



Review Article

Platelet Aggregation Activities of Vietnamese Medicinal Plants: Anti-Thrombolytic Potentials?

Luong Phu Hung¹, Nguyen Thi Van Anh², Do Tien Dung³, Vu Thi Thom^{1,*}

¹*VNU School of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University, Hanoi, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam*

²*Univeristy of Science and Technology Hanoi, Vietnam Academy of Science and Technology, 18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi, Vietnam*

³*Bachmai Hospital, 78 Giai Phong, Dong Da, Hanoi, Vietnam*

Received 28 May 2020

Revised 02 June 2020; Accepted 20 June 2020

Abstract: Blood coagulant, an important physiological process, underlines pathology of various diseases. Thrombosis caused by activated platelets in blood stream can lead to narrowing or blocking the blood flow, which results in stroke or ischemic conditions. The number of human deaths caused by coronary disease or stroke has been increasing rapidly over the last few years in Vietnam. Many anti-thrombosis and anti-platelet aggregation drugs have been discovered and applied in treatment. However, these drugs have many side effects such as bleeding, stomach lesion, etc. Vietnam is a tropical country with plenty of medicinal plants, from which a potential drug for anti-thrombolytic activities can be prepared. Therefore, an overview of Vietnamese medicinal plants with anti-platelet aggregation activities, such as *Panax L.*, *Canna*, is highly needed for improving the quality of exploiting Vietnamese medicinal resources.

Keywords: Anti-thrombosis, *Canna*, *Panax L.*, platelet aggregation, Vietnamese medicinal plants.

* Corresponding author.

E-mail address: thombk5@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4252>

Bước đầu nghiên cứu tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu của một số dược liệu Việt Nam

Lương Phú Hưng¹, Nguyễn Thị Vân Anh², Đỗ Tiến Dũng³, Vũ Thị Thơm^{1,*}

¹Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Đại học Khoa học và Công nghệ Hà Nội, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

³Bệnh viện Bạch Mai, 78 Giải Phóng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 28 tháng 5 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 02 tháng 6 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 20 tháng 6 năm 2020

Tóm tắt: Đông máu là quá trình sinh lý vô cùng quan trọng của cơ thể, ảnh hưởng đến sự sống còn của mỗi người. Rối loạn đông máu dẫn đến các bệnh lý liên quan đến huyết khối đang ngày càng trở nên phổ biến và nguy hiểm hơn. Để điều trị và kiểm soát vấn đề trên, nhiều thuốc chống huyết khối đã được nghiên cứu và ra đời. Tuy nhiên, ngoài lợi ích mang lại trong điều trị, các thuốc này cũng tiềm ẩn nhiều tác dụng không mong muốn như tăng nguy cơ chảy máu hay loét dạ dày. Trước thực trạng đó, xu hướng nghiên cứu các hợp chất có nguồn gốc thiên nhiên đang được đẩy mạnh. Bài viết này nhằm giới thiệu tổng quan về tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu của một số chi dược liệu Việt Nam như *Panax L.*, *Canna*. và tiềm năng của chúng trong phát triển các thuốc mới.

Từ khóa: Ngưng tập tiểu cầu, thụ thể purinergic, dược liệu Việt Nam, bệnh lý huyết khối.

1. Tổng quan về ngưng tập tiểu cầu và các thuốc chống huyết khối

1.1. Cơ chế ngưng tập tiểu cầu và hình thành huyết khối

Đông máu là một cơ chế quan trọng để hạn chế hoặc ngăn cản sự mất máu, bao gồm 4 giai đoạn: co mạch tại chỗ, tạo nút tiểu cầu, tạo cục máu đông và tan cục máu đông [1]. Nhìn chung, cục máu đông chính là nút tiểu cầu, được tạo thành do sự ngưng tập của các tiểu cầu với nhau, được củng cố bởi mạng lưới fibrin, là sản phẩm cuối cùng của hai con đường đông máu. Bởi vậy, ngưng tập tiểu cầu (NTTC) đóng vai trò trung tâm trong hình thành huyết khối.

Để có thể ngưng tập được với nhau, các tiểu cầu phải được hoạt hóa. Quá trình này bắt đầu khi các chất kích tập tương tác với các thụ thể của chúng. Dựa trên đặc điểm của các thụ thể trên, hoạt hóa tiểu cầu có thể được khởi động thông qua hai con đường chính: thông qua thụ thể bắt cặp protein G (GPCR) và thông qua thụ thể glycoprotein (GP) [2]. Hiện tượng đầu tiên xảy ra trong quá trình NTTC là sự thay đổi hình dạng của tiểu cầu. Từ hình đĩa, tiểu cầu phồng lên thành hình cầu, sau đó co lại, đồng thời hình thành những chân giả (filopodia) và vùng mở rộng (lamellipodia). Hiện tượng này được điều khiển bởi một loạt các protein cắt, ghép được hoạt hóa bởi sự gia tăng nồng độ Ca^{++} nội bào. Lý do tại sao tiểu cầu phải thay đổi hình dạng

* Tác giả liên hệ.

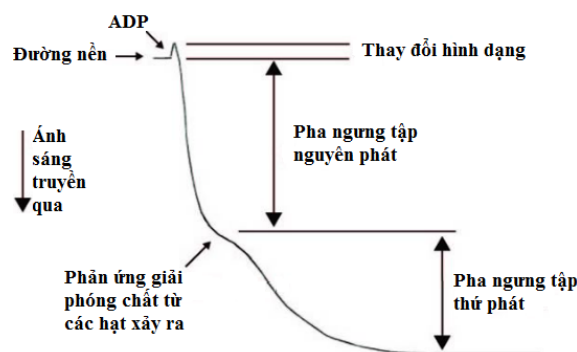
Địa chỉ email: thomtbk5@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4252>

trước khi ngưng tập có thể là do hình dạng mới làm giảm lực đẩy tĩnh điện giữa hai tiểu cầu [3]. Các tín hiệu sinh ra do tương tác của các chất kích tập với thụ thể của chúng tiếp tục hoạt hóa GPIIb/IIIa từ trạng thái có ái lực thấp thành trạng thái có ái lực cao và bộc lộ trên màng tiểu cầu. Thụ thể GPIIb/IIIa giúp tiểu cầu ngưng tập với nhau thông qua cầu fibrinogen. Sự ngưng tập này gọi là ngưng tập nguyên phát. Tuy nhiên, ngưng tập nguyên phát có thể bị phân rã nếu phản ứng giải phóng chất từ các hạt tiểu cầu không xảy ra. Đây là hiện tượng các hạt tiểu cầu bài tiết ra môi trường các chất như ADP, ATP, serotonin, Ca^{++} từ hạt đặc; các enzyme phân giải từ túi lysosome; các protein dính và yếu tố đông máu từ hạt α [4]. Một lượng lớn ADP được giải phóng giúp hoạt hóa các tiểu cầu khác, củng cố và làm bền đám ngưng tập. Những chất kích tập mạnh như collagen, thrombin, TXA_2 gây ra phản ứng giải phóng đồng thời với ngưng tập nguyên phát. Đối với các chất kích tập yếu như ADP, epinephrine, ngưng tập thứ phát chỉ bắt đầu sau khi phản ứng giải phóng xảy ra.

Song song với quá trình hoạt hóa tiểu cầu, các con đường đông máu cũng diễn ra. Đây là một chuỗi các phản ứng hoạt hóa enzyme hay còn gọi là các yếu tố đông máu. Khi mạch máu bị tổn thương, hai con đường đông máu có thể được kích hoạt đồng thời. Con đường đông máu ngoại sinh xảy ra khi máu tiếp xúc với mô tổn thương, con đường đông máu nội sinh xảy ra khi yếu tố XII tự động hoạt hóa trên bề mặt tích điện âm, ví dụ như màng tiểu cầu được hoạt hóa [5]. Kết quả cuối cùng của cả hai con đường này đều là sự hình thành fibrin từ fibrinogen. Các sợi fibrin liên kết lại thành một mạng lưới, giam giữ các tế bào máu, củng cố độ bền của nút tiểu cầu và tạo cục máu đông [1].

Sau khi được tạo thành, cục máu đông co lại, giúp lưu thông trong mạch máu được bình thường. Đồng thời, một số chất tPA, kallikrein từ các mô tổn thương xúc tác biến đổi plasminogen thành plasmin. Plasmin có khả năng phân hủy fibrin, fibrinogen và một số yếu tố đông máu. Bởi vậy, ngưng tập tiểu cầu bị phân rã bị phân rã, mạng lưới fibrin bị phá vỡ dẫn, dẫn đến làm tan cục máu đông [1,6].



Hình 1. Quá trình ngưng tập tiểu cầu hoạt hóa bởi ADP 5 μ M.

(Nguồn: https://practicalhaemostasis.com/Platelets/platelet_function_testing_lta.html)

Dựa vào cơ chế của quá trình đông máu, thuốc chống huyết khối được chia thành 3 nhóm dựa trên giai đoạn của quá trình đông máu mà chúng tác động vào, gồm: các thuốc ức chế tổng hợp fibrin, các thuốc chống NTTC và các thuốc tiêu sợi huyết [7].

1.2. Các thuốc ức chế tổng hợp fibrin

1.2.1. Nhóm ức chế thrombin

Thrombin cắt fibrinogen thành các sợi fibrin đơn phân. Các sợi này sau đó trùng hợp, hình thành mạng lưới fibrin không tan. Ngoài ra, thrombin cũng hoạt hóa yếu tố XIII, làm bền mạng lưới fibrin và ổn định cục máu đông. Ngoài ra, nó cũng gây NTTC, kích thích tăng sinh tế bào và điều chỉnh sự co cơ trơn [1,6].

Nhóm ức chế thrombin được chia làm hai phân nhóm nhỏ là các thuốc ức chế trực tiếp và các thuốc ức chế gián tiếp. Các thuốc ức chế trực tiếp gắn trực tiếp lên thrombin, ngăn cản các tác dụng của thrombin. Hirudin và bivalirudin là những phân tử lớn gắn vào vị trí xúc tác cũng như là vị trí nhận biết cơ chất của thrombin. Argatroban và megalatran là những phân tử nhỏ, chỉ gắn vào vị trí hoạt động của thrombin. Trong khi đó, các thuốc ức chế thrombin gián tiếp gồm heparin phân tử lượng cao, heparin phân tử lượng thấp (enoxaparin, dalteparin, tinzaparin) và fondaparinux. Bản thân heparin không có tác dụng chống đông nhưng khi liên kết với antithrombin III thông qua một chuỗi

pentasaccharide đặc hiệu, làm tăng ái lực của antithrombin III với các serine protease (thrombin, yếu tố IX, X, XI, XII), dẫn đến ức chế hoạt động của chúng [1,6,8].

1.2.2. Nhóm ức chế yếu tố X hoạt hóa

Con đường đông máu nội sinh và ngoại sinh đều dẫn tới hoạt hóa yếu tố X. Do đó, ức chế yếu tố X hoạt hóa cũng ngăn chặn hình thành cục máu đông. Rivaroxaban, apixaban và edoxaban được sử dụng đường uống, khởi phát tác dụng nhanh hơn và nửa đời thuốc ngắn hơn warfarin [8].

1.2.3. Nhóm kháng vitamin K

Vitamin K rất cần thiết trong hình thành các yếu tố đông máu II, VII, IX, X trong sự có mặt của enzym xúc tác VKORC1. Do đó, thiếu hụt vitamin K có thể dẫn đến rối loạn đông máu. Coumarin và các dẫn chất của nó cạnh tranh với vitamin K ở vị trí hoạt động của VKORC1, ngăn cản sự tổng hợp các yếu tố đông máu trên [1,6,8].

Warfarin và acenocumarol là hai thuốc chống đông máu kháng vitamin K được sử dụng phổ biến tại Việt Nam. Nghiên cứu trên một nhóm bệnh nhân thay van tim ở Việt Nam đánh giá tương quan giữa đa hình của gen mã hóa *CYP2C9* (enzym chuyển hóa thuốc) và *VKORC1* (đích tác dụng của thuốc) với liều dùng acenocoumarol. Kết quả cho thấy kiểu gen *CYP2C9*3* không ảnh hưởng đến liều dùng thuốc. Trong khi đó, những bệnh nhân mang một trong hai kiểu gen đồng hợp tử *VKORC1-1173 C>T* và *-1639 G>A* có liều dùng thấp hơn đáng kể so với kiểu gen dị hợp tử. Sự kết hợp của hai kiểu gen *VKORC1-1173 C>T* và *-1639 G>A* kiểm soát đáp ứng liều của bệnh nhân và có vẻ như *VKORC1-1173 C>T* đóng vai trò lớn hơn [9].

1.3. Các thuốc chống ngưng tập tiểu cầu

Nhìn chung, hoạt động của tiểu cầu được vận hành bởi ba nhóm chất. Nhóm thứ nhất gồm các chất được tổng hợp bên ngoài tiểu cầu và tương tác với các thụ thể trên màng tiểu cầu: collagen, thrombin. Nhóm thứ hai gồm các chất được tổng hợp bên trong tiểu cầu và tương tác với các thụ thể trên màng: ADP, serotonin, prostaglandin D2. Nhóm thứ ba gồm các chất được tổng hợp

và hoạt động bên trong tiểu cầu: cAMP, cGMP [8]. Dựa vào cách phân loại trên, thuốc chống NTTC có thể ức chế hoạt hóa tiểu cầu hay ngăn chặn các tiểu cầu liên kết với nhau qua cầu fibrinogen. Từ đó, nút tiểu cầu không được hình thành.

1.3.1. Nhóm ức chế Cyclogenase 1 (COX-1)

Aspirin được tổng hợp vào cuối thế kỷ 19, ban đầu được sử dụng để giảm đau, hạ sốt, chống viêm. Đến những năm 1970, tác dụng kháng tiểu cầu của aspirin mới được phát hiện và làm rõ cơ chế. Cho đến nay, aspirin vẫn là thuốc hàng đầu trong điều trị hội chứng mạch vành cấp, giảm 23% nguy cơ tử vong sau 5 tuần sử dụng [10]. Aspirin ức chế không hồi phục COX-1 bằng cách acetyl hóa enzyme này, ngăn cản sự tổng hợp TXA₂, một chất kích tập mạnh. Sự ức chế rất mạnh và kéo dài suốt đời sống của tiểu cầu [8,11]. Liều 75 – 100 mg/ngày là đủ để ức chế hoàn toàn sự tổng hợp TXA₂ ở tiểu cầu [12]. Ngoài ra, aspirin còn ức chế tổng hợp prostaglandin I₂, có tác dụng chống đông, do ức chế prostacyclin synthetase. Tuy nhiên, sự ức chế này không mạnh bằng tác dụng ức chế COX-1 và cũng không kéo dài [11].

Các thuốc khác thuộc nhóm chống viêm không steroid (NSAID) như mobic, apo – piroxicam cũng có tác dụng chống NTTC với cơ chế tương tự aspirin nhưng tác dụng không dài bởi chúng không acetyl hóa được COX-1 [8,11].

1.3.2. Nhóm ức chế thụ thể P2Y₁₂

Thụ thể P2Y₁₂ có vai trò quan trọng trong NTTC hoạt hóa bởi ADP, giúp khuếch đại và củng cố ngưng tập. Những bệnh nhân thiếu hụt thụ thể này đều gặp vấn đề về rối loạn đông máu. Các chất ức chế thụ thể được chia làm hai nhóm: nhóm thienopyridin (gồm clopidogrel, prasugrel và ticlopidin) và nhóm dẫn chất nucleotide (cangrelor và ticagrelor) [10].

Nhóm thienopyridin đều là các tiền thuốc, dùng đường uống, được chuyển hóa thành các chất có hoạt tính bởi các esterase trong huyết tương hoặc hệ thống cytochrome P450 (CYP450), ức chế không hồi phục P2Y₁₂ [10]. Ticlopidin là thuốc đầu tiên của nhóm này. Tuy nhiên, do gây nhiều tác dụng không mong muốn

như giảm tiểu cầu, bạch cầu nên nay ticlodipin ít được sử dụng [6]. Clopidogrel và prasugrel là các thuốc thế hệ sau, trong đó clopidogrel được sử dụng phổ biến nhất. Tác dụng chống NTTC của clopidogrel phụ thuộc vào liều dùng và đa hình di truyền gen *CYP2C19* – enzyme chuyển hóa thuốc này. FDA khuyến cáo nên xác định kiểu gen *CYP2C19* để phát hiện những bệnh nhân chuyển hóa thuốc kém và cân nhắc thay thế liệu pháp điều trị [8]. Một nghiên cứu trên 54 bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định tại Viện Tim mạch Việt Nam cho thấy alen *CYP2C19**2 làm giảm chuyển hóa clopidogrel thể hiện ở sự tăng độ NTTC. Bởi vậy, nghiên cứu củng cố tầm quan trọng của yếu tố di truyền trong đáp ứng thuốc [13]. Ngược lại với clopidogrel, ảnh hưởng của kiểu gen *CYP450* không quan trọng đối với tác dụng dược lý của prasugrel [7].

Khác với nhóm thienopyridin, nhóm dẫn chất nucleotide gồm các chất tác dụng trực tiếp vào thụ thể P2Y₁₂ mà không cần phải chuyển hóa. Ticagrelor dùng đường uống, gắn vào vị trí dị lập thể của P2Y₁₂, không cạnh tranh vị trí gắn của ADP, ức chế chọn lọc có hồi phục P2Y₁₂. Sản phẩm chuyển hóa của ticagrelor cũng có hoạt tính tương đương [14,15]. Cangrelor dùng đường tiêm tĩnh mạch, có nửa đời thuốc rất ngắn (3 – 6 phút), thời gian bắt đầu cho tác dụng nhanh (2 phút) và duy trì tác dụng trong khoảng 1 – 2 giờ [13]. Vì các đặc tính đặc biệt, cangrelor được sử dụng cho những tình huống khẩn cấp, cho bệnh nhân đang chờ phẫu thuật hay không thể sử dụng thuốc đường uống [10,11].

1.3.3. Nhóm ức chế thụ thể của thrombin

Thrombin là một serine protease, hoạt hóa tiểu cầu chủ yếu thông qua hai thụ thể bắt cặp protein G, PAR1 và PAR4, trong đó PAR1 có ái lực với thrombin mạnh nhất. Hiện nay, nhóm này mới chỉ có vorapaxar đang được sử dụng. Vorapaxar ức chế chọn lọc có hồi phục PAR1, dẫn đến ức chế sự hoạt hóa tiểu cầu bởi thrombin nhưng không ảnh hưởng đến cầm máu ban đầu. Vorapaxar được chuyển hóa bởi CYP3A4 và CYP2J2 thành một chất có hoạt tính tương đương chất ban đầu. Do lo ngại về độ an toàn, việc sử dụng vorapaxar trên lâm sàng còn hạn chế [10,16].

1.3.4. Nhóm ức chế thụ thể GPIIb/IIIa

Phức hợp GPIIb/IIIa có chức năng như một thụ thể chủ yếu cho fibrinogen và vitronectin. Hoạt hóa thụ thể này là cần thiết để tiểu cầu ngưng tập với nhau. Phôi tử của GPIIb/IIIa chứa trình tự Arg-Gly-Asp (RGD) để có thể liên kết được với thụ thể. Mỗi tiểu cầu có khoảng 50 000 phức hợp này. Thiếu hụt GPIIb/IIIa dẫn đến tình trạng rối loạn chảy máu gọi là bệnh suy giảm huyết khối Glanzmann [8].

Nhóm thuốc ức chế phức hợp GPIIb/IIIa là những phân tử bắt chước phôi tử của GPIIb/IIIa, ngăn fibrinogen gắn với các tiểu cầu hoạt hóa, do đó ức chế sự ngưng tập của tiểu cầu. Các thuốc ức chế thụ thể GPIIb/IIIa được sử dụng trong hội chứng mạch vành cấp tính. Ba thuốc hiện đang được sử dụng: abciximab, một kháng thể đơn dòng; eptifibatid, một heptapeptid vòng có nguồn gốc từ nọc độc rắn chuông chứa chuỗi Arg-Gly-Asp giống với trình tự của fibrinogen liên kết với GPIIb/IIIa và tirofiban, một phân tử nhỏ cũng chứa chuỗi RGD. Do có nửa đời thuốc ngắn, các thuốc này phải được tiêm truyền liên tục [10,12].

1.3.5. Nhóm ức chế phosphodiesterase

Dipyridamol là thuốc ức chế phosphodiesterase, do đó làm tăng nồng độ cAMP dẫn đến làm ức chế tổng hợp TXA₂ và gián tiếp tăng nồng độ adenosin. Ngoài ra, dipyridamol còn có tác dụng giãn mạch vành [12]. Nếu chỉ sử dụng một mình dipyridamol thì hầu như không có tác dụng nên dipyridamol thường được sử dụng phối hợp với aspirin hoặc warfarin [8].

Cilostazol là một thuốc ức chế phosphodiesterase mới, có tác dụng giãn mạch và ức chế NTTC. Cilostazol được sử dụng để điều trị đau cách hồi ở chân [8].

1.4. Các thuốc tiêu sợi huyết

Khi các con đường đông máu được khởi động, hệ thống tiêu sợi huyết cũng được kích hoạt thông qua một số yếu tố hoạt hóa plasminogen như tPA, kallikrein. Các chất này xúc tác chuyển plasminogen thành plasmin. Giống như trypsin, plasmin là enzyme tiêu

protein, có tác dụng phân hủy fibrin, fibrinogen cũng như các yếu tố II, V, VIII. Do được tạo thành bên trong cục máu đông nên plasmin chỉ có tác dụng tại chỗ và dễ dàng bị bất hoạt bởi các chất ức chế khi di chuyển trong hệ thống tuần hoàn [1,6].

Các thuốc tiêu sợi huyết nhanh chóng phân rã cục máu đông bằng cách xúc tác phản ứng tổng hợp plasmin từ plasminogen. Streptokinase là một protein được tổng hợp bởi streptococci, liên kết với tiền chất hoạt hóa plasminogen để tạo thành phức hợp xúc tác phản ứng biến đổi trên. Urokinase được thận sản sinh ra, xúc tác trực tiếp chuyển plasminogen thành plasmin. Alteplase và duteplase lần lượt là tPA tái tổ hợp chuỗi đơn và chuỗi đôi, xúc tác plasminogen ở cục máu đông nhiều hơn plasminogen trong huyết tương [6,8].

2. Tiềm năng của một số loài dược liệu Việt Nam với tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu

Việt Nam là nước có khí hậu nhiệt đới gió mùa, địa hình đa dạng với thảm thực vật phong phú. Hơn nữa, kinh nghiệm sử dụng cây cỏ làm thuốc chữa bệnh của người dân cũng rất dồi dào. Điều này giúp cho Việt Nam có một nguồn tài nguyên cây thuốc quý giá [17]. Theo đó, nhiều nghiên cứu về tác dụng dược lý của các loài dược liệu lên quá trình đông máu đã được tiến hành và công bố, nổi bật là các loài thực vật thuộc chi *Panax* L. và chi *Canna*. Chính vì vậy, phần dưới đây sẽ đề cập chủ yếu tới các dược liệu thuộc hai chi này trong khuôn khổ bài tổng quan này.

2.1. Chi *Panax* L.

Một trong những chi dược liệu quý của Việt Nam là chi Sâm – *Panax* L. thuộc họ Ngũ gia bì – *Araliaceae*. Chi *Panax* L. gồm các loài cây thảo sống lâu năm, có phần thân rễ mập, lá kép chân vịt. Hoa mọc thành cụm đơn ở đỉnh cành. Quả hạch, hình cầu, hạt dẹt một bên, số lượng hạt bằng số lượng noãn. Việt Nam ghi nhận 6 loài và 3 thứ thuộc chi *Panax* L. gồm: 1a. *Panax japonicus* (Nees) Meyer var. *japonicas* (Sâm Nhật Bản), 1b. *P. japonicus* (Nees) Meyer var.

bipinnatifidus (Seem.) Wu & Feng (Sâm vũ diệp), 2. *P. stipuleanatus* Tsai & Feng (Tam thất hoang), 3. *P. notoginseng* (Burk.) Chow & Huang, 4. *P. pseudo-ginseng* Wall. (Tam thất), 5a. *P. vietnamensis* Ha & Grushv. var. *vietnamensis* (Sâm Ngọc Linh), 5b. *P. vietnamensis* Ha & Grushv. var. *fussidiscus* K. Komatsu, S. Zhu & S. Q. Cai (Sâm Lai Châu), 5c. *P. vietnamensis* Ha & Grushv. var. *langbianensis* N. V. Duy et al. (Sâm Langbian), 6. *P. zingiberensis* Wu & Feng [18]. Sâm có vị đắng, được coi là vị thuốc đứng đầu các vị thuốc bổ trong Đông y, theo thứ tự sâm, nhung, quế, phụ [19]. Từ xưa đến nay, các loài sâm được sử dụng làm thuốc với công dụng chính của chúng là tăng cường sinh lực, nâng cao thể trạng. Ngoài ra, chúng còn nhiều tác dụng khác nên thường được ví như “thần dược”. Gần đây, nhiều nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá khả năng tác dụng của Sâm vũ diệp (SVD) (*P. bipinnatifidus* Seem.) và Tam thất hoang (TTH) (*P. stipuleanatus* H.Tsai et K.M.Feng) ở Việt Nam lên quá trình đông máu và NTTC *in vitro*. SVD thể hiện tác dụng chống đông máu, phản ánh qua kéo dài thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT) và thời gian prothrombin (PT) ở phân đoạn ethyl acetate (EA) (1 – 2 – 5 mg/mL), n-butanol (nB) (2 – 5 mg/mL) và ether (5 mg/mL). Đánh giá tác dụng chống NTTC, tất cả các phân đoạn dịch chiết của SVD đều làm giảm phần trăm ngưng tập tối đa [20]. Trong khi đó, TTH thể hiện khả năng ức chế ngưng tập ở phân đoạn tổng với mức liều 1 – 2 – 5 mg/mL, phân đoạn nB 5 mg/mL và phân đoạn n-hexan (nH) 0,5 – 1 – 2 – 5 mg/mL [21]. Cao giàu saponin của cả SVD và TTH cũng có tác dụng chống NTTC ở mức liều 0,8 mg/mL và 1,6 mg/mL thể hiện ở sự giảm các chỉ số phần trăm ngưng tập tối đa, mức độ NTTC hay phần trăm NTTC điểm cuối [21]. Các nghiên cứu này cho thấy tiềm năng rất lớn của chi *Panax* trong phát triển các thuốc chống NTTC.

2.2. Chi *Canna*

Bên cạnh chi *Panax* L., chi *Canna*, chi duy nhất của họ Dong riềng *Cannaceae*, cũng đang được đẩy mạnh nghiên cứu các tác dụng dược lý.

Khoảng 20 loài thuộc chi *Canna* phân bố trên thế giới, trong đó 6 loài đã được phát hiện ở Việt Nam, bao gồm: *Canna edulis* Ker., *C. generalis* Bail., *C. glauca* L., *C. indica* L., *C. sylvestris* Rosc và *C. warszewiczii* A. Dietr. Những nghiên cứu đầu tiên về cây Dong riềng đỏ *Canna edulis* Ker. được thực hiện bởi bác sĩ Hoàng Sâm, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Thái Nguyên. Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng sử dụng dịch chiết *C. edulis* Ker. để hỗ trợ điều trị các bệnh nhân bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ trong 10 năm (2007 – 2015) cho thấy tình trạng bệnh được cải thiện rõ rệt [22]. Trong đó, *C. warszewiczii* A. Dietr mới được phát hiện và nghiên cứu khá kỹ về tác dụng chống đông máu, chống NTTC. *C. warszewiczii* là một loài cây chịu bóng râm, thường mọc dưới tán cây, nơi ẩm ướt. Cây cao khoảng 1,5 mét. Lá nhỏ và thô, gân ở giữa to, gân phụ song song. Hoa xếp thành cụm ở ngọn cây, màu đỏ thẫm. Thân mảnh nhưng chắc, màu tím đỏ. Thân rễ to thành củ. Cây phát triển mạnh mẽ và xanh tốt quanh năm [19,23]. Ở Việt Nam, *C. warszewiczii* phân bố tự nhiên ở một số vùng miền núi như Mộc Châu (Sơn La), Võ Nhai (Thái Nguyên) và Bắc Sơn (Lạng Sơn) [22,23]. *C. warszewiczii* đã được sử dụng như một loại thuốc cổ truyền để điều trị các bệnh tim mạch như bệnh động mạch vành, thiếu máu cơ tim. Ngoài ra, người Dao ở bản Piềng Sàng (Sơn La) còn trồng và sử dụng loài cây này làm thuốc chữa đau dạ dày, đau nhức xương và tức ngực [22,23]. Nhiều nghiên cứu về tác dụng chống đông máu, ức chế NTTC đã được công bố. Năm 2018, Nguyễn Thị Vân Anh và cộng sự lần đầu tiên cho thấy phân đoạn dịch chiết EA của phần thân rễ và của phần trên mặt đất của *C. warszewiczii* đều kéo dài thời gian PT (thăm dò con đường đông máu ngoại sinh) và APTT (thăm dò con đường đông máu nội sinh), từ 1,5 đến 2,5 lần giá trị bình thường. Phân đoạn EA của cả hai phần đều cho tác dụng chống đông máu ở nồng độ 8 mg/mL. Ở nồng độ 16 mg/mL, dịch chiết của phần trên mặt đất cho kết quả hai chỉ số PT và APTT đều rất cao, có thể phản ánh nguy cơ chảy máu cao. Kết quả nghiên cứu ban đầu này cho thấy *C. warszewiczii* có tác dụng chống đông máu, tác động đến cả hai con đường đông máu nội sinh và ngoại sinh [23]. Một loạt phân đoạn dịch chiết của

C. warszewiczii bao gồm EA, dicloromethane (DCM), nH của phần thân và phần trên mặt đất có tiềm năng chống NTTC khi thử với ba chất kích tập khác nhau là ADP, collagen, ristocetin. Kết quả cho thấy phân đoạn EA của phần trên mặt đất và phân đoạn DCM của phần thân rễ ở nồng độ 1,5 mg/mL có tác dụng mạnh nhất trong ức chế NTTC hoạt hóa bởi ADP và collagen. Trong khi đó, phân đoạn nH của phần thân rễ có tác dụng ức chế mạnh nhất ngưng tập hoạt hóa bởi ristocetin [7]. Nghiên cứu của Lê Hồng Luyện và cộng sự đánh giá tác dụng ức chế NTTC, chống oxy hóa và thành phần hóa học chính trong phần thân rễ và phần trên mặt đất của *C. warszewiczii*. Kết quả cho thấy phân đoạn dịch chiết (DCM, nH, EA) của cả phần thân rễ và phần trên mặt đất có tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu và chống oxy hóa phụ thuộc nồng độ mẫu thử. Nhiều hợp chất sinh học cũng đã được phát hiện trong các phân đoạn như flavonoid, polyphenol, glycosid, glycosid tim, coumarin, steroid, emodol, tannin và cholesterol [7]. Những nghiên cứu về cơ chế chống NTTC của phân đoạn dịch chiết *C. warszewiczii* đang được tiến hành. Kết quả bước đầu cho thấy các phân đoạn EA và DCM của phần trên mặt đất của *C. warszewiczii* ức chế ngưng tập hoạt hóa bởi ADP có thể theo nhiều cơ chế khác nhau.

3. Kết luận

Tổng quan này cung cấp thông tin về các thuốc chống huyết khối đang sử dụng hiện nay. Các thuốc này được chia thành 3 nhóm chính tương ứng với giai đoạn của quá trình đông máu mà nhóm thuốc tác động vào. Bên cạnh đó, bài viết cũng tóm tắt các nghiên cứu về các loài thuộc chi *Panax* L. và *Canna* liên quan đến tác dụng chống đông máu và chống ngưng tập tiểu cầu. Các kết quả cho thấy tiềm năng rất lớn của dược liệu Việt Nam trong phát triển các thuốc mới để điều trị và kiểm soát huyết khối.

Lời cảm ơn

Trân trọng cảm ơn sự tài trợ của quỹ Nafosted đề tài mã số 106.02-2018.334.

Tài liệu tham khảo

- [1] P.T.M. Duc, Physiology, Vietnamese Medical Publisher, 2006 (in Vietnamese).
- [2] S. H. Yun, E.H. Sim, R.Y. Goh, J.I. Park, J.Y. Han, Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers, Biomed Res Int, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/9060143>.
- [3] E.K. Shin, H. Park, J.Y. Noh, K.M. Lim, J.H. Chung, Platelet Shape Changes and Cytoskeleton Dynamics as Novel Therapeutic Targets for Anti-Thrombotic Drugs, Biomol Ther (Seoul) 25 (2017) 223–230. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2016.138>.
- [4] R. Flaumenhaft, A. Sharda, 19 - Platelet Secretion, in: A.D. Michelson (Ed.), Platelets (Fourth Edition), Academic Press, 2019, pp. 349–370. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813456-6.00019-9>.
- [5] S.A. Smith, J.H. Morrissey, 21 - Interactions Between Platelets and the Coagulation System, in: A.D. Michelson (Ed.), Platelets (Fourth Edition), Academic Press, 2019, pp. 393–400. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813456-6.00021-7>.
- [6] H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter, R. Flower, G. Henderson, Rang & Dale's Pharmacology, 7th Edition, Churchill Livingstone, 2011.
- [7] L. Luyen, V. Thom, L.T. Huong, D.L. Huong, N.V. Anh, Inhibitory effect on human platelet aggregation, antioxidant activity, and phytochemicals of *Canna warszewiczii* (A. Dietr) Nb. tanaka, Phcog Res. 12 (2020) 47. https://doi.org/10.4103/pr.pr_72_19.
- [8] B.G. Katzung, A.J. Trevor, Basic & Clinical Pharmacology, 13th ed., Lange, 2015.
- [9] T. Pham, N. Pham, T.V. Ta, K. Pham, T. Vu, L. Dinh, *VKORC1* and *CYP2C9*3* Polymorphisms and Their Impacts to Acenocoumarol Dosage in Vietnamese Heart Valve Replacement Patients 1, 2018.
- [10] J.D. McFadyen, M. Schaff, K. Peter, Current and future antiplatelet therapies: emphasis on preserving haemostasis, Nat Rev Cardiol. 15 (2018) 181–191. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.206>.
- [11] N.A. Tri, Clinical Coagulation, Vietnam Medical Publisher, 2008 (in Vietnamese).
- [12] C. Gachet, Antiplatelet drugs: which targets for which treatments?, Journal of Thrombosis and Haemostasis. 13 (2015) S313–S322. <https://doi.org/10.1111/jth.12947>.
- [13] V.T. Thom, V.P. Thao, V.N. Trung, N.T.T. Mau, The relationship between platelet aggregation and *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* genotypes with other factors in patients with unstable angina, VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences 34 (2018) 74–81.
- [14] C. Patrono, J. Morais, C. Baigent, J.-P. Collet, D. Fitzgerald, S. Halvorsen, B. Rocca, A. Siegbahn, R.F. Storey, G. Vilahur, Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Coronary Atherothrombosis, J Am Coll Cardiol 70 (2017) 1760–1776. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.037>.
- [15] R. Teng, Ticagrelor: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile: An Update, Clin Pharmacokinet 54 (2015) 1125–1138. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0290-2>.
- [16] R.J. Gryka, L.F. Buckley, S.M. Anderson, Vorapaxar: The Current Role and Future Directions of a Novel Protease-Activated Receptor Antagonist for Risk Reduction in Atherosclerotic Disease, Drugs R D. 17 (2017) 65–72. <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0158-4>.
- [17] V.D. Loi, T.T. Vung, L.T.T. Huong, Medicinal Plants, VNU publisher, 2016.
- [18] N.V. Dat, T.T.P. Anh, V.T. Chinh, P.K. Long, H.L.T. Anh, *Panax L* (Araliaceae) in Vietnam 2017, pp. 106–111 (in Vietnamese).
- [19] D.T. Loi, Vietnamese medicinal plants and traditional medicine, Vietnam Medical Publisher, 2004 (in Vietnamese).
- [20] N.T.T. Trinh, L.T. Tam, V.T. Thom, D.D. Long, D.T.L. Huong, Influence of various fractions extracted from *Panax bipinnatifidus* (Seem.) on the blood coagulation and platelet aggregation *in vitro*, Vietnam Pharmaceutical Journal 58 (2018) 06–11–11.
- [21] L.T.T. Hoa, N.T. Giang, D.T.L. Huong, V.T. Thom Study on the effects of saponin-enriched extracts of *Panax bipinnatifidus* Seem. and *Panax stipuleanatus* H.Tsai et K.M.Feng on anti-aggregation activities of platelet *in vitro*, Journal of Research in Traditional Medicine and Pharmacy 57(2018) 49–60.
- [22] N.D. Phuong, N.D. Nhu, N.D. Thuan, New medicinal plants in Vietnam - *Canna warszewiczii* A.Dietr, Vietnam Pharmaceutical Journal 476 (2015) 20–23 (in Vietnamese).
- [23] T.V.A. Nguyen, H.D.T. Ly, T.T. Vu, T.T. Nguyen, H.L. Le, Novel finding on anticoagulant activity of *Canna warszewiczii* extracts, Asian Journal of Pharmacognosy 2(2) (2018) 30–34.