

Đánh giá tác dụng kháng viêm và điều hòa nội tiết tố sinh dục nữ của cao chiết từ Mạn kinh lá đơn *Vitex rotundifolia* L.f.

Phạm Thị Thanh Trúc¹, Lê Thị Kim Oanh¹, Lâm Bích Thảo¹,
Lê Văn Minh¹, Nguyễn Thị Thu Hương² và Nguyễn Hoàng Minh^{1*}

¹Trung tâm Sâm và Dược liệu Thành phố Hồ Chí Minh

²Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Mạn kinh lá đơn (*Vitex rotundifolia* L.f.) là một trong 100 loại dược liệu có giá trị sử dụng và kinh tế cao, được ưu tiên tập trung phát triển thành nguyên liệu trong giai đoạn 2020 - 2030 theo Quyết định của Bộ Y tế (Số 3657/QĐ-BYT). Mạn kinh chứa nhiều hợp chất thứ cấp, trong đó có hai hợp chất chính casticin và agnusid có nhiều tác dụng hoạt tính sinh học. **Mục tiêu:** Nghiên cứu tiến hành đánh giá tác dụng kháng viêm và điều hòa nội tiết tố sinh dục nữ của cao chiết cồn 80% từ Mạn kinh lá đơn. **Phương pháp:** Nghiên cứu tiến hành đánh giá tác dụng kháng viêm mô hình thực nghiệm gây phù chân chuột cấp bởi carrageenan và điều hòa nội tiết tố sinh dục nữ trên mô hình chuột nhắt trắng cái bị gây suy giảm chức năng sinh dục. **Kết quả:** Cao chiết cồn 80% từ Mạn kinh lá đơn ở cả 2 liều thử nghiệm 2.5 g dược liệu/kg - 5 g dược liệu/kg đều có tác dụng làm giảm độ phù chân chuột tương đương với thuốc đối chiếu celebrex liều 25 mg/kg; đồng thời thể hiện tác dụng giúp cải thiện tăng nồng độ estrogen trong huyết tương khác biệt thống kê so với lô chuột bị cắt 2 buồng trứng và tăng trọng lượng tương đối tử cung. **Kết luận:** Cao chiết cồn 80% từ Mạn kinh lá đơn có tác dụng kháng viêm và điều hòa nội tiết sinh dục nữ.

Từ khóa: Mạn kinh lá đơn (*Vitex rotundifolia* L.f.), kháng viêm, estrogen

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mạn kinh lá đơn (*Vitex rotundifolia* L.f.) họ Bạc hà (Lamiaceae), hay có đồng danh là *V. trifolia* L.f được tìm thấy mọc ven biển, trên đất hoặc cát ở các tỉnh như Quảng Ninh, Hải Phòng, Nam Định, Thanh Hóa, Nghệ An, Thừa Thiên - Huế, Đà Nẵng, Quảng Nam, Bình Định, Khánh Hòa, tới Bà Rịa - Vũng Tàu và Kiên Giang. Theo kinh nghiệm dân gian, Mạn kinh được dùng làm thuốc chữa cảm mạo, sốt, đau đầu, nhức thái dương, nhức mắt, tối tăm mặt mũi. Mạn kinh phối hợp với các vị thuốc khác chữa mờ mắt, đau mắt đỏ, quầng mắt, viêm tai giữa, làm đen tóc, chữa vô kinh. Mạn kinh chứa nhiều hợp chất thứ cấp, trong đó có hai hợp chất chính casticin và agnusid có nhiều tác dụng hoạt tính sinh học[1]. Năm 2013, Lee và cs đã phân lập được 24 hợp chất khác nhau từ

quả của Mạn kinh lá đơn và khi đánh giá hoạt tính kháng viêm của 24 hợp chất này cho thấy có 5 hợp chất (trong đó có casticin) thể hiện hoạt tính kháng viêm điển hình với giá trị IC_{50} từ 11.3 - 24.5 μ M. Trên các thực nghiệm kháng viêm *in vivo*, casticin và agnusid đóng vai trò quan trọng trong việc ức chế sự sản sinh các yếu tố gây viêm, thông qua nhiều con đường tín hiệu khác nhau. Trong thử nghiệm gây viêm phổi cấp bằng lipopolysaccharid, casticin ức chế sản xuất các cytokine viêm như TNF- α và IL-1 β , tác dụng bảo vệ của casticin thông qua con đường ức chế tín hiệu NF- κ B và NLRP3. Trong thử nghiệm trên mô hình gây viêm khớp, casticin ức chế sản sinh NO và PGE2, giảm biểu hiện của iNOS và COX-2 cũng như giảm sản xuất các yếu tố viêm như TNF- α , IL-6, MMP-3,

Tác giả liên hệ: Nguyễn Hoàng Minh

Email: hoangminhtkd90@gmail.com

MMP-13, ADAMTS-4, ADAMTS-5 ở các mô sụn khớp bị viêm [2]. Lee JH và cộng sự (2021) cũng đã chỉ ra rằng dịch chiết cồn 30% từ quả Mận kinh có tác dụng làm giảm bớt tình trạng tăng trọng lượng cơ thể và cholesterol trên chuột cái bị cắt 2 buồng trứng (cắt bỏ buồng trứng là một thủ thuật phẫu thuật gây mãn kinh ở động vật thí nghiệm giống như thời kỳ mãn kinh ở người); đồng thời cải thiện tình trạng teo tử cung và giảm cân ở mô so với những con chuột cái bị cắt 2 buồng trứng mà không được điều trị [3]. Từ những cơ sở trên cho thấy rằng có nhiều công trình trong và ngoài nước đã nghiên cứu thành phần hóa học và tác dụng sinh học từ quả Mận kinh, tuy nhiên bộ phận cành lá Mận kinh mới có vài công trình phân tích sơ bộ thành phần hóa học và có ít nghiên cứu chứng minh tác dụng sinh học của bộ phận này. Vì thế, nghiên cứu đưa đến mục tiêu tiến hành đánh giá tác dụng kháng viêm và điều hòa nội tiết tố sinh dục nữ của cao chiết cồn 80% từ bộ phận cành lá Mận kinh lá đơn.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mận kinh lá đơn (*Vitex rotundifolia* L.f.) (bộ phận dùng cành lá) được thu thập tháng 09/2023 tại tỉnh Ninh Thuận, được Bộ môn Tài nguyên Dược liệu - Trung tâm Sâm và Dược liệu Thành phố Hồ Chí Minh định danh và lưu mẫu. Mẫu sau khi rửa sạch được sấy ở 50 °C (đến khi độ ẩm nguyên liệu không quá 13%) và xay nhỏ thành bột đến kích thước 2 mm. Bột nguyên liệu được chiết ngấm kiệt với dung môi ethanol 80% thu được dịch chiết (theo tỷ lệ 1:20); sau đó các dịch chiết được cô giảm áp để thu được cao chiết cồn 80% từ Mận kinh lá đơn (VR80) (độ ẩm cao đặc < 20% theo quy định của Dược điển Việt Nam V) để thực hiện các thử nghiệm tiếp theo. Độ ẩm VR80 là 8.8%, hiệu suất chiết cao 32.25%.

Liều dùng dược liệu trên người khoảng 10-20 g dược liệu/ngày cho người trưởng thành, dựa vào hệ số ngoại suy liều có hiệu quả tương đương từ người sang chuột nhắt trắng thì liều thử nghiệm dược lý trên chuột nhắt trắng của Mận kinh lá đơn tương đương 2.5g - 5 g dược liệu/kg thể trọng chuột (2.5 g DL/kg- 5 g DL/kg tương đương 0.806 g cao/kg- 1.612 g cao/kg).

2.2. Động vật nghiên cứu

Các thử nghiệm được thực hiện trên chuột nhắt trắng (*Swiss albino*), 5 - 6 tuần tuổi, trọng lượng 25 ± 2 gram. Chuột và thực phẩm nuôi được cung cấp bởi Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế - TP. Nha Trang. Thể tích cho uống (p.o.) hay tiêm dưới da (Subcutaneous injection, SC) là 10 mL/kg trọng lượng chuột. Các thí nghiệm trên động vật nghiên cứu được thực hiện theo “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu” của Bộ Y tế (ban hành kèm theo quyết định số 141/QĐ – K2ĐT ngày 27/10/2015) và đảm bảo tuân thủ nguyên tắc 3 R (Reduction-Replacement-Refinement).

2.3. Hóa chất, thuốc thử nghiệm- Thiết bị

Carrageenan (Sigma-Aldrich, Mỹ); bộ kit định lượng 17β -estradiol (Abcam- Mỹ), Celebrex® (Pfizer- Mỹ), Progynova® (Bayer, Đức). Các hóa chất khác đạt tiêu chuẩn nghiên cứu.

Cân phân tích Ohaus (Mỹ), máy ly tâm (Hermle-Đức), máy rửa ELx50 (Biotek instruments Inc, Mỹ), máy đọc đĩa Biotek Elx808 (Biotek instruments Inc, Mỹ), máy đo thể tích phù chân chuột (Plethysmometer- Ugo, Ý).

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế thử nghiệm: Thử nghiệm *in vivo*, bố trí ngẫu nhiên, có đánh giá tác dụng so sánh với lô chứng không điều trị và lô đối chiếu.

2.4.1. Đánh giá tác dụng kháng viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột bởi carrageenan

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 8 con như Bảng 1.

Bảng 1. Bố trí lô thí nghiệm gây phù chân chuột bởi carrageenan

Lô (n = 8)	Thử nghiệm
Chứng bệnh lý	Nước cất
Đối chiếu	Celebrex® liều 25 mg/kg
Thử liều 1	VR liều 2,5 g DL/kg
Thử liều 2	VR liều 5 g DL/kg

Tiến hành tiêm 50 μ L carrageenan (Sigma; Mỹ) nồng độ 1% vào vùng da gan bàn chân phải. Tiến

hành cho chuột các lô uống mẫu theo mốc thời gian sau tiêm là 1 giờ, 5 giờ, 23 giờ. Để đánh giá mức độ viêm, thể tích chân chuột được xác định tại các thời điểm trước khi gây viêm và sau 3 giờ, 6 giờ, 24 giờ tiêm carrageenan. Ghi nhận thể tích chân phải chuột trước khi gây mô hình (V_0) bằng thiết bị đo thể tích chân chuột (UgoBasil, Ý).

Thể tích chân được đo 2 lần và lấy trị số trung bình. Độ sưng phù chân chuột biểu thị mức độ viêm và được tính theo công thức [4]:

$$V (\%) = \frac{(V_{st} - V_{tt})}{V_{tt}} \times 100$$

Trong đó: V: Độ sưng phù bàn chân chuột, V_{st} : Thể tích chân phải sau khi tiêm carrageenan, V_{tt} : Thể tích chân phải trước khi tiêm carrageenan.

Mức độ giảm viêm chân chuột ở các lô thử, lô đối chiếu so với lô chứng được tính theo công thức:

$$\text{Mức độ giảm viêm (\%)} = \frac{X - Y}{X} \times 100$$

Trong đó: X: Mức độ viêm ở lô chứng, Y: Mức độ viêm ở lô đối chiếu/lô thử nghiệm.

2.4.2. Thử nghiệm tăng nội tiết tố estrogen

Gây mô hình chuột nhắt trắng giảm năng sinh dục
 Chuột nhắt cái được gây mê bằng ether, cắt hai đường dài khoảng 0.5 cm ngang lưng chuột ở hai bên trái và phải, tính từ đốt sống thứ 4 và kéo 2 buồng trứng ra ngoài. Dùng chỉ cột một phần ống dẫn trứng lại sau đó cắt bỏ 2 buồng trứng. Khâu vết mổ bằng chỉ vô trùng và sát trùng vết thương bằng dung dịch cồn iod (Povidine®). Chuột sau khi cắt buồng trứng được chăm sóc và để ổn định trong 2 tuần. Sau 2 tuần, khảo sát vết phết dịch nhờn âm đạo trong 5 ngày để xác định chuột đã bị cắt bỏ hoàn toàn buồng trứng. Loại bỏ các động vật có các vết phết động dục dương tính (giai đoạn estrus) trong 3 ngày cuối. Cho uống một liều estrogen mỗi (Progynova® pha trong dầu ôliu), khảo sát vết phết dịch nhờn âm đạo trong 3 ngày để xác định khả năng đáp ứng của động vật. Các động vật không cho các vết phết động dục dương tính, nghĩa là không có đáp ứng, sẽ bị loại bỏ.

Phương pháp Astwood

Tác động kiểu estrogen của thuốc thử nghiệm được đánh giá qua sự thay đổi trọng lượng tử cung ở chuột bình thường và trọng lượng tử cung ở chuột bị cắt 2 buồng trứng. Chuột trưởng thành và chuột bị giảm năng sinh dục được chia thành các lô ($n = 8$): chứng sinh lý (chuột cái bình thường uống nước cất, GNSD (-)), chứng bệnh lý (chuột bị cắt 2 buồng trứng cho uống nước cất, GNSD (+)), các lô GNSD được điều trị bởi VR liều 2.5 g DL/kg- 5 g DL/kg và Progynova® liều 0.5 mg/kg, được cho uống liên tục 15 ngày. 24 giờ sau lần dùng thuốc cuối cùng, tiến hành lấy máu đuôi chuột định lượng 17β -estradiol bằng kit định lượng 17β -estradiol (Abcam, Mỹ). Sau đó, chuột hi sinh để giải phẫu và cân trọng lượng tử cung. Xác định trọng lượng tương đối (mg %) = (Trọng lượng tử cung/trọng lượng chuột) x 100 [3, 5].

2.5. Đánh giá kết quả

Các số liệu được biểu hiện bằng giá trị trung bình: $M \pm SEM$ (Standard error of the mean – sai số chuẩn của giá trị trung bình) và được 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 $p < 0.05$.

3. KẾT QUẢ

3.1. Tác dụng kháng viêm

Kết quả từ Bảng 2 cho thấy, độ phù chân chuột ở lô đối chiếu Celebrex® ở 3 giờ sau tiêm là 68.77% và độ phù chân chuột giảm còn 56.61% sau 24 giờ tiêm, có khác biệt đạt ý nghĩa thống kê khi so với lô chứng bệnh lý tại cùng thời điểm ($p < 0.001$; $p = 0.031$; tương ứng). Tác dụng kháng viêm của thuốc đối chiếu Celebrex® thể hiện qua mức độ giảm viêm chân chuột sau 24 giờ đạt đến 16.88%. Độ phù chân chuột của lô điều trị bằng VR liều 2.5 g DL/kg- 5 g DL/kg từ 59.67% (sau 3 giờ) giảm còn 44.44% (sau 24 giờ) khi so với chứng sinh lý cùng thời điểm ($p < 0.001$; $p = 0.003$; tương ứng). Tương tự, VR liều 5 g DL/kg có tác dụng giảm độ phù chân chuột từ 68.31% (sau 3 giờ) đến còn 55.45% (sau 24 giờ) khi so với chứng sinh lý cùng thời điểm ($p = 0.001$; $p = 0.038$; tương ứng).

Bảng 2. Ảnh hưởng của mẫu thử trên mô hình gây viêm phù chân chuột bởi carrageenan

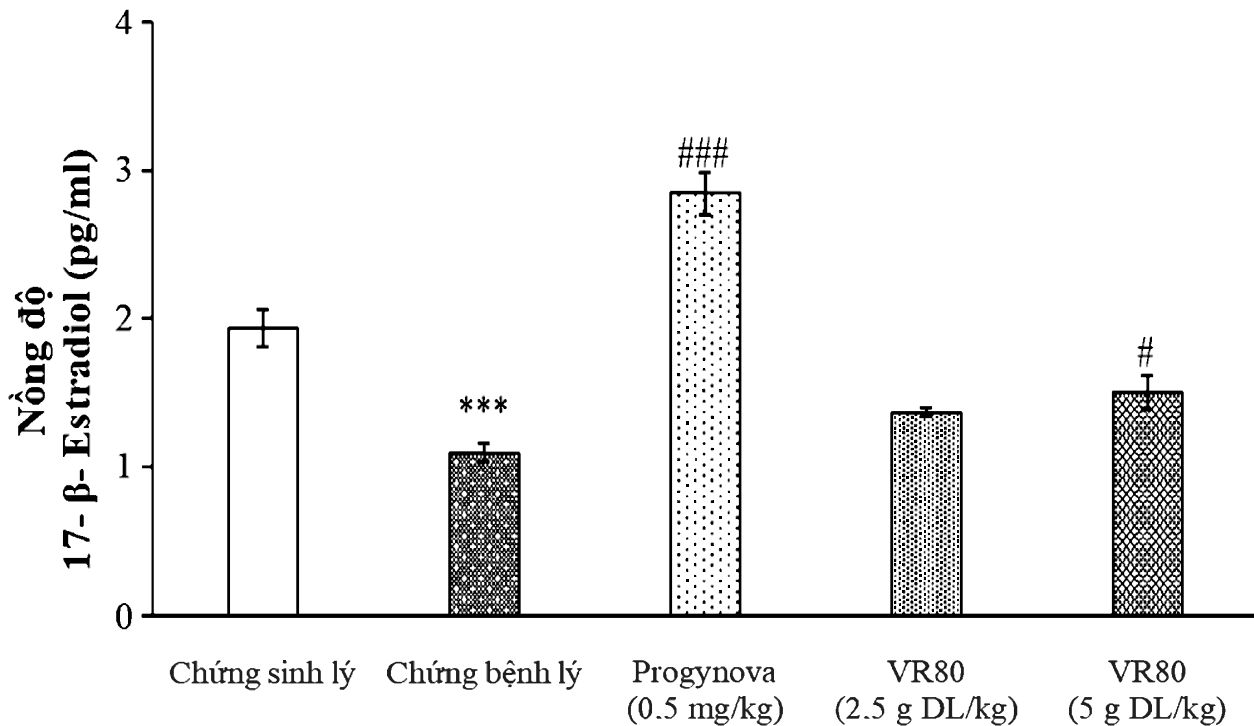
Lô (n = 8)		Chứng bệnh lý	Celebrex [®] liều 25 mg/kg	VR liều 2.5 g DL/kg	VR liều 5 g DL/kg
Sau 3 giờ (V1)	Độ phù chân chuột (%)	98.87 ± 6.29	68.77 ± 5.05 ***	59.67 ± 6.32 ***	68.31 ± 4.97 ***
	Mức độ giảm viêm (%)		30.10	39.20	30.57
Sau 6 giờ (V2)	Độ phù chân chuột (%)	99.42 ± 8.03	68.22 ± 5.78 ***	47.82 ± 4.60 ***	59.34 ± 5.16 ***
	Mức độ giảm viêm (%)		31.20	51.60	40.08
Sau 24 giờ (V3)	Độ phù chân chuột (%)	73.50 ± 6.14	56.61 ± 4.57 *	44.44 ± 5.30 **	55.47 ± 4.90 *
	Mức độ giảm viêm (%)		16.88	34.06	18.03

* $p < 0.05$ có sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê khi so với chứng sinh lý cùng thời điểm

3.2. Tác dụng điều hòa estrogen

Kết quả hình 1 cho thấy lô chứng bệnh lý bị cắt 2 buồng trứng (GNSD không điều trị) có nồng độ 17β-estradiol giảm 43.29% đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý ($p < 0.001$), chứng tỏ mô

hình gây giảm năng sinh dục chuột cái thành công. Lô chuột bị cắt 2 buồng trứng uống Progynova liều 0.5 mg/kg có nồng độ 17β-estradiol tăng 158.87% đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bị cắt 2 buồng trứng ($p < 0.001$).



Hình 1. Nồng độ 17β- Estradiol của các lô thử nghiệm

Trong đó: *** $p < 0.001$ so với chứng sinh lý; # $p < 0.05$ so với chứng bị cắt 2 buồng trứng; ### $p < 0.001$ so với chứng bị cắt 2 buồng trứng

Lô chuột bị cắt 2 buồng trứng uống VR80 liều 2,5 g DL/kg có nồng độ 17β-estradiol tăng 24.93% nhưng chưa khác biệt đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bị cắt 2 buồng trứng không điều trị ($p = 0.068$). Trong khi đó, lô chuột bị cắt 2 buồng trứng uống VR80 liều 5 g DL/kg có nồng độ 17β-estradiol tăng 36.85% khác biệt đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bị cắt 2 buồng trứng không điều trị ($p = 0.023$); nhưng thể hiện tác dụng điều hòa nồng độ 17β-estradiol yếu hơn chứng dương Progynova liều 0.5 mg/kg.

Kết quả Bảng 3 cho thấy lô chuột bị cắt 2 buồng trứng uống Progynova 0.5 mg/kg có trọng lượng tương đối tử cung tăng đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bị cắt 2 buồng trứng ($p < 0.001$). Trong khi đó, lô chuột bị cắt 2 buồng trứng uống

VR ở các liều thử nghiệm đều có trọng lượng tương đối tử cung tăng nhưng chưa rõ ràng khi so sánh với lô chứng bị cắt 2 buồng trứng uống nước cất, như vậy mẫu VR chưa thể hiện rõ tác dụng làm tăng trọng lượng tương đối tử cung trên mô hình chuột cái bị gây suy giảm sinh dục.

Bảng 3. Trọng lượng tương đối tử cung của nhóm chuột bị cắt 2 buồng trứng

Lô (n = 8)	Trọng lượng tương đối tử cung (mg%)
Chứng bị cắt 2 buồng trứng	0.054 ± 0.003
Progynova liều 0.5 mg/kg	0.385 ± 0.025 ^{###}
VR liều 2.5 g DL/kg	0.058 ± 0.009
VR liều 5 g DL/kg	0.061 ± 0.009

^{###} $P < 0.001$ so với chứng bị cắt 2 buồng trứng

Bảng 4. Thể trọng chuột của các lô thử nghiệm

Lô (n = 8)	Trọng lượng ngày 1 trước khi uống mẫu thử (g)	Trọng lượng ngày 14 uống mẫu thử (g)
Chứng sinh lý	25.25 ± 0.37	29.88 ± 0.35
Chứng bị cắt 2 buồng trứng	25.38 ± 0.63	30.88 ± 0.64
Progynova liều 0.5 mg/kg	24.63 ± 0.82	29.13 ± 0.93
VR liều 2.5 g DL/kg	24.50 ± 0.68	29.63 ± 0.65
VR liều 5 g DL/kg	23.50 ± 0.46	30.25 ± 0.70

Kết quả Bảng 4 cho thấy thể trọng của từng lô chuột ở các nhóm thử nghiệm sau 14 ngày uống mẫu thử đều tăng đạt ý nghĩa thống kê so với ngày 1 trước khi uống mẫu thử ($p < 0.05$). Thể trọng của các lô cho uống VR ở các liều thử nghiệm hoặc Progynova 0,5 mg/kg đều không khác biệt so với chứng sinh lý và chứng bị cắt 2 buồng trứng trong cùng thời điểm khảo sát, điều này cho thấy VR không gây ảnh hưởng lên thể trọng của chuột bình thường cũng như chuột bị cắt 2 buồng trứng.

4. BÀN LUẬN

Mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenan nhằm đánh giá hiệu quả kháng viêm của cao chiết. Mô hình này nhạy cảm với các chất ức chế cyclooxygenase (COX) và thích hợp để đánh giá

tác động kháng viêm của mẫu thử theo cơ chế tương tự các NSAID. Quá trình gây phù do carrageenan được biểu hiện qua hai giai đoạn. Giai đoạn đầu tiên liên quan đến giải phóng histamin, serotonin và bradykinin. Giai đoạn thứ hai liên quan sản xuất quá mức prostaglandin trong mô, do enzyme COX-2 được giải phóng tại vị trí tổn thương ở mô để tạo ra prostaglandin E2 kích thích đau và viêm [6]. Và kết quả nghiên cứu cũng cho thấy độ phù chân chuột của lô chứng bệnh lý đạt đỉnh sau 3 giờ gây viêm, mức độ viêm gan bàn chân chuột của lô chứng bệnh lý sẽ giảm sau 24 giờ gây viêm; phù hợp với các nghiên cứu trước đây. Celebrex® với thành phần hoạt chất chính là celecoxib- một NSAID ức chế có chọn lọc COX-2 hiệu quả nên được sử dụng làm thuốc đối chiếu.

Cao chiết còn 80% từ Mạn kinh lá đơn cả hai liều đều có tác dụng giảm độ phù chân chuột sau 3 giờ và 24 giờ khi so với lô chứng bệnh lý. Năm 2013, Lee và cs đã phân lập được 24 hợp chất khác nhau từ quả của Mạn kinh lá đơn và khi đánh giá hoạt tính kháng viêm của 24 hợp chất này cho thấy có 5 hợp chất (trong đó có casticin) thể hiện hoạt tính kháng viêm điển hình với giá trị IC_{50} từ 11,3 - 24,5 μ M [2]. Casticin và agnusid là 2 hoạt chất chính trong Mạn kinh lá đơn đóng vai trò quan trọng trong việc ức chế sự sản sinh các yếu tố gây viêm, thông qua nhiều con đường tín hiệu khác nhau [2, 7]. Casticin ức chế sản xuất các cytokine viêm như TNF- α và IL-1 β , tác dụng bảo vệ của casticin thông qua con đường ức chế tín hiệu NF- κ B và NLRP3 trong thử nghiệm gây viêm phổi cấp bằng lipopolysaccharid [8]. Ngoài ra, casticin còn có khả năng ức chế sản sinh NO và PGE₂, giảm biểu hiện của iNOS và COX-2 cũng như giảm sản xuất các yếu tố viêm như TNF- α , IL-6, MMP-3, MMP-13, ADAMTS-4, ADAMTS-5 ở các mô sụn khớp bị viêm trong thử nghiệm trên mô hình gây viêm khớp. Trên mô hình gây viêm bởi LPS trên đại thực bào RAW246.7, casticin được phân lập từ Mạn kinh lá đơn ở nồng độ 0,3 - 10 μ M có tác dụng ức chế sản sinh NO, PGE₂ và giảm mức độ biểu hiện của iNOS, COX-2 đồng thời tăng sản xuất HO-1 và Nrf2 [9].

Cắt bỏ buồng trứng là một thủ tục phẫu thuật gây ra thời kỳ mãn kinh ở động vật thí nghiệm. Chuột cái bị cắt bỏ buồng trứng biểu hiện hội chứng mãn kinh ngay lập tức sau khi ngừng chức năng buồng trứng. Nghiên cứu này đã cho thấy lô chuột bị cắt bỏ buồng trứng không điều trị trọng lượng tương đối tử cung giảm và nồng độ 17 β -estradiol, đây là triệu chứng của tình trạng thiếu hụt estrogen. Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng khối lượng tử cung giảm có liên quan đến việc giảm chiều cao biểu mô tử cung, độ dày nội mạc tử cung và sự giãn nở của mô đệm tử cung ở động vật bị cắt bỏ buồng trứng không được điều trị. Trong nghiên cứu này, lô chuột bị cắt bỏ buồng trứng được điều trị bởi cao chiết còn 80% từ Mạn kinh lá đơn đã cải thiện tình trạng teo tử cung nhưng

chưa rõ rệt, trong khi đó nồng độ estradiol trong máu của lô chuột bị cắt bỏ buồng trứng được điều trị bởi cao chiết còn 80% từ Mạn kinh lá đơn tăng lên đáng kể. Qi Ye và cộng sự (2010) đã chứng minh casticin chiết xuất từ Mạn kinh tử (10, 20 và 40 mg/kg) có tác dụng làm giảm nồng độ prolactin huyết thanh lần lượt là 33.9%, 54.3% và 64.7% ($P < 0.01$) trên thực nghiệm gây tăng prolactin (prolactin làm giảm sản xuất hai nội tiết tố nữ là estrogen và progesterone) trong máu ở chuột cống [10]. Casticin (1 và 10 μ mol/L) ức chế rõ rệt sự tăng sinh tế bào tuyến yên lần lượt là 27.7% và 42.1% và ức chế đáng kể biểu hiện ER α mRNA trong các tế bào tuyến yên được kích thích bằng 17 β -Estradiol. Lee JH và cộng sự (2021) cũng đã chỉ ra rằng dịch chiết còn 30% từ quả Mạn kinh có tác dụng làm giảm bớt tình trạng tăng trọng lượng cơ thể và cholesterol trên chuột cái bị cắt 2 buồng trứng (cắt bỏ buồng trứng là một thủ thuật phẫu thuật gây mãn kinh ở động vật thí nghiệm giống như thời kỳ mãn kinh ở người); đồng thời cải thiện tình trạng teo tử cung và giảm cân ở mô so với những con chuột cái bị cắt 2 buồng trứng mà không được điều trị; đồng thời làm tăng biểu hiện protein của nồng độ ER- α và estradiol trong máu, liên quan đến chức năng của nó như một chất chủ vận estrogen [3]. Vì thế, định hướng nghiên cứu tiếp theo cần tối ưu quy trình chiết xuất làm giàu hoạt chất chính quyết định hoạt tính kháng viêm và điều hòa nội tiết tố estrogen của Mạn kinh lá đơn.

5. KẾT LUẬN

Cao chiết còn 80% từ Mạn kinh lá đơn có tác dụng kháng viêm cấp thông qua việc làm giảm độ phù chân chuột và điều hòa nội tiết tố estrogen thông qua làm tăng nồng độ 17 β -estradiol trên mô hình thực nghiệm.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được sự hỗ trợ của Viện Dược liệu thông qua đề tài “Đánh giá tác dụng kháng viêm và điều hòa nội tiết tố sinh dục nữ trên cao chiết từ phần trên mặt đất Mạn kinh lá đơn (*Vitex rotundifolia* L.f.)”.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Đỗ Tất Lợi, *Những Cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Hà Nội: NXBY học Hà Nội, 618-619, 2024.
- [2] Lee C., Lee J.W., Jin Q.,..., Hwang B. Y., "Anti-inflammatory constituents from the fruits of *Vitex rotundifolia*," *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(21), pp. 6010-6014, 2013.
- [3] Lee J.H., Lee S, Nguyen Q.N.,..., Kang KS, "Identification of the Active Ingredient and Beneficial Effects of *Vitex rotundifolia* Fruits on Menopausal Symptoms in Ovariectomized Rats," *Biomolecules*, 11(7), pp. 1033, 2021. doi: 10.3390/biom11071033. PMID: 34356661; PMCID: PMC8301773.
- [4] Sarkhel S., "Evaluation of the anti-inflammatory activities of *Quillaja saponaria* Mol. saponin extract in mice," *Toxicology Reports*, 3, pp.1-3, 2016.
- [5] Đ. M. Anh, N. V. Nghi, N. T. T. Hương, "Tác dụng kiểu nội tiết tố sinh dục nữ của cao chiết từ lá Chùm ngây," *Tạp chí Dược liệu*, 17(2), tr. 73-77, 2012.
- [6] Kalpesh R. P., Umesh B. M., Banappa S. U., ..., Chandragouda R. P., "Animal models of inflammation for screening of anti-inflammatory drugs: Implications for the discovery and development of phytopharmaceuticals," *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), pp.43-67, 2019.
- [7] Wang C., Zeng L., Zhang T., Liu J., Wang W., "Casticin inhibits lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mic,". *European journal of pharmacology*, 789, pp.172-178, 2016.
- [8] Mu Y., Hao W., Li S., "Casticin protects against IL-1 β -induced inflammation in human osteoarthritis chondrocytes," *European journal of pharmacology*, 842, pp.314-320, 2019
- [9] Qi Y., Qiao Y. Zh., Cheng J. Zh., Yang W. and Lu-P. Q., "Casticin, a flavonoid isolated from *Vitex rotundifolia*, inhibits prolactin release *in vivo* and *in vitro*," *Acta Pharmacologica Sinica*, 31, pp. 1564-1568, 2010.

Evaluation of anti-inflammatory effects and estrogenic effects of *Vitex rotundifolia* L.f. Extract

Pham Thi Thanh Truc, Le Thi Kim Oanh,
Lam Bich Thao, Le Van Minh,
Nguyen Thi Thu Hương and Nguyen Hoang Minh

ABSTRACT

Background: Vitex rotundifolia L.f. is one of 100 medicinal herbs with high economic and use value, prioritized for development as raw materials in the period 2020 - 2030 according to the Decision of the Ministry Health (No. 3657/QĐ-BYT). V. rotundifolia contains many secondary compounds including casticin and agnuside that have many biological activities. Objective: Research conducted to evaluate anti-inflammatory and estrogenic effects of 80% ethanol extract from V. rotundifolia. Methods: The study was conducted to evaluate the anti-inflammatory effect of an experimental model of acute rat paw edema caused by carrageenan and the estrogenic effect on naive and ovariectomized mice. Results: 80% alcohol extract from V. rotundifolia at both tested doses of 2.5 g of medicinal herbs/kg - 5 g of medicinal herbs/kg had the effect in reducing rat paw edema which is same with celebrex (25 mg/kg). Besides, it showed the effect of improving plasma estrogen concentration, statistically different as comparison with ovariectomized mice and increasing

relative uterine weight. Conclusions: 80% alcohol extract from V. rotundifolia has anti-inflammatory effects and estrogenic effects.

Keywords: *Vitex rotundifolia L.f., anti-inflammatory, estrogenic*

Received: 25/11/2023

Revised: 16/12/2023

Accepted for publication: 20/01/2024