

VIỆN CÔNG NGHỆ ICOME TP. HỒ CHÍ MINH

-----

Nhóm nghiên cứu và biên soạn

Tiến sĩ Nguyễn Trần Chân

Dược sĩ Trần Thu Thương

Dược sĩ Phan Phương Thy

Cử Nhân sinh học phân tử Đào Thị Mỹ Trâm

## TÁC DỤNG CỦA TINH CHẤT CỦ NGHỆ

Tập hợp kết quả các công trình nghiên cứu khoa học

TÀI LIỆU KHẢO CỨU NỘI BỘ, PHI LỢI NHUẬN

KHÔNG THU TIỀN DƯỚI MỌI HÌNH THỨC.

TP. Hồ Chí Minh 2017-2022

## LỜI MỞ

Đã từ lâu, chúng ta biết rằng củ nghệ được sử dụng làm gia vị tạo ra món ăn ngon, ngoài ra còn có nhiều cách sử dụng mang lại lợi ích cho sức khỏe và sắc đẹp. Nhưng đó là sự hiểu biết theo kinh nghiệm dân gian.

Với mục đích tìm những căn cứ khoa học vững chắc cho sự hiểu biết về tinh chất củ nghệ, chúng tôi đã thành lập nhóm nghiên cứu khoa học và nghiêm túc làm việc trong 5 năm, từ việc tìm hiểu tài liệu của quốc tế, đọc các công trình nghiên cứu khoa học, đến tiến hành hàng loạt các thí nghiệm, kiểm nghiệm chất lượng và thực hành sản xuất.

Nhóm nghiên cứu của chúng tôi gồm 5 thành viên :

- Tiến sĩ Nguyễn Trần Chân chuyên gia hàng đầu thế giới trong lĩnh vực Công nghệ siêu âm nano vật lý.
- Dược sĩ Trần Thu Thương người có nhiều năm kinh nghiệm chuyên ngành dược liệu y dược học cổ truyền.
- Dược sĩ Phan Phương Thy phụ trách nội dung sưu tập.
- Cử nhân sinh học phân tử Đào Thị Mỹ Trâm biên soạn và xem xét tác động dưới góc nhìn tế bào.

Trong cuốn sách nhỏ này, chúng tôi sẽ trình bày một cách ngắn gọn, súc tích, gần gũi với người đọc về tác dụng của tinh chất củ nghệ, là một phần quan trọng trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Cách đọc nhanh là bạn hãy vào mục lục tìm vấn đề bạn cần quan tâm và di chuyển đến trực tiếp đến đó để đọc. Ngoài ra dưới mỗi nội dung, chúng tôi có để sẵn đường link công trình nghiên cứu khoa học gốc để các bạn tiện tham khảo khi cần tìm hiểu sâu hơn.

Mong mang lại thêm nhiều thông tin hữu ích cho người đọc.

TS. NGUYỄN TRẦN CHÂN

VIỆN TRƯỞNG

VIỆN CÔNG NGHỆ ICOME TP. HỒ CHÍ MINH

## Mục lục

1	TỔNG QUAN VỀ CỬ NGHỆ .....	4
2	VÀI LƯU Ý KHI SỬ DỤNG SẢN PHẨM TỪ CỬ NGHỆ .....	5
3	TINH CHẤT CURCUMIN VÀ CÔNG NGHỆ NANO VẬT LÝ ULNATECH .....	5
4	CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC VỀ TÁC DỤNG CỦA TINH CHẤT CURCUMIN CỦA CỬ NGHỆ.....	7
4.1	TÁC DỤNG ĐỐI VỚI NÁM DA .....	7
4.2	TÁC DỤNG ĐỐI VỚI VẤN ĐỀ MỤN .....	8
4.3	TÁC DỤNG LÀM LÀNH VẾT THƯƠNG: .....	8
4.4	TÁC DỤNG CHỐNG OXY HÓA – LÃO HÓA: .....	9
4.5	TÁC DỤNG CHỐNG UNG THƯ: .....	11
4.5.1	UNG THƯ PHỔI: .....	12
4.5.2	UNG THƯ VÒM HỌNG: .....	15
4.5.3	UNG THƯ CỔ TỬ CUNG:.....	16
4.5.4	UNG THƯ VÚ: .....	18
4.5.5	UNG THƯ DẠ DÀY: .....	19
4.5.6	UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG: .....	22
4.6	CÁC HỘI CHỨNG VIÊM LOÉT DẠ DÀY, TÁ TRÀNG .....	24
4.6.1	Cơ chế bảo vệ lớp niêm mạc dạ dày:.....	24
4.6.2	Nguyên nhân dẫn đến bệnh đau dạ dày: .....	25
4.6.3	Bệnh trào ngược dạ dày thực quản: .....	27
4.6.4	Curcumin chiết xuất từ củ nghệ - một chất có tác dụng mạnh mẽ chống lại các rối loạn thực quản và dạ dày. ....	29
4.7	CÁC BỆNH VỀ TIM MẠCH, MỠ MÁU: .....	30
4.7.1	Bệnh phình động mạch chủ: .....	30
4.7.2	Xơ vữa động mạch: .....	31
4.7.3	Phì đại tim và suy tim.....	32
4.7.4	Nhồi máu cơ tim .....	33
4.8	BỆNH ALZHEIMER – MẤT TRÍ NHỚ Ở NGƯỜI CAO TUỔI.....	34
4.8.1	Sự tích tụ của amyloid:.....	34
4.8.2	Hình thành đám rối thần kinh do Protein Tau: .....	35
4.9	TRẦM CẢM: .....	37
4.10	CÁC BỆNH RỐI LOẠN CƠ XƯƠNG KHỚP .....	39
4.10.1	Thoái hóa khớp .....	40
4.10.2	Loãng xương:.....	40

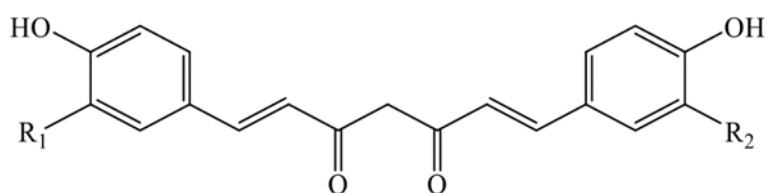
## 1 TỔNG QUAN VỀ CỬ NGHỆ

Củ nghệ là cây phân bố khắp vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới. Nó được trồng phổ biến ở các nước Châu Á

Từ thời xa xưa, con người đã biết đến củ nghệ (*Curcuma Longa*) không chỉ là một loại gia vị thân quen trong gian bếp mà còn là một loại dược liệu với những tác dụng tuyệt vời ích lợi cho sức khỏe và sắc đẹp. Nhưng đó là kiến thức kinh nghiệm dân gian, chúng ta biết nó tốt nhưng không hiểu vì lại sao tốt ? chúng ta vẫn thường xuyên sử dụng nhưng thực sự vẫn chưa hiểu rõ về nó bao nhiêu.

Ngày nay, nhờ nhiều công trình nghiên cứu khoa học về củ nghệ được liên tục công bố đã gia tăng sự hiểu biết của chúng ta về những công dụng của tinh chất củ nghệ (curcumin), cũng vì vậy mà các sản phẩm từ củ nghệ được sử dụng rất phổ biến.

Hợp chất curcuminoid là chất chịu trách nhiệm tạo màu vàng, được xem là hoạt chất chính của củ nghệ bao gồm 3 dạng: Curcumin, demethoxycurcumin và bisdemethoxycurcumin.



Ghi chú: Curcumin: R1 = R2 = OCH3

Demethoxycurcumin: R1 = OCH3, R2 = H

Bisdemethoxycurcumin: R1 = R2 = H

## 2 VÀI LƯU Ý KHI SỬ DỤNG SẢN PHẨM TỪ CỦ NGHỆ

Điều đầu tiên cần phải biết một lưu ý rất quan trọng là củ nghệ có chứa một chất nhựa nghệ tên gọi là Oleoresin, chất này không tốt cho cơ thể, đặc biệt là gan, bởi vì vậy chúng ta không nên sử dụng trực tiếp ăn hay uống quá nhiều nghệ tươi. Để yên tâm thì bạn nên sử dụng những sản phẩm từ củ nghệ đã được chế biến loại bỏ chất này.

Lúc nấu ăn, chúng ta thường dùng củ nghệ làm gia vị, hoạt chất curcumin trong củ nghệ có màu vàng, khi được nấu lên cùng dầu mỡ sẽ tan trong đó và đi theo thức ăn vào cơ thể, với cách sử dụng này cũng mang lại nhiều tác dụng tích cực nhưng chúng ta cần phải lưu ý về lượng dầu mỡ thường dùng quá nhiều sẽ không tốt cho sức khỏe.

Sản phẩm được sử dụng phổ biến gần đây là tinh bột nghệ, một loại sản phẩm từ củ nghệ sau khi đã loại bỏ chất xơ và dầu nhựa nghệ (chứa chất Oleoresin có hại gan). Một lưu ý khi sử dụng sản phẩm tinh bột nghệ là bạn nên chú ý chọn loại sản phẩm có hàm lượng hoạt chất quý curcumin cao được công bố trên bao bì sản phẩm.

Nếu có điều kiện kinh tế thì bạn nên chọn loại tinh bột nghệ nano curcumin, vì dưới dạng hạt kích thước nano thì cơ thể dễ hấp thu hơn.

### NHỮNG TRƯỜNG HỢP HẠN CHẾ SỬ DỤNG TINH BỘT NGHỆ:

- Phụ nữ đang mang thai.
- Người bị thiếu sắt trong máu.
- Người sắp làm phẫu thuật.
- Người dị ứng với nghệ.
- Người đang sử dụng các loại thuốc chống đông máu.

## 3 TINH CHẤT CURCUMIN VÀ CÔNG NGHỆ NANO VẬT LÝ ULNATECH

Hoạt chất curcumin tan ít trong nước, nên khó đi vào máu dẫn đến sinh khả dụng thấp, cơ thể khó hấp thu.

Để khắc phục nhược điểm này, các nhà khoa học đã sử dụng công nghệ nano sử dụng dung môi hóa học để đưa những hạt curcumin về kích thước nano. Tuy nhiên, điểm yếu của công nghệ này là sử dụng dung môi hóa học, do đó có thể còn tồn dư dung môi hóa chất khi cho ra thành phẩm. Vì vậy, cần phải có một chiến

lược mới để thay thế công nghệ cũ và các nhà khoa học đã tìm ra giải pháp ưu việt để thay thế đó chính là công nghệ nano vật lí (Ultra Nano Tech) - Nano siêu âm cộng hưởng.

Lược sử công nghệ này là vào năm 1927 hai nhà khoa học tên là Robert Williams Wood (1868–1955) and Alfred Lee Loomis (1887–1975) đã công bố về những ứng dụng của sóng siêu âm cường độ cao. Nhưng do trình độ khoa học công nghệ lúc bấy giờ bị hạn chế nên những khám phá này gần như là không được ứng dụng.

Gần đây, khi khoa học công nghệ đã và đang phát triển vượt trội thì sóng siêu âm cường độ cao mới được đưa vào ứng dụng.

Chúng tôi bắt đầu tiếp cận nền tảng công nghệ siêu âm từ những năm 2003 tại Châu Âu, suốt gần 20 năm nay chúng tôi đã dày công đầu tư nghiên cứu và hiện nay trở thành một trong những chuyên gia hàng đầu thế giới về phát triển công nghệ Ulnatech – một ứng dụng của sóng siêu âm cường độ cao vào công nghệ nano.

Trong công nghệ Ulnatech, 25.000 sự kiện ép – nổ chân không ở cấp độ lượng tử trong một giây đã tạo ra các hạt nano nguyên chất, mà không cần sử dụng các dung môi hóa học.

ULNATECH (Ultrasonic Nano Technology) là công nghệ tạo hạt nano xanh thuộc top đầu thế giới hiện nay, thân thiện với môi trường và con người, một lựa chọn phù hợp với xu hướng hiện đại, sản phẩm tự nhiên, tinh khiết và an toàn tuyệt đối.

Đây chính là công nghệ mà chúng tôi đã áp dụng và đã tạo ra một sản phẩm tinh bột nghệ nano có chất lượng vượt trội.



## 4 CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC VỀ TÁC DỤNG CỦA TINH CHẤT CURCUMIN CỦA CỦ NGHỆ

### 4.1 TÁC DỤNG ĐỐI VỚI NÁM DA

Khi phụ nữ bước qua độ tuổi 25 trở đi, dưới tác động của điều kiện môi trường và cuộc sống, da sẽ bắt đầu xuất hiện các dấu hiệu của quá trình lão hóa. Nếu da không được chăm sóc đúng cách thì những vấn đề lão hóa sẽ ngày càng rõ rệt và trầm trọng hơn, khiến chúng ta trở nên kém sắc và già trước tuổi. Một trong những vấn đề khiến các chị em phụ nữ luôn lo lắng đó chính là tình trạng nám da (sạm đen).

Nám da là tình trạng trên da mặt xuất hiện những đốm hoặc mảng da đậm màu, phân bố chủ yếu ở hai bên gò má, cánh mũi, cằm,... Về mặt sinh học, nám da là tình trạng rối loạn sắc tố Melanin (yếu tố chính quyết định màu da của người) liên quan đến da mặt. Trong điều kiện sinh lý bình thường, Melanin góp phần bảo vệ cơ thể chống lại các tác hại của tia cực tím. Tuy nhiên, nếu melanin bị sản sinh quá mức sẽ làm cho da đổi màu, bị nám, sạm đen, da không đều màu gây mất thẩm mỹ. Trong quá trình tổng hợp melanin, enzyme tyrosinase đóng vai trò trong việc hình thành hắc sắc tố. Khi bước qua tuổi 25 các rối loạn enzyme tyrosinase bắt đầu xuất hiện, nó trở nên nhạy cảm trước các tác nhân như tia UV, ô nhiễm môi trường, thức khuya, căng thẳng thần kinh,... Các tác nhân này sẽ làm hoạt hóa enzyme tyrosinase sản sinh ra nhiều melanin hơn từ đó làm cho da bạn bị nám, sạm đen...

Sạm nám da ảnh hưởng trực tiếp đến thẩm mỹ, tác động mạnh mẽ đến tâm lý của chị em phụ nữ. Các phương pháp điều trị nám phổ biến hiện nay như: Sử dụng mỹ phẩm, thực phẩm chức năng, các chất lột tẩy, công nghệ laser.... Chúng đều có chung một nhược điểm đó là không giải quyết được tận gốc vấn đề, khiến tình trạng nám da tái đi tái lại và ngày càng trầm trọng hơn. Vậy đâu là giải pháp an toàn, hiệu quả và lâu dài cho vấn đề này?

Các nhà khoa học ở trường Đại học Affiliated Hospital of Dalian Medical đã chứng minh được chất Curcumin tự nhiên trong củ nghệ có tác dụng ức chế sự tổng hợp melanin trong cơ thể thông qua việc tác động vào ba con đường truyền tín hiệu điều hòa sắc tố da phosphatidylinositol 3-kinase, (ERK) và MAPK p38. Ba con đường tín hiệu này điều hòa sự biểu hiện chức năng của MITF – là một yếu tố phiên mã đóng vai trò quan trọng trong quá trình tổng hợp melanin, kích hoạt sự biểu hiện của enzyme tyrosinase. Như vậy việc curcumin tác động vào ba con đường truyền

tín hiệu này làm MITF không được biểu hiện sẽ dẫn tới enzyme tyrosinase không được kích hoạt, từ đó melanin không được tổng hợp.

Qua đó chúng ta có thể thấy được sử dụng curcumin có trong củ nghệ sẽ giúp chị em phụ nữ điều trị nám tận gốc từ sâu bên trong, trắng hồng tự nhiên, đặc biệt an toàn và hiệu quả lâu dài.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ptr.3517>

## **4.2 TÁC DỤNG ĐỐI VỚI VẤN ĐỀ MỤN**

Mụn trứng cá là một bệnh lý của nang lông bị tắc nghẽn, sừng hóa, tăng tiết bã nhờn... gây nên tình trạng sưng đỏ, viêm trên bề mặt da rất mất thẩm mỹ, ảnh hưởng đến tâm lý người bị mụn, mất tự tin trong giao tiếp, không những vậy những nốt mụn sưng tấy còn khiến cho chúng ta cảm thấy khó chịu và đau nhức...

Các nhà khoa học ở đại học của Mỹ đã nghiên cứu và chứng minh được trong củ nghệ có thành phần curcumin – đây là thành phần có tác dụng kháng khuẩn giúp loại bỏ những vi khuẩn gây mụn trên da. Cơ chế kháng khuẩn của curcumin đó là:

- Làm rối loạn, phá hủy màng tế bào vi khuẩn.
- Ngăn cản sự sao chép của vi khuẩn.
- Làm suy giảm các yếu tố độc lực của vi khuẩn.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.5912>

## **4.3 TÁC DỤNG LÀM LÀNH VẾT THƯƠNG:**

Làm lành vết thương là một quá trình phức tạp, được chia thành 4 giai đoạn:

- Giai đoạn 1: Đông máu.
- Giai đoạn 2: Phản ứng viêm.
- Giai đoạn 3: Sự tăng sinh của các tế bào sừng, nguyên bào sợi. Các tế bào này sẽ di chuyển đến vị trí tổn thương để tiến hành quá trình làm lành.
- Giai đoạn 4: Hình thành và tăng sinh các mô sợi collagen tại vết thương hở



Từ xa xưa, con người đã biết sử dụng các loại thực vật để làm lành vết thương. Hiện nay, có rất nhiều nghiên cứu cho thấy các chất tự nhiên có nguồn gốc từ thực vật có tác dụng rất hiệu quả trong việc điều trị và làm lành vết thương. Một trong số các chất tự nhiên được nghiên cứu nhiều nhất đó là curcumin có trong củ nghệ. Trong cuốn sách “Current Pharmaceutical Biotechnology” của Nhà xuất bản Bentham Science đề cập đến Curcumin có các hoạt tính chống oxy hóa, loại bỏ các gốc tự do, kháng khuẩn và chống viêm – đây là những hoạt tính đóng vai trò quan trọng trong quá trình chữa lành vết thương.

Các nhà khoa học của Đại học Sydney ở Australia và Đại học Dankook Hàn Quốc đã chứng minh được rằng Curcumin có khả năng gây ra một loạt các quá trình apoptosis nhằm loại bỏ các tế bào viêm nhiễm ở vị trí vết thương. Ngoài ra, trong bài nghiên cứu còn đề cập đến Curcumin có khả năng lắng đọng collagen trên da từ đó tái tạo lại mô, làm lành vết thương. Do đó việc sử dụng Curcumin trong củ nghệ giúp đẩy nhanh quá trình làm lành vết thương là hoàn toàn dựa trên cơ sở khoa học và đã được ứng dụng rộng rãi.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25200875/>

#### **4.4 TÁC DỤNG CHỐNG OXY HÓA – LÃO HÓA:**

Chắc hẳn bạn đã nghe nhiều đến cụm từ quá trình oxy hóa trong cơ thể và chất chống oxy hóa, nhưng lại chưa hiểu nó là gì và có tác động xấu như thế nào đến cơ thể chúng ta? Hãy cùng tinh bột nghệ An Bình tìm hiểu ngay trong bài viết này nhé!

Quá trình oxy hóa trong cơ thể là một loạt các phản ứng hóa học tạo ra các gốc tự do. Vậy gốc tự do là gì?

Các gốc tự do chiếm một vị trí quan trọng trong cơ chế sinh học do vai trò trung tâm của chúng trong các điều kiện khác nhau và sự tác động có hại của chúng đã gây ra nhiều bệnh lý nguy hiểm cho cơ thể.

Để hiểu về gốc tự do, trước hết ta phải biết rõ về cấu tạo của một nguyên tử. Nguyên tử được cấu tạo bởi hạt nhân và lớp vỏ electron. Trong đó hạt nhân nằm tâm nguyên tử, gồm các hạt proton (mang điện tích dương) và notron (không mang điện) và vỏ nguyên tử gồm các hạt electron (mang điện tích âm) chuyển động trong không gian xung quanh hạt nhân. Bình thường nguyên tử sẽ trung hòa điện tích nghĩa là điện tích âm bằng điện tích dương. Khi một nguyên tử hay phân tử bị mất

đi một số điện tử ở lớp vỏ ngoài cùng, sẽ làm mất cân bằng điện tích thì chúng được gọi là gốc tự do. Những gốc tự do này luôn ở trạng thái bất ổn nên chúng sẽ tìm cách lấy điện tử của nguyên tử, phân tử khác gây mất cân bằng điện tích của tế bào.

Các gốc tự do trong cơ thể được sản sinh liên tục trong các quá trình sinh hóa của cơ thể hoặc dưới tác động của các yếu tố bên ngoài như ô nhiễm, stress, rượu bia, thuốc lá, chất kích thích.... Ở điều kiện sinh lý bình thường các gốc tự do này có vai trò quan trọng trong dẫn truyền tín hiệu tế bào, cân bằng nội mô, quá trình chết tế bào (apoptosis). Nếu các gốc tự do này tích tụ quá nhiều sẽ dễ dàng phản ứng với các thành phần khác, gây rối loạn quá trình hoạt động của tế bào dẫn đến phá hủy tế bào. Sự tích tụ nhiều gốc tự do trong cơ thể có thể dẫn đến nhiều căn bệnh nguy hiểm như: Suy giảm trí nhớ, đột quỵ, các bệnh về tim mạch, lão hóa....thậm chí là ung thư.

Làm thế nào để loại bỏ các gốc tự do có hại này trong cơ thể?

Một trong những cơ chế chống lại gốc tự do trong cơ thể đó chính là sử dụng các chất chống oxy hóa. Chất chống oxy hóa được hiểu đơn giản nhất là những chất chống lại các gốc tự do bằng cách cung cấp đủ điện tử mà chúng đang thiếu nhưng lại không bị biến đổi thành gốc tự do. Đó là ưu điểm lớn nhất của chất chống oxy hóa. Cơ chế chống lại các gốc tự do trong tế bào: Chất chống oxy hóa phản ứng trực tiếp với các gốc tự do hoặc gián tiếp bằng cách ức chế hoạt động của enzyme tạo ra các gốc tự do hoặc tăng cường hoạt động của enzyme chống oxy hóa.

Các nhà khoa học thuộc hai trường Đại học ở Nhật Bản là Osaka Ohtani và trường Đại học y khoa tỉnh Kyoto đã cho thấy rằng curcumin có tác dụng kích thích tăng cường hoạt động của Glutathione – một bậc thầy trong việc chống lại sự oxy hóa, làm giảm các gốc tự do trong cơ thể thông qua cơ chế cảm ứng hoạt động Protein Glutathione S-transferases (là enzyme gắn Glutathione với các gốc tự do để làm vô hiệu hóa các độc tính của nó).

Trong một nghiên cứu khác của các nhà khoa học thuộc Viện Sinh Học Ba Lan về lão hóa, Một trong những thủ phạm hàng đầu gây lão hóa đó chính là các gốc tự do. Sự tích tụ các gốc tự do trong cơ thể làm cho DNA của chúng ta bị tổn thương, mất đi chức năng vốn có của tế bào khiến cho cơ thể cũng như làn da bị lão hóa nhanh chóng. Một trong những mục tiêu hứa hẹn nhất hiện nay cho các phương pháp chống lão hóa đó là các protein thuộc họ Sirtuin. Sirtuin có vai trò không thể thiếu trong việc sửa chữa những hư hỏng, tổn thương của DNA, giảm stress oxy

hóa, tương tác với một số protein khác có liên quan đến quá trình lão hóa xảy ra trong cơ thể. Nhờ những đặc điểm vượt trội trong việc chống lão hóa mà việc tìm kiếm những tác nhân làm kích hoạt Sirtuin là một trong các vấn đề nghiên cứu hàng đầu hiện nay. Các nhà khoa học thuộc Phòng thí nghiệm Sinh học phân tử của Ba Lan đã cho thấy curcumin có tác dụng làm tăng cường hoạt động của Sirtuin thông qua việc hoạt hóa AMPK. AMPK là một enzyme có vai trò quan trọng trong việc duy trì sự sống của tế bào, khi tế bào không đủ năng lượng thì ngay lập tức AMPK sẽ kích hoạt hoạt động của các enzyme liên quan đến quá trình sản xuất năng lượng cho cơ thể và giải phóng NAD<sup>+</sup>, yếu tố này làm kích hoạt hoạt động của Sirtuin, AMPK còn kích hoạt các yếu tố phiên mã FOXO từ đó protein sirtuin được biểu hiện.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2007.03.011>

Link: 10.1007 / s10522-017-9685-9

#### **4.5 TÁC DỤNG CHỐNG UNG THƯ:**

Theo báo cáo từ Công thông tin điện tử của Bộ y tế cho thấy rằng tỷ lệ mắc và tử vong do ung thư trên toàn thế giới gia tăng nhanh trong những năm gần đây. Năm 2020, Việt Nam xếp thứ 91/185 quốc gia về tỉ lệ mắc mới và đứng thứ 50/185 về tỉ lệ tử vong. Do đó, bệnh ung thư luôn là mối quan tâm hàng đầu của mỗi quốc gia.

Ung thư là tình trạng phát triển không kiểm soát của tế bào. Tế bào phân chia vô tổ chức, xâm lấn vào mô/cơ quan của chính nó hoặc di chuyển đến các mô/cơ quan khác (di căn) làm cho mô/cơ quan bị mất chức năng dẫn đến sự chết của tế bào. Có nhiều tác nhân gây ra ung thư như tia bức xạ, hóa chất, vi sinh vật, suy giảm miễn dịch, rối loạn nội tiết tố hoặc yếu tố di truyền.... Một trong những tác nhân có hại nhất trong cơ thể chúng ta đó chính là các dạng oxy hoạt động - ROS (các gốc tự do và một số phân tử đặc biệt mà trong cấu trúc của nó có chứa nguyên tử oxi có khả năng tham gia vào phản ứng oxy hóa khử mạnh). Nó gây tác động mạnh đến bộ gene của chúng ta dẫn đến gene bị đột biến trở thành tế bào ung thư. Trong tế bào có 2 loại gene:

–Gene tiền ung thư (proto-oncogene): là những gene có vai trò điều khiển sự phiên mã, liên quan đến sự tăng trưởng và phân chia tế bào. Proto-oncogene đột

biến trở thành oncogene (gene ung thư) đây là đột biến trội, làm rối loạn chức năng của tế bào, xảy ra ở tế bào sinh dưỡng và không di truyền.

–Gene ức chế ung thư (tumor-suppressor gene): là những gene ngăn chặn sự xuất hiện của các tế bào ung thư theo nhiều cơ chế: sửa chữa sai hỏng trên DNA, ngăn cản sự di căn, tăng cường ức chế làm tế bào đi vào con đường apoptosis. Đặc điểm của đột biến trên tumor-suppressor gene là đột biến mất chức năng, đây là đột biến lặn và di truyền.

Từ lâu chúng ta đã biết củ nghệ được xem như thần dược trong việc phòng ngừa và hỗ trợ điều trị các bệnh ung thư nhờ thành phần curcumin. Các nhà khoa học thuộc Bệnh viện Evangelismos và trường Đại học Leicester ở Hy Lạp đã cho thấy curcumin có tác dụng chống lại tế bào ung thư thông qua việc ức chế hoạt động của hai con đường truyền tin qua NF- $\kappa$ B và STAT3 - những nhân tố đóng vai trò then chốt cho sự phát triển của các tế bào ung thư. Bên cạnh đó, curcumin có khả năng ức chế hoạt động của Protein Sp-1 giúp ngăn chặn sự hình thành, di trú và xâm lấn của các tế bào ung thư.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://ar.iijournals.org/content/anticanres/35/2/645.full.pdf>

Theo nghiên cứu của các nhà khoa học thuộc Phòng thí nghiệm Sinh học phân tử và Tế bào ung thư ở Luxembourg và Phòng thí nghiệm nghiên cứu Cytokine của trung tâm ung thư MD Anderson Đại học Texas Hoa Kỳ đã cho thấy curcumin có khả năng cảm ứng quá trình apoptosis trên tế bào ung thư mà không gây độc đối với các tế bào thường.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.07.031>

#### 4.5.1 UNG THƯ PHỔI:

Ung thư phổi là một trong những ung thư phổ biến nhất với tỉ lệ tử vong hàng đầu thế giới. Ở Việt Nam, ung thư phổi có tần suất tử vong cao thứ hai chỉ sau tim mạch. Trong số những bệnh nhân nam chết vì ung thư thì ung thư phổi đứng thứ nhất.

Ung thư phổi được chia thành hai loại là ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) và ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC), lần lượt chiếm khoảng 80% và 20% tổng số ca ung thư phổi. Ung thư phổi tế bào nhỏ (các tế bào ung thư phổi thường

có kích thước rất nhỏ) được đánh giá là nguy hiểm nhất trong các dạng ung thư phổi bởi khả năng xâm lấn nhanh, di căn sớm và rất khó điều trị. Thông thường khi những bệnh nhân mắc phải loại ung thư này đều đã bước vào giai đoạn nặng của bệnh. Còn ung thư phổi không phải tế bào nhỏ có tốc độ phát triển và di căn của tế bào chậm hơn so với ung thư phổi tế bào nhỏ. Do đó nếu những bệnh nhân mắc phải ung thư phổi không phải tế bào nhỏ phát hiện sớm bệnh, điều trị kịp thời sẽ có cơ hội sống cao hơn.

Cơ chế phân tử gây bệnh ung thư phổi rất đa dạng và không đồng nhất:

–Biến đổi ở EGFR:

EGFR (Epidermal growth factor receptor – thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì)

- EGF (là một protein kích thích sự tăng trưởng và biệt hóa của tế bào)
- EGFR là một protein xuyên màng có chức năng thụ thể của các EGF. EGFR giúp chuyển tín hiệu ngoại bào theo nhiều cơ chế (tăng trưởng, biệt hóa tế bào, hình thành mạch máu, xâm lấn và di căn). EGFR bị biến đổi dẫn đến tín hiệu ngoại bào có thể bị truyền sai hoặc không được truyền đến bên trong tế bào. Cơ chế biến đổi EGFR thường được tìm thấy trong ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.

–Đột biến trên gen PTEN: PTEN có chức năng là ngăn cản sự phân chia tế bào, làm tế bào đi vào con đường apoptosis từ đó ngăn cản các tế bào ung thư hình thành khối u. Đột biến mất đoạn trên PTEN làm tế bào tăng trưởng mất kiểm soát và làm giảm tỉ lệ tế bào chết bằng con đường apoptosis. Đột biến trên PTEN chiếm 5% trong ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.

–Ngoài ra, ung thư phổi còn xảy ra do mất điều hòa ở một số con đường tín hiệu: PI3K/AKT/mTOR (liên quan đến sự tăng trưởng của tế bào), RAS/RAF/ERK/MAPK (liên quan đến chu kì tế bào), JAK/STAT (liên quan đến sự tồn tại và biệt hóa của tế bào),..

Hiện nay, các phương pháp điều trị đang được áp dụng đã gây ra một số tác dụng phụ và độc tính nghiêm trọng ở bệnh nhân ung thư phổi. Hơn 35.000 loài thực vật đang được sử dụng rộng rãi trên thế giới vì chúng có nhiều tác dụng tốt trong điều trị và làm giảm tác dụng phụ đáng kể, trong số đó có củ nghệ - một loại thực vật đã được con người sử dụng phổ biến từ xưa đến nay. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng Curcumin trong củ nghệ có thể hoạt động như một tác nhân ngăn ngừa, một phương pháp hỗ trợ điều trị mới cho bệnh ung thư. Các thử nghiệm lâm

sàng đã chứng minh Curcumin là một thành phần của chế độ ăn uống an toàn và được dung nạp tốt ở người có khả năng chống ung thư. Một số nghiên cứu in vitro và in vivo cho thấy curcumin thể hiện tác dụng tích cực đối với ung thư phổi.

Trong nghiên cứu của các nhà khoa học đến từ các trường Đại học lớn ở Malaysia đã cho thấy cơ chế chống ung thư phổi của Curcumin rất đa dạng. Một số cơ chế tác động chống ung thư phổi của Curcumin:

–Curcumin tác động đến protein STAT3: STAT3 đóng vai trò như một yếu tố phiên mã truyền tín hiệu từ bề mặt tế bào đến nhân. STAT3 được hoạt hóa nó sẽ điều chỉnh một số chức năng của tế bào như tăng sinh tế bào, biệt hóa ,... Protein STAT3 hoạt hóa trong bệnh ung thư phổi khiến cho tế bào hoạt động liên tục dẫn đến tăng sinh mất kiểm soát, kháng apoptosis. STAT3 được kích hoạt thông qua quá trình phosphoryl hóa STAT3 tyrosine. Curcumin ức chế sự phosphoryl hóa STAT3 làm giảm cyclin D1- một thành phần quan trọng trong việc kiểm soát sự tiến triển của chu kỳ tế bào từ pha G2 đến M. Do đó, hoạt động này sẽ bắt giữ pha G2 của chu kỳ tế bào và ức chế sự tăng sinh của tế bào.

–Curcumin tác động đến thụ thể EGF (EGFR): EGFR hoạt hóa liên quan đến một số chức năng cơ bản của tế bào như tăng sinh, phân chia và biệt hóa tế bào. Hoạt động truyền tín hiệu EGFR không bình thường sẽ góp phần vào sự hình thành khối u cũng như sự tiến triển của các loại ung thư khác nhau bao gồm ung thư phổi. Biểu hiện tăng cao của EGFR được tìm thấy ở 62% ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và nó có liên quan đến tiên lượng xấu cũng như giảm tỷ lệ sống sót ở bệnh nhân ung thư phổi. Curcumin sẽ góp phần làm giảm EGFR trong tế bào ung thư từ đó ức chế sự tăng sinh của tế bào ung thư. Một trong những nghiên cứu của các nhà khoa học đến từ Đại học Y khoa Nam Kinh Trung Quốc cho thấy rằng Curcumin làm giảm EGFR trong tế bào ung thư phổi và tăng biểu hiện của *UBE1L* . *UBE1L* được coi là một gen ức chế khối u tiềm năng và làm giảm mức tổng thể của cyclin D1 từ đó ức chế sự phát triển của tế bào .

–Ngoài ra, curcumin ức chế con đường tín hiệu PI3K/Akt/mTOR từ đó gây ra quá trình apoptosis.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: [10.1016 / j.jnutbio.2013.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.11.001)

Link: [10.3390/nu11122989](https://doi.org/10.3390/nu11122989)

#### 4.5.2 UNG THƯ VÒM HỌNG:

Ung thư vòm họng là loại ung thư thường gặp và phổ biến ở các quốc gia châu Á và châu Phi. Tại Việt Nam, ung thư vòm họng đứng thứ sáu trong nhóm sáu loại ung thư thường gặp nhất ở Việt Nam và nam giới có tỷ lệ mắc ung thư này cao nhất. Ung thư vòm họng là một khối u ác tính phát sinh từ biểu mô của vùng vòm họng. Việc phát hiện sớm ung thư vòm họng là rất khó vì hầu hết chỉ đến khi bệnh đến giai đoạn cuối các dấu hiệu mới đặc trưng. Nội hạch cổ là biểu hiện ban đầu ở nhiều bệnh nhân. Có ba nhóm nguyên nhân chính gây nên ung thư vòm họng:

–Yếu tố môi trường: Những người có tiền sử hút thuốc lá, thuốc láo, uống nhiều rượu hoặc sinh sống, làm việc ở những khu vực ô nhiễm nhiều khói bụi, những người ăn nhiều thực phẩm chứa chất Nitrosamine.

–Yếu tố di truyền

–Yếu tố viêm nhiễm: cơ thể nhiễm Epstein – Barr Virus (EBV) – là một chủng thuộc nhóm Herpes virus ở người. Trong nghiên cứu của các nhà khoa học ở HongKong đã phát hiện DNA của EBV có trong các mẫu huyết tương của bệnh nhân ung thư vòm họng.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/59/6/1188.full.pdf>

Về cơ chế phân tử, ung thư vòm họng có liên quan đến sự methyl hóa bất thường trên các gene ức chế khối u. Sự methyl hóa DNA là một quá trình gắn gốc methyl (-CH<sub>3</sub>) từ phân tử S-adenosyl methionine vào vị trí 5' của nucleotide Cytosine. Sự methyl hóa DNA thường gây cản trở sự gắn của phân tử RNA polymerase và các nhân tố phiên mã dẫn đến ức chế quá trình phiên mã, mRNA không được tạo thành. Một số gen ức chế khối u bị methyl hóa dẫn đến các gen này bị bất hoạt, ảnh hưởng đến các con đường truyền tín hiệu của chúng và cuối cùng dẫn đến sự phát sinh ung thư. Một số gene ức chế khối u liên quan đến sự hình thành khối u vòm họng: RASSF1A, DAPK, ZMYND-10 và p16INK4 $\alpha$ .

Ngoài ra, các microRNA (miRNA) là một họ các phân tử RNA không mã hóa có vai trò quan trọng trong các quá trình sinh học của cơ thể như sự phân chia, tăng sinh tế bào, sự biệt hóa, apoptosis, các quá trình đáp ứng stress. Sự rối loạn biểu hiện của các miRNA được chia thành hai nhóm chính: nếu miRNA được biểu hiện dư gây ra sự ức chế quá trình tổng hợp của một số protein ức chế khối u => miRNA gây ung thư (oncogenic miR), nếu miRNA được biểu hiện thiếu gây ra ức chế sự tổng hợp của một số protein ức chế khối u => miRNA ức chế khối u (tumor

suppressor miR). Một số miRNAs có sự biểu hiện quá mức: miR-21, miR-26a, miR-98, miR-141,... có vai trò trong việc hình thành khối u vòm họng.

(Theo Lao Đức Thuận (2020), “Nghiên cứu một số tính chất phân tử của bệnh ung thư vòm họng ở người Việt Nam”).

Hiện nay, các hướng nghiên cứu về điều trị ung thư đang tập trung sử dụng thực vật trong quá trình điều trị. Hợp chất curcumin trong củ nghệ đang được nghiên cứu rộng rãi. Các nhà khoa học Đại học Hong Kong đã cho thấy hoạt chất curcumin ức chế sự biểu hiện của miR-125a-5p. Trong ung thư vòm họng miR-125a-5p biểu hiện quá mức gây ức chế protein p-53 (protein ức chế khối u) là một protein có vai trò sửa chữa hư hỏng DNA, ngưng chu trình tế bào, gây apoptosis. Vì curcumin ức chế miR-125a-5p nên protein ức chế khối u p-53 sẽ tăng cường hoạt động ngăn chặn sự phát triển, di căn của khối u.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://doi.org/10.1042/CS20140010>

Bên cạnh đó, các nhà khoa học ở trường Đại học và Bệnh viện của Sơn Đông, Trung Quốc đã cho thấy Curcumin trong củ nghệ còn có tác dụng ngăn chặn sự phát triển của ung thư vòm họng có liên quan đến virus EBV bằng cách giảm sự biểu hiện của kháng nguyên EBNA1 gây bệnh ở EBV.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://doi.org/10.1155/2019/8592921>

#### 4.5.3 UNG THƯ CỔ TỬ CUNG:

Theo thống kê của GLOBOCAN năm 2018, ung thư cổ tử cung là bệnh ung thư phổ biến thứ 3 ở phụ nữ trên toàn thế giới. Tại Việt Nam, nó là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ 5 trong các loại ung thư ở nữ giới. Ung thư cổ tử cung là ung thư nữ phổ biến thứ 3 ở phụ nữ từ 15 đến 44 tuổi ở Việt Nam.

Nguyên nhân chính gây ung thư cổ tử cung ở nữ giới là do nhiễm *Human Papilloma Virus* (HPV). Virus HPV lây lan từ người này sang người khác khi tiếp xúc da với da, lây truyền qua quan hệ tình dục, bao gồm cả âm đạo, hậu môn thậm chí quan hệ tình dục bằng miệng và tay. HPV là virus có cấu trúc DNA thuộc họ Papovaviridae, bộ gen của chúng được chia làm 3 vùng:



- Vùng điều hòa thượng nguồn
- Vùng gene sớm
- Vùng gene muộn

Trong đó, vùng gene sớm có chứa gene E6 mã hóa protein E6 và E7 mã hóa protein E7 là gene có vai trò gây ung thư. Protein E6 liên kết với gene E7 kích thích tế bào chủ phân bào mạnh mẽ và bất thường. Protein E6 gắn kết với protein p53 ở người (protein ức chế khối u) làm tăng sự phân giải của p53 từ đó chức năng của p53 bị suy giảm. HPV không vào máu, không có hiện tượng phá vỡ thành tế bào, không sự hiện diện kháng thể nên khi tái nhiễm HPV, cơ thể không có trí nhớ miễn dịch.

(Theo Lâm Đức Tâm (2017), “*Nghiên cứu tỉ lệ nhiễm Human Papilloma virus, một số yếu tố liên quan và kết quả điều trị các tổn thương cổ tử cung ở phụ nữ Cần Thơ*”, Đại học Huế).

Ngoài ra, các nhà khoa học của Đại học Y khoa bang Pennsylvania của Mỹ đã cho thấy Benzo[*a*]pyrene (BaP) có trong than đá, khói ô tô, khói thuốc lá, trong đồ nướng được phát hiện trong chất nhầy cổ tử cung tương tác với HPV làm tăng sự tiến triển của ung thư.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: 10.1128 / JVI.01813-07

Theo một nghiên cứu của các nhà khoa học đến từ trường Đại học Tennessee Health Science Center Mỹ đã cho thấy curcumin dưới kích thước nano ức chế sự tăng trưởng của tế bào, gây ra apoptosis trong các dòng ung thư cổ tử cung. Curcumin còn gây ức chế hoạt động của các protein HPV trong các khối u, ngăn chặn sự biểu hiện của BaP (BaP làm tăng sự biểu hiện của miRNA-21 gây ung thư và giảm sự biểu hiện của miRNA-124 ức chế khối u).

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://www.nature.com/articles/srep20051>

Trong một bài nghiên cứu của các nhà khoa học thuộc Viện nghiên cứu Khoa học Ấn Độ đề cập đến sự biểu hiện của protein E6 của HPV còn hoạt hóa Enzyme Telomerase (enzyme có khả năng ngăn chặn sự rút ngắn dần của nhiễm sắc thể theo mỗi lần phân bào) trong tế bào ung thư cổ tử cung làm tế bào phân chia vô hạn

định. Và Curcumin làm giảm sự biểu hiện của Telomerase đáng kể từ đó ngăn cản sự tăng sinh của tế bào ung thư.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19191010/>

#### 4.5.4 UNG THƯ VÚ:

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các loại ung thư ở nữ giới ở thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng. Ung thư vú là ung thư biểu mô tuyến vú, các khối u ác tính nguyên phát tại vú, có thể ở bất kì vị trí nào trong vú. Khối u có thể xâm lấn và di căn đến bất kì vị trí, cơ quan khác trong cơ thể.

Một số yếu tố tăng khả năng bị ung thư vú:

–Yếu tố di truyền: Nếu trong gia đình của một người có mẹ, chị gái, em gái mắc bệnh ung thư vú thì tỉ lệ bị ung thư của người đó rất cao. Mỗi người đều có hai bản sao của gene, một thừa hưởng từ mẹ và một thừa hưởng từ cha. Nếu một người mang 1 gen bị đột biến thừa hưởng từ cha hoặc mẹ mà gen được thừa hưởng còn lại vẫn bình thường thì họ vẫn không bị ung thư vú nhưng tỉ lệ mắc bệnh rất cao vì chỉ cần một sai sót nhỏ hoặc một yếu tố khác tác động làm cho gen thừa hưởng còn lại bị đột biến thì người đó sẽ mắc bệnh ung thư vú. Đột biến gen đa phần trên BRCA1 VÀ BRCA2. Đây là những gen mã hóa tạo ra các protein BRCA1 VÀ BRCA2 đóng vai trò sửa chữa sai hỏng trên DNA, ức chế khối u, ngăn cản tế bào tăng sinh quá mức. Khi gen BRCA1/BRCA2 bị đột biến làm tế bào tăng sinh không ngừng, sự sai hỏng DNA không được sửa chữa dẫn đến tế bào bị mất chức năng => gây ung thư.

–Hormone: Nồng độ estrogen trong cơ thể cao cũng làm tăng nguy cơ mắc ung thư vú. Tuy nhiên, các cơ chế của hiện tượng này vẫn chưa được chứng minh rõ ràng. Các nhà khoa học ở Mỹ cho thấy quá trình chuyển hóa estrogen được xúc tác bởi Cytochrome P450 tạo ra các chất chuyển hóa mà các chất này có thể tương tác trực tiếp với DNA gây ra sự sai hỏng của DNA dẫn đến khởi phát hoặc thúc đẩy khối u.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14703066/>

–Ngoài ra, còn có một số yếu tố như các tia bức xạ độc hại, ô nhiễm môi trường, lối sống của bản thân uống rượu bia, thuốc lá, chất kích thích...

–Trong bài nghiên cứu của các nhà khoa học ở Đại học Sơn Đông của Trung Quốc đã cho thấy Curcumin có tác dụng ức chế sự phát triển khối u vú thông qua một số cơ chế sau:

–Hầu hết các chất chống ung thư đều tác động nên nhân tố NF- $\kappa$ B là nhân tố liên quan đến sự tồn tại, tăng sinh và di căn của tế bào ung thư. Curcumin giảm hoạt động của NF- $\kappa$ Bp65 từ đó ức chế sự tăng sinh, di căn, xâm lấn của tế bào ung thư.

–Tăng cường biểu hiện của gene zeste homolog 2 (EZH2) là một gene có chức năng ngăn chặn sự phát triển của khối u, ức chế protein  $\beta$ -catenin từ đó ức chế con đường truyền tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin (có vai trò quan trọng trong sự tăng trưởng và phát triển của tế bào) và protein Bcl-2 (ức chế quá trình apoptosis).

–Cảm ứng quá trình apoptosis của tế bào, giảm biểu hiện của Ki-67, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) là những protein biểu hiện cao trong nhân tế bào khi tế bào phân chia.

–Trong một số trường hợp tế bào ung thư có thể trốn thoát khỏi apoptosis do đó cần có một quá trình gây chết thay thế, hỗ trợ cho apoptosis. Paraptosis là quá trình gây chết tế bào theo chương trình hỗ trợ apoptosis do sự mất cân bằng nội mô. Curcumin làm giảm sự biểu hiện của protein AIP-1/Alix là protein gây ức chế quá trình paraptosis.

–Tăng cường sự biểu hiện của protein maspin một chất ức chế serine protease làm kiềm hãm sự phát triển của khối u và quá trình di căn trong cơ thể và protein bax kích thích quá trình apoptosis.

#### 4.5.5 UNG THƯ DẠ DÀY:

Ung thư dạ dày là đang là một vấn đề sức khỏe lớn đối với cộng đồng, đặc biệt đối với các nước đang phát triển. Tại Việt Nam, tỉ lệ nam giới mắc ung thư dạ dày đứng thứ ba sau ung thư gan và ung thư phổi, tỉ lệ nữ giới mắc ung thư dạ dày đứng thứ tư sau ung thư vú, ung thư đại trực tràng và ung thư phổi.

Trong bài nghiên cứu của các nhà khoa học đến từ Trung quốc đã đề cập đến các nguyên nhân gây ung thư dạ dày. Cũng giống như các loại ung thư khác, yếu tố môi trường và di truyền đóng vai trò quan trọng. Yếu tố môi trường, chế độ ăn uống và nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) là những nghi phạm phổ biến gây ung thư dạ dày. Nhiễm *H. pylori* gây viêm mãn tính, làm tích tụ các gốc oxy hóa, tổn thương DNA ở niêm mạc dạ dày, sẽ dẫn đến viêm teo niêm mạc dạ dày, chuyển

sản ruột và loạn sản từ đó làm tăng nguy cơ mắc ung thư biểu mô dạ dày sớm. Nhiễm *H. pylori* làm tăng cường methyl hóa ngăn cản sự biểu hiện của các gene ức chế khối u. Chế độ ăn uống và lối sống cũng làm tăng nguy cơ sinh ung thư dạ dày. Một số loại thực phẩm bao gồm thịt đông lạnh, sữa bột, súp ăn liền có chứa nhiều các hợp chất N-nitroso là những chất có khả năng gây ung thư dạ dày. Ăn nhiều những thực phẩm như cá muối, thịt muối có thể gây tổn thương trực tiếp đến niêm mạc dạ dày, dẫn đến viêm dạ dày và có thể làm tăng nguy cơ nhiễm *H. pylori* dai dẳng. Các yếu tố lối sống khác như hút thuốc lá và uống rượu, có thể ảnh hưởng đến nguy cơ mắc ung thư dạ dày.

Về cơ chế phân tử, ung thư dạ dày là do bị rối loạn các con đường truyền tín hiệu tế bào:

–Con đường p53: Một trong những gen đột biến phổ biến nhất là TP53 trong ung thư dạ dày mã hóa protein p53. P53 là protein ức chế khối u, đóng vai trò quan trọng điều hòa chu kỳ tế bào và apoptosis. P53 bị bất hoạt là trung tâm của cơ chế bệnh sinh ở nhiều bệnh ung thư ở người, bao gồm cả ung thư dạ dày.

–Con đường wnt/ $\beta$ -catenin: tham gia vào điều hòa một số quá trình sinh học như xác định số lượng tế bào, hình thái, sinh trưởng của tế bào,...

–Con đường PI3K/Akt: điều hòa sự trao đổi chất và tăng trưởng của tế bào. Protein PIK3CA hoạt hóa con đường PI3K/Akt, tuy nhiên nếu protein biểu hiện quá mức do sự khuếch đại gene hoặc đột biến gene làm tế bào tăng trưởng liên tục không kiểm soát được sẽ hình thành khối u. Bên cạnh đó, sự biểu hiện quá mức của các gene PTEN (liên quan đến sự phát triển, di cư và tồn tại của tế bào thông qua con đường PI3K/Akt) và ERBB3 (yếu tố tăng trưởng biểu bì EGFR - thụ thể này làm trung gian cho sự tăng sinh và tồn tại của tế bào bằng các con đường tín hiệu MAPK và PI3K/Akt), kích hoạt quá mức con đường PI3K/Akt => tạo khối u.

–Con đường MAPK: điều hòa một loạt các hoạt động của tế bào như hình thành mạch, tăng sinh, biệt hóa, apoptosis và di cư. Đột biến các gene KRAS và BRAF (những gene mã hóa cho protein KRAS VÀ BRAF liên quan đến con đường truyền tín hiệu MAPK) được tìm thấy ở ung thư dạ dày. Ngoài ra, gen ức chế khối u RASSF1A bị bất hoạt do sự methyl hóa có thể kích hoạt con đường truyền tín hiệu MAPK và ngăn chặn hiệu quả quá trình chết của tế bào ung thư, cuối cùng góp phần vào việc hình thành khối u.

–Con đường NF- $\kappa$ B: NF- $\kappa$ B là một chất điều hòa quan trọng của các gen liên quan đến sự tồn tại và tăng sinh của tế bào, sự phản hồi của tế bào đối với stress và miễn dịch. Có nhiều bằng chứng cho thấy NF- $\kappa$ B biểu hiện trong các tế bào ung thư cao hơn so với các tế bào biểu mô thường. Những bệnh nhân ung thư dạ dày có mức

NF- $\kappa$ B cao trong tế bào ung thư có thời gian sống sót thấp hơn những người có mức kích hoạt NF- $\kappa$ B thấp.

–Ngoài ra, yếu tố microRNA (miRNA) và các biến đổi histone cũng là nguyên nhân đóng vai trò quan trọng trong quá trình hình thành khối u ở dạ dày.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: [10.3748 / wjg.v20.i38.13804](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i38.13804)

Ung thư dạ dày là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong cao. Bất chấp những tiến bộ của khoa học kỹ thuật hiện đại, việc điều trị ung thư dạ dày vẫn còn hạn chế. Đa số bệnh nhân bị ung thư dạ dày không thể chữa khỏi, tỉ lệ sống rất thấp. Curcumin là chất chống ung thư tự nhiên với vì tác dụng ức chế khối u của nó.

Tế bào gốc ung thư là những tế bào ung thư có khả năng phân chia vô hạn định mà không bị bất kì tác nhân hay yếu tố nào kìm hãm. Các phương pháp điều trị hiện nay không thể phá hủy chúng mà chỉ phá hủy những tế bào ung thư bình thường. Những tế bào gốc ung thư này nếu không bị giết sẽ khiến cho khối u tái đi tái lại nhiều lần từ đó làm cho cơ thể chúng ta suy yếu. Những gene liên quan đến sự tăng sinh không kiểm soát trong tế bào gốc ung thư: OCT4, NANOG, SOX2 và KLF4. Curcumin có thể ức chế sự phân chia tế bào và sự phát triển của khối u bằng cách giảm sự biểu hiện của các gen liên quan đến tăng sinh của tế bào gốc ung thư.

Trong bài tổng hợp mới nhất (2019) của các nhà khoa học đến từ đại học Khoa học Y khoa Tabriz, Iran đã cho thấy cơ chế hoạt động của curcumin trong việc chống ung thư dạ dày:

–Ức chế hoạt động của PAK1 :

Trong chu kì, tế bào có khả năng kiểm soát để đảm bảo sự chính xác trong quá trình phân bào. Điểm kiểm soát đầu tiên trong chu kì tế bào nằm ở cuối pha G1 và trước khi vào pha S. Cyclin-D1 là một protein điều hòa có vai trò quan trọng trong điểm kiểm soát G1/S, hoạt hóa CDK hình thành phức hợp CDK–cyclin thúc đẩy các tế bào chuyển từ pha G1 sang pha S. Protein PAK1 điều hòa sự phiên mã cyclin-D1. Curcumin ức chế sự biểu hiện của PAK1 từ đó làm giảm biểu hiện của cyclin-D1 => giảm sự tăng sinh của các tế bào ung thư.

–Cảm ứng quá trình apoptosis:

Curcumin làm tăng sự biểu hiện của caspase-3 (có chức năng phân giải các protein nội bào) trong quá trình apoptosis ngoại sinh lẫn nội sinh.

Tuy nhiên, trong cơ chế apoptosis nội sinh curcumin hoạt hóa ty thể phóng thích các yếu tố tiền apoptosis cytochrome-c từ đó làm giảm biểu hiện của các protein Bcl-2 (chất chống apoptosis), tăng sự biểu hiện của protein Bax (chất hoạt hóa apoptosis). Từ đó làm tăng biểu hiện của caspase-3 => ức chế sự phát triển của khối u.

– Vô hiệu hóa các kênh Kali nhạy cảm với ATP (KATP):

Các kênh Kali này được phân bố khắp cơ thể, chúng nằm trên màng tế bào và màng ty thể, vì vậy ở các tế bào ung thư cũng có sự xuất hiện của chúng. Ty thể có sự hiện diện của KATP được gọi là mito-KATP. Các kênh này có chức năng duy trì điện thế màng, chống lại các yếu tố kích thích bên ngoài thông qua việc mở kênh ion. Việc mở kênh ion duy trì điện thế màng làm giảm apoptosis của tế bào. Curcumin có thể gây chết tế bào ung thư dạ dày bằng apoptosis thông qua cách vô hiệu hóa mito-KATP.

– Giảm sự kháng thuốc:

Bệnh nhân ung thư dạ dày không thể điều trị khỏi hoàn toàn hoặc tái phát lại do hiện tượng đa kháng thuốc. Hiện tượng kháng thuốc liên quan đến sự biểu hiện quá mức của các protein vận chuyển ra (efflux) là P-gp. P-gp vận chuyển thuốc từ trong tế bào ra bên ngoài. Curcumin có thể điều chỉnh sự biểu hiện và chức năng của P-gp từ đó ngăn chặn khả năng kháng thuốc của các tế bào ung thư.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: [10.1007/s12029-018-00186-6](https://doi.org/10.1007/s12029-018-00186-6)

#### 4.5.6 UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG:

Theo thống kê của GLOBOCAN 2020, tỉ lệ người mắc ung thư đại trực tràng ở Việt Nam đứng thứ 5 sau ung thư gan, ung thư phổi, ung thư vú, ung thư dạ dày. Đối với nam giới ung thư đại trực tràng đứng thứ 4 về tỷ lệ ca mắc mới và đứng thứ 3 đối với nữ giới. Bất chấp những tiến bộ trong các liệu pháp phẫu thuật và y tế, tỷ lệ chữa khỏi và khả năng sống lâu dài đã thay đổi rất ít trong vài thập kỷ qua.

Yếu tố di truyền và môi trường đóng vai trò quan trọng trong căn nguyên của ung thư đại trực tràng. Tỉ lệ bệnh nhân mắc ung thư đại trực tràng liên quan đến yếu

tổ di truyền chiếm 5-10% tổng số bệnh nhân. Hội chứng phổ biến nhất là hội chứng Lynch. Hội chứng này do đột biến ở một trong các gen liên quan đến hệ thống sửa chữa DNA: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 hoặc EPCAM. Các gene này bị đột biến dẫn đến quá trình sửa sai của DNA bị rối loạn làm tích lũy các đột biến hình thành nên khối u dẫn đến ung thư. Những người mắc hội chứng Lynch có nguy cơ cao bị ung thư đại trực tràng. Hội chứng di truyền phổ biến thứ hai là hội chứng đa polyp tuyến gia đình. Hội chứng này do đột biến trong gene polyposis coli (APC) - gene kiểm soát hoạt động của con đường tín hiệu Wnt. Hầu hết bệnh nhân mắc bệnh đa polyp tuyến gia đình có số lượng lớn các khối u đại trực tràng phát triển dẫn đến ung thư. Bên cạnh đó, yếu tố môi trường và lối sống như hút thuốc lá, uống rượu bia, ăn các thực phẩm sống,... cũng là yếu tố nguy cơ cao trong ung thư đại trực tràng thông qua các thay đổi biểu sinh chủ yếu là sự methyl hóa DNA các đảo CpG ức chế khối u làm các gene này không được biểu hiện.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

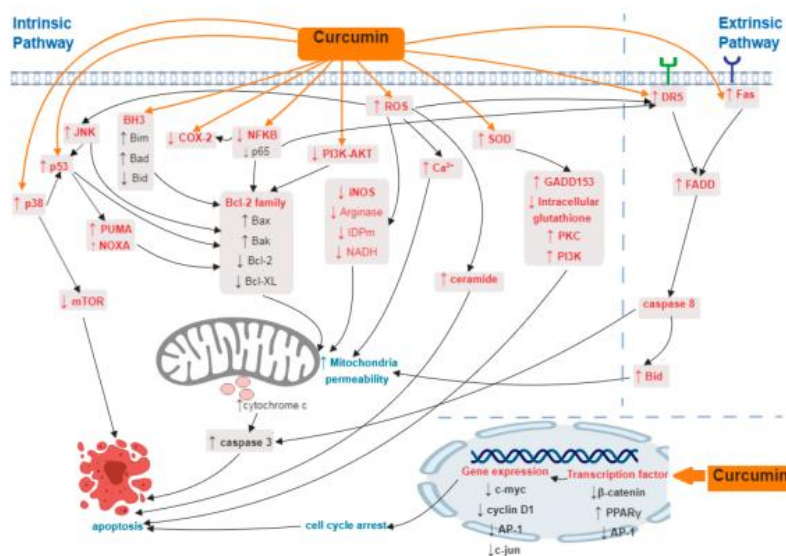
Link: [10.1038 / nrp.2015.65](https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65)

Chế độ ăn giàu chất béo không bão hòa đa, thịt đỏ và ít rau được coi là yếu tố nguy cơ chính đối với ung thư đại trực tràng. Việc điều chỉnh thành phần chế độ ăn uống có thể được sử dụng như một chiến lược để ngăn chặn sự khởi phát của ung thư đại trực tràng và curcumin là một thành phần thực phẩm hấp dẫn. Theo nghiên cứu của các nhà khoa học đến từ các trường Đại học ở Malaysia và Đại học Bari của Italy đã cho thấy curcumin ngăn chặn sự phát triển của ung thư đại trực tràng thông qua cơ chế ngăn chặn chu kì tế bào và cảm ứng quá trình apoptosis:

–Ngăn chặn chu kì tế bào: Không cho tế bào tiến vào pha S của chu kì, các tế bào bị bắt giữ lại tại điểm kiểm soát G1/S thông qua việc curcumin điều chỉnh làm giảm sự biểu hiện của cyclin-D1.

–Cảm ứng quá trình apoptosis: Curcumin tác động vào các protein liên quan đến đường truyền tín hiệu từ đó cảm ứng quá trình apoptosis của tế bào ung thư: COX-2, superoxidodismutase (SOD), các nhân tố phiên mã ( $\beta$ -catenin, NF- $\kappa$ B, AP-1), ROS, Bcl-2 họ protein (Bak, Bcl-2, Bax, và Bcl-xL), enzyme protease (caspase 3, caspase 8),...

Sơ đồ tác động của curcumin cảm ứng quá trình apoptosis:



Nguồn: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fijms20102454>

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fijms21072364>

## 4.6 CÁC HỘI CHỨNG VIÊM LOÉT DẠ DÀY, TÁ TRÀNG

Viêm loét dạ dày, tá tràng là một căn bệnh phổ biến trong cuộc sống hiện nay. Chế độ ăn uống không hợp lí, bỏ bữa thường xuyên, không đúng giờ hoặc ăn những thực phẩm không đảm bảo vệ sinh sẽ dẫn đến các bệnh liên quan đến dạ dày. Nhiều người không nhận thức được tình trạng bệnh của mình để điều trị kịp thời dễ dẫn đến ung thư dạ dày. Các hội chứng dạ dày bao gồm viêm loét mãn tính, có thể xuất huyết, thủng dạ dày, khối u,... dẫn đến ung thư.

### 4.6.1 Cơ chế bảo vệ lớp niêm mạc dạ dày:

–Lớp chất nhầy: có thành phần chủ yếu là các glycoprotein, phospholipids có vai trò tạo thành hàng rào bảo vệ niêm mạc chống lại các tác nhân phá hủy. (Link: 10.3109/00365528509095829)

–Sự tiết  $\text{HCO}_3^-$  : Bicarbonat đóng vai trò hết sức quan trọng trong cơ chế bảo vệ lớp niêm mạc dạ dày, nó có khả năng trung hòa lượng axit tiếp giáp lớp niêm mạc, duy trì nồng độ pH chất nhầy  $\sim 7.0$ . (Link: 10.3109/00365528509095829)

–Sự kết hợp giữa lớp chất nhầy và bicarbonat: Lớp chất nhầy đóng vai trò rất quan trọng, làm chậm lại tốc độ khuếch tán của ion  $\text{H}^+$  về phía niêm mạc. Do đó,



bicarbonat giúp trung hòa lượng axit trong niêm mạc. Sự phối hợp nhịp nhàng giữa chất nhầy và bicarbonat tạo thành hàng phòng thủ vững chắc cho dạ dày trước những đợt tấn công của axit. (Link: 10.3109/00365528509095829)

–Prostaglandins: các prostaglandin có nồng độ cao trong niêm mạc dạ dày và dịch vị. Chúng ức chế sự tiết axit, kích thích bài tiết chất nhầy và bicarbonat, làm thay đổi lưu lượng máu và bảo vệ mạnh mẽ giúp niêm mạc chống lại tác nhân gây tổn thương cấp tính. (Link: PMID: 3040310).

–Ngoài ra, còn một số các yếu tố khác cũng góp phần bảo vệ lớp niêm mạc dạ dày: Lưu lượng máu đến niêm mạc có vai trò cung cấp đầy đủ chất dinh dưỡng và oxy để các tế bào biểu mô tiết ra chất nhầy và bicarbonat, loại bỏ axit và các sản phẩm phụ trao đổi độc hại. Các yếu tố tăng trưởng như EGF, TGF,... có vai trò trong việc phục hồi lại các tế bào bị tổn thương.

#### 4.6.2 Nguyên nhân dẫn đến bệnh đau dạ dày:

##### ❖ Sự tiết quá độ của HCl và pepsin:

Thành phần chính trong dịch dạ dày đó là axit HCl do tế bào thành tiết ra. Khi bị kích thích tế bào thành tiết ra HCl với nồng độ 160mM tương đương với pH = 0,8. Về bản chất, biểu mô của dạ dày có khả năng chống lại các tác hại của axit dịch vị. Tuy nhiên việc tiết quá mức chất axit sẽ dẫn đến viêm loét dạ dày.

##### Sự tiết axit được điều hòa bởi ba chất:

–Acetylcholine (ACH): kích thích các tế bào thành tiết HCl thông qua con đường phospholipase. Phospholipase được kích thích trên thành tế bào, sau đó phân cắt PIP thành IP3 và DAG, giải phóng các ion canxi vào tế bào chất. Các ion canxi này liên kết với calmodulin và kích thích protein kinase C (PKC). PKC sẽ dẫn đến quá trình phosphoryl hóa và hoạt hóa hydro/kali ATPase (H/K ATPase), dẫn đến tiết axit. Nguồn gốc của ACH là từ dây thần kinh phế vị (dây thần kinh số X).

–Gastrin là một loại hormone kích thích sự tiết HCl thông qua cơ chế tương tự của ACH, dẫn đến việc kích hoạt H/K ATPase. Gastrin chủ yếu được tiết qua các tế bào G, nằm trong phần trống của dạ dày, được kích thích bởi sự hiện diện của các axit amin và ACH trong lòng dạ dày.

–Histamine kích thích tế bào thành tiết ra axit qua con đường cAMP thông qua sự hoạt hóa của protein kinase A và kích hoạt H/K ATPase. Histamine chủ yếu được tiết qua các tế bào mast từ các mô xung quanh dạ dày.

Sự rối loạn 3 con đường trên sẽ dẫn đến các hội chứng về dạ dày. Nguyên nhân chủ yếu do căng thẳng thần kinh: nồng độ ACH và histamine tăng cao dẫn đến tăng sản xuất axit, do đó gây ra viêm dạ dày. Căng thẳng còn giải phóng angiotensin II - làm giảm lưu lượng máu đến niêm mạc, hình thành các dạng oxy hoạt động (ROS) - tấn công DNA và gây stress oxy hóa trên niêm mạc nếu lượng ROS hình thành vượt quá khả năng kiểm soát của hệ thống chống oxy hóa trong cơ thể.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763101/>

❖ Xoắn khuẩn *Helicobacter pylori*:

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) là nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh viêm dạ dày trên toàn thế giới. *H. pylori* là trực khuẩn gram âm có hình xoắn, chúng sống chủ yếu ở lớp chất nhầy trên bề mặt niêm mạc, tăng trưởng tốt nhất ở nhiệt độ 37° C và môi trường trung tính, chịu được môi trường có pH = 5.5 – 8.0.

Các yếu tố xâm nhiễm và gây bệnh của *H.pylori*:

–Tiêm mao giúp *H.pylori* di chuyển dễ dàng qua lớp màng nhầy để vào niêm mạc nơi có môi trường lí tưởng để chúng phát triển và gây bệnh.

–Ure A/B: là enzyme xúc tác thủy phân ure – sản phẩm của quá trình tiêu hóa ở dạ dày tạo NH<sub>4</sub><sup>+</sup> vừa là yếu tố độc lực vừa có tác dụng kháng axit để *H.pylori* tồn tại.

–Lipopolysaccharide (LPS): giúp *H.pylori* thoát khỏi hệ thống miễn dịch của cơ thể. LPS là thành phần chính lớp màng ngoài của vi khuẩn gram âm duy trì tính toàn vẹn và bảo vệ màng vi khuẩn khỏi các tác nhân có hại. Trong cấu trúc của LPS *H.pylori* có kháng nguyên O, có khả năng bắt chước các kháng nguyên của nhóm máu trong cơ thể chúng ta. Vì những kháng nguyên nhóm máu này có trong niêm mạc dạ dày nên sự biểu hiện nó giúp chúng nguy trang, thoát khỏi sự thực bào của hệ miễn dịch tự nhiên trong cơ thể. (Link: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1996.22164004.x>).

–Yếu tố bám dính: Bab A/B, sabA, OipA là các protein màng ngoài có vai trò tăng cường sự kết dính của vi khuẩn vào các tế bào biểu mô.

Một yếu tố khác ảnh hưởng đến tác động gây bệnh của *H. pylori* là yếu tố vật chủ. Các yếu tố nhạy cảm của vật chủ như tính đa hình trong gen mã hóa các thụ thể cao hoặc các cytokine đặc hiệu. Việc nhiễm *H. pylori* kích hoạt IL-8, thu hút bạch cầu trung tính giải phóng các gốc oxy tự do dẫn đến tổn thương tế bào.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544250/>

❖ Thuốc kháng viêm không chứa steroid (NSAIDs):

Thuốc NSAIDs là những loại thuốc kháng viêm như aspirin, indomethacin,... được kê đơn phổ biến nhất trong điều trị viêm khớp, các bệnh viêm, bảo vệ tim mạch. Tuy nhiên, chúng lại gây ra các biến chứng về đường tiêu hóa như loét và ăn mòn dạ dày. Do tác dụng của NSAIDs ức chế cyclooxygenase (COX) - enzyme chính trong việc tổng hợp prostaglandins.

Sự ức chế COX dẫn đến giảm prostaglandins niêm mạc gây nên những tổn thương ở dạ dày. COX có hai đồng dạng là COX-1 và COX-2. COX-1 chịu trách nhiệm duy trì tính toàn vẹn của niêm mạc dạ dày, COX-2 có vai trò trong phản ứng viêm. Do đó, tổn thương dạ dày vì nguyên nhân thiếu prostaglandins ở niêm mạc là do ức chế COX-1.

Ngoài ra, các NSAIDs hầu hết là axit hữu cơ. Trong dịch vị, chúng không bị ion hóa và hòa tan trong lipid. Các NSAID sẽ khuếch tán qua màng tế bào biểu mô niêm mạc dạ dày vào tế bào chất nơi có pH trung tính, các NSAIDs sẽ được chuyển thành dạng ion hóa và tương đối kỵ mỡ. Do đó, NSAIDs bị giữ lại và tích tụ trong tế bào, dẫn đến tổn thương.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3045681/>

#### 4.6.3 Bệnh trào ngược dạ dày thực quản:

Các bệnh về dạ dày đều có thể dẫn đến tình trạng trào ngược dạ dày thực quản. Bệnh trào ngược thực quản là một rối loạn tiêu hóa mãn tính đặc trưng bởi sự trào ngược các chất trong dạ dày như HCl, pepsin và dịch mật vào thực quản gây tổn thương thực quản, họng, thanh quản,...gây ra các biểu hiện ợ chua, buồn nôn, nóng rát cổ họng...

Sinh lí bệnh của bệnh trào ngược dạ dày thực quản gồm:

- Suy giảm chức năng cơ thắt thực quản dưới (LES) và sự giãn cơ cơ thắt thực quản dưới kéo dài (TLESRs).

- LES là một đoạn cơ trơn dài 3-4 cm nằm ở ngã ba thực quản cùng với cơ hoành tạo thành hàng rào phòng thủ ngăn cản sự di chuyển ngược dòng của các chất chua trong dạ dày vào thực quản. Bình thường LES duy trì áp suất cao hơn áp suất trong dạ dày cùng với sự giãn cơ thắt dưới tạm thời tạo điều kiện để thức ăn xuống dạ dày. Tuy nhiên, sự giãn cơ thắt thực quản dưới kéo dài dẫn đến áp suất trong dạ dày vượt qua áp suất ở LES khiến các chất trong dạ dày trào ngược lại vào thực quản. Sự giãn cơ thắt thực quản dưới kéo dài chiếm 48-73% các triệu chứng bệnh trào ngược dạ dày thực quản.
- Các yếu tố làm giảm chức năng LES VÀ TLESRs bao gồm các hormone nội sinh (cholecystokinin, progesterone trong thai kỳ), thuốc (nitrat, thuốc chẹn kênh canxi, v.v.), các loại thực phẩm nhiều chất béo và thói quen như hút thuốc, caffein và rượu...
  - Thoát vị gián đoạn (thoát vị hoành): Là một phần đỉnh của dạ dày bị nhô lên ngực thông qua cơ hoành. Thoát vị gián đoạn là yếu tố quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của trào ngược dạ dày thực quản vì nó cản trở hoạt động của LES. Theo nghiên cứu của các nhà khoa học trường Đại học Wake Forest của Mỹ đã chứng minh tình trạng thoát vị gián đoạn xuất hiện ở 94% bệnh nhân trào ngược dạ dày thực quản.
  - Sự suy giảm khả năng thanh thải axit ở thực quản: thông thường các thành phần có tính axit khi đến thực quản sẽ được làm sạch bằng nhu động thực quản và được trung hòa bởi bicarbonat trong nước bọt. Tuy nhiên, sự thanh thải của nhu động thực quản bị suy giảm là do sự gia tăng thể tích của các chất trào ngược gây rối loạn nhu động dẫn đến thực quản không được làm sạch hoàn toàn, quá trình thanh thải axit kéo dài do giảm tỷ lệ nước bọt hoặc giảm khả năng trung hòa axit của nước bọt. Giảm tiết nước bọt trong hoặc trước khi ngủ làm cho thời gian thanh thải axit kéo dài rõ rệt, đây là một yếu tố gây bệnh chính và nghiêm trọng của trào ngược dạ dày thực quản. Tiết nước bọt cũng giảm ở người hút thuốc lá, bệnh nhân sử dụng thuốc kháng cholinergic.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441938/#:~:text=The%20pathophysiology%20of%20GERD%20is,the%20refluxate%20and%20esophageal%20motility.>

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2639970/>

4.6.4 Curcumin chiết xuất từ củ nghệ - một chất có tác dụng mạnh mẽ chống lại các rối loạn thực quản và dạ dày.

❖ Hỗ trợ chống viêm loét niêm mạc dạ dày khi bị nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori*:

Curcumin làm giảm stress oxy hóa và những thay đổi mô học ở viêm dạ dày mãn tính do *H. pylori*. Thử nghiệm lâm sàng với 2 nhóm bệnh nhân: một nhóm điều trị bằng phương pháp tiêu chuẩn và nhóm còn lại điều trị kết hợp với curcumin.

Số lượng vi khuẩn cư trú trên bề mặt niêm mạc giảm khi điều trị kết hợp với curcumin thông qua thí nghiệm sử dụng mô hình chuột nhiễm *H.pylori*.

Ngoài ra, curcumin còn ức chế con đường NF- $\kappa$ B gây viêm, làm giảm tổn thương oxy hóa đối với DNA tế bào niêm mạc.

❖ Curcumin chống lại tổn thương dạ dày do NSAIDs:

Tác dụng phụ của NSAIDs gây loét mạnh và tăng cường stress oxy hóa. Bổ sung vào chế độ ăn uống sản phẩm tinh bột nghệ chứa curcumin giúp chống oxy hóa, chống viêm và kháng khuẩn, giúp ngăn ngừa các bệnh tiêu hóa, đồng thời chống các biến chứng niêm mạc dạ dày do NSAID gây ra.

Theo nghiên cứu của các nhà khoa học ở Đại học Dong Eui Busan Hàn Quốc đã cho thấy Curcumin làm giảm kích thước của vết loét dạ dày, kích thích hoạt động của các enzyme chống oxy hóa như SOD, catalase và glutathione peroxidase (GPx), ức chế quá trình peroxid hóa lipid (là quá trình các gốc tự do đánh cắp điện tử từ lipid trong màng tế bào dẫn đến tổn thương tế bào).

Các nhà khoa học ở Đại học Chulalongkorn Thái Lan đã chứng minh Curcumin làm gia tăng lượng chất nhầy ở niêm mạc, kích thích các enzyme chống oxy hóa và giảm sự biểu hiện của các kích thích gây viêm như cảm ứng nitric oxide synthase (iNOS) và NF- $\kappa$ B. Việc chữa lành niêm mạc dạ dày của Curcumin thông qua việc điều chỉnh các gen MMP-2, TGF- $\beta$  và VEGF, kích thích sự hình thành mạch máu và phục hồi sợi collagen trong các mô bị loét, Curcumin còn ức chế sự tiết axit dạ dày.

❖ Curcumin chống lại các vấn đề dạ dày do căng thẳng thần kinh (Stress):

Các nhà khoa học ở đại học Namjing Trung Quốc đã chứng minh hoạt động chống viêm loét dạ dày do căng thẳng của curcumin thông qua ức chế hoạt động tiết dịch vị qua trung gian tác dụng ức chế mạnh  $H^+/K^+$  ATPase. Curcumin ức chế promoter  $H^+/K^+$  ATPase thông qua quá trình acetyl hóa histone. Curcumin ngăn chặn sự xuất huyết ăn mòn ở niêm mạc dạ dày bị tổn thương do căng thẳng.

❖ Curcumin bảo vệ thực quản chống lại các bệnh trào ngược dạ dày thực quản:

Trong một nghiên cứu của nhà khoa học đến từ Hoa Kỳ, bệnh nhân mắc trào ngược dạ dày thực quản trải qua điều trị bằng curcumin thì tình trạng bệnh giảm rõ rệt.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://doi.org/10.3390/ijms20061477>

## **4.7 CÁC BỆNH VỀ TIM MẠCH, MỠ MÁU:**

Các bệnh về tim mạch hiện đang là mối quan tâm sức khỏe hàng đầu trên toàn thế giới vì tỉ lệ mắc bệnh và tử vong hiện đang rất cao. Trong bài nghiên cứu của các nhà khoa học đến từ các trường Đại học và Viện nghiên cứu ở các nước như Hoa Kỳ, Italia, Bồ Đào Nha, Tây Ban Nha và Trung Quốc đã cho thấy khả năng thần kì của curcumin trong việc hỗ trợ điều trị và phòng chống các bệnh liên quan đến tim mạch.

### **4.7.1 Bệnh phình động mạch chủ:**

Động mạch chủ là động mạch lớn nhất của cơ thể, nó xuất phát từ tim và đưa máu đến tất cả các cơ quan của cơ thể. Có rất nhiều bệnh liên quan đến động mạch chủ trong đó phình động mạch chủ là nhóm bệnh lý nguy hiểm nhất. Phình động mạch chủ là tình trạng giãn nở động mạch chủ, đường kính  $\geq 3,0$  cm. Nếu không được điều trị, thành động mạch chủ sẽ suy yếu, không thể chịu được áp lực máu dẫn đến giãn dần và vỡ ra gây tử vong cho người bệnh.

Một số quá trình sinh học và các yếu tố nguy cơ góp phần vào quá trình phát sinh bệnh phình động mạch chủ như: tình trạng viêm mãn tính, phá hủy quá trình tái tạo mô liên kết và làm mất các tế bào cơ trơn trong thành động mạch chủ. Hút thuốc là yếu tố quan trọng nhất gây nên chứng phình động mạch chủ. Trong các thí nghiệm lâm sàng, nó đã được chứng minh làm tăng tốc độ phát triển và nguy cơ vỡ động mạch chủ. Thành phần của khói thuốc lá gây ra sự biểu hiện của MMP1 - một

collagenase được phát hiện trong chứng xơ vữa động mạch và chứng phình động mạch nhưng lại không có trong thành mạch bình thường. Một số nghiên cứu cho thấy rằng các vi sinh vật như *Chlamydia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Cytomegalovirus ở người*, *virus Herpes simplex...* là tác nhân gây ra sự phát triển phình động mạch chủ. Nhiều giả thuyết cho rằng phình động mạch chủ có thể phát triển do quá trình tự miễn dịch gây ra thông qua sự bất chức phân tử do sự tương đồng giữa các protein của vi sinh vật và các protein của thành động mạch chủ.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4829576/>

Thông qua các thí nghiệm cho thấy Curcumin đã làm giảm sự gia tăng đường kính của động mạch chủ, bảo vệ tính toàn vẹn cấu trúc của các sợi elastin (elastin có tính đàn hồi có vai trò giúp động mạch được bền vững), ức chế quá trình viêm thông qua làm giảm sự biểu hiện của NF- $\kappa$ B và protein AP-1. Curcumin giảm thâm nhập tế bào miễn dịch và giảm sự biểu hiện của các phân tử kết dính và chất trung gian tiền viêm trong tế bào mạch máu.

#### 4.7.2 Xơ vữa động mạch:

Xơ vữa động mạch là một tình trạng mãn tính khi các động mạch bị cứng lại do sự tích tụ của các mảng xơ vữa. Các yếu tố nguy cơ bao gồm rối loạn lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc lá, tăng huyết áp và bất thường di truyền.

Tăng cholesterol máu được coi là một trong những tác nhân chính gây xơ vữa động mạch. Cholesterol được vận chuyển trong máu nhờ các lipoprotein được sản xuất từ gan, nó liên kết với 2 loại lipoprotein là lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL cholesterol) và lipoprotein tỉ trọng cao (HDL cholesterol). LDL cholesterol được gọi là cholesterol xấu vì phân tử LDL mang cholesterol đến các mạch máu. Chất cholesterol lắng đọng ở giữa các lớp tế bào cơ của mạch máu, tạo thành những mảng gây xơ hóa vách mạch. Bên cạnh đó, sự lắng đọng của  $Ca^{2+}$  ở các mảng thoái hóa làm cho thành mạch càng dày lên và cứng lại (hiện tượng xơ vữa động mạch). Ngoài ra, sự tích tụ của các đại thực bào cũng góp phần gây xơ vữa động mạch. Khi tế bào nội mô bị tổn thương, các đại thực bào sẽ di chuyển đến vị trí bị tổn thương, tại đó các tế bào nội mô và tế bào cơ trơn mạch máu sẽ biểu hiện các phân tử kết dính như VCAM-1, ICAM-1 để các đại thực bào bám vào và di chuyển. Tuy nhiên, các đại thực bào có khả năng hấp thụ lipid biến đổi thành dạng tế bào foam, làm phát triển của các mảng bám, quá trình apoptosis của các tế bào foam đã giải phóng

lipid và làm tăng tình trạng viêm và stress oxy hóa ở các vị trí nhạy cảm của thành động mạch góp phần gây xơ vữa động mạch.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2020/1520747/>

Curcumin đã được chứng minh làm giảm hàm lượng cholesterol trong máu. Trong bài nghiên cứu của các nhà khoa học đến từ Hàn Quốc đã cho thấy curcumin làm giảm sự biểu hiện của PPAR $\alpha$  và LXRA - có vai trò hoạt hóa sự phiên mã các gene liên quan đến sự vận chuyển của axit béo và cholesterol, đồng thời ức chế sự biểu hiện của gene HMGR từ đó giảm sự sinh tổng hợp cholesterol.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100440>

Các nhà khoa học đến từ Đại học Yang-Ming Đài Loan đã cho thấy curcumin ức chế sự tích tụ cholesterol trong đại thực đại từ đó ngăn chặn hình thành tế bào foam thông qua cơ chế thúc đẩy quá trình phân giải protein SR-A từ đó làm giảm sự biểu hiện của protein SR-A (đóng vai trò quan trọng trong việc hấp thu cholesterol ở đại thực bào). Bên cạnh đó, Curcumin còn tăng sự biểu hiện của protein ABCA1 – Protein này có chức năng chuyển cholesterol thành các apolipoprotein sau đó tạo thành các lipoprotein tỉ trọng cao HDL – cholesterol (cholesteol tốt, được vận chuyển đến gan để thanh thải).

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22648616/>

#### 4.7.3 Phì đại tim và suy tim

Phì đại tim là hiện tượng mỗi sợi cơ tim to ra khiến vách quả tim dày lên làm tăng khối lượng quả tim. Đây là quá trình thích nghi của tim trong điều kiện thiếu oxy để đáp ứng nhu cầu oxy tăng lên và duy trì cân bằng nội môi. Khi phì đại quá mức, lượng máu bơm ra sẽ tăng lên với áp lực cao hơn mà không cần phải tăng nhịp, dẫn đến quá trình thoái hóa cơ tim sẽ xuất hiện và tiến triển thành suy tim. Suy tim là tình trạng quả tim không đáp ứng được nhu cầu cung cấp máu cho cơ thể.

Quá trình acetyl hóa histone bằng p-300 HAT thúc đẩy phiên mã DNA và kích hoạt biểu hiện gen phì đại. Ngược lại, histone deacetylase (HDAC) ngăn chặn quá trình acetyl hóa histone và do đó điều chỉnh giảm sự biểu hiện của gen. Các nghiên



cứu đã chỉ ra rằng hoạt động p-300 HAT tăng lên gây phì đại tim cả *in vitro* và *in vivo*. Trong điều kiện thiếu oxy, stress oxy hóa kéo dài dẫn đến chức năng của ty thể bị rối loạn, gây ra hiện tượng apoptosis khiến các tế bào cơ tim bị tổn thương. Các nhà khoa học ở Ấn Độ đã chứng minh curcumin dưới kích thước nano có tác dụng ngăn chặn hoạt động của p-300 HAT và tăng hoạt động của HDAC trong các tế bào cơ tim ở người trưởng thành trong điều kiện thiếu oxy. Bên cạnh đó, các tế bào cơ tim người được xử lý với nano curcumin trong điều kiện thiếu oxy cũng làm tăng khả năng sống.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139121>

Tín hiệu  $Ca^{2+}$  rất quan trọng đối với sự co bóp của tim, suy tim luôn đi kèm với tình trạng nồng độ canxi không được kiểm soát.  $Ca^{2+}$  không vào được tế bào cơ tim dẫn đến không khởi động được hệ enzyme ATPase ((SERCA2a) làm sợi actin và myosin của tế bào cơ tim không trượt lên nhau => cơ tim không co bóp. Curcumin có khả năng ngăn chặn chứng phì đại tim và suy tim bằng cách tác động lên những phân tử liên quan đến canxi: làm tăng sự biểu hiện chất trao đổi  $Na^+/Ca^{2+}$  (NCX). Đây là chất đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh lượng canxi trong tế bào, điều chỉnh mRNA và Protein SR  $Ca^{2+}$  – ATPase có chức năng vận chuyển canxi từ tế bào chất vào mạng lưới nội chất.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.01.010>

#### 4.7.4 Nhồi máu cơ tim

Nhồi máu cơ tim là tình trạng tế bào cơ tim bị chết do thiếu máu cục bộ kéo dài, làm mất cân bằng giữa cung và cầu oxy. Nguyên nhân nào dẫn đến tình trạng mất cân bằng này?

Động mạch vành là mạch cung cấp máu giàu oxy cho cơ tim để tim hoạt động bình thường, nhồi máu cơ tim là kết quả của chứng xơ vữa động mạch. Các mảng xơ vữa hình thành bên trong lòng động mạch vành bị nứt làm lộ ra lớp dưới nội mạc, lớp này tiếp xúc với tiểu cầu dẫn đến quá trình ngưng kết tiểu cầu làm co mạch, hình thành huyết khối khiến lòng động mạch vành bị hẹp đi, dẫn đến lượng máu do động mạch vành mang đến cơ tim bị giảm nghiêm trọng, chính nguy cơ này dẫn đến tình trạng mất cân bằng giữa cung và cầu oxy.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26426469/>

Việc ngăn chặn sự hình thành các mảng xơ vữa đóng vai trò quan trọng trong việc chống lại nhồi máu cơ tim. Curcumin đã được chứng minh có tác dụng hỗ trợ ngăn chặn và chống xơ vữa động mạch (*đã được đề cập ở phần xơ vữa động mạch*).

Ngoài ra, tình trạng xơ hóa cũng được tìm thấy trong nhồi máu cơ tim. Xơ hóa quá mức sẽ làm suy giảm chức năng của tâm thất dẫn đến nguy cơ tử vong do suy tim. Sau khi nhồi máu cơ tim, quá trình tái tạo cơ tim được diễn ra, trong đó có Ang II là một sản phẩm trung tâm của hệ thống renin-angiotensin trong quá trình tái tạo. Ang II gây tăng sinh và di chuyển nguyên bào sợi tim, lắng đọng collagen và suy thoái chất nền ngoại bào. Curcumin đã được chứng minh làm giảm xơ hóa cơ tim bằng cách điều chỉnh sự biểu hiện của các thụ thể Ang II, AT1 và AT2, cải thiện sự lắng đọng collagen thông qua kích hoạt thụ thể peroxisome tăng sinh (PPAR) - Gamma. Các nhà khoa học ở phòng thí nghiệm nghiên cứu chức năng và tái tạo tim mạch ở Trung Quốc đã cho thấy rằng curcumin kích hoạt SIRT1 (tham gia vào các quá trình sinh học khác nhau, bao gồm im lặng gen, sửa chữa DNA, tồn tại tế bào, chuyển hóa và lão hóa) chống xơ hóa cơ tim.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4820283/>

## **4.8 BỆNH ALZHEIMER – MẤT TRÍ NHỚ Ở NGƯỜI CAO TUỔI**

Bệnh Alzheimer là một rối loạn thoái hóa thần kinh phổ biến trên toàn thế giới và hiện nay vẫn chưa có cách chữa trị hiệu quả. Bệnh này có thể xảy ra ở bất kỳ mọi lứa tuổi, tuy nhiên, nó xảy ra phổ biến nhất ở người lớn tuổi. Bệnh Alzheimer không chỉ gây bất lợi với người bệnh mà còn tạo ra gánh nặng đối với những người thân xung quanh. Vậy đâu là nguyên nhân dẫn đến Alzheimer?

### **4.8.1 Sự tích tụ của amyloid:**

APP là một protein tiền thân của amyloid, là Protein xuyên màng biểu hiện nhiều trong não và tập trung tại các khớp thần kinh. APP có vai trò bảo vệ và điều hòa sự phát triển của các tế bào thần kinh,... Tuy nhiên, sản phẩm phân cắt amyloid  $\beta$ -protein ( $A\beta$ ) của nó lại góp phần gây độc cho tế bào thần kinh. Cơ thể chúng ta kiểm soát mức độ amyloid qua nhiều cơ chế khác nhau như thông qua protein

LRP1, sự phân hủy các enzyme trong não,... Sự suy yếu các cơ chế điều hòa này dẫn đến sự tích tụ và lắng đọng quá nhiều  $A\beta$  trong não của bệnh nhân Alzheimer.

Các dạng cao phân tử  $A\beta$  kích hoạt những thay đổi về chức năng sinh hóa trong tế bào não dẫn đến một số bệnh lý thần kinh liên quan đến Alzheimer, việc tích tụ nhiều các gốc tự do làm biến đổi cấu trúc sinh học phân tử trong tế bào não dẫn đến rối loạn chức năng hoạt động của tế bào. Ví dụ: ubiquitin carboxy-end hydrolase L-1 (UCH L-1) bị oxy hóa dẫn đến rối loạn chức năng proteasomal. Creatine kinase BB (CK) và glutamine synthetase (GS) bị oxy hóa ảnh hưởng nghiêm trọng đến việc sản xuất ATP và dòng ion canxi vào tế bào thần kinh, dẫn đến mất chức năng của bơm ion, rối loạn điều hòa cân bằng nội môi canxi nội bào, thay đổi ty thể, rối loạn chức năng giải phóng các yếu tố proapoptotic. Bên cạnh đó, stress oxy hóa cao thúc đẩy quá trình xử lý APP thông qua việc điều chỉnh biểu hiện gen BACE1 (là protein phân cắt APP thành  $A\beta$ ), dẫn đến sự gia tăng  $A\beta$ . Tất cả những thay đổi này cuối cùng có thể dẫn đến chết tế bào thần kinh.

Mất trí nhớ là hậu quả nặng nề mà Alzheimer gây ra cho bản thân người bệnh. Họ dần dần mất sạch kí ức bên cạnh đó còn ảnh hưởng đến nhận thức, hành vi của người bệnh. Thủ phạm chính là các mảng amyloid. Khi con người trải nghiệm một điều gì đó sẽ biến thành một xung thần kinh chạy dọc mạng lưới tế bào thần kinh, tạo thành trí nhớ ngắn hạn, nó kéo dài trong khoảng vài giây đến một vài phút. Sau đó, chuyển thành trí nhớ dài hạn qua khu vực hồi hải mã và cuối cùng đến một số vùng lưu giữ khắp não bộ. Các tế bào thần kinh giao tiếp với nhau qua một vị trí gọi là khớp thần kinh (Synap). Nếu hai nơ-ron thần kinh lặp lại một giao tiếp thì sự hiệu quả giao tiếp giữa chúng sẽ tăng lên. Quá trình này gọi là kích thích dài hạn (Long term potentiation - LTP) – được coi là cơ chế mà ký ức được lưu trữ dài hạn. Tuy nhiên, các mảng amyloid ức chế quá trình LTP dẫn đến ký ức của người bệnh bị mất dần.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://doi.org/10.1155/2013/413808>

#### 4.8.2 Hình thành đám rối thần kinh do Protein Tau:

Protein Tau là protein liên kết với vi ống (cấu trúc nên khung xương tế bào) có tác dụng kích thích sự lắp ráp các tubulin thành vi ống và ổn định các vi ống thần kinh trong điều kiện sinh lý bình thường. Protein Tau có 6 đồng phân, chúng có vai trò sinh lý và chức năng sinh học khác nhau trong quá trình phát triển và kích thích sự lắp ráp vi ống.

Bình thường, các Protein Tau sẽ bị phosphoryl hóa để tương tác với tubulin ổn định cấu trúc vi ống. Tuy nhiên, Protein Tau bị phosphoryl hóa quá mức sẽ hình thành nên những đám rối thần kinh. Do Tau không gắn kết với tubulin, hình thành dạng sợi xoắn kép (PHF), các PHF tụ lại với nhau hình thành đám rối sợi thần kinh (NFTs). Vậy nguyên nhân khiến Protein Tau bị phosphoryl hóa quá mức?

Quá trình phosphoryl hóa ở Protein Tau được điều hòa bởi Tau kinase và Tau phosphatase. Các Tau kinase chính bao gồm glycogen-synthase kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ), protein kinase 5 phụ thuộc cyclin (cdk5), protein kinase phụ thuộc cAMP (PKA), chiếm tỉ lệ nhiều nhất trong phosphatase là protein phosphatase 2A (PP2A). Trong não của bệnh nhân bị Alzheimer các nhà khoa học đã thấy sự suy giảm chức năng của PP2A, tạo cơ sở cho sự tăng phosphoryl hóa bất thường của Tau.

Bên cạnh quá trình phosphoryl hóa, dư lượng serine/threonine của Tau được biến đổi bởi một monosaccharide gọi là  $\beta$ -N-acetylglucosamine (GlcNAc) thông qua liên kết glycosidic biến đổi này được gọi là O-GlcNAcylation. O-GlcNAcylation được điều hòa trực tiếp bởi quá trình chuyển hóa glucose, cung cấp Uridine diphosphate (UDP)-GlcNAc làm chất cho protein của quá trình O-GlcNAcylation. Ở não bệnh nhân mắc Alzheimer, rối loạn chuyển hóa glucose gây giảm tế bào O-GlcNA của Tau, tạo điều kiện cho quá trình tăng phosphoryl hóa dẫn đến hình thành đám rối thần kinh.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2656563/>

Hiện nay, phương pháp dùng thuốc chỉ tập trung vào điều trị triệu chứng của bệnh mà không làm thay đổi hoặc ngăn chặn được sự tiến triển của bệnh. Các hợp chất tự nhiên đã được nghiên cứu về khả năng điều trị Alzheimer. Curcumin được các nhà khoa học chứng minh có tác dụng ngăn chặn và chống lại bệnh Alzheimer. Trong báo cáo nghiên cứu của các nhà khoa học đến từ Đại học Saskatchewan ở Canada đã cho thấy tác dụng tuyệt vời của Curcumin.

–Ức chế sự hình thành mảng bám Amyloid:

–Thông qua thí nghiệm, các nhà khoa học cho thấy rằng Curcumin làm giảm đáng kể sự hình thành mảng bám amyloid thông qua cơ chế điều hòa biểu hiện enzyme BACE1, đồng thời ức chế hoạt động của protein presenilin-1 (PS-1) đóng vai trò quan trọng trong cơ chế hình thành mảng amyloid.

–Ức chế hình thành đám rối thần kinh:

–Curcumin ức chế sự phosphoryl hóa quá mức của Protein Tau thông qua cơ chế ức chế enzyme GSK-3 (một enzyme có chức năng gắn nhóm phosphat và điều hòa quá trình phosphoryl hóa Protein Tau).

–Curcumin tăng nồng độ của BAG2 (một protein liên kết với BCL2 tạo thành Chaperone) giúp ngăn chặn sự hình thành Protein Tau, đồng thời ức chế sự phosphoryl hóa protein Tau thông qua con đường tín hiệu PTEN/protein kinase B (Akt)/GSK-3.

–Bắt giữ kim loại:

Không chỉ đám rối thần kinh và mảng bám amyloid mà các kim loại nặng cũng là yếu tố nguy cơ gây nên bệnh lý Alzheimer, điển hình là kim loại  $\text{Cu}^{2+}$  (Đồng), nó thúc đẩy hình thành mảng bám amyloid làm suy giảm chức năng thần kinh.  $\text{Cu}^{2+}$  còn làm tăng các gốc ROS thông qua phản ứng Fenton dẫn đến quá trình Stress oxy hóa, tăng sự biểu hiện của APP dẫn đến sản xuất dư thừa các amyloid. Curcumin đã được chứng minh có khả năng bắt giữ các ion kim loại đồng thông qua tính chất chelation.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: 10.3233 / JAD-170188T

#### **4.9 TRẦM CẢM:**

Trầm cảm là một rối loạn thần kinh nghiêm trọng, đặc trưng bởi tâm trạng chán nản, hay cáu gắt, giảm hứng thú đối với các hoạt động giải trí, mất năng lượng, mất ngủ, mệt mỏi tăng hoặc giảm cân một cách đáng kể và có sự gia tăng xu hướng tự sát. Nó có thể xảy ra ở mọi độ tuổi, không phân biệt giới tính và nếu không được điều trị kịp thời sẽ dẫn đến tỉ lệ tử vong rất cao.

Các nhà nghiên cứu thuộc Khoa Hóa thần kinh của Đại học Munich nước Đức đăng trên Thư viện Y khoa Quốc gia Hoa Kỳ tổng hợp các nguyên nhân sinh học dẫn đến trầm cảm:

❖ Sự giảm nồng độ các monoamine:

Các vùng của não bộ con người có thể liên lạc với nhau và truyền thông tin đến các cơ quan khác của cơ thể nhờ vào các tế bào thần kinh hay còn gọi là

Neuron. Các Neuron kết nối với nhau nhờ vào Synap, nơi mà các thông tin, tín hiệu sẽ được truyền đi nhờ vào các chất dẫn truyền thần kinh. Chất dẫn truyền thần kinh có 3 loại chính: chất dẫn truyền có bản chất amino acid, chất dẫn truyền là dẫn xuất của amino acid (như monoamine) và cuối cùng là có bản chất peptide. Các monoamine chịu trách nhiệm cho nhiều hành vi chẳng hạn như tâm trạng, cảm giác, động lực, mệt mỏi, tinh thần và kích động. Sự thiếu hụt monoamine là cơ sở sinh lý bệnh của trầm cảm:

- Serotonin là chất dẫn truyền thần kinh được nghiên cứu rộng rãi nhất trong bệnh trầm cảm. Serotonin có vai trò quan trọng điều hòa tâm trạng, sự bốc đồng, lo lắng...
- Norepinephrine: là một dẫn xuất của tyrosine có vai trò trong quá trình stress và sự thức tỉnh.
- Dopamine: là một dẫn xuất của tyrosine có vai trò trong học tập, vận động và động lực. Sự tăng phóng thích dopamine sẽ tạo cảm giác hạnh phúc và sung sướng.

❖ Các thụ thể dẫn truyền thần kinh:

Ngoài sự giảm nồng độ các monoamine, sự bất thường trong quá trình truyền dẫn do thay đổi chức năng của thụ thể khiến sự ghép nối của chất dẫn truyền với thụ thể bị thay đổi dẫn đến quá trình liên lạc giữa các tế bào thần kinh bị gián đoạn.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181668/>

Hiện nay, trên thị trường có nhiều loại thuốc để điều trị trầm cảm, tuy nhiên số bệnh nhân không điều trị khỏi chiếm tỷ lệ 20-30%. Vấn đề quan trọng nhất là tìm ra liệu pháp thay thế điều trị bằng thuốc mang lại hiệu quả và an toàn cho sức khỏe. Trong bài báo tổng quan về curcumin trong điều trị rối loạn thần kinh của các nhà khoa học thuộc khoa Dược phẩm, Đại học Panjab Ấn Độ đã cho thấy công dụng chống trầm cảm mạnh mẽ của curcumin.

Curcumin ức chế hoạt động của hai enzyme MAO-A và MAO-B – những enzyme liên quan đến sự phân hủy của norepinephrine, serotonin và dopamine đồng thời curcumin làm tăng nồng độ của các chất dẫn truyền thần kinh và kéo dài tác dụng của chúng.

Curcumin khi kết hợp với các loại thuốc chống trầm cảm sẽ làm tăng tác dụng của thuốc. Sau khi sử dụng curcumin, lượng chất dẫn truyền thần kinh trong não

tăng lên, nó giúp tăng mức serotonin và dopamine nhưng không làm tăng norepinephrine.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2929771/>

Trong bài nghiên cứu về hoạt động chống trầm cảm của curcumin, các nhà khoa học đến từ khoa Tâm thần của Bệnh viện Đại học Reims Pháp có đề cập đến nghiên cứu của các nhà khoa học Bắc Kinh Trung Quốc, cho thấy curcumin làm tăng sự biểu hiện của các thụ thể serotonin giống tác động của các loại thuốc chống trầm cảm liên quan đến hệ thống serotonergic.

Glutamate (chất dẫn truyền thần kinh chính trong hệ thần kinh trung ương) là chất góp phần vào cơ chế bệnh sinh của trầm cảm. Sự gắn glutamate vào thụ thể NMDA điều chỉnh tính dẻo của khớp thần kinh. Tuy nhiên, sự biểu hiện quá mức của NMDA sẽ gây độc cho tế bào thần kinh. Trong thụ thể NMDA có tiểu đơn vị GluN2B, khi tiểu đơn vị này được hoạt hóa dẫn đến ức chế sự tổng hợp yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ não (BDNF). Sự tăng biểu hiện của glutamate dẫn đến giảm nồng độ của BDNF => tế bào thần kinh chết dần. Các nhà khoa học đến từ Đại học Sơn Đông Trung Quốc đã chứng minh rằng được rằng curcumin điều chỉnh sự biểu hiện của tiểu đơn vị GluN2B từ đó ngăn chặn sự ức chế tổng hợp BDNF.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: 10.3389 / fpsyt.2020.572533

Link: 10.1016 / j.pnpbp.2012.08.017

#### **4.10 CÁC BỆNH RỐI LOẠN CƠ XƯƠNG KHỚP**

Các bệnh liên quan đến cơ xương khớp là nguyên nhân hàng đầu gây đau và tàn tật ở người trưởng thành, tỉ lệ mắc bệnh hiện nay rất cao nhưng chưa có phương pháp điều trị hiệu quả giúp ngăn chặn hoặc làm chậm sự tiến triển. Hiện nay, chủ yếu sử dụng các loại thuốc giảm đau và kháng viêm không steroid (NSAID) để điều trị giúp làm giảm triệu chứng tức thời. Tuy nhiên, các loại thuốc này lại gây ra tác dụng phụ không tốt đối với hệ tiêu hóa, thận và tim mạch nếu sử dụng lâu dài. Vì vậy vấn đề quan trọng hiện nay là tìm ra một phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn cho bệnh nhân. Curcumin trong củ nghệ được chứng minh có tác dụng sinh

học rất lớn như kháng viêm mạnh, giảm đau, chống oxi hóa, phòng ngừa ung thư... Trong bài nghiên cứu của các nhà khoa học đến từ Trung tâm y tế Đại học Nebraska và trường Đại học Y khoa Hoa Kỳ đã cung cấp những dữ liệu về vai trò của curcumin trong các bệnh cơ xương khớp thường gặp:

#### 4.10.1 Thoái hóa khớp

Thoái hóa khớp là sự lão hóa của sụn khớp và các tổ chức quanh xương khớp (cơ, dây chằng). Đặc trưng bởi tình trạng loét sụn khớp, biến đổi hình thái và cấu trúc của xương dưới sụn, màng hoạt dịch và các thành phần khác của khớp. Cơ chế bệnh sinh bao gồm các giai đoạn:

–Giai đoạn 1: khi sụn bị tổn thương, quá trình chuyển hóa vẫn diễn ra (tăng sinh tế bào, tăng sản xuất CollagenII, Proteoglycan, các enzyme metalloprtease) để cố gắng sửa chữa những tổn thương sụn. Tuy nhiên, đến lúc không thể đáp ứng được nữa thì các tế bào sụn sẽ bị rối loạn chuyển hóa sẽ khiến sụn và dịch khớp giảm làm tăng sự ma sát giữa các xương.

–Giai đoạn 2: Khớp bị viêm, sụn tiếp tục bị phá vỡ.

–Giai đoạn 3: Khớp bị đau, nóng và cứng do kết quả của việc ma sát và hình thành các gai xương.

–Một số nghiên cứu cho thấy rằng curcumin là một lựa chọn điều trị hiệu quả cho bệnh thoái hóa khớp vì nó hướng vào con đường trung tâm của cơ chế bệnh sinh:

–Curcumin làm giảm quá trình viêm bằng cách giảm tổng hợp các chất trung gian gây viêm như IL-6, IL-8 và PGE2.

–Curcumin ức chế sự tăng sinh của các tế bào hoạt dịch - chịu trách nhiệm sản xuất các chất trung gian gây viêm dẫn đến phá hủy mô ở những bệnh nhân thoái hóa khớp.

–Curcumin làm giảm sự hình thành các loại phản ứng oxy nitơ trong bạch cầu trung tính, các loại phản ứng này gây ra tình trạng thoái hóa sụn và khử Hyaluronic acid dẫn đến xói mòn khớp.

#### 4.10.2 Loãng xương:

Bệnh loãng xương là hiện tượng tăng độ xốp, giảm trọng lượng của xương và là hệ quả của sự rối loạn chuyển hóa xương. Cơ chế bệnh sinh:



– Sự phát triển và phá hủy xương là quá trình sinh lý diễn ra trong cơ thể, trạng thái cân bằng được thiết lập giữa quá trình hủy xương và quá trình tạo xương. Trong bệnh loãng xương, trạng thái cân bằng này bị rối loạn dẫn đến sự gia tăng của các tế bào hủy xương.

– Thay đổi nồng độ  $Ca^{2+}$ : Xương cũng cần chất dinh dưỡng để xây dựng và duy trì mô xương.  $Ca^{2+}$  là một chất dinh dưỡng quan trọng. Việc hấp thu ít calci có ảnh hưởng lớn đến việc tạo xương. Calci góp phần kích thích tế bào xương tiết protein nền ngoại bào giúp cho xương đặc hơn.

– Rối loạn hormone:

- Estrogene: gây ảnh hưởng đến con đường RANKL/RANK - làm tăng số lượng tế bào hủy xương. Khi lượng estrogen giảm, quá trình hoạt hóa tế bào tạo xương bị ức chế, tăng các tế bào hủy xương, hình thành bệnh loãng xương.

- Hormone cận giáp (PTH): là hormone kiểm soát nồng độ calci. PTH giúp chuyển calci từ xương đi vào máu, do đó khi nồng độ PTH tăng sẽ dẫn đến hội chứng cường cận giáp và tiêu xương.

Curcumin giúp cải thiện sức khỏe xương bằng cách tác động vào quá trình kích hoạt và biệt hóa các tế bào hủy xương. Curcumin ức chế sản xuất NF- $\kappa$ B, RANKL, NO (tạo ra các loại phản ứng oxy hóa) và ức chế tổng hợp cytokine gây viêm. Đồng thời làm giảm số lượng tế bào hủy xương.

Công trình nghiên cứu gốc và link tham khảo:

Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6583735/>.