

TSKH. Trần Văn Thanh*

Khoa Dược, Trường Đại học Hòa Bình

* Tác giả liên hệ: Dr.Tranvanthanh40@gmail.com

Ngày nhận: 17/2/2022

Ngày nhận bản sửa: 10/3/2022

Ngày duyệt đăng: 18/3/2022

Tóm tắt

Steroid là một hợp chất quan trọng có trong cây cỏ và động vật như các loài thuộc chi *Dioscorea* có saponin steroid là Diosgenin; dứa Mỹ (*Agave sp.*) có hecogenin; chi *Smilax* chứa smilagenin, các loài *Solanum* có solasodin, solanin, chi *Cestrum* có tigogenin,... Các hợp chất trên được chiết xuất để bán tổng hợp các thuốc quý như: Hydrocortison, Prednisolon là thuốc chống viêm xương khớp rất mạnh, chống dị ứng rất tốt, các nội tiết tố sinh dục nữ và nam, các thuốc tránh thai...; Conessin trong chi *Holarrhena* là thuốc chữa lỵ amíp rất quý. Các cây thuốc thuộc các chi: *Digitalis*, *Strophantus*, *Nerium*, v.v... dùng để chiết xuất lấy các thuốc cường tim rất quan trọng, vì phần lớn ta phải nhập thuốc từ nước ngoài.

Từ khóa: Nguồn nguyên liệu để sản xuất các thuốc steroid; saponin, alkaloid steroid; nội tiết tố sinh dục nam và nữ.

Source of raw materials for the production of steroids in Vietnam

Abstract

Steroid is an important compound found in plants and animals such as *Dioscorea* species with Diosgenin; *Agave americana* (*Agave sp.*) with Hecogenin; The Genus *Smilax* with Smilagenin, or *Solanum* species with solasodin, solanin, etc. The compounds listed above are then extracted for synthetically drug sale such as: Hydrocortisone, prednisolone which is a very strong anti-osteoarthritis drug, a good anti-allergic, estrogen in women and testosterone in men, contraceptive pills ...; Conessin in the genus *Holarrhena* is a great medicine for treating Amoebiasis. Medicinal plants of the genera: *Digitalis*, *Strophantus*, *Nerium* etc. are used to extract important cardiotonic drugs, as most of our drugs are imported from abroad.

Keywords: Resources for steroid production; saponins, steroid alkaloids; male and female sex hormones.

1. Đặt vấn đề

Steroid là một nhóm hợp chất quan trọng được sử dụng nhiều trong y học hiện đại. Nhiều sản phẩm steroid được sử dụng trong lâm sàng để điều trị rất hiệu quả một số bệnh như: viêm xương, khớp, dị ứng, choáng, gan, mật, tim... và còn được sử dụng làm thuốc tránh thai, các hormon, nội tiết tố sinh dục, v.v... Do có tầm quan trọng như vậy, nên các steroid còn được gọi là chìa khóa của sự sống (Steroid - key of life).

Các steroid có thể được tổng hợp từ một số hợp chất thiên nhiên có nguồn gốc động vật như sterol, acid mật... hoặc từ một số chất có nguồn gốc thực vật như các

saponin steroid: diosgenin, hecogenin... và các alkaloid steroid như: solasonin, conessin,... Steroid có nhiều trong thực vật như các chi *Dioscorea*, chi *Solanum*... Do đó, việc nghiên cứu nguồn nguyên liệu cây thuốc để chiết xuất lấy các hợp chất steroid đang là một hướng đi đúng đắn và đầy triển vọng. Để hỗ trợ việc tìm kiếm thông tin liên quan đến các cây thuốc có hợp chất chứa steroid ở nước ta được thuận lợi hơn, chúng tôi nghiên cứu “**các cây thuốc chứa các hợp chất steroid ở Việt Nam**”.

Bài viết này tập trung nghiên cứu tổng quan về cấu tạo hóa học của các steroid; phân loại các hợp chất steroid có trong động

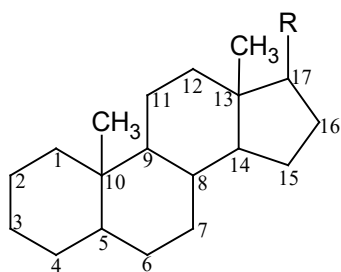
vật, thực vật và ứng dụng của các hợp chất đó trong y học; và nghiên cứu một số cây thuốc có chứa hợp chất steroid ở Việt Nam.

2. Khái quát về hợp chất steroid

2.1. Định nghĩa về cấu tạo hóa học của steroid

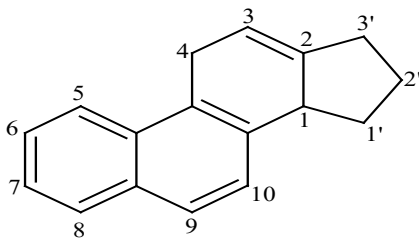
Steroid là một nhóm hợp chất có cấu trúc tương tự nhau có trong thực vật và động vật. Steroid bao gồm các loại hợp chất như sterol, acid mật, các hormon sinh dục, các hormon tuyến thượng thận và một số saponenin, glycoalcaloid, glycosid tim, v.v...

Steroid là những hợp chất có khung carbon: cyclopentanoperhydrophenanthren (I).



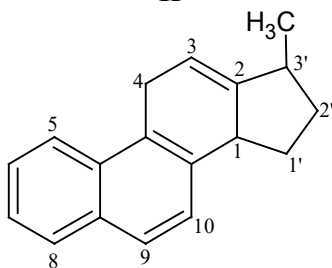
Khung carbon của steroid

I



1,2-Cyclopentanophenantren

II



Hydrocarbon Diels

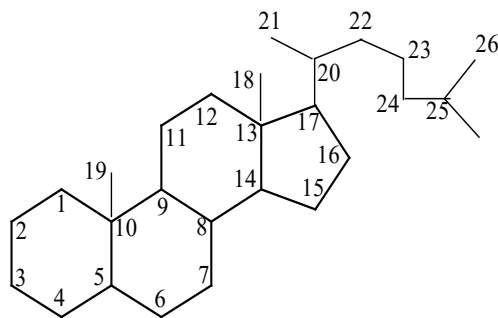
III

Theo Diels (1927), nếu dehydro hóa các steroid có xúc tác Selen (Se) ở 360oC thì tạo thành một hydrocarbon thơm là 3'-metyl-1,2-cyclopentanophenantren gọi

là hydrocarbon Diels (III). Vì vậy, còn có thể xem các steroid như là các hợp chất có nguồn gốc của hydrocarbon Diels. Đó là nguyên tắc Diels trong các phương pháp phân loại và định nghĩa steroid.

2.2. Đánh số trên khung steroid

Khác với cách đánh số trên vòng phenantren, đánh số trên khung steroid được quy định thống nhất. Nếu trên khung steroid có các mạch carbon thì đánh số lần lượt tiếp theo các nguyên tử carbon trên mạch carbon đó theo quy định.

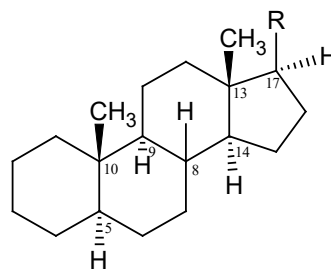


Đánh số trên khung Cholestan

2.3. Cấu hình và danh pháp của steroid

Khung steroid có 6 nguyên tử carbon bất đối xứng (5, 8, 9, 10, 13 và 14), do đó, có 26 đồng phân quang học. Khung steroid có các vòng 6 cạnh A, B, C và vòng 5 cạnh D.

Vòng B và C luôn có vị trí trans với nhau. Các vòng A/B, C/D có thể cis hoặc trans với nhau. Các khung steroid no có nguồn gốc thiên nhiên chia làm 2 dãy:

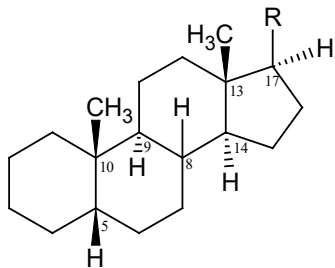


Cholestan

A/B trans

B/C trans

C/Dtrans



Coprostan

A/B cis

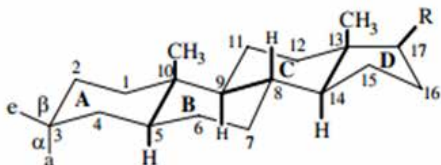
B/C trans

C/D trans

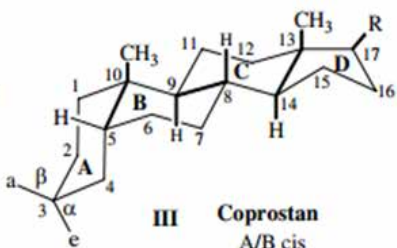
2.4. Cấu dạng của steroid

Các vòng cyclohexan trong khung steroid đều có cấu dạng “ghế”. Cholestan và coprostan có cấu dạng như sau:

Cấu dạng của Cholestan và Coprostan: II và III



II Cholestan
A/B trans



III Coprostan
A/B cis

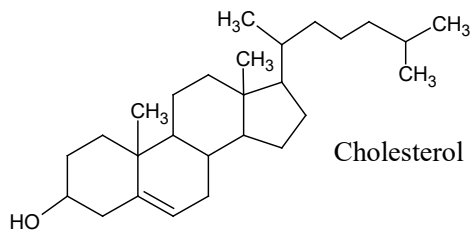
3. Các hợp chất steroid và ứng dụng trong y học

Các chất steroid được phân loại theo cấu trúc hóa học và một phần theo hoạt tính sinh học, bao gồm các nhóm sau: sterol, acid mật, saponin steroid, alcaloid steroid, hormon sinh dục, glycosid tim.

3.1. Các sterol

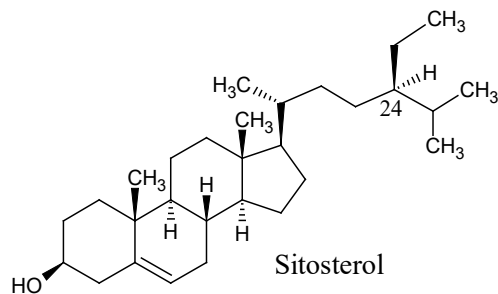
Gồm sterol động vật và thực vật.

Các sterol động vật như cholesterol. Trong cơ thể người, cholesterol được chuyển hóa để sinh tổng hợp các acid mật, các hormon sinh dục, các hormon vỏ tuyến thượng thận.

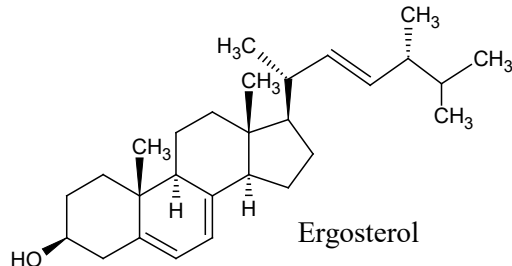


Cholesterol

Các sterol thực vật (Phytosterol) có nhiều trong các loại cây cỏ và nấm men như sitosterol có trong lúa mì, gạo, gỗ; stigmasterol có trong hạt đậu tương; ergosterol có trong lúa mạch, men bia; γ -oryzanol là ester của sitosterol với acid ferulic trong cám gạo...

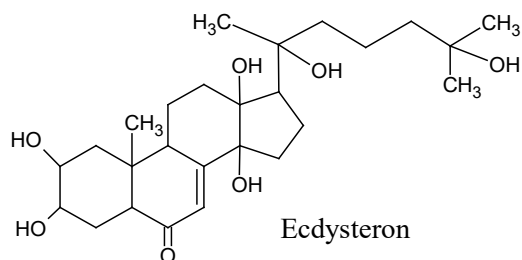


Sitosterol



Ergosterol

Ecdysteron là một chất có trong sâu bọ (như tằm) và trong một số loài thực vật. Trong thực vật, ecdysteron được sinh tổng hợp từ cholesterol.

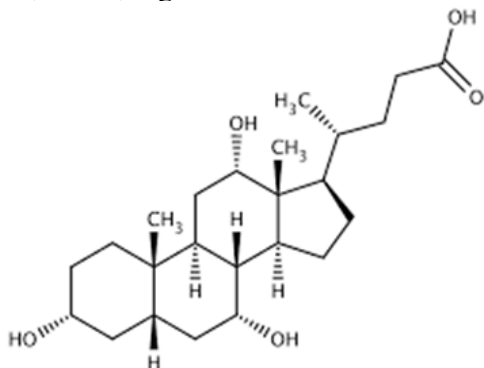


Ecdysteron

3.2. Acid mật

Túi mật chứa dịch mật là tác nhân giúp cho cơ thể hấp thụ các chất dinh dưỡng.

Dịch mật có chứa nhiều acid mật có cấu tạo steroid như acid cholic trong mật gia cầm, acid ursodeoxycholic trong mật gấu, mật chột và mật người.



Acid cholic

3.3. Saponin steroid

Nhóm cấu trúc này có khung cơ bản là khung cholestan với 27 carbon, trong đó, mạch nhánh của khung steroid thường đóng vòng với dị tố oxy hay nitơ, tạo thành một hay hai dị vòng là E (năm cạnh) và F (6 cạnh).

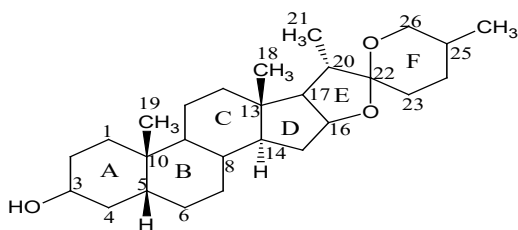
Saponin steroid được chia thành 2 phân nhóm là saponin steroid thông thường với dị tố trong vòng E và F chỉ là oxy và saponin steroid alkaloid với N trong phân tử.

3.3.1. Saponin steroid thông thường

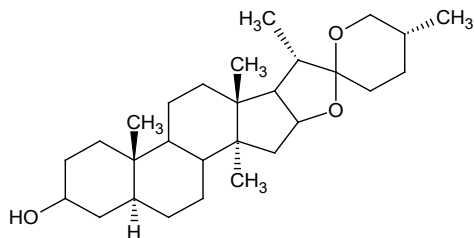
3.3.1.1. Nhóm spirostan

Mạch nhánh từ C-20 - C-27 tạo thành 2 vòng có oxy, một vòng hydrofuran (vòng E) và một vòng hydrofuran (vòng F). Hai vòng này nối với nhau bởi 1 carbon chung ở C-22 kiểu spiran. Thêm vào đó, hai cầu epoxy ở 16, 22 và 22, 26 là kiểu acetal, do đó, mạch nhánh này được gọi là mạch nhánh spiroacetal.

Ví dụ: xét 4 chất Sarsasapogenin, Diosgenin, Smilagenin, Tigogenin.

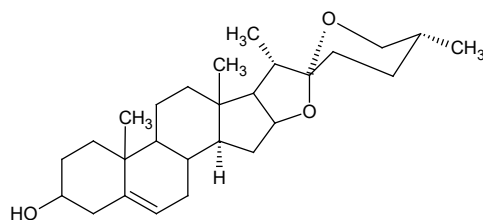


Sarsasapogenin

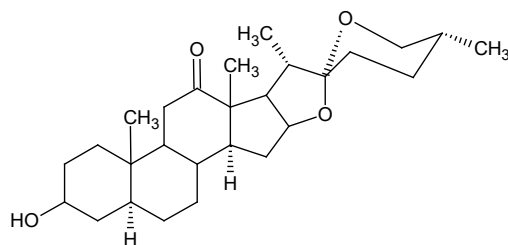


Tigogenin

Nhóm spirostan hiện nay được chú ý nhiều vì đây là nguồn nguyên liệu quan trọng để bán tổng hợp các thuốc steroid. Hai saponin quan trọng nhất là diosgenin (có chủ yếu trong các loài *Dioscorea*) và hecogenin (có chủ yếu trong các loài *Agave*).



Diosgenin



Hecogenin

Nguồn nguyên liệu để sản xuất diosgenin trên thế giới gồm các cây sau đây:

- Mexico và Trung Mỹ: *Dioscorea mexicana*, *Dioscorea composite*.
- Trung Quốc: *Dioscorea collettii*, *Dioscorea pathaica*, *Dioscorea nipponica*.
- Ấn Độ: *Dioscorea deltoidea*, *Dioscorea prazeri*, *Dioscorea speciosus*.
- Nhật: *Dioscorea tokoro*.
- Việt Nam: Củ mài gừng, củ nân gừng, râu hùm, mía dò, hồi đầu thảo, tật lê... và các cây di thực *Dioscorea deltoidea*

và *D. composita* Mexico.

Hiện nay, người ta thường bán tổng hợp các thuốc Steroid từ Diosgenin.

Hecogenin là saponin steroid được dùng để bán tổng hợp các thuốc glucocorticoid thế hệ mới như β -methason lại được chiết xuất từ các cây sau đây:

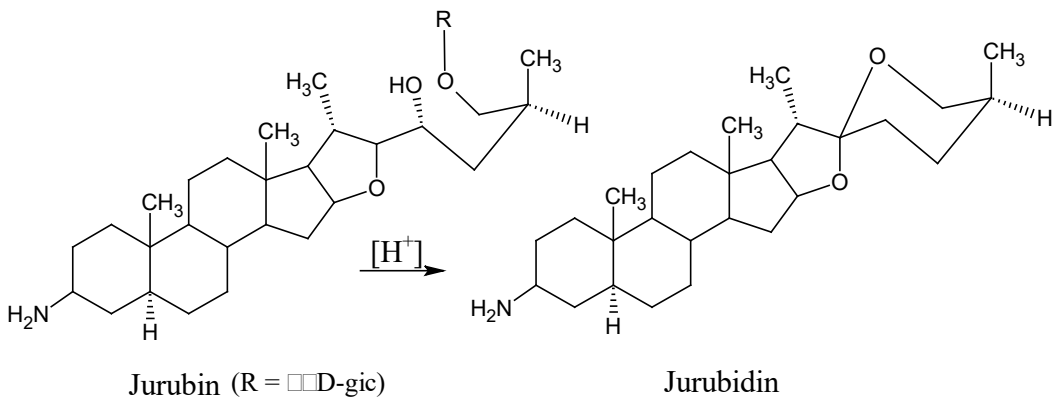
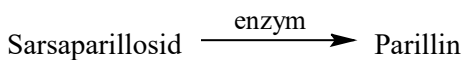
- Dứa Mỹ: *Agave mexicana*.
- Nam Mỹ, Israel, Kenia, Trung Quốc: *Agave sisalana*.
- Mexico: *Agave rigida*.

3.3.1.2. Nhóm furostan

Saponin furostan có cấu trúc tương tự như spirostan, chỉ khác là vòng F bị biến đổi.

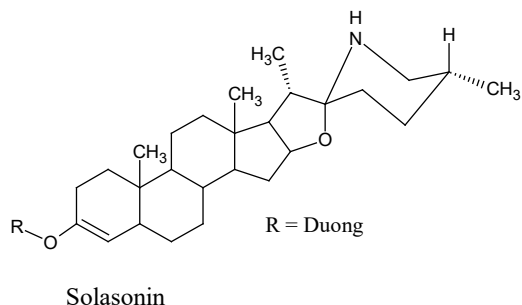
+ Trường hợp 1: vòng F mở và nhóm alcol bậc một ở C-26 được nối với đường glucose. Nếu glucose ở C-26 bị cắt bởi enzyme hoặc acid thì sẽ xảy ra sự đóng vòng tạo thành vòng hydropyran F, nghĩa là chuyển thành nhóm spirostan.

Ví dụ, sarsaparillosid dưới tác dụng của enzyme thủy phân bị cắt mạch glucose ở C-26 thành parillin.



3.3.2.2. Nhóm Spirosolan

Nhóm này chỉ khác nhóm spirostan ở nguyên tử oxy của vòng F được thay bằng NH.



+ Trường hợp 2: vòng F là vòng 5 cạnh do sự đóng vòng 22-25 epoxy.

Ví dụ, avenacosid A, B có trong Yến mạch - *Avena* L. Họ Lúa (Poaceae). Avenacosid có 2 mạch đường, khi thủy phân cắt phần đường glucose ở C-26 cũng chuyển thành dẫn chất nhóm spirostan.

3.3.2. Saponin steroid alkaloid - glycoalcaloid

Saponin thuộc nhóm này có chứa N trong phân tử nên có tính kiềm giống như alkaloid. Tuy nhiên, do N trong phân tử không phải là từ acid amin nên chúng được xem là các pseudoalcaloid. Do thêm N có tính kiềm nên chúng vừa mang tính chất glycoside vừa mang tính chất alkaloid. Chúng còn được gọi là **glycoalcaloid**.

3.3.2.1. Nhóm aminofurostan

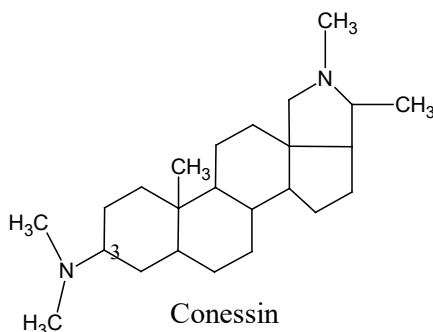
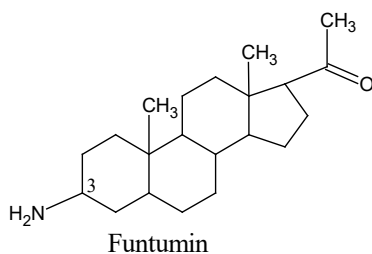
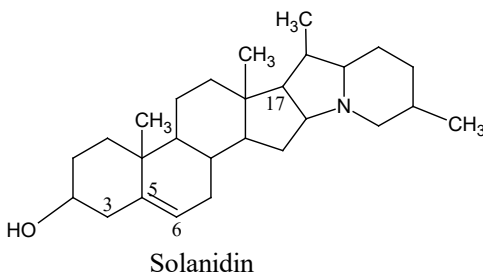
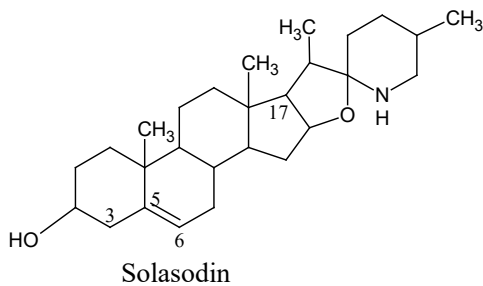
Cấu trúc của nhóm aminofurostan tương tự như furostan với vòng F mở như trường hợp sarsaparillosid nói ở trên, nhưng vị trí C-3 thay vì đỉnh nhóm OH lại là NH₂. Jurubin, saponin có trong *Solanum paniculatum* Ait. và *S. torvum* Sw. là một ví dụ.

3.4. Alkaloid steroid

Các alkaloid steroid có một khung cyclopentanoperhydrophenantren và có 1 hoặc 2 nitơ trong mạch nhánh đã đóng vòng ở vị trí C-17 hoặc ở vị trí C-3. Chúng là dẫn chất của dãy pregnan (khung có 21, hiếm có 22 hoặc 23C).

Hiện nay, có trên 100 alkaloid steroid có cấu trúc khác nhau, chúng thường tập trung ở họ Cà (*Solanaceae*), họ Hành (*Liliaceae*), họ Trúc đào (*Apocynaceae*) và họ Hoàng dương (*Buxaceae*).

Ví dụ: Solasodin, solanidin, conessin, funtumin...



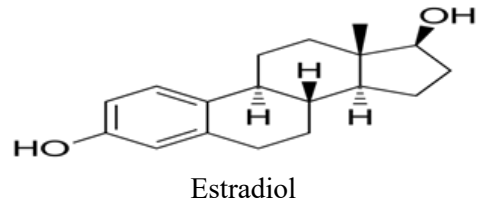
3.5. Các hormon sinh dục

3.5.1. Hormon sinh dục nữ

Các hormon này có 2 nhóm: estrogen và progestogen

3.5.1.1. Estrogen

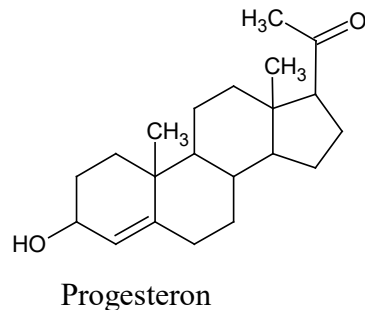
Các estrogen là các chất steroid có chứa 18 nguyên tử carbon và có 4 vòng A, B, C, D, trong đó, vòng A là nhân thơm. Estrogen chính là estradiol, ngoài ra, còn có estron, estriol, equilin, equilenin,...



3.5.1.2. Progestogen

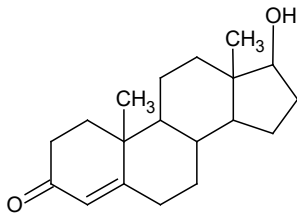
Là một hormon steroid có chứa 21 nguyên tử carbon. Progesteron thuộc nhóm các hormon sinh dục nữ được gọi là các progestogen và nó là progestogen thiên nhiên chính có trong cơ thể người.

Trong công nghiệp, progesteron được bán tổng hợp từ diosgenin, có trong một số loài củ mài *Dioscorea sp.*

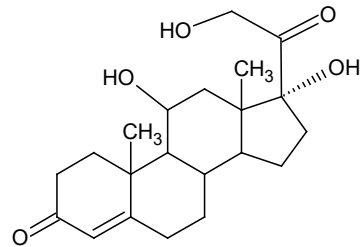


3.5.2. Hormon sinh dục nam

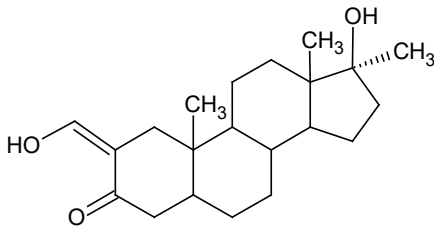
Testosteron là một hormon steroid thuộc nhóm androgen có trong động vật có vú, chim, bò sát,... Nó là hormon nam chính và là một chất steroid tăng đường.



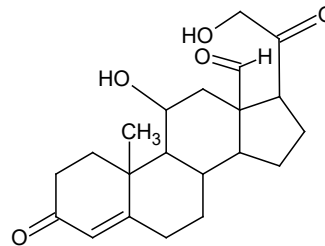
Testosteron



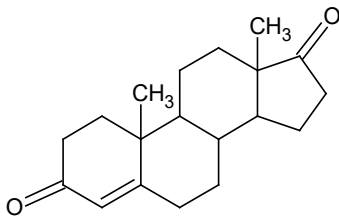
Hydrocortison



Oxymetholon



Aldosteron

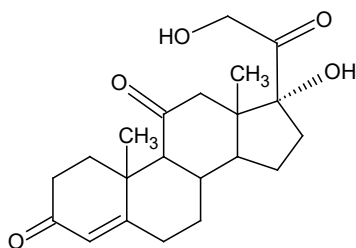


Androstendion

3.6. Các adrenocorticosteroid

Tuyến thượng thận nằm trên 2 quả thận được chia làm 2 phần: Phần lõi tiết các chất catecholamin, còn phần vỏ tiết các steroid, được gọi là các adrenocorticosteroid.

Các adrenocorticosteroid lại chia làm hai nhóm phụ thuộc vào tác dụng dược học và chuyển hóa sinh hóa học của chúng là: các glucocorticoid (hydrocortison, cortison) và các mineralocorticoid (aldosteron, 11-deoxycorticosteron).



Cortison

Trong công nghiệp dược, sản xuất các chất này bằng bán tổng hợp từ cholesterol, diosgenin.

3.7. Các steroid cường tim

Các steroid cường tim chủ yếu có trong các loại Dương đại hoàng *Digitalis purpurea* L, *Digitalis lanata* Ehrh. và các cây cối ở Việt Nam như Đay, Trúc đào, Thông thiên, Sừng dê, Sừng trâu.

Ví dụ: Các cardenolid có trong một số loài cây cỏ. Cardenolid chính có hoạt tính điều trị cao là: Digitoxigenin, digoxigenin, gitoxigenin, uabain (chiết xuất từ *Strophantus gratus*)...

4. Các cây thuốc có chứa hợp chất steroid ở Việt Nam

1. Họ Củ nâu - *Dioscoreaceae*
 - Củ mài gừng - *Dioscorea zingiberensis*
 - Tỳ giải - *Dioscorea tokoro*
2. Họ Mía dò - *Costaceae*
 - Mía dò - *Costus speciosus*
3. Họ Râu hùm - *Taccaceae*
 - Hồi đầu thảo - *Tacca plantaginea* (hance) Drenth
4. Họ Thùa - *Agavaceae*
 - Dứa Mỹ - *Agave americana* L
5. Họ Trúc đào - *Apocynaceae*
 - Cây Múc hoa trắng - *Holarrhena antidysenteria* Wall

- Trúc đào - *Nerium oleander* L
- 6. Họ Hoa Mồm sói - *Srophulariaceae*
 - Digitalis tía - *Folium Digitalis purpureae*
 - Digitalis lông - *Folium Digitalis lanatae*
- 7. Họ Cà - *Solanaceae*
 - Cà lá xẻ - *Solanum laciniatum* Ait
 - Cà gai leo - *Solanum procumbens* Lour (*Solanum hainanense* Hance)
 - Cà đại hoa trắng - *Solanum torvum*
 - Cà tàu - *Solanum xanthocarpum*,
Dây toàn - *Solanum dulcamara* L

- Dạ hương - *Cestrum nocturnum* L

5. Kết luận

Nguồn tài nguyên steroid của nước ta rất đa dạng và giàu có. Bước đầu nghiên cứu, nước ta có 14 thảo dược, phân bố trong 7 họ thực vật (sẽ trình bày ở số tiếp theo). Chúng ta cần phải khai thác (chiết xuất được các steroid) theo các cấu trúc của các hợp chất đã trình bày ở trên để bán tổng hợp, sản xuất các thuốc quý như: các nội tiết tố sinh dục nam, nữ, các corticoid, thuốc trợ tim,... có nhân steroid ở Việt Nam để phòng và chữa bệnh cho nhân dân và xuất khẩu.

Tài liệu tham khảo

- [1]. Võ Văn Chi (2011), *Từ điển Cây thuốc Việt Nam, tập 1*, NXB Y học, Hà Nội.
- [2]. Phan Quốc Kinh (2011), *Giáo trình Các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học*, NXB Giáo dục Việt Nam.
- [3]. Phạm Thanh Kỳ, Nguyễn Thị Tâm, Trần Văn Thanh (2007), *Dược liệu học*, tập 2, NXB Y học, Hà Nội.
- [4]. Trương Thế Kỳ (2006), *Hóa hữu cơ*, tập II, NXB Y học, Hà Nội.
- [5]. Đỗ Tất Lợi (2004), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB Y học, Hà Nội.
- [6]. Trần Văn Thanh (1989), Cây Dạ hương (*Cestru nortuurnum* L.) Flor Việt Nam là nguyên liệu chứa Saponin Steroid, *Tạp chí Dược học* (Liên Xô cũ), 1989, N0. 2, tr. 38-40.
- [7]. Trần Văn Thanh (1990), *Nghiên cứu dược liệu các cây thuốc họ cà (Solanaceae) Flo Việt Nam, được ứng dụng trong nền Y học dân tộc và y học nhân dân Việt Nam* (Luận án tiến sĩ khoa học Dược), tại Liên Xô cũ.
- [8]. Ngô Văn Thu, Trần Hùng (2011), *Dược liệu học*, tập1, NXB Y học, Hà Nội.
- [9]. Nagar, H. K., Srivastava, A. K., Srivastava, R., Kurmi, M. L., Chandel, H. S., & Ranawat, M. S. (2016), Pharmacological Investigation of the Wound Healing Activity of *Cestrum nocturnum* (L.) Ointment in Wistar Albino Rats. *Journal of pharmaceutics*.
- [10]. Sulkarnayeva, A., Minibayeva, F., & Valitova, J. (2016), Plant sterols: Diversity, biosynthesis, and physiological functions.