

TÁC DỤNG DƯỢC LÝ ĐIỂN HÌNH CỦA SÂM NGỌC LINH (PANAX VIETNAMENSIS HA & GRUSHV.)

Trần Huyền Trân^{1,3}, Lê Văn Minh¹, Lý Hải Triều¹ và Nguyễn Minh Khởi^{2*}

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

²Viện Dược liệu

³Trường Đại học Bình Dương

(*Email: khoimn@nimm.org.vn; khoi_nguyenminh@yahoo.co.uk)

Ngày nhận: 14/6/2023

Ngày phản biện: 15/8/2023

Ngày duyệt đăng: 26/9/2023

TÓM TẮT

Sâm Ngọc Linh hay Sâm Việt Nam (*Panax vietnamensis* Ha & Grushv.) là loài thực vật đặc hữu ở vùng núi Ngọc Linh, Việt Nam, thuộc họ Nhân sâm (*Araliaceae*). Sâm Ngọc Linh là một loại dược liệu quý, có vai trò quan trọng trong y học và lịch sử, văn hóa, kinh tế. Sâm Ngọc Linh có tác dụng chữa bệnh và bồi bổ sức khỏe trong y học cổ truyền. Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy Sâm Ngọc Linh có nhiều tác dụng như chống mệt mỏi, bảo vệ thần kinh, chống stress, chống trầm cảm, ngăn ngừa xơ vữa động mạch, điều hòa hoạt động tim mạch, kháng oxy hóa, kháng ung thư, điều hòa miễn dịch, bảo vệ thận, ... Sâm Ngọc Linh có các thành phần hóa học với nhiều tác dụng sinh học tiềm năng, đặc biệt hàm lượng saponin của Sâm Ngọc Linh cao hơn so với một số loài sâm khác. Trong đó, thành phần ginsenosid được xem là thành phần chính đóng góp phần cho tác dụng sinh học của Sâm Ngọc Linh. Bài viết tổng quan nhằm cung cấp thông tin về các kết quả nghiên cứu dược lý đối với một số hướng tác dụng điển hình của Sâm Ngọc Linh, là cơ sở cho các nghiên cứu chuyên sâu và phát triển sản phẩm hỗ trợ điều trị bệnh cũng như chăm sóc sức khỏe trong tương lai.

Từ khóa: Điều hòa miễn dịch, kháng ung thư, Sâm Ngọc Linh, tác dụng dược lý

Trích dẫn: Trần Huyền Trân, Lê Văn Minh, Lý Hải Triều và Nguyễn Minh Khởi, 2023. Tác dụng dược lý điển hình của Sâm Ngọc linh (*Panax vietnamensis* Ha et Grushv). Tạp chí Nghiên cứu khoa học và Phát triển kinh tế Trường Đại học Tây Đô. 18: 167-182.

*TS. Lê Văn Minh – Giám đốc Trung tâm Sâm và Dược liệu Thành phố Hồ Chí Minh

1. GIỚI THIỆU

Nhân sâm là một trong những thảo dược quan trọng được mệnh danh là “thần dược” của các loại thuốc. Nhân sâm có giá trị cao và được sử dụng rộng rãi như một loại thuốc, thực phẩm chức năng trong chăm sóc sức khỏe. Hiện nay, trong chi Sâm (*Panax*) có 12 loài và 3 dưới loài được thể hiện như trong bảng 1. Một số loài rất được quan tâm trong khu vực cũng như trên thế giới như *Panax vietnamensis* (Sâm Ngọc Linh hay Sâm Việt Nam), *Panax ginseng* (Sâm Cao Li hay Sâm Hàn Quốc), *Panax japonicus* (Sâm Nhật Bản), *Panax quinquefolius* (Sâm Mỹ), *Panax notoginseng* (Sâm Trung Quốc). Thông qua các nghiên cứu, các nhà khoa học khẳng định nhiều tác dụng dược lý của các loài trong chi Sâm như tác dụng trên hệ thần kinh, hệ thống tim mạch, bệnh tiểu đường, kháng ung thư, kích thích hệ miễn dịch, chống oxy hóa, bảo vệ gan, thận, chống stress, chống trầm cảm (Radad et al., 2006). Trong đó, thành phần được phân lập và được coi là thể hiện hoạt tính sinh học điển hình của các loại nhân sâm là saponin nhân sâm, cụ thể là thành phần ginsenosid, đây là hoạt chất chính trong nhân sâm cho các hoạt tính sinh học quý. Hiện đã có hơn 30 ginsenosid khác nhau đã được xác định (Radad et al., 2006). Các ginsenosid hoạt động bằng nhiều cơ chế khác nhau và mỗi ginsenosid thể hiện tác dụng dược lý điển hình riêng. Các loài sâm ở những vùng khác nhau cũng cho hàm

lượng, thành phần ginsenosid và mức độ hoạt tính sinh học khác nhau. Tại Việt Nam, có ba loài được phát hiện đặc hữu là Sâm Ngọc Linh, Sâm Lai Châu và Sâm Langbiang; ngoài ra, còn có các loài khác như tam thất hoang, sâm vũ diệp,... Sự xuất hiện gần đây của Sâm Lai Châu và Sâm Langbiang với thành phần saponin tương tự với Sâm Ngọc Linh nhưng chưa có những công bố về tác dụng dược lý của chúng. Sâm Lai Châu từ Trung Quốc có chứa hàm lượng saponin loại ocotillol, majonosid R2 cao hơn các loài khác trong chi *Panax* (Zhang et al., 2015). Sâm Ngọc Linh (Sâm Việt Nam) là một trong những loài sâm trong nhóm có giá trị cao như Nhân sâm do có hàm lượng saponin khung dammaran cao nhất (khoảng 12-15%) so với các loài sâm khác khoảng 10% và lượng saponin triterpen nhiều nhất so với các loài khác của chi Sâm trên thế giới. Một trong những đặc điểm nổi trội khác của Sâm Ngọc Linh là sự hiện diện của saponin khung ocotillol. Với những đặc điểm đó, Sâm Ngọc Linh không chỉ là loài sâm quý của Việt Nam mà còn của thế giới (Konoshima et al., 1999). Bài báo cáo tổng quan những nghiên cứu về một số tác dụng dược lý điển hình của Sâm Ngọc Linh (*Panax vietnamensis*), các thông tin tổng quan có thể làm cơ sở cho các nghiên cứu chuyên sâu và phát triển sản phẩm hỗ trợ điều trị bệnh cũng như chăm sóc sức khỏe trong tương lai.

Bảng 1. Tên khoa học và tên phổ biến của các loài trong chi Sâm (Panax)

STT	Tên khoa học	Bậc phân loại	Tên phổ biến
1	<i>Panax bipinnatifidus</i> Seem	Loài	
2	<i>Panax bipinnatifidus</i> var. <i>angustifolius</i> (Burkill) J.Wen	Loài	
3	<i>Panax ginseng</i> C. A. Mey.	Loài	Korean ginseng, Ginseng, Nhân Sâm, Sâm Triều Tiên
4	<i>Panax japonicus</i> (T. Nees) C. A. Mey.	Loài	Japanese ginseng
5	<i>Panax notoginseng</i> (Burkill) F. H. Chen	Loài	Chinese ginseng, sanchi, Tam thất
6	<i>Panax pseudoginseng</i> Wall.	Loài	
7	<i>Panax quinquefolius</i> L.	Loài	American ginseng
8	<i>Panax sokpayensis</i> Shiva K. Sharma & Pandit	Loài	
9	<i>Panax stipuleanatus</i> H. T. Tsai & K. M. Feng	Loài	Tam Thất Hoang
10	<i>Panax trifolius</i> L.	Loài	
11	<i>Panax vietnamensis</i> Ha et Grushv.	Loài	Sâm Ngọc Linh, Sâm Việt Nam
12	<i>Panax wangianus</i> S. C. Sun	Loài	
13	<i>Panax zingiberensis</i> C. Y. Wu & Feng	Loài	
14	<i>Panax vietnamensis</i> var. <i>fuscidiscus</i> K.Komatsu, S. Zhu & S.Q. Cai	Loài	Sâm Lai Châu
15	<i>Panax vietnamensis</i> var. <i>langbianensis</i> N.V. Duy. V.T. Tran & L.N. Trieu	Loài	Sâm Langbian

(Nguồn: Shin et al., 2015; Zhu et al., 2003; Duy et al., 2016)



Hình 1. Hình ảnh tự nhiên cây Sâm Ngọc Linh (*Panax vietnamensis*) (bên trái); hoa Sâm (phải trên); quả Sâm (phải dưới) (Lê Thanh Sơn, 2022)

2. CÁC TÁC DỤNG DƯỢC LÝ CỦA SÂM NGỌC LINH

Các loài sâm thuộc chi *Panax* thường có những tác dụng dược lý và lâm sàng tương đồng, một số có thể dùng thay thế nhau trong phòng chữa bệnh. Những tác dụng chủ yếu được thừa nhận như bồi bổ và tăng cường sinh lực; tăng cường miễn dịch cơ thể; tác dụng chống lão hóa, chống stress, kháng các độc tố gây hại tế bào (Liu et al., 2020).

Các loại sâm nói chung được sử dụng lâu đời và nhiều nghiên cứu cho thấy chúng có vai trò quan trọng trong dự phòng và điều trị nhiều loại bệnh, đặc biệt là các bệnh mãn tính (bệnh tiểu

đường, ung thư, xơ vữa động mạch, tan huyết khối, lipid máu, cao huyết áp, thiếu năng tuần hoàn não,...) hay dùng làm thuốc bổ (tác dụng tăng cường thể lực, gia tăng sức đề kháng của cơ thể, an thần,...) (Peña et al., 2017; Nguyễn Thị Thu Hương, 2003).

Các thành phần hoá học trong dược liệu chính là cơ sở tạo nên các tác dụng sinh học của chúng. Hình 2 cho thấy saponin là thành phần chính trong Sâm Ngọc Linh, một số tác dụng sinh học của saponin nhân sâm như kháng ung thư, bảo vệ thần kinh, kháng viêm,... (Escobar-Sánchez et al., 2015).



Hình 2. Các tác dụng dược lý của saponin trong sâm

(Nguồn: Escobar-Sánchez et al., 2015)

2.1. Tác dụng tăng lực

Các nghiên cứu dược lý cho thấy Sâm Ngọc Linh có nhiều tác dụng sinh học; trong đó, chống mệt mỏi là một trong số các tác dụng điển hình được chứng minh. Bằng nghiệm pháp chuột bơi kiệt sức của Brekhman, cao ethanol 45% lá Sâm Ngọc Linh ở các liều thử nghiệm

600, 1200, 1800 mg/kg có tác dụng chống nhược sức, hồi phục thể lực cho các hoạt động quá sức, mệt mỏi (Trần Mỹ Tiên và Nguyễn Thị Thu Hương, 2005). Trong thử nghiệm bơi của Brekhman và mô hình bể bơi có thể điều chỉnh được áp dụng trên chuột để khảo sát tác dụng của chiết xuất Sâm Ngọc Linh trồng 6 năm tuổi sau khi uống liều

duy nhất hoặc liều lặp lại trong 7 ngày hoặc 14 ngày ở các liều 10, 50 và 100 mg/kg. Kết quả cho thấy chiết xuất Sâm Ngọc Linh ở các liều khảo sát kéo dài đáng kể thời gian bơi của chuột trong cả hai thử nghiệm so với lô đối chứng. Đặc biệt, liều 50 mg/kg sử dụng trong 7 ngày liên tục có tỷ lệ thời gian bơi tăng đáng kể (60%) so với chiết xuất nhân sâm (*Panax ginseng*) 50 mg/kg ($p < 0,05$) trong thử nghiệm bơi của Brekhman (Quyen et al., 2015). Viên Bảo Linh Sâm có chứa 100 mg cao định chuẩn Sâm Ngọc Linh (tương ứng với 249 mg nguyên liệu Sâm Ngọc Linh) ở liều 1 viên và 2 viên/kg có tác dụng làm tăng thời gian bơi của chuột thể hiện tác dụng tăng lực-phục hồi sức trong nghiệm pháp chuột bơi kiệt sức của Brekhman (Mai Thành Chung và ctv., 2020).

2.2. Tác dụng đối với hệ thần kinh

Các nghiên cứu cho thấy tác dụng tốt của nhân sâm nói chung và Sâm Ngọc Linh nói riêng trong hỗ trợ và điều trị các bệnh lý thần kinh. Tác dụng bảo vệ hệ thần kinh của Sâm Ngọc Linh được nghiên cứu nhiều thông qua hoạt động chống trầm cảm, chống stress, đặc biệt là tác dụng chống stress tâm lý – một tác dụng rất điển hình của Sâm Ngọc Linh. Tác động chống trầm cảm của Majonosid-R1 (MR1), majonoside-R2 (MR2) và vina-ginsenosid-R2 (VR2) từ Sâm Ngọc Linh (*Panax vietnamensis* Ha et Grushv.) trên mô hình chuột treo đuôi (tail suspension test-TST) và chuột bơi bắt buộc (forced swimming test-FST) đã

được nghiên cứu. Kết quả cho thấy MR1 và VR2 làm giảm đáng kể thời gian bất động của chuột phụ thuộc liều. Trên mô hình chuột gây stress, VR2 (10 mg/kg) và MR2 (10 mg/kg) làm giảm nồng độ MDA (malonyl dialdehyd) trong khi VR2 (5 mg/kg) hoặc MR2 (5 mg/kg) không thể hiện tác dụng. MR1 không ảnh hưởng đến mức độ MDA ở liều 5 và 10 mg/kg. MR1 (5-10 mg/kg), VR2 (5-10 mg/kg) và MR2 (5-10 mg/kg) làm tăng đáng kể nồng độ GSH (glutathion) ở não chuột. Từ đó cho thấy MR1 và VR2 có tác dụng chống trầm cảm, VR2 có một tác động lên thần kinh não thông qua tăng GSH và giảm MDA. Tuy nhiên, MR1 không cho thấy bất kỳ tác dụng lên mức độ MDA (Duong et al., 2016).

Một nghiên cứu khác cho thấy chiết xuất methanol của Sâm Ngọc Linh làm tăng hoạt động vận động cơ tự phát, tăng cường khả năng chịu đựng stress, giảm các hành vi giống như lo lắng và cải thiện tình trạng suy giảm trí nhớ do scopolamin gây ra ở chuột. Tuy nhiên, chiết xuất Sâm Ngọc Linh không làm thay đổi sự cân bằng vận động và phối hợp của chuột, không làm tăng giấc ngủ do pentobarbital gây ra, điều này cho thấy rằng chiết xuất Sâm Ngọc Linh không có tác dụng an thần. Như vậy, kết quả của nghiên cứu đã cho thấy tác dụng kích thích tâm thần vận động, chống trầm cảm, chống mệt mỏi, giải lo âu và tăng cường trí nhớ của Sâm Ngọc Linh (Peña et al., 2017).

2.3. Tác dụng trên hệ tim mạch

Bệnh tim mạch là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới. Các nghiên cứu trên mô hình động vật cho thấy sâm và thành phần của chúng có tác dụng giãn mạch, hạ huyết áp, cải thiện rối loạn chức năng nội mô mạch máu ở bệnh nhân tăng huyết áp thông qua tăng phát hành oxid nitric (NO) nội mô và liên quan đến các kênh Ca^{2+} , K^{+} trong mạch máu tế bào cơ trơn, hệ thống chống oxy hóa, các yếu tố tăng trưởng mạch (Lei et al., 2015; Li et al., 2001; Scott et al., 2001; Sung et al., 2000). Sâm Ngọc Linh có tác động phòng chống xơ vữa động mạch ở liều 50-500 mg/kg theo cơ chế hạ cholesterol, hạ lipid toàn phần và lipoprotein, tăng hàm lượng HDL có lợi (lipoprotein có nhiệm vụ vận chuyển cholesterol vào nội bào) hoặc tác dụng điều hòa hoạt động tim mạch và tăng huyết áp trong trường hợp mất máu (Nguyễn Thị Thu Hương, 2003).

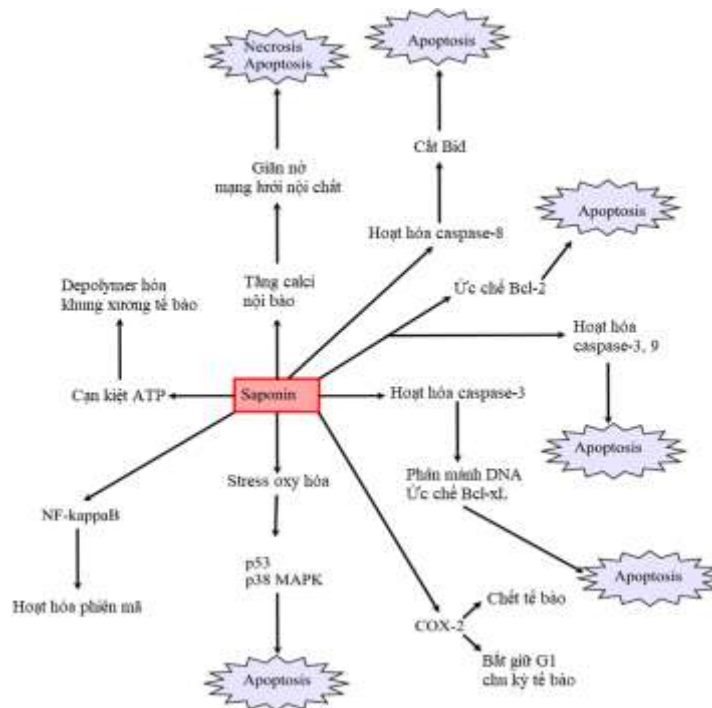
2.4. Tác dụng kháng ung thư và kích thích miễn dịch

Các nghiên cứu chỉ ra rằng saponin có hoạt tính kháng ung thư thông qua nhiều cơ chế khác nhau, trong đó các yếu tố liên quan đến sự chết của tế bào theo chương trình (apoptosis) được chú ý (Hình 3). Nhân sâm là một trong những loại thảo dược rất được quan tâm trong nghiên cứu điều trị ung thư bởi các thành phần saponin của chúng.

Các nghiên cứu về tác dụng kháng ung thư của Sâm Ngọc Linh đã được thực

hiện bởi các tác giả trong và ngoài nước. Những nghiên cứu đầu tiên từ năm 1998 – 1999 cho thấy Sâm Ngọc Linh và thành phần majonosid-R2 có khả năng ngăn ngừa ung thư, chống u trên mô hình thực nghiệm *in vitro* và *in vivo*. Năm 1999, Konoshima et al., nghiên cứu khả năng ngăn chặn ung thư của majonosit-R2 (MR2) từ Sâm Ngọc Linh. Kết quả cho thấy MR2 có hoạt tính chống lại sự hình thành tổn thương ung thư trên mô hình chuột gây ra bởi chất khơi mào (initiator) N-nitrosodiethylamin (DEN) và chất xúc tác (promoter) phenobarbital. Ngoài ra, MR2 còn cho thấy hiệu ứng ức chế tổn thương gây ung thư trên mô hình da chuột được gây ra bởi NO donor/12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetat (TPA) hoặc peroxynitrit/TPA (Konoshima et al., 1999).

Nghiên cứu của Konoshima et al., (1998) về khả năng chống u của majonosid-R2 (MR2) từ Sâm Ngọc Linh trên mô hình mô phỏng gây tổn thương tiền ung thư da bằng 7,12-dimethylbenzanthracen (DMBA). Kết quả cho thấy hiệu quả ức chế u của cao chiết methanol từ Sâm Việt Nam cao hơn khoảng 38% ở nồng độ 10 µg/ml so với Sâm Hàn Quốc và phân đoạn saponin từ Sâm Ngọc Linh thể hiện khả năng ức chế mạnh hơn so với cao tổng methanol (ở nồng độ 100 µg/ml ức chế 100%, ở 10 µg/ml ức chế 63,8%). Đồng thời, MR2 cho thấy có khả năng ức chế tỷ lệ các khối u (papillomas) hình thành do Fumonisin B1 và DMBA gây ra (Konoshima et al., 1998).



Hình 3. Các con đường phân tử khác nhau gây ra cái chết tế bào của saponin.

NF-kappaB, Nuclear factor κ B; MAPK, Mitogen-activated protein kinase; ATP, Adenosine tri-phosphate; Bcl-2, B-cell lymphoma 2; Bcl-xL, B-cell lymphoma-extra large; COX, Cyclooxygenase; DNA, Deoxyribonucleic acid.

(Nguồn: Escobar-Sánchez et al., 2015)

Nghiên cứu tác dụng quét gốc tự do và ức chế tăng sinh tế bào ung thư của các thành phần hoá học của Sâm Việt Nam, sau khi chế biến, các thành phần ginsenosid phân cực như Rb1, Rc, Rd, Re và Rg1 bị phân huỷ, những thành phần kém phân cực như Rg3, Rg5, Rk1, Rk3 và Rh4 thì gia tăng. Những saponin loại ocotillol thì tương đối bền với nhiệt. Kết quả cho thấy khả năng quét gốc tự do DPPH tăng sau 20 giờ xử lý; khả năng ức chế tăng sinh tế bào ung thư phổi A549 cũng tăng. Do đó, khả năng ức chế tăng sinh tế bào ung thư của Sâm Việt Nam dường như có liên quan đến

thành phần của saponin loại protopanaxatriol. Sau 1 năm, các nghiên cứu chi tiết của tác giả cũng cho kết quả tương tự. Kết quả cho thấy hàm lượng ginsenosid bị phân huỷ tăng gấp 3 lần khi nhiệt độ tăng từ 105 °C đến 120 °C. Tuy nhiên, khả năng ức chế tăng sinh tế bào ung thư của chúng lại gia tăng. Hiệu quả ức chế tăng sinh tế bào ung thư đạt cực đại sau 12 giờ xử lý (Le et al., 2014; Le et al., 2015).

Các nghiên cứu chứng minh stress tâm lý làm giảm khả năng thực bào *in vivo* của đại thực bào. Sâm Ngọc Linh cũng như hoạt chất majonosid-R2 thể

hiện tác động gia tăng chỉ số thực bào ở cơ địa động vật bình thường và cơ địa động vật bị suy giảm miễn dịch gây bởi stress tâm lý thông qua tác dụng kích thích hoạt động của hệ thống lưới nội sinh chất (reticuloendothelial system) – hệ thống lưới nội sinh chất giữ vai trò quan trọng trong việc duy trì sự hằng định nội môi và sự miễn dịch không đặc hiệu của sinh vật (Nguyễn Thị Thu Hương, 2003).

Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu cho rằng hoạt tính chống ung thư của thành phần ginsenosid từ nhân sâm liên quan chặt chẽ đến cấu trúc hóa học của nó. Chẳng hạn như, số lượng, vị trí các gốc đường, số lượng, vị trí nhóm hydroxyl và tính chọn lọc lập thể (stereoselectivity). Hoạt động chống ung thư giảm cùng với sự tăng các gốc đường trong cấu trúc hóa học. Các ginsenosid có bốn hoặc nhiều hơn các phân tử đường, chẳng hạn như Rb1 và Rc, cho thấy không có tác dụng chống tăng sinh, Rd với ba gốc đường ức chế yếu sự tăng sinh của tế bào ung thư (Li et al., 2009), Rg3 (hai gốc đường), Rh2, IH-901 (một gốc đường), PPT và PPD (không có gốc đường) ức chế mạnh các loại tế bào ung thư khác nhau (Nag et al., 2012). Sự khác nhau về vị trí nhóm đường cũng ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học. Chẳng hạn, Rh2 (loại PPD) có một liên kết glucose tại C-3, Rh1 (loại PPT) có một liên kết glucose tại C-6, nhưng hoạt động chống ung thư của Rh2 mạnh hơn Rh1. F1 (20 - O - glc-PPT) và Rh1 (6- O - glc-PPT) có cùng số lượng

gốc đường và trọng lượng phân tử tương tự nhưng vị trí gắn đường khác nhau tương ứng tại C-20 và C-6. Trong một nghiên cứu trên dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt, F1 cho thấy sự ức chế tế bào mạnh hơn đáng kể so với Rh1 (Li et al., 2009). Với một nhóm đường liên kết tại C-6, các hoạt động chống ung thư của ginsenosid giảm so với liên kết tại C-3 hoặc C-20. Mô hình mô phỏng phân tử cho thấy sự hiện diện của phân tử đường tại C-6 tăng trở ngại về không gian cho các phân tử liên kết với protein mục tiêu (Chen et al., 2009). Các ginsenosid tương tác với β -OH của cholesterol trong màng tế bào và xen vào màng bào tương, ảnh hưởng đến chức năng màng. Điều này ảnh hưởng bởi số lượng và vị trí các nhóm hydroxyl. Sự khác biệt về số lượng và vị trí của các nhóm hydroxyl ảnh hưởng đến tác dụng dược lý. Loại bỏ các liên kết đôi ở C-24/25 và bổ sung nhóm hydroxyl hoặc methoxyl tại C-25 làm tăng khả năng chống ung thư của ginsenosid. 25-OCH₃-PPD và 25-OH-PPD tác động vào chu kỳ tế bào và ức chế mạnh khả năng tăng sinh, gây pro-apoptosis tế bào ung thư (Li et al., 2009; Wang et al., 2009). Sự khác biệt lập thể trong cấu trúc hóa học của các ginsenosid cũng cho tác dụng dược lý khác nhau. Nhìn chung, các hợp chất 20(S) được chứng minh là có tác dụng chống tăng sinh tốt hơn so với 20(R); tuy nhiên, 20(R)-Rg3 đã được chứng minh ức chế xâm nhập và di căn tế bào ung thư, 20(R)-Rh2 ức chế sự hình thành tế bào hủy xương tốt hơn so với 20(S)-Rh2. Có thể các đặc tính chống khối u

của 20(R) ginsenosid một phần qua trung gian các hoạt động ức chế mạch (angiosuppressive) [24]. Nghiên cứu của Jiang et al., (2011) chứng minh ginsenosid Rg3 ức chế sự tăng sinh của tế bào ung thư gan Hep1-6 và HepG2 thông qua cơ chế apoptosis. Rg3 ở liều 0, 50, 100 và 200 µg/ml ức chế tăng sinh và gây apoptosis tế bào phụ thuộc nồng độ và thời gian thông qua các con đường nội bào bằng cách thay đổi biểu hiện họ protein Bcl-2 (Jiang et al., 2011). Cùng với Sâm Ngọc Linh, nhiều cơ chế phân

tử liên quan đến tác dụng chống ung thư của thành phần ginsenosid từ một số loài trong chi Sâm (như *Panax ginseng*, *Panax notoginseng*, *Panax japonicus*, *Panax quinquefolius*) đã được nghiên cứu như ức chế tăng trưởng, apoptosis, tác động đến chu kỳ tế bào, kiểm soát hoạt động các enzym, các con đường tín hiệu liên quan đến tăng trưởng, miễn dịch, ức chế sự hình thành mạch, chống di căn, điều hoà con đường viêm (Nag et al., 2012).



Hình 4. Cơ chế phân tử và tế bào có thể có của ginsenosid chống ung thư

CDKs, cyclin-dependent kinases; MDM2, murine double minute-2; VEGF, vascular endothelial growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor; PDGF, platelet derived growth factor, MMP, matrix metalloproteinase; IAP, inhibitory apoptotic protein; TNF, tumor necrosis factor; NF-κB, nuclear factor κB; PI3K, Phosphatidylinositol 3-kinase; HIF-1, hypoxia-inducible factor-1; ERK, extracellular signal-regulated kinase; NRF2, nuclear factor (erythroid-derived 2)-like; AMPK, 5' AMP-activated protein kinase; EGF, epithelial growth factor; ↑, upregulation; ↓, downregulation.

(Nag et al., 2012)

2.5. Tác dụng kháng oxy hóa

Stress oxy hóa là căn nguyên của một số loại bệnh như thoái hóa thần kinh, bệnh tim mạch, tiểu đường, ung thư và hội chứng mệt mỏi mãn tính. Cải thiện stress oxy hóa từ các chất chống oxy hóa là một chiến lược quan trọng mang lại hiệu quả điều trị các bệnh khác nhau (Giustarini et al., 2009). Sâm Ngọc Linh có tác dụng điều chỉnh các thông số sinh hóa liên quan đến stress oxy hóa. Trên dịch đồng thể não, gan và phân đoạn ty thể gan chuột nhắt trắng, saponin Sâm Ngọc Linh ở liều 0,05 – 0,5 mg/kg có tác dụng chống oxy hóa, ức chế sự hình thành MDA, là sản phẩm của quá trình oxy hóa lipid màng sinh học. Saponin Sâm Ngọc Linh ở liều 15 – 25 mg/kg và majonosid-R2 làm giảm điển hình sự gia tăng hàm lượng TBA-RS – sản phẩm của quá trình oxy hóa lipid trong não gây bởi stress và đưa trở về mức bình thường và không ảnh hưởng đến hàm lượng TBA-RS ở chuột bình thường (Nguyễn Thị Thu Hương, 2003; Trần Mỹ Tiên và Nguyễn Thị Thu Hương, 2005; Huong et al., 2005).

2.6. Tác dụng bảo vệ thận

Gần đây, tác dụng bảo vệ thận của Sâm Ngọc Linh đã được báo cáo từ nhóm nghiên cứu của Việt Nam và Hàn Quốc. Sâm Ngọc Linh có khả năng làm giảm đáng kể tác động gây độc thận của cisplatin trên mô hình tế bào thận LLC-PK1 có nguồn gốc từ lợn. Hơn nữa, 7 hợp chất bao gồm 20(R,S)-ginsenosid Rh2, 20(R,S)-ginsenosid Rg3,

ginsenosid Rk1, ginsenosid-Rg5 và ocotillol genin đã được phân lập từ Sâm Ngọc Linh chế biến ở điều kiện tối ưu hóa (120°C, 12 giờ) có khả năng bảo vệ thận chống lại độc tính của cisplatin. Trong đó, dạng R của ginsenosid Rh2 và Rg3 có giá trị RC_{50} (Nồng độ phục hồi-recovery concentration) lần lượt là 6,67 μ M và 8,39 μ M, trong khi dạng S của ginsenosid Rh2, Rg3, và Rk1 có tác dụng bảo vệ yếu hơn với RC_{50} dao động từ 46,15 đến 88,4 μ M. G-Rg5 và ocotillol là những saponin đặc trưng của Sâm Ngọc Linh có RC_{50} cao hơn (trương ứng là 180,83 và 226,19 μ M). Từ kết quả này cho thấy Sâm Ngọc Linh đã qua chế biến và một số hợp chất từ Sâm Ngọc Linh chế biến có khả năng cải thiện tổn thương thận do độc tính của cisplatin (Vu et al., 2019).

Panaxynol đại diện cho thành phần chính của tinh dầu nhân sâm, cũng được phân lập từ Sâm Ngọc Linh được chứng minh có tác dụng ngăn ngừa tổn thương thận do cisplatin gây ra trên mô hình *in vitro* và *in vivo*. Panaxynol ở nồng độ trên 0,25 μ M đã ngăn ngừa sự chết của tế bào thận lợn LLC-PK1 do cisplatin gây ra. Bằng kỹ thuật nhuộm annexin V kết hợp với Alexa Fluor 488, các tế bào LLC-PK1 được xử lý bằng cisplatin có sự tăng số lượng tế bào apoptosis, trong khi tiền xử lý với panaxynol ở nồng độ 2 và 4 μ M làm giảm hiện tượng này. Nghiên cứu cũng đã kiểm tra tác động của cisplatin và panaxynol lên sự biểu hiện của một số protein bằng kỹ thuật western blot cho thấy cisplatin làm tăng

đáng kể quá trình phosphoryl hóa c-Jun N-terminal kinase (JNK), p38 và cleaved-caspase 3. Trong khi tiền xử lý với panaxynol ở nồng độ 2 và 4 μM đã làm đảo ngược sự biểu hiện của p-JNK, p-p38 và cleaved-caspase 3. Trên mô hình chuột gây tổn thương thận bằng cisplatin, panaxynol cải thiện tình trạng sụt cân của chuột, một số thông số chức năng thận và giảm biểu hiện mRNA của các chất trung gian gây viêm. Từ nghiên cứu này cho thấy, tác dụng bảo vệ thận của panaxynol được phân lập từ Sâm Ngọc Linh lần đầu tiên đã được chứng minh (Lee et al., 2019).

3. KẾT LUẬN VÀ TRIỂN VỌNG NGHIÊN CỨU TRONG TƯƠNG LAI

Tổng quan một số tác dụng dược lý điển hình của Sâm Ngọc Linh (*Panax vietnamensis*) cho thấy triển vọng để nghiên cứu làm rõ các cơ chế tác dụng dược lý của Sâm Ngọc Linh cũng như nghiên cứu ứng dụng để đa dạng hoá các sản phẩm từ Sâm Ngọc Linh trong tương lai.

Cấu trúc của các ginsenosid khác nhau dẫn đến các cơ chế tác dụng dược lý khác nhau. Việc nghiên cứu mối tương quan giữa các cấu trúc hoá học và tác dụng sinh học là cần thiết để đưa ra những cơ chế dược lý cụ thể ứng dụng trong nghiên cứu và bào chế thuốc. Nhiều ginsenosid đã được xác định từ Sâm Ngọc Linh bao gồm các hợp chất tự nhiên, chất qua thủy phân hoặc dẫn xuất của nó. Với sự phát triển của dược học và kỹ thuật hóa học phân

tích, đặc tính của các hợp chất mới và sự đa dạng của các saponin từ Sâm Ngọc Linh được biết ngày càng nhiều hơn. Thông qua biến đổi hóa học có thể tạo ra một loạt các hợp chất mới cũng như làm rõ thêm các tác dụng dược lý của các ginsenosid.

Nhiều tác dụng dược lý của Sâm Ngọc Linh đã được xác định như các tác dụng trên hệ thần kinh trung ương, tim mạch, nội tiết và hệ thống miễn dịch. Bài báo này đề cập đến các tác dụng trên hệ thần kinh, tim mạch, kháng ung thư, tăng cường hệ miễn dịch, chống oxy hóa và bảo vệ thận. Các báo cáo về hiệu quả của sâm đôi khi khác nhau, có thể do thành phần hóa học của rễ sâm hoặc chiết xuất từ rễ khác nhau, tùy thuộc vào phương pháp xử lý hoặc thậm chí phụ thuộc vào mùa khai thác. Những biến động cao trong thành phần ginsenosid và sự ảnh hưởng của các thành phần khác trong sâm như polysaccharid, polyacetylen, acid béo và các hợp chất hữu cơ cũng dẫn đến hiệu quả tác dụng dược lý khác nhau.

Cần có nhiều nghiên cứu để xác định những tác động dược lý của Sâm Ngọc Linh cho liệu pháp bổ sung và thay thế trong y học đối với loại thảo dược quý này. Với xu hướng nghiên cứu liên ngành và sự phát triển của những kỹ thuật, khoa học, công nghệ hiện đại, khả năng đạt được những kết quả mới từ Sâm Ngọc Linh đây hứa hẹn.

Mặt khác, nhân sâm nói chung và Sâm Ngọc Linh nói riêng dùng qua

đường uống được hệ vi sinh vật đường ruột phân giải, chuyển hóa thành chất có hoạt tính sinh học dễ dàng hấp thu qua ruột vào máu có tác dụng điều trị nhiều bệnh lý khác nhau. Quá trình lên men và xử lý nhiệt sẽ chuyển đổi thành các thành phần dễ dàng hấp thu qua đường tiêu hóa. Chính vì vậy, nghiên cứu liên quan đến những biến đổi sinh học của thành phần ginsenosid là cần thiết để phát triển Sâm Ngọc Linh lên thành dạng chế phẩm sinh học có hoạt tính sinh học cao.

Các chất chuyển hóa như Rh1, Rh2, Rk1, Rh3, Rh4 và protopanaxadiol dễ dàng hấp thu vào máu và thể hiện tác dụng dược lý. Những ginsenosid đã được chứng minh có tiềm năng sử dụng trong hỗ trợ điều trị nhiều loại bệnh lý khác nhau. Để phát triển các ginsenosid, nhiều loại vi khuẩn phân lập từ đất hoặc vi sinh vật đường ruột đã được nghiên cứu sử dụng như *Aspergillus niger*, *Bifidobacterium breve*, *Absidia* sp., *Chloroflexus aurantiacus*, *Thermus caldophilus*, *Penicillium* sp., *Aspergillus oryzae*, *Sulfolobus acidocaldarius*, *Bacteroides* sp.,...

Tuy nhiên, hầu hết các chất chuyển hóa từ vi khuẩn chiết xuất nhân sâm là không dùng được và những vi khuẩn này có thể không an toàn. Vì vậy, để phát triển các chiết xuất sâm lên men, cần xem xét các hệ vi khuẩn lên men, các chất chuyển hóa có an toàn không (nghĩa là những chất chuyển hóa được sản xuất bởi các vi khuẩn công nghiệp có tương tự như các chất chuyển hóa được sản

xuất bằng hệ vi sinh đường ruột của con người không).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chen, R. J., Chung, T. Y., Li, F. Y., Lin, N. H. & Tzen, J. T., 2009. Effect of sugar positions in ginsenosides and their inhibitory potency on Na^+/K^+ -ATPase activity. *Acta Pharmacol Sin* 30(1): 61-69.
2. Duong, H. T. Q., Nguyen, T. V. P., Nguyen, T. T. H. & Nguyen, M. D., 2016. Effects of ocotillol-type saponins majonoside-R1 and vina-ginsenoside-R2 on abrogating depression and neuronal oxidative stress in socially isolated depression mouse model. *International Journal of Applied Research in Natural Products* 9(2): 27-32.
3. Duy, N. V., Trieu, L. N., Chinh N. D., & Tran, V. T., 2016. A new variety of *Panax* (Araliaceae) from Lam Vien Plateau, Vietnam and its molecular evidence. *Phytotaxa*, 277(1): 47.
4. Escobar-Sánchez, M. L., Sánchez-Sánchez, L. & Sandoval-Ramírez, J., 2015. Steroidal Saponins and Cell Death in Cancer, Cell Death - Autophagy, Apoptosis and Necrosis. Tobias M. Ntuli, IntechOpen, 2015. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/49208>.
5. Giustarini, D., Dalle-Donne, I., Tsikas, D. & Rossi, R., 2009. Oxidative stress and human diseases: Origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers. *Crit Rev Clin Lab Sci* 46(5-

6): 241-281.

6. Huong, N. T. T., Murakami, Y., Tohda, M., Watanabe, H. & Matsumoto, K., 2005. Social isolation stress-induced oxidative damage in mouse brain and its modulation by majonoside-R2, a Vietnamese ginseng saponin. *Biol Pharm Bull* 28(8): 1389-1393.

7. Jiang, J. W., Chen, X. M., Chen, X. H. & Zheng, S. S., 2011. Ginsenoside Rg3 inhibit hepatocellular carcinoma growth via intrinsic apoptotic pathway. *World J Gastroenterol* 17(31): 3605-3613.

8. Konoshima, T., Takasaki, M., Ichiishi, E., Murakami, T., Tokuda, H., Nishino, H., Duc, N. M., Kasai, R. & Yamasaki, K., 1999. Cancer chemopreventive activity of majonoside-R2 from Vietnamese ginseng, *Panax vietnamensis*. *Cancer Lett* 147(1-2): 11-16, 1999.

9. Konoshima, T., Takasaki, M., Tokuda, H., Nishino, H., Duc, N. M., Kasai, R. & Yamasaki, K., 1998. Anti-tumor-promoting activity of majonoside-R2 from Vietnamese ginseng, *Panax vietnamensis* Ha et Grushv. (I). *Biol Pharm Bull* 21(8): 834-838, 1998.

10. Lee, D., Lee, J., Vu-Huynh, K. L., Van Le, T. H., Tuoi Do, T. H., Hwang, G. S., Park, J. H., Kang, K. S., Nguyen, M. D., Yamabe, N., 2019. Protective Effect of Panaxynol Isolated from *Panax vietnamensis* against Cisplatin-Induced Renal Damage: *In Vitro* and *In*

Vivo Studies. *Biomolecules* 9(12): 890.

11. Le, T. H., Lee, S. Y., Lee, G. J., Nguyen, N. K., Park, J. H. & Nguyen, M. D., 2015. Effects of steaming on saponin compositions and antiproliferative activity of Vietnamese ginseng. *J Ginseng Res* 39(3): 274-278.

12. Le, T. H. V., Lee, S. Y., Kim, T. R., Sung, W. K., Nguyen, N. K., Park, J. H. & Nguyen, M. D., 2014. Processed Vietnamese ginseng: Preliminary results in chemistry and biological activity. *J Ginseng Res* 38(2): 154-159.

13. Lei, Y., Tian, W., Zhu, L. Q., Yang, J. & Chen, K. J., 2010. Effects of Radix Ginseng and Radix Notoginseng formula on secretion of vascular endothelial growth factor and expression of vascular endothelial growth factor receptor-2 in human umbilical vein endothelial cells. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 8(4): 368-372.

14. Li, W., Liu, Y., Zhang, J. W., Ai, C. Z., Xiang, N., Liu, H. X. & Yang, L., 2009. Anti-androgen-independent prostate cancer effects of ginsenoside metabolites *in vitro*: mechanism and possible structure-activity relationship investigation. *Arch Pharm Res* 32(1): 49-57.

15. Li, Z., Chen, X., Niwa, Y., Sakamoto, S. & Nakaya, Y., 2001. Involvement of Ca^{2+} -activated K^+ channels in ginsenosides-induced aortic relaxation in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 37(1): 41-47.

16. Liu, H., Lu, X., Hu, Y. & Fan, X., 2020. Chemical constituents of *Panax ginseng* and *Panax notoginseng* explain why they differ in therapeutic efficacy. *Pharmacological Research* 161: 105263.
17. Mai Thành Chung, Chung Thị Mỹ Duyên, Hà Quang Thanh, Nguyễn Hoàng Minh, Trần Mỹ Tiên, Trương Thị Phương Lan, Dương Thị Mộng Ngọc và Nguyễn Thị Thu Hương, 2020. Tác dụng tăng lực và tăng cường miễn dịch của chế phẩm từ Sâm Việt Nam (viên Bảo Linh Sâm). *Tạp chí Nghiên cứu khoa học và Phát triển kinh tế Trường Đại học Tây Đô* 08: 167-177.
18. Nag, S. A., Qin, J. J., Wang, W., Wang, M. H., Wang, H. & Zhang, R., 2012. Ginsenosides as Anticancer Agents: *In vitro* and *in vivo* Activities, Structure-Activity Relationships, and Molecular Mechanisms of Action. *Front Pharmacol* 3: 1-18.
19. Nguyễn Thị Thu Hương, 2003. Kết quả nghiên cứu về Dược lý của Sâm Việt Nam, Hội thảo về bảo tồn và Phát triển Cây Sâm Việt Nam (Sâm Ngọc Linh) *Panax vietnamensis* Ha et Grushv, Araliaceae, Bộ Y Tế và UBND tỉnh Quảng Nam, 76-90.
20. Nguyen, T. H. & Phuong, T. T., 2019. Vietnamese ginseng (*Panax vietnamensis* Ha and Grushv.): Phylogenetic, Phytochemical, and Pharmacological Profiles. *Phcog Rev.* 13(26): 59-62.
21. Peña, I. J. I. D., Kim, H. J., Botanas, C. J., Peña, J. B. D. L., Le, T. H. V., Nguyen, M. D., Park, J. H. & Cheong, J. H., 2017. The psychopharmacological activities of Vietnamese ginseng in mice: characterization of its psychomotor, sedative-hypnotic, antistress, anxiolytic, and cognitive effects. *Journal of Ginseng Research* 41(2): 201-208.
22. Qi, L. W., Wang, C. Z. & Yuan, C. S., 2010. American ginseng: potential structure-function relationship in cancer chemoprevention. *Biochem Pharmacol* 80(7): 947-954.
23. Quyen, D. H. T., Truc, N. T. M., Huang, N. T. T. & Duc, N. M., 2015. Effect of Cultivated Vietnamese ginseng Extract on Endurance Capacity in Mice. *Journal of Medicinal Materials* 20(3): 181-185.
24. Radad, K., Gille, G., Liu, L. & Rausch, W. D., 2006. Use of Ginseng in Medicine With Emphasis on Neurodegenerative Disorders. *J Pharmacol Sci* 100(3): 175-186.
25. Scott, G. I., Colligan, P. B., Ren, B. H. & Ren, J., 2001. Ginsenosides Rb1 and Re decrease cardiac contraction in adult rat ventricular myocytes: role of nitric oxide. *Br J Pharmacol* 134(6): 1159-1165.
26. Shin, B. K., Kwon S. W. & Park, J. H., 2015. Chemical diversity of ginseng saponins from *Panax ginseng*. *J Ginseng Res* 39(4): 287-298.
27. Sung, J., Han, K. H., Zo, J. H., Park, H. J., Kim, C. H., Oh, B. H., 2000.

Effects of red ginseng upon vascular endothelial function in patients with essential hypertension. *Am J Chin Med* 28(2): 205-216.

28. Trần Mỹ Tiên và Nguyễn Thị Thu Hương, 2005. Nghiên cứu một số tác dụng của lá Sâm Việt Nam. *Tạp chí dược liệu* 1: 27-32.

29. Vu, D. D., Shah, S. N. M., Pham, M. P., Bui, V. T., Nguyen, M. T., & Nguyen, T. P. T., 2020. De novo assembly and Transcriptome characterization of an endemic species of Vietnam, *Panax vietnamensis* Ha et Grushv., including the development of EST-SSR markers for population genetics. *BMC Plant Biology* 20(1): 358.

30. Vu-Huynh, K. L., Le, T. H. V., Nguyen, H. T., Kim, H. M., Kang, K. S., Park, J. H., & Nguyen, M. D., 2019. Increase in Protective Effect of *Panax vietnamensis* by Heat Processing on Cisplatin-Induced Kidney Cell Toxicity.

Molecules 24(24): 4627.

31. Wang, C. Z., Li, X. L., Wang, Q. F., Mehendale, S. R., Fishbein, A. B., Han, A. H., Sun, S. & Yuan, C. S., 2009. The mitochondrial pathway is involved in American ginseng-induced apoptosis of SW-480 colon cancer cells. *Oncol Rep* 21(3): 577-584.

32. Zhang, G. H., Ma, C. H., Zhang, J. J., Chen, J. W., Tang, Q. Y., He, M. H., Xu, X. Zl, Jiang, N. H., Yang, S. C., 2015. Transcriptome analysis of *Panax vietnamensis* var. *fuscidicus* discovers putative ocotillol-type ginsenosides biosynthesis genes and genetic markers. *BMC Genomics*, 16(1), 159.

33. Zhu, S., Fushimi, H., Cai, S., Chen, H. & Komatsu, K., 2003. A new variety of the genus *Panax* from southern Yunnan, China and its nucleotide sequences of 18S ribosomal RNA gene and matK gene. *Journal of Japanese Botany* 78(2): 86–94.

PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF VIETNAMESE GINSENG (*PANAX VIETNAMENSIS* HA ET GRUSHV)

Tran Huyen Tran¹, Le Van Minh¹, Ly Hai Trieu¹ and Nguyen Minh Khoi^{2*}

¹ Research Center of Ginseng and Medicinal Materials,

² National Institute of Medical Materials

(*Email: khoimn@nimm.org.vn; khoi_nguyenminh@yahoo.co.uk)

ABSTRACT

Ngoc Linh ginseng or Vietnamese ginseng (Panax vietnamensis Ha & Grushv.) is an endemic plant in Ngoc Linh Mountain, Vietnam, belonging to the Ginseng family (Araliaceae). Ngoc Linh ginseng is a precious medicinal herb that plays an important role in history, culture and economy. Ngoc Linh ginseng has the effect of treating diseases and promoting health in traditional medicine. There are many recent studies showing that Ngoc Linh ginseng has had many effects such as anti-fatigue, neuroprotection, anti-stress, anti-depressant, preventing atherosclerosis, regulating cardiovascular activity, antioxidant, anticancer, immunomodulation, renal protection, etc. The extracts and isolated chemical constituents exhibited great potential for biological applications. Saponins, a major second metabolite derived from Ngoc Linh ginseng, has proven to have many biological activities. In particular, the component ginsenosides is considered the main ingredient contributing to the biological effects of Ngoc Linh ginseng. This review aimed to provide information on pharmacological research results for some typical effects of Ngoc Linh ginseng, which is the basis for in-depth research and product development to support disease treatment as well as health care in the future.

Keywords: Anti-cancer, immunomodulatory, pharmacological effects, Vietnamese ginseng