

GS. TSKH. ĐÁI DUY BAN (CHỦ BIÊN)
VÀ TS. LƯU THAM MỪU

ĐÔNG TRÙNG HẠ THẢO[?]

DƯỢC LIỆU QUÍ HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH VIRUS,
UNG THƯ, HIV/AIDS, ĐÁI THÁO ĐƯỜNG,
SUY GIẢM TÌNH DỤC VÀ NGHIÊN CỨU PHÁT HIỆN
LOÀI ĐÔNG TRÙNG HẠ THẢO MỚI Ở VIỆT NAM



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

GS.TSKH. ĐÁI DUY BAN (chủ biên)

và TS. LƯU THAM MƯU

Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Trường Đại học Công nghệ Vạn Xuân

ĐÔNG TRÙNG HẠ THẢO

**MỘT DƯỢC LIỆU QUÍ HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH VIRUS, UNG
THƯ, HIV/AIDS, ĐÁI THÁO ĐƯỜNG, SUY GIẢM TÌNH DỤC ... VÀ
NGHIÊN CỨU PHÁT HIỆN LOÀI ĐÔNG TRÙNG HẠ THẢO MỚI Ở
VIỆT NAM**

MỤC LỤC

Lời mở đầu	5
Chương 1. Đông trùng hạ thảo: đặc điểm hình thái, phân loại và các phương pháp phân loại	8
Chương 2. Các hợp chất thiên nhiên trong đông trùng hạ thảo	18
Chương 3. Tác dụng dược lý của một số hoạt chất trong ĐTHT	22
Chương 4. Cơ chế tác động của các hoạt chất tự nhiên 2'-3' deoxynucleosides trong ĐTHT <i>cordyceps sinensis</i> có vai trò tương tự như thuốc tổng hợp hoá học Acyclovir trong điều trị các bệnh virus, nhiễm khuẩn và ung thư.	35
Chương 5. ứng dụng chữa một số bệnh và độ an toàn của ĐTHT	45
Chương 6. Một số phương pháp nuôi cấy ĐTHT	53
Chương 7. Tình hình nghiên cứu Đông trùng hạ thảo <i>Isaria sp.</i> ở Việt Nam và một số loài khác có tác dụng chữa bệnh tương tự	62
Chương 8. Các sản phẩm Đông trùng hạ thảo	75
Chương 9. Phát hiện mới loài Đông trùng hạ thảo <i>Isaria cerambycidae</i> Lưu et. Đái 2009 ở Việt Nam	91
Tài liệu tham khảo	101

LỜI MỞ ĐẦU

Từ thời cổ xưa, hàng thiên niên kỷ trước ở Trung Quốc đã lan truyền các câu chuyện thần bí về một loại sinh vật khi thì là cây khi thì là con, đó là Đông trùng hạ thảo (ĐTHT). Nhưng vào khoảng năm 620 sau công nguyên nấm ĐTHT mới được biết đến ở Trung Quốc. Vào thế kỷ 15-18, các học giả thông thái Tây Tạng cũng biết về tác dụng chữa bệnh thần bí của sinh vật lúc là con lúc là cây. Đến năm 1757, Wu Yilou, Trung Quốc mô tả có tính khoa học về loài nấm ĐTHT trong cuốn sách về chất liệu y học.

Thực ra, tác dụng tăng cường sinh lực cũng đã được các thổ dân chăn gia súc ở thời cổ đại vùng Himalaya biết đến. Họ nhận thấy vào mùa xuân, các đàn gia súc ăn cỏ trên cánh đồng có nấm ĐTHT mọc thì gia súc khỏe mạnh và lanh lợi hơn các đàn ở nơi không có nấm mọc. Loại nấm này chính là ĐTHT mà ở Trung Quốc đã dùng để bồi bổ sức khỏe cho người và hỗ trợ hàng loạt bệnh tim, thận, huyết áp, tiểu đường, vi khuẩn, virus và cả ung thư nữa. Trung Quốc rất quý loại nấm này và quý hơn cả Nhân sâm. Vào thời điểm xa xưa, lúc đó nó đắt hơn gấp 4 lần trọng lượng bạc, sau này càng được quý trọng hơn ở Trung Quốc trong phương thuốc bồi bổ sức khỏe và hỗ trợ cho chữa bệnh.

Đối với các nước phương Tây, hiện nay mới chính thức công nhận tác dụng của ĐTHT trong chữa trị bệnh. Tài liệu sớm nhất ở phương Tây xuất bản năm ĐTHT chữa bệnh là của một tác giả người Pháp, có tên là *Perenin Jean Batiste*, ông đã kể lại chi tiết tác dụng thần bí chữa khỏi bệnh của ĐTHT, khi ông là thầy tu tại Trung Quốc. Mãi đến năm 1843, Tiến sỹ M.J. Berkeley, người Mỹ công bố về phát minh của mình về “rễ” mọc trên sâu, đã phân loại và đặt tên là *Sphaeria sinensis*. Ông

không đưa vào giống *Cordyceps*, mãi đến năm 1878 Pier Andrea Saccarado tu chỉnh lại và đưa nhập vào giống *Cordyceps* và đặt tên là *Cordyceps sinensis* (Berk) Sacc.

Nấm ĐHTT Trung Quốc được sử dụng trong y học từ lâu, thì ở Mỹ mãi đến năm giữa thế kỷ 19 mới bán ĐHTT ra thị trường bởi hãng Lloyd Bro. Đến thế kỷ 20, hãng Lloyd Bro tung ra thị trường sản phẩm ĐHTT nuôi cấy sản xuất với khối lượng lớn bằng nuôi nhân tạo, công nghệ nuôi trồng theo quy trình nhân tạo đã được hãng này giữ độc quyền. Như vậy là bước sang thế kỷ 20, công ty của anh em nhà Lloyd đã là nhà sản xuất lớn nhất về các loại thuốc thảo dược ở Mỹ. Nó đã từng là một loại thuốc khá xa xỉ, kỹ thuật nuôi cấy hiện đại giờ đây đã làm cho khuân ty của loại nấm có nguồn gốc từ sâu bướm này luôn sẵn có, làm giảm đi giá thành của nó trên thị trường thế giới từ chỗ 75.000 đô la bây giờ chỉ còn 700 đô la, và cho phép những nghiên cứu sâu hơn nữa về tiềm năng chữa bệnh của nó.

Ngày nay, công nghệ sinh học phát triển, nhiều nước đã đi theo con đường nhân nuôi nhân tạo và đã đưa ra nhiều quy trình khác nhau, Trung Quốc, Nhật Bản, Hàn Quốc hiện đang phát triển hướng này. Nhiều hãng dược đã công bố bản quyền về nhân nuôi nhân tạo ĐHTT. *Cordyceps* là loại nấm kỳ diệu. Nó đã từng quá hiếm đến nỗi mà chỉ có vua chúa Trung Quốc mới có điều kiện để dùng nó, nhưng bây giờ thì nó lại có thể có trong tầm tay của mọi người. Ngày nay, ĐHTT không bó hẹp ở Trung Quốc, nhiều nước đẩy mạnh nghiên cứu về ĐHTT *Cordyceps* vì nhiều hoạt tính sinh học của chúng chưa được biết đến và trong giống *Cordyceps* có nhiều loài, phân bố ở khắp các châu lục, nhiều vật chủ như côn trùng, nhện, thực vật và ngay cả nấm. Gần như các loài này đều có hoạt tính sinh học phục vụ trong y học, nông nghiệp, phòng trừ dịch hại ...

Hiện tại ở Việt Nam, một nhóm đang nghiên cứu đã phát hiện ĐHTT đầu tiên có ở nước ta, các cán bộ Khoa học - Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, dưới sự chủ trì của

GS.TSKH. Đái Duy Ban và TS. Lưu Tham Mưu - những người viết cuốn sách này. Bước đầu họ đã nghiên cứu nhân nuôi có kết quả. ĐHTT Việt Nam được đặt tên là *Isaria cerambycidae*. Ở cuối cuốn sách này sẽ giới thiệu một số kết quả hình ảnh ĐHTT mà họ đã phát hiện và nhân nuôi được.

Quyển sách với nhan đề “ Đông trùng hạ thảo - một Đông dược thần hiệu hỗ trợ trong điều trị các bệnh virus, ung thư, virus HIV/AIDS, suy giảm tình dục và suy giảm một số chức năng khác gồm 9 chương trong đó giới thiệu khái quát về ĐHTT, thành phần hoá học, tác dụng dược lý, sử dụng chữa bệnh, cơ chế tác dụng, phương pháp nuôi cấy, một số chế phẩm hiện có quảng cáo bán ở Việt Nam và một số hình ảnh thu được.

Quyển sách có thể phục vụ cho đông đảo các bác sỹ, thầy thuốc Đông Tây y, các sinh viên y dược, các cán bộ giảng dạy, các nhà khoa học có liên quan và nhân dân nuôi sử dụng để tham khảo và nghiên cứu.

Chúng tôi rất biết ơn các tác giả có các tài liệu, các công trình đã công bố mà chúng tôi trích dẫn trong sách. Cảm ơn Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, cảm ơn Trường Đại học Công nghệ Vạn Xuân và cảm ơn Nhà xuất bản Y học đã hỗ trợ và tạo mọi điều kiện thuận lợi để chúng tôi hoàn thành được quyển sách này.

Các tác giả

Chương 1

ĐÔNG TRÙNG HẠ THẢO (ĐTHT): ĐẶC ĐIỂM HÌNH THÁI, PHÂN LOẠI VÀ CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÂN LOẠI

I. ĐẶC ĐIỂM HÌNH THÁI VÀ PHÂN LOẠI ĐTHT

Hiện nay đã phát hiện được nhiều loài ĐTHT, trong đó ĐTHT Trung Quốc (TQ) được chú ý hơn cả về hình thái sinh học và phân loại. Sau đây là mô tả về ĐTHT TQ *Cordyceps sinensis*. *C.sinensis* có dạng nấm, dạng quả thể mọc trên xác sâu bướm thuộc giống *Hepialus* ở độ cao trên 3800m ở Tây Tạng, các tỉnh Tây Nam Trung Quốc, Nepal và trên các đồng cỏ ở cao nguyên thuộc Himalaya. Mặc dù vậy, đôi khi cũng gặp ở các vật chủ là côn trùng khác. Cây nấm *C.sinensis* có gốc gắn với đầu của sâu, có hình giống như gậy đánh khúc quân cầu, đầu có dạng hình chùy (giống *Cordyceps* xuất phát từ tiếng Latinh, *Cord* = chùy, *ceps* = đầu). Nấm dạng quả thể có màu nâu đen hoặc màu đen, dài khoảng 4-11cm, trọng lượng khoảng 0,06g. Sâu khi còn tươi có dạng con tằm, có màu vàng đến màu nâu, đầu màu đỏ nhạt, dài khoảng 3-5cm. Sâu có 8 đôi chân, 4 đôi chân ở giữa thân sâu là trông rõ nhất. Khi nấm đạt đến độ thành thực nhất tiêu thụ đến 99% chất dinh dưỡng từ thân sâu và sâu biến thành xác khô. Nấm quả thể thành thực sẽ phát tán các bào tử ra chung quanh khoảng vài cm, nếu gặp gió có thể phát tán cao hơn. Một số loài sâu của giống *Hepialus* bị nhiễm nấm bởi các bào tử nấm *C.sinensis*. Nấm *C.sinensis* thuộc vào loại nấm phát triển hàng năm. Trên các đồng cỏ của Tây Nam TQ hoặc cao nguyên Himalaya, người ta thu hoạch ĐTHT vào tháng 4 đến tháng 8 hàng năm. Cơ chế xâm nhiễm của nấm *C.sinensis* và sâu đến

nay chưa biết rõ. Vào mùa đông sâu bị nhiễm bào tử nấm qua ăn phải bào tử nấm hoặc qua các hơi thở của sâu. Nấm phát triển bằng chất dinh dưỡng của sâu, khi sử dụng hết chất dinh dưỡng của sâu làm sâu chết khô. Đến mùa hè, nấm phát triển thành cây mọc ra từ đầu sâu vươn ra khỏi mặt đất. Thời gian để nấm phát triển thành dạng quả thể kéo dài trong cơ thể sâu cả các tháng mùa đông đến cuối xuân đầu hè.

Trong sự phát triển của nấm hiện nay cũng có tranh cãi là nấm ký sinh hay nấm cộng sinh. Hiện có 2 quan điểm. Theo nhà bệnh lý côn trùng Jaroslav Weiser (1965) Tiệp Khắc và Jayaraj, S. Ấn Độ thì *Cordyceps* là ký sinh vì trong đó có nhiều loài của *Beauveria*, *Metarhizium*, *Isaria* và ngay cả *Cordyceps* cũng gây bệnh côn trùng và được sử dụng trong phòng trừ sâu hại. Ngày nay, các giống nấm trên được coi là đồng danh, cùng giống loài có tên khác nhau hay dị hình thái. Một số nhà sinh học khác lại coi là nấm cộng sinh như theo Suh và cộng sự 2001. Sở dĩ như vậy là khi nuôi trồng ĐHTT *C.sinesis* nhân tạo phát hiện thấy giai đoạn phát triển dị hình thái dạng nấm men. Dạng nấm men này giống như dạng nấm men đã tìm thấy trong cơ thể côn trùng khác, cũng có lợi cho đời sống của côn trùng đó. Ở ngành nấm, phần lớn là ở dạng sợi (mycelium), ở dạng này nấm thường tồn tại lâu hơn dạng nấm quả thể và bền vững hơn. Dạng nấm quả thể chịu tác động của nhiều yếu tố: nóng, lạnh và nguồn dinh dưỡng. Một khi các yếu tố này đáp ứng thì mới thành dạng quả thể. Điều này thấy rõ trong việc nuôi trồng nấm *C.sinesis*, ở dạng cây nấm hay dạng sợi là tùy theo điều kiện nuôi cấy được bảo đảm đầy đủ. Có vẻ rằng sự nghiên cứu thứ tự sắp xếp ADN có thể dễ dàng trả lời câu hỏi liệu rằng *Cordyceps* là một sinh vật đơn lẻ hay là một vật ký sinh. Trong sự phân tích ADN gần đây của 29 mẫu *Cordyceps sinensis* từ cao nguyên Thanh Hải - Tây Tạng, đã tìm thấy những thay đổi về gen trung bình là gần 50% trong số những loài khác nhau đã được thử nghiệm. Và không một loài nào trong số này thử nghiệm phù hợp với “loại mẫu” được lưu tại phòng mẫu cây

của Vườn thảo dược Hoàng Gia ở Kew, Anh. Sự sắp xếp ADN sâu xa hơn của các dị hình thể được so sánh với *Cordyceps sinensis* bố mẹ cho thấy có sự thay đổi lớn. Thực tế quá lớn đến nỗi mà các nhà điều tra đã kết luận rằng trong 20 mẫu khác nhau được nuôi cấy để bán hiện nay của *Cordyceps sinensis* chỉ có *Hirsutella sinensis* là một dị hình thực sự. Sự sắp xếp lại ADN là hiển nhiên có trong *Cordyceps*. Nó thể hiện là *Cordyceps* có thể hết hợp với một số ADN của chính con côn trùng đó để lấy thức ăn, sau đó làm mất đi sự sắp xếp ADN của côn trùng này khi tăng trưởng từ bào tử được sản sinh hay từ các mô của cơ thể. Rõ ràng là những thử nghiệm sâu hơn về gen sẽ là cần thiết để nói *Cordyceps* là ký sinh hay cộng sinh.

II. HỆ THỐNG PHÂN LOẠI LOÀI ĐTHT TQ *Cordyceps sinensis* (Theo Holliday 2004)

- Giới nấm
- Ngành Ascomycota
- Lớp Ascomycotes
- Bộ Hypocreales
- Họ Clavicipataceae
- Giống (chi) *Cordyceps*
- Loài *Cordyceps sinensis* (Berk) Saccardo, 1878 (*C.sinensis* = *Cs*)
- Tên gốc *Sphaeria sinensis* Berkeley, 1843

Dị hình thái có tên *Cephalosporium dongchungxiacao*, *Cephalosporium sinensis*, *Chrysosporium sinensis*, *Mortierella hepiali*, *Peecilomyces hepiali*, *Scytalidium sp*, *Scytalidium hepiali*, *Tolypocladium sinensis* (*Hirsutella sinensis*). Ở Trung Quốc, do các viện nghiên cứu và hãng sản xuất đưa ra nhiều dòng ĐTHT *C.sinensis* khác nhau có các tên *Cephalosporium sinensis*, *Peecilomyces sinensis* Cn 80-2, *Scytalidium sp*,

Hirsutella sinensis, *Mortierella hepiali*, *Peacilomyces hepiali*, *Scytalidium sp.*, *Scytalidium hepiali*, *Tolypocladium sinensis* với các sản phẩm thương mại khác nhau. Hiện nay ĐHTT không bó hẹp ở *C.sinensis* mà có nhiều giống loài khác nhau được sử dụng trong y học. *Cordyceps* có loài ký sinh ở côn trùng như sâu bướm, côn trùng cánh cứng, bọ xít, chuồn chuồn, ve sầu, kiến, nhện và ngay cả ở nấm. Loài ký sinh ở nấm *Cordyceps ophiolossoides*, dịch chiết của nấm này có tác dụng chống khối u. Do nấm *Cordyceps* có các giai đoạn phát triển khác nhau tùy theo yếu tố môi trường: dạng nấm quả thể, dạng sợi, dạng dị hình thái nên rất khó phân loại. Do đó, cùng một giống loài có các tên khác nhau. Việc phân loại chính xác cần phải dùng đến sinh học phân tử, phân tích gen. Chi nấm *Cordyceps* có tới 350 loài khác nhau, chỉ riêng ở Trung Quốc đã tìm thấy 60 loài. Tuy nhiên cho đến nay người ta mới chỉ nghiên cứu nhiều nhất được về 2 loài *Cordyceps sinensis* (Berk) Sacc. và *Cordyceps militaris* (L. ex Fr) Link. Loài thứ hai được gọi là *Nhộng trùng thảo*. Việc phân tích DNA của ĐHTT để xác định các loài khác nhau của *Cordyceps* là cần thiết. ĐHTT *Cordyceps* có nhiều loài, đặc biệt loài *C.sinensis* ở dạng sinh sản hữu tính được chú trọng hơn cả, đã được sử dụng làm thuốc bổ và chữa bệnh hàng trăm năm nay. Hiện nay, ĐHTT *Cordyceps* do thị trường đòi hỏi nhiều, do đó đã khai thác quá mức nên cạn kiệt ở ngoài tự nhiên, nên người ta đã tiến hành nuôi trồng nhân tạo bằng sợi mycelium của *C.sinensis*. Đây là dạng sinh sản vô tính của ĐHTT *C.sinensis*. Hơn thế nữa, nhiều loài khác nhau của *Cordyceps* cũng được mang tên ĐHTT. Trên thị trường có khoảng 10 loài thuộc giống *Cordyceps* mang tên ĐHTT. Ngoài ra còn có sản phẩm không phải ĐHTT *C.sinensis* nhưng cũng dán nhãn *C.sinensis*. Các sản phẩm ĐHTT trên thị trường hiện nay giá trị về bổ dưỡng và dược tính rất khác nhau đến hàng trăm lần, và mỗi loài lại có giá trị chữa trị riêng từng loại bệnh. Bởi vậy, việc xác định loài là rất cần thiết. Tuy nhiên, việc xác định loài nấm ĐHTT *Cordyceps* là rất khó khăn bởi hình thái của chúng thay

đổi theo môi trường và hình thức sinh sản hữu tính (dạng quả thể) và hình thức sinh sản vô tính (dạng mycelium - nấm). Ngoài ra chúng còn chịu tác động của môi trường nên có thể biến thành dạng dị hình thái khiến các nhà phân loại nhầm lẫn. Ví dụ, *Beauveria* và *Metarhizium*, *Isaria* là đồng danh của *Cordyceps*.

III. CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÂN LOẠI

Việc xác định chính xác loài của *Cordyceps* không thể dựa vào hình thái mà phải dựa vào phân tích ADN của các loài ĐTHT. Chen Yue Qin và cộng sự (2002) đã dùng phương pháp phân tích so sánh đoạn sao chép bên trong của ADN ở các loài khác nhau cho thấy *C.sinensis* tuy ở các vùng địa lý khác nhau nhưng hoàn toàn đồng nhất. Sự sai khác chỉ xảy ra ở các loài dùng để thay thế *C.sinensis*. Từ phân tích trên, Chen Yue và cộng sự đề nghị dùng phân tích ADN theo phương pháp so sánh đoạn sao chép bên trong của ADN để xác định loài của *Cordyceps*. Phân tích ADN thì dùng các kỹ thuật sau:

1. Kỹ thuật PCR

Kỹ Thuật PCR được đề xướng vào năm 1980 bởi Kary Mullis đã đưa lại một cuộc cách mạng trong di truyền học phân tử. PCR là một phản ứng sinh hóa phụ thuộc nhiệt độ, sử dụng đặc điểm của quá trình sao chép ADN với sự tham gia của một loại enzym ADN - Polymerase chịu nhiệt, có hai đoạn ngắn ADN sợi đơn làm mẫu (có độ dài từ 6-30 nucleotid) và dùng đoạn ADN mạch đơn làm khuôn để tổng hợp nên sợi mới bổ sung với nó. Các sợi ADN mạch đơn làm khuôn được tạo ra theo cách đơn giản là nâng nhiệt độ lên từ 92°C - 98°C (thường ở 94°C) cho chuỗi xoắn kép ADN bung ra. Trong kỹ thuật PCR, các đoạn mẫu được chọn ở hai đầu đoạn ADN cần nhân lên, sao cho các sợi ADN tổng hợp mới được bắt đầu tại mỗi đoạn mẫu và kéo dài về phía đoạn mẫu nằm trên sợi kia để cho ra sản phẩm có độ dài

nằm giữa hai đoạn mỗi này. Độ dài của sản phẩm PCR có thể từ vài trăm cho đến hàng ngàn, thậm chí vài ngàn cặp nucleotid. Như vậy, sau mỗi chu kỳ, các điểm bám cho các đoạn mỗi lại được nâng nhiệt độ lên thích hợp cho các sợi ban đầu tách khỏi sợi mới tổng hợp, các sợi này lại được dùng làm khuôn cho các chu kỳ tiếp theo, bao gồm các bước: gắn mỗi, tổng hợp ADN và tách rời các đoạn.

Kết quả cuối cùng của phản ứng PCR là sau n chu kỳ của phản ứng, tính theo lý thuyết, sẽ có 2^n bản sao các phân tử ADN mạch kép nằm giữa hai đoạn mỗi. Như vậy, kết quả là một đoạn ADN định trước được “nhân lên” với lượng rất lớn. Ví dụ sau 30 chu kỳ số lượng bản sao ADN của PCR là 1.073.741.824.

2. Kỹ thuật điện di

Đây là kỹ thuật chủ yếu làm cho các đoạn acid nucleic hiển thị trực tiếp. Các phân tử acid nucleic ở pH trung tính, tích điện âm nhờ các nhóm phosphat nằm trên khung phosphodiester của các sợi acid nucleic. Khi đặt chúng vào một điện trường, các phân tử acid nucleic sẽ chuyển dịch về cực dương. Khi tiến hành trên môi trường thạch, các phân tử acid nucleic tùy theo kích thước sẽ dịch chuyển với các tốc độ khác nhau; loại có phân tử lượng lớn dịch chuyển chậm, loại bé hơn sẽ dịch chuyển nhanh hơn. Thạch agarose được dùng để chạy trong máy điện di, gel polyacrylamid thường dùng để phân tách các phân tử acid nucleic có kích thước nhỏ trong các ứng dụng như xác định trình tự ADN. Chỉ thị phân tử ADN hay được dùng nhất là ADN của thực khuẩn thể Lambda, có chiều dài 43kb được cắt bằng enzym giới hạn *HindIII*. ADN của thực khuẩn thể được *HindIII* cắt thành 8 phân đoạn có độ dài: 23,1kb; 9,4kb; 6,5kb; 4,3kb; 2,3kb; 2,0kb; 0,56kb; 0,125kb. Nhờ chỉ thị phân tử này mà người ta có thể xác định được độ dài của đoạn ADN nghiên cứu.

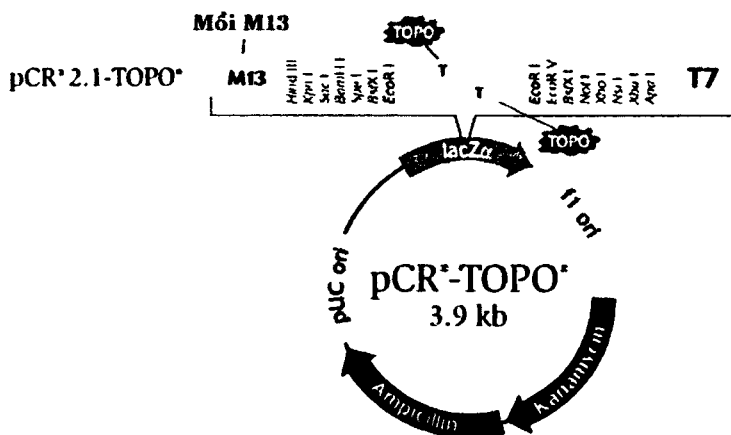
3. Kỹ thuật tách dòng

Tách dòng (clonning) hay còn được gọi là tạo dòng, nhân dòng là nhằm nhân lên và thu nhận một lượng lớn bản sao ADN từ một trình tự ADN xác định. Nó gồm 5 bước chủ yếu là:

- Chọn và xử lý vector
- Xử lý ADN cần cho tách dòng
- Tạo vector tái tổ hợp từ hai thành phần trên
- Chuyển vector tái tổ hợp vào tế bào chủ (vi khuẩn)
- Chọn lọc dòng vi khuẩn có chứa vector tái tổ hợp cần tìm hay còn gọi là phát hiện dòng cần tìm trong thư viện gen.

Quá trình tách dòng sản phẩm PCR được bắt đầu bằng công đoạn đưa ADN sản phẩm của PCR gắn vào trong hệ gen của một vòng ADN đã được thiết kế trước gọi là plasmid. Plasmid chứa ADN ngoại lai này được chuyển nạp vào tế bào chủ thích ứng để nuôi cấy với số lượng lớn và tách ADN plasmid chứa sản phẩm PCR ra, nhằm thu được một số lượng lớn bản sao ADN. Để thực hiện tách dòng sản phẩm PCR, phải có các thành phần sau: ADN ngoại lai (ADN sản phẩm của PCR, vector dẫn truyền-hay còn gọi là plasmid mang), dòng tế bào chủ thích ứng. Sản phẩm PCR có độ dài dưới 3kb có thể được gắn trực tiếp vào plasmid theo cơ chế bổ sung adenin (A) của đầu 3' ở sản phẩm PCR với thymine (T) ở đầu 3' của vector (plasmid) đã được thiết kế trước theo cơ chế tách dòng TA (tách dòng TA trực tiếp). Plasmid được sử dụng thông dụng hiện nay là loại vector pCR 2.1-TOPO của hãng Invitrogen. pCR 2.1-TOPO có kích thước là 3,9 kb, thuộc loại T-vector, được thiết kế với sự có mặt của hai nucleotide thymine (T) nằm ở hai đầu trong vùng nhân dòng đa điểm cắt của vector (vùng MCS). Do đó, vector này không tự đóng vòng được. Các đoạn ADN, sản phẩm của phản ứng PCR thông thường sẽ được gắn thêm một nucleotide adenine (A) ở cuối

đầu 3' nhờ hoạt tính đặc biệt của Taq DNA - polymerase. Các nucleotid này sẽ liên kết bổ sung với các nucleotid thymine (T) của vector tách dòng trong quá trình ghép nối sản phẩm PCR vào vector pCR 2.1-TOPO, nhờ đó mà tạo thành một plasmid tái tổ hợp vòng khép kín. Tại hai đầu của vùng MCS có bố trí rất nhiều điểm cắt của các enzym giới hạn, trong đó có điểm cắt của enzym giới hạn *EcoRI*, rất thuận lợi cho quá trình kiểm tra sản phẩm tách dòng. Ngoài ra, vector pCR 2.1-TOPO cũng chứa các gen mã hóa cho các protein - enzym cần thiết trong quá trình chọn lọc các plasmid tái tổ hợp (gen kháng sinh, operon -lac). Operon - lac chứa gen mã hóa cho enzym - galactosidase nằm trong vùng MCS, có khả năng thủy phân một loại hóa chất có tên là X - gal không màu tạo thành sản phẩm có màu xanh. Vì vậy, nếu sản phẩm PCR được gắn vào vector thì sẽ làm bất hoạt gen Lac. Do đó, các vi khuẩn mang plasmid tái tổ hợp sẽ tạo nên khuẩn lạc màu trắng được phân biệt với các vi khuẩn mang vector pCR 2.1-TOPO nguyên bản có khuẩn lạc màu xanh.



Cấu trúc của vector pCR 2.1-TOPO

Đầu tiên, ADN ngoại lai được nối vào vector nhằm tạo ra vector tái tổ hợp. Sau đó, vector tái tổ hợp chuyển nạp vào tế bào chủ và tế bào chủ được cấy trong môi trường thích hợp để nhân vi khuẩn lên nhiều lần. Cuối cùng qua các bước tách chiết ADN, người ta sẽ thu được một số lượng lớn ADN của plasmid tái tổ hợp (plasmid chứa ADN -PCR)

Các nhân tố như vector, tế bào chủ có thể thay đổi nhưng tiến trình tách dòng nói chung được thực hiện qua các bước: chọn và xử lý vector, xử lý ADN cần tạo dòng, tạo vector tái tổ hợp vào tế bào chủ, phát hiện và thu hoạch dòng cần tìm.

4. Kỹ thuật giải trình trình tự và xử lý số liệu

Giải trình trình tự ADN (ADN sequencing) là quá trình xác lập và thu nhận thành phần nucleotid của một phân đoạn ADN cần nghiên cứu. Phương pháp này kết hợp ba bước của một phản ứng, bao gồm: bung liên kết, bám mồi và tổng hợp sợi đơn nucleotid. Chuỗi ADN cuối cùng thu nhận được bao giờ cũng được xác định theo chiều 5'-3'. Mỗi một lần giải trình trình tự, chuỗi thô (chuỗi có thành phần ADN ban đầu chưa được xử lý) có độ dài khoảng vài trăm cho đến 1000 nucleotid, thông thường là 500-700 nucleotid, nếu giải trình được thực hiện trên máy giải trình tự động loại hiện đại nhất hiện nay. Giải trình trình tự gen có các thành phần tham gia giống như thành phần tham gia phản ứng PCR, nhưng có một số đặc trưng riêng biệt:

- Mỗi tham gia phản ứng giải trình trình tự là 1 chuỗi oligonucleotid. Mỗi đơn này sẽ bám vào vùng ADN nằm trên sợi đối xứng bổ sung, có thành phần nucleotid tương ứng với mồi, theo quy tắc đối xứng bổ sung. Mồi sẽ cùng với ADN - polymerase có trong hỗn hợp phản ứng, xúc tác tổng hợp nên 1 sợi ADN bổ sung có độ dài vài trăm đến 1000 nucleotid.

- Ngoài dạng dNTP bình thường còn được bổ sung thêm các thành phần base nitơ tham gia giải trình trình tự được cung cấp

ở dạng dideoxy (ddNTP): ddATP (Dideoxy Adenin Triphosphat), ddCTP (Dieoxy Cytosin Triphosphat), ddGTP (Dieoxy Thymin Triphosphat) và ddTTP (Dideoxy Thymin Triphosphat).

- Phản ứng giải trình tự có thể được tiến hành trực tiếp từ sản phẩm PCR đã được tinh sạch hoặc từ ADN plasmid tái tổ hợp. Người ta sử dụng vector pCR 2.1-TOPO của bộ TA - cloning kit để dòng hóa sản phẩm PCR, sau đó sẽ được giải trình tự trên máy xác định giải trình tự động (máy ABI - 3100 Avant của hãng Perkin - Elmer (Mỹ)).

- Đối với giải trình tự trực tiếp: dùng một môi đơn đặc hiệu bám trên chuỗi ADN của sản phẩm.

- Đối với trường hợp sản phẩm PCR được dòng hóa: do hai đầu biên bao quanh ADN tái tổ hợp, chuỗi ADN của vector được bố trí cho mỗi xuôi M13F (forward) hoặc mỗi ngược M13R (reverse) bám vào, nên trong quá trình giải trình tự, chúng sẽ cho trật tự nucleotid từ điểm bám xuyên ngang qua ADN ngoại lai, cho chúng ta chuỗi thô nucleotid của ADN plasmid tái tổ hợp. Các chuỗi thô sẽ được xử lý bằng chương trình máy tính (SeqEd 1.03) để có chuỗi có trình tự đúng trước khi đối chiếu.

- Sau khi đối chiếu, chúng ta thu được chuỗi cuối cùng, và có thể xem xét trình tự nucleotid và trình tự acid amin tương ứng.

Trên đây là những kỹ thuật cơ bản phân tích ADN nói chung và cũng dùng để phân loại các chủng loài trong đó có các loại ĐHTT.

Chương 2

CÁC HỢP CHẤT THIÊN NHIÊN TRONG ĐTHT

Cordyceps là một loại nấm thuộc ngành Ascomycota, lớp Ascomycetes. Một sự phân loại mới của các loài Cordyceps đã được gợi ý trên nền tảng phân cấp hóa học của các chuỗi nucleotide phần của 18 S rADN lấy được từ 4 loài khác nhau. Trong số các loài khác nhau của chủng loại này, *C.sinensis* (Berk) Saac được đánh giá cao trong hệ thống thuốc y học cổ truyền Trung Quốc. Bởi vì chứa đầy đủ các thành phần và hàm lượng của chúng thì rất cao. Các thành phần đó có thể kể trong một bảng danh sách như sau:

Acid Cordycepic, acid glutamic, các acid amin (phenylalanin, prolin, histidin, valin, oxyvalin, arginin); Polyamines (1,3 - diamino propan, cadaverin, spermidin, homospermidin và putrescin); Cyclic dipeptides (cyclo - (gly-pro), cyclo - (leu-pro), cyclo - (val-pro), cyclo - (ala-pro), cyclo - (ala-leu), cyclo - (ala-val) và cyclo - (thr-leu); Saccharides và dẫn xuất đường (d-mannitol, oligosacharides và polysaccharides); Sterols (ergosterol, delta -3ergosterol, ergosterol peroxide, 3-sistosterol, daucosterol và campasterol); nucleotides và nucleosides (adenin, uracil, uridin, guanin, guanosin, thymidin, deoxyuridin và cordycepin); 28 acids béo bão hòa và không bão hòa, chất dẫn xuất của chúng và các acids hữu cơ khác (oleic, linoleic, palmitic và acid stearic); vitamins (B1, B2, B12, E và K); các chất vô cơ (K, Na, Ca, Mg, Fe, Cu, Mn, Zn, Pi, Se, Al, Si, Ni, Sr, Ti, Cr, Ga, V và Zr).

Dưới đây là phân loại sơ bộ các thành phần đó: (Theo Holliday và cs 2004)

1. Những thành phần dinh dưỡng chung của *Cordyceps*

Cordyceps chứa một loạt các hợp chất dinh dưỡng. Nó chứa tất cả các acid amin, vitamin B₁, B₂, B₁₂, E và K, một loạt các loại đường bao gồm mono -di và oligosaccharides và rất nhiều các polyssaccharides (một sự phức tạp đáng ngạc nhiên và độc nhất vô nhị), protein, sterols, nucleosides và một loạt các yếu tố khác (K, Na, Ca, Mg, Fe, Cu, Mn, Zn, Pi, Se, Al, Si, Ni, Sr, Ti, Cr, Ga, V và Zn).

2. Các chất hoạt tính sinh học chính

Cordyceps [3'-deoxyadenosin] và acid Cordycepic [d-mannitol] là những hợp chất ban đầu được tách chiết từ loài *Cordyceps militaris*. Một nghiên cứu khác đã thông báo về sự mô tả của Cordycepin [3'-deoxyadenosin] và 2' deoxyadenosin sử dụng cộng hưởng từ (NMR) và quang phổ học (IR trong chiết xuất của *Cordyceps sinensis*). Những thành phần khác được tìm thấy bao gồm saccharises đa dạng và polyssaccharides có sự đa dạng và sự phức tạp đáng ngạc nhiên (bao gồm cyclofurans - cyclic rings của đường 5 carbon với những chức năng không biết, betaglucans, beta -mannans, beta mannan polymers liên kết ngang và polyssaccharides phức hợp bao gồm cả đường 5 và 6 carbon cùng nhau tham gia trong các chuỗi nhánh gồm cả hai dạng alpha và beta. Rất nhiều nucleosides đã được tìm thấy trong *Cordyceps*, bao gồm uridin, một vài cấu trúc tiêu biểu của deoxyuridines, adenosin, 2'3' dideoxyadenosin (mà đã được đưa ra thị trường khắp thế giới như là chất antiretroviruses ban đầu cho điều trị lây nhiễm HIV dưới các tên như DidannosinTM, VidexTM, và các tên khác) hydroxyethyladenosin, cordycepin [3'-deoxyadenosine], cordycepin triphosphat, guanidin, deoxyguanidin và một loạt các nucleosides oxy hóa và đã thay đổi độc nhất vô nhị khác mà không tìm thấy ở đâu ngoài thiên nhiên. Trong ghi chú đặc biệt có các hợp chất áp chế miễn dịch đa dạng được tìm thấy trong *Cordyceps*, bao gồm cyclosporin là

chất chống đối chính được sử dụng cho việc cấy ghép các bộ phận trên cơ thể người mà có nguồn gốc từ các loài *Cordyceps subsessilis* [dị hình thái: *Tolypocaldium inflatum*]. Những hợp chất áp chế miễn dịch khác được tìm thấy trong một loài liên quan mật thiết đến *Cordyceps* có tên là *Isaria Sinclairii*.

3. Polysaccharides

Trong vương quốc của nấm, và đặc biệt là *Cordyceps*, polysaccharides có thể là nổi tiếng nhất và được hiểu như là các hợp chất có hoạt tính sinh học. Một số các polysaccharides và các chất dẫn xuất đường khác như là acid cordycepic [d-mannitol] đã được nhận dạng và hoạt tính được lý đã được báo cáo. Nghiên cứu cho thấy những polysaccharides này có hiệu quả trong việc điều tiết đường trong máu, chống di căn (Nakamura và các cộng sự 1999) và hiệu quả chống ung thư và tăng cường miễn dịch.

4. Proteins và các hợp chất Nitrogenous

Cordyceps chứa proteins, peptides và tất cả các acid amin thiết yếu khác, *Cordyceps* chứa một số dipeptid cyclic không phổ biến bao gồm cyclo -[Gly-Pro], cyclo - [Leu-Pro], cyclo -[Ala-Leu], cyclo - [Ala-Val] và Cyclo - [Thr-Leu]. Khối lượng nhỏ các polyamines bao gồm 1,3 diamino propan, cadaverin, spermidin, spermin và putrescine đã được nhận dạng. Người ta nghi là chúng có tác dụng kháng sinh.

5. Sterols

Một số hợp chất loại sterol đã được tìm thấy trong *Cordyceps*. Một số trong những chất này là ergosterol, Delta - 3 ergosterol, ergosterol peroxid, 3-sitosterol, daucosterol và campasterol. v.v... Chúng có liên quan tới sex-steroid chống rối loạn tình dục.

6. Các thành phần cấu tạo khác

28 acids béo đã được bão hòa hay chưa bão hòa và các chất dẫn xuất của chúng đã được tách chiết từ *C.sinensis*. Hợp chất phân cực của chiết xuất *Cordyceps* bao gồm rất nhiều hợp chất hydrocarbons, alcohols và aldehydes. Đặc biệt thú vị đó là chuỗi hydrocarbon aromatic polycyclic (PAH) được sản xuất bởi *Cordyceps sinensis* như là chất chuyển hóa thứ cấp. Những hợp chất PAH này phản ứng với polypropylen được sử dụng trong các túi nuôi trồng nấm thông thường, dẫn đến việc sản sinh ra các sản phẩm phụ độc đối với *Cordyceps*, làm chậm sự tăng trưởng như thời gian quá trình tăng trưởng. Thậm chí những polypropylene/sản phẩm phụ PAH sẽ giết chết các sinh vật làm cho môi trường nuôi cấy *C.sinensis* trong loại túi trở nên không thực nữa. Với khoảng thời gian tăng trưởng đã được mở rộng, *C.sinensis* phải được trồng trong cốc hoặc những vật chứa đựng bằng kim loại. Những hợp chất PAH này có trong môi trường sống, nhưng là chất dễ bay hơi (không ổn định) và dễ bị mất đi nếu bị khô.

Chương 3

TÁC DỤNG DƯỢC LÝ LÂM SÀNG CỦA MỘT SỐ HOẠT CHẤT TRONG ĐHTHT

ĐHTHT đã được sử dụng trong y học cổ truyền của Trung Quốc để chữa nhiều bệnh gồm có: bệnh về đường hô hấp, bệnh phổi, bệnh thận, bệnh gan, bệnh tim mạch và yếu khả năng sinh dục và nó cũng được dùng trong chữa trị rối loạn chức năng miễn dịch và hỗ trợ điều trị virus, ung thư. Nó còn là thuốc bổ dùng cho người gầy yếu, người mới bị khỏi bệnh hiểm nghèo và có tác dụng kích dục cho cả nam và nữ giới. Nó thường được dùng cho các người già đau lưng mỏi gối. Y học cổ truyền Trung Quốc còn thường dùng để đề phòng cảm lạnh, cảm cúm và chống đỡ bệnh nhiễm trùng. Ngoài Trung Quốc, các nước phương Đông cũng biết đến ĐHTHT có tác dụng bổ dưỡng và hỗ trợ trong điều trị nhiều bệnh. Nó là dược liệu thảo dược quý giá nhất trong các loại thảo dược, hơn cả Nhân sâm Triều Tiên. Các nước phương Đông gồm Nhật Bản, Triều Tiên và nước ta cũng như các nước phương Tây chỉ chú ý đến ĐHTHT *Cordyceps sinensis* sau khi các nữ vận động viên chạy đua của Trung Quốc phá 9 kỷ lục thế giới vào cuối năm 1993. Góp phần cho các vận động viên này phá được nhiều kỷ lục thế giới là do dùng ĐHTHT. Ngày nay, phương Tây và Mỹ đã nghiên cứu khá kỹ về ĐHTHT *Cordyceps spp.* về hình thái, phát triển, nhân nuôi và các hoạt chất sinh học của chúng. Đã phát hiện ra nhiều hoạt chất sinh học và tác dụng dược liệu của chúng. Hiện nay có khoảng hơn 600 công bố về ĐHTHT, con số này ngày càng tăng do ngày càng phát hiện ra các bí ẩn của chúng và tác dụng dược học. Nhờ công nghệ sinh học hiện đại đã chứng minh được tác dụng dược lý chữa

bệnh của các chất có trong ĐHTT là hữu hiệu (bảng tóm tắt dưới đây).

Bảng 1. Tóm tắt sử dụng Cordyceps (C) và các sản phẩm của nó (chủ yếu là Cs.....) trong các điều trị về y học (Theo tác giả Subrat Sharma 2004)

Những nghiên cứu trên động vật, lâm sàng và điều trị	Hiệu quả
(1) Cải thiện về biểu hiện vật lý	
Tỷ lệ ATP và phosphat vô cơ	Tăng ($P < 0,001$)
Môi trường Hypoxic	Kéo dài tuổi thọ và sử dụng ô xy hiệu quả hơn ($P < 0,001$)
(2) Sự già yếu	
Không chịu được đến cảm, mệt, chóng mặt	Cải thiện ($P < 0,001$)
ù tai	Cải thiện ($P < 0,001$)
Sinh lý yếu	Cải thiện ($P < 0,05$)
Mất trí nhớ	Cải thiện ($P < 0,003$)
Hoạt tính lọc của peroxit dismutase, SOD (làm giảm nguyên tố oxy tự do)	Tăng đáng kể trong hoạt tính SOD tế bào máu
(3) Chức năng sinh dục	
Số lượng tinh dịch	Cao hơn ($P < 0,05$), tăng, có thể thúc đẩy spermatogenesis
Spermatose dị hình	Giảm
Tỷ lệ sống sót của Spermatose	Tăng
Hệ thống nội tiết	Thượng thận suy yếu và lách bị teo – tăng khả năng đón nhận môi trường cảm lạnh
(4) Hệ thống tim mạch và các chức năng tuần hoàn	
Tâm thất não cao hay loạn nhịp tim tâm thất	Bình phục toàn bộ/từng phần ECG, có hiệu quả cho nhịp tim nhanh và

	chậm.
Bệnh thiếu máu cơ tim	Cải thiện lâm sàng đau ngực và hồi hộp
Chất tạo tơ máu và độ nhớt	Giảm ($P < 0,01$)
Co thắt động mạch chủ	Giải phóng động mạch
Giãn động mạch và tăng cung cấp máu	Có thể làm giãn động mạch vành và các động mạch não
Nhịp tim	Có hiệu quả giảm nhịp tim
Tăng lipid huyết	Có thể xử lý
Chứng xơ vữa động mạch	Hoạt động chống lại sự hình thành
Tổng số cholesterol và triglycerid	Giảm ($P < 0,001$)
Cả hai dạng cholesterol LDL và vLDL	Giảm ($P < 0,001$)
Cholesterol HDL	Tăng ($P < 0,001$)
Đường máu	Giảm ($P < 0,001$)
(5) Hệ hô hấp	
Bài tiết trong khí quản	Tăng ($P < 0,001$) kích thích khạc đờm
Giai đoạn ho âm ỉ	Kéo dài ($P < 0,001$)
Tần xuất ho	Giảm ($P < 0,001$)
Viêm phổi mạn tính	Cải thiện lâm sàng đáng kể
(6) Thận và chức năng thận	
Ure máu	Giảm ($P < 0,005$)
Ceratinin huyết thanh	Giảm ($P < 0,005$)
Hemoglobin	Tăng ($P < 0,005$)
Độc tính thận	Hiệu quả bảo vệ thận
Bơm natri tế bào	Nâng động hơn
Phù nề chảy máu ống thận	Giảm

Ảnh hưởng hình thái học gây ra bởi cyclosporin	Ngăn chặn
(7) Hệ thống gan (viêm gan mạn tính và các bệnh liên quan)	
Viêm gan B	Trở lại bình thường trong số 1/3 bệnh nhân
Tăng SGPT	Hơn một nửa số bệnh nhân phục hồi trở về trạng thái bình thường
Albumin huyết thanh	Tăng
(8) Ung thư (hoạt tính tăng sinh)	
Di căn của khối u ác tính B16	Giảm trọng lượng gan ($P < 0,01$)
Ung thư phổi (LLC) kháng thuốc	Giảm trọng lượng gan ($P < 0,05$), ít tụ điểm di căn hơn so với chứng kiểm tra
Khối lượng ban đầu của khối u	Giảm 20% trong LLC và 47% trong B16M so với đối chứng
Hoạt tính chống ung thư in-vitro	Tế bào LLC giảm 96%, tế bào B16M giảm 62%
Bệnh nhân với ung thư tiến triển nhận được các phương pháp điều trị ung thư hợp lý	Hồi phục các chức năng của tế bào miễn dịch
Các loại ung thư	WBC ở mức $< 3000\text{mm}^{-3}$, kích cỡ khối u giảm đáng kể trong một nửa số bệnh nhân

Dưới đây có thể kể một số tác dụng được lý chữa bệnh cụ thể:

1. Tác dụng với bệnh ung thư

Ngày nay điều trị ung thư thường dùng hoá trị, xạ trị và trong điều trị bệnh ung thư trong hoá trị và xạ trị có bổ sung thêm dùng ĐHTT. Dùng ĐHTT nó có tác dụng kiểm chế phát triển của khối u, tăng khả năng miễn dịch và tăng thể lực do đó nó hỗ trợ cho điều trị bệnh ung thư trong biện pháp hoá trị và xạ trị.

2. Tác dụng chống khối u

Dùng polysaccharides phân đoạn CI-P và CI-A, chiết xuất từ ĐHTT *Cordyceps* với liều 1-10mg/kg trọng lượng mỗi ngày cho chuột có khối u đã cho ta thấy có tác dụng chống khối u sarcoma 180. Một chất kiềm polysaccharides có tên là CI-6I dẫn xuất từ ĐHTT loài *C.sobolifera* nó có tác dụng chống với marine sarcoma 180 với liều dùng 10mg/kg/ngày. Mijuno 1999 đã nghiên cứu B-(1-3)-D-glucan, phân đoạn CO-N, có dẫn xuất từ ĐHTT *C.ophioglossoides* tác dụng của nó chống lại chuỗi tế bào sarcoma 180, thường được dùng để thực nghiệm các chất chống khối u với liều 0,5mg/kg tiêm vào chuột có khối u, khối u bị kiềm chế phát triển, tỷ lệ đạt đến 98% (Theo Ohmori và cộng sự 1986). Các chất kể trên là tiềm năng để phát triển thuốc chống khối u. Nhiều nghiên cứu điều trị bệnh nhân ung thư ở Trung Quốc và Nhật Bản có sử dụng *Cordyceps* thì kết quả dương tính rõ. Trong một nghiên cứu điều trị 50 bệnh nhân bị ung thư phổi với liều điều trị là 6g/ngày cùng với hoá trị, khối u giảm xuống 46%. Đã có sử dụng ĐHTT điều trị các loại ung thư khác nhau với liều 6g/ngày trong vòng hai tháng cho thấy bệnh được cải thiện đáng kể, kiểm tra tế bào bạch cầu thấy tăng cao ở các bệnh nhân có khối u giảm 50% (Theo Zhou và các cộng sự 1998).

3. Tác dụng điều tiết miễn dịch

Nó có tác dụng điều tiết miễn dịch của cơ thể và ngăn ngừa bệnh của một số loài thuộc ĐHTT giống *Cordyceps*. Nó có hai chức năng điều chỉnh tăng hoặc giảm miễn dịch. Khi các bệnh nhân bị thiếu khả năng miễn dịch, như ở bệnh nhân ung thư, viêm gan B và HIV được sử dụng ĐHTT hỗ trợ điều trị, kết quả cho thấy số lượng và tác động của bạch cầu trong máu tăng. Ngược lại với bệnh nhân tăng miễn dịch quá cao như bệnh bạch cầu (lymphoma) hoặc các bệnh thấp khớp (rheumatoid arthritis) khi dùng ĐHTT cho thấy số lượng và tác động của bạch cầu trong máu giảm ngược lại số lượng hồng cầu lại tăng. Quá trình này diễn biến là do các cơ chế trong các pha khác nhau sản xuất

máu. Các tế bào máu tất cả được sản xuất trong tủy xương. Chúng ra khỏi tủy xương đầu tiên ở dạng chưa thành thực và sau đó xâm nhập vào các cơ quan khác trở thành thành thực với các dạng khác nhau của tế bào máu như hồng cầu, tế bào T. Khi có mặt của ĐHTT Cordyceps, nó ảnh hưởng lên các cơ chế khác nhau sản sinh hồng cầu, bạch cầu và tế bào T. ở đây, nó trực tiếp tới quá trình biến đổi các tế bào máu ở dạng chưa thành thực thành thành thực.

4. Tác dụng của ĐHTT trong ghép cơ quan ở người

Năm 1976 ở Na Uy tìm ra một loại nấm dạng sợi, có ở trong đất. Được xác định tên là *Polypocladium inflatum*, nó sản ra một số chất sinh học trong quá trình trao đổi chất, chúng có tiềm năng khoáng nấm. Trong nghiên cứu về loại nấm này đã đưa ra được nhiều loại thuốc chống nấm. Một chất có tiềm năng trong các thuốc chống đào thải. Trong ghép các cơ quan ở người thường gặp phải vấn đề: bộ phận được ghép vào cơ thể người nhận thường bị hệ miễn dịch coi như “ngoại xâm” và chống lại bằng cách đào thải, nhiều trường hợp dẫn đến tử vong. Một loại thuốc có tên là Cyclosporin được sử dụng trong ghép cơ quan ở người để chống đào thải cơ quan mới ghép. Thuốc này có nguồn gốc từ nấm *P.inflatum* vào năm 1976 người ta không biết rằng nó có chính là thể sinh sản vô tính của ĐHTT Cordyceps hay không? Theo Segelken 2002 nó là *C.subsessilus*. Thuốc Cyclosporin đã mang lại điều kỳ diệu trong ghép cơ quan ở người, nhưng nó cũng hạn chế trong sử dụng vì độc tính của nó. Nhiều bệnh nhân sử dụng Cyclosporin bị suy thận. Ngược lại nếu dùng Cyclosporin cùng với ĐHTT *C.sinensis* ở liều 3g/ngày trong 15 ngày, chứng suy thận sẽ giảm. Ở Trung Quốc có báo cáo vấn đề trên. Giống nấm Cordyceps không chỉ có tác dụng kiểm chế miễn dịch, nó cũng cho thấy làm tăng miễn dịch trong nhiều nghiên cứu. Nếu như vai trò của Cordyceps làm tăng hoạt động của thực bào và tăng cường hệ miễn dịch của ruột thì đây là điều rất quan trọng vì phản ứng tăng cường miễn dịch của ruột đóng vai trò đến 70% tất cả các

phản ứng bảo vệ của hệ miễn dịch. Ở ruột hàng ngày xảy ra rất nhiều loại vật thể và vi sinh vật xâm nhập, nhiều loại có khả năng sử dụng cơ thể chúng ta như là thức ăn và nơi cư trú. Nhờ có hệ miễn dịch của ruột mà chúng ta tránh được tác hại của chúng. Một nghiên cứu ở chuột thí nghiệm cho uống ĐHTT *C.sinensis* ở dạng chiết xuất bằng nước nóng cho thấy hoạt động của các thực bào tăng gấp đôi. Hơn nữa khi kiểm tra cho thấy một số cytokin như CTM – CSF và IL-6 cũng tăng gấp đôi. Các cytokin này được biết có tác động lên hệ thống miễn dịch. Như dẫn chứng ở trên cho thấy dịch chiết nước nóng *C.sinensis* có tác động tăng cường hệ miễn dịch.

5. Tác động đến bệnh thận

Y học cổ truyền phương Đông thường coi ĐHTT là bổ thận tráng dương, tuy vậy cần có dẫn chứng. Hiện nay đã có nhiều nghiên cứu về tác dụng của ĐHTT với bệnh suy thận và giảm chức năng của thận. Các nghiên cứu cho thấy *Cordyceps* có tác dụng tăng cường chức năng của thận là do nó có tác động làm tăng lượng 17-hydroxy-corticosteroid và 17-ketosteroid (Theo Zhou và cs 1998). Hai chất này có vai trò quan trọng trong chức năng của thận. Ở bệnh nhân suy thận mạn tính dùng ĐHTT với liều 3-5g/ngày cho thấy bệnh giảm đáng kể và chức năng của thận được cải thiện so với bệnh nhân không dùng ĐHTT. Ở bệnh nhân bị suy thận thường có huyết áp cao và protein trong nước tiểu cao, nếu dùng ĐHTT trong vòng một tháng cho thấy huyết áp giảm và protein trong nước tiểu cũng giảm. Hơn nữa, xét nghiệm cho thấy ở bệnh nhân suy thận dùng ĐHTT làm tăng mức độ Superoxid dismutase (SOD). Việc tăng mức độ SOD có 2 tác dụng, nó làm tăng khả năng giải phóng oxygen và làm giảm sự oxy hoá làm hại tế bào. Một nghiên cứu dùng ĐHTT đối với 57 người bị suy thận, liều dùng 4-5g/ngày cho thấy sau 6 ngày 86% bệnh nhân hồi phục chức năng thận so với nhóm đối chứng dùng thuốc khác, chỉ có 45% hồi phục chức năng thận. Thời gian hồi phục ở nhóm ĐHTT cũng ngắn hơn

nhóm đối chứng. Các dẫn chứng trên cho thấy ĐHTT có tác dụng bổ thận và hồi phục chức năng của thận với bệnh nhân suy thận. Dùng ĐHTT an toàn hơn vì độc tính thấp.

6. Tác dụng điều hoà đường huyết

Ở bệnh nhân đái tháo đường có 2 typ là typ1 và typ2. Typ1 là phụ thuộc vào insulin, typ2 là không phụ thuộc vào insulin. Trên thế giới, hiện nay có khoảng 350 triệu người mắc phải bệnh đái tháo đường, typ1 chiếm khoảng 10%, typ2 chiếm khoảng 90%. Bệnh đái tháo đường rất nguy hiểm vì nó còn gây ra biến chứng, kèm theo các bệnh khác. Dùng ĐHTT cũng có tác dụng làm giảm đường huyết trong bệnh đái tháo đường. Gou và cộng sự 1995 đã thí nghiệm dùng ĐHTT điều trị bệnh đái tháo đường. ở nhóm bệnh nhân dùng ĐHTT với liều 3g/ngày, cho thấy 95% bệnh nhân có lượng đường máu ổn định so với dùng thuốc khác, cùng thời gian chỉ có 54% có lượng dùng đường máu ổn định. Nghiên cứu cũng cho thấy nếu kết hợp ĐHTT với thuốc khác hiệu quả sẽ đạt cao hơn. Một bệnh khác mà có liên quan mật thiết đến bệnh đái tháo đường đó là chứng nghiện rượu. Những người nghiện rượu có xu hướng với tỷ lệ bệnh đái đường cao hơn và giảm glucose huyết hơn so với các bệnh khác được tìm thấy trong xã hội. Liệu có phải còn gây nên sự rối loạn chất chuyển hoá đường trong máu, hay những người bị rối loạn chất chuyển hoá đường trong máu có xu hướng lớn hơn đối với những người lạm dụng rượu là chưa rõ ràng. Ở bất cứ trường hợp nào Cordyceps cũng thể hiện có thể giúp cả hai đái tháo đường và nghiện rượu. Thú vị là những khám phá trong nghiên cứu này là những người nghiện rượu đều mất ham muốn với rượu trong vòng 46 giờ bắt đầu bằng chế độ ăn uống Cordyceps. Những nghiên cứu tiếp theo đã khẳng định quan sát này về khả năng giảm cơn thèm rượu của Cordyceps. Những nghiên cứu sâu hơn về lĩnh vực này đã được chỉ ra rất rõ ràng.

7. Tác dụng với chức năng của phổi

Y học cổ truyền Trung Quốc tin tưởng rằng ĐHTT có tác dụng bổ phổi do khả năng của nó thúc đẩy tăng sử dụng oxy. Điều này đã được chứng minh ở thí nghiệm sống trong môi trường thiếu oxy đối với chuột. Ở lô cho sử dụng Cordyceps và lô không sử dụng Cordyceps cho thấy: lô sử dụng Cordyceps thời gian sống dài hơn gấp 3 lần lô đối chứng. Nhìn chung Cordyceps có tác dụng với nhiều bệnh về phổi: hẹp phế quản, viêm phế quản, lao và hen. ĐHTT có tác dụng chống viêm và đặc trị với bệnh hen phế quản. Dùng ĐHTT sẽ có tác dụng tăng sự lưu thông không khí trong phổi do đó giảm nhẹ các cơn hen. Một thí nghiệm điều trị bệnh hen cho thấy, ở lô dùng Cordyceps điều trị có tới 81,3% chống được triệu chứng hen trong vòng 5 ngày. Trong khi đó lô đối chứng không dùng ĐHTT mà dùng thuốc khác chỉ đạt 61,1% kéo dài thời gian điều trị tới 9 ngày (theo Halpern 1999). ĐHTT rất có tác dụng trong điều trị các bệnh về phổi theo y học cổ truyền Trung Quốc. Ngày nay y học hiện đại cũng chứng minh điều đó là đúng.

8. Đối với tim mạch

Thảo dược Cordyceps là một trong những lựa chọn dược phẩm hàng đầu đối với những bệnh hiểm nghèo ở Trung Quốc ngày nay. Cả y học cổ truyền và y học hiện đại đều chứng minh ĐHTT có tác dụng làm ổn định nhịp tim, có tác dụng với bệnh nhân bị loạn nhịp tim là do tác động của adenosin có trong ĐHTT (theo Pelleg và cs) 1990. Ở ĐHTT Cordyceps có chứa nhiều adenosin và các nucleosid như ở phần các hoạt chất sinh học của ĐHTT đã trình bày. Các chất này có nhiều tác dụng đến tuần hoàn của mạch vành và tuần hoàn não (Theo Toda và cs 1982 và Berne 1980). Dùng ĐHTT trong điều trị bệnh rối loạn nhịp tim cho đến nay chưa thấy tác dụng phụ và nó rất an toàn do rất ít độc. Y học cổ truyền đã dùng từ lâu để điều trị bệnh về tim và đứt mạch máu não (đột quỵ). Nhiều nghiên cứu điều trị bệnh suy tim mạn

tính bằng ĐHTT ở một thời gian dài kết hợp với các thuốc thông thường: hydroxin, hydrochlorothiasid, dopamin và dobutamin, có tác dụng cải thiện cuộc sống. Nó gồm tăng cường thể lực, tinh thần ổn định, điều hoà sinh dục và chức năng của tim ổn định, so với nhóm người đối chứng (Theo Chen 1995).

9. Đối với gan

Đã có nhiều nghiên cứu về ĐHTT với chức năng của gan. Các nghiên cứu đều cho thấy Cordyceps có tác động lên chức năng của cơ quan này. Ở phương Đông, ngày nay rất phổ biến ĐHTT kết hợp với thuốc điều trị viêm gan B và C. Trong một nghiên cứu dùng ĐHTT kết hợp với thuốc lamivudin để điều trị viêm gan B (lamivudin là thuốc kháng virus). Trong nghiên cứu ngày nay cho thấy nhóm có kết hợp dùng ĐHTT với lamivudin có thời gian khỏi bệnh ngắn hơn so với nhóm không kết hợp ĐHTT (Theo Wang và cs 2002). Liu và các cộng sự (1986) được báo cáo lại trong một nghiên cứu khác được thực hiện với 22 bệnh nhân những người được chẩn đoán với bệnh viêm gan mạn tính giai đoạn sau. Sau 3 tháng sử dụng 6-9g Cordyceps/ngày, tất cả các bệnh nhân đã thể hiện sự cải tiến đáng kể trong các thử nghiệm chức năng gan. Trong một nghiên cứu rất thú vị khác được thực hiện vào năm 1994 ở Trung Quốc, nơi có 70 bệnh nhân bị viêm gan virus mạn tính và ung thư giai đoạn cuối được điều trị với Cordyceps hay có sự kết hợp của các thảo dược đã thể hiện kết quả tốt đối với bệnh gan.

Về tác dụng giảm cholesterol: ngày nay, có nhiều thuốc làm giảm cholesterol có nguồn gốc từ nấm, thí dụ như *statin*, thuốc có nguồn gốc từ nấm, được sử dụng rộng rãi ở thế giới. Thuốc này được sản xuất từ giống nấm *Plenrolus* và một loại thuốc khác từ nấm là *Lentinula ododes*, gọi là eritadenin. Nó cũng có tác dụng hạ cholesterol trong máu. Trong khi đó, các stalin lại can thiệp vào việc sản xuất cholesterol trong gan bằng việc ức chế những enzym cố định, eritadenin xuất hiện để tham gia

bằng việc làm tăng sự bẻ gãy và loại trừ cholesterol. Nấm như là một nhóm chỉ ra nhiều chất có hoạt tính làm giảm cholesterol và triglycerid trong máu. Tuy vậy nếu dùng các chất trên kết hợp với ĐHTH thì hiệu quả còn tốt hơn. Trong các nghiên cứu trên người và động vật, việc sử dụng Cordyceps kết hợp với việc làm giảm cholesterol và triglycerid và tăng tỷ lệ cholesterol HDL so với LDL. Điều quan trọng nhất là Cordyceps được chứng minh qua nhiều thử nghiệm chính thức và những quan sát lâm sàng hoạt động một cách tích cực trong việc đảm bảo cholesterol và triglycerid ở mức người mạnh khỏe.

10. Tác dụng chống suy giảm tình dục ở cả nam và nữ

Cordyceps được sử dụng hàng thế kỷ trong Y học cổ truyền Trung Quốc để điều trị suy giảm tình dục ở cả nam/nữ, như hypolipidism và bất lực. Các dữ liệu tiền lâm sàng trên những ảnh hưởng của Cordyceps sinensis trên chuột cho thấy những ảnh hưởng như sex-steroid (Wan và các cộng sự 1988). Những thử nghiệm lâm sàng trên người đã chỉ ra hiệu quả giống nhau của Cordyceps trong việc chống lại việc giảm ham muốn tình dục. Kết quả của một nghiên cứu như vậy (Yang và các cộng sự 1995) đã cho thấy mức tăng nước tiểu trong 24 giờ là 17-ketosteroid, được so sánh với nhóm đối chứng. Những kết quả này chỉ ra rằng Cordyceps sinensis có thể ảnh hưởng đến ham muốn và chức năng tình dục của bệnh nhân, cũng có thể qua hệ thống hormon tình dục hoặc trực tiếp tác động lên cơ quan sinh dục, song song với những ảnh hưởng trên trục hypothalamo-pituitary-adrenocortical” (Zhu, 1998). Sự có mặt của acid amin, vitamin, kẽm và các yếu tố khác được tìm thấy ở trong Cordyceps được giả định làm tăng tỷ lệ tinh dịch, như đã thể hiện trong những nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng (Guo, 1986). Trong 3 nghiên cứu riêng rẽ được thực hiện ở Trung Quốc trên tổng số 756 bệnh nhân bị giảm ham muốn tình dục (hypolipidism). Các bệnh nhân đó được điều trị hoặc bằng placebo hoặc bằng Cordyceps sinensis 3g/ngày trong vòng 40

ngày. Sau khi hoàn tất nghiên cứu 40 ngày, 64,8% trong số các bệnh nhân trong nhóm Cordyceps được báo cáo lại là có sự cải tiến về ham muốn tình dục của họ, trong khi chỉ có 23,8% cho thấy sự tiến triển trong nhóm placebo. Cũng có nghiên cứu khác trên 492 bệnh nhân có ghi chú là thiếu ham muốn tình dục đã tìm thấy niềm tin ở căn bệnh này khi sử dụng Cordyceps. Trong một nghiên cứu khác trên cả (ông già và bà già) phụ nữ và nam giới có tuổi với những phàn nàn về việc giảm ham muốn tình dục, bất lực và các chức năng sinh dục khác, Cordyceps được sử dụng 3g/ngày cho 40 ngày thì thấy mức độ cải thiện đã rõ. Làm tăng lượng tinh trùng, làm tăng chất dịch chứa tinh trùng và làm giảm lượng tinh trùng xấu được ghi lại trong đa số các bệnh nhân nam giới và hơn 2/3 số bệnh nhân báo cáo về việc chứng bất lực của họ mất đi. Những cải thiện trong ham muốn tình dục đã được ghi lại trong đa số các bệnh nhân nữ. (Zhu và các cộng sự 1998). Cordyceps được rõ ràng chỉ ra như một tác nhân chữa bệnh trong việc điều trị hypolibidenism và các chức năng tình dục khác ở cả nam và nữ giới...

11. Có thể sử dụng Cs như là một thuốc trừ sâu sinh học

Đó là ích lợi khác của giống nấm ĐTHT Cordyceps, ngoài tác dụng dùng trong y học mà ngày nay vẫn còn nhiều bí ẩn về tác dụng của nấm Cordyceps thì một số loài đã được dùng làm thuốc sâu sinh học. Như ở phần phân loại đã cho thấy giống nấm Beauveria, Isaria và Metarhizium là đồng danh (cùng giống mang nhiều tên khác nhau) của Cordyceps. Trong phòng trừ sâu hại như Beauveria bassiana, tên còn gọi là Bạch cương tằm (ký sinh trên tằm dâu). B. bassiana ký sinh trên 200 loài sâu gồm sâu bướm và côn trùng cánh cứng. Metarhizium có ở sâu bướm và côn trùng cánh cứng bị bệnh. Hiện nay đã xác định M.anasopliae chính là loài dị hình thái của *C.brittlebankosoides* Cordyceps. Tương tự như vậy nấm mối (ở trong tổ mối) Termitomyces cũng là Cordyceps mà loài nấm này đã được các nhà bệnh lý côn trùng dùng làm chất hấp dẫn mối hại để diệt.

Với *Isaria* cũng phát hiện thấy ký sinh ở một số loài bướm. Từ nấm *Isaria felina* đã tách chiết được chất *Isariin* B, C và D có tác dụng trừ sâu. Trong các loại *Isariin* thì *Isariin* D là có hoạt tính trừ sâu cao nhất, đã thí nghiệm với sâu bướm *Galleria mellonella*. Từ loài nấm *M.anasopliae* đã tách chiết ra được: hợp chất destruxin (Theo Tamura và cs). Cấu trúc của destruxin rất phức tạp. Các hợp chất này đã được thử nghiệm diệt sâu xanh hại cây thuốc lá *Heliothis veriscens*. Các nhà bệnh lý học côn trùng đã thống kê được nhiều loài nấm (Theo Jayaraj 1986) thuộc các giống *Cordyceps*, *Isaria*, *Hirsutella* có ký sinh ở côn trùng có tác dụng trị sâu hại. Trong đó *Hirsutella sinensis* chính là ĐTHT *C.sinensis* (Holliday J.C. 2004). Sở dĩ chúng có nhiều đồng danh (cùng giống loài có nhiều tên khác nhau) là do công tác phân loại nấm. Giống *Cordyceps* rất đa dạng hình thái phụ thuộc vào điều kiện sinh thái, vật chủ, môi trường. Các điều kiện khác nhau sẽ tạo ra các hình thái nấm khác nhau như dạng quả thể, dạng sợi và dị hình thái. Đây là điều còn nhiều bí ẩn về mặt sinh học của *Cordyceps*.

12. Có thể sử dụng Cs như là một hoá chất trong việc ướp xác (hoại tử khô)

Triển vọng sử dụng trong công nghệ ướp xác. Từ các quan sát các vật chủ có *Cordyceps* ký sinh sau khi sử dụng hết các chất dinh dưỡng từ sâu, các sâu đều khô và không bị thối. Điều này, chúng tôi cũng thấy ở tằm. Sau khi gây nhiễm cho tằm, tằm chết khô nhưng không bị thối rữa. Hiện nay vấn đề này đang được nghiên cứu trong công nghệ ướp xác.

Chương 4

CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA CÁC HOẠT CHẤT TỰ NHIÊN 2'-3' DEOXYNUCLEOSIDES TRONG ĐTHT

***Cordyceps sinensis* (Cs) có vai trò tương tự như thuốc tổng hợp hoá học acyclovir trong điều trị các bệnh virus, nhiễm khuẩn và ung thư**

Sau khi tìm hiểu thuốc hoá học acyclovir diệt virus và hoạt chất sinh học 2'-3' deoxynucleosides của ĐTHT có cùng cơ chế tác dụng như nhau, thấy đây là một phát hiện mới nên GS. Đái Duy Ban đã tham khảo các tài liệu và viết ra chương này để làm sáng rõ hơn cơ chế tác dụng diệt virus, vi khuẩn và ung thư hiện nay của ĐTHT.

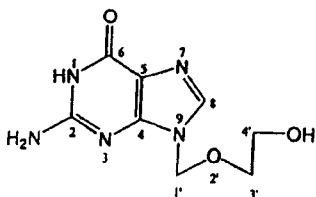
I. KHÁI QUÁT VỀ THUỐC DIỆT VIRUS HOÁ HỌC ACYCLOVIR

(Phần này trích dẫn từ tài liệu báo cáo của GS Trần Văn Sung 2009) acyclovir (hình 2) là một dược phẩm tổng hợp hoá học từ những năm 80 có bản chất là những nucleosides dùng để điều trị virus đặc biệt điều trị virus Herpes simplex (HSV). HSV đã gây ra các bệnh zona, mụn rộp da v.v... Vật chủ của HSV chủ yếu là người. Ổ chứa virus tại hạch giao cảm, được bài xuất không thường xuyên ở miệng hoặc đường sinh dục. Bệnh truyền qua tiếp xúc gần: giữa người và người. HSV không gây tử vong và có thể gây nhiễm tiềm tàng nên hơn một phần ba dân số thế giới có thể nhiễm tái phát và truyền bệnh khi có sinh tổng hợp virus. HSV phân bố rộng khắp toàn cầu, cả ở những nước đang phát

triển hay-phát triển, thậm chí cả những bộ tộc Brazil hoang dã mà không có sự khác biệt nhiều về số mắc. Tỷ lệ kháng thể đặc hiệu trong cộng đồng rất khác nhau, do đó, tỷ lệ nhiễm tiềm tàng cũng rất khác nhau tùy lứa tuổi, phong tục, địa lý và loài HSV. HSV có 2 loại là HSV-1 và HSV-2. Những yếu tố liên quan đến nhiễm HSV-1 là xảy ra sớm trong cộng đồng trẻ em nghèo với tỷ lệ người lớn có kháng thể dao động từ 70 – 80%, thậm chí, có thể lên tới 95. Những cộng đồng có mức sống cao hơn, nhiễm HSV-1 xảy ra muộn hơn và tỷ lệ có kháng thể khoảng 40 – 60%. Nhiễm tiên phát thường xảy ra ở trẻ dưới 5 tuổi, không có triệu chứng. Nhiễm HSV-2 có dịch tễ học của bệnh lây qua đường tình dục. Yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ nhiễm là giới tính, chủng tộc, tình trạng hôn nhân, và nơi cư trú. Trẻ em và cộng đồng tu sĩ hầu như không có kháng thể, người lớn thì phụ thuộc số bạn tình, hoạt động tình dục đồng giới hoặc khác giới. Tỷ lệ kháng thể ở gái mãi dâm và những người có nhiều bạn tình có thể lên tới 95%. Theo ước tính, khoảng 40 – 60 triệu người ở Mỹ nhiễm HSV-2. Cũng giống nhiễm HSV, HSV-2 có thể được bài xuất không triệu chứng, cung cấp ổ chứa virus, một nguồn truyền bệnh rất quan trọng. Tần suất tái phát của herpes sinh dục khoảng 60%. Tỷ lệ mắc bệnh này ở Việt Nam cũng tương đối cao. Để chữa các bệnh do HSV gây ra cần các loại thuốc đặc hiệu. Acyclovir, {9-[(2-hydroxyetoxy)-metyl]guanin} (ACV, 1), là một hoạt chất được sử dụng làm chất ức chế quá trình phân bào của virus herpes với tính đặc hiệu cao.

Acyclovir (ACV) lần đầu tiên được công bố bởi nhóm nghiên cứu của Schaeffer. ACV là một chất tương tự nucleosid có tác dụng chọn lọc trên tế bào nhiễm virus herpes. Đây là chất ức chế đặc hiệu sự nhân của virus herpes simplex 1 và 2 (HSV1 và HSV2) và virus Varicella zoster mà hầu như không gây độc cho tế bào vật chủ. ACV được vận chuyển vào trong tế bào nhờ chất vận chuyển nucleoside (hình 3). Thuốc được hoạt hoá ngay trong tế bào thành dạng ACV monophosphat (ACVMP) dưới tác dụng của enzym Thymidin kinase của virus. Sau bước phosphoryl hoá

đầu tiên, rất quan trọng này, ACVMP được tiếp tục chuyển hoá thành ACV diphosphat (ACVDP) và ACV triphosphat (ACVTP) nhờ Thymidin kinase của tế bào. ACVTP là dạng hoạt tính của thuốc với tác dụng là ADN Polymerase của virus. ACVTP cạnh tranh với dGTP để được ưu tiên chèn vào chuỗi ADN đang kéo dài, do thuốc không có nhóm OH-3' ở đường 2'-deoxyribose nhóm chức năng thiết yếu để gắn tiếp với nucleosid triphosphat tiếp theo, nên sự tổng hợp chuỗi bị dừng lại, vì vậy, ACV triphosphat được coi như một yếu tố “kết thúc chuỗi bắt buộc”. Ở tế bào lành, do không có Thymidine kinase của virus nên thuốc không được phosphoryl hoá thành ACVMP, do vậy, dạng có hoạt tính hầu như không được hình thành và gây độc cho tế bào. Do đó, hoạt tính kháng virus của ACV là rất chọn lọc.



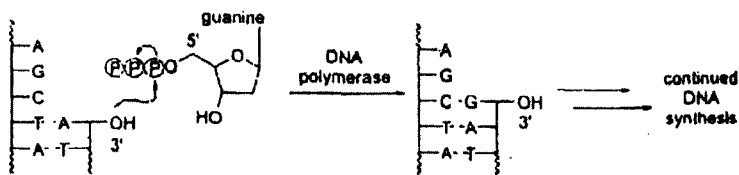
1

Cơ chế tác động lên virus của acyclovir

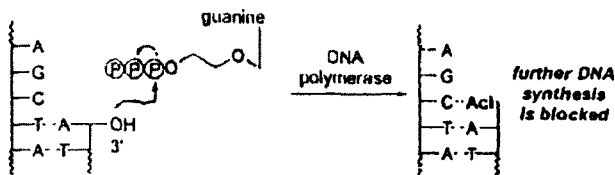
Do hoạt tính kháng virus chọn lọc và hiệu quả, ACV nhanh chóng thu hút được sự quan tâm của các nhà hoá học cũng như dược học. Trong ba thập kỷ gần đây có nhiều cố gắng để tổng hợp ACV bằng các con đường khác nhau đã được công bố (Hong Wu Gao và cs 2000). Trong đó có thể kể đến 5 con đường đơn giản và hiệu quả thường được sử dụng đi từ purin và từ pyrimidin tổng hợp acyclovir từ purin có thể đi từ O-6-oxopurin, từ O-6-purin hay từ C-6-halopurin hay từ C-6-

sulfurpurin. Còn tổng hợp acyclovir từ pyrimidin thì có thể bắt đầu từ furazanopysimidin.

normal incorporation of guanosine:



incorporation of acyclovir triphosphate:

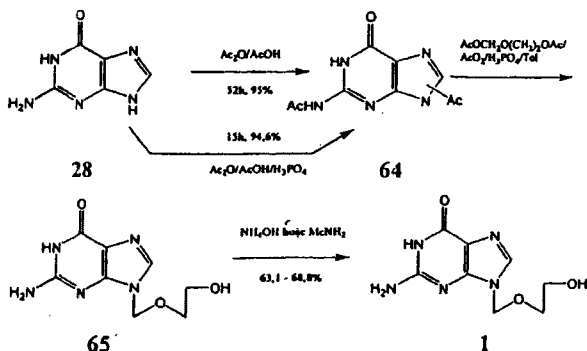


Cơ chế tác động lên virus của acyclovir

Nhưng theo patent (bằng sáng chế) của Mỹ số US 5,648,489 năm 1997 tổng hợp acyclovir như hình 3 thấy đơn giản hơn nhiều bởi vì sử dụng các tác nhân khá phổ biến, rẻ tiền và hiệu quả. Phương pháp tổng hợp này là sự cải tiến của các phương pháp tổng hợp acyclovir trong công nghiệp trước đây. Do đó, đây là phương pháp có thể áp dụng để tổng hợp với lượng lớn trong công nghiệp hiện nay.

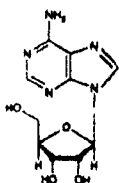
ACV hiện nay đang được sử dụng rộng rãi trên thế giới và nằm trong danh mục thuốc thiết yếu của Bộ Y tế Việt Nam. ACV được bào chế dưới nhiều dạng khác nhau như: viên nén (200mg, 400mg, 800mg), viên nang 200mg, dạng bột pha tiêm, hỗn dịch uống, mỡ dùng ngoài 5% và mỡ tra mắt 3%. Sau khi vào cơ thể qua đường uống, ACV được hấp thụ chậm và không hoàn toàn, chỉ 10-20% tổng liều có tác dụng. ACV tác động vào 2

enzyme của virus là Thymidin kinase (TK) và ADN Polymerase, thuốc có thể làm giảm 50% sự nhân lên của virus ở liều 0,1 μ M với HSV-2 (phương pháp PRA). ACV khuếch tán vào hầu hết mọi tổ chức, thời gian bán huỷ của thuốc là 3 giờ, của ACVTP trong tế bào gây nhiễm là 1-2 giờ. Sau khi uống thuốc, nồng độ tối đa trong huyết tương ở trạng thái ổn định khoảng 0,6-1,6 μ g/ml trong một khoảng thời gian gấp 5 lần thời gian bán huỷ (15 tiếng). Khi tiêm tĩnh mạch 5-10 mg/kg, nồng độ trong huyết tương đạt tương ứng là 10-20 μ g/ml. Ở người giảm chức năng thận, thời gian bán huỷ của ACV trong huyết tương dài hơn, thuốc ít được chuyển hoá và 85% được thải trừ qua nước tiểu ở dạng không biến đổi. Ngoài ACV, có thể chỉ định những thuốc khác để điều trị herpes như Valacyclovir (ValACV), Foscarnet (PFA), Penciclovir (PCV), Ganciclovir (GCV) và Cidofovir (CDV). Tuy nhiên, ACV vẫn được coi là thuốc đầu tay chỉ định cho HSV. Trong danh mục thuốc thiết yếu của Bộ Y tế Việt Nam chỉ có thuốc acyclovir.

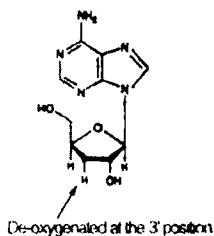


II. CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG DIỆT VIRUS, VI KHUẨN VÀ CHỐNG UNG THƯ CỦA HOẠT CHẤT TỰ NHIÊN 2'-3' DEOXYNUCLEOSIDES TRONG ĐHTH CORDYCEPS SINENSIS

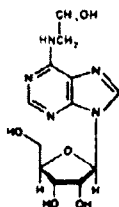
Normal Adenosine



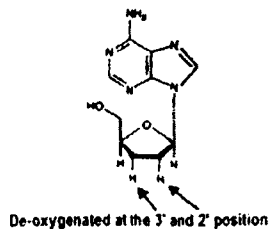
Cordycepin



Hydroxyethyladenosine



Dideoxyadenosine

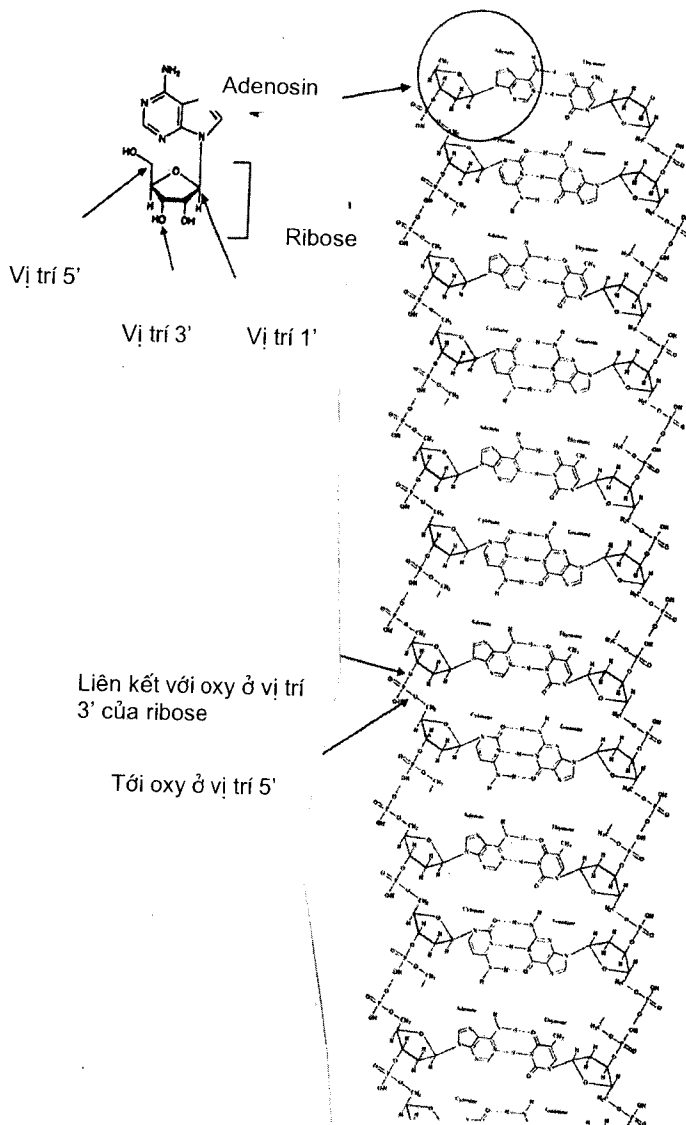


Một số nucleosid tìm thấy trong Cordyceps
(theo Holliday 2004)

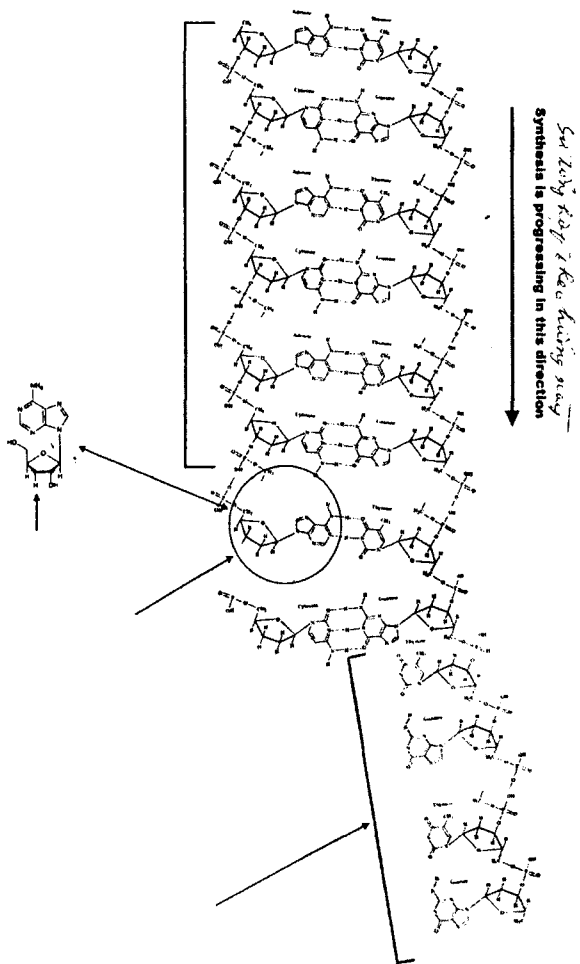
(Phần này trích dẫn từ tài liệu đã công bố của Hollyday và cs. 2004). Phản ứng chống virus, vi khuẩn và ung thư của Cordyceps ngoài sự điều biến miễn dịch đã được biết đến bởi các hợp chất polysacharid thì còn thấy một số nucleosid đã thay đổi trong Cordyceps, điển hình như Cordycepin [3'-deoxyadenosin] cũng có tác dụng giống như acyclovir chống virus nói trên. Đây là một phân tử rất giống với adenosin bình thường, nhưng thiếu một nguyên tử oxy trên đường pentose của phân tử ở vị trí 3'. Việc thiếu oxy 3' như vậy cũng có thể được nhìn thấy trong những hợp chất Cordyceps khác, như Dideoxyadenosin (DidanosineTM, VidexTM).

Cấu trúc của ADN phụ thuộc vào oxy này để tạo ra liên kết giữa các nucleosides gần nhau. Liên kết này giữ vị trí 3' và 5' trên các phân ribose của các nucleosides, đặc biệt hình thành cấu trúc thang làm giữ các ADN với nhau. Trong việc tái tạo lại bất cứ tế bào nào, bước đầu tiên là tách phân tử ADN xuống phần giữa, giống như mở khoá kéo giữa các cặp nucleosides bổ sung. Bước tiếp theo là đồng thời chèn các nucleosides bổ sung mới vào. Chúng cần hình thành những liên kết giữa các cặp bổ sung và làm hình thành nên những liên kết đường – phosphat giữa vị trí 3' và 5' ở phía ngoài rìa của phân tử ribose. Điều này, thực chất là cấu trúc giữ các ADN lại với nhau. Việc tổng hợp các phân tử ADN mới bắt đầu một cách mau lẹ, bằng việc chèn liên tục của các nucleosides bổ sung mới cùng một lúc vào phân tử ADN mới được thành lập, cho đến khi chuỗi ADN ban đầu được tái tạo lại hai lần, mỗi một những chuỗi đó sao lại một cách chính xác của chuỗi ban đầu làm hình thành nên mã di truyền cho thế hệ mới của tế bào. Việc tổng hợp tiếp tục được bắt đầu bằng việc chèn của mỗi nucleosid mới, trừ khi một phân tử deoxyadenosin 3' (cordycepin) được kéo vào. Khi điều này xảy ra, sẽ không cho sự xuất hiện của oxy ở vị trí quan trọng đó để hình thành nên liên kết 3' và 5', và việc tái tạo phân tử ADN mới dừng lại. Một khi mà việc tổng hợp ADN dừng lại, tế bào không thể tiếp tục phân chia và không có tế bào mới nào được

hình thành. Trong các tế bào động vật có vú thông thường thì việc chèn của adenosin đã bị oxy hoá là không quan trọng, vì các tế bào khoẻ mạnh có sự kế thừa cơ chế sửa chữa của ADN. Khi loại lỗi này xảy ra, nucleosid bị thay đổi (cordycepin) được chuyển tới chuỗi nucleosides, và một đoạn adenosin mới được chèn. Tuy nhiên, đúng bản chất mà nói, tế bào ung thư bị mất cơ chế sửa đổi ADN này. (Nếu chúng không thể sửa chữa những lỗi của ADN, chúng có thể là những tế bào ung thư). Hầu hết các vi khuẩn và virus (bao gồm cả virus HIV) thiếu cơ chế sửa đổi ADN này. Khi chúng ta nhìn vào tỷ lệ mà tế bào ung thư tái tạo, rõ ràng rằng làm thế nào để cơ chế này có thể gây ra một phản ứng chống khối u đáng kể được. Ví dụ, những tế bào mô vú khoẻ mạnh thông thường có biên độ sống trung bình trong khoảng 10 ngày, sau đó tái tạo lại và một tế bào khác được hình thành. Nhưng những tế bào ung thư vú nhân nhanh hơn nhiều so với tế bào khoẻ mạnh. Chúng tái tạo cho bản thân chúng cứ mỗi 20 phút. Điều này có nghĩa là tế bào ung thư đang được tái tạo lại nhanh hơn khoảng 750 lần so với mô khoẻ mạnh xung quanh đấy. Nếu cordycepin là độc đối với cả hai loại tế bào khoẻ mạnh, và tỷ lệ giết tế bào ung thư thực sự là cao hơn, tỷ lệ 750/1. Loại cơ chế làm gián đoạn tổng hợp ADN cũng giống như hiệu quả chống ung thư của một số tác nhân hoá trị liệu khác, chẳng hạn acyclovir nói ở trên. Cơ chế ức chế tổng hợp ADN của cordycepin giống hệt cơ chế ức chế tổng hợp ADN của acyclovir nên ĐHTT có khả năng chống virus. Dưới đây là những hình ảnh cho phân tích cấu trúc của cơ chế này. (ảnh của Holliday và cs. 2004).



Theo Holliday 2004



Theo Holliday 2004

Chương 5

ỨNG DỤNG CHỮA MỘT SỐ BỆNH VÀ ĐỘ AN TOÀN CỦA ĐHTH

Như các chương trên đã nói đến: các phân tích hoá học cho thấy trong sinh khối (biomass) của Đông trùng hạ thảo có 17 acid amin khác nhau, có D-mannitol, có lipid, có nhiều nguyên tố vi lượng (Al, Si, K, Na...). Quan trọng hơn là trong sinh khối đông trùng hạ thảo có nhiều chất hoạt động sinh học mà các nhà khoa học đang phát hiện dần dần ra nhờ các tiến bộ của ngành hoá học các hợp chất tự nhiên. Nhiều hoạt chất này có giá trị dược liệu thần kỳ. Trong đó phải kể đến acid cordiceptic, cordycepin, adenosin, hydroxyethyl-adenosin, đáng chú ý hơn là nhóm hoạt chất HEAA (Hydroxy-Ethyl-Adenosine-Analogs). Đông trùng hạ thảo còn có chứa nhiều loại vitamin (trong 100g đông trùng hạ thảo có 0,12g vitamin B12; 29,19 mg vitamin A; 116,03 mg vitamin C, ngoài ra còn có vitamin B2 (riboflavin), vitamin E, vitamin K...)

Các nghiên cứu y học và dược học đã chứng minh được các tác dụng sau đây của Đông trùng hạ thảo:

1. Chống lại tác dụng xấu của các tân dược đối với thận, thí dụ đối với độc tính của cyclosporin.
2. Bảo vệ thận trong trường hợp gặp tổn thương do thiếu máu.
3. Chống lại sự suy thoái của thận, xúc tiến việc tái sinh và phục hồi các tế bào tiểu quản ở thận.
4. Làm hạ huyết áp ở người cao huyết áp.
5. Chống lại hiện tượng thiếu máu ở cơ tim.

6. Giữ ổn định nhịp đập của tim.
7. Tăng cường tính miễn dịch không đặc hiệu.
8. Điều tiết tính miễn dịch đặc hiệu.
9. Tăng cường năng lực thực bào của các tế bào miễn dịch.
10. Tăng cường tác dụng của nội tiết tố tuyến thượng thận và làm trương nở các nhánh khí quản.
11. Tăng cường dịch tiết trong khí quản và dễ khạc đờm.
12. Làm chậm quá trình lão hoá của cơ thể.
13. Hạn chế bệnh tật của tuổi già.
14. Nâng cao năng lực chống ung thư của cơ thể.
15. Chống lại tình trạng thiếu oxygen của cơ thể.
16. Tăng cường tác dụng lưu thông máu trong cơ thể.
17. Hạn chế tác hại của tia gamma đối với cơ thể.
18. Tăng cường tác dụng an thần, trấn tĩnh thần kinh.
19. Tăng cường việc điều tiết nồng độ đường trong máu.
20. Làm giảm cholesterol trong máu và chống xơ vữa động mạch.
21. Xúc tiến tác dụng của các nội tiết tố.
22. Tăng cường chức năng tiêu hoá và hấp thu các chất dinh dưỡng.
23. Ức chế vi sinh vật có hại, kể cả vi khuẩn lao.
24. Kháng viêm và tiêu viêm.
25. Có tác dụng cường dương và chống liệt dương.v.v...

Vì Đông trùng hạ thảo thu hoạch từ thiên nhiên chỉ có hạn, môi trường tự nhiên thích hợp cho sự phát triển của Đông trùng

hạ thảo lại toàn là các vùng núi non và cao nguyên hiểm trở, xa xôi, cho nên việc chứng minh các hoạt chất đều tập trung trong nấm *Cordyceps sinensis* nhất là gần đây việc thành công trong việc nuôi cấy ở quy mô công nghiệp (với nổi lên men) hoặc ở quy mô thủ công nghiệp (nuôi trên môi trường xốp trong các lọ miệng rộng có nút bông). Theo các ghi chép về đông dược cổ, Đông trùng hạ thảo là một vị thuốc bồi bổ hết sức quý giá, có tác dụng tích cực với các bệnh như rối loạn tình dục, thận hư, liệt dương, di tinh, đau lưng mỏi gối, ho hen do phế hư hoặc cả phế, thận đều hư, và có tác dụng tốt đối với trẻ em chậm lớn. Một số nghiên cứu hiện đại chỉ ra rằng Đông trùng hạ thảo có tác dụng tăng cường công năng của tuyến thượng thận, cải thiện chức năng thận, nâng cao năng lực miễn dịch, kháng khuẩn, kháng virus, chống ung thư và phóng xạ. Mặt khác các nghiên cứu cổ truyền cũng như các thực nghiệm hiện đại đều xác định Đông trùng hạ thảo hầu như không có tác dụng phụ đối với cơ thể người và động vật. Liều uống ĐTHT an toàn đối với chuột thí nghiệm là trên 45g/1kg thể trọng. Tùy theo từng bài thuốc mà Đông trùng hạ thảo tham gia, người ta có các chế biến nó khác nhau. Phổ biến nhất là hầm lên hoặc ngâm rượu.

Qua phân tích các thành phần hoá học của *Cordyceps* chúng ta thấy chúng đều là những hợp chất có hoạt tính sinh học mạnh. Chẳng hạn:

1. Đối với các thành phần nucleosid

Như phần cơ chế ở chương 4 đã nói:

- Cordycepin (*S'*-deoxyadenosine); acid cordycepic (d-mannitol) 2'-deoxyadenosin hầu như giống adenosin bình thường, chỉ có khác là thiếu nguyên tử oxy trên ribose ở vị trí 3' hay 2'. Việc thiếu oxy ở các vị trí này đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong việc làm mất liên kết với nucleosid tiếp theo. Như vậy sự tổng hợp ADN bị dừng lại, tế bào không thể phân chia để tạo ra tế bào mới được. Tế bào khoẻ

có cơ chế sửa chữa ADN, cho nên khi có lỗi thì lập tức cordycepin được tách ra và adenosin bình thường khác được gắn vào. Song trong tự nhiên, tế bào ung thư mất cơ chế sửa chữa ADN. Hầu hết các vi khuẩn và tất cả các virus (bao gồm cả virus HIV) cũng thiếu cơ chế sửa chữa này. Do vậy cordycepin trong ĐHTT có tác dụng chống ung thư, chống virus và chống vi khuẩn sinh thối nên có thể ướp xác được.

- Các nucleosid khác như guanidin, deoxy guanidin, uridin, deoxy uridin adenosin, 2', 3' deoxy adenosin mà hợp chất này đã được sử dụng rộng rãi trên thế giới để điều trị nhiễm trùng HIV dưới cái tên Didanosin, Videx và các chất khác.

2. Đối với các polysaccharid

- Các saccharid khác nhau và các polysaccharid có những thành phần đáng ngạc nhiên như các cyclofuran, beta glucan, beta mannan, polym của beta mannan liên kết chéo và nhiều các polysaccharid phức tạp khác. Một số lượng lớn polysaccharid và các dẫn xuất đường như acid cordycepic [d-mannitol] đã được tách chiết ra và tác dụng dược lý học đã được báo cáo. Nghiên cứu đã chỉ ra các polysaccharid có tác dụng trong điều hoà đường huyết, có tác dụng chống di căn và chống ung thư. Các interleukin, interferon, NO, các kháng thể bởi những tế bào miễn dịch được hoạt hoá do receptor CR3 màng của chúng liên kết với các polysaccharid này.

3. Đối với các protein và các thành phần hợp chất chứa nitơ

- Đông trùng hạ thảo chứa nhiều protein khác nhau, các peptid, các acid amin cần thiết và một số các polyamin như 1, 3 diamino propan, cadaverins, spermidin, spermin và putrescin có vai trò trong tăng cường miễn dịch và phòng chống ung thư.

- Trong Đông trùng hạ thảo còn chứa một số dipeptid vòng không phổ biến như cyclo-[Gly-Pro], cyclo-[Leu-Pro] và cyclo-[Th-Leu], những chất này hình như có thể có những vai trò kháng sinh như người ta đã giả thiết.

4. Đối với các hợp chất sterol

- Các sterol đã được tìm thấy trong đông trùng hạ thảo, đó là ergosterol, delta-3 ergosterol, peoroxid ergosterol, 3 – sitosterol, daucosterol, campasterol. Các sterol này có vai trò hormon steroid đối với cơ thể.

5. Đối với một số thành phần khác

- Trong Đông trùng hạ thảo người ta còn tìm thấy có các thành phần áp chế miễn dịch như cyclosporin, có tác dụng chống lại sự loại trừ miếng ghép, nó được dùng làm thuốc trong ghép cơ quan cho người.

Ngoài ra còn tìm thấy một vài hợp chất khác trong đông trùng hạ thảo cũng có tác dụng áp chế miễn dịch tương tự.

- 28 acid béo bão hoà và chưa bão hoà cũng như các dẫn xuất của chúng cũng được tìm thấy trong Đông trùng hạ thảo. Đặc biệt có nhiều hydrocarbon thơm vòng và có những vai trò tác dụng riêng của chúng.

Tóm lại, do những cơ chế tác dụng của các hợp chất nói trên nên Đông trùng hạ thảo ngày nay được sử dụng rộng rãi trong:

- Phòng chống ung thư.
- Phòng chống các bệnh virus bao gồm cả HIV.
- Phòng ngừa tác hại của phóng xạ và hoá chất.
- Điều hoà miễn dịch.
- Hỗ trợ ghép cơ quan.

- Tăng cường chức năng thận (mệt mỏi bất lực, đau lưng, thoái hoá thận do khả năng tăng 17-hydroxy corticosteroid và 17 - ketosteroid).

- Làm giảm đường huyết trong bệnh đái tháo đường do vai trò điều hoà miễn dịch của đông trùng hạ thảo trong chống phá hoại tuyến tụy nơi tế bào sản xuất insulin.

- Đối với phổi tăng cường sử dụng oxy, chống viêm, chống co thắt để điều trị các bệnh viêm phế quản mạn tính, hen, tắc nghẽn phổi.

- Đối với tim mạch - tăng cường tuần hoàn mạch vành và mạch não cũng như nhịp tim nhờ sự có mặt của adenosin, deoxyadenosin và các nucleosid khác.

- Đối với gan, Đông trùng hạ thảo cũng có tác dụng thông qua điều trị gan, tụy và trị bệnh đái tháo đường, vì chúng ta biết rằng gan là cơ quan sản xuất và loại trừ cholesterol, do đó khi rối loạn ở gan thì ảnh hưởng đến cholesterol và triglycerid máu và đái tháo đường do tụy cũng dẫn tới tăng lipid máu.

- Đối với vấn đề rối loạn chức năng sinh dục nam, nữ: đông trùng hạ thảo chứa những sterol giống như steroid sinh dục do đó có khả năng hỗ trợ điều trị rối loạn tình dục ở cả nam và nữ như giảm bản năng tình dục và bất lực.

Liều dùng của ĐTHT: bởi vì những dữ liệu lâm sàng về Cordyceps không thấy liên quan đến độc tố được ghi lại. Theo cách cổ truyền thì nó được đưa vào trà hay ăn tất cả, ăn nó hoặc là nấu với một loạt các loại thức ăn. Ngày nay, thêm vào những cách truyền thống được đã thiết lập của việc dùng Cordyceps, các khuẩn ty dạng bột và những chiết xuất khuẩn ty là có sẵn trong các dạng viên con nhộng hay không phải dạng viên con nhộng. Hiện nay không có các tiêu chuẩn đáng tin cậy để so sánh với các hãng khác của Cordyceps, nhưng nói

chung chất lượng Cordyceps đang được cải thiện. Vì ngày càng có nhiều thử nghiệm lâm sàng được báo cáo lại, liều dùng cho các bệnh khác nhau sẽ trở nên chuẩn hoá hơn. Chất lượng của Cordyceps nuôi cấy trên thị trường và những mối nguy hiểm của chi cũng như là giá cả của Cordyceps thiên nhiên cũng đang được xem xét. Mua Cordyceps từ một nhà cung cấp đáng tin cậy cùng với các dữ liệu phân tích hoàn chỉnh được cung cấp là cách tốt nhất và chi phí hiệu quả nhất để có được loại thảo dược quý hiếm này.

Chống chỉ định thì chưa biết tường tận. Chỉ chú ý là khi sử dụng trong đái tháo đường phụ thuộc insulin thì tăng đường huyết có thể xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường dùng insulin hay uống các thuốc chống đái tháo đường vì Cordyceps làm tăng việc đón nhận insulin vào tế bào.

Tương tác thuốc thì thấy: có một số chứng cứ quan sát làm thay đổi chất chuyển hoá glucose trong máu của cơ thể trong các bệnh nhân sử dụng Cordyceps với những loại thuốc chống đái tháo đường. Những hợp chất antiretroviral xảy ra tự nhiên được tìm thấy trong Cordyceps (ví dụ 2'3' dideoxyadenosine) có thể dẫn đến tăng hiệu quả hay giảm yêu cầu liều dùng cho các bệnh nhân đang cùng điều trị liệu pháp với các thuốc antiretroviral khác. Rất nhiều thuốc antiretroviral hiện nay trên thị trường có lượng độc tố đáng kể, người ta hy vọng rằng việc kết hợp của Cordyceps vào một số phương thuốc điều trị đó giúp cho bệnh nhân giảm được dùng một số thuốc tổng hợp độc hơn, trong khi không làm giảm hiệu lực của điều trị. Ngoài ra, không có sự tương tác thuốc nào bất lợi với ĐTHT được nói tới.

Về tác dụng phụ: có rất ít tác dụng phụ được chỉ ra với việc sử dụng Cordyceps, mặc dù có một số lượng ít người có thể trải qua bệnh khô miệng, buồn nôn hay bị đi ỉa. Việc tăng khả năng tình dục là tác dụng phổ biến nhất được ghi lại bởi những người đã được điều trị với Cordyceps, tuy

nhiên rất ít người phản nản về điều này. Rất nhiều người cảm thấy rằng khi lần đầu tiên họ sử dụng Cordyceps, họ sẽ trải qua một cảm giác minh mẫn đầu óc, đôi khi tiếp giáp với trạng thái làm giảm ở những giai đoạn đầu của việc say LSD, màu sắc trở nên sáng hơn và mọi thứ như là nổi bật với sự rõ ràng như pha lê. Những ảnh hưởng này thường mất đi trong vòng 2 ngày sử dụng Cordyceps. Đã từng có những báo cáo về những phản ứng không thường xuyên đối với Cordyceps, nhưng loại phản ứng này là không phổ biến. Có rất ít dữ liệu đã được nói về cách sử dụng Cordyceps cho những phụ nữ mang thai hay đang cho con bú, hay cho những trẻ sơ sinh, vì vậy những ghi chú phù hợp thông thường nên được đưa ra với những loại bệnh nhân này.

Về độc tố: Cordyceps được chứng minh là chất thảo dược không có độc tố đối với những hàng loạt ảnh hưởng tinh thần hiển nhiên trên cơ thể. Trong khi không có độc tố trên người được ghi lại, các mô hình động vật đã tìm thấy một lượng CD^{50} của 27g/kg khi tiêm vào chuột. Cho thỏ uống trong vòng 3 tháng ở mức 80g/ngày, không có sự khác thường nào được nhìn thấy từ những xét nghiệm máu hay trong thận hay các chức năng gan. (Huang và các cộng sự 1987). Cordyceps được cho là một chất rất an toàn với rất ít độc tố.

Chương 6

MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP NUÔI CẤY ĐTHT

Phần này các tác giả sử dụng tài liệu công bố của Holliday và cộng sự (2004). Ở số đa dạng của loài *Cordyceps*, những loài mà hiện nay được nuôi trồng vì mục đích y học và được sử dụng trong hỗ trợ sức khỏe và thuốc y dược trên thế giới bao gồm: *Cordyceps sinensis*, *Cordyceps militaris*, *Cordyceps sobolifera*, *Cordyceps subsessilis*, *Cordyceps ophiolosoides* và các loại khác. Phương pháp nuôi cấy đồng *Cordyceps* này là rất đa dạng. Khuẩn ty của nó được nuôi cấy trên một tập hợp các môi trường, đáng chú ý nhất là ấu trùng côn trùng (xác tằm) và vô số các hạt ngũ cốc. Loại nấm này, sau một số khó khăn ban đầu, đã được ra quả từ cả hai ấu trùng tằm và hạt dựa vào các cơ chất. Vì mục đích thương mại, điều này ít quan trọng hơn như người ta thường nghĩ. Như tài liệu phân tích về khuẩn ty là rất giống với cơ thể thực vật tự nhiên, vì vậy việc ra quả là không cần thiết để đạt được một sản phẩm y học chất lượng. Vì sự hiếm hoi và giá cả đắt đỏ của các loại đã thu thập được từ tự nhiên, các nỗ lực cũng đã được thực hiện để nuôi cấy *Cordyceps*. Sau nhiều sự thất vọng ban đầu trong nỗ lực nuôi cấy, các phương pháp đa dạng có tính chất thương mại cuối cùng đã đạt được vào cuối những năm 70. Vào giữa những năm 80, đa số các *Cordyceps* có sẵn trên thị trường thế giới được nuôi cấy nhân tạo. Bởi vì sự phát triển của các phương pháp nuôi cấy dựa trên công nghệ sinh học hiện đại, nên các hoạt chất sức khỏe hiếm có trước đây đã tăng đáng kể trong hai mươi năm qua.

Nguyên thủy ĐTHT là ở cao nguyên Tây Tạng, Nepal ở độ cao trên 3000m. ĐTHT *Cordyceps sinensis* xuất hiện trên các đồng cỏ chăn gia súc ở Tây Tạng, một số tỉnh Tây Trung Quốc

và Nepan. Sâu hại đồng cỏ bị bệnh mốc nấm *C.sinensis*. Người ta thu hoạch các sâu bướm đêm *Hepialis* sp. bị nấm ký sinh làm ĐTHT, ĐTHT hoang dã là dạng rất quý và hiếm, giá rất đắt, hơn cả Nhân sâm Triều Tiên. Do giá cao nên dẫn đến khai thác cạn kiệt. Để bù đắp thiếu hụt ĐTHT, người ta đã nghĩ cách nhân nuôi. Ngày nay ĐTHT bán rộng trên thị trường phần lớn là dạng nhân nuôi và là dạng lên men sợi. Dạng lên men sợi nấm nếu theo một quy trình, thông số nghiêm ngặt sẽ cho sản phẩm tương đương với dạng tự nhiên. Với phát triển của công nghệ sinh học hiện đại người ta có thể nhân nuôi để tạo ra nhiều hoạt tính sinh học quý hiếm trong ĐTHT của *Cordyceps*, acid cordicepic và Hydroxypethybadnosin. Hiện nay Mỹ và Nhật phần lớn đi theo con đường nhân nuôi nhân tạo.

Nhân nuôi nhân tạo có 2 cách chính là dùng môi trường lỏng và môi trường rắn. Mỗi một loại môi trường đều cho kết quả khác nhau và ưu điểm khác nhau. Nhân nuôi trên môi trường lỏng sử dụng nuôi trồng hoặc công nghệ lên men, phương pháp này thường được sử dụng ở Trung Quốc, nấm được cấy vào các thùng lên men có môi trường đã được tiệt trùng. Môi trường có đầy đủ các chất dinh dưỡng để bảo đảm cho các sợi nấm phát triển nhanh. Sau khi các sợi nấm mọc trong môi trường lỏng nó được thu hoạch bằng biện pháp sàng lọc loại bỏ môi trường còn lại các sợi nấm và sau đem sấy khô, phương pháp này có ưu điểm là nhanh, thu hoạch được sinh khối lớn nhưng lại có hạn chế bởi các chất tiết từ ngoại bào bị rò rỉ trong chu trình phát triển của nấm ra môi trường và sau đó bị loại bỏ cùng với môi trường. Nhiều chất có hoạt tính sinh học được sinh ra từ ngoại bào và chúng được phát hiện ở các sợi nấm có nồng độ ít. Ở đây có một vấn đề tranh luận, có tác giả đưa ra rằng hoạt tính sinh học của ĐTHT chỉ có ở phần nấm, còn phần sâu rất ít. Nhưng theo dõi ở nuôi nhân tạo ở thể môi trường lỏng, các hoạt tính sinh học do ngoại bào rò rỉ ra môi trường nuôi cấy rất nhiều, bị loại bỏ khi chỉ thu hoạch sợi nấm. Tương tự như vậy, nếu ta chỉ thu hoạch nấm mọc trên sâu, là ta đã bỏ đi rất nhiều hoạt chất

sinh học được tiết ra từ ngoại bào vi nấm trong xác sâu chứa đầy sợi nấm, trong khi sử dụng sâu làm môi trường, ở đó sợi nấm đã tiết ra rất nhiều chất sinh học từ ngoại tế bào có hoạt tính sinh học vào xác sâu và sâu như cái kho chứa đựng các chất trên. Về mặt acid amin có trong nấm và sâu của ĐHTT *Isaria* sp., chúng tôi phát hiện đã cho thấy ở nấm và sâu đều có 17 acid amin và hàm lượng không khác nhau mấy. Với lý do trên đã giải thích tại sao ĐHTT hoang dại dùng cả con tốt hơn loại nuôi trồng chỉ dùng nấm.

Phương pháp thứ 2 là môi trường rắn, phương pháp này dùng các chất rắn có hàm lượng dinh dưỡng cao đã diệt trùng để nuôi trồng nấm. Thường là các hạt ngũ cốc gạo, lúa mạch, lúa mạch đen và có khi hỗn hợp các sinh vật khác như tằm. So với phương pháp lỏng nó có sự phát triển chậm hơn nhưng ngược lại các môi trường làm giá thể (gạo, lúa mạch) thường được sử dụng hết và thu được khối lượng lớn, nấm ít dư lượng của môi trường rắn. Việc thu hoạch nấm cũng dễ dàng hơn. Ở phương pháp này gần như các chất sinh học có giá trị của ĐHTT do ngoại bào tiết ra được thu nhận hết, chúng sinh ra qua quá trình phát triển của nấm. Ở quá trình lên men môi trường chất lỏng chúng rò rỉ ra môi trường và bị loại bỏ qua quá trình sàng lọc chỉ lấy sợi nấm. Môi trường rắn có thể dùng tằm, với tằm đã cho thấy nấm phát triển nhanh và chất lượng nấm rất tốt. Môi trường tằm thường được dùng ở Trung Quốc, Nhật Bản. Ở Mỹ tằm chưa được sử dụng do Cơ quan Quản lý Thuốc và Thực phẩm Mỹ (FDA) chưa coi tằm là thực phẩm thông thường vì tằm là một loại côn trùng. Mỹ thường dùng môi trường gạo, lúa mạch, lúa mạch đen. Đối với đậu tương đã có thử nghiệm để trồng nấm ĐHTT nhưng không đạt kết quả. Việc trồng nấm ĐHTT có chất lượng cao và biomass (sinh khối) lớn phụ thuộc vào chủng nấm, môi trường nuôi cấy, thông số kỹ thuật (nhiệt độ, độ ẩm, oxy, CO₂ và ánh sáng ...) và kinh nghiệm. Hiện nay Trung Quốc, Nhật Bản và Mỹ đều có các bằng sáng chế về nhân nuôi ĐHTT

và đòi hỏi phải mua bản quyền. Ở nước ta, chúng tôi đã nuôi thử ĐTHT *Isaria cerambycidea*, kết quả bước đầu thấy sợi nấm phát triển.

Cụ thể nuôi cấy và những thông số tăng cường: có 2 phương pháp được sử dụng ngày nay trong việc nuôi cấy Cordyceps. Phương pháp ban đầu được sử dụng ở Trung Quốc được biết đến như Môi trường chất lỏng (Liquid Culture) hay lên men (Fermentation), trong đó một lượng nhỏ mô Cordyceps được cấy vào một môi trường chất lỏng vô trùng. Nó tăng trưởng trong môi trường chất lỏng này rất nhanh và thông thường sẵn sàng cho việc thu hoạch trong khoảng 5 ngày. Khuẩn ty Cordyceps được thu hoạch bằng cách lọc ra khỏi nước canh thang, sau đó được sấy khô và được trồng trong bột sạch. Sau khi nó được sấy, nó có thể được sử dụng, hay điều chế khác bằng cách chiết với nước nóng hay một số các dung môi khác, và kết quả là đoạn chiết hoặc là cung cấp chất lỏng hoặc là lại sấy khô và nghiền thành bột. Đa số các Cordyceps hiện có trên thị trường là được nuôi cấy từ môi trường chất lỏng theo cách này. Điều này dẫn đến một sản phẩm khá tốt, vì đây là một phương pháp rất kinh tế cho việc sản xuất trên phương diện rộng và việc dừng lại việc xử lý các thông số tăng trưởng các bình đựng chất lỏng rộng kín dẫn đến một sản phẩm rất nhất quán với một chút dao động về chất lượng từ lô này đến lô kia. Tuy nhiên có một nhược điểm lớn đối với Cordyceps lên men; đó là việc bị mất các hợp chất ngoại bào (extra – cellular) mà Cordyceps sản sinh ra. Khi khuẩn ty được lọc ra khỏi canh thang nuôi cấy và chất lỏng dư thừa được loại bỏ tất cả các hợp chất ngoại bào có hoạt tính sinh học đã sản sinh ra qua quá trình tăng cường bị mất đi. Có rất nhiều chất chuyển hoá thứ cấp độc nhất vô nhị được sản sinh bởi Cordyceps mà có một số hiệu quả về y học nhất định. Trong vương quốc nấm gần như mọi thứ có tính quan trọng về sinh học xảy ra bên ngoài màng vách tế bào. Điều này hẳn là phải như vậy, vì nấm không có miệng. Để cho nó ăn, khuẩn ty tăng trưởng cùng với nguồn thức ăn và rò rỉ ra khỏi hợp chất bức

vách tế bào để tiêu hoá thức ăn đó. Sau đó nó ứa ra các hợp chất khác đóng vai trò như là các phân tử chuyển tiếp, cái thì đưa dưỡng chất trở lại bức vách tế bào và đi vào các tế bào để sử dụng. Và trong khi tất cả rõ ràng các hợp chất kháng vi sinh vật để giữ cho các cơ quan khác cạnh tranh về thức ăn với nó (có những hợp chất chúng tôi đề cập đến như là kháng sinh). Và các hợp chất khác đóng vai trò theo cách riêng như là điều chỉnh độ pH của môi trường xung quanh. Có thể là khoảng 90% trong số các hợp chất có hoạt tính sinh học đáng quan tâm mà *Cordyceps* sản sinh ra là các chất lỏng đã bị thải ra sau khi thu hoạch khuẩn ty. Đối với *Cordyceps* thu thập từ thiên nhiên, cơ thể bướm, được thu hoạch cùng với thân cây, được ướp hoàn toàn với khuẩn ty *Cordyceps*. Nhưng quan trọng hơn, nó đóng vai trò như là bể chứa tự nhiên cho tất cả các hoạt chất thêm phân tử đã bị rò rỉ mà đã được sản sinh. Hợp chất mà bị rò rỉ bên ngoài khuẩn ty vẫn còn lại trong cơ thể bướm. Có thể là lý do chính là tại sao *Cordyceps* thu thập từ thiên nhiên được cho là có hiệu quả hơn so với *cordyceps* được nuôi cấy. Đó là sự có mặt của những hoạt chất ngoại bào này mà bị mất trong quá trình thu hoạch của loại nuôi cấy trong chất lỏng. Một phương pháp thứ hai của việc thực hiện nuôi cấy *Cordyceps* được gọi là phương pháp cơ chất rắn (solid – substrate) hay phương pháp sinh khối. Trong loại nuôi cấy này, *Cordyceps* được cấy phép trên nguồn dinh dưỡng rắn vô trùng nào đó, thường thường là một loại hạt ngũ cốc hay các hạt lùn. Nó tăng trưởng chậm hơn nhiều trên vật liệu rắn so với trong chất lỏng, nhưng cuối cùng mức tăng trưởng của khuẩn ty tiêu thụ hầu hết hoặc tất cả cơ chất và sẵn sàng để thu hoạch. Ở điểm này, toàn bộ bên trong của thùng nuôi được thu hoạch và làm khô, khuẩn ty, cơ chất dư thừa và toàn bộ phối hợp của các hợp chất ngoại bào mà đã được sản sinh trong quá trình tăng trưởng. Theo cách này, nó có thể giữ lại được các hợp chất độc nhất vô nhị này mà tự nhiên bị mất đi, khi được nuôi cấy bằng kỹ thuật lên men. Tiềm lực về chất lượng sẽ có thể lớn hơn nhiều khi được nuôi cấy theo phương

thức cơ chất rắn đối với phương thức lên men chất lỏng. Tuy nhiên nó luôn không đơn giản như khi nói Cordyceps được sản xuất bởi một phương pháp tốt hơn các phương pháp khác. Chất lượng cuối cùng của Cordyceps được xác định bằng một số nhân tố, trong số đó quan trọng nhất là chuỗi đặc biệt được chọn cho nuôi cấy, cấu tạo cơ chất, thông số môi trường nuôi cấy (như là nhiệt độ và hàm lượng ôxy) và khoảng thời gian mà nó tăng trưởng. Khi tất cả các điều kiện đều chính xác, có ít hơn 5% cơ chất dư thừa trong cơ chất rắn tăng trưởng đa dạng, và hơn 95% nguyên liệu Cordyceps bao gồm tất cả các hợp chất thêm tế bào. Khi nuôi cấy theo cách này chất lượng thực sự cao, thường là vượt hiệu quả hơn so với Cordyceps thu thập từ thiên nhiên bởi mỗi nhân tố gấp 5 lần. Vì thời gian nuôi cấy yêu cầu dài hơn, nó tốn hơn nhiều để sản sinh ra Cordyceps với phương pháp cơ chất rắn hơn là phương pháp lên men và vì thế nói chung là đắt hơn nhiều trên thị trường. Điều này đã tạo ra một tình huống nơi mà nhiều nhà nuôi cấy cơ chất rắn bắt buộc phải thu hoạch mùa màng Cordyceps sớm hơn là tốt nhất, để giữ giá cả cạnh tranh nhất với các sản phẩm lên men trên thị trường. Điều này có nghĩa là họ đang sản xuất sản phẩm ít lý tưởng hơn, có thể tốt hoặc không tốt hơn các loại lên men. Trong một số trường hợp chất ngũ cốc dư thừa có trong Cordyceps cơ chất rắn lớn hơn 80%. Đây là một trong những lý do rất quan trọng đến nỗi mà những người mua đòi hỏi một sự phân tích chuẩn của Cordyceps mà họ đang cố gắng muốn mua. Hiện nay sự phân tích chuẩn này là không phải là chuyện tầm thường, nhưng nó trở lên ngày càng nhiều, vì ngày càng có nhiều người được giáo dục theo cách sử dụng và tiềm năng của loại thảo dược này. Thời gian trôi đi, chúng ta có thể mong đợi nhìn thấy toàn bộ chất lượng của Cordyceps được nuôi cấy tiếp tục tăng.

Về vật liệu (môi trường) để gìn giữ những môi trường nuôi cấy gốc: người ta trộn lẫn thạch trắng dinh dưỡng thông thường. Đáng chú ý là Cordyceps luôn luôn nhanh thích nghi với một môi trường mới, mà trong đó có cái tốt và

có cái xấu. Cái tốt là môi trường sẽ hỗ trợ cho mức tăng trưởng, nhưng cái xấu là trong đó sinh vật nhanh chóng phát triển qua các thể hệ enzym đặc trưng đối với đặc tính của môi trường đặc biệt đó, điều này sẽ dẫn đến việc môi trường nuôi cấy bị mất đi sự tăng trưởng mạnh mẽ trong một thời gian khi chuyển sang môi trường khác. Điều này cũng dẫn đến sự già yếu của môi trường nuôi cấy ban đầu. Cách dễ nhất xung quanh vấn đề này là thách thức liên miên đối với môi trường bằng cách chuyển nó sang một môi trường mới với mỗi thế hệ liên tiếp. Theo cách này, môi trường bắt buộc phải gìn giữ một phổ enzym tiêu hoá rộng hơn để giải quyết những nguồn thức ăn đa dạng xảy ra rất nhiều trong thiên nhiên. Nó cũng cần được sự giúp đỡ trong việc đưa vào một số cơ chất cuối cùng trên đó Cordyceps được nuôi cấy trong môi trường ổn định. Ví dụ, nếu Cordyceps được nuôi cấy trên cơ chất gạo vàng, thì nó cần thêm một ít thạch trắng mà môi trường đang dự trữ. Theo đó, Cordyceps đã được phát triển ra đến tận cơ chất cuối cùng và sẽ có thời gian để phát triển những enzym cần thiết để giải quyết vấn đề thức ăn trước tiên. Khi sinh vật được chuyển từ thạch trắng vào cơ chất cuối cùng, một mức tăng trưởng nhanh hơn sẽ đạt được, vì sinh vật không phải phát triển một chuỗi enzym mới, vì sẽ là trường hợp nếu như nhìn thấy gạo vàng lần đầu tiên. Một số trong số các môi trường thạch trắng dinh dưỡng được tìm thấy đã hỗ trợ cho mức tăng trưởng tốt của nấm là: chất thạch trắng có chiết xuất từ mạch nha chuẩn, chất thạch trắng dextrose từ khoai tây chuẩn, thạch trắng catfood (10g catfood khô và 20gam thạch trắng trên lít nước). Thạch trắng dogfood (10g dogfood khô và 20g thạch trắng trên lít nước). Thạch trắng ovaltin (10g ovaltin khô và 20gam thạch trắng trên lít nước).

Về cơ chất: cơ chất được sử dụng cho việc nuôi cấy bán Cordyceps ban đầu là từ xác nhộng tằm (ở Trung Quốc, Hàn Quốc và Nhật Bản), hay từ hạt ngũ cốc ở các nước châu Âu

và châu Mỹ. Trong khi cả hai cơ chất đều tốt để sản xuất ra Cordyceps chất lượng cao. Những cơ chất có nguồn gốc từ côn trùng, thực ra mà nói là không được cho phép ở Mỹ dưới sự hướng dẫn của FDA. Về khía cạnh nào đó, đây là một điểm đáng thảo luận, từ khi cơ chất mà Cordyceps được nuôi cấy trên đó là hiếm khi được liệt kê theo tài liệu. Có vẻ rằng trong tương lai, ngày càng có nhiều nhà sản xuất nhập khẩu Cordyceps vào Bắc Mỹ, các cơ chất có nguồn gốc từ côn trùng sẽ bị thách thức theo luật của FDA, họ cũng được cho phép, hay dường như đang xem xét sự không ưa thích của người Mỹ với việc tiêu thụ các con côn trùng, họ sẽ bị từ chối. Những cơ chất được sử dụng để nuôi cấy Cordyceps sẽ trở nên ngày càng chuẩn hoá giữa các nhà nuôi cấy. Các hạt ngũ cốc sẽ trở thành loại chiếm ưu thế.

Về nhiệt độ: nhiệt độ tối ưu cho mức tăng trưởng của nấm là phụ thuộc vào mục đích của các nhà nuôi cấy, 21^o-27^oC cho việc nhanh sản sinh, hay 3-5^oC cho mức tăng trưởng chậm hơn nhấn mạnh về việc sản xuất các hợp chất y học quan trọng như là Cordycepin (3' deoxyadenosine) hay Hydroxyethyladenosin.

Về độ ẩm tương đối: 95 – 100% với hàm lượng ẩm cơ chất của 45-50% cho mức tăng trưởng cơ chất rắn.

Về khoảng thời gian: trong môi trường chất lỏng, việc sản xuất khuẩn ty thoả mãn có thể xảy ra ít nhất là 84-96 giờ khi được nuôi ở 21-22^oC với không khí và độ nóng vừa đủ. Nếu nhiệt độ của môi trường tăng giảm xuống đến 4^oC, chu kỳ tăng trưởng sẽ kéo dài khoảng 70 ngày để có thể đạt được số lượng cân bằng của khuẩn ty, nhưng sản sinh ra sự đậm đặc của Cordycepin lớn hơn nhiều lần. Trong môi trường cơ chất rắn, việc thu hoạch khuẩn ty thường thường là ngày 18 và ngày 25, trừ khi việc sản xuất các hợp chất quan trọng đặc biệt khác là mục tiêu, nơi mà trường hợp mức tăng

trưởng có thể lên đến 180 ngày, hay thậm chí là lâu hơn tùy thuộc vào mục đích của các hợp chất mong muốn.

Về sự đậm đặc tối ưu nhất của CO₂: điều này hoàn toàn phụ thuộc vào kết quả mong muốn của mức tăng trưởng. Trong khi *Cordyceps* sẽ trồng dưới điều kiện ưu khí và kỵ khí, chất chuyển hoá thứ cấp khác hoàn toàn khi tăng trưởng dưới những điều kiện khác nhau. Mỗi nhà nuôi cấy đều có hệ thống riêng của mình, và người này khác người kia. Một số nhà nuôi cấy nhận thấy rằng đó là việc cô đặc CO₂ thấp ở mức ban đầu, nhờ có việc sản sinh của loại hợp chất adanosin, tiếp theo đó là một môi trường có nồng độ CO và CO₂ cao đã sản xuất ra được một thành phẩm chất lượng cao hơn. Rất khó để khái quát hoá về sự cô đặc tối ưu nhất của các khí hoạt tính chuyển hoá đối với việc nuôi cấy *Cordyceps*, vì điều đó phụ thuộc quá nhiều vào sự mong muốn hợp chất chính. Về ánh sáng: không có yêu cầu.

Việc hình thành nấm dạng quả thể: có thể là không áp dụng, vì dạng của sản phẩm thường được thu hoạch trong nuôi cấy là khuẩn ty (sợi nấm). Trong trường hợp *Cordyceps militaris*, nói chung là chỉ có một vụ mùa là khả thi, như *C.militaris* sẵn sàng cho thu hoạch từ các hạt khi được nuôi cấy trực tiếp từ bào tử, nhưng lại không cho thu hoạch lần thứ 2, cho đến nay người ta vẫn luôn cố gắng để thu hoạch từ môi trường nuôi cấy mô.

Chương 7

TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU ĐÔNG TRÙNG HẠ THẢO *ISARIA SP.* Ở VIỆT NAM VÀ MỘT SỐ LOÀI KHÁC CÓ TÁC DỤNG CHỮA BỆNH TƯƠNG TỰ

A. NGHIÊN CỨU ĐHTT *ISARIA SP.*

Gần đây trong một bài báo công bố ở Hội thảo khoa học chuyên đề Côn trùng trong y học cổ truyền Việt Nam lần thứ nhất 28/12/2007 với nhan đề “Bước đầu nghiên cứu một loài Đông trùng hạ thảo *Isaria Sp.* Ở Việt Nam” của nhóm tác giả Đái Duy Ban, Trần Đình Toại, Lưu Tham Mưu – Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam thì như vậy ở nước ta cũng đã phát hiện có loại Đông trùng hạ thảo, đúng như trước đây Lê Quý Đôn đã từng tiên đoán “trên núi Tản có mọc nhiều loại thuốc quý, trong đó có Đông trùng hạ thảo”. Báo cáo đã mô tả việc phát hiện ra nấm *Isaria Sp.* và bước đầu xác định thành phần các acid amin trong đó có sự so sánh với nấm *Cordiceps sinensis* và acid amin của tổ yến. Toàn văn nội dung công trình công bố như sau:

Đông trùng hạ thảo (ĐHTT), trước kia được coi là dược liệu đặc sản của Trung Quốc, tìm thấy ở các tỉnh Tây Tạng, Tứ Xuyên, Quý Châu, Thanh Hải và Vân Nam. Là một loại nấm gây bệnh ở một số ấu trùng, nhộng của côn trùng thuộc bướm đêm, cánh cứng, Trung Quốc có loài ĐHTT nổi tiếng là *Cordyceps sinensis* (Berk) Sacc. Là nấm ký sinh ở sâu *Heptalus* spp. Được coi là thuốc bổ như Nhân sâm. Trước kia chỉ dùng cho vua chúa và các tầng lớp quý tộc. Ngày nay đã phát triển nhân

nuôi nhân tạo hoặc bằng kỹ thuật lên men sợi nấm. Vào những năm 90 của thế kỷ trước, các vận động viên Trung Quốc đạt được nhiều kỉ lục quốc tế, người ta phát hiện ra rằng các vận động viên này đã dùng ĐHTH. Kể từ đó, các nước Mỹ, Nhật, Hàn Quốc, Thái Lan, tập trung nghiên cứu về dược học ĐHTH và phát hiện có tác dụng bổ dưỡng, chữa lao phổi, viêm phế quản, nâng cao hệ miễn dịch, giúp ổn định huyết áp và gia tăng chức năng tinh dục (theo quảng cáo của hãng Vitapro, Inc (Mỹ) và Viện Seiken Well Inc). Ngoài ĐHTH loài *C. sinensis* còn có một số loài khác cũng có tác dụng tương tự như *C. sinensis*, Nhật có loài *Isaria japonica* có dược lý tương tự và Hàn Quốc có ĐHTH từ loài *Peacilomyces japonica* đang bán ở ta. Hiện nay ở ta, cũng đã phát hiện ra nấm kí sinh ở ấu trùng và nhộng côn trùng. Chúng tôi đã phát hiện ra nấm *Isaria* sp. ký sinh ở ấu trùng côn trùng cánh cứng. Sau đây là một số mô tả về hình thái *Isaria* sp. và thành phần acid amin của mẫu đã thu được .

1. Tài liệu và phương pháp nghiên cứu

Tài liệu: theo Pegler, D.Natal, 1994 thì ĐHTH là nấm ở dạng thể quả ký sinh ở một số ấu trùng côn trùng, thường gặp ở bướm đêm, bọ cánh cứng, cánh giồng. Vào mùa đông ấu trùng và nhộng phát triển trong đất bị nhiễm bào tử nấm ký sinh, phát triển hút các chất dinh dưỡng của cơ thể sâu hoặc nhộng. Sâu hay nhộng chết nằm ở dưới đất gọi là đông trùng, đến mùa hạ mọc thành cây nấm trên đầu sâu và ở đuôi sâu được gọi là hạ thảo. Các loài nấm này là nấm gây bệnh cho côn trùng thuộc Deuteromycetes (*Isaria* spp.) và Ascomycetes (*Cordyceps* spp.). Một điều thú vị là một số loài của *Cordyceps* và *Isaria* còn có thể để diệt một số loài sâu hại. Dựa trên cơ sở xác định trên mà nhiều nước đã phát hiện ra nhiều loài ĐHTH cũng có dược tính như *C.sinensis* của Trung Quốc. Như *Isaria japonica* và *Peacilomyces japonica* của Nhật Bản và Hàn Quốc. Ở Trung Quốc đã nuôi được *C.sinensis* nhân tạo. Các nước Mỹ, Nhật, Hàn Quốc, sản xuất ĐHTH bằng con đường lên men.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Sưu tầm ngoài tự nhiên

Vào đầu hè bới các rác dưới gốc cây nếu thấy có chồi nấm đào lên và bới tìm sâu có nấm mọc, sau đó làm sạch, cố định vào cồn 70 độ và đưa vào phòng thí nghiệm phân tích.

2.2. Trong phòng thí nghiệm

- ĐTHT đã thu được đưa vào máy phân tích acid amin tự động của Viện Công nghệ Sinh học phân tích thành phần acid amin có trong mẫu vật thu được.

2.3. Tham khảo một số tài liệu acid amin có trong các loài côn trùng và động vật làm thuốc

Theo Trung dược đại từ điển thì *C.sinensis* có 10,84% nước, 8,4% chất béo, 25,32% protid thô. Ngoài ra có acid cordycepic ước khoảng 7% và B12 khoảng 0,29g/100g ĐTHT. Theo Sprche, M.atal.org.Chem.1963,28,2490, thì acid cordycepic là D-mannitol.acid Cordycepic tương tự như acid quinic. Khi thủy phân protid của *C. sinensis* có chứa 7 loại acid amin (xem bảng 2), ở tổ yến sào có chứa 3 loại acid amin quan trọng: tyrosin, phenylalanin và Cystein.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đông trùng hạ thảo ở nhộng của côn trùng cánh cứng

Khi bới đất, chúng tôi tìm thấy một loại nhộng của côn trùng cánh cứng (đang nuôi nhộng khỏe để xác định tên khoa học loài côn trùng) và nấm đã gửi ảnh đi nước ngoài xác định là *Isaria* sp. Hình thể của ĐTHT chúng tôi sưu tầm được như sau:

Phòng nhộng làm bằng đất, có cửa mở, từ cửa mở này thấy cây nấm mọc lên, phá phòng nhộng, nhộng lộ ra. Nhộng to, dài

khoảng 4cm, rộng khoảng 1cm có màu trắng. Có hai cây nấm mọc ở đầu, dài khoảng 4cm, màu trắng đầu có phân nhánh, ở đuôi của nhộng cũng có hai cây nấm mọc, giống hai cây mọc ở đầu chỉ khác dài độ 1cm. Nấm màu trắng khi nằm trong phòng nhộng khi để lâu biến màu nâu nhạt. Tiêu bản sưu tầm vào tháng 3/2007, tại Tuyên Quang.

Nhộng khỏe của loài cánh cứng này thường được trẻ em bắt gặp là nướng ăn. Theo dõi sự phát triển và mùa phát triển nhộng và nấm thấy phù hợp với các loài ĐHTT khác, vào mùa thu hè ấu trùng côn trùng cánh cứng này chui vào đất làm tổ (phòng nhộng). Một số con bị nhiễm nấm chết nằm ở dưới đất cả mùa đông xuân. Đến cuối mùa xuân đầu hạ nấm phát triển thành cây nấm. Vào mùa hạ nấm phát triển trên thân nhộng côn trùng cánh cứng, nấm có chiều dài như mô tả trên. Tiêu bản trên được xác định là *Isaria* sp.

3.2. Thành phần và hàm lượng acid amin ở *Isaria* sp.

Tiêu bản sưu tầm được đã đưa vào máy phân tích acid amin tự động của Viện Công nghệ Sinh học phân tích và kết quả ở bảng 2.

Bảng 2. Thành phần và hàm lượng acid amin của *Isaria* sp.

Kết quả phân tích: đơn vị tính: % (g acid amin/100g mẫu)

STT	Acid amin	Mn (%)
1	Aspartic acid	4,00
2	Glutamic acid	5,10
3	Serin	2,13
4	Histidin	1,32
5	Glycin	2,03
6	Threonin	2,90

7	Alanin	2,26
8	Arginin	2,18
9	Tyrosin	2,65
10	Cystein + Cystin	0,67
11	Valin	2,26
12	Methionin	0,49
13	Phenylalanin	1,80
14	Isoleucin	1,58
15	Leucin	2,60
16	Lysin	4,23
17	Prolin	1,37
	Tổng số	39,57

Kết quả trên cho thấy ở *Isaria* sp. có 17 acid amin. Hàm lượng aspartic acid và glutamic acid ở mức khá cao.

3.3. So sánh thành phần acid amin ở *Isaria* sp. với nhộng tằm, tổ yến, *C.sinensis* (bảng 3)

Bảng 3. Thành phần acid amin ở *Isaria* sp. và *C.sinensis*

TT	Acid amin	<i>Isaria</i> sp.	Tổ yến (a)	<i>C.sinensis</i> (b)
1	Aspartic acid	+		
2	Glutamic acid	+		+
3	Serin	+		+
4	Histidin	+		+
5	Glycin	+		
6	Threonin	+		+

7	Alanin	+		+
8	Arginin	+	+	
9	Tyrosin	+		+
10	Cystein + Cystin	+	+	+
11	Valin	+		
12	Methionin	+		
13	Phenylalanin	+	+	
14	Isoleucin	+		
15	Leucin	+		
16	Lysin	+		
17	Prolin	+		+

a. Theo cây thuốc và động vật làm thuốc VN. NXB Khoa học và Kỹ thuật, 2006: 1209 và 1230. b. Theo Đỗ Tất Lợi, 2002: 883. Số liệu trên cho thấy ở *Isaria* sp. có 17 acid amin, ở tổ yến có 3 và ĐHTT Trung Quốc có 6. Đặc biệt 3 acid amin ở tổ yến được coi là thiết yếu cho đời sống con người, đều có ở *Isaria* sp. và chúng có nhiều acid amin nhất.

4. Kết luận và thảo luận

4.1. Đã phát hiện được 1 loài ĐHTT *Isaria* sp. ký sinh ở nhộng một loài cánh cứng (đang theo dõi vật chủ để định tên). Loài nấm này có chu trình phát triển giống các loài ĐHTT đã được công bố: sâu nằm dưới đất bị chết do nấm vào mùa đông đến mùa hạ mọc thành cây nấm.

4.2. *Isaria* sp. đã thu thập được có 17 acid amin, trong đó aspartic và glutamic có hàm lượng rất cao.

4.3. So sánh với nhộng tằm và tổ yến thì *Isaria* sp. có hàm lượng acid amin nhiều nhất 17, *C.sinensis* là 7 và tổ yến là 3. Ba acid amin quan trọng của tổ yến ở *Isaria* đều có (xem bảng 3)

4.4. So với *C.sinensis* thì *Isaria* còn chưa kịp phân tích vitamin B12 và acid cordycepic. Kết quả trên mới chỉ là bước đầu cần nghiên cứu tiếp các chất có giá trị của ĐHTT *Isaria* sp. Theo Viện Seiken Well InC. Ở *C.sinensis* có:

- Cordyceps polysachrid có hàm lượng rất cao và có tác dụng nâng cao hệ miễn dịch, chống các bệnh virus và cảm cúm, viêm gan v.v...

- Cordicepic acid, D-mannitol, chất này có tác dụng giảm mỡ, đường máu và cholesterol, chống các căn bệnh tim mạch hết sức hữu hiệu.

Cần tìm các chất này ở *Isaria* sp. và cần nghiên cứu tiếp các bước: độc tố, các chất bổ dưỡng và tính được để đánh giá giá trị của *Isaria* sp có ở nước ta.

B. SÂU CHÍT Ở VIỆT NAM CHỮA NHIỀU BỆNH ĐANG ĐƯỢC COI NHƯ ĐÔNG TRÙNG HẠ THẢO CỦA VIỆT NAM

Sâu chít có tên khoa học là *Brihaspa atrostigmella* Meore, người ta quen gọi “Đông trùng hạ thảo nam” - là một loài côn trùng sống trong thân cây Chít (*Thysanoloa maxim* O. Kuntza).

Người ta biết tác dụng của sâu chít không thua kém Đông trùng hạ thảo, nhưng thành phần hoá học của sâu chít ra sao, độc tính thế nào và có những hoạt tính sinh học gì đến nay vẫn chưa rõ.

Vừa qua trong Hội thảo khoa học chuyên đề “Côn trùng trong y học cổ truyền Việt Nam” lần thứ nhất 28/12/2007, nhóm nghiên cứu Phan Anh Tuấn, Bành Văn Khừu và cộng sự Viện Y

học cổ truyền Quân đội – Bộ Quốc Phòng đã công bố hai công trình, đó là:

- 1- “Nghiên cứu thành phần hoá học, độc tính và thử một số hoạt tính sinh học của sâu chít”.
- 2- “Nghiên cứu tác dụng của sâu chít lên một số chỉ số chức năng sinh sản ở chuột đực”.

Trong công trình (1), 3 kết quả đã được nêu ra:

- Bột sâu chít toàn phần có hàm lượng protid 30,83%, trong đó có 17/20 acid amin với 7/8 acid amin cần thiết. Lipid là 31% có 10 loại acid béo trong đó acid béo không bão hoà chiếm 58,37%. Các thành phần đa vi lượng phong phú K, Mg, Na, Ca, Zn.

- Bột sâu chít toàn phần độc đối với 2 dòng tế bào ung thư người: KB (tế bào ung thư biểu mô người), PL (tế bào ung thư màng tử cung người), nhưng không có tác dụng kháng sinh đối với các vi sinh vật kiểm định.

- Chưa xác định được liều chết 50% của sâu chít.

Trong công trình 2: các kết quả đã chứng minh sâu chít có tác dụng tăng cường chức năng sinh sản nam một cách rất rõ nét, tăng lượng tinh hoàn, tăng số lượng tinh trùng, tăng hàm lượng *tetosteron* huyết thanh.

- *Liệu pháp sâu chít*

Theo kinh nghiệm dân gian sâu chít dùng thay cho Đông trùng hạ thảo để làm thuốc bổ chữa các chứng suy nhược, ho lao, đau lưng do thận hư, suy giảm khả năng tình dục.

Dùng dưới dạng ngâm rượu hoặc xào với trứng để ăn.

C. TẦM VÔI (BẠCH CƯƠNG TẦM) (Theo GS. Đái Duy Ban sưu tầm)

Đó là nấm thuộc con tầm *Bombyx mori*. L.

Họ Bombycidae bị bệnh do nấm *Beauveria bassiana* làm chết cứng, sắc trắng như vôi.

Thành phần hoá học gồm 67,44% protein; 4,38% chất béo; 6,34% tro và 11,34% độ ẩm. Theo Tạp chí Nội khoa Nhật Bản thì protid của Bạch cương tằm có tác dụng kích thích hormon vỏ thượng thận – giống như Đông trùng hạ thảo *Cordyceps sinensis*.

Bạch cương tằm có vị mặn, tính bình, không có độc, có công dụng trừ phong trấn kinh, long đờm tán kết, giải độc. Dùng để chữa trúng phong thất ngôn, kinh giản, đầu phong, hâu phong, đau họng, lao hạch, đản độc, viêm tuyến vú, lở ngứa, sạm da.

- Liệu pháp Bạch cương tằm

Dưới đây là một số bài thuốc đông y có vị “Bạch cương tằm” chữa các bệnh ở trẻ em và phụ nữ:

- Bài thuốc 1: “Tiêu phong tán” (Hải Thượng Lãn Ông)

Kinh giới:	2 lạng	Hoắc hương:	1 lạng
Cam thảo:	2 lạng	Thuyền thoái:	1 lạng
Nhân sâm:	1 lạng	Khương hoạt:	1 lạng
Bạch linh:	1 lạng	Trần bì:	5 chỉ
Xuyên khung:	1 lạng	Hậu phúc:	5 chỉ
Phòng phong:	1 lạng	Cương tằm:	1 lạng

- Bài thuốc 2: “Nội phụ tiên” (Vạn bệnh hồi xuân – cung đình phụ tử- Chữa chứng đau đầu)

Các vị thuốc:

Cương tằm:	2 lạng
Khương hoàng:	2 tiền rưỡi
Thuyền thoái:	1 tiền rưỡi

Đại hoàng: 4 lạng

- *Bài thuốc 3*: “Dững tuyền tán”: chữa chứng sữa không thông

Các vị thuốc:

Xuyên sơn giáp: sao 4 tiền

Cương tằm: sao 4 tiền

Nhục đậu khấu: sao trấu 4 tiền

Tạo giác: 5 tiền

Hồ đào nhân: khử vỏ 4 lạng

Chi ma: sao 8 lạng

- *Bài thuốc 4*: Chữa bệnh đĩnh sang (chữa nhọt)

Bệnh này thường sinh ở tứ chi có màu vàng mừng mủ hoặc tím sẫm, lúc đầu ngứa sau chuyển sang đau. Bạch đĩnh sang là do phong tà nhiệt độc. Bài thuốc “thoái đĩnh đoạt mệnh đau”

Các vị thuốc:

Phòng phong: 8 phân Thuyền thoái: 4 phân

Thanh bì: 7 phân Trạch lan diệp: 5 phân

Khương hoạt: 1 tiền Kim ngân hoa: 7 phân

Độc hoạt: 1 tiền Cam thảo: 1 tiền

Hoàng liên: 1 tiền Độc cước liên: 7 phân

Xích thược: 6 phân Tử hà sa: 7 phân

Tế tân: 8 phân Cương tằm: 1 tiền

- *Bài thuốc 5*: “Phong lưu ẩm”

Các vị thuốc:

Hoàng cầm, Phòng phong, Kinh giới, Liên kiều, Bạch chỉ, Quy vĩ, Xuyên khung, Xích thược, Hoàng liên, Chi tử, Địa cốt bì, Ngũ gia bì, Bạch tiền bì, Mộc thông, Kim ngân hoa, Táo giác thính, Ý dĩ nhân, Thiên thoái, Bạch cương tằm, Hoàng bá, Bạch tật tê, Cam thảo, Thổ phục linh. Tất cả đều một đồng cân.

- *Bài thuốc 6:* Chữa bệnh “Trúng phong – trúng gió độc”

* Bài thuốc “Ô dược thuận khí tán” chữa tất cả các bệnh khớp chân, tay, khó cử động, nói năng ấp úng, gân mạch co quắp, cả đàn ông, đàn bà đều uống được, để lưu thông khí huyết.

Các vị thuốc:

Ô dược:	1 tiền (đ/c)	Chỉ xác (sao trấu):	1 tiền
Trần bì:	1 tiền	Cương tằm (sao kỹ):	5 phân
Ma hoàng (khử mấu):	1 tiền	Can khương (ngâm):	5 phân
Cam thảo (sao):	3 phân	Xuyên khung:	1 tiền
Cát cánh:	1 tiền	Bạch chỉ:	1 tiền.

- *Bài thuốc 7:* “Thanh long tán”: chữa đàn ông trúng phong, mồm méo, té cứng hai bên má, bán thân bất toại, nói ngọng, chảy nước miếng. Phụ nữ sau sinh nở, trẻ con kinh hoảng.

Các vị thuốc:

Xuyên ô, Bán hạ, Bạch phụ tử, Thục địa mỗi thứ 1 tiền. Bạch chỉ, Nam tinh, Cương tằm mỗi thứ 2 chỉ. Xuyên khung (2 tiền, 5 phân). Thảo ô 4 tiền.

- *Bài thuốc 8:* bệnh Ôn dịch (Bệnh truyền nhiễm)

Bài thuốc: “Phổ tế tiêu độc tán” – Chữa bệnh mới chớm

Các vị: Hoàng liên, Trần bì, Cam thảo sống, Thử niên tử, Sài hồ, Cát căn, Đương quy, Liên kiều, Hoàng cầm, Huyền

sâm, Xuyên khung, Thăng ma, Cương tằm, Bạc hà, Đại hoàng, Lam căn mỗi thứ 2 lạng.

- *Bài thuốc 9:* chữa chứng gan tích glycogen (thiên gia diệu phương)

Các vị thuốc:

Sinh kỳ:	10gam	Ô mai:	3 gam
Đương quy:	6gam	Uất kim:	3 gam
Bạch thược:	10gam	Hương phụ:	6 gam
Bạch truật:	4,5gam	Cương tằm:	6gam
Biển đậu:	10gam	Vương bất lưu hành:	15gam
Đảng sâm:	10gam	Đạo nha (sao):	10gam
Địa long:	3gam	Xích thược:	10gam
Tử thảo:	4,5gam	Đan sâm:	10gam
Kê nội kim	10gam	Trạch lan	12gam

- *Bài thuốc 10:* chữa bệnh viêm'bể thận mạn (thiên gia diệu phương)

Các vị thuốc:

Cương tằm:	9 gam	Đương quy:	15gam
Bạch quả (đập dập):	5gam	Thục địa:	12gam
A giao:	9 gam	Bạch mao căn:	30 gam
Nhục quế:	5 gam	Tang bạch bì:	9 gam
Hoàng kỳ:	30gam	Địa phụ tử:	15 gam

- *Bài thuốc 11:* chữa kinh giảm, cổ họng sưng đau, mất tiếng, đau đầu, đau răng.

Các vị thuốc:

Cương tằm: 10 gam (sao vàng tán thành bột)

Phèn chua: 5 gam (sao vàng tán thành bột)

Khi dùng lấy lá Bạc hà (5 gam), Sinh khương (5 gam) sắc lấy nước rồi hoà với 2 gam bột trên rồi bôi vào cổ họng cho ỏi ra thật nhiều dờm.

- *Bài thuốc 12:* của GS.TS. Đỗ Tất Lợi (Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam-1975)

Công dụng của Bạch cương tằm để chữa những trường hợp kinh giãn, trẻ em cô giật, khóc đêm, bị cảm, mất tiếng, xuất huyết não, cổ họng sưng đau, con trai liệt dương, con gái băng huyết, ra khí hư trắng hay đỏ, dễ xong đau bụng, chữa vết đen sạm ở mặt.

Ngày uống từ 4-8 gam Bạch cương tằm dưới dạng thuốc sắc hay thuốc bột.

Đây là một số bài thuốc Đông y hay, chúng tôi đã sưu tập ở Việt Nam.

Chương 8

CÁC SẢN PHẨM ĐÔNG TRÙNG HẠ THẢO

Hiện nay trên thị trường đã bắt đầu có nhiều chế phẩm Đông trùng hạ thảo bán. Dưới đây chúng tôi giới thiệu một số sản phẩm được quảng cáo chào hàng.

1. Viên nang Vitalex – thuốc chống lão hoá

Vitalex đã được Cơ quan Quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) công nhận và đã được quảng cáo trên báo chí như sau:

Đông trùng hạ thảo là gì?

Tên khoa học là *Cordiceps sinensis*, thuộc nhóm *Ascomycetes*, là loại nấm thường ký sinh trên sâu *Heipialus fabricius*. Vào mùa đông, sâu nằm ở dưới đất, nấm phát triển và hút chất bổ của toàn thân sâu làm sâu chết. Đến mùa hạ, nấm mọc chồi khỏi mặt đất, hình dạng giống ngón tay, dài khoảng 4-11cm nhưng gốc vẫn dính liền vào đầu sâu. Vị thuốc Đông trùng (mùa đông là côn trùng) Hạ thảo (mùa hè là cỏ cây) bao gồm cả nấm và sâu được tìm thấy ở vùng núi cao trên 4.000m ở Trung Quốc, nhất là ở Tứ Xuyên. Ngày nay, người ta trồng vị thuốc này với chất nền là gạo với khoảng 10 nguồn *Cordiceps* được nuôi cấy.

Lịch sử phát triển

Người Trung Hoa đã sử dụng Đông trùng hạ thảo từ ngàn năm trước. Vì quý nên thuốc chỉ dùng cho bậc vua chúa. Nấm được nhồi vào vịt để làm thức ăn bổ dưỡng, hỗ trợ khả năng tình dục cho cả nam lẫn nữ. Ngoài ra, thuốc còn được dùng trị lao, ho, thiếu máu, đau lưng, đau gối cũng như giúp tăng sức khỏe

trong thời gian dưỡng bệnh, làm chậm quá trình lão hoá... Vì vậy, nấm được người Trung Hoa xem như Nhân sâm. Việc sử dụng trở nên rộng rãi hơn khi người Trung Hoa bắt đầu nuôi cấy trên nền gạo để cung cấp sản phẩm với nhiều dạng sử dụng: bột khô, thuốc nước hoặc ly trích trong rượu và lên men sợi nấm. Trong thực phẩm dinh dưỡng, nấm được dùng chung với thịt gà, vịt có tác dụng cai nghiện ma túy, dưỡng bệnh, thiếu máu, bất lực...

Phương Tây quan tâm đến Đông trùng hạ thảo từ đầu thập niên 90 của thế kỷ trước qua các thành công vang dội của vận động viên Trung Hoa trên các đấu trường quốc tế nhờ trong thực đơn ăn uống có loại nấm này.

Liều thông dụng

Theo y học cổ truyền thì liều thông thường là 5-10g bột nấm mỗi ngày. Trong nghiên cứu, người ta thường dùng nấm dưới dạng trích tinh nấm được nuôi cấy với liều 3g mỗi ngày. Nếu sử dụng nấm theo phương pháp y học cổ truyền thì nên gặp các thầy thuốc Đông y để có liều dùng phù hợp với cơ thể và tránh sử dụng Đông trùng hạ thảo giả.

Thuốc Vitalex vừa được FDA công nhận kết hợp Đông trùng hạ thảo và 20 dược liệu khác. Các chỉ định của thuốc bao gồm:

- Giúp gia tăng chức năng tình dục

Mỗi ngày uống một viên làm giảm bớt mệt mỏi, rối loạn cương và xuất tinh sớm. Sự cải thiện sẽ xuất hiện sau khi dùng 20-30 viên nang. Sau đó, nếu cần thiết, mỗi ngày dùng 1 viên.

- Giúp tăng cường sức khoẻ

Dùng ngày một viên để tăng thêm năng lượng, giảm mệt mỏi, nâng cao sức chịu đựng khi làm việc ngoài giờ và thúc khuya. Tác dụng có thể xuất hiện sau khi uống thuốc 1 giờ.

- Làm giảm đau

Cứ 2-3 ngày dùng một viên để cải thiện tình trạng mệt mỏi, giảm đau thắt lưng, cải thiện chức năng tuyến tiền liệt và tiết niệu, nuôi dưỡng gan, thận, hỗ trợ tuần hoàn máu, làm chậm tiến trình lão hoá, gia tăng hệ miễn nhiễm và kéo dài tuổi thọ.

Vitalex không phải là thuốc, không có tác dụng thay thế thuốc chữa bệnh. Sản phẩm này được chiết xuất và tổng hợp theo công nghệ châu Âu từ nhiều loài thảo dược quý hiếm của phương Tây. Ngoài Đông trùng hạ thảo (*Cordyceps Sinensis*) có các chất bổ dưỡng, Vitalex còn chứa tinh chất Đảng sâm (*Nopsis Radix*). Thục địa (*Rehmanniae Radix Et Rhizoma*), Hoài sơn (*Dioscoreae Rhizoma*) Quế chi (*Cinnamomi*) v.v.... Với tác dụng bồi bổ gan và thận, cải thiện hệ miễn dịch, làm chậm quá trình lão hoá, hỗ trợ hoạt động tuyến tiền liệt và tiết niệu. Sản phẩm phù hợp cho người ở độ tuổi từ 40-70, mỗi ngày uống 1 viên; phụ nữ mang thai và trẻ em không nên uống.

2. Viên nang Trùng thảo tinh

Đây là giải pháp mới cho bồi bổ sức khỏe được Sở nghiên cứu kỹ thuật sinh vật Trùng Khánh, Trung Quốc nghiên cứu đã được quảng cáo trên báo chí như sau:

Trùng thảo tinh - Giải pháp mới cho bồi bổ sức khỏe

Theo các ghi chép về đông dược cổ, Đông trùng hạ thảo là một vị thuốc bồi bổ hết sức quý giá, có tác dụng tích cực với các bệnh như rối loạn tình dục, thận hư, liệt dương, di tinh, đau lưng mỏi gối, ho hen do phế hư hoặc cả phế, thận đều hư và có tác dụng tốt đối với trẻ em chậm lớn.

Đông trùng hạ thảo là gì?: Đông trùng hạ thảo (còn gọi là Đông trùng thảo, Trùng thảo hay Hạ thảo đông trùng) là một cộng sinh giữa một loài nấm túi có tên khoa học là *Cordyceps sinensis* (Berk) Sacc. với sâu non (ấu trùng) của một loài côn trùng thuộc chi *Hepialus*. Vào mùa đông, nấm bắt đầu ký sinh

vào sâu non và làm chết sâu non vì ăn hết chất dinh dưỡng của chúng. Mùa hè ẩm áp nấm bắt đầu mọc ra khỏi sâu như một ngọn cỏ và vươn lên khỏi mặt đất. Người ta thường đào lấy cả xác sâu và nấm để làm thuốc. Vì mùa đông có hình dạng con sâu, mùa hạ mọc thành cây cỏ nên vị thuốc này có tên là Đông trùng hạ thảo.

Những hoạt chất quý có trong Đông trùng hạ thảo

Các phân tích hoá học cho thấy trong sinh khối (biomass) của Đông trùng hạ thảo có 17 acid amin khác nhau, có D-mannitol, có lipid, có nhiều nguyên tố vi lượng (Al, Si, K, Na....). Quan trọng hơn là trong sinh khối Đông trùng hạ thảo có nhiều chất hoạt động sinh học như *cordiceptic*, *cordycepin*, *adenosin*, *hydroxyethyl-adenosin*, nhóm hoạt chất HEAA (*Hydroxy-Ethyl-Adenosin-Analogs*). Đông trùng hạ thảo còn chứa nhiều loại vitamin (trong 100g Đông trùng hạ thảo có 0,12g vitamin B12; 29,19mg vitamin A; 116,03mg vitamin C, ngoài ra còn có vitamin B2 (riboflavin), vitamin E, vitamin K...).

Những công dụng chính của Đông trùng hạ thảo.

Một số nghiên cứu hiện đại chỉ ra rằng Đông trùng hạ thảo có tác dụng tăng cường công năng của tuyến thượng thận, cải thiện chức năng thận, nâng cao năng lực miễn dịch, kháng khuẩn, kháng virus, chống ung thư và phóng xạ. Các nghiên cứu cổ truyền cũng như các thực nghiệm hiện đại đều xác định. Đông trùng hạ thảo hầu như không có tác dụng phụ đối với cơ thể người và động vật. Gần đây, công ty TNHH Sở nghiên cứu Kỹ thuật Sinh vật Trùng Khánh (Trung Quốc) đã nghiên cứu, ứng dụng công nghệ hiện đại tinh chế được Đông trùng hạ thảo từ thiên nhiên mà vẫn giữ nguyên được những tính năng của nó tạo ra viên nang Trùng thảo tinh. Trong đó, mỗi viên nang chứa 100% Đông trùng hạ thảo tinh chất. Viên nang có tác dụng rất tốt, đặc biệt trong dưỡng tinh cho nam giới, giúp nâng cao sức đề kháng và tăng cường miễn dịch của cơ thể, giúp cải thiện

tuần hoàn máu, bổ thận, hỗ trợ trong điều trị một số bệnh về tim mạch, về đường hô hấp và đường tiêu hoá. Hiện nay, sản phẩm viên nang Trùng thảo tinh đã có mặt ở Việt Nam.

3. Bột Cordy-GB

Sản phẩm cao cấp Đông trùng hạ thảo được nghiên cứu bởi các nhà khoa học Mỹ và Trung Quốc đã được quảng cáo trên báo chí như sau:

Cơ hội lớn được sử dụng SP cao cấp Đông trùng hạ thảo Cordy-GB

Đông trùng hạ thảo (*Cordyceps*) là một loại thực phẩm và dược liệu vô cùng quý giá từ hàng nghìn năm nay của đất nước Trung Quốc và Nepal. Vì sự quý giá của ĐTHT tự nhiên nên hiện nay ĐTHT tự nhiên rất đắt và bị làm giả rất nhiều. Ngày nay với sự tiến bộ của công nghệ sinh học, các nhà khoa học của Mỹ, Trung Quốc và một số nước trên thế giới đã nuôi cấy các bào tử của ĐTHT thiên nhiên với số lượng lớn và giá thành hạ mà chất lượng không kém gì, thậm chí một số chỉ tiêu chính còn tốt hơn ĐTHT tự nhiên. Để đánh giá một ĐTHT tốt các nhà khoa học đã nhất trí là phải dựa vào 3 yếu tố sau: *Polysaccharids*, *Mannitol*, đặc biệt là *Andenosin* > 0,1% và rất khó gia tăng. Ở bột ĐTHT CORDY-GB thì 3 hoạt chất trên có hàm lượng cao hơn rất nhiều: polysaccharids >10%, mannitol>7%, andenosin (*Cordycepin*) >0,25%.

Y học cổ truyền và y học hiện đại dựa trên các nghiên cứu lâm sàng cho thấy bột ĐTHT có rất nhiều công dụng:

- Cải thiện chức năng gan, giải độc cho thận.
- Nâng cao khả năng miễn dịch.
- Kích thích chức năng tình dục.
- Hỗ trợ điều trị ung thư, làm chậm quá trình lão hoá.

- Làm giảm LDL-cholesterol trong máu và chống xơ vữa động mạch, ổn định huyết áp, chống lại hiện tượng thiếu máu ở cơ tim.
- Hiệu quả làm giảm và điều tiết đường huyết, tăng độ nhạy insulin.
- Bồi bổ sức khỏe, chống mệt mỏi

4. Nhân sâm và Đông trùng hạ thảo. Một sự kết hợp hiệu quả

* Nhân sâm, tên khoa học: *Panax ginseng* C.A. Meyer, họ Nhân sâm (Araliaceae), là một cây thuốc quý hàng đầu của y học cổ truyền (“Sâm, nhung, quế, phụ”) và đã được loài người sử dụng từ hơn 4.000 năm qua. Ngày nay, Nhân sâm được công nhận và sử dụng rộng rãi trên khắp thế giới.

Bộ phận dùng của Nhân sâm là rễ củ, thường được chế biến thành hai dạng chủ yếu là Hồng sâm và Bạch sâm. Nhân sâm chứa saponin gồm các ginsenosid, được xem một trong những hoạt chất quan trọng của Nhân sâm, các hợp chất polyacetylen, tinh dầu, khoáng chất, nguyên tố vi lượng...

Theo tài liệu cổ, Nhân sâm có tác dụng đại bổ nguyên khí, ích huyết sinh tân, định thần ích trí, làm tăng thể lực và trí lực, đặc biệt tốt cho cơ thể suy nhược hay trong thời kỳ dưỡng bệnh. Dưới ánh sáng của khoa học và y học hiện đại, những tác dụng sau đây của Nhân sâm đã được chứng minh:

- Tác dụng bổ, tăng lực, tăng sức bền, giảm mệt mỏi.
- Cải thiện năng lực tinh thần, tăng trí nhớ, chống stress.
- Thúc đẩy các quá trình sinh tổng hợp quan trọng trong cơ thể, tăng cường khả năng miễn dịch, chống oxy hoá, làm chậm quá trình lão hoá...

Gần đây, các nhà khoa học đã chứng minh thêm một số tác dụng quan trọng của Nhân sâm như tác dụng hạ đường huyết, cải thiện tuần hoàn máu não, kích thích miễn dịch, ngăn ngừa ung thư...

* Đông trùng hạ thảo (*Cordyceps*) là vị thuốc có nguồn gốc từ Trung Quốc, có ở vùng Vân Nam, Tứ Xuyên... Đó là một dạng thảo dược cộng sinh giữa một giống nấm và một loài sâu. Vào mùa đông, sâu non nằm dưới đất, nấm ký sinh vào sâu, hút chất trong con sâu và làm sâu chết. Đến mùa hè nắng ấm, một loại thảo dược mọc lên từ đó. Vì vậy, vị thuốc mới có tên Đông trùng hạ thảo. Khi thu hái, đào cả nấm và sâu.

Về thành phần hoá học, ngoài protid gồm các amino acid thiết yếu, lipid trong đó các acid béo không no có tác dụng chống oxy hoá như acid linoleic... chiếm đến 82%, Đông trùng hạ thảo còn chứa acid cordyceptic 3,4,5 – tetraoxyhexahydrobenzoic.

Đông trùng hạ thảo đã được ghi vào bộ sách cổ Đông y “bản thảo cương mục thập di” (1765). Theo Đông y, Đông trùng hạ thảo là vị thuốc bổ, chữa suy nhược thần kinh, trị ho, ho lao. Đặc biệt, Đông trùng hạ thảo còn được xem là vị thuốc hiệu quả để bổ ích khí, chữa đau lưng, mỏi gối, bổ thận, trị liệt dương với tác dụng và hiệu quả không kém Nhân sâm.

Gần đây, trên thị trường đã xuất hiện chế phẩm phối hợp giữa Nhân sâm và Đông trùng hạ thảo. Đây là sự phối hợp của hai vị thuốc có tác dụng bổ khí, sinh tinh. Sự phối hợp hợp lý theo nguyên lý đông y này nhằm mang lại hiệu quả tổng hợp và hiệp đồng của hai vị thuốc quý trong bài thuốc, nhằm tăng cường tác dụng bồi bổ sức khỏe, nâng cao thể trạng, chống suy nhược cơ thể, giảm mệt mỏi, giúp ăn ngon và trợ tiêu hoá.

5. Thực phẩm chức năng từ đông trùng hạ thảo DO-CORDY

Đây là viên nang thuốc thứ 5 được quảng cáo trên báo chí của Công ty cổ phần XNK Y tế DOMESCO Đồng Tháp.

Đông trùng hạ thảo là nấm *Cordyceps sinensis* quý hiếm, có chu trình sinh sống đặc sắc nhất vì nó ký sinh trên động vật, trong khi các loài nấm khác thường hoại sinh, cộng sinh, hoặc đôi khi ký sinh trên thực vật.

Con ve sấu sau khi lột xác từ ấu trùng, không ăn uống gì, chỉ hút mù sương mà vẫn sống được suốt mấy tháng hè, kêu ve ve inh ỏi và hoạt động lưu truyền nòi giống... Chính ấu trùng của ve sấu có cuộc đời kỳ bí, thâm lặng suốt từ 14 đến 17 năm dưới lòng đất, nên tích lũy được vô số chất bổ dưỡng từ rễ cây và tinh chất của núi rừng... Cho đến mùa đông cuối cùng, ấu trùng ve sấu chui lên gần mặt đất, biến thành nhộng để chuẩn bị hoá kiếp thì bị bào tử nấm *Cordiceps sinensis* nhiễm vào, hút hết chất bổ dưỡng ấy để biến thành cây nấm vào mùa hè cho người ta thu hoạch và đặt tên là Đông trùng hạ thảo (Summer-plant, Winter-worm)... Vùng đất nào cũng có ấu trùng ve sấu, nhưng chỉ những vùng núi cao vài ba ngàn mét, có tuyết phủ như tỉnh Phú Xuyên, Vân Nam, Quý Châu, Tây Tạng... mới có nhiều Đông trùng hạ thảo (ĐTHT).

Tuy gần đây người ta mới biết được động vật mà nấm ký sinh là loài ấu trùng của con ve sấu, nhưng hàng ngàn năm qua, y học cổ truyền Trung Hoa đã biết dùng nó như một vị thuốc quý mà chỉ có vua chúa mới được dùng. ĐTHT đã được y thuật Trung Hoa coi là một vị thuốc quý cách đây 1.500 năm, sau khi những người chăn gia súc trên dãy Himalaya phát hiện ra sức khoẻ và sự nhanh nhẹn của những con vật ăn loại nấm này tăng lên đáng kể, Y văn Trung Hoa đã nhấn mạnh tác dụng cải thiện chức năng phổi và thận của loại nấm quý này.

Y học hiện đại chứng minh ĐTHT rất giàu protein (25-32%, bột tinh chế có thể trên 40%) gồm đầy đủ 8 acid amin thiết yếu, 9 acid amin khác và đặc biệt giàu arginin, adenin, uridin, D-mannitol, polysaccharid, cordycepin, palmitic acid, ergosterol... Bột ĐTHT thiên nhiên cũng như nuôi cấy đều chứa các hoạt chất nêu trên.

Theo "The Pharmacology of Chinese Herbs" (Kee Chang Huang) xuất bản tại Mỹ – 1999, ĐTHT được chứng minh có tác dụng gia tăng sản xuất interleukin-1 và TNF (Tumor Necrosis Factors – yếu tố hoại tử khối u) của tế bào và làm tăng nồng độ

các chất kháng ung thư này trong huyết thanh, nâng cao sức đề kháng của hệ miễn dịch, tức có tác dụng kháng ung thư và chống các bệnh do suy giảm miễn dịch. ĐTHT cũng cải thiện chức năng tụy tạng, tuyến ức và tuyến yên, gia tăng khả năng sinh sản tế bào máu của tủy xương, khả năng thực bào của bạch cầu, phục hồi chức năng gan, thận, phục hồi khả năng thanh thải creatinin của người suy gan, suy thận. ĐTHT cũng giúp giảm hen suyễn nhờ tính làm thư giãn hệ cơ trơn và tăng tiết epinephrin của cơ thể.

ĐTHT ngoài tính kháng sinh còn kích thích hoạt động miễn dịch của hệ tế bào lưới nội mạc và các tuyến nội tiết nên gia tăng sức đề kháng toàn thân và giảm stress đáng kể. Nó cũng giúp gia tăng khối lượng tinh hoàn và lượng tinh trùng nên hỗ trợ điều trị suy nhược sinh dục.

Công dụng của Do-Cordy: hỗ trợ điều trị cho các bệnh nặng, bồi bổ, phục hồi sức khỏe trong trường hợp suy nhược cơ thể và sau cơn bệnh nặng. Uống Do-Cordy thường xuyên, có tác dụng bổ thận dương, dưỡng phổi, trợ gan, nâng cao sức đề kháng, tăng cường tuần hoàn máu và còn giúp hạ đường huyết ở người lớn tuổi.

Liều dùng: mỗi lần uống 1-3 viên, ngày 2 lần trước khi ăn.

Lưu ý: do-Cordy là thực phẩm chức năng, dùng bổ sung dinh dưỡng, hỗ trợ điều trị, không phải là thuốc, không dùng để thay thế thuốc chữa bệnh. Không dùng Do-Cordy trong trường hợp bị xuất huyết, rối loạn đông máu hay đang sử dụng thuốc chống đông máu.

6. Do-cordy từ đông trùng hạ thảo của Domesco!

Theo các thầy thuốc có nhiều kinh nghiệm với bệnh đái tháo đường đều có một trong các hậu biến chứng thường gặp của căn bệnh này chính là rối loạn cương dương dưới nhiều hình thức từ nhẹ như di mộng tinh, xuất tinh sớm cho đến thiếu tinh trùng

và thậm chí liệt dương. Điều này đã được xác minh nhờ nhiều công trình nghiên cứu trong thời gian gần đây cho thấy mối liên hệ mật thiết giữa bệnh tiểu đường và rối loạn nội tiết tố nam testosterone. Nhưng không chỉ một chiều. Trái lại, tình trạng thiếu hụt testosterone ở nam giới còn trong độ tuổi thanh xuân rõ ràng là đòn bẩy dẫn đến rối loạn biến dưỡng chất béo với hậu quả cuối cùng là bệnh tiểu đường theo công bố mới đây của các nhà nghiên cứu ở đại học Munster và Freiburg (CHLB Đức). Cũng theo các chuyên gia ở hai đại học này, điều chỉnh tình trạng thiếu hụt testosterone bằng sản phẩm sinh học dưới dạng thực phẩm chức năng không chỉ an toàn cho người bệnh mà đồng thời là yếu tố quyết định để ngăn chặn khả năng phát tán của bệnh tiểu đường. Ngược lại, liệu pháp ổn định đường huyết càng hiệu quả thì chức năng sinh dục càng mau được cải thiện. Vấn đề trên thực tế là làm sao có được “2 trong 1”? Từ nhận thức đó và trên tinh thần thừa kế kinh nghiệm của nền y học cổ truyền phương Đông, bác sĩ Lương Lễ Hoàng ở Trung tâm oxy Cao áp TP. HCM đã áp dụng thành phẩm Do-Cordy (tinh chất Đông trùng hạ thảo của Domesco) dưới dạng viên nang 500mg, mỗi ngày 2 lần, mỗi lần 1 viên sau bữa ăn sáng và sau bữa ăn chiều cho bệnh nhân tiểu đường bị rối loạn dương cương với lượng testosterone trong máu thấp hơn định mức bình thường. Kết quả sau 4 tuần áp dụng (trích từ tiểu luận “Đông trùng hạ thảo, thuốc quý cho người bệnh tiểu đường” với sự đồng ý của tác giả) cho thấy:

- ♦ Chức năng sinh dục, từ mức độ ham muốn (libido) cho đến khả năng cương dương, đều được phục hồi thấy rõ ở 80% bệnh nhân.
- ♦ Hàm lượng testosterone trong máu được cải thiện ở 60% bệnh nhân.
- ♦ Đường huyết do lúc bụng đói trở về định mức bình thường và trong chiều hướng ổn định ở 70% bệnh nhân.

- ♦ Không ghi nhận phản ứng phụ nào trên lâm sàng trong suốt thời gian dùng Do-Cory.

- ♦ Sau hai tuần dùng Do-cordy, 90% bệnh nhân đã ghi nhận dấu hiệu cải thiện tổng trạng, đặc biệt là gia tăng trí nhớ, tăng chức năng tư duy và giấc ngủ...

Kết quả nêu trên cho thấy Do-Cordy của Domesco, không riêng trong bệnh đái tháo đường, mà còn là phương tiện hiệu quả và an toàn cho mọi đối tượng đang khổ tâm vì rối loạn cương dương. Vấn đề tuy phức tạp nhưng đáp án lại đơn giản nếu người bệnh đừng quên Do-Cordy được sản xuất với kỹ thuật cao cấp và kinh nghiệm bào chế tích lũy trong ngành dược của Domesco, Công ty đạt tiêu chuẩn GMP WHO.

7. Đông trùng hạ thảo + Lộc nhung: lấy lại bản lĩnh đàn ông trong “chuyện ấy”

“Do tính chất công việc căng thẳng, áp lực hay về nhà muộn nên chuyện quan hệ vợ chồng tôi không được đều đặn, có khi cả tháng mới sinh hoạt một lần. Thời gian gần đây, tôi thấy rất khó khăn và không còn hứng thú nữa, thời gian quan hệ ngắn, có khi không cương cứng được. Vợ tôi thấy vậy thì buồn nhưng cũng thông cảm, dù yêu vợ tôi cũng thấy bất lực với bản thân mình. Xin hỏi bác sĩ có cách nào để tôi lấy lại “phong độ”, giữ gìn hạnh phúc gia đình?”. Lời hỏi của một bệnh nhân.

Các biểu hiện của thận hư sinh lý yếu là do lượng hải miên thể xung huyết không đủ, dương vật không thể cương cứng hoặc duy trì cương cứng lâu dài, xuất tinh sớm, hoặc không thể xuất tinh được, sớm mệt mỏi, sớm mất sức. Nguyên nhân gây bệnh phần lớn đều do làm việc quá căng thẳng, mệt mỏi, sinh hoạt tình dục vô độ hoặc khi trẻ thường hay thủ dâm đến tổn thương thận khí, phá hoại chất bài tiết hormone của tinh hoàn và tinh dịch tiêu hao quá nhiều làm cho cơ quan sinh dục mất đi sự cân bằng âm dương. Biểu hiện của bệnh thường thấy: mỗi lưng, đau

lưng, tinh thần uể oải, chân tay rã rời, choáng váng, ù tai, hay quên, mất ngủ, khô lưỡi, khô miệng, toàn thân và tứ chi lạnh, đi tiểu nhiều, cuối bãi còn sót nước tiểu, thận tinh suy... Vì vậy sinh ra liệt dương, xuất tinh sớm, di tinh, hoạt tính chức năng sinh dục giảm. Người bị nặng thì tỷ lệ tinh trùng hoạt động thấp, thậm chí ảnh hưởng đến hạnh phúc gia đình. Đã có không ít người bệnh coi liệt dương là sự xấu hổ, không dám hỏi bác sĩ khám, đã tự mình tìm mua thuốc kích thích tráng dương về uống. Kết quả không thấy đâu mà còn bỏ lỡ cơ hội điều trị khi bệnh mới ở giai đoạn đầu, cam chịu nỗi khổ triền miên phí phạm thanh xuân và sức khỏe. Trong Đông y Trung Quốc, các loại thảo dược quý thường được các vị vua quan trong triều đình sử dụng như một phương thức để lấy lại sức mạnh đàn ông trong chuyện chăn gối. Các bác sĩ Đông y Trung Quốc với nhiều năm nghiên cứu kiểm chứng thực tế, các bác sĩ đã tạo ra một bài thuốc tinh khiết từ thiên nhiên được chiết xuất kết hợp từ các loại thảo dược quý như Đông trùng hạ thảo và Lộc nhung có tác dụng bổ thận tráng dương, điều tiết cân bằng âm dương của tạng phủ, tăng cường lưu thông khí huyết. Người bệnh sẽ hết mệt mỏi, tinh thần phấn chấn, giải quyết các chứng liệt dương, xuất tinh sớm, viêm tiền liệt tuyến, thận hư cho nam giới. Với những thành công của bài thuốc trên đã giải quyết được triệt để một vấn đề lớn của nam giới, mang lại cho bệnh nhân sự tự tin trong cuộc sống.

8. Tác dụng và cách ăn “Đông trùng hạ thảo”

“Đông trùng hạ thảo” nguyên nghĩa âm Hán Việt là “Côn trùng mùa đông, cây cỏ mùa hè”, phải vậy mà không phải vậy! “Đông trùng hạ thảo” (*Chinese caterpillar fungus*) là một vị thuốc Đông y; “mùa đông trông tựa con bọ, mùa hè trông tựa ngọn cỏ” mà có tên như vậy. Nghiên cứu Đông y hiện đại cho thấy trong “Đông trùng hạ thảo” (có khi còn gọi là “trùng thảo”) có chứa các thành phần bổ dưỡng như protein, chất béo, chất xơ dạng thô, carbohydrat, nhiều loại vitamin, selen, cordycepose,

acid cordicepic, acid amin và các nguyên tố vi lượng cần thiết cho cơ thể như sắt (Fe), phot pho (P), calci (Ca), kẽm (Zn), mangan (Mn), selen (Se) v.v... Mấy năm gần đây, các nhà Y học nghiên cứu phát hiện “Đông trùng hạ thảo” có tác dụng ức chế trực khuẩn lao rất rõ rệt, có thể phòng ngừa, chữa trị các tổn thương thận do dược phẩm. “Đông trùng hạ thảo” còn có tác dụng nâng cao chức năng miễn dịch của tế bào, có công hiệu điều trị nhất định đối với bệnh nhân viêm gan B, ngăn chặn xơ gan. Ngoài ra, kết quả thực nghiệm của các nhà khoa học Nhật Bản còn cho thấy. “Đông trùng hạ thảo” có tác dụng thúc đẩy tế bào tụy nội để tiết ra insulin làm hạ thấp trị số đường máu của dược phẩm. Tây y nó chỉ khởi động tác dụng khi trị số đường máu vượt quá ngưỡng bình thường.

9. Phương pháp thực liệu của “Đông trùng hạ thảo” như sau:

(1) Trùng thảo - Vịt:

Dùng 3-5 nhánh “Đông trùng hạ thảo”, 1 con vịt đực già, hầm chung húp nước súp, ăn cái. Phương thuốc này có tác dụng từ âm bổ thận, điều trị thích hợp các chứng vầng đầu hoa mắt, ù tai điếc tai, đau răng, phiền muộn mất ngủ, lòng bàn chân bàn tay nóng ran, ho hực hơi, lưng hông và các khớp xương đau nhức...

(2) Trùng thảo – Gà:

“Đông trùng hạ thảo” 4-6 nhánh, gà đen 1 con, làm sạch lông, moi hết phủ tạng, hầm chung húp nước, ăn cái. Phương thuốc này có tác dụng bổ thận trợ dương, chữa trị các chứng đầu óc choáng váng, trí nhớ giảm sút, tim đập dồn dập, nhìn đồ vật mờ ảo, chập chờn, cơ thể hư nhược dễ cảm cúm, đổ nhiều mồ hôi, sợ lạnh...

(3) Trùng thảo – Nhau thai:

“Đông trùng hạ thảo” 10 – 20 nhánh, 1 chiếc nhau thai tươi (nhau thai sinh con so), cùng hầm cách thủy để ăn. Phương thuốc này có tác dụng đại bổ âm, dương, rất công hiệu trong

điều trị các chứng suy nhược lâu sau khi ốm dậy, khí huyết kém, đồ mỡ hôi trộm, lưng hông và các khớp xương nhức mỏi, hơi thở hỗn hển, đầu vàng, mắt hoa...

(4) Trùng thảo - Cơm:

“Đông trùng hạ thảo” 1 - 2 nhánh, rửa sạch, hấp cơm chín, ăn. Phương thuốc này có tác dụng điều trị bệnh viêm gan B rất hiệu quả. DS. Bùi Tú Loan. (Theo T/C “Bạn của sức khỏe” TQ)

10. Nghiên cứu và bào chế tại Nhật Bản

Đông trùng hạ thảo Taken Nhật Bản, hiệu quả trong việc hỗ trợ điều trị các chứng bệnh:

- ♦ Lao phổi, ho lâu ngày
- ♦ Tốt cho một số chứng bệnh về khí phế quản
- ♦ Bổ phế, bổ thận
- ♦ Cơ thể suy nhược, đau lưng mỏi gối
- ♦ Tăng cường sinh lực
- ♦ Cải thiện chức năng gan
- ♦ Nâng cao hệ miễn dịch
- ♦ Giúp các bệnh nhân bị huyết áp, thần kinh và tim

11. Cordyceps của Mỹ

100% USDA *Cordyceps* chất hữu cơ thật đã được chứng nhận.

Được nuôi cấy trong điều kiện nhiệt độ thấp - lượng oxy thấp mà như tự nhiên! Dưới đây là những lời trích dẫn quảng cáo của Aloha Medicinals. Hãng này tuyên bố về việc khai trương nhà máy sản xuất ở TP Carson, Nevada. Chúng tôi là nhà sản xuất Cordyceps lớn nhất thế giới, với sản lượng hàng tháng vượt quá 175.000kg. Aloha Medicinals đang sản xuất hơn một nửa trong

tổng số Cordyceps được sử dụng trên thế giới ngày nay. Có một lý do cho điều đó là: Aloha Medicinals là Cordyceps hiệu quả nhất từ trước đến nay có mặt trên thị trường, loại Cordyceps duy nhất đang có mặt trên thị trường với mô tả ADN phù hợp với Cordyceps tự nhiên. Cả về chất lượng và số lượng làm cho sự lựa chọn trở nên dễ dàng hơn. Tại sao lại không sử dụng cái tốt nhất? Cordyceps của Aloha Medicinals luôn có trong kho với bất kỳ chất lượng nào mà bạn yêu cầu, hoặc để sử dụng cho chính bạn hoặc để cho vào công thức trong sản phẩm của bạn. Aloha Medicinals là nhà sản xuất Cordyceps sinensis nuôi cấy duy nhất trên thế giới, nuôi cấy ở điều kiện môi trường ôxy và nhiệt độ thấp - tương đương 18.000 feet (5400 mét) như là ở tự nhiên vậy.

Aloha Medicinals là một Công ty hoá sinh hiện đại của Mỹ chuyển về sản xuất Cordyceps bằng việc nuôi cấy trong phòng thí nghiệm. Chúng tôi là những người đi đầu trên thế giới về nghiên cứu và phát triển Cordyceps và cho đến nay là nhà sản xuất lớn nhất của USDA chất hữu cơ Cordyceps đã được chứng nhận trên thế giới ngày nay. Vào tháng 5 và tháng 6 năm 2006, Aloha Medicinals đưa ra một trong những cuộc hành trình nghiên cứu khoa học toàn diện nhất từng có ở các ngọn núi Tây Tạng. Chúng tôi đã nghiên cứu Cordyceps trong môi trường sống của nó. Làm việc với những người dân cư địa phương, chúng tôi đã thu thập được hàng trăm loại Cordyceps trực tiếp từ thiên nhiên. Chúng tôi mang những loại đó trở lại phòng thí nghiệm và triển khai các phương pháp mới của các kỹ năng tách chiết đơn bào, dẫn đến việc tách chiết một số lượng lớn các chuỗi mới. Mang các kỹ thuật Công nghệ sinh học mới nhất của Mỹ của thế kỷ 21 tới lĩnh vực này đã dẫn đến một bước nhảy lượng từ trong việc nuôi cấy Cordyceps, giảm giá thành và làm tăng chất lượng của Cordyceps được nuôi cấy. Những chuỗi mới mà Aloha Medicinals vừa có được này đã được công nhận bởi việc phân tích ADN của Viện Súc khoẻ Quốc gia Mỹ đó là Cordyceps thật.

Aloha Medicinals hiện nay đang cung cấp Cordyceps được nuôi cấy hoàn toàn 100% là thật trên thế giới. Mỗi lô được đảm bảo đầy đủ là Cordyceps thật, với dãy ADN chính thức được cung cấp với mỗi lô để làm rõ tính chất xác thực. Mỗi lô nguyên liệu được sản xuất bởi Aloha Medicinals được chứng nhận độc lập bởi các phòng thí nghiệm nhóm thứ 3 về sự trong sạch về gen, phân tích hoá chất, không bị nhiễm bản kim loại nặng, không bị lên men, mốc và nhiễm khuẩn. Tất cả sản phẩm Cordyceps của chúng tôi là 100% được chứng nhận hữu cơ theo quy định của NOP phòng Nông nghiệp Mỹ, Aloha Medicinals là một nhà sản xuất đã được đăng ký với FDA Mỹ.

Trong quá trình phát triển các chuỗi Cordyceps mới từ Tây Tạng, chúng tôi đã có những khám phá tuyệt vời: Tập đoàn nghiên cứu thuốc của Aloha Medicinals hiện nay đang kiểm tra những loại mới được phát hiện về các hợp chất chống virus tách chiết từ những loài *Cordyceps* được nhận ra gần đây. Mục đích của nghiên cứu này là để sản xuất một thế hệ hiệu quả mới, thuốc chống virus không độc hại để sử dụng trong điều trị lây nhiễm virus bao gồm HIV và viêm gan. Aloha Medicinals hiện nay đang cung cấp một sản phẩm rất thành công cho việc sử dụng này mà hiện nay đang được phân bố bởi các Công ty được 18 quốc gia châu Phi. Sản phẩm IA 247 đã trở nên phổ biến với các bác sỹ nông thôn ở châu Phi nơi mà các thuốc chống - đẩy lùi virus. Với khám phá của những hợp chất Cordyceps chống virus mới này, chúng tôi tin tưởng về việc nhìn thấy những thay đổi lớn trong cách lây nhiễm virus sẽ được điều trị trong tương lai.

Chương 9

PHÁT HIỆN MỚI LOÀI ĐÔNG TRÙNG HẠ THẢO *ISARIA CERAMBYCIDAE* LƯU ET. ĐÁI, 2009 Ở VIỆT NAM

Năm 2009 nhóm nghiên cứu chúng tôi chính là các tác giả viết cuốn sách này muốn dành một chương công bố phát hiện mới của mình về loài Đông trùng hạ thảo lần đầu tiên được tìm thấy ở Việt Nam đó là loài Đông trùng hạ thảo được đặt tên là *Isaria cerambycidae* Lưu et. Đái 2009. Loài Đông trùng hạ thảo này được chúng tôi tìm thấy phát triển trên ấu trùng xén tóc *Batocera davidis* họ *Cerambycidae coleoptera*.

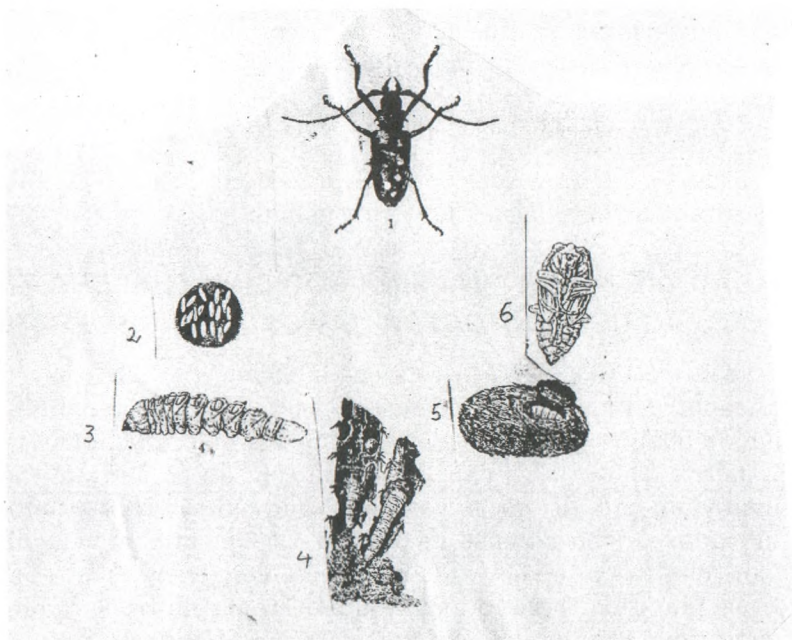
Dưới đây là một số đặc điểm hình thái sinh học, sinh thái, vòng đời của xén tóc cũng như đặc điểm Đông trùng hạ thảo của nấm *Isaria cerambycidae* và một vài hoạt chất của nó mới được xác định trong những nghiên cứu ban đầu.

I. ĐẶC ĐIỂM HÌNH THÁI SINH HỌC SINH THÁI CỦA XÉN TÓC MẪU ĐỐM. *BATOCERA DAVIDIS* DEYROLLE, 1878

Xén tóc thuộc vào loài có kích thước lớn, con đực chiều dài khoảng 35-40mm, rộng khoảng 10-15mm. Con cái lớn hơn, thân dài 45-50mm, rộng khoảng 15-20mm. Đầu nhô ra phía trước, có 2 mắt to nhô ra khỏi đầu. Đỉnh đầu có 2 anten dài quá thân, màu vàng nâu, đốt gốc to và khỏe. Ngực của xén tóc to, có hình lục lăng, có 1 hoặc 2 mấu lồi ở 2 bên. Có 6 chân màu vàng nâu, bàn chân trước có vuốt với 2 móng và 3 đệm trông rất rõ. Cánh trước phủ toàn thân, có màu nâu đỏ. Trên cánh trước có nhiều đốm trắng, xếp thành hai hàng không đồng đều ở mặt lưng.

II. VÒNG ĐỜI CỦA XÉN TÓC

Xén tóc đẻ trứng dưới đất, đẻ khoảng 300 trứng. Trứng đẻ vào mùa hè và khoảng 14-15 ngày trứng nở thành ấu trùng. Ấu trùng phát triển trong đất, trong gốc cây và có khi đục thân cây, ấu trùng dạng sâu không có chân, ấu trùng dạng lớn dài đến 40mm, đầu màu nâu, có đôi hàm to khoẻ để đục thân, ăn gỗ và sống ở đó. Khi ấu trùng trưởng thành chui xuống đất làm tổ gọi là phòng nhộng, dạng như kén tằm nhưng nhộng không làm bằng tơ mà bằng đất. ấu trùng biến thành nhộng ở trong kén. Nhộng trưởng thành có dạng ấu trùng cánh cứng, màu trắng vàng có đủ mắt, chân và mầm cánh. Sau một thời gian vũ hóa thành xén tóc trưởng thành. Vòng đời của xén tóc khoảng hơn một năm.



1. Con xén tóc, 2. Trứng, 3. Ấu trùng, 4. Ấu trùng đục rễ cây, 5. Ấu trùng làm tổ nhộng 6. Nhộng trưởng thành vũ hoá thành xén tóc trưởng thành.

Ghi chú: đã sưu tầm được ĐHTT ở giai đoạn ấu trùng ở dưới đất và trong phòng nhộng.

III. ĐẶC ĐIỂM ĐÔNG TRÙNG HẠ THẢO CỦA NẤM *ISARIA CERAMBYCIDAE* LƯU ET. ĐÁI 2009

Nấm thường gặp ở ấu trùng xén tóc và tiền nhộng xén tóc làm ở tổ nhộng. Sở dĩ như vậy là vì ấu trùng xén tóc có giai đoạn phát triển tới hàng năm trong đất. Chúng tôi đã phát hiện ra hai dạng nấm mọc ở tiền nhộng và ở ấu trùng.

Ở tiền nhộng, nhộng nằm uốn mình trong phòng nhộng, đầu có các cây nấm màu trắng mọc ở đầu và phần đuôi. Chiều dài của nấm đến 30mm và đầu phình to. (Xem ảnh một số ĐHTT phát hiện được ở Việt Nam).

Dạng mọc đuôi dài khoảng 10-15mm, đầu cũng phình to.

Ở loại mọc ở ấu trùng trong đất có đa dạng hơn: có dạng nấm mọc ở cả đầu lẫn đuôi như ở dạng nhộng. Có dạng chỉ mọc ở đầu, có dạng cây nấm dạng quả thể trông rất rõ các quả thể dạng như quả cam mọc ở nhánh của cây nấm (dạng tươi). Khi để khô sẽ không thấy các quả thể có ở ngọn.

Trung Quốc đã phát hiện ở ve sầu loài *Isaria cicadae* (Cicadea là họ ve sầu). Lần đầu tiên chúng tôi phát hiện ra nấm cộng sinh ở xén tóc họ Cerambycidae nên chúng tôi cũng đặt tên nấm là *Isaria cerambycidae* Lưu et. Đái 2009.

IV. BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU MỘT SỐ HOẠT CHẤT SINH HỌC CÓ Ở *ISARIA CERAMBYCIDAE* LƯU ET. ĐÁI 2009

Về phân tích các acid amin: chúng tôi đã phát hiện ra 17 acid amin ở trong nấm và sâu bằng máy phân tích sắc ký acid amin từ đông được tiến hành bởi GS. Trần Đình Toại, GS. Đái Duy Ban và TS. Lưu Tham Mưu cả trong nấm và ấu trùng lượng

acid amin đều có hàm lượng cao trong đó có nhiều acid amin người không tổng hợp được.

Bảng 4. Phân tích acid amin ở sâu và nấm của chúng tôi được ghi ở dưới đây

TT	Thành phần acid amin	Nấm <i>Isaria cerambycidae</i>	Ấu trùng xén tóc (<i>Batocera davidis</i>)
1	Arginin	2,18	1,77
2	Alanin	2,16	1,75
3	Aspertic acid	4,00	3,48
4	Cystein + Cystin	0,67	0,35
5	Glutamic acid	5,10	5,51
6	Glycin	2,03	1,95
7	Histidin	1,32	1,05
8	Isoleucin	1,58	1,85
9	Leucin	2,60	2,80
10	Lysin	4,23	4,16
11	Methionin	0,49	0,50
12	Phenylalanin	1,80	1,59
13	Prolin	1,37	1,39
14	Serin	2,13	1,90
15	Tryptophan ⁽¹⁾		
16	Threonin	2,90	1,94
17	Tyrosin	2,65	2,46
18	Valin	2,26	2,09
Tổng protein		39,57	36,54

⁽¹⁾ Quá trình xử lý các mẫu phân tích theo phương pháp trên Tryptophan bị mất đi.

Một điều đáng chú ý là acid amin ở sâu và nấm có hàm lượng tương tự như nhau. Điều này trái ngược với một số nhận xét hoạt tính sinh học chỉ có ở phần nấm.

2. Xác định hợp chất quan trọng: adenosin chứa trong các nucleotid của *Isaria cerambycidae*.

Chúng tôi KS. Hồ Đắc Hùng, GS. Đái Duy Ban và TS. Lưu Tham Mưu sử dụng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) của Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã xác định thành phần adenosin có trong nấm *Isaria cerambycidae*, trong mô nuôi cấy và trong cả nấm bạch cương tằm so với mẫu chuẩn. Chúng tôi đã có những biểu đồ về hấp thụ quang phổ đặc trưng các thành phần nucleotides, thời gian lưu các chất đó trên cột sắc ký và hấp thụ quang phổ của các chất thu được từ 4 mẫu phân tích nói trên. Như bảng dưới đây:

Bảng 5. Hấp thụ quang phổ đặc trưng các thành phần nucleotides

Đặc trưng	Chất chuẩn (dNTP)	<i>Isaria cerambycidae</i>	Nấm nuôi cấy <i>I.cerambycidae</i>	Nấm Bạch cương tằm (<i>Beauveria</i>)
Thời gian lưu (phút)	3,487	3,545	3,828	3,472
Hấp thụ quang phổ (nm)	258,0	260,3	261,5	250,9

3. Các nghiên cứu về nuôi cấy nhân tạo loài *Isaria cerambycidae* Lưu et. Đái 2009.

GS. Đái Duy Ban đã sử dụng một số cơ chất để nuôi cấy nhân tạo loại nấm này, bước đầu thấy phát triển rất tốt và khi phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao mẫu nhân nuôi được thấy nấm

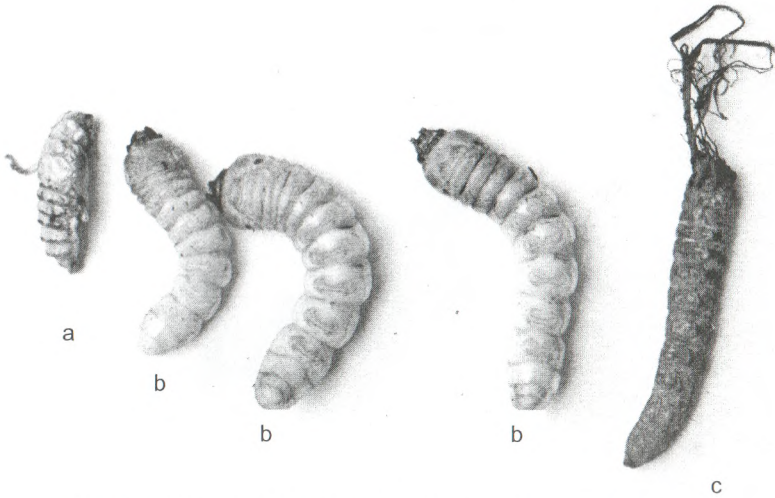
chứa các hoạt chất sinh học quan trọng so với mẫu tự nhiên (xem hình ảnh cuối cùng nấm đã nhân nuôi được). Như vậy trong tương lai là có thể sinh khối một lượng lớn dễ dàng để tạo nguyên liệu chế biến thuốc trong hỗ trợ điều trị ung thư, virus v.v...

V. KẾT LUẬN

Việc tìm ra và nghiên cứu nấm ĐHTT ở Xén tóc là một phát hiện mới lần đầu ở nước ta và trên thế giới và nấm này được đặt tên *Isaria cerambycidae* Lưu et Đái 2009. Qua phân tích acid amin và hoạt chất sinh học cho thấy có nhiều chất có giá trị bổ dưỡng và dược học. Hy vọng đây sẽ là loài ĐHTT *Isaria cerambycidae* có giá trị là dược liệu quý ở nước ta. Loài này tìm thấy ở các tỉnh miền núi và đã bước đầu nuôi cấy nhân tạo thành công được để có thể tạo ra một nguồn dược liệu phong phú dùng làm thuốc bổ dưỡng và hỗ trợ điều trị các bệnh nan giải cho nhân dân ta hiện nay.

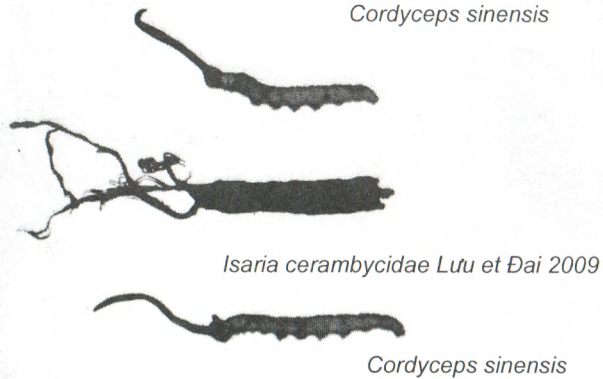


GS.TSKH. Đái Duy Ban đang quan sát nấm *Isaria cerambycidae* phát hiện được vào ngày 25-3-2009



Người sưu tầm GS:Đái Duy Ban&Lưu Tham Mưu
Ngày 25-03-2009

a – nhộng xén tóc, b – ấu trùng, c – ấu trùng nhiễm nấm



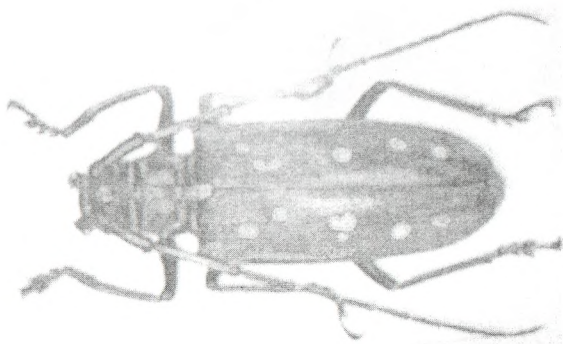
Cordyceps sinensis

Isaria cerambycidae Lưu et Đại 2009

Cordyceps sinensis

Giáo sư Ban và tiến sỹ Mưu phát hiện ĐHTT Việt Nam ngày 16/06/2009

GS. Ban và TS. Mưu phát hiện xén tóc



Con Xén tóc *Batocera davidis* họ Cerambycidae



Isaria cerambycidae Lưu et Đái 2009 mới phát hiện ở Việt Nam

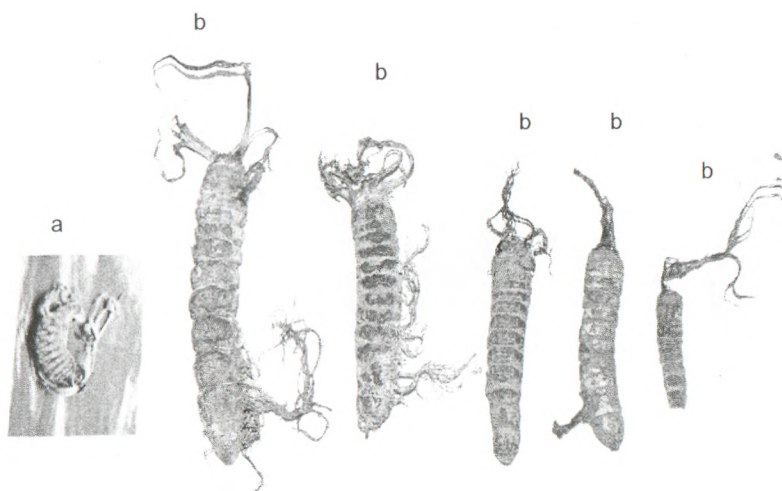
Gây nấm trên sấu 2009



GS. Ban nuôi cấy nấm *I. cerambycidae* ngày 12-6-2009

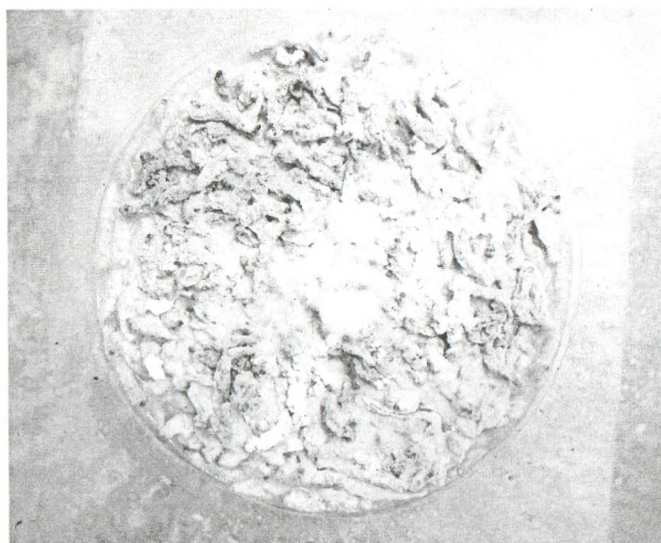


Người sưu tầm GS. Đái Duy Ban & TS. Lưu Tham Mưu:
phát hiện một loài khác của ĐTHT ký sinh ở châu chấu ngày 25-3-2009



Isaria cerambycidae Lưu et Đái 2009

a – nấm mọc ở nhộng xén tóc (xt); b – nấm mọc ở ấu trùng xt



Nấm ĐTHT *I.cerambycidae* nhân nuôi thành công
(GS.TSKH. Đái Duy Ban 2009)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đái Duy Ban**, Liệu pháp dân gian ĐHTH và các côn trùng khác có tác dụng tương tự – Dược côn trùng. 2008,
2. **Đái Duy Ban et al.** Bước đầu nghiên cứu một loài Đông trùng hạ thảo *Isaria sp.* ở Việt Nam. *Kỷ yếu Hội thảo KH về côn trùng Y học cổ truyền Việt Nam 2007.*
3. **Trần Văn Sung.** Nghiên cứu quy trình tổng hợp acyclovir làm thuốc chữa bệnh do virus Herpes. *Báo cáo tổng kết đề tài NCKH. 2008*
4. **Phan Anh Tuấn và CS.** Đánh giá tác dụng kích thích miễn dịch của sâu chít (*Brihaspe atrostromella Moore*) trên động vật thử nghiệm. *Kỷ yếu hội thảo khoa học chuyên đề “Côn trùng trong Y học cổ truyền Việt Nam” lần thứ nhất. 2007*
5. **John C.Holliday, Matt Cleaver.** On the trail of the Yak Ancient Cordyceps in the Modern, *World. 2004*
6. **John C Holliday et al.** Analysis of Quality and Techniques for hybridization of Medicinal Fungus Cordyceps sinensis (Berk). Sacc. (Ascomycetes). *International Journal of Medicinal Mushroom Vol 6 p 151-164. 2004*
7. **Cunnigham, K.G., Hutchinson, S. A., Manson, WW. and Spring, F. S., Cordycepin** – A metabolic product from cultures *Cordyceps militaris* (Linn). Part I. Isolation and characterization. *J. Chem. Soc.*, 1951, 2299-3000.

8. Chatterjee, R., Srinivasan, K. S. and Maiti, P. C., *Cordyceps sinensis*: Structure of cordycepic acid. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 46, 114-118. 1957
9. Sprecher, M. and Sprinson, D. B., A reinvestigation of the structure of the structure of 'cordycepic acid'. *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 2490 – 2491.
10. Xu, W. H., Water soluble constituents of *Cordyceps sinensis* (Berk) Sacc – The nucleoside. *Chung Yao Tung Pao*, 1988, 13, 34-36 (original in Chinese).
11. Ikumoto, T., Sasaki, S., Namba, H., Toyama, R., Moritoki, H. and Mouri, T., Physiologically active compounds in the extracts from tochukaso and cultured mycelia of *Cordyceps* and *Isaria*. *Yaku-gaku Zasshi*, 1991, 111, 504-509 (original in Japanese).
12. Manabe, N. *et al.*, Effects of the mycelial extract of cultured *Cordyceps sinensis* on *in vivo* hepatic energy metabolism in the mouse. *Jpn. J. Pharmacol.*, 1996, 70, 85-88.
13. Kiho, T., Yamane, A., Hui, J., Usui, S. and Ukai, S., Polysaccharides in Fungi XXXVI. Hypoglycemic activity of a polysaccharide (CS-F30) from the cultural mycelium of *Cordyceps sinensis* and its effect on glucose metabolism in mouse liver. *Biol. Pharm. Bull.*, 1996, 19, 294-296.
14. Yamaguchi, Y., Kagota, S., Nakamura, K., Shinozuka, K. and Kunimoto, M., Antioxidant activity of the extracts from fruiting bodies of cultured *Cordyceps sinensis*. *Phytother. Res.*, 2000, 14, 647-649.
15. Li, S. P., Li, P., Dong, T. T. and Tsim, K. W., Antioxidation activity of different types of natural *Cordyceps sinensis* and cultured *Cordyceps* mycelia. *Phytomedicine*, 2001, 8, 207-212.

16. Zhao, C. S. *et al.*, *Cordyceps* Cs-4 improves glucose metabolism and increase insulin sensitivity in normal rats. *J. Altern. Complim. Med.*, 2002, 8, 403-405.
17. Berne, R. M., The role of Adenosine in the regulation of coronary blood flow. *Circ. Res.* 47: 807-813, 1980.
18. Bok JW, Lerner L, Klingeman HG, Towers GH., Antitumor sterols from the mycelia of *Cordyceps sinensis*. *Phytochemistry* 1999 Aug; 51 (7): 891-8.
19. Chen, S. Z. and Chu, J.Z.. NMR and IR studies on the characterization of cordycepin and 2'deoxyadenosine. *Zhongguo Kangshengsu Zazhi* 21: 9-12. (1996)
20. Chen, Y.Q., Wang, N., Qu, L., Li., T., and Zhang, W. Determination of the anamorph of *Cordyceps sinensis* inferred from the analysis of the ribosomal DNA internal transcribed spacers and 5.8S rDNA. *Biochemical Systematics and Ecology* 29: 597-607. (2001).
21. Chen, Y., Zhang, Y.P., Yang, Y., and Yang, D. Genetic diversity and taxonomic implication of *Cordyceps sinensis* as revealed by RAPD markers. *Biochemical Genetics* 37: 201-213. (1999).
22. Guan, Y.J., Hu, G., Hou, M., Jiang, H., Wang, X., and Zhang, C. Effect of *Cordyceps sinensis* on T-lymphocyte subsets in chronic renal failure. *Chinese Journal of Integrated Medicine* 12: 323, 338-339. (1992).
23. Guo, Y. Z. Medicinal chemistry, pharmacology and clinical applications of fermented mycelia of *Cordyceps sinensis* and JinShuBao capsule. *Journal of Modern Diagnostics and Therapeutics* (1): 60-65. (1986).

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

ĐÔNG TRÙNG HẠ THẢO

Chịu trách nhiệm xuất bản
HOÀNG TRỌNG QUANG

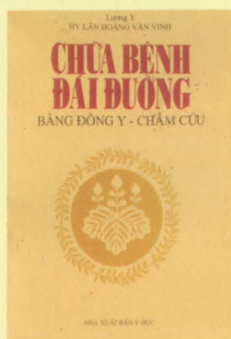
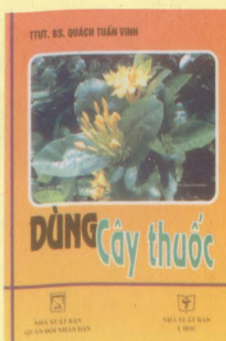
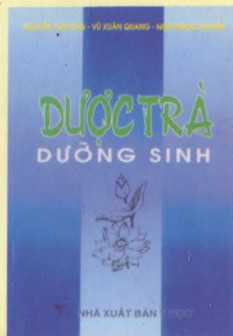
<i>Biên tập:</i>	BS. NGUYỄN TIẾN DŨNG
<i>Sửa bản in:</i>	NGUYỄN TIẾN DŨNG
<i>Trình bày bìa:</i>	CHU HÙNG
<i>KT vi tính:</i>	TIẾN DŨNG

In 1000 cuốn, khổ 14.5x20.5cm tại Trung tâm In - Đại học Y Hà Nội

Giấy phép xuất bản số: 649- 2009/CXB/2- 65/YH.

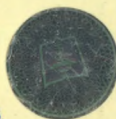
In xong và nộp lưu chiểu quý IV năm 2009.

ĐÔNG TRÙNG HẠ THẢO?



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Địa chỉ: 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội
 Điện thoại: 04.37 625 922 - 37 625 934 * Fax: 04.37 625 923
 Website: www.xuatbanyhoc.vn * Email: xuatbanyhoc@fpt.vn
 Chi nhánh: 699 Trần Hưng Đạo - Quận 5 - TP. Hồ Chí Minh
 Điện thoại: 08.39 235 648 * Fax: 08.39 230 562



2 001234 1504515

GIÁ: 23.000Đ