

# NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG HẠ ACID URIC HUYẾT TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG CỦA CAO CHUẨN HÓA THÀNH PHẦN ACID ROSMARINIC TỪ LÁ TÍA TÔ (FOLIUM PERILLAE FRUTESCENSIS)

Đỗ Thị Thu Hiền<sup>1</sup>, Lâm Thế Vinh<sup>1</sup>, Nguyễn Lê Đông Thu<sup>1</sup>,  
Nguyễn Phúc Duy<sup>1</sup>, Lâm Thị Kim Thoa<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Tín<sup>1</sup>,  
Lê Hữu Phước<sup>1</sup>, Đỗ Châu Minh Vĩnh Thọ<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

Tía tô là một thảo dược quý được sử dụng lâu năm và phổ biến và hướng đến hỗ trợ điều trị một số bệnh lý hạ acid uric huyết [4], chống viêm, chống dị ứng, chống viêm, chống oxy hóa, chống ung thư, chống vi khuẩn, chống trầm cảm [1]. Các thành phần có hoạt tính sinh học của *P. frutescens* thể hiện các đặc tính ức chế enzyme khác nhau, bao gồm tác dụng kháng hyaluronidase và ức chế aldose reductase, ức chế  $\alpha$ -glucosidase, ức chế xanthine oxidase và đặc tính ức chế tyrosinase [6]. Tuy nhiên, việc chuẩn hóa và kiểm soát thành phần liên quan tác dụng hạ acid uric huyết trong dược liệu này chưa nghiên cứu. Đánh giá tác dụng hạ acid uric huyết của cao chuẩn hóa thành phần acid rosmarinic từ lá tía tô trên chuột nhắt trắng. Cao chuẩn hóa thành phần acid rosmarinic từ lá tía tô đạt tiêu chuẩn cơ sở được tiến hành dựa theo "Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu, số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015 của Bộ Y tế năm 2015". Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng cao Tía tô liều 0,5 g/kg và 1 g/kg đều giảm acid uric máu đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý lần lượt là 14,40%; 37,36% ( $p \leq 0,001$ ) trên mô hình gây tăng acid uric bởi kali oxonat ở chuột trên phác đồ dự phòng cấp. Kết luận, cao chuẩn hóa lá Tía tô liều 0,5 g/kg và 1 g/kg đều có tác dụng hạ acid uric trong huyết tương, trong đó liều 1 g/kg thể hiện tác dụng hạ acid uric tốt hơn liều 0,5 g/kg trên mô hình chuột bị gây tăng acid uric bởi kali oxonat ở phác đồ dự phòng cấp.

**Từ khóa:** Cao chuẩn hóa, lá tía tô, hạ acid uric

## SUMMARY

### RESEARCH ON BLOOD ACID URIC-LOWERING EFFECTS ON WHITE MICE OF ROSMARINIC ACID STANDARDIZED EXTRACT IN FOLIUM PERILLAE FRUTESCENSIS (FOLIUM PERILLAE FRUTESCENSIS)

*Folium Perillae frutescens* is a medicinal herb that is used to treat some pathologies such as acid uric-lowering [4], anti-inflammatory, anti-allergic, anti-inflammatory, antioxidant, anti-cancer, anti-bacterial, anti-depressant [1]. The bioactive components of *P. frutescens* exhibit various enzyme-inhibiting

properties, including anti-hyaluronidase and aldose reductase inhibition,  $\alpha$ -glucosidase inhibition, xanthine oxidase inhibitory and inhibitory properties Tyrosinase [6]. However, the standardization and control of bio-compounds related to the effect of lowering blood uric acid in this medicine have not been studied. The current study aimed to evaluating the effect of lowering plasma uric acid of rosmarinic acid standardized extract-from perilla leaves on white rats. The rosmarinic acid standardized extract from perilla leaves with the fundamental standard was conducted based on "Guidelines for pre-clinical and clinical trials of traditional medicines, medicines from medicinal herbs, No. 141/QĐ-K2D dated October 27, 2015 of the Ministry of Health of the Russian Federation". The result showed that *Folium Perillae frutescens* extracts at doses of 0.5 g/kg and 1 g/kg both lowered plasma uric acid with statistical significance compared to the set of pathological symptoms, respectively, 14.40% and 37.36% ( $p \leq 0,001$ ) on the rat model of increasing uric acid by potassium oxonate in acute preventive regimens. In conclusion: *Folium Perillae frutescens* extract/paste at doses of 0.5 g/kg and 1 g/kg both lowered plasma uric acid, but a dose of 1 g/kg better lowered uric acid than a dose of 0,5 g/kg on the rat model increasing uric acid by potassium oxonate in acute preventive regimens.

**Keywords:** Standardized extract/paste, *Folium Perillae frutescens*, lower blood uric acid

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tía tô đã gắn liền với Việt Nam và trên toàn thế giới như một dạng thực phẩm bổ sung và hướng đến điều trị một số bệnh lý [1]. Để đảm bảo các chế phẩm được sử dụng hiệu quả, an toàn trên lâm sàng đảm bảo chăm sóc tốt sức khỏe người dân thì việc đánh giá tác dụng trên động vật thực nghiệm là một trong những bước nghiên cứu quan trọng để tìm hiểu tác dụng có thể có của chế phẩm, từ đó đưa ra khuyến cáo trước khi tiến hành những thử nghiệm kế tiếp trên lâm sàng, góp phần đưa chế phẩm vào sử dụng hiệu quả cho bệnh nhân. Vì vậy, việc nghiên cứu tác dụng hạ acid uric huyết trên động vật thực nghiệm đóng vai trò quan trọng, góp phần nâng cao giá trị sử dụng cũng như ứng dụng trong sản xuất của cao chuẩn hóa thành phần acid rosmarinic trong lá tía tô. Do đó, việc phát triển các thuốc hạ acid uric máu mới có hiệu quả cao hơn và an toàn hơn là rất cần thiết [4].

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Châu Minh Vĩnh Thọ

Email: dcmvtho@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 23.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 11.8.2023

Ngày duyệt bài: 29.8.2023

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Động vật thí nghiệm.** Chuột nhắt trắng đực (chủng ICR), 6 tuần tuổi, có trọng lượng trung bình 25 ± 2g, được cung cấp bởi Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế – TP. Nha Trang. Chuột được nuôi bằng thực phẩm viên (được cung cấp bởi Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế – TP. Nha Trang), nước uống đầy đủ và được để ổn định (trong điều kiện nhiệt độ phòng 28 ± 2°C, độ ẩm tương đối 60 – 70%, ánh sáng đảm bảo 12 giờ tối/12 giờ sáng) ít nhất một tuần trước khi thử nghiệm trong điều kiện của phòng thí nghiệm Bộ môn sinh lý, Khoa Y, trường Đại học Y Dược Cần Thơ. Thể tích cho uống (P.O) hay tiêm màng bụng (I.P) là 10ml/kg trọng lượng chuột.

**2.2. Đối tượng nghiên cứu.** Cao chuẩn hóa thành phần acid rosmarinic từ lá tía tô đạt tiêu chuẩn cơ sở.

**2.3. Phương pháp nghiên cứu.** Đánh giá tác dụng hạ acid uric huyết của chuột thực nghiệm thông qua việc xác định tỷ lệ giảm nồng độ acid uric huyết của lô thử so với lô chứng bệnh lý theo công thức:

$$I(\%) = \frac{(Cc - Ct)}{Cc} \times 100$$

Với Cc và Ct lần lượt là acid uric máu của lô chứng bệnh và lô thử

Sử dụng Kalioxonat để làm tăng acid uric máu ở chuột bằng cách tiêm phúc mô kalioxonat cho chuột nhắt với liều 300mg/kg. Các lô chuột cho uống mẫu thử liên tục 4 ngày (lô đối chiếu allopurinol chỉ uống 1 lần duy nhất ở ngày 5). Ở ngày 5, sau 1 giờ tiêm kali oxonat 97% cho chuột lô chứng bệnh lý uống nước cất, các lô thử cho uống cao tía tô liều 0,5g/kg-1g/kg [3], lô đối chiếu cho uống allopurinol (liều 10 mg/kg) cụ thể như sau:

- Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên 5 lô, mỗi lô 10 con:

+ Lô 1 (chứng sinh học-CSH): uống nước cất 4 ngày đầu, ngày thứ 5 tiêm NaCl 0,9% và 1 giờ sau uống nước cất;

+ Lô 2 (chứng bệnh lý-CBL): uống nước cất 4 ngày đầu, ngày thứ 5 tiêm màng bụng kalioxonat 300mg/kg (gây mô hình tăng acid uric) và 1 giờ sau uống nước cất;

+ Lô 3 (đối chứng-ĐC): uống nước cất 4 ngày đầu, ngày thứ 5 tiêm màng bụng kalioxonat 300 mg/kg và 1 giờ sau uống allopurinol 10mg/kg;

+ Lô 4 (thử nghiệm 1-TN1): uống cao tía tô 4 ngày đầu, ngày thứ 5 tiêm màng bụng kalioxonat 300 mg/kg và 1 giờ sau uống cao tía tô;

+ Lô 5 (thử nghiệm 2-TN2): uống cao tía tô 4 ngày đầu, ngày thứ 5 tiêm màng bụng kalioxonat 300 mg/kg và 1 giờ sau uống cao tía tô.

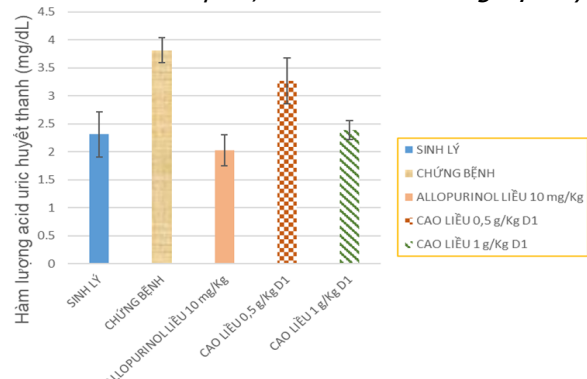
**2.4. Phương pháp xử lý số liệu:** Các số liệu được biểu thị bằng trị số trung bình: M ± SEM (Standard Error of the Mean – sai số chuẩn của giá trị trung bình) và xử lý thống kê dựa vào phép kiểm One-Way ANOVA và hậu kiểm bằng Student-Newman-Keuls test (phần mềm SigmaStat-3.5, USA). Kết quả thử nghiệm đạt ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% khi p < 0,05.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**Bảng 1. Hàm lượng acid uric của các lô thử nghiệm**

Nhóm	Lô (n=8)	Hàm lượng acid uric (mg/dl)
Bình thường	Chứng sinh lý	2,31±0,14
Bệnh (Tiêm kali oxonat liều 300 mg/kg, i.p.)	Chứng bệnh lý	3,81±0,08 <sup>***</sup>
	Cao tía tô liều 0,5g/kg	3,26±0,15 <sup>###</sup>
	Cao tía tô liều 1g/kg	2,39±0,06 <sup>###</sup>
	Allopurinol liều 10 mg/kg	2,03±0,10 <sup>###</sup>

(<sup>\*\*\*</sup>): p < 0,001 so với lô chứng sinh lý;  
(<sup>###</sup>): p < 0,001 so với lô chứng bệnh lý.



**Biểu đồ 1: Biểu đồ thể hiện hàm lượng acid uric (mg/dL) của các lô thử nghiệm**

Chuột ở lô chứng bệnh lý được tiêm kali oxonat liều 300 mg/kg có hàm lượng acid uric máu tăng (64,81%) đạt ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng sinh lý (p < 0,001). Lô đối chiếu cho uống allopurinol liều 10 mg/kg có tác dụng làm giảm hàm lượng acid uric máu (46,88%) đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý (p < 0,001), phục hồi về mức bình thường khi so sánh với chứng sinh lý (p = 0,073).

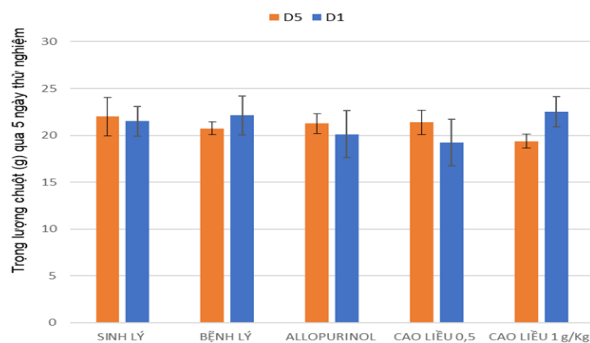
Các lô cho uống cao Tía tô liều 0,5 g/kg và 1 g/kg có mức độ giảm acid uric máu đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý lần lượt là 14,40%; 37,36% (p ≤ 0,001). Tuy nhiên cao Tía tô liều 0,5 g/kg chưa đưa trị số acid uric trở về

mức bình thường khi so sánh với chứng sinh lý ( $p < 0,001$ ). Trong khi đó, cao Tía tô liều 1 g/kg thể hiện tác dụng đưa hàm lượng acid uric trong huyết tương về mức bình thường khi so sánh với chứng sinh lý ( $p = 0,632$ ); thể hiện tác dụng hạ

acid uric tương tự như thuốc đối chiếu allopurinol ( $p = 0,064$ ); thể hiện tác dụng hạ acid uric tốt hơn cao Tía tô liều 0,5 g/kg ( $p < 0,001$ ) trên mô hình gây tăng acid uric bởi kali oxonat ở chuột trên phác đồ dự phòng cấp.

**Bảng 2. Trọng lượng chuột (g) qua 5 ngày thử nghiệm**

STT	Sinh lý		Bệnh lý		Allopurinol liều 10 mg/kg		Lá tía tô liều 0,5 g/kg		Lá tía tô liều 1 g/kg	
	D1	D5	D1	D5	D1	D5	D1	D5	D1	D5
	1	21	21	21	23	23	21	24	17	19
2	21	20	20	22	21	22	20	19	18	25
3	20	22	21	24	21	22	21	17	20	23
4	19	21	22	24	22	21	20	17	20	22
5	23	25	20	19	20	19	21	23	19	20
6	24	22	21	24	21	23	22	23	19	23
7	23	21	20	22	22	17	22	19	20	22
8	25	20	21	19	20	16	21	19	20	21
<b>TB</b>	<b>22,0</b>	<b>21,5</b>	<b>20,8</b>	<b>22,1</b>	<b>21,3</b>	<b>20,1</b>	<b>21,4</b>	<b>19,3</b>	<b>19,4</b>	<b>22,5</b>
<b>SEM</b>	<b>0,73</b>	<b>0,57</b>	<b>0,25</b>	<b>0,74</b>	<b>0,37</b>	<b>0,90</b>	<b>0,46</b>	<b>0,88</b>	<b>0,26</b>	<b>0,57</b>



**Biểu đồ 2: Biểu đồ trọng lượng chuột (g) qua 5 ngày thử nghiệm**

#### IV. BÀN LUẬN

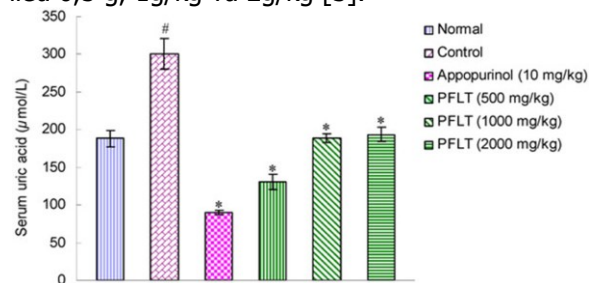
Nhóm nghiên cứu xây dựng mô hình chuột tăng acid uric huyết bằng cách sử dụng kalioxonat. Kalioxonat được sử dụng để làm tăng acid uric máu ở chuột bằng cách tiêm phúc mô kalioxonat cho chuột nhất với liều 300mg/kg, sau 1 giờ định lượng nồng độ acid uric [2]. Đây là mô hình được sử dụng rộng rãi để đánh giá tác dụng của thuốc trong trường hợp tăng acid uric. Nhược điểm: kalioxonat là dạng huyền phù rất khó tan trong dung môi bình thường, dễ bị chuyển hóa và bài tiết nhanh chóng, do đó, cần khuấy liên tục trên máy khuấy từ, tiêm kalioxonate nhanh chóng và sau 1 giờ lấy máu để đo nồng độ acid uric máu ngay để duy trì hoạt động ức chế uricase.

Thể trạng chung: Trong thời gian thực hiện thử nghiệm, chuột ở tất cả các lô đều khỏe mạnh, không có biểu hiện bất thường, ăn uống

tốt, lông mượt, phân khô, nước tiểu bình thường. Chuột tăng cân đều qua các tuần. Có thể đánh giá, cao tía tô không ảnh hưởng đến thể trạng chung của chuột.

Tác dụng ức chế uricase của kali oxonate gây tăng acid uric máu ở chuột, được biểu thị bằng nồng độ acid uric huyết thanh tăng mạnh. Tác dụng hạ acid uric máu của cao tía tô ở chuột tăng acid uric máu do kali oxonate gây ra được thể hiện trong bảng 3.1. Nồng độ acid uric huyết thanh của nhóm tăng acid uric máu được điều trị bằng cao tía tô với liều 0,5g/kg và liều 1g/kg đã giảm đáng kể xuống lần lượt là  $3,26 \pm 0,15$  và  $2,39 \pm 0,06$  mg/dl. Do đó, cao tía tô có thể làm giảm nồng độ uric huyết thanh ngay lập tức ở chuột bị tăng acid uric máu.

Theo Li-Na Huo (2015), dịch chiết nước của *P. lá frutescens* có thể làm giảm nồng độ uric huyết thanh ở chuột bị tăng acid uric máu liều 0,5 g, 1g/kg và 2g/kg [3].



Theo nghiên cứu trên, dịch chiết toàn phần từ lá tía tô được đánh giá in vivo trong một mô hình thí nghiệm với tình trạng tăng acid uric máu do kali oxonat gây ra ở chuột được sử dụng để

đánh giá hoạt tính chống tăng axit uric máu với 3 mức liều tương ứng 500, 1000 và 2000 mg/kg. Liều 1000 và 2000mg/kg thể hiện tác dụng hạ UA huyết thanh tốt hơn liều 500mg/kg

## V. KẾT LUẬN

Cao Tía tô liều 0,5 g/kg và 1 g/kg đều có tác dụng hạ acid uric trong huyết tương, cao lá Tía tô liều 1 g/kg thể hiện tác dụng hạ acid uric tốt hơn cao lá Tía tô liều 0,5 g/kg trên mô hình chuột bị gây tăng acid uric bởi kali oxonat ở phác đồ dự phòng cấp.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yu Hua, Qiu Jian-Feng, Ma Li-Juan, Hu Yuan-Jia, Li Peng and Wan Jian-Bo (2017), "Phytochemical and phytopharmacological review of *Perilla frutescens* L.(Labiatae), a traditional edible-medicinal herb in China", Food and Chemical Toxicology, 108(375-391).
2. Yonger Chen, Cantao Li, Shuni Duan, Xin Yuan, Jian Liang, Shaozhen %J Biomedicine Hou and Pharmacotherapy (2019), "Curcumin attenuates potassium oxonate-induced

- hyperuricemia and kidney inflammation in mice", 118(109195).
3. Li-Na Huo, Wei Wang, Chun-Yu Zhang, Hai-Bo Shi, Yang Liu, Xiao-Hong Liu, Bing-Hua Guo, Dong-Mei Zhao and Hua %J Molecules Gao (2015), "Bioassay-guided isolation and identification of xanthine oxidase inhibitory constituents from the leaves of *Perilla frutescens*", 20(10), 17848-17859.
4. Liu, Y., Hou, Y., Si, Y., Wang, W., Zhang, S., Sun, S., ... & Wang, W. (2020), "Isolation, characterization, and xanthine oxidase inhibitory activities of flavonoids from the leaves of *Perilla frutescens*", Natural product research, 34(18), 2566-2572.
5. Tianqiao Yong, Minglong Zhang, Diling Chen, Ou Shuai, Shaodan Chen, Jiyan Su, Chunwei Jiao, Delong Feng and Yizhen %J Journal of ethnopharmacology Xie (2016), "Actions of water extract from *Cordyceps militaris* in hyperuricemic mice induced by potassium oxonate combined with hypoxanthine", 194(403-411).
6. Hou, T., Netala, V. R., Zhang, H., Xing, Y., Li, H., & Zhang, Z. (2022). *Perilla frutescens*: A rich source of pharmacological active compounds. Molecules, 27(11), 3578.

# ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ TÁI PHÁT DI CĂN KHI ĐIỀU TRỊ BẰNG FULVESTRANT TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Thu Phương<sup>1,2</sup>, Chu Thị Thanh<sup>1</sup>, Đồng Chí Kiên<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá kết quả điều trị ban đầu của phác đồ FLOT trên bệnh ung thư dạ dày tiến triển tại Bệnh viện K. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu tiến hành mô tả, phân tích có theo dõi dọc 32 trường hợp ung thư biểu mô tuyến dạ dày tiến triển tại bệnh viện K. Các bệnh nhân được hóa trị phác đồ FLOT gồm Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup>, truyền tĩnh mạch ngày 1.Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, truyền tĩnh mạch ngày 1.Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup>, truyền tĩnh mạch ngày 1.Fluorouracil 2600 mg/m<sup>2</sup>, truyền tĩnh mạch ngày 1.Chu kỳ 14 ngày. Điều trị 4 chu kỳ trước mổ, 4 chu kỳ sau mổ. Đối với BN dạ dày giai đoạn muộn điều trị 8 chu kỳ, đánh giá sau 4 chu kỳ. Các bệnh nhân được theo dõi, đánh giá khả năng dung nạp và đáp ứng với điều trị. **Kết quả:** Qua nghiên cứu trên 30 bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn được điều trị bằng fulvestrant tại bệnh viện K từ năm 2022 -

2023 cho kết luận sau: Tuổi trung bình là 58, thời gian tái phát di căn sau điều trị triệt căn ban đầu thường 12-36 tháng (gặp 46,1%), 100% bệnh nhân có thụ thể nội tiết ER dương tính, 86,7% bệnh nhân có thụ thể PR dương tính, 30% bệnh nhân có HER2 dương tính. 83,3% bệnh nhân di căn tạng khi chẩn đoán, 73,3% bệnh nhân đã nhận ≥2 liệu pháp nội tiết, 63,3% đã nhận ≥3 liệu pháp hóa trị. Rối loạn cơ xương, mô liên kết (đau khớp, đau cơ, đau chi) hay gặp, chiếm tỷ lệ 16,7% (độ 1). Phản ứng tại vị trí tiêm thuốc 13,7% (độ 1). Giảm tiêu cầu gặp 3,3% độ 1, tăng men gan gặp 26,7,3% ở độ 1, 3,3% ở độ 2, độc tính không ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Các độc tính trong nghiên cứu chủ yếu ở độ 1, không có bệnh nhân nào phải dừng hoặc trì hoãn điều trị vì độc tính. **Kết luận:** Thuốc Fulvestrant được chấp thuận trong điều trị ung thư vú tái phát di căn trong những năm gần đây và đã mang lại hiệu quả đáng khích lệ với tác dụng phụ có thể kiểm soát tốt.

## SUMMARY

### ASSESSMENT OF RESPONSIBILITIES IN THE TREATMENT OF METASTATIC STOMACH CANCER BY FLOT REGIMENT AT K HOSPITAL

**Objective:** To evaluate the results of initial treatment of FLOT regimen on advanced gastric cancer at K Hospital. **Subjects and methods:** The study carried out descriptive analysis, longitudinal

<sup>1</sup>Bệnh viện K

<sup>2</sup>Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thu Phương

Email: phuongtutit@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 14.8.2023

Ngày duyệt bài: 29.8.2023