

TÁC DỤNG BẢO VỆ CỦA ANTI-U200 KHÁNG LẠI SỰ HÌNH THÀNH KHỐI U DO DMBA TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG

Phạm Thị Vân Anh, Bùi Thị Hương Thảo và Mai Phương Thanh[✉]

Trường Đại học Y Hà Nội

Tỷ lệ mắc và tử vong do ung thư ngày càng cao trên toàn thế giới. Bên cạnh các liệu pháp điều trị thông thường, nhiều bệnh nhân ung thư vẫn lựa chọn sản phẩm thảo dược như phương pháp điều trị bổ trợ. Tuy nhiên, hầu hết các công thức/sản phẩm thảo dược này đều thiếu hiệu quả dựa trên bằng chứng. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục đích tìm hiểu tác dụng kháng lại sự hình thành khối u của viên nang cứng Anti-U200, dạng chế phẩm phối hợp cao khô định chuẩn của Bán chi liên, Bạch hoa xà thiệt thảo và Nấm linh chi, trên chuột nhắt trắng chủng Swiss phối nhiễm với tác nhân gây ung thư DMBA. DMBA được hòa tan trong dầu ô liu và cho chuột uống tổng liều 6 mg trong 6 tuần dẫn đến sự phát triển ung thư. Anti-U200 ở các mức liều nghiên cứu đã thể hiện hiệu quả kháng u bằng cách làm tăng trọng lượng cơ thể, giảm tỷ lệ tử vong, và giảm tỷ lệ xuất hiện và tỷ suất khối u. Kết quả nghiên cứu này cho thấy tiềm năng tiếp tục nghiên cứu và phát triển Anti-U200 thành một chế phẩm thảo dược chống ung thư có khả năng hữu ích trong dự phòng và điều trị ung thư.

Từ khóa: Anti-U200, thảo dược, ung thư, DMBA, chuột nhắt.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là một căn bệnh liên quan đến sự phát triển bất thường của tế bào, có khả năng xâm lấn và di căn sang các bộ phận khác của cơ thể.¹ Ung thư đang nổi lên như một thách thức lớn đối với sức khỏe cộng đồng trên toàn cầu. Theo GLOBOCAN 2020, số ca mắc ung thư mới được chẩn đoán trong năm 2020 là 19,3 triệu ca và gần 10,0 triệu ca tử vong do ung thư. GLOBOCAN dự đoán rằng số ca ung thư sẽ tăng lên 28,4 triệu ca vào năm 2040.²

Phương pháp điều trị ung thư hiện nay chủ yếu bao gồm xạ trị, hóa trị, phẫu thuật... Hiện nay, hầu hết bệnh nhân ung thư được chẩn đoán mắc ung thư tiến triển, do đó có thể mất cơ hội điều trị phẫu thuật. Ngoài ra, các phản ứng có hại do xạ trị, chẳng hạn như độc tính trên tim, ức chế tủy xương, tổn thương da, phản ứng

đường tiêu hóa và mệt mỏi, chất lượng cuộc sống của bệnh nhân cũng giảm đi rất nhiều.³ Mặc dù, hóa trị đã đạt được một số thành tựu nhất định trong điều trị ung thư, nhưng nhiều quan sát lâm sàng cho thấy các loại thuốc hóa trị hiện có có rất nhiều vấn đề như tiên lượng xấu, tỷ lệ tái phát cao, tỷ lệ di căn cao và thời gian sống ngắn.⁴ Ngoài ra, bệnh nhân ung thư có thể trở nên kháng thuốc với một loại thuốc hóa trị duy nhất trong thực hành lâm sàng, dẫn đến hiệu quả giảm dần sau đó.⁵ Do đó, các phương pháp điều trị ung thư thông thường vẫn còn nhiều hạn chế.

Dược liệu đang được xem là một sự lựa chọn thay thế tốt cho các công thức dược phẩm, đặc biệt là để kích hoạt apoptosis trong các tế bào ung thư. Các hợp chất có hoạt tính sinh học có nguồn gốc từ dược liệu không chỉ có thể được sử dụng trực tiếp như các tác nhân điều trị mà còn có thể đóng vai trò là nguyên mẫu trong quá trình phát triển các loại thuốc tiềm năng để điều trị nhiều loại bệnh khác nhau ở người, bao gồm các loại ung thư khác nhau.^{7,8}

Tác giả liên hệ: Mai Phương Thanh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: maiphuongthanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 10/09/2024

Ngày được chấp nhận: 27/09/2024

Các bằng chứng tích lũy cho thấy các công thức thuốc y học cổ truyền có tác dụng chống ung thư đáng kể khi sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp các dược liệu với nhau. Các công thức phối hợp thường được sử dụng để điều trị các bệnh hoặc hội chứng phức tạp, chẳng hạn như ung thư và bệnh tim mạch, trong khi một loại thảo mộc đơn lẻ hiếm khi được sử dụng trong y học cổ truyền. Theo lý thuyết của y học cổ truyền và đặc điểm cá thể người bệnh, các thầy thuốc thường sử dụng các công thức kết hợp nhiều loại thảo mộc khác nhau. Việc áp dụng các công thức bài thuốc trong liệu pháp điều trị nhiều loại ung thư đã đạt được những kết quả khả quan, ít nhất là một phần là do nhiều thành phần có thể tác động lên nhiều con đường truyền tín hiệu và nhiều mục tiêu tạo ra hiệu quả điều trị hiệp đồng.⁹

Bán chi liên (*Scutellaria barbata*), Bạch hoa xà thiệt thảo (*Hedyotis diffusa*) và Nấm linh chi (*Ganoderma lucidum*) là những dược liệu đóng vai trò hết sức quan trọng trong y dược học cổ truyền và y dược học hiện đại với nhiều công dụng phòng chữa bệnh. Nhiều kết quả nghiên cứu trong nước và trên thế đã chỉ ra tác dụng kháng ung thư của những dược liệu này.^{10,11} Nhằm phát triển chế phẩm mới có tiềm năng điều trị ung thư từ các dược liệu kể trên, bằng các phương pháp bào chế hiện đại, các dược liệu này dưới dạng cao khô đã được phối hợp với nhau để tạo thành viên nang cứng Anti-U200.

Nghiên cứu được thực hiện nhằm mục tiêu khảo sát tác dụng kháng lại sự hình thành khối u của viên nang cứng Anti-U200 trên chuột nhắt trắng phơi nhiễm với tác nhân gây ung thư 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Viên nang cứng Anti-U200

Viên nang cứng Anti-U200 được cung cấp

bởi Viện Nghiên cứu và Phát triển Y học cổ truyền (Hà Nội, Việt Nam). Thành phần mỗi viên nang cứng bao gồm hỗn hợp cao khô định chuẩn từ các dược liệu (Bán chi liên 210mg, Bạch hoa xà thiệt thảo 210mg, và Linh chi 70mg). Các thành phần khác bao gồm magnesi carbonat, 7% PVP K30/ethanol 96%, aerosil và talc. Liều trên chuột nhắt của Anti-U200 được sử dụng trong nghiên cứu này là 1,92 viên nang/kg, được tính bằng cách nhân liều dự kiến trên người (8 viên nang mỗi ngày) với hệ số quy đổi liều dùng là 12, và nghiên cứu cũng đánh giá tác dụng của mức liều cao gấp 3 lần là 5,76 viên nang/kg.

Động vật nghiên cứu

70 chuột nhắt chủng Swiss (20 - 30g; 2 - 3 tháng tuổi; cả hai giống) đã được sử dụng trong nghiên cứu. Động vật được cung cấp bởi Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương (Hà Nội, Việt Nam). Chuột được nuôi trong lồng kim loại thông gió tốt trong điều kiện tiêu chuẩn về ánh sáng (12 giờ với chu kỳ ngày và đêm xen kẽ) và nhiệt độ ($25 \pm 1^\circ\text{C}$). Động vật được cho thích nghi trong 1 tuần trước khi bắt đầu thử nghiệm. Nghiên cứu được tiến hành tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

2. Phương pháp

Phương pháp gây mô hình

7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) (Sigma-Aldrich) được sử dụng để gây ung thư cho động vật thực nghiệm. DMBA được hòa tan trong dầu ô liu và cho chuột uống với liều 1 mg mỗi tuần, uống trong 6 tuần để đạt tổng liều 6 mg.¹² Chuột ở tất cả các lô được uống DMBA, ngoại trừ lô chứng sinh học, chuột ở lô này được cho một lượng dầu ô liu với thể tích tương đương.

Thiết kế nghiên cứu

Chuột nhắt được chia ngẫu nhiên thành 4 lô như sau:

- Lô 1 (Chứng sinh học, n = 10): Chuột không phơi nhiễm với DMBA và uống nước lọc hàng ngày trong 14 tuần.

- Lô 2 (Mô hình, n = 20): Chuột gây ung thư bằng DMBA và uống nước lọc hàng ngày trong 14 tuần.

- Lô 3 (Anti-U200 liều thấp, n = 20): Chuột gây ung thư bằng DMBA và uống Anti-U200 liều 1,92 viên/kg hàng ngày trong 14 tuần.

- Lô 4 (Anti-U200 liều cao, n = 20): Chuột gây ung thư bằng DMBA và uống Anti-U200 liều 5,76 viên/kg hàng ngày trong 14 tuần.

Chuột được uống DMBA mỗi tuần một lần (uống cố định vào sáng thứ 3) trong 6 tuần đầu của nghiên cứu. Anti-U200 được pha hàng ngày với dung môi pha thuốc là nước. Chuột được uống thuốc thử 1 lần/ngày, bắt đầu uống ngay từ ngày đầu tiên phơi nhiễm với DMBA. Chuột được theo dõi sự thay đổi cân nặng hàng tuần. Tất cả chuột đều bị giết vào cuối thời gian điều trị 14 tuần. Tất cả các tổ chức nghi ngờ là khối u trên quan sát đại thể đều được đếm, bóc tách và bảo quản trong dung dịch formalin (10%) để phục vụ các phân tích xét nghiệm mô học.

Các thông số sau đây được đưa vào xem xét hiệu quả kháng u:

- Trọng lượng cơ thể: Trọng lượng cơ thể của chuột thí nghiệm được kiểm tra định kỳ trong suốt thời gian thử nghiệm.

- Các thông số về khối u:

+ Số lượng khối u (Tumor number): tổng số khối u phát triển trong mỗi lô.

+ Tỷ lệ xuất hiện khối u (Tumor incidence): số chuột có khối u/số chuột sống sót được biểu thị dưới dạng tỷ lệ %.

+ Gánh nặng khối u (Tumor burden): số khối u trung bình trên mỗi con chuột mang khối u ác tính.

+ Tỷ suất khối u (Tumor yield): số khối u trung bình trên mỗi con chuột sống sót.

- Xét nghiệm mô bệnh học: Các mẫu mô nghi ngờ là khối u được cố định trong formalin 10% trong 24 giờ và được xử lý theo phương pháp thông thường, nhúng trong parafin, cắt lát ở độ dày 4 - 5µm và nhuộm hematoxylin và eosin để nghiên cứu mô bệnh học dưới kính hiển vi quang học. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu và Phát hiện sớm ung thư - Liên hiệp các hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam (do PGS.TS. Lê Đình Roanh đọc kết quả vi thể).

Xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được thu thập và xử lý thống kê bằng test thống kê thích hợp trên phần mềm Microsoft Excel and SPSS. Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p \leq 0,05$.

III. KẾT QUẢ

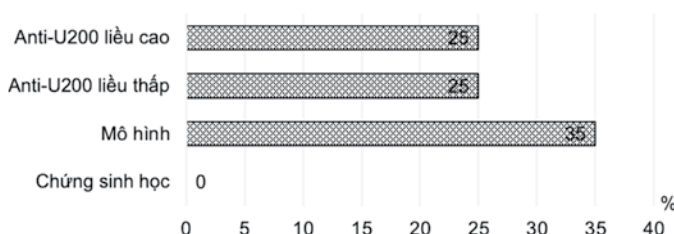
Bảng 1. Sự thay đổi thể trọng chuột ở các lô nghiên cứu

Lô nghiên cứu	Trọng lượng chuột (gam)		
	Trước nghiên cứu	Sau 7 tuần	Sau 14 tuần
Chứng	27,8 ± 2,4	37,3 ± 4,5	39,1 ± 6,2
Mô hình	27,2 ± 2,0	39,8 ± 5,0	45,4 ± 10,8
Anti-U200 liều 1,92 viên/kg	27,2 ± 2,0	42,3 ± 4,7	45,7 ± 6,6
Anti-U200 liều 5,76 viên/kg	26,8 ± 1,9	45,7 ± 4,7 ^{***}	52,5 ± 6,8 [*]

*p < 0,05; ***p < 0,001 so với lô mô hình (Student's t-test)

Kết quả Bảng 1 cho thấy, sau khi 14 tuần nghiên cứu, trọng lượng chuột ở tất cả các lô đều tăng cao hơn so với thời điểm trước nghiên cứu. Hai lô uống Anti-U200 có xu hướng gia tăng trọng lượng tốt hơn so với lô mô hình,

trong đó trọng lượng trung bình của chuột ở lô uống Anti-U200 liều 5,76 viên/kg tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình tại các thời điểm sau 7 và 14 tuần uống thuốc thử.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ chuột chết ở các lô nghiên cứu

Biểu đồ 1 biểu diễn tỷ lệ chuột chết ở các lô sau 14 tuần nghiên cứu. Số liệu cho thấy, tỷ lệ chuột chết ở các lô uống Anti-U200 có xu

hướng giảm so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 2. Ảnh hưởng của Anti-U200 đến tỷ lệ xuất hiện khối u

Lô nghiên cứu	Tỷ lệ xuất hiện khối u			
	Số chuột có tổ chức nghi ngờ là khối u trên quan sát đại thể		Số chuột có khối u ác tính được xác nhận trên vi thể	
Mô hình	5/13	(38,5%)	3/13	(23,1%)
Anti-U200 liều 1,92 viên/kg	1/15	(6,7%)	1/15	(6,7%)
Anti-U200 liều 5,76 viên/kg	0/15	(0,0%)	0/15	(0,0%)

Kết quả bảng 2 cho thấy, tỷ lệ chuột xuất hiện khối u (tumor incidence) giảm đáng kể tại các lô uống thuốc thử so với lô mô hình; đặc biệt là ở lô uống Anti-U200 liều 5,76 viên/kg

không có chuột nào xuất hiện tổ chức nghi ngờ là khối u, sự khác biệt so với lô mô hình là có ý nghĩa thống kê trên quan sát đại thể với $p = 0,0131$ (Fisher's exact test).

Bảng 3. Ảnh hưởng của Anti-U200 đến số lượng khối u, gánh nặng khối u, và tỷ suất khối u

Lô	Số lượng khối u		Tỷ suất khối u	Gánh nặng khối u
	Tổ chức nghi ngờ là khối u trên quan sát đại thể	Khối u ác tính được xác nhận trên quan sát vi thể		
Mô hình	13	03	3/13 (0,23)	3/3 (1,00)
Anti-U200 liều 1,92 viên/kg	01	01	1/15 (0,07)	1/1 (1,00)

Lô	Số lượng khối u		Tỷ suất khối u	Gánh nặng khối u
	Tổ chức nghi ngờ là khối u trên quan sát đại thể	Khối u ác tính được xác nhận trên quan sát vi thể		
Anti-U200 liều 5,76 viên/kg	00	00	0/15 (0,00)	0/0 (0,00)

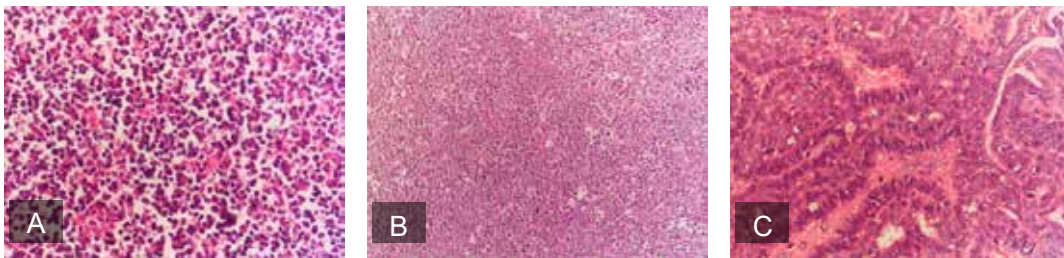
Số liệu về số lượng khối u (tumor number), tỷ suất khối u (tumor yield) và gánh nặng khối u (tumor burden) ở các lô nghiên cứu được trình bày trong Bảng 3. Tỷ suất khối u giảm 3,3 lần ở lô uống Anti-U200 liều 1,92 viên/kg so với lô mô

hình. Chuột ở lô uống Anti-U200 liều 5,76 viên/kg không phải chịu gánh nặng khối u.

Các khối u ác tính được xác nhận về mặt mô bệnh học xuất hiện ở chuột phơi nhiễm với DMBA được liệt kê trong Bảng 4.

Bảng 4. Các khối u ác tính được xác nhận về mặt mô bệnh học

Lô nghiên cứu	Khối u ác tính
Mô hình	02 Quá sản mô lympho
	01 U lympho tuyến ức
Anti-U200 liều thấp	01 Ung thư biểu mô tuyến (u sùi trên da)



Hình 1. Hình ảnh vi thể các khối u ác tính được xác nhận về mặt mô bệnh học

(A) Lô mô hình: Quá sản mô lympho; (B) Lô mô hình: U lympho tuyến ức;

(C) Lô Anti-U200 liều thấp: Ung thư biểu mô tuyến

IV. BÀN LUẬN

Ung thư là một bệnh hệ thống với biểu hiện ban đầu là các dấu hiệu cục bộ và sau đó tiến triển trong một quá trình nhiều giai đoạn với các dấu hiệu khác nhau bao gồm tăng sinh nhanh, ngăn chặn sự chết tế bào, tân sinh, xâm lấn cục bộ, di căn xa... Do các đặc điểm bệnh lý đa dạng, biến thể gen và kết cục của bệnh nhân trong ung thư lâm sàng, không có mô hình động vật riêng lẻ nào có thể bắt chước hoàn toàn tiến

trình phức tạp này. Để mô phỏng các bệnh lý ung thư khác nhau ở người và giải quyết các câu hỏi nghiên cứu khác nhau, đã có rất nhiều mô hình ung thư động vật được xây dựng, bao gồm (I) cấy ghép khối u, (II) mô hình biến đổi gen và (III) ung thư gây ra do các yếu tố môi trường như khối u ác tính do các tác nhân hóa học.^{13,14}

Các mô hình ung thư do các tác nhân môi trường gây ra là các dạng ung thư được phát

triển ở động vật đã tiếp xúc với một số yếu tố nguy cơ trong môi trường sống như hóa chất gây ung thư, phóng xạ, virus, hệ vi khuẩn hoặc thậm chí là các kích thích vật lý.¹⁴ Trong số các tác nhân môi trường gây ung thư, mô hình gây ung thư bởi hóa chất được tạo ra bởi một số hợp chất hóa học tổng hợp tiếp xúc với cơ thể thông qua đường uống, hít, tiêm, hấp thu qua da hoặc các cách khác. Ưu điểm của mô hình ung thư nguyên phát do tác nhân hóa học là phương pháp tiến hành không xâm lấn hoặc ít xâm lấn, có thể gây ra nhiều loại ung thư có sự xuất hiện tương tự với ung thư của con người từ giai đoạn khởi đầu.¹⁴

7,12-dimethylbenz (a) anthracene (DMBA) là một trong số các hydrocarbon thơm đa vòng (polycyclic aromatic hydrocarbons – PAHs) đã được xác định là chất gây ung thư mạnh và/hoặc chất gây rối loạn nội tiết. Hợp chất này là một procarcinogen và do đó cần phải được chuyển hóa thành tác nhân gây ung thư hoạt động cuối cùng của nó, dihydrodiolepoxide (4-hydroxydiol-1,2-epoxide).¹⁵ Nhiều nghiên cứu đã cung cấp những bằng chứng gợi ý cơ chế gây ung thư của DMBA. Hợp chất hydrocarbon thơm đa vòng này có thể gắn chắc chắn vào chuỗi DNA bằng các liên kết cộng hóa trị của dihydrodiol epoxide với nhóm amino ngoại bào của các base purin, góp phần gây đột biến và clastogenesis. Ngoài ra, các gốc tự do hydroxyl độc tính cao và các gốc tự do có oxy hoạt động (reactive oxygen species – ROS) khác được hình thành nhiều trong quá trình chuyển hóa DMBA sẽ liên kết với adenin dư lượng của DNA, gây tổn thương DNA.¹⁵ Trong nghiên cứu này của chúng tôi, DMBA được sử dụng để gây ung thư trên chuột nhắt trắng bằng cách cho động vật thí nghiệm uống DMBA được pha trong dầu oliu với liều 1 mg/chuột/tuần trong thời gian 6 tuần đầu của nghiên cứu.^{12,14} Anti-U200 sẽ được uống hàng ngày cùng thời điểm bắt đầu uống DMBA và uống

kéo dài 14 tuần liên tục nhằm đánh giá tác dụng ngăn chặn những tổn thương trên các vật liệu di truyền do DMBA gây ra, từ đó ức chế sự xuất hiện khối u trên động vật nghiên cứu.

Tình trạng chung của động vật thực nghiệm là một chỉ số bắt buộc phải theo dõi định kỳ khi tiến hành các nghiên cứu *in vivo* nói chung, trong đó sự thay đổi trọng lượng cơ thể đóng vai trò là một dấu hiệu nhạy cảm để đánh giá tình trạng sức khỏe chung của động vật và cũng là một trong những dấu hiệu nguy hiểm đầu tiên cảnh báo về các vấn đề sức khỏe. Số liệu tại Bảng 1 cho thấy, trọng lượng ở tất cả các lô nghiên cứu, bao gồm lô chứng sinh học, lô mô hình và các lô trị đều có sự gia tăng trọng lượng so với thời điểm trước nghiên cứu. Hai lô uống Anti-U200 có xu hướng gia tăng trọng lượng tốt hơn so với lô mô hình, trong đó trọng lượng trung bình của chuột ở lô uống Anti-U200 liều 5,76 viên/kg tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình tại các thời điểm sau 7 tuần và 14 tuần uống thuốc thử. Điều này cho thấy phần nào khả năng cải thiện sức khỏe của Anti-U200 khi cơ thể có tiếp xúc với các tác nhân gây hại trong môi trường. Hiệu quả cải thiện sức khỏe của Anti-U200 còn được phản ánh thông qua xu hướng làm giảm tỷ lệ chết của chuột tại các lô uống thuốc thử (25%) so với lô mô hình (35%) (Biểu đồ 1), mặc dù mức giảm là chưa có ý nghĩa thống kê nhưng cũng đã cho thấy lợi ích ban đầu của thuốc thử trong giảm tỷ lệ tử vong của bệnh lý ung thư.

Các chỉ số về khối u được tính toán dựa trên các quan sát đại thể về các tổ chức nghi ngờ là khối u và sự xác nhận khối u ác tính về mặt mô bệnh học. Kết quả ở Bảng 2 và Bảng 3 cho thấy, Anti-U200 ở cả hai mức liều nghiên cứu đều thể hiện xu hướng làm giảm nguy cơ xuất hiện u trên chuột nhắt uống DMBA. So sánh với tỷ lệ chuột mang u ác tính ở lô mô hình là 3/13 (23,1%), tỷ lệ này ở lô uống Anti-U200 liều 1,92 viên/kg đã giảm đáng kể còn 1/15 (6,7%),

và con số này là 0% nghĩa là không có chuột nào bị phát hiện có khối u ở lô uống Anti-U200 liều 5,76 viên/kg. Khối u ác tính vẫn xuất hiện ở chuột uống Anti-U200 liều 1,92 viên/kg, tuy nhiên tỷ suất khối u ở lô chuột này cũng đã giảm tới 3,3 lần so với lô mô hình. Định danh loại ung thư trên hình ảnh vi thể có thể thấy, tổn thương chủ yếu ở đây là các ung thư ở các tổ chức lympho (hạch, tuyến ức) và ung thư da. Kết quả xét nghiệm mô bệnh học này phù hợp với nhận định của một số tác giả về cơ quan thường bị ung thư khi có mặt DMBA.^{12,14}

Từ các kết quả nghiên cứu trên có thể nhận thấy, Anti-U200 liều 1,92 viên/kg/ngày và 5,76 viên/kg/ngày uống liên tục trong 14 tuần đã bắt đầu thể hiện tác dụng chống ung thư trên chuột nhắt trắng bị gây ung thư bằng DMBA liều 1 mg/tuần uống trong 6 tuần thông qua khả năng làm tăng trọng lượng cơ thể, giảm tỷ lệ chuột chết, đồng thời giảm tỷ lệ chuột xuất hiện khối u cũng như tỷ suất khối u trên các cá thể đã phơi nhiễm với tác nhân gây ung thư. Lợi ích này của Anti-U200 có thể được giải thích một phần nhờ tác dụng chống ung thư của các dược liệu thành phần đã được chỉ ra trong nhiều nghiên cứu trên thế giới. Một số hợp chất có hoạt tính như organo-lưu huỳnh, terpenoid, polyphenol, alkaloid, saponin, phenylethanoid, coumarin và polysaccharide đã được đề xuất là có tác dụng chống ung thư. Nhìn chung, apoptosis, độc tính tế bào, ngăn chặn chu kỳ tế bào, ức chế ty thể, giảm tổn thương DNA, ức chế enzyme quan trọng và/hoặc ngăn chặn sự hình thành mạch máu mới được coi là các cơ chế được đề xuất cho tiềm năng chống ung thư của các loại dược liệu được nghiên cứu.¹¹ Tác dụng kháng u của công thức kết hợp Bán chi liên, Bạch hoa xà thiệt thảo và Nấm linh chi cho thấy khả năng phát triển một chế phẩm hỗ trợ có thể ứng dụng trong phòng ngừa và điều trị ung thư. Các tác dụng phụ của các liệu pháp thông thường trong điều trị ung thư đã được ghi nhận trong nhiều

nghiên cứu.³⁻⁵ Do đó, có rất nhiều tiềm năng để phát triển các phối hợp chiết xuất thực vật thành một tác nhân điều trị và phòng ngừa ung thư an toàn và hiệu quả. Tuy nhiên, cần nghiên cứu thêm để khám phá cơ chế phân tử đằng sau tác dụng hiệp đồng nhằm làm sáng tỏ tác dụng kháng u của các dạng chế phẩm đa thảo dược này.

V. KẾT LUẬN

Với mục đích khảo sát tác dụng kháng lại sự hình thành khối u của viên nang cứng Anti-U200 có thành phần chính là cao khô định chuẩn của Bán chi liên, Bạch hoa xà thiệt thảo và Nấm linh chi, kết quả thu được từ nghiên cứu này đã bước đầu cho thấy tác dụng chống ung thư của sản phẩm nghiên cứu trên mô hình gây ung thư do DMBA trên chuột nhắt. Anti-U200 ở các mức liều 1,92 viên/kg/ngày và 5,76 viên/kg/ngày uống hàng ngày trong 14 tuần liên tiếp đã thể hiện các lợi ích làm tăng trọng lượng cơ thể, giảm tỷ lệ tử vong, và giảm tỷ lệ xuất hiện và tỷ suất khối u. Tác dụng kháng lại sự hình thành khối u của Anti-U200 cho thấy tiềm năng tiếp tục nghiên cứu và phát triển một chế phẩm có nguồn gốc từ dược liệu có thể ứng dụng trong hỗ trợ phòng ngừa và điều trị ung thư an toàn và hiệu quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. Cancer. https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1. Accessed 27 August 2024. 2.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-249.
3. Zheng PP, Li J, Kros JM. Breakthroughs in modern cancer therapy and elusive cardiotoxicity: Critical research-practice gaps, challenges, and insights. *Med Res Rev*. 2018;

38(1): 325-376.

4. Ma Z, Fan Y, Wu Y, Kebebe D, Zhang B, et al. Traditional Chinese medicine-combination therapies utilizing nanotechnology-based targeted delivery systems: a new strategy for antitumor treatment. *Int J Nanomedicine*. 2019; 14: 2029-2053.

5. Ma Z, Li N, Zhang B, Hui Y, Zhang Y, et al. Dual drug-loaded nano-platform for targeted cancer therapy: toward clinical therapeutic efficacy of multifunctionality. *J Nanobiotechnology*. 2020; 18(1): 123. doi: 10.1186/s12951-020-00681-8.

6. Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015; 93:52-79.

7. Dias DA, Urban S, Roessner U. A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites*. 2012; 2(2): 303-336.

8. Zhou X, Seto SW, Chang D, Kiat H, Razmovski-Naumovski V, et al. Synergistic Effects of Chinese Herbal Medicine: A Comprehensive Review of Methodology and Current Research. *Front Pharmacol*. 2016; 7:201. doi: 10.3389/fphar.2016.00201.

9. Fan Y, Ma Z, Zhao L, Wang W, Gao M, et al. Anti-tumor activities and mechanisms of Traditional Chinese medicines formulas:

A review. *Biomed Pharmacother*. 2020; 132: 110820. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110820.

10. Sun K, Wu L, Wang S, Deng W. Antitumor effects of Chinese herbal medicine compounds and their nano-formulations on regulating the immune system microenvironment. *Front Oncol*. 2022; 12: 949332. doi: 10.3389/fonc.2022.949332.

11. Khan T, Ali M, Khan A, Nisar P, Jan SA, et al. Anticancer Plants: A Review of the Active Phytochemicals, Applications in Animal Models, and Regulatory Aspects. *Biomolecules*. 2019; 10(1): 47. doi: 10.3390/biom10010047.

12. Oliveira KD, Avanzo GU, Tedardi MV, et al. Chemical carcinogenesis by DMBA (7,12-dimethylbenzanthracene) in female BALB/c mice: new facts. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*. 2015; 52(2): 125-133.

13. Navale AM. Animal Models of Cancer: A Review. *IJPSR*. 2013; 4(1): 19-28.

14. Liu Y, Yin T, Feng Y, Cona MM, Huang G, et al. Mammalian models of chemically induced primary malignancies exploitable for imaging-based preclinical theragnostic research. *Quant Imaging Med Surg*. 2015; 5(5): 708-729.

15. Sewduth RN, Georgelou K. Relevance of Carcinogen-Induced Preclinical Cancer Models. *Journal of Xenobiotics*. 2024; 14(1):96-109.

Summary

PROTECTIVE EFFECTS OF ANTI-U200 AGAINST DMBA-INDUCED TUMORIGENESIS IN SWISS MICE

The incidence and mortality of cancer are increasing worldwide. In addition to conventional therapies, many cancer patients still choose herbal products as adjuvant treatments. However, most of these herbal formulations/products lack evidence-based efficacy. This study investigated the antitumor effect of Anti-U200 hard capsules, a standardized combination of dried extracts of *Scutellaria barbata*, *Hedyotis diffusa*, and *Ganoderma lucidum*, on DMBA-exposed Swiss mice. DMBA was dissolved in olive oil and administered to mice at a total dose of 6 mg for 6 weeks, leading to tumorigenesis. Anti-U200 at the studied doses demonstrated antitumor activities by increasing body weight, lowering mortality, and reducing tumor incidence and yield. Our findings suggest the potential for further research and development of Anti-U200 into an anti-cancer polyherbal preparation that may be a useful adjuvant in cancer prevention and treatment.

Keywords: Anti-U200, herbal, tumor, DMBA, mice.