

**KHẢO SÁT TÁC DỤNG LỢI TIỂU CỦA CAO CHIẾT TỪ LÁ BÌM BỊP
(CLINACANTHUS NUTANS, HO Ờ (ACANTHACEAE) TRÊN
CHUỘT NHẮT TRẮNG**

*Ngô Thị Nga**, *Nguyễn Thị Thương*, *Lê Thị Bích Thùy*,
Nguyễn Thanh Thảo, *Hoàng Thị Hoàng Sa*
Trường Đại học Kỹ Thuật Y-Dược Đà Nẵng
*Email: ngothinga@dhktyduocdn.edu.vn

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Lá bìm bịp (*Clinacanthus nutans*) được sử dụng trong dân gian để hỗ trợ điều trị chứng khó tiểu, tiểu ít. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá tác dụng của cao chiết nước và cồn 70° từ lá bìm bịp lên thể tích và nồng độ chất điện giải nước tiểu. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 36 chuột Swiss albino được chia thành các lô và được uống nước cất, cao nước, cao cồn từ lá bìm bịp hoặc furosemid. Đo thể tích nước tiểu chuột sau 1, 2, 3, 4, 5, 24 giờ. Phân tích chất điện giải nước tiểu 24 giờ. **Kết quả:** Thể tích nước tiểu của chuột uống các cao lá bìm bịp tăng sau 5 giờ ($p < 0,05$). Nồng độ Na^+ và Cl^- nước tiểu 24 giờ tăng có ý nghĩa ở chuột uống các cao lá bìm bịp ($p < 0,05$). Nồng độ K^+ nước tiểu 24 giờ ở lô cao cồn 2000 mg/kg thấp hơn có ý nghĩa ($p < 0,05$) so với lô furosemid 10 mg/kg. **Kết luận:** Các cao từ lá bìm bịp làm tăng thể tích nước tiểu, tăng thải muối; cao cồn lá bìm bịp 2000 mg/kg làm giảm tác dụng phụ hạ K^+ huyết so với furosemid.

Từ khóa: Bìm bịp, furosemid, lợi tiểu.

ABSTRACT

**STUDY ON DIURETIC EFFECT OF EXTRACTS
OF CLINACANTHUS NUTANS (ACANTHACEAE) LEAF IN MICE**

*Ngo Thi Nga**, *Nguyen Thi Thuong*, *Le Thi Bích Thuy*,
Nguyen Thanh Thao, *Hoang Thi Hoang Sa*
Da Nang University of Medical Technology and Pharmacy

Background: *Clinacanthus nutans* leaves have been used to support the treatment of urinary incontinence. **Objectives:** Evaluate effect of extracts of *clinacanthus nutans* leaves on volume and electrolytes concentration of urine. **Materials and methods:** 36 Swiss albino mice were orally administered distilled water, water extract, alcoholic extract of *clinacanthus nutans* leaves or furosemide. Urine volume of mice was measured after 1, 2, 3, 4, 5, and 24 hours. Total 24-hour urine was analysed electrolytic concentration. **Results:** The urine volume of group administered *clinacanthus nutans* leaves extracts was increased after 5 hours ($p < 0.05$). Urine Na^+ and Cl^- concentration of group administered *clinacanthus nutans* leaves extracts increased significantly ($p < 0.05$). Urine K^+ concentration of group administered alcoholic extract at the dose of 2000 mg/kg was significantly ($p < 0.05$) lower than that of group administered furosemide. **Conclusions:** CNL extracts increase the urine volume and salt excretion. Alcohol extract of *clinacanthus nutans* leaves at the dose of 2000 mg/kg reduced hypokalaemic than furosemide.

Keywords: *Clinacanthus nutans*, furosemid, diuretic effect.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các nước Đông Nam Á nằm trong vùng khí hậu nhiệt đới nóng ẩm, là điều kiện thuận lợi cho sự phát triển đa dạng của các loài thực vật. Trên nền thế mạnh về nguồn tài nguyên dược liệu, nhân dân các nước đã tích lũy được những kinh nghiệm và truyền thống lâu đời trong việc sử dụng các loại cây cỏ làm thuốc chữa bệnh. Tuy nhiên, để phát huy hết hiệu quả

của dược liệu thì ngoài việc sử dụng theo kinh nghiệm dân gian, rất cần có các nghiên cứu để chứng minh hiệu quả cũng như tính an toàn của dược liệu, làm bằng chứng khoa học để sử dụng chúng trong phòng và điều trị bệnh. Bên cạnh đó, người dân hiện nay đang có xu hướng ưa thích sử dụng các loại thuốc có nguồn tự nhiên nhưng vẫn còn e ngại việc chế biến phức tạp như sắc, rang, hầm... Do vậy, việc nghiên cứu tác dụng và độc tính của các loại thảo dược, từ đó đưa vào sản xuất để bào chế ra các dạng thuốc như viên nén, viên nang, siro, cao thuốc... từ dược liệu có thể là một hướng đi thích hợp của ngành Dược nước ta hiện nay.

Cây bìm bịp còn có tên gọi khác là cây xương khi, cây mảnh cộng, là một loài cây nhỏ, mọc trườn thuộc họ Ô rô (*Acanthaceae*). Cây được tìm thấy ở các nước Đông Nam Á và Trung Quốc, thường mọc hoang ở hàng rào, bờ bụi hoặc có thể được trồng. Theo đông y, cây có tác dụng điều kinh, tiêu thũng, khử ứ, giảm đau, liền xương. Tại các nước Đông Nam Á, người dân thường sử dụng lá bìm bịp để điều trị các chứng khó tiểu, tiểu ít [10]. Trong một khảo sát về tình hình sử dụng cây cỏ làm thuốc điều trị bệnh tại Singapore, cây bìm bịp cũng được dùng để lợi tiểu, hạ huyết áp [8]. Theo Võ Văn Chi trong sách “Cây thuốc An Giang”, toàn thân dược liệu này có tác dụng tiêu phù [3].

Mặc dù đã được sử dụng lâu đời ở các nước Đông Nam Á nhưng chưa có nghiên cứu nào báo cáo tác dụng lợi tiểu của cây bìm bịp. Các thuốc có tác dụng lợi tiểu rất có ích cho nhiều đối tượng bệnh nhân như những người bị tăng huyết áp, suy tim sung huyết, suy thận... Việc tìm kiếm những thảo dược lợi tiểu và chứng minh được tác dụng và tính an toàn của chúng là việc làm có nhiều ý nghĩa.

Từ những cơ sở trên, chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu tác dụng lợi tiểu của cao chiết từ lá bìm bịp (*Clinacanthus nutans*, họ Ô rô (*Acanthaceae*)) trên chuột nhắt trắng” với mục tiêu: Đánh giá tác dụng của cao chiết nước và cồn 70° từ lá bìm bịp lên thể tích nước tiểu và nồng độ các chất điện giải trong nước tiểu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Cao chiết nước và cồn 700 từ lá bìm bịp. Nguồn nguyên liệu lá bìm bịp (*Clinacanthus nutans*) được thu hái tại huyện Đại Lộc, tỉnh Quảng Nam vào tháng 11/2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Chuẩn bị cao chiết:

Thu hái lá bìm bịp, rửa sạch, sau đó sấy khô bằng tủ sấy ở 45°C đến khối lượng không đổi rồi được cắt thành đoạn nhỏ khoảng 5mm. Dược liệu được trộn với dung môi theo tỷ lệ 1:10 (w/v). Cao chiết nước được chiết bằng đun nóng ở 100°C trong 3 giờ. Cao chiết cồn 70° được chiết bằng cách ngâm trong 3 ngày ở nhiệt độ thường. Dịch chiết được lọc và cô quay chân không ở 50°C để thu được cao đặc.

Đánh giá chất lượng cao chiết bằng cảm quan, xác định độ ẩm và định tính các hợp chất phenolic. Độ ẩm được xác định theo phương pháp được mô tả ở phụ lục 9, DDVN V. Định tính các hợp chất phenolic bằng phản ứng với dung dịch $FeCl_3$ 2% và phản ứng với dung dịch $(CH_3COO)_2Pb$ 1%.

- Thử độc tính cấp:

Cao chiết nước và cồn từ lá bìm bịp được đánh giá độc tính cấp trên chuột nhắt cái, 6-8 tuần tuổi bằng phương pháp thử giới hạn, mô hình liều cố định [2]. Tiến hành thử lần

lượt trên 5 chuột. Chuột được nhịn ăn qua đêm, sau đó được uống cao thử (phân tán trong nước cất) liều 10000 mg/kg. Sau khi uống cao, theo dõi chuột trong 24 giờ và sau đó tiếp tục theo dõi trong 14 ngày.

Các chỉ tiêu cần quan sát bao gồm tình trạng ăn uống, tiêu tiểu, vận động, cân nặng, các biểu hiện độc tính cấp đặc biệt ngay sau khi dùng thuốc, xác định số lượng động vật có biểu hiện ngộ độc, thời gian bắt đầu và kết thúc ngộ độc, số lượng động vật chết. Nếu có động vật chết, mô để quan sát đại thể các cơ quan [2].

- Đánh giá tác dụng của cao chiết bìm bịp lên thể tích nước tiểu: Tiến hành thí nghiệm trên 36 chuột nhắt trắng Swiss albino đực theo phương pháp đã được mô tả bởi Hailu W. và Engidawork E 2014 [5]. Mỗi chuột được đặt trong một lồng đặc biệt 24 giờ trước khi tiến hành thí nghiệm và được nhịn ăn, uống qua đêm. Chuột được uống nước muối sinh lý (0,9% NaCl) với liều uống 0,15mL/10g trọng lượng cơ thể để áp đặt một tải lượng nước và muối đồng nhất giữa các chuột. Sau đó, chia chuột ngẫu nhiên thành 6 lô, mỗi lô 6 chuột.

+ Lô 1 (lô sinh lý): Uống nước cất.

+ Lô 2 (lô đối chứng, lô furosemid): Uống furosemide với liều 10mg/kg.

+ Lô 3: Uống dung dịch được pha từ cao chiết nước trong nước cất với liều 1.

+ Lô 4: Uống dung dịch được pha từ cao chiết nước trong nước cất với liều 2.

+ Lô 5: Uống dung dịch được pha từ cao chiết cồn trong nước cất với liều 1.

+ Lô 6: Uống dung dịch được pha từ cao chiết cồn trong nước cất với liều 2.

Thể tích cho chuột uống là 0,1mL/10g chuột. Liều 1, 2 được xác định dựa vào kết quả thử độc tính cấp. Đo thể tích nước tiểu từng chuột 1, 2, 3, 4, 5 và 24 giờ sau khi dùng thuốc. Nước tiểu sau 24 giờ được lọc và bảo quản ở -20°C để phân tích chất điện giải. So sánh lượng nước tiểu thu được giữa các lô tại các thời điểm tương ứng.

- Đánh giá tác dụng của cao chiết bìm bịp lên nồng độ các chất điện giải: Các mẫu nước tiểu được gửi đi xét nghiệm tại trung tâm xét nghiệm y khoa Tâm An (19-21 Quang Trung, Đà Nẵng) để xác định nồng độ các chất Na^+ , K^+ , Cl^- . So sánh nồng độ Na^+ , K^+ , Cl^- trong nước tiểu 24 giờ của các lô thử nghiệm so với lô sinh lý và lô đối chứng.

- **Xử lý số liệu:** Số liệu được phân tích thống kê với phần mềm SPSS 20. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Chuẩn bị cao chiết

Phân tích đặc điểm hình thái của mẫu cây thu hái tại thôn Đông Phú, xã Đại Hiệp, huyện Đại Lộc, tỉnh Quảng Nam cho thấy có các đặc điểm đã được mô tả trong tài liệu của Võ Văn Chi và trang web của Viện Y Dược cổ truyền dân tộc: cây nhỏ, mọc trườn; lá nguyên có cuống ngắn, phiến hình mác, mặt hơi nhẵn, mép hơi giún, màu xanh thẫm, lá bắc hẹp; quả nang dài 1,5cm, cuống ngắn, có 4 hạt; lá khô có mùi thơm như mùi cơm nếp [1], [3]. Xác định mẫu nghiên cứu có tên khoa học là *Clinacanthus nutan*.

Hiệu suất chiết của cao nước là 6,62% (40,34g dược liệu khô sau quá trình chiết thu được 2,67g cao), hiệu suất chiết của cao cồn là 8,56% (40,87g dược liệu khô sau quá trình chiết thu được 3,50g cao).

Cao cồn và cao nước lá bìm bịp sánh, mịn, đồng nhất, có màu xanh thẫm, có mùi đặc trưng của lá bìm bịp. Cao nước và cao cồn lá bìm bịp có độ ẩm lần lượt là 10,79% và 8,26%. Cao cồn và cao nước bìm bịp đều phản ứng với dung dịch FeCl_3 2% tạo màu xanh thẫm và phản ứng dung dịch $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb}$ cho tủa bông trắng làm đục dung dịch.

3.2. Độ tính cấp của cao chiết

Sau khi uống cao nước bìm bịp liều 10000mg/kg, tất cả các chuột đều khỏe mạnh, ăn cám viên, uống nước, tiêu tiểu, cử động bình thường, không có dấu hiệu bất thường nào và không có chuột nào chết trong 14 ngày. Tình trạng tương tự được ghi nhận khi cho chuột uống cao còn bìm bịp liều 10000mg/kg. Kết quả trên cho thấy LD₅₀ của cao nước và cao còn bìm bịp lớn hơn 10000mg/kg thể trọng. Như vậy, cao nước và cao còn bìm bịp được xem là gần như không độc, xếp vào nhóm 6 theo bảng phân loại độc tính cấp theo giá trị LD₅₀ của Bộ Y tế (2015) [2].

Thử nghiệm độc tính cấp ghi nhận liều lớn nhất của cao nước và cao còn đã dùng trên chuột là D_{max} = 10000mg/kg. Theo hướng dẫn về phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý từ thảo dược của Đỗ Trung Đàm, liều thử nghiệm dược lý khoảng 1/5 D_{max}, do đó chúng tôi chọn cao nước và cao còn bìm bịp liều 2000mg/kg và 1000mg/kg để thử tác dụng lợi tiểu.

3.3. Tác dụng của cao chiết bìm bịp lên thể tích nước tiểu

Thể tích nước tiểu trung bình thu được của các lô thử nghiệm sau các khoảng thời gian được thể hiện trong các bảng 1, 2, 3.

Ở lô chuột được uống furosemide với liều 10mg/kg, thể tích nước tiểu thu được tại các thời điểm đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô sinh lý (p < 0,01). Cụ thể, furosemide làm cho lượng nước tiểu thu được tại các thời điểm tăng khoảng từ 2 đến hơn 4 lần.

Bảng 1. Thể tích nước tiểu (mL) thu được của các lô sau 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 5 giờ và 24 giờ

Lô	1 giờ	2 giờ	3 giờ	4 giờ	5 giờ	24 giờ
Sinh lý	0,55 ± 0,59	0,75 ± 0,47	0,98 ± 0,31	1,05 ± 0,39	1,32 ± 0,52	1,87 ± 0,39
Furosemid	2,37 ± 0,67*	3,1 ± 0,68*	3,42 ± 0,71*	3,62 ± 0,60*	3,77 ± 0,56*	4,5 ± 1,38*
nước 1000	0,27 ± 0,27	0,3 ± 0,33	0,58 ± 0,35	0,88 ± 0,65	1,13 ± 0,58	2,03 ± 0,57
nước 2000	0,1 ± 0,12	0,27 ± 0,35	0,53 ± 0,35	1,07 ± 0,27	1,88 ± 0,3**	2,67 ± 0,19*
còn 1000	0,23 ± 0,32	0,87 ± 0,39	1,2 ± 0,4	1,6 ± 0,49	2,27 ± 0,45*	3,33 ± 0,41*#
còn 2000	0,03 ± 0,08	0,57 ± 0,32	0,9 ± 0,52	1,3 ± 0,53	2,1 ± 0,84*	3,6 ± 0,74*##

*: Khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô sinh lý (p < 0,01)

** : Khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô sinh lý (p < 0,05)

#: Khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô furosemid (p > 0,05)

\$: Khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô nước 2000 (p < 0,01)

\$\$: Khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô nước 2000 (p < 0,05)

Nhận xét: Lô chuột được uống cao nước với liều 2000mg/kg, tổng thể tích nước tiểu bắt đầu tăng có ý nghĩa thống kê so với lô sinh lý sau 5 giờ (p < 0,05 tại thời điểm 5 giờ và p < 0,01 tại thời điểm 24 giờ) với lượng nước tiểu cao gấp khoảng 1,4 lần.

Bảng 2. Tỷ lệ thể tích nước tiểu của các lô so với lô sinh lý tại thời điểm 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 5 giờ và 24 giờ

Lô	1 giờ	2 giờ	3 giờ	4 giờ	5 giờ	24 giờ
Sinh lý	1	1	1	1	1	1
Furosemid	4,3	4,13	3,49	3,44	2,85	2,37
nước 1000	0,48	0,4	0,6	0,84	0,86	1,07
nước 2000	0,18	0,36	0,54	1,02	1,43	1,4
còn 1000	0,42	1,16	1,22	1,52	1,72	1,75
còn 2000	0,06	0,76	0,92	1,24	1,59	1,89

Nhận xét: Tương tự, đối chiếu với lô sinh lý, tổng thể tích nước tiểu của lô sử dụng cao còn 1000mg/kg và 2000mg/kg bắt đầu tăng có ý nghĩa thống kê sau 5 giờ ($p < 0,01$). Tỷ lệ lượng nước tiểu của các lô dùng cao còn trên lô sinh lý là từ 1,59 đến 1,89 lần kể từ sau 5 giờ. Tỷ lệ này cao nhất đối với cao còn 2000mg/kg tại thời điểm 24 giờ (1,89 lần).

Bảng 3. Tỷ lệ thể tích nước tiểu của các lô so với lô Furosemid tại các thời điểm 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 5 giờ và 24 giờ

Lô	1 giờ	2 giờ	3 giờ	4 giờ	5 giờ	24 giờ
Furosemid	1	1	1	1	1	1
nước 1000	0,11	0,1	0,17	0,24	0,3	0,45
nước 2000	0,04	0,09	0,16	0,29	0,5	0,59
còn 1000	0,1	0,28	0,35	0,44	0,6	0,74
còn 2000	0,01	0,18	0,26	0,36	0,56	0,8

Nhận xét: Lượng nước tiểu thu được của lô cao nước 2000mg/kg và 2 lô cao còn sau các khoảng thời gian 5 giờ, 24 giờ bằng khoảng 0,5 đến 0,8 lượng nước tiểu của lô furosemide tại thời điểm tương ứng.

So sánh giữa lô còn 1000mg/kg cũng như 2000mg/kg với lô nước 2000mg/kg, ghi nhận sự tăng có ý nghĩa thống kê của thể tích nước tiểu sau 24 giờ ($p < 0,05$ đối với cao còn 2000mg/kg; $p < 0,01$ đối với cao còn 1000mg/kg).

3.4. Tác dụng của cao chiết bìm bịp lên nồng độ các chất điện giải

Nồng độ các chất điện giải trong nước tiểu thu được tại thời điểm 24 giờ của các lô chuột thử nghiệm được thể hiện trong các bảng 4.

Bảng 4. Nồng độ các ion Na^+ , K^+ , Cl^- (mmol/L) của các lô thử nghiệm

Lô	Na^+	K^+	Cl^-
Sinh lý	$63,5 \pm 8,17$	$51,34 \pm 10,03$	$53,85 \pm 5,18$
Furosemid	$104,33 \pm 18,22^*$	$117,12 \pm 17,51^*$	$120,17 \pm 21,36^*$
nước 1000	$58,17 \pm 17,59$	$87,71 \pm 26,14^*$	$97 \pm 14,18^*$
nước 2000	$89,17 \pm 9,87^{*\$}$	$90,86 \pm 25,15^*$	$90,17 \pm 20,03^{**}$
còn 1000	$92,33 \pm 18,52^{**\$}$	$77,71 \pm 29,1$	$91 \pm 31,62^{**\$}$
còn 2000	$106,5 \pm 19,69^{*\$}$	$78,44 \pm 16,44^{*##}$	$78,33 \pm 25,73$

*: Khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô sinh lý ($p < 0,01$)

** : Khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô sinh lý ($p < 0,05$)

##: Khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô furosemid ($p < 0,05$)

§: Khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô furosemid ($p > 0,05$)

Nhận xét: Kết quả cho thấy ở lô furosemid, nồng độ các ion Na^+ , K^+ , Cl^- trong mẫu nước tiểu 24 giờ đều tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) so với lô sinh lý.

Phân tích điện giải nước tiểu 24 giờ thể hiện sự tăng có ý nghĩa thống kê của nồng độ Na^+ ở các lô chuột sử dụng cao nước liều 2000mg/kg ($p < 0,01$) và cao còn liều 1000mg/kg ($p < 0,05$), 2000mg/kg ($p < 0,01$) và nồng độ Cl^- ở các lô sử dụng cao nước liều 1000mg/kg ($p < 0,01$), 2000mg/kg ($p < 0,01$) và cao còn 1000mg/kg ($p < 0,05$) so với lô sinh lý. Nồng độ Na^+ ở lô cao nước 2000 và 2 lô cao còn cũng như nồng độ Cl^- ở lô cao còn 1000mg/kg khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô furosemid.

Xét về nồng độ K^+ nước tiểu, lô cao nước 1000, 2000 và lô cao còn 2000 khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô sinh lý ($p < 0,01$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Chuẩn bị cao chiết

Cao còn và cao nước bìm bịp đạt chất lượng về mặt cảm quang và độ ẩm (<20%) theo yêu cầu của cao đặc. Kết quả định tính phản ứng với dung dịch FeCl_3 2% tạo màu xanh thẫm và phản ứng dung dịch $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb}$ cho tủa bông trắng làm đục dung dịch cho thấy có sự hiện diện của các hợp chất phenolic trong mẫu cao còn và cao nước bìm bịp.

4.2. Độc tính cấp của cao chiết

Kết quả nghiên cứu cho thấy cao nước và cao còn bìm bịp được xem là gần như không độc, xếp vào nhóm 6 theo bảng phân loại độc tính cấp theo giá trị LD_{50} của Bộ Y tế. Một số tác giả trên thế giới đã thử độc tính cấp của cao chiết từ lá bìm bịp bằng các dung môi khác nhau. Năm 2012, Xiu Wen P'ng và cộng sự đã báo cáo cao chiết methanol từ lá bìm bịp với liều 1,8g/kg thể trọng không gây chết hoặc bất kỳ tác dụng phụ nào trên chuột nhắt thử nghiệm [7]. Cao chiết nước từ lá bìm bịp được khẳng định là an toàn khi sử dụng liều 5000mg/kg trên chuột cống [3]. Một nghiên cứu khác năm 2020 đã kết luận LD_{50} của cao lá bìm bịp chiết bằng dung môi ethanol trên chuột nhắt là lớn hơn 2000mg/kg [4]. Nghiên cứu của chúng tôi đã bổ sung thêm vào dữ liệu về tính an toàn của lá bìm bịp.

4.3. Tác dụng của cao chiết bìm bịp lên thể tích nước tiểu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, furosemide làm cho lượng nước tiểu chuột thu được tại các thời điểm tăng khoảng từ 2 đến hơn 4 lần so với lô sinh lý. Một số nghiên cứu về tác dụng lợi tiểu với mô hình thí nghiệm tương tự cho rằng furosemid làm tăng lượng nước tiểu khoảng 2 lần so với lô sinh lý trong khoảng thời gian 5 giờ, một số nghiên cứu cho rằng furosemide làm tăng lượng nước tiểu 4 lần [5], [9]. Tác dụng lợi tiểu của furosemide trong các thử nghiệm có phần chênh lệch, điều này có thể là do các biệt dược khác nhau của hoạt chất furosemide có thể sai khác một ít về sinh khả dụng cũng như tác dụng dược lý. Tỷ lệ thể tích nước tiểu của lô furosemide so với lô không dùng thuốc cao nhất tại thời điểm 1 giờ sau uống thuốc, với 4,3 lần. Tỷ lệ này thấp dần từ thời điểm 2 giờ đến 24 giờ. Điều này hoàn toàn phù hợp với đặc điểm dược động học của furosemide trên người. Theo dược thư quốc gia Việt Nam, khi uống furosemide, tác dụng xuất hiện nhanh sau 1/2 giờ, đạt tác dụng tối đa sau 1-2 giờ và duy trì tác dụng từ 6-8 giờ. Kết quả trên cho thấy mô hình và thiết bị thí nghiệm được thiết lập là phù hợp để khảo sát tác dụng lợi tiểu của cao chiết.

Thời gian để cao nước và cao còn bìm bịp làm tăng có ý nghĩa thống kê thể tích nước tiểu so với lô sinh lý là sau 5 giờ, chậm hơn so với furosemide. Lượng nước tiểu thu được của lô cao nước 2000mg/kg và 2 lô cao còn sau các khoảng thời gian 5 giờ và 24 giờ bằng khoảng 0,5 đến 0,8 lượng nước tiểu của lô furosemide tại thời điểm tương ứng. Tuy nhiên, theo Hailu (2014), một chất được xem là có tác dụng lợi tiểu mạnh khi tỷ lệ thể tích nước tiểu của lô dùng thuốc so với lô dùng furosemid lớn hơn 1,5; tác dụng lợi tiểu trung bình khi tỷ lệ này từ 1,0 đến 1,5; tác dụng lợi tiểu yếu nếu tỷ lệ này từ 0,72 đến dưới 1,0 và gần như không có tác dụng lợi tiểu nếu tỷ lệ này nhỏ hơn 0,72 [5]. Tại thời điểm 5 giờ, tỷ lệ thể tích nước tiểu của các lô cao bìm bịp so với lô furosemid là từ 0,5 đến 0,6, như vậy được xem như là không có tác dụng lợi tiểu. Tại thời điểm 24 giờ, tỷ lệ này lớn hơn 0,72. Tuy nhiên, thời gian tác dụng của furosemide là khoảng 6-8 giờ, do đó cần những nghiên cứu với các thuốc đối chứng khác để có thể khẳng định được tác dụng lợi tiểu của cao bìm bịp.

Tác dụng lợi tiểu có vai trò quan trọng trong điều trị nhiều bệnh lý như tăng huyết áp, suy tim sung huyết, suy thận và một số bệnh lý dẫn đến tình trạng phù. Mặc dầu kết quả nghiên cứu này chưa khẳng định được tác dụng lợi tiểu của cao bìm bịp, nhưng sự làm tăng thể tích nước tiểu của lá bìm bịp từ đề tài này có thể tạo tiền đề để tiến hành những nghiên cứu tiếp theo. Bên cạnh đó, với xu hướng thế giới hiện nay đang dần ưa thích sử dụng các sản phẩm có nguồn gốc thiên nhiên vì phù hợp hơn với sinh lý người thì kết quả này cũng tạo cơ sở khoa học cho việc sử dụng lá bìm bịp để hỗ trợ cho bệnh nhân trong các trường hợp cần lợi tiểu hoặc đưa vào sản xuất các dạng bào chế hiện đại từ lá bìm bịp dưới dạng thực phẩm chức năng hỗ trợ người bệnh.

4.4. Tác dụng của cao chiết bìm bịp lên nồng độ các chất điện giải

Ở lô điều trị bởi furosemid, nồng độ các ion Na^+ , K^+ , Cl^- đều tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) so với lô sinh lý. Điều này hoàn toàn phù hợp với đặc điểm tác dụng của một thuốc lợi tiểu quai như furosemid. Sự thay đổi nồng độ điện giải nước tiểu của các chuột ở lô furosemide phù hợp so với lý thuyết, điều này cũng thể hiện được tính hợp lý của mô hình và thiết bị thí nghiệm.

Phân tích điện giải nước tiểu 24 giờ thể hiện sự tăng có ý nghĩa thống kê của nồng độ Na^+ ở các lô chuột sử dụng cao nước liều 2000mg/kg ($p < 0,01$) và cao cồn liều 1000mg/kg ($p < 0,05$), 2000mg/kg ($p < 0,01$) và nồng độ Cl^- ở các lô sử dụng cao nước liều 1000mg/kg ($p < 0,01$), 2000mg/kg ($p < 0,01$) và cao cồn 1000mg/kg ($p < 0,05$) so với lô sinh lý. Xét về nồng độ K^+ nước tiểu, lô cao nước 1000, 2000 và lô cao cồn 2000 khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô sinh lý ($p < 0,01$). Theo đó, các cao lá bìm bịp có xu hướng tăng đào thải K^+ giống như lợi tiểu quai hoặc lợi tiểu thiazid. Điều đặc biệt là nồng độ K^+ nước tiểu ở lô cao cồn 2000mg/kg thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với lô furosemid 10mg/kg. Điều này cho thấy các cao bìm bịp giúp giảm đào thải K^+ hơn so với furosemide. Kết quả này rất có giá trị trên lâm sàng bởi hạ K^+ huyết là một tác dụng phụ cần lưu ý khi sử dụng thuốc lợi tiểu quai.

Như vậy, có thể nhận thấy sau khi sử dụng 24 giờ, cao nước liều 2000mg/kg và cao cồn liều 1000mg/kg, 2000mg/kg không những làm tăng thể tích nước tiểu mà còn làm tăng đào thải muối (Na^+ , Cl^-). Đặc biệt, cao cồn liều 2000mg/kg còn làm giảm tác dụng phụ hạ K^+ huyết so với furosemid.

Để dự đoán một thuốc thử có hoạt tính lợi tiểu thuộc phân nhóm lợi tiểu nào, cần xem xét nhiều yếu tố như thời gian bắt đầu và thời gian kéo dài tác dụng, độ mạnh yếu của tác dụng lợi tiểu cũng như ảnh hưởng của thuốc đó lên sự đào thải các chất điện giải. Xét về thời gian, các mẫu cao cồn và cao nước bìm bịp làm tăng thể tích nước tiểu kéo dài đến 24 giờ. Về độ mạnh yếu, tại thời điểm 5 giờ, các mẫu cao chiết làm tăng thể tích nước tiểu khoảng bằng 0,5 đến 0,6 lần furosemide. Về điện giải, các mẫu cao chiết tăng đào thải Na^+ , Cl^- , K^+ so với lô sinh lý và cao cồn liều 2000mg/kg giảm đào thải K^+ so với lô furosemide. Từ các đặc điểm ghi nhận được như trên, dự đoán nhiều khả năng các cao thử nghiệm có hoạt tính như một thuốc lợi tiểu thiazide. Các thuốc lợi tiểu thiazide là lợi tiểu trần thấp, thời gian tác dụng kéo dài hơn lợi tiểu quai. Lợi tiểu thiazide ức chế tái hấp thu Na^+ và Cl^- ở ống uống xa nên làm tăng nồng độ Na^+ và Cl^- nước tiểu. Về K^+ , một phần do thuốc ức chế enzyme carbonic anhydrase, làm giảm bài tiết ion H^+ , do đó tăng thải K^+ theo cơ chế thải trừ tranh chấp ở ống lượn xa; một phần do ức chế tái hấp thu Na^+ làm đậm độ Na^+ tăng cao ở ống lượn xa, gây phản ứng bù trừ bài xuất K^+ để kéo Na^+ lại. Tuy nhiên, cần có các nghiên

cứu sâu hơn để khẳng định cao còn và cao nước bìm bịp có hoạt tính lợi tiểu theo kiểu phân nhóm lợi tiểu nào cũng như hiểu rõ cơ chế hoạt động của chúng.

V. KẾT LUẬN

Cao nước và cao còn bìm bịp được xếp vào nhóm 6 (gần như không độc) theo bảng phân loại độc tính cấp theo giá trị LD₅₀ của Bộ Y tế. Cao nước liều 2000mg/kg và cao còn liều 1000 và 2000mg/kg từ CNL làm tăng thể tích nước tiểu và tăng đào thải muối (Na⁺, Cl⁻). Cao còn liều 2000mg/kg làm giảm tác dụng phụ hạ K⁺ huyết so với furosemid.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Vân Anh (2022), “Cây bìm bịp và những công dụng tuyệt vời cho sức khỏe”, *Tạp chí Đông Y*.
2. Bộ Y Tế (2015), *Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc Đông Y, thuốc từ dược liệu*, Hà Nội, tháng 10 năm 2015.
3. Võ Văn Chi (1991), *Cây thuốc An Giang*, Ủy ban Khoa Học và Kỹ Thuật An Giang.
4. Aliyu A., Shaari M. R. (2020), “Subacute Oral Administration of Clinacanthus nutans Ethanolic Leaf Extract Induced Liver and Kidney Toxicities in ICR Mice”, *Molecules*, 25, pp.2631.
5. Hailu W., Engidawork E. (2014), “Evaluation of the diuretic activity of the aqueous and 80% methanol extracts of *Ajuga remota* Benth (Lamiaceae) leaves in mice”, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14, pp.135.
6. Khoo L. W., Mediani A. (2015), “Phytochemical diversity of *Clinacanthus nutans* extracts and their bioactivity correlations elucidated by NMR based metabolomics”, *Phytochem. Lett*, 14, pp.123-133.
7. P’ng X. W., Akowuah G. A., Chin J. H. (2020), “Acute oral toxicity study of *clinacanthus nutans* in mice”, *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 3(11), pp.4202-4205.
8. Siew Y. Y., Zareisedehizadeha S. (2014), “Ethnobotanical survey of usage of fresh medicinal plants in Singapore”, *Journal of Ethnopharmacology*, 155, pp.1450-1466.
9. Upadhyay A., Jain S. (2018), “Diuretic activity of ignored monocot grass *kyllinga triceps* rottb”, *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 8(3), pp.523-530.
10. Zamery M. I., Al-Shami A. M. A. (2020), “Pharmacological effects of *Clinacanthus nutans* Lindau and its potential cosmeceutical values: A comprehensive review”, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 12(1), pp.10-19.

(Ngày nhận bài: 20/02/2023 – Ngày duyệt đăng: 31/3/2023)