc chi *Dioscorea* với tên Tỷ giải.



Tỷ giải - *Dioscorea tokoro* Makino

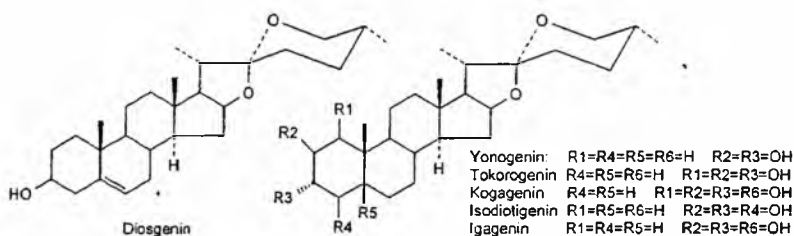
Saponin và dược liệu chứa saponin

Được điển Trung Quốc 2005 sử dụng Miền tì giải - *Dioscorea septemloba* Thunb. hoặc *Dioscorea futschauensis* Uline ex R. Kunth và Phần tỳ giải *Dioscorea hypoglauca* Palibin. Ở nước ta cũng có khai thác vị thuốc mang tên Tỳ giải nhưng chưa xác định tên khoa học chắc chắn.

Thành phần hoá học

Năm 1936, các nhà hoá học Nhật Tsukano và Ueno đã tách được diosgenin từ Củ Tỳ giải. Đây là sapogenin steroid đầu tiên được biết, có nối đôi ở 5-6. Ngoài ra trong tỳ giải còn có những sapogenin khác: yonogenin (25*R*,5*β*-spirostan-2*β*,3*α*-diol); tokorogenin (25*R*,5-*β*-spirostan-1*β*,2*β*,3*α*-triol); kogagenin (25*R*,5*β*-spirostan-1*β*,2*β*,3*α*,5*β*-tetraol); igagenin (25*R*,5*β*-spirostan-2*β*,3*α*-27-triol); isodiotigenin (25*R*,5*β*-spirostan-2*β*,3*α*,4*β*-triol). [Chem. Pharm. Bull. 1958,6,533-36; Chem. Pharm. Bull. 1968,16(6),1070-73; Chem. Pharm. Bull. 1975,23(11) 2550-55]

Hàm lượng sapogenin toàn phần vào khoảng 1 - 1,5%. Các saponin được biết trong tỳ giải gồm dioscin, gracillin và prosapogenin B, yononin A... Hàm lượng và thành phần các saponin trong tỳ giải phụ thuộc nhiều vào tuổi và giai đoạn phát triển của cây.



Ngoài saponin, trong củ tỳ giải còn có một số flavanone là dihydroquercetin, smitilbin, engeletin, isoengeletin, astilbin và isoastilbin (5,7,3',5'-tetra hydroxyl-flavanone-3-O- α -L-rhamnopyranosid) [Yao Xue Xue Bao. 1996; 31(10) 761-3] và các chất như euryryphin, resveratrol và acid 5-O-caffeoylshikimic. [Planta Med. (1999) 65(1) 56-9].

Phát hiện các sapogenin: ngoài các phương pháp như xác định tác dụng phá huyết, tạo bọt (xem phần đại cương), có thể tiến hành sắc ký lớp mỏng để theo dõi các sapogenin. Nguyên liệu chiết bằng methanol, bốc hơi, chiết cặn methanol bằng ether. Dung dịch ether dùng để tìm các sapogenin tự do. Phần còn lại đem thủy phân trong methanol có chứa 5% HCl (đun hồi lưu). Dịch thủy phân đem lắc với ether, bốc hơi ether rồi hoà lại trong methanol để tiến hành sắc ký.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Sắc ký lớp mỏng: chất hấp phụ là silica gel G, khai triển bằng dung môi thích hợp, ví dụ như chloroform - aceton - acid acetic (80:20:5), hiện màu bằng hơi iod hoặc bằng thuốc thử Sannié, phải có vết rõ nhất ứng với diosgenin.

Định lượng diosgenin: diosgenin sau khi phát hiện trên bản mỏng bằng hơi iod; chiết bằng chloroform lên màu bằng FeCl_3 và $\text{H}_3\text{PO}_4 - \text{H}_2\text{SO}_4$ (10:1) (tt/tt), đo ở 485 nm.

Công dụng

Tỳ giải có tác dụng kháng khuẩn, kháng viêm. Nước sắc Tỳ giải có tác dụng trị viêm khớp, đau cơ, viêm tuyến tiền liệt và làm tan cục máu đông. Nó làm giảm có ý nghĩa sự tăng sản của hFLSCs¹ vốn được kích thích bởi interleukin-1beta (IL-1beta) yếu tố alpha gây hoại tử khối u (TNF-alpha) [Kim M.J. et al. *Int. Immunopharmacol.* (2004) 4(12) 1489-97].

Tỳ giải có tác dụng hạ glucos huyết trên cả chuột bình thường và dòng KK-Ay nhưng không có tác dụng trên mô hình thử với streptozocin [Fukunaga T et al. *Biol Pharm Bull.* (1997) 20(1) 44-6].

Y học dân tộc cổ truyền dùng tỳ giải làm thuốc lợi tiểu, chữa viêm bàng quang mãn tính, viêm niệu đạo, chữa thấp khớp. Dùng dưới dạng thuốc sắc. Ngày dùng 12 - 18g.

Có thể dùng để chiết diosgenin để làm nguyên liệu bán tổng hợp các thuốc steroid.

Sau đây là một trong những quy trình chiết diosgenin: nguyên liệu được chiết bằng chloroform để loại tạp. Chiết tiếp bằng ethanol 96%. Cất thu hồi ethanol. Cẩn được thủy phân bằng HCl 2N (đun cách thủy trong 5 giờ). Lọc lấy tủa, rửa tủa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước rồi sấy ở 60°C. Bột khô được chiết bằng cyclohexan nóng, để lạnh diosgenin sẽ kết tinh. Có thể kết tinh lại trong methanol, aceton.

Để nâng cao hàm lượng diosgenin trong nguyên liệu, người ta dùng phương pháp ủ nguyên liệu tươi với nước có thêm các chất kích thích sinh trưởng như indol-3-acetic acid, acid gibberellic, 2,4-D. Đối với củ *Dioscorea belizensis* hiệu suất tăng lên 15%, củ *Dioscorea deltoidea* và hạt *Trigonella foenum-graecum* tăng 35%. Đặc biệt, đối với thân ngầm cây mía dò *Costus speciosus* Sims., thí nghiệm thấy mẫu đối chứng có hàm lượng diosgenin 1,3% tăng lên 3,5% khi ủ với nước và tăng lên 5% khi ủ với 2,4-D.

Người ta đã nghiên cứu các phương pháp chuyển diosgenin thành pregnenolon rồi từ đó chuyển thành các chất estrogen và androgen. Khả năng dùng phương pháp vi sinh gắn nhóm hydroxyl hoặc oxo ở vị trí 11 dẫn đến việc dùng diosgenin để điều chế các thuốc corticoid. Hiện nay hàng năm trên thế giới sản xuất gần 1000 tấn diosgenin. Nước sản xuất nhiều nhất là Mexico, số tiền thu được lên đến 10 triệu đô la.

¹ hFLSCs: human fibroblast-like synovial cells

Saponin và dược liệu chứa saponin

Chi *Dioscorea* có đến 600 loài, số loài chứa nhóm saponin nhóm spirostan có hàm lượng trên 0,1% chiếm khoảng 30%, phân bố ở vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới. Người ta đã phát hiện và đưa vào trồng trọt nhiều loài *Dioscorea* chứa diosgenin với hàm lượng cao như *D. composita* Hemsl., *D. floribunda* Mart. et Gal., *D. deltoidea* Wall. chứa 4 - 5% diosgenin. Đặc biệt loài *D. spiculiflora* Hemsl. ở Mexico có hàm lượng saponin tới 15%.

Dasgupta B. và Pandey V. B. (1971) phát hiện diosgenin có trong cây Mía dò *Costus speciosus* (Koenig) Sm. thuộc họ Mía dò (*Costaceae*). Viện Dược liệu Việt Nam cũng đã chiết xuất được diosgenin (1975) từ cây Mía dò mọc ở miền Bắc với hiệu suất 0,5 - 0,6%.

Từ bộ phận trên mặt đất của cây Cà lá xẻ *Solanum laciniatum* Ait., Madeva và Stepanova (1965) thấy có các saponin steroid, khi thủy phân cho khoảng 0,20% diosgenin bên cạnh các glycoalkaloid.

Diosgenin còn có trong nhiều chi thực vật khác.

DỨA MỸ

Đặc điểm thực vật và phân bố

Chi *Agave* thuộc họ Dứa Mỹ - *Agavaceae*, có trên 300 loài được phân bố nhiều nơi trên thế giới như Mexico, Đông Phi, Ấn Độ v.v... Đặc biệt là ở Tây bán cầu như Mexico, Trung Mỹ. Chỉ riêng ở Mexico đã có khoảng 275 loài. Loài quan trọng nhất là *Agave sisalana* Perr. và *A. fourcroydes* Lem. Ở nước ta có loài *Agave americana* L. gọi là cây Dứa Mỹ hoặc cây Thùa. Cây nhập nội, trồng để làm cảnh nay đã trở thành cây mọc dại, trồng làm hàng rào hoặc để lấy sợi. Mỗi cây có thể mang hàng chục lá mọc từ gốc lên như cây dứa (=thơm). Mép lá có gai cứng bóng và cong, ngọn lá tận cùng bởi 1 gai nhọn. Cây chỉ ra hoa một lần sau 5 - 15 năm tuổi và sau đó cây lụi đi. Khi ra hoa, trục hoa mọc thẳng lên từ giữa vòng lá. Trục hoa cao 4 - 6 m, đường kính khoảng 10 cm, mang hàng nghìn hoa rất đẹp giống giá đèn cầy nhiều nến. Đặc biệt cây có thể mọc được ở những nơi đất khô cằn, có thể trồng để xanh hoá đồi trọc. Bằng kỹ thuật nuôi cấy mô, từ năm 1986 nhóm nghiên cứu thuộc Viện Sinh vật học Việt Nam đã tạo được nguồn cây giống từ 2 loài *A. sisalana* và *A. cantala*. Đến năm 1991 đã nhân giống hơn mười vạn cây đưa trồng ở Hải Phòng, Quảng Trị, Minh Hải.



Dứa Mỹ - *Agave americana* L.

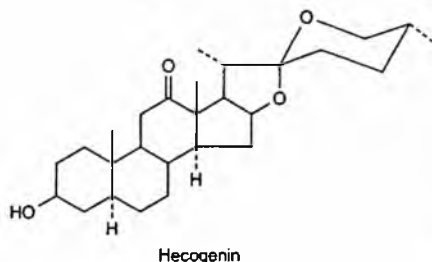
Thành phần hoá học

Lá của các loài *Agave* đều chứa đường khử, saccharose, chất nhầy và acid ascorbic. Đáng chú ý là các saponin steroid. Theo Wall thì 60% các loài có chứa

Saponin và dược liệu chứa saponin

saponin. Đặc biệt từ một số loài như *Agave americana* L., *A. sisalana* Perrine, *A. fourcroydes* Lem. người ta đã chiết xuất được nhiều chất saponin, khi thủy phân cho sapogenin chính là hecogenin thuộc nhóm spirostan có nhóm chức oxo ở C-12. Hecogenin đầu tiên được Marker và các cộng sự phân lập (1943) từ cây *Hechtia texensis* S. Wats, Họ Dứa - Bromeliaceae.

Từ *A. americana*, người ta đã phân lập được một số sapogenin và saponin như hecogenin; manogenin; chlorogenin [= (25S)-5 α -spirostan-3 β ,6 α -diol]; chlorogenin 6-O- β -D-glucopyranosid; 9(11)-dehydroxyhecogenin, agamenosid A, B, C, D, E, F; (22S,23S,24R,25S)-24-[β -D-glucopyranosyl]oxy]-5 α -spirostan-3 β ,6 α ,23-triol-6-O- β -D-glucopyranosid; (22S, 23S,24R,25S)-5 α -spirostan-3 β ,23,24-triol 24-O- β -D-glucopyranosid và (22S,23S,25R,26S)-23,26-epoxy-5 α -spirostan-3 β ,22,26-triol 26-O- β -D-glucopyranosid. [Jin J. M. et al. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* (2002) 27(6), 431-4]



Ngoài ra, một số sterol glycosid cũng được phân lập: daucosterol, 7 α -hydroxysitosterol 3-O- β -D-glucopyranosid và (22S,25S)-5 α -cholestan-3 β ,16 β ,22,26-tetrol.

Từ một loài *Agave* mọc ở miền bắc Việt Nam, hecogenin tinh khiết cũng được chiết với hiệu suất 0,03% theo lá tươi. [Dược học số 6 - 1974]

Khi chiết xuất lớn có thể cho dịch lá (là dư phẩm chế biến sợi) vào bể chứa để lên men rồi thu lấy chất lắng đọng như bùn giàu sapogenin (5 - 10%). Thủy phân thêm bằng acid rồi chiết genin bằng dung môi hữu cơ như heptan nóng. Tiếp theo là giai đoạn tinh chế.

Phương pháp sắc ký lớp mỏng để xác định hecogenin: sapogenin được hoà tan trong hỗn hợp chloroform - methanol để chấm lên bản mỏng silicagel G. Khai triển bằng các hệ dung môi: chloroform - acetat ethyl (9:1), chloroform - acetone (9:1), chloroform - acetone - acid acetic (80:20:5). Hiện màu bằng thuốc thử Sannicé (xem phần đại cương) H₂SO₄, H₃PO₄ đậm đặc hoặc SbCl₅ bão hoà trong chloroform rồi soi dưới ánh đèn phân tích tử ngoại, vết phải trùng với hecogenin chuẩn.

Phương pháp bán định lượng hecogenin bằng HPTLC - densitometry cũng đã được thực hiện. Hàm lượng hecogenin trong *A. americana* vào khoảng 0,05 - 0,14% trong lá.

Công dụng

Trên thế giới, người ta sản xuất sợi từ các loài *Agave* chủ yếu là *Agave sisalana* Perrine (sợi sisal). Cây Dứa Mỹ ở nước ta cũng có nơi đã khai thác sợi. Sợi chắc bền, có thể dùng để làm dây thừng, dệt bao bì...

Hecogenin cũng như diosgenin là nguyên liệu để bán tổng hợp các thuốc steroid.

KHÚC KHẮC

Rhizoma Smilacis

Các nước Á Đông cũng như các nước ở châu Âu đều có dùng thân rễ của một số loài thuộc chi *Smilax*, họ Khúc khắc - Smilacaceae.

Đặc điểm thực vật chi *Smilax*

Cây leo, thân rễ có thể phình to, lá mọc so le, có 3 - 7 gân nổi rõ xuất phát từ gốc lên đến đỉnh lá, gân hai bên hình cung. Đặc biệt mỗi cuống lá có mang 2 tua cuốn do lá kèm biến đổi. Hoa nhỏ, đơn tính khác gốc, họp thành cụm hoa hình tán, mỗi hoa có 3 lá đài, 3 cánh hoa, 6 nhị dính vào gốc cánh hoa. Bầu 3 ô, mỗi ô có 1 - 2 noãn, vòi ngắn, núm chia 3. Quả mọng hình cầu.

Các loài dùng ở Á Đông:

Smilax glabra Roxb. được gọi là Thổ phục linh hay Thổ tý giải. Vị thuốc này được ghi trong Dược điển Trung Quốc 2005. Cây có thân leo dài 4 - 5 m, nhỏ, nhẵn, không có gai. Lá trái xoan thuôn, đỉnh nhọn, gốc nhọn, có 3 - 5 gân chính xuất phát từ gốc đến đỉnh lá. Lá nhẵn, mặt dưới lá thường có lớp sáp trắng, cuống lá dài 1 - 1,5 cm. Lá kèm biến thành 2 tua cuốn. Hoa đơn tính khác gốc. Cụm hoa tán mọc ở nách lá, cuống chung dài 2 - 5 mm, cuống hoa nhỏ dài 1 - 1,5 cm. Cây ra hoa vào mùa hạ. Quả mọng, đường kính 6 - 8 mm, màu đỏ.

Cây mọc hoang ở các đồi núi nước ta. Thu hoạch vào cuối thu, sang đông. Đào lấy thân rễ (thường ăn sâu đến 1m hoặc hơn), cắt bỏ rễ nhỏ, rửa sạch, thái thành lát mỏng hoặc để nguyên phơi khô. Dược liệu (nguyên) sau khi chế biến có hình thù không nhất định, to nhỏ không đều, thường hình trụ dẹt dài có thể đến 20 cm, rộng đến 5 cm. Mặt ngoài nâu nhạt, xù xì, thường có vết dao gọt và phần còn lại của rễ phụ, phần trên có vết của thân. Chất cứng khó bẻ, chỗ bẻ có chất bột, không mùi, vị nhạt. Thổ phục linh có bột nhiều là loại tốt. Muốn thái lát, phải ngâm nước cho mềm (thay nước cho khỏi thối), sau khi thái nên phơi khô ngay.

Smilax china L. có tên là Bạt khế, Kim cang hay Bạch phục linh (đừng nhầm với Bạch linh hay Phục linh - *Poria cocos* Wolf.). Cây Kim cang khác cây *Smilax glabra* Roxb. ở chỗ thân có gai thưa. Lá hình trứng tròn, dài 3 - 6 cm, rộng 2 - 5 cm, gốc lá đột nhiên thót thành mũi nhọn.



Thổ phục linh
Smilax glabra Roxb.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Ở Trung Quốc còn dùng thân rễ loài *Smilax sieboldi* Miq.

Các loài dùng ở châu Âu:

Smilax medica Schecht. et Cham., *Smilax aristolochiaefolia* Mill., *Smilax ornata* Kook., *Smilax aspera* L.

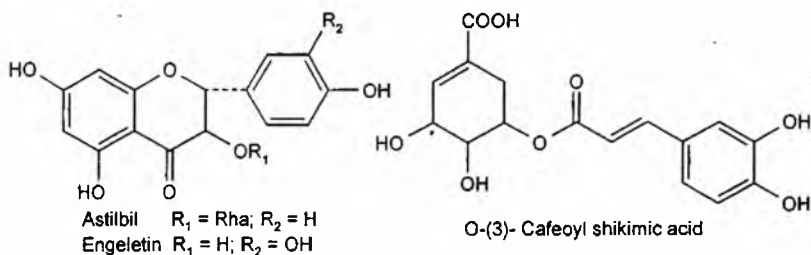
Thành phần hoá học

Thân rễ các loài *Smilax* thường có tinh bột, giàu các chất vô cơ. Thành phần đáng chú ý là các saponosid steroid.

Thân rễ của loài *S. glabra* Roxb. có một số chất sau đã được phân lập: saponin như smilagenin; các flavonoid như astilbin, engeletin, taxifolin, smitilbin, neosmitilbin, 7,6'-dihydroxy-3'-methoxy isoflavon; các dẫn chất phenylpropan như smiglasid A-E; các hợp chất thơm và acid thơm đơn giản như *trans-resveratrol*, các acid *O*-(3)-caffeoil shikimic, shikimic, ferulic, syringic; β -sitosterol. Astilbin là flavonoid chính trong rễ phục linh.

Dịch chiết lá *S. glabra* sau khi thủy phân có quercetin và kaempferol.

Thân rễ *Smilax china* L. có chứa saponin như diosgenin; các acid như gallic, protocatechuic, caffeic, gentisic, *trans-o-coumaric*; kaempferol 7-*O*- β -D-glucosid. Dược điển Trung Quốc 2005 quy định định lượng *Smilax china* theo diosgenin.



S. medica Schlecht. et Cham. có sarsasaponosid. Chất này có phần saponogenin là sarsasapogenin phần đường gồm *D*-glucose và *L*-rhamnose.

S. ornata Hook. f. có smilasaponosid có phần aglycon là smilagenin.

S. aristolochiaefolia Mill. có parillin có phần aglycon là sarsasapogenin và phần đường gồm có 3 glucose và một rhamnose. Năm 1969 R. Tschesle và các cộng sự đã phân lập một saponosid khác là sarsaparillosid. Từ công trình của Tschesle, người ta cho rằng những aglycon được công bố trước đó có thể sai lệch vì những saponin furostanol bidesmosid như chất sarsaparillosid rất dễ bị thủy phân để tạo thành parillin (xem phần đại cương).

Saponin và dược liệu chứa saponin

Tác dụng và công dụng

Thân rễ Thổ phục linh - *S. glabra* có tác dụng hạ đường huyết khi thí nghiệm trên chuột [Biol pharm Bull. 1997; 20 (1), 44-6].

Thổ phục linh có tác dụng chống lại các chất gây ung thư gan và ức chế sự phát triển của các dòng tế bào ung thư gan người HepG2 và Hep3B [Saa F. et al. *Chemico-Biol. Interactions* (2008) 171(1) 1-14]. Cao chiết nước của thổ phục linh có tác dụng chống dị ứng. Tác dụng của loài *S. china* mạnh hơn so với *S. glabra* (50 mg/kg so với >100 mk/kg chuột nhất). [Kawui S. et al. *Ann. Proc. Gifu Pharm. Univ.* (1988) 37, 29-32]

Các saponin furostanol bidesmosid không có hoạt tính sinh học nhưng trong quá trình phơi sấy dược liệu thì sẽ chuyển thành những saponin nhóm spirostan có hoạt tính. Parillin là chất có tính phá huyết và hoạt tính bề mặt mạnh, kích ứng niêm mạc đường hô hấp và biểu mô đường tiết niệu, ngoài ra có tác dụng kháng *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* sp., *Candida albicans*, *Aspergillus niger* và *Trichoderma menta-grophytes*. Các tác dụng này có thể giải thích được công dụng dưới đây của dược liệu:

Y học dân tộc cổ truyền dùng vị Thổ phục linh để chữa thấp khớp, đau xương, thuốc bổ gân cốt, thuốc lợi tiểu, tẩy độc cơ thể, chữa mụn nhọt, chữa giang mai và một số bệnh ngoài da khác. Liều dùng 10 - 20g hoặc có thể cao hơn dưới dạng thuốc sắc.

Ở phương Tây, những vị thuốc *Smilax* do người Tây Ban Nha đưa vào châu Âu vào thế kỷ XVI. Họ cũng dùng tương tự như ở Đông: chữa thấp khớp, giang mai, hủi, bệnh vẩy nến, thuốc thông tiểu, tẩy độc cơ thể, giúp cho sự hấp thu các thuốc khác. ở Mỹ, *Smilax* còn được dùng để chế các loại nước uống không chứa rượu.

MẠCH MÔN

Radix Ophiopogonis

Mạch môn là rễ củ phơi hay sấy khô của cây Mạch môn - *Ophiopogon japonicus* (Thunb.) Ker. Gawl. họ Mạch môn - Convallariaceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây thảo cao 10 - 40 cm. Lá mọc từ gốc, hẹp, dài, gân lá song song, mặt trên màu xanh thẫm, mặt dưới trắng nhạt. Hoa màu lơ nhạt mọc thành chùm, quả mọng màu tím. Rễ chùm có nhiều rễ phình thành củ nhỏ hình thoi. Cây được trồng ở một số tỉnh miền Bắc. Đôi khi gặp mọc hoang. Mạch môn đã được ghi vào Dược điển Việt Nam.

Saponin và dược liệu chứa saponin

Thu hái, chế biến

Rễ củ thu hoạch vào tháng 9 - 12 ở những cây mọc được 2 năm, cắt bỏ rễ con, rửa sạch, củ nhỏ để nguyên, củ to bỏ đôi, phơi hay sấy nhẹ cho khô.

Dược liệu hình thoi dài 2 - 7 cm, rộng 0,2 - 0,8 cm. Vị ngọt hơi đắng.

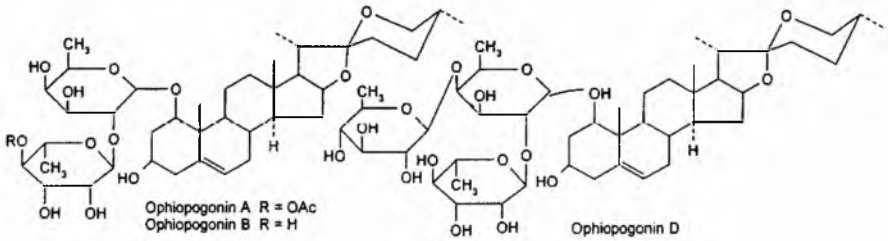
Thành phần hoá học

Saponin steroid: ophiopogonin A, B, C, D và B', C', D'. ophiopogonin A, B và D khi thủy phân cho phần aglycon là ruscogenin. Cấu trúc mạch đường của ophiopogonin B và D đã được xác định và được nối vào OH ở C1 của ruscogenin. Ophiopogonin B', C' và D' có phần aglycon là diosgenin. [Watanabe Y. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 2007, 25(11), 3049-55]



Mạch môn

Ophiopogon japonicus Ker. Gawl.



Các hợp chất steroid: β -sitosterol, stigmasterol và β -sitosterol- β -D-glucosid.

Carbohydrat: gồm có các glucofructosan và đường như glucose, fructose và saccharose.

Tác dụng và công dụng

Tác dụng hạ đường huyết của Mạch môn đã được chứng minh trên súc vật thí nghiệm [*Biol. Pharm. Bull.* 1995;18 (5): 785-7].

Trong y học cổ truyền, Mạch môn thường được dùng làm thuốc giảm ho, tiêu đờm, chữa táo bón, lợi tiểu.

Ngày dùng 6 - 20g dưới dạng thuốc sắc.

THIÊN MÔN

Radix Asparagi cochinchinensis

Dược liệu là rễ củ phơi khô của cây Thiên môn - *Asparagus cochinchinensis* (Lour.) Merr., họ Thiên môn - Asparagaceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Thiên môn là một loại dây leo, sống lâu năm. Thân mang nhiều cành 3 cạnh, đầu nhọn, biến dạng trông như lá, còn lá thì rất nhỏ trông như vẩy. Hoa nhỏ màu trắng mọc vào mùa hạ. Quả mọng màu đỏ khi chín. Cây Thiên môn có ở nhiều nơi như Thanh Hoá, Quảng Ninh, Bắc Thái, Cao Bằng, Lạng Sơn... Các nước khác như Trung Quốc, Triều Tiên, Nhật Bản cũng có. Thiên môn đã được ghi vào Dược điển Việt Nam.



Thiên môn

Asparagus cochinchinensis (Lour.) Merr.

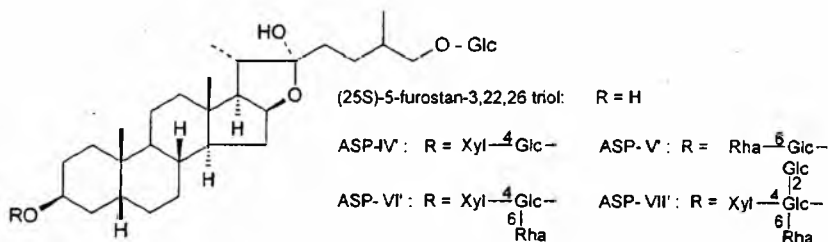
Thu hái, chế biến

Rễ củ thu hái vào thu đông ở những cây 2 năm trở lên. Sau khi rửa sạch, cắt bỏ đầu và rễ con, đem đồ qua hơi nước. Lúc còn nóng bóc bỏ vỏ rồi phơi hoặc sấy cho khô. Dược liệu có vị ngọt hơi đắng.

Thành phần hoá học

Các saponin nhóm furostan:

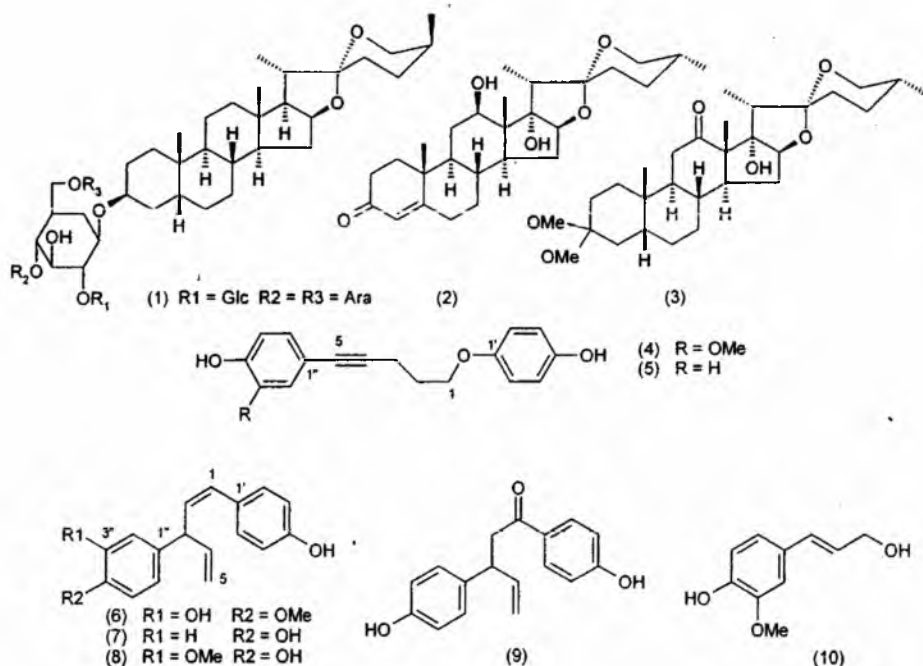
Các saponin trong Thiên môn thuộc nhóm furostan. Các saponin đại diện như là ASP- IV' – ASP VII'. Các saponin này có mạch đường không gắn vào nhóm OH ở C-3 mà gắn vào nhóm OH ở C-26, cuối mạch nhánh.



Từ chương trình hợp tác của Đại học Illinois (Mỹ) và Trung tâm Y học cổ truyền Lào, các nhà nghiên cứu đã phân lập được từ *Asparagus cochinchinensis* 5

Saponin và dược liệu chứa saponin

hợp chất mới là: asparacosid (một spirostanol saponin) (1) asparacosin A (2) và B (3) (hai spirosteroid), 3''-methoxyasparenediol (4) (dẫn chất acetylen) và 3'-hydroxy-4'-methoxy-4'-dehydroxynyasol (6) (một polyphenol) cùng với 5 hợp chất phenol khác là asparenediol (5), nyasol (7), 3''-methoxynyasol (8), 1,3-bis-di-*p*-hydroxyphenyl-4-penten-1-on (9) và *trans*-coniferyl alcol (10). Các chất (1), (6), (8) có tác dụng độc trên các dòng tế bào ung thư KB, Col-2, LNCa-P, Lu-1 và HUVEC với IC₅₀ trong khoảng từ 4 – 12 µg/ ml. [Zhang H. et al., *J. Nat. Prod.* (2004) 67,194-299]



Các amino acid tự do: asparagin, citrulin, serin, threonin, prolin, glycin, alanin, valin, methionin, leucin, phenylalanin, tyroxin, acid aspartic, acid glutamic, arginin, histidin, lysin.

Carbohydrat: 7 oligosaccharid đã được phân lập và xác định: neokestose và 6 oligo-saccharid khác cấu tạo bởi các đơn vị fructofuranose nối với nhau theo dây nối 2-1 và tận cùng bởi neokestose ở cuối mỗi phân tử.

Công dụng

Thiên môn thường được sử dụng trong y học cổ truyền làm thuốc long đờm, chữa ho, thuốc lợi tiểu. Còn được dùng chữa triệu chứng bồn chồn, mất ngủ, táo bón.

Tác dụng hạ cholesterol máu, chống xơ mỡ động mạch của Thiên môn hiện cũng đang được chú ý.

CHƯƠNG 6

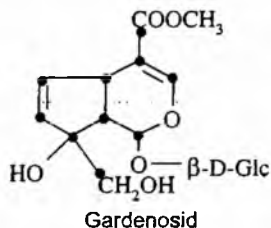
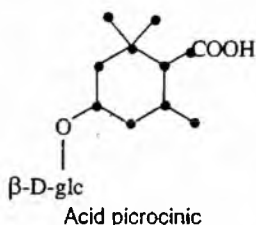
DƯỢC LIỆU CHỨA MONO VÀ DITERPENOID GLYCOSID

MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học chương "Dược liệu chứa mono và diterpenoid" sinh viên phải biết được:

1. Cấu trúc hóa học của nhóm iridoid
2. Phân loại nhóm iridoid
3. Tính chất, định tính iridoid trong dược liệu
4. Các dược liệu chứa diterpenoid glycoside đã đưa vào giảng trình Xuyên tâm liên, Hy thiêm, Cỏ ngọt.

MONOTERPENOID GLYCOSID

Monoterpenoid glycosid gồm những glycosid có bộ khung của aglycon cấu tạo từ 2 đơn vị hemiterpen nối với nhau theo quy tắc đầu - đuôi, lấy 2 chất acid picrocinic và gardenosid có trong cây Dành dành - *Gardenia jasminoides* Ellis. làm ví dụ.

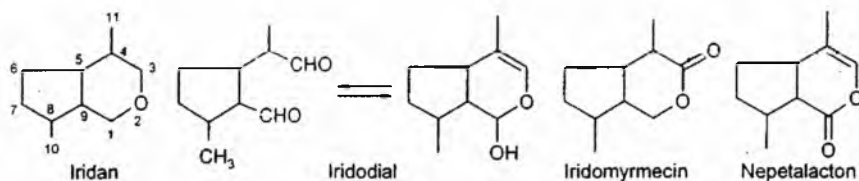


Trong thực vật, iridoid là một trong những nhóm monoterpenoid glycosid được gặp nhiều. Cho đến nay người ta đã biết trên 1000 chất. Sau đây chỉ xét đến nhóm này.

I. SƠ LƯỢC CẤU TRÚC HOÁ HỌC

Các iridoid có khung cơ bản là nhân iridan¹. Một số rất ít iridoid không ở dạng glycosid (nghĩa là không có phần đường) và có thể bay hơi được gọi là 'iridoid đơn giản', có mặt trong thành phần của tinh dầu, ví dụ chất nepetalacton có trong cây *Nepeta cataria*², còn lại đa số ở dạng glycosid không bay hơi.

Nhân iridan có 10 carbon gồm 2 vòng methylcyclopentan và methylhydropyran đính với nhau qua 1 cạnh chung. Carbon methyl ở vị trí 11 có mức độ oxy hoá khác nhau: CH₃, CH₂OH, CHO, COOH, nhưng thường là ở mức độ oxy hoá cao tức là -COOH. Nhóm chức này trong nhiều trường hợp ở dạng ester hoặc ester nội do đóng vòng lacton với -OH ở vị trí 6. Một số chất thiếu carbon ở C-11, cũng có trường hợp thiếu carbon ở C-10, đây là những chất nor-iridoid. Carbon ở vị trí 10 hay gặp mức oxy hoá thấp tức là nhóm CH₃. Trong một vài trường hợp đặc biệt ở vị trí C-8 có thêm một mạch có 4 hoặc 5 carbon, đây là những chất homo-iridoid có bộ khung trên 10 carbon. Vòng hydropyran thường có nối đôi ở vị trí 3 - 4. Vòng cyclopentan có thể có nối đôi ở vị trí 7 hoặc 6, một số ít có thể ở vị trí 5. Sự oxy hoá (gắn nhóm có oxy) thường xảy ra ở vị trí 1, 5, 6, 7, 8. Trong trường hợp vòng cyclopentan mở vòng ở vị trí 7 - 8 hoặc mở rồi đóng lại thành vòng lacton 6 cạnh hoặc thành vòng tetrahydropyran hoặc tetrahydropyron thì ta có các dẫn chất secoiridoid. Cho đến nay có trên 60 chất secoiridoid đã biết.



Khi tạo thành glycosid, phần đường thường gặp là glucose nối vào vị trí 1 theo dây nối acetal. Có một số trường hợp là đường đôi: glucose 1→6 glucose, glucose 1→2 glucose, apiose 1→6 glucose, xylose 1→6 glucose, galactose 1→3 glucose. Mạch đường cũng có thể nối vào vị trí 11 nhưng hiếm. Có trường hợp iridoid có 2 mạch đường, ví dụ rehmaniosid B, C, D hay 10-O-β-glucosyl aucubosid.

¹ Tên gọi xuất phát từ tên La tinh của một giống kiến châu Úc - *Iridomyrmex*. Loại kiến này tiết ra các chất iridodial, iridomyrmecin để tự vệ. Các chất có cấu trúc tương tự được gọi là iridoid.

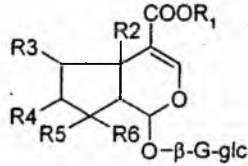
² Nepetalacton có tính hấp dẫn đặc biệt với các động vật họ Mèo và xua đuổi côn trùng.

Dược liệu chứa mono và diterpen glycosid

II. PHÂN LOẠI

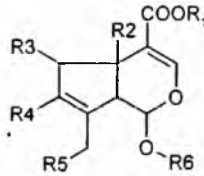
1. Iridoid có aglycon đủ 10 carbon

1.1. Iridoid không có nối đôi trong vòng 5 cạnh



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
Gardosid	H	H	H	OH	CH ₂	
Scanzhisid	H	H	OH	H	OH	CH ₃
Loganic acid	H	H	H	OH	H	CH ₃
Loganin	CH ₃	H	H	OH	H	CH ₃
Desoxyloganin	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃
Verbenalin	CH ₃	H	=O	H	H	CH ₃
Hastacosid	CH ₃	OH	=O	H	H	CH ₃

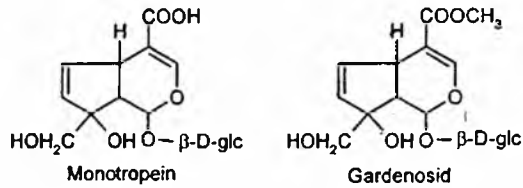
1.2. Iridoid có nối đôi ở C-7



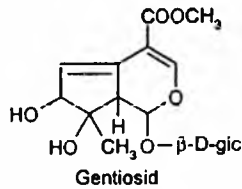
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
Geniposidic acid	H	H	H	H	OH	-glc
Geniposid	CH ₃	H	H	H	OH	-glc
Acetyl geniposid	CH ₃	H	H	H	CH ₃ COO	-glc
Genipin gentibiosid	CH ₃	H	H	H	OH	-gentibiose
Thevesid	H	OH	H	H	OH	-glc
Theveridosid	CH ₃	OH	H	H	OH	-glc
Scandosid	H	H	OH	H	OH	-glc
Scandosid methylester	CH ₃	H	OH	H	OH	-glc
Desacetyl asperulosid acid methylester	CH ₃	H	OH	H	OH	-glc
Asperulosid	H			H	CH ₃ COO	-glc
Desacetyl asperulosid	H			H	OH	-glc
Paederosidic acid	H	H	OH	H	CH ₃ COS	-glc
Paederosid	H			H	CH ₃ COS	-glc

Được liệu chứa mono và diterpen glycosid

1.3. Có nối đôi ở C-6



1.4. Iridoid có nối đôi ở C-5

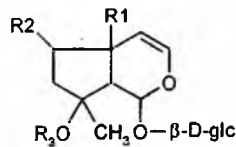


2. Iridoid không đủ 10 carbon

2.1. Iridoid có 9 carbon

Các iridoid thuộc nhóm này thiếu nhóm methyl ở C-11 còn được gọi là các 11-nor-iridoid.

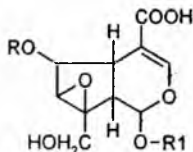
2.1.1. Không có nối đôi ở trong vòng cyclopentan



	R ₁	R ₂	R ₃
Harpagid	OH	OH	H
Leonurid	H	OH	H
Rehmaniosid C	H	OH	β -D-glc
Harpagosid	OH	OH	C ₆ H ₅ CHCH-COO-

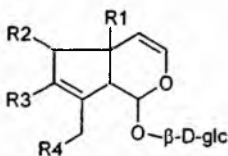
Được liệu chứa mono và diterpen glycosid

2.1.2. Có nhóm epoxy ở C-7



	R	R1
Catalpol	H	-βDglc
Rehmaniosid A	H	-βDglc 6←1αDgal
Rehmaniosid B	-β-D-gal	-βDglc

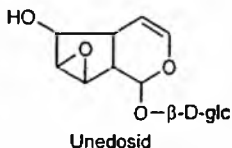
2.1.3 Có nối đôi ở C-7



	R1	R2	R3	R4
Aucubosid (aucubin)	H	OH	H	OH
10-O-βglucosyl aucubosid	H	OH	H	O-β-D-glc
Rehmaniosid D	-O-β-Dglc 2←1 β-D- glc	OH	H	OH

2.2. Iridoid 8 carbon

Trường hợp này rất hiếm gặp. Các iridoid thuộc nhóm này thiếu cả 2 nhóm methyl ở C-10 và C-11. Chất unedosid là một ví dụ:

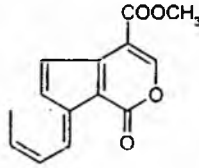


3. Iridoid có trên 10 carbon

Các iridoid có cấu trúc khung cơ bản có trên 10 carbon được gọi là các homoiridoid.

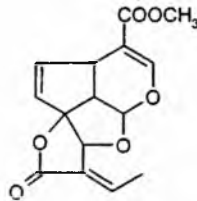
Được liệu chứa mono và diterpen glycosid

3.1. Có 13 carbon



Fulvoplummierin

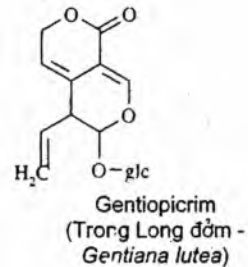
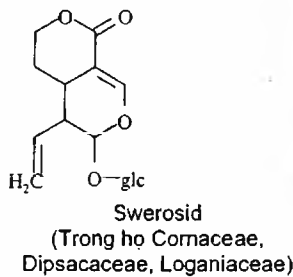
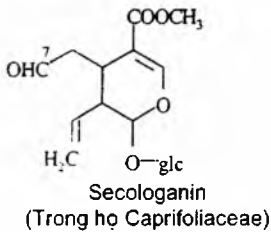
3.2. Có 14 carbon



Plumericin

4. Secoiridoid

Là các iridoid có vòng 5 cạnh bị mở ra ở dây nối giữa C-7 và C-8.



5. Iridoid dimer

Là những chất mà phân tử được tạo thành từ 2 đơn vị iridoid. Có thể có 3 trường hợp: bis iridoid, iridoid-secoiridoid, bis-secoiridoid.

6. Các iridoid và secoiridoid phức tạp

Gồm các iridoid hoặc secoiridoid liên kết với các đơn vị terpenoid khác, liên kết với lignan.

III. TÍNH CHẤT, ĐỊNH TÍNH

1. Tính chất

Iridoid glycosid thường dễ tan trong nước, cồn loãng. Cồn 50 % hay được dùng để chiết xuất. Butanol cũng là dung môi chiết có thể hạn chế các tạp chất.

Dược liệu chứa mono và diterpen glycosid

Dưới tác dụng của enzym có sẵn trong cây, iridoid glycosid bị biến đổi thành các sản phẩm màu đen, xanh đen hoặc xanh. Do đó, trước đây các iridoid còn có tên là "pseudoindican". Sự chuyển màu này giải thích vì sao Sinh địa, Huyền sâm khi ủ trong quá trình chế biến thì có màu đen; một số trái cây, lá cây cũng chuyển màu đen sau khi rụng vài ngày ví dụ trái Thông thiên, lá Mơ lông...

Ngoài enzym ra, iridoid glycosid cũng dễ bị thủy phân bằng acid. Dưới tác dụng của kiềm NaOH, Ba(OH)₂, các nhóm ester sẽ bị thủy phân.

2. Định tính

2.1. Hoá học

Muốn phát hiện iridoid glycosid, người ta thường dùng thuốc thử Trim - Hill: 10 ml acid acetic + 1 ml CuSO₄ 0,2 % + 0,5 ml HCl 1 %. 2 g dược liệu tươi cắt nhỏ, cho vào ống nghiệm, thêm 5 ml HCl 1%, thỉnh thoảng lắc. Sau vài giờ gạn lấy 0,1 ml dịch chiết, thêm 1 ml thuốc thử, đun nóng sẽ xuất hiện màu xanh dương hoặc tím đỏ. Cũng có một số chất iridoid âm tính với thuốc thử trên.

2.2. Sắc ký

Có thể tiến hành sắc ký giấy hoặc sắc ký lớp mỏng để định tính iridoid.

Dịch chấm sắc ký: dược liệu đun sôi 1 phút với methanol, lọc, dịch lọc chấm sắc ký.

Các thuốc thử để phát hiện:

T1: Antimoin trichlorid: SbCl₃ (27 g) hoà tan trong 100 ml ethanol ở 40 – 50°C. Thêm 5-10 g natri sulfat khan, lắc. Gạn lấy lớp trong ở trên dùng ngay. Sấy 2 phút ở 100°C.

T2: Anisaldehyd - acid sulfuric: 1 ml H₂SO₄ đậm đặc thêm vào dung dịch mới chế gồm 0,5 ml anisaldehyd trong 50 ml acid acetic. Quan sát sau khi phun 0,5 - 1 giờ.

T3: dung dịch H₂SO₄ 5 - 10 % trong ethanol: sấy 2 phút ở 100°C.

T4: Benzidin - acid trichloracetic: benzidin (0,5 g) hoà tan trong 10 ml acid acetic rồi trộn với 10 ml dung dịch acid trichloracetic 40 % trong nước và 80 ml ethanol. Sấy 5 phút ở 100°C.

Dưới đây là bảng ghi kết quả sắc ký một số iridoid (theo Groger và Simchen):

- Giấy: Schleicher và Schull 2043b
- Lớp mỏng: Silicagel G.

Dược liệu chứa mono và diterpen glycosid

- Dung môi: S1= n-butanol - acid acetic - nước (4:1:5) .
- S2 = Isopentanol - acid acetic - nước - n-hexan (3:3:3:1) .
- S3 = Isopropanol - nước (6:4) .
- S4 = n-butanol bão hoà nước.
- S5 = Methanol - nước (1:1) .
- S6 = Ethanol - chloroform (1:1) .
- S7 = Ethanol - chloroform (3:7) .
- S8 = Ethanol - ethyl acetat (1:1) .

Iridoid	hRf		Phát hiện*
	Sắc ký giấy	Sắc ký lớp mỏng	
	S1 S2 S3 S4 S5	S6 S7 S8	T1 T2 T3 T4
Acetylharpagid	47		Y-Br R V-Br Br
Asperulosid	51 39 90 29 85		B B B -
Aucubosid	38 26 78 22 83	39 17 58	Br R-V V-Br Br
Catalpol	32 20 79 14 83	34 14 56	Br - Y O-Br
Verbenalin	63 50 93 49 89	60 47 67	f-Y - - f-Br
Harpagid	34 20		V-Br R V-Br Br
Loganosid	63 46 93 50 90		R - R -
Monotropein	33 22 70 5 88		B B B f-Br
Plumierid	64 46 95 56 87		Y-Br - Y -

* viết tắt: B = xanh dương; Br = nâu; f = nhạt; O = vàng cam; R = đỏ; V = tím; Y = vàng.

2.3. Quang phổ

Phần lớn các hợp chất iridoid có nhóm mang màu $-O-C=C-CO-O$ nên thể hiện băng hấp thụ trong vùng tử ngoại ở 233 - 238 nm với $\log \epsilon$ khoảng 3,8.

Trên phổ IR thường có tín hiệu ở 1722 cm^{-1} ($-COCH_3$) và 1660 cm^{-1} ($-C=C-O$).

IV. PHÂN BỐ TRONG TỰ NHIÊN

Các hợp chất iridoid phân bố trong khoảng 100 họ thực vật và cho đến nay chỉ thấy có mặt trong lớp hai lá mầm; không thấy có trong cây một lá mầm, ngành hạt trần và thực vật bậc thấp. Sau đây là một số họ hay gặp: Scrophulariaceae (Sinh địa, Huyền sâm), Rubiaceae (Mơ lông, Dành dành), Apocynaceae (Thông thiên, Cây sữa), Loganiaceae (Mã tiền), Plantaginaceae (Mã

Dược liệu chứa mono và diterpen glycosid

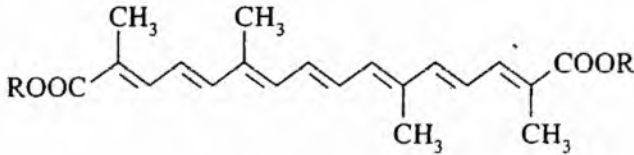
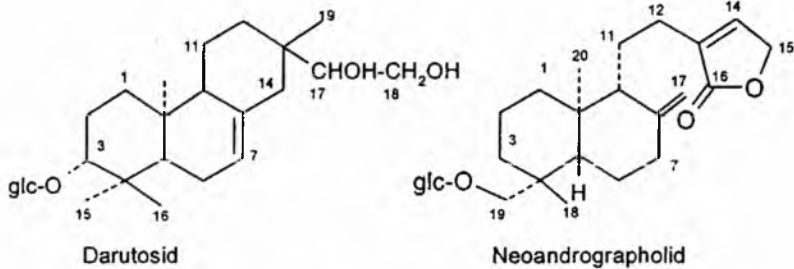
đê), Caprifoliaceae (Kim ngân), Verbenaceae (Cỏ roi ngựa), Gentianaceae (Gentiana spp)... Trong côn trùng, ngoài kiến *Iridomyrmex*, iridoid còn tìm thấy trong bướm *Euphydryas* do sâu bướm ăn lá cây có iridoid, ví dụ catalpol trong Mã đề, tích lũy lại trong thân bướm để tự bảo vệ chống các loài chim.

V. TÁC DỤNG VÀ CÔNG DỤNG

Một số dẫn chất iridoid có tác dụng kháng khuẩn như plumericin, aucubin, acid genipic; một số có tác dụng nhuận như geniposid, verbenalin, asperulosid; thông tiểu như catalposid; làm hạ đường huyết như catalpol (= catalpinosid), harpagid. Rễ cây Valerian - *Valeriana officinalis* L., một dược liệu rất thông dụng ở châu Âu, có tác dụng an thần là do các thành phần iridoid. Long đởm thảo - *Gentiana lutea* L. có tác dụng bổ đắng. Những dược liệu dùng trong y học cổ truyền như lá Mơ lông, lá Kim ngân, Cỏ roi ngựa, để chữa lý mụn nhọt đều có thành phần các iridoid.

DITERPENOID GLYCOSID

Diterpenoid glycosid có bộ khung của phần aglycon cấu tạo bởi 4 đơn vị isoprenoid. Darutosid trong Hy thiêm, neoandrographolid trong Xuyên tâm liên, carboxyatractylosid trong Ké đầu ngựa, steviosid và những glycosid khác trong Cỏ ngọt là những ví dụ về diterpenoid glycosid. α -Crocin trong chi tử là loại diterpenoid pseudoglycosid.



α -Crocin, R=gentibiose

DƯỢC LIỆU CHỨA MONOTERPENOID GLYCOSID

SINH ĐỊA

Radix Rehmaniae

Dược liệu là rễ củ tươi hay sấy khô của cây Địa hoàng - *Rehmania glutinosa* (Gaertn.) Libosch., họ Hoa Mồ hôi - Scrophulariaceae. Sinh địa đã được ghi vào Dược điển Việt Nam.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây thảo, cao 10 - 30 cm. Toàn cây có lông mềm. Lá dày, phiến lá hình trứng ngược dài 3 - 15 cm, rộng 1,5 - 6 cm, mép lá có răng cưa không đều, mặt dưới có gân nổi rõ.

Lá mọc vòng ở gốc. Hoa màu tím sẫm, mọc thành chùm ở ngọn. Thân rễ mầm thành củ, lúc đầu mọc thẳng sau mọc ngang. Trước đây ta phải nhập Sinh địa của Trung Quốc; từ năm 1958 chúng ta đã trồng thành công trong nước, hiện đang được phát triển trồng ở nhiều địa phương.



Địa hoàng

Rehmania glutinosa (Gaertn.) Libosch.

Trồng trọt

Việc trồng cây Địa hoàng nên thực hiện phương pháp nhân giống bằng mầm thì có nhiều ưu điểm: hệ số nhân giống cao hơn, tỷ lệ cây sống tăng, năng suất rễ củ tăng. Đất trồng cần tơi, xốp. Phân bón cần có kali. Khi cây ra hoa thì ngắt bỏ ngọn hoa để củ được to. Vùng trung du và đồng bằng nước ta mỗi năm có thể trồng hai vụ: một vụ trồng vào tháng 1 - 2, thu hoạch tháng 8 - 9; một vụ trồng tháng 7 - 8, thu hoạch tháng 2 - 3. Mỗi hecta có thể cho từ 3 đến 7 tấn tùy theo vụ trồng và cách chăm sóc.

Chế biến

Từ củ tươi của cây Địa hoàng được chế thành 2 vị dược liệu là Sinh địa¹ và Thục địa.

Sinh địa (= Can địa hoàng, Sinh địa khô) – là củ tươi (Sinh địa hoàng, Tiên địa hoàng) được phơi sấy khô. Củ đem rửa sạch, ngâm đầu sấy 34 - 40°C, ngày thứ hai trở đi 50 - 60°C, hàng ngày đảo đều, khi củ mềm dẻo, thịt đen lại là được.

¹ Một số tài liệu phân biệt Sinh địa hoàng là củ Địa hoàng tươi, Can địa hoàng là của Địa hoàng phơi khô.

Dược liệu chứa mono và diterpen glycosid

Thực địa. Lấy 10 kg Sinh địa rửa sạch, để ráo. Lấy 5 lít nước cho vào 300 g bột Sa nhân sắc lấy 4 lít nước. Lấy nước sa nhân tắm Sinh địa rồi xếp vào thạp hay thùng men. Cho nước Sa nhân còn lại với 100 g gừng tươi giã nhỏ và nước sôi cho đủ ngập hết các củ. Đun sôi liên tục trong 2 ngày đêm, nước cạn đến đâu phải thêm nước sôi vào cho đủ mức cũ, thỉnh thoảng đảo củ (cần chú ý nấu phải thật đều lửa và thật kỹ, nếu không sau này có nấu lại củ cũng không thể mềm được). Sau đó nấu cạn còn 1/2 nước, vớt củ ra để ráo nước. Lấy nước thực còn lại pha thêm 1/2 lượng rượu 25 - 30°, đem tắm rồi đổ trong 3 giờ và đem phơi. Làm nhiều lần như vậy đến khi cạn hết nước thực.

Thành phần hóa học

Thành phần hoá học của Địa hoàng Hoài Khánh - *R. glutinosa* Libosch forma *hueichigensis* Hsiao. đã được các nhà nghiên cứu Nhật xác định thành phần. Gồm có:

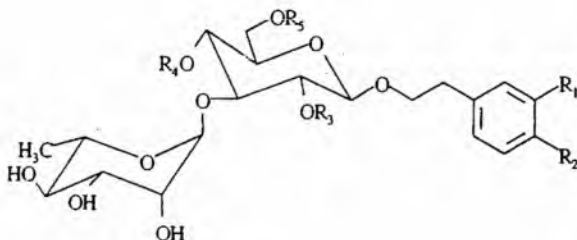
Các iridoid glycosid là catalpol, rehmaniosid A, B, C, D (công thức xem phần đại cương), hai chất rehmaglutin B và C thuộc loại dẫn chất iridoid không có phân đường.

Catalpol có đc. 207 - 209°C $[\alpha]_D = -122^\circ$, hàm lượng 0,11 % trong củ tươi. Chất rehmaglutin B không có nối đôi trong vòng pyran nhưng lại có 3 vòng và ở vị trí C-7 có nhóm thế Cl, chất rehmaglutin C có sự đóng vòng bất thường tạo ra vòng lacton 5 cạnh.

Các carbohydrat như *D*-glucose, *D*-galactose, *D*-fructose, sucrose, rafinose, mannotriose, stachyose, verbascose và *D*-manitol. Stachyose là chất chính với hàm lượng 48,3 % (so với dược liệu khô).

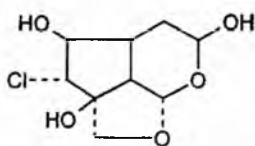
Ngoài ra còn có 15 amino acid và *D*-glucosamin.

Thành phần của loại Địa hoàng *R. glutinosa* var. *purpurea* phân tách theo phân đoạn thì thành phần carbohydrat chính vẫn là stachyose (phân đoạn trung tính), amino acid là arginin chiếm 4,2% (phân đoạn kiềm) và acid γ -aminobutyric acid chiếm 3 % (phân đoạn acid). Cũng từ rễ Địa hoàng này, năm 1990 các nhà nghiên cứu Nhật còn phân lập thêm 18 dẫn chất phenethyl glycosid trong đó có các chất 2'-*O*-acetyl-acetosid (1), jionosid C (2), jionosid D (3) và isoacetosid (4) đã được thử tác dụng sinh học.

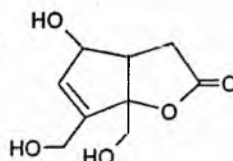


Dược liệu chứa mono và diterpen glycosid

	R1	R2	R3	R4	R5
1	OH	OH	Ac	Caffeoyl	H
2	H	H	H	Caffeoyl	H
3	OH	OCH ₃	H	Caffeoyl	H
4	OH	OH	H	H	Caffeoyl



Rehmaglutin B



Rehmaglutin C

Tác dụng và công dụng

Catalpol có tác dụng hạ đường huyết rõ rệt đã được thí nghiệm trên súc vật. Ngoài ra còn có tác dụng lợi tiểu và nhuận.

Các chất phenethyl glycosid (1), (2), (3) đã được thử tác dụng sinh học cho thấy có tác dụng ức chế aldose reductase (AR) với IC_{50} từ 10^{-7} – 10^{-6} M và có tác dụng ức chế 5-lipoxygenase với IC_{50} là 10^{-5} M. Do tác dụng ức chế AR của các hoạt chất trên nên Sinh địa có tác dụng cải thiện trong các trường hợp biến chứng của bệnh tiểu đường liên quan đến thận, thần kinh, võng mạc, đục thủy tinh thể.

Sinh địa và Thục địa là thuốc bổ chữa suy nhược cơ thể.

Sinh địa dùng trong các bệnh tiểu đường, thiếu máu, thể trạng dễ bị chảy máu, sốt, lưỡi đỏ và khát.

Thục địa dùng trong các trường hợp tim đập nhanh, rối loạn kinh nguyệt, rong kinh, chóng mặt, ù tai, tóc râu bạc sớm. Thục địa là thành phần hay gặp trong các thang thuốc của Đông y như 'Bát vị', 'Lục vị', 'Hà xa đại tạo'...

DÀNH DÀNH

Fructus Gardeniae

Dành dành hay còn gọi Chi tử là quả chín phơi hay sấy khô của cây, họ Cà-phê - Rubiaceae.

Dành dành đã được ghi vào Dược điển Việt Nam.

Được liệu chứa mono và diterpen glycosid

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây nhỏ cao hơn 1 m, phân nhánh nhiều. Lá mọc đối hay mọc vòng 3 chiếc một, nhẵn bóng, có lá kèm rõ. Hoa màu trắng, thơm, quả hình thoi có 5 cạnh lõm, thịt quả màu vàng cam. Cây mọc hoang và được trồng làm cảnh. Trồng bằng cành hoặc bằng hạt.

Thu hái: quả thu hái vào tháng 8 - 10. Lá thu hái quanh năm.

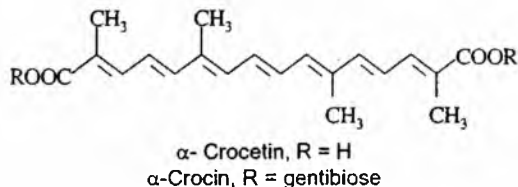


Dành dành
Gardenia jasminoides Ellis

Thành phần hoá học

Thành phần hóa học chính trong quả là các iridoid glycosid: gardosid, scanzhisid, scandosid methyl ester, desacetyl asperulosid acid methylester, gardenosid (công thức xem phần đại cương). Ngoài các iridoid glycosid nói trên, trong quả dành dành còn có acid picrocinic cũng là một loại monoterpene glycosid khác.

Trong quả Dành dành và nhiều cây thuộc chi *Gardenia*, người ta đã phân lập được sắc tố màu đỏ gạch α -crocetin là một acid carboxylic carotenoid. Ở trong cây, sắc tố này tồn tại dưới dạng pseudoglycosid là α -crocin (= α -crocetin digentibiosid), kết tinh hình kim màu đỏ nâu, có cực đại hấp thụ ở 464 và 434 nm, dễ tan trong nước nóng, khó tan trong dung môi hữu cơ. Trong quả Dành dành còn có nonacosan, β -sitosterol và *D*-manitol.



Trong loài *Gardenia lucida* có 5 chất flavonoid thuộc nhóm flavon đã được phân lập và xác định cấu trúc gồm: gardenin A, B, C, D, E.

Tác dụng và công dụng

Dành dành có tác dụng sau: an thần, gây ngủ, chống co giật, hạ huyết áp và tác dụng hạ thân nhiệt kéo dài.

Phân tan trong nước của quả có tác dụng kích thích tiết mật và hạ bilirubin huyết tương.

Dịch chiết nước nóng Chi tử khi tách phân đoạn có phân tử lượng thấp thấy có tác dụng kích thích tái tạo tế bào nội mạc là các tế bào đóng vai trò quan trọng

Dược liệu chứa mono và diterpen glycosid

làm đông máu, do đó giải thích được tác dụng cầm máu của Chi tử. Người ta cũng biết rằng sự tổn thương và sự chậm tái sinh tế bào nội mạc sẽ gây nên những triệu chứng bệnh lý như xơ vữa động mạch. [Planta Med. 56, 1990, 353].

Dùng ngoài, Dành dành cho thấy có tác dụng chống viêm.

Trong y học cổ truyền, Chi tử được dùng để chữa viêm gan cấp tính có vàng da. Ngoài ra còn dùng để chữa khái huyết, tiểu tiện ra máu đau buốt.

Liều dùng: 6 - 12 g một ngày, dùng riêng hoặc phối hợp với các thuốc khác.

Dùng ngoài đắp để chống viêm, bầm dập, bong gân, cầm máu, sát trùng và giảm đau.

α -Crocin là một chất màu dùng để nhuộm thực phẩm. Ngoài ra nhân dân ta hay dùng Dành dành để nhuộm lụa tơ tằm cho có màu vàng đẹp.

LÁ MƠ

Folium Paederiae

Dược liệu là lá tươi của cây Lá mơ (còn gọi là Mơ lống) - *Paederia foetida* L. Họ Cà phê - Rubiaceae.¹

Đặc điểm thực vật và phân bố

Dây leo bằng thân quấn. Lá mọc đối hình trứng, nếu mặt dưới lá màu tím đỏ thì gọi là Mơ tam thể. Hoa màu tím nhạt, mọc thành xim ở kẽ lá. Quả dẹt. Toàn cây có lông mềm và có mùi khó ngửi. Cây mọc hoang ở những bờ bụi. Có thể trồng bằng dây.

Loài *P. scandens* (Lour.) Merr. cũng có hình dạng tương tự chỉ khác là quả hình cầu và thân cành nhẵn, mọc hoang.

Thành phần hoá học

Thành phần trong lá Mơ được biết gồm có:

Các iridiod glycosid: asperulosid, paederosid, scandosid, paederolon, paederon, paederin và paederenin [Shukla Y.N. et al. Phytochem. (1976.) 15, 1989-90]

Alkalloid: α -paederin và β -paederin.



Lá mơ
Paederia foetida L.

¹ Nhiều tác giả hiện nay cho rằng *Paederia scandens* (Lour.) Merr., *Paederia tomentosa* Blume, *Paederia tomentosa* Blume var. *glabra* Kurz, *Paederia chinensis* Hance, *P. mairei* Lévl. đều là đồng danh của *Paederia foetida* L. [Puff C. et al., Rubiaceae of Thailand: 162 & pl. 3.2.7. 2005]

Dược liệu chứa mono và diterpen glycosid

Quinon: phân trên mặt đất có embelin.

Tinh dầu: trong toàn cây và hoa có tinh dầu với hàm lượng cao. Tinh dầu có trên 70 cấu tử trong đó có linalool là thành phần chính, ngoài ra còn có α -terpineol and geraniol [Wong, K.C. et al. Flavour Fragr. J. (1994) 9, 25-28]

Các steroid và triterpen: sitosterol, stigmasterol and campesterol, acid ursolic, epifriedelinol, friedelin.

Ngoài ra trong thân lá còn có chứa các hydrocarbon mạch dài như hentriacontan, hentriacontanol và cetyl alcohol; các dẫn chất furan như 2,3-dihydrobenzofuran, benzofuran; các acid béo như nonionic, capric, lauric, myristic, arachidic, palmitic và caroten, vitamin C.

Đặc biệt, các dẫn chất lưu huỳnh là dimethyl sulfid, dimethyl trisulfid và methyl mercaptan làm cho thân và lá tươi có mùi đặc biệt.

Loài *P. scandens* đã được nghiên cứu từ năm 1968. Thành phần của lá có asperulosid và 4 glucosid: paederosid, scandosid, acid paederosidic và desacetyl asperulosid trong đó 2 chất sau rất có thể không có trong tự nhiên mà là tạo ra do quá trình chiết xuất. Loài *P. foetida* được nghiên cứu năm 1976 và cũng thấy có 3 glucosid: asperulosid, paederosid và scandosid (công thức xem phần đại cương) .

Công dụng

Tác dụng trị tiêu chảy: lá Mơ có tác dụng chống tiêu chảy do ức chế sự vận động của hệ tràng vị.

Dịch chiết cồn 90 % của lá Mơ có tác dụng làm chậm lại tác động gây tiêu chảy thực nghiệm gây ra bởi dầu thầu dầu và magnesi sulfat trên chuột nhắt. ở liều 100 và 250 mg/kg dịch chiết có tác dụng làm giảm chỉ số tẩy xổ (purging index - PI) trong 1 giờ và kéo dài trong 6 giờ ở liều 500 mg/kg. Trên mô hình magnesi sulfat tác dụng của dịch chiết phụ thuộc vào liều dùng. Lá Mơ có tác dụng giảm tác dụng trên hệ tràng vị của hỗn dịch bari sulfat, cis-plastin, làm tăng tác dụng của morphin trên hệ tràng vị. [N. Nahara et al. J. of Ethnopharmacol. 105(1-2), 125-130]

Tác dụng chống oxy hóa: dịch chiết lá (tươi hoặc khô) của lá Mơ có tác dụng chống oxy hóa trên mô hình ABTS (2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) và β -caroten ở mức độ trong khoảng 50 – 80 %. Lá tươi có tác dụng mạnh hơn lá khô. [Hasnah O. Molecules 2009 (14), 970-978]

Tác dụng kháng viêm: phân đoạn tan trong nước của dịch chiết cồn 50 % của lá Mơ có tác dụng kháng viêm trên nhiều mô hình thử nghiệm gây phù cấp và bán cấp với carrageenan, histamine và dextran. Tác dụng phụ thuộc vào liều dùng. Tác dụng tăng khi sử dụng qua phúc mô.

Tác dụng bảo vệ gan: dịch chiết methanol của lá Mơ có tác dụng bảo vệ gan ở mức độ trung bình.

Ngoài ra, lá Mơ còn được biết có các tác dụng sau: dịch chiết lá Mơ có tác dụng chống lại các thương tổn kiểu viêm xương khớp, làm giảm sự thoái hóa sụn khớp. Dịch chiết cồn 50 % của lá Mơ có tác dụng chống co thắt trên hồi tràng chuột lang; chống lại các dòng tế bào ung thư biểu mô mũi – hầu; giảm ho nhưng kém hơn codeine, tương tự

Dược liệu chứa mono và diterpen glycosid

như dropropizine. [G. Nosál'ováaet al. Acta Vet. Brno (2007) 76,27-33]. Dịch chiết nước lá Mơ đường uống trong 2 ngày có tác dụng mạnh chống lại giun Strongyloides, Trichostrongylus và Haemonchus spp. tác động trung bình trên Bunostomum và Monezia spp. trên bê.

Dịch chiết cồn lá Mơ có LD₅₀ trên chuột nhắt là 1200 mg/kg, dịch chiết nước không độc ở liều 2 g/kg đường uống hay tiêm phúc mô và không gây tác động đại thể có ý nghĩa nào.

Nhân dân ta dùng lá để chữa lỵ. Cách làm: lá Mơ 50 g, thái nhỏ trộn với lòng đỏ trứng gà, bọc lá chuối, nướng hoặc đặt trên chảo (không dùng mỡ) nóng đến khi chín thơm. Ngày ăn 2 - 3 lần. Lá Mơ còn dùng để chữa chứng sôi bụng, ăn không tiêu, viêm dạ dày ruột, làm thuốc thông tiểu, chữa trĩ.

HUYỀN SÂM

Radix Scrophulariae

Dược liệu là rễ phơi khô của cây Huyền sâm (bắc) - *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. và *S. buergeriana* Miq., họ Hoa Mồm sói - Scrophulariaceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Huyền sâm (bắc) là cây thảo cao 1,5 - 2 m. Thân có 4 cạnh, màu xanh, có rãnh dọc. Lá hình trứng, đầu nhọn, mép có răng cưa dài 3-8 cm, rộng 1,5 - 2 cm. Hoa mọc ở đầu ngọn hoặc đầu cành, màu vàng nhạt, có 4 nhị. Quả nang trong có nhiều hạt đen nhỏ. Loại *S. ningpoensis* hoa màu tím.

Trước kia ta phải nhập Huyền sâm của Trung Quốc, nay đã di thực thành công.

Trồng trọt và chế biến

Trồng bằng hạt vào mùa xuân, mỗi hecta cần chừng 1,5 kg hạt giống. Thu hoạch rễ vào tháng 10 - 11. Mỗi hecta cho chừng 5 tấn rễ tươi.

Đào lấy củ, cắt bỏ đầu, mầm, rễ con, rửa sạch. Phơi hoặc sấy ở 50 - 60°C đến khi gần khô (củ còn mềm) thì đem ủ 5 - 10 hôm (làm như vậy thịt củ sẽ trở nên đen). Sau đó lại sấy hoặc phơi lại.

Thành phần hoá học

Thành phần đáng chú ý của rễ Huyền sâm là các chất iridoid glycosid. Các chất này cũng giống như phần lớn các iridoid glycosid khác, không bền vững để



Huyền sâm
Scrophularia ningpoensis Hemsl

Được liệu chứa mono và diterpen glycosid

bị chuyển hoá thành dẫn chất màu đen. Hai chất chính được biết là harpagid và harpagosid (=8-O-cinnamoyl harpagid).

Tác dụng và công dụng

Dịch chiết từ Huyền sâm có tác dụng làm hạ đường huyết trên súc vật thí nghiệm, tác dụng giống như catalpol trong Sinh địa đã nói ở trên nhưng không rõ bằng. Trên thỏ với liều tương đương 5 g/kg cho thấy hạ đường huyết 16 % kéo dài trong 5 giờ.

Dịch chiết nước Huyền sâm có tác dụng hạ huyết áp trên súc vật có gây mê hoặc không, có tác dụng giãn mạch. Trên mèo và chó thí nghiệm thấy làm chậm nhịp tim, kéo dài khoảng cách PQ, tăng co bóp cơ tim.

Các tác dụng khác: an thần, chống co giật, tăng tiết mật, giảm tính thấm mao mạch, giải độc, kháng khuẩn.

Trong y học cổ truyền, Huyền sâm được dùng kèm theo các vị thuốc khác để làm thuốc bổ dưỡng, thuốc hạ nhiệt, sắc với Cam thảo và Bạc hà để chữa viêm họng.

Liều dùng: 10-12 g dưới dạng thuốc sắc.

ĐẠI

Cortex et flos Plumeriae

Được liệu là vỏ thân hoặc cành và hoa phơi hay sấy đến khô của cây Đại (hay còn gọi là cây Sứ) - *Plumeria rubra* L. var. *acutifolia* (Poir.) Bail., họ Trúc đào - Apocynaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây nhỡ cao có thể đến 6 m. Thân phân cành 2 hoặc 3 ngả. Cành mập, xốp dễ gãy. Lá to, nguyên, dài 15 - 30 cm rộng 8 cm, mọc so le, thường tập trung ở đầu cành, khi rụng để lại các vết sẹo rất rõ trên cành. Lá hình mác, gốc và đỉnh nhọn, gân lá hình lông chim, gân mép rõ và ở xa mép. Cành và lá có nhựa mủ trắng. Hoa màu trắng ở mặt ngoài, mặt trong màu vàng nhạt, rất thơm, tràng phía trên xẻ thành 5 thùy, khi còn nụ thì vặn xoắn lại. Cây thường được trồng làm cảnh ở các đền chùa, trồng bằng dâm cành bánh tẻ. Sau khi cắt cành không nên dâm ngay, đợi vài ba ngày để vết cắt khô rồi dâm vào bầu đất đã trộn phân, không nên tưới nhiều nước.



Đại
Plumeria rubra L. var. *acutifolia* Bail.

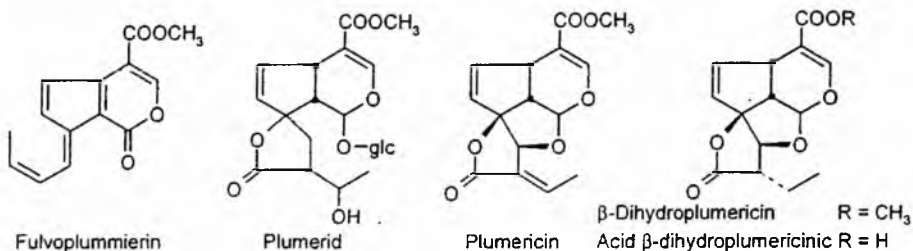
Được liệu chứa mono và diterpen glycosid

Thu hái chế biến

Vỏ thân hoặc cành được cạo sạch lớp vỏ ngoài đem thái mỏng rồi phơi hoặc sấy khô. Hoa hái lúc mới nở, phơi hoặc sấy nhẹ đến khô.

Thành phần hoá học

Thành phần hoạt chất của vỏ cây Đại là các chất thuộc nhóm iridoid có bộ khung trên 10 carbon (homoiridoid). Đây là những thành phần có vị đắng. Fulvoplumierin, chất đầu tiên được Schmid và Bencze phân lập và xác định cấu trúc năm 1953, kết tinh hình kim màu vàng da cam đc. 151 - 152°C. Khi tác dụng với iếm trong ethanol thì cho màu đỏ. Các iridoid khác gồm có: plumierid (một glucosid), plumericin, β -dihydroplumericin, và β -dihydro plumericinic acid.



Hoa cũng có fulvoplumierin. Tinh dầu của hoa có hàm lượng khoảng 0,05% trong thành phần có farnesol, linalol, geraniol, citronellol và các chất khác.

Tác dụng và công dụng

Fulvoplumierin có tác dụng ức chế các chủng khác nhau của *Mycobacterium tuberculosis* ở nồng độ 1-5 $\mu\text{g}/1\text{ml}$ và kháng tế bào ung thư bạch cầu trên thực nghiệm.

Plumierid và plumericin có tác dụng ức chế một số vi khuẩn gram âm và gram dương.

Nước sắc vỏ thân có tác dụng nhuận: 4g vỏ sao thơm, sắc với 200 ml nước chia làm 3 lần uống trong ngày. Người đang bị tiêu chảy hoặc có thai không được dùng. Nếu liều 8 - 10 g thì có tác dụng tẩy xổ.

Chữa chân răng sưng đau: 10 - 20 g vỏ thân ngâm trong 200 ml rượu 25 - 35°. Rượu này dùng để ngâm, không được nuốt, ngày ngâm 3 - 4 lần.

Hoa dùng chữa ho. Ngày dùng 4 - 12 g, sắc với 200 ml nước, chia làm 3 - 4 lần uống.

Lá tươi giã đắp dùng chữa mụn nhọt.

MỘT SỐ CÂY THUỐC KHÁC CHỨA IRIDOID GLYCOSID

KIM NGÂN

Lonicera japonica Thunb., họ Kim ngân - Caprifoliaceae. Trong lá Kim ngân có chứa loganin, secologanin (xem chương flavonoid)

CỎ ROI NGỰA

Verbena officinalis L., họ Cỏ roi ngựa - Verbenaceae. Verbenalin và hastacosid là những iridoid glycosid đã được phân lập và xác định cấu trúc.

MÃ ĐỀ

Plantago major L., họ Mã đề - Plantaginaceae. Lá Mã đề có aucubosid, catalpol (xem chương carbohydrat) .

DƯỢC LIỆU CHỨA DITERPENOID GLYCOSID

XUYÊN TÂM LIÊN

Herba Andrographitis

Dược liệu dùng là phần trên mặt đất phơi hay sấy khô của cây Xuyên tâm liên - *Andrographis paniculata* (Burm.) Nees., họ Ô rô - *Acanthaceae*.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây thảo, mọc thẳng đứng cao dưới 1 m. Thân chia nhiều đốt, lá mọc đối, cuống ngắn, phiến lá hình mác, mặt lá nhẵn, nguyên, dài 3 - 12 cm, rộng 1 - 3 cm. Hoa màu trắng điểm hồng, mọc thành chùm ở nách lá hay đầu cành. Quả dài 15 mm, rộng 3,5 mm. Hạt hình trụ, thuôn dài. Toàn cây có vị rất đắng. Mùa hoa tháng 9 - 10.

Các nước châu Á đều có như Ấn Độ, Indonesia, Malaysia. Ở Trung Quốc có trồng để khai thác bào chế thuốc. Cây được trồng một vài nơi ở các tỉnh phía nam.

Thu hái: cả cây thu hái quanh năm, tốt nhất là trước khi cây ra hoa. Khi ấy hàm lượng andrographolid trong cây đạt cao nhất.

Thành phần hoá học

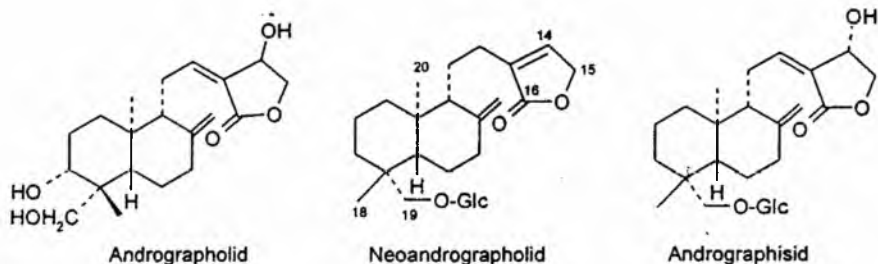
Các dẫn chất diterpenlacton

Thành phần chính trong Xuyên tâm liên là các dẫn chất diterpenlacton có cấu trúc labdan. Chất chính là andrographolid có trong toàn cây nhưng cao nhất là ở lá. Andrographolid có vị rất đắng kết tinh từ MeOH điểm chảy 230°C. Hàm lượng andrographolid trong lá chiếm khoảng 2,39%. Dẫn chất diterpenlacton thứ hai là neoandrographolid, một glucosid đã được xác định cấu trúc năm 1968. Dẫn chất này có vòng lacton 5 cạnh chưa no ở vị trí α , β nên dương tính với thuốc thử Baljet (thuốc thử phát hiện vòng butenolic trong glycosid tim). Mới đây, người ta đã phân lập được glucosid của andrographolid với phần đường glucose gắn vào carbon carbinol bậc II và gọi là andrographisid [Seth S.K. et al. *J. of Mol. Structure* (2010) 965,45-49].



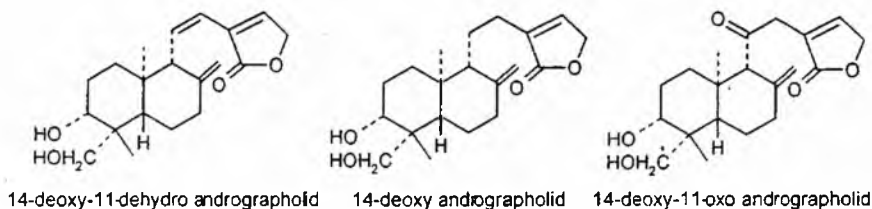
Xuyên tâm liên
Andrographis paniculata (Burm.) Nees.

Dược liệu chứa mono và diterpen glycosid

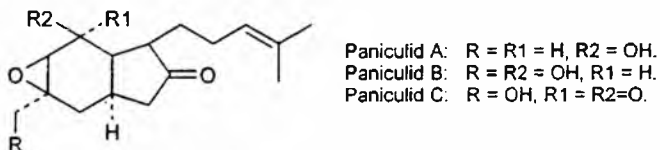


Ngoài ra, còn có một số diterpen lacton khác với hàm lượng thấp: isoandrographolid, 14-epiandrographolid, 14-desoxy androrapholid, 14-desoxy-11-dehydro andrographolid, 14-desoxy-11-hydroxy andrographolid, 14-desoxy-11-oxo andrographolid, 14-desoxy-12-hydroxy andrographolid, 14-deoxy-12-methoxy andrographolid, 12-epi-14-deoxy-12-methoxy andrographolid, 14-desoxy-11,12-didehydroandrographolid (andrographolid D), 14-desoxy andrographolid 19-β-D-glucosid, homoandrographolid, 6'-acetyl neoandrographolid, andrographosterol và một terpenoid bất thường với 23 carbon là 14-deoxy-15-isopropyliden-11,12didehydroandrographolid. [Mishra S.K. et al. Pharmacognosy Reviews 1(2), 283-98, 2007; Matsuda T. et al. Chem. Pharm. Bull. 42(6): 1216-25 (1994)]

Trong cây còn có các diterpen dimer là bisandrographolid A, B, C and D.



Trong môi trường nuôi cấy mô từ các bộ phận khác nhau của cây Xuyên tâm liên còn thấy xuất hiện thêm 3 chất sesquiterpen lacton mới: paniculid A, B, C nhưng lại không thấy có andrographolid.

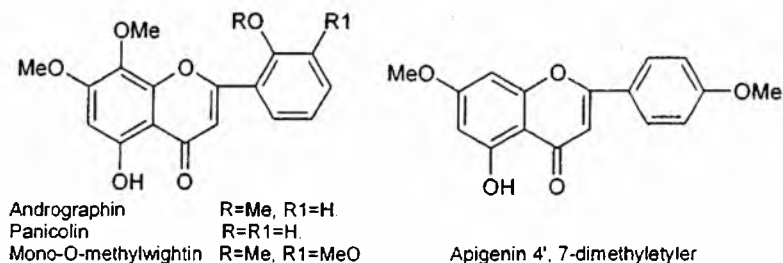


Ngoài ra trong cây còn có α-sitosterol và một số thành phần khác.

Được liệu chứa mono và diterpen glycosid

Các flavonoid

Rễ của cây Xuyên tâm liên ngoài andrographolid còn có các dẫn chất thuộc nhóm flavon: andrographin, panicolin, apigenin 7,4'-di-O-methylether, mono-O-methyl wightin, 5-hydroxy-7,8-dimethoxy flavon 5-glucosid, 5-hydroxy-7,8,2',3'-tetramethoxy flavon, 5-hydroxy-7,8,2'-trimethoxy flavon 5-glucosid, 5,4'-dihydroxy-7,8,2',3'-tetra methoxy flavon 5-glucosid.



Tác dụng và công dụng

Các nghiên cứu trên chuột nhắt cho thấy Xuyên tâm liên có tác dụng kích thích hệ miễn dịch bằng cả 2 con đường: đáp ứng đặc hiệu với kháng nguyên tạo nên kháng thể tiêu diệt vi khuẩn và đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu tăng cường khả năng thực bào.

Xuyên tâm liên có tác dụng ức chế sự nhân bản của nhiều loại tế bào ung thư [Talukdar, P.B. et al. Indian J.Chem. 6:252-54], kích thích sự biệt hóa tế bào [Matsuda, T., M. et al. Chem. Pharm. Bull (Tokyo) 42(6):1216-25] giúp chống lại bệnh ung thư. Các diterpen được cho là thành phần chính có tác dụng [Mishra S.K. et al. Pharmacognosy Reviews 1(2), 283-98, 2007]. Andrographolid có tác dụng mạnh hơn deoxyandrographolid và neoandrographolid trên human leukemia HL-60 và nhiều dòng tế bào khác [Cheung H.Y. et al. Planta Med. 71:1106-1111 (2005)].

Xuyên tâm liên có tác dụng hạ sốt. Ở liều 300mg/kg Xuyên tâm liên có tác dụng hạ sốt tương đương với aspirin cùng liều. Xuyên tâm liên có tác dụng ngừa cảm lạnh trên thử nghiệm lâm sàng mù đôi ở người tình nguyện. Sau 3 tháng sử dụng liều 200 mg/ngày, tỉ lệ người cảm lạnh chỉ còn 30 % so với 62 % ở nhóm chứng. [Caceres D.D. et al., Phytomedicine 4(2) 101-4]

Dịch chiết Xuyên tâm liên có ảnh hưởng lên khả năng tồn tại của HIV do ức chế các enzym ảnh hưởng lên quá trình vận chuyển phosphat.

Xuyên tâm liên có tác dụng bảo vệ gan chống lại các tác nhân gây hại cho gan như CCl_4 , galactosamin, paracetamol. Tác dụng chủ yếu do các andrographolid trong đó anhydrographisid có tác dụng mạnh nhất. [Kapil, A. et al. Biochem. Pharmacol. 46(1) 182-85; Seth S.K. et al. J. of Mol. Structure (2010) 965,45-49]

Xuyên tâm liên có tác dụng chống tiêu chảy. Tác dụng chủ yếu là do các dẫn chất diterpen.

Dược liệu chứa mono và diterpen glycosid

Trên mô hình thử nghiệm với các tác nhân gây tiêu chảy như magnesi sulfat, bari sulfat, dầu thầu dầu... dịch chiết Xuyên tâm liên có tác dụng ức chế sự vận động của hệ tràng vị làm chậm tác dụng tẩy xổ của các chất này.

Trên tiêu chảy gây ra bởi *E. coli*, andrographolid and neoandrographolid có tác dụng tương tự như loperamid. 82,5 % bệnh nhân bị tiêu chảy cấp khỏi bệnh khi sử dụng liều 500 mg chia 3 lần/ngày trong 6 ngày (2,5 - 3 mg/kg thể trọng) kèm với bù nước [Yin J. et al. Contemporary Traditional Chinese Medicine. pp. 517-524 (1993)]. Sử dụng điều trị cho 1,611 trường hợp lỵ do vi khuẩn và 955 trường hợp tiêu chảy cho kết quả chung là 91,3% khỏi bệnh. [Deng W.L. et al. News letters of Chinese Herbal Med. (1978) 10, 27-31]

Dịch chiết Xuyên tâm liên, chủ yếu là neoandrographolid và deoxyandrographolid có tác dụng ngăn cản sự sinh trưởng của ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium falciparum*, *P. berghei* với tác dụng bảo vệ tốt hơn tác dụng điều trị. [Misra, P. et al. Int. J. Pharmacog. 30(4): 263-74]

Dịch chiết Xuyên tâm liên có tác dụng kháng viêm gây bởi các tác nhân như histamin, dimethyl benzen, dầu croton. Cả 4 andrographolid trong Xuyên tâm liên là deoxy andrographolid, andrographolid, neoandrographolid và dehydroandrographolid đều có tác dụng. Trong đó, dehydroandrographolid là mạnh nhất, rồi tới neoandrographolid và andrographolid. Tác động này có thể thông qua cơ chế tác động trên tuyến thượng thận. [Yin J. et al. Contemporary Traditional Chinese Medicine, 517-524]

Theo Đỗ Minh và cộng sự (1992) bằng phương pháp thử kháng khuẩn theo phương pháp pha loãng trong thạch cho thấy dịch chiết của lá xuyên tâm liên có tác dụng ức chế các vi khuẩn *Shigella* (22 chủng) và *Staphylococcus aureus* (32 chủng). Mức độ ức chế tùy thuộc vào phương pháp điều chế.

Theo Kee Chang Huang (Đại học Louisville, Mỹ), Xuyên tâm liên còn có tác dụng an thần; chống thụ thai. Cũng theo tác giả trên, Xuyên tâm liên có thể có tác dụng phụ như chóng mặt, tim đập nhanh.

Các thử nghiệm dược lý cho thấy andrographolid, hoạt chất chính trong cây có nhiều tác dụng trên các mô hình thử nghiệm như: diệt đơn bào, chống độc cho gan, kháng HIV, kích thích miễn dịch, chống ung thư, hạ đường huyết và chống cao huyết áp. [Jada S.R. et al. Phytochem. (2007) 68 904-912]

Trên lâm sàng Xuyên tâm liên cho thấy có tác dụng chống viêm và kháng khuẩn trong các trường hợp: mụn nhọt, viêm họng, viêm amydan, viêm phế quản, viêm loét dạ dày - ruột, viêm đường tiết niệu, nhiễm khuẩn đường ruột như tiêu chảy, lỵ trực trùng.

Xuyên tâm liên còn được dùng làm thuốc bổ đắng giúp tiêu hoá.

Dùng dưới dạng thuốc bột 4 - 6 g hoặc thuốc sắc 10 - 20 g.

Ở Trung Quốc có sản phẩm dạng viên chứa hoạt chất andrographolid, mỗi viên chứa 50 mg và dạng ống tiêm, mỗi ống chứa 50 mg trong 2 ml. Tiêm bắp hoặc pha loãng với dịch truyền qua tĩnh mạch.

KÉ ĐẦU NGỰA

Fructus Xanthii

Được liệu là quả già phơi hay sấy khô của cây Ké đầu ngựa - *Xanthium strumarium* L., họ Cúc - Asteraceae.

Được điển Trung Quốc ghi loài *X. sibiricum* Patr.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây thảo cao độ 1 m, thân có khía rãnh. Lá chia làm 3 - 5 thùy nông, mép có răng cưa, có lông ngắn cứng. Cụm hoa đầu. Quả hình thoi có gai móc.

Cây mọc hoang ở nhiều nơi nước ta.

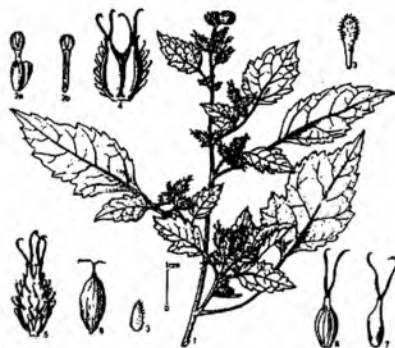
Thu hái và chế biến

Thu hoạch quả già vào tháng 4 - 7, khi dùng thì sao cháy, rây bỏ gai, giã dập. Thân lá cũng được dùng.

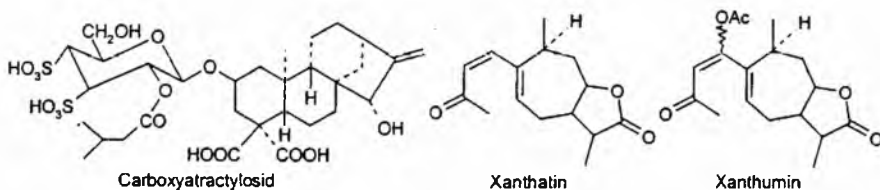
Thành phần hoá học

Quả chứa chất béo (39,%) và một diterpenoid glycosid đã được xác định là carboxy atractylosid hàm lượng 0,02% acid cafeic.

Trong cây, chủ yếu là lá có các sesquiterpen lacton: xanthatin, xanthumin là 2 thành phần có tác dụng kháng khuẩn. Ngoài ra còn có các sesquiterpenlacton khác cùng một loại khung là xanthin, xanthinosin, xanthalin, xanthanol, isoxanthanol, xanthumanol, desacetoxyl-xanthumin. Các thành phần này có thể thay đổi tùy theo nơi mọc của cây. Trong cây còn có các dẫn chất phenol là 3,4-dihydroxycinnamic, acid 1,4-dicafeylquinic, γ -tocopherol và một số thành phần khác.



Ké đầu ngựa
Xanthium strumarium L.



Tác dụng và công dụng

Carboxyatractylosid ở dạng muối (= carboxyatractylat) và cafeic acid đều có tác dụng làm hạ đường huyết. Chú ý carboxyatractylosid có độc tính.

Dược liệu chứa mono và diterpen glycosid

Xanthatin và xanthumin là những chất có tác dụng kháng khuẩn.

Xanthatin và dịch chiết toàn phần của cây đã thử thấy có tác dụng độc với tế bào ung thư. [Planta med. (1994) 60 (5) 473-4.]

Trong y học cổ truyền người ta dùng Kế đầu ngựa để chữa đau đầu do cảm lạnh; viêm xoang chảy nước mũi, mụn nhọt, lở loét, mẩn ngứa, lỵ.

Quả Kế còn dùng làm thuốc chữa bí tiểu tiện, chữa đau răng. Ở Ấn Độ có dùng rễ để điều trị ung thư.

Ngày dùng 10 - 16 g cành và lá hoặc quả dưới dạng thuốc sắc hoặc thuốc cao.

HY THIÊM

Herba Siegesbeckiae

Dược liệu là bộ phận trên mặt đất phơi khô của cây Hy thiêm - *Siegesbeckia orientalis* L., họ Cúc - Asteraceae.

Hy thiêm được ghi vào Dược điển Việt Nam. Dược điển Trung Quốc còn ghi thêm 2 loài khác là *S. pubescens* Makino và *S. glabrescens* Makino.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây thảo cao 0,5 - 1 m, có nhiều cành có lông. Lá mọc đối, cuống ngắn, phiến lá hình tam giác hay thuôn hình quả trám, đầu lá nhọn, phía cuống cũng thót lại, mép lá có răng cưa, mặt dưới có lông. Cụm hoa đầu, màu vàng, cuống có lông và tuyến chất dính. Quả đóng hình trứng.

Cây mọc hoang khắp nơi ở nước ta. Trung Quốc và một số nước Đông Nam Á đều có.

Thành phần hóa học

Từ phần trên mặt đất của Hy thiêm, 25 diterpen có cấu trúc ent-pimaran và ent-kauran đã được phân lập. [Wang R. et al. J. Nat. Prod. 2010, 73, 17-21]

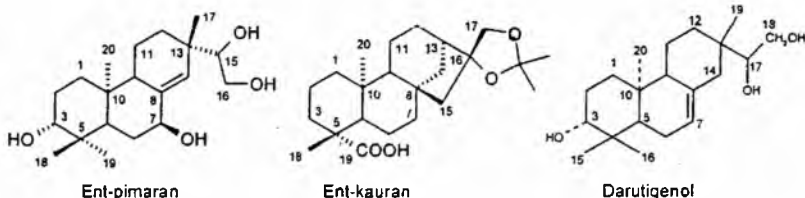
Các dẫn chất ent-pimaran có darutigenol, ent-12 α ,16-epoxy-2 β ,15 α ,19-trihydroxypimar-8-en, ent-12 α ,16-epoxy-2 β ,15 α ,19-trihydroxypimar-8(14)-en, ent-2 α ,15,16,19-tetra-hydroxypimar-8(14)-en, ent-15-oxo-2 β ,16,19-trihydroxy-pimar-8(14)-en, ent-2-oxo-15,16,19-trihydroxypimar-8(14)-en... Ngoài ra còn có một số diterpen glycosid như darutosid, hythiemosid, ent-2-oxo-15,16-dihydroxypimar-8(14)-en-16-O- β -glucopyranosid, ent-2-oxo-3 β , 15,16-trihydroxy-pimar-8(14)-en-3-O- β -glucopyranosid, ent-2 β ,15,16,19-tetra-hydroxypimar-8(14)-en-19-O- β -glucopyranosid [P. M. Giang et al. Chem. Pharm. Bull. (2005) 53(2) 232-34; Xiang Y et al. J Nat Prod. (2004) 67(9) 1517-23]



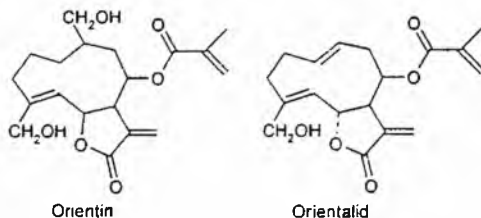
Hy thiêm
Siegesbeckia orientalis L.

Dược liệu chứa mono và diterpen glycosid

Darutosid là một diterpenoid glycosid, khi thủy phân bằng enzym phân đường là glucose được tách ra; phần aglycon được gọi là darutigenol (= daruten-7-triol-3,17,18). Phân đường glucose trước đây được cho rằng ở OH của C-17, về sau xác định lại OH ở C-3 [J. H. Kim 1979].



Hy thiêm còn có các dẫn chất sesquiterpen lacton nhóm germacranolid (như orientin, orientalid...), nhóm melampolid; các flavonoid (như 3,7-dimethylquercetin, rutin); các steroid (sitosterol, stigmasterol, stigmasterol 3-O- β -D-glucopyranosid); dẫn chất của geranyl nerol; thymohydroquinon dimethyl ether; acid cafeic... [P. M. Giang et al. (2005)]



Tác dụng và công dụng

Cao chiết Hy thiêm có tác dụng ức chế sự tạo thành immunoglobulin E (Ig E) phụ thuộc interleukin (IL)-4 liên quan tới phản ứng dị ứng nhanh gây bởi dị nguyên. [Hwang W.J. Immunopharmacol. Immunotoxicol. (2001) 23(4) 555-63]

Cao chiết Hy thiêm còn có tác dụng chống oxy hoá, chống thụ thai, kháng viêm, điều trị thấp khớp.

Các diterpen là những chất có tác dụng chính trong điều trị thấp khớp. Một số chất có tác dụng trên tế bào ung thư tử cung người. [Wang R. et al. J. Nat. Prod. 2010, 73, 17-21]

Trong Y học dân tộc cổ truyền Hy thiêm được dùng làm thuốc chữa tê thấp, đau nhức xương khớp.

Người dân Madagascar dùng để điều trị các vết thương.

Ngày dùng 8 - 16 g dạng thuốc sắc hoặc thuốc cao.

CỎ NGỌT

Herba Steviae

Được liệu là bộ phận trên mặt đất phơi khô của cây Cỏ ngọt - *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Hemsley., họ Cúc - Asteraceae.

Đặc điểm thực vật

Cây thuộc thảo cao 40 - 80 cm, nhiều lá nhiều cành. Thân có tiết diện tròn, có rãnh dọc với nhiều lông mịn, phân gốc nâu, phía trên xanh. Lá 4 - 8 cm chiều dài, 0,8 - 1,5 cm chiều rộng, mặt lá có nhiều lông tơ mịn. Lá mọc đối, ở nách lá mọc lên chồi khác. Lá có 3 gân nổi rõ, các gân phụ hình lông chim, mép lá có răng cưa, có vị rất ngọt. Hoa đầu mọc ở kẽ lá, tụ thành chùm ở ngọn. Mỗi hoa đầu có 5 hoa hình ống màu vàng nhạt, 5 chỉ nhị dài bằng nhau tính trên ống tràng. Cây thích nghi với khí hậu nóng ẩm, cần nhiều ánh sáng, đất có pH 4 - 5. Không mọc nơi đất bùn sinh lầy.



Cỏ ngọt - *Stevia rebaudiana*

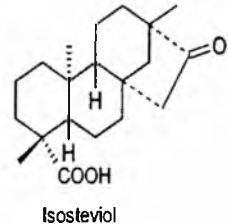
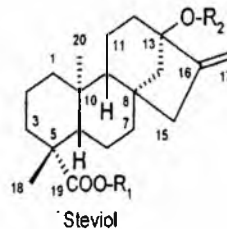
Cây có nguồn gốc Nam Mỹ (Paraguay, Brasil). Cây đã hoặc đang được trồng nhiều ở Paraguay, Mỹ, Mexico, Trung Mỹ, Nhật Bản, Trung Quốc, Malaysia, Hàn Quốc, Tây Ban Nha, Ý và Anh. Hiện đã được di thực và trồng trong nước để lấy lá hoặc chế biến thành cao để dùng trong nước và xuất khẩu.

Đặc điểm vi phẫu và bột

Trên vi phẫu và bột, đặc điểm nổi bật là nhiều lông che chở đa bào một dãy, ngoài những lông thẳng còn có những lông hình móc câu rất đặc biệt. Lông thường có những eo thắt ở gần đầu.

Thành phần hoá học

Thành phần chính trong Cỏ ngọt là steviosid, một diterpen glucosid có độ ngọt gấp 200-300 lần đường. Hàm lượng steviosid trong lá khô thay đổi tùy theo địa lý, khí hậu, giống và dao động từ 3% - 20%, trung bình là 11%. Ngoài ra, còn có dulcosid A ($\approx 0,5\%$), rebaudiosid A (2-3%), C (1,5-2%) và steviolbiosid, rebaudiosid B, D, E ở dạng vết.



Dược liệu chứa mono và diterpen glycosid

Nhiều công trình đã nghiên cứu chất ngọt của cây từ đầu thế kỷ thứ XX. Rasenack thu được chất kết tinh vào năm 1908. Bridel và Lavielle (1931) chứng minh chất ngọt là một heterosid tan trong nước và có vị ngọt gấp hơn 200 lần đường mía và đặt tên là steviosid (thay vì eupatorin vì không phải chi Eupatoria như trước đây).

Từ 1952 đến 1963 nhiều công trình đóng góp vào nghiên cứu cấu trúc của steviosid. Đây là một diterpenoid glycosid, nếu thủy phân bằng enzym sẽ cho aglycon thật là steviol. Nếu thủy phân bằng acid sulfuric loãng sẽ thu được isosteviol. Phần đường có 2 mạch: một mạch là sophorose [= 2-O-(β -D-glucopyranosyl)-D-glucose] nối theo dây nối acetal với nhóm OH ở C-13 và mạch còn lại là một glucopyranose nối theo dây nối ester với nhóm carboxyl ở vị trí C-19.

Diterpen glycosid	R1	R2
Steviosid	$-\beta$ -glc	$-\beta$ -glc2- β glc
Steviolbiosid	-H	$-\beta$ -glc2- β glc
Rebaudiosid A	$-\beta$ -glc	$-\beta$ -glc2- α glc \uparrow 3 β -glc
Rebaudiosid B	-H	$-\beta$ -glc2 β glc \uparrow 3 β -glc
Rebaudiosid C (=Dulcosid)	$-\beta$ -glc	$-\beta$ -glc2- α rha \uparrow 3 β -glc
Rebaudiosid D	$-\beta$ -glc2- β glc	$-\beta$ -glc2- β glc \uparrow 3 β -glc
Rebaudiosid E	$-\beta$ -glc2- β glc	$-\beta$ -glc2- β glc
Dulcosid A	$-\beta$ -glc	$-\beta$ -glc2- α rha

Ngoài ra, trong Củ ngọt còn có một số dẫn chất diterpenoid khác, triterpenoid, sterol, tanin, tinh dầu, protein (6,2%), lipid (5,6%).

Định tính và định lượng

Phương pháp định tính tốt nhất là dùng sắc ký lớp mỏng với chất hấp phụ là silicagel G, dung môi khai triển là n-BuOH bão hoà nước hoặc EtOAc - AcOH (16:5), hiện màu bằng hơi iod, hoặc phun vanillin 1% trong cồn (cứ 1 ml dung dịch vanillin thêm 1 giọt H₂SO₄ đđ), sấy 110°C trong 10 phút.

Để định lượng, có thể dùng thuốc thử Carr-Price để đo màu hoặc dùng sắc ký khí-lỏng sau khi chuyển steviosid thành methyl ester của steviol hoặc isosteviol. Có tác giả dùng sắc ký lỏng cao áp. Bộ môn Dược liệu đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh có đánh giá chất lượng của một số chế phẩm của củ ngọt bằng phương pháp tìm độ pha loãng đầu tiên có vị ngọt rồi so sánh với đường saccharose. [Ngô Văn Thu và cs., 1994]

Dược liệu chứa mono và diterpen glycosid

Công dụng

Cao Cỏ ngọt hoặc steviosid đã được sử dụng rộng rãi làm chất ngọt trong bánh kẹo, nước giải khát. Người bị bệnh tiểu đường và người bị béo phì có thể dùng chế phẩm của cỏ ngọt để thay thế đường.

Từ những năm 1970, cao chiết Cỏ ngọt đã được sử dụng rộng rãi thay thế đường ở nhiều nước. Chỉ riêng ở Nhật mỗi năm tiêu thụ đến 700 tấn cỏ ngọt với lượng steviosid khoảng chừng 70 tấn, chiếm 5,6% thị phần các chất ngọt với giá trị khoảng 140 triệu euro mà không thấy có phản ứng độc hại nào.

Mặc dù có tài liệu nói rằng Cỏ ngọt có tác dụng ngăn sự thụ tinh trên chuột đực và cái nhưng nhiều nhà nghiên cứu khác không xác nhận điều này. Nhiều thử nghiệm cho thấy Cỏ ngọt không gây biến dị gen (dù có tài liệu cho rằng sản phẩm chuyển hoá của steviol gây biến dị). Điều này hiện đang còn tiếp tục nghiên cứu để xác minh. Việc sử dụng steviosid tại Mỹ có những hạn chế do chỉ cho phép sử dụng trong phụ gia thực phẩm. [Whitaker 1995]

CHƯƠNG 7

ANTHRANOID VÀ DƯỢC LIỆU CHỨA ANTHRANOID

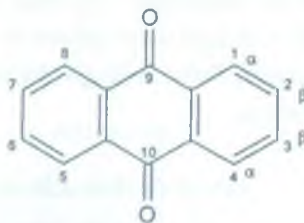
MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học chương "Dược liệu chứa những hợp chất anthranoid" sinh viên phải biết được:

1. Đặc điểm cấu trúc của 3 nhóm anthranoid: nhóm phảm nhuộm, nhóm nhuận tẩy, nhóm dimer.
2. Các phương pháp định tính và định lượng anthranoid trong dược liệu.
3. Nguyên tắc chiết xuất anthranoid từ dược liệu.
4. Tác dụng sinh học và công dụng của anthranoid.
5. Các dược liệu chứa anthranoid đã đưa vào giáo trình, chú trọng Phan to diệp và các dược liệu thuộc chi *Senna* có trong nước, Đại hoàng và các dược liệu thuộc họ *Polygonaceae* có trong nước, Ba kích, Lô hội.

ĐẠI CƯƠNG VỀ ANTHRANOID

I. KHÁI NIỆM CHUNG VỀ ANTHRANOID

Những hợp chất anthranoid nằm trong nhóm lớn hydroxyquinon. Những hợp chất hydroxyquinon cũng là những sắc tố có màu vàng, vàng cam hoặc đỏ, được tìm thấy chủ yếu trong ngành nấm, Địa y, thực vật bậc cao nhưng cũng còn tìm thấy trong động vật.



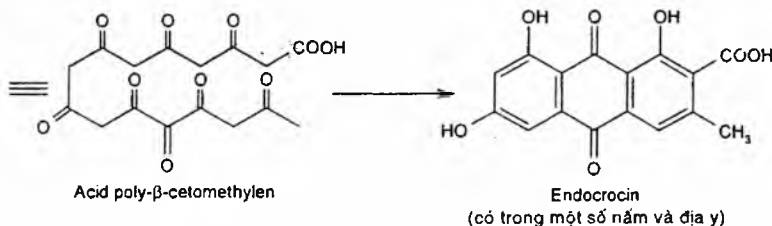
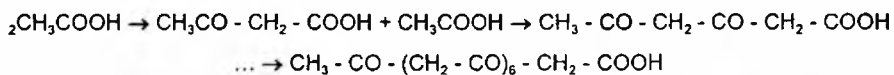
Căn cứ vào số vòng thơm đính thêm vào nhân quinon mà người ta sắp xếp thành các nhóm: benzoquinon, naphtoquinon, anthraquinon và naphtacenquinon

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

hay còn gọi là anthracyclinon. Ở đây chúng ta chỉ đề cập đến nhóm anthraquinon hay *anthranoid*¹. Khi tồn tại dưới dạng glycosid thì các chất này được gọi là *anthraglycosid* hay *anthracenosid*. Cũng như các loại glycosid khác, anthraglycosid khi bị thủy phân sẽ giải phóng ra phần aglycon và phần đường. Phần aglycon là dẫn chất 9,10-anthracendion. Vì trong tự nhiên hầu như chưa gặp các dẫn chất 1,2- hoặc 1,4-anthracendion nên khi nói đến các dẫn chất anthraquinon trong tự nhiên người ta hiểu rằng đó là những dẫn chất 9,10-anthracendion.

Sự tạo thành các dẫn chất anthraquinon xuất phát từ 2 con đường:

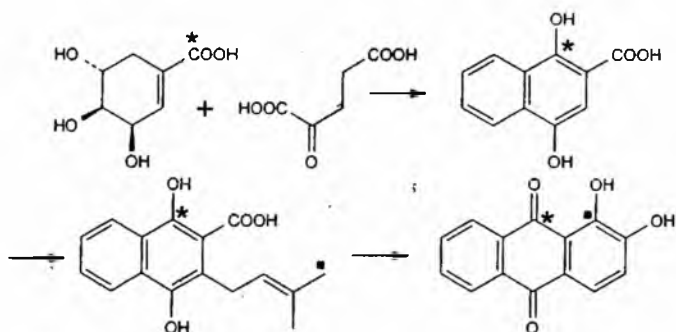
1. Đối với những dẫn chất 1,8-dihydroxyanthraquinon gặp trong các họ thực vật Polygonaceae, Fabaceae, Rhamnaceae cũng như trong một số nấm và Địa y, con đường sinh nguyên xuất phát từ các đơn vị acetat. Người ta đưa acetat đồng vị phóng xạ vào môi trường nuôi cấy *Penicillium islandicum* là nấm tạo dẫn chất anthranoid thì thấy các đơn vị acetat được ngưng tụ nối với nhau theo đầu đuôi. Chất poly- β -cetomethylen acid được tạo thành đầu tiên rồi tiếp theo là các dẫn chất anthranoid.



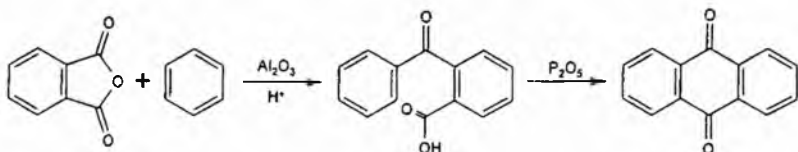
2. Con đường thứ hai tạo thành các dẫn chất anthraquinon trong một số họ thực vật khác chủ yếu là họ Rubiaceae thì chất tiền sinh là acid shikimic. Khi acid này ngưng tụ với một acid α -cetoglutamic sẽ tạo thành một dẫn chất naphthalen rồi chất này lại gắn thêm một gốc isoprenyl để rồi đóng vòng tạo ra các dẫn chất anthra-quinon.

¹ Thuật ngữ anthranoid được dùng để chỉ những dẫn chất có khung anthracen: anthron, dihydroanthranol, anthraquinon và các dimer của chúng ở dạng tự do cũng như ở dạng glycosid.

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid



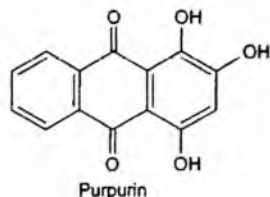
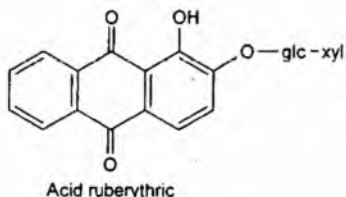
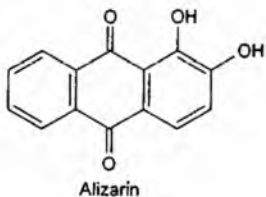
Anthraquinon đơn giản nhất không có nhóm thế có thể điều chế bằng cách oxy hoá anthracen hoặc bằng tổng hợp từ anhydrid phthalic và benzen.



II. PHÂN NHÓM

1. Nhóm phẩm nhuộm

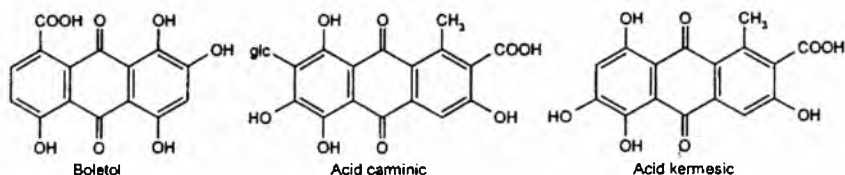
Các dẫn chất thuộc nhóm này trong cấu trúc có 2 nhóm OH kế cận ở vị trí α và β nên còn được gọi là nhóm 1,2-dihydroxyanthraquinon. Các chất thuộc nhóm này thường có màu từ đỏ cam đến tím, hay gặp trong một số chi thuộc họ Cà phê - Rubiaceae (chi *Rubia*, *Coprosma*...), trước đây thường được dùng làm phẩm nhuộm do đó có tên. Ví dụ như alizarin (= 1,2-dihydroxyanthraquinon), acid ruberythric (= 2-primeverosid của alizarin), purpurin (= 1,2,4-trihydroxyanthraquinon).



Có thể kể thêm một số dẫn chất khác như:

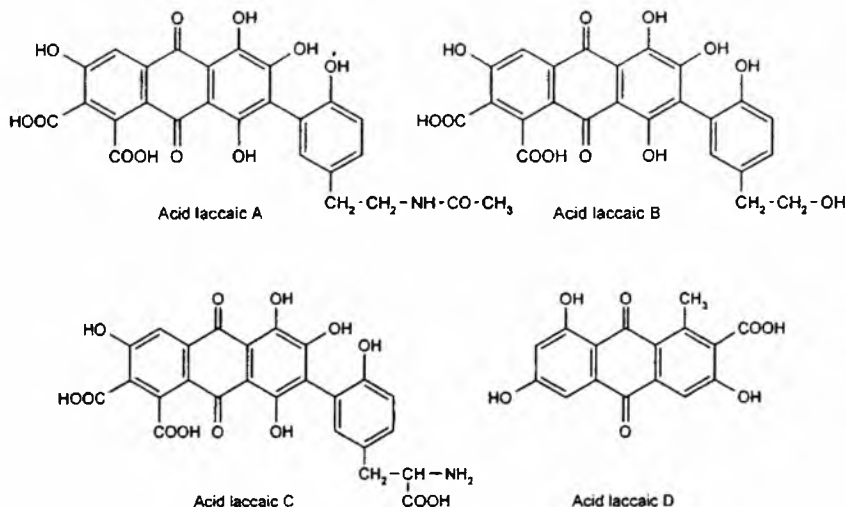
- Boletol là chất có màu đỏ sáng có trong một số loài nấm thuộc chi *Boletus*.

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid



- Acid carminic (= 7-C-glucopyranosyl-3,5,6,8-tetrahydroxy-1-methylantraquinon-2-carboxylic acid) - một C-glucosid, dạng muối nhôm có màu đỏ, được gọi là carmin hay được dùng làm tá dược màu trong bào chế khoa, trong thực phẩm, mỹ phẩm và nhuộm vi phẫu thực vật. Acid carminic có tác dụng kháng ung thư. Acid carminic được chiết từ loài sâu *Dactylopius coccus* Costa (= *Coccus cacti* L.). Loại sâu này sống trên nhiều loài Xương rồng thuộc chi *Opuntia* họ Xương rồng - Cactaceae ở Trung Mỹ, chủ yếu ở Mexico. Người ta lấy những con sâu cái trước khi trứng phát triển hoàn toàn rồi đem sấy khô. Nguyên liệu chứa đến 10% chất màu.
- Acid kermesic là chất màu tạo ra bởi loài sâu *Kermococcus ilicus*.

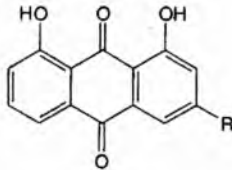
Ở nước ta có Cánh kiến đỏ là sản phẩm do loài sâu *Laccifer lacca* Kerr. tạo ra trên cành một số cây chủ như cây Đậu chiểu - *Cajanus indicus* Spreng, cây Đẽ - *Ficus religiosa* L. và một số cây khác. Thành phần chính của Cánh kiến đỏ là nhựa (75%) dùng để chế shellac. Shellac được sử dụng để đánh bóng verni đồ gỗ, tre, mây, chế sáp triện... Sản phẩm phụ là chất màu đỏ sẫm gọi là acid laccaic. Đây là một hỗn hợp nhiều chất, trong đó acid laccaic A, B, C có màu đỏ. Acid laccaic D vì không có 2 nhóm OH ở α và β nên có màu vàng.



Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

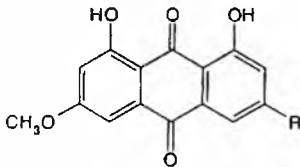
2. Nhóm nhuận tẩy

Những dẫn chất thuộc nhóm này thường có 2 nhóm OH đính ở vị trí 1,8 và ở vị trí 3 thường là nhóm $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHO}$ hoặc $-\text{COOH}$ nên còn được gọi là nhóm *oxymethylantraquinon*. Người ta hay gặp các dẫn chất có cùng cấu trúc trong cùng một loài, chỉ khác nhau ở mức độ oxy hoá của nhóm đính vào C-3. Ví dụ trong Đại hoàng, Chút chít, thảo quyết minh thì có mặt cả 3 chất chrysophanol (=acid chrysophanic), aloe emodin, rhein.



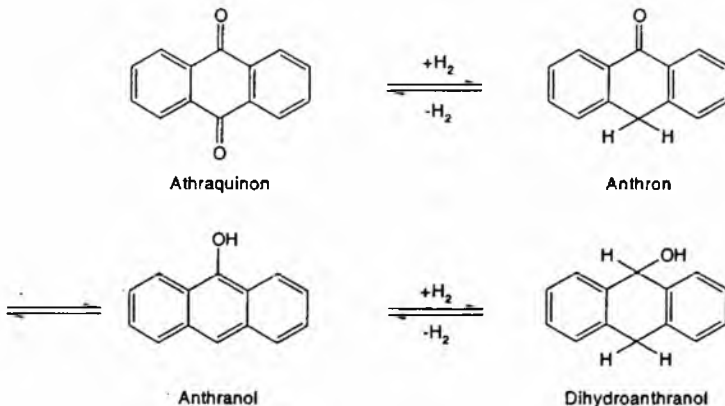
Chrysophanol R = CH_3
Aloe emodin R = CH_2OH
Rhein R = COOH

Các chất physcion, fallacinal, fallacinal, acid parietinic đều cùng tồn tại trong một số loài Địa y thuộc chi *Xanthoria*.



Physcion R = CH_3
Fallacinal R = CH_2OH
Fallacinal R = CHO
Acid parietic R = COOH

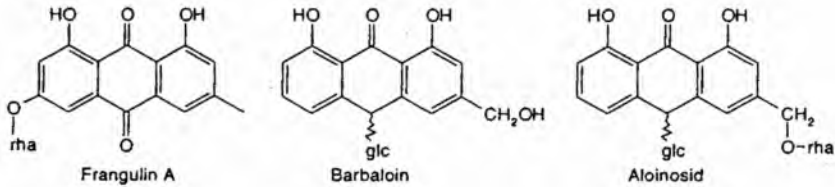
Những dẫn chất anthranoid khi ở trong thực vật có thể tồn tại dưới dạng oxy hoá (anthraquinon) hoặc dạng khử (anthron, anthranol). Nếu khử một trong 2 nhóm chức ceton của anthraquinon sẽ cho dẫn chất anthron hoặc đồng phân hổ biến của anthron là anthranol (dạng enol). Nếu khử tiếp sẽ dẫn đến dẫn chất dihydroanthranol.



Dạng khử có tác dụng xổ mạnh nhưng gây đau bụng nên một số dược liệu chứa anthranoid sau khi thu hái phải để một năm mới dùng để dạng khử huyền thành dạng oxy hoá.

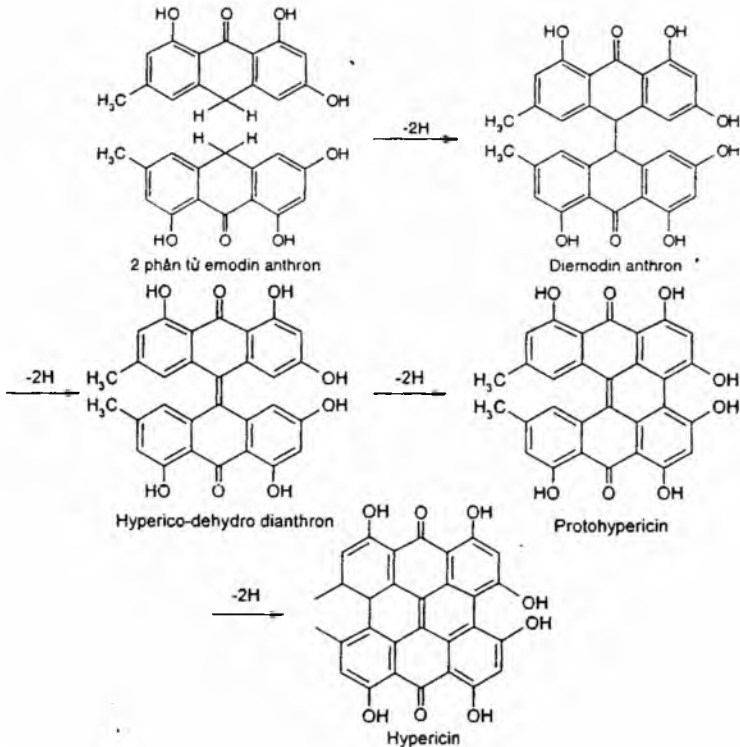
Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Khi tạo thành glycosid, mạch đường thường nối vào vị trí 1 hoặc 8, đôi khi ở vị trí 6 ví dụ frangulin A (= frangulosid A) có trong vỏ cây *Rhamnus frangula* L. Nếu có 2 mạch thì mạch đường ở vị trí 1 và 8 hoặc 6 và 8. Mạch đường có thể là đường đơn như glucose (glc), rhamnose (rha), apiose (api), đường đôi như glc-glc, glc-xyl; đường ba như rha-glc-glc. Dây nối glycosid thường gặp loại O-glycosid nhưng cũng có loại C-glycosid ví dụ barbaloin, hoặc vừa C- vừa O-glycosid ví dụ aloinosid. Cả 2 chất này đều có trong Lô hội.



3. Các anthranoid dimer

Một số dẫn chất anthranoid dimer do 2 phân tử ở dạng anthron bị oxy hoá rồi trùng hợp với nhau tạo thành dianthron hoặc tiếp đến các dẫn chất tehydrodianthron ví dụ sự tạo thành hypericin là chất có trong cây *Hypericum perforatum*.



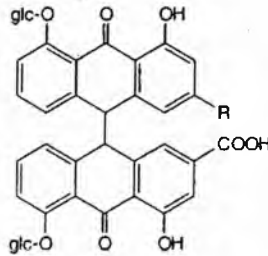
thranoid và dược liệu chứa anthranoid

Một số ví dụ khác là các chất: ararobinol (có trong Cốt khí muồng và trong loài *Rumex spp.*), sennosid A, B, C (có trong Phan tả diệp) hoặc rheidin A, B, có trong Đại hoàng).

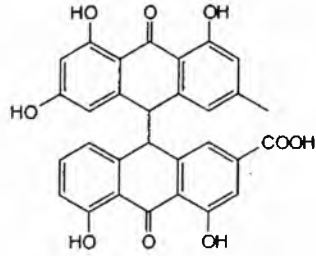
Dimer tạo thành từ 2 nửa phân tử giống nhau được gọi là *homodianthron* dụ ararobinol, sennosid A, B; nếu 2 nửa phân tử không giống nhau được gọi *heterodianthron* ví dụ sennosid C, rheidin A.



Ararobinol



Sennosid A, B R = COOH
Sennosid C R = CH₂OH

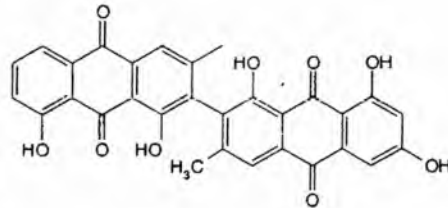


Rheidin A

Trong chi *Cassia* người ta còn gặp một số dimer dạng *dianthraquinon* như sianin, cassiamin.



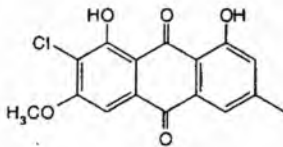
Cassianin



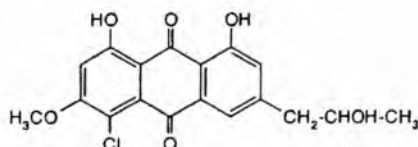
Cassiamin

Loại dianthraquinon còn gặp trong một số loài nấm *Penicillium*.

Trong thực vật ngoài những dẫn chất anthranoid xếp vào 3 nhóm trên còn những dẫn chất khác có một số nhóm thế đặc biệt, ví dụ chất fragilin có trong *Sphaerophorus globosus* hoặc nalgiolaxin có trong nấm *Penicillium* có ôm thế clor.



Fragilin



Nalgiolaxin

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

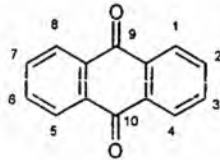
III. PHÂN BỐ TRONG TỰ NHIÊN

Các dẫn chất anthranoid được phân bố trong khoảng 30 họ thực vật khác nhau, chủ yếu là những cây 2 lá mầm. Các họ hay gặp: Caesalpiniaceae, Rhamnaceae, Rubiaceae, Polygonaceae. Anthranoid trong cây một lá mầm rất hiếm gặp. Cho đến nay mới có 2 cây được biết là Lô hội - *Aloe* spp. và *Hemerocallis aurantiaca*.

Trong nấm, Địa ý cũng có anthranoid. Trong động vật, anthranoid được tìm thấy trong các loài sên như *Coccus cacti*, *Kermococcus ilicus*, *Lacifer lacca*.

Dưới đây là bảng ghi một số dẫn chất anthranoid cùng với nguồn thực vật:

Bảng A. Phân bố anthraquinon trong thực vật bậc cao



Tectoquinon	3-CH ₃	Leguminosae (<i>Cassia</i>) Anacardiaceae (<i>Quebrachia</i>) Verbenaceae (<i>Tectona</i>) Bignoniaceae (<i>Tecoma</i>)
2 - hydroxyanthraquinon	2-OH	Rubiaceae (<i>Oldenlandia</i>)
2 - Hydroxy - 3 - methyl anthraquinon	2-OH, 3-CH ₃	Rubiaceae (<i>Coprosma</i>) Verbenaceae (<i>Tectona</i>)
Alizarin	1,2-OH	Rubiaceae (<i>Oldenlandia</i> , <i>Rubia</i> , <i>Galium</i> , <i>Asperula</i> , <i>Crucianella</i>).
Alizarin 1 - methyl ether	1-OCH ₃ , 2-OH	Rubiaceae (<i>Oldenlandia</i> , <i>Morinda</i> , <i>Rubia</i>)
Digitolutein	1-OCH ₃ , 2-OH, 3-CH ₃	Scrophulariaceae (<i>Digitalis</i>)
Hystazarin methyl ether	2-OH, 3-OCH ₃	Rubiaceae (<i>Oldenlandia</i>)
Xanthopurpurin	2,4-OH	Rubiaceae (<i>Rubia</i>)
Xanthopurpurin methyl ether	2-OCH ₃ , 4-OH và 2-OH, 4-OCH ₃	Rubiaceae (<i>Rubia</i>)
Methylxanthopurpurin	2,4-OH, 7-CH ₃	Rubiaceae (<i>Morinda</i>)
Rubiadin	2,4-OH, 3-CH ₃	Rubiaceae (<i>Rubia</i> , <i>Galium</i> , <i>Coprosma</i>)
Rubiadin metthyl ether	2-OH, 3-CH ₃ , 4-OCH ₃	Rubiaceae (<i>Morinda</i> , <i>Coprosma</i>)
Lucidin	2,4-OH, 3-CH ₂ OH	Rubiaceae (<i>Coprosma</i>)
Damnacanthol	2-OH, 3-CH ₂ OH, 4-OCH ₃	Rubiaceae (<i>Damnacanthus</i> , <i>Morinda</i>)
Nordamnacanthol	2,4-OH, 3-CHO	Rubiaceae (<i>Damnacanthus</i>)
Damnacanthol	2-OH, 3-CHO, 4-OCH ₃	Rubiaceae (<i>Damnacanthus</i>)
Munjistin	2,4-OH, 3-COOH	Rubiaceae (<i>Rubia</i>)

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Soranjidiol	4,7-OH, 3-CH ₃	Rubiaceae (<i>Morinda, Coprosma</i>)
Chrysophanol	1,8-OH, 3-CH ₃	Polygonaceae (<i>Rheum, Rumex, Polygonum</i>)
		Rhamnaeae (<i>Rhamnus, . . .</i>)
		Leguminosae (<i>Cassia</i>)
		Euphorbiaceae (<i>Cluytia</i>)
		Saxifragaceae (<i>Saxifraga</i>)
		Ericaceae (<i>Arbutus</i>)
		Lythraceae (<i>Sonneratia</i>)
Aloe - emodin	1,8-OH, 3-CH ₂ OH	Polygonaceae (<i>Rheum</i>)
		Rhamnaeae (<i>Rhamnus. . .</i>)
		Leguminosae (<i>Cassia</i>)
		Liliaceae (<i>Aloe</i>)
Rhein	1,8-OH, 3-COOH	Polygonaceae (<i>Rheum, Rumex</i>)
		Leguminosae (<i>Cassia</i>)
Anthragallol	1,2,3-OH	Rubiaceae (<i>Coprosma</i>)
Anthragallol methyl ether	1,3-OH, 2-OCH ₃ } 1,3-OCH ₃ , 2-OH } 1,2-OCH ₃ , 3-OH }	Rubiaceae (<i>Coprosma</i>) Rubiaceae (<i>Coprosma</i>) Rubiaceae (<i>Coprosma</i>)
Purpurin	1, 2,4-OH	Rubiaceae (<i>Rubia, Relbunium</i>)
Pseudopurpurin	1, 2,4-OH, 3-COOH	Rubiaceae (<i>Rubia, Relbunium, Galium, Crucianella</i>)
Juzunal	2,8-OH, 3-CHO, 4-OCH ₃	Rubiaceae (<i>Damnacanthus</i>)
Morindon	4,7,8-OH, 3-CH ₃	Rubiaceae (<i>Morinda, Coprosma</i>)
Coelulatin	2,4,5-OH, 3-CH ₂ OH	Rubiaceae (<i>Coelospermum</i>)
Chrysaron	2,7,8-OH, 3-CH ₃ (?)	Polygonaceae (<i>Rheum</i>)
Obtusifolin	1-OCH ₃ , 2,8-OH, 3-CH ₃	Leguminosae (<i>Cassia</i>)
Emodin	1,6,8-OH, 3-CH ₃	Polygonaceae (<i>Rheum, Rumex, Polygonum</i>)
		Rhamnaeae (<i>Rhamnus, . . .</i>)
		Leguminosae (<i>Cassia</i>)
		Lythraceae (<i>Sonneratia</i>)
Physcion	1,8-OH, 3-CH ₃ 6-OCH ₃	Polygonaceae (<i>Rheum, Rumex, Polygonum</i>)
		Rhamnaeae (<i>Rhamnus, . . .</i>)
Copareolatin	4,6,7,8 - OH, 3-CH ₃	Rubiaceae (<i>Coprosma</i>)
Alaternin	1,2,6,8 - OH, 3-CH ₃	Rhamnaeae (<i>Rhamnus</i>)
Aurantio - obtusin	1,7-OCH ₃ , 2,6, 8-OH, 3-CH ₃	Leguminosae (<i>Cassia</i>)
Obtusin	1,6,7-OCH ₃ , 2,8-OH, 3-CH ₃	Leguminosae (<i>Cassia</i>)
Chryso obtusin	1,6,7,8-OCH ₃ , 2-OH, 3-CH ₃	Leguminosae (<i>Cassia</i>)

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

* Bảng B. Sự phân bố anthraquinon trong nấm và địa y

Pachybasin	-	Moniliales (<i>Pachybasium</i>)
Chrysophanol	1,8-OH, 3-CH ₃	Moniliales (<i>Pachybasium</i> , <i>Sepedonium</i>)
		Sphaericaceae (<i>Chaetomium</i>)
		Aspergillaceae (<i>Penicillium</i>)
Islandicin	1,4,8-OH, 3-CH ₃	Aspergillaceae (<i>Penicillium</i>)
Helminthosporin	1,5,8-OH, 3-CH ₃	Moniliales (<i>Helminthosporium</i>)
Emodin	1,6,8-OH, 3-CH ₃	Moniliales (<i>Cladsporium</i>)
		Aspergillaceae (<i>Penicillium</i>)
		Sphaericaceae (<i>Chaetomium</i>)
		Agaricaceae (<i>Cortinarius</i>)
		Polyporaceae (<i>Polystictus</i>)
Citreo - rosein	1,6,8-OH, 3-CH ₂ OH	Aspergillaceae (<i>Penicillium</i>)
Emodic acid	1,6,8-OH, 3-COOH	Aspergillaceae (<i>Penicillium</i>)
Physcion	1,8-OH, 3-CH ₃ , 6-OCH ₃	Aspergillaceae (<i>Penicillium</i> , <i>Aspergillus</i>)
		Lichens (<i>Xanthoria</i> , <i>Teloschistes</i> , <i>Caloplaca</i> , <i>Gasparrinia</i>)
Fallacinol	1,8-OH, 3-CH ₂ OH, 6-OCH ₃	Lichens (<i>Xanthoria</i> , <i>Teloschistes</i>)
Fallacinal	1,8-OH, 3-CHO, 6-OCH ₃	Lichens (<i>Xanthoria</i>)
Parietic acid	1,8-OH, 3-COOH, 6-OCH ₃	Lichens (<i>Xanthoria</i>)
Roseopurpurin	1-OCH ₃ , 3-CH ₂ OH, 6, 8-OH	Aspergillaceae (<i>Penicillium</i>)
Nalgiovensin	1,8-OH, 3-CH ₂ -CHOH-CH ₃ , 6-OCH ₃	Aspergillaceae (<i>Penicillium</i>)
Nalgiolaxin	5-chloronalgiovensin	Aspergillaceae (<i>Penicillium</i>)
Endocrocin	1,6,8-OH, 2-COOH, 3-CH ₃	Aspergillaceae (<i>Aspergillus</i> , <i>Pericillium</i>)
		Hypocreaceae (<i>Claviceps</i>)
		Lichens (<i>Nephromopsis</i>)
Versicolorin	1,6,8-OH, 2-CH ₂ OH(?)	Aspergillaceae (<i>Penicillium</i>)
Cynodontin	1,4,5,8-OH, 3-CH ₃	Moniliales (<i>Helminthosporium</i>)
		Sphaeropsidales (<i>Phoma</i> , <i>Deuterophoma</i>)
		Sphaericaceae (<i>Pyrenophora</i>)
Catenarin	1,4,6,8-OH, 3-CH ₃	Moniliales (<i>Helminthosporium</i>)
		Sphaeropsidales (<i>Phoma</i> , <i>Deuterophoma</i>)
		Aspergillaceae (<i>Penicillium</i>)
Tritisporin	1,4,6, 8-OH, 3-CH ₂ OH	Moniliales (<i>Helminthosporium</i>)
		Aspergillaceae (<i>Penicillium</i>)
Erythroglaucin	1,4,8-OH, 3-CH ₃ , 6-OCH ₃	Aspergillaceae (<i>Aspergillus</i>)
Sorolinic acid	1,3,8-OH, 2-CO-(CH ₂) ₄ -CH ₃ , 6-OCH ₃	Lichens (<i>Solormia</i>)
Rhodocladonic acid	1,3,6,8-OH, 2-CH ₂ OH, 7-COOCH ₃	Lichens (<i>Cladonia</i>)
Asperthecin	1,2,5,6,8-OH, 3-CH ₂ OH	Aspergillaceae (<i>Aspergillus</i>)
Dermocybin	Pentahydroxyanthra-quinon	Agaricaceae (<i>Cortinarius</i>)

IV. TÍNH CHẤT

Các dẫn chất anthraquinon đều có màu từ vàng, vàng cam đến đỏ.

Anthraquinon dễ thăng hoa nên có thể lợi dụng tính chất này để định tính bằng cách làm vi thăng hoa anthraquinon trên lam kính rồi soi tinh thể qua kính hiển vi, sẽ thấy hình kim màu vàng.

Ở dạng glycosid anthraquinon dễ tan trong nước, còn dạng tự do (aglycon) thì tan trong dung môi hữu cơ kém phân cực như ether, chloroform và một số dung môi hữu cơ khác.

Nhóm OH ở vị trí α có tính acid yếu hơn ở vị trí β do tạo dây nối hydro với nhóm carbonyl nên các dẫn chất chỉ có α -OH chỉ tan được trong dung dịch NaOH. Các dẫn chất có β -OH nhưng không có nhóm $-\text{COOH}$ trong phân tử tan được trong dung dịch NaOH và carbonat. Các dẫn chất có nhóm $-\text{COOH}$ tan trong dung dịch NaOH, carbonat và cả hydrocarbonat.

Dẫn chất oxyanthraquinon có ít nhất một nhóm α -OH sẽ cho màu với Mg acetat trong cồn. Màu đậm nhạt còn phụ thuộc vào các nhóm OH khác. Dẫn chất 1,2-dihydroxy cho màu tím, dẫn chất 1,4-dihydroxy cho màu tía, còn 1,6 và 1,8 màu đỏ cam.

Dẫn chất có 1,4-dihydroxy có huỳnh quang trong dung dịch acid acetic. Ngoài ra các dẫn chất này còn cho màu xanh dương rõ với H_2SO_4 .

Các dẫn chất thuộc nhóm nhuận tẩy khi ở trong dung dịch kiềm sẽ tạo phenolat có màu đỏ và dưới ánh sáng UV (365 nm) cho huỳnh quang tím hoặc đỏ nâu.

V. ĐỊNH TÍNH

Các phản ứng định tính dưới đây chủ yếu thực hiện trên nhóm nhuận tẩy.

1. Định tính hoá học

Phản ứng Bornträger

Lấy một ít bột dược liệu cho vào ống nghiệm, thêm dung dịch H_2SO_4 25%, đun nhẹ để thủy phân glycosid (nếu có) thành dạng aglycon. Đối với một số dẫn chất anthranol ví dụ barbaloin thì phải cho thêm một ít dung dịch H_2O_2 hoặc FeCl_3 để chuyển sang dạng oxy hoá. Để nguội, lắc với một dung môi hữu cơ ví dụ ether, gạn lớp ether ra một ống nghiệm khác rồi thêm một ít dung dịch NaOH 10%. Lớp kiềm sẽ có màu đỏ.

Muốn phát hiện sự có mặt của acid chrysophanic trong hỗn hợp oxymethylantraquinon có thể tiến hành như sau: sau khi thủy phân, hỗn hợp oxymethylantraquinon được chiết bằng benzen, tách lớp benzen ra ống nghiệm, thêm dung dịch amoniac và lắc đều, nếu lớp benzen còn màu vàng thì tách lớp benzen ra rồi cho tác dụng với dung dịch NaOH, lớp NaOH có màu

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

hồng còn lớp benzen mất màu thì sơ bộ kết luận trong hỗn hợp có mặt acid chrysophanic.

Phản ứng với p-nitroso dimethylanilin

Các dẫn chất anthranol có phản ứng với p-nitroso dimethylanilin để tạo thành azomethin có màu.

Phản ứng Schouteten

Trong trường hợp các C-glycosid anthron, có thể phát hiện bằng phản ứng Schouteten: khi có mặt natri borat sẽ xuất hiện huỳnh quang.

2. Định tính sắc ký

Nếu muốn sắc ký để phát hiện toàn bộ các dẫn chất ở dạng tự do và dạng glycosid chỉ cần đun bột dược liệu khoảng 0,2 g với 2 ml MeOH, để nguội, lọc. Chấm dịch lọc trên bản sắc ký. Để tách các glycosid, dùng silica gel G với các hệ dung môi sau:

Ethylacetat - methanol - nước (100:17:13).

Ethylacetat - n - propanol - nước (4:4:3).

Chloroform - methanol (4:1).

Nếu chỉ muốn phát hiện các aglycon ở dạng oxy hoá, ta chiết như sau: 0,2g bột dược liệu cho vào ống nghiệm, cho thêm 5 ml H₂SO₄ 25% và 1 ml dung dịch H₂O₂. Đun sôi trong vài phút, để nguội, lắc với 4 ml chloroform, chấm dịch chloroform lên bản sắc ký tráng bằng silicagel với NaOH 0,01 N, bản sắc ký dày 0,25 mm, thực hiện trên 3 hệ dung môi với lượng acid tăng dần: (I) benzen - EtOH - AcOH (75:24:1); (II) hệ dung môi như trên (75:20:5); (III) hệ dung môi như trên (7:2:1). Dưới đây là Rf x 100 của một số dẫn chất anthraquinon (theo J. W. Fairbairn):

Dẫn chất	Dung môi		
	I	II	III
Emodin	52	62	18
Chrysophanol	76	81	53
Physcion	75	80	42
Aloe emodin	36	45	52
Rhein	24	43	3
Emodic acid	18	26	0

Thuốc thử phát hiện: a) dung dịch KOH trong cồn, quan sát ở ánh sáng thường và ánh sáng UV ở bước sóng dài, b) dung dịch Mg acetat trong cồn,

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

c) pyridin - methanol (1:1). Thuốc thử này dùng để phân biệt các dẫn chất anthraquinon với các dẫn chất anthron, dianthron. Trên sắc đồ các dẫn chất anthraquinon cho màu vàng còn các dẫn chất anthron và dianthron cho màu tím.

3. Định tính bằng phương pháp quang phổ

Phổ tử ngoại của các dẫn chất oxymethylantraquinon thường có nhiều đỉnh: 4 đỉnh trong vùng 200 - 300 nm và một đỉnh ở vùng khả kiến trong khoảng 430 - 440 nm. Sau đây là phổ UV của một số chất:

Emodin: 223 nm ($\log \epsilon$ 4,56); 254 (4,25); 267 (4,24); 290 (4,36); 440 (4,09).

Chrysophanol: 225 nm (4,57); 258 (4,33); 279 (4,01); 288 (4,07); 432 (4,08).

Physcion: 226 nm (4,45); 255 (4,22); 267 (4,25); 288 (4,22); 440 (4,02).

Aloe emodin: 225 nm (4,59); 258 (4,36); 279 (4,03); 287 (4,03); 430 (4,03).

Rhein: 230 nm (4,57); 260 (4,34); 432 (4,07).

Phổ IR có những pic đặc trưng sau: 1630 cm^{-1} (C=O có dây nối hydro với -OH), 1670 (C=O tự do), 1570 (C=C thơm), 2890 (-CH=), 3400 (OH).

VI. ĐỊNH LƯỢNG

Các phép định lượng dưới đây thực hiện trên nhóm nhuận tẩy.

1. Phương pháp cân của Daels và Kroeber

Nguyên tắc của phương pháp này như sau: dược liệu được đun với acid sulfuric 25% để thủy phân các glycosid, các aglycon được chiết ra bằng chloroform. Dung dịch chloroform đem rửa với dung dịch natri bisulfit rồi tiếp theo với dung dịch HCl loãng. Sau đó bốc hơi dung môi, cân được đem sấy và cân.

Dược điển Nga XI ứng dụng phương pháp này để định lượng các oxymethylantraquinon trong vỏ cây *Rhamnus frangula* L. và trong Đại hoàng.

Cách tiến hành: cân chính xác 2 g bột dược liệu, đun cách thủy trong bình có ống sinh hàn hồi lưu trong 2 giờ rưỡi với 200 ml CHCl_3 và 50 ml H_2SO_4 25%. Sau đó lắc các dịch chiết CHCl_3 với 50 ml dung dịch natri bisulfit 10% trong 5 phút. Tách lớp CHCl_3 lọc và lắc với dung dịch acid hydrochloric 1% trong 5 phút. Khi 2 lớp phân cách rõ ràng, tách lớp dưới, lọc và bốc hơi CHCl_3 sấy, lúc đầu 60°C rồi sau đó 80°C đến khi khối lượng không đổi.

2. Phương pháp so màu

Phương pháp này dựa trên phản ứng màu Bornträger. Tschirch là người đầu tiên đưa ra phương pháp để định lượng anthranoid trong Đại hoàng. Theo tác giả, bột Đại hoàng được đun sôi với dung dịch H_2SO_4 loãng, sau đó chiết bằng ether. Từ dịch ether lại chiết bằng kiềm rồi đo màu. Nhiều tác giả khác có thay đổi một số điều kiện về: dung môi hữu cơ, acid, thời gian thủy phân, loại dung dịch kiềm để làm phản ứng màu.

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Sau đây là *phương pháp của Auterhoff* - phương pháp được nhiều người chấp nhận.

Nguyên tắc: đun dược liệu với acid acetic để thủy phân các glycosid, sau đó thêm ether để chiết aglycon (vài lần để chiết kiệt). Từ dịch acid acetic - ether (acid acetic hoà tan trong ether) các aglycon được lắc nhanh với dung dịch natri hydroxid cộng với amoniac (vài lần cho đến khi hết màu). Dung dịch kiềm có màu đỏ được điều chỉnh đến thể tích xác định rồi đem đo mật độ quang. Đường cong chuẩn được xây dựng với chất mẫu istizin (= 1,8 - dihydroxy anthraquinon) hoặc acid chrysophanic được pha cũng trong dung dịch natri hydroxyd + amoniac hoặc dựa vào dung dịch cobalt chlorid. Dung dịch này có màu hồng như màu của phản ứng. Mật độ quang của 0,36 mg istizin trong 100ml dung dịch natri hydroxyd + amoniac (5 g NaOH trong 50 ml nước thêm 2 ml ammoniac đậm đặc và thêm đủ 100 ml với nước cất) bằng mật độ quang của dung dịch cobalt chlorid 1%.

Phương pháp thủy phân của Auterhoff hạn chế được tới mức thấp nhất sự oxy hoá các chất ở dạng khử anthron. Các chất này có màu vàng trong môi trường kiềm nên không cản trở sự định lượng.

Nếu muốn định lượng các chất anthron, có thể tiến hành 2 bước:

- Bước một, tiến hành như đã trình bày ở trên để định lượng chỉ riêng các dẫn chất anthranoid dưới dạng oxy hoá có sẵn trong dược liệu.
- Bước hai, định lượng anthranoid toàn phần, muốn vậy ta cần oxy hoá các dẫn chất anthron bằng cách đặt các dung dịch đã phản ứng với kiềm lên nồi cách thủy trong 20 phút. Ở mỗi trường kiềm cộng với nhiệt độ và không khí, các dẫn chất anthron sẽ bị oxy hoá thành anthraquinon. Hiệu giữa 2 lần đo trước và sau khi oxy hoá cho phép ta tính được hàm lượng của các dẫn chất anthron.

Nếu muốn định lượng các aglycon tự do trong dược liệu thì bỏ qua giai đoạn thủy phân, chỉ cần chiết các aglycon tự do bằng ether rồi thêm dung dịch kiềm để làm phản ứng màu.

Phương pháp Auterhoff đã được đưa vào Dược điển Việt Nam trước đây, Dược điển Nga XI để định lượng những dẫn chất anthranoid trong dược liệu.

3. Phương pháp đo màu sử dụng magnesi acetat

Phương pháp định lượng bằng magnesi acetat hay được sử dụng trong định lượng các anthraquinon glycosid trong các dược liệu nhuận tràng. Nguyên tắc của phương pháp như sau:

Dược liệu được chiết bằng nước. Dịch chiết đun nóng với dung dịch sắt III chlorid để chuyển các anthraquinon dạng khử về dạng oxy hoá và sau đó với acid hydrochloric để thủy phân glycosid. Chiết anthraquinon tự do bằng ether. Dịch chiết ether được bốc hơi đến cạn. Cặn được hoà tan trong 1 thể tích chính xác dung dịch magnesi acetat 5% trong methanol và đo độ hấp thụ ở 512 - 515

DƯỢC LIỆU CHỨA ANTHRANOID

CÁC DƯỢC LIỆU CHỨA ANTHRANOID THUỘC CHI SENNA

PHAN TẢ DIỆP

Folium Sennae

Trên thế giới, vị Phan tả diệp được dùng là lá chết của 2 loài:

Phan tả diệp Ấn Độ (Phan tả diệp Tinnevelly hay Phan tả diệp lá hẹp) - *Senna angustifolia* Mill. (*Cassia angustifolia* Vahl.), phân họ Vang - Caesalpinioideae, họ Đậu - Fabaceae.

Phan tả diệp Khartoum (Phan tả diệp Alexandria, Phan tả diệp lá nhọn) - *Senna acutifolia* (Del.) Batika (*Cassia acutifolia* Del.), phân họ Vang - Caesalpinioideae, họ Đậu - Fabaceae.

Hai loài này có thành phần và đặc điểm gần giống nhau nên được trình bày chung¹.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây nhỏ cao có thể đến 1 m mọc thành bụi, lá mọc so le, lá kép lông chim chẵn, loài *S. acutifolia* có từ 4 - 5 đôi lá chết, loài *S. angustifolia* có 5 - 8 đôi. Lá chết của loài *S. angustifolia* dài 3 - 5cm, rộng 7 - 20 mm (ở phần giữa lá), đỉnh nhọn. Lá chết loài *S. acutifolia* ngắn hơn, chiều dài 2 - 4cm, rộng 5 - 15 mm, gốc lá lệch rõ rệt.



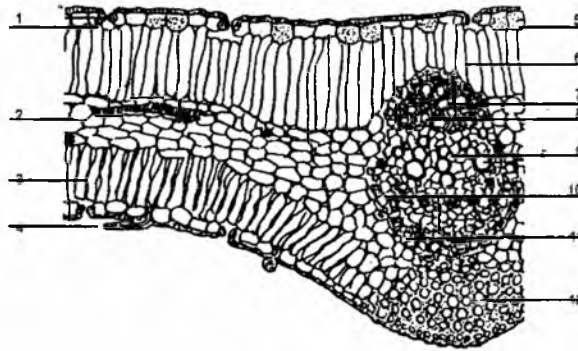
Phan tả diệp lá hẹp
Cassia angustifolia Vahl.



Phan tả diệp lá nhọn
Senna acutifolia (Del.)
Batika

¹ Nhiều tác giả hiện nay xem hai loài này là một với tên *Senna angustifolia* Mill.

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid



Vi phẫu lá *S. acutifolia*

- 1.Lỗ khí; 2.Mô khuyết; 3.Mô giậu; 4.Lông che chở; 5.biểu bì; 6. Mô giậu;
7.Calci oxalat; 8.Sợi vỏ trụ; 9.Mạch gỗ; 10. Ống sàng; 11.Sợi vỏ trụ; 12.Mô dày.

Chỉ số lỗ khí¹ của loài *S. acutifolia* là 10 - 12,5 - 15, của *S. angustifolia* là 14 - 17,5 - 20. Hoa mọc thành chùm ở nách lá, cánh hoa màu vàng, có 10 nhị trong đó có 3 nhị lép. Quả loại đậu, dẹt chứa 6 - 8 hạt. Quả cũng được dùng như lá chết.

S. angustifolia nguồn gốc A - Rập, mọc hoang ở Yemen, Somali, được trồng ở Nam ấn Độ (vùng Tinnevely). Cây đòi hỏi khí hậu nóng nhưng lại mọc tốt nhất ở đất ẩm mát.

S. acutifolia nguồn gốc ở châu Phi, mọc hoang và trồng ở Sudan được xuất cảng khắp thế giới qua hải cảng Alexandria (Ai Cập).

Phan tả diệp đã trồng thành công ở Uzbekistan và Tatgikistan. Ở nước ta, cây được di thực và phát triển tốt ở Phú Yên, Ninh Thuận. Chất lượng của dược liệu rất tốt. Hàng năm thế giới sản xuất đến hàng nghìn tấn lá Phan tả diệp.

Vi Phẫu: lá chết cắt ngang thấy dưới lớp biểu bì trên và biểu bì dưới đều có mô mềm giậu, lớp giữa là mô khuyết. Trên biểu bì có lông che chở đơn bào thành dây, xù xì, hơi phình ở gốc. Phần ứng với gân chính có 1 cung libe gỗ bao bọc bởi các sợi vỏ trụ có kèm theo những tế bào mang tinh thể calci oxalat hình khối.

Bột: mảnh biểu bì gồm các tế bào nhiều góc có thành tế bào thẳng, các lỗ khí có tế bào bạn xếp theo kiểu cà phê. Lông che chở đơn bào có thành xù xì, xung quanh chân lông có các tế bào biểu bì chụm lại hình hoa thị. Sợi kèm theo tế bào có calci oxalat hình khối.

¹ Tỷ lệ giữa tổng số lỗ khí trên tổng số tế bào biểu bì của lá trên một đơn vị diện tích.

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Thành phần hóa học

Thành phần hoá học của lá

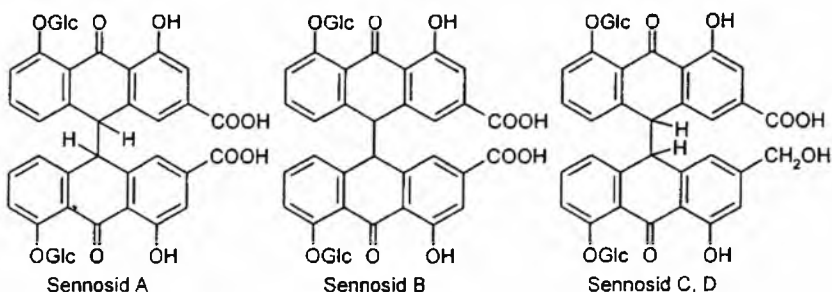
Phan tả diệp chứa khoảng 2 - 3% các dẫn chất anthranoid.

Các dẫn chất anthranoid ở dạng tự do

Các anthranoid ở dạng tự do chiếm tỉ lệ ít (0,05 - 0,10%) trong đó chủ yếu là rhein. Ngoài ra có một ít aloe - emodin và chrysophanol.

Các anthraglycosid

Sennosid A và B được Stoll (Thụy Sĩ) cùng các cộng sự phân lập và xác định công thức vào năm 1949. Đây là thành phần chính của lá Phan tả diệp. Những chất này có màu vàng dễ kết tinh, phản ứng acid, hơi tan trong nước, tan trong cồn. Khi thủy phân bằng acid, mỗi phân tử sennosid A hoặc B giải phóng ra 2 phân tử glucose.



Phần aglycon là các sennidin A hoặc B, đây là hai đồng phân, sennidin A là đồng phân quay phải còn sennidin B là đồng phân *meso*. Cấu tạo của chúng là dirhein anthron, phân đường dính vào vị trí 8 và 8' để tạo thành sennosid. Các sennidin không bền ngoài không khí, bị oxy hóa thành dirhein và rhein.

Năm 1965 Lemli (Bỉ) còn tách được từ lá các sennosid C và D với hàm lượng thấp. Hai glucosid này cũng là hai đồng phân mà aglycon là một heterodianthron của rhein và aloe - emodin.

Ngoài ra còn có aloe-emodin glucosid, rhein-8-glucosid.

Dẫn chất flavonoid

Trong lá Phan tả diệp có: flavonoid như kaempferol, isorhamnetin và glycosid của chúng.

Chất nhựa

Trong lá Phan tả diệp còn có chất nhựa ít được nghiên cứu. Chất nhựa này tan được trong cồn và nước nóng nhưng để nguội thì tủa. Chất nhựa này gây đau bụng, do đó nước hãm Phan tả diệp cần được để nguội và lọc loại nhựa trước khi uống

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Thành phần của các bộ phận khác

Quả Phan tả diệp, ngoài sennosid A và B còn có glucosennosid A và B (gắn thêm vào mỗi mạch đường của sennosid A hoặc B một đơn vị glucose). Đây có thể là những genuin glycosid, chúng tan nhiều trong nước hơn các sennosid tương ứng. Ngoài ra còn có rhein-8-monoglucosid, rhein-8-diglucosid, rhein-anthron-8-glucosid và chrysophanol glucosid.

Hạt Phan tả diệp không chứa anthranoid nhưng sau khi nảy mầm thì xuất hiện chrysophanol rồi đến aloe emodin và sau cùng là rhein (sự oxy hóa tăng dần) trong cây con. Những dẫn chất dimer được tạo thành sau đó. Anthranoid ở trong lá chuyển vào bầu và tích lũy ở đó nhưng lại giảm đi khi hạt phát triển.

Định tính

Sắc ký: tiến hành sắc ký lớp mỏng, dùng chất hấp phụ là silicagel GF₂₅₄ (chỉ thị huỳnh quang). Đun sôi 0,50g bột lá với 5ml hỗn hợp bằng nhau cồn và nước. Ly tâm, lấy dung dịch để chấm sắc ký. Đưa lên đường xuất phát của bản sắc ký 10 μ l dung dịch thành 1 vạch dài 15mm và rộng 5mm. Khai triển bằng hệ: n-propanol - acetat ethyl - nước (4:40:30). Để bốc hơi hết dung môi, phun acid nitric 25% và sấy 120°C trong 10 phút. Để nguội rồi phun dung dịch KOH 5% trong cồn 50° cho đến khi xuất hiện vết. Phải có 2 vết nâu tía Rf 0,1 - 0,2 (sennosid B) và Rf 0,3 - 0,35 (sennosid A). Các vết này phải có Rf gần với Rf của các chất mẫu. Ngoài ra còn có 2 vết có màu nâu tía nhạt (sennosid C và D) ở phía trên các vết nói trên. Giữa 2 vết sennosid C và D còn có 1 vết đỏ của rhein glucosid có Rf 0,5 - 0,7 (Dược điển Pháp 1972). Có thể tiến hành trên silicagel thường và dùng dung môi benzen - acid acetic (80:20) để tách các genin có nhóm COOH hoặc tiến hành với bột polyamid để tách các genin trung tính với dung môi benzen - acid acetic (90:10).

Sắc ký trên giấy tiến hành với hệ dung môi: propanol - acetat ethyl - nước (4:3:3) để tách các sennosid, các vết sennosid A, B, cho các vết màu nâu dưới ánh đèn tử ngoại.

Định lượng

Trong bình cầu 100 ml, cân chính xác 1 lượng bột lá khoảng 0,150 g. Thêm 30 ml nước trộn và cân. Nhúng bình vào nồi cách thủy và đun hồi lưu 15 phút. Để nguội, cân và thêm nước cho đến khối lượng ban đầu. Ly tâm, lấy 20 ml cho vào bình gạn và thêm 1 giọt HCl (TT). Lắc hai lần với 15 ml chloroform, tách lớp chloroform. Ly tâm lấy lớp nước và hút 10 ml dung dịch cho vào một bình 100 ml đáy tròn cổ mài. Điều chỉnh pH 7 - 8 với khoảng 20,2 ml dung dịch natri carbonat 5%. Thêm 20ml dung dịch sắt III chlorid 10%, lắc đều. Đun hồi lưu trên cách thủy trong 20 phút.

Thêm 1ml HCl (TT) và đun thêm 20 phút. Lắc cho tan tủa. Để nguội, chuyển sang bình gạn. Lắc 3 lần, mỗi lần với 25 ml ether (đã được dùng để

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

trắng bình). Gộp 3 dịch chiết ether lại, rửa 2 lần mỗi lần 15ml nước. Cho dịch ether vào bình có ngăn, thêm đủ 100ml với ether. Lấy 10 ml dung dịch ether, bốc hơi và hòa cạn trong 10 ml KOH 1N rồi lọc qua phễu xốp. Mặt khác, hòa 0,100g 1,8 - dihydroxyanthraquinon trong 250ml ether, lấy 5 ml dung dịch và thêm đủ 100 ml với ether, lấy 5ml dung dịch ether bốc hơi đến khô rồi hòa cạn trong 10 ml KOH 1N. Đo mật độ quang 2 dung dịch trên ở 500 nm trong cốc 1cm, cốc đối chiếu là nước. 1 mg 1,8-dihydroxyanthraquinon tương đương với 1,797 mg sennosid.

Tác dụng và công dụng

Từ thế kỷ IX người A - Rập đã biết tác dụng nhuận và tẩy của Phan tả điệp sau đó Phan tả điệp được nhập vào châu Âu, hiện nay được dùng rất phổ biến.

Tùy theo liều mà có tác dụng nhuận hoặc tẩy. Nếu uống thì có tác dụng sau 10 - 12 giờ, nếu thụt thì có tác dụng nhanh. Tác dụng chủ yếu là gây co bóp ruột già ngoài ra còn tác dụng lên cơ trơn của bàng quang và tử cung nên phải thận trọng đối với người có thai, viêm tử cung, viêm bàng quang. Liều: giúp tiêu hóa 1 - 2 g lá, nhuận 3 - 4 g, tẩy xổ 5 - 7 g.

Dùng dưới hình thức thuốc hãm, hoặc thuốc thụt. Để loại bớt chất gây đau bụng, trước khi dùng rửa dược liệu qua rượu hoặc sau khi hãm cần để nguội lọc loại chất nhựa.

Quả cũng được dùng như lá sau khi loại hạt. Các sennosid A, B cũng được chiết xuất và dùng với liều 0,01 - 0,04g để làm thuốc nhuận tràng.

THẢO QUYẾT MINH

Semen Sennae torae

Thảo quyết minh là hạt phơi khô của cây Thảo quyết minh - *Senna tora* (L.) Roxb. (*Cassia tora* L.), phân họ Vang - Caesalpinioideae, họ Đậu - Fabaceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Thảo quyết minh là một cây nhỏ cao 30 - 90cm hoặc hơn, mọc hoang ở nhiều nơi nước ta, Campuchia, Lào, miền nam Trung Quốc. Lá kép lông chim chẵn gồm 3 - 4 đôi lá chét. Lá kèm hình sợi dài 1 cm sớm rụng. Lá chét hình trứng ngược, phía đỉnh lá nở rộng dài 3 - 4 cm, rộng 12 - 25 mm. Hoa mọc từ kẽ lá, tràng màu vàng có 1 - 3 chiếc. Quả loại đậu hình trụ dài 12 - 14 cm rộng 4 mm, trong có chứa khoảng vài chục hạt.



Cây Thảo quyết minh
Senna tora (L.) Roxb.

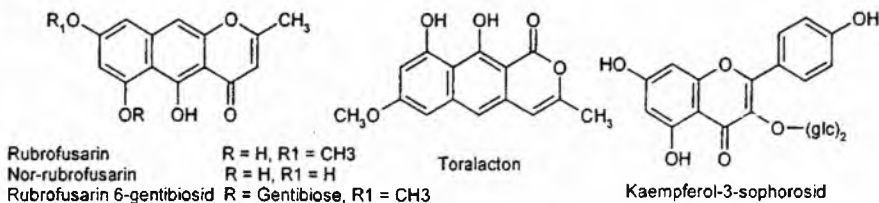
Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Bộ phận dùng

Chủ yếu là hạt đã già. Hạt hình trụ, hai đầu vát chéo, dài 5 – 7 mm, rộng 1,5 - 2,5 mm. Mặt ngoài màu nâu lục bóng. Hai bên nổi lên thành 2 đường gờ, khi ngâm vào nước thì vỏ hạt thường rách theo hai đường gờ này. Hạt cứng, mặt cắt ngang màu vàng nhạt, không mùi, vị hơi đắng và nhớt. Lá chết cũng được dùng nhưng ít.

Thành phần hóa học

Năm 1968 các nhà nghiên cứu Đức đã phân tích hạt Thảo quyết minh của Việt Nam. Từ hạt, sau khi loại chất béo bằng ether dầu hỏa, thủy phân bằng H_2SO_4 20%, chiết các aglycon bằng benzen, xác định thấy trong dung dịch benzen có các chất: chrysophanol, physcion, rheum emodin, aloe emodin và rhein. Cũng từ hạt sau khi loại chất béo, chiết bằng methanol rồi tách chiết bằng SKLM đã xác định có các chất aloe emodin monoglucosid, physcion diglucosid, chrysophanol diglucosid và triglucosid, chrysophanol anthron, obtusin, aurantioobtusin, chrysoobtusin (công thức xem phần đại cương). Các nhà nghiên cứu Đức còn xác định thêm sự có mặt những chất chromon: rubrofusarin, nor-rubrofusarin, rubrofusarin-6-gentibiosid; một dẫn chất lacton: toralacton và một xanthon là 'A tora'.



Lá Thảo quyết minh có kaempferol-3-sophorosid là một dẫn chất flavonoid.

Tác dụng và công dụng

Các anthraquinon trong Thảo quyết minh có tác dụng nhuận tràng, tuy vậy trong đông y, hạt Thảo quyết minh được sử dụng chính để chữa đau mắt đỏ, mắt mờ, chảy nhiều nước mắt, quáng gà. Còn dùng để chữa nhức đầu, mất ngủ, làm thuốc giải nhiệt bổ thận.

Ngày dùng 6 - 12 g dưới dạng thuốc sắc hoặc pha trà sau khi đã sao kỹ. Thảo quyết minh là vị thuốc được ghi vào Dược điển Việt Nam.

Rubrofusarin có tác dụng độc có mức độ đối với tế bào ung thư leukemia thể lympho P.388. Ngoài ra còn có tác dụng làm giảm hoạt động thần kinh trung ương.

CỐT KHÍ MUÔNG

Semen Senae occidentalis

Cốt khí muông là hạt phơi khô của cây Cốt khí muông, còn có tên khác là Vọng giang nam, Muông lá khế, Dương giác đậu (Muông sừng dê) – *Senna occidentalis* (L.) Link. (*Cassia occidentalis* L.), phân họ Vang - Caesalpinioideae, họ Đậu - Fabaceae.

Đặc điểm thực vật

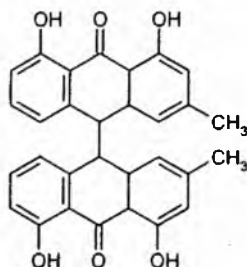
Cây mọc dại ở các bãi hoang, nhô cao 1-2 m, sống một năm hoặc nhiều năm. Cây nhẵn, lá mọc so le. Lá kép lông chim chẵn gồm 4-5 đôi lá chét. Toàn lá dài 20 cm hay hơn. Gốc lá kép có một tuyến lớn màu nâu đen. Lá chét dài 4 – 9 cm, đỉnh nhọn, lá kèm hình sợi sớm rụng. Hoa mọc thành chùm ở kẽ lá hay đầu cành. Cánh hoa màu vàng. Nhị 10, 3 nhị lép, bầu có lông. Quả loại đậu dài 6 – 15 cm, rộng 5 – 7 mm, dẹt, hơi cong và hơi thắt lại giữa các hạt. Hạt dẹt dài 6 mm, rộng 4 mm. Vỏ hạt cứng nhẵn bóng.

Thành phần hóa học

Hạt: có physcion, emodin, 1,8-dihydroxy-2-methyl anthraquinon, 1,4,5-trihydroxy-7-methoxy anthraquinon, physcion glucosid, ararobinol. Chất nhầy trong hạt cốt khí muông thuộc loại galactomannan. Trong hạt còn có *N*-methylmorpholin.



Cốt khí muông
Senna occidentalis (L.) Link.



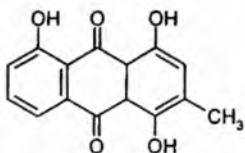
Ararobinol

Lá: có anthranoid với hàm lượng thấp. Hai flavonoid đã được phân lập từ lá: matteucinol-7-rhamnosid và jacedin-7-rhamnosid (matteucinol = 5,7-dihydroxy-4-methoxy 6,8-dimethyl flavanon; jacedin = 5,7,4'-trihydroxy-3,6,3'-trimethoxy flavon).

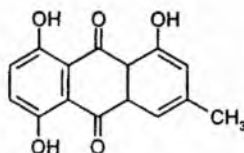
Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Hoa: có physcion, emodin, physcion glucosid với hàm lượng thấp:

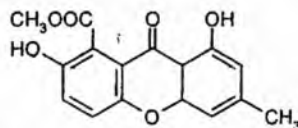
Rễ: có chrysophanol, physcion, emodin, islandicin, helminthosporin. Ngoài ra còn có một dẫn chất xanthon là cassiolin và phytosterol.



Islandicin



Helminthosporin



Cassiolin

Công dụng

Y học dân tộc cổ truyền dùng hạt với tác dụng nhuận, giúp tiêu hóa, chữa táo bón mãn tính, chữa tê thấp. Ngoài ra còn dùng như Thảo quyết minh để chữa đau mắt. Ở Ấn Độ hạt được rang lên uống có tác dụng thông tiểu, chữa ho và chữa co giật của trẻ em. Người ta còn dùng lá làm thuốc hạ nhiệt và rễ làm thuốc bổ và lợi tiểu. Ở Ai Cập dùng hạt rang lên xay trộn với cà phê với tỉ lệ 1:1.

MUÔNG TRÂU

Folium Sennae alatae

Dược liệu là lá chết cây Muông trâu – *Senna alata* (L.) Roxb. (*Cassia alata* L.), phân họ Vang - Caesalpinioideae, họ Đậu - Fabaceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây nhỏ cao 1,50 m có khi đến 3 m, thân gỗ mềm có đường kính 10 - 12 cm hoặc hơn. Lá kép lông chim chẵn, dài 30 - 40 cm, có 8 - 14 đôi lá chét. Lá chét hình trứng, gốc và đỉnh lá đều tròn. Đôi lá chét đầu tiên (phía cuống) nhỏ nhất và cách đôi lá chét thứ hai một quãng hơi xa hơn so với quãng cách giữa các đôi lá chét sau. Lá chét trên cùng có thể dài đến 12 - 14 cm, rộng 5 - 6 cm. Cụm hoa mọc thành bông dày đặc nhiều hoa. Bông dài 30 - 40 cm. Hoa màu vàng sẫm. Quả loại đậu dài 8 - 16 cm rộng 15 - 17 mm, có hai cánh suốt theo chiều dọc của quả. Quả có tới 60 hạt. Muông trâu mọc hoang và được trồng ở một số nơi miền trung và miền nam nước ta.



Muong trâu
Senna alata (L.) Roxb.

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Thành phần hóa học

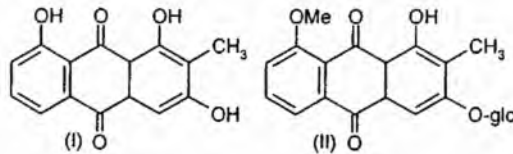
Trong lá, quả và rễ đều có chứa các dẫn chất anthranoid. Trong lá có các chất sau đã được xác định: chrysophanol, aloe emodin, rhein, emodin.

P.P. Rai (1978) đã phân lập và định lượng các anthraglycosid trong lá và quả Muồng trâu, kết quả được dẫn trong bảng dưới đây. Kết quả cho thấy hàm lượng các dẫn chất anthranoid trong quả cao hơn lá, do đó có tác dụng nhuận tẩy mạnh hơn.

Hàm lượng các anhranoid trong lá và quả Muồng trâu

	anthranoid tự do (dạng oxy hóa)	% (khô)	aglycon (dưới dạng glycosid)	Phần trăm (theo khô)	Toàn phần (%)
Lá	Aloe emodin	0,1	Rhein	0,1	0,2
			Aloe emodin	-	-
Quả	Rhein	0,3	Rhein	1,0	1,3
	Aloe emodin	-	Aloe emodin	-	-
	Emodin	-	Emodin	-	-

Trong rễ đã phân lập được 2 anthraquinon: 1,3,8-trihydroxy-2-methyl anthraquinon (I); 1,5-dihydroxy-2-methyl-8-methoxy-3-O-glucosyl anthraquinon (II) [Tiwari R. D. et al. 1971].



Ngoài thành phần anthranoid, trong Muồng trâu còn có kaempferol và sitosterol.

Tác dụng và công dụng

Tác dụng nhuận tẩy của lá đã được xác định bằng thí nghiệm trên súc vật, có thể dùng quả. Nhân dân ta thường dùng lá để chữa hắc lào bằng cách giã nát rồi xát vào nơi bị nấm.

Ô MÔI

Pulpa Cassiae grandis

Dược liệu là cơm quả của cây Ô môi, còn gọi là Bò cạp nước¹ - *Cassia grandis* L. f. (*Cassia brasiliana* Lam.), phân họ Vang - Caesalpinioideae, họ Đậu - Fabaceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây thân gỗ cao 10 – 12 m, thân có đường kính 42 – 60 cm, vỏ nhẵn, cành trải ra, rậm lá, cành non có góc cạnh rõ rệt và có lông nâu. Lá kép một lần lông chim chẵn dài 25 – 30 cm có 8 - 20 đôi lá chét. Lá chét dài 3,5 - 6, 5 cm rộng 1,5 – 2 cm hình bầu dục, gốc và ngọn lá đều tròn, cuống lá chét 1 – 2 mm, lá chét dày, dai, có lông. Cụm hoa: chùm, ngắn, dài 12 - 15 cm. Cánh hoa màu hồng. Quả dài 40 – 60 cm, hình trụ, đường kính 3 - 4 cm. Quả khi chín có vỏ màu nâu đen, có 3 gân nổi rõ chạy từ cuống đến núm quả. Quả có những ngăn vách ngang chia làm nhiều ô, mỗi ô có một hạt dẹt, cơm quả mềm ngọt màu nâu đen khi chín, có mùi hắc. Cây Ô môi được trồng ở một số tỉnh đồng bằng sông Cửu Long và một số tỉnh miền Bắc như Hải Dương, Hà Nội. Cây Ô môi có nguồn gốc ở Brasil.

Thành phần hóa học

Cơm quả có chứa các dẫn chất anthranoid, hàm lượng 1,1% gồm có: rhein, sennosid A và B, acid fistulic (=1,4-dihydroxy-6,7-dimethoxy-2-methyl-3-carboxyl anthraquinon). Ngoài ra còn có các đường: glucose, fructose, saccharose, tanin.

Cơm quả được sử dụng làm thuốc nhuận tẩy. Tác dụng kháng khuẩn cũng đã được xác nhận. Vỏ cây chứa tanin với hàm lượng cao có thể dùng để chiết tanin.

Hoa có methyl eugenol nên hấp dẫn loại ruồi cam.

Công dụng

Theo kinh nghiệm nhân dân, cây Ô môi có cơm quả ngọt, ăn được, chế rượu thuốc có màu đỏ nâu đẹp, có tác dụng kích thích tiêu hóa, chữa đau lưng, nhức xương. Lá dùng để chữa hắc lào, lở ngứa.

¹ Một số nơi ở đồng bằng sông Cửu Long gọi là "Canh ki na Việt Nam", đừng nhầm với Canh ki na - *Cinchona*.

DƯỢC LIỆU CHỨA ANTHRANOID THUỘC HỌ RAU RĂM - POLYGONACEAE

ĐẠI HOÀNG

Rhizoma Rhei

Chi *Rheum* có khoảng 50 loài, việc xác định các loài khó vì do có lai tạo giữa các loài và do địa lý khí hậu của từng nơi mà hình thái và cả thành phần hóa học cũng có thay đổi. Dược điển của Trung Quốc quy định dùng các loài sau đây:

- *Rheum palmatum* L.
- *R. officinale* Baill. họ Rau răm - Polygonaceae.
- *R. tanguticum* Maxim. ex Balf.

Dược điển Việt Nam IV quy định sử dụng 2 loài đầu.

Đặc điểm thực vật

Cây thuộc thảo lớn, sống dai nhờ thân rễ to. Lá mọc thành cụm từ thân rễ, có kích thước lớn, có cuống dài, có bẹ chia, phiến lá hình tim rộng 30 - 40cm, phân thành 5 đến 7 thùy chính, các thùy này cũng có thể phân lần thứ hai hoặc đôi khi lần thứ ba. Lá của *Rheum palmatum* thì có những thùy sâu hơn *R. officinale*.

Gân lá nổi mặt dưới, thường màu đỏ nhạt. Từ năm thứ 3 - 4 thì xuất hiện 1 thân mọc lên cao 1 - 2 m mang một số lá nhỏ. Phần ngọn thân là chùm hoa hình chùy mang nhiều hoa. Bao hoa gồm 6 bộ phận màu trắng, xanh nhạt, hoặc đỏ nhạt, 9 nhị. Quả đóng 3 góc.



Rheum palmatum L.

1. Cảnh mang quả, 2. lá, 3. hoa, 4. quả với bao hoa



R. officinale Baill.

1. Hoa, 2. hoa bóc dọc, 3. nhị, 4. quả

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

· Phân bố, thu hái

Cây có nguồn gốc Trung Quốc, được dùng từ lâu đời và dần dần thâm nhập vào châu Âu. Ở Trung Quốc, cây mọc hoang hoặc trồng ở Cam Túc, Thanh Hải, Tứ Xuyên. Đại hoàng ở tỉnh Tứ Xuyên được chuộng và được gọi là Xuyên đại hoàng. Đại hoàng cũng đã được di nhập trồng ở nhiều nước như Hà Lan, Pháp, Mỹ, Nhật... Hiện ta còn phải nhập của Trung Quốc.

Cây ưa mọc ở khí hậu mát, ẩm, ở độ cao trên 1000 m. Người ta thu hoạch thân rễ của những cây đã mọc trên 3 - 4 năm (cây mọc hoang thì có thể 6 - 10 năm) vào mùa thu, khi cây bắt đầu lụi.

Thân rễ tươi to có thể có chiều dài 20 - 30 cm, rộng 8 - 10cm, có nhiều nhánh rễ hình trụ đường kính 2 - 3 cm. Sau khi đào về thì cắt bỏ rễ, còn thân rễ đem gọt bỏ vỏ ngoài, bổ dọc hoặc cắt ngang thành miếng nhỏ rồi phơi hoặc sấy khô. Cắt giữ sau một năm mới dùng.

Mô tả dược liệu

Những miếng hình thù không giống nhau, hình trụ hoặc 1 mặt phẳng 1 mặt lõm, dài 5 đến 15 cm, rộng 3 - 10 cm, lớp bên và 1 phần vỏ ngoài đã được gọt đi. Bề mặt màu vàng nâu, đôi khi có những đám màu đen nhạt, có miếng thấy lỗ chỗ những lỗ kim. Thớ cứng chắc, mùi thơm dịu là tốt.

Vi phẫu: trên vi phẫu cắt ngang, từ ngoài vào trong ta thấy mô mềm vỏ hẹp, liber ít phát triển rồi đến tầng sinh gỗ từ 3 - 5 hàng tế bào. Phía trong, tầng sinh gỗ sắp xếp tỏa tròn. Phân ruột rộng có cấu tạo cấp ba được thành lập nhờ những tầng phụ xuất hiện dưới dạng những vòng tròn nhỏ sinh ra liber ở giữa và gỗ chung quanh. Các đám liber gỗ cấp ba này có các tia ruột tỏa ra nom có dạng hình sao rất đặc biệt. Tất cả các phần mô mềm đều chứa nhiều tinh bột và calci oxalat hình cầu gai.

Bột: màu vàng sẫm. Dưới ánh sáng tử ngoại có huỳnh quang nâu. Soi dưới kính hiển vi ta thấy: tinh thể hình cầu gai to, đường kính 50 - 200 μm , tinh bột hạt đơn 5 - 20 μm có rốn hình sao có các hạt kép 4 - 5, mảnh tia ruột màu vàng, thêm kiềm thì chuyển thành màu đỏ, các mảnh tế bào mô mềm chứa hạt tinh bột, các mảnh mạch vạch, mạch mạng.

Thành phần hóa học

Thành phần hoạt chất trong Đại hoàng chủ yếu là những dẫn chất anthranoid, hàm lượng anthranoid trong Đại hoàng Trung Quốc từ 3 - 5%, tồn tại dưới các dạng khác nhau:

Anthraquinon tự do. Chiếm khoảng 0,10 - 0,20% tính theo dược liệu khô và gồm có: chrysophanol, emodin, physcion, aloe emodin và rhein (công thức, xem phần đại cương).

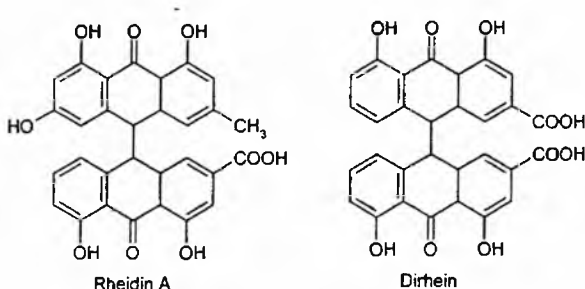
Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Các glucosid của anthraquinon. Chiếm khoảng 60 - 70% của anthranoid toàn phần và là các glucosid của các aglycon nói ở trên.

Các glucosid của các anthranol và anthron tương ứng với những aglycon nói trên. Những dẫn chất này dễ bị oxy hóa thành các dẫn chất anthraquinon và chỉ tồn tại trong dược liệu tươi về mùa đông (về mùa hè chủ yếu là các dẫn chất ở dạng oxy hóa) do đó thu hoạch Đại hoàng vào mùa thu là tốt nhất.

Các dẫn chất dimer dianthron tồn tại trong cây dưới dạng mono- và di-glucosid. Người ta gặp lại sennidin A, B, C như trong Phan tả diệp. Các heterodianthron carboxylic như rheidin A, B, C, các heterodianthron không có nhóm carboxyl như palmidin A (heterodianthron của emodin và aloe emodin), palmidin B (heterodianthron của aloe emodin và chrysophanol) và palmidin C (heterodianthron của rheum emodin và chrysophanol).

Trong Đại hoàng còn có dehydrodianthron như dirhein.



Cũng cần lưu ý rằng, tỷ lệ giữa các hoạt chất nhuận tẩy phụ thuộc rất nhiều vào chủng loại, thời kỳ thu hái, tuổi cây, địa lý và cách phơi sấy Đại hoàng.

Thành phần thứ hai đáng chú ý là tanin (khoảng 5 - 12%) chủ yếu thuộc nhóm pyrocatechic và một phần thuộc nhóm pyrogalllic. Các chất này dễ tan trong cồn. Ngoài ra trong Đại hoàng còn có nhiều chất vô cơ (nhiều calci oxalat); tinh bột, pectin; một chất nhựa ít được nghiên cứu cũng có tác dụng tẩy xổ.

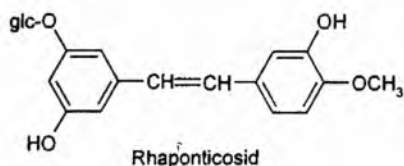
Định tính

Phản ứng Borträger: đun sôi hai phút 0,10g bột với 5 ml H₂SO₄ N. Lọc, dịch lọc đem lắc với đồng thể tích benzen. Lớp benzen có màu vàng do có các anthraquinon tự do hòa tan. Tách lớp benzen rồi lắc với amoniac, lớp amoniac sẽ nhuộm màu đỏ. Lớp benzen còn lại hơi có màu vàng (do chrysophanol) nếu đem lắc với dung dịch KOH N thì lớp benzen hết màu còn lớp KOH có màu hồng.

Sắc ký. Dược điển Pháp 1965 dùng sắc ký giấy để định tính các dẫn chất anthranoid và để phát hiện sự trộn lẫn các loài *Rheum* khác như *R. rhaponticum* L., *R. undulatum* L. Các loài *Rheum* này ngoài các dẫn chất

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

anthranoid còn có thêm một heterosid đặc biệt là rhaponticosid (= glucosid của trihydroxy-3,5,3'-methoxy-4'-stilben). Chất này có hoạt tính estrogen và có huỳnh quang xanh dưới ánh đèn tử ngoại. Người ta tiến hành sắc ký giấy bằng cách chấm 5 -



10 μ l một dung dịch 1/5 dược liệu trong cồn 60°, khai triển theo chiều đi lên với dung môi butanol - acid acetic - nước (4:1:5). Dưới ánh sáng tử ngoại thì có các vết da cam có các Rf khoảng 0,55; 0,70 và 0,95 (các dẫn chất anthranoid), các vết này có màu hồng đến đỏ ở ánh sáng thường sau khi phun dung dịch KOH trong cồn. Đại hoàng không được có những vết màu xanh dưới ánh đèn tử ngoại do rhaponticosid và genin của nó (Rf khoảng 0,5 và 0,80).

Dược điển Trung Quốc sử dụng SKLM để đối chiếu mẫu kiểm nghiệm với mẫu Đại hoàng chuẩn trong cùng điều kiện như sau: chiết bằng methanol bốc hơi đến khô, thêm nước và acid hydrochloric rồi đun 30 phút trên nồi cách thủy để thủy phân. Làm nguội, chiết các anthraquinon tự do với ether, bốc hơi ether, hòa tan cần trong chloroform để chấm chạy sắc ký. Sắc ký hai chiều với bản mỏng silicagel G. Dung môi thứ nhất là lớp trên của hỗn hợp benzen - ethylformat - methanol - acid formic - nước (3:1:0,2:0,05:0,5), dung môi thứ hai là lớp trên của hỗn hợp hexan - ether dầu hỏa (điểm sôi 60 - 90°C) - ethylformat - acid formic - nước (3:1:1,5:0,1:0,5). Phát hiện dưới đèn UV (254 nm).

Dược điển Việt Nam IV định tính Đại hoàng trên sắc ký lớp mỏng bằng cách so sánh với emodin hoặc Đại hoàng chuẩn. Cách tiến hành tương tự như trên nhưng dùng hệ dung môi ether dầu hỏa (30 - 60°C) - ethyl acetat - acid formic (75:25:1) và phát hiện dưới đèn tử ngoại UV_{366 nm}.

Định lượng

Dược điển Việt Nam IV sử dụng phương pháp đo quang với magnesi acetat để định lượng các anthranoid glycosid trong Đại hoàng. Kết quả được tính theo rhein. Hàm lượng các anthranoid glycosid trong Đại hoàng phải không dưới 2,2% tính theo rhein.

Cũng có thể chọn phương pháp Auterhoff để định lượng các dẫn chất anthranoid trong Đại hoàng. Cân chính xác khoảng 0,05 g dược liệu đã tán thành bột mịn, cho vào một bình nón 100 ml. Thêm 7,5 ml acid acetic băng (TT) và đun sôi hỗn hợp trong 15 phút với ống sinh hàn ngược. Sau khi nguội, thêm vào bình qua ống sinh hàn ngược 30ml ether ethylic (TT) và đun sôi 15 phút trên nồi cách thủy. Làm nguội dịch chiết, lọc qua bông vào một bình gạn 300 ml và rửa bông bằng 20 ml ether ethylic (TT). Cho bông vào bình nón, thêm 30 ml ether ethylic (TT) và đun sôi 10 phút nữa. Lọc dịch chiết ether đã làm nguội qua bông khác vào bình gạn nói trên. Tráng bình nón hai lần bằng ether ethylic (TT), mỗi lần dùng 10ml và lọc qua bông trên. Thêm cẩn thận 100 ml dung dịch NaOH - amoniac vào dịch chiết ether - acid acetic đựng

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

trong bình gan, lắc trong 5 - 7 phút rồi làm nguội bình. Sau khi hỗn hợp đã phân lớp hoàn toàn, gạn lớp nước màu đỏ và trong suốt ở dưới vào một bình định mức 250 ml. Chiết lớp ether còn lại với từng lượng 20 ml dung dịch NaOH - amoniac cho đến khi lớp nước không có màu. Tập trung các dung dịch nước kiềm vào bình định mức và thêm dung dịch kiềm tối vạch.

Hút 25 ml dung dịch thu được cho vào một bình nón và đun nóng 15 phút trên nồi cách thủy với ống sinh hàn ngược. Sau khi nguội, đo mật độ quang của dung dịch bằng quang kế với kính lọc màu lục, trong cốc dày 1cm, so sánh với nước. Khi dung dịch có màu quá sẫm, trước khi đo phải pha loãng bằng dung dịch NaOH - amoniac.

Hàm lượng dẫn chất anthranoid trong dung dịch cần đo được biểu thị bằng 1,8-dihydroxy anthraquinon và xác định theo đường cong chuẩn xây dựng bằng các dung dịch cobalt chlorid. Để có đường cong chuẩn, pha một dãy dung dịch cobalt chlorid có nồng độ từ 0,2 - 5% và đo mật độ quang của các dung dịch này, biết rằng mật độ quang học của dung dịch cobalt chlorid 1% bằng mật độ quang của 0,36mg 1,8-dihydroxy anthraquinon trong 100 ml dung dịch NaOH - amoniac.

Định lượng các anthranoid acid. Người ta cho rằng những dẫn chất carboxylic của Đại hoàng có vai trò sinh lý đáng kể nên có khi tiến hành định lượng riêng phần này. Muốn vậy, từ dịch chiết các dẫn chất anthranoid toàn phần trong chloroform (theo phương pháp chiết xuất chung) người ta trích ra một thể tích xác định rồi đem lắc với dung dịch natri hydrocarbonat trong nước. Dung dịch này chỉ hòa tan các dẫn chất anthranoid mà trong phân tử có gốc carboxyl. Tiếp theo, đem acid hóa dung dịch hydrocarbonat rồi chiết các dẫn chất anthranoid acid bằng ether, sau đó đem lắc dung dịch ether với dung dịch alkali hydroxyd rồi mới tiến hành đo màu.

Tác dụng và công dụng

Thành phần có tác dụng chính trong Đại hoàng là các anthranoid.

Các dẫn chất anthranoid trong Đại hoàng có tác dụng lên đại tràng, làm giảm sự tái hấp thu nước bằng cách làm tăng tiết dịch và tăng nhu động ruột. Thuốc uống sau 8 - 12 giờ mới có tác dụng. Thuốc có tác dụng cả lên cơ trơn của bàng quang và tử cung do đó phụ nữ có thai hoặc người bị viêm bàng quang không nên dùng. Do có tác dụng phụ gây sung huyết nên không dùng cho người bị trĩ.

Đại hoàng và các anthranoid trong đó có tác dụng kháng khuẩn đối với một số loại vi khuẩn như tụ cầu, ly, thương hàn.

Cao chiết Đại hoàng và emodin có tác dụng chống sự xâm nhiễm của virus SARS do tác dụng ức chế tương tác giữa protein S của virus SARS-CoV và receptor ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) của tế bào chủ. IC₅₀ của cao chiết nằm trong khoảng 1 - 10 µg/ml còn của emodin là 50 µM. [Ho TY, et al. Antiviral Research (2007) 74(2) 92-101]

Emodin có trong Đại hoàng có tác dụng tăng nhu động ruột làm nhuận tràng, kháng khuẩn, chống oxy hoá. Emodin còn có tác dụng chống khối u, tác

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

dụng apoptosis (buộc tế bào chết theo chương trình), chống tạo mạch và di căn của các tế bào ung thư. [G. Srinivas et al. Medicinal Research Reviews (2006) Wiley InterScience DOI 10.1002/med.20095]

Ở liều nhỏ (0,05 - 0.10 g) Đại hoàng là thuốc bổ, giúp tiêu hóa, liều 0,1 - 0,15 g làm thuốc nhuận; 0,5 - 2 g là liều xổ. Tuy là thuốc nhuận tràng nhưng dùng lâu cũng có thể gây táo bón do phần tannoid tích lũy.

Các dạng anthron có tác dụng kích ứng nên không dùng dược liệu tươi. Vì Đại hoàng có chứa nhiều calci oxalat nên không dùng lâu cho người bị kết thạch thận oxalic.

Đơn thuốc: Đại hoàng 7 g, Cam thảo 4 g, nước 300 ml sắc còn 100 ml. Uống lúc đói, chữa bí đại tiện, nôn mửa.

Bào chế Đại hoàng trong y học cổ truyền:

Trong y học cổ truyền, Đại hoàng có thể dược chế biến theo những cách sau:

- Dùng nước tắm, ủ cho mềm rồi thái phơi khô.
- *Từu đại hoàng* tức là Đại hoàng tẩm rượu: 50 kg Đại hoàng thêm 50 kg rượu, cho vào nồi đun nhỏ lửa, hơi se thì lấy ra, thái, phơi chỗ mát.
- *Đại hoàng thán*: là Đại hoàng thái miếng, cho vào nồi sao lửa đến khi bên ngoài có màu nâu cánh dán, vẫn còn hương vị Đại hoàng, phun thêm rượu.
- *Thực đại hoàng*: thái miếng nhỏ, trộn với rượu, cho vào thùng dậy kín, đặt vào nồi đun cách thủy cho chín, lấy ra phơi khô là được. Cứ 50 kg đại hoàng cần dùng 15 - 20 kg rượu.

CỐT KHÍ CỬ

Radix Polygoni cuspidati

Dược liệu là rễ phơi khô của cây Cốt khí cử - *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc., họ Rau răm - Polygonaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây nhỏ sống lâu năm, cao 0,50 - 1m. Trên thân và cành thường có những đốm tím hồng. Lá mọc so le, cuống ngắn, bóng và có màu hồng. Phiến lá hình trứng rộng, mặt trên xanh thẫm, mặt dưới màu nhạt hơn, dài 5 - 12 cm rộng 3,5 - 8 cm, đỉnh lá có mũi nhọn. Bẹ chia ngắn. Hoa mọc thành chùm ở nách lá. Hoa nhỏ màu trắng. Hoa đực 8 nhị, hoa cái có bầu 3 góc. Quả 3 cạnh màu nâu đỏ. Mọc hoang ở một số vùng miền núi. Làng Nghĩa Trai (Hải Hưng) có trồng để thu hoạch dược liệu.



Cốt khí cử

Polygonum cuspidatum Sieb. et Zucc.

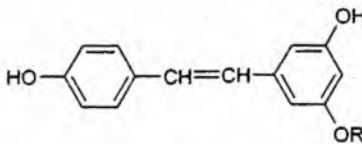
Bộ phận dùng, chế biến

Rễ có đường kính trên 2 cm, vỏ nâu, thịt vàng, lõi gỗ màu nâu sẫm. Thu hoạch tháng 10 - 12. Đào rễ, rửa sạch, cắt bỏ rễ con, thái phiến, dày 0,2 - 0,4 cm phơi hay sấy khô.

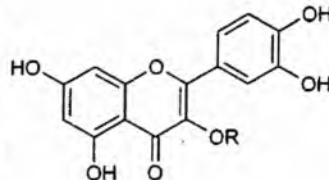
Thành phần hóa học

Rễ chứa các dẫn chất anthranoid ở dạng tự do và dạng kết hợp glycosid với hàm lượng 0,1 - 0,5%. Các thành phần đã xác định: chrysophanol, emodin, physcion, emodin 8- β -glucosid. Ngoài các dẫn chất anthranoid trong rễ Cốt khí cử còn có polydatin là một stilben glucosid khi thủy phân cho resveratrol. Trong rễ còn có tanin.

Cành, lá có một ít các dẫn chất anthranoid. Trong lá có các flavonoid: quercetin, isoquercetin, reynoutrin, avicularin, hyperin. Ngoài ra còn có các acid hữu cơ.



Polydantin R = D-glucose
Resveratrol R = H



Reynoutrin R = xylose
Avicularin R = L-arabinofuranose
Hyperin R = galactose

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Tác dụng và công dụng

Dược liệu có tác dụng nhuận tẩy là do các dẫn chất anthranoid.

Resveratrol và polydatin có tác dụng kháng khuẩn và kháng nấm, ngoài ra còn có tác dụng ức chế sự peroxid hoá lipid và sự lắng đọng triglycerid và cholesterol.

Dược liệu có thể gây nôn, gây tiêu chảy, khó tiêu hóa; cũng có trường hợp gây tổn hại gan và suy giảm hô hấp nhưng hiếm.

Dược liệu có tác dụng giảm ho, hạ đường huyết và cholesterol. Trong Y học cổ truyền, dược liệu ít được dùng làm thuốc nhuận tẩy mà dùng để chữa viêm gan, vàng da, chữa tê thấp đau nhức gân xương, viêm phế quản mãn tính. Dùng ngoài để trị bỏng, rửa âm hộ khi bị lở loét. Dùng nước sắc 5%.

HÀ THỦ Ô ĐỎ

Radix Fallopiae multiflorae

Dược liệu là rễ củ phơi khô của Hà thủ ô đỏ – *Fallopia multiflora* (Thunb.) Haraldson (*Polygonum multiflorum* Thunb.), họ Rau răm - Polygonaceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Dây leo nhỏ, sống dai, có rễ phình thành củ. Thân quấn mọc xoắn vào nhau, màu xanh tía. Lá mọc so le, hình tim, có mũi nhọn ở đỉnh, dài 4 - 8 cm rộng 2,5 - 5 cm. Cuống lá có phủ lông, bẹ chia mỏng, màu nâu nhạt. Hoa hợp thành chùy ở nách lá hay ở ngọn, có nhiều nhánh. Hoa nhiều, nhỏ, đường kính 2 mm mọc ở nách các lá bắc ngắn. Bao hoa màu trắng ngà, nhị 8 trong đó có 3 nhị hơi dài. Quả 3 góc nhẵn bóng nằm trong bao hoa mà 3 mảnh ngoài còn lại phát triển thành cánh rộng. Cây mọc hoang ở vùng núi cao các tỉnh phía Bắc: Lào Cai, Sơn La, Lai Châu, Yên Bái. Khi trồng người ta cắt thân thành những đoạn ngắn rồi đâm vào bầu trong hai tháng trước khi trồng ra luống.



Hà thủ ô đỏ
Fallopia multiflora (Thunb.) Haraldson

Bộ phận dùng

Rễ củ tròn hoặc hình thoi không nhất định, thường có những sống lõi dọc theo củ. Củ dài 6 - 16 cm, chỗ phình có đường kính 4 - 8 cm. Có thể gặp những củ dài đến 40 cm, đường kính trên 10 cm. Mặt ngoài màu nâu đỏ, mặt cắt màu

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

hồng, có bột. Vị hơi đắng chát. Thu hoạch vào mùa thu, đào lấy củ, rửa sạch, cắt bỏ rễ con, nếu to cần bổ nhỏ rồi phơi hoặc sấy khô.

Dây Hà thủ ô có tên là Thủ ô đẳng hoặc Dạ giao đẳng cũng được dùng.

Đặc điểm vi phẫu và bột

Vi phẫu: lớp vỏ màu đỏ nâu. Mô mềm vỏ dày, rải rác có tinh thể calci oxalat hình cầu gai. Trong mô mềm có nhiều vòng bó liber gỗ được thành lập; vị trí mỗi vòng ứng với những sọc lõi của củ. Ở phần trung tâm có một vòng liber gỗ cấp II gồm từng đám liber gỗ cách nhau bởi tia ruột rộng.

Bột: màu nâu đỏ, vị hơi đắng chát, soi kính hiển vi thấy: nhiều hạt tinh bột hình cầu hoặc bán cầu, đường kính 5 - 25 μm , rốn hình sao, vạch hay phân nhánh, có hạt kép 2 - 3. Mảnh mô mềm có tế bào thành mỏng, chứa tinh bột. Tinh thể calci oxalat hình cầu gai đường kính 5 - 25 μm . Mảnh mạch vạch.

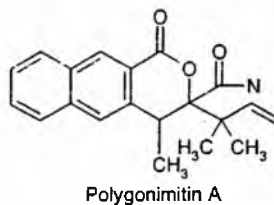
Thành phần hóa học

Thành phần tan trong nước của Hà thủ ô có các dẫn chất stilben glycosid như rhaponticosid (công thức xem bài Đại hoàng); 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O- β -D-glucosid. Ngoài ra, Hà thủ ô đỏ có nhiều tanin như: 3,3'-di-O-galloylprocyanidin-B-2, 3-O-galloyl-l-catechin, 3-O-galloyl-l-epicatechin, 3-O-galloyl-procyanidin-B-1, *d*-catechin, *d*-epicatechin và acid gallic.

Trong củ Hà thủ ô đỏ có các dẫn chất anthranoid với hàm lượng thấp: acid chrysophanic, emodin, physcion, chrysophanol anthron, emodin-8-O- β -D-glucosid

Từ phần tan trong ethyl acetat, một dẫn chất naphtalen với nhóm chức amid cũng được phân lập và xác định cấu trúc với tên là polygonimitin A.

Trong thân Hà thủ ô đỏ có polygoacetophenoxide, acid chrysophanic anthron, chrysophanol.



Polygonimitin A

Tác dụng và công dụng

Cao chiết Hà thủ ô có tác dụng chống oxy hoá mạnh, trong đó thành phần anthraquinon với emodin được xem là một trong những chất có tác dụng chính [Chiu PY. et al. *Planta Med.* (2002) 68(11)951-6]. Từ phân đoạn ethylacetat của cao chiết cồn, 3 chất có tác dụng chống oxy hoá mạnh nhất đã được phân lập là 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O- β -D-glucosid, acid gallic và catechin [Ryu G. et al. *Arch Pharm Res.* (2002)25(5)636-9]. Thân Hà thủ ô cũng có tác dụng chống oxy hoá. Phân đoạn chiết ethyl acetat giàu các anthraquinon trong Hà thủ ô đỏ có tác dụng bảo vệ cơ tim *ex vivo*. Tác động này có thể liên quan tới khả năng duy trì hoạt tính chống oxy hoá của glutathion trong điều kiện bị stress oxy hoá [Yim TK. et al. *Phytother Res.* (2000);14(3)195-9; Yim TK. et al. *Planta Med.* (1998);64(7)607-11].

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Cao chiết Hà thủ ô trong đó mạnh nhất là cao cồn 50% có tác dụng giảm cholesterol và triglycerid toàn phần trong khi vẫn duy trì hàm lượng HDL [Chan YC. et al. *J Nutr Sci Vitaminol.* (2002) 48(6)491-7], làm giảm xơ cứng động mạch, tăng cường chức năng miễn dịch mạnh và tăng tạo hồng cầu [Foster S. *Herbal Renaissance*. Gibbs-Smith Publisher (1993) 40-1; Foster S. *Herbal Emissaries*, Healing Arts Press (1992)79-85]. Sử dụng Hà thủ ô dài ngày có thể làm giảm nguy cơ nhồi máu não. [Chan YC. et al. *Am J Chin Med.* (2003)31(1)71-7]

Cao chiết nước Hà thủ ô và phân tan trong ethanol của cao nước có tác dụng có lợi trên bệnh parkinson gây ra bởi paraquat và maneb. Hà thủ ô có tác dụng bảo vệ các sợi thần kinh cholinergic chống lại tác dụng của acid kainic trong thực nghiệm [Li M. et al. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* (2003) 28(4) 361-4]. Hà thủ ô cũng gia tăng khả năng nhận thức trong thử nghiệm nhận thức và học hỏi của chuột. [Chan YC. et al. *Am J Chin Med.* (2003)31(2)171-9]

Hà thủ ô có tác dụng kiểu estrogen với hoạt tính bằng 1/300 so với 17- β -estradiol [PJ *Clin Endocrinol Metab.* (2003) 88(9)4077-9]

Hà thủ ô đồ có tác dụng ức chế sự gia tăng tích lũy mỡ gây ra bởi CCl₄, cortison acetat và thioacetamid và giảm tăng kích thước của gan gây bởi CCl₄ [Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. (1992) 17(10) 595-6]. Trên lâm sàng chế phẩm Hà thủ ô đồ được báo cáo có tác dụng trong trường hợp viêm gan ứ mật. [Park GJ. et al. *J Gastroenterol Hepatol.* (2001)16(1) 115-7]

Cao chiết rễ củ và thân Hà thủ ô (tương tự như Đại hoàng) và emodin có tác dụng chống sự xâm nhiễm của virus SARS do tác dụng ức chế tương tác giữa protein S của virus SARS-CoV và receptor ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) của tế bào chủ. IC₅₀ của cao chiết nằm trong khoảng 1 – 10 μ g/ml còn của emodin là 50 μ M. [Ho TY. et al. *Antiviral Research* (2007) 74(2) 92-101]

Hà thủ ô chưa chế biến có tác dụng nhuận tràng nhẹ.

Y học cổ truyền dùng Hà thủ ô đồ làm thuốc bổ gan thận, bổ máu, thuốc dùng cho những người có râu tóc bạc sớm, lưng gối đau mỏi, di tinh, đại tiện ra huyết, ung nhọt, tràng nhạc, thần kinh suy nhược, sốt rét lâu ngày. Ngày dùng 12 – 20 g dưới dạng thuốc sắc, rượu thuốc, dùng với Hà thủ ô đã chế biến. Dây Hà thủ ô dùng làm thuốc an thần, thuốc cảm mô hôi. Dùng ngoài trị lở ngứa.

Chế biến Hà thủ ô

Cho Hà thủ ô đã thái vào chậu, trộn đều với nước đậu đen và rượu, đổ vào thùng, đặt vào nồi đun cách thủy, đến khi nước đậu trong thùng cạn hết, lấy ra phơi khô. Cứ 100 kg Hà thủ ô thì cần 10 kg đậu đen và 25 lít rượu.

Cách chế nước đậu đen: cứ 10 kg đậu đen cho 15 lít nước đun 4 tiếng, lấy nước nhất, lại cho thêm 10 lít nước khác đun 3 tiếng. Gộp chung cả hai lần lại.

Chú thích: trong nước ta còn dùng một vị thuốc khác mang tên là Hà thủ ô trắng. Đó là rễ củ của cây Hà thủ ô trắng (hay còn gọi là dây vú bò, dây sữa bò hoặc Mã liên an) - *Streptocaulon juvenas* Merr. Thuộc họ Thiên lý - Asclepiadaceae. Đây là một loại dây leo dài 3 - 5m, thân màu nâu đỏ, lá hình trứng mọc đối. Toàn cây có nhiều lông, có nhựa mủ trắng. Quả cấu tạo bởi 2 đại mọc đâm ngang trông như sừng bò, dài 10cm, cũng có nhiều lông. Hạt dẹt có chùm lông. Cây mọc hoang khắp các đồi núi ở nước ta. Rễ củ dài, vỏ ngoài màu nâu vàng, thịt trắng có nhiều bột, giữa có lõi.

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Y học cổ truyền thường hay dùng thay thế hoặc phối hợp với Hà thủ ô đỏ.

Trong Hà thủ ô trắng không có các dẫn chất anthranoid. Thành phần của rễ củ Hà thủ ô trắng Việt Nam được biết có các hợp chất triterpenoid tự do có cấu trúc lupan (lupeol, lupeol acetat) và ursan (urs-12en-3-acetyloxy) [Trần Hùng và cs. Dược học 2001, số 7, 14-17; Dược học 2002, số 1, 13-15] và 16 glycosid tim có phần genin là digitoxigenin và periplogenin và 2 hemiterpen glycosid, 2 phenylpropanoid [Ueda et al. J. Nat. Prod. 2003, 66, 1427-1433].

Các glycosid tim của Hà thủ ô trắng có tác dụng ức chế sinh sản của dòng tế bào HT-1080 (IC₅₀ 54-1600 nM) [Ueda et al. J. Nat. Prod. 2003, 66, 1427-1433]. Cao chiết cồn Hà thủ ô trắng có tác dụng chống tăng cholesterol ngoại sinh trên chuột thử nghiệm. [Trần Hùng và cs. Y học Tp. HCM, 6 (1), 2002, 49-52].

Một loài khác cũng thường được dùng với tên Hà thủ ô trắng hay Mã liên an là *Streptocaulon griffithii* Hook. F.

Ở Trung Quốc người ta cũng có dùng rễ một cây thuộc chi *Cynanchum* thuộc họ Thiên lý mang tên là bạch Hà thủ ô. Cây này cũng không có các dẫn chất anthranoid.



Hà thủ ô trắng
Streptocaulon juventas Merr.

CHÚT CHÍT

Radix Rumicis

Dược liệu là rễ cây một số loài Chút chít – thuộc chi *Rumex* có chứa anthranoid như: *Rumex wallichii* Meissn., *R. crispus* L., họ Rau răm - Polygonaceae.

Đặc điểm thực vật

Chút chít là cây thảo sống nhiều năm, cao đến 1 m, thân ở gốc có đường kính gần 1cm, ít phân nhánh, có rãnh dọc. Lá mọc so le, các lá ở gốc có kích thước lớn hơn các lá phần trên. Phiến lá dài 30 – 40 cm rộng tới 5 cm, mép nguyên, các lá ở giữa có cuống ngắn và phiến hẹp hơn, các lá phía trên cũng có phiến rất hẹp, đầu nhọn dài và đáy thắt dần thành cuống không rõ. Bẹ chĩa mỏng, khá phát triển. Hoa hợp thành chùy ở ngọn, mang rất nhiều hoa, mọc sát nhau nhất là phần đỉnh. Cuống hoa có đốt ở gần gốc. Bao hoa có hai vòng, mỗi vòng có 3 lá đài. Nhị 6 dính ở gốc của bao hoa. Bao phấn dính gốc. Bầu có hình 3 cạnh, 3 vòi nhụy ngắn, rời. Quả hình ba cạnh nằm trong bao hoa tồn tại.

Bộ phận dùng

Rễ thu hoạch vào mùa thu. Đào lấy rễ già, rửa sạch, bỏ rễ con, thái mỏng phơi hay sấy khô.

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Thành phần hóa học

Năm 1973 J. Ciulei và cộng sự đã nghiên cứu rễ Chút chút - *R. wallichii* của Việt Nam định lượng thấy hàm lượng anthranoid là 2,05% và bằng SKLM. đã xác định có chrysophanol và emodin.

Năm 1972 Fairbairn và Mutadi đã nghiên cứu 19 loài của chi *Rumex* và thấy rằng trong tất cả các loài nghiên cứu đều chứa chrysophanol, emodin và physcion. Các chất này có mặt trong tất cả các bộ phận của cây và ở cả 3 dạng: tự do, O- và C- glycosid. Đặc biệt một vài loài thấy có vết rhein và một số loài khác còn phân lập được 2 chất có nhóm carboxyl như rhein và chỉ có dạng C- glycosid.

Tác dụng và công dụng

Năm 1960 G. Hermann, J. Ciulei, Đỗ Tất Lợi, Ngô Ứng Long [Y học tạp chí 2 - 1960] đã thử tác dụng cao lỏng và thuốc hãm rễ Chút chút - *Rumex wallichii* trên ruột thỏ cô lập thấy có tác dụng tăng nhu động ruột.

Có thể dùng uống làm thuốc nhuận tràng chữa bệnh táo bón, ăn chậm tiêu. Liều dùng để nhuận tràng 1 - 3g, dùng dưới dạng thuốc sắc thuốc pha hay thuốc bột.

Nhân dân ta vẫn dùng lá xát vào những chỗ bị nấm hắc lao hoặc dùng nước sắc lá và rễ để rửa các mụn ghẻ.

BA KÍCH

Radix Morindae

Ba kích là rễ phơi hoặc sấy khô của cây Ba kích, còn gọi là cây Ruột gà - *Morinda officinalis* How., họ Cà phê - Rubiaceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Dây leo nhỏ, sống lâu năm, ngọn dây non có màu tím, cành non có cạnh. Lá mọc đối hình mác, lá kèm bé. Hoa tập trung ở đầu cành thành tán nhỏ, hoa lúc non màu trắng sau hơi vàng. Đài 2 - 10 nhỏ, còn lại ở quả, ống tràng ngắn. Nhị 4, dính trong họng tràng. Quả khi chín màu đỏ mang đài còn lại ở đỉnh.

Cây mọc hoang trong rừng thưa thứ sinh, gặp nhiều ở Quảng Ninh, Vĩnh Phú, Hà Bắc. Có thể trồng ở dạng bán tự nhiên.



Ba kích
Morinda officinalis How.

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Bộ phận dùng, thu hái, chế biến

Rễ đào quanh năm nhưng tốt nhất vào mùa đông. Đào về rửa sạch đất cát. Phơi hay sấy, khi gần khô người ta đập dẹp rồi phơi lại cho thật khô. Sau khi chế biến, dược liệu là những mẫu cong queo, thịt đứt thành từng đoạn để lộ lõi gỗ nhỏ bên trong. Rễ dài 10 – 20 cm, đường kính 0,7 - 1,4 cm trở lên. Vỏ ngoài màu nâu nhạt, trên mặt có nhiều vân dọc. Thịt màu hồng tím, vị hơi ngọt. Loại rễ to, thịt màu tía là loại tốt.

Trong đông y Ba kích được chế biến trước khi dùng, có ba cách:

- *Ba kích thiên*: Ba kích nhạt hết tạp chất, đem hấp cho mềm rồi rút lõi gỗ, cắt thành từng đoạn phơi khô.
- *Chích Ba kích*: sắc nước Cam thảo, bỏ bã, cho ba kích vào đun đến khi xốp mềm và nước Cam thảo gần cạn thì lấy ra rút lõi gỗ khi còn nóng, phơi khô là được. Cứ 100 kg Ba kích thì dùng 6,40 kg Cam thảo.
- *Diêm Ba Kích*: Ba kích sạch trộn đều với nước muối, cho vào chõ đồ, rút lõi gỗ, phơi khô (100 kg Ba kích thì dùng 2 kg muối và lượng nước vừa đủ hòa tan).

Vi phẫu

Lớp bần gồm 2 - 3 hàng tế bào hình chữ nhật dẹt. Mô mềm vỏ dày, phía ngoài gần sát lớp bần có một lớp mô cứng. Trong phần mô mềm rải rác có tinh thể calci oxalat hình kim cụm lại thành từng bó, một số có hình cầu gai, thỉnh thoảng có những đám nhựa màu vàng. Liber cấu tạo thành 1 lớp mỏng bao bọc quanh gỗ. Gỗ chiếm toàn bộ phần giữa rễ, không có ruột.

Bột màu nâu xám, mùi thơm, vị hơi ngọt. Nhiều tế bào mô cứng có thành dày, mảnh bần gồm các tế bào hình 6 cạnh đều, mảnh mô mềm, tinh thể calci oxalat hình kim hoặc cầu gai, mảnh mạch hình chấm.

Thành phần hóa học

Thành phần hoá học của rễ Ba kích được biết gồm có các dẫn chất anthranoid, terpenoid và steroid tự do, các oligosaccharid, polysaccharid và acid amin. [Li *et al.*, *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* (1991) 16(11) 675-6; Yang *et al.* 1992; Yoshikawa *et al.* 1995; Zheng & Dong, 1997; Yao *et al.* 1998]

Nhiều anthraquinon đã được phân lập từ Ba kích như: 1,6-dihydroxy-2,4-dimethoxy-anthraquinon, 1,6-dihydroxy-2-methoxyanthraquinon, methylisoalizarin, methyliso-alizarin-1-methyl ether, 1-hydroxy-2-methoxyanthraquinon, 1-hydroxy-2-methylanthraquinon, physcion, 1-hydroxyanthraquinone, 2-methylanthraquinon, 2-hydroxy-3-hydroxymethylanthraquinon, rubiadin and rubiadin-1-methyl ether.

Các terpenoid bao gồm asperulosid tetraacetat, monotropein, morindolid và morofficalosid.

Steroid tự do có sitosterol, 24-ethylcholesterol.

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Trong Ba kích còn có các oligosacchrid kiểu inulin là hexasaccharid và heptasaccharid.

Tác dụng và công dụng

Các polysaccharid trong Ba kích có tác dụng bảo vệ, chống mất xương và có tính chống oxy hoá do tăng hoạt tính của các enzym chống oxy hoá của cơ thể, làm giảm lượng MDA (Malodialdehyd) trong chuột cống thử nghiệm. [Zhu Mengyong, *Carbohydrate Polymers*, 78(3), 497-501]

Nước sắc Ba kích có tác dụng làm tăng nhu động ruột và làm giảm huyết áp, không độc.

Theo Phó Đức Thuận và cộng sự (1990) Ba kích có tác dụng trên huyết áp tùy thuộc vào liều sử dụng, liều thấp có xu hướng tăng, liều cao có xu hướng giảm, tuy nhiên số liệu không có ý nghĩa thống kê.

Phân đoạn chiết nước của dịch chiết cồn Ba kích có tác dụng hạ đường huyết và giảm stress oxy hoá trên chuột cống đái tháo đường giúp ngăn ngừa các biến chứng của đái tháo đường [Soon Y.Y. et al, *Singapore Med. J.* (2002) 43(2) 77-85]. Ba kích có tác dụng bảo vệ tế bào chống lại stress oxy hoá trên tế bào Leydig TM3 gây bởi hydrogen peroxid. [Chang M, S. *Asian Journal of Andrology* (2008) 10, 667-74]

Y học dân tộc cổ truyền coi Ba kích là vị thuốc bổ dương dùng cho nam giới khi chức phận sinh dục bị suy yếu, thuốc bổ gân cốt, bổ trí não, ngoài ra còn có tác dụng chữa bệnh cao huyết áp. Ngày dùng 4 - 12 g.

NHÀU

Fructus et Radix Morindae citrifoliae

Dược điển Việt Nam IV ghi hai bộ phận dùng của cây Nhàu hay còn có tên là Nhàu núi, *Morinda citrifolia* L. họ Cà phê – Rubiaceae là quả và rễ.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Nhàu là loài cây nhỡ. Lá mọc đối, mặt trên láng bóng hình bầu dục, có mũi ngắn ở đầu, hình nêm ở gốc, dài 12 – 30 cm rộng 6 – 15 cm. Lá kèm gần tròn hay thuôn, nguyên hay chẻ 2 - 3 thùy ở đỉnh. Hoa màu trắng, tập hợp thành hình đầu ở nách lá, đường kính 2 – 4 cm. Cây có hoa vào tháng 1 - 2. Quả hình trứng dài 2,5 – 4 cm, quả kép do nhiều quả dính lại với nhau. Quả chín vào tháng 7 – 8, khi chín màu vàng trắng nhạt có mùi nồng đặc trưng. Ruột quả có lớp cơm mềm ăn được. Cây mọc hoang và được trồng ở một số nơi miền trung và miền nam nước ta.



Nhàu - *Morinda citrifolia* L.

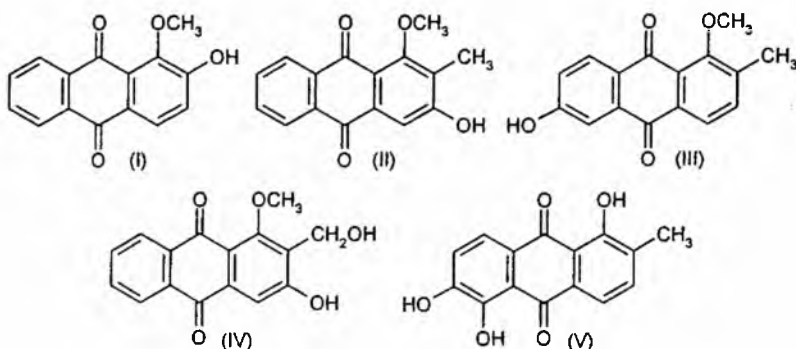
Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Bộ phận dùng

Rễ, quả và lá.

Thành phần hóa học

Vỏ rễ chứa các dẫn chất anthranoid: alizarin-1-methylether (I), rubiadin-1-methylether (II), soranjidiol (III), damnacanthol (IV), nordamnacanthol, morindon, rubiadin. Người ta cũng đã phân lập được glycosid là morindin (= morindon (V)-primeverose).



Quả có thành phần polysaccharid là đáng chú ý.

Tác dụng công dụng

Các tác giả Pháp [*Planta Med.* 56 (1990) 430] nghiên cứu dịch nước rễ nhà thầu thí nghiệm trên chuột cho thấy có tác dụng giảm đau, an thần, gây ngủ.

Nhân dân ta có dùng rễ sắc uống để chữa đau lưng, chữa cao huyết áp.

Quả nhà ăn với muối để làm thuốc điều kinh, dễ tiêu, nhuận tràng, chữa cao huyết áp. Các nghiên cứu gần đây cho thấy polysaccharid của quả có tác dụng kích thích miễn dịch phòng chống ung thư.

Lá đắp chữa vết thương, mụn nhọt, làm chóng lên sẹo. sắc uống chữa lỵ, chữa sốt và làm thuốc bổ.

Ngoài cây Nhà, trong dân gian còn sử dụng một vài loài *Morinda* khác như dây đất, cây Nhà nước.

Dây đất (*Morinda umbellata* L.) là loài cây mọc leo trên các cây bụi khác, dài có thể đến 10m. Lá có dạng thay đổi, hình bầu dục rộng, thuôn trái xoan hay hẹp hình mũi mác, dài đến 1 - 2,5 cm rộng đến 4 cm. Hoa hợp thành đầu khoảng 6 mm đường kính tập trung thành tán ở ngọn cành, ít khi ở nách lá. Hoa không cuống, màu trắng. Quả kép do nhiều quả dính liền nhau gần hình cầu 6 - 10 cm.

Rễ dây đất có chứa các dẫn chất anthranoid: soranjidiol, damnacanthol, morindon, morindin, lucidin. Rễ cây dùng để nhuộm, chữa lỵ. Lá để trị giun.

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Nhàu nước (*M. persicaefolia* Ham.var. *oblonga* Pierre) là loài cây bụi nhỏ, cao khoảng 0,5-1 m, vỏ nâu. Lá thuôn dài hoặc hình elip, dài 4-12 cm và rộng 0,5-4 cm, đôi khi có thùy, lá mọc đối, có khi chụm ba, lá bẹ dính vào nhau, không lông, cuống 7-8 mm. Cụm hoa đầu mọc đối diện với lá, không cuống to bằng đầu bút chì; hoa trắng hay hồng, đài không răng; vành 5 cánh. Quả kép hình trụ. Hạt dài 1-2 cm, rộng 1,5-2 cm.

Trong rễ nhàu nước có các anthraquinon là morindin; morindein, morindadiol [Nguyen Van Duong 'Medicinal Plants of Vietnam, Cambodia and Laos', Mekong Printing, 1993, 362-63], damnacanthal, nordam-nacanthal và ibericin. [Tran Hung et al. *Proc. 5th Pharm. Sci. Indochina Conf.* (2007)]

Rễ nhàu nước được dùng trị giun sán. Ngoài ra rễ cây còn có đặc tính hạ huyết áp nhẹ

LÔ HỘI

Aloe

Vị thuốc Lô hội* là dịch chảy ra từ lá rồi cô đặc của một số loài thuộc chi *Aloe*, họ Lô hội - *Asphodelaceae*.

Trong khoảng 180 loài thuộc chi *Aloe* thì chỉ có 4 loài được dùng làm thuốc. Hai loài được chú ý nhiều là *Aloe ferox* Mill. và *Aloe vera* L. (= *A. vulgaris* Lam. = *A. barbadensis* Mill.). Dược điển Việt Nam IV ghi nhận hai loài này.

Đặc điểm thực vật

Cây sống nhiều năm, thân có thể hóa gỗ, phần trên mang lá tập trung thành hình hoa thị. Lá hình mũi mác dày, mọng nước, có nhiều chất nhầy nên giữ nhiều nước làm cho cây thích ứng được nơi khô hạn. Khi ra hoa thì trục hoa nhô lên ở giữa bó lá, mang chùm hoa màu vàng hoặc đỏ.

Aloe ferox Mill. có thân cao từ 2 – 5 m, lá mọc thành hoa thị dày, dài 15 – 50 cm, rộng 10 cm ở gốc, có gai ở mặt dưới lá và ở mép lá. Hoa màu đỏ. Loài này chủ yếu có ở Nam Phi, cho 'lô hội xứ Cap'.

Aloe vera L. (= *A. vulgaris* Lam.) Có thân ngắn: 30 – 50 cm. Lá chỉ có gai ở 2 mép. Hoa màu vàng. Cây nguồn gốc ở Bắc Phi, di nhập vào Antille nhưng hiện nay chỉ trồng ở các đảo Aruba và Bonaire cho "lô hội Barbade".



Aloe vera L.

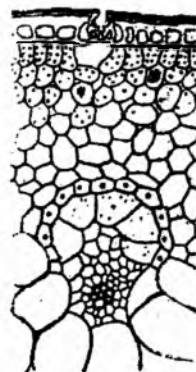
* Chú thích. Tên Lô hội do chữ lô = đen, hội = tụ, có nghĩa là nhựa có màu đen đóng thành bánh.

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Ngoài hai loài trên ra người ta còn dùng *A. perryi* Baker. cho "lô hội Socotrìn", *A. candelabrum* Berger. cho "lô hội Natal".

Đặc điểm vi phẫu

Lá cắt ngang có những đặc điểm: biểu bì dày, mô mềm phần ngoài gồm các tế bào thành mỏng chứa những hạt diệp lục, phần giữa lá thì mô mềm gồm các tế bào to hơn chứa chất nhầy. Một số tế bào mô mềm có chứa tinh thể calci oxalat hình kim. Ở ranh giới 2 vùng mô mềm thì có 1 vòng các bó libe gỗ. Mỗi bó libe gỗ gồm các mạch gỗ ở giữa và liber ở xung quanh. Phía ngoài liber thì có lớp tế bào to chứa các dẫn chất anthranoid. Các tế bào này chạy dọc bó liber gỗ, vì có vách ngang mỏng nên dễ rách làm cho dịch chứa hoạt chất dễ chảy ra sau khi thu hoạch lá.



Vi phẫu là *Aloe vera* L.

Cách chế Lô hội

Ở Nam Phi không có cây trồng mà chỉ thu hoạch ở các cây mọc hoang. Người ta thu hoạch các lá mọc bên ngoài từ tháng 8 - 10. Việc chế biến được làm tại chỗ và thô sơ. Người ta cắt tận gốc lá, xếp gốc các lá hướng vào một hố có dụng cụ chứa. Dịch trong lá tự chảy ra. Sau 24 giờ người ta chuyển dịch này sang nồi cô để bốc hơi từ 4 - 5 giờ thì được. Để nguội sẽ thu được sản phẩm nhựa màu nâu đen ánh lục, vết bề bóng láng, mùi đặc biệt, vị đắng khó chịu, tan trong nước nóng để lại một ít cặn, tan trong cồn, hầu như không tan trong ether, chloroform, benzen, ether dầu. Hằng năm sản lượng 400 - 500 tấn.

Ở Aruba, lá Lô hội được thu hoạch bằng cơ giới. Trước đây, việc chế Lô hội cũng làm theo lối thủ công, Lô hội thu được có màu nâu đỏ, vết bề không nhẵn. Trong sản xuất hiện đại, người ta thu hoạch bằng cơ giới và dịch lô hội được bốc hơi bằng máy phun sương. Sản phẩm thu được ở dạng bột có màu nâu đỏ và sẫm lại ngoài ánh sáng. Mùi và vị cũng như Lô hội Nam Phi. Sản lượng cũng đến hàng trăm tấn.

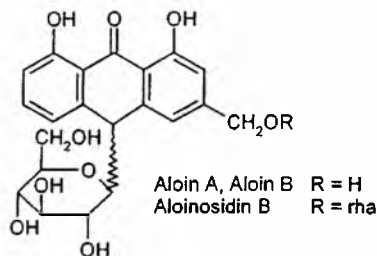
Thành phần hóa học

Thành phần hoá học của nhựa Lô hội

Các dẫn chất anthranoid.

Đây là thành phần có tác dụng của Lô hội gồm:

Aloe emodin, chất này không có trong dịch Lô hội tươi. Trong nhựa Lô hội aloe emodin chiếm khoảng 0,05 - 0,50%. Chất này tan trong ether, chloroform, benzen và kết tinh hình kim vàng cam.



Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Barbaloin, chiếm 15 - 30% là thành phần chính của nhựa Lô hội. Công thức được nghiên cứu và sửa đổi nhiều lần. Hiện nay công thức được xác định là 1,8-dihydroxy-3-hydroxy-methy-1-10- β -D-glucopyranosyl anthron. Phần aglycon là anthron tương ứng của aloe emodin, phần đường là glucose nối với carbon số 10 theo dây nối C-glycosid. Nó là bột kết tinh hình kim màu vàng chanh đến vàng xẫm, vị đắng, đen dần ngoài không khí và ánh sáng, tan trong nước, cồn, aceton, ammoniac, hydroxyd kiềm, rất ít tan trong benzen, chloroform, ether. Barbaloin cũng như những loại C-glycosid khác, rất khó bị thủy phân bằng acid. Muốn thủy phân có hiệu suất cao thì phải thủy phân có kèm theo chất oxy hóa (như natri periodat hoặc sắt (III) chlorid).

Barbaloin là một hỗn hợp 2 đồng phân *S* và *R* (do carbon bất đối ở C-10). *Aloin A* là đồng phân 10*S* có năng suất quay cực phải. *Aloin B* là đồng phân 10*R* có năng suất quay cực trái. Ngoài hai chất trên còn có aloinosid B (= aloin 1''-O- α -L-rhamnopyranosid), cấu hình ở C-10 chưa xác định. Ngoài ra còn có một số anthranoid khác với hàm lượng rất ít.

Trong Lô hội còn có aloenin, aloenin B là các dẫn chất phenyl pyran 2-on; aloesin, aloesol, aloeresin là các dẫn chất benzo pyran 4-on.

Thành phần hoá học của lá Lô hội

Trong lá Lô hội, ngoài thành phần anthranoid còn có các chất polysaccharid. Ở lá tươi, các chất này làm cho thịt lá trong như thạch.

Định tính

Phản ứng Börnträger. Muốn phản ứng rõ thì cần thủy phân các anthraglycosid bằng HCl 4N có thêm FeCl₃. Sau đó đem lắc dịch thủy phân với benzen rồi thêm amoniac loãng, lớp kiềm sẽ có màu đỏ tím.

Phản ứng Schouteten: 0,50 g Lô hội hòa trong 100 ml nước nóng, làm lạnh dưới vòi nước, lắc với 3 - 4 g bột talc rồi lọc (dung dịch a). Lấy 10 ml dịch lọc thêm 0,20 g natri borat và đun đến tan. Lấy một ít dung dịch này cho vào ống nghiệm rồi pha loãng gấp nhiều lần bằng nước sẽ thấy có huỳnh quang xanh ve. Nếu soi dưới ánh đèn tử ngoại thì càng rõ. Đây là phản ứng rất nhạy, đặc trưng cho các dẫn chất anthranoid ở dạng khử.

Các phản ứng để phân biệt Lô hội xứ Cap và Lô hội Barbade người ta thực hiện như sau:

Phản ứng Klunge: lấy 10ml dung dịch Lô hội 1% trong nước, thêm 1 ml dung dịch đồng sulfat 5%. Thêm 1 g natri chlorid và 10 ml cồn ethylic sẽ thấy màu đỏ kém bền chuyển sang vàng nếu là Lô hội xứ Cap, màu đỏ đậm bền nếu là lô hội Barbade.

Dược điển Pháp (1972) thực hiện phản ứng phân biệt 2 loại Lô hội một cách đơn giản hơn bằng cách thêm vào 10ml dung dịch a (xem ở trên) 1 ml dung dịch acid periodic 1%, chỉ có lô hội Barbade có màu đỏ bền trong nhiều giờ còn lô

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

hội xú Cap thì màu hồng và mất sau 1 giờ. Dung dịch periodat này cũng có thể dùng để phun trên bản sắc ký để phân biệt Lô hội Barbade với các Lô hội khác.

Sắc ký

Hòa 1 g Lô hội trong 10 ml methanol lắc và đun nhẹ. Dùng dung dịch này để chấm sắc ký.

Trên sắc ký giấy theo chiều đi lên và thực hiện với hệ butanol - acid acetic - nước (4:1:5) thì aloin có vết màu vàng, Rf khoảng 0,70. Dưới ánh đèn tử ngoại vết có màu đỏ gạch và sau khi phun dung dịch natri borat trong nước sẽ trở thành huỳnh quang vàng xanh. Nếu hiện màu bằng phun dung dịch cồn KOH thấy vết của aloe emodin có Rf khoảng 0,90. Chất nhựa cho 1 vết chính Rf khoảng 0,85 có màu vàng nhạt ở ánh sáng thường và huỳnh quang xanh ở dưới ánh đèn tử ngoại. Sắc ký lớp mỏng dùng chất hấp phụ là silicagel G. Khai triển với hệ dung môi ethylacetat - methanol - nước (100:16,5:13,5). Sau khi khai triển, để khô ở 20°C rồi phun dung dịch KOH 10% trong cồn, vết aloin có màu vàng với Rf 0,45 - 0,52. Soi dưới ánh đèn tử ngoại vết aloin có huỳnh quang vàng.

Đánh giá chất lượng Lô hội

Nếu Lô hội tốt sẽ hòa tan gần như hoàn toàn trong dung dịch amoniac loãng (amoniac được dụng pha loãng với 9 thể tích nước) hoặc trong cồn 60°.

Định lượng barbaloin

Dược điển Việt Nam IV sử dụng phương pháp định lượng đo màu với magnesi acetat và đo màu ở bước sóng 512 nm. Kết quả được tính theo barbaloin. Dược liệu phải chứa không dưới 18% hydroxyanthracen tính theo barbaloin.

Ngoài ra, có thể định lượng anthranoid trong lô hội bằng các phương pháp sau:

1. Tách bằng sắc ký trên giấy và định lượng bằng quang phổ kế hoặc đo trực tiếp vết trên sắc phổ bằng mật độ kế. Người ta tiến hành sắc ký giấy dung dịch Lô hội (hòa tan trong cồn 60°) và đồng thời dung dịch barbaloin tinh khiết với lượng tăng dần. Sau khi khai triển, làm khô, xác định vị trí của các vết barbaloin bằng đèn tử ngoại, cắt phần có barbaloin và đẩy ra bằng cồn 60°. Mật độ quang của các dung dịch được đo bằng quang phổ kế ở 390 nm. Có thể đánh giá so sánh mật độ quang vết barbaloin của mẫu kiểm nghiệm với các vết barbaloin chuẩn bằng mật độ kế.
2. Chuyển barbaloin thành aloe emodin và định lượng bằng phương pháp so màu: lô hội được thủy phân kèm theo oxy hóa bằng HCl 4N có mặt 4% Sắt (III) chlorid, barbaloin chuyển thành aloe-emodin. Dung dịch sau khi thủy phân được chiết bằng tetrachlorid carbon rồi lớp dung môi hữu cơ này lại được chiết lại bằng dung dịch NaOH 1N, sau đó đo màu ở bước sóng 500nm.

Anthranoid và dược liệu chứa anthranoid

Tác dụng và công dụng

Nhựa lô hội với liều nhỏ: 0,02 - 0,06 g là thuốc bổ giúp tiêu hóa vì kích thích nhẹ niêm mạc ruột, tác dụng thông mật. Liều trung bình: 0,10 g có tác dụng nhuận. Liều 0,20 - 0,50 g có tác dụng tẩy xổ. Vì tác dụng chậm nên dùng sau bữa ăn chiều để có tác dụng vào sớm hôm sau. Có tác dụng phụ: gây sung huyết ở ruột già và co bóp tử cung nên người bị trĩ và phụ nữ có thai thì không được dùng. Liều cao có thể gây nguy hiểm.

Ở Liên Xô có dùng nước ép lá Lô hội để rửa vết thương có mủ, một số bệnh ngoài da. Dịch ép lá phối hợp với dầu Thầu dầu và tinh dầu Bạch đàn làm thành nhũ dịch để bôi ngoài da khi da bị tổn thương như bỏng do bức xạ. Người ta còn dùng lá non để ở chỗ tối và lạnh để chế phylatốp. Dịch lá tươi Lô hội có tính kháng khuẩn *in vitro*.

Trong mỹ phẩm cao lá Lô hội, do tính chất giữ ẩm nên được dùng làm kem chống nắng, kem phấn bôi mặt, thuốc mỡ làm lành sẹo.

CHƯƠNG 8

FLAVONOID VÀ DƯỢC LIỆU CHỨA FLAVONOID

MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học chương "Dược liệu chứa flavonoid" sinh viên phải biết được:

1. Cấu trúc hoá học của flavonoid bao gồm khung của flavonoid, phân loại flavonoid.
2. Tính chất, định tính, định lượng flavonoid trong dược liệu.
3. Chiết xuất flavonoid.
4. Tác dụng sinh học và công dụng của flavonoid.
5. Các dược liệu chứa flavonoid đã đưa vào giáo trình, chú trọng Hoa hòe và các dược liệu cho rutin, Diệp cá, Núc nác, Kim ngân, Râu mèo, Actiso, Hồng hoa, Xạ can, Dây mật, Tô mộc.

ĐẠI CƯƠNG VỀ FLAVONOID

I. KHÁI NIỆM CHUNG VỀ FLAVONOID

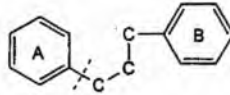
Flavonoid là một nhóm lớn của các hợp chất phenol thực vật có cấu trúc cơ bản là diphenylpropan ($C_6-C_3-C_6$). Flavonoid là nhóm hợp chất thường gặp trong thực vật. Nhiều loại rau quả và dược liệu thường dùng có chứa nhóm hợp chất này. Cho đến nay có khoảng 9.000 chất đã được xác định cấu trúc [Martensa S. et al. *Phytochem.* (2005) 66(20) 2399-2407]. Chỉ riêng 2 nhóm flavon và flavonol và với nhóm thế là $-OH$ và/hoặc $-OCH_3$ thì theo lý thuyết có thể gặp 38.627 chất. Phần lớn các chất flavonoid có màu vàng¹. Tuy nhiên, cũng có một số phân nhóm hay chất thuộc flavonoid nhưng không có màu hay có màu cam, đỏ, tím, xanh. Cũng cần chú ý rằng cũng có một số nhóm hợp chất khác trong thực vật cũng có màu nhưng không thuộc flavonoid như carotenoid, anthranoid, xanthon, betain.

¹ Tên gọi flavonoid bắt nguồn từ 2 chữ *flavon* + *oides*. Flavon là một chất đơn giản và là một trong những chất được biết sớm nhất của nhóm. Tên flavon lại bắt nguồn từ chữ Latin *flavus* có nghĩa là màu vàng do chất này có màu vàng nhạt. Chữ *oid* (xuất phát từ chữ Hy Lạp *ειδος*) có nghĩa là giống như.

II. CẤU TRÚC HOÁ HỌC

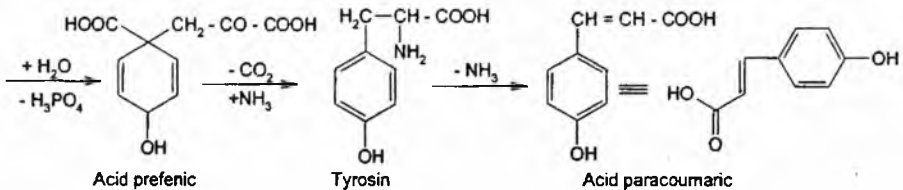
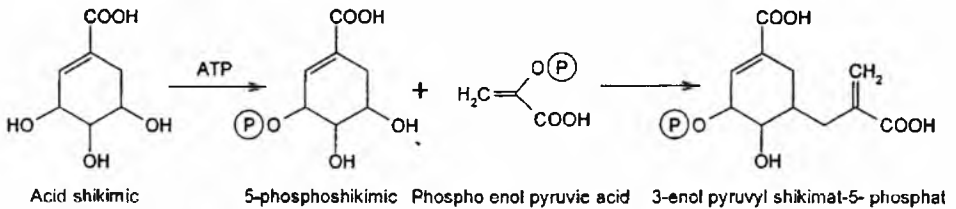
1. Khung của flavonoid

Các flavonoid là những chất có khung cơ bản theo kiểu C₆-C₃-C₆ hay nói cách khác là khung cơ bản gồm 2 vòng benzen A và B nối với nhau qua một mạch 3 carbon.

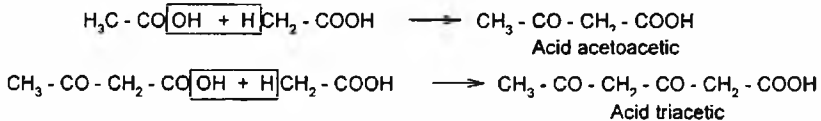


Đứng về mặt sinh nguyên, người ta xem cấu trúc này gồm hai phần (được theo dõi bằng chất đồng vị):

– *Phần phenylpropan (C₆-C₃ với vòng B + 3C)*: Phần này được sinh tổng hợp từ acid shikimic.

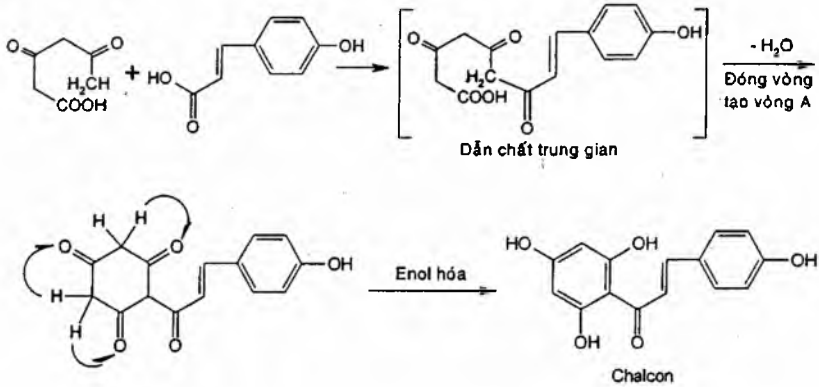


– *Phần C₆ (vòng A) hay là C₂+C₂+C₂*: phần này xuất phát từ 3 đơn vị acetat dẫn đến sự tạo thành acid triacetic.

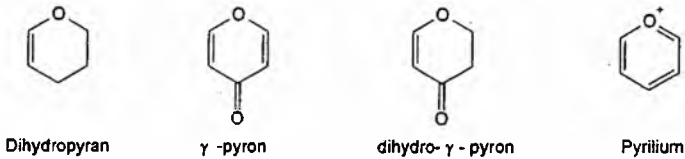


Sau đó 2 phần được ghép lại:

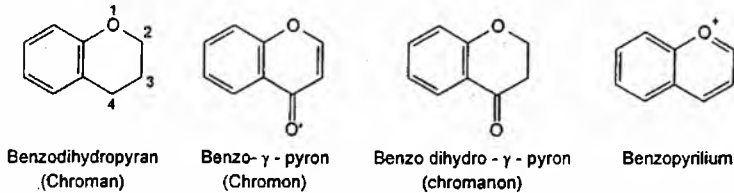
Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid



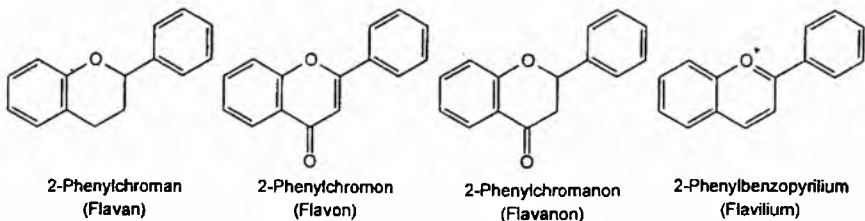
Trong đa số trường hợp, mạch 3 carbon đóng vòng với vòng A tạo nên dị vòng 6 cạnh có oxy C. Dị vòng C có thể là:



Nếu ghép vòng C với vòng A thì có các nhân:



Phần lớn các flavonoid có thể xem là các dẫn chất có gốc phenyl của các nhân trên.



Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Ở một vài phân nhóm, dị vòng C có thể là 5 cạnh hay mạch 3 carbon ở dạng mở.

Việc đánh số trên khung bắt đầu từ dị vòng, số 1 từ dị tố oxy rồi tiếp đến vòng A, vòng B được đánh số phụ. Trường hợp không có vòng C (nghĩa là mạch 3C hở), ví dụ trường hợp chalcon, thì đánh số bắt đầu từ vòng B, vòng A được đánh số phụ.



2. Phân loại flavonoid

Các flavonoid được phân loại dựa vào vị trí của gốc aryl (vòng B) và các mức độ oxy hoá của mạch 3C.

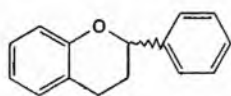
Người ta chia flavonoid thành 3 nhóm chính dựa trên vị trí của vòng B trên mạch 3 carbon: euflavonoid là các flavonoid có gốc aryl ở vị trí C-2, isoflavonoid có gốc aryl ở vị trí C-3 và neoflavonoid có gốc aryl ở vị trí C-4. Từ các nhóm chính trên, các nhóm phụ được phân loại dựa trên mức độ oxy hoá của mạch 3 carbon. Ngoài ra, theo mức độ ngưng tụ người ta còn phân ra các biflavonoid là những flavonoid dimer, triflavonoid cấu tạo bởi 3 đơn vị monomer hay flavolignan là những flavonoid mà phân tử có một phần cấu trúc lignan.

2.1. Euflavonoid:

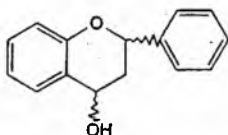
Euflavonoid¹ bao gồm các phân nhóm: flavan, flavan 3-ol, flavan 4-ol, flavan 3,4-diol, anthocyanidin, dihydrochalcon, chalcon, auron, flavanon, 3-hydroxy flavanon, flavon và flavonol.

¹ Tên gọi euflavonoid có nghĩa là các flavonoid thực (từ tiếp đầu ngữ *eu-* trong tiếng Hy Lạp có nghĩa là đúng, chân thực). Đây là nhóm được biết sớm nhất và lớn nhất của flavonoid.

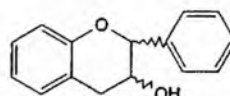
Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid



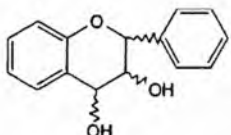
Flavan



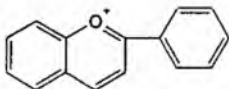
Flavan-4-ol



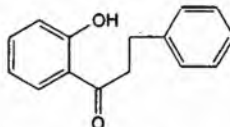
Flavan-3-ol (Catechin)



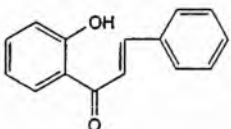
Flavan-3,4-diol
(Leucoanthocyanidin)



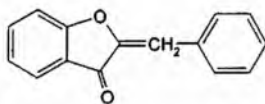
Anthocyanidin



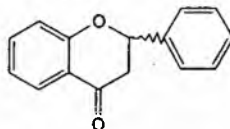
Dihydrochalcon



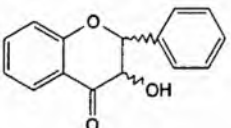
Chalcon



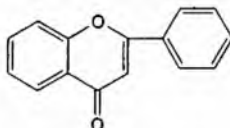
Auron



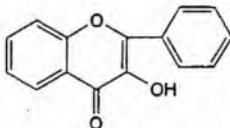
Flavanon



3-Hydroxy Flavanon
(Flavanonol)



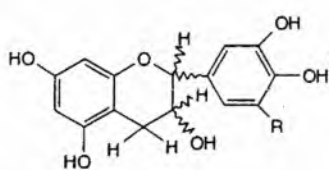
Flavon



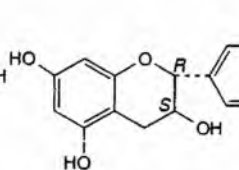
3-Hydroxy Flavon
(Flavonol)

2.1.1. Flavan 3-ol

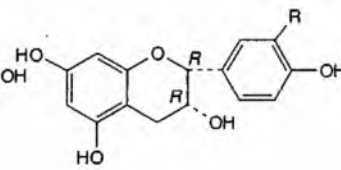
Nhóm flavan 3-ol còn được gọi là nhóm catechin. Tùy theo các nhóm thế đính vào 2 vòng A và B mà có những dẫn chất flavan 3-ol khác nhau. Catechin và những đồng phân của nó cũng như galocatechin và những đồng phân của chất này là những dẫn chất flavan 3-ol gặp tương đối phổ biến trong thực vật, ví dụ như trong lá chè. Các chất catechin và galocatechin có công thức như sau:



Các chất catechin R = H
Các chất galocatechin R = OH



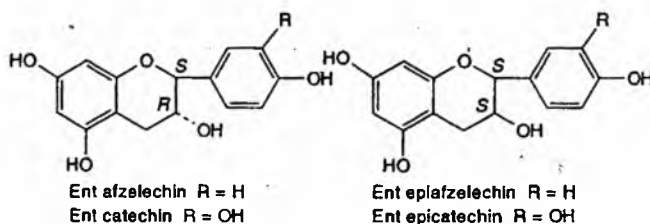
Afzelechin R = H
Catechin R = OH



Epilafzelechin R = H
Epicatechin R = OH

Các dẫn chất flavan 3-ol đều có carbon bất đối ở C-2 và C-3. Mỗi dẫn chất có 4 đồng phân. Đồng phân 2*R* và 3*R* được gọi tên bằng cách thêm tiếp đầu ngữ epi. Các đồng phân 2*S* thì thêm tiếp đầu ngữ entio, viết tắt là ent. Ví dụ:

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

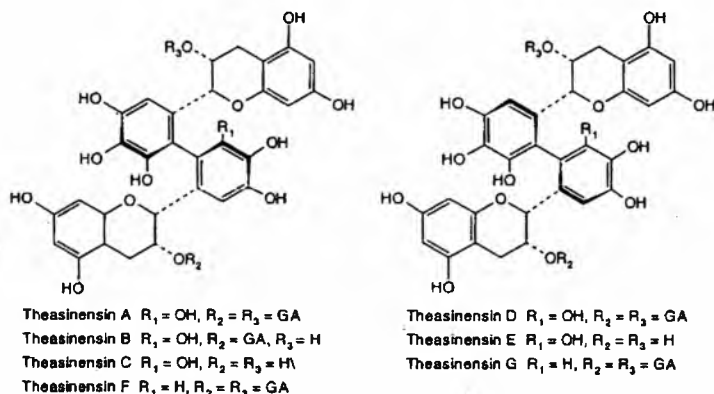


Một số dẫn chất flavan 3-ol:

Tên chất	Vị trí và nhóm thế					
	5	7	8	3'	4'	5'
Disnetin	OH	OH	H	H	H	H
Guibourtinidol	H	OH	H	H	OH	H
Fisetinidol	H	OH	H	OH	OH	H
Robinetinidol	H	OH	H	OH	OH	OH
Oritin	H	OH	OH	H	OH	H
Mesquitol	H	OH	OH	OH	OH	H

Các dẫn chất flavan 3-ol có thể ở dạng ester gallat, benzoat, cinnamat. Ví dụ, catechin 3'-O-GA¹, catechin 4'-O-GA, catechin 4',7-di-O-GA, catechin 3',7-di-O-GA, epiafzelechin 3-O-GA, epicatechin 3-O-p-OH benzoat, epicatechin-3-O-cinnamat.

Người ta cũng gặp một số dẫn chất flavan 3-ol ở dạng glycosid. Ví dụ, catechin 3-O-β-D-glcp, catechin 3'-O-β-D-glcp, catechin 4'-O-β-D-glcp, catechin 3',7-di-O-β-D-glcp, catechin 3',4'-di-O-β-D-glcp là những chất phân lập được từ rễ đại hoàng.



¹ Ghi chú: glcp = glucopyranosyl, GA = galloyl

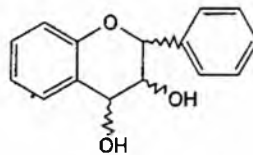
Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Trong cây, còn gặp các dẫn chất flavan 3-ol ở dạng dimer, trimer, tetramer, pentamer... Các oligomer này còn được gọi là proanthocyanidin hay như người ta thường gọi là tanin ngưng tụ. Ví dụ, các chất theasinensin A, B, C, D, E, F, G có trong một loại chè - *Camellia sinensis cv. viridis* do kết hợp giữa 2 đơn phân epicatechin và epigallo catechin theo dây nối 2'-2'.

Trong quả và lá cây Ô môi - *Cassia fistula* có nhiều dẫn chất flavan 3-ol dimer được kết hợp bằng dây nối (4 β →8) hoặc (4 α →8) giữa 2 đơn phân epiafzelechin hoặc ent-epiafzelechin hoặc hỗn hợp 2 chất trên hoặc một trong 2 chất trên với epicatechin hay ent epicatechin. Trong một loài Đại hoàng, *Rheum sp.*, nhiều dẫn chất trimer đã được tìm thấy:

- Epicatechin (4 β →8) [3-O-GA-epicatechin- (4 β →8)] epicatechin-3-O-GA.
- [3-O-GA-epicatechin (4 β →8)]₂ epicatechin-3-O-GA
- 3-O-GA-epicatechin (4 β → 6) -[3-O-GA-epicatechin (4 β →8)] epicatechin-3-O-GA
- [3-O-GA-epicatechin (4 β →6)]₂ epicatechin-3-O-GA.
- 3-O-GA-epicatechin (4 β → 6) -[3-O-GA-epicatechin (4 β →8)] catechin.
- [3-O-GA-epicatechin (4 β → 8)]₂ catechin.
- 3-O-GA-epicatechin (4 β → 8) -[3-O-GA-epicatechin (4 β →6)] catechin.

2.1.2. Flavan 3,4-diol



Flavan-3,4-diol
(Leucoanthocyanidin)

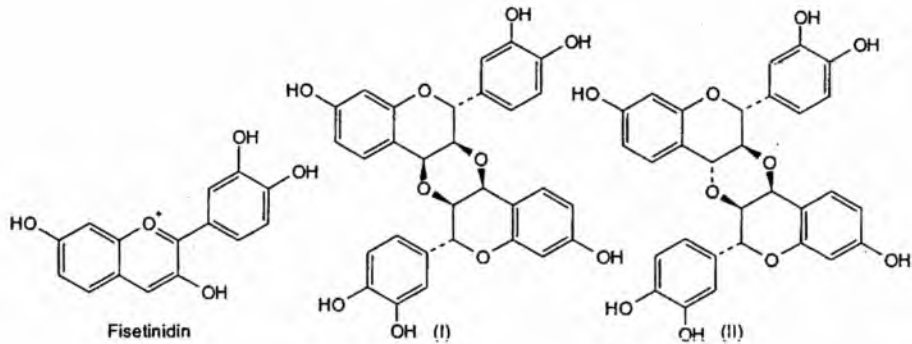
Các dẫn chất flavan 3,4-diol (hay còn được gọi là leucoanthocyanidin) đều là những chất không màu, có tính quang hoạt, khi đun với acid dễ chuyển thành anthocyanidin có màu đỏ. Vì dễ bị oxy hoá và trùng hiệp hoá nên khó phân lập chất tinh khiết. Phần lớn các flavan 3,4-diol cũng tồn tại trong thiên nhiên ở dạng dimer và cũng được gọi là protoanthocyanidin. Các đơn phân được xác định bằng cách chuyển thành các dẫn chất anthocyanidin tương ứng. Chúng được gọi tên bằng cách thêm tiếp đầu ngữ *leuco-*¹ trước tên dẫn chất

¹ Tiếp đầu ngữ *leuco-* trong tiếng Latin có nghĩa là trắng, ý muốn nói các dẫn chất có liên quan tới anthocyanidin nhưng không có màu.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

anthocyanidin mà nó sẽ chuyển thành ví dụ leucocyanidin sẽ cho cyanidin, leucopelargonidin sẽ cho pelargonidin.

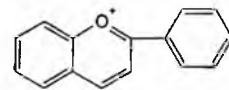
Sau đây là 2 chất leucofisetinidin (công thức I và II) ở dạng dimer có trong lõi gỗ của loài *Acacia mearnsii*.



Chưa gặp các flavan 3,4-diol ở dạng glycosid.

2.1.3. Anthocyanidin

Anthocyanidin (hay còn gọi là 2 phenylbenzopyrylium) là những sắc tố rất phổ biến trong thực vật. Từ "anthocyanin"¹ được Marquart đưa ra năm 1895 để chỉ sắc tố màu xanh của hoa *Centaurea cyanus*. Từ anthocyanin về sau dùng để chỉ những sắc tố cùng cấu trúc thuộc nhóm flavonoid có màu xanh, đỏ hoặc tím².



Anthocyanidin

Trong cây hầu hết các sắc tố anthocyanidin đều ở dạng glycosid (anthocyanin = anthocyanosid) nằm trong dịch tế bào. Khi đun nóng các anthocyanin trong dung dịch acid hydrocloric 20%, phần đường trong phân tử (thường nối vào OH ở C-3) bị cắt và cho phần aglycon được gọi là anthocyanidin. Anthocyanidin là các dẫn chất của 2-phenyl benzopyrylium (= flavilium) là các cation. Trong dung dịch acid (pH 1-4) các chất này tạo muối oxonium có màu đỏ; còn ở môi trường kiềm (pH > 6) các anion quinoid màu xanh được tạo thành nếu vị trí 4' (hoặc 2') có nhóm hydroxyl.



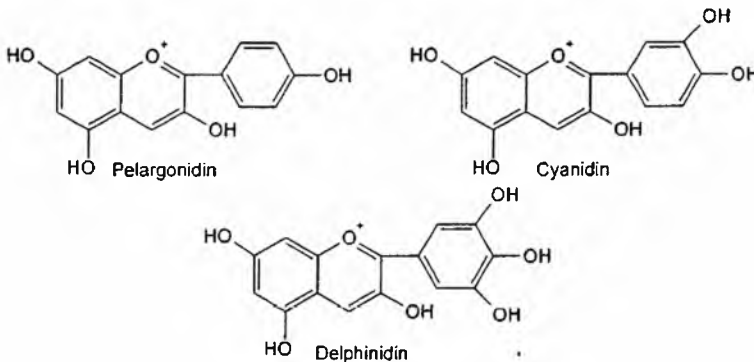
¹ Bắt nguồn từ chữ *anthos* = hoa và chữ *kyanos* = xanh

² Cũng cần phân biệt với các chất các betacyanin, những chất này cũng có màu tương tự nhưng màu không thay đổi màu trong môi trường acid-kiềm.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Dung dịch anthocyanidin mất màu bởi bisulfit kiềm và dễ bị oxy hoá nên ít được dùng làm phẩm màu.

Ba đại diện điển hình của nhóm này là pelargonidin, cyanidin và delphinidin. Tùy theo mức độ methyl hoá các OH trên vòng B của 3 chất trên mà có các dẫn chất khác nhau, ví dụ: malvidin (=3',5' dimethyl ether delphinidin), petuinidin (=5' methyl ether delphinidin), peonidin (=3' methyl ether cyanidin). 6 chất kể trên khá phổ biến trong thực vật. Nhìn chung, màu của các anthocyanidin tăng khi số lượng nhóm OH trong vòng B tăng. Do đó, delphinidin có màu đậm hơn cyanidin và chất này lại đậm hơn pelargonidin. Ngoài ra, cyanidin và delphinidin vì có chứa các nhóm OH kề cận nên cho màu xanh đậm với muối sắt ba. Ở trong cây, màu sắc các anthocyanin không chỉ phụ thuộc vào cấu trúc phân tử, pH của dịch tế bào mà còn phụ thuộc vào dạng muối hoặc dạng phức với các cation kim loại hoặc phụ thuộc vào hỗn hợp màu với các sắc tố khác.

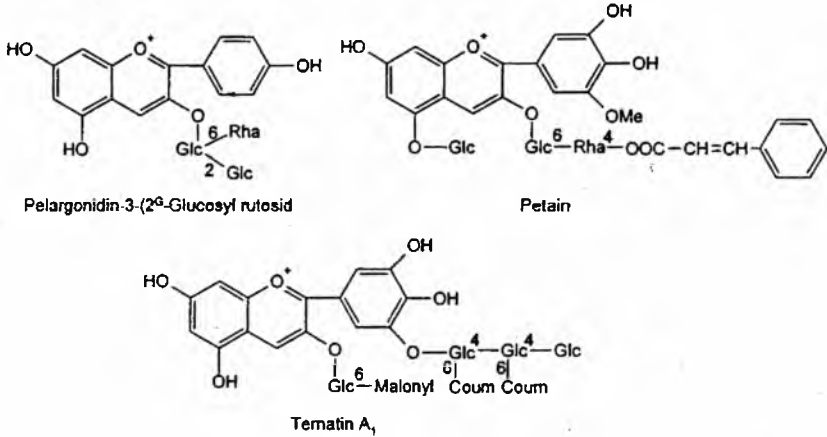


Khi tạo thành glycosid, mạch đường phần lớn gắn vào vị trí 3 có khi vị trí 5 hoặc 7. Nếu có 2 mạch đường thì ở vị trí 3,5 đôi khi 3,7. Một vài trường hợp có đến 3 mạch ví dụ ternatin A1 có trong cây *Clitoria ternata*. Các đường gặp trong anthocyanin là glucose, galactose, rhamnose đôi khi arabinose hoặc xylose. Số đơn vị đường trong một mạch có thể lên đến 5 nhưng rất hiếm. Một số có mạch đường phân nhánh ví dụ pelargonidin-3 (2G-glucosyl rutinosid) có trong quả cây.

Trong nhiều trường hợp, mạch đường có vài đơn vị đường được acyl hoá với các acid như hydroxycinnamic, hydroxybenzoic và acetic hoặc một số acid aliphatic dicarboxylic như malonic, malic, oxalic hay succinic Mâm xôi *Rubus alceaefolius* Poir.

Chất petanin có trong thân, lá và hoa cây Khoai tây là một ví dụ về acyl anthocyanin. Trường hợp chất ternatin A1 nói ở trên có phần aglycon là delphinidin, phần đường kể cả 3 mạch có 7 đơn vị glucose; 4 đơn vị acid 4-coumaric và một đơn vị acid malonic acyl hoá vào các mạch đường.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

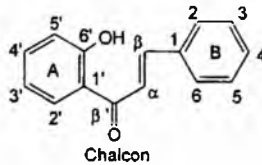


Các anthocyanin có thể kết hợp với một số ion kim loại như Fe^{3+} , Mg^{2+} dưới dạng phức càng cua (chelate) được gọi là các chất metalloanthocyanin.

Số lượng các chất anthocyanin đã được biết cấu trúc cho đến nay khoảng 300, hầu hết gặp trong ngành hạt kín và chủ yếu ở hoa, đóng vai trò hấp dẫn côn trùng cho sự thụ phấn. Rất hiếm gặp anthocyanidin trong ngành hạt trần.

2.1.4. Chalcon

Chalcon có 2 vòng A và B nối với nhau bởi một mạch hở 3 carbon, không có dị vòng C như các flavonoid khác. Chú ý rằng số thứ tự của khung bắt đầu từ vòng B. Chalcon là những chất có màu vàng đến vàng cam¹. Chalcon có chủ yếu trong hoa của một số loài thuộc họ Cúc - Asteraceae.



Để nhận biết chalcon có thể dùng hơi amoniac hoặc khói kiềm của thuốc lá, màu của chalcon sẽ chuyển sang đỏ cam hay đỏ. Chalcon cũng có thể gặp trong các bộ phận khác của cây như vỏ, lá, quả, rễ. Một ví dụ điển hình của chalcon là isoliquiritigenin trong rễ Cam thảo. Dưới tác dụng của acid, chalcon có thể chuyển thành flavanon. Khi tạo thành glycosid, phần đường nối vào vị trí 4' và một số ít ở vị trí 2'.

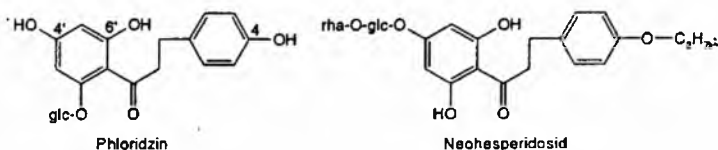
¹ Từ chữ *chalcos* có nghĩa là đồng (kim loại).

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

2.1.5. Dihydrochalcon

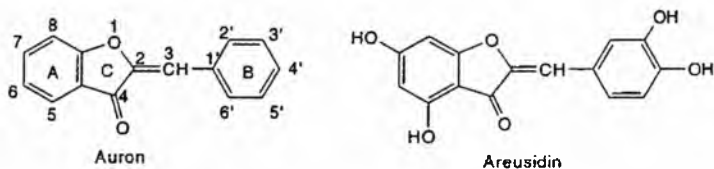


Dihydrochalcon thu được khi khử hoá chalcon. Cách đánh số thứ tự của khung tương tự như chalcon.



Những dẫn chất dihydrochalcon ít gặp trong tự nhiên. Có thể lấy ví dụ chất phloridzin (=4,4',6' trihydroxy 2'-O-glucosyl dihydrochalcon) có trong một loài *Malus*. Chất này có độc tính, ngăn sự hấp thu glucose ở ruột non và ngăn sự tái hấp thu glucose ở tiểu quản thận. Một số dihydrochalcon có vị rất ngọt ví dụ chất neohesperidosid có vị ngọt gấp 2000 lần đường mía.

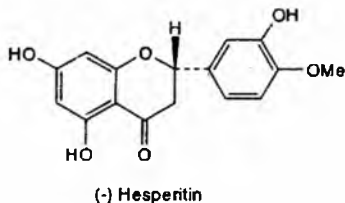
2.1.6. Auron



Auron là nhóm flavonoid có màu vàng sáng¹. Khung của auron cũng có 15 C như nhưng các flavonoid khác nhưng dị vòng C chỉ có 5 cạnh. Số lượng cũng như sự phân bố của các auron trong cây cũng khá hạn chế.

Chất auron điển hình là aureusidin gặp phổ biến trong hoa một số họ như Asteraceae, Scrophulariaceae, Plumbaginaceae và Oxalidaceae ở dạng 4-glucosid hay 6-glucosid.

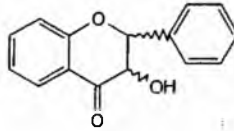
2.1.7. Flavanon



¹ Từ chữ *aurus* có nghĩa là vàng (kim loại).

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

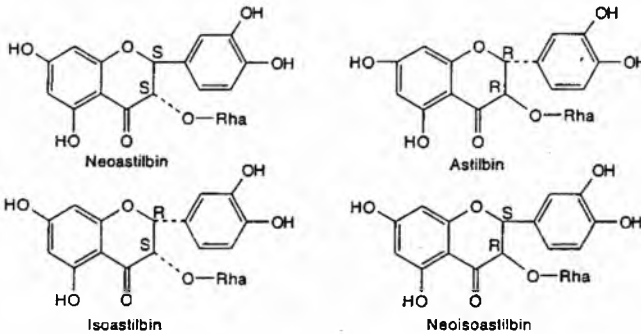
2.1.8. flavanon 3-ol



Flavanon 3-ol (còn được gọi là 3-hydroxy flavanon, flavanonol, dihydroflavonol) có 2 carbon bất đối ở C-2 và C-3 nên có thể tồn tại 6 đồng phân là 2-*d*, 2-*l* và 2-*dl*. Phần lớn các chất dihydroflavonol ở dạng aglycon, cũng có một số ở dạng glycosid. Dihydroflavonol khó phân lập vì kém bền, dễ bị oxy hoá. Tuy nhiên dihydroflavonol phân bố tương đối rộng từ dương xỉ đến thực vật hạt trần và hạt kín. Sau đây là một số dẫn chất:

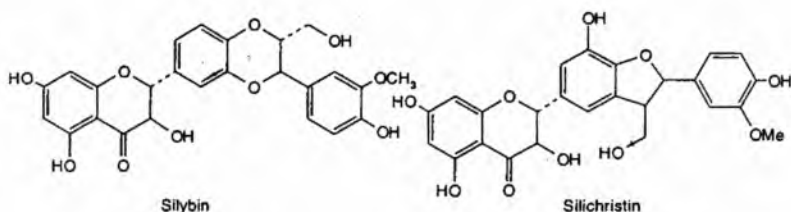
- Dihydrokaempferol (=aromadendrin) = 4',5,7 trihydroxy dihydroflavonol.
- Dihydroquercetin (=taxifolin) = 3',4',5,7 tetrahydroxy dihydroflavonol.
- Dihydromyricetin (=ampeloptin) = 3',4',5',5,7 pentahydroxy dihydroflavonol.

Những dẫn chất của taxifolin được biết nhiều. Đặc biệt chất taxifolin 3-rhamnosid với đồng phân (2*S*, 3*S*) (= neoastilbin) có vị ngọt còn các đồng phân còn lại không có vị ngọt. Khi đun nóng một dẫn chất dihydroflavonol trong môi trường acid sẽ có sự chuyển đồng phân và tính quang hoạt có thể mất.

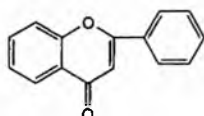


Silybin, silychristin, silidianin là những dẫn chất flavanonol có trong quả của cây Cúc gai *Silybum marianum* Gaertn. (Asteraceae). Hỗn hợp các chất trên được gọi là "Silymarin" là những chất có tác dụng bảo vệ tế bào gan rất tốt. Đây là những dẫn chất do sự kết hợp một phân tử alcol conyferilic (một dẫn chất lignan) với một flavonoid nên được gọi là *flavolignan*.

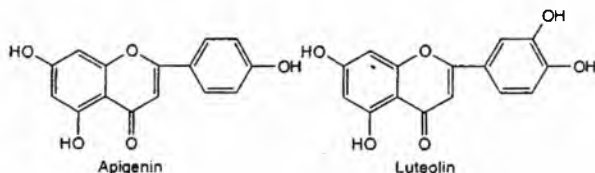
Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid



2.1.9. Flavon



Flavon khác flavanon ở chỗ có nối đôi ở vị trí 2-3. Các dẫn chất flavon rất phổ biến trong thực vật và là các chất kết tinh không màu đến màu vàng nhạt. Chỉ kể những flavon có nhóm thế OH và/hoặc OCH₃ thì hiện nay đã biết có 300 chất. Chất đơn giản nhất không có nhóm thế nào trên khung có tên là flavon đã được phân lập từ cây Anh thảo (*Primula*).



Hai flavon hay gặp nhất trong cây là apigenin và luteolin. Các dẫn chất của apigenin là genkwanin (= 7-methyl ether), acacetin (= 4'-methyl ether), scutellarein (6-OH). Các dẫn chất của luteolin là chrysoeriol (= 3'-methyl ether), diosmetin (= 4'-methyl ether). Dưới đây là một vài flavon khác:

Tên gọi	Công thức	Dược liệu	Tên Latin
Chrysin	5,7 OH	Thông (lõi gỗ)	<i>Pinus spp</i>
Baicalein	5,6,7 OH	Hoàng cầm (rễ)	<i>Scutellaria baicalensis</i>
Oroxylin A	5,7-OH, 6-OMe	Núc nác (vỏ)	<i>Oroxylum indicum</i>
Wogonin	5,7-OH, 6-OMe	Hoàng cầm (rễ)	<i>Scutellaria baicalensis</i>
Pedalin	5,7,3',4' OH, 6 OMe	Mè (lá)	<i>Sesamum indicum</i>
Dinatin	5,6,7,3'-OH, 4' OMe	Digital lông (lá)	<i>Digitalis lanata</i>
Tangeritin	5,6,7,8,4'-OMe	Quýt (vỏ quả)	<i>Citrus deliciosa</i>
Nobiletin	5,6,7,8,3',4'-OMe	Cam (vỏ quả)	<i>Citrus aurantium</i>
		Cây cúc lợn (thân, lá)	<i>Ageratum conyzoides</i>
Sinensetin*	5,6,7,3',4' - OMe	Râu mèo (lá + thân)	<i>Orthosiphon aristatus</i>

* Sinensetin được phân lập lần đầu tiên từ vỏ quả *Citrus sinensis*

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

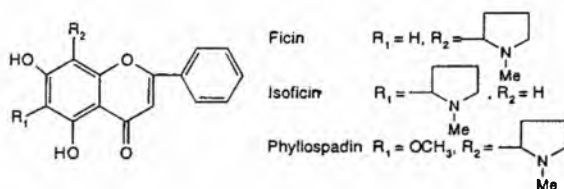
Ngoài những flavon có nhóm thế OH và OCH₃ còn có những nhóm thế khác như methyl, methyendioxy, -CHO, nhóm prenyl (isopren) Me₂CH-CH=CH-, Me₂C=CH-CH₂-, Me₂C(OH)-CH₂-CH₂-, hoặc nhóm geranyl (10 carbon). Có nhiều trường hợp nhóm prenyl đóng vòng với nhóm OH đứng cạnh để tạo thành vòng pyran, các flavon này được gọi là pyranoflavon. Ngoài ra còn có một số nhóm furanoflavon do gốc prenyl đóng vòng tạo thành vòng furan.

Các chất trong nhóm flavon, khi tạo thành O-glycosid thì phần đường thường nối vào vị trí 7; ở vị trí 5 ít gặp có thể là do sự cản trở bởi dây nối hydro tạo thành giữa 5-hydroxyl và 4-carbonyl. Nếu phân tử có 2 mạch đường (diglycosid) thì ở vị trí 7 và 4'.

Khi tạo thành C-glycosid, mạch đường thường nối vào vị trí 6 hoặc 8. Ví dụ apigenin 8-C- glucosid (=vitexin), apigenin 6-C-glucosid (=isovitexin), luteolin 8-C-glucosid (=orientin), luteolin 6-C-glucosid (= isoorientin) là những chất có trong lá me (*Tamarindus indica*).

Ngoài những dẫn chất flavon ở dạng glycosid (trên 460 chất) có một số chất ở dạng ester (acetat, benzoat). Người ta còn phân lập cho đến nay khoảng trên 45 dẫn chất flavon ở dạng sulfat. Gốc sulfat thường nối vào vị trí 7 ví dụ apigenin 7-sulfat, lutein 7-sulfat. Có trường hợp disulfat ví dụ luteolin 7,3'-disulfat. Cũng có trường hợp vừa sulfat vừa glycosid ví dụ luteolin 7 sulfat 3'-glycosid. Các flavon sulfat thường được phân lập dưới dạng muối kali.

Đặc biệt một số dẫn chất flavon alcaloid cũng được tìm thấy như ficin và isoficin trong cây *Ficus pantoniana* (Moraceae); chất phyllospadin được tìm thấy trong cỏ biển - *Phyllospadix iwatensis* (Zosteraceae); chất buchenavianin và capitavin trong lá và quả của cây *Buchenaviana macrocrophylla* (Combretaceae), hai chất này là flavonalcaloid có nhóm N-methylpiperidin.

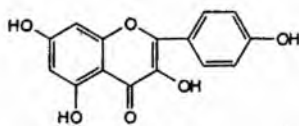


2.1.10. Flavonol

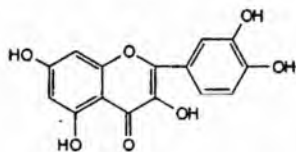
Flavonol (= flavon 3-ol) là những chất kết tinh màu vàng nhạt đến vàng. Các dẫn chất flavonol gặp rất phổ biến trong thực vật. Cho đến năm 1992 đã có 380 chất flavonol có nhóm thế hydroxy và/hoặc methoxy đã được biết. Quercetin là chất phổ biến nhất trong các chất thuộc nhóm này cũng như trong các flavonoid nói chung. Hai flavonol khác cũng hay gặp trong cây là kaempferol, thứ đến là myricetin.

Dưới đây là các dẫn chất của 3 chất trên:

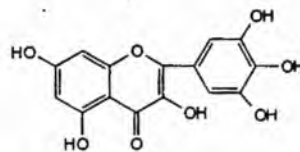
Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid



Kaempferol



Quercetin



Myricetin

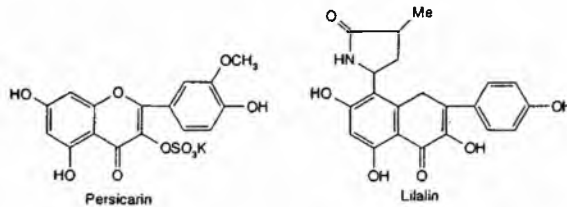
Tên chất	Vị trí methyl hoá
Kaempferol	
3-O-methyl	3
Rhamnositrin	7
Kaempferid	4'
7,3' di-O-methyl	7,3'
3,7 di-O-methyl	3,7
Quercetin	
3-O-methyl	3
Azaleatin	5
Rhamnetin	7
Isorhamnetin	3'
Tamarixetin	4' (tiếp theo)
Caryatin	3,5
Rhamnazin	7,3'
Ombuin	7,4'
3,3' di -O-methyl	3,3'
Ayanin	3,7,4'
Myricetin	
3-O-methyl	3
5-O-methyl	5
Europetin	7
Syringetin	3', 5'
3,7,4' tri-O-methyl	3,7,4'
Combretol	3,7,3',4',5'

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Ngoài các cấu trúc thường gặp như trên, còn có các kiểu cấu trúc khác ít gặp hơn như: 6-oxyflavonol; 8-oxyflavonol; 6,8-dioxyflavonol; 5-desoxyflavonol; 2'-oxyflavonol; C-methylflavonol; prenylflavonol; pyranoflavonol; furanoflavonol hay các flavonol ester (acyl hoá vào vị trí OH ở 3, 8, 2', 3', 4' tạo thành các acetat, butyrat, angelat, tiglat...).

Khi tạo thành glycosid, mạch đường trong đa số trường hợp dính vào vị trí 3, có khi vị trí 7. Mạch đường gắn vào vị trí 5, cũng như các flavon ở trên, rất ít gặp. Nếu phân tử có 2 mạch đường thì thường là ở vị trí 3,7; cũng có thể dính vào 7,4'; 3,4'. Một số flavonol glycosid có mạch đường được acyl hoá. Cho đến hiện nay gần 900 flavonol glycosid đã được biết.

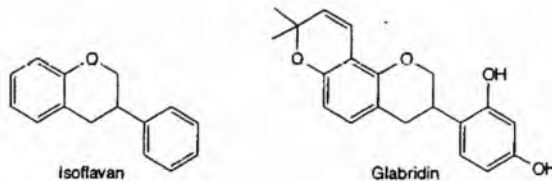
Cũng như flavon, flavonol cũng có những dẫn chất sulfat. Có 56 dẫn chất từ mono đến tetrasulfat đã được phát hiện. Persicarin có trong rau ngổ - *Polygonum hydropiper* L. hay lilalin, một flavonol alcaloid trong cây *Lilium candidum* (Liliaceae) là những ví dụ.



2.2. Isoflavonoid

Isoflavonoid bao gồm nhiều nhóm khác nhau: isoflavan, isoflav-3-ene, isoflavan-4-ol, isoflavanon, isoflavan, rotenoid, pterocarpan, coumestan, 3-aryl-coumarin, coumaronochromen, coumaronochromon, dihydroiso chalcon, homoisoflavan. Isoflavonoid thường gặp trong họ Đậu - Fabaceae.

2.2.1. Isoflavan

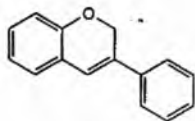


Ví dụ glabridin là một thành phần flavonoid gặp trong rễ Cam thảo.

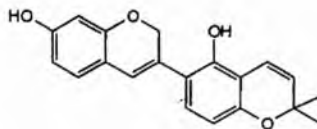
2.2.2. Isoflav-3-ene

Ví dụ glabren cũng có trong rễ Cam thảo.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid



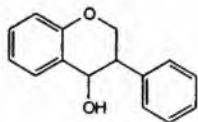
Isoflav-3-en



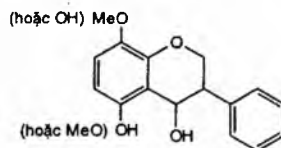
Glabren

2.2.3. Isoflavan-4-ol (=Isoflavanol)

Ví dụ lapathinol trong cây *Polygonum lapathifolium*.



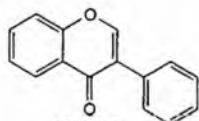
Flavan-4-ol



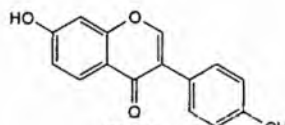
Lapathinol

2.2.4. Isoflavon

Isoflavon là nhóm lớn nhất của isoflavonoid với 364 chất đã biết. Daizein và một số chất khác có trong Sắn dây (xem chương Dược liệu chứa carbohydrat) là ví dụ.



Isoflavon

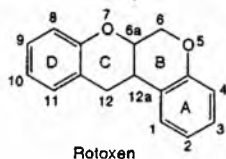


Daizein

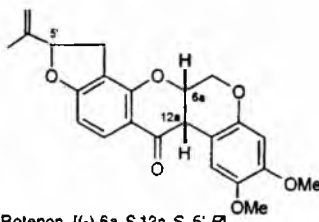
2.2.5. Rotenoid

Rotenoid có cấu trúc $C_6-C_4-C_6$ vì có thêm 1 C của nhóm 2'-methoxy isoflavan oxy hoá đóng vòng. Đánh số của khung carbon không theo qui tắc chung.

Nếu kể cả những dẫn chất 12- α -hydroxyrotenoid và dehydrorotenoid thì cho đến nay đã có hơn 75 chất thuộc nhóm này đã được phân lập. Chất điển hình là rotenon có trong cây thuốc cá - *Derris elliptica*.



Rotoxen

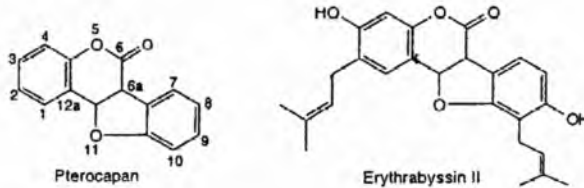


Rotenon [($-$) 6a S, 12a S, 5' F]

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

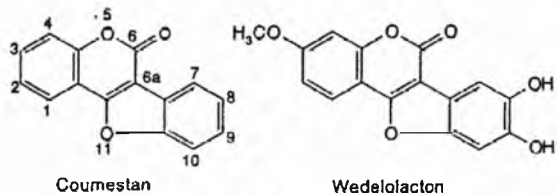
2.2.6. Pterocarpan

Ví dụ chất erythrabyssin II có trong rễ cây Vòng nem - *Erythrina variegata*.



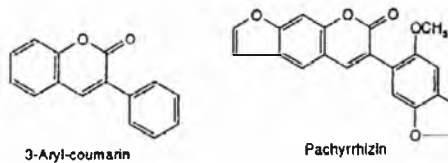
2.2.7. Coumestan

Ví dụ chất wedelolacton có trong cây Sài đất - *Wedelia calendulacea* và cỏ nhọ nổi - *Eclipta alba*, puerarol có trong cây Sắn dây (xem vị dược liệu Cát căn)



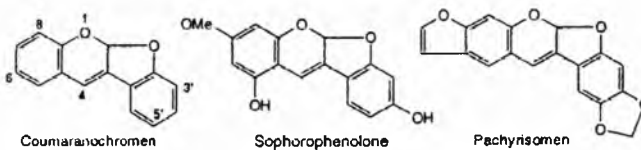
2.2.8. 3-Aryl-coumarin

Ví dụ chất pachyrrhizin có trong hạt củ đậu - *Pachyrrhizus erosus*



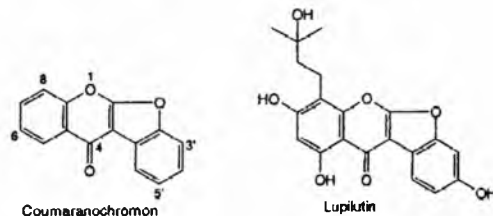
2.2.9. Coumaronochromen

Ví dụ chất sophorophenolon trong hèo, pachyrrhizomen có trong hạt Củ đậu *Pachyrisus erosus*.



2.2.10. Coumaronochromon

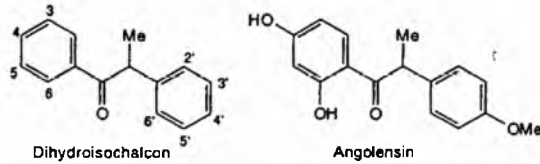
Ví dụ chất lupilutin có trong hạt *Lupinus luteus* L.



Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

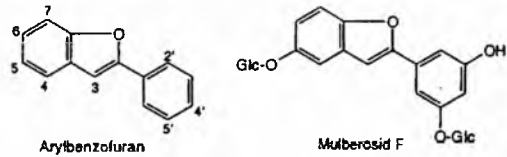
2.2.11. α -Methyldeoxybenzoin (=dihydroisochalcon)

Ví dụ chất angolensin trong *Erythina poeppigiana*.



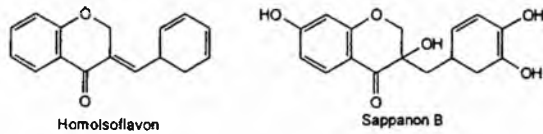
2.2.12. Aryl benzofuran (có cấu trúc C6-C2-C6)

Ví dụ chất mulberosid trong lá Dâu tằm *Morus alba* L.



2.2.13. Homoisoflavon (có cấu trúc C6-C4-C6)

Ví dụ chất sappanon B trong Tô mộc *Caesalpinia sappan*.

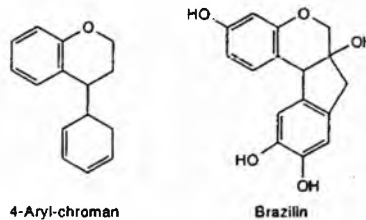


2.3. Neoflavonoid

Neoflavonoid chỉ có giới hạn trong một số loài thực vật.

2.3.1. 4-aryl-chroman

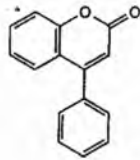
Ví dụ chất brasilin có trong cây tô mộc - *Caesalpinia sappan*.



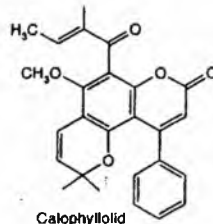
2.3.2. 4-aryl coumarin

Ví dụ calophyllolid trong hạt cây mù u - *Calophyllum inophyllum*.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid



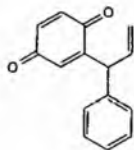
4-Aryl-coumarin



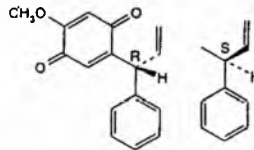
Calophylloid

2.3.3. Dalbergion

Những chất dalbergion có vòng C mở vòng. Một ví dụ là chất 4-methoxy dalbergion (có 2 đồng phân) có trong một số cây thuộc chi *Dalbergia*.



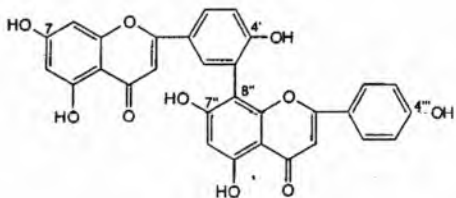
Dalbergion



(R và S) - 4-methoxy dalbergion

2.4. Biflavonoid và triflavonoid

Các flavonoid có thể ngưng tụ với nhau để tạo thành các oligomer. Những flavan dimer và trimer đã được đề cập trong phần flavan-3-ol và flavan-3,4-diol và thường được gọi là proanthocyanidin. ở đây trình bày các biflavonoid được tạo thành từ flavon, flavanon, dihydroflavonol, chalcon, dihydrochalcon, auron và isoflavon.



Biflavan mà cấu trúc gồm 2 đơn vị flavon là những chất được biết đầu tiên. Chất điển hình là amentoflavan tạo thành từ 2 phân tử apigenin nối theo dây nối carbon-carbon ở vị trí 3', 8''.

2.4.1. Amentoflavan

Những dẫn chất khác từ amentoflavan:

- 7''- methyl ether = sosetsuflavan
- 7, 4'- dimethyl ether = ginkgetin
- 4', 4'''- dimethyl ether = isoginkgetin
- 7'', 4', 4'''- trimethyl ether = kayaflavan
- 7, 4', 7'', 4'''- tetramethyl ether amentoflavan.

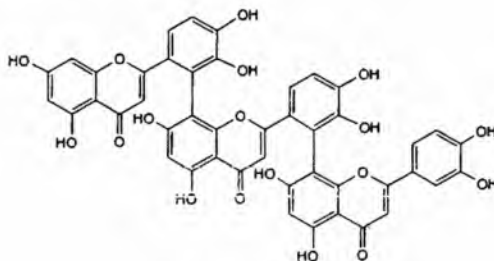
Còn nhiều biflavan khác và còn nhiều kiểu dây nối khác: 3-3'', 3-3''', 5'-8'', 5'-3''', 6-6'', 6'-6'', 6-8'', 8-8''.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Giữa 2 đơn vị flavon có thể có dây nối carbon oxy kiểu 4'-O-6", 4'-O-8", 5'-O-4"', hoặc có 2 dây nối 8-6"' và 6'-8".

Ngoài biflavin còn có biflavanon, bidihydroflavonol, bidihydrochalcon, biauron, biisoflavin. Người ta cũng phân lập được nhiều biflavonoid được cấu thành do 2 đơn phân khác nhóm như flavon-flavanon, dihydroflavonol-flavanon, flavanon-chalcon, flavanon-auron, chalcon-dihydrochalcon, flavon-isoflavin. Dây nối giữa các đơn phân với nhau cũng có thể theo dây nối C-C hoặc C-O-C.

Một vài chất triflavin cũng được tìm thấy ví dụ một triflavin tạo thành từ 3 đơn vị luteolin dưới đây.



Ngoài ngành hạt trần mà chủ yếu là họ Cupressaceae, người ta còn tìm thấy các biflavonoid trong ngành rêu. Đối với cây có 2 lá mầm thì gặp trong một số họ như Anacardiaceae, Clusiaceae, Euphorbiaceae, Hypericaceae. Đối với cây một lá mầm, gặp trong họ Iridaceae.

III. TÍNH CHẤT - ĐỊNH TÍNH - ĐỊNH LƯỢNG

1. Tính chất

Các dẫn chất flavon có màu vàng rất nhạt có khi không màu (trường hợp các nhóm OH đã methyl hoá), flavonol vàng nhạt đến vàng, chalcon và auron vàng đậm đến đỏ cam. Các chất thuộc nhóm isoflavin, flavanon, isoflavanon, flavanonol, leucoanthocyanidin, flavan-3-ol do không có nối đôi liên hiệp giữa vòng B với nhóm carbonyl nên không màu.

Các dẫn chất anthocyanidin có màu thay đổi tùy theo pH của môi trường. Tuy nhiên khi các flavonoid ở trong các bộ phận của cây màu còn phụ thuộc vào hỗn hợp với các sắc tố khác.

Độ tan không giống nhau, thường flavonoid glycosid và flavonoid sulfat là những hợp chất phân cực nên không tan hoặc ít tan trong dung môi hữu cơ, tan được trong nước tốt nhất là cồn nước. Các aglycon flavonoid tan được trong dung môi hữu cơ, không tan trong nước. Các dẫn chất flavon, flavonol có nhóm 7-hydroxy do tham gia vào hệ nối đôi liên hiệp với nhóm carbonyl ở C-4, mang tính acid nên thường dễ tan trong dung dịch kiềm loãng, có thể lợi dụng tính chất này để chiết xuất.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

2. Định tính

2.1. Định tính hóa học

Dưới đây là một số phản ứng dùng để định tính chủ yếu với nhóm euflavonoid và các isoflavonoid đơn giản.

Tác dụng của $FeCl_3$

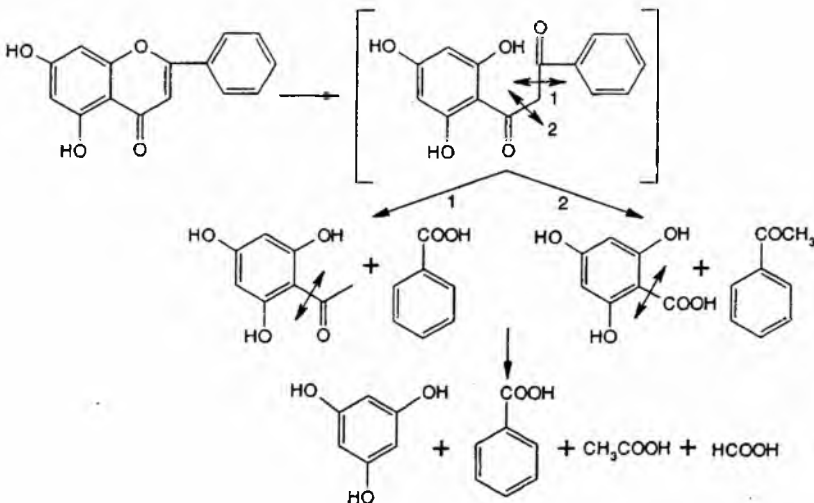
Tùy theo nhóm flavonoid và tùy theo số lượng vị trí nhóm OH trong phân tử mà cho màu lục, xanh, nâu.

Tác dụng của kiềm

Nếu hơ một tổ chức thực vật như cánh hoa, nhát cắt của gỗ hoặc tờ giấy thấm có nhỏ dịch chiết trên miếng lọc amoniac thì có màu vàng tăng lên tùy theo nồng độ flavonoid và tùy theo nhóm flavonoid: flavon và flavanol cho màu vàng sáng; anthocyanidin cho màu xanh dương; chalcon và auron có thể cho màu đỏ da cam. Một số nhóm khác như flavan-3-ol, flavanon, isoflavon màu không thay đổi; tuy nhiên nếu thực hiện trong ống nghiệm với dung dịch kiềm, một số dẫn chất flavan-3-ol lại cho màu vì dễ bị oxy hoá, còn flavanon dễ bị isomer hoá thành chalcon nên nếu để một lúc lại cho màu vàng đậm đến đỏ.

Tác dụng của NaOH đậm đặc và đun nóng (phân hủy kiềm)

Flavonoid khi đun với dung dịch KOH 30% sẽ bị mở vòng C rồi tiếp đến tạo thành dẫn chất acid thơm và dẫn chất phenol.



Tùy theo nhóm thế và vị trí thế vào vòng A và B mà có các dẫn chất acid thơm và phenol khác nhau. Có thể xác định các dẫn chất này bằng phương pháp sắc ký đối

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

chiếu với chất mẫu, kết quả thu được dùng để góp phần biện luận cấu trúc. Ví dụ khi phân huỷ chất chrysin thì thu được phloroglucin, acid benzoic.

Tác dụng của H_2SO_4 đậm đặc

Acid H_2SO_4 khi nhỏ lên các chất flavon, flavonol sẽ cho màu vàng đậm. Đối với chalcon và auron cho màu đỏ, đỏ thẫm, đỏ tươi. Flavanon cho màu đỏ cam rồi đỏ thẫm.

Tác dụng của antimoin pentachlorid (phản ứng Martini Bettolo)

$SbCl_5$ trong CCl_4 cho màu từ đỏ đến tím với chalcon, vàng đến vàng cam với flavon.

Phản ứng cyanidin (phản ứng Shinoda hay Willstater)

Đây là phản ứng khử hay được sử dụng nhất để tìm sự có mặt của các dẫn chất nhóm flavonoid. Dung dịch flavonoid trong ethanol, thêm bột Mg rồi nhỏ từ từ HCl đậm đặc. Sau 1 đến 2 phút sẽ có màu đỏ cam, đỏ thẫm hoặc đỏ tươi với các dẫn chất flavon, flavonol, flavanonol, flavanon.

Màu sắc đôi khi có thể bị thay đổi tùy theo loại, số lượng, vị trí nhóm thế ví dụ các dẫn chất methoxy flavon (tangeretin, nobiletin) thì âm tính.

Để phân biệt giữa flavonoid glycosid và aglycon của chúng, Bryant đem lắc dung dịch có màu sau khi làm phản ứng cyanidin với octanol, nếu màu ở lớp dưới lên hết ở lớp octanol, chất thử là aglycon, nếu lớp octanol không màu, chất thử là glycosid. Cũng lưu ý rằng các dẫn chất xanthon ví dụ mangiferin (trong lá xoài) cũng dương tính với thuốc thử cyanidin

Tác dụng của chì acetat trung tính hoặc kiềm

Phản ứng thực hiện trên giấy thấm. Nhiều dẫn chất flavonoid tạo thành muối hoặc phức có màu khi nhỏ thêm dung dịch chì acetat trung tính hoặc kiềm. Màu phụ thuộc vào các dẫn chất flavonoid. Nếu tiến hành trong ống nghiệm, chì acetat kiềm cho tủa với hầu hết các flavonoid có nhóm chức phenol còn chì acetat trung tính tạo tủa với những dẫn chất có nhóm o dihydroxyphenol.

Phản ứng ghép đôi với muối diazoni

Các dẫn chất flavonoid có nhóm OH ở vị trí 7 có thể phản ứng với muối diazoni để tạo thành chất màu azoic vàng cam đến đỏ.

2.2. Sắc ký

Có thể tiến hành SKLM hoặc SKG. Dưới đây là bảng ghi một số hệ dung môi và chất hấp phụ hoặc chất mang dùng trong sắc ký một số nhóm flavonoid. (xem ở trang sau)

Sau khi khai triển, phần lớn các flavonoid có thể được phát hiện trên sắc đồ dựa vào màu sắc của chúng ở ánh sáng thường hoặc huỳnh quang ở ánh sáng tử ngoại (365nm) trước và sau khi tác dụng với kiềm (hơ amoniac). Có thể sử dụng các thuốc thử của nhóm phenol như bạc nitrat trong môi trường amoniac,

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

sắt (III) chlorid hoặc một số muối kim loại như dung dịch $AlCl_3$, chì acetat trung tính hoặc kiềm.

2.3. Quang phổ

Trên phổ UV của flavonoid người ta chia ra 2 băng hấp thu: băng I nằm trong vùng 290 nm trở lên và băng II nằm trong vùng 290 nm trở xuống.

Trong băng I, flavon có đỉnh hấp thu cực đại trong vùng 310 - 350 nm, flavonol có 3-OH đã thế trong vùng 330 - 360 nm, flavonol có 3-OH tự do thì 350 - 385 nm.

Trong băng II, cả flavon và flavonol đều có đỉnh hấp thu trong vùng 250 - 280 nm. Isoflavon do gốc phenyl đính ở C-3, không còn hiệu ứng liên hiệp với nhóm carbonyl nên chỉ có băng hấp thu chính ở 250 - 270 nm, còn băng I chỉ có một vai có cường độ hấp thu ở 300 - 350 nm. (xem hình phổ UV của các nhóm ở trang sau).

Flavanon cũng mất hiệu ứng liên hợp nên băng II là băng hấp thu chính ở vùng 270 - 290 nm. Chalcon hấp thu mạnh ở vùng 300 - 400 nm. Auron ở vùng 380 - 430 nm. Anthocyanin hấp thu mạnh trong vùng khả kiến từ 500 - 550 nm (trong MeOH hoặc EtOH + HCl). Người ta còn dựa vào sự chuyển dịch bathochrom hoặc hypsochrom của phổ khi thêm các thuốc thử như $AlCl_3$, natriacetat, zirconyl chlorid... vào dung dịch flavonoid để biện luận cấu trúc

Pha tính và hệ dung môi sắc ký flavonoid

Nhóm flavonoid	Chất hấp phụ Chất mang	Hệ dung môi	
Flavon	Silicagel	Benzen-Aceton (4:1, 9:1) Benzen - EtOAc (3:1) CH_3COOH 6-10% trong $CHCl_3$ Benzen - Dioxan- CH_3COOH (90:25:4)	
		Polyamid	MeOH- H_2O (8:1, 4:1) EtOH- H_2O (3:2, 4:1)
	Giấy	EtOAc bão hoà nước EtOAc - $HCOOH$ - H_2O (25:1:25, 3:3:1, 10:2:3)	
Methoxy flavon	Giấy	BuOH bão hoà nước Benzen-Nitromethan- H_2O (3:2:5)	
Flavonol	Silicagel	Benzen-Pyridin- $HCOOH$ (36:9:5) EtOAc-MeOH (8:2) EtOAc- $HCOOH$ - H_2O (70:15:15) EtOAc- Toluene-MeOH (8:6:1)	
		Flavon và flavonol-O-glycosid	MeOH- CH_3COOH - H_2O (18:1:1) BuOH-EtOAc-dimethyl formamid- H_2O (10:6:3:2) EtOAc- $HCOOH$ - $CHCl_3$ (2:1:2, 3:3:1) EtOAc - MeOH- H_2O (10:2:1, 100:16:14)
			Giấy

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Pha tính và hệ dung môi sắc ký flavonoid		
Nhóm flavonoid	Chất hấp phụ	
	Chất mang	Hệ dung môi
Flavon-C-glycosid	Silicagel	EtOAc - HCOOH - H ₂ O (25:1:25, 3:3:1, 10:2:3)
		EtOAc - MeOH (4:1)
Flavanon	Silicagel	EtOAc-CH ₃ COOH -H ₂ O (20:2:1)
		Benzen- pyridin - HCOOH (36:9:5) CHCl ₃ - MeOH - CH ₃ COOH (7:1:1)
Flavanonol	Giấy	CHCl ₃ - MeOH- H ₂ O (8:2:1)
		EtOAc bão hoà nước
		BuOH- CH ₃ COOH - H ₂ O (4:1:5)
		EtOAc - HCOOH- H ₂ O (10:2:3)
Leucoanthocyanidin	Silicagel	EtOAc- CHCl ₃ - HCOOH (3:3:1)
	Giấy	CH ₃ COOH 30% - H ₂ O - pentanol (4:5:1)
Anthocyanin	Silicagel	nBuOH- CH ₃ COOH - H ₂ O (85:5:10)
		EtOAc - HCOOH - H ₂ O (70:15:15, 85:6:9)
Chalcon, auron	Giấy	CH ₃ COOH - HCl - H ₂ O (5:1:5)
		EtOAc- HCOOH- H ₂ O (25:1:25, 3:3:1, 10:2:3)
		Phenol bão hoà nước
		3% dung dịch acid acetic
Isoflavon	Silicagel	BuOH - dung dịch ammoniac 2N (1:1)
		BuOH- 27% dung dịch acid acetic (1:1)
	Giấy	CHCl ₃ - EtOH (3:1)
		CHCl ₃ - 10% dung dịch acid acetic (9:1)
Biflavonoid	Silicagel	EtOAc - MeOH - H ₂ O (100:16:13)
		Propanol- CH ₃ COOH - H ₂ O (1:1:7)
	Giấy	BuOH- CH ₃ COOH - H ₂ O (4:1:5, 4:1:1, 5:1:4)
		EtOAc bão hòa nước
	Silicagel	CHCl ₃ - CH ₃ COOH - Aceton (15:5:2)
		Toluen - Ethyl format - HCOOH (5:4:1)
	Giấy	Benzen - EtOAc - CH ₃ COOH (8:5:2)
		CH ₃ COOH - H ₂ O (3:2, 1:5)
	Giấy	Isobutanol - H ₂ O (3:2, 1:1, 3:8)
		EtOAc bão hoà nước
		CHCl ₃ bão hoà nước

3. Định lượng

3.1. Phương pháp cân

Chỉ ứng dụng khi nguyên liệu giàu flavonoid và dịch chiết ít tạp chất ví dụ định lượng rutin trong hoa hòe. Các bước định lượng gồm:

- Loại tạp bằng HCl 0,5%

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

- Chiết bằng cồn 96%
- Thuỷ phân bằng H_2SO_4
- Lọc lấy quercetin, sấy cân rồi suy ra hàm lượng rutin.

3.2. Phương pháp đo phổ tử ngoại

Dùng phổ tử ngoại, dựa vào độ hấp thụ phân tử (ϵ) hoặc độ hấp thụ $E_{1cm}^{1\%}$ ở một λ_{max} và dung môi qui định cho từng loại flavonoid để định lượng. Có thể kết hợp sắc ký để loại tạp chất hoặc tách thành phần cần định lượng rồi mới đo mật độ quang.

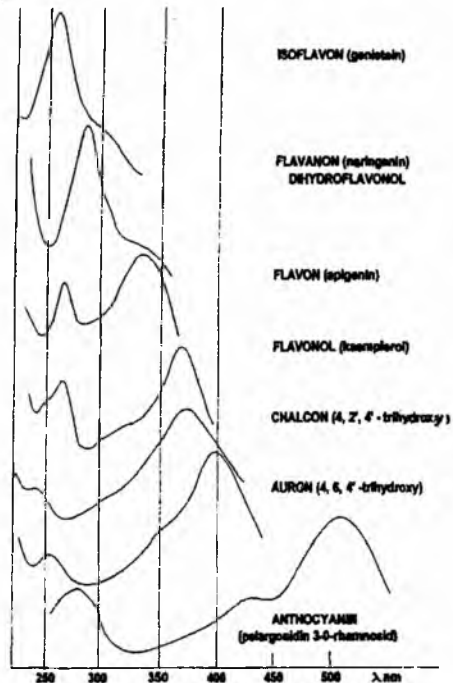
3.3. Phương pháp đo màu

Bằng phản ứng cyanidin, phản ứng kết hợp với muối diazoni, tạo phức màu với $AlCl_3$, muối titan, chrom...

IV. CHIẾT XUẤT

Không có một phương pháp chung nào để chiết xuất các flavonoid vì chúng rất khác nhau về độ tan trong nước và trong các dung môi hữu cơ. Các flavonoid glycosid thường dễ tan trong các dung môi phân cực như cồn, methanol, hay hỗn hợp cồn nước. Các flavonoid aglycon dễ tan trong dung môi ít phân cực hơn. Do có nhóm OH trong phân tử, các aglycon (ngoại trừ các polymethoxy flavonoid) thường rất ít tan trong các dung môi không hay kém phân cực như ether dầu hỏa, n-hexan, ether... Ethylacetat là một dung môi khá chọn lọc để chiết các aglycon. Các dẫn chất flavon, flavonol có OH tự do ở vị trí 7 tan được trong dung dịch kiềm loãng, dựa vào đó để chiết. Ví dụ, để chiết rutin trong hoa Hòe có thể dùng dung dịch kiềm Na_2CO_3 loãng đun nóng để hoà tan flavonoid ra khỏi nguyên liệu, sau đó acid hoá bằng HCl để kết tủa lại rutin.

Thông thường, để chiết các flavonoid glycosid, người ta phải loại các chất thân dầu bằng ether dầu hỏa sau đó chiết bằng nước nóng hoặc methanol hoặc ethanol hay hỗn hợp $CHCl_3$ và ethanol. Cồn ở các nồng độ khác nhau và nước thường chiết được phần lớn các flavonoid. Hỗn hợp $CHCl_3$ và cồn hay dùng để chiết các dẫn chất methoxy flavonoid. Các chất anthocyanin thường kém bền vững nhất là các acyl anthocyanin được acyl hoá với các acid aliphatic, do đó



Phổ hấp thụ vùng UV - Vis của các Flavonoid khác nhau nhưng có cùng kiểu nhóm thế

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

người ta thường chiết bằng methanol có mặt của các acid yếu như acid acetic, tartaric hoặc citric thay vì HCl. Có tác giả dùng một lượng nhỏ acid mạnh để bốc hơi là trifluoroacetic acid (0,5 - 3%) để chiết các polyacylanthocyanin phức tạp vì acid này dễ bốc hơi trong quá trình làm đậm đặc. Dịch chiết đem làm đậm đặc dưới chân không ở nhiệt độ thấp (40 - 70°C). Đối với những chất dễ bị biến đổi thuộc các nhóm flavan-3-ol, anthocyanin, flavanon, chalcon glycosid thì nên làm đông khô. Đôi khi để tinh chế hoặc tách flavonoid, người ta dùng muối chì (xem phần định tính) để kết tủa. Sau khi thu tủa người ta tách chì bằng cách sục khí dihydrosulfid thì flavonoid được giải phóng.

Để phân lập các flavonoid người ta áp dụng phương pháp sắc ký cột. Có thể dùng cellulose, silicagel, magnesol, polyvinylpyrrolidon. Silicagel dùng để tách các chất flavanon, isoflavon, methyl và acetyl flavon và flavonol, khai triển bằng CHCl_3 và hỗn hợp CHCl_3 với ethyl acetat hoặc ether hoặc benzen và hỗn hợp benzen với ethyl acetat hay methanol. Polyamid dùng để tách rất tốt tất cả các loại flavonoid, khai triển bằng ethanol hoặc methanol với độ cồn giảm dần, hoặc một số hỗn hợp dung môi khác. Muốn có đơn chất tinh khiết cần phải sắc ký cột lại vài lần hoặc sắc ký chế hoá. Các flavonoid dimer, trimer có thể tách bằng sephadex LH-20.

V. PHÂN BỐ FLAVONOID TRONG TỰ NHIÊN

Trong thực vật bậc thấp flavonoid ít được gặp. Trong ngành rêu chỉ phát hiện được rất ít chất. Trong dương xỉ số lượng flavonoid ít nhưng đều có mặt các nhóm anthocyanin, flavanon, flavon, flavonol, chalcon, dihydrochalcon.

Ngành hạt trần có khoảng 700 loài, 20 họ, số lượng flavonoid cũng không nhiều nhưng cũng đủ các nhóm anthocyanidin, leucoanthocyanidin, flavanon, flavon, flavonol, isoflavon. Nét đặc trưng của ngành hạt trần có khác thực vật bậc thấp và ngành hạt kín ở chỗ có sự hiện diện của nhiều dẫn chất biflavonoid.

Flavonoid tập trung chủ yếu vào ngành hạt kín ở lớp 2 lá mầm. Có rất nhiều họ chứa flavonoid và đủ các loại flavonoid. Cũng có một vài nét đặc trưng cho một số họ: họ Asteraceae là một họ lớn với 15.000 loài, 1000 chi, có rất nhiều dẫn chất thuộc các nhóm khác nhau. Tuy nhiên, một số chi có nét đặc trưng riêng. Ví dụ, trong các chi *Carthamus*, *Coreopsis*, *Cosmos*, *Dahlia* hay gặp các dẫn chất chalcon và auron; chi *Gymnosperma*, *Ageratum* có các dẫn chất flavon và flavonol có nhiều nhóm thế có oxy (có thể đến 8 nhóm). Họ Fabaceae hay gặp các chất thuộc nhóm isoflavonoid. Họ Rutaceae có các flavon và flavonol có nhiều nhóm methoxy. Họ Theaceae có các flavan-3-ol. Họ Ranunculaceae và Paeoniaceae có các dẫn chất flavonol 3,7-diglycosid. Chi *Rubrus* và *Prunus* họ Rosaceae có các anthocyanin (ở trong quả) có mạch đường phân nhánh. Chi *Hydropiper* họ Polygonaceae có các flavon và flavonol sulfat.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Lớp một lá mầm có 53 họ nhưng cho đến nay chỉ khoảng trên 10 họ tìm thấy có flavonoid: Amaryllidaceae, Araceae, Cannaceae, Commelinaceae, Iridaceae, Lemnaceae, Liliaceae, Musaceae, Orchidaceae, Poaceae.

Động vật không tổng hợp được flavonoid nhưng trong một vài loài bướm khi phân tích thấy có flavonoid là do chúng lấy từ thức ăn thực vật.

Hàm lượng và cả thành phần flavonoid trong cây phụ thuộc vào nơi mọc. Cây ở vùng nhiệt đới và núi cao thì hàm lượng cao hơn ở nơi cây thiếu ánh sáng.

VI. TÁC DỤNG SINH HỌC CỦA FLAVONOID

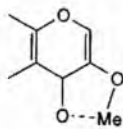
Các dẫn chất flavonoid có khả năng hủy các gốc tự do như HO[·], ROO[·]. Các gốc này sinh ra trong tế bào bởi nhiều nguyên nhân và khi sinh ra cạnh ADN, các chất béo màng tế bào... sẽ gây ra những ảnh hưởng nguy hại như gây biến dị, hủy hoại tế bào, gây ung thư và tăng nhanh sự lão hoá.

Thí nghiệm cho thấy khả năng làm mất các gốc tự do của một số flavonoid theo thứ tự:

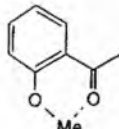
myricetin > quercetin > rhammetin > morin > diosmetin > naringenin > apigenin > catechin > 5,7 dihydroxy-3',4',5' trimethoxy flavon > robinin > kaempferol > flavon.

Flavonoid tạo được phức với các ion kim loại mà các ion kim loại này chính là xúc tác của nhiều phản ứng oxy hoá.

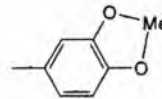
Các flavonoid có 3,5,3',4'-hydroxy có khả năng liên kết tốt với các ion kim loại đó theo phức oxychromon, oxycarbonyl hoặc 3',4' orthodioxiphenol.



Oxychromon



Oxycarbonyl



Orthodioxiphenol

Thành phần lipid của màng tế bào dễ bị peroxyd hoá tạo gây ra sự rối loạn sự trao đổi chất và dẫn đến sự hủy hoại tế bào. Các chất chống oxy hoá có thể ngăn chặn quá trình oxy hoá này. Do vậy, có khả năng ngăn ngừa các nguy cơ mắc các bệnh tuổi già như xơ động mạch, tai biến mạch, lão hoá, tổn thương do bức xạ, thoái hoá gan v.v...

Flavonoid cùng với acid ascorbic tham gia trong quá trình hoạt động của enzym oxy hoá - khử. Flavonoid còn ức chế tác động của hialuronidase, enzym làm tăng tính thấm của mao mạch. Khi thừa enzym này sẽ gây hiện tượng xuất huyết dưới da mà y học gọi là bệnh thiếu vitamin P (P avitaminose).

Các chế phẩm chứa flavonoid chiết từ các loài *Citrus* như 'Cemaflavone', 'Circularine'... flavonoid từ lá bạc hà (diosmin) như 'Daflon', 'Diosmil', flavonoid từ hoa hoè (rutin) với nhiều biệt dược khác nhau đã chứng minh tác dụng làm bền thành

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

mạch, làm giảm tính 'đòn' và tính thấm của mao mạch. Tác dụng này được hợp lý cùng với acid ascorbic.

Flavonoid được dùng trong các trường hợp rối loạn chức năng tĩnh mạch tĩnh mạch bị suy yếu, giãn tĩnh mạch, trĩ, chảy máu do đặt vòng trong phụ khoa, các bệnh trong nhãn khoa như sung huyết kết mạc, rối loạn tuần hoàn võng mạc.

Flavonoid làm giảm thương tổn gan, bảo vệ chức năng gan khi một số chất độc được đưa vào cơ thể súc vật thí nghiệm (CCl_4 , benzen, ethanol, CHCl_3 , quinin, novarsenol...). Dưới tác dụng của flavonoid, ngưỡng acid ascorbic được ổn định đồng thời lượng glycogen trong gan tăng. Sự tích lũy glycogen có ý nghĩa quan trọng trong chức năng giải độc gan.

Việc sử dụng một số dược liệu trong điều trị viêm gan, xơ gan, bảo vệ tế bào gan rất hiệu quả như: Hạt cúc gai (*Silibum marianum* Gaertn. - biệt dược Legalon®); thành phần flavonoid của actisô có tác dụng hiệp đồng cùng các hoạt chất khác trong điều trị các bệnh về gan mật; đài hoa của cây bụt dấm - *Hibiscus sabdariffa* L. cũng có tác dụng tốt.

Các chất thuộc nhóm flavanon, flavon, flavanol và flavan-3-ol có tác dụng kích thích tiết mật.

Flavonoid tác dụng chống co thắt những tổ chức cơ nhẵn (túi mật, ống dẫn mật, phế quản và một số tổ chức khác). Ví dụ như apigenin có tác dụng làm giảm co thắt phế quản gây ra bởi histamin, acetylcholin, serotonin.

Trên hệ tiết niệu, nhiều flavonoid thuộc nhóm flavon, flavanon, flavanol có tác dụng thông tiểu rõ rệt. Scoparosid trong *Sarothamnus scoparius*, lespecapitosid trong *Lespedeza capitata*, quercitrin trong lá Diếp cá, flavonoid của cây Râu mèo đều có tác dụng thông tiểu.

Tác dụng chống loét của flavanon và chalcon glycosid của rễ Cam thảo đã được ứng dụng để chữa đau dạ dày. Một số dẫn chất khác như catechin, 3-O-methyl catechin, naringenin cũng đã được thấy có tác dụng chống loét.

Tác dụng chống viêm của nhiều flavonoid thuộc các nhóm flavon, flavanon, dihydroflavonol, anthocyanin, flavan-3-ol, chalcon, isoflavon, biflavon, 4-aryl coumarin, 4-aryl chroman đều được chứng minh bằng thực nghiệm do các flavonoid này ức chế con đường sinh tổng hợp prostagladin.

Người ta đã sử dụng rutin, citrin, leucodelphinidin, quercetin, catechin để điều trị ban đỏ, viêm da, tổn thương da và màng nhầy trong trường hợp xạ trị.

Trên hệ tim mạch, nhiều flavonoid thuộc nhóm flavanol, flavan-3-ol, anthocyanin như quercetin, rutin, myricetin, pelargonin, hỗn hợp catechin của trà có tác dụng làm tăng biên độ co bóp và tăng thể tích phút của tim; làm hồi phục tim khi bị ngộ độc bởi CHCl_3 , quinin, methanol trên súc vật thí nghiệm; làm bình thường lại sự rối loạn nhịp.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Cao chiết từ lá cây Bạch quả - *Ginkgo biloba* chứa các dẫn chất 3-rutinosid của kaempferol, quercetin và isorhammetin (trong lá già đã vàng thì chứa ginkgetin và isoginkgetin) đã được một số hãng của Pháp bào chế thành biệt dược ví dụ 'Ginkgo fort', 'Tanakan' có tác dụng tăng tuần hoàn máu trong động mạch, tĩnh mạch và mao mạch. Thuốc dùng cho những người có biểu hiện lão suy: rối loạn trí nhớ, khả năng làm việc bằng trí óc sút kém, mất tập trung tư tưởng, hay cáu gắt.

Trên hệ thần kinh, một số C-flavon glycosid (spinosin, swertisin và các dẫn chất acyl của spinosin) của hạt táo - *Ziziphus vulgaris* var. *spinosa* có tác dụng an thần rõ rệt.

Quercetin có tác dụng làm giảm sự nhân bản của virus viêm gan siêu vi C [Gonzales O. et al. *Hepatology*; (2009), 50(6), 1756-64]. Flavonoid của cây Kola - *Cola nitida* Schott (Sterculiaceae) mới được phát hiện có tác dụng kìm hãm sự phát triển của virus gây bệnh Herbola.

Một số tài liệu gần đây nói đến tác dụng chống ung thư của một số chất như leucocyanidin, leucopelargonidin, leucodelphinidin và tác dụng kháng HIV của một số dẫn chất thuộc nhóm flavon như chrysin, acacetin 7-O- β -D-galactopyranosid.

Các dẫn chất anthocyanosid có tác dụng tái tạo tế bào võng mạc và đã được chứng minh có tác dụng tăng thị lực vào ban đêm.

Các anthocyanin là những chất chống oxy hoá mạnh. Các nghiên cứu gần đây cho thấy anthocyanin có các tác dụng chính như sau: chống ung thư, chống lão hoá và các bệnh thần kinh, chống viêm, chống tiểu đường và kháng khuẩn.

Tác động chống oxy hoá của anthocyanin trong Rubus cho thấy chúng có tác dụng ức chế sự khởi đầu và phát triển của tế bào ung thư bởi làm ngừng sự phát triển của các tế bào tiền ác tính, thúc đẩy quá trình apoptosis, giảm các chất điều hoà quá trình viêm khởi đầu của tiềm thời của khối u, ức chế sự phát triển các mạch máu mới nuôi khối u và giảm thiểu sự tổn hại ADN gây ra ung thư. Các nhà nghiên cứu của Đại học Pittsburgh phát hiện rằng các anthocyanin diệt các tế bào ung thư người nhưng không làm tổn hại tế bào lành. [Andersen O.M. *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications* CRC Press, 2006.]

Các nghiên cứu sơ bộ cho thấy anthocyanin có thể tăng cường việc sản xuất insulin lên tới 50%. Pelargonidin cho thấy có tác dụng chống tiểu đường.

Các dẫn chất thuộc nhóm isoflavonoid có tác dụng estrogen ví dụ genistein (= 5,7,4' trihydroxyisoflavon) daizein (= 7,4'-dihydroxy isoflavon). Tác dụng này được giải thích do sự gần nhau về cấu trúc với diethylstilbestrol

Gần đây nhiều tài liệu khoa học nghiên cứu thấy daizein khi vào cơ thể được vi khuẩn ở ruột chuyển thành equol [7-hydroxy-3(4'-hydroxyphenyl)-chroman]. Equol làm mất hoạt tính của dihydrotestosteron mà chất này là tác nhân kích thích tăng sinh tuyến tiền liệt. Do đó người ta khuyên nên dùng Đậu tương để ngừa ung thư tuyến tiền liệt và bệnh sỏi đầu vi Đậu tương có chứa nhiều daizein. [Wu AH. et al. *Carcinogenesis* 2004,95(1)77-81; Ozasak et al. *Cancer Sci.* 2004,95(1)65-71]

Một số flavonoid khác thuộc nhóm rotenoid như chất rotenon trong dây mật - *Derris elliptica* Benth. có tác dụng diệt côn trùng đã được biết và đã được ứng dụng từ lâu.

DƯỢC LIỆU CHỨA EUFLAVONOID

HOA HÒE

Flos Styphnolobii japonici

Dược liệu là nụ cây Hoa hòe – *Styphnolobium japonicum* (L.) Schott. (= *Sophora japonica* L.), họ Đậu - Fabaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây gỗ, to, cao có thể đến 15 m, thân thẳng có chỏm lá tròn. Cành cong queo. Lá kép lông chim lẻ, có 9-13 lá chét hình trứng, đỉnh nhọn, nguyên, dài 3 cm rộng 1,5-2,5 cm. Cụm hoa hình chùy ở đầu cành. Tràng hoa hình bướm màu trắng ngà. Quả loại đậu không mở, dày và thắt nhỏ lại ở giữa các hạt.

Phân bố và trồng trọt

Ở nước ta, Hòe được trồng ở một số tỉnh miền bắc, nhiều nhất ở Thái Bình. Chúng ta đã xuất khẩu hoa hòe và rutin. Ở các nước khác như Trung Quốc, Triều Tiên, Nhật Bản cũng có trồng. Ở một số nước châu Âu, Hòe chỉ được trồng làm cảnh.

Trồng Hòe có thể bằng cách giâm cành hoặc gieo hạt. Trồng bằng hạt phổ biến hơn. Cần chọn hạt giống của những cây có nhiều cành, nhiều hoa, hoa nở đều mà nhân dân gọi là 'hòe nếp' khác với 'hòe tẻ' là cây có ít cành, hoa thưa, nở không đều. Gieo hạt vào tháng 1 - 2 dương lịch. Sau 3 - 4 năm hòe bắt đầu ra hoa và từ đó hàng năm thu hoạch.

Thu hái và đặc điểm dược liệu

Thu hoạch từ tháng 7 - 9 dương lịch. Hái hoa vào buổi sáng khi trời khô ráo. Ngắt các chùm hoa đã bắt đầu có hoa mới nở, tuốt lấy hoa rồi phơi nắng hoặc sấy ngay. Dược liệu là nụ hoa được gọi là 'hòe mẽ'. Dược điển Việt Nam IV quy định hoa nở lẫn vào không được quá 10%, hoa sẫm màu không quá 1% và tỉ lệ các bộ phận khác của cây không quá 2%.



Cành và hoa hòe
Styphnolobium japonicum (L.) Schott.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

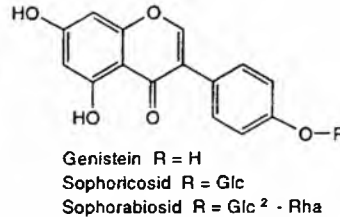
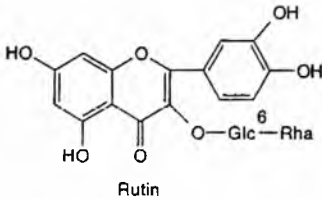
Hoa dài 4 - 8 mm, rộng 2 - 3 mm phần đài chiếm 2/3 toàn bộ chiều dài, đài hình chuông, phía dưới có cuống ngắn. Sau khi khô cánh hoa trở nên vàng, vị hơi đắng.

Hoa nở rồi (*Hòe hoa*) cũng được dùng chứ không bỏ đi, nhưng phân loại riêng. Quả Hòe (*Hòe giác*) cũng được dùng.

Thành phần hóa học

Thành phần chính của nụ hoa gồm các flavonoid và các triterpenoid tự do. Trong đó, quan trọng nhất là flavonoid.

Flavonoid chính trong nụ hoa là rutin (rutosid). Hàm lượng có thể đến 28% hay cao hơn.



Rutin lần đầu tiên được phân lập từ cây Cửu lý hương - *Ruta graveolens* L. vào năm 1842 nên được đặt tên theo tên chi của cây. Rutin còn gặp trong nhiều cây khác. Phần aglycon của rutin là quercetin (quercetol) thuộc nhóm flavonol; phần đường là rutinose (6-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl- β -*D*-glucopyranose). Việc chiết xuất rutin từ hoa hòe rất dễ dàng, chỉ cần chiết bằng nước nóng rồi để lạnh là có rutin tách ra; hoặc chiết bằng nước kiềm carbonat nóng, lọc rồi acid hoá. Tinh chế rutin bằng cách hòa tan và kết tinh lại trong nước nóng hoặc cồn nóng.

Ngoài rutin, trong nụ hoa Hòe còn có các flavonoid khác như quercetin, kaempferol, genistein và các dẫn chất của kaempferol như: 3-*O*-sophorosid (sophoraflavonol), 3-*O*-gentiobiosid và [Kite G et al. *Phytochem.* 68 (2007) 1407-16], α -Rha(1 \rightarrow 6)- β -Glc; các dẫn chất của quercetin như: β -Glc(1 \rightarrow 2)[α -Rha(1 \rightarrow 6)]- β -Glc, α -Rha(1 \rightarrow 6)- β -Glc α -Rha(1 \rightarrow 6)- β -Glc, cùng một quercetin glucosid có mạch đường chưa xác định gồm đường pentose-rhamnose-hexose; và isorhamnetin α -Rha(1 \rightarrow 6)- β -Glc. Các flavonoid trên tìm thấy trong cả nụ hoa và hoa đã nở với tỉ lệ các chất thay đổi. Trong hoa đã nở còn có thêm isorhamnetin và quercetin-3-*O*-hexosid-7-*O*-rhamnosid. [Kite G et al. *Phytochem.* (2009) 70, 785-94]

Thành phần triterpenoid trong nụ hoa bao gồm betulin là dẫn chất triterpenoid nhóm lupan, sophoradiol là dẫn chất của nhóm oleanan.

Lá Hòe có chứa 6,6% flavonoid toàn phần trong đó có 4,7% rutin. Các flavonoid khác bao gồm 3-*O*- α -rhamnopyranosyl(1 \rightarrow 2)[α -rhamnopyranosyl(1 \rightarrow 6)]- β -glucopyranosid-7-*O*- α -rhamnopyranosid của quercetin and kaempferol; 3-*O*- α -rhamnopyranosyl(1 \rightarrow 2)[α -rhamnopyranosyl(1 \rightarrow 6)]- β -gluco-pyranosid của kaempferol và quercetin; 3-

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

O- α -rhamnopyranosyl(1 \rightarrow 2)[α -rhamnopyranosyl(1 \rightarrow 6)]- β -galactopyranosid-7-*O*- α -rhamnopyranosid của kaempferol và 3-*O*- α -rhamnopyranosyl(1 \rightarrow 2)[α -rhamnopyranosyl(1 \rightarrow 6)]- β -galactopyranosid của kaempferol. [Kite G et al. Phytochem. (2007) 68 1407-16; Kite G. et al. Phytochemistry (2009) 70 785-94]

Vỏ quả chứa 10,5% flavonoid toàn phần trong đó có 4,3% là rutin. Các flavonoid khác trong vỏ quả (và quả) gồm có astragalín, quercitrin, nicotiflorin, 4'-*O*- β -glucopyranosid; các isoflavonoid glycosid dẫn chất của genistein là genistin, sophoricosid và sophorabiosid và 7, 4'-di-*O*- β -glucopyranosid; cùng một số glycosid khác của kaempferol. [Wang et al. Phytochem. (2003) 63, 463-465; Kite G et al. Phytochem. 70 (2009) 785-794]

Trong hạt Hòe có kaempferol 7-*O*- α -rhamnopyranosid, sophoricosid, sophorabiosid và một tetraglycosid là kaempferol 3-*O*- α -rhamnopyranosyl (1 \rightarrow 6)- β -gluco-pyranosyl (1 \rightarrow 2)- β -glucopyranosid-7-*O*- α -rhamnopyranosid [Wang et al. Phytochem. (2003) 63, 463-65].

Các bộ phận khác như gỗ, thân đều có những flavonoid khác nhau đã được phân lập và đã biết cấu trúc hoá học nhưng ít có ý nghĩa thực tế.

Định tính

Lấy 0,5g bột hoa Hòe đun sôi với 5 ml cồn 95% trong 3 phút, lọc.

Lấy 0,5 ml dịch lọc thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N, dung dịch tăng màu vàng.

Lấy 0,5 ml dịch lọc, pha loãng với 5 ml cồn ethylic, thêm 2 giọt dung dịch FeCl₃ 1%, dung dịch có màu lục.

Lấy 0,5 ml dịch lọc, pha loãng với 5 ml cồn, thêm 5 giọt HCl đậm đặc và một ít bột magnesi, sau vài phút sẽ xuất hiện màu hồng đến đỏ.

Sắc ký lớp mỏng

Theo Dược điển Trung Quốc, dùng bản mỏng Silica gel G, hệ dung môi khai triển là ethyl acetat - acid formic - nước (8:1:1). Sau khi triển khai, phun dung dịch nhôm chlorid 1% trong ethanol, để bốc hơi dung môi rồi soi dưới đèn tử ngoại 365nm. Dịch chiết phải có vết huỳnh quang tương ứng với rutin chuẩn. Dược điển Việt nam IV dùng bản mỏng silica gel G, hệ dung môi khai triển là n-butanol - acid acetic - nước (4:1:5); phát hiện bằng đèn tử ngoại 365 nm và bằng hơi amoniac. Phải có vết tương ứng rutin màu nâu (UV_{365nm}) hay màu vàng (amoniac) có R_f trong khoảng 0,5 - 0,54.

Định lượng

Có nhiều phương pháp được sử dụng để định lượng rutin trong hoa hòe. Thường sử dụng là các phương pháp đo quang. Phương pháp cân cũng được sử dụng do đơn giản. Cũng có thể định lượng rutin bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Phương pháp đo quang

Rutin có phổ tử ngoại với λ_{\max} ở 362,5 và 258nm. Cực đại hấp thụ λ_{\max} 362,5nm có $E_{1cm}^{1\%}$ 325 (ethanol). Có thể định lượng rutin ở những bước sóng này so sánh với rutin chuẩn.

Phương pháp đo màu

Dựa vào màu của rutin khi tác dụng với $AlCl_3$ hoặc với phản ứng cyanidin để đo màu và so sánh với màu của dung dịch rutin chuẩn.

Dược điển Trung Quốc và Dược điển Việt Nam IV qui định định lượng rutin trong hoa Hòe như sau: dược liệu sau khi được loại tạp chất bằng ether trong dụng cụ Soxhlet, chiết rutin bằng methanol rồi cho tác dụng với thuốc thử gồm dung dịch natri nitrit 5% và nhôm nitrat 10% trong môi trường kiềm. Đo mật độ quang ở bước sóng 500nm rồi đối chiếu với đường cong chuẩn của dung dịch rutin chuẩn. Hàm lượng rutin trong nụ hoa hoè phải không ít hơn 20%.

Phương pháp cân

Nguyên tắc: chiết xuất rutin từ dược liệu bằng cồn nóng. Sau đó thủy phân chiết được bằng dung dịch acid sulfuric. Quercetin rất ít tan trong nước, được lọc, sấy và cân rồi từ đó tính ra rutin.

Cân chính xác 2g bột dược liệu, ngâm với 20 ml acid chlohydric 0,5% trong một chén kết tinh, thỉnh thoảng khuấy đều. Sau 2 giờ, gạn dung dịch qua phễu lọc. Rửa bột trong chén nhiều lần với nước, nước rửa mỗi lần đều được lọc qua phễu cho đến khi dịch lọc trung tính với giấy quỳ. Chuyển hết bột dược liệu lên phễu, dùng nước rửa chén kết tinh và cũng lọc qua phễu. Giấy lọc và bột dược liệu được chiết với 20 ml cồn 95% trong một bình đặt trên nồi cách thủy và có lắp ống sinh hàn ngược. Sau khi cồn sôi 15 phút, làm nguội bình và gạn qua phễu lọc vào một cốc. Bột lại được chiết với 25 ml cồn 95% như trên. Tiếp tục chiết với những lượng cồn 10 ml cồn 95% cho đến khi dịch chiết không màu và không cho màu vàng với dung dịch natri hydroxyd 0,1 N. Rửa bình và phễu với 10 ml cồn 95% nóng. Tập trung các dịch chiết và dịch rửa lại, cho vào bình cầu 200 ml và làm bốc hơi trên nồi cách thủy đến gần khô. Thêm vào bình 100 ml dung dịch acid sulfuric 2%, đun sôi với ống sinh hàn ngược trong 1 giờ. Sau khi nguội, để bình vào tủ lạnh ở 0°C trong 3 giờ. Thu toàn bộ tủa quercetin vào một phễu thủy tinh xấp (số 3 hoặc số 4). Rửa tủa 4 lần, mỗi lần với 5 ml nước lạnh. Kiểm tra dịch lọc đến khi không còn phản ứng với thuốc thử Fehling, sấy khô tủa quercetin ở 125°C trong 2 giờ và cân. Khối lượng tủa p thu được nhân với 2,019 sẽ cho lượng rutin có trong 2 g dược liệu. Hàm lượng phần trăm rutin = $p \times 2,019 \times 50$.

Tác dụng và công dụng

Rutin có hoạt tính vitamin P, có tác dụng làm bền và làm giảm tính thấm của mao mạch, làm tăng sự bền vững của hồng cầu. Rutin làm giảm trương lực cơ trơn và chống co thắt.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Rutin được dùng chủ yếu để đề phòng những biến cố của bệnh vữa xơ động mạch, điều trị các trường hợp suy yếu tĩnh mạch, các trường hợp xuất huyết như chảy máu cam, ho ra máu, xuất huyết tử cung, phân có máu. Rutin còn được dùng làm thuốc chữa trĩ, chống dị ứng, thấp khớp. Ngoài ra, rutin còn được dùng trong các trường hợp tổn thương ngoài da do bức xạ, làm cho vết thương mau lành sẹo.

Rutin rất ít độc, tuy nhiên không được dùng trong trường hợp nghẽn mạch và máu có độ đông cao.

Dùng dưới dạng viên 0,02 g. Có thể phối hợp với các thuốc khác như vitamin C (trong nước có viên Rutin - C) cholin, khellin, các alcaloid của dừa cạn, papaverin...

Người ta còn sản xuất các dẫn chất rutin tan trong nước (morpholyethyl rutosid, rutosid natripropylsulfonat). Nhu cầu về rutin trên thế giới rất lớn chỉ riêng nước Pháp hàng năm sản xuất hơn 10 tấn rutin mà vẫn chưa đáp ứng nhu cầu.

NHỮNG NGUỒN DƯỢC LIỆU KHÁC ĐỂ CHIẾT RUTIN

Rutin là một flavonosid khá phổ biến. Nó có mặt trong nhiều loài thực vật. Ngoài nụ Hòe, những dược liệu dưới đây có chứa lượng rutin cao có thể dùng làm nguyên liệu chiết rutin.

Lúa mạch 3 góc

Fagopyrum esculentum Moench (= *Polygonum fagopyrum* L.), họ Rau răm – Polygonaceae.

Đây là một loại cây lương thực, hạt có nhiều tinh bột.

Cây thuộc thảo, mọc hàng năm, thân cao có thể đến 80 cm. Lá phía dưới có cuống, lá ở ngọn không cuống. Lá hình mũi mác, hình tim phía đáy. Hoa màu trắng hoặc hồng. Cụm hoa là những chùm tụ họp thành ngũ. Quả có 3 góc, dài 5 - 6mm, rộng 2 - 3mm, màu nâu, nội nhũ có tinh bột, lá mầm gấp thành chữ S. Lúa mạch 3 góc không đòi hỏi đất màu mỡ, có thể trồng ở đất xấu không thích hợp với các loại ngũ cốc khác, ví dụ ở các vùng miền núi như Hoàng Liên Sơn, Cao Bằng...



Cành và hoa mạch ba góc
Fagopyrum esculentum Moench

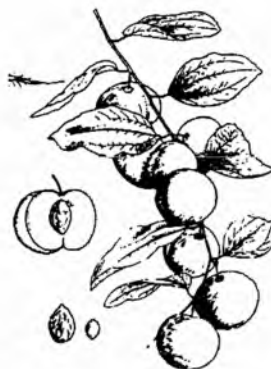
Nếu với mục đích để chiết rutin thì thu hoạch khi cây bắt đầu ra hoa, nghĩa là 5 - 6 tuần sau khi gieo hạt.

Lá chứa 2 - 3% rutin (theo lá khô). Bằng cách cải tạo giống (gây đa bội) người ta đã tạo được những chủng có hàm lượng 5 - 8% rutin. Hàm lượng rutin cao ở cây trước khi ra hoa. Chú ý rằng trong quá trình phơi khô, rutin dễ bị enzym thủy phân, cần ổn định bằng phương pháp nhiệt khô. Thân và hoa có ít rutin nên loại đi, hạt không có rutin.

Lá còn chứa một sắc tố màu đỏ là fagopyrin. Chất này xuất hiện về sau trong quá trình trưởng thành của cây. Đây là dẫn chất dianthron. Chất này có thể gây cho súc vật dễ bị mẫn cảm với ánh sáng (tương tự hypericin trong các loài *Hypericum*, xem phần anthranoid) nên có thể gây chứng lở da ở súc vật ăn lá cây. Trong quá trình chiết xuất rutin, chất này được loại đi bằng cách cho hấp phụ qua Silica gel.

Cây táo ta

Ziziphus mauritiana Lamk. (= *Zizyphus jujuba* Lamk.), họ Táo ta - Rhamnaceae.



Cành và quả táo ta
Ziziphus mauritiana Lamk.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Lá táo chứa rutin với hàm lượng 1,5% theo lá khô (các thành phần của hạt và công dụng, xem chương Dược liệu chứa saponin).

Bạch đàn cho rutin

Eucalyptus macrorrhyncha F. Muell.

Cây cao 25 - 30m, vỏ màu đỏ có nhiều ở Australia (Bang Victoria) ở đó cây mọc ở độ cao 300 - 1000m. Lá thu hoạch quanh năm. Lá cần sấy khô ngay ở nhiệt độ 100°C. Hàm lượng rutin trong lá trung bình 10% và có thể đến 19% ở những lá non. Ở Australia, người ta chiết xuất bằng nước nóng, để nguội có rutin thô kết tủa, tanin còn lại trong nước mẹ. Tinh chế bằng cách kết tinh lại trong nước hoặc cồn loãng.

DIẾP CÁ

Herba Houttuyniae

Dược liệu là toàn cây dùng tươi hay phơi khô của cây diếp cá (còn gọi là lá dấp) - *Houttuynia cordata* Thunb., họ Lá dấp - Saururaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây thuộc thảo, thân ngầm, rễ mọc ở các đốt. Thân trên mặt đất mọc đứng cao 40 cm, có lông. Lá hình tim, mềm nhẵn, mặt dưới tím nhạt, khi vò có mùi tanh như cá do đó có tên là diếp cá hay ngư tinh thảo. Cụm hoa là bông, màu vàng không có bao hoa, có 4 lá bắc trắng; tất cả trông như một cái hoa. Quả nang mở ở đỉnh. Cây mọc hoang ở những nơi ẩm thấp. Ở miền Nam được trồng nhiều làm rau sống.

Thành phần hóa học

Phần trên mặt đất của diếp cá có khoảng 40 hợp chất được biết, gồm các nhóm flavonoid, tinh dầu, alkaloid và các dẫn chất thơm đơn giản. [Chou S.C. et al. *Chem Phar. Bull.* (1999) 57(11) 1227-30]

Các flavonoid sau được ghi nhận có trong thành phần của Diếp cá gồm có: quercitrin (quercetin-3-rhamnosid), hyperin, isoquercitrin (quercetin-3-glucosid), quercetin-3-O- β -D-galactopyranosid, quercetin-7-O- β -D-glucopyranosid, quercetin-3-O- α -L-rhamno-pyranosyl-7-O- β -D-glucopyranosid, quercetin-3-O- β -D-galactopyranosyl-7-O- β -D-gluco-pyranosid và rutin. Thành



Diếp cá
Houttuynia cordata Thunb.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

phần và hàm lượng của các flavonoid trong diếp cá thay đổi theo điều kiện địa lý và sinh thái.

Thành phần chủ yếu của tinh dầu là methylnonylceton, laurylaldehyd, caprylaldehyd và decanonyl acetaldehyd. Đây là thành phần làm cho dược liệu có mùi đặc biệt. Chất sau cùng là thành phần chính nhưng không bền và dễ bị phân hủy khi chưng cất. Trong tinh dầu còn có các dẫn chất ionon (vomifoliol, dehydrovomifoliol, reseosid, 7-(3,5,6-trihydroxy-2,6,6-trimethylcyclohexyl)-but-3-en-2-on và 6-(9-hydroxy-but-7-ethyl)-1,1,5-trimethylcyclohexan-3,5,6-triol) và 1,3,5-tridecanonylbenzen.

Trong Diếp cá còn có một số alcaloid như các chất aristolactam (như aristolactam A II, B II, piperolactam A, 3,4-dimethoxy-N-methyl aristolactam) và các dẫn chất aporphin (như splendidin, lysicamin), các dẫn chất 4,5-dioxoaporphin (cepharadion B, norcepharadion B, noraristolodion) [Probstle A., Bauer R., *Planta med.* 1992;58(6):568-9]. Tuy nhiên, cũng có tài liệu báo cáo rằng trong cây không phát hiện thấy aristolactam B mà có piperolactam A (O-demethyl aristolactam) và cepharandion B [Meng J, et al, *Fitoterapia*, 2009]. Ngoài ra còn có dẫn chất indol là indole-3-carboxylic acid.

Ngoài ra trong diếp cá còn có các chất amid [benzamid, N-(4-hydroxystyryl)-benzamid, N-(1-hydroxymethyl-2-phenylethyl)benzamid, 4-hydroxy-3-methoxybenzamid, 6,7-dimethyl-1-ribitol-1-yl-1,4-dihydroxyquinoxalin-2,3-dion, (1H)-quinolinon, houttuynamid A], các dẫn chất thơm benzenoid (acid vanillic, methyl vanillat, vanillin, acid protocatechuic, acid 4-hydroxybenzoic, methylparaben, p-hydroxybenzaldehyd, cis và trans-methyl ferulat, acid chlorogenic, benzyl- β -D-glucopyranosid, houttuynosid A), các steroid (β -sitosterol, β -sitosteryl glucosid) và triterpenoid (cycloart-25-en-3b,24-diol).

Thành phần flavonoid của Diếp cá ở Việt Nam có quercetin, quercitrin, isoquercitrin, hyperin, phloridzin và avicularin [Hoàng Thanh Hương và cs. 2002; Trần Hùng và cs. 2007]. Theo Bộ môn Dược liệu - Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, quercitrin và hyperin là 2 flavonoid chính trong diếp cá Việt Nam với hàm lượng quercitrin biến động trong khoảng từ 0,25 - 1,2 % tùy theo vùng. [Trần Hùng và cs. 2009]

Tác dụng và công dụng

Tác dụng kháng nhiều loại virus đã được nghiên cứu. Thành phần có tác dụng ức chế các virus sau: virus gây bệnh herpes (mụn rộp) chủng 1 (HSV-1), virus gây bệnh cúm và HIV chủng 1 của người (HIV-1) nhưng không thấy có tác dụng chống virus gây bệnh bại liệt. Mức độ giảm virus liên quan đến thời gian xử lý bằng thuốc [Kyoko Hayashi et al. *Planta Med.* 1995,61(3), 237-241]. Chất có tác dụng mạnh nhất là norcepharadion B [Chou S.C. et al. *Chem Phar. Bull.* (1999)57(11) 1227-30]. Cepharadion B cũng có hoạt tính chống tyrosinase mạnh với IC₅₀ 170 μ M (so với acid kojic là 170 μ M).

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Diếp cá có tác dụng chống ung thư [Kim S.K. et al. *Arch. Pharm. Res.* (2001) 24, 518-21], bệnh bạch cầu [Chang J.S. et al. *Am. J. Chin. Med.* (2001) 29, 303-12], chống oxy hoá, tác động ức chế phản ứng phản vệ và kích thích đại thực bào. [Li G.Z. et al. *Biol. Pharm. Bull.* (2005) 28,1864-68]

Quercitrin và quercetin-3-*O*- β -D-galactopyranosid có tác dụng chống oxy hoá mạnh hơn cả vitamin E (IC₅₀ tương ứng là 31, 63 và 80 μ M).

Decanonyl acetaldehyd thấy có tác dụng kháng khuẩn nhưng các chất methylnonylceton, laurylaldehyd và caprylaldehyd không có tác dụng.

Diếp cá còn có tác dụng kháng viêm, thông tiểu. Tác dụng làm bền mao mạch của quercitrin đã được chứng minh.

Dược điển Trung Quốc chỉ định dùng lá Diếp cá trong các trường hợp áp xe phổi, ho khó thở, ly, nhiễm trùng đường tiểu tiện, mụn nhọt.

Nhân dân ta có kinh nghiệm dùng diếp cá tươi để chữa đau mắt đỏ có tụ máu (giã lá, ép vào hai miếng giấy bản, đắp vào mắt), bệnh trĩ (hãm lấy nước uống và rửa).

Diếp cá là thứ rau ăn thông thường ở miền Nam. Đây cũng là nguồn cung cấp vitamin P rất tốt cho cơ thể. Những năm gần đây Nhật đặt mua của ta hàng chục tấn lá diếp cá.

RÂU MÈO

Herba Orthosiphonis

Dược liệu là bộ phận trên mặt đất của cây Râu mèo – *Orthosiphon spiralis* (Lour.) Merr. [*Orthosiphon aristatus* (Bl.) Miq.; *O. grandiflorus* Bold.; *O. spicatus* (Thunb.) Bak.; *O. stamineus* Benth.], họ Hoa môi - Lamicaeae.

Đặc điểm thực vật

Cây thuộc thảo cao 30 - 60 cm, thân có cạnh ít phân nhánh. Lá mọc đối chéo chữ thập, các cặp lá hơi xa nhau, có cuống ngắn (0,5 - 2 cm), phiến lá gần hình thoi, dài 4 - 8 cm rộng 2 - 4 cm, mép lá có răng cưa ở 2/3 phía trên. Ở một số chủng thì cuống và gân chính màu tía. Cụm hoa ở ngọn, thưa gồm 6 - 10 vòng, mỗi vòng có 6 hoa. Đài hình chuông có 5 răng. Tràng 2 môi màu trắng hay lơ nhạt. Nhị mọc thò ra ngoài dài gấp 2 - 3 lần tràng trông như râu mèo. Ở miền Nam có trồng ở



Cây râu mèo
Orthosiphon spiralis (Lour.) Merr.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

một vài nơi thuộc thành phố HCM để cung cấp nguyên liệu cho các xí nghiệp dược phẩm. Thu hái lá và ngọn cây khi cây mới bắt đầu ra hoa, phơi khô và bảo quản vào bao bì chống ẩm vì dược liệu rất dễ hút ẩm.

Đặc điểm giải phẫu

Các lông che chở nhiều loại: ngắn hình nón, đơn bào hoặc dài đa bào một dãy. Các lông tiết nằm ở chỗ lõm của biểu bì, một số thì không cuống đầu đa bào, một số khác thì đầu 1 - 2 tế bào nằm trên một cuống ngắn. Chỉ có một hàng tế bào hình dậu ở phiến lá.

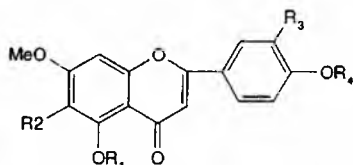
Thành phần hóa học

Trong Râu mèo có các nhóm hợp chất flavonoid, saponin, coumarin, các hợp chất diterpen, các acid hữu cơ và khoáng với hàm lượng kali cao. [Tezuka Y. et al. *Chem Phar Bull.* (2000) 48(11) 1711-19]

Flavonoid. Thành phần được biết rõ nhất trong râu mèo là các flavonoid. Cho đến nay, 13 flavon ở dạng aglycon đã được phân lập từ Râu mèo (xem bảng), trong đó chủ yếu là sinensetin và 2 dẫn chất prenyl flavonoid là: 5,7,3',5'-tetramethoxy-8-C-prenyl-flavon; 5,7,3',5'-tetramethoxy-6-C-prenylflavon [Hossain M.A et al. *Asian J. Biotechnol.* 3, 200-05].

Các flavonon này có mức độ methoxy hoá cao nên thường được gọi là các polymethoxyflavon.

Ngoài ra còn có 2 flavonol glycosid là kaempferol-3-O- β -glucosid, quercetin 3-O- β -glucosid.



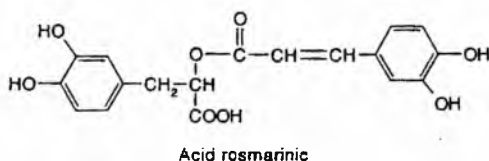
Flavon	Tên thông thường	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	Cirsimaritin	H	H ₃ CO	H	H
2	Salvigenin	H	H ₃ CO	H	CH ₃
3	-	H ₃ C	HO	H	CH ₃
4	-	H ₃ C	H ₃ CO	H	H
5	Tetramethylscutellarein	H ₃ C	H ₃ CO	H	CH ₃
6	Eupatorin	H	H ₃ CO	OH	CH ₃
7	-	H	H ₃ CO	OCH ₃	CH ₃
8	-	H ₃ C	H ₃ CO	OH	CH ₃
9	Sinensetin	H ₃ C	H ₃ CO	OCH ₃	CH ₃
10	7,3',4'-Tri-O-methyluteolin	H	H	OCH ₃	CH ₃
11	Ladagenin	H	OH	H	CH ₃

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Coumarin. Esculetin (6,7-dihydroxy benzo- α -pyron) là coumarin được biết trong thành phần của Râu mèo.

Diterpen. Gồm có các diterpen thuộc nhóm pimarane (orthosiphonol A – E), isopimarane (orthosiphonol F – J), staminane (staminol A, B, staminolacton A, B, norstaminol A) và pimarane chuyển vị.

Acid hữu cơ. Acid caffeic và 7 dẫn chất depsid của acid caffeic trong đó có acid rosmarinic. Acid rosmarinic là thành phần hay gặp trong họ Lamiaceae nên trước đây được gọi là ‘tanin của Lamiaceae’. Acid rosmarinic là depsid của acid caffeic với acid α -hydroxydihydrocaffeic.

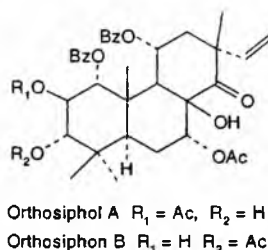


Saponosid. Một số nhà nghiên cứu [Casparis, 1933, Balansard, 1936, Efimova, 1968] cho rằng trong Râu mèo có các saponosid. Tuy nhiên chưa có tài liệu nào chứng minh cấu trúc.

Các thành phần khác. Trong râu mèo còn có betain, cholin, β -sitosterol, các triterpenoid alcohol (như oleanolic, ursolic, betulinic, orthosiphonol) và một số chất khác. [Basu, 1956].

Định tính

Dịch chiết nước Râu mèo đậm đặc được chiết phân bố với n-BuOH bão hòa nước. Lớp n-BuOH được bốc hơi ở áp suất giảm cho tới cạn. Cặn được hoà tan lại trong cồn 70% và được dùng để chấm trên bản sắc ký Silica gel G.



Dung môi khai triển: CHCl_3 - MeOH (9:1)

Thuốc thử phát hiện: dung dịch vanillin 1% trong ethanol tuyệt đối. Khi dùng pha thêm cứ 1 ml thì 1 giọt acid sulfuric đậm đặc. Sau khi phun thuốc thử thì sấy 110°C trong 10 phút. Mẫu thử có ít nhất 5 vết màu tím hồng.

Tác dụng và công dụng

Cây Râu mèo là một dược liệu đã dùng lâu đời ở Ấn Độ, Indonesia trong các bệnh về thận và bàng quang. Châu Âu nhập và sử dụng cây này từ cuối thế kỷ XIX.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Cây Râu mèo là một dược liệu có tác dụng lợi tiểu mạnh, giúp cho sự bài tiết chlorid, urê, acid uric đồng thời là một thuốc thông mật.

Các hợp chất diterpen trong râu mèo nhóm isopimarane (ngoại trừ orthosiphonol H) và staminan có tác dụng độc tính tế bào trên dòng tế bào ung thư murine colon 26-L5 ác tính trên gan. [Tezuka Y. et al. *Chem Phar Bull.* (2000) 48(11) 1711-19]

Acid rosmarinic là một trong những chất có tác dụng chống oxy hoá chính trong Râu mèo [Trần Hùng và cs. 2009]

Dùng dưới dạng thuốc hãm 5g/lít (gọi là trà Java) hoặc dạng cao lỏng 0,1 - 0,50 g/ngày trong các bệnh về thận, đặc biệt sỏi thận và viêm túi mật.

Phương pháp điều chế chế phẩm có tác dụng thông tiểu: 1kg lá khô chiết với 10 - 12,5 lít cồn ethylic thêm CaO đến pH 10, lọc và bốc hơi ở nhiệt độ dưới 40°C. Nếu có điều kiện thì dùng máy phun sương để có dạng bột. Liều dùng 1g mỗi ngày chia làm 4 lần.

RAU NGHẾ

Herba Polygoni hydropiperis

Dược liệu là bộ phận trên mặt đất của rau Nghế - *Polygonum hydropiper* L. họ Rau răm - Polygonaceae.

Đặc điểm thực vật

Cỏ mọc hoang, mọc hàng năm, cao đến 70 cm. Thân mềm có khía rãnh, phân nhánh, lúc non có màu xanh, khi già màu đỏ, hơi phình lên ở các mấu. Lá mọc ở các mấu, hình mũi mác dài, mềm, có cuống rất ngắn, các lá ở ngọn bé hơn và hẹp hơn lá ở thân. Lá dài 3 - 10 cm rộng 1 - 2 cm. Các lá hơi có lông ở mép. Lá có bẹ chìa mỏng. Cụm hoa là bông uốn cong ở đầu cành hoặc ngọn kẽ lá. Hoa đều, mẫu 3, không có cánh hoa, 6 nhị. Lá tươi có vị cay nóng. Cây mọc hoang ở những nơi đất ẩm, ruộng nước.

Thu hái: phần trên mặt đất, hái vào cuối mùa hạ khi cây ra hoa khi thân có màu nâu đỏ. Hái về đem rửa lớp mỏng làm khô ngay, đảo đều vì nếu khô chậm dược liệu sẽ đen, hỏng.



Nghế
Polygonum hydropiper L.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Vi học

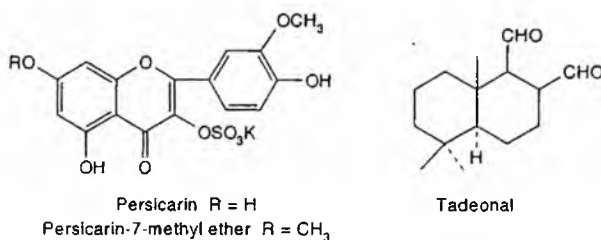
Trên vi phẫu cắt ngang lá có các đặc điểm sau: lông tiết đầu đa bào nằm ở những chỗ lõm của biểu bì; túi tiết hình cầu nằm dưới lớp biểu bì và chứa chất tiết màu vàng (đây là đặc điểm của loài *P. hydropiper*), tinh thể calci oxalat hình cầu gai.

Ở mép lá thỉnh thoảng có những bó lông đơn bào dính nhau theo chiều dài.

Thành phần hóa học

Nghê có các hợp chất flavonoid với hàm lượng 2 - 2,5%, gồm các chất sau: quercitrin (= quercetin-3-rhamnosid), hyperin hay hyperosid (= quercetin-3-galactosid), rutin, rhamnazin (= 3,5,4'-trihydroxy-7,3' dimethoxy flavon). Đặc biệt trong rau nghê còn được tìm thấy các dẫn chất flavonoid sulfat là persicarin¹ (= isorhamnetin-3-sulfat), persicarin-7-methylether và rhamnazin-3-sulfat.

Cây còn có một lượng ít tinh dầu chứa các aldehyd sesquiterpen như tadeonal, isotadeonal. Những thành phần này làm cho lá có vị cay nóng.



Ngoài ra, trong cây còn chứa vitamin K, tanin (3 - 4%) và polygopiperin glycosid.

Công dụng

Nghê thường được dùng dưới dạng cao lỏng - *Extractum Polygoni hydropiperis fluidum*, làm thuốc co tử cung tương tự những chế phẩm của nấm cựa gà nhưng nhẹ hơn để làm thuốc cầm máu bên trong. Cao lỏng được pha với các thuốc khác để làm thuốc đạn chữa trĩ. Rau Nghê còn được dùng làm thuốc thông tiểu và hạ huyết áp.

Polygopiperin glycosid có tác dụng kích thích co tử cung.

Theo dân gian, rau Nghê có tác dụng nhuận tràng, chữa giun, diệt dòi và bọ gậy.

Trong mầm hạt có các flavonoid là (2R,3R)- (+)-taxifolin, chất này có tác dụng ức chế tyrosinase tương đương với acid kojic và mạnh hơn arbutin, có thể ứng dụng trong mỹ phẩm làm chất làm trắng da. [Miyazawa M. et al. Biol. Pharm. Bull. (2007) 30(3) 595-7]

¹ Persicarin là flavonoid sulfat đầu tiên được biết. Nó được phân lập lần đầu vào năm 1937.

NÚC NÁC

Cortex Oroxyli

Dược liệu là vỏ thân cây Núc nác - *Oroxylum indicum* Vent., họ Núc nác - Bignoniaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây to cao 10m hoặc hơn. Thân nhẵn ít phân nhánh. Vỏ cây màu xám tro. Lá mọc đối, lá kép lông chim 3 lần, dài tới 2m thường tập trung ở ngọn. Gốc cuống lá phình to. Lá chét không bằng nhau, hình trái xoan, mép lá nguyên. Cụm hoa là chùm ở ngọn cành. Hoa to màu nâu sẫm. Đài hình chuông có 5 răng. Tràng hình chuông chia 2 môi gồm 5 răng cong, phủ nhiều lông cả 2 mặt. Năm nhị, trong đó có một cái bé hơn. Cây ra hoa về mùa hạ. Quả nang dẹt dài 50 - 60 cm, hai mặt lõm, lưng có cạnh. Hạt dẹt có cánh mỏng phát triển về một bên và có những đường gân tỏa ra, dài 7 cm rộng 3 cm trông giống cánh bướm màu trắng ngà. Cây mọc rải rác nhiều nơi ở nước ta.



Núc nác
Oroxylum indicum Vent.

Thu hái

Bộ phận dùng là vỏ cây. Vỏ sau khi bóc thì được làm khô ngay. Vỏ dày trên 1mm, mặt ngoài màu vàng nâu, mặt trong màu vàng nhạt, vị đắng là loại tốt.

Nếu thu hoạch hạt thì hái những quả đã già vào cuối thu, phơi khô đập lấy hạt rồi phơi lại cho thật khô. Hạt có vị đắng không mùi. Trong y học cổ truyền, hạt Núc nác được gọi là *Mộc hồ điệp* vì giống như con bướm bằng gỗ.¹

Vi phẫu

Vỏ thân có lớp bản gồm nhiều tế bào hình chữ nhật. Mô mềm vỏ rải rác có các đám mô cứng và các tế bào chứa calci oxalat hình kim. Lớp liber dày có nhiều đám sợi xếp thành hàng đều đặn xen kẽ với các lớp mạch rây. Ngoài tia ruột chính, các bó liber còn bị các tia ruột phụ xẻ đôi.

Bột

Bột vỏ thân có màu vàng, vị đắng. Soi kính hiển vi thấy các đặc điểm: nhiều sợi màu vàng đầu nhọn. Những đám mô cứng gồm tế bào nhiều cạnh có ống trao đổi rõ. Nhiều tinh thể calci oxalat hình kim. Các mảnh bản.

¹ Mộc = gỗ, hồ điệp = con bướm

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Thành phần hoá học

Vỏ cây núc nác được biết có các flavonoid là: chrysin và baicalein [Bose và Bhattachanya, 1938], 7-*O*-methylchrysin, 5-hydroxy-4',7-dimethoxyflavon, dihydrooroxylin A và oroxylin A; và 2 flavonosid là: dihydrooroxylin A-7-*O*-glucuronid, 5-hydroxy-7,2'-dimethoxy-6'- β -*D*-glucopyranosyl flavon. Ngoài ra, trong vỏ thân còn 1 dẫn chất naphthoquinon là dihydroiso- α -lapachon. [Babu H.T. et al. *Bioorg. & Med. Chem. Letters* (2010) 20(1) 117-20]

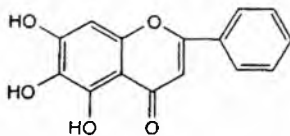
Viện Dược liệu thuộc Bộ Y tế Việt Nam nghiên cứu vỏ cây Núc nác Việt Nam và đã phân lập được 2 chất là baicalein và oroxylin A (1976).

Hạt Núc nác có chrysin, oroxylin A, baicalein, baicalein-6-glucosid và baicalein-7-diglucosid (oroxylin B) [Mehta và Mehta, 1954; Chen L.J. *J. of Chromatog. A* (2003) , 998,95-105]. Ngoài ra trong hạt còn có acid benzoic và acid béo.

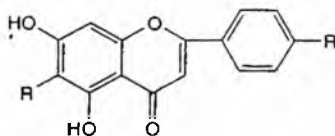
Lá Núc nác có chrysin, baicalein, scutellarein, baicalein-6-*O*-glucuronid, baicalein-7-*O*-glucosid, baicalin (=baicalein-7-*O*-glucuronid), oroxylin B, chrysin-diglucosid, chrysin-glucuronid, scutellarein-7-*O*-glucuronid. [Yuan Y. *Chromatographia* (2008) 68(11-12); S. Sankara et al. 1972].

Tác dụng và công dụng

Cao chiết aceton và n-hexan của vỏ thân có tác dụng bảo vệ dạ dày, chống các tác nhân gây loét (cao aceton mạnh hơn cao n-hexan). Trong các flavonoid của vỏ thân, dihydrooroxylin A-7-*O*-glucuronid, 5-hydroxy-7,2'-dimethoxy-6'- β -*D*-glucopyranosyl flavon và chrysin có tác dụng mạnh nhất (theo thứ tự giảm dần). [Babu H.T. et al. *Bioorg. & Med Chem. Letters* (2010) 20(1) 117-20]



Baicalein



Chrysin R = R' = H

Scutellarein R = R' = OH

Oroxylin A R = OMe, R' = H

Cao chiết methanol của quả Núc nác có tác dụng chống tác động gây biến dị của Trp-P-1 trên thử nghiệm Ames. Chất có tác dụng chính được xác định là baicalein với IC₅₀ 2,78±0,15 μ M. [Nakahara K. et al. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* (2001) 65(10) 2358-60]

Chrysin, baicalein và các flavonoid khác trong Núc nác có tác dụng kháng viêm, chống dị ứng khi dùng ở liều cao.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Viện Dược liệu thuộc Bộ Y tế Việt Nam có đưa ra chế phẩm "Nunaxin" là dạng viên từ cao Núc nác. Các kết quả nghiên cứu dược lý cho thấy Nunaxin có tác dụng:

- Chế phẩm có tác dụng chống choáng phản vệ trên thỏ và trên chuột lang nếu được uống trong 7 ngày liền. Không có tác dụng chống choáng do histamin trên chuột lang.
- Chống viêm dị ứng trên thỏ và trên chuột cống trắng.
- Không có biểu hiện độc tính.

Không chỉ định cho các trường hợp dị ứng nặng và cấp diễn.

Chế phẩm "Nunaxin" được đề nghị dùng trong các bệnh mê đay sơ phát và mạn tính, vẩy nến, hen phế quản trẻ em thể nhẹ và trung bình.

Y học dân tộc dùng hạt để chữa ho lâu ngày, viêm phế quản, đau gan, đau dạ dày. Ngày uống 2 - 3g. Dùng ngoài dưới dạng bột và rắc lên vết lở loét, mụn nhọt.

HOÀNG CẨM

Radix Scutellariae

Dược liệu là rễ cây Hoàng cầm - *Stecullaria baicalensis* Georgi, họ Hoa môi - Lamiaceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây thuộc thảo, sống nhiều năm, thân có 4 cạnh, lá mọc đối, dài 1,5 - 4 cm, rộng 3 - 8mm, phiến lá hình mác hẹp, gần như không cuống, mép lá nguyên và có lông. Hoa mọc hướng về một phía ở ngọn. Cứ mỗi nách lá có một hoa. Hoa hình môi, màu xanh lơ.

Cây đã được trồng thí nghiệm ở Sapa nhưng chưa được phát triển. Vị thuốc còn phải nhập.

Thu hái

Bộ phận dùng là rễ được thu hái vào mùa xuân hoặc mùa thu. Rễ được đào về, bỏ rễ con và thân lá, phơi đến gần khô thì đập bỏ lớp vỏ ngoài rồi lại phơi khô.



Thân mang hoa và rễ Hoàng cầm
Stecullaria baicalensis

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Đặc điểm dược liệu

Dược liệu hình chùy trên to dưới nhỏ, có vết tích của rễ con, có thớ gỗ vụn, dài 8 - 20 cm, đường kính 1 - 3 cm, mặt ngoài màu vàng thẫm, chất giòn dễ bẻ, mặt bẻ màu vàng, giữa có lõi màu nâu hoặc những vụn mục màu nâu đen, vị đắng. Khi bị ẩm, mặt bẻ chuyển thành màu xanh vàng. Rễ to, dài, rắn chắc, màu vàng, đã được loại sạch vỏ là loại tốt. Nếu rễ ngắn, xốp, mặt bẻ màu vàng thẫm là loại kém.

Bột Hoàng cầm

Màu vàng, soi kính hiển vi thấy: mô mềm với tế bào chứa tinh bột, các hạt tinh bột có đường kính 4 - 11 μ m có hạt kép đôi, kép ba; sợi hình thoi dài 170 - 230 μ m đứng riêng lẻ hay kết với nhau thành bó; tế bào mô cứng có thành dày; mạch mạng và mạch điểm.

Chế biến

Hoàng cầm được ngâm nước một lúc vớt ra để đông một đêm cho mềm rồi được thái lát phơi khô. Không nên phơi lâu dưới nắng to vì sẽ bị sẫm màu.

Trong y học cổ truyền còn chế thành "tửu Hoàng cầm" và "Hoàng cầm tán".

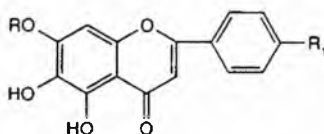
Tửu hoàng cầm: Hoàng cầm đã thái lát đem phun rượu cho ướt, trộn đều, dùng lửa nhỏ sao qua, lấy ra phơi khô là được. Cứ 100g hoàng cầm thì dùng 10 - 15g rượu.

Hoàng cầm tán: Hoàng cầm đã thái lát, đem sao lửa cho đến cháy xém nhưng vẫn còn tồn tính, phun nước vào, lấy ra phơi khô là được.

Thành phần hóa học

Rễ Hoàng cầm có nhiều flavonoid đã được phân lập và xác định cấu trúc. Các chất quan trọng là baicalein, baicalin, baicalein-7-O-glucosid, oroxylin A, dihydrooroxylin A, oroxylin A-7-O-glucuronid, wogonin, wogonin-7-O-glucuronid, chrysin, skullcapflavon, scutellarein, scutellarin, 5,7,2',6'-tetrahydroxyflavanon. Ngoài thành phần flavonoid, trong rễ hoàng cầm còn có tanin thuộc nhóm pyrocatechic (2 - 5%), nhựa.

Thân và lá hoàng cầm cũng có flavonoid.

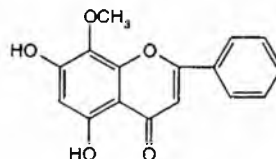


Baicalein R = R₁ = H

Baicalin R = Glic, R₁ = H

Scutellarein R = H, R₁ = OH

Scutellarin R = Glic, R₁ = OH



Wogonin

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Định lượng

Dược điển Trung Quốc qui định hàm lượng flavonoid trong rễ Hoàng cầm không dưới 4% tính theo baicalin. Định lượng bằng phương pháp đo phổ tử ngoại của dịch chiết ở bước sóng 279 ± 1 nm và tính kết quả theo $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ của baicalin là 673.

Tác dụng

Hoàng cầm có tác dụng hạ nhiệt, làm giảm các triệu chứng của bệnh cao huyết áp, tăng sức và làm chậm nhịp tim, làm giảm co thắt cơ trơn của ruột, có tác dụng an thần và tác dụng kháng khuẩn.

Hoàng cầm được dùng dưới dạng cồn thuốc - *Tinctura Scutellariae* - để chữa bệnh cao huyết áp, nhức đầu, mất ngủ. Uống lâu không thấy có tác dụng phụ.

Baicalein cũng được chiết xuất và chuyển thành dạng ester phosphat (để tăng độ tan) và được dùng để chữa các bệnh dị ứng.

Y học cổ truyền dùng Hoàng cầm để chữa sốt, ho, ỉa chảy, mắt đỏ sưng đau, chảy máu cam, mụn nhọt, thai động không yên. Ngoài ra còn chữa viêm dạ dày và ruột. Dùng dưới hình thức thuốc sắc với liều 12 g một ngày, người lớn có thể dùng 30 - 50 g/ngày.

KIM NGÂN HOA

Flos Lonicerae

Dược liệu là nụ hoa có lẫn một số hoa đã nở của cây Kim ngân - *Lonicera japonica* Thunb. hoặc một số loài *Lonicera* khác như *L. dasystyla* Rehd., *L. confusa* DC. họ Kim ngân - Caprifoliaceae.

Đặc điểm thực vật

Loài Kim ngân *L. japonica* Thunb. là loại dây leo, thân to bằng chiếc đũa dài tới 9 - 10 m, có nhiều cành, lúc non màu xanh, khi già màu đỏ nâu.

Lá hình trứng, mọc đối, phiến lá rộng 1,5 - 5 cm dài 3 - 8 cm. Cây quanh năm xanh tươi, mùa rét không rụng lá do đó còn có tên là nhãn đông¹. Hoa mẫu 5, mọc thành xim 2 hoa ở kẽ



Cây Kim ngân
Lonicera japonica Thunb.

¹ Nhãn đông = chịu đựng mùa đông.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

lá. Hoa thơm, khi mới nở có màu trắng, sau chuyển thành vàng. Vì trên cây cùng có hoa trắng và hoa vàng nên mới gọi là Kim ngân. Tràng hợp dài 2 - 3 cm chia làm 2 môi dài không đều nhau, một môi rộng lại chia thành 4 thùy nhỏ. Nấm nhĩ dính ở họng tràng, mọc thò ra ngoài. Quả mọng hình cầu màu đen.

Cây mọc hoang ở các miền rừng núi như Cao Bằng, Hoà Bình, Thanh Hoá, Lào Cai... Có thể trồng bằng dâm cành.

Thu hái

Kim ngân được thu hái vào mùa hạ khi hoa sắp nở, nụ hoa được sấy khô hoặc xông sinh rồi phơi khô.

Loài *L. japonica* Thunb. có tràng dài 2 - 3 cm, đường kính ống tràng phía trên 3 mm, đường kính phía dưới 1,5 mm, nhiều lông. Bầu nhẵn.

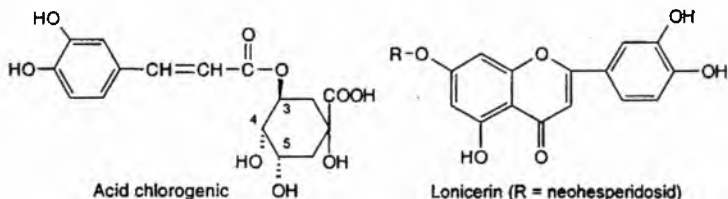
Loài *L. confusa* Rehd. có tràng dài 1,6 - 3,5 cm, đường kính ống tràng 0,5 - 2 mm, có nhiều lông. Bầu có lông.

Loài *L. dasystyla* DC. có tràng dài 2,5 - 4 cm, đường kính ống tràng 1 - 2,5 cm, không lông. Vòi nhụy có nhiều lông dài ở phần dưới.

Thành phần hóa học

Trong nụ hoa *L. japonica* có các nhóm hợp chất sau: các dẫn chất cafeoyl quinic, flavonoid, iridoid và saponin.

Nụ hoa Kim ngân có acid chlorogenic và các đồng phân của nó như: acid cryptochlorogenic, acid neochlorogenic và các acid isochlorogenic a, b và c (3,4-, 3,5- và 4,5-di-O-cafeoyl quinic). Hàm lượng của acid chlorogenic trong nụ hoa có thể tới 6%.



Các flavonoid trong nụ bao gồm: rutin, luteolin-7-O- β -D-galactosid, lonicerin¹, hyperosid, luteolin-7-O-neohesperosid, tricetin-7-O- β -D-

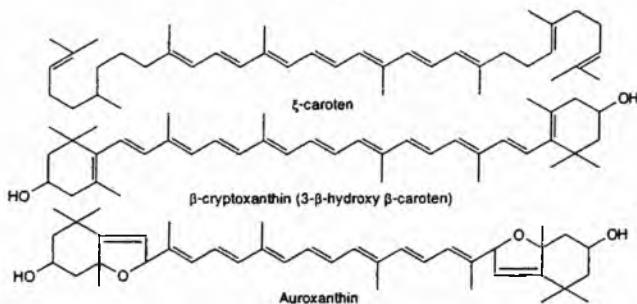
¹ Các tài liệu trước đây cho rằng lonicerin có cấu trúc luteolin-7-rutinosid (= scolymosid). Tuy nhiên, khi so sánh trực tiếp lonicerin với luteolin-7-O- β -D-hesperidose (Veronicastrosid) về các đặc điểm phổ, các tác giả Nhật [Iganaki I. et al. *Yakugaku Zasshi* (1974), 94(4), 524-25] đã kết luận rằng lonicerin chính là luteolin-7-O- β -D-neohesperosid.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

glucospyranosid, ochna-flavon L, chrisoeirol-7-O- β -D-hesperidosid, tricin-7-O- β -D-neohesperidosid, chrysoeriol-7-O- β -D-neohesperidosid, avicularin và quercetin. 3 chất đầu có hàm lượng cao nhất (với tỉ lệ khoảng 4,5:2:1). [Huang X. et al. *Acta Pharmaceutica Sinica* (2005) 40(3), 285-88]

Ngoài ra, nụ hoa *L. japonica* còn có iridoid (loniceracetalid A, B, swerosid, centaurosid và secoxyloganin), saponin triterpen thuộc nhóm hederagenin (lonicerosid A - C, macranthoidin B), một số chất carotenoid như ζ -caroten, β -cryptoxanthin và auroxanthin.

Thân và lá cũng có flavonoid. Lá Kim ngân có các iridoid là loganin, secologanin, secoxyloganin, *L*-phenylalaninosecologanin, acid 7-O-(4- β -D-glucopyranosyloxy-3-methoxy-benzoyl)-secologalolic, 6'-O-(7 α -hydroxyswerosyloxy)-loganin, (*E*)- và (*Z*)-aldosecologanin. Trong lá có enzym xúc tác cho sự mở vòng để chuyển loganin thành secologanin. Ngoài ra, trong lá còn có 12 saponin triterpenoid có phần genin là acid oleanolic và hederagenin.



Kiểm nghiệm

Bột dược liệu có màu vàng nâu nhạt, mùi thơm nhẹ, vị hơi đắng. Soi kính hiển vi thấy: hạt phần hình cầu màu vàng, bên ngoài có gai, có 3 lỗ nảy mầm rõ. Lông tiết gồm 2 loại: một loại đầu hình chùy cấu tạo bởi 20 - 30 tế bào, một loại hình cầu cấu tạo bởi khoảng 10 tế bào. Lông che chở đơn bào, cũng gồm 2 loại: một loại thành dày nhẵn hoặc hơi lồi, một loại thành mỏng, vết lồi rất rõ. Mảnh biểu bì cánh hoa có nhiều lông tiết và lông che chở, rất nhiều lỗ khí. Đầu nhụy gồm tế bào biểu bì lồi lên thành lông, tế bào phía dưới chứa tinh thể calci oxalat hình cầu gai. Tế bào thành trong bao phấn có chỗ dày hình xoắn ốc hoặc hình chấm.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Định tính

Lấy 5 g bột dược liệu cho vào bình dung tích 100 ml. Thêm 50 ml cồn 95%, lắc kỹ rồi đun cách thủy 15 - 20 phút. Lọc, cô cách thủy dịch lọc đến khi còn 5 ml (dung dịch A).

Nhỏ 1 giọt dung dịch A lên giấy thấm rồi hơ lên bình đựng amoniac đậm đặc, dung dịch sẽ có màu vàng đậm hơn.

Lấy 1 ml dung dịch A, thêm 3 - 4 giọt HCl đậm đặc và một ít bột magnesi. Đun cách thủy nhẹ và lắc nhẹ, dung dịch sẽ chuyển sang màu da cam.

Sắc ký lớp mỏng

Theo Dược điển Trung Quốc, SKLM được thực hiện với silicagel H có chứa carboxymethylcellulose. Mẫu được chiết bằng methanol, hệ dung môi khai triển là hỗn hợp butyl acetat - acid formic - nước (7:2,5:2,5 - lớp trên), phát hiện acid chlorogenic bằng đèn tử ngoại (365nm). Mẫu thử được sắc ký đối chiếu với chất mẫu.

Tác dụng và công dụng

Kim ngân có tác dụng kháng khuẩn trên một số vi khuẩn thuộc các chi *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Shigella*, *Salmonella* và một số loại virus.

Swerosid được chứng minh có tác dụng bảo vệ gan

Các nghiên cứu cũng cho thấy Kim ngân có tác dụng ngăn cản sự tích tụ mỡ ở bụng.

Kim ngân được dùng chủ yếu để trị các viêm nhiễm đường hô hấp trên như viêm amydan, viêm họng, viêm thanh quản. Ngoài ra còn được dùng để điều trị viêm da, mụn nhọt, sưng vú, viêm ruột thừa; trị lý trực tràng, viêm màng kết do siêu vi, cúm.

Liều dùng: 6 - 15g có thể đến 30g.

Bài thuốc chữa mụn nhọt, dị ứng:

Kim ngân hoa 10g, ké đầu ngựa 4g, nước 200 ml, sắc còn 100 ml, chia 2 lần uống trong ngày.

Trung Quốc có bào chế dạng thuốc viên, mỗi viên chứa 100mg cao kim ngân, mỗi lần dùng 2 đến 3 viên uống cách nhau 4 - 5 giờ và dạng thuốc tiêm đóng ống chứa 50mg cao và thêm 40mg wogonin.

Người ta còn dùng cành và lá Kim ngân - *Caulis cum Folium Lonicerae*. Y học cổ truyền gọi là nhãn đồng đằng hoặc Kim ngân đằng công dụng như hoa. Có thể thu hái quanh năm. Liều dùng 10 - 30g.

ACTISÔ

Folium Cynarae

Bộ phận dùng làm thuốc là lá của cây actisô¹ - *Cynara scolymus* L., họ Cúc Asteraceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây thuộc thảo, lớn. Vào năm thứ nhất cây có một vòng lá, lá to dài có thể hơn 1 m rộng có thể hơn 50 cm, lá xẻ sâu thành nhiều thùy, màu trắng nhạt ở mặt dưới vì có nhiều lông nhung, gân lá nổi rõ. Vào năm thứ 2 từ giữa vòng lá có thân mọc lên cao đến 1,50 m, phía trên có phân cành. Thân mang lá không cuống, nhỏ hơn, hơi phân thùy hoặc gần nguyên. Cụm hoa hình đầu to có đường kính 6 - 15 cm, được bao bọc bởi một bao chung lá bắc, hình trứng, các lá bắc mầm ở gốc, nhọn ở đỉnh. Đế hoa nạc mang những hoa hình ống màu lơ. Lá bắc non dùng làm thực phẩm. Quả đóng màu nâu sẫm, bên trên có mào lông trắng óng.

Cây của vùng Địa Trung Hải. Actisô thích hợp ở vùng khí hậu mát, được di thực vào nước ta từ những năm 1930. Hiện nay được trồng nhiều ở Lâm Đồng lấy cụm hoa làm thực phẩm cũng như làm thuốc. Cây cũng đã được trồng ở Sapa và thấy phát triển tốt.



Cây actisô
Cynara scolymus L

Trồng trọt thu hoạch và chế biến

Người ta trồng bằng cách lấy những chồi nhú lên ở gốc già vào tháng 3 - 4 rồi trồng vào các mảnh đất đã cày bừa và bón phân kỹ. Các gốc trồng cách nhau 1,75 m x 1 m.

Theo một số tác giả thì lá thu hoạch vào năm thứ nhất trên những cây chưa ra hoa vào mùa hạ là loại tốt. Nhưng trong trồng trọt trong nước hiện nay, người ta thường thu hoạch lá sau khi đã hái cụm hoa làm thực phẩm vào mùa thu.

Dược liệu có vị đắng.

Lá actisô chứa rất nhiều nước nên việc làm khô rất khó khăn. Nếu kéo dài việc phơi sấy thì dược liệu bị kém phẩm chất do các hợp chất *o*-dihydroxyphenol trong cây bị oxy hoá các enzym oxydase có sẵn trong cây. Việc ổn định dược liệu để diệt enzym chỉ

¹ Tên actisô bắt nguồn từ chữ *artichaut*, tên tiếng Pháp của loài này.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

thực hiện dễ dàng khi nguyên liệu có ít. Trên qui mô sản xuất lớn, việc thu hoạch được tiến hành như sau: thu hoạch vào mùa hạ khi trời nắng ráo, loại bỏ gân chính ở giữa (vì phần này chứa ít hoạt chất mà lại chiếm khối lượng lớn của lá) thái nhỏ rồi làm khô nhanh ở nhiệt độ 40°C. Nếu phơi sấy tốt thì dược liệu giữ được màu xanh sáng (ở mặt trên lá).

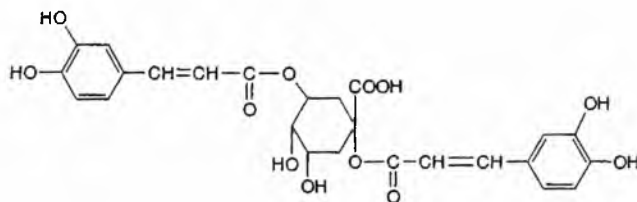
Dược liệu để đông sau khi thu hoạch hoặc sấy ở nhiệt độ quá cao bị biến thành màu nâu nhạt, hoạt chất bị giảm nhiều thì không nên dùng.

Thành phần hóa học

Thành phần chính của lá actisô là các acid phenol dẫn xuất từ acid caffeic. Hàm lượng các acid này có thể tới 6% trong lá khô. Ngoài ra còn có các dẫn chất sesquiterpen lacton với hàm lượng có thể tới 5% và các flavonoid (0,35 – 1,0 %).

Trong các acid phenol, cynarin được coi là hoạt chất chính đã được các tác giả người Ý phân lập ở dạng tinh khiết (1954). Phân tử cynarin có dây nối depsid, nó là diester caffeic của acid quinic. Trong lá tươi cynarin tồn tại dạng dicaffeoyl-1,3-quinic. Trong quá trình chiết bằng cách sắc với nước, chất này sẽ chuyển thành acid dicaffeoyl-1,5-quinic. Chất sau đã được tổng hợp.

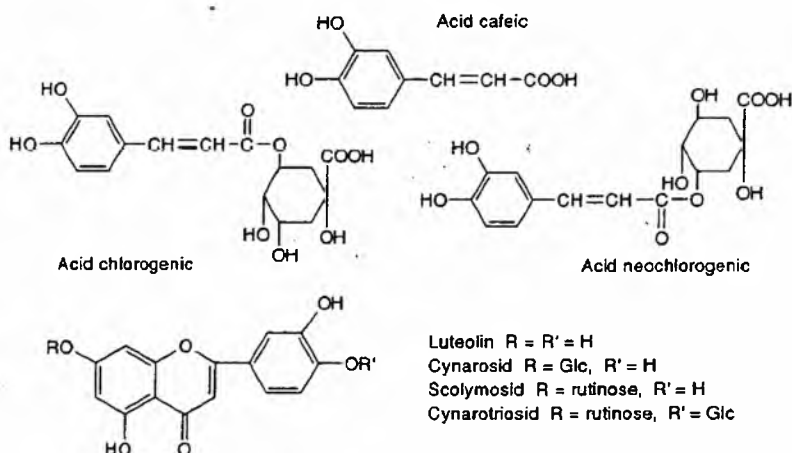
Cynarin là chất kết tinh không màu, quay trái, hơi tan trong nước lạnh, tan nhiều trong nước nóng, tan trong các loại alcol. Cynarin là một acid yếu, trong dung dịch kiềm có màu vàng và không bền. Cynarin khử bạc nitrat ở môi trường ammoniac và khử ferric ferricyanid. Với natri nitrit và natri molybdat, cynarin cho màu đỏ, thuốc thử này cho màu với các dẫn chất *o*-dihydroxyphenol.



Cynarin (Acid 1,3-dicaffeoyl quinic)

Bên cạnh cynarin, trong actisô còn có acid caffeic (= 3,4-dihydroxy cinnamic), acid chlorogenic (= acid 3-*O*-caffeoyl quinic) và neochlorogenic (= acid 5-*O*-caffeoyl quinic). Người ta còn phát hiện thấy trong lá khô có acid 4-*O*-caffeoyl quinic và acid 1-*O*-caffeoyl quinic; hai chất này không có trong dịch chiết lá tươi. Các flavonoid cũng là những hoạt chất đáng chú ý trong actisô. Các flavonoid trong lá actisô là những dẫn chất của luteolin như cynarosid (= luteolin-7-*D*-glucopyranosid), scolymosid (= luteolin-7-rutinosid) và cynarotriosid.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid



Bảng sắc ký giấy 2 chiều với cặp hệ dung môi: acid acetic 25%, n-butanol-acid acetic-nước (4:1:5), hiện màu bằng các thuốc thử như dung dịch NaOH trong methanol, dung dịch nhôm sulfat 10% trong nước, FeCl₃ trong cồn etylic hay dung dịch chỉ acetat 1% trong methanol có thể phát hiện được 7 vết flavonoid trong lá actisô.

Các sesquiterpen lacton trong actisô gồm có cynaropicrin là thành phần chính, dehydrocynaropicrin, grosheimin, cynarotriol và các chất khác. Cynaropicrin là ester của acid α -hydroxymethyl acrylic với một sesquiterpen lacton nhóm guaianolid, có vị đắng. Hàm lượng cynaropicrin cao nhất trong lá non.

Ngoài ra, trong actisô còn có các thành phần khác như chất nhầy, pectin, acid malic, các sterol (β -sitosterol, stigmasterol), alcol triterpenic (taraxasterol và β -taraxasterol), một sapogenin (= cynarogenin), tanin và inulin,

Lá bắc của hoa actisô có chứa một lượng đáng kể các fructan. Hàm lượng có thể tới 3% trong nguyên liệu tươi. Fructan của actisô có mức độ polymer hoá là 46, cao so với các fructan trong các loài thực vật khác. Trong rễ, hoa và quả actisô trưởng thành không có cynaropicrin [Schneider G. et al. *Planta Med.* (1974) 26: 174-183].

Sắc ký

Để xác định các chất polyphenol, Paris tiến hành sắc ký giấy, theo phương pháp khai triển đi xuống trong 10 giờ với dung môi là HCl 0,1N. Dùng thuốc thử Barton¹, các polyphenol khử cho các vết màu xanh. R_f của cynarin nằm trong khoảng 0,30 - 0,35.

Có thể tiến hành sắc ký lớp mỏng với chất hấp phụ là silica gel G. Dung môi khai triển là iso-amyl alcol - MeOH - nước - acid acetic (4:1:1:1). Thuốc thử phát hiện là dung dịch natri acetat 30% trong acid acetic 10% (a); dung dịch

¹ Thuốc thử Barton là hỗn hợp mới pha của dung dịch sắt chlorid 1% và kali fericyanid 1%.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

natri nitrit 40% (b) và natri hydroxyd 10% (c). Phun lần lượt các dung dịch theo thứ tự trên. Các vết cho màu hồng.

Định lượng

Theo hãng Rosa Phytopharma,¹ các dẫn chất *o*-dihydroxyphenol trong cao khô được định lượng như sau: cân chính xác khoảng 0,80g cao, cho vào ống ly tâm. Thêm 10 ml nước cất, lắc đều. Thêm tiếp 20 ml dung dịch chì acetat 10%, lắc đều rồi ly tâm với vận tốc 3000 vòng trong 15 phút. Gạn bỏ lớp nước, thêm vào cấn 5 ml dung dịch acid acetic 10% và 25 ml dung dịch H₂SO₄ 1 N. Chuyển toàn bộ vào bình định mức 100 ml, đặt trên máy lắc và lắc trong 1 giờ. Thêm nước đến vạch. Trích 20 ml dung dịch rồi ly tâm với vận tốc 3000 vòng/phút trong 15 phút. Lấy chính xác 2 ml dịch trong phía trên, cho vào bình định mức 50 ml, thêm methanol cho đến vạch. Đo mật độ quang với máy quang phổ ở bước sóng 325 nm. $E_{1cm}^{1\%}$ của dung dịch cynarin ở bước sóng 325 nm là 616.

Hiện nay, trong giao dịch với hãng Rosa, cao xuất khẩu không được dưới 3,5% cynarin trong cao khô. Trong giao dịch thương mại, người ta còn khống chế hàm lượng chlorid có trong cao. Định lượng theo phương pháp kết tủa chlorid ở môi trường acid nitric bởi 1 dung dịch bạc nitrat 0,1N thừa, rồi chuẩn độ bạc nitrat thừa bằng dung dịch ammonium thiocyanat 0,1N sau khi thêm dung dịch phen sắt ammoni 10%.

Có thể định lượng các hợp chất phenol trong actisô bằng mật độ kế trên các vết sau khi đã tách bằng sắc ký giấy như đã nói ở trên, so sánh với các hoạt chất đối chứng hoặc có thể cắt các vết ra hoà tan hoạt chất rồi định lượng bằng so màu với các thuốc thử nói ở phần sắc ký.

Lá là bộ phận chứa nhiều hoạt chất polyphenol, phần lá có tỉ lệ hoạt chất cao hơn cuống (hơn 10 lần) nên cần bỏ cuống đi; lá non chứa gấp đôi lá già, định lá nhiều hơn gốc lá và lá của cây chưa ra hoa nhiều hơn cây đã ra hoa. Nếu sấy dược liệu cao quá 40°C thì cynarin có thể mất đi gần 80%.

Nếu phơi sấy tốt thì thành phần các dẫn chất của acid caffeic có thể đạt được như sau: cynarin 0,4 - 0,52%, acid chlorogenic 0,82 - 0,95%, acid cafeic 0,20 - 0,50% tính theo dược liệu khô.

Bộ môn Dược liệu, Đại học Y Dược Tp. HCM đã nghiên cứu qui trình chiết sau khi ổn định lá tươi bằng nhiệt và loại tạp để có một loại cao bảo toàn được hoạt chất, đạt tiêu chuẩn xuất khẩu. [Ngô Văn Thu và cs. 1984]

Tác dụng và công dụng

Cây actisô đã được nhân dân châu Âu sử dụng từ lâu để chữa các bệnh sỏi bàng quang, phù thũng, các bệnh về gan.

Tác dụng tăng tiết mật (lượng mật có thể tăng gấp 4 lần) của cynarin đã được chứng minh từ năm 1931.

¹ Rosa-Phytopharma Laboratoires - hãng sản xuất chế phẩm Chophytol[®] có thành phần hoạt chất từ actisô.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Nhiều công trình nghiên cứu đã làm sáng tỏ các tác dụng của actisô: phục hồi tế bào gan, tăng chức năng chống chất độc của gan, phòng ngừa bệnh xơ vữa động mạch, làm hạ cholesterol và thông tiểu.

Cynarin là hoạt chất quan trọng nhưng các chất khác như các flavonoid, các acid cafeic và chlorogenic... cũng có tác dụng hiệp đồng.

Ở Pháp, lượng actisô hàng năm tiêu thụ lên tới hơn 1000 tấn lá tươi và hàng trăm tấn lá khô. Xí nghiệp Dược Lâm Đồng tiếp thu qui trình chiết xuất của Đại học Y Dược Tp. HCM. đã bào chế dạng thuốc viên bao có hoạt chất giống như Chophytol® của Rosa - Phytopharma.

Dạng dùng khác đơn giản của actisô là cao mềm (nước) với liều 0,20 - 2g. Có thể dùng dưới dạng thuốc hãm, dùng riêng hoặc phối hợp với các thuốc thông mật và lợi mật khác. Hiện nay, trên thị trường có các dạng trà hoà tan hoặc trà túi lọc do nhiều đơn vị sản xuất.

Hoa tươi actisô dùng làm thực phẩm hoặc thái thành lát phơi khô sắc uống thay trà. Rễ cũng được thái lát phơi khô và dùng như hoa.

DÂU

Dược điển Việt Nam IV ghi 4 bộ phận dùng là vỏ rễ, cành, lá và quả cây Dâu - *Morus alba* L., họ Dâu tằm - Moraceae.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây nhỏ cao 2 - 3m khi trồng ở ruộng dâu do thường xuyên bị hái lá, nhưng nếu để cây phát triển lâu năm có thể cao 6 - 7m hoặc hơn. Lá hình trứng hay chia thùy, mọc so le, có lá kèm. Mép lá khía răng. Hoa đơn tính cùng gốc. Hoa đực mọc thành bông có 4 lá đài, 4 nhị. Hoa cái cũng mọc thành bông và có 4 lá đài. Quả phức, mọng nước, khi chín màu đỏ rồi chuyển sang màu tím sẫm.



Dâu - *Morus alba* L.

Bộ phận dùng

Nhiều bộ phận của cây Dâu tằm - *Morus alba* L., họ Dâu tằm - Moraceae, được dùng làm thuốc.

Vỏ rễ dâu (Tang bạch bì) - *Cortex Mori Radicis*. Rễ được đào, rửa sạch, bóc lấy vỏ và phơi khô. Khi dùng cạo sạch lớp bản bên ngoài, thái nhỏ, tẩm mật, sao cho đến khi hết dính tay.

Lá dâu (Tang diệp) - *Folium Mori*. Hái lá bánh tẻ phơi khô.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Quả dâu (Tang thâm) – Fructus Mori. Hải quả chín đỏ, đồ chín, sấy khô.

Cành dâu (Tang chi) - Caulis Mori. Cành non có đường kính 0,5 - 1,5 cm được thái mỏng, phơi khô.

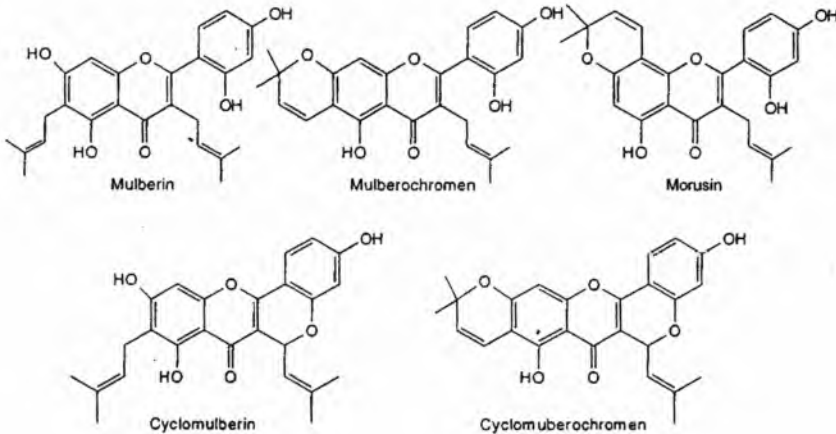
Ngoài ra, người ta còn dùng tổ con sâu ký sinh trên cây dâu gọi là *tang phiêu tiêu* và một loài tâm gỏi mọc trên cây dâu gọi là *tang ký sinh*.

Dược điển Trung Quốc cũng ghi 4 bộ phận dùng là vỏ rễ, cành, lá và quả dâu.

Thành phần hoá học

Vỏ rễ

Thành phần được quan tâm nhiều trong vỏ rễ là các dẫn chất prenyl flavonoid. Trong đó, các chất chính là mulberrin (0,15%), mulberrochromen (0,2%), cyclomulberrin, cyclomulberrochromen.



Các prenyl flavonoid khác là: morusin, cyclomorusin, kuwanon A-C, G, S, oxydihydromorusin, mullberrosid C, eudraflavon B hydroperoxid, oxydihydromorusin, leachianon G. [Nomura T. et al. *Chem. Pharm. Bull.* (1978), 26(5) 1394-02; *Ibid.* 1453-58; Du Z. et al. *Phytochem.* (2003) 62(8) 1235-38]

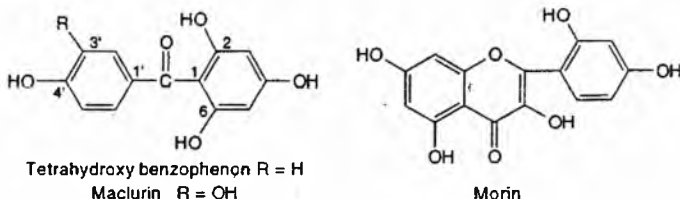
Ngoài ra, vỏ rễ dâu còn có các coumarin là scopoletin, umbelliferon; một số dẫn chất benzofuran như mulberrofuran A, albanol A, B; acid betulinic, á-acetyl amyrin; một glycoprotein là moran A; tannin; polysaccharid và một số thành phần khác.

Cành

Trong cành dâu có các flavonoid như morin (=3,5,7,2',4'-pentahydroxy flavon), dihydromorin, dihydrokaempferol, mulberrin, mulberrochromen, cyclomulberrin và cyclomulberrochromen.

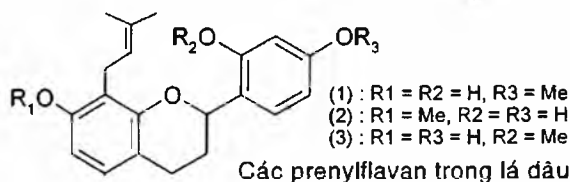
Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Ngoài ra trong cành còn có tetrahydroxybenzophenon, maclurin (= 2,3',4,4',6-pentahydroxybenzo-phenon) và acid betulinic.



Lá

Trong lá dâu có các flavonoid như quercetin, moracetin (= quercetin-3-triglucosid), quercitrin (= quercetin-3-rhamnosid), isoquercitrin (= quercitrin-3-glucosid), astragalín, quercetin 3-O-(6"-O-acetyl)- β -D-glucopyranosid, rutin, quercetin 3-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosid, quercetin 3,7-di-O- β -D-glucopyranosid, kaempferol 3-O- β -D-glucopyranosid, kaempferol 3-O-(6"-O-acetyl)- β -D-glucopyranosid, roseosid và các dẫn chất prenylflavan (xem công thức).



Hàm lượng quercetin aglycon trong lá dâu được xác định vào khoảng 0,45%. [Suntornsuk L. et al. *Electrophoresis* (2003), 24(7-8), 1236-41]

Ngoài ra, trong vỏ rễ còn có các coumarin như umbelliferon, scopoletin, scopolin; các thành phần khác như mullberrosid F, benzyl-D-glucopyranosid, carotenoid, trigonellin, adenin, amino acid, acid chlorogenic và urease.

Quả

Quả dâu giàu hợp chất anthocyanin là những sắc tố làm cho quả có màu đỏ tím khi chín. Các anthocyanin chính trong quả là cyanidin 3-rutinosid, cyanidin 3-glucosid

Ngoài ra trong quả còn có các vitamin B1, B2, C và các loại đường.

Tác dụng và công dụng

Vỏ rễ

Dịch chiết nước của vỏ rễ khi tiêm tĩnh mạch thử thấy có tác dụng hạ huyết áp rõ, tác dụng này bị cản trở khi tiêm atropin. Dịch chiết còn có tác dụng

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

hạ đường huyết trên chuột thí nghiệm gây tiểu đường bằng streptozocin. Ngoài ra, vỏ rễ còn có tác dụng an thần. Dịch chiết vỏ rễ dâu có tác dụng làm trắng da do ức chế enzym tyrosinase.

Morusin được biết có hoạt tính cao chống dòng tế bào ung thư murin leukemia P-388 với IC_{50} 3,1 $\mu\text{g/ml}$. [Suhartati T. *Eur. J. of Sci. Res.* (2009) 38(4) 643-48]

Leachianon G có tác dụng trên virus herpes simplex với IC_{50} 1,6 $\mu\text{g/ml}$, mulberosid C có tác dụng yếu hơn với IC_{50} 75,4 $\mu\text{g/ml}$. [Du Z. et al. *Phytochem.* (2003) 62(8) 1235-38]

Moran A có tác dụng hạ đường huyết, albanol A có tác dụng hạ huyết áp, mulberrofuran A có tác dụng kháng vi khuẩn gram dương,

Polysaccharid có tác dụng điều biến miễn dịch.

Trong y học cổ truyền vỏ Rễ dâu dùng làm thuốc chữa ho, hen suyễn, khó thở, thuốc thông tiểu. Ngày dùng 6 - 12 g, có thể dùng đến 40 dưới dạng thuốc sắc.

Cành

Mullberrin và chất chiết của cành dâu non có tác dụng ức chế tyrosinase có thể ứng dụng trong mỹ phẩm làm trắng da. Tác dụng của ức chế tyrosinase mullberin còn cao hơn cả acid kojic và arbutin với IC_{50} của các chất lần lượt là 0,50; 5,82 và 65,20 $\mu\text{g/ml}$. [Kim et al. *US Patent* 6.071.525]

Y học cổ truyền dùng làm thuốc chữa viêm khớp, tay chân tê bại.

Lá

Dịch chiết lá dâu có tác dụng hạ đường huyết như vỏ rễ đã nói ở trên.

Các flavonoid của lá dâu có tác dụng chống oxy hóa và làm giảm các tổn thương do xơ cứng mạch. Chất có tác dụng chính trong xơ cứng mạch được xác định là quercetin 3-(6-malonylglucosid). [Enkhma B. et al. *J. Natur.* (2005) 135, 729-34]

Dịch chiết lá dâu cũng có tác dụng ức chế enzym tyrosinase. Một trong những chất có tác dụng được biết là mullberosid F (IC_{50} 68,3 $\mu\text{g/ml}$). Chất này cũng có tác dụng chống oxy hoá trên gốc tự do superoxid. [Lee H.S. et al. *Biol. Pharm. Bull.* (2002) 25(8) 1045-48]

Y học cổ truyền dùng lá dâu làm thuốc chữa đường hô hấp trên, ho khan, chóng mặt, nhức đầu, viêm mắt, mắt mờ. Ngày dùng 6 - 18 g.

Quả

Các anthocyanin là những chất chống oxy hoá mạnh, tăng trương lực và bảo vệ thành mạch, kháng viêm, bảo vệ tế bào gan và tăng cường thị lực. Các anthocyanin trong quả dâu có tác dụng ức chế sự di căn và xâm nhập của dòng tế bào ung thư phổi người [Chen P. et al. *Cancer Letter* (2009) 235(2), 248-59].

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Y học cổ truyền dùng làm thuốc bổ, chữa các trường hợp mắt mờ, kém ngủ, chóng mặt, bí tiểu và đại tiện. Ngày dùng 12 - 20 g.

BẠCH QUẢ

Folium Ginkgo

Bộ phận dùng là lá cây bạch quả *Ginkgo biloba* L. Họ Ginkgoaceae¹.

Đặc điểm thực vật và phân bố

Cây Bạch quả (còn được gọi là Ngân hạnh) là một loài thực vật cổ xưa nhất (đã xuất hiện cách đây 200 triệu năm), được coi là loài hóa thạch sống còn tồn tại.

Cây có nguồn gốc Đông Á (Trung Quốc, Nhật Bản) nay được trồng ở nhiều nơi thuộc Châu Âu, Châu Mỹ. Cây được trồng như là cây cảnh trong công viên hay ven đường.

Thu hái chế biến

Theo dược điển Mỹ, lá Bạch quả được dùng không được có quá 3% cành và 2% tạp chất hữu cơ khác. Lá phải chứa ít nhất 0,8% flavonol glycosid [USP 24-NF19, 1999]. Dược điển Dược thảo Anh yêu cầu có không dưới 18% chất chiết được. [BHP, 1996]

Thành phần hóa học

Đã có rất nhiều nghiên cứu về thành phần hoá học, tiêu chuẩn hoá dược liệu và tác dụng dược lý của lá Bạch quả trong hơn 30 năm qua.

Thành phần chính của lá Bạch quả gồm có các hợp chất terpen mà quan trọng nhất là các diterpen lacton và các flavonoid. Ngoài ra, lá Bạch quả còn chứa một số các hợp chất khác như sterol, acid hữu cơ (như 6-hydroxykynurenic - 6-HKA). [Leung and Foster, 1996; Gräsel and Reuter, 1998]

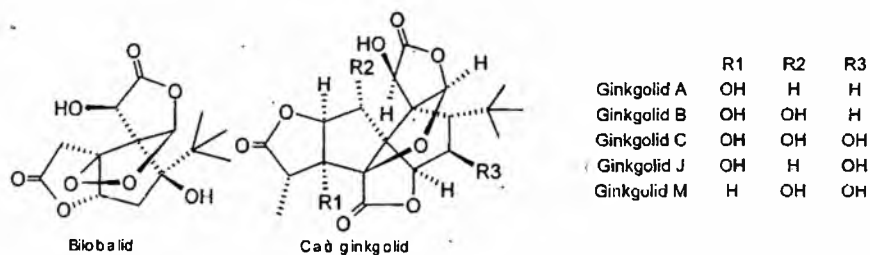
Lá Bạch quả có chứa các dẫn chất diterpen lacton có cấu trúc đặc trưng của bạch quả. Các chất có hoạt tính bao gồm ginkgolid A, B, C [Budavari, 1996], J và M [Huang, 1999; Leung and Foster, 1996] và một sesquiterpen là bilobalid. [Boralle et al., 1988; Leung and Foster, 1996; Huang, 1999]



Bạch quả - *Ginkgo biloba* L.

¹ Tên Ginkgo được Englebert Kaempfer, Bác sĩ phẫu thuật người Đức, sử dụng lần đầu tiên, phiên âm từ tên tiếng Nhật cổ của cây này.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid



Flavonoid trong Bạch quả thuộc nhóm flavonol với các chất chính là kaempferol, quercetin và isorhamnetin. Ngoài ra còn có luteolin và tricetin. Các biflavon trong đó chủ yếu là bilobetin [Gobbato et al., 1996], ginkgetin, isoginkgetin [Huang, 1999; Leung and Foster, 1996] và sciadopitysin; các dẫn chất catechin, proanthocyanidin.

Cao khô bạch quả được chiết bằng hỗn hợp aceton - nước với tỉ lệ trung bình 50:1 chứa khoảng 22 - 27% flavonol glycosid (quercetin, kaempferol, và isorhamnetin); 5 - 7% terpen (trong đó có khoảng 2,8 - 3,4% ginkgolid A, B và C; 2,6 - 3,2% bilobalid) và không quá 5 ppm các acid ginkgolic.

Cao chiết chuẩn hoá từ lá Bạch quả được biết và nghiên cứu nhiều nhất là EGb 761.¹ EGb 761 là cao khô 35 - 67:1 của lá khô Bạch quả được chuẩn hoá với hàm lượng flavonol glycosid của bạch quả là 24% với các chất chính là quercetin, kaempferol, and isorhamnetin và 6% các terpenlacton với các chất chính là ginkgolid and bilobalide. [DeFeudis, F.V. *Ullstein Medical Verlagsgesellschaft* 1998]. Một số cao chiết chuẩn hoá khác có hàm lượng tương ứng của các nhóm hợp chất này là 25% và 6%. Các báo cáo lâm sàng cho thấy các cao chiết không được chuẩn hoá có thể cho các mức độ tác dụng khác nhau trong các thử nghiệm. Theo quy định của Cơ quan Liên bang về Thuốc và Thiết bị Y tế Đức, các cao chiết Bạch quả phải có hàm lượng của các acid ginkgolic không được quá 5 ppm.

Tác dụng và công dụng

Các tác dụng dược lý của Bạch quả chủ yếu là do tác dụng hiệp lực của các thành phần có trong đó, các chất tinh khiết không có được các tác dụng giống như cao toàn phần [Drieu, K. (In: *Rokan (Ginkgo biloba)* Ed. Funfgeld E.W., Springer Verlag, 327-345, 1988)]. Các thử nghiệm dược lý đã cho thấy Bạch quả có các tác dụng sau đây đã được Hội đồng E² chấp thuận:

Trên thần kinh, cao chiết Bạch quả có tác dụng ức chế trên thực nghiệm sự tiến triển và thúc đẩy sự hồi phục của phù não do độc chất hay tổn thương, giúp điều hoà chuyển hoá năng lượng của não. Cao Bạch quả ức chế sự suy giảm các muscarinergic cholinceptor và α -adrenoceptor liên quan tới tuổi tác, cũng như kích thích sự thu nhận cholin ở vùng dưới đồi (hải mã - hippocampus).

¹ Sản phẩm của hãng Willmar Schwabe Pharmaceutical Co. tại Karlsruhe, Đức.

² Hội đồng chuyên gia của chính phủ Cộng hoà Liên bang Đức (từ 1978) chịu trách nhiệm về đánh giá tính an toàn và hiệu quả của các dược liệu và thuốc dược liệu sử dụng ở Đức.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Cao chiết cũng làm cải thiện sự dung nạp tình trạng thiếu oxy, đặc biệt ở mô não; gia tăng hoạt động nhận thức và khả năng học hỏi; giảm phù võng mạc và các tổn thương tế bào trong võng mạc.

Các tác dụng trên mạch và tuần hoàn máu của Bạch quả bao gồm: điều hoà trương lực của mạch, làm giãn mạch trong các trường hợp bị co mạch, tăng trương lực mạch máu trong những trường hợp giãn mạch bất thường; chống thấm thành mạch; cải thiện đặc tính huyết động của máu; cải thiện sự tưới máu, đặc biệt ở các mao quản; ức chế sự kết tập tiểu cầu và huyết khối và có các đặc tính chống thiếu máu cục bộ và phù nề.

Cao chiết Bạch quả có tác dụng dập tắt các gốc tự do, làm bất hoạt các gốc tự do độc hại của oxy, ức chế sự peroxi hoá màng tế bào, giúp duy trì tính nguyên vẹn và tính thấm của màng tế bào. [Pincemail and Deby, 1988]

Ngoài ra, một số tác dụng dược lý của các nhóm hợp chất trong Bạch quả cũng đã được xác định.

Các ginkgolid có tác dụng đối vận với yếu tố hoạt hoá tiểu cầu (PAF), ginkgolid A, B và bilobalid có tác dụng bảo vệ thần kinh.

Tác dụng tăng cường nhận thức của Bạch quả là do tác dụng gia tăng giải phóng các catecholamin và các chất trung gian dẫn truyền thần kinh, ức chế việc thu nhận các epinephrin, norepinephrin, serotonin hay dopamin, bảo vệ các enzym catechol-O-methyltransferase và monoamin oxidase trên não của các flavonoid trong Bạch quả. [Van Beek et al., *Fitoterapia* 49(3):195-244, 1998]

Cao chiết Bạch quả có độc tính rất thấp với LD₅₀ đường uống ở chuột nhất là 7725 mg/kg trọng lượng cơ thể. Sinh khả dụng của các terpenoid trong Bạch quả là 98-100% đối với ginkgolid A, 79-93% đối với ginkgolid B và ít nhất là 70% đối với bilobalid. Cao chiết không có tác động gây biến dị, ung thư hay độc tính sinh sản. [DeFeudis, F.V., Ullstein Medical Verlagsgesellschaft 1998]

Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh rằng cao chiết Bạch quả với liều hàng ngày 120 - 240 mg có khả năng cải thiện các hội chứng liên quan tới thiếu năng não như mất trí nhớ, trầm cảm, ù tai trong vòng 8 - 12 tuần [Vorberg G., *Clin Trials J* 22:149-157, 1985; Rai et al., *Curr Med Res Opin* 12(6):350-355, 1991]. Nhiều triệu chứng ở người lớn tuổi được cải thiện khi dùng EGb 761 [Warburton D.M., (In: *Rokan (Ginkgo biloba)*) (Funfgeld E.W. ed, Springer Verlag, 327-345, 1988]. Các nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có kiểm soát cho thấy cao chiết Bạch quả có tác dụng làm chậm sự phát triển của bệnh Alzheimer so với placebo [Hofferberth B., *Hum Psychopharmacol.* 9:215-222, 1994; Le Bars P.L. et al., *JAMA* 278(16):1327-1332, 1997; Kanowski S. et al., *Phytomedicine* 4(1):3-13, 1996].

Các nghiên cứu lâm sàng cũng chứng minh hiệu quả của cao Bạch quả trong bệnh nghẽn động mạch ngoại vi. [Blume et al., 1998]

Trên người, khả dụng sinh học tuyệt đối đường uống của cao Bạch quả chuẩn hoá là 98-100% với ginkgolid A, 79-93% với ginkgolid B và tối thiểu là 70% với bilobalid. Cao chiết chuẩn hoá có độc tính rất thấp với LD₅₀ trên chuột nhất là 7725 mg/kg đường uống và 1100 mg/kg đường tiêm tĩnh mạch. Cao chiết không gây biến dị, ung thư hay độc tính trên sinh sản [DeFeudis, 1998].

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Cao chiết Bạch quả được chỉ định điều trị trong các triệu chứng sau:

- Giảm trí nhớ, mất tập trung, trầm cảm, ù tai, nhức đầu; các hội chứng sa sút trí tuệ.
- Giúp giảm đau đớn trong đi lại trong bệnh nghẽn động mạch ngoại vi.
- Chống mất và ù tai có nguồn gốc mạch máu và ốc tai.

Theo Tổ chức Y tế thế giới, cao Bạch quả còn được dùng trong các bệnh Raynaud, Crocq và hội chứng viêm tĩnh mạch. [WHO, *Monographs on Selected Medicinal Plants*, Vol.1, 1999]

Liều dùng trung bình của cao Bạch quả chuẩn hoá là 120 - 240 mg chia 2 - 3 lần/ngày.

Các chế phẩm Bạch quả thường gặp trên thị trường là Tebonin[®], Tanakan[®], Rōkan[®], Kaveri[®] Bilkan, Cebrex, Giloba, Ginkgo-E. Trong nước có chế phẩm OPCan của công ty OPC và một vài chế phẩm khác trong thành phần có cao chiết bạch quả. Các sản phẩm của bạch quả thuộc loại bán chạy hàng đầu trong các sản phẩm thuốc nguồn gốc tự nhiên ở châu Âu (đặc biệt tại Đức) hay các sản phẩm bổ sung dinh dưỡng tại thị trường Mỹ. [Leistner E. et al. *J. Nat. Prod.*, 2010,73(1),86-92]

CÚC GAI

Fructus Silybi mariani

Dược liệu là quả chứa hạt chín khô không còn mào lông của cây cúc gai - *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (= *Carduus marianum* L.) họ Cúc (Asteraceae).

Đặc điểm thực vật

Cúc gai là loại cây thảo, dáng cây mập, sống hàng năm hay 2 năm. Thân cao tới 1,5 m. Lá to, mọc cách, màu xanh đậm, bóng với các vết màu trắng dọc theo các gân lá. Phiến lá ở gốc xẻ thùy nhọn, kiểu lông chim, phiến lá ở ngọn hình trứng đảo. Mép lá gợn sóng có gai sắc nhọn. Thân và lá có nhựa mủ trắng.

Cụm hoa đầu lớn, rộng 3 - 8 cm mọc đơn độc ở ngọn. Lá bắc màu xanh mép có 4 - 6 gai nhỏ ở mỗi bên, đầu thuôn nhọn, tận cùng bằng 1 gai lớn, nhọn. Hoa hình ống, màu tím đỏ. Hoa có 5 cánh hoa, 5 nhị và bầu một ô với 2 lá noãn và 2 vòi nhụy phình ở gốc. Mùa hoa từ tháng 6 - tháng 8 của năm thứ 2. Quả bế màu đen bóng có viền vàng. Hạt có màu đen nâu bóng hay nâu xám mờ, ở đầu mỗi hạt có một mào lông trắng.



Cúc gai - *Silybum marianum* (L.) Gaertn.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Phân bố, trồng trọt

Cây có nguồn gốc Bắc Phi, Nam Âu và Trung Á, được di thực vào Trung Âu, Bắc Mỹ, Nam Mỹ, Úc và Trung Quốc. Gần đây, cây đã được di thực vào Việt Nam (Sapa, Tam Đảo và Đà Lạt) và phát triển khá tốt.

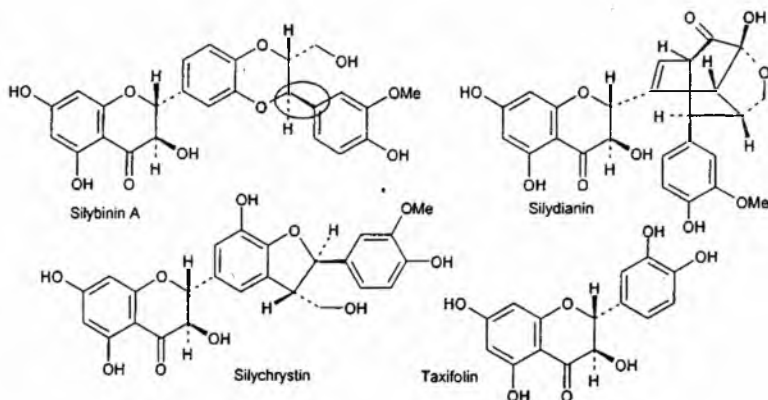
Thu hái, chế biến

Thu hái cây và các cụm hoa rồi phơi khô, khi cần đập lấy quả.

Thành phần hóa học

Thành phần hoá học chính của hạt cúc gai là các flavonoid, chiếm khoảng 1,5 - 3,0%, các hợp chất phenol khác (0,04%, gồm có coniferylalcohol dimer, dehydro diconiferyl alcohol). Ngoài ra, còn có dầu béo (20 - 30% trong đó chủ yếu là các glycerid của acid linoleic), phytosterol (0,6% gồm có sitosterol, campesterol và stigmasterol), acid amin (tyramin, histamin), và protein (20 - 30%).

Các hoạt chất chính trong hạt cúc gai là các flavonlignan, được gọi chung dưới tên silymarin, được phân lập từ những năm 1960, chiếm 1,5 - 3,0 %. Silymarin có thành phần chính gồm: 2 cặp đồng phân diastereomer với tỉ lệ 1:1 là silybinin (= silybin) A và B và isosilybinin A và B, silychristin và silydianin.



Các flavonlignan khác đã biết bao gồm 2,3-dehydrosilybin và 2,3-dehydrosilychrystin. [WHO monographs on selected medicinal plants, Vol 2]

Taxifolin (2,3-dihydroflavonol) cũng là một thành phần có hàm lượng lớn trong hạt. Chất này có thể coi là tiền chất cho các flavonlignan của cúc gai. [Bisset NG. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*, CRC Press, 1994]. Ngoài ra còn có kaempferol 3-sulphat và 1 số flavonoid khác. [Meridi, *Planta Med.*, 1988, 54(1) 41-45]

Dược điển Châu Âu quy định hàm lượng flavonoid trong hạt không dưới 1,5% tính theo silybinin. [*European Pharmacopoeia* 5.0]

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Tác dụng dược lý và công dụng

Trên thực nghiệm, silymarin thúc đẩy sự phát triển của tế bào gan và ngăn chặn độc thấm qua tế bào; làm gia tăng khối lượng gan và protein của microsom. Silymarin có tác dụng bảo vệ tế bào gan chống lại nhiều tác nhân gây độc như paracetamol, amitriptylin, carbon tetrachlorid, ethanol, erythromycin estolat, galactosamin, nortriptylin và *tert*-butyl hydroperoxid. Silymarin có tác dụng cảm ứng cytochrom P-450 do làm tăng sự tạo thành các cytochrom P-450 trong lưới nội bào, có vai trò trong tăng cường giải độc gan.

Silymarin và silybinin có tác dụng chống oxy hoá, chống lại các gốc tự do nguy hiểm như gốc tự do oxy đơn bội, hydroxyl, phenoxyl và ngăn cản sự oxy hoá acid béo của màng tế bào [WHO monographs on selected medicinal plants, Vol 2]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy silybinin có tác dụng chống khối u rất mạnh, kháng viêm, và chống huyết khối. [Rainone F. *Complement. Altern. Med.* (2005) 72 1285; Kren V. et al. *Biomed. Pap.* (2005) 149 29]

Điều trị dự phòng bằng silymarin và silybinin bảo vệ 100% các trường hợp ngộ độc nấm thực nghiệm. Điều trị bằng silymarin 48 giờ sau khi sử dụng nấm độc *Amanita phalloides* có hiệu quả giảm tỉ lệ tử vong. [J.A. Duke, *Handbook of Medicinal Herbs* CRC Press, 2nd Ed, 2002, 502-3]

Silymarin, cũng giống như các flavonoid khác, ức chế dòng xuất bào điều hoà bởi P-glycoprotein làm thay đổi sự hấp thu và khả dụng sinh học của nhiều loại thuốc mà P-glycoprotein là chất nền.

Silymarin có độc tính rất thấp, súc vật thử nghiệm không chết ở liều 20 g/kg trên chuột nhắt và liều 1 g/kg trên chó đường uống. LD₅₀ đường tiêm tĩnh mạch là 400 mg/kg trên chuột nhắt và 385 mg/kg trên chuột cống và 140 mg/kg trên chó và chó. Độc tính bán cấp và trường diễn cũng rất thấp và không gây nguy hiểm cho bào thai.

Các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* đã chứng minh rằng silybinin có tác dụng bảo vệ gan, bảo vệ tế bào gan chống lại các chất độc [Al-Anati L. et al., *Mol. Nutr. Food Res.* 53 (4): 460–6]. Silybinin có tác dụng giảm những tổn thương do thiếu máu cục bộ trên các tế bào không phải mô mềm của gan.

Silybinin cũng có tác dụng chống ung thư trên các dòng tế bào của người như adenocarcinoma tuyến tiền liệt, carcinoma vú phụ thuộc hay không phụ thuộc estrogen và ung thư phân đầu tử cung, ruột kết, tế bào nhỏ và tế bào không nhỏ của phổi [Mokhtari Mjet al., *Cell Biol. Int.* 32 (8): 888–92.; Bhatia N. et al., *Cancer Lett.* 147 (1-2): 77–84; Hogan FS. et al. *J. Surg. Res.* 143 (1); Sharma G. et al., *Anticancer Res.* 23 (3B): 2649–55].¹

Công dụng của Cúc gai đã được biết từ rất lâu, hơn 2000 năm trước. Các tài liệu viết từ đầu thế kỷ thứ nhất đã cho biết người La Mã cổ đại đã dùng Cúc gai làm thuốc bảo vệ gan.

¹ Dẫn chất bán tổng hợp của silybin là dinatri silybin dihydrodisuccinat disodium tan trong nước được dùng dưới dạng tiêm (tên thương mại Legalon SIL – của hãng Madaus) để điều trị các trường hợp nhiễm độc gan nặng do các chất độc trên gan.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Cúc gai được dùng làm thuốc điều trị nhiều loại bệnh khác nhau, trong đó, phòng ngừa và điều trị các bệnh về gan là phổ biến nhất. Cúc Gai được dùng để điều trị viêm gan cấp và mãn tính, xơ gan, gan nhiễm mỡ. Nó cũng được dùng để bảo vệ tế bào gan và phục hồi chức năng gan cho những người uống rượu, bị ngộ độc thực phẩm, hóa chất hay những người đang sử dụng các thuốc có hại tới tế bào gan như các thuốc điều trị bệnh lao, ung thư, đái tháo đường, thuốc tác động lên thần kinh, thuốc chống viêm không steroid; những người có rối loạn chức năng gan với biểu hiện mệt mỏi, chán ăn, ăn khó tiêu, vàng da, dị ứng, bí tiểu tiện, táo bón, vv...

Ngoài ra, cúc gai còn được dùng để điều trị HIV, tăng bài tiết sữa, điều trị rối loạn ở bàng quang, ngộ độc nấm, bệnh vẩy nến và các bệnh về da có những chỗ ứng đỏ. [Long J. (Ed.), *Gale Encyclopedia of Alternative Medicine*, Thomson-Gale 2nd Ed. Vol 3, 2005, 1358]

Cúc Gai được dùng làm thuốc chống xơ gan và viêm gan cũng như các rối loạn khác về gan. Một số nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh rằng những cá thể bị xơ gan sử dụng cao chiết cúc gai giảm được tỉ lệ tử vong so với lô chứng. Liều 140 mg/g 3 lần mỗi ngày thực sự cải thiện tỉ lệ sống của bệnh nhân xơ gan. Thêm vào đó, cúc gai có thể bảo vệ gan và đôi khi được chỉ định cho các bệnh nhân bị tổn thương gan do dùng thuốc (như chlorpromazin, haloperidol...) hay tiếp xúc với các chất độc hại trên gan hay ngộ độc nấm *Amanita phalloides*. Cúc gai đôi khi cũng được sử dụng cho bệnh nhân HIV để phòng ngừa bệnh gan như viêm gan hay chống các tác dụng độc hại trên gan của thuốc điều trị HIV.

Silymarin có tác dụng điều trị viêm gan siêu vi B, giảm lipid huyết, giảm lắng đọng chất béo trong gan [J.A. Duke, *Handbook of Medicinal Herbs CRC Press*, 2nd Ed, 2002, 502-3].

Các nghiên cứu gần đây cho thấy silymarin có thể giúp người tiểu đường tít II kiểm soát đường huyết. [Huseini HF et al., *Phytother Res* 20 (12): 1036-9]

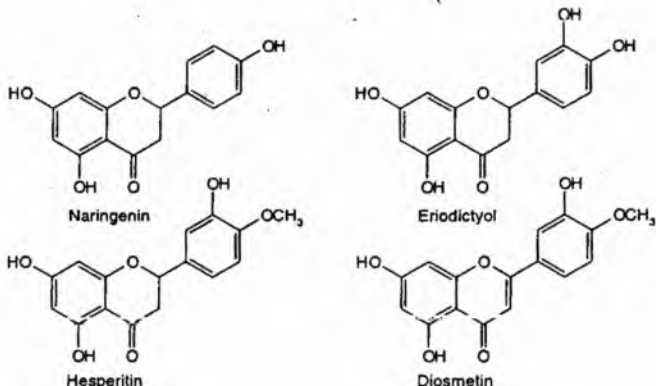
Chế phẩm Cúc gai trên thị trường có thể đi từ bột xay mịn của hạt hay cao chiết hoặc nước sắc của hạt. Liều dùng 12 - 15 gam hạt/ngày; 200 - 800 mg cao chiết/ngày.

Các biệt dược gặp trên thị trường là Legalon (Madaus), Carsil (Sopharma), Silipid (Indena), Vidsil, Silimarol...

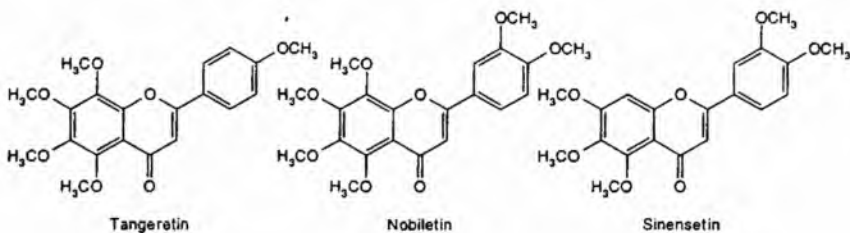
Lá cúc gai ăn được và được người dân châu Âu trồng rất phổ biến để làm salad cho tới tận cuối thế kỷ 19.

CÁC DƯỢC LIỆU THUỘC CHI CITRUS - RUTACEAE

Các dược liệu thuộc chi *Citrus* được trình bày chi tiết trong chương tình đầu. Ở đây chỉ điểm sơ lược về thành phần flavonoid.



Bộ phận chứa nhiều flavonoid thuộc chi *Citrus* chủ yếu là vỏ quả ngoài, vỏ quả giữa và dịch quả. Các flavonoid của chi *Citrus* phần lớn thuộc nhóm flavanon như: hesperidin (= hesperitin-7-rutinosid), neohesperidin (= hesperitin-7-neohesperidosid), naringin (= naringenin-7-neohesperidosid), eriodictyosid (= eriodictyol-7-rhamnosid), eriocitrin (= eriodictyol-7-rutinosid) kèm theo một số dẫn chất flavon như diosmin (=diosmetin 7-rutinosid), rutin. Các flavonoid có nhiều nhóm methoxy cũng thường gặp trong chi *Citrus* như tangeretin, nobiletin, sinensetin.



Các flavonoid của các loài *Citrus* thường được dùng dưới dạng toàn phần kết hợp với vitamin C để làm thuốc bảo vệ thành mạch. Diosmin dùng ở liều cao (1 - 2 g/ngày) để điều trị bệnh trĩ. Có thể dehydro hóa hesperidin để chuyển thành diosmin. Hesperidin là thành phần có nhiều trong vỏ chanh, cam. Naringin có trong vỏ quả bưởi thường được dùng dưới dạng dẫn chất natri. Cũng có thể dùng dưới dạng aglycon là naringenin.

HỒNG HOA

Flos Carthami

Bộ phận dùng là hoa của cây Hồng hoa - *Carthamus tinctorius* L., họ Cúc - Asteraceae.

Đặc điểm thực vật

Cây thuộc thảo, cao 0,6 - 1m, mọc 2 năm. Thân có vạch dọc. Lá mọc so le, không có cuống, mép lá có răng cưa thành gai. Cụm hoa hình đầu hóp thành ngù. Hoa màu đỏ, hoặc da cam, tràng hình ống, phần trên xẻ 5, 5 nhị màu vàng dính liền thành ống. Lá bắc có gai. Quả đóng có 5 cánh lõi nhỏ.

Hồng hoa được trồng chủ yếu ở Ấn Độ, Mỹ và Mexico. Tiếp theo là Ethiopia, Kazakhstan, Trung Quốc, Argentina và Australia. Tại Trung Quốc Hồng hoa được trồng ở các tỉnh Hà Nam, Hà Bắc, Triết Giang, Tứ Xuyên và Vân Nam.¹

Cây đã được nhập trồng thí nghiệm ở Sapa, Đà Lạt. Kết quả cho thấy cây phát triển được.

Thu hái chế biến

Đầu mùa hạ khi hoa đang nở, cánh hoa chuyển từ vàng sang đỏ thì hái về để nơi thoáng gió trong giâm hoặc hơi có ánh nắng cho khô. Không nên phơi trực tiếp giữa nắng to để khỏi mất màu.

Sản lượng hồng hoa trên thế giới hiện nay vào khoảng 600.000 tấn.

Dược liệu mềm, mùi thơm vị hơi đắng. Đem ngâm nước, nước nhuộm màu vàng. Hoa màu đỏ tươi, mềm mại là tốt.

Thành phần hóa học

Các chất quan trọng trong hồng hoa là các sắc tố thuộc nhóm flavonoid. Có hai loại sắc tố chính trong hồng hoa là các sắc tố vàng tan trong nước và các sắc



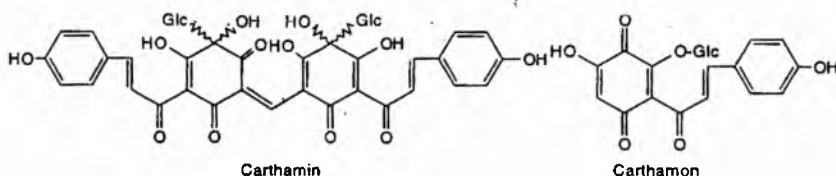
Hồng hoa

1. Gốc thân; 2. Cành và cụm hoa;
3. Hoa; 4. Nhị và nhụy; 5. Quả bế

¹ Hồng hoa là một trong những loài cây trồng lâu đời nhất của con người. Từ thời cổ đại, người Ai Cập đã biết dùng hồng hoa để nhuộm vải.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

tổ đỏ. Sắc tố vàng gồm có các chất chalcon C-glycosid là vàng safflor A và B, vàng anhydrosafflor B, safflomin A, C, isosafflomin C, vàng hydroxysafflor A (và các đồng phân epimer ở C5'). Sắc tố đỏ có carthamin, carthamon (hai sắc tố chính của hồng hoa) và precarthamin A.



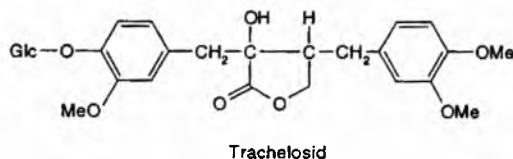
Công thức của carthamin được sửa đổi nhiều lần. Theo Takahashi Y. và cộng sự (Tetrahedron Lett. 1982, 23, 5163) thì cấu trúc của carthamin là một dẫn chất bischalcone C-glycosid. Carthamin kết tinh màu đỏ trong pyridin, điểm chảy 228 - 230°C.

Carthamon (=6'-O-glucosyl-4,4'-dihydroxy-2',5'-quino chalcon) là chất kết tinh màu đỏ.

Ngoài ra, trong Hồng hoa còn có các flavonoid khác như isocarthamin, isocarthamidin, neocarthamin, quercetin, rutin, kaempferol, luteolin với các dẫn xuất hydroxy và glycosid của chúng như 6-hydroxykaempferol 3-O-β-D-glucosid, 6-hydroxykaempferol 3,6-di-O-β-D-glucosid, 6-hydroxykaempferol 3,6,7-tri-O-β-D-glucosid, 6-hydroxykaempferol 7-O-β-D-glucosid, 6-hydroxykaempferol 3,6-di-O-β-D-glucosid-7-O-β-D-glucuronid, 6-hydroxykaempferol 3-O-β-rutinosid-6-O-β-D-glucosid, kaempferol 3-O-β-D-rutinosid, kaempferol 3-O-β-D-glucosid, kaempferol 3-O-β-D-glucosid-7-O-β-D-glucuronid, kaempferol 3-O-β-sophorosid, quercetin 3-O-β-D-glucosid, quercetin 3-O-α-L-rhamnosid-7-O-β-D-glucuronid và tinctomin, một chalcone có chứa nitơ [Li, Y. et al., Yao Xue Xue Bao, 1998, 33(8), 626-28]. Ngoài thành phần flavonoid, hồng hoa còn có các ankan mạch dài như dotriacontan-6,8-diol, erythrotriacontan-6,8-diol, heptacosan-8,10-diol, triacontan-6,8-diol và các alkan liên quan [Meselhy MR et al., Chem. and Pharm. Bull. (1993) 41:1796-02; Akihisa T et al., Phytochem. (1994) 36:105-08]

Lá hồng hoa chứa 7-glycosid của luteolin là chất hay gặp trong cây họ Cúc.

Quả chứa protein (15%) và lipid (30%). Dầu béo chứa hơn 90% acylglycerol của các acid chưa no: oleic (13 - 15%), linoleic (75 - 79%) và một lượng nhỏ các acyl glycerol của các acid no palmitic và stearic. Ngoài ra trong quả còn chứa trachelosid và 15α,20β-dihydroxy-Δ⁴-pregnen-3-on-20-O-β-D-glucopyranosyl-(1→4)-glucopyranosid.



Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Tác dụng và công dụng

Dịch chiết nước Hồng hoa trên tử cung tách riêng của chó, mèo có thai hay không có thai làm tăng sự co bóp rồi cuối cùng là liệt, nhưng nếu rửa thuốc đi thì tử cung trở lại bình thường.

Dịch chiết nước Hồng hoa làm hạ huyết áp của chó và mèo, làm tăng sự co bóp của tim, co nhỏ mạch máu của thận và co cơ trơn phế quản của chuột thí nghiệm.

Dịch chiết nước hồng hoa có tác dụng kéo dài thời gian đông máu và ức chế sự ngưng tụ tiểu cầu.

Tiêm tĩnh mạch vàng safflow A ở liều 550 - 1100 mg/kg chuột nhắt làm kéo dài tác động giảm đau của morphin và tác dụng gây ngủ của barbitat và chloral. Vàng safflow A làm giảm rõ rệt cơn co giật và mức độ tử vong trên chuột gây bởi coramin. Chất này cũng ức chế rõ rệt quá trình viêm trên chuột gây bởi formaldehyd, tính thấm của mao mạch do histamin và sự tạo thành u hạt do bông trên chuột cống.

LD₅₀ của carthamon đối với thỏ là 20 - 75 mg/kg cơ thể và 80 - 85 mg/kg đối với mèo. LD₅₀ của vàng safflow A trên chuột nhắt đường phúc mô và đường uống là 5,5 mg/kg.

Trong y học cổ truyền, Hồng hoa là một trong những vị thuốc được sử dụng rộng rãi, dùng riêng lẻ hay phối hợp với các thuốc khác. Hồng hoa giúp cho tuần hoàn máu, được dùng trong điều trị các bệnh về tim mạch, về máu như chứng huyết khối, chứng co thắt mạch vành, đau thắt ngực, xuất huyết não, xơ cứng động mạch não. Hồng hoa cũng thường được dùng làm thuốc điều kinh, chữa bế kinh, rong kinh, kinh nguyệt xấu.

Chú ý, phụ nữ có thai không được dùng. Hồng hoa cũng được dùng trong đau khớp mãn.¹

Ở Trung Quốc người ta đã nghiên cứu chế thuốc dưới dạng tiêm pha loãng với dịch truyền glucose 10% và dạng tiêm bắp.

Hồng hoa còn được dùng để nhuộm thực phẩm hay nhuộm vải vóc.²

Dầu ép từ hạt được dùng làm thuốc tẩy xổ liều 8 - 16 g.

Hiện nay, hạt hồng hoa còn được dùng để cung cấp dầu dùng trong thực phẩm hay sử dụng trong tranh sơn dầu thay cho dầu lanh. Có 2 loại Hồng hoa cung cấp 2 loại dầu béo khác nhau. Được sử dụng nhiều hơn là loại giàu các chất béo không bão hoà 1 nối đôi (như acid oleic), loại còn lại giàu các chất béo không bão hoà nhiều nối đôi (như acid linoleic).

¹ Công ty dược phẩm SemBioSys Genetics hiện đang sử dụng cây Hồng hoa chuyển gen để sản xuất insulin người. Sản phẩm đang được thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I và II. [Phillip S., SemBioSys Genetics Inc, product bulletin, 2008]

² Hồng hoa đã được uỷ ban hỗn hợp FAO/WHO đánh giá là một phụ gia thực phẩm an toàn [21st Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 1977, WHO Technical Report Series No. 617]

DƯỢC LIỆU CHỨA ISOFLAVONOID

XẠ CAN

Rhizoma Belamcandae

Bộ phận dùng là thân rễ cây Rẻ quạt hay còn gọi là Xạ can - *Belamcanda chinensis* Lem., họ La-đơn - Iridaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây thảo, sống dai, lá mọc thẳng đứng xếp thành 2 dãy, mép lá chồng lên nhau. Bao hoa có 6 bộ phận màu vàng cam điểm những đốm tía. Quả nang hình trứng, hạt xanh đen hình cầu, bóng. Cây mọc hoang và được trồng ở nhiều nơi ở nước ta.

Thu hái: thân rễ đào vào mùa thu, rửa sạch thái miếng, phơi khô.

Thành phần hóa học

Thành phần chính trong Xạ can là các isoflavonoid dạng tự do hay glycosid. Các isoflavonoid tự do gồm có: tectorigenin, iristectorigenin A, belamcandin, dichotomitin, irisflorethin, irigenin, dihydroirigenin, 5,6,7,3'-tetra-methoxy4'-methoxyisoflavon, 7-O-methylirisolidon. Trong thân rễ Xạ can còn có một flavonol là rhamnotricin.

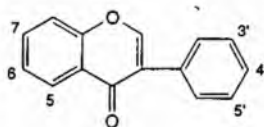
Các dẫn chất glycosid có tectoridin và iridin là các dẫn chất của 7-O-glucosid của tectorigenin, tectorigin, irigenin, 6''-O-p-hydroxybenzoyliridin và 6''-O-vanilloyliridin. Tectoridin có trong thân rễ với hàm lượng 1,5%.

Các dẫn chất có cấu triterpenoid kiểu iridal: belamcandal, desacetyl-belamcandal, belamcandol A.

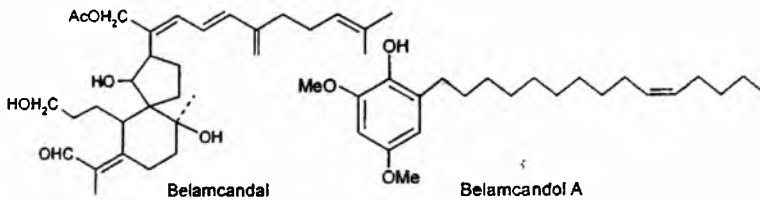


Cây xạ can
Belamcanda chinensis Lem.

Tên chất	Nhóm thế					
	5	6	7	3'	4'	5'
Tectorigenin	OH	OMe	OH		OH	
Iristectorigenin A	OH	OMe	OH	OH	OMe	
7-O-methylirisolidon	OH	OMe	OMe		OMe	
Belamcandin	OH	OMe	OMe	OMe	OMe	
Dichotomitin	OH	O-CH ₂ -O		OH	OMe	OMe
Irisflorethin	OMe	O-CH ₂ -O		OMe	OMe	OMe
Irigenin	OH	OMe	OH	OH	OMe	OMe



Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid



Tác dụng và công dụng

Tectorigenin và tectoridin có tác dụng ức chế sự tạo thành prostaglandin E-2 trên chuột thí nghiệm. Tectorigenin còn có tác dụng kháng nấm và irigenin có tác dụng kích thích tổng hợp RNA.

Các dẫn chất triterpenoid của Xạ can có tác dụng độc với cá.

Trong y học cổ truyền, Xạ can được dùng để chữa viêm họng, ho và khó thở có nhiều đờm.

Dược liệu được ghi vào Dược điển Việt Nam và Trung Quốc.

DÂY MẬT

Radix Derris

Bộ phận dùng là rễ cây Dây mật (dây Thuốc cá) - *Derris elliptica* Benth., Phân họ Đậu - Faboideae, họ Đậu - Fabaceae.

Đặc điểm thực vật

Loại dây leo to, dài có thể đến 10m. Lá kép lông chim 1 lần lẻ. Lá chét to, khi non mềm. Hoa nhỏ, màu hồng 10 nhị một bó. Quả dẹt dài 4 - 8 cm.

Cây mọc hoang phổ biến ở vùng rừng núi nước ta. Các nước như Malaysia, Myanmar, Indonesia, Ấn Độ và Srilanka đều có cây mọc hoang và được trồng.

Trồng trọt

Cây tương đối dễ trồng, thích hợp với khí hậu (nóng, ẩm) ở nước ta, cây ưa đất sét pha cát, nhiều mùn. Trồng bằng dăm cành. Hiện nay, cây được trồng để khai thác tại tỉnh Hậu Giang.

Thu hái

Rễ, thu hoạch vào cuối năm thứ hai, nhổ lấy rễ, không bỏ rễ con vì rễ con chứa nhiều hoạt chất. Sau khi thu hoạch phải sấy khô. Để ẩm hoạt chất chóng bị phá hủy.

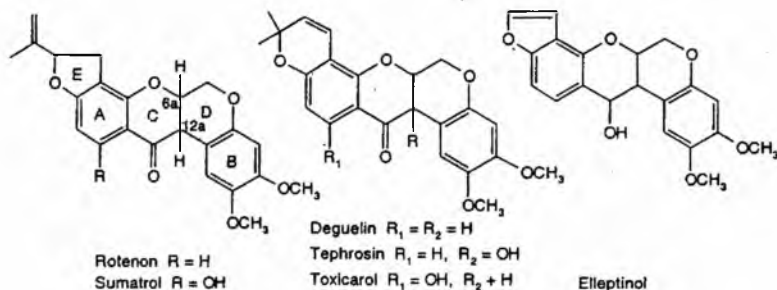


Dây mật
Derris elliptica Benth.

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Thành phần hóa học

Hoạt chất là các rotenoid có cấu trúc cơ bản isoflavonoid trong đó chủ yếu là rotenon. Ngoài ra còn có những dẫn chất có rotenoid khác như sumatrol, deguelin, tephrosin, toxicarol, elleptinol và 12 α -hydroxyrotenon.



Rotenon kết tinh hình lăng trụ, không màu, quay trái, khó tan trong nước ($1,6 \times 10^{-5}$ g trong 100 ml nước), hơi tan trong alcol và ether, rất tan trong aceton, benzen và chloroform. Nếu tiếp xúc với ánh sáng và không khí thì rotenon dễ bị hỏng vì một phần bị chuyển thành dehydrorotenon do mất 2H ở vị trí 6a, 12a. Nếu oxy hoá bằng permanganat thì cũng xảy ra như vậy. Rotenon cũng dễ bị hỏng ở môi trường kiềm. Tỷ lệ rotenon trong rễ cây khoảng 4 - 8%.

Định tính rotenon

0,5 g bột rễ thêm 5 ml chloroform, lắc để chiết rotenon, lọc. Dịch lọc đem bốc hơi trên kính đồng hồ. Thêm vài giọt H₂SO₄ đậm đặc, sẽ có màu vàng cam ngả sang màu tím khi thêm vài hạt natri nitrit.

Dung dịch 1% rotenon trong acteon thêm acid nitric, một ít nước rồi kiềm hoá bằng amoniac, sẽ xuất hiện màu xanh lơ rõ nhưng không bền.

Muốn định tính trên vi phẫu thực vật thì tiến hành như sau: nhúng vi phẫu trong acid nitric loãng 1/1 trong 30 giây, vớt ra, đặt lên lam kính rồi thêm 1 lượng dư dung dịch natri carbonat, dùng giấy thấm để thấm bớt nước rồi đặt bản kính mỏng. Tiếp theo, dùng ống mao quản cho amoniac đậm đặc vào mép bản kính mỏng, quan sát với kính hiển vi, những tế bào nào chứa rotenon thì có màu xanh, màu không bền.

Định lượng

Phương pháp cân

Bột dược liệu được chiết với chloroform bằng cách ngâm 24 giờ, sau đó lắc trong 4 giờ trên máy lắc. Dung dịch được đem bốc hơi, lấy cặn hoà tan ở nhiệt độ sôi bằng carbon tetrachlorid bão hoà rotenon. Để nguội thì thu được phức rotenon - CCl₄ kết tinh. Lọc trên phễu thủy tinh đã cân bì trước, rửa với CCl₄

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

bão hòa rotenon, sấy ở 35°C và cân. Rotenon có thể tách ra khỏi phức bằng cách hoà phức chất trong cồn 95% sôi, rồi để lạnh.

Các phương pháp khác

Do màu dựa vào phản ứng với H_2SO_4 và natri nitrit, phương pháp này định lượng tất cả những chất rotenoid nên kết quả cao hơn phương pháp trên. Ngoài ra còn có thể dùng phương pháp đo độ quay cực, phương pháp định lượng các nhóm methoxy.

Thử tác dụng trên sinh vật.

Thử trên cá: chọn một loại cá nhất định ví dụ cá vàng - *Carassius auratus* rồi xác định độ pha loãng của rotenon làm cho cá mất thăng bằng.

Thử trên ruồi: cho ruồi vào tủ lạnh để làm tê liệt tạm thời rồi sau đó dùng micropipet nhỏ lên mỗi con vật một giọt dung dịch định thử nghiệm. Sau 24 giờ, tính tỷ lệ chết.

Tác dụng và công dụng

Dây mật đã được nhân dân ta dùng để thuốc cá (nên còn được gọi là dây thuốc cá). Rotenon với nồng độ 2×10^{-8} đã độc với cá.

Rotenon có tác dụng ức chế trên các dòng tế bào ung thư như bạch cầu, vòm họng. Rotenon còn có tác dụng diệt côn trùng. Tác dụng có thể qua đường tiêu hoá hoặc tiếp xúc. Deguelin kém độc 10 lần, tephrosin kém độc 40 lần và toxocarol 400 lần so với rotenon.

Động vật máu nóng không thấy biểu hiện độc bằng đường tiếp xúc. Bằng đường tiêm có thể gây nên chết vì ngạt thở do liệt hô hấp, còn đường uống thì ít độc hơn.

DL₅₀ trên thỏ khi tiêm tĩnh mạch là 0,35 mg/kg, tiêm bắp là 5,0 mg/kg. DL₅₀ trên chuột cống trắng bằng đường uống là 153 mg/kg, tiêm màng bụng là 5 mg/kg.

Tuy có tài liệu nói là không độc đối với người nhưng cần phải thận trọng nhất là khi tiếp xúc lâu ngày do hít phải.

Ngoài công dụng để thuốc cá, Dây mật hiện nay được dùng chủ yếu trong nông nghiệp thay cho các chất tổng hợp để diệt côn trùng phá hoại thực vật, có thể dùng để diệt bọ cho súc vật. Các vùng nuôi tôm người ta dùng rotenon để diệt cá nhưng tôm lại không ảnh hưởng. Để diệt côn trùng, chỉ cần nghiền rã Dây mật thật mịn trộn với bột đất thô để rắc hoặc thêm nước pha thành hỗn dịch phun lên cây (dùng với tỉ lệ 0,025%, khi dùng mới pha vì hoạt chất dễ hỏng).

HẠT CÚ ĐẬU

Semen Pachyrrhizi

Bộ phận dùng là hạt cây Củ đậu - *Pachyrrhizus erosus* Urb., (= *P. angulatus* Rich.), họ Đậu - Fabaceae.

Đặc điểm thực vật

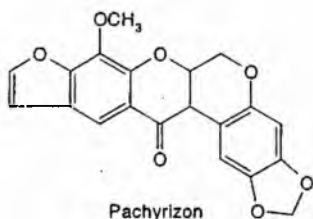
Cây leo, lá kép 3 lá chét hình tam giác rộng. Hoa màu tím nhạt mọc thành chùm dài ở kẽ lá. Quả hơi có lông, có khoảng 9 hạt. Mùa hạt từ tháng 11-12. Rễ chính phình thành củ, nạc.

Thành phần hóa học

Củ tươi có 90% nước, 2,4% tinh bột, 4,5% đường (biểu thị bằng glucose), 1,46% protein, 0,39% chất vô cơ, các men peroxylase, amylase và phosphatase.

Hạt, ngoài các thành phần như lipid, protein, tinh bột, đường, còn có các dẫn chất rotenoid: rotenon khoảng 0,56 - 1% ngoài ra còn có tephrosin, pachyrrhizon, munduseron, 12 α -hydroxyrotenon, 12 α -hydroxypachyrrhizon, 12 α -hydroxydolineon, 12 α -hydroxyeroson; một dẫn chất coumarono-chromen là pachyrrhizomen; một dẫn chất 3-arylcoumarin là pachyrrhizin; một dẫn chất pterocarpan là neodulin.

Trong lá cũng có các chất rotenoid nhưng hàm lượng thấp.



Tác dụng và công dụng

Nghiên cứu cho thấy rotenon và 12 α -hydroxyrotenon có tác dụng độc rất rõ trên tế bào ung thư bạch cầu lympho P-388, sarcom KB và nhiều dòng tế bào ung thư khác của người với ED₅₀ 0,01 - 0,3 μ g/ml [Kinghorn A.D., *Planta Med.* 56 (1990) 673].

Hạt củ đậu có rotenon nên cũng được dùng làm thuốc trừ sâu như Dây mật nhưng vì tỉ lệ rotenon thấp hơn nên cần pha đặc hơn. Hạt không ăn được.

Rễ củ Đậu (người miền Nam gọi là củ sắn) được dùng làm thực phẩm thường để ăn sống hoặc xào nấu chín.

DƯỢC LIỆU CHỨA NEOFLAVONOID

TÔ MỘC

Lignum Caesalpiniae

Dược liệu là gỗ phơi khô của cây Gỗ vang (hay Tô mộc) - *Caesalpinia sappan* L., họ Đậu - Fabaceae, phân họ Vang - Caesalpinioideae.

Đặc điểm thực vật

Cây gỗ cao 7 - 10 m, thân có gai. Lá kép lông chim, gồm 12 đôi lá chét hoặc hơn; lá chét mặt trên nhọn, mặt dưới có lông. Cánh hoa có lông, bầu có lông. Quả dẹt, nở về phía đỉnh và nở ra thành mô, có 4 hạt. Cây mọc hoang và được trồng một số nơi ở nước ta.

Bộ phận dùng

Gỗ lõi của những cây đã già, khi gỗ đã có màu vàng đỏ. Người ta hạ cây và cưa thành khúc dài 20 cm rồi chẻ nhỏ thành thanh rộng 5 - 8 cm dày 0,5 cm. Gỗ dễ chẻ theo chiều dọc của thớ, không mùi, vị hơi chát.



Tô mộc - *Caesalpinia sappan* L.

Vi phẫu: mạch gỗ to, đứng riêng lẻ hoặc dính liền nhau 2 - 3 mạch. Mô mềm gỗ cấu tạo bởi những tế bào nhỏ, thành dày hoá gỗ xếp đều đặn. Tia ruột rỗng, gồm một hoặc 2 dày tế bào.

Bột: màu da cam, soi kính hiển vi thấy: nhiều mảnh mạch chám, nhiều tế bào mô mềm gỗ thành dày.

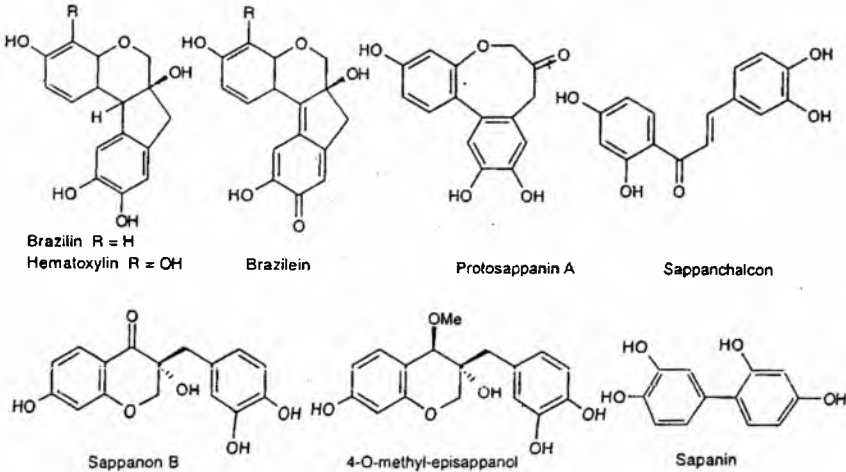
Thành phần hóa học

Trong gỗ vang các hợp chất neoflavonoid là brazilin, 3-O-methylbrazilin, brazilein. Brazilin là chất có tính thể màu vàng, gần giống với hematoxylin (cũng có màu vàng) trong lõi gỗ của cây *Hematoxylon campechianum* L. Brazilin ở môi trường kiềm cho màu đỏ.

Ngoài ra còn có các dẫn chất chalcon như sappanchalcon, 3-deoxysappanchalcon, isoliquiritigenin; các homoisoflavonoid như sappanon B, 3-deoxysappanon B, sappanol, 3-deoxysappanol, 4-O-methylsappanol, 4-O-methylepisappanol, 3-deoxy-4-O-methyl-sappanol, 3-deoxy-4-O-methylepisappanol; và các dẫn chất khác như sapanin (2,3',4,4'-tetrahydroxydiphenyl), protosappanin A-E, protosappanin A dimethylacetal, isoprotosappanin B, neosappanon A, neoprotosappanin, protosappanin C dimethyl acetal,

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

bisdihydrosiringenin, lyoniresinol, protosappanin E-2; acid palmitic, tanin và acid gallic. [Fu L. et al. *Molecules* (2008), 13, 1923-30; N.T.T. Mai et al. *Chem. Pharm. Bull.* (2005), 53(8) 984-88]



Tác dụng và công dụng

Cao chiết methanol gỗ Vang có tác dụng áp chế miễn dịch mạnh. Cao chiết cũng có tác dụng ức chế mạnh enzym xanthin oxydase với IC_{50} 14,2 μ g/ml. Sappanchalcon có tác dụng ức chế xanthin oxidase mạnh nhất với IC_{50} 2,5 μ M [N.T.T. Mai, 2005]. ở nồng độ 20-40 μ M chất này có tác dụng bảo vệ tế bào thần kinh chống lại stress oxy hoá gây bởi glutamat. 4-O-methyl-episappanol có tác dụng ở nồng độ 20-40 μ M. [Jeong G.S. *Biol & Pharm. Bull.* (2009) 32(5) 945-49]

Brazilin có tác dụng ức chế sản xuất NO. Sappanchalcon, protosappanin D và E ức chế sản xuất cả NO và prostaglandin E2 và áp chế TNF- α , IL-6, COX-2 và sự thể hiện của iNOS mRNA. [Makiko W. et al. *Pharm. Bull.* (2009) 32(5) 941-45]

Tô mộc có tác dụng làm tăng và kéo dài thời gian tác dụng của hormon thượng thận đối với ruột cô lập của chuột bạch hoặc tử cung cô lập và huyết áp của thỏ; có tác dụng co mạch đối với ếch.

Tô mộc còn có tác dụng đối kháng với chất có tác dụng hưng phấn trung khu thần kinh (như strychnin), gây ngủ đối với thỏ, chuột bạch.

GS. Nguyễn Thị Lâu - Trường đại học Y dược Tp. HCM nghiên cứu thấy nước sắc Tô mộc có tác dụng chống phân bào rõ rệt trên mô phân sinh rễ hành.

Phòng đông y thực nghiệm của Viện y trùng Việt Nam (nay là Viện Pasteur Hà Nội) đã nghiên cứu thấy nước sắc Tô mộc có tác dụng kháng khuẩn rõ đối với các vi khuẩn *Staphylococcus* 209P, *Shigella dysenteriae*, *Sh. flexneri*, *Bacillus subtilis*, ngoài ra có tác dụng yếu trên một số vi khuẩn khác. Chất tác dụng không bị nhiệt phá hủy.

Nước sắc gỗ vang được nhân dân dùng nhuộm gỗ trước khi đánh vecni; có thể dùng làm thuốc nhuộm trong vi phẫu thực vật, phần gỗ bắt màu hồng [theo GS. Vũ Văn

Flavonoid và dược liệu chứa flavonoid

Chuyên, Trường Đại học Dược khoa Hà Nội). Dịch chiết Tô mộc có thể dùng làm thuốc thử màu acid kiềm (acid chuyển sang vàng, kiềm chuyển sang tím) vùng chuyển màu pH 5,8 - 7,7.

Theo dược điển Trung Quốc, Tô mộc cải thiện tuần hoàn máu làm mất đi sự ứ huyết, giảm viêm và giảm đau.

Đông y dùng làm thuốc chữa mất kinh, loạn kinh, ứ huyết sau khi sinh. Đau nhói vùng ngực và bụng, bị chấn thương.

Phụ nữ mang thai không được dùng.

CHƯƠNG 9

COUMARIN VÀ DƯỢC LIỆU CHỨA COUMARIN

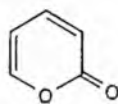
MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học chương "Dược liệu chứa coumarin", sinh viên phải biết được:

1. Cấu trúc hóa học của 3 nhóm coumarin: coumarin đơn giản, furanocoumarin, pyrazinocoumarin.
2. Lý tính, hóa tính của coumarin.
3. Các phương pháp phân tích coumarin.
4. Chiết xuất coumarin.
5. Tác dụng và công dụng của coumarin.
6. Các dược liệu chứa coumarin đã đưa vào giáo trình, chủ trong Bách khoa Toàn thư, Sài đất, Mu u.

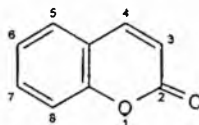
ĐẠI CƯƠNG VỀ COUMARIN

I. KHÁI NIỆM CHUNG VỀ COUMARIN

Trong phần flavonoid, chúng ta đã xét những dẫn chất benzo- γ -pyron. Ở đây coumarin là những dẫn chất benzo- α -pyron có cấu trúc C_6-C_3 .



α -pyron

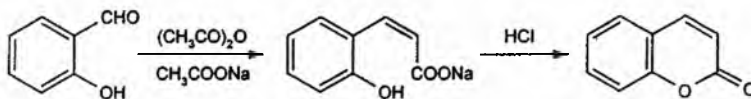


Benzo- α -pyron

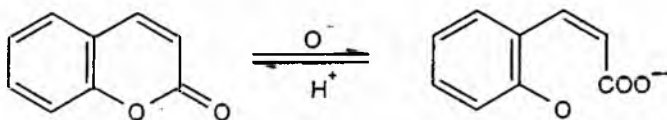
Benzo- α -pyron là chất coumarin đơn giản nhất tồn tại trong thực vật, được biết từ năm 1820 trong hạt của cây *Dipteryx odorata* Willd. (*Coumarouna odorata* Aubl.) thuộc họ Đậu. Cây này mọc ở Brasil, có trồng ở Venezuela với tên địa phương là "Coumarou", do đó mà có tên. Benzo- α -pyron còn có trong lá cây *Asperula odorata* L. họ Cà phê, trong một số cây thuộc chi *Melilotus* họ Đậu. Chất này có mùi thơm dễ chịu, được dùng làm

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

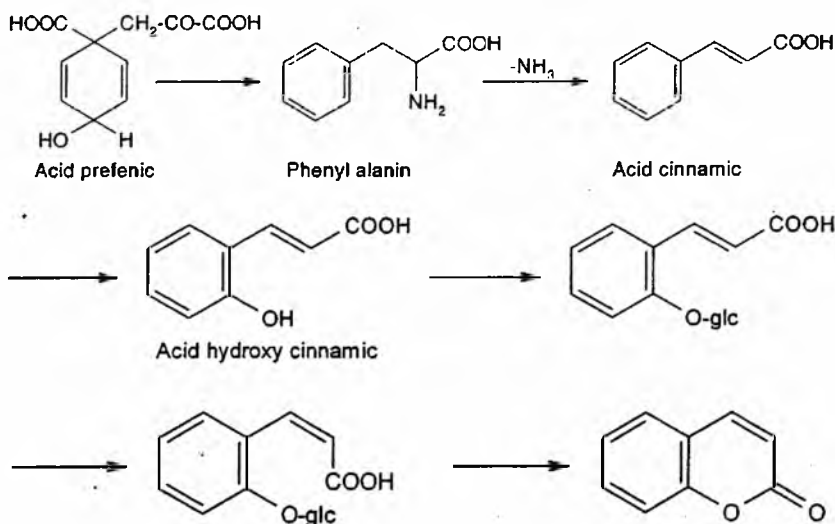
hương liệu. Trong kỹ nghệ, benzo- α -pyron được tổng hợp từ aldehyd salicylic, anhydrid acetic và natri acetat.



Người ta có thể coi α -pyron là một lacton (ester nội) của acid hydroxycinnamic vì khi cho tác dụng acid vô cơ (ví dụ HCl) lên acid hydroxycinnamic thì acid này sẽ đóng vòng trở thành vòng lacton. Ngược lại, vòng lacton sẽ bị mở vòng khi tác dụng bởi kiềm. Sự mở vòng và đóng vòng có tính thuận nghịch.



Đứng về mặt sinh nguyên, sự tạo thành coumarin cũng qua con đường acid shikimic rồi tạo thành acid pfenic (Xem phần flavonoid) rồi qua các bước tiếp theo như sau:

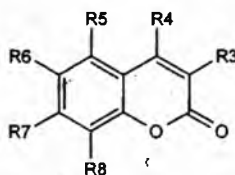


II. PHÂN LOẠI COUMARIN

Cho đến nay người ta đã biết hơn 200 chất coumarin khác nhau. Có thể phân coumarin thành các nhóm:

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

- Coumarin đơn giản
- Furanocoumarin
- Pyranocoumarin



1. Coumarin đơn giản

1.1. Nhóm oxycoumarin

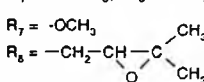
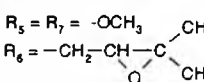
Tên chất	Điểm chảy	Nhóm thế
Coumarin	70°C	-
Umbelliferon	223-224	R ₇ = OH
Skimmin	219-221	Umbelliferon 7-O-glc
Neohyrangin	204	Umbelliferon 7-O-glc-glc
Aesculetin	268-272	R ₆ = R ₇ = OH
Aesculin (Aesculosid)	205	Aesculetin -6-O-glc
Cichoriin	213-216	Aesculetin -7-O-glc
Daphnetin	255-256	R ₇ = R ₈ = OH
Daphnin	223-224	Daphnetin-8-O-glc
Herniarin	117-118	R ₇ = OCH ₃
Scopoletin	204-205	R ₆ = OCH ₃ ; R ₇ = OH
Scopolin	217-219	Scopoletin-7-O-glc
Fabiatrin	236-238	Scopoletin-7-O-glc-xyll
Hydrangetin	186	R ₇ = OH; R ₈ = OCH ₃
Scoparon	144-146	R ₆ = R ₇ = OCH ₃
Ayapin	231-232	R ₆ + R ₇ = O-CH ₂ -O
Limetin(Citropten)	146-147. 5	R ₆ = R ₇ = OCH ₃
Auraptin	68	R ₇ = $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_3$
Umbelliprenin	61-63	R ₇ = $-\text{O}-\left[\text{CH}_2-\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_2\right]_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_3$
Collinin	68	R ₈ = -OCH ₃ R ₇ = $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_3$
7-methoxy-5-geranoxycoumarin	86-87	R ₇ = -OCH ₃ R ₅ = $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_3$

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Tên chất	Điểm chảy	Nhóm thế
Fraxinol	171-173	$R_6 = OH; R_5 = R_7 = OCH_3$
Fraxetin	227-228	$R_7 = R_8 = OH; R_6 = OCH_3$
Fraxin	205	Fraxetin-8-O-glc
Fraxidin	196-197	$R_8 = OH; R_6 = R_7 = OCH_3$
Isofraxidin	148-149	$R_7 = OH; R_6 = R_8 = OCH_3$
Calycanthosid	219-220	$R_6 = R_8 = OCH_3; R_7 = O-glc$
6,7,8 trimethoxy coumarin	104	$R_6 = R_7 = R_8 = OCH_3$

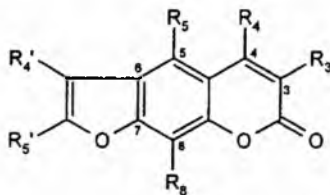
1.2. Nhóm alkyl-oxycoumarin

Gốc alkyl thường là một gốc isoprenyl (tiền chất của terpenoid)

Tên chất	Điểm chảy	Nhóm thế
3-methyl-4-oxy-coumarin	225	$R_3 = CH_3; R_4 = OH$
Osthenol	124-125	$R_7 = OH; R_8 = CH_2-CH=C(CH_3)_2$
Vellein	187-189	Osthenol-8-O-glc
Osthol	83-84	$R_7 = OCH_3; R_8 = CH_2-CH=C(CH_3)_2$
Meransin (oxyd osthol)	98	$R_7 = -OCH_3$ $R_8 = -CH_2-CH-C(CH_3)_2$ 
7-demethylsuberosin	133-134	$R_7 = OH; R_8 = CH_2-CH=C(CH_3)_2$
Suberosin	87-88	$R_7 = OCH_3; R_8 = CH_2-CH=C(CH_3)_2$
Ostruthin	117-119	$R_8 = -CH_2-CH=C(CH_3)-(CH_2)_2-CH=C(CH_3)_2$ $R_7 = -OH$
Aculeatin	113	$R_5 = R_7 = -OCH_3$ $R_8 = -CH_2-CH-C(CH_3)_2$ 

2. Furanocoumarin (furocoumarin)

2.1. Nhóm 6,7-furanocoumarin (hay còn gọi là nhóm psoralen)

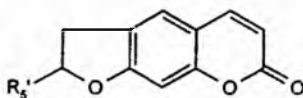


Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Tên chất	Điểm chảy	Nhóm thế
Psoralen	161-163	$R_3 \rightarrow R_8 = H$
Bergaptol	276 -282	$R_5 = OH$
Bergapten	188-191	$R_5 = OCH_3$
Xanthotoxol	252-253	$R_8 = OH$
Xanthotoxin	146-147	$R_8 = OCH_3$
Imperatorin	102-105	$R_3 = -OCH_2-CH=C \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$
Isoimperatorin	112-114	$R_3 = -OCH_2-CH=C \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$
Prangenin	113-114	$R_3 = -OCH_2-CH-O \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$
Oxypeucedanin (racemic)	141-143	$R_3 = -OCH_2-CH-O \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$
Isopimpinellin	148-151	$R_5 = R_8 = OCH_3$
Phellopterin	102	$R_2 = -OCH_3$ $R_8 = -OCH_2-CH=C \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$
Byakangelicol	106	$R_2 = -OCH_3$ $R_8 = -OCH_2-CH-O \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$
Byakangelicin	117-118	$R_2 = -OCH_3$ $R_8 = -OCH_2-CH(OH)-C(OH) \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$
Bergamottin	59-61	$R_3 = -O-CH_2-CH=C \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix} -CH_2-CH_2-CH=C \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$
Ostruthol	136-137	$R_3 = -OCH_2-CH \begin{matrix} \\ O-OC-C=CH-CH_3 \end{matrix} -C \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$ HO
Auraptin	210-212	$R_5 = -OCH_3$; $R_8 = OH$
Oxypeucedanin hydrat	134	$R_3 = -OCH_2-CH(OH)-C(OH) \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$
Peucedanin	109	$R_4 = -OCH_3$; $R_5 = -CH=(CH_3)_2$

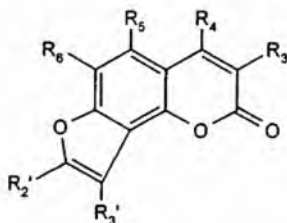
Coumarin và dược liệu chứa coumarin

2.2. Nhóm dihydro 6,7-furanocoumarin



Tên chất	Điểm chảy	Nhóm thế
Nodakenetin	195-197	$R_5' = \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C} \\ \\ \text{OH} \end{matrix}$ vớ trí β
Nodakenin	215-219	$R_5' = \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C} \\ \\ \text{O-glc} \end{matrix}$
Marmesin	189	Đồng phân đối quang của nodakenetin
Marmesinin		Marmesin - β - glucosid

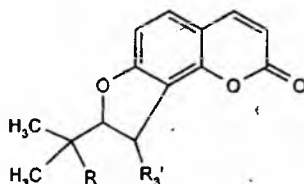
2.3. Nhóm 7,8-furanocoumarin (hay còn gọi là nhóm angelicin)



Tên chất	Điểm chảy	Nhóm thế
Angelicin	138-140	Các nhóm thế = H
Isobergapten	218-222	$R_5 = \text{OCH}_3$
Sphondin	192-193	$R_6 = \text{OCH}_3$
Pimpenellin	117-119	$R_5 = R_6 = \text{OCH}_3$
Oroselon	187-189	$R_2' = \begin{matrix} \text{CH}_2 \\ // \\ -\text{C} \\ \backslash \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
Oroselol	154-156	$R_2' = \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C} \\ \\ \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

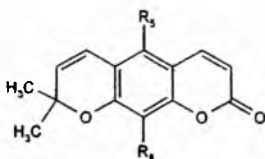
2.4. Nhóm dihydro-7,8-furanocoumarin



Tên chất	Điểm chảy	Nhóm thế
Athamantin	58-60	$R = R_3' = \text{OCO-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$
Archangellicin	100-102	$R = R_3' = \begin{array}{c} \text{-OOC} \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} = \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{H} \end{array}$
Eduletin	138-140	$R = \text{-O-CO-CH}_3$ $R_3' = \begin{array}{c} \text{-OOC} \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} = \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{H} \end{array}$
Peucenidin	124-125	$R = \text{-OCO-CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ $R_3' = \text{-OCOCH}_3$

3. Pyranocoumarin (pyrocoumarin)

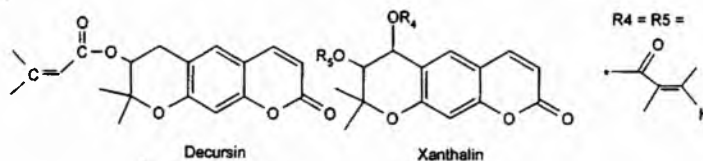
3.1. Nhóm 6,7-pyranocoumarin (nhóm xanthyletin)



Tên chất	Điểm chảy	Nhóm thế
Xanthyletin	128-131	$R_5 = R_6 = \text{H}$
Luvangetin	108-109	$R_5 = \text{H}; R_6 = \text{OCH}_3$
Xanthoxyletin	132-133	$R_5 = \text{OCH}_3; R_6 = \text{H}$

3.2. Nhóm dihydro 6,7-pyranocoumarin

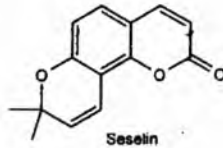
Ví dụ chất decursin, xanthalin



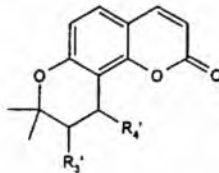
Coumarin và dược liệu chứa coumarin

3.3. Nhóm 7,8-pyranocoumarin

Ví dụ chất seselin



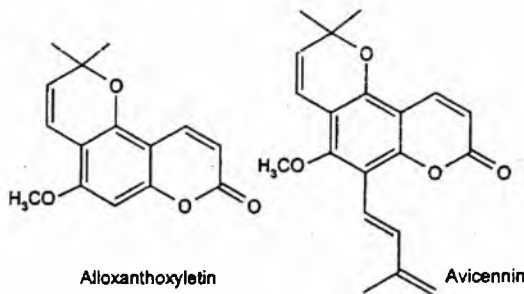
3.4. Nhóm dihydro 7,8-pyranocoumarin



Tên chất	Điểm chảy	Nhóm thế
Xanthogalin	100	 R ₃ ' = R ₄ ' = H
Khellacton	cis (186), trans (175)	R ₃ ' = R ₄ ' = OH (có đồng phân cis và trans)
Provismin	162	R ₃ ' = -OH; R ₄ ' = OCH ₃
Samidin	138	R ₃ ' = R ₄ ' = H
Visnadin	84-86	R ₃ ' = OCOCH(CH ₃)(C ₂ H ₅) R ₄ ' = OCOCH ₃

3.5. Nhóm 5,6-pyranocoumarin

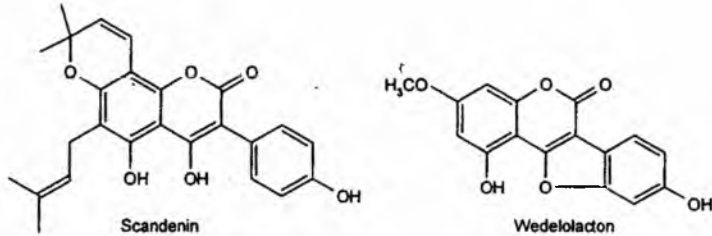
Nhóm này ít gặp trong cây. Chất alloxanthoxyletin và avicennin là ví dụ.



Coumarin và dược liệu chứa coumarin

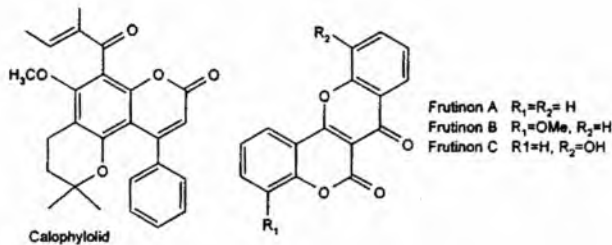
Ngoài những nhóm chính như trên, còn một số nhóm coumarin khác ít gặp hơn như:

3-Phenylcoumarin: ví dụ chất scandenin có trong *Derris scandens*;



Coumestan: ví dụ wedelolacton có trong cây Sài đất - *Wedelia calendulacea*;

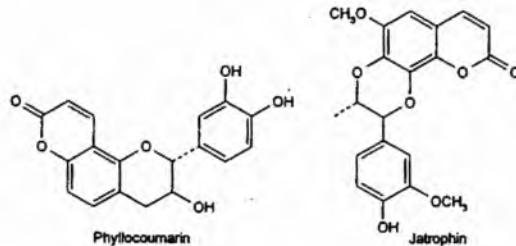
4-Phenyl coumarin: ví dụ calophyllolid trong cây Mù u - *Calophyllum inophyllum*;



Chromonocoumarin: ví dụ frutinon A, B, C có trong vỏ rễ của một loài Viền chỉ - *Polygala fruticosa*;

Coumarinolignan: ví dụ jatrophin có trong cây dầu mè - *Jatropha curcas*;

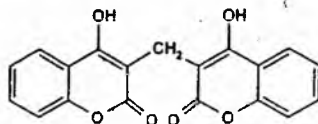
Catechin coumarin: ví dụ phyllocoumarin trong cây *Phyllocladus trichomanoides*.



Biscoumarin: có cấu trúc dimer do 2 phân tử coumarin nối với nhau theo dây nối C-C (thường giữa các vị trí: 5-8', 3-7', 6-8', 3-8') hoặc qua cầu oxy (thường giữa các vị trí 3-7', 7-8').

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

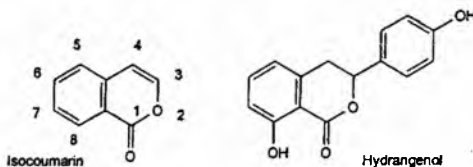
Biscoumarin thường được nhắc tới là dicoumarol. Dicoumarol là sản phẩm biến đổi của coumarin trong một số loài *Melilotus* như *Melilotus alba* và *M. officinalis* bị nhiễm bởi một số loài vi nấm thuộc các chi *Penicillium*, *Aspergillus*, *Fusarium* và *Mucor*. Đây là nguyên nhân gây độc đối với gia súc sử dụng thức ăn có sản phẩm này. Nó cũng là nguyên nhân gây ra tình trạng ngộ độc ở một số ít người tự điều trị bằng *Melilotus* bị nhiễm nấm mốc.



Dicoumarol

Triscoumarin: có cấu trúc trimer do 3 phân tử coumarin nối với nhau.

Isocoumarin:



Nếu hoán đổi vị trí của nhóm carbonyl với dị tố oxy trong nhân benzo- α -pyron thì ta có một nhóm hợp chất được gọi là *isocoumarin*. Ví dụ như hydrangenol [=3,4-Dihydro-8-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl) isocoumarin], một chất gây dị ứng tiếp xúc có trong một số cây thuộc chi *Hydrangea* họ Thường sơn (Saxifragaceae).

Xét về mặt sinh nguyên, isocoumarin không có mối liên hệ gì với các hợp chất coumarin.

*
**

Ngoài cách phân loại như trên, có tác giả phân loại các coumarin dựa vào mức độ và vị trí oxy hóa vào nhân benzo- α -pyron:

- Oxy hóa ở 1 vị trí:
 - Có thể ở C-7: umbelliferon, herniarin...
 - Có thể ở C-6: suberosin, psoralen, xanthyletin...
 - Có thể ở C-8: osthol, angelicin, seselin...
- Oxy hóa ở 2 vị trí:
 - C-5, -7: limetin, bergaptol, xanthoxyletin...
 - C-6, -7: aesculetin, sphondin...
 - C-7, -8: daphnetin, xanthotoxin, luvangetin...

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

- Oxy hóa ở 3 vị trí:
 - C-5, -6, -7 fraxinol, pimpinellin...
 - C-5, -7, -8 isopimpenillin, byakangelicol...
 - C-6, -7, -8 fraxetin, fraxidin...
- Oxy hóa ở 4 vị trí:
 - C-5, -6, -7, -8 artelin (=5, 6, 7, 8-tetramethoxybenzo- α -pyron).

III. ĐẶC ĐIỂM VỀ CẤU TRÚC

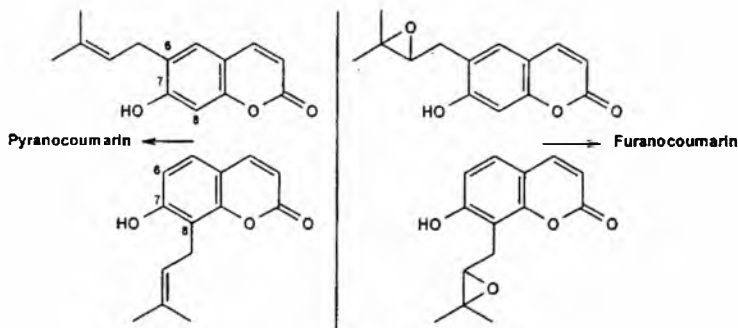
Hầu hết, các chất thuộc các nhóm coumarin nói trên có nguyên tử oxy nối vào C-7. Vì thế, có thể coi tất cả các dẫn chất coumarin đều xuất phát từ umbelliferon.

Coumarin thuộc nhóm các hợp chất phenol nhưng phần lớn các nhóm OH phenol được ether hóa (thay -H bằng nhóm -CH₃ hay bằng một mạch terpenoid có từ 1 - 3 đơn vị isoprenoid).

Trong tự nhiên, coumarin ít tồn tại dưới dạng glycosid, nếu có thì mạch đường cũng thường đơn giản, hay gặp là glucose, đôi khi là glc - glc hoặc glc - xyl.

Trong nhóm dihydrofuranocoumarin và dihydropyranocoumarin người ta đã phân lập được nhiều dẫn chất acyl. Các dẫn chất acylcoumarin này trước đây thường bị bỏ qua trong quá trình chiết xuất vì rất dễ bị thủy phân, đặc biệt ở môi trường kiềm. Các acid tham gia để tạo thành ester hay gặp là các acid acetic, angelic, tiglic, isovalerianic và 2-methyl butyric.

Người ta cho rằng các dẫn chất 6- hay 8- isoprenylcoumarin đóng vòng với nhóm OH ở vị trí C-7 sẽ tạo thành các dẫn pyranocoumarin. Nếu mạch isoprenyl bị epoxy hóa thì sự đóng vòng với nhóm OH ở C-7 sẽ tạo thành các dẫn chất furanocoumarin.



Coumarin và dược liệu chứa coumarin

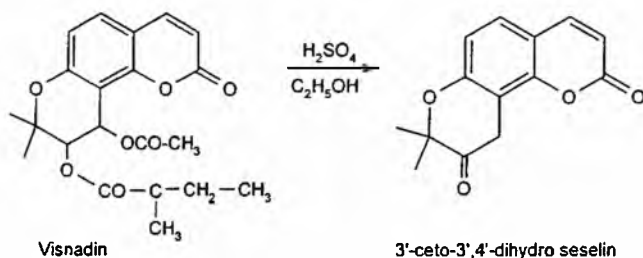
IV. TÍNH CHẤT

1. Lý tính

Coumarin là những chất kết tinh không màu, phần lớn dễ thăng hoa, có mùi thơm. Ở dạng kết hợp glycosid coumarin có thể tan trong nước. Ở dạng aglycon, coumarin dễ tan trong dung môi kém phân cực. Các dẫn chất coumarin phát huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại. Cường độ huỳnh quang phụ thuộc nhóm oxy của phân tử coumarin cũng như pH của dung dịch. Khả năng cho huỳnh quang mạnh nhất là nhóm OH ở C-7.

2. Hóa tính

Coumarin có vòng lacton (ester nội) nên bị mở vòng bởi kiềm tạo thành muối tan trong nước. Nếu acid hóa, coumarin sẽ đóng vòng trở lại. Kiềm còn có tác dụng cắt các nhóm acyl trong các dẫn chất acylcoumarin. Khi thủy phân các acylcoumarin bằng H_2SO_4 trong cồn thì thường kèm theo sự dehydrat hóa và có sự biến đổi cấu trúc. Ví dụ, visnadin sẽ tạo thành 3'-ceto, 3,4'-dihydro seselin.



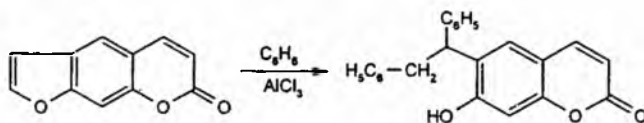
Khi ở trong môi trường kiềm yếu, coumarin có thể phản ứng với thuốc thử diazoni cho ra phẩm màu azo có màu cam – đỏ. Phản ứng này xảy ra khi phân tử coumarin có vị trí *ortho*- hay *para*- với nhóm OH phenol còn trống và không bị cản trở lập thể.

Coumarin kết hợp được với brom (với tỉ lệ mol 1:1) ở nhiệt độ lạnh tạo thành dẫn chất dibromid (Br gắn ở C-3 và C-4). Chất này dễ bị cắt HBr và cho dẫn chất 3-bromocoumarin.

Do hiệu ứng liên lập của nối đôi ở vị trí 3-4 với nhóm carbonyl nên tạo ra trung tâm ái điện tử ở cacbon b. Vì thế, coumarin có thể tác dụng với một số chất lưỡng cực, ví dụ với kali cyanid sẽ tạo thành 4-cyanohydrocoumarin.

Benzen khi có mặt $AlCl_3$ không ảnh hưởng tới các coumarin nhóm 1, nhưng với các furocoumarin sẽ xảy ra sự mở vòng furan và tạo thành dẫn chất 6-(1',2'-diphenyl-ethyl)-7 hydroxy coumarin.

Coumarin và dược liệu chứa coumarin



V. CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH COUMARIN

1. Định tính

1.1. Định tính hóa học

Định tính nhóm OH phenol. Các dẫn chất coumarin có nhóm OH phenol tự do sẽ cho màu xanh với thuốc thử $FeCl_3$.

Phản ứng với thuốc thử diazoni. Có thể dựa vào phản ứng ghép đôi với muối diazoni để định tính coumarin. Cho vào ống nghiệm 1 - 2 ml dung dịch có chứa coumarin trong cồn, thêm 3 ml dung dịch $NaCO_3$ 2%. Đun cách thủy rồi để nguội, thêm vài giọt thuốc thử diazoni.¹ Dung dịch sẽ có màu vàng, cam, đỏ cam, hồng hay đỏ. Màu bền và thay đổi tùy theo cấu trúc của coumarin và thuốc thử.

Thử nghiệm vi thăng hoa

Thực hiện vi thăng hoa dược liệu để coumarin bám trên lam kính rồi cho tác dụng với 1 giọt dung dịch I + KI, soi kính hiển vi sẽ thấy có những tinh thể iodo coumarin màu nâu sẫm hoặc tím.

Thử nghiệm dựa trên sự đóng mở vòng lacton

Có thể xác định coumarin dựa vào độ tan khác nhau của nhóm hợp chất này khi ở dạng mở vòng và đóng vòng lacton. Cho vào 2 ống nghiệm mỗi ống 1 - 2 ml dịch chiết cồn từ dược liệu. Ống thứ 1 cho thêm 0,5 ml NaOH 10% rồi đun cách thủy cả 2 ống (ống có coumarin thường có màu vàng nhạt). Để nguội, thêm vào mỗi ống 4 ml nước cất, nếu ống thứ 1 trong hơn ống thứ 2 nhưng sau đó acid hóa mà đục hoặc có kết tủa như ống thứ 2 thì sơ bộ xác định có coumarin.

Thử nghiệm dựa trên sự phát huỳnh quang

Dựa vào đặc tính các coumarin có huỳnh quang tăng lên trong môi trường kiềm khi soi dưới ánh đèn tử ngoại. Nguyên nhân là sau khi mở vòng lacton bằng kiềm, coumarin tạo thành dẫn chất acid hydroxycinnamic ở dạng *cis* (acid coumarinic). Chất này dưới tác dụng của tia tử ngoại sẽ chuyển thành dạng *trans* (acid coumaric) có huỳnh quang sáng hơn.

¹ Có thể dùng thuốc thử diazoni của *p*-nitroanilin hoặc của acid sulfanilic.

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Hiện màu: bằng cách phun dung dịch iod - kali iodid (0,2 g iod và 0,4g KI trong 100 ml nước) hoặc soi dưới ánh đèn tử ngoại 365 nm.

Bảng phân tích sắc ký lớp mỏng các coumarin (theo M. Luckner)

Coumarin	hR _f				Hiện màu	
	LM1 DM1	LM1 DM2	LM1 DM3	LM2 DM4	UV (365nm)	Dung dịch I+KI
Aesculetin	46	0	0		lục xỉn	nâu
Nordalbergin	58	2	0		xanh oliu	nâu nhạt
Umbelliferon	59	27	9		xanh sáng	lục nhạt
Marmezin	56	18	3		vàng sáng	da cam đậm
Dalbergin	64	40	15		lục xám nhạt	lục nhạt
Xanthotoxol	63	22	6		lục xỉn	xanh đậm
Psoralen	69	75	47		xanh xám nhạt	tím đỏ, gạch
Bergapten	68	75	42	31	xanh nhạt - lục	tím
Xanthotoxin	65	71	39	15	xanh nhạt - lục	đỏ gạch
Isopimpinelin	67	70	36	20	nâu nhạt	tím đậm
O methylalbergin	69	68	28		xanh da trời	hoàng yến
Coumarin	71	78	53	22	vàng lục*	-
Hemiarin	70	74	42		tím	xanh
Imperatorin	73	79	49	63	vàng nhạt-lục	vàng cam
Osthol	78	82	60		tím sáng	da cam đậm
Sphondin			17		xanh	
Angelicin				32	vàng lục*	
Isobergapten				46	vàng nhạt	
Pimpinellin				47	vàng	
Phellopterin				70	nâu	

* Huỳnh quang sau khi phun dung dịch KOH trong ethanol.

Những thuốc thử khác cũng được sử dụng để phát hiện coumarin trong sắc ký như KOH trong methanol, thuốc thử diazoni, thuốc thử acid chlorosulphonic.

1.3. Quang phổ

Phổ tử ngoại của coumarin nhóm I thường có một băng rộng hấp thu trong vùng 320 - 340 nm với log e trong khoảng 4,0. Băng hấp thu này gây ra là do hiệu ứng liên hiệp của nhóm carbonyl vòng lacton với nhân benzen và một băng hấp thu hẹp trong vùng 250 - 260 nm có cường độ hấp thu thấp hơn một chút. Sau đây là các cực đại hấp thu của 1 số coumarin đo trong ethanol:

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Aesculin	227 (4,2) 251s (3,7) 298 (3,8) 338 (4,1)
Coumarin -7-OCH ₃	243 (3,3) 253 (3,3) 323 (4,1)
Coumarin 5,7-dimethoxy	220s (4,1) 250 (3,8) 260 (3,8) 330 (4,2)
Coumarin 5,7-dihydroxy	263 (3,9) 329 (4,1)
Daphnetin	258 (3,8) 335 (4,1)
Osthenol	250s (3,6) 260 (3,69) 330 (4,19)
Scopoletin	229 (4,2) 254 (3,7) 299 (3,7) 346 (4,1)
Skimmin	237s (3,5) 253s (3,3) 300s (4,0) 319 (4,1)

Phổ tử ngoại của các furanocoumarin thường xuất hiện 1 băng rộng có hấp thu trong vùng 300 - 310 nm và một băng hẹp trong vùng 250 - 270 nm. Còn có thể có 1 băng hẹp nữa ở vùng 220nm. Cường độ hấp thu các đỉnh cao dần về phía sóng ngắn. Sau đây là các cực đại hấp thu (và độ hấp thu phân tử) của 1 số furanocoumarin trong dioxan:

Pimpenellin	257 (4,3) 305 (4,0) 365s (3,1)
Angelicin	253 (4,3) 300 (3,9) 330 (3,6)
Psoralen	245 (4,3) 250 (4,3) 290 (4,0)

2. Định lượng

Định lượng bằng phương pháp oxy hoá - khử. Coumarin trong dược liệu được chiết bằng phương pháp cất kéo bằng hơi nước ở áp suất giảm. Chuẩn độ bằng KMnO₄ 0,1N.

Định lượng bằng phương pháp đo màu. Ứng dụng phương pháp đo màu sau khi thực hiện các phản ứng màu với coumarin. Ví dụ, phản ứng kết hợp của coumarin với các muối diazoni.

Định lượng bằng phương pháp đo UV hay huỳnh quang. Xác định hàm lượng các coumarin tinh khiết sau khi tách các vết bằng sắc ký lớp mỏng bằng cách đo độ hấp thu của dung dịch trong UV hay cường độ phát huỳnh quang.

Định lượng bằng sắc ký lỏng cao áp. Sử dụng chất chuẩn để định lượng riêng các chất trong hỗn hợp. Detector dùng để phát hiện thường dùng là UV hay hiện đại hơn là MS. Detector huỳnh quang cũng có thể được dùng và cho độ nhạy cao hơn UV.

VI. CHIẾT XUẤT

Spath dựa vào sự đóng mở vòng lacton để chiết xuất một số coumarin. Trước hết là chiết coumarin bằng ether dầu hoặc bằng một dung môi hữu cơ khác. Tiếp theo, chiết coumarin trong dung môi hữu cơ với dung dịch natri

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

hydroxyd. Tách riêng lớp kiềm rồi acid hóa lại, sau đó chiết lại coumarin với dung môi hữu cơ, bốc hơi dung môi để thu được hỗn hợp coumarin thô rồi tinh chế.

Đối với các dẫn chất coumarin có nhiều nhóm OH hoặc đối với các coumarin glycosid thì chúng khó hòa tan trong dung môi hữu cơ, các phenol coumarin rất dễ bị oxy hóa bởi không khí trong môi trường kiềm, các acyl coumarin cũng dễ bị cắt nhóm acyl trong môi trường kiềm nên phương pháp Spath bị hạn chế. Trong trường hợp tách các acylcoumarin nên dùng các dung môi kém phân cực rồi tăng dần độ phân cực; bốc hơi từng dung môi, kiểm tra sự có mặt của coumarin rồi tách riêng biệt từng dẫn chất coumarin bằng sắc ký cột. Dùng chất hấp phụ là silicagel, dung môi đẩy là CHCl_3 + 2% aceton, hỗn hợp aceton–acid acetic–nước (90:10:1) hoặc dùng pha tĩnh là polyamid, rửa giải coumarin bằng methanol với các độ cồn khác nhau.

Để tinh chế coumarin, có thể dùng phương pháp thăng hoa chân không.

VII. PHÂN BỐ TRONG TỰ NHIÊN

Coumarin có mặt trong nhiều họ thực vật. Dưới đây ghi một số họ cùng với một số chi thường gặp coumarin:

Apocynaceae (*Nerium*),

Apiaceae (*Angelica*, *Coriandrum*, *Daucus*, *Ferula*, *Pimpinella*, *Peucedanum*, *Selinum*...),

Araliaceae (*Eleutherococcus*),

Asteraceae (*Artemisia*, *Eupatorium*, *Helianthus*),

Euphorbiaceae (*Euphorbia*),

Fabaceae (*Melilotus*, *Glycyrrhiza*),

Lamiaceae (*Mentha*, *Salvia*),

Loganiaceae (*Gelsemium*),

Malvaceae (*Althea*),

Oleaceae (*Fraxinus*),

Orchidaceae (*Dendrobium*),

Rosaceae (*Crataegus*, *Prunus*),

Rubiaceae (*Randia*),

Papaveraceae (*Papaver*),

Poaceae (*Hordeum*, *Triticum*, *Zea*),

Polypodiaceae (*Polypodium*),

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Rutaceae (*Citrus, Murraya, Ruta*),

Saxifragaceae (*Dichroa, Hydrangea*),

Scrophulariaceae (*Digitalis*),

Solanaceae (*Atropa, Capsicum, Datura, Lycium, Nicotiana, Scopolia, Solanum*),

Thymelaceae (*Daphne*),

Tiliaceae (*Tilia*).

VIII. TÁC DỤNG VÀ CÔNG DỤNG

Tác dụng đáng chú ý của các dẫn chất coumarin là chống co thắt, làm giãn động mạch vành với cơ chế tác dụng tương tự như papaverin. Hàng loạt các chất coumarin tự nhiên cũng như tổng hợp đã được thí nghiệm. Người ta nhận thấy rằng đối với coumarin nhóm 1 nếu OH ở C-7 được acyl hóa, tác dụng chống co thắt sẽ tăng, gốc acyl có 2 đơn vị isopren (ví dụ geranyloxy) tác dụng tốt nhất. Đối với nhóm psoralen, nếu nhóm hydroxy, methoxy hay isopentenylloxy ở vị trí C-5 hay C-8 thì tăng tác dụng. Đối với nhóm angelicin, nếu có methoxy ở C-5 hay C-6 cũng tăng tác dụng. Những dẫn chất acyldihydrofuranocoumarin và acyldihydropyranocoumarin tác dụng chống co thắt rất tốt, nhóm acyl ở đây tốt nhất là có 5 carbon nếu kéo dài mạch carbon tác dụng bị hạ thấp. Một số dược liệu có tác dụng nêu trên có thể kể: rễ Tiên hồ (*Peucedanum morisonii* Bess), hạt Cà rốt (*Daucus sativus*), quả *Ammi visnaga* (L.) Lam., rễ Bạch chỉ (*Angelica dahurica* Benth. et Hook. f.).

Tác dụng chống đông máu của coumarin cũng được biết từ lâu. Nhưng chú ý rằng tính chất này chỉ có đối với các chất có nhóm thế OH ở vị trí 4 và có sự sắp xếp kép của phân tử, ví dụ chất dicoumarol. Chất này lần đầu tiên được phát hiện khi ủ đồng các cây thuộc chi *Melilotus* và khi súc vật ăn phải bị mắc bệnh chảy máu do làm giảm sự tổng hợp prothrombin. Từ đó dicoumarol được chế tạo bằng con đường tổng hợp để làm thuốc.

Một số coumarin có tác dụng như vitamin P (làm bền và bảo vệ thành mạch), ví dụ bergapten, aesculin, fraxin.

Tác dụng chữa bệnh bạch biến hay bệnh lang trắng và bệnh vẩy nến. Tính chất này chỉ có ở những dẫn chất furanocoumarin như psoralen, angelicin, xanthotoxin, imperatorin.

Nhiều dẫn chất coumarin có tác dụng kháng khuẩn, đặc biệt chất novobiocin là một chất kháng sinh có phổ kháng khuẩn rộng có trong nấm *Streptomyces niveus*.

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Một số có tác dụng chống viêm, ví dụ calophylloid có trong cây Mù u - *Calophyllum inophyllum* có tác dụng chống viêm bằng 1/3 oxyphenbutazon.

Một số dẫn chất coumarin có tác dụng kháng HIV *in vitro*. Một số dẫn chất coumarin có trong mù u - *Calophyllum inophyllum* có tác dụng ức chế RT và nhân bản HIV trong môi trường nuôi cấy [Patil *et al.*, 1993]. Một số chất phân lập từ lá *Calophyllum lanigerum* có tác dụng ức chế HIV-1 trên tế bào lymphoblastic.

Một số có tác dụng chống ung thư, ví dụ 2 dẫn chất coumarinolignan là daphneticin có trong *Daphne tangutica* (Thymelaceae) và cleomiscosin A có trong *Simaba multiflora* (Simarubaceae).

Cũng cần chú ý rằng các chất aflatoxin là những coumarin độc có trong mốc *Aspergillus flavus* có thể gây ung thư.

DƯỢC LIỆU CHỨA COUMARIN

BA DÓT

Herba Eupatorii ayapanae

Dược liệu là bộ phận trên mặt đất tươi hoặc phơi khô của cây Ba dốt (hoặc bả dốt, có nơi gọi là mần tươi tía) - *Eupatorium triplinerve* Vahl (= *Ayapana triplinervis* (Vahl) R. M. King & H. Rob.; *Eupatorium ayapana* Vent. Ex Mill), họ Cúc - Asteraceae.

Đặc điểm thực vật

Cây thuộc thảo cao 30 - 50 cm. Thân tròn, đường kính 2 - 3 mm. Đốt thân dài 4 - 5 cm. Thân có màu tím nhạt. Lá mọc đối, phiến lá nguyên, mép hơi gợn sóng. Phiến lá gần cuống kéo thót lại. Lá dài 5 - 10 cm, rộng 1,5 - 2 cm có 3 gân nổi rõ. Cuống lá ngắn, vò lá có mùi thơm hắc. Hoa dạng đầu hợp thành ngù, hoa trắng hay phớt hồng.

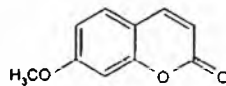
Cây có nguồn gốc Trung và Nam Mỹ, nay được trồng hay mọc hoang nhiều nơi trên thế giới.

Thành phần hóa học

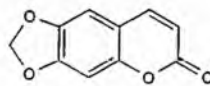
Bộ phận trên mặt đất chứa các chất coumarin: ayapanin (còn có tên khác là herniarin), ayapin, umbelliferon. Trong tinh dầu có thành phần chính là thymolquinol dimethyl ether, ngoài ra còn có 1-8-cineol, alpha-phellandren, alpha-terpineol, beta-selinen, borneol, bornyl-acetat, linalol, methylen-dioxy-6,7-coumarin, sabinen, methyl-thymyl ether và thymoquinon.



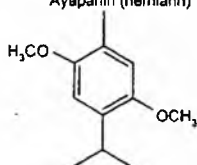
Ba dốt - *Eupatorium triplinerve* Vahl



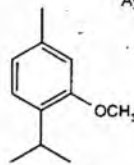
Ayapanin (herniarin)



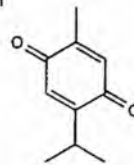
Ayapin



Thymolquinoldimethylether



Methylthymylether



Thymoquinon

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Tác dụng và công dụng

Ayapanin có tác dụng độc đối với các dòng tế bào ung thư, với các dòng tế bào đa kháng thuốc và tế bào ung thư bạch cầu RA2.

Trên thực nghiệm Ba dót có tác dụng làm hạ huyết áp và làm dẫn mạch, chứng minh được kinh nghiệm trong dân gian dùng dược liệu trên để điều trị cao huyết áp. Dịch chiết nước của cành lá Ba dót có tác dụng kích thích hoạt động của tim, tăng cường sức co bóp cơ tim và giảm nhịp tim.

Cao chiết ether dầu hỏa có tác dụng kháng khuẩn và kháng nấm mạnh. Tinh dầu trong hoa có tác dụng diệt khuẩn (*Staphylococcus*, *Vibrio cholera*, *Shigella*), diệt giun.

Ba dót được sử dụng trong y học dân gian của nhiều vùng trên thế giới như Nam và Đông Nam Á, Châu Phi và Châu Mỹ Latin với nhiều công dụng khác nhau như làm thuốc kích thích tim mạnh, chống đông máu, giảm đau, nhuận tràng, trị ho, cao huyết áp, giun sán, kiết lỵ v.v... Ngày dùng 6 – 12 g, dạng thuốc sắc. Nhân dân còn dùng lá Ba dót để chống mọt khi bảo quản cau khô.

MẦN TƯỚI

Herba Eupatorii staechadosmi

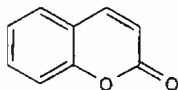
Dược liệu là bộ phận trên mặt đất phơi khô hoặc tươi của cây mần tưới (còn gọi là Mần tưới trắng) - *Eupatorium staechadosmum* Hance, họ Cúc - Asteraceae.

Đặc điểm thực vật

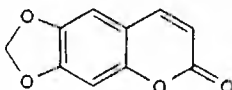
Cây thuộc thảo, cao trung bình 50 cm có thể đến 1m. Thân, cành nhẵn, phân nhiều nhánh. Lá mọc đối thuôn dài khoảng 10 cm rộng 2 cm, đầu nhọn, có khía răng thưa, vò lá có mùi thơm đặc biệt. Hoa đầu hợp thành ngù, mỗi đầu gồm 5 hoa trắng hay hơi hồng, rất thơm. Cây được trồng rải rác trong một số vườn ở nông thôn các tỉnh miền Bắc.

Thành phần hóa học

Các dẫn chất coumarin: coumarin chính danh (= benzo-a-pyron) và ayapin.



Coumarin



Ayapin

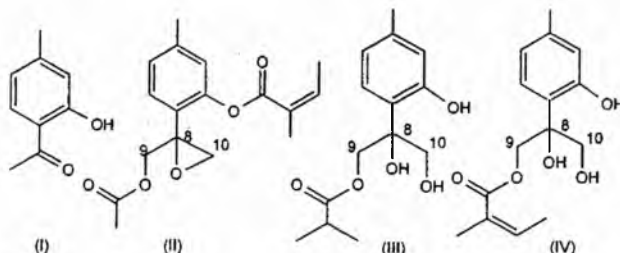


Mần tưới
Eupatorium staechadosmum
Hance

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Tinh dầu: tinh dầu Mần tưới có trên 40 cấu tử, trong đó chiếm hàm lượng cao nhất là caryophyllem (21,2%) methylthymyl ether (13,7%) và thymohydroquinon-dimethylether (10,2%) [N.X. Dũng và cs. *TC. Dược học* (2004)].

Ngoài ra, còn có các dẫn chất khác như 2-hydroxy-4 methyl acetophenon (I), 8,10, epoxy-9-acetoxy-thymol-angelat (II), isobutyryloxy-8,10-dihydroxythymol (III), 9-angeloyloxy-8,10-dihydroxy-thymol (IV).



Công dụng

Cây được dùng trong dân gian để làm thuốc xông phối hợp với các lá cây khác để giải cảm. Dùng khi bị chấn thương, mụn nhọt, lở ngứa ngoài da. Trong y học cổ truyền còn dùng để chữa bế kinh, kinh nguyệt không đều, phụ nữ sinh đẻ đau bụng do ứ huyết, phù.

Ngày dùng 6 - 12g. Cây Mần tưới trắng đã được ghi vào dược điển Việt Nam.

BẠCH CHỈ

Radix Angelicae dahuricae

Dược liệu là rễ phơi khô của cây Bạch chỉ. Có hai thứ:

- *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f.
- *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. var. *formosana* (Boiss.) Shan et Yuan, họ Hoa tán - Apiaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây thuộc thảo, thân rỗng, mặt ngoài màu tím hồng, phần dưới của thân nhẵn, phần trên gần cụm hoa có lông ngắn. Nếu để cây phát triển có thể cao đến 2m. Lá ở gốc to, có bẹ ôm lấy thân, phiến 2-3 lần xếp lông chim, thùy hình trứng, mép có răng cưa. Cụm hoa tán kép.

Coumarin và dược liệu chứa coumarin



Bạch chỉ
Angelica dahurica Benth. et Hook. f.



Rễ Bạch chỉ sau khi
chế biến

Trồng trọt

Cây đã được di thực, trồng có kết quả ở một số tỉnh miền Bắc. Cây mọc tốt ở đồng bằng lẫn miền núi. Hạt giống thu hoạch ở cây mọc 2 năm; giữ cây giống ở vùng có khí hậu mát. Gieo hạt vào tháng 10 - 11. Bạch chỉ là cây ăn rễ sâu, cần cày sâu, bừa kỹ. Đánh luống, gieo hốc, mỗi hốc 10 - 15 hạt, tưới nước vì Bạch chỉ thích ẩm. Khi cây cao 20 - 30 cm tỉa bớt còn vài ba cây ở mỗi hốc. Cần làm cỏ bốn phân khi lá chưa phủ hết mặt luống. Nếu có bệnh đốm đen (trên lá có đốm đen) cần phải hái lá đọt đi hoặc phun dung dịch Bordeaux. Nếu có sâu bọ nhiều, dùng thuốc trừ sâu để phun.

Chế biến

Rễ củ thu hoạch vào tháng 7 - 8. Thu hoạch khi trời khô ráo, lúc đào tránh xây sát vỏ hoặc làm gãy. Sau khi rửa sạch để ráo nước, cho vào lò xông sinh 1 ngày đêm rồi đem phơi hoặc sấy. Khi khô, xông sinh 1 lần nữa. Dược liệu hình củ cà rốt, đầu trên to dưới nhỏ dần, dài trung bình 10 - 15 cm, đường kính có thể đến 3 cm hoặc hơn. Dược liệu có thịt trắng, ít xơ, mùi thơm, vị đắng là loại tốt. Khi dùng cần rửa sạch, ủ cho mềm, thái lát.

Vi phẫu

Vi phẫu cắt ngang rễ có các đặc điểm: mô mềm vỏ có khuyết, nhiều ống tiết nằm chủ yếu trong phần liber.

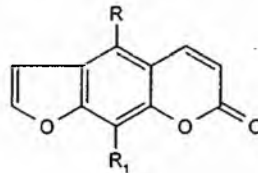
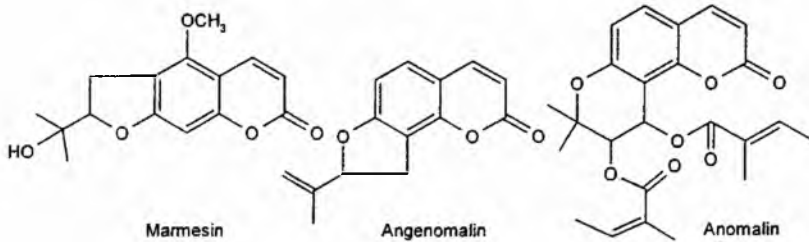
Bột

Màu trắng ngà, thơm, vị hơi cay. Soi dưới kính hiển vi thấy: các mảnh mô mềm chứa tinh bột, nhiều hạt tinh bột được giải phóng ra ngoài tế bào, hạt tinh bột hình chuông, hình cầu, có rốn hạt hình vạch, có nhiều hạt kép; các mảnh mạch; các mảnh bản gồm tế bào đa giác, màu vàng, thành dày.

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Thành phần hóa học

Thành phần chính trong rễ củ Bạch chỉ là các dẫn chất coumarin. Ngoài scopoletin là một coumarin đơn giản, tất cả các chất còn lại trong bạch chỉ đều thuộc nhóm 6,7- furanocoumarin. Đó là: bergapten, imperatorin, isoimperatorin oxypeucedanin, oxypeucedanin hydrat, 8-hydroxy-4-methoxypsoralen, phellopterin, xanthotoxin, marmesin, byakangelicin, anhydrobyakangelicin (=isobyakangelicol), neobyakangelicol.



Tên chất	R	R ₁
Xanthotoxin	H	OCH ₃
8-hydroxy-4-methoxypsoralen	OCH ₃	OH
Byak-angelicin	OCH ₃	
Byak-angelicol	OCH ₃	
Oxypeucedanin		H

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Tên chất	R	R ₁
Imperatorin	H	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$
Isoimperatorin	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	H
Phellopterin	OCH ₃	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$
Anhydrobyakangelicin	OCH ₃	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$
Neobyakangelicol	OCH ₃	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{array}$

Trong số các dẫn chất coumarin nói trên, byak-angelicin chiếm 0,2% và byak-angelicol chiếm 0,2%.

Trong rễ củ Bạch chỉ còn có tinh dầu, β -sitosterol, acid béo (như acid palmitic), các dẫn chất polyacetylen (như 3(R),8(S)-falcarindiol).

Định tính

Cho 0,5g bột dược liệu vào ống nghiệm thêm 3 ml ether, lắc 5 phút, để yên 20 phút. Lấy 1 ml dịch ether, thêm 2 - 3 giọt dung dịch hydroxylamin hydrochlorid 7% trong methanol và 2 - 3 giọt kali hydroxid 20% trong methanol. Lắc kỹ, đun nhẹ trên nồi cách thủy, làm nguội rồi điều chỉnh pH đến 3 - 4 với acid hydrochloric rồi thêm 1 - 2 giọt dung dịch sắt (III) chlorid 1% trong ethanol, sẽ thấy màu đỏ tím xuất hiện. Ngoài ra, có thể tiến hành thêm các phản ứng khác như đã trình bày trong phần đại cương.

Tác dụng và công dụng

Các furanocoumarin trong Bạch chỉ có hoạt tính estrogen trên dòng tế bào Ishikawa. Các chất này có tác dụng cảm ứng alkaline phosphatase (AP) trong đó 8-hydroxy-4-methoxypsoralen và alloisimperatorin có tác dụng mạnh nhất với EC₅₀ là 1.1 và 0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [Piao XL et al., *Arch. Pharmac. Res.* 29(9):741-5, 2006].

Dịch chiết methanol của rễ Bạch chỉ có tác dụng ức chế enzym acetylcholinesterase. Ba hoạt chất chính mang lại tác dụng này là isoimperatorin, imperatorin và oxypeucedanin. [Kim D.K. et al., *J. Arch. Pharm. Res.* 2002 25(6)]

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Furocoumarin trong Bạch chỉ có tác dụng ức chế tyrosinase, một enzym có liên quan tới sự thành lập hắc tố da melanin. Chất có tác dụng chính là 8-hydroxy-4-methoxy psoralen.

Bạch chỉ có tác dụng kháng khuẩn đối với một số vi khuẩn như *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* và *Salmonella typhi*. Falcarindiol có tác dụng kháng *Staphylococcus aureus* đa kháng thuốc (MDR) và đề kháng methicillin (MRSA) với MIC 8–32 µg/ml.

Cao chiết ethylacetat của Bạch chỉ và các furocoumarin có tác dụng chống lại phản ứng nhiễm trùng gây bởi lipopolysaccharid và galactosamin.

Bạch chỉ có tác dụng làm hạ sốt, giảm đau. Liều nhỏ làm tăng huyết áp, mạch chậm, hơi thở kéo dài, liều cao có thể gây co giật, tê liệt toàn thân khi thí nghiệm trên súc vật. Bạch chỉ có tác dụng làm giãn động mạch vành.

Trong đông y dùng để chữa cảm sốt, nhức đầu, đặc biệt vùng trán, ngạt mũi do bị lạnh; chữa đau nhức răng, bị thương tích viêm tấy; chữa khí hư ở phụ nữ.

Liều dùng: ngày dùng từ 5 - 10g.

TIỀN HỒ

Radix Peucedani

Dược liệu là rễ phơi khô của cây Tiên hồ *Peucedanum decursivum* Maxim. (= *Angelica decursiva* (Miq.) Franch. Et Sav.) hoặc *Peucedanum praeruptorum* Dunn. họ Hoa tán - Apiaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây thuộc thảo mọc thẳng đứng có thể cao đến 1,5m, thân có các rãnh dọc. Lá xẻ lông chim 2 lần, phiến lá dài 14 - 30 cm có bẹ lá phồng và rộng. Lá càng lên phía trên càng nhỏ và cuống ngắn lại. Cụm hoa tán kép. Loài *P. decursivum* hoa màu tím, loài *P. praeruptorum* hoa màu trắng. Quả hình bầu dục cụt hai đầu, dài 5 - 7 mm, rộng 3 - 5 mm chia làm 2 phân quả.

Địa lý và thu hái

Có ở Trung Quốc ở nhiều tỉnh nhưng Tiên hồ ở Hàng Châu coi là tốt nhất. Ở nước ta phát hiện thấy có ở Đồng Đăng (Lạng Sơn).

Thu hái vào thu đông, đào lấy rễ già, cắt bỏ gốc thân, rửa sạch, phơi hoặc sấy nhẹ cho khô.

Thành phần hóa học

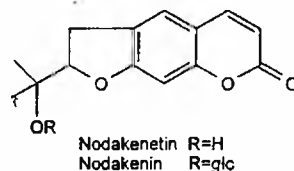
Tiên hồ hoa tím

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

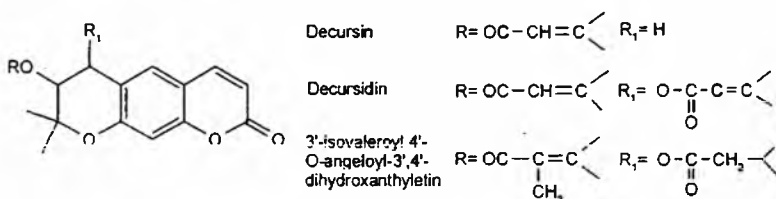
Thành phần hóa học gồm có:

- Tinh dầu
- Các dẫn chất coumarin:

Nodakenin, một furanocoumarin glucosid, khi thủy phân sẽ cho nodakenetin.



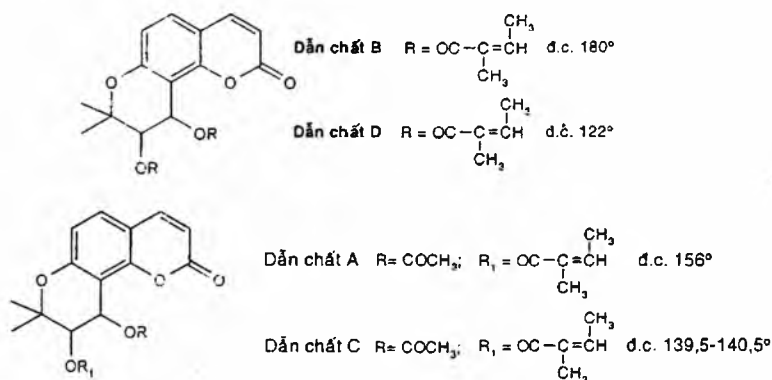
Ba dẫn chất coumarin khác thuộc nhóm dihydro-6:7-pyranocoumarin là decursin, decursidin, 3'-isovaleroyl-4'-O-angeloyl-3',4'-dihydroxanthyletin.



Ngoài ra, còn có umbelliferon.

Tiền hồ hoa trắng

Trong Tiền hồ hoa trắng có tinh dầu và các dẫn chất coumarin gồm có nodakenin và bốn dẫn chất thuộc nhóm dihydro-7:8-pyranocoumarin là A, B, C, D



Định tính

Tiền hồ cho phản ứng dương tính với thử nghiệm mở - đóng vòng lacton.

Thử theo dược điển Trung Quốc: cho 5g bột dược liệu vào bình thêm 30 ml ethanol, đun có ống sinh hàn đứng trong 10 phút, lọc. Lấy 2 ml đem bốc hơi đến khô, thêm 1 ml acid acetic băng để hòa tan cặn, sau đó thêm 5 giọt acetyl chlorid và vài hạt tinh thể kẽm chlorid rồi đun nóng trên nồi cách thủy trong 1-2 phút, có màu đỏ xuất hiện.

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Tác dụng và công dụng

Thí nghiệm cho mèo uống nước sắc Tiên hồ thấy tăng tiết dịch đường hô hấp và có tác dụng kéo dài. Tiên hồ có tác dụng làm giãn mạch vành.

Tiên hồ dùng chữa khó thở, viêm đường hô hấp ho có nhiều đờm.

Liều dùng 9 - 15g, dùng dưới dạng thuốc sắc, chia làm 2 - 3 lần trong ngày.

Ghi chú: ở một số loài *Peucedanum* khác như *P. morisonii* Bess. và *P. ruthenicum* L. thì thành phần có peucedanin. ở Liên Xô (cũ), người ta đã đưa vào làm sàng thuốc viên mỗi viên chứa 0,005g peucedanin và thuốc bôi 0,5% để phối hợp làm tăng tác dụng trị ung thư của thuốc thiophosphatid. Cũng từ rễ Tiên hồ này, còn có biệt dược "Orangelin" để làm thuốc chống co thắt các cơ trơn ống dẫn mật, dạ dày, tá tràng...

XÀ SÀNG

Fructus Selini

Dược liệu là quả cây Xà sàng (hay còn gọi là Giản sàng) - *Selinum monnieri* L. (= *Cnidium monnieri* Cusson.), họ Hoa tán - Apiaceae.

Đặc điểm thực vật

Loại cỏ sống hàng năm cao 0,4 - 1m. Thân mềm màu xanh, có các rãnh dọc. Lá xẻ lông chim hai lần, chiều rộng của mỗi thùy 1 - 1,5 mm, cuống lá dài 4 - 8 cm. Bẹ lá ngắn.

Hoa mọc thành tán kép. Vì cụm hoa nhìn từ trên xuống giống cái giần, cái sàng gạo nên có tên là cây giản sàng. Bao chung có ít lá bắc. Hoa nhỏ màu trắng. Quả đóng, nhẵn màu vàng xẫm dài 2 - 5 mm, rộng 1 - 5 mm. Mỗi phân quả có 5 cạnh lồi rõ. Ở nước ta, cây mọc hoang dại ở các bãi hoang. Thu hái vào tháng 6 - 8, cắt cả cây phơi, đập lấy quả, loại tạp chất và phơi lại cho thật khô.



Xà sàng - *Selinum monnieri* L.

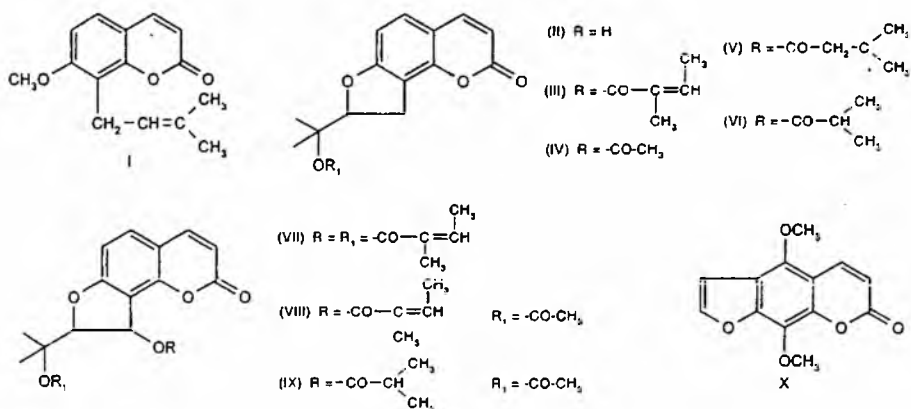
Thành phần hóa học

Các thành phần đã biết trong quả Xà sàng là các dẫn chất coumarin, tinh dầu và các monoterpen glycosid.

Thành phần coumarin trong quả chủ yếu là osthol (I), xanthotoxin, isopimpinellin (X), imperatorin và bergapten (công thức ở phần đại cương).

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Ngoài ra còn có các coumarin khác như columbianetin (=dihydroorozelol) (II) 0,035%; columbianadin (III) 0,020%; O-acetyl columbianetin 0.021% (IV); O-isovaleryl columbianetin 0,010% (V); O-isobutryl columbianetin (=cinidiadin) 0,004% (VI); archangel-licin 0.0012% (VII), edultin 0,073% (VIII); 4'-isobutryloxy-0-acetyl columbi-anetin 0.081% (IX).



Trong quả có tinh dầu với hàm lượng trên 1%. Thành phần của tinh dầu chủ yếu là l-pinen, l-camphen, bornyl isovalerianat.

Các hemiterpen, monoterpen và monoterpen glycosid trong quả sà sàng bao gồm: 3,7-dimethyloct-3(10)-en-1,2,6,7-tetrol; (2S,3R)-2-methylbutan-1,2,3,4-tetrol; 3,7-dimethyloct-1-en-3,6,7-triol; 3,7-dimethyloctan-1,2,6,7-tetrol; 3,7-dimethyloct-3(10)-en-1,2,6,7,8-pentol; *trans-p*-menthan-1 β ,2 α ,8,9-tetrol; cnidiosid A, B, C; 3,7-dimethyloct-1-en-3,6,7-triol 3-O- β -D-glucopyranosid; (2S,6E)-3,7-dimethyloct-3(10)-en-1,2,6,7-tetrol 2-O- β -D-glucopyranosid; (2S)-3,7-dimethyloct-3(10),6-dien-1,2-diol 2-O- β -D-glucopyranosid và (4S)-*p*-menth-1-en-7,8-diol 8-O- β -D-glucopyranosid. [Chem. Pharm. Bull. (1998) 46(10) 1580-82, Chem. Pharm. Bull. (1999) 47(5) 639-42]

Tác dụng

Cao côn Xà sàng và phân đoạn chứa coumarin sử dụng đường uống có tác dụng chống dị ứng tiếp xúc, chống ngứa trên chuột nhắt thực nghiệm.

Các nghiên cứu dược lý cũng chứng minh Xà sàng có tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm da, chống loãng xương. [Biol. Pharm. Bull. 24(9) 1012-15 (2001)]

Công dụng

Y học cổ truyền dùng làm thuốc chữa trị khí hư, viêm loét âm đạo, nam giới bị liệt dương, di tinh, mộng tinh, hoạt tinh, tai ướt ngứa, lồi dom, đau khớp, phong thấp, nhiễm trùng ngoài da.

Sà sàng đã được ghi vào dược điển Việt Nam.

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

AMMI VISNAGA

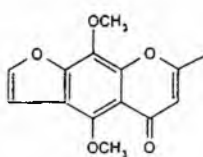
Fructus Ammi visnagae

Dược liệu là quả của cây *Ammi visnaga* (L.) Lam. họ Hoa tán - Apiaceae.

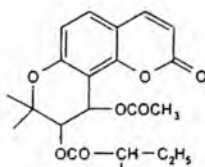
Cây mọc ở vùng Địa Trung Hải, chủ yếu ở Ai Cập, Algeri, Maroc, không có ở nước ta.

Quả có chứa 2 nhóm hoạt chất chính là:

- Furanochromon, chủ yếu là khelin, visnagin, khellol, khellol glucosid và 1 số chất khác.



Khelin



Visnadin



Ammi visnaga (L.) Lam

- Dihydropyranocoumarin, đáng chú ý là visnadin và samidin có trong hỗn hợp gọi là 'Visnagan'.

Ngoài ra, quả còn chứa flavonoid như quercetin and isorhamnetin và các dẫn chất 3-sulfat của 2 chất này, tinh dầu và chất béo.

Tác dụng và công dụng

Mặc dù thuộc 2 nhóm cấu trúc khác nhau nhưng khelin và visnadin đều có tác dụng chống co thắt cơ trơn rất tốt. Dược liệu có tác dụng tăng tuần hoàn mạch vành tim và cơ tim.

Dược liệu dùng để điều trị chứng đau thắt ngực, suy tim, hen suyễn, các cơn co cơ vùng bụng...

Khelin và "Visnagan" đã được chiết xuất sử dụng làm thuốc chữa hen, ho, đau thắt vùng ngực, thường phối hợp với papaverin hoặc với các thuốc kháng histamin.

SÀI ĐẤT

Herba Wedeliae

Dược liệu là bộ phận trên mặt đất của cây Sài đất – *Wedelia chinensis* (Osbeck.) Merr. (= *Wedelia calendulacea* (L.) Less., non Rich.), họ Cúc - Asteraceae.

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Đặc điểm thực vật

Sài đất là một loài cỏ sống dai, mọc bò, thân bò lan tới đâu thì mọc rễ ở đấy. Phần ngọn có thể vươn tới 50 cm. Thân và lá có lông ráp. Lá gần như không cuống, mọc đối, hình bầu dục thon, hai đầu hơi nhọn, có lông cứng cả 2 mặt. Mép có răng cưa to và nông. Lá tươi vò có mùi như trám và để lại màu xanh đen ở tay, lá có thể ăn như rau húng nên nhân dân có nơi gọi là húng trám. Cụm hoa hình đầu màu vàng, có cuống dài 5 - 10 cm mọc ở kẽ lá hay ngọn cành. Cây Sài đất trước đây mọc hoang, hiện nay được trồng tại nhiều nơi, trồng bằng những mẫu thân, rất dễ sống.



Sài đất

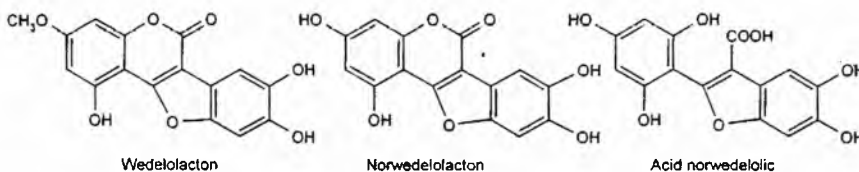
Wedelia chinensis (Osbek.) Merr.

Đừng nhầm lẫn với cây lá lười - *Lippia nodiflora* L., họ Cỏ roi ngựa - Verbenaceae và cây sài lan - *Tridax procumbens* L. họ Cúc - Asteraceae

Thành phần hóa học

Phần trên mặt đất của sài đất có các nhóm hợp chất chính sau:

Các dẫn chất coumarin thuộc nhóm coumestan. Các chất được biết là wedelolacton, norwedelolacton, acid norwedelic. [Phytochem. 24(12), 1985, 3068-69]



Các flavonoid như quercetin 3-O- β -D-glucosid, kaempferol 3-O- β -D-apiosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucosid, astragalín hay kaempferol 3-O- β -D-glucosid, apigenin, luteolin.

Các dẫn chất diterpen như acid 3- α -tigloyloxykaur-16-en-9-oic, acid 3- α -angeloyloxykaur-16-en-9-oic, acid (-)-kaur-16-en-9-oic, wedelosid (là một diterpen aminoglycosid). [Fitotherapy (2004) 75(3-4), 355-59].

Các acid phenol đơn giản như 3,5-dicaffeoyl-quinic; acid 3,4-dicaffeoyl-quinic và acid 4,5-dicaffeoyl-quinic.

Ngoài ra, trong cây còn có một số nhóm hợp chất khác như: các dẫn chất sesquiterpen nhóm eudesmanolid, triterpenoid (β -amyrin), saponin có cấu trúc oleanan, tinh dầu và các muối vô cơ (tro toàn phần đến 20%).

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Vi phẫu

Lá: biểu bì trên và dưới có lông che chở đa bào chứa nang thạch, biểu bì dưới có nhiều lỗ khí. Sát biểu bì, trong phần gân giữa có hai đám mô dày góc. Một bó liber gỗ to nằm giữa.

Bột: màu lục xám, vị hơi mặn. Lông che chở đa bào, chứa nang thạch, đầu nhọn, gốc phình, bề mặt sần sùi, xung quanh gốc có các tế bào biểu bì xếp thành hình hoa thị. Các mảnh biểu bì có vách ngoằn ngoèo mang lông che chở và lỗ khí. Các mảnh mạch chấm. Các đặc điểm của hoa như mảnh cánh hoa, hạt phấn... rất ít gặp trên dược liệu thu mua.

Định tính

Cắt nhỏ 5g dược liệu cho vào bình, thêm 50 ml cồn, lắc đều. Để qua đêm, lọc. Cô cách thủy dịch lọc còn 5 - 6 ml (dung dịch A). 1 ml dung dịch A thêm 3 giọt HCl đậm đặc và một ít bột kẽm. Đun sôi. Dung dịch từ màu xanh sẽ chuyển sang màu đỏ da cam. 1 ml dung dịch A thêm 1 - 2 ml dung dịch natri carbonat 10%, thêm 3 - 4 ml nước. Đun sôi, để nguội rồi thêm 3 giọt thuốc thử diazoni sẽ xuất hiện màu đỏ thắm. Dem dung dịch kiểm hóa bằng 1 giọt natri hydroxyd 10%, dung dịch chuyển sang vàng.

Có thể dựa vào sự hòa tan khác nhau khi mở và đóng vòng lacton (xem phần đại cương).

Tác dụng

Thử nghiệm *in vitro* cho thấy tác dụng kháng khuẩn của Sài đất thấp nhưng thực tế trên lâm sàng thấy có tác dụng chữa khỏi các bệnh viêm nhiễm. Thử nghiệm *in vitro* cho thấy acid (-)-kaur-16-en-9-oi có tác dụng mạnh nhất so với cao chiết methanol, chloroform và ether dầu trên nhiều chủng vi khuẩn [Fitotherapy, 75(3-4):355-59 (2004)].

Cao chiết cồn của Sài đất có tác dụng bảo vệ gan chống lại tổn thương gan gây bởi carbon tetraclohid và làm tăng bài tiết mật [J. Ethnopharmacol. 25(1), 1989, 93-102]. Các dẫn chất coumestan được cho là có tác dụng chính trong tái tạo tế bào gan. Wedelolacton và norwedelolacton có tác dụng ức chế độc tính tế bào của carbon tetraclohid, galactosamin và phalloidin trên tế bào gan chuột cống [Planta Med. 52:370-74 (1986)].

Dịch chiết nước và dịch chiết methanol của Sài đất có tác dụng an thần, kéo dài thời gian ngủ pentobarbital trên chuột, giảm tác động gây động kinh của strychnin và pentylenetetrazol. [Prakash T. et al. Phytomedicine (2008) 15, 959-970]

Dịch chiết cồn Sài đất có tác dụng ức chế sự phát triển của tế bào u bàng erhlich.

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Wedelolacton có tác dụng kháng viêm do ức chế 5-lipoxygenase với IC₅₀ 2,5 μM [*Planta Med.* 52:374-77 (1986)].

Wedelolacton và isoflavonoid trong Sài đất có tác dụng kiểu estrogen, chống loãng xương ở phụ nữ thời kỳ mãn kinh, giảm tốc độ mất xương, thúc đẩy sự tạo xương. [*Annie S. Phytomedicine* (2006), 13, 43-48].⁴

Cây không có độc tính.

Công dụng

Sài đất dùng để chữa những bệnh viêm nhiễm như viêm gan, viêm tuyến sữa, viêm bàng quang, viêm tai mũi họng, mụn nhọt, lở loét, phỏng và chữa rôm sảy. Nó cũng được dùng trong điều trị các bệnh về gan, xuất huyết tử cung, rong kinh.

Dùng tươi: 100g rửa sạch, giã hoặc xay (bằng máy xay hoa quả), ép lấy nước uống, bã dùng đắp nơi sưng đau, có nơi còn dùng nấu canh ăn để chữa bệnh.

Có thể chế thành sirô một mình Sài đất hoặc phối hợp với Kim ngân.

CỎ MỤC

Herba Ecliptae

Dược liệu là phần trên mặt đất của cây Cỏ mục, hay còn gọi là cỏ Nhọ nồi – *Eclipta prostrata* (L.) L. (= *Eclipta alba* (L.) Hassk). họ Cúc – Asteraceae. Dùng dưới dạng tươi hay phơi sấy khô

Đặc điểm thực vật

Cây cỏ, sống một hay nhiều năm, mọc đứng hay mọc bò, cao 30 - 40 cm. Thân màu lục hoặc đỏ tía, phình lên ở những mấu, có lông cứng. Lá mọc đối, gần như không cuống, mép khía răng rất nhỏ; hai mặt lá có lông. Hoa hình đầu, nhỏ, màu trắng, mọc ở kẽ lá hoặc ngọn thân, gồm hoa cái ở ngoài và hoa lưỡng tính ở giữa. Quả bế, có 3 cạnh, hơi dẹt. Mùa hoa quả từ tháng 2 - 8.

Cây mọc trên đất ẩm, từ miền núi đến đồng bằng.

Thu hái quanh năm. Dùng tươi hay phơi, sấy khô. Khi dùng để nguyên hoặc sao đen.



Cỏ mục – *Eclipta prostrata* (L.) L

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Thành phần hóa học

Phần trên mặt đất của Cỏ mực có các nhóm hoạt chất chính như sau:

Coumarin nhóm coumestan: wedelolacton, norwedelo-lacton (xem cấu trúc ở phần Sài đất). [KMITL Sci. J. 5(2) (2005)]

Alcaloid: ecliptin, nicotin.

Saponin triterpen: eclalbasaponin I - VI (có cấu trúc oleanan) và VII - X (có cấu trúc taraxastan - Xem phần đại cương về saponin) [Phytochem. 44(1):131-35 (1997)].

Ngoài ra, Cỏ mực còn có các dẫn chất triterpenoid tự do như β -amyrin, acid ursolic, acid oleanolic; các steroid tự do, các dẫn chất polyacetylen v.v...

Tác dụng

Các dẫn chất coumestan được xem là những chất có tác dụng chính trong cỏ mực. Wedelolacton và norwedelolacton có tác dụng chống nhiễm độc tế bào gan. Thử nghiệm *in vivo* còn cho thấy 2 chất này có tác dụng trung hòa độc tính của nọc độc rắn chuông và ức chế trypsin.

Cao chiết phần trên mặt đất có tác dụng kháng khuẩn trên *Staphylococcus*, *Escherischia coli*.

Cao cồn toàn phần của Cỏ mực có tác dụng giảm đau [KMITL Sci.J.5(2),2005], chữa tiểu đường [Yale J Biol Med. (2003) 76(3)97-102] và làm lành vết thương [Indian drugs (2004) 41(1)40-45].

Công dụng

Cỏ mực được dùng để chữa các bệnh chảy máu bên trong và bên ngoài, rong kinh, băng huyết, chảy máu cam, trĩ, đại tiểu tiện ra máu, nôn và ho ra máu, chảy máu dưới da. Ngoài ra, nó còn được dùng chữa ban sởi, ho, hen, viêm họng, bỏng, nấm da, tưa lưỡi.

Ở Ấn Độ, cây được sử dụng nhiều để điều trị các chứng gan to, hoàng đản, các bệnh về gan mật và làm thuốc lợi mật.

Ngày 12 - 20g cây khô sắc hoặc 30 - 50g cây tươi ép nước uống.

MÙ U

Oleum calophylli inophylli

Dược liệu là dầu ép từ hạt của cây Mù u - *Calophyllum inophyllum* L. họ Bứa - Clusiaceae (Guttiferae) đã được tinh chế loại bỏ phần 'nhựa'. Dầu mù u đã được đưa vào Dược điển Việt Nam IV.

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Đặc điểm thực vật

Cây Mù u là loài cây gỗ to cao 10 – 20 m, đường kính 30 - 40 cm. Vỏ cây tiết một chất nhựa màu vàng xanh. Lá thuôn dài, phía cuống thắt lại, đầu lá hơi tù, dài 15 - 17 cm, mọc đối. Mặt lá láng bóng, có nhiều gân phụ khít nhau và gần như thẳng góc với gân giữa. Hoa lưỡng tính, mẫu 4, cánh hoa trắng, nhiều nhị vàng, thơm. Quả hạch hình cầu, đường kính 2 - 3 cm, một hạt, lá mầm lớn chứa nhiều dầu.

Khi chích vào vỏ thân cây tiết ra nhựa mủ mà khi khô người ta thu được nhựa màu vàng nâu.

Mù u gặp ở nhiều nước thuộc Nam Á, Đông Nam Á và vùng Nam Thái Bình Dương. Ở Việt Nam, cây mọc nhiều ở Tiền Giang, Bến Tre, Hậu Giang.



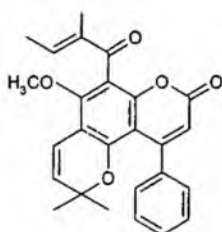
Mù u
Calophyllum inophyllum L.

Thành phần hóa học

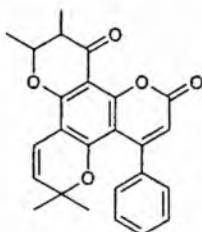
Trong nhân hạt Mù u có chứa một lượng lớn dầu béo. Dầu của hạt cho một phân đoạn không tan trong cồn gồm các glycerid và một phân đoạn tan trong cồn.

Thành phần acid béo của dầu Mù u gồm có các acid béo chính là acid oleic (49%), acid linoleic (21%), acid palmitic (15%), acid stearic (13%), acid eicosanoic (1,7%) và acid linolenic (0,3%). Phân đoạn tan trong cồn có tinh dầu, nhựa, các dẫn chất 4-phenylcoumarin và các hợp chất xanthon.

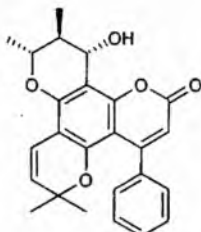
Thành phần quan trọng trong dầu hạt Mù u là các dẫn chất 4-phenylcoumarin phức tạp gồm có chất chính là calophyllolid, các dẫn chất inophyllolid như (\pm) inophyllolid, inophyllum B, C, E và P (soulatrolid), acid calophyllic, acid isocalophylic và một số chất khác (calaustralin, inocalophyllins A, B và dẫn chất methyl ester của chúng...). [Spino S. et al. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* (1998) 8, 3475-78; Kawazu K. et al. *Bull. Inst. Chem. Res.* (1972) 50(3), 160-66]



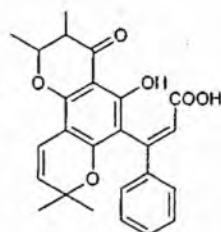
Calophyllolid



Inophyllolid

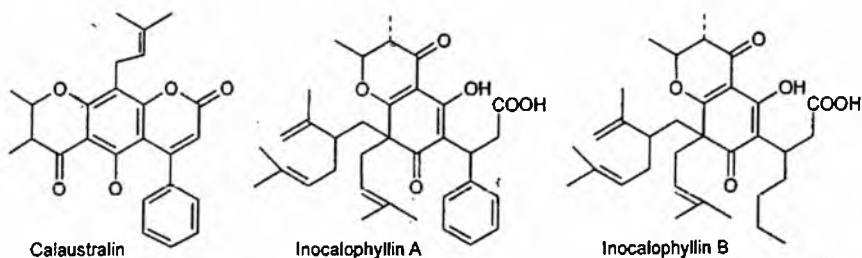


Inophyllum B

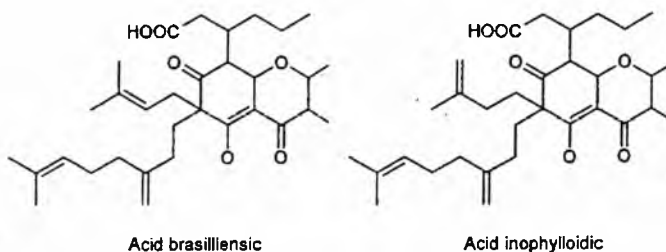


Acid calophyllic

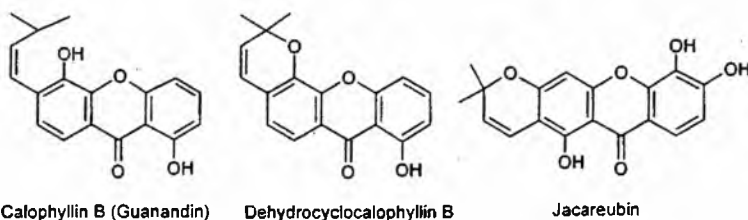
Coumarin và dược liệu chứa coumarin



Trong hạt, ngoài các thành phần trên, còn có acid brasilliensic và inophylloïdic là hai chất chính¹, (±) inophyllolid, methyl ester của inocalophyllin A, B và costatolid.



Các dẫn chất xanthon trong Mù u gồm mesuaxanthon B (=1,5,6-trihydroxyxanthon), euxanthon (=1,7-dihydroxyxanthon), calophyllin B (hay còn gọi là guanandin =6-(3,3-dimethylallyl)-1,5-dihydroxyxanthon), dehydrocyclocalophyllin B và jacareubin.



Trong các bộ phận khác của cây như lá, thân và rễ của Mù u cũng có chứa cũng có các dẫn chất coumarin (như các inophyllum) và xanthon.

Trong lá có (+)-inophyllolid và cis- inophyllolid, các inophyllum A-E, G₁, G₂ và P, acid (3E) isocalophylllic. Trong lá còn có các triterpen có cấu trúc friedelan gồm calophylloï, acid 3-oxo-28-friedelanoic, acid canophyllic, friedelin và epifriedelanol. [N.T.M. Hang et al. *J. of Chem.* (2006) 44(1) 115-18]

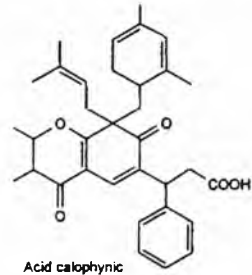
Trong vỏ thân Mù u có acid inophylloïdic, các dẫn chất inophyllum.

¹ Không có trong thành phần của dầu Mù u do không tan trong dầu.

Coumarin và dược liệu chứa coumarin

Trong lá và thân mù u, có các xanthon như 2-hydroxyxanthon, 4-hydroxyxanthon, 1,5-dihydroxy-xanthon, 6-deoxyjacareubin và các flavonoid như amentoflavon, kaempferol-3-O- α -L-rhamnosid và quercetin-3-O- α -L-rhamnosid.

Trong rễ có các dẫn chất coumarin (như calophyllolid, caustralin, callophyllolid, acid brasiliensis, acid calophynic, acid inophylloidic) và các xanthon (như caloxanthon A, B và C, inoxanthon, 4-hydroxyxanthon, 1-hydroxy-2-methoxyxanthon, 1,2-dimethoxyxanthon, 2-hydroxy-1-methoxyxanthon, macluraxanthon, 1,5-dihydroxyxanthon, và 6-deoxyjacareubin) và triterpen là friedelan-3-on. [Yimdo M.C. Phytochem. (2004) 65 2789-2795]



Tác dụng và công dụng

Dầu Mù u có tác dụng kháng khuẩn, kháng viêm, viêm khớp và làm lành các tổn thương trên da, tác dụng tại chỗ qua đường thấm qua da của dầu Mù u trên nhiều mô hình thử nghiệm cũng đã được chứng minh.

Calophyllolid, caloxanthon A, acid calophynic, acid brasiliensis, acid inophylloidic, calaustralin, inophyllum C và inophyllum E đều có tác dụng kháng khuẩn trên *S. aureus* trong đó callophyllolid có tác dụng mạnh nhất [Yimdo M.C. 2004]. Các dẫn chất xanthon cũng có tác dụng kháng khuẩn [J Ethnopharmacol. (1999) 66(3) 339-42], chống viêm chống loét.

Tác dụng chống viêm của calophyllolid đã được R. C. Sanexa và cộng sự chứng minh [Planta Med. 1982, 44, 246-248]. Liều chống viêm đường uống đối với chuột là 140mg/kg thể trọng. Calophyllolid cũng có tác dụng chống đông máu giống như dicoumarol.

Các phenylcoumarin của Mù u có tác dụng chống lại Epstein-Barr virus (EBV) trong đó calocoumarin-A có tác dụng mạnh nhất. Chất này còn có tác dụng chống lại khối u trên da của chuột cống. Các inophyllum B, P và costanolid có tác dụng ức chế HIV-1 reverse transcriptase. [Spino S. et al. 1998]

Dầu Mù u được dùng khá phổ biến ở các nước thuộc Nam Á, Đông Nam Á, Nam Thái Bình Dương. Dầu Mù u tinh chế đã được bào chế thành các chế phẩm dùng ngoài có tác dụng làm chóng lành sẹo, chóng lên da non, chữa phỏng do lửa, nước sôi, acid hoặc bô để chữa bệnh hủi.

Nhựa cây dùng làm thuốc chữa bệnh ngoài da.

Lá và các phenylcoumarin của lá có tác dụng độc đối với cá [Kawazu K. et al. Bull. Inst. Chem. Res. (1972) 50(3), 160-66]

Từ cành lá của một loài khác, *Calophyllum lanigerum* var *austrocoriaceum* mọc tại đảo Borneo, Malaysia, người ta đã phát hiện nhiều pyranocoumarin như (+) calanolid A và (-) calanolid B, (+) dihydrocalanolid A, calanolid E2, cordatolid E, pseudocordatolid C, calanolid F. Một số hợp chất có tác dụng kháng HIV. Trong đó có

CHƯƠNG 10

DƯỢC LIỆU CHỨA GLYCOSID CYANOGENIC

MỤC TIÊU HỌC TẬP: Phần này không nằm trong học phần bắt buộc. Khi học sinh viên cần tìm ý

1. Các nhóm glycosid cyanogenic đặc biệt là nhóm những chất tương tự như amygdalin.
2. Định tính phát hiện HCN sinh ra từ glycosid cyanogenic.
3. Các dược liệu chứa cyanogenic đã đưa vào giáo trình.

ĐẠI CƯƠNG VỀ GLYCOSID CYANOGENIC

I. KHÁI NIỆM CHUNG VỀ GLYCOSID CYANOGENIC

Glycosid cyanogenic là những glycosid khi thủy phân bằng enzym emulsin sẽ giải phóng ra HCN.¹

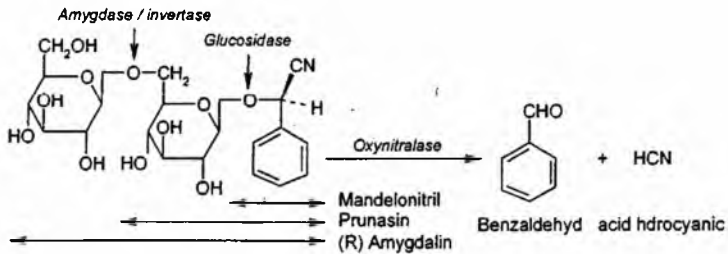
Glycosid cyanogenic rất phổ biến trong thực vật. Ở một số thực vật, các chất này tồn tại trong quá trình phát triển bình thường của cây. Một số khác chỉ sinh ra các chất này khi bị stress, ví dụ như một số loại hòa thảo khi bị lạnh sinh ra các chất gây ngộ độc cho gia súc. Lưu ý rằng 1 số loại nấm cũng giải phóng HCN nhưng không phải từ glycosid cyanogenic.

Glycosid cyanogenic điển hình là amygdalin có trong hạnh nhân đắng (*Prunus amygdalus* Stokes var. *amara* DC.), hạt Mơ, hạt Đào. Dưới tác dụng của enzym amygdalase hoặc invertase, glucose cuối mạch bị cắt để cho prunasin (hay prunasosid). Chất này bị glucosidase cắt glucose còn lại để cho mandelonitril (amygdonitril, benzaldehyd cyanid). Chất sau lại bị oxynitralase tác động giải phóng ra benzaldehyd và HCN. Các enzym trên có trong cây ở những phần tách biệt với glycosid cyanogenic. Khi ta nghiền hạt

¹ Acid hydrocyanic hay hydrogen cyanid (HCN) trước đây thường được biết với tên *acid prussic* do thu được từ phẩm màu 'xanh prusse'. HCN là một chất khí có mùi Hạnh nhân. Tuy nhiên, khoảng 10 % dân số không ngửi thấy mùi này do di truyền. HCN rất độc do kết hợp không thuận nghịch với ion sắt trong hemoglobin làm cho các tế bào không thể lấy oxy từ máu, làm ngừng chuyển hóa của cơ thể.

Glycosid cyanogenic và dược liệu chứa glycosid cyanogenic

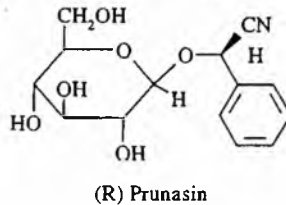
Mơ hoặc hạt Đào các chất này tiếp xúc với nhau sinh ra phản ứng thì sẽ ngửi thấy mùi Hạnh nhân.



II. PHÂN LOẠI

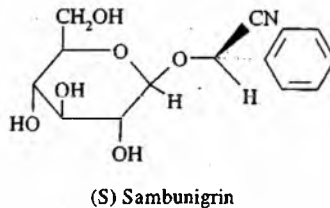
1. Các glycosid tương tự như amygdalin

Khi thủy phân các chất này sẽ cho mandelonitril hoặc dẫn chất hydroxy của mandelonitril. Mandelonitril có 1C* bất đối nên có một đồng phân quay trái, 1 đồng phân quay phải và 1 đồng phân racemic:



Ví dụ:

- (R) Prunasin [= (±) mandelonitril β-D-glucosid] trong lá Quế đào-*Prunus laurocerasus* L.

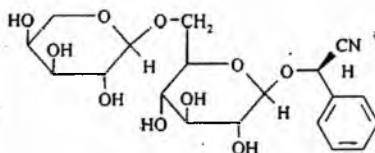


- (S) Sambunigrin [= (+) mandelonitril β-D-glucosid] có trong *Sambucus nigra* L.
- Prulaurasin [= (±) mandelonitril β-D-glucosid] trong lá Quế đào.

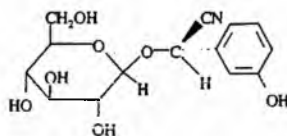
Glycosid cyanogenic và dược liệu chứa glycosid cyanogenic

Prunasin và sambunigrin dưới tác dụng của $Ba(OH)_2$ hoặc calci carbonat sẽ chuyển thành đồng phân racemic prulaurasin.

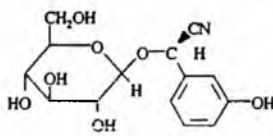
Một số glycosid khác:



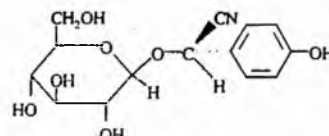
(R) Vicianin (= (+) Mandelonitril vicianosid)



(S) Zierin

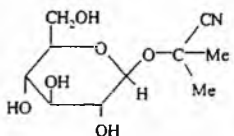


(R) Holocalin

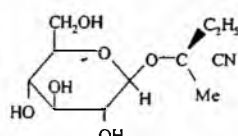


(S) Daurin

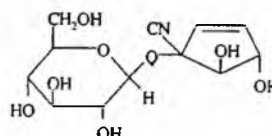
2. Các glycosid tương tự như linamarin



Linamarin



(R) Lotaustralin



Gynocardin

Linamarin là glycosid cyanogenic trong sắn (khoai mì). Chất này là nguyên nhân gây ra say hay ngộ độc sắn.

Các glycosid loại này cho một ceton khi thủy phân.

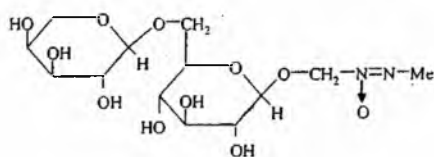
3. Glycosid có vòng cyclopenten

Các glycosid loại này cho một dẫn chất vòng 5 cạnh khi thủy phân. Ví dụ như gynocardin.

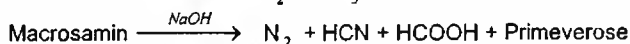
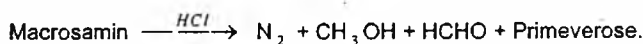
4. Pseudocyanogenic glycosid

Các glycosid này không cho HCN khi thủy phân bằng acid hoặc bằng emulsin nhưng khi tác dụng bởi NaOH sẽ giải phóng HCN. Ví dụ như macrosamin (vị trí oxy dính vào nitơ chưa xác định).

Glycosid cyanogenic và dược liệu chứa glycosid cyanogenic



Macrosamin



III. ĐỊNH TÍNH

Muốn phát hiện HCN sinh ra từ những dẫn chất nói trên ta dùng giấy picrosoda.¹ Dưới tác dụng của HCN giấy sẽ chuyển màu vàng sang màu đỏ gạch.

Cách tiến hành: nghiền một ít nguyên liệu và cho vào 1 ống nghiệm, thêm ít nước. Treo ở miệng ống nghiệm 1 băng giấy picrosoda đã thấm nước, đập nút lại, đun cách thủy (40 - 50°C) trong vài phút, nếu giấy có màu đỏ gạch là có mặt của HCN.

Có thể tiến hành định tính bằng sắc ký. Sau khi khai triển bằng hệ dung môi thích hợp, làm khô để loại dung môi rồi sau đó phun hỗn dịch có chứa emulsin, phun tiếp thuốc thử picrosoda.

Để định lượng người ta cho bột dược liệu vào bình cầu có nút kín, thêm nước và thủy phân bằng emulsin. Sau 24 giờ, đun hứng lấy dịch cất và định lượng HCN bằng phương pháp Liebig - Deniges.

¹ Chế giấy picrosoda như sau: nhúng một băng giấy lọc vào dung dịch bão hòa acid picric, để khô ở chỗ tối, sau đó nhúng vào dung dịch natri carbonat 10 % và để khô ở chỗ tối.

DƯỢC LIỆU CHỨA GLYCOSID CYANOGENIC

QUẢ MƠ

Fuctus Armeniacae

Dược liệu là quả cây Mơ - *Prunus armeniaca* L., phân họ Mận - Prunoideae, họ Hoa hồng - Rosaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây nhỡ cao 4 - 5m. Lá đơn mọc so le. Phiến lá hình bầu dục, nhọn ở đầu. Mép lá có răng cưa nhỏ. Hoa nhỏ 5 cánh màu trắng, mùi thơm, ra hoa cuối đông. Quả hạch có lông tơ, màu vàng xanh. Mọc hoang và được trồng nhiều nhất ở vùng chùa Hương huyện Mỹ Đức (Hà Nội), Thanh Hóa, Nghệ An, Hà Tĩnh và một số tỉnh khác ở miền Bắc. Quả chín vào tháng 3 - 4.

Bộ phận dùng

Quả Mơ muối - *Fructus Armeniacae preparatus*. Thu hoạch vào tháng 3 - 4 dương lịch khi Mơ đã chín. Hái về trải mỏng. Tùy theo muốn có mơ trắng (Bạch mai, Diêm mai) hay Mơ đen (Ô mai) mà cách chế biến khác nhau.

Thành phần hóa học

Thịt quả chứa:

- Acid hữu cơ: acid tartric, acid mucic, acid quinic.
- Flavonoid: quercetin, isoquercitrin (\Rightarrow quercetin - 3- glucosid).
- Carotenoid.

Nhân hạt ngoài chất béo còn có chứa glycosid cyanogenic là amygdalin.

Các dạng chế biến bào chế và công dụng

Bạch mai.

Quả Mơ phơi cho héo rồi dùng muối xóc đều, sau đó cho vào vại muối như muối cà, không đổ nước; muối được ba ngày đêm thì vớt ra phơi khô cho tái rồi lại cho vào vại muối lần thứ hai thêm một ngày đêm nữa rồi phơi cho thật khô. Muối thấm vào quả mơ và kết tinh thành một lớp trắng bên ngoài nên gọi là bạch mai (bạch = trắng) hay diêm mai (diêm = muối), ta gọi là ô mai muối (nhưng chữ ô dùng ở đây không đúng).

Ô mai

Quả Mơ thật già được đem đồ rồi phơi héo rồi lại đồ. Làm nhiều lần cho đến khi quả có màu đen thì đem phơi khô sẽ thu được ô mai (ô = đen).

Glycosid cyanogenic và dược liệu chứa glycosid cyanogenic

Ô mai cam thảo

Chế bằng cách thêm gừng đã giã nhỏ, bột Cam thảo vào bạch mai.

Ô mai dùng để chữa ho, hen suyễn khó thở.

Nước cất hạt mơ

- Hạt mơ (nhân) 120g
- Nước lã 200ml
- Cồn 90 % vừa đủ
- Nước cất vừa đủ

Giã nhân hạt Mơ, cho vào bình, thêm nước lã, lắc đều, để yên 2 giờ. Sau đó lắp dụng cụ và cất, đuôi ống sinh hàn dẫn hơi nước ra được nhúng vào bình đã chứa sẵn 30 ml cồn 90 %. Khi cất được cả cồn và nước chừng 90 ml thì thôi. Lấy một ít nước và định lượng HCN. Dùng một hỗn hợp gồm 1 phần cồn và 3 phần nước cất (theo thể tích) để pha chế thêm vào chỗ nước cất được để cứ 100 ml có 0,1g HCN, như vậy ta sẽ có được nước cất hạt mơ (thay cho nước cất quế đào - *Prunus laurocerasus*).

Định lượng HCN tiến hành như sau:

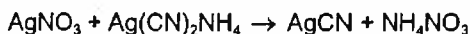
Lấy đúng 25 ml nước cất hạt Mơ, thêm 100ml nước cất, 2 ml dung dịch KI 10 % và 1 ml dung dịch ammoniac.

Định lượng bằng AgNO_3 0,1 N cho đến khi có kết tủa màu trắng, đục bên. Mỗi ml AgNO_3 0,1N ứng với 5,404 mg HCN.

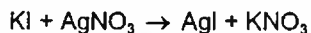
Giải thích phương pháp định lượng:



AgNO_3 thừa tác dụng lên $\text{Ag}(\text{CN})_2\text{NH}_4$:



AgCN tan trong NaOH nên cho KI để làm chỉ thị



Nước cất hạt Mơ có tác dụng chống co thắt, trị co giật, chữa ho, hen, khó thở, nôn mửa, đau dạ dày. Mỗi lần dùng 0,5 – 2 ml. Cả ngày 2 – 6 ml. Liều tối đa mỗi lần 2 ml cả ngày 6 ml. Nếu quá liều có thể gây ngộ độc: buồn nôn, rối loạn hô hấp, thân nhiệt giảm và gây ngạt thở.

Dầu hạt Mơ

Ép khô hạt Mơ, không cho tiếp xúc với nước (tránh sinh ra HCN) sẽ có một thứ dầu tương tự chế từ hạt Hạnh nhân ngọt - *Prunus amygdalus* Stokes. var. *dulcis*. Dầu dùng để pha chế các loại dầu bôi và những sản phẩm dùng trong mỹ phẩm.

HẠT ĐÀO

Semen Persicae

Dược liệu là hạt của cây Đào *Prunus persica* (L.) Batch., phân họ Mận - Prunoidae, họ Hoa hồng - Rosaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây nhỏ, cao 3 - 4 m. Lá đơn, mọc so le, hẹp, dài, có cuống ngắn, mép lá có răng cưa nhỏ, khi vỏ ngủi có mùi Hạnh nhân. Hoa xuất hiện trước lá, mọc riêng lẻ, cuống ngắn. Đài hình chuông. Tràng năm cánh màu hồng nhạt, 35 - 40 nhị. Hoa đẹp, nhân dân miền Bắc nước ta dùng trang trí trong dịp tết. Quả hạch, mặt ngoài có một rãnh dọc và có nhiều lông nhung. Quả chín có đốm đỏ. Cây mọc hoang và được trồng nhiều ở các tỉnh miền Bắc nước ta như Lào Cai, Cao Bằng, Lạng Sơn, Bắc Ninh, Bắc Giang. Quả ăn được.

Bộ phận dùng

Hạt, gọi là đào nhân. Thu hoạch vào tháng 6 dư phẩm sau khi ăn quả. Đập vỡ hạch lấy hạt phơi khô ngay.

Hạt hình bầu dục, dẹt dài 1,2 - 2 cm, rộng 0,7 - 1 cm, dày 0,5 mm. Đầu trên nhọn, đầu dưới tròn. Vỏ hạt màu nâu đỏ, mỏng, có nhiều đường nhăn dọc. Ngâm nước nóng để dễ bóc, sẽ lộ hai lá mầm trắng, rễ mầm đặt ở đầu nhọn, không mùi, vị béo và hơi đắng, nghiền với nước sẽ có mùi benzaldehyd.

Thành phần hóa học

Trong quả có:

Acid hữu cơ: acid formic, caprylic, L(-) malic, mucic, p. coumaric, cafeic, quinic.

Flavonoid: naringenin (= 5,7,4'-trihydroxy flavanon); persicosid (= 5,7,3'-trihydroxy 4'-methoxy flavanon glucosid), catechin.

Carotenoid: lycopene, kryptoxanthin, zeaxanthin.

Trong hạt và lá có amygdalin. Hạt chứa dầu béo có chỉ số iod 96 - 103 gần với chỉ số iod của dầu Hạnh nhân.

Công dụng

Đào nhân dùng như hạt Mơ: ép lấy dầu dùng như dầu hạnh nhân và dùng chế nước cất thay nước cất Quế đào. Nhân dân còn dùng đào nhân làm thuốc điều kinh (phối hợp với Ích mẫu), dùng hoa Đào (loại màu trắng) để làm thuốc thông tiểu và chữa bí đại tiện.

CHƯƠNG 11

TANIN VÀ DƯỢC LIỆU CHỨA TANIN

MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học chương "Dược liệu chứa tanin" sinh viên phải biết được:

1. Định nghĩa về tanin.
2. Phân biệt cấu trúc của 2 loại tanin chính.
3. Định tính, định lượng tanin trong dược liệu.
4. Tác dụng sinh học của tanin.
5. Các dược liệu chứa tanin đã đưa vào giáo trình.

ĐẠI CƯƠNG VỀ TANIN

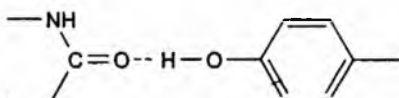
I. KHÁI NIỆM CHUNG VỀ TANIN

Từ 'tanin' được dùng đầu tiên vào năm 1796 để chỉ những chất có mặt trong dịch chiết từ thực vật có khả năng kết hợp với protein của da sống động vật làm cho da biến thành "da thuộc" không thối và bền.¹ Do đó, tanin được định nghĩa là 'những hợp chất polyphenol có trong thực vật, có vị chát được phát hiện dương tính với *thí nghiệm thuộc da*' và được định lượng dựa vào mức độ hấp phụ trên bột da sống chuẩn. Định nghĩa này không bao gồm những chất phenol đơn giản hay gặp cùng với tanin như acid gallic, các chất catechin, acid chlorogenic... mặc dù những chất này ở những điều kiện nhất định có thể cho kết tủa với gelatin và một phần nào bị giữ trên bột da sống. Chúng được gọi là *pseudotanin*.

Cơ chế thuộc da được giải thích do tanin có nhiều nhóm OH phenol, tạo nhiều dây nối hydro với các mạch polypeptid của protein. Nếu phân tử tanin càng lớn thì sự kết hợp với protein càng chặt. Phân tử lượng tanin phần lớn nằm trong khoảng 500-5.000.

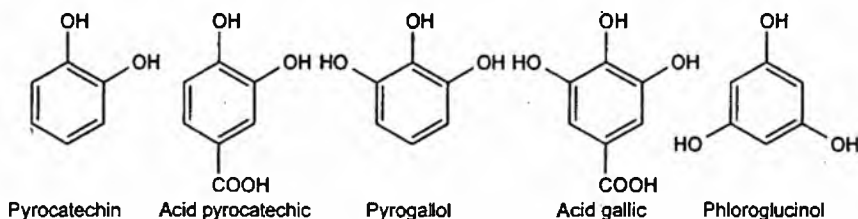
¹ Thuật ngữ "tanin" (tannin trong tiếng Anh) bắt nguồn từ chữ "tanning" có nghĩa là thuộc da.

Tanin và dược liệu chứa tanin



Liên kết hydro giữa tanin và protein

Khi đun chảy kiểm tanin thường thu được các chất sau:



Tanin gặp chủ yếu trong thực vật bậc cao ở cây hai lá mầm. Thường gặp nhất ở các họ: Sim, Hoa hồng, Đậu, Bàng... Một số tanin được tạo thành do bệnh lý khi cây bị sâu chích vào để đẻ trứng tạo nên 'Ngũ bội tử'. Một số loại Ngũ bội tử chứa đến 50 - 70% tanin.

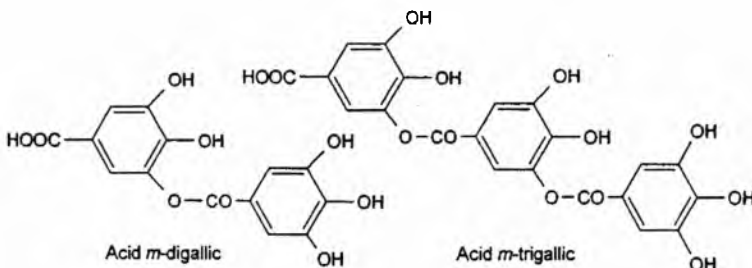
II. PHÂN LOẠI

Có thể chia tanin làm 2 loại chính:

1. Tanin thủy phân được

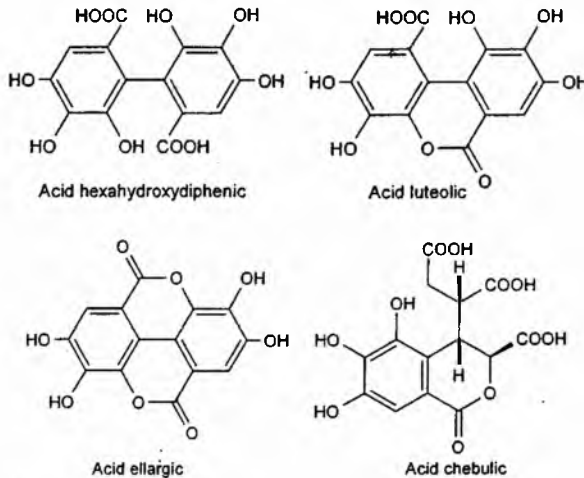
Tanin thủy phân được còn được gọi là tanin pyrogallic. Loại này có những đặc điểm sau:

Khi thủy phân bằng acid hoặc bằng enzym tanase thì giải phóng ra phân đường và phân không đường. Phân đường thường là glucose, đôi khi gặp đường đặc biệt ví dụ đường hamamelose (xem công thức hamamelitanin ở phần dưới). Phân không phải đường là các acid. Acid hay gặp là acid gallic. Các acid gallic nối với nhau theo dây nối depsid để tạo thành acid *m*-digallic, *m*-trigallic v.v...



Tanin và dược liệu chứa tanin

Ngoài acid gallic ra người ta còn gặp các acid khác ví dụ acid ellagic, acid luteolic, acid hexahydroxydiphenic (HHDP, dạng mở 2 vòng lacton của acid ellagic), acid chebulic.

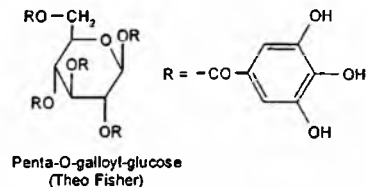


Phân đường và phân không phải đường nối với nhau theo dây nối ester (không phải dây nối acetal) nên người ta coi tanin loại này là những *pseudoglycosid*. Các đặc trưng của tanin loại này là:

- Khi cất khô ở 180 - 200°C sẽ thu được pyrogallol là chủ yếu.
- Khi đun nóng với HCl sẽ cho acid gallic hoặc acid ellagic.
- Cho tủa bông với chì acetat 10 %.
- Cho tủa màu xanh đen với muối sắt (III).
- Thường dễ tan trong nước.

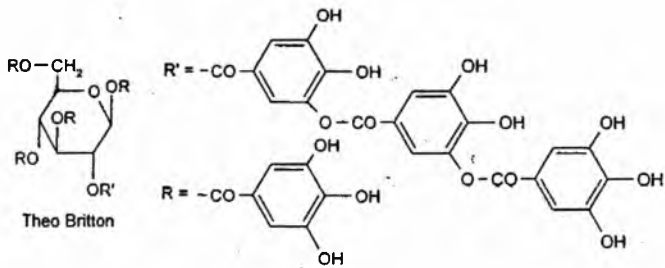
Sau đây là ví dụ một số tanin thuộc loại thủy phân được:

- Tanin của Ngũ bội tử nguồn gốc từ các loài *Quercus spp.* và *Rhus spp.* Theo Fisher công thức của tanin trong Ngũ bội tử là pentagalloyl- β -D-glucose.



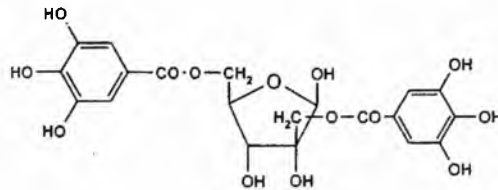
Britton (1966) đưa ra công thức 1,3,4,6-tetra-O-galloyl-2-m-trigalloyl- β -D-glucose cho tanin nói trên nhưng cho đến nay các tài liệu vẫn dùng công thức của Fisher.

Tanin và dược liệu chứa tanin



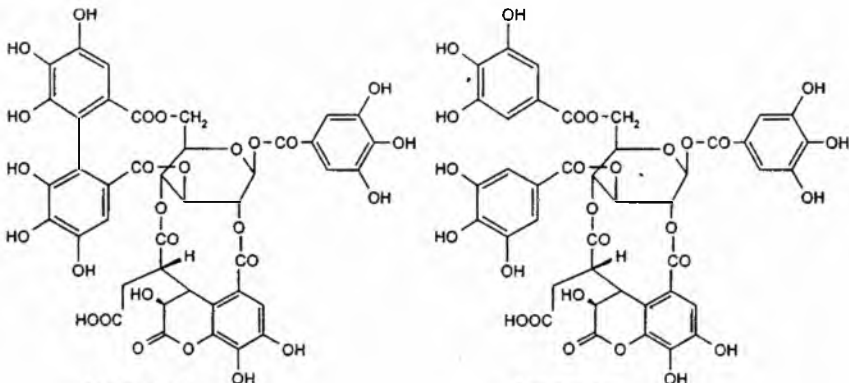
Theo Britton

- Tanin của lá và vỏ cây *Hamamelis virginiana* L. là hamamelitanin với phân đường là hamamelose (=hydroxy-methyl-D-ribose). Công thức của chất này đã được Schmidt xác lập năm 1935 và đã được Mayer xác định lại năm 1965.



Hamamelitanin

- Tanin trong một số cây thuộc chi *Terminalia*: acid chebulinic và acid chebulagic.



Acid chebulagic

Acid chebulinic

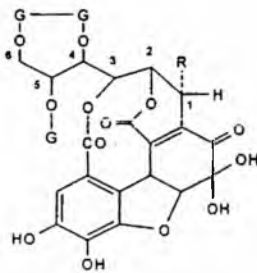
- Hai chất tanin casuarictin và casuarinin có trong cây Ổi - *Psidium guajava* L và một số loài *Rubus spp*, *Quecus spp*.
- Một số nguyên liệu khác có chứa tanin thủy phân được như Đại hoàng, Đinh hương, Cánh hoa hồng đỏ, Vỏ quả và vỏ cây Lựu, lá cây Bạch đàn...

Tanin và dược liệu chứa tanin

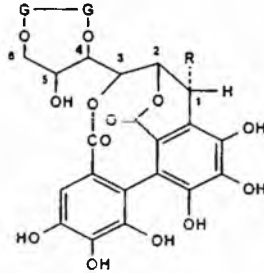
3. Tanin hỗn hợp

Ngoài 2 loại tanin chính như trên, còn có một loại tanin khác. Loại này được tạo thành trong cây do sự kết hợp giữa 2 loại tanin đã nói ở trên. Trong phân tử có dây nối C-glycosid giữa C-6 hay C-8 của flavanoid và C-1 của glucose. Những carbon còn lại của glucose thì nối với acid hexahydroxydiphenic theo dây nối ester. Ví dụ tanin trong vỏ cây *Quercus stenophylla*, lá ổi và lá chè.

Cũng cần chú ý rằng trong một số nguyên liệu thực vật có thể có mặt cả hai loại tanin thủy phân được và tanin ngưng tụ. Ví dụ, lá cây thuộc chi *Hamamelis*, rễ Đại hoàng, lá Ổi, lá Bàng...

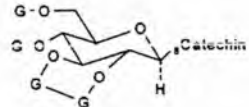


Guavin A R=8-catechin
Guavin C R=8-gallocatechin
(Trong lá ổi - *Psidium guajava*)



Camelliatanin A R=8-epicatechin
Camelliatanin B R=6-epicatechin
(Trong lá *Camellia japonica*)

Ghi chú: G-G=2,2',3',3',4',4'-hexahydroxydiphenoyl



Stenophynin A
(Trong vỏ *Quercus stenophylla*)

III. CHIẾT XUẤT

Tanin hầu như không tan trong các dung môi kém phân cực, tan được trong aceton, cồn, cồn loãng và nước, tan tốt nhất là nước nóng. Hiệu suất chiết được nâng cao nếu được tác động bằng siêu âm.

Sau khi chiết bằng nước, có thể kết tủa tanin bằng $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, lọc, lấy tủa, hòa lại trong aceton nước (6:1), cất đến khô rồi rửa bằng ether. Trong quá trình chiết xuất, muốn tránh sự oxy hoá thì có thể cho thêm vào dịch chiết một ít acid ascorbic hoặc metabisulfit. Muốn tách tanin người ta thường chiết từng phân đoạn theo độ phân cực của dung môi rồi sắc ký qua gel với Sephadex hoặc sắc ký điều chế với chất hấp phụ là polyamid, triển khai bằng cồn nước với các độ cồn khác nhau, cũng có thể tách bằng sắc ký giấy.

IV. TÍNH CHẤT VÀ ĐỊNH TÍNH

1. Tính chất

Tanin có vị chát, làm sần da, tan được trong nước, kiềm loãng, cồn, glycerin và aceton, hầu như không tan trong các dung môi hữu cơ.

2. Định tính

2.1. Định tính hóa học

Thí nghiệm thuộc da. Lấy một miếng 'da sống' chế sẵn,¹ ngâm vào dung dịch acid hydrochloric 2% rồi rửa lại với nước cất cho tới trung tính. Ngâm miếng da sống đã rửa vào dung dịch định thử trong 5 phút hoặc nhỏ cẩn thận dung dịch lên miếng da, để yên trong 5 phút. Rửa sạch miếng da bằng nước cất rồi nhúng vào dung dịch sắt (III) sulfat 1%. Nếu miếng da có màu nâu hoặc màu nâu đen chứng tỏ là dịch thử có tanin.

Kết tủa với gelatin. Dung dịch tanin (0,5 - 1%) khi thêm vào dung dịch gelatin 1% có chứa 10% natri chlorid sẽ có tủa. Acid gallic và các pseudotanin khác cũng làm kết tủa gelatin nhưng với dung dịch tương đối đậm đặc.

Kết tủa với phenazon. 5 ml dịch chiết nước, thêm 0,5 g phosphat acid natri, đun nóng, để nguội, lọc. Thêm vào dịch lọc dung dịch 2% phenazon sẽ thấy có tủa và thường có màu.

Kết tủa với các alcaloid. Tanin tạo tủa với các alcaloid hoặc một số dẫn chất hữu cơ có chứa nitơ khác như hexamethylen tetramin, dibazol...

Kết tủa với muối kim loại. Tanin cho tủa với các muối kim loại nặng như chì, thủy ngân, kẽm, sắt, đồng.

Với muối sắt, các tanin khác nhau cho màu xanh lá hay xanh đen với đậm độ khác nhau. Có thể dựa vào tủa với muối sắt để xác định tanin trên vi phẫu.

Kết tủa với dung dịch đậm đặc kali dichromat: dung dịch tanin khi cho tác dụng với dung dịch đậm đặc kali dichromat sẽ cho kết tủa.

Cho màu với thuốc thử Folin. Dung dịch tanin cho màu xanh với thuốc thử Folin. Có thể dùng thuốc thử này để định lượng tanin.

Phản ứng với dung dịch kali fericyanid: dung dịch tanin khi cho tác dụng với dung dịch kali fericyanid và amoniac sẽ có màu đỏ đậm.

Phản ứng Stiasny. Để phân biệt 2 loại tanin người ta dựa vào phản ứng Stiasny:

Lấy 50 ml dung dịch tanin, thêm 10 ml formol và 5 ml HCl, đun nóng. Tanin pyrogallic không tủa còn tanin pyrocatechic cho tủa.

Nếu trong dung dịch có cả 2 loại tanin, ta cho dư thuốc thử (formol + HCl), đun nóng rồi đem lọc để loại tủa tanin pyrocatechic, sau đó thêm vào dịch lọc natri acetat dư rồi thêm muối sắt, nếu có mặt tanin pyrogallic sẽ có tủa màu xanh đen.

¹ 'Da sống' chế sẵn ở đây là một màng chế từ ruột của bò và đóng vai trò tương tự như da chưa thuộc.

Tanin và dược liệu chứa tanin

Phát hiện các chất catechin. Các chất catechin khi đun nóng với acid sẽ tạo thành phloroglucinol. Chất này nhuộm lignin cho màu hồng hoặc đỏ khi có mặt của HCl đậm đặc.

Cách làm: nhúng một que diêm trong dịch thử, làm khô rồi thấm ẩm với HCl và sau đó hơ nóng gần ngọn lửa. Chất phloroglucinol tạo thành làm cho gỗ của que diêm bắt màu hồng hoặc đỏ.

Phát hiện acid chlorogenic. Dịch chiết có acid chlorogenic khi thêm dung dịch amoniac rồi để tiếp xúc không khí dần dần sẽ có màu xanh lục.

2.2. Sắc ký

Trong một dược liệu thường chứa một hỗn hợp tanin phức tạp gồm rất nhiều đồng phân và nhiều dẫn chất ở các mức độ polymer hoá khác nhau. Sắc ký đồ tanin của một dược liệu cũng là 'điểm chỉ' để nhận biết dược liệu đó. Sắc ký cũng là 1 phương tiện để phân tích những monomer tiền sinh ra tanin và những sản phẩm sau khi hoá giáng tanin. Dịch chiết để tiến hành sắc ký nên dùng nước hoặc methanol nước. Nếu dịch nước, có thể chiết với ethyl acetat để tách bột đường, muối... Nếu hỗn hợp bị nhũ hoá, có thể ly tâm để tách.

Với sắc ký lớp mỏng silicagel G, dùng dung môi: toluen - chloroform - acetone (40:25:35); với bột cellulose thì dùng dung môi chloroform - acid acetic - nước (50:45:5); bản mỏng polyamid thường cho các vết tách rõ. Thuốc thử phát hiện hay dùng là sắt (III) chlorid.¹ Các chất catechin cho màu hồng với vanilin - HCl.²

V. ĐỊNH LƯỢNG

Có nhiều phương pháp được dùng để định lượng tanin:

1. Phương pháp bột da

Nguyên tắc: cho tanin trong dịch chiết dược liệu tác dụng với một lượng thừa bột da. Xác định khối lượng tanin được hấp thụ vào bột da từ đó quy ra lượng cân tanin có trong dược liệu.

Thực hiện: chiết tanin trong dược liệu bằng cách đun với nước cất nhiều lần cho đến khi dịch chiết âm tính với thuốc thử sắt (III).

Lấy 1 phần chính xác dịch chiết, bốc hơi tới gần và sấy ở 105°C rồi xác định lượng cân (T_1) bằng phương pháp cân.

Lấy 1 phần chính xác dịch chiết thêm bột da, khuấy đều, để yên 15 phút rồi lọc. Bốc hơi dịch lọc đến gần, sấy ở 105°C rồi xác định lượng cân (T_2) bằng phương pháp cân.

¹ 0,5 ml dung dịch sắt (III) chlorid trộn với 20 ml ethanol

² 10 ml dung dịch vanillin 1% trong nước trộn với 20 ml HCl đậm đặc

Tanin và dược liệu chứa tanin

Lấy 1 phần chính xác nước cất, thêm lượng bột da như ở phần trên, khuấy đều, để yên rồi lọc. Bốc hơi dịch lọc đến cạn, sấy ở 105°C rồi xác định lượng cần (T_2) bằng phương pháp cân.

Hiệu số ($T_1 + T_2$) - T_2 chính là lượng cân tanin có trong lượng dịch chiết sử dụng định lượng.

Tổ chức y tế thế giới sử dụng phương pháp này để định lượng tannin trong dược liệu [WHO, *Quality control methods for medicinal plant materials*, Geneva, 1998]. Phương pháp này cũng được sử dụng trong Dược điển Việt Nam IV (phương pháp 1) và nhiều tiêu chuẩn khác để định lượng tanin. Có khi người ta phối hợp phương pháp này với các phương pháp khác (xem ở dưới) để thay giai đoạn cân.

2. Phương pháp oxy hoá (Phương pháp Löwenthal)

Nguyên tắc: Hàm lượng tanin trong dược liệu được đánh giá bằng khả năng phản ứng với thuốc thử $KMnO_4$. Từ lượng $KMnO_4$ tiêu thụ quy ra lượng tanin có trong dược liệu.

Chiết tanin trong dược liệu bằng nước như phương pháp trên. Pha loãng rồi chuẩn độ bằng dung dịch $KMnO_4$ 0,1N, chỉ thị màu là dung dịch sulfo-indigo. 1 ml $KMnO_4$ tương ứng với 4,157mg tanin.

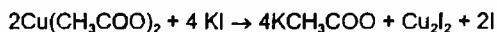
Dược điển Việt Nam II trước đây qui định định lượng tanin bằng phương pháp này.

Vì trong dược liệu ngoài tanin cũng còn một số chất khác cũng bị oxy hoá bởi $KMnO_4$ nên kết quả có sai số thừa. Để khắc phục điều này, có khi người ta chuẩn độ dung dịch trước và sau khi loại tanin bằng gelatin có mặt của kaolin hoặc loại tanin bằng than hoạt hay bột da. Phương pháp này cũng không thật chính xác vì dung dịch $KMnO_4$ trong môi trường acid chỉ oxy hoá các dẫn chất *o*- hoặc *p*-dihydroxyphenol và thường không oxy hoá monohydroxy hoặc *m*-dihydroxy. Nếu có điều kiện, nên chuẩn hoá với một dung dịch có chứa tanin đã được biết có trong dược liệu.

3. Phương pháp tạo tủa với đồng acetat

Chiết tanin trong dược liệu bằng cồn 60°, thêm dung dịch đồng acetat 15%, lọc tủa, sấy, cân. Nung tủa sẽ thu được đồng oxyd. Lấy hiệu số giữa lượng đồng tanat và đồng oxyd rồi qui về phần trăm.

Có thể kết hợp phương pháp tạo tủa nói trên với phương pháp đo Iod: Chiết tanin trong dược liệu bằng nước, nếu có pectin thì tủa bằng cồn, sau đó thêm một lượng chính xác dung dịch đồng acetat đã biết độ chuẩn. Lọc tủa đồng tanat, dịch lọc được thêm H_2SO_4 10% và KI. Acetat đồng thừa sẽ tác dụng lên KI trong môi trường acid để giải phóng iod.



Tanin và dược liệu chứa tanin

Chuẩn độ iod bằng natri thiosulfat rồi tính theo công thức sau:

$$E = D - C$$

Trong đó:

E là lượng tanin trong dung dịch đem định lượng.

C là lượng đồng oxyd kết hợp với tanin.

D là lượng đồng tanat xác định bằng phương pháp cân.

$$C = (A - B) \times 1,2517$$

A là lượng đồng cho vào dung dịch lúc ban đầu.

B là lượng đồng thừa trong dung dịch sau khi lọc loại đồng tanat xác định bằng phương pháp đo Iod. 1 ml natri thiosulfat 0,1N ứng với 0,00635g đồng.

$$1,2517 \text{ là hệ số } \frac{\text{CuO}}{\text{Cu}}$$

4. Phương pháp đo màu với thuốc thử Folin

Dịch chiết nước cho tác dụng với thuốc thử Folin¹ trong môi trường kiềm natri carbonat. Sau đó xác định mật độ quang của dung dịch màu xanh tạo thành sau 120 giây. Để loại trừ sai số thừa do những chất không phải tanin, người ta tiến hành 2 mẫu: một mẫu loại tanin bằng bột da trước khi cho tác dụng với thuốc thử Folin, một mẫu không loại tanin. Hiệu mật độ quang giữa 2 lần cho ta kết quả của tanin trong dung dịch định lượng. Tiến hành song song trên một dung dịch pyrogallol đã biết nồng độ rồi tính hàm lượng tanin trong dược liệu theo pyrogallol.

5. Phương pháp đo màu với thuốc thử phosphomolibdotungstic

Nguyên tắc: cho các hợp chất polyphenol trong dược liệu tác dụng với thuốc thử phosphomolybdotungstic (thuốc thử Folin - Ciocalteu, thuốc thử Folin - Denis) trong dung dịch kiềm sẽ được dung dịch màu xanh. Màu của dung dịch được đo ở 755 - 760 nm.

Tiến hành:

Dịch chiết nước của dược liệu được chia làm 2 phần, một phần cho phản ứng trực tiếp với thuốc thử trong môi trường kiềm và đo màu để xác định tổng lượng polyphenol toàn phần. Phần còn lại được cho tác dụng với thuốc thử thích hợp để loại bỏ các hợp chất tanin rồi cho phản ứng với thuốc thử để xác định

¹ Thuốc thử Folin là dung dịch acid phosphowolfram: 10g natri wolframmat đun 3 giờ với 8 ml H₃PO₄ 85% + 15 ml nước, gạn lấy dung dịch. Dùng nhấm với thuốc thử Folin - natri 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate, dùng để định tính amin, acid amin và protein.

Tanin và dược liệu chứa tanin

hàm lượng các polyphenol không phải tanin. Thuốc thử dùng để loại tanin có thể là bột da, casein, polyvinyl polypyrrolidon (PVPP)...

Thực hiện song song với một mẫu giai mẫu chứa tanin chuẩn, thường là acid tannic, để xác định mối liên quan giữa nồng độ chất chuẩn và cường độ màu.

Tính toán kết quả lượng tanin trong dược liệu theo chất chuẩn.

Dược điển Việt Nam IV (phương pháp 2) quy định sử dụng phương pháp này để định lượng tanin trong dược liệu. Casein được dùng làm chất loại tanin, acid tannic được sử dụng làm chất chuẩn. Mật độ quang được đo ở 755 nm. Tính kết quả tanin toàn phần trong dược liệu theo acid tannic.

6. Phương pháp sử dụng sắc ký lỏng cao áp

Phương pháp sắc ký lỏng cao áp cũng được nhiều tác giả sử dụng trong định lượng tanin trong dịch chiết dược liệu. Pha tĩnh thường dùng là RP-18, pha tĩnh rây phân tử cũng được sử dụng. Pha động thường là hỗn hợp nước với methanol hay acetonitril có hay không thêm chất điều chỉnh pH acid như acid phosphoric, $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, acid trifluoroacetic... Detector thường dùng là detector UV ở bước sóng thích hợp cho chất cần phân tích.

Ưu điểm của sắc ký lỏng cao áp có thể định lượng riêng lẻ từng tanin hay đồng thời nhiều tanin trong hỗn hợp. Tuy nhiên, cần phải có chất chuẩn thích hợp cho chất cần định lượng.

Cũng có tác giả nghiên cứu phương pháp định lượng tanin bằng sắc ký lỏng cao áp trong dung dịch có mặt của protein bằng cách sử dụng natri dodecyl sulfonat (SDS) trong pha động. [Kawamoto H. et al. *Phytochemistry* (1995) 40(5) 1503-05]

Ngoài các phương pháp trên, còn có nhiều phương pháp khác được sử dụng trong định lượng tanin trong dịch chiết dược liệu như: phương pháp oxy hoá sử dụng kali periodat; phương pháp đo độ đục sử dụng protein để kết tủa tanin, phương pháp đo màu sử dụng FeCl_3 hay sắt amoni sulfat; phương pháp kết tủa tanin sử dụng polyvinyl polypyrrolidon...

VI. TÁC DỤNG VÀ CÔNG DỤNG

Đối với thực vật, tanin tham gia vào quá trình trao đổi chất, các quá trình oxy hoá khử. Là những chất polyphenol có vị chát, tanin cũng là những chất bảo vệ cho cây chống lại sự xâm hại của vi khuẩn, nấm mốc gây bệnh, côn trùng và các gia súc ăn cỏ.

Dung dịch tanin kết hợp với protein, tạo thành màng trên niêm mạc nên ứng dụng làm thuốc săn da. Tanin còn có tác dụng kháng khuẩn nên dùng làm thuốc súc miệng khi bị viêm loét niêm mạc miệng, họng, hoặc bôi, rửa chỗ loét khi nằm lâu. Tanin có thể dùng trong để chữa viêm ruột, chữa tiêu chảy.

Tanin kết tủa với kim loại nặng và với alcaloid nên dùng chữa ngộ độc đường tiêu hoá gây bởi các chất trên.

Tanin và dược liệu chứa tanin

Tanin có tác dụng làm đông máu nên dùng đắp lên vết thương để cầm máu, chữa trĩ, rò hậu môn.

Có thể dùng tanin tinh chế pha trong dung dịch nước 1 - 2% hoặc thuốc bột, thuốc mỡ 10 - 20%. Khi dùng trong (uống) nên dùng chế phẩm tanalbumin hay tanalbin. Đây là dạng kết hợp tanin và albumin, điều chế bằng hoà tan 10g albumin vào 90g nước, thêm vừa đủ dung dịch tanin 6% để kết tủa hết albumin. Đun nhẹ 50°C để làm vón, lọc và rửa với một ít nước, sấy khô 40 - 50°C rồi tán nhỏ. Tanalbin có màu vàng nhạt, không mùi, không vị, chứa 50% tanin, không hoà tan trong nước và trong cồn, không bị dịch vị phân huỷ. Khi vào đến ruột gặp môi trường kiềm tanin mới được giải phóng, tránh được tanin tác dụng trên niêm mạc miệng - thực quản - dạ dày gây khó chịu và làm rối loạn tiêu hoá. Người lớn uống 2 - 10 g chia làm liều nhỏ 1 g.

Có thể chế tanat gelatin dùng như tanalbin. Tanofom là dạng tanin kết hợp với formol, dùng ngoài.

Một số ellagitanin được nghiên cứu thấy có tác dụng chống ung thư ví dụ một số chất có trong ba cây thuộc họ Hoa hồng sau đây: gemin A trong cây *Geum japonicum*, agrimoniin trong rễ cây *Agrimonia pilosa*, rugosin D có trong hoa *Rosa rugosa* đều có tác dụng kháng Sarcoma 180 trên chuột. Alnusiin có trong quả cây *Alnus sieboldia* (Betulaceae) cũng có tác dụng kháng ung thư.

Nhiều chất tanin có tác dụng chống oxy hoá, loại các gốc tự do trong cơ thể, giúp làm chậm quá trình lão hóa.

Trong công nghiệp, tanin chủ yếu được dùng để thuộc da. Hàng trăm ngàn tấn tanin dưới dạng cao chiết thực vật được tiêu thụ mỗi năm.

DƯỢC LIỆU CHỨA TANIN

NGŨ BỘI TỬ

Galla

Trên thị trường có hai loại Ngũ bội tử là ngũ bội tử Âu và Ngũ bội tử Á.

Ngũ bội tử Âu là tổ tạo nên bởi một loài côn trùng cánh màng - *Cynips gallae tinctoriae* Olivier khi loài côn trùng này chích để đẻ trứng trên chồi cây sến - *Quercus lusitanica* Lamk. var. *infectoria* Olivier. Trong quá trình phát triển của sâu non các mô thực vật bao quanh sâu non cũng phát triển to dần tạo thành tổ sâu.

Ngũ bội tử Á do loài sâu *Schlechtendalia chinensis* Bell. tạo nên trên cây muối - *Rhus chinensis* Mill. (= *Rhus semialata* Murr.).

Cây muối là cây nhỏ cao 2 - 8 m. Lá kép lông chim lẻ, mép lá chét có khía răng cưa, lá có lông mềm, cuống lá hình trụ có cánh. Cây muối có ở các tỉnh miền núi nước ta như Hà Giang, Cao Bằng, Lào Cai.

Hiện nay ta vẫn nhập Ngũ bội tử của Trung Quốc.

Đặc điểm dược liệu

Dược liệu có hình dạng không nhất định. Loại ngũ bội tử Âu thường là hình cầu có đường kính 10 - 25 mm, trên bề mặt có những nốt nhô lên, có một cuống ngắn. Thành dày, rắn chắc, màu thay đổi từ xám, xanh nâu đến vàng nâu và thường có 1 lỗ do sâu khi trưởng thành cắn để chui ra. Loại Ngũ bội tử Á thì to hơn, thành mỏng hơn, dễ vỡ vụn, màu xám hồng, bên ngoài có lông tơ ngắn và rậm. Vị của cả hai loại Ngũ bội tử đều rất chát.

Thành phần hóa học

Thành phần chính của Ngũ bội tử là tanin thuộc loại tanin gallic. Ngũ bội tử Âu hàm lượng tanin từ 50 - 70%, ngoài ra còn có acid gallic 2 - 4%, acid ellagic, một ít tinh bột và calci oxalat.



Vị ngũ bội tử Á



Cây Muối - *Rhus chinensis* Mill.

Tanin và dược liệu chứa tanin

Tanin của ngũ bội tử là pentagalloyl- β -D-glucose (xem công thức ở phần đại cương).

Vi phẫu: Ngũ bội tử Á có biểu bì phủ dày đặc bởi các lông che chở đa bào, ngắn, thành dày, đỉnh nhọn. Trong mô mềm rải rác có các bó liber gỗ đi kèm với ống nhựa, mạch gỗ phía trong, liber ở giữa và ống nhựa tiết diện tròn ở ngoài, trong mô mềm rải rác có calci oxalat hình cầu gai.

Bột: màu vàng xám vị rất chát. Đặc điểm chủ yếu cũng là những mảnh biểu bì mang nhiều lông che chở. Lông 1 - 3 tế bào, dài 70 - 350 μ m. Mảnh mô mềm chứa các hạt tinh bột. Tinh thể calci oxalat hình cầu gai. Ống nhựa ít gặp. Mảnh mạch xoắn.

Tác dụng và công dụng

Thí nghiệm cho thấy pentagalloyl- β -D-glucose có tác dụng kháng HIV và ức chế sự peroxid hoá lipid trên chuột.

Ngũ bội tử dùng trong để chữa viêm ruột mãn tính, giải độc do ngộ độc alcaloid, kim loại nặng bằng đường uống. Liều 2 - 3g thuốc sắc, dùng ngoài bôi để chữa nhiễm trùng da, vết thương chảy máu, vết loét.

Cách dùng: để chữa trẻ em loét miệng, đông y sử dụng phèn chua cho vào ruột Ngũ bội tử, đem nướng rồi nghiền thành bột mịn để bôi.

Ngũ bội tử còn là nguyên liệu để chế biến tanin tinh khiết, chế mực viết.

Ổ

Turio Psidii

Dược liệu là chồi kèm theo 2 - 4 lá đã mở của cây ổi - *Psidium guajava* L., họ Sim - Myrtaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây cao 4 - 5m, cành non có 4 cạnh. Lá đơn, mọc đối, hình bầu dục. Lá non phủ lông trắng nhạt, vị chát. Vỏ thân nhẵn, khi già bong ra từng mảng. Hoa trắng mọc riêng lẻ 2 - 3 cái một ở kẽ lá, 4 - 5 lá đài, 4 - 5 cánh hoa, rất nhiều nhị, bầu dưới 5 ô. Quả hình cầu khi xanh có vị chua và chát, chín có vị ngọt. Cây trồng để ăn quả. Ổi được trồng khắp nơi ở nước ta.

Vi phẫu: phiến lá: biểu bì có nhiều lông che chở, biểu bì dưới có lỗ khí. Mô



Ổi - *Psidium guajava* L. - Myrtaceae

Tanin và dược liệu chứa tanin

mềm giậu gồm 1 hàng tế bào, mô mềm khuyết chứa túi tiết tinh dầu và tinh thể calci oxalat hình cầu gai. Gân giữa: dưới biểu bì có hai lớp mô dày. Trong mô mềm rải rác có tế bào chứa tinh dầu và tinh thể calci oxalat hình cầu gai. Liber bao bọc xung quanh các bó gỗ, phân cách nhau bởi các tia ruột gồm tế bào thành mỏng.

Bột: màu lục xám, mùi đặc biệt, vị chát. Soi kính hiển vi thấy: lông che chở đơn bào, tinh thể calci oxalat hình cầu gai, mảnh mô mềm có túi chứa tinh dầu.

Thành phần hóa học

Búp và lá non của ổi chứa khoảng 10% tanin. Thành phần tanin của búp và lá ổi gồm cả 3 loại tanin: thủy phân được, không thủy phân được và loại hỗn hợp.

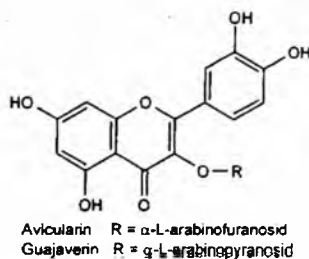
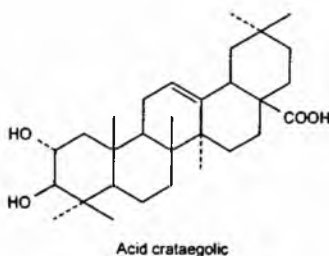
Các tanin thủy phân được trong búp và lá ổi gồm: gallotannin [3,4,5-trimethoxyphenol 1- O - β -D-(2',6'-di- O -galloyl)-glucopyranosid]; ellargitanin [2,3-(S)-hexahydroxydiphenoyl-6- O -galloyl- D -glucopyranosid, pedunculagin] và các ellargitanin C -glycosid [castalagin, casuarictin và casuarinin (công thức xem ở phần đại cương), acid valolaginic, acid vescalagin carboxylic. Các ellargitanin C -glycosid là thành phần chính trong tanin của búp và lá ổi. [Chem. Pharm. Bull. 40(8) 2092-98 (1992)]

Tanin không thủy phân được trong búp và lá ổi gồm: procyanidin-B1, prodelphinidin-B1.

Tanin hỗn hợp trong búp và lá ổi gồm: acutissimin A, B; eugenigrandin A; mongolicain A; guajavin A và B; psidinin A, B và C; psiguavin; guavin A, C và D.

Ngoài ra, trong búp và lá ổi còn có:

- Các dẫn chất flavan monomer của các tanin như catechin, gallo catechin, leucocyanidin.
- Các flavonoid như quercetin, avicularin, guajaverin, quercetin-3- O - β -D-(2'- O -galloyl glucosid)-4'- O -vinylpropyونات, morin-3- O - α -L-lysopyranosid, morin-3- O - α -L-arabo pyranosid.
- Các phenol và phenyl ethan glycosid
- Các triterpenoid tự do như acid crataegolic, chất sáp...



Tanin và dược liệu chứa tanin

Trong quả, nhất là quả chưa chín cũng có tanin và flavonoid.

Tác dụng và công dụng

Các flavonoid trong búp và lá ổi (avicularin, guajaverin, morin-3-O- α -L-lysopyranosid, morin-3-O- α -L-arabopyranosid) có tính kháng khuẩn mạnh trên nhiều chủng vi khuẩn gây bệnh.

Casuarinin và casuarictin là 2 chất ellagitanin có tác dụng ức chế sự peroxid hoá lipid ở gan và kháng sự oxy hoá một số thành phần của màng hồng cầu trên súc vật thí nghiệm.

Dịch chiết aceton và các phenylethanoid glycosid có tác dụng ức chế trung bình các dòng tế bào ung thư như Leukemia P-388, Carcinoma u bàng Ehrlich (EAC).

Búp và lá ổi được dùng nhiều nơi trên thế giới để chữa đi lỏng, lỵ, tiểu đường. Trong kháng chiến chống Pháp cao búp ổi được dùng chữa đi lỏng, lỵ có kết quả rất tốt. Có thể dùng nước sắc để rửa các vết loét, vết thương.

MĂNG CỤT

Pericarpium Garciniae mangostanae

Dược liệu là vỏ quả của cây măng cụt - *Garcinia mangostana* L., họ Bứa - Clusiaceae.

Đặc điểm thực vật

Cây to. Vỏ chứa một chất gồm màu vàng. Lá dai, hoa đơn tính hay lưỡng tính 4 lá đài, 4 cánh hoa, nhiều nhị. Bầu 5 - 8 ô, mỗi ô chứa một noãn. Quả mọng có vỏ quả dày khi chín có màu tím và mang đài tồn tại ở gốc. Hạt có áo hạt dày trắng, vị chua ngọt, ăn được. Cây trồng ở miền Nam nước ta để lấy quả ăn.



Măng cụt

Garcinia mangostana L.- Clusiaceae

Thành phần hóa học

Vỏ quả chứa 8% tanin, chất nhựa và các chất dẫn chất xanthon.

Các tanin đã được biết trong vỏ măng cụt gồm procyanidin A-2, B-2 cùng với flavan monomer là (-)-epicatechin.

Các xanthon trong vỏ quả măng cụt phần lớn là các dẫn chất prenyl hoá. Trong các xanthon, α -mangostin có hàm lượng cao nhất.

Tanin và dược liệu chứa tanin

Các chất được biết là: α , β và γ -mangostin, isoman-gostin, R-mangostin, garcinon B, D, E, m angostanin, 1,7-dihydroxy-2-(3-methyl-but-2-enyl)-3-methoxy-xanthon, mangostinon, mangostenon A, mangostenol, mangostanol, torvophyllin A, B, demethylcalaba-xanthon, trapezifolixanthon, cudraxanthon G, 8-hydroxycudraxanthon G, mangostingon, gartanin, 8-deoxygartanin, garcimangoson B, smeathxanthon A và mangostinon. [Chem. Pharm. Bull. (2003) 51(7) 857-59, J. Agric. Food Chem. (2006) 54, 2077-82]

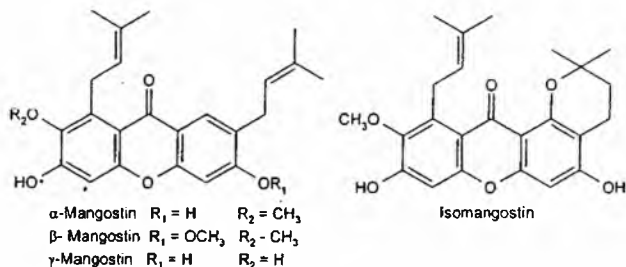
Các xanthon có tinh thể màu vàng, không vị, tan trong cồn, ether và dung dịch kiềm; không tan trong nước. Khi tác dụng với FeCl_3 các chất này cho màu lục đen nhạt, với acid sunfuric cho màu đỏ.

Tác dụng và công dụng

Những chất xanthon của măng cụt có tác dụng chống viêm, kháng nấm, kháng khuẩn đặc biệt là có tác dụng kháng *Staphylococcus aureus* chủng kháng methicillin. Trong các xanthon đã được thử nghiệm, α , β -mangostin và garcinon B có tác dụng mạnh hơn cả.

Các xanthon trong vỏ măng cụt có tác dụng chống oxy hoá. Kết quả thử nghiệm cho thấy γ -mangostin có tác dụng chống oxy hoá mạnh nhất, mạnh hơn cả tocopherol và BHA [Yakugaku Zasshi (1994) 114(2) 129-33]. Các mangostin có tác dụng ức chế sự oxy hoá các lipoprotein.

Garcinon B và γ -mangostin có tác dụng mạnh trên dòng tế bào ung thư CEM-SS với IC_{50} tương ứng là 3,2 và 4,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. α -mangostin và mangostanol



cũng có tác dụng nhưng hơi yếu hơn. [Gwendoline E. et al. J. Asian Nat Prod. Res. (2008), 10(5), 481-5]

- Vỏ măng cụt dùng để chữa lỵ, tiêu chảy.

MỘT SỐ CÂY KHÁC CHỨA TANIN

Chiêu Liêu - *Terminalia nigrovenulosa* Kiene.

Cây Bàng - *Terminalia catappa* L. Các cây trên đều thuộc họ Bàng - Combretaceae.

Cây Sim - *Rhodomyrtus tomentosa* Wight., họ Sim - Myrtaceae, lá và búp chứa nhiều tanin.

Cây Chè (Trà) - *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (= *Thea sinensis* L.), họ Chè - Theaceae. Lá và búp chứa nhiều tanin và cafein (xem thêm chương alkaloid, Dược liệu học, Tập II).

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

Sách

1. Bộ Y tế, *Dược điển Việt Nam IV*, Nxb. Y học, Hà Nội, 2010.
2. Đỗ Tất Lợi, *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, xuất bản lần thứ 6, Nxb. Khoa học kỹ thuật, 1991.
3. Viện Dược liệu, *1000 cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, tập II, NXB Khoa học và Kỹ thuật, 2003.
4. Viện Dược liệu, *Tài nguyên cây thuốc Việt Nam*, Nxb. Khoa học kỹ thuật, 1993.
5. Võ Văn Chi, *Từ điển cây thuốc Việt Nam*, Nxb. Y học, 1997.
6. Devon T.K. and Scott A.I. – *Handbook of Natural Occurring Compounds*, Vol. I. Academic Press, 1975.
7. Evans W.C. – *Trease and Evans' Pharmacognosy*, 14th Ed. WB. Souders 2000.
8. Hansen R., Sticher O., *Pharmakognosie – Phytopharmazie* – 9th Edition, Springer -2009.
9. Hostettmann K. and Marston A. – *Saponins*. Cambridge University Press, 1995.
10. Markham K. R. – *Techniques of Flavonoid Identification*. Academic Press, London, 1982.
11. Miller L.P. (Ed.) – *Phytochemistry*, Vol. I, II, III. Van Nostrand Reinold Company, New-York, 1973.
12. Paris M. et Hurabielle M. – *Abrégé de Matière médicale – Pharmacognosie*. Masson, 1981.
13. Tang W. and Eisenbrand G. – *Chinese Drugs of Plant Medicine*, Springer, 1992.
14. WHO – *Selected Monograph on Medicinal Plants*. WHO, Geneva, Vol. I, II & III.

Tạp chí

15. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* [Volumes 21-33 (1998-2010)].
16. *Carbohydrate Polymers* - A Journal Devoted to Scientific and Technological Aspects of Industrially Relevant Polysaccharides [Volumes 1-82 (1981-2010)].

17. *Carbohydrate Research* [Volumes 1-10 (1965-1969), 341-345 (2006-2010)].
18. *Fitoterapia* - The Journal for the Study of Medicinal Plants [Volumes 70-81 (1999-2010)].
19. *Food Chemistry* [Volumes 1-10 (1976-1983), 123 (2010)].
20. *Journal of Chromatography B* [Volumes 766-878 (2002-2010)].
21. *Journal of Ethnopharmacology* [Volumes 1-10 (1979-1984), 131-132 (2010)].
22. *Phytochemistry* - The International Journal of Plant Chemistry, Plant Biochemistry and Molecular Biology [Volumes 1-71 (1961-2010)].
23. *Phytochemistry Letters* [Volumes 1-3 (2008-2010)].
24. *Phytomedicine* - The International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology [Volumes 8-17 (2001-2010)].

MỤC LỤC TRA CỨU TÊN DƯỢC LIỆU

(Tên khoa học và tên tiếng Việt)

A

<i>A. perryi</i> Baker.	349
<i>A. verus</i> Oliver	126
<i>Abelmoschus sagittifolius</i> (Kurz.) Merr.	127
<i>Abrus precatorius</i> L.	264
<i>Acacia senegal</i> (L.) Willd.	124
<i>Acacia verec</i> Guill et Perr.	124
<i>Acanthopanax aculeatus</i> Seem	255
<i>Acanthopanax trifoliatum</i> (L.) Merr.	255
<i>Achyranthes bidentata</i> Blume.	233
Actisô	405
<i>Adonis vernalis</i> L.	190
Agar-agar	132
<i>Agave</i>	269
<i>Agave americana</i> L.	269
<i>Agave sisalana</i> Perr.	269
<i>Alisma plantago-aquatica</i> L.	120
<i>Aloe</i>	348
<i>Aloe barbadensis</i> Mill.	348
<i>Aloe candelabrum</i> Berger.	349
<i>Aloe ferox</i> Mill.	348
<i>Aloe vera</i> L.	348
<i>Aloe vulgaris</i> Lam.	348
<i>Ammi visnaga</i> (L.) Lam.	461
<i>Andrographis paniculata</i> (Burm.) Nees.	297
<i>Angelica dahurica</i> (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f.	453
<i>Angelica dahurica</i> Benth. et Hook. f. var. <i>formosana</i> Shan et Yuan	453
<i>Angelica decursiva</i> (Miq.) Franch. Et Sav.	457
<i>Apocynum cannabinum</i> L.	190
<i>Aralia mandshurica</i> Rupr. et Maxim	255
<i>Asparagus cochinchinensis</i> (Lour.) Merr.	275
<i>Astragalus gummifer</i> Labill.	126
<i>Astragalus pileocladus</i> Fr. et Sint.	126
<i>AYAPANA triplinervis</i> (Vahl) R. M. King & H. Rob.	451

B

Ba dó	451
Ba kích	344
Bạch mai	474

<i>Bacopa monieri</i> (L.) Wettst	258
Bàng	494
Bá dột	451
Bạch cập	129
Bạch chi	453
Bạch đàn cho rutin	390
Bạch quả	413
<i>Belamcanda chinensis</i> Lem.	424
<i>Bletia striata</i> (Thunb.) Reichb.	129
Bo bo	114
Bò cạp nước	332
Bồ kết	231
Bông	121
<i>Brucea javanica</i> Merr.	256
Bulbus Scillae	187

C

<i>C. teysmannii</i> var. <i>inophylloide</i> (King.) P. F. Stevens	469
<i>Caesalpinia sappan</i> L.	429
Cà lá xê	269
Cát cánh	227
<i>Calophyllum inophyllum</i> L.	465
<i>Calophyllum lanigerum</i> var. <i>austrocoriaceum</i>	468
<i>Calotropis gigantea</i> R. Br.	190
Cam thảo	215
Cam thảo dây	264
<i>Carduus marianum</i> L.	416
<i>Carthamus tinctorius</i> L.	421
<i>Cassia acutifolia</i> Del.	323
<i>Cassia alata</i> L.	330
<i>Cassia angustifolia</i> Vahl.	323
<i>Cassia brasiliensis</i> Lam.	332
<i>Cassia grandis</i> L. f.	332
<i>Cassia occidentalis</i> L.	329
<i>Cassia tora</i> L.	327
<i>Caulis Mori</i>	410
Cây bông bông	190
Cây lá hen	190
Cây thù	269
<i>Centella asiatica</i> Urb.	237
Chi tử	289
Chiêu Liêu	494

<i>G. hirsutum</i> L.	121
Galla	489
<i>Ganoderma applanatum</i>	136
<i>Ganoderma lucidum</i> (Leys. ex Fr.) Karst	135
<i>Ganoderma tsuga</i> Murr.	136
<i>Garcinia mangostana</i> L.	492
Giản sàng	459
Già cổ lam	256
<i>Ginkgo biloba</i> L.	413
<i>Gleditschia australis</i> Hemsl.	231
<i>Glehnia littoralis</i> F. Schmidt	256
<i>Glinus oppositifolius</i> (L.) DC.	261
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	215
<i>Glycyrrhiza inflata</i> Bat.	215
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisher	215
Gôm adragant	126
Gôm arabic	124
<i>Gossypium</i>	121
Gỗ vang	429
<i>Gummi Arabicum</i>	124
<i>Gummi Tragacanthae</i>	126
<i>Gynostemma pentaphyllum</i> (Thunb.) Makino	256

H

Hà thù ô đó	340
Hành biển	187
<i>Helleborus</i> spp.	190
<i>Herba Abri preicatorii</i>	264
<i>Herba Andrographitis</i>	297
<i>Herba Bacopae monieri</i>	258
<i>Herba Centellae asiaticae</i>	237
<i>Herba Ecliptae</i>	464
<i>Herba Eupatorii ayapanae</i>	451
<i>Herba Eupatorii staechadosmi</i>	452
<i>Herba Gynostemmae pentaphylli</i>	256
<i>Herba Houttuyniae</i>	390
<i>Herba Orthosiphonis</i>	392
<i>Herba Polygoni hydro-piperis</i>	395
<i>Herba Siegesbeckiae</i>	302
<i>Herba Steviae</i>	304
<i>Herba Wedeliae</i>	461
Hoà hộc	384
Hoài sơn	118
Hoàng cầm	399
Hộc	384
Hồng hoa	421
<i>Hordeum vulgare</i> L.	113
<i>Houttuynia cordata</i> Thunb.	390
Huyền sâm	255, 293
Hy thiêm	302

K

Ké đầu ngựa	301
Khô sâm cho lá	256
Khô sâm cho rễ	256
Khô sâm dùng quả	256
Khúc khắc	271
Kim cang	271
Kim ngân	401

L

Lá dấp	390
Lá mơ	291
<i>Laminaria</i>	134
<i>Laminaria japonica</i> Aresch.	134
<i>Laminaria saccharina</i> Lam.	134
<i>Lignum Caesalpiniae</i>	429
Linh chi	135
Lô hội	348
<i>Lonicera confusa</i> DC.	401
<i>Lonicera japonica</i> Thunb.	401
<i>Lonicera dasystyla</i> Rehd.	401
Lúa mạch 3 góc	389

M

Mản tưới	452
Mản tưới tia	451
Mãng cụt	492
Mạch 3 góc	389
Mạch môn	273
Mạch nha	113
Mã đề	130
<i>Mazus pumilus</i> (Burtt. F.) Steenes	261
Mía dò	269
Mơ	474
Mơ lông	291
<i>Morinda citrifolia</i> L.	346
<i>Morinda officinalis</i> How.	344
<i>Morinda persicifolia</i> Ham. var. <i>oblonga</i> Pierre	348
<i>Morinda umbellata</i> L.)	347
<i>Morus alba</i> L.	409
Mù u	465
Muồng trâu	330

N

Nelumbo	116
<i>Nelumbo nucifera</i> Gaernt.	116
<i>Nerium odorum</i> Soland.	159
<i>Nerium oleander</i> L.	159

Ngân hạnh	413
Nghé	395
Ngũ bội tử	489
Ngũ gia bì chân chim	240
Ngũ gia bì hương	255
Nguru tất	233
Nhàu	346
Nhàu nước	348
Nhân sâm	243
Núc nác	397

O

Ô mai	474
Ô môi	332
<i>Oleum calophylli inophylli</i>	465
Ôi	490
<i>Ophiopogon japonicus</i> (Thunb.) Ker. Gawl.	273
<i>Oroxylum indicum</i> Vent.	397
<i>Orthosiphon grandiflorus</i> Bold.	392
<i>Orthosiphon spicatus</i> (Thunb.) Bak.	392
<i>Orthosiphon spiralis</i> (Lour.) Merr.	392
<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.	392

P

<i>Pachyrrhizus erosus</i> Urb.	428
<i>Paederia foetida</i> L.	291
<i>Paederia scandens</i> (Lour.) Merr.	291
<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer	243
<i>Panax notoginseng</i> (Burk.) F. H. Chen	251
<i>Panax vietnamensis</i> Ha et Grushv.	254
<i>Pericarpium Garcinia mangostanae</i>	492
<i>Periploca graeca</i> L.	190
<i>Peucedanum decursivum</i> Maxim.	457
<i>Peucedanum praeruptorum</i> Dunn.	457
Phan tá diệp	323
<i>Plantago major</i> L.	130
<i>Platycodon grandiflorum</i> (Jacq.) A. DC.	227
<i>Plumeria rubra</i> L. var. <i>acutifolia</i> (Poir.) Bail.	294
<i>Polygonum cuspidatum</i> Sieb. et Zucc.	339
<i>Polygala senega</i> L.	223
<i>Polygala sibirica</i> L.	223
<i>Polygala sibirica</i> L. var. <i>angustifolia</i> Ledeb.	223
<i>Polygala sibirica</i> L. var. <i>tenuifolia</i> (Willd.) Backer & Moore	223
<i>Polygala tenuifolia</i> Willd.	223
<i>Polygonum aviculare</i> L.	261
<i>Polygonum fagopyrum</i> L.	389
<i>Polygonum hydropiper</i> L.	395
<i>Polygonum multiflorum</i> Thunb.	340

<i>Prunus armeniaca</i> L.	474
<i>Prunus persica</i> (L.) Batch.	476
<i>Psidium guajava</i> L.	490
<i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi	111
<i>Pueraria pseudohirsuta</i> Tang et Wang	111
<i>Pueraria thomsonii</i> Benth.	111
Pulpa Cassiae grandis	332

Q

<i>Quercus lusitanica</i> Lamk. var. <i>infectoria</i> Olivier	489
--	-----

R

<i>Radix Achyranthes bidentatae</i>	233
<i>Radix Angelicae dahuricae</i>	453
<i>Radix Asparagi cochinchinensis</i>	275
<i>Radix Derris</i>	425
<i>Radix Fallopiiae multiflorae</i>	340
<i>Radix Ginseng</i>	243
<i>Radix Glycyrrhizae</i>	215
<i>Radix Hibisci sagittifolii</i>	127
<i>Radix Morindae</i>	344
<i>Radix Notoginseng</i>	251
<i>Radix Ophiopogonis</i>	273
<i>Radix Peucedani</i>	457
<i>Radix Platycodi</i>	227
<i>Radix Polygalae</i>	223
<i>Radix Polygoni cuspidati</i>	339
<i>Radix Puerariae</i>	111
<i>Radix Rhemaniae</i>	287
<i>Radix Rumicis</i>	343
<i>Radix Scrophulariae</i>	293
<i>Radix Scutellariae</i>	399
Rau câu	132
Rau đắng	261
Rau đắng đất	261
Rau đắng lá lòn	261
Rau má	237
Râu mèo	392
Rau nghệ	395
Ré quạt	424
<i>Rhemanian glutinosa</i> (Gaertn.) Libosch.	287
<i>Rheum officinale</i> Baill.	333
<i>Rheum palmatum</i> L.	333
<i>Rheum rhaponticum</i> L.	335
<i>Rheum tanguticum</i> Maxim. ex Balf.	333
<i>Rheum undulatum</i> L.	335
<i>Rhizoma Alismatis</i>	120
<i>Rhizoma Belamcandae</i>	424
<i>Rhizoma Bletiae</i>	129

<i>Rhizoma Dioscoreae</i>	266
<i>Rhizoma Dioscoreae persimilis</i>	118
<i>Rhizoma Rhei</i>	333
<i>Rhizoma Smilacis</i>	271
<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> Wight.	494
<i>Rhus chinensis</i> Mill.	489
<i>Rhus semialata</i> Murr.	489
<i>Rumex crispus</i> L.	343
<i>Rumex wallichii</i> Meissn.	343
Ruột gà	344

S

Sa sâm	256
Sài đất	461
Sắn dây	111
<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge.	255
Sâm bổ chính	127
Sâm cao ly	243
Sâm đại hành	256
Sâm Triều Tiên	243
Sâm Việt Nam	254
<i>Schefflera heptaphylla</i> (L.) D.G. Frodin	240
<i>Schefflera octophylla</i> (Lour.) Harms.	240
<i>Scrophularia buergeriana</i> Miq.	293
<i>Scrophularia buergeriana</i> Miq.	255
<i>Scrophularia ningpoensis</i> Hemsl.	293
<i>Selinum monnieri</i> L.	459
<i>Semen Coicis</i>	114
<i>Semen Corchori</i>	184
<i>Semen et Folium Plantaginis</i>	130
<i>Semen Pachyrrhizi</i>	428
<i>Semen Persicae</i>	476
<i>Semen Senae occidentalis</i>	329
<i>Semen Sennae torae</i>	327
<i>Semen Thevetiae</i>	164
<i>Semen Ziziphi</i>	261
Sen	116
Sén	489
<i>Senna acutifolia</i> (Del.) Batika	323
<i>Senna alata</i> (L.) Roxb.	330
<i>Senna angustifolia</i> Mill.	323
<i>Senna occidentalis</i> (L.) Link.	329
<i>Senna tora</i> (L.) Roxb.	327
<i>Siegesbeckia orientalis</i> L.	302
Sim	494
Sinh địa	287
<i>Smilax</i>	271
<i>Smilax china</i> L.	271
<i>Smilax glabra</i> Roxb.	271
<i>Solanum laciniatum</i> Ait.	269

<i>Sophora flavescens</i> Ait.	256
<i>Sophora japonica</i> L.	384
<i>Stecularia baicalensis</i> Georgi	399
<i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Hemsley.	304
<i>Strophanthu caudatus</i> (Burm. f.) Kurz. var. <i>giganteus</i> Pit.	171
<i>Strophanthu gratus</i> (Wall. et Hook.) Baillon.	166
<i>Strophanthu hispidus</i> DC.	166
<i>Strophanthu kombe</i> Oliver.	166
<i>Strophanthus</i>	166
<i>Strophanthus divaricatus</i> (Lour.) Hook. et Arn.	171
<i>Styphnolobium japonicum</i> (L.) Schott.	384
Sùng dê	171
Sữa	294
<i>Sylibum marianum</i> (L.) Gaertn.	416

T

Táo	390
Tam thất	251
Tang bạch bì	409
Tang chi	410
Tang diệp	409
Tang ký sinh	410
Tang phiêu tiêu	410
Tang thảm	410
Tào bẹ	134
<i>Terminalia catappa</i> L.	494
<i>Terminalia nigrovenulosa</i> Kiene	494
Thạch	132
Thảo quyết minh	327
<i>Thevetia nerifolia</i> Juss.	164
<i>Thevetia peruviana</i> (Pers.) K. Schum.	164
Thiên môn	275
Thông thiên	164
Thổ phục linh	271
Thổ ty giải	271
Tiền hồ	457
Tô mộc	429
Trạch tả	120
Trúc đào	159
<i>Turio Psidii</i>	490
Tỳ giải	266

U

<i>Urginea maritima</i> L.	187
----------------------------	-----

V

Viễn chí	223
Vọng giang nam	329

W

<i>Wedelia calendulacea</i> (L.) Less.	461
<i>Wedelia chinensis</i> (Osbeck) Merr.	461

X

Xà sàng	459
<i>Xanthium sibiricum</i> Patr.	301
<i>Xanthium strumarium</i> L.	301
Xạ can	424
Xuyên tâm liên	297

Y

Ý dĩ	114
------	-----

Z

<i>Ziziphus jujubq</i> Mill.	261
<i>Ziziphus mauritiana</i> Lamk	261
<i>Ziziphus mauritiana</i> Lamk	389
<i>Ziziphus vulgaris</i> var. <i>spinosus</i> .	261
<i>Ziziphus. jujuba</i> Lam.	261
<i>Zizyphus jujuba</i> Lamk.	389