

# PHÂN LẬP CÁC HỢP CHẤT CÓ TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN VÀ KHÁNG VIRUS VIÊM GAN (ANTHRAQUINONE) TỪ RỄ CÂY NHÓ ĐÔNG Ở VIỆT NAM

NGUYỄN MẠNH CƯỜNG<sup>1</sup>, PHẠM NGỌC KHANH<sup>1</sup>, NGUYỄN VĂN TÀI<sup>1</sup>, ĐOÀN THỊ VÂN<sup>1</sup>,  
VŨ THỊ HÀ<sup>1</sup>, NGỌ THỊ PHƯƠNG<sup>1</sup>, LÊ MINH HÀ<sup>1</sup>, PHẠM QUỐC LONG<sup>1</sup>, TRẦN THU HƯỜNG<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Viện Hóa học các Hợp chất thiên nhiên, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Mạnh Cường

Email: nmcuong\_inpc@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài báo: 23/11/2023

Ngày nhận phản biện: 10/01/2024

Ngày duyệt đăng: 15/01/2024

## TÓM TẮT:

Cây Nhó đông (Morinda longissima Y.Z Ruan, Rubiaceae) là một loại dược liệu rất có giá trị và đã được người dân tộc Thái ở Sơn La sử dụng trong điều trị các bệnh về gan và viêm đại tràng từ lâu đời. Việc phân lập và xác định được cấu trúc của các hợp chất anthraquinone từ cây Nhó đông là rất cần thiết, giúp các nhà khoa học hiểu thêm về cơ chế, tác dụng chữa bệnh của cây thuốc này. Trong nghiên cứu dưới đây, các nhà khoa học đã phân lập và xác định được cấu trúc của 7 hợp chất anthraquinone từ các phân tử rễ Nhó đông, bao gồm: (1) soranjidiol, (2) rubiadin, (3) rubiadin-3-methyl ether, (4) morindon, (5) lucidin-w-methyl ether, (6) damnacanthol và (7) damnacanthol.

**Từ khóa:** cây Nhó đông, hợp chất anthraquinone, rễ.

## THE ANTHRAQUINONE COMPOUNDS FROM THE ROOTS OF MORINDA LONGISSIMA

### ABSTRACT:

Nho dong (Morinda longissima Y.Z Ruan, Rubiaceae) is a valuable medicinal plant and has been used to treat liver diseases and colitis by Thai's ethnic people in Son La for a long time. From the ethyl acetate fraction of roots of Morinda longissima, seven anthraquinones, including soranjidiol (1), rubiadin (2), rubiadin-3-methyl ether (3), morindon (4), lucidin-w-methyl ether (5), damnacanthol (6) and damnacanthol (7) have been isolated. Their structures have been determined by using IR, ESI-MS and NMR (1D and 2D) spectroscopic methods.

**Keywords:** anthraquinone compounds, morinda longissima, roots.

## I. DẶT VẤN ĐỀ

Trong số 10 bệnh nguy hiểm nhất trên thế giới thì các bệnh về gan gây tỷ lệ tử vong cho con người đứng thứ 3, sau các bệnh về tim mạch và ung thư. Các bệnh về gan (liver diseases) bao gồm: viêm gan cấp, viêm gan mạn, viêm gan do virus, gan nhiễm mỡ, xơ gan, xơ gan cổ trướng, ung thư gan. Viêm gan virus là hiện tượng tế bào mô gan bị viêm và hủy hoại do sự đáp ứng miễn dịch của cơ thể đối với 1 trong 5 tác nhân virus viêm gan như: HAV, HBV, HCV, HDV và HEV [1]. Trong đó, viêm gan virus B (HBV) và C (HCV) là 2 bệnh hay gặp nhất, có thể dẫn tới xơ gan và ung thư gan. Theo ước tính của Tổ chức y tế thế giới, hơn 1/3 dân số thế giới đã từng bị nhiễm HBV, trong đó khoảng 400 triệu người mang HBV mạn tính (HBsAg dương tính). Hàng năm, trên thế giới có khoảng hơn một triệu người tử vong do biến chứng của viêm gan B mạn tính, xơ gan, ung thư gan và bệnh gan giai đoạn cuối [1]. Vì vậy, việc tìm kiếm và phát hiện các tác nhân chống viêm gan virus B nói chung, từ các nguồn cây thuốc cổ truyền nói riêng đang được các nhà khoa học trên thế giới quan tâm nghiên cứu.

Kiran & cs trong nghiên cứu gần đây đã phát hiện, dịch chiết methanol của lá cây *Cyathea gigantea* ở liều 100 và 200 mg/kg thể trọng có tác dụng bảo vệ gan đáng kể trên mô hình sử dụng paracetamol [2]. Dịch chiết methanol của cây *Halenia elliptica* (họ Gentianaceae) và cây *Gentiana aslepiadea* được phát hiện có tác dụng bảo vệ gan trên chuột bị gây tổn thương thực nghiệm bằng CCl<sub>4</sub> [3, 4].

Cho đến nay, các nghiên cứu đã cho thấy, nhóm các hợp chất anthraquinone có tác dụng kháng virus viêm gan. Cơ chế kháng virus của các tác nhân này đã được nghiên cứu giải thích trên cơ sở tác dụng chống oxy hóa, khả năng quét gốc tự do, ức chế tổng hợp ADN, ARN, ức chế virus xâm nhập, ức chế virus sao chép... Các hợp chất anthraquinone (emodin, damnacanthal, adriamicin...) có tác dụng ức chế tyrosin kinase đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của bệnh [5].

Ở Việt Nam, có khoảng 11 loài

thuộc chi *Morinda*, trong đó có 6 loài được nhân dân hay dùng nhất để làm thuốc chữa các bệnh mụn nhọt, mẩn ngứa, ho hen, huyết áp, bệnh phụ nữ... gồm *Morinda citrifolia* L. (Nhàu), *Morinda cochinchinensis* D.C. (Nhàu Nam Bộ), *Morinda officinalis* How. (Ba kích), *Morinda persicaefolia* Buch. Ham. (Nhàu nước), *Morinda villosa* Hook. (Nhàu lông) và *M. longissima* Y.Z Ruan (Nhó đồng).

Cây Nhó đồng (*Morinda longissima*) đã được đồng bào các vùng Sơn La, Lai Châu sử dụng, dưới dạng nước sắc hoặc cao mềm để chữa bệnh vàng da, viêm gan, xơ gan. Bộ phận dùng làm thuốc của cây Nhó đồng là rễ, thu hái quanh năm, tốt nhất vào mùa thu. Rễ cây được đào về, rửa sạch, phơi hoặc sấy khô. Dược liệu có vị đắng, màu vàng, tính bình, không độc, có tác dụng thanh nhiệt, giải độc, kiện tỳ, hoạt huyết, tiêu viêm, tán ứ, chữa viêm gan, vàng da, xơ gan. Đồng bào ở xã Chiềng An, thị xã Sơn La còn dùng rễ hoặc thân già (phần sát gốc rễ của cây Nhó đồng phối hợp với rễ cây Hé mọ (*Psychotria*) để chữa bệnh viêm đại tràng và gan cho kết quả tốt [6]. Thuốc giúp người bệnh ăn ngủ được, hết vàng da, vàng mắt, đầy bụng.

Cao chiết ethanol của rễ cây Nhó đồng có tác dụng tốt với bệnh nhân viêm gan mạn và các trường hợp suy giảm chức năng gan [7]. Cao chiết nước, cao chiết methanol của rễ cây Nhó đồng có tác dụng bảo vệ gan trên mô hình gây độc bằng CCl<sub>4</sub> hoặc paracetamol, chống viêm mạn trên mô hình gây u hạt bằng amian, tăng lợi niệu trên chuột cống trắng [8-10].

Trong công bố trước đây, chúng tôi đã phân lập 4 hợp chất anthraquinone từ rễ cây Nhó đồng bao gồm morindon, lucidin- $\omega$ -methyl ether, damnacanthal và damnacanthol [11]. Bài báo này công bố việc phân lập và xác định cấu trúc của 3 hợp chất anthraquinone khác bao gồm soranjidiol, rubiadin, rubiadin-3-methyl ether từ rễ cây Nhó đồng.

## II. THỰC NGHIỆM VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Thiết bị và nguyên liệu

Phổ khối ion hóa bụi điện tử ESI-MS được ghi trên máy LC-MSD-Trap-

SL Agilent 1100 của Viện Hóa học các Hợp chất thiên nhiên. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân một chiều và hai chiều được ghi trên máy Bruker Avance 500 MHz với TMS là chất chuẩn nội tại Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Sắc ký lớp mỏng TLC được thực hiện trên bản mỏng Silica gel Merck 60 F254, RP18 F254s. Sắc ký cột được thực hiện trên chất hấp phụ là Silica gel Merck và cột sắc ký pha đảo RP-18 Merck.

Rễ cây Nhó đồng được thu hái vào tháng 5.2012 tại Sơn La. Mẫu tiêu bản số C-501 được lưu giữ tại Phòng Hoạt chất sinh học, Viện Hóa học các Hợp chất thiên nhiên.

### 2.2. Xử lý mẫu thực vật và chiết tách

Rễ khô cây Nhó đồng (4,5 kg) được nghiền thành bột mịn, ngâm chiết với methanol ở nhiệt độ phòng, 3 lần, mỗi lần 1 ngày. Dịch chiết được cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn chiết tổng. Cặn chiết này được thêm nước cất và chiết phân bố lần lượt bằng n-hexan, ethyl acetat, sau khi cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được các cặn chiết tương ứng: n-hexan (8 g), ethyl acetat (31,5 g) và cặn nước (38 g).

Cặn ethyl acetat được phân tách bằng sắc ký cột silicagel, rửa giải với hệ dung môi gradient CH<sub>2</sub>C<sub>12</sub>-MeOH (99:1-1:1) thu được 9 phân đoạn (F1-F9).

Phân đoạn F5 phân tách trên sắc ký cột silicagel với hệ dung môi EtOAc-MeOH (15:1) thu được 3 phân đoạn (F5.1-F5.3). Phân đoạn F5.2 tiếp tục cho chạy qua sắc ký cột pha đảo RP-18 với hệ dung môi MeOH-H<sub>2</sub>O (5:1) thu được hợp chất 1 (5,1 mg).

Phân đoạn F7 được tiến hành phân tách trên sắc ký cột silicagel với hệ dung môi CH<sub>2</sub>C<sub>12</sub>-EtOAc (7:1) thu được 4 phân đoạn (F7.1-F7.4). Phân đoạn F7.3 được phân tách trên sắc ký cột silicagel với hệ dung môi EtOAc-MeOH (12:1) thu được hợp chất 2 (8,1 mg).

Phân đoạn F8 được tiến hành phân tách trên sắc ký cột silicagel với hệ dung môi CH<sub>2</sub>C<sub>12</sub>-MeOH-H<sub>2</sub>O (25:1:0,05) thu được 3 phân đoạn (F8.1-F8.3). Phân đoạn F8.1 cho chạy

qua sắc ký cột silicagel với hệ dung môi Hexan-EtOAc (5:1) thu được hợp chất 3 (8,0 mg).

Phân đoạn F7.2 được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel sắc ký cột pha đảo RP-18 với hệ dung môi MeOH-H<sub>2</sub>O (4:1) thu được hợp chất 4 (7,0 mg).

Phân đoạn F2 phân tách trên sắc ký cột silicagel với hệ dung môi CH<sub>2</sub>C<sub>12</sub>-MeOH (25:1) và thu được 4 phân đoạn (F2.1-F2.4). Phân đoạn F2.3 trên sắc ký cột silicagel với hệ dung môi CH<sub>2</sub>C<sub>12</sub>-MeOH (20:1) thu được hợp chất 5 (6,5 mg). Phân tích tiếp phân đoạn F2.1 được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ dung môi hexan-EtOAc (8:1) thu được hợp chất 6 (19,8 mg).

Phân đoạn F8.3 được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel với hệ dung môi CH<sub>2</sub>C<sub>12</sub>-EtOAc (9:1) thu được hợp chất 7 (5,6 mg).

Soranjidiol (1): chất bột màu vàng cam (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 2,36 (s, H-11), 7,18 (dd, 8,5; 2,5 Hz, H-7), 7,54 (d, 2,5 Hz, H-5), 7,57 (d, 8 Hz, H-3), 7,68 (d, 7,5 Hz, H-4), 8,2 (d, 8,5 Hz, H-8). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO): δ 16,02 (q, C-11), 114,13 (d, C-5), 116,36 (s, C-9a), 119,80 (d, C-4), 122,62 (d, C-7), 126,07 (s, C-8a), 130,90 (d, C-8), 133,03 (s, C-4a), 135,95 (s, C-2), 137,44 (s, C-10a), 137,56 (d, C-3), 161,86 (s, C-1), 166,53 (s, C-6), 184,04 (s, C-10), 189,32 (s, C-9).

Rubiadin (2): chất bột vô định hình, màu vàng (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 2,18 (s, H-11), 7,28 (s, H-4), 7,82 (m, H-6), 7,86 (m, H-7), 8,21 (dd, 7,0, 1,5 Hz, H-5), 8,30 (dd, 7,0; 1,5 Hz, H-8). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO): δ 8,04 (q, C-11), 107,40 (d, C-4), 108,97 (s, C-9a), 117,4 (s, C-2), 126,38 (d, C-8), 126,70 (d, C-5), 131,76 (s, C-4a), 132,91 (s, C-10a), 133,03 (s, C-8a), 134,44 (d, C-6), 134,55 (d, C-7), 162,46 (s, C-1), 162,90 (s, C-3), 181,87 (s, C-10), 186,25 (s, C-9).

Rubiadin-3-methyl ether (3): tinh thể hình kim, màu vàng cam. ESI-MS: m/z 269 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): δ 2,26 (s, H-11), 3,89 (s, 3-OCH<sub>3</sub>), 7,55 (s, H-4), 7,80 (dt, 7,5; 1,0 Hz, H-6), 7,84 (dt, 8,0; 1,5 Hz, H-7), 8,20 (d, 8 Hz, H-5), 8,25

(d, 8 Hz, H-8). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO): δ 8,99 (q, C-11), 60,59 (q, 3-OCH<sub>3</sub>), 109,02 (d, C-4), 117,90 (s, C-2), 126,01 (d, C-5), 126,16 (s, C-9a), 126,61 (d, C-8), 132,06 (s, C-10a), 133,32 (d, C-6), 133,73 (s, C-4a), 134,51 (d, C-7), 134,55 (s, C-8a), 160,62 (s, C-3), 161,65 (s, C-1), 180,16 (s, C-9), 182,61 (s, C-10).

Morindon (4): chất bột màu vàng chanh. ESI-MS: m/z 270,7 [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>) [11].

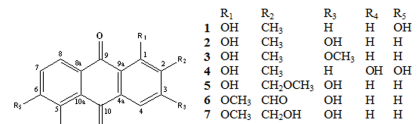
Lucidin-ω-methyl ether (5): chất bột màu vàng cam. ESI-MS: m/z 282,9 [M-H]<sup>-</sup> (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>) [11].

Damnacanthol (6): chất bột màu vàng nhạt, đ.n.c 195-196°C. ESI-MS: m/z 281 [M-H]<sup>-</sup> (C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>) [11].

Damnacanthol (7): tinh thể màu vàng. ESI-MS: m/z 283 [M-H]<sup>-</sup> (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>) [11].

### III. KẾT QUẢ

Cặn chiết methanol của rễ cây Nhỏ đồng được phân bố lần lượt bằng các dung môi hữu cơ có độ phân cực tăng dần: n-hexan, ethyl acetat. Phân lập các phần chiết bằng sắc ký cột pha thường và pha đảo thu được 7 hợp chất anthraquinone gồm có soranjidiol (1), rubiadin (2), rubiadin-3-methyl ether (3), morindon (4), lucidin-ω-methyl ether (5), damnacanthol (6) và damnacanthol (7).



Hợp chất 4, 5, 6 và 7 có phổ <sup>13</sup>C-NMR đều xuất hiện tín hiệu của 15-16 tín hiệu carbon trong đó có 12 carbon vòng thơm, đặc trưng cho nhóm hợp chất khung 9,10-anthraquinone. Phổ <sup>1</sup>H-NMR cũng cho thấy sự xuất hiện của 5 proton vòng thơm. Dựa vào các dữ liệu phổ MS, <sup>1</sup>H-NMR, DEPT, <sup>13</sup>C-NMR, 2D và tài liệu tham khảo, xác định được 4 hợp chất 4, 5, 6 và 7 tương ứng là morindon [12, 13], lucidin-ω-methyl ether, damnacanthol và damnacanthol [11-13].

Hợp chất 1-3 có phổ NMR tương tự như các hợp chất 4-7, do vậy các hợp chất 1-3 được xác định cũng là các dẫn chất khung anthraquinone. Hợp

chất 1 được phân lập dưới dạng bột màu vàng cam, có công thức phân tử là C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (M = 254). Phổ <sup>13</sup>C-NMR cho tín hiệu của 15 carbon, trong đó có 12 carbon vòng thơm trong khoảng δ<sub>C</sub> 114,1 đến 166,5, 2 nhóm carbonyl đặc trưng của hợp chất 9,10-anthraquinone ở δ<sub>C</sub> 184,0 và 189,3, 1 nhóm methyl ở δ<sub>C</sub> 16,0. Phổ <sup>1</sup>H-NMR cho tín hiệu đặc trưng của nhóm methyl ở δ<sub>H</sub> 2,36 (s, H-11) và 5 proton vòng thơm nằm trong khoảng δ<sub>H</sub> 7,18-8,20. Kết hợp với các dữ liệu phổ 2D (HSQC, HMBC) và tài liệu tham khảo, xác định được chất 1 là soranjidiol [12].

Hợp chất 2 được phân lập dưới dạng bột vô định hình, có màu vàng với công thức phân tử là C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (M = 254). Phổ <sup>13</sup>C-NMR cho tín hiệu của 15 carbon, trong đó có 12 carbon vòng thơm trong khoảng δ<sub>C</sub> 107,40 đến 162,90, 2 nhóm carbonyl đặc trưng của hợp chất 9,10-anthraquinone ở δ<sub>C</sub> 181,9 và 186,3, 1 nhóm methyl ở δ<sub>C</sub> 8,0. Phổ <sup>1</sup>H-NMR cho tín hiệu đặc trưng của nhóm methyl ở δ<sub>H</sub> 2,2 (s, H-11) và 5 proton vòng thơm nằm trong khoảng δ<sub>H</sub> 7,3-8,3. Kết hợp với các dữ liệu phổ 2D (HSQC, HMBC) và tài liệu tham khảo, xác định được hợp chất 2 là rubiadin [12].

Hợp chất 3 được phân lập dưới dạng tinh thể hình kim màu vàng cam. Phổ khối ESI-MS của 3 cho pic ion dương [M+H]<sup>+</sup> ở m/z 269, tương ứng với công thức phân tử là C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>. Phổ <sup>13</sup>C-NMR và phổ DEPT của hợp chất 3 cho tín hiệu của 16 carbon bao gồm 1 nhóm methoxy, 1 nhóm methyl, 5 nhóm methyl vòng thơm, 7 carbon bậc 4, 2 nhóm carbonyl ở δ<sub>C</sub> 180,2 và 182,6 đặc trưng cho hợp chất 9,10-anthraquinone. Trên phổ <sup>1</sup>H-NMR thấy xuất hiện tín hiệu của 1 nhóm methoxy dạng singlet ở δ<sub>H</sub> 3,89 (3H, 3-OCH<sub>3</sub>), 1 nhóm methyl ở δ<sub>H</sub> 2,26 (s, H-11) và 5 proton vòng thơm nằm trong khoảng δ<sub>H</sub> 7,55-8,25. Kết hợp với các dữ liệu phổ 2D (HSQC, HMBC) và tài liệu tham khảo, xác định được hợp chất 7 là rubiadin-3-methyl ether [14].

### IV. BÀN LUẬN

Như vậy, tương tự như một số loài thuộc chi Morinda như Morinda citri-



folia L. (Nhàu, noni), *Morinda cochinchinensis* D.C. (Nhàu Nam Bộ) và *Morinda officinalis* How. (Ba kích) thì thành phần hóa học chính của cây *Morinda longissima* (Nhó đông) là các hợp chất anthraquinone [15].

Từ cây *Morinda citrifolia* (cây Nhàu) đã có tới 18 anthraquinone được phân lập (có 3 chất mới), trong khi đó từ cây Nhó đông cũng phân lập được các hợp chất anthraquinone với hợp chất morindon có hàm lượng lớn nhất.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy, dịch chiết các loài *Morinda* có các tác dụng sinh học như hạ huyết áp, chống tiểu đường và bảo vệ gan. Một số loài chứa anthraquinone và các hợp chất anthraquinone đã được phát hiện có tác dụng bảo vệ gan và kháng virus viêm gan. Đặc biệt, trong nhiều nghiên cứu của Trung Quốc đã cho thấy tác dụng trị bệnh viêm gan B của rễ cây nhàu (*Morinda citrifolia*).

Bên cạnh đó, các nghiên cứu đã cho thấy, dịch chiết methanol từ lá cây Nhàu có tác dụng ức chế virus viêm gan C với nồng độ 50%  $IC_{50}$  ở 20,6; 6,1 và 6,6  $\mu\text{g/ml}$ . Hợp chất pheophorbide và pyropheophorbide được tìm thấy trong lá cây Nhàu được xác định là những chất ức chế virus viêm gan C với  $IC_{50} = 0,3 \mu\text{g/ml}$  và  $0,2 \mu\text{g/ml}$  tương ứng [16]. Dịch nước của lá cây *Morinda lucida*, khi được thử nghiệm để xác định hoạt tính bảo vệ gan bị tổn thương do  $CCl_4$ , đã làm giảm đáng kể các chỉ số sinh hóa ALT, AST, GGT ở liều 300 mg/kg thể trọng trên thỏ [17].

Dịch chiết ethanol cây Đại hoàng *Rheum palmatum* L. đã được xác định là có tác dụng chống virus viêm gan B, cụ thể là ức chế HBV-DNA và HBsAg theo nồng độ với giá trị  $IC_{50} \sim 212,36 \pm 11 \mu\text{g/ml}$ . Trong số các hợp chất anthraquinone phân lập từ cây Đại hoàng, hợp chất chrysophanol 8-O-beta-D-glucosid đã ức chế sự sinh sản của HBV-DNA với giá trị  $IC_{50} \sim 36,98 \pm 2,28 \mu\text{g/ml}$  [18]. Có thể thấy, các hợp chất anthraquinone và chrysophanol 8-O-beta-D-glucosid là những chất tiềm năng để chống lại virus viêm gan B [18].

Chính vì vậy, các hợp chất anthraquinone đã được các nhà khoa học quan tâm và nghiên cứu. Hợp chất anthraquinone rubiadin là chất được phân lập từ các loài thuộc chi *Rubia*, *Morinda* (họ Cà phê Rubiaceae) có hoạt tính bảo vệ gan bị tổn thương do  $CCl_4$ . Ở các liều 50, 100 và 200 mg/kg thể trọng, rubiadin có tác dụng làm giảm các chỉ số sinh hóa ALT, AST, SALP và  $\gamma$ -GT bị tăng cao do tác dụng của  $CCl_4$ . Hơn nữa, ở chuột được uống rubiadin, các chỉ số glutathion S-transferase và glutathion reductase cũng trở lại mức độ bình thường [19]. Rubiadin còn có tác dụng ngăn chặn sự tạo thành melondialdehyd trong tế bào gan và ngăn sự sụt giảm lượng glutathion trong gan. Emodin, một hợp chất anthraquinone khác, được quan tâm nghiên cứu được lý nhiều và chất này có tác dụng bảo vệ gan bị gây tổn thương trên cả hai mô hình paracetamol và  $CCl_4$  cả cấp tính và mạn tính

(xơ gan). Emodin được tìm thấy trong nhiều loài thực vật, đặc biệt nhiều từ loài *Morinda* như *M. officinalis* (Ba kích), *M. citrifolia* (Nhàu). Emodin ở liều từ 30 mg/kg thể trọng có khả năng bảo vệ tế bào gan khỏi tổn thương gây ra do paracetamol và  $CCl_4$  [20, 21]. Emodin từ liều 80 mg/kg thể trọng có khả năng chống xơ gan ở chuột bị nhiễm độc mạn tính  $CCl_4$  trên cơ sở ức chế các tế bào sao của gan [22, 23].

Về mặt cơ chế, các hoạt chất gốc anthraquinone như emodin, rubiadin... là các hoạt chất tiềm năng bảo vệ gan khỏi các tác nhân tạo gốc tự do như  $CCl_4$ . Hợp chất damnacanthol ức chế sự tự phosphoryl hóa với  $IC_{50}$  17 nm, ức chế enzym xúc tác sự phosphoryl hóa với  $IC_{50}$  620 nM. Damnacanthol thể hiện là một chất ức chế thuận nghịch hoặc ức chế cạnh tranh với cơ chất peptid [5].

Như vậy, có thể thấy các cây thuốc thuộc chi *Morinda* nói chung và các hợp chất anthraquinone nói riêng cần được nghiên cứu sâu hơn theo định hướng đánh giá tác dụng bảo vệ gan, trị xơ gan và viêm gan virus.

## V. KẾT LUẬN

Từ rễ cây Nhó đông, 7 hợp chất anthraquinone, bao gồm soranjidiol (1), rubiadin (2), rubiadin-3-methyl ether (3), morindon (4), lucidin- $\omega$ -methyl ether (5), damnacanthol (6) và damnacanthol (7) đã được phân lập và xác định cấu trúc. Đây là các hợp chất có tác dụng bảo vệ gan và kháng virus viêm gan. ■

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization (2012), Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection, [http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP\\_framework.pdf?ua=1](http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP_framework.pdf?ua=1).
2. Kiran P.M, Raju A.V, Rao B.G (2012), "Investigation of hepatoprotective activity of *Cyathea gigantea* (Wall. Ex. Hook.) leaves against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats Asian Pacific", J. Tropical Med., pp.352-356.
3. Huang B, Ban X, He J, Zeng H, Zhang P, Wang Y (2010), "Hepatoprotective and antioxidant effects of the methanolic extract from *Halenia elliptica*", J. ethnopharmacol, 131, pp.276-281.
4. Mihailovic V, Mihailovic M, Uskokovic A, Arambasic J, Mistic D (2013), "Hepatoprotective effects of *Gentiana aslepiadea* L. extracts against  $CCl_4$ -induced liver injury in rats", Food Chem. Toxicol, 52, pp.83-90.
5. Lawrence D.S, Niu J (1998), "Protein Kinase Inhibitors The Tyrosine-Specific Protein Ki-

nases", *Pharmacol. Therapeut*, 77(2), pp.81-114.

6. **Đỗ Huy Bích và cộng sự (2004)**, *Cây thuốc và động vật làm thuốc*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật.

7. **Nguyễn Xuân Khu (2003)**, "Điều tra đánh giá hiệu quả bài thuốc nam của dân tộc Thái tỉnh Sơn La, chữa bệnh viêm gan mạn", *Báo cáo đề tài nghiên cứu khoa học, tỉnh Sơn La*.

8. **Đào Văn Phan, Lại Thị Vân (2003)**, "Tác dụng chống viêm, lợi niệu và độc tính cấp tính của cây Nhó đông trên thực nghiệm", *Tạp chí Nghiên cứu y học*, 25(5), pp.3-7.

9. **Đào Văn Phan, Lại Thị Vân, Nguyễn Duy Thuần (2008)**, "Tác dụng của cây Nhó đông trên tổn thương gan do paracetamol ở chuột cống trắng", *Tạp chí Dược liệu*, 8 (5), pp.139-142.

10. **Phạm Minh Hưng, Nguyễn Duy Thuần, Đỗ Trung Đàm, Nguyễn Kim Phượng (2004)**, "Tác dụng bảo vệ gan của rễ cây Nhó đông trên tổn thương gan thực nghiệm", *Tạp chí Dược liệu*, 9(3), pp.95-98.

11. **Nguyễn Mạnh Cường, Nguyễn Văn Tài, Trần Thu Hường, Phạm Ngọc Khanh, Vũ Thị Hà, Ngô Thị Phương, Lê Minh Hà (2013)**, "Bước đầu nghiên cứu thành phần hóa học cây Nhó Đông (*Morinda longissima*)", *Tạp chí Hóa học*, 51(2AB), pp.230-233.

12. **Kamiya K, Hamabe W, Tokuyama S, Hirano K, Satake T, Yonezawa Y.K, Yoshida H, Mizushida Y (2010)**, "Inhibitory effect of anthraquinones isolated from the Noni (*Morinda citrifolia*) root on animal A-, B- and Y- families of DNA polymerases and human cancer cell proliferation", *Food Chemistry*, 118, pp.725-730.

13. **Banthorpe D.V, White J.J (1995)**, "Novel anthraquinones from undifferentiated cell cultures of *Galium verum*", *Phytochemistry*, 38(1), pp.107-111.

14. **Ziming L.V, Shang Q, Chen R, Yu D (2011)**, "Alkaloids and anthraquinones from branches and leaves of *Uvaria kurzii*", *China Journal of Chinese Materia Medica*, 36(9).

15. **Lv L, Chen H, Ho C.T, Sang S (2011)**, "Chemical components of the roots of Noni (*Morinda citrifolia*) and their cytotoxic effects", *Fitoterapia*, 82, pp.704-708.

16. **Ratnoglik S.L, Aoki C, Sudarmono P, Komoto M, Deng L, Shoji I, Fuchino H, Kawahara N, Hotta H (2014)**, "Antiviral activity of extracts from *Morinda citrifolia* leaves and chlorophyll catabolites, pheophorbide a and pyropheophorbide a, against hepatitis C virus", *Microbiol Immunol*, 58(3), pp.188-94.

17. **Olubunmi B.O, Adewumi T.A, Oladayo A.J (2011)**, "Antihepatotoxic effects of aqueous extract of the leaves of *Morinda lucida*, Benth on ethanol-induced hepatotoxicity in rabbit", *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 5(8), pp.285-291.

18. **Li Z, Li L.J, Sun Y, Li J (2007)**, "Identification of natural compounds with anti-hepatitis B virus activity from *Rheum palmatum* L. ethanol extract", *Chemotherapy*, 53(5), pp.320-326.

19. **Rao G.M.M, Rao C.V, Pushpangadan P, Shirwaikar A (2006)**, "Hepatoprotective effects of rubiadin, a major constituent of *Rubia cordifolia* Linn", *J. Ethnopharmacol*, 103, pp.484-490.

20. **Bhadoria M (2010)**, "Dose-dependent hepatoprotective effect of emodin against acetaminophen-induced acute damage in rats", *Exp. Toxicol. Pathol.*, 62, pp.627-635.

21. **Lee B.H, Huang Y.Y, Duh P.D, Wu S.C (2012)**, "Hepatoprotection of emodin and *Polygonum multiflorum* against CCl<sub>4</sub>-induced liver injury", *Pharm. Biol.*, 50(3), pp.351-359.

22. **Zhan Y, Li D, Wei H, Wang Z, Huang X, Xu Q, & Lu H (2000)**, "Emodin on hepatic fibrosis in rats", *Chin. Med. J. (Engl.)*, 113(7), pp.599-601.

23. **Dong M.X, Jia Y, Zhang Y.B, Li C.C, Geng Y.T, Zhou L, Li X.Y, Liu J.C, Niu Y.C (2009)**, "Emodin protects rat liver from CCl<sub>4</sub>-induced fibrogenesis via inhibition of hepatic stellate cells activation", *World J. Gastroentero.*, 15(38), pp.4753-4762.