

SỞ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ TP.HCM
TRUNG TÂM THÔNG TIN VÀ THỐNG KÊ KH&CN



BÁO CÁO PHÂN TÍCH XU HƯỚNG CÔNG NGHỆ

Chuyên đề:

XU HƯỚNG CÔNG NGHỆ TRỒNG SÂM PHI LÂM NGHIỆP



Biên soạn: Trung tâm Thông tin và Thống kê Khoa học và Công nghệ

Với sự cộng tác của:

- **GS. TS. Nguyễn Minh Đức**
Trường Đại học Tôn Đức Thắng.
- **TS. Lê Thị Hồng Vân**
Trường Đại học Y Dược Tp.Hồ Chí Minh

TP.Hồ Chí Minh, 11/2019

MỤC LỤC

I. TỔNG QUAN VỀ TÌNH HÌNH PHÁT TRIỂN VÀ THỊ TRƯỜNG SÂM.....	1
1. Giới thiệu các loài sâm chi Panax họ Sâm (Araliaceae) trên thế giới	1
2. Các dạng chế biến từ sâm.....	4
3. Giới thiệu cây “quốc bảo” Sâm Việt Nam	6
4. Tình hình trồng sâm tại Việt Nam	27
II. PHÂN TÍCH XU HƯỚNG NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG TRỒNG SÂM TRÊN CƠ SỞ SỐ LIỆU SÁNG CHẾ QUỐC TẾ	29
1. Tình hình công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm theo thời gian.....	29
2. Tình hình công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm tại các quốc gia	30
3. Tình hình công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm theo các hướng nghiên cứu.....	31
4. Các đơn vị dẫn đầu sở hữu số lượng công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm.....	33
5. Một số sáng chế tiêu biểu.....	33
Kết luận	35
III. TRỒNG SÂM VIỆT NAM THEO CÔNG NGHỆ CAO TẠI TỈNH LÂM ĐỒNG CỦA CÔNG TY CỔ PHẦN SÂM VIỆT VGC	35
1. Quy trình trồng sâm Việt Nam dưới tán rừng tự nhiên.....	35
2. Trồng Sâm Việt Nam theo công nghệ cao tại Lâm Đồng.....	37
3. Thành tựu trồng sâm ở Lâm Đồng có thể tóm tắt như sau:	39
4. Hướng đầu tư và chuyển giao công nghệ trồng sâm của Công ty CP Sâm Việt VGC.....	40

XU HƯỚNG CÔNG NGHỆ TRỒNG SÂM PHI LÂM NGHIỆP

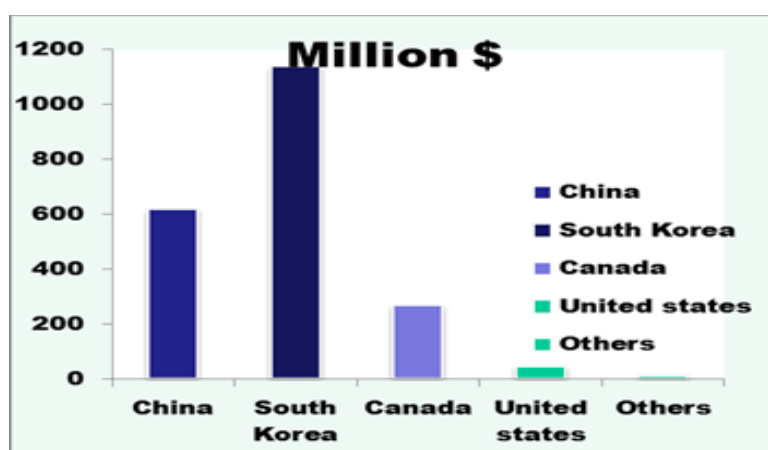
I. TỔNG QUAN VỀ TÌNH HÌNH PHÁT TRIỂN VÀ THỊ TRƯỜNG SÂM

1. Giới thiệu các loài sâm chi *Panax* họ Sâm (Araliaceae) trên thế giới

Sâm là vị thuốc nổi tiếng, đứng đầu các vị thuốc quý của y học cổ truyền gồm “sâm, nhung, quế, phụ”. Sâm đã được sử dụng hàng nghìn năm nay. Từ vị thuốc cổ truyền của Châu Á, sâm hiện nay được sử dụng trên toàn thế giới.

Thuật ngữ “sâm” (ginseng) dùng để chỉ các loài thuộc chi *Panax*, thuộc họ Nhân sâm (Araliaceae). Loài *Panax* được sử dụng và quan tâm nghiên cứu nhiều nhất là *Panax ginseng*, thường được gọi là sâm, sâm Triều Tiên (Korean ginseng). *P. quinquefolius* (sâm Mỹ), *P. notoginseng* (Chinese ginseng, Tam Thất) và *P. japonicus* (sâm Nhật) cũng là các cây *Panax* có giá trị và cũng đã được nghiên cứu nhiều. Hiện nay, có khoảng 18 loài thuộc chi *Panax* đã được phát hiện. Hầu hết các loài được phân bố ở Bắc Bán cầu ở Đông và Bắc Á, một phần nhỏ được trồng tại Bắc Âu và Bắc Mỹ. Giá trị của sâm và hiệu quả trong chăm sóc và điều trị bệnh không những được chứng minh qua những công trình nghiên cứu khoa học trên mọi lĩnh vực mà còn được người sử dụng và bệnh nhân tin tưởng. Hiện nay sâm đã được đưa vào dược điển của nhiều quốc gia trên thế giới.

Thị trường sâm thế giới tăng trưởng hàng năm, với giá trị hàng tỉ USD mỗi năm, mang lại nguồn kinh tế đáng kể cho các quốc gia trồng sâm. Không những thế, tại một số quốc gia sử dụng sâm lâu đời như Hàn quốc, Trung quốc, Nhật việc dùng sâm còn trở nên một nét lịch sử và văn hóa truyền thống độc đáo và lâu đời.



Hình 1: Doanh số thị trường sâm trên thế giới 2011

Về thành phần hóa học các loài thuộc chi *Panax*, ngoài những thành phần hoá học thông thường như các đường, acid béo, acid amin, nguyên tố đa và vi lượng ..., có thể kể đến các thành phần chính sau:

1.1. Saponin

Saponin trong các loài *Panax* thuộc nhóm saponin triterpen, được xem là một trong những hoạt chất chính, được nghiên cứu kỹ và dùng làm chất đánh dấu (marker) để kiểm nghiệm.

Các nhà khoa học Nhật Bản lần đầu tiên phân lập ginsenosid năm 1960 từ *P. ginseng*, kể từ sau đó, rất nhiều ginsenosid đã được phân lập và xác định cấu trúc từ các loài thuộc chi *Panax*. Những nghiên cứu về thành phần hóa học cũng như tác dụng sinh học, tác dụng dược lý của các loài thuộc chi *Panax* cho thấy rằng thành phần saponin triterpenoid hay còn gọi là ginsenosid là đóng vai trò quan trọng trong các tác dụng liên quan được công bố.

Cấu trúc chung của ginsenosid (ginseng saponin) cơ bản giống nhau và hầu hết ginsenosid bao gồm nhân triterpen dammaran với 17 carbon với 4 vòng. Cấu trúc ginsenosid lần đầu tiên được phân lập bởi nhóm nghiên cứu của Shibata (Nhật Bản), và được đặt tên là Rx (từ ginsenosid-Ra đến ginsenosid-Rh) dựa theo giá trị R_f (tương ứng với độ phân cực) trên bản mỏng silica gel. Ginsenosid nhóm dammaran được phân loại thành 3 nhóm chính dựa vào cấu trúc aglycon: protopanaxadiol (PPD), protopanaxatriol (PPT) và ocotillol saponin (OCT), trong khi saponin nhóm olean (OA) được phân loại dựa vào khung aglycon thuộc khung acid oleanolic.

Sự phân loại các saponin trong các loài *Panax* dựa vào theo cấu trúc và chia thành các nhóm chính sau:

Saponin khung dammaran: Gồm 3 nhóm

- **Protopanaxadiol (PPD):** thuộc ginsenosid nhóm dammaran, như là ginsenosid-Ra1, -Ra2, -Ra3, -Rb1, -Rb2, -Rb3, Notoginsenosid Rs1, -Rs2, quinquenoside R1, malonyl-ginsenosid Rb1, -Rb2, -Rc và -Rd. Đây là nhóm ginsenosid có nhiều thành phần nhất trong các cấu trúc dammaran của chi *Panax*.

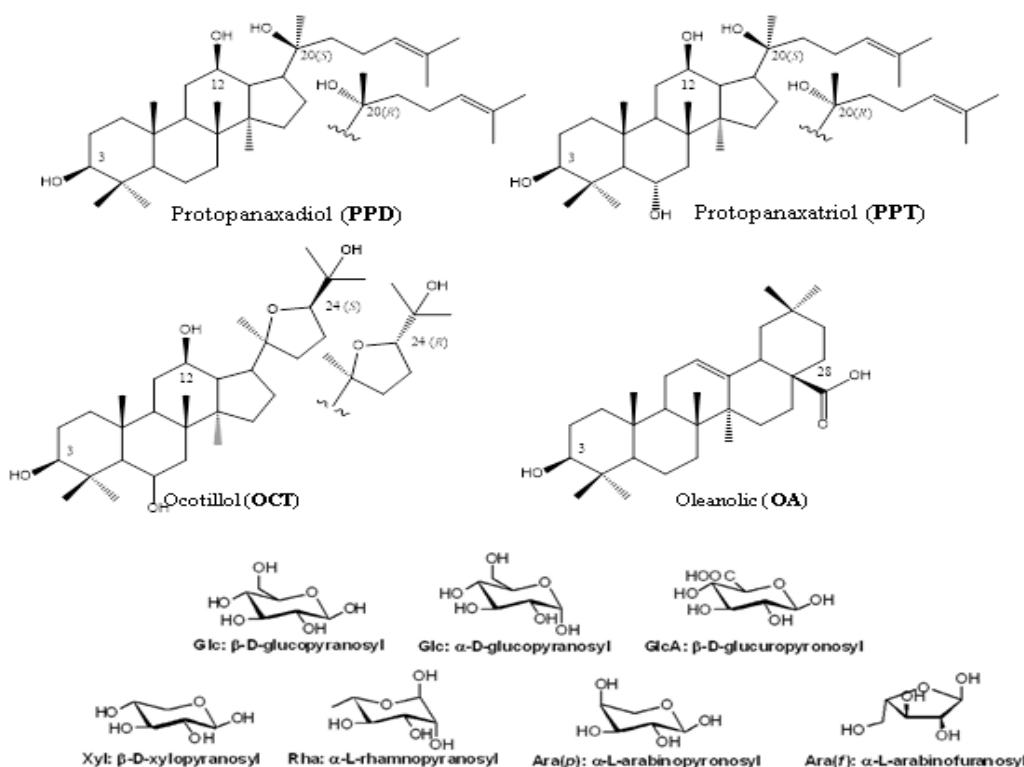
- **Protopanaxatriol (PPT):** là ginsenosid dạng dammaran, bao gồm các ginsenosid chính là G-Re, -Rf, -Rg1 và notoginsenosid-R1, -R2. Sự khác biệt chính của PPT và PPD là sự hiện diện của nhóm hydroxyl hay đường gắn vào vị trí C-6 của PPT.

- **Ocotillol (OCT):** nhóm này có vòng epoxy gắn vào vị trí C-20. Các majonosid trong Sâm Việt Nam là đại diện cho nhóm này.

Saponin cấu trúc acid oleanolic (OA): Saponin nhóm oleanolic có phần aglycon có cấu trúc acid oleanolic bao gồm các chikuset-susaponin- và đại diện là G-Ro là triterpen 5 vòng.

Saponin có mạch nhánh C17 (C17 side-chain varied types) khác nhau: Saponin có mạch nhánh C-17 khác nhau chiếm hơn 50% các saponin phân lập từ các loài Panax [3].

Các saponin có khung ít phổ biến khác: Một vào saponin phân lập từ chi Panax có khung khác với các saponin có khung cơ bản như PPD, PPT, OCT hay OA.



Hình 2: Khung cơ bản và phần đường phổ biến của các saponin trong các lò Panax.

Từ năm 1963 cho đến nay, có khoảng hơn 300 saponin đã được phân lập từ các loài thuộc chi Panax. Saponin có khung PPD và PPT phổ biến trong các

loài Panax, trong khi ocotilol saponin (OCT) ít hơn và còn lại rất ít là saponin có cấu trúc acid oleanolic.

1.2. Polysaccharid

Polysaccharid là nhóm hợp chất tan trong nước, bao gồm nhiều phân tử đường gắn với acid uronic gồm các panaxan A - U. Trọng lượng phân tử của chúng từ khoảng 10.000-150.000 dalton. Cấu trúc của polysaccharid bao gồm các phân tử đường, acid uronic và dưới 5% tổng khối lượng. Chúng là những polysaccharid acid và thể hiện hoạt tính chống phân bào và tăng cường miễn dịch.

1.3. Polyacetylen/ Polyyn

Polyacetylen/ Polyyn là nhóm hợp chất hữu cơ với nối đôi và nối ba liên hợp. Các polyacetylen có tính oxy hóa mạnh và chống khối u

1.4. Flavonoid và tinh dầu

Bên cạnh nhóm hợp chất liệt kê trên, một vài flavonoid và tinh dầu đã được phân lập và định danh từ các loài chi Panax.

2. Các dạng chế biến từ sâm

Bộ phận dùng chính của sâm là rễ củ. Sâm có thể dùng dưới dạng tươi để làm thực phẩm hay làm thuốc. Tại Hàn quốc, sâm từ 2-3 tuổi được dùng làm thực phẩm và sâm từ 4 tuổi trở lên được dùng làm thuốc. Sâm trồng được xem tốt nhất khi được 6 tuổi. Việc dùng Sâm tươi chỉ phổ biến tại các quốc gia trồng sâm như Hàn quốc, Trung quốc, Nhật bản,... để bảo quản và phát huy tác dụng Sâm được chế biến thành nhiều dạng khác nhau, trong đó có thành 2 dạng chính là Bạch sâm và Hồng sâm. Bạch sâm là dạng rễ củ sâm phơi hay sấy khô, còn Hồng sâm là dạng sâm được chế biến bằng cách hấp với hơi nước rồi phơi sấy khô. Các công trình nghiên cứu khoa học ngày càng chứng minh giá trị và hiệu quả của Hồng sâm trong phòng bệnh và trị bệnh so với Bạch sâm, đặc biệt là hiệu quả trong phòng chống bệnh ung thư, giúp ổn định huyết áp, hạ đường huyết, cân bằng nội tại,... Vì vậy, thị phần Hồng sâm và các chế phẩm từ Hồng sâm ngày càng phát triển. Phát huy những ưu điểm của Hồng sâm, nhiều dạng chế biến sâm khác được nghiên cứu như các chế phẩm “Sâm mặt trời” (Sun

Ginseng), Hắc sâm (Black Ginseng) ... trong đó Sâm được xử lý với nhiệt lâu hơn, áp suất cao hơn, xử lý nhiệt nhiều lần.



Hình 3: Hồng sâm (trái) và Hắc sâm (phải).

Các chế phẩm từ sâm

Từ nguyên liệu sâm, rất nhiều sản phẩm phong phú và đa dạng, được chế biến và cung cấp cho thị trường như sâm tẩm mật ong, cao sâm, bột sâm, trà sâm, viên sâm, nước uống tăng lực, mỹ phẩm chứa sâm, dầu gội đầu chứa Sâm... Những sản phẩm từ sâm đã đáp ứng rộng rãi người tiêu dùng, làm tăng giá trị gia tăng của sâm, mang lại nguồn lợi kinh tế không nhỏ cho các quốc gia trồng sâm.



Hình 4: Các sản phẩm phong phú từ sâm trên thị trường.

Trong lĩnh vực dược phẩm, một ví dụ về việc xây dựng thương hiệu thành công và mang lại giá trị kinh tế - điều trị từ sâm là chiết xuất nhân sâm G115® và chế phẩm Pharmaton®. Chiết xuất nhân sâm G115® được công ty Pharmaton SA, ở Lugano Thụy Sĩ nghiên cứu và phát triển. G115® là chiết xuất nhân sâm chuẩn hóa chứa 4% hoạt chất ginsenosid. Chất lượng của chiết xuất nhân sâm

G115® được kiểm tra (định tính, định lượng), tiêu chuẩn hóa chặt chẽ dựa vào hàm lượng tổng cộng của saponin theo phương pháp HPLC hiện đại. Trên nền tảng chất lượng được kiểm soát, chiết xuất nhân sâm G115® đã được đưa vào thử nghiệm trong hàng chục công trình nghiên cứu dược lý và lâm sàng, cho thấy những tác dụng tiêu biểu của sâm như tăng lực, tăng sức chịu đựng, tăng khả năng hồi phục nhanh chóng sau vận động, cải thiện chức năng nhận thức, tăng cường miễn dịch, làm giảm các triệu chứng mãn kinh trên phụ nữ. Chiết xuất nhân sâm G115® hiện đang được công ty Boehringer Ingelheim bào chế thành nhiều dạng chế phẩm Pharmaton® khác nhau và phân phối tại nhiều quốc gia trên thế giới, mang lại doanh thu rất lớn.

3. Giới thiệu cây “quốc bảo” Sâm Việt Nam

3.1. Lịch sử

Sâm Việt Nam, còn được gọi là Sâm Ngọc Linh, Sâm Khu 5..., là một cây thuốc đầu của người dân tộc Sê-Đăng sống trên các dãy núi thuộc rừng Trường Sơn, được xem là một cây thuốc trị bá bệnh, tăng lực, tăng sức bền, sự dẻo dai. Sâm Việt Nam được phát hiện vào năm 1973 và sau đó vào năm 1985 được xác định là một loài *Panax* mới của thế giới với tên khoa học là *Panax Vietnamensis* Ha et Grushv., họ Sâm (Araliaceae).



Hình 5: Phần thân khí sinh với tán quả và bộ phận dưới mặt đất (thân rễ + rễ củ) của Sâm Việt Nam thiên nhiên.



Hình 6: Bộ phận dưới mặt đất (thân rễ + rễ củ) của Sâm Việt Nam trồng.

3.2. Các nghiên cứu về hóa học Saponin

Các nghiên cứu hóa học Sâm Việt Nam có vai trò đặc biệt quan trọng vì chúng tỏ được giá trị của cây sâm quý này qua thành phần của cây sâm, đặc biệt là thành phần saponin- được xem là hoạt chất chính của các loài *Panax spp.*

Năm 1989, bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng, Nguyễn Thới Nhâm đã phát hiện thành phần saponin trong bộ phận dưới đất của Sâm Việt Nam có nhiều vết phù hợp với các vết saponin chính trong Sâm và xác định Sâm Việt Nam có chứa majonosid-R2, một saponin dammaran có cấu trúc ocotillo không có trong Sâm. Nghiên cứu này bước đầu xác định Sâm Ngọc Linh là một cây sâm thuộc chi *Panax* có giá trị.

Nguyễn Minh Đức và CS (1992-1994) với các công trình nghiên cứu tiên hành tại Đại học Hiroshima, Nhật Bản, đã chiết xuất, phân lập và xác định cấu trúc của 50 hợp chất saponin từ rễ và thân rễ Sâm Việt Nam thiên nhiên, trong đó có 24 saponin có cấu trúc mới.

Cấu trúc các hợp chất saponin được xác định bởi các phương pháp phổ hiện đại NMR và MS và đã được công bố trên các tạp chí, hội nghị quốc tế.

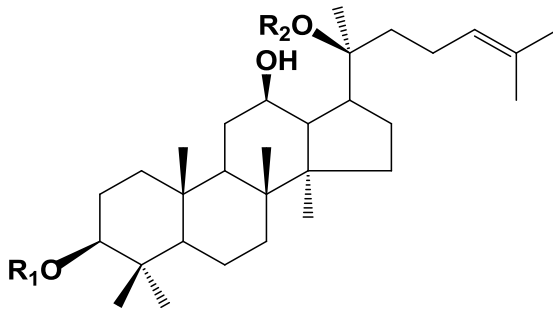
3.2.1 Saponin có cấu trúc đã biết

(i) Gồm chủ yếu các saponin nhóm dammaran:

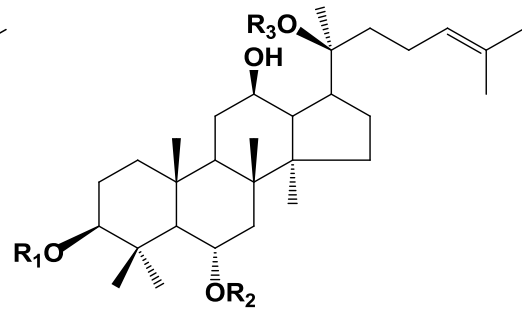
+ Nhóm protopanaxadiol: ginsenosid-Rb1, -Rb2, -Rb3, -Rc, -Rd, pseudo-ginsenosid-RC1, gypenosid-IX, gypenosid-XVII, quinquenosid-R1, notoginsenosid-Fa và majorosid-F1 (nhóm protopanaxadiol)

+ Nhóm protopanaxatriol: ginsenosid-Re, 20-gluco-ginsenosid-Rf, ginsenosid-Rg1, ginsenosid-Rh1 và 20(R)-ginsenosid-Rh1, pseudo-ginsenosid-RS1 (= monoacetyl ginsenosid-Re), notoginsenosid-R1, notoginsenosid-R6.

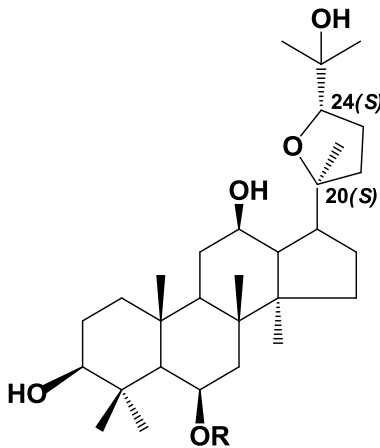
+ Nhóm ocotillol: pseudo-ginsenosid-RT4, 24(S)-pseudo-ginsenosid-F11, majonosid-R1 và majonosid-R2.



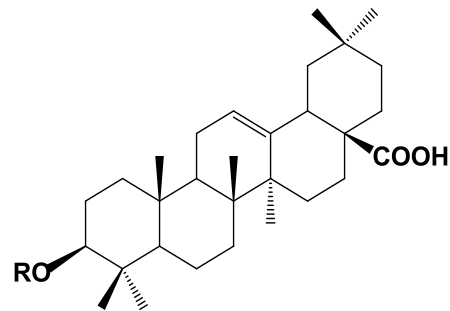
$R1 = R2 = H$: 20(S) protopanaxadiol



$R1 = R2 = R3 = H$: 20(S) protopanaxatriol



$R = H$: 20(S),24(S) protopanaxatriol oxid



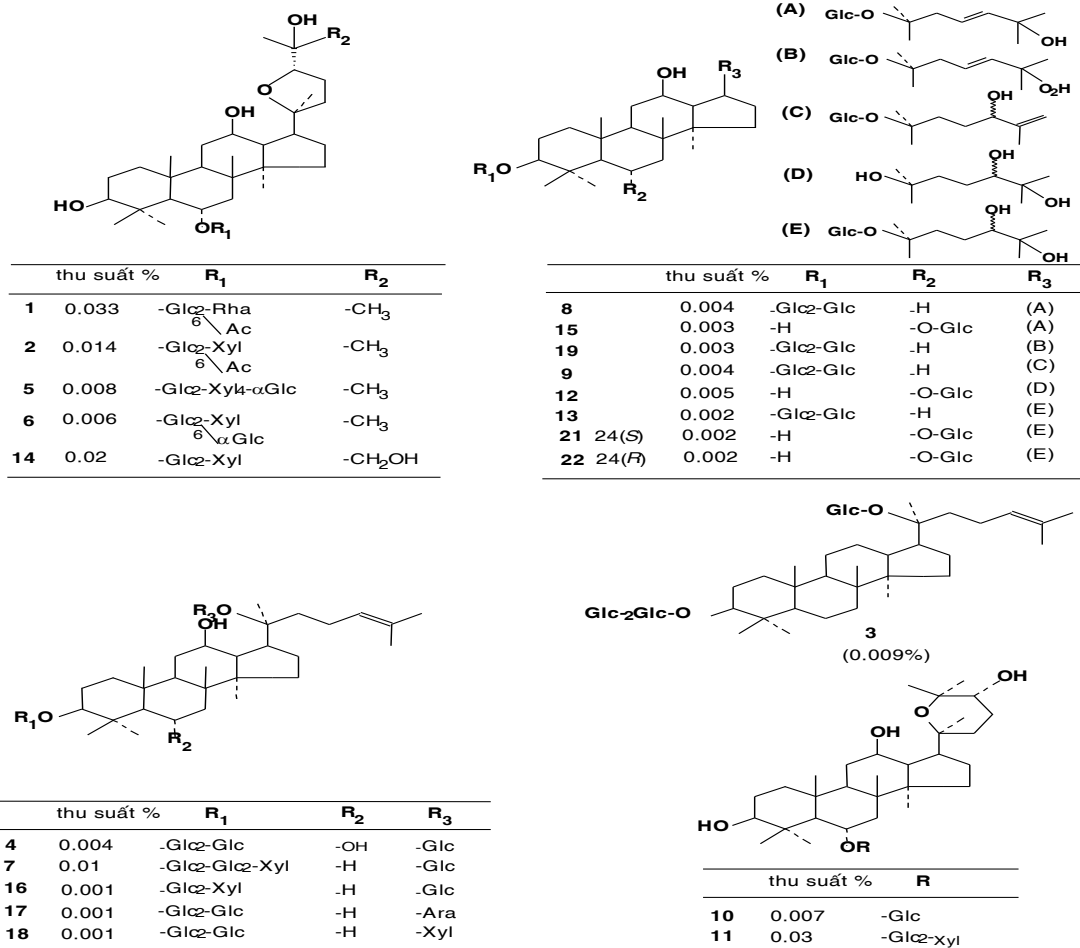
$R = H$: acid oleanolic (nhóm ocotillol)

Hình 7: Các saponin dammaran đã biết

(ii) Chứa rất ít saponin thuộc nhóm olean, gồm ginsenosid-Ro (= Chikusetsu-saponin-V) và hemslosid-Ma3.

- Saponin có cấu trúc mới: được đặt tên là vina-ginsenosid-R1 --> R24 (1 -->24). Công thức và thu suất (yield %) các hợp chất mới này được trình bày trong hình 7.

Sau đó, Trần Lê Quan và cộng sự đã nghiên cứu và phân lập và xác định thêm 2 ginsenosid mới là ginsenosid-Rh5 (20-O-Me-G-Rh1), vina-ginsenosid R-25 từ bộ phận dưới mặt đất của Sâm Việt Nam.

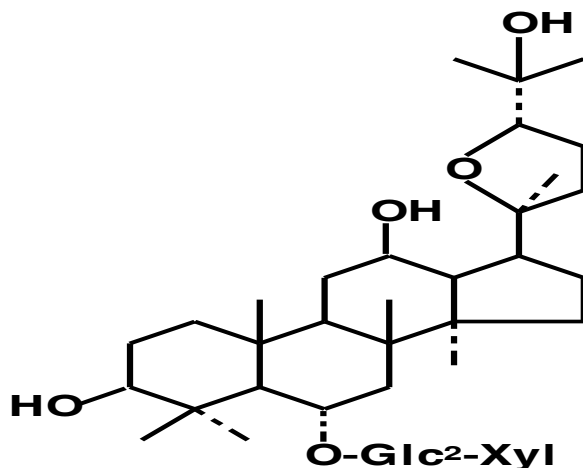


Hình 8: Các saponin dammaran có cấu trúc mới từ Sâm Việt Nam

Trước đây, các nhà khoa học đã ghi nhận rằng bộ phận dưới mặt đất (underground part) của đa số các loài *Panax* mọc hoang trên thế giới thường là một thân rễ (rhizome) phát triển, chứa chủ yếu saponin thuộc nhóm olean và thường kém giá trị. Ngược lại, các loài *Panax* được trồng trọt như Sâm (*P. ginseng*), sâm Mỹ (*P. quinquefolium*) và Tam Thất (*P. notoginseng*) có bộ phận dưới mặt đất là một rễ củ dạng cà-rốt (carrot-like roots) và có giá trị hơn vì chứa chủ yếu saponin thuộc nhóm dammaran.

Mặc dầu có một thân rễ phát triển giống như các loài *Panax* hoang dại khác, sâm Việt Nam là một ngoại lệ vì nó chứa chủ yếu saponin thuộc nhóm dammaran và có rất ít saponin nhóm olean. Thành phần saponin của sâm Việt Nam rất giống với thành phần của các loài sâm trồng đã nêu. Nó chứa hầu như đầy đủ các saponin chủ yếu có trong các loài sâm trồng như ginsenosid-Rb1, -Rd, -Re, -Rg1 và notoginsenosid-R1 nhưng hàm lượng saponin toàn phần của sâm Việt Nam lại cao hơn cả. Mặc khác, Sâm Việt Nam chứa một hàm lượng

saponin có cấu trúc mạch nhánh ocotillol rất cao, nhất là chất majonosid-R2 (thứ suất khoảng 5% và chiếm phân nửa lượng saponin toàn phần). Thành phần đặc biệt này đã làm Sâm Việt Nam trở thành một loài Panax độc đáo không những về mặt hoá phân loại (chemotaxonomy) mà còn về mặt dược lý (pharmacology).



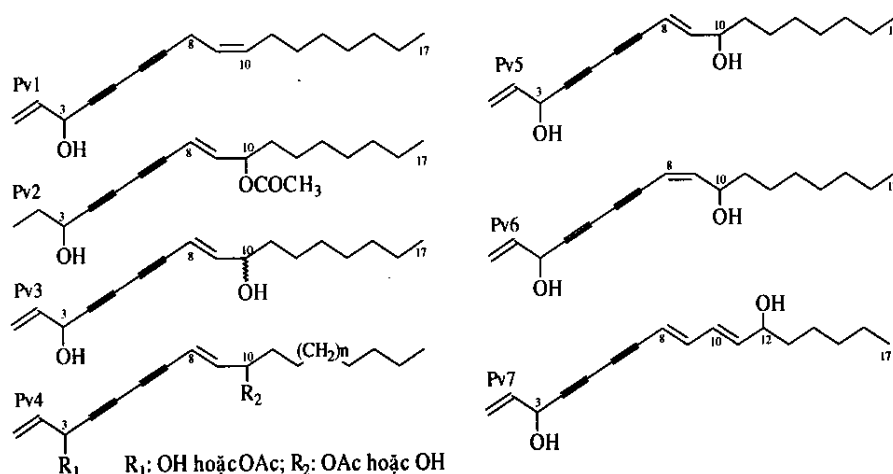
Hình 9: Majonosid -R2

Điều thú vị là bộ phận dưới mặt đất của cây sâm Việt Nam trồng trọt có khuynh hướng phát triển thành một rễ củ (root), dạng củ chùm thay vì một thân rễ (rhizome) như ở cây mọc hoang. Nghiên cứu hoá học của cây sâm Việt Nam trồng trọt của Nguyễn Minh Đức và cộng sự cho thấy nó chứa một thành phần saponin tương tự cây sâm mọc hoang. Điều này là cơ sở cho việc tăng cường đầu tư, mở rộng trồng trọt cây sâm Việt Nam trên qui mô lớn.

Từ bộ phận trên mặt đất của cây sâm Việt Nam, Võ Duy Huân, Nguyễn Minh Đức và cộng sự đã phân lập 19 saponin dammaran gồm 11 saponin đã biết và 8 saponin có cấu trúc mới được đặt tên là vinaginsenosid-L1-L8. Khác với thành phần saponin từ phần dưới mặt đất của sâm Việt Nam, các saponin dẫn chất của 20(S)-protopanaxadiol chiếm tỷ lệ rất cao trong thành phần saponin phần trên mặt đất sâm Ngọc Linh với đại diện chính là notoginsenosid-Fe, G-Rb3, N-Fe và VG-L2. Các saponin có cấu trúc ocotillol chiếm tỷ lệ thấp với đại diện chính là VG-R1. Kết quả nghiên cứu đã chứng tỏ sự phong phú của thành phần saponin trong sâm Việt Nam và cho thấy phần trên mặt đất cũng là một nguồn làm thuốc quý giá.

- Các thành phần khác

Ngoài saponin, nhiều thành phần khác trong sâm Việt Nam đã được nghiên cứu và xác định như thành phần amino axit, axit béo, nguyên tố đa vi lượng,....Do gần đây hợp chất polyacetylen trong các cây sâm được quan tâm nghiên cứu nhiều vì chúng có tác dụng khử gốc tự do, chống oxi hóa mạnh, chống các tác nhân gây ung bướu,....Lutomski J., Trần Công Luận và cộng sự (1992) đã phân lập và xác định 7 hợp chất polyacetylen ở phân đoạn ít phân cực từ phân dưới mặt đất của Sâm Việt Nam, trong đó 5 hợp chất đã được xác định cấu trúc với panaxynol và heptadeca-1,8(E)-dien-4,6-diyn-3,10-diol là 2 polyacetylen và 2 hợp chất mới là 10-acetoxy-heptadeca-8(E)-en-4,6-diyn-3-ol và heptadeca-1,8(E), 10(E)-trien-4,6-diyn,3,10-diol.



Hình 10: Các hợp chất polyacetylen phân lập từ phân dưới mặt đất của Sâm Việt Nam.

Pv1 = panaxynol, Pv2 = 10-acetoxy-heptadeca-8(E)-en-4,6-diyn-3-ol, Pv3 = stereoisomer của Pv5, Pv4 = dẫn xuất của Pv5, Pv5 = heptadeca-1,8(E)-dien-4,6-diyn-3,10-diol, Pv6 = heptadeca-1,8(Z)-dien-4,6-diyn-3,10-diol, Pv7 = Heptadeca-1,8(E), 10(E)-trien-4,6-diyn-3,12-diol.

3.2.2 Các nghiên cứu về dược lý

Các công trình nghiên cứu dược lý khá toàn diện với sự cộng tác với các nhà khoa học nước ngoài cho thấy sâm Việt Nam có những tác dụng rất giống Sâm.

Ba tác dụng dược lý quan trọng của họ Sâm (Araliaceae) như:

- Tác dụng bồi bổ cơ thể, tăng lực, chống nhược sức.

- Tác dụng điều hòa các rối loạn chuyển hóa trong cơ thể.
- Tác dụng sinh thích nghi (adaptogen), chống stress, tăng sức đề kháng không đặc hiệu của cơ thể.

Ngoài ra, nó còn có tác động đặc trưng khác như kháng khuẩn đáng kể đối với các loài Streptococci bệnh lý và có tác dụng tốt với chứng viêm.

Các tác dụng dược lý quan trọng trên đã trở thành những đối tượng nghiên cứu chính về sâm Việt Nam.

Những nghiên cứu về dược lý thực nghiệm của sâm Việt Nam tự nhiên đã được thực hiện từ năm 1978 bởi đơn vị Nghiên cứu chuyên đề sâm K5 (sau đổi tên là Trung tâm sâm Việt Nam và nay là Trung tâm Sâm & Dược liệu TP. Hồ Chí Minh) cùng phối hợp nghiên cứu với các Trường - Viện trong và ngoài nước như: Viện Y Dược học Dân tộc TP.HCM; Đại học Y Dược TP.HCM; Đại học Y khoa số 2 Moscow; Đại học Y Dược Toyama - Đại học Hiroshima - Đại học Kyoto, Nhật Bản; và Đại học Mediterranee - Marseilles, Pháp.

Đáng chú ý là những công trình nghiên cứu trong giai đoạn 1993 - 2008 của Nguyễn Thị Thu Hương và công sự chủ yếu định hướng vào tác dụng của sâm Việt Nam trên những bệnh lý phổ biến trong thời đại công nghiệp hiện nay như: suy giảm trí nhớ, lo âu-trầm cảm, stress, suy giảm miễn dịch, lão hoá, xơ gan, ung thư. Song song với những nghiên cứu trên, những nghiên cứu về cơ chế tác dụng và xác định hoạt chất quyết định tác dụng của sâm Việt Nam cũng được thực hiện.

Những tác dụng dược lý thực nghiệm của sâm Việt Nam hoang dại trong quá trình nghiên cứu gần 30 năm có thể được tóm tắt như sau:

- Độc tính đường uống

Độc tính cấp đường uống của sâm Việt Nam rất thấp và an toàn khi sử dụng dài ngày. Dmax của bột chiết toàn phần là 34 g/kg thể trọng và của saponin toàn phần là 10,6 g/kg thể trọng (Dmax: liều tối đa có thể cho uống qua kim nhưng không gây chết súc vật thử nghiệm).

- Tác dụng tăng lực-hồi phục sức

Bột chiết sâm Việt Nam thể hiện tác dụng tăng lực, chống nhược sức ở khoảng liều từ 5-100 mg/kg. So sánh ở cùng liều sử dụng 50 mg/kg thể trọng, bột chiết Việt Nam thể hiện tác dụng tăng lực-chống nhược sức trên chuột nhắt trắng tốt hơn bột chiết Sâm Triều Tiên. Cơ chế tác dụng tăng lực của sâm Việt Nam tương tự như Sâm Triều Tiên là làm gia tăng sử dụng chất nền lipid có năng lượng cao và hạn chế sự sử dụng glucose. Ngoài ra, trong các thực nghiệm stress nhiệt độ nóng hoặc lạnh, bột chiết sâm Việt Nam liều 100 mg/kg thể trọng làm phục hồi thể lực của súc vật thử nghiệm trong các thực nghiệm bơi tức thời và dài ngày (sau 7, 14 ngày bị stress nhiệt độ).

- Tác dụng trên hệ thần kinh trung ương (TW)

Sâm Việt Nam thể hiện tác động trên hệ thần kinh TW tùy theo liều sử dụng. Ở khoảng liều < 500 mg/kg thể trọng, sâm Việt Nam có tác dụng kích thích hệ thần kinh TW, làm gia tăng tính vận động tự nhiên, rút ngắn thời gian ngủ của barbital. Ở khoảng liều > 500 mg/kg thể trọng, sâm Việt Nam thể hiện tác dụng ức chế hệ thần kinh TW làm giảm tính vận động tự nhiên và kéo dài thời gian ngủ của barbital.

- Tác dụng cải thiện trí nhớ

Các cây thuốc thuộc họ sâm (Araliaceae) mà tiêu biểu là sâm (Panax ginseng C.A. Meyer) đã được biết đến như những vị thuốc có tác dụng bồi bổ cơ thể, cải thiện nhận thức, trí nhớ và phục hồi hoạt động não bộ trong một số bệnh lý thần kinh do lão hóa (antisenility effect) như: bệnh Alzheimer, Parkinson, đột quy do thiếu máu cục bộ não Hợp chất saponin (ginsenosides) và các ginsenoside-Rb1, -Rg1, -Rg2 được xác định là những hoạt chất quyết định tác dụng cải thiện trí nhớ của sâm trên các mô hình thực nghiệm gây suy hỏng trí nhớ bằng scopolamin bằng ethanol hay bằng shock điện.

Bột chiết sâm Việt Nam ở liều 35 mg/kg thể trọng và saponin toàn phần ở liều 10 mg/kg thể trọng (được sử dụng liên tục trong 80 ngày theo đường dinh dưỡng trộn trong thực phẩm) làm điều hòa hoạt động của vỏ não, gia tăng khả

năng học tập-ghi nhớ (rút ngắn tiềm thời phân biệt âm thanh, ánh sáng; rút ngắn giai đoạn phục hồi phản xạ).

Công trình hợp tác nghiên cứu giữa Đại học Y Dược Toyama (Nhật Bản) và Trung tâm Sâm và Dược liệu TP.HCM, sơ bộ cho thấy Sâm Ngọc Linh thể hiện tác động làm gia tăng khả năng học tập (learning) và khả năng ghi nhớ (memory) của súc vật bình thường và súc vật bị gây suy giảm khả năng học tập-ghi nhớ bằng scopolamin trên các thực nghiệm phản xạ tránh né thụ động (passive avoidance test) và thực nghiệm mê cung nước (Morris water maze).

- Tác dụng chống stress và cơ chế tác động

Sự hằng định nội môi (homeostasis) được định nghĩa là khuynh hướng ổn định những trạng thái và chức năng sinh lý bình thường của cơ thể sinh vật. Stress phá hủy sự hằng định nội môi dẫn đến những rối loạn về chức năng sinh lý và là yếu tố tiên phát của những bệnh lý liên quan đến sức khỏe con người. Stress là một trong những nguyên nhân của những căn bệnh của thời đại công nghiệp như: trầm cảm, tim mạch, ung thư, suy giảm khả năng miễn dịch... Kết quả sàng lọc những dược chất có nguồn gốc tự nhiên có tác dụng phục hồi sự hằng định nội môi, chống lại stress (được gọi theo thuật ngữ khoa học là plant adaptogen) cho thấy những cây thuốc thuộc họ Araliaceae, tiêu biểu là sâm Triều Tiên, là những 'plant adaptogen' điển hình (Brekhman, 1980; Wagner & CS., 1994). Sâm và những hoạt chất ginsenosid, ngoài tác dụng tăng lực, kích hoạt trục HPA còn có tác dụng cải thiện những thay đổi sinh lý bệnh gây bởi những kích thích stress vật lý. Tác dụng chống stress của sâm Việt Nam được nghiên cứu trên các thực nghiệm gây stress vật lý và stress tâm lý, có đối chiếu so sánh với tác dụng của sâm và trọng tâm nghiên cứu là tìm hiểu hoạt chất có vai trò quyết định tác dụng cùng cơ chế tác động theo hướng dược lý thần kinh.

a. Tác dụng của sâm Việt Nam trên stress vật lý

Trên thực nghiệm gây nhiễm xạ tia cobalt trên chuột nhắt trắng ở liều chiếu toàn thân 4-5 Gy (tương đương với 400-500 Rad), bột chiết sâm Việt Nam (liều uống 50 mg/kg thể trọng) có tác dụng bảo vệ cơ thể súc vật thử nghiệm

chống lại tác hại của tia xạ, làm phục hồi số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và thể hiện rõ nhất ở thời điểm 14 ngày sau chiếu xạ.

Bột chiết sâm Việt Nam (liều 100 mg/kg) có tác dụng làm gia tăng ngưỡng đáp ứng của súc vật thử nghiệm đối với stress nóng (37 - 42°C) và lạnh (5°C); làm kéo dài thời gian sống sót của súc vật thử nghiệm; duy trì sự phát triển bình thường của súc vật thử nghiệm khi tiếp xúc dài ngày với stress nhiệt độ (stress nóng 37°C trong 10 ngày và stress lạnh 5°C trong 10 ngày).

Tuy nhiên, câu hỏi được đặt ra cho tác dụng chống stress của Sâm Việt Nam trong ứng dụng điều trị là: sâm Việt Nam có tác dụng cải thiện đối với những bệnh lý gây bởi những kích thích stress thuộc về tâm lý như loét dạ dày, sự mất ngủ? Các stress tâm lý được sử dụng trong nghiên cứu tác dụng của sâm Việt Nam bao gồm: stress cô lập (isolation stress), stress tâm lý sử dụng hộp truyền tin giao tiếp (communication box) thực hiện trên chuột nhắt trắng và stress gây sợ hãi có điều kiện (conditioned fear stress) thực hiện trên chuột cống trắng.

b. Tác dụng của sâm Việt Nam trên stress tâm lý - những cơ chế được lý thần kinh có liên quan

(i) Tác dụng của sâm Việt Nam trên sự mất cảm giác đau gây bởi stress tâm lý.

Nhiều nghiên cứu thực nghiệm cho thấy cơ thể sinh vật bị mất cảm giác đau khi tiếp xúc với các yếu tố gây stress. Sự mất cảm giác đau này được điều hòa bởi hai cơ chế: Phụ thuộc vào thụ thể opioid, (opioid mechanisms) hay không phụ thuộc vào thụ thể opioid (non-opioid mechanisms).

Bột chiết sâm Ngọc Linh, saponin toàn phần và majonosid-R2 được cho uống 1 giờ hoặc tiêm phúc mô 30 phút trước khi tiếp xúc với stress có tác dụng hồi phục lại cảm giác đau của súc vật, tương tự như tác dụng của chất đối kháng với thụ thể opioid naloxon. Theo báo cáo của Takahashi và cộng sự (CS.) (1992), bột chiết sâm không thể hiện tác dụng hồi phục trên sự mất cảm giác đau của súc vật bị stress tâm lý.

Những nghiên cứu trên cơ chế tác động hồi phục lại cảm giác đau của súc vật bị stress cho thấy tác động của majonosid-R2 trên sự mất cảm giác đau gây

bởi stress tâm lý có thể được chi phối bởi ít nhất 2 cơ chế: 1) tác động trực tiếp (đối kháng) lên thụ thể opioid tại não bộ hay tủy sống hoặc 2) tác động gián tiếp lên thụ thể opioid tại não bộ thông qua tác động chủ vận lên hệ thống GABA-A.

(ii) Tác dụng của sâm Việt Nam trên sự loét dạ dày gây bởi stress tâm lý

Hội chứng loét dạ dày lâm sàng thường phát xuất từ những nguyên nhân thuộc về tâm lý. Ichimaru (1987) và Nomura & CS. (1994) đã chứng minh rằng stress tâm lý sử dụng hộp truyền tin giao tiếp gây ra những tổn thương ở dạ dày của súc vật thử nghiệm giống như những triệu chứng lâm sàng.

Sự tiếp xúc với stress tâm lý trong 16 giờ gây ra những tổn thương ở dạ dày (76%) đạt ý nghĩa thống kê so với nhóm không bị stress (17,5%). Bột chiết sâm Việt Nam và majonosid-R2 có tác động bảo vệ đối với những tổn thương ở dạ dày gây bởi stress tâm lý, tương tự như thuốc đối chiếu diazepam (chất chủ vận lên hệ thống GABA-A) và naloxon (chất đối kháng với thụ thể opioid). Bột chiết sâm Triều Tiên chưa thể hiện điển hình tác dụng bảo vệ đối với những tổn thương ở dạ dày của súc vật bị stress. Những kết quả trên một lần nữa khẳng định vai trò của hệ thống GABA-A và thụ thể opioid trong cơ chế tác động của majonosid-R2 trên tổn thương ở dạ dày gây bởi stress tâm lý.

(iii) Tác dụng của sâm Việt Nam trên sự rút ngắn giấc ngủ pentobarbital gây bởi stress tâm lý

Bột chiết sâm Việt Nam, saponin toàn phần và majonosid-R2 làm hồi phục lại giấc ngủ pentobarbital bị rút ngắn bởi stress tâm lý nhưng không ảnh hưởng lên giấc ngủ pentobarbital ở súc vật bình thường không bị stress. Tác động này của sâm Ngọc Linh khác với thuốc đối chiếu diazepam: làm kéo dài giấc ngủ pentobarbital ở cả 2 cơ địa súc vật bình thường và súc vật bị stress. Bột chiết sâm Triều Tiên và naloxon không thể hiện tác động hồi phục lại giấc ngủ pentobarbital gây bởi stress tâm lý.

(iv) Cơ chế liên quan đến bề mặt liên kết neurosteroid trên thụ thể GABA-A

Flumazenil, chất đối kháng với thụ thể GABA-A, phá hủy tác động điều hòa của majonosid-R2 trong giấc ngủ pentobarbital bị rút ngắn bởi stress tâm lý.

Điều này một lần nữa khẳng định rằng tác động chủ vận lên hệ thống GABA-A là một trong những cơ chế tác dụng của majonosid-R2 trong các rối loạn bệnh lý gây bởi stress thông qua: sự hoạt hóa các chức năng của hệ thống này, hoặc tác động chủ vận lên các bề mặt liên kết.

Đặt cơ sở từ cấu trúc hóa học của majonosid-R2 với nhân steroid tương tự như các neurosteroid, có thể dự đoán rằng majonosid-R2 có khả năng gây những tác động chủ vận lên bề mặt liên kết neurosteroid của hệ thống GABA-A. Majonosid-R2, tương tự như allo-tetrahydrodeoxycorticosteron (allo-THDOC), neurosteroid chủ vận trên thụ thể GABA-A, khi được tiêm phúc mô hay tiêm cục bộ vào não thất có tác dụng hồi phục lại giấc ngủ pentobarbital bị rút ngắn bởi stress cô lập. Tác động này bị phá hủy bởi pregnenolon sulfat, neurosteroid đối kháng với thụ thể GABA-A. Mặc khác, pregnenolon sulfat khi được tiêm vào não thất gây sự rút ngắn giấc ngủ pentobarbital trên cơ địa súc vật bình thường. Tác động này bị đối kháng bởi allo-THDOC và majonosid-R2. Các kết quả trên cho thấy majonosid-R2 thể hiện tác động tương tự như neurosteroid chủ vận trên hệ thống GABA-A theo hướng làm gia tăng hàm lượng của neurosteroid chủ vận trên hệ thống GABA-A trong não.

- Tác dụng chống trầm cảm

Ảnh hưởng của stress tâm lý trên mức độ trầm cảm được theo dõi bằng thực nghiệm của Porsolt (forced swimming test) phối hợp với stress cô lập. Bột chiết sâm Việt Nam (liều uống 100 mg/kg) và majonosid-R2 (liều tiêm phúc mô 12,5 mg/kg) thể hiện tác dụng ức chế sự gia tăng mức độ trầm cảm gây ra do stress cô lập, tương tự như các thuốc chống trầm cảm desipramin (20 mg/kg) và fluoxetin (30 mg/kg). Bột chiết sâm Triều Tiên (liều uống 100 mg/kg) chưa thể hiện tác dụng ức chế sự gia tăng mức độ trầm cảm do stress cô lập.

- Tác dụng giải lo âu

Thực nghiệm buồng tối-sáng (light-dark box test) phối hợp với stress cô lập được dùng để nghiên cứu tác dụng giải lo âu của sâm Việt Nam. Majonosid-R2 thể hiện tác động giải lo âu nguyên nhân do stress ở liều 12,5 mg/kg tương tự như thuốc đối chiếu diazepam. Những nghiên cứu về cơ chế tác động cho thấy

beta-CCE (chất đối kháng thụ thể benzodiazepin-GABA-A và có tác dụng gây lo âu-bồn chồn) làm mất các tác dụng giải lo âu của majonosid-R2 và diazepam. Những kết quả trên một lần nữa khẳng định vai trò của hệ thống GABA-A trong cơ chế tác động của majonosid-R2.

- Tác dụng chống oxy hóa in vitro và in vivo

Những kết quả nghiên cứu in vitro đã chứng tỏ rằng các cao chiết rễ và lá sâm Việt Nam đều thể hiện một số hoạt tính chống các gốc tự do, đặc biệt là hoạt tính đánh bắt gốc superoxid và hoạt tính chelat ion Fe. Phân đoạn cao chiết ether và phân đoạn nước thể hiện tác dụng đánh bắt gốc tự do mạnh hơn so với các cao chiết khác. Ngoài ra khi khảo sát so sánh hoạt tính đánh bắt gốc tự do DPPH của bột chiết sâm Ngọc Linh với saponin toàn phần và hoạt chất chính majonosid-R2 ở cùng khoảng nồng độ thử cho thấy bột chiết sâm Việt Nam thể hiện tác dụng mạnh hơn. Những kết quả này cho thấy thành phần saponin chưa phải là nhóm hợp chất quyết định hoạt tính chống oxy hóa in vitro của sâm Việt Nam mà có thể là những nhóm hợp chất tan trong nước hoặc ít phân cực tan trong ether.

Các yếu tố gây stress vật lý và stress tâm lý làm gia tăng hàm lượng gốc tự do của oxy cao hơn 1,5 đến 2 lần so với đối chứng và gây nên tình trạng mất cân bằng của các dạng oxy hoạt động và các chất chống oxy hóa nội sinh gọi là stress oxy hóa. Stress oxy hóa gây ra những phản ứng peroxy hóa lipid của màng tế bào, dẫn đến những tổn thương về chức năng và cấu trúc của màng tế bào cả ngoại biên lẫn hệ thần kinh TW và là yếu tố bệnh sinh của những căn bệnh liên quan đến tuổi già như bệnh tim mạch, đái tháo đường, các chứng viêm, nha chu viêm, đục thủy tinh thể, ung thư, thoái hóa thần kinh (bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer)... Stress cô lập trong 4-6 tuần làm tăng hàm lượng malonyl dialdehyd (MDA) trong não song song với tăng sự hình thành gốc tự do nitric oxid (NO) và làm giảm hàm lượng chất chống oxy hóa nội sinh glutathion (GSH). Saponin Sâm Ngọc Linh (liều uống 15-25 mg/kg) làm giảm điển hình sự gia tăng hàm lượng MDA gây bởi stress. Majonosid-R2 (liều uống 10-50 mg/kg) ức chế sự gia tăng hàm lượng MDA, NO và ức chế sự giảm hàm lượng GSH gây bởi stress tâm lý. Kết quả này một lần nữa khẳng định vai trò của majonosid-R2

trong tác dụng chống stress của sâm Việt Nam và cơ chế làm gia tăng sự sinh tổng hợp chất chống oxy hóa nội sinh glutathion là một trong những cơ chế tác động chống oxy hóa của majonosid-R2.

- Tác dụng bảo vệ gan và cơ chế tác động

a. Tác dụng bảo vệ tế bào gan tránh tác kích của độc chất

Bột chiết và saponin toàn phần sâm Việt Nam được cho uống 7 ngày trước thực nghiệm gây tổn thương gan cấp bằng CCl₄.

Các gốc tự do là một trong những sản phẩm chuyển hoá ở gan của CCl₄ hoặc ethanol khi được đưa vào cơ thể bằng đường uống. Các gốc tự do này là nguyên nhân gây ra sự peroxy hoá lipid và kết quả của quá trình này là làm tăng MDA. Bột chiết sâm Việt Nam ở liều 100-200 mg/kg có tác dụng ức chế sự gia tăng hàm lượng MDA gây bởi CCl₄ hoặc ethanol. Saponin toàn phần ở liều 100-200 mg/kg và majonosid-R2 ở liều tiêm phúc mô 10-50 mg/kg thể trọng cũng thể hiện tác dụng tương tự.

Saponin toàn phần sâm Việt Nam cũng như hoạt chất chính majonosid-R2 ức chế các phản ứng peroxy hóa lipid màng tế bào gan trên cả hai hệ oxy hóa NADPH và hệ ascorbat do đó có thể có tác dụng bảo vệ tế bào gan khỏi những tổn thương oxy hóa do gốc tự do.

b- Tác dụng gia tăng hoạt năng cytocrom-P450

Trên thực nghiệm in vitro, sâm Việt Nam còn ức chế hoạt năng của enzym CYP2E1 trong ty thể gan chuột nhắt trắng và người.

Saponin toàn phần sâm Việt Nam cũng như hoạt chất chính majonosid-R2, làm gia tăng hàm lượng của cytocrom P-450 trong ty thể, liên kết với cytocrom P-450 và gia tăng hoạt năng của cytocrom P-450 trong các phản ứng oxy hóa khử. Tác dụng của saponin toàn phần sâm Việt Nam thể hiện mạnh hơn majonosid-R2 trên cả hai cơ địa súc vật bình thường và súc vật bị gây tổn thương gan bằng CCl₄.

c. Tác dụng bảo vệ gan theo hướng ức chế sự tạo thành TNF- α (tumor necrosis factor)

Majonosid-R2 (10-50 mg/kg), tương tự như silymarin (100 mg/kg) có tác dụng ức chế sự phân mảnh ADN, giảm đậm độ chromatin trong nhân tế bào, ức chế sự gia tăng các transaminase và ức chế sự tạo thành TNF – α trong huyết thanh chuột bị gây hoại tử tế bào gan bởi D-GalN/LPS.

Thực nghiệm in vitro trên sự hoại tử gây chết tế bào gan bởi D-GalN/TNF- α với IC50 của majonosid-R2 là 82,4 mM một lần nữa khẳng định tác dụng bảo vệ tế bào gan của majonosid-R2 thể hiện thông qua hai cơ chế: ức chế gián tiếp sự tạo thành TNF- α thông qua các đại thực bào được hoạt hóa, và ức chế trực tiếp sự hoại tử gây chết tế bào gan của TNF- α .

- Tác dụng kháng khuẩn

Sâm Việt Nam thể hiện tính kháng khuẩn trên các chủng vi khuẩn Gram (+), ở nồng độ 50-100 mg/ml bột chiết Sâm Việt nam ức chế 14/28 chủng vi khuẩn Staphylococcus gây bệnh. Đặc biệt là trên chủng vi khuẩn Streptococci gây bệnh viêm họng (Streptococci type α -hemolyse), với độ nhạy cảm của 21 chủng vi khuẩn Streptococci được xác định như sau: M.I.C. S (S: nhạy cảm) > 0,4 mg/ml và M.I.C. R (R: đề kháng) < 3,125 mg/ml. Hoạt tính kháng khuẩn của bột chiết sâm Ngọc Linh mạnh hơn tetracyclin và tương đương với streptomycin, erythromycin, ampicillin, lincocin và bactrim. Sâm Việt Nam có tác động hiệp lực với một số kháng sinh thông dụng như: erythromycin (100%), ampicillin (94,4%), tetracyclin (85,7%), bactrim (85,7%) và không gây ảnh hưởng trên hệ vi khuẩn lành tính ở ruột như các kháng sinh. Ngoài ra, hai hợp chất polyacetylen được chiết tách từ sâm Việt Nam là panaxynol và heptadeca-1,8-dien-4,6-diyne-3,10-diol thể hiện tính kháng khuẩn trên Staphylococcus aureus mạnh gấp 10-20 lần so với oxytetracyclin, chloramphenicol và erythromycin và tính kháng nấm trên Candida albicans PCM 1409 PZH tương đương với natamycin.

- Tác dụng kích thích miễn dịch không đặc hiệu

Bột chiết Sâm Việt Nam ở liều 500 mg/kg và majonosid-R2 ở liều 50 mg/kg thể trọng có tác dụng bảo vệ > 75% súc vật thử nghiệm đối với liều gây chết của Escherichia coli ATCC 25922 (3×10^8 vi khuẩn/ml). Bột chiết Sâm

Việt Nam (100-500 mg/kg) và majonosid-R2 (10-50 mg/kg) có tác dụng làm gia tăng chỉ số thực bào in vitro và in vivo trong các thực nghiệm gây suy giảm miễn dịch bởi cyclophosphamid hoặc bởi stress tâm lý.

- Tác dụng hiệp lực với thuốc điều trị ung thư

a. Thực nghiệm in vitro

Thực nghiệm sàng lọc các chất dự phòng kháng ung thư do hóa chất trên 6 saponin phân lập từ Sâm Việt Nam cho thấy majonosid-R2 thể hiện tác dụng ức chế điển hình nhất trên kháng nguyên Epstein-Barr virus được hình thành bởi chất làm tăng sự phát triển của ung thư 12-O-tetradecanoylphorbol-13 acetate (TPA) trên tế bào Raji.

b. Thực nghiệm in vivo

Majonosid-R2 (liều 85-510 nanomol/da chuột) ức chế sự tạo thành các u nhú trong thực nghiệm gây ung thư da hai giai đoạn trên chuột nhắt trắng sử dụng 7,12-dimethyl-benz-[α] anthracene (DBMA) là chất kích hoạt và 12-O-tetradecanoylphorbol-13 acetate (TPA) hay fumonisin B1 (chất mycotoxin chiết xuất từ *Fusarium moniliforme*) là chất làm tăng sự phát triển của ung thư.

Majonosid-R2 (liều 1,26 mg/chuột/tuần và sử dụng trong 25 tuần) ức chế sự tạo thành các u tăng sản ở gan (giảm 55-60% so với chứng) trong thực nghiệm gây ung thư gan hai giai đoạn trên chuột nhắt trắng sử dụng N-nitrosodiethylamine (DEN) là chất kích hoạt và phenobarbital (PB) là chất làm tăng sự phát triển của ung thư.

Majonosid-R2 thể hiện tác dụng kháng ung thư thể hiện qua tác động ức chế cả giai đoạn bắt đầu và giai đoạn tiến triển của ung thư biểu mô da chuột được gây bằng nitric oxide NOR1 là chất kích hoạt và phối hợp với 12-O-tetradecanoylphorbol-13 acetate (TPA) là chất làm tăng sự phát triển của ung thư hay bằng sự phối hợp peroxy nitrite với TPA.

- Tác dụng trên hệ tim mạch, cholesterol huyết và lipid huyết

Bột chiết sâm Việt Nam có tác động điều hòa hoạt động tim mạch, theo hướng kích thích dẫn truyền xung động thần kinh tim, nâng cao huyết áp trong các trường hợp hạ áp do mất máu. Bột chiết sâm Việt Nam ở liều 50-500 mg/kg

thể hiện tác dụng phòng chống xơ vữa động mạch thực nghiệm gây bằng Triton WR-1339 theo cơ chế giảm cholesterol huyết, giảm lipid toàn phần và lipoprotein, tăng hàm lượng HDL-cholesterol.

- Tác dụng kiểu nội tiết tố sinh dục và cơ chế tác động

Bột chiết sâm Việt Nam có tác dụng nội tiết tố sinh dục (tác dụng androgen và tác dụng estrogen) trên chuột bình thường và chuột bị giảm năng sinh dục ở khoảng liều 60-120 mg/kg thể trọng trong thời gian sử dụng 9-15 ngày, tuy nhiên các tác dụng này không mạnh lắm so với propionate testosterone hay benzoate estradiol. Trên cơ địa súc vật bình thường, sâm Việt Nam thể hiện hiệu lực ức chế khi sử dụng ở liều cao (240 mg/kg) và thời gian dài (> 30 ngày). Phương cách tác động nội tiết của sâm Việt Nam thông qua việc kích thích hoạt động của tuyến yên.

- Tác dụng hiệp lực với thuốc điều trị bệnh đái tháo đường

Bột chiết sâm Việt Nam ở liều 50 mg/kg với thời gian tác dụng tối ưu là 90 phút sau khi uống có tác dụng làm hạ đường huyết trên hai thực nghiệm gây quá tải glucose ở thỏ và cắt bỏ toàn phần tụy tạng ở chó. Bột chiết sâm Việt Nam ở liều 50 mg/kg có tác dụng hiệp lực với sulfamid hạ đường huyết (Diabinese®, viên nén chứa 250 mg chlopropamid), làm giảm nửa liều sử dụng của thuốc này.

- Tác dụng giảm đau-kháng viêm

Bột chiết sâm Việt Nam (liều 180 mg/kg) có tác dụng kháng viêm và giảm đau trên thực nghiệm gây u hạt bằng cây viên bông cotton, thực nghiệm gây đau do đĩa nóng và thực nghiệm gây đau xoắn bụng bằng axit Acetic. Bột chiết sâm Việt Nam có tác dụng tương đương với bột chiết sâm Triều Tiên và theo cơ chế kích thích hoạt động của trục tuyến yên-tuyến thượng thận, làm tăng tiết corticoid của tuyến thượng thận, một trong những nội tiết tố tham gia vào đáp ứng kháng viêm.

- Nghiên cứu so sánh tác động dược lý sâm và sâm Việt Nam trồng trọt

Trong khuôn khổ đề tài cấp nhà nước “Nghiên cứu kiểm nghiệm chất lượng và đánh giá một số tác dụng sinh học của sâm Ngọc Linh (*Panax vietnamensis* Ha et Grushv.- Araliaceae)”, mã số KC.10.25/11-15, do Nguyễn

Minh Đức và CS. thực hiện từ 2013-2015, ngoài việc điều chế, thiết lập các chất chuẩn quan trọng từ sâm Việt Nam và xây dựng quy trình kiểm định, nghiên cứu hàm lượng saponin ở các độ tuổi sâm trồng khác nhau, xây dựng tiêu chuẩn cho sâm trồng, nhiều tác dụng dược lý của sâm Việt Nam trồng 6 năm, so với sâm 6 tuổi đã được tiến hành.

Bảng 1: Các kết quả nghiên cứu cập nhật về tác dụng dược lý của sâm Việt Nam trồng 6 tuổi so với Sâm trồng 6 tuổi và SVN tự nhiên.

Tác dụng	Mô hình thử nghiệm	Kết quả thực nghiệm		
		Sâm Việt Nam trồng	Nhân sâm	Sâm Việt Nam tự nhiên
1. Bảo vệ gan	Bảo vệ gan: gây tổn thương gan bằng CCl ₄	Liều: 100, 200 mg/kg có tác dụng làm giảm AST, ALT; -Liều 200 mg/kg giảm MDA và tăng GSH. Liều 100 mg/kg làm tăng GSH , MDA không khác biệt có ý nghĩa thống kê.	Liều: 100, 200 mg/kg có tác dụng làm giảm AST, ALT; -Liều 200 mg/kg giảm MDA và tăng GSH. Liều 100 mg/kg chưa làm thay đổi hàm lượng MDA, GSH.	-Liều 200 mg/kg có tác dụng làm giảm MDA.
	Bảo vệ gan: gây tổn thương gan bằng cyclophosphamid	-Liều 200 mg/kg sau 8 ngày điều trị có tác dụng; tăng GSH, giảm MDA. -Liều 100 mg/kg chưa làm thay đổi hàm lượng MDA, GSH.	-Liều 200 mg/kg sau 8 ngày điều trị có tác dụng; tăng GSH, giảm MDA -Liều 100 mg/kg chưa làm thay đổi hàm lượng MDA, GSH	Chưa nghiên cứu
	Bảo vệ gan: gây tổn thương gan mạn bằng ethanol	-Liều 100, 200 mg/kg có tác dụng tăng GSH, giảm MDA trong gan; duy trì AST, ALT về mức bình thường	-Liều 100, 200 mg/kg có tác dụng tăng GSH, giảm MDA trong gan; duy trì AST, ALT về mức bình thường	-Liều 100mg/kg có tác dụng giảm MDA trong gan.
2. Chống stress	Hồi phục giấc ngủ pentobarbital bị rút ngắn bởi stress cô lập	-Liều 50, 100, 200mg/kg sau 7 ngày có tác dụng hồi phục giấc ngủ pentobarbital bị rút ngắn bởi stress cô lập	-Liều 50, sau 7 ngày có tác dụng hồi phục giấc ngủ pentobarbital bị rút ngắn bởi stress cô lập. Liều 100 mg/kg, 200 mg/kg chưa ảnh hưởng lên sự hồi phục giấc ngủ pentobarbital.	-Liều 50, 100 mg/kg liều duy nhất có tác dụng hồi phục giấc ngủ pentobarbital rút ngắn do stress gây bởi hộp truyền tin giao tiếp
	Giải lo âu gây bởi stress cô lập Thực nghiệm bù sáng/sáng/tối	-Liều duy nhất 200, 500 mg/kg có tác dụng; làm tăng thời gian ở ngăn sáng. -Liều 50, 100, 200 mg/kg sau 7 ngày có tác dụng tăng thời gian ở ngăn sáng tương đương diazepam 0,5 mg/kg	-Liều duy nhất 200 mg/kg có tác dụng làm tăng thời gian ở ngăn sáng. Liều 500 mg/kg chưa ảnh hưởng lên thời gian ở ngăn sáng. -Liều 50, 100, 200 mg/kg sau 7 ngày có tác dụng tăng thời gian ở ngăn sáng tương đương diazepam 0,5 mg/kg tương đương diazepam 0,5 mg/kg	-Liều 100, 200 mg/kg chưa ảnh hưởng lên thời gian ở ngăn sáng.
	Chống trầm cảm gây bởi stress cô lập- Thực nghiệm bơi bắt buộc	-Liều duy nhất 200, 500 mg/kg có tác dụng chống trầm cảm. - Liều 50, 100, 200 mg/kg lặp lại 7 ngày, 14 ngày có tác dụng chống trầm cảm tương đương fluoxetine 20 mg/kg	-Liều duy nhất 200, 500 mg/kg có tác dụng chống trầm cảm. Liều 50, 100, 200 mg/kg lặp lại 7 ngày, 14 ngày có tác dụng chống trầm cảm tương đương fluoxetine 20 mg/kg	-Liều duy nhất 200 mg/kg có tác dụng - Liều 50, 100 mg/kg dùng lặp lại sau 7 ngày có tác dụng tương đương fluoxetine 20 mg/kg

Tác dụng	Mô hình thử nghiệm	Kết quả thực nghiệm		
		Sâm Việt Nam trồng	Nhân sâm	Sâm Việt Nam tự nhiên
	Chống tổn thương oxy hóa não gây bởi stress cô lập	-Liều 200,500 mg/kg sau 14 ngày điều trị có tác dụng; làm tăng hàm lượng GSH, giảm hàm lượng MDA, chống tổn thương oxy hóa não.	-Liều 200,500 mg/kg sau 14 ngày điều trị có tác dụng; làm tăng hàm lượng GSH, giảm hàm lượng MDA, chống tổn thương oxy hóa não.	Chưa được nghiên cứu trên cao toàn phần (M-R2 liều 10, 50 mg/kg làm tăng hàm lượng GSH, giảm hàm lượng MDA, NO trong não)
	Khả năng thực bào của đại thực bào trên chuột nhắt gây bởi stress cô lập	-Liều 200, 500 mg/kg lặp lại sau 7 ngày chưa làm tăng chỉ số thực bào -Liều 200, 500 mg/kg sau 14 ngày làm tăng chỉ số thực bào. - Liều 200mg/kg, 500 mg/kg làm tăng trọng lượng tương đối tuyến ức. - Liều 500 mg/kg sau 14 ngày làm tăng trọng lượng tuyến thượng thận. -Liều 200 mg/kg, 500 mg/kg chưa ảnh hưởng lên sự thay đổi trọng lượng tương đối gan, tuyến ức.	-Liều 200, 500 mg/kg lặp lại sau 7 ngày chưa làm tăng chỉ số thực bào. - Liều 200, 500 mg/kg sau 14 ngày làm tăng chỉ số thực bào. -Liều 200mg/kg, 500 mg/kg làm tăng trọng lượng tương đối tuyến ức. - Liều 500 mg/kg sau 14 ngày chưa làm thay đổi trọng lượng tuyến thượng thận. -Liều 200 mg/kg, 500 mg/kg chưa ảnh hưởng lên sự thay đổi trọng lượng tương đối gan, tuyến ức	Chưa được nghiên cứu
3. Tăng Lực	Tăng lực	Liều duy nhất 10,50, 100 mg/kg có tác dụng tăng lực ; Lặp lại liều 10, 50, 100 mg/kg sau 7 ngày, 14 ngày có tác dụng, tăng thời gian bơi trên thực nghiệm bơi có gia trọng và bơi điều chỉnh tốc độ dòng. Liều 50 mg/kg sau 7 ngày có thời gian bơi tăng 60% so với Sâm liều 50 mg/kg trên thực nghiệm bơi gia trọng.	Liều duy nhất 10,50, 100 mg/kg có tác dụng tăng lực ; Lặp lại liều 10, 50, 100 mg/kg sau 7 ngày, 14 ngày có tác dụng, tăng thời gian bơi trên thực nghiệm bơi có gia trọng và bơi điều chỉnh tốc độ dòng.	Liều duy nhất 10, 50, 100 mg/kg có tác dụng tăng lực. Liều 50 mg/kg lặp lại sau 7 ngày, 14 ngày có tác dụng tăng lực trên thực nghiệm bơi gia trọng.

Các kết quả thực nghiệm đã chứng minh tác dụng của sâm Việt Nam trồng 6 tuổi giống sâm Việt Nam tự nhiên và tương tự với sâm trồng 6 tuổi.

Các nghiên cứu về kiểm định - tiêu chuẩn hóa

Chất lượng sản phẩm là yếu tố cốt tử của hàng hóa, đặc biệt là thuốc, vì thuốc ảnh hưởng rất lớn đến sức khỏe của bệnh nhân và người tiêu dùng. Thị trường dược liệu và thuốc đông dược hiện nay còn nhiều bất cập, chất lượng còn thả nổi. Từ thực tế trên, nhóm nghiên cứu của Nguyễn Minh Đức và CS. đã tiến hành khảo sát, đánh giá chất lượng sâm Tam Thất, sâm Hoa Kỳ... và các chế phẩm của các loài sâm này trên thị trường với phương pháp HPLC có đối chiếu

với các saponin chuẩn. Đây là phương pháp phân tích hiện đại, đáng tin cậy được áp dụng phổ biến nhất hiện nay. Các nghiên cứu một mặt mang lại kết quả cụ thể chứng minh nhiều loại sâm và chế phẩm sâm trên thị trường có chất lượng không đạt yêu cầu, mặt khác đã giúp trang bị cho nhóm nghiên cứu các công cụ, phương pháp, sự vận hành thuần thục trong kiểm nghiệm các loài *Panax* và các chế phẩm của chúng.

Đối với cây sâm Việt Nam, vào những năm 80, việc nghiên cứu kiểm nghiệm dược liệu này và chế phẩm đầu tiên được tiến hành bằng phương pháp cân của Namba, phương pháp tạo màu với TT vanillin-sulfuric và đo quang hoặc đo mật độ kế của bản mỏng sắc ký (TLC-densitometry). Sau đây là một vài kết quả định lượng hàm lượng saponin toàn phần trong sâm Việt Nam bằng phương pháp đo quang:

Bảng 2: Hàm lượng saponin toàn phần trong các bộ phận dùng của sâm Việt Nam tự nhiên (quy chiếu theo đường chuẩn majonosid-R2)

Bộ phận dùng	Saponin toàn phần (%)	Hệ số biến đổi (variation coefficient)
Thân rễ và rễ củ	9,25	4,19
Thân rễ	7,89	3,42
Rễ củ	14,01	2,57
Rễ phụ	5,95	3,89
Cọng thân và lá	4,25	4,89

Bảng 3: Hàm lượng saponin trung bình (% tính theo khối lượng khô kiệt) của các loại sâm (quy chiếu theo đường chuẩn ginsenosid – Rg1)

Loại sâm	S1	S2	S3	S4	S5	S6	Sâm TN	Sâm trồng
Saponin TP (%)	3,2	5,17	6,093	11,35	13	11,3	10,08	9,5

Ghi chú: S1 → S6: Sâm Việt Nam trồng từ 1 đến 6 tuổi; Sâm TN: Sâm Việt Nam tự nhiên

Tuy nhiên, trong điều kiện trang thiết bị và yêu cầu kiểm nghiệm hiện nay, các phương pháp trên có một số nhược điểm như không chính xác, độ lặp lại

thấp và không xác định được từng thành phần saponin có trong sâm Việt Nam hoặc chế phẩm.

Nguyễn Minh Đức và CS. (2001) đã sử dụng phương pháp HPLC đối chiếu với các chất chuẩn để định lượng hàm lượng các saponin chính trong sâm Việt Nam trồng. Kết quả tóm tắt trong bảng dưới đây:

Bảng 4: Hàm lượng các saponin chủ yếu trong sâm Việt Nam trồng tại Trại Dược liệu Trà Linh xác định bằng phương pháp HPLC

Nguyên liệu	Hàm lượng các saponin chính (%) tính trên dược liệu khan							
	G-Rb ₁	G-Rb ₃	G-Rd	G-Rg ₁	N-R ₁	G-Re	M-R2	Tổng cộng
TRS6	2.81	0.16	1.59	6.41	0.53	0.33	7.12	18.95
TRS5	1.98	0.19	2.21	3.24	0.26	0.09	5.42	13.39
TRS4	1.84	0.18	3.63	4.25	0.36	0.10	4.44	14.80
RCS6	2.32	0.09	2.40	7.49	1.03	0.38	4.75	18.46
RCS5	2.03	0.05	1.07	4.95	0.39	0.24	4.52	13.25
RCS4	1.29	0.04	0.67	4.45	0.24	0.23	4.34	11.26
SVN3	1.18	0.14	1.51	3.89	0.22	0.21	2.74	9.89
SVN2	0.66	0.06	0.62	1.99	0.25	0.19	1.77	5.54

Ghi chú: G = ginsenosid; M = majonosid, N = notoginsenosid; TRS4-6: Thân rễ sâm Việt Nam 4-6 tuổi; RCS 4-6: Rễ củ sâm Việt Nam 4-6 tuổi= SVN2-3: Bộ phận dưới đất sâm Việt Nam 2-3 tuổi (không tách riêng).

Kết quả thu được cho thấy:

- Hàm lượng của các saponin chủ yếu trong sâm Việt Nam trồng tăng theo tuổi. Hàm lượng saponin cao hơn nhiều (gấp 3-4 lần) sâm cùng tuổi.

- Hàm lượng các saponin chủ yếu trong thân rễ cao hơn trong rễ củ cùng năm tuổi.

- Majonosid-R2 chiếm khoảng 1/2 lượng tổng cộng các saponin chính.

Nghiên cứu về thành phần saponin nói trên đã chứng tỏ cây sâm Việt Nam trồng rất giống với sâm thiên nhiên. Việc trồng trọt cây sâm tại vùng sinh trưởng của chính cây sâm được xem là thành công. Một đặc điểm đáng ghi nhận là cây sâm trồng có bộ phận rễ củ phát triển hơn nhiều so với sâm thiên nhiên.

Cũng bằng phương pháp HPLC, Nguyễn Minh Đức và CS. đã đánh giá chất lượng sâm di thực từ Trại sâm Trà Linh, Ngọc Linh đến Lâm Đồng và đến các vùng núi khác nhau của tỉnh Quảng Nam.

Gần đây nhất, phương pháp HPLC này cũng đã được ứng dụng để nghiên cứu sự biến đổi thành phần saponin của sâm Việt Nam sau khi chế biến, kiểm định 3 mẫu sâm mang tên “Sâm Ngọc Linh” theo hợp đồng với Sở Y tế Kon Tum... Các nghiên cứu kiểm định đã giúp hình thành một hệ thống phương pháp HPLC ổn định và đáng tin cậy để đánh giá chất lượng các hợp chất saponin trong sâm Việt Nam. Cũng bằng phương pháp HPLC, Trần Công Luận và CS. (2011) đã nghiên cứu định lượng đồng thời một số saponin với hệ dung môi gradient nhằm cải tiến phương pháp xác định các saponin trong Sâm Việt Nam.

4. Tình hình trồng sâm tại Việt Nam

Sâm Việt Nam được phát hiện vào năm 1973, lúc cuộc chiến tranh chống Mỹ đang diễn ra quyết liệt. Khi hòa bình lập lại, “Trung tâm Nghiên cứu chuyên đề Sâm K5” (sau đổi tên thành Trung tâm Sâm và Dược liệu TP. Hồ Chí Minh gọi tắt là TT Sâm VN) được thành lập với mục đích nghiên cứu cây sâm quý này của đất nước.

Từ những năm 80, TT Sâm VN đã nghiên cứu di thực Sâm VN xuống Ngọc Lậy, Dak Glei, Kon Tum (650 - 1.100 m), M’Drak, Gia Lai (800 m)... nhưng không có kết quả. Từ năm 2007 đến 2009, Nguyễn Như Chính và CS nghiên cứu di thực Sâm Việt Nam từ Trà Linh (1.800 m) xuống các vùng thấp hơn ở huyện Nam Trà My (Trà Cang, Trà Nam có độ cao 1.500 m), Ch’Ơm, Tây Giang (1.500 m) và xã Phước Lộc, Phước Sơn (1.650 m) thuộc tỉnh Quảng Nam với số lượng cây hạn chế và kết quả thu được không đồng đều. Chỉ có các cây Sâm Việt Nam di thực xuống Tây Giang và Phước Sơn phát triển được, cho hàm lượng các saponin chính gần bằng saponin trong Sâm Việt Nam trồng ở Trà Linh. Tuy nhiên, sau nghiên cứu này, việc trồng trọt các cây sâm di thực đã không được tiếp tục.

Đã có những nỗ lực phát triển trồng trọt Sâm Việt Nam bằng cách di thực đến những nơi khác. Từ 2009-2014, Viện Dược liệu đã tiến hành đề tài nghiên

cứu di thực cây Sâm Việt Nam đến trồng tại 3 nơi gồm: Đà Lạt (huyện Lạc Dương), Tam Đảo và Sapa bằng hạt và trồng từ cây con 1-3 tuổi. Tuy nhiên, kết quả của đề tài này cho đến nay không như mong đợi.

Một trong những khó khăn trong trồng trọt Sâm Việt Nam theo phương pháp hữu tính là số lượng hạt hạn chế. Hạt trên thị trường rất hạn chế và giá thành cao (khoảng 100.000 – 120.000 đồng/hạt). Vì vậy, đã có những nỗ lực phát triển trồng trọt từ cây giống tạo thành do kỹ thuật nuôi cấy mô in vitro. Từ những năm 2000, nhà sư Thích Huệ Đăng công bố đã nhân giống in vitro cây Sâm Việt Nam thành công và trồng cây Sâm VN nuôi cấy mô và trồng tại khu vực vườn trồng của chùa ở Đà Lạt. Năm 2012, Dương Tấn Nhựt và CS, công bố công trình nghiên cứu trồng Sâm VN nuôi cấy mô (200 cây) dưới tán rừng tại Bidoup - Núi Bà (Lạc Dương), tỉ lệ sống đạt trên 50%. Từ năm 2016 đến nay, Phan Công Du và CS nghiên cứu khả năng ra hoa tạo hạt của cây Sâm VN in vitro tại Đà Lạt. Số lượng cây thử nghiệm vài ngàn cây. Tuy vậy cho đến nay, chưa có công trình nghiên cứu trồng sâm từ nguồn cây giống nuôi cấy in vitro thành công. Do tỷ lệ cây sống sót thấp và cây đến tuổi ra hoa (từ năm thứ ba trở đi) không ra hoa, tạo quả kết hạt thành công.

Hiện nay, việc trồng trọt cây Sâm Việt Nam từ hạt hay từ nguồn giống nuôi cấy in vitro đều được thực hiện theo phương pháp truyền thống: trồng dưới tán rừng với bóng râm từ nhiên của cây. Việc trồng trọt chỉ giới hạn trong vùng núi Ngọc Linh ở độ cao 1.600 – 1.800 m thuộc địa phận hai tỉnh Kon Tum (tập trung ở huyện Tu Mơ Rông) và tỉnh Quảng Nam (huyện Nam Trà My).

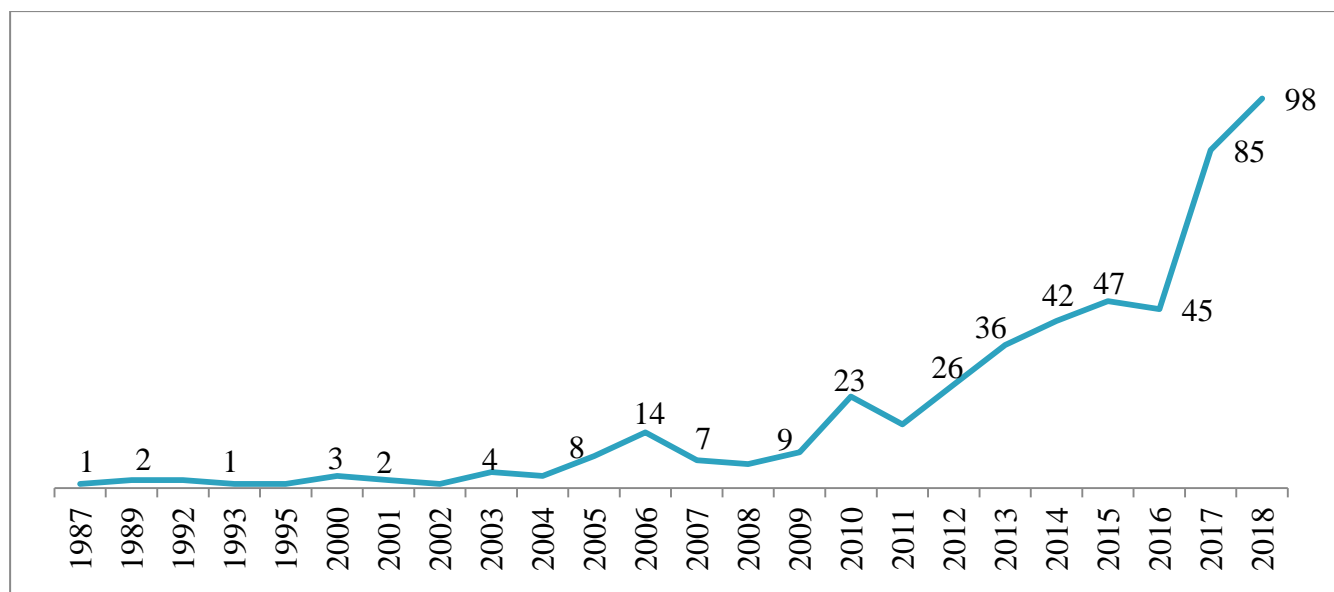


Hình 9: Vài hình ảnh Sâm Việt Nam trồng tại trại sâm Trà Linh (Quảng Nam).

II. PHÂN TÍCH XU HƯỚNG NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG TRỒNG SÂM TRÊN CƠ SỞ SỐ LIỆU SÁNG CHẾ QUỐC TẾ

1. Tình hình công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm theo thời gian

Theo cơ sở dữ liệu sáng chế quốc tế tiếp cận được, đến tháng 10/2019, có 547 sáng chế về về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm được công bố. Sáng chế đầu tiên được công bố vào năm 1987 tại Trung Quốc.



Biểu đồ 1: Tình hình công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm theo thời gian

Tình hình công bố sáng chế về về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm theo thời gian được chia làm 02 giai đoạn:

- Giai đoạn từ năm 1987 đến năm 2012, số lượng công bố sáng chế tăng ít, đạt 129 sáng chế. Tập trung nhiều tại 02 quốc gia: Trung Quốc và Hàn Quốc. Trong đó, Trung Quốc là quốc gia dẫn đầu về số lượng công bố sáng chế.

- Giai đoạn từ năm 2013 đến hiện nay, số lượng công bố sáng chế tăng nhanh, đạt 353 sáng chế, gấp 2,7 lần so với giai đoạn đầu và chiếm 64,5% tổng số lượng công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm. Đặc biệt, năm 2018 là năm có số lượng sáng chế được công bố cao nhất so với các năm, đạt 98 sáng chế. Tập trung nhiều tại quốc gia: Trung Quốc, Hàn Quốc, Nhật

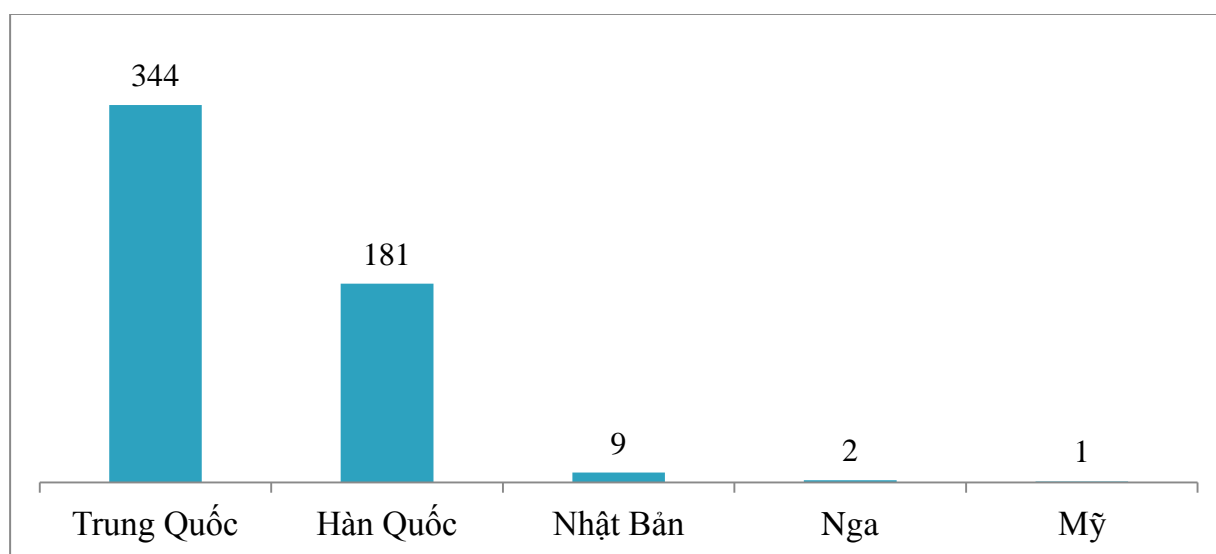
Số lượng sáng chế được công bố tăng mạnh trong những năm gần đây, chứng tỏ việc về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm đang được quan tâm và nghiên cứu trên thế giới.

2. Tình hình công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm tại các quốc gia

Các sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm được công bố tại 5 quốc gia và 2 tổ chức WO, EP và được phân bố tại 03 châu lục:

- Châu Á: 03 quốc gia có công bố sáng chế (Trung Quốc, Nhật và Hàn Quốc).
- Châu Âu: 01 quốc gia có công bố sáng chế (Nga).
- Châu Mỹ: 01 quốc gia có công bố sáng chế (Mỹ).

Trung Quốc, Hàn Quốc, Nhật, Nga và Mỹ là 05 quốc gia sở hữu các công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm.



Biểu đồ 2: 05 quốc gia có công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm

- Trung Quốc là quốc gia có công bố sáng chế đầu tiên trên thế giới, vào năm 1987 và có số lượng công bố sáng chế cao nhất thế giới, với 344 sáng chế, chiếm khoảng 62,8% trên tổng số lượng sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm. Sáng chế đầu tiên được công bố vào năm 1987. Giai đoạn từ năm 1987 đến 2004, không có công bố sáng chế mới. Từ năm 1996 đến 2010, số lượng sáng chế tăng tương đối ổn định và thường xuyên dẫn đầu thế giới. Từ giai đoạn năm 2005 đến 2011, số lượng sáng chế tăng ít và xuống vị trí thứ hai thế giới, xếp sau Hàn Quốc. Giai đoạn từ năm 2012 đến hiện nay, số lượng sáng chế tăng mạnh đã đưa Trung Quốc lên lại vị trí số một thế giới. Năm 2018 là năm có số lượng sáng chế được công bố cao nhất so với các năm, đạt 72 sáng chế.

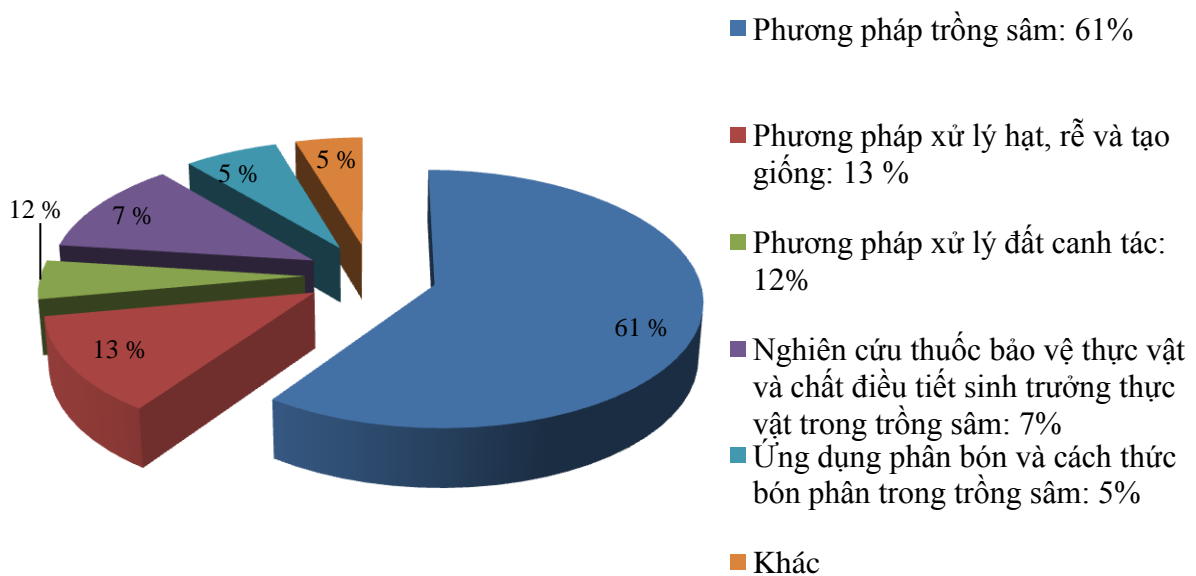
- Hàn Quốc có công bố sáng chế vào năm 2000 và xếp thứ 2 thế giới với tổng số lượng sáng chế đạt 181 sáng chế. Từ năm 2000 đến 2004, số lượng sáng chế tăng ít, chỉ đứng vị trí thứ 2 trong nhóm các quốc gia có số lượng sáng chế nhiều nhất thế giới. Từ năm 2005 đến năm 2011, số lượng sáng chế bắt đầu tăng nhanh đã giúp Hàn Quốc vươn dẫn đầu thế giới trong giai đoạn này. Từ năm 2012 đến hiện nay, số lượng sáng chế vẫn tiếp tục tăng nhanh nhưng Hàn Quốc chỉ xếp vị trí thứ 02 và nhường vị trí thứ nhất cho Trung Quốc. Năm 2018 là năm có số lượng sáng chế được công bố cao nhất so với các năm, đạt 22 sáng chế.

- Nhật có sáng chế công bố đầu tiên vào năm 1989. Từ năm 1989 đến 2016, số lượng công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâu còn ít và không đều trong giai đoạn này. Từ năm 2017 đến hiện nay, số lượng sáng chế có chiều hướng tăng và xếp vị trí thứ 3 trong nhóm các quốc gia có số lượng công bố sáng chế nhiều nhất thế giới.

Trong các quốc gia sở hữu công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâu trên, Trung Quốc là quốc gia có số lượng công bố sáng chế nhiều nhất tại thời điểm này, với 344 sáng chế, chiếm khoảng 62,8% trên tổng số lượng sáng chế của thế giới, gấp 1,9 lần số lượng sáng chế của Hàn Quốc và gấp 38 lần số lượng sáng chế của Nhật. Chứng tỏ việc nghiên cứu và ứng dụng trồng sâu đang được quan tâm nhiều tại quốc gia này.

3. Tình hình công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâu theo các hướng nghiên cứu

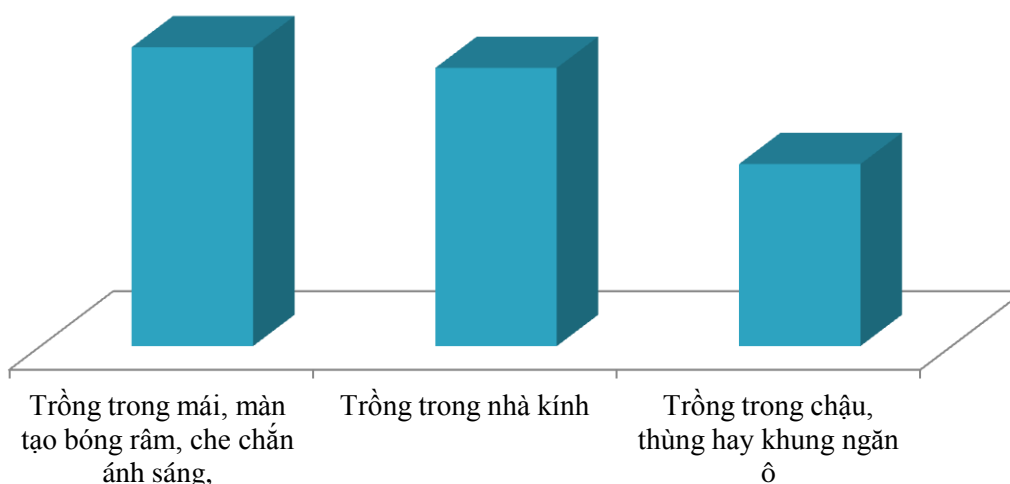
Trên cơ sở dữ liệu sáng chế công bố, về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâu hiện nay có 5 hướng nghiên cứu chính, đó là nghiên cứu về Phương pháp trồng sâu; Phương pháp xử lý hạt, rễ và tạo giống; Nghiên cứu thuốc bảo vệ thực vật và chất điều tiết sinh trưởng thực vật trong trồng sâu; Ứng dụng phân bón và cách bón phân và Phương pháp xử lý đất canh tác. Trong đó, Phương pháp trồng sâu đang là hướng nghiên cứu được các nhà sáng chế quan tâm nhiều nhất.



Biểu đồ 3: Tình hình công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm theo các hướng nghiên cứu

Về phương pháp trồng sâm phi lâm nghiệp, hướng nghiên cứu được tập trung vào 03 nhóm sau:

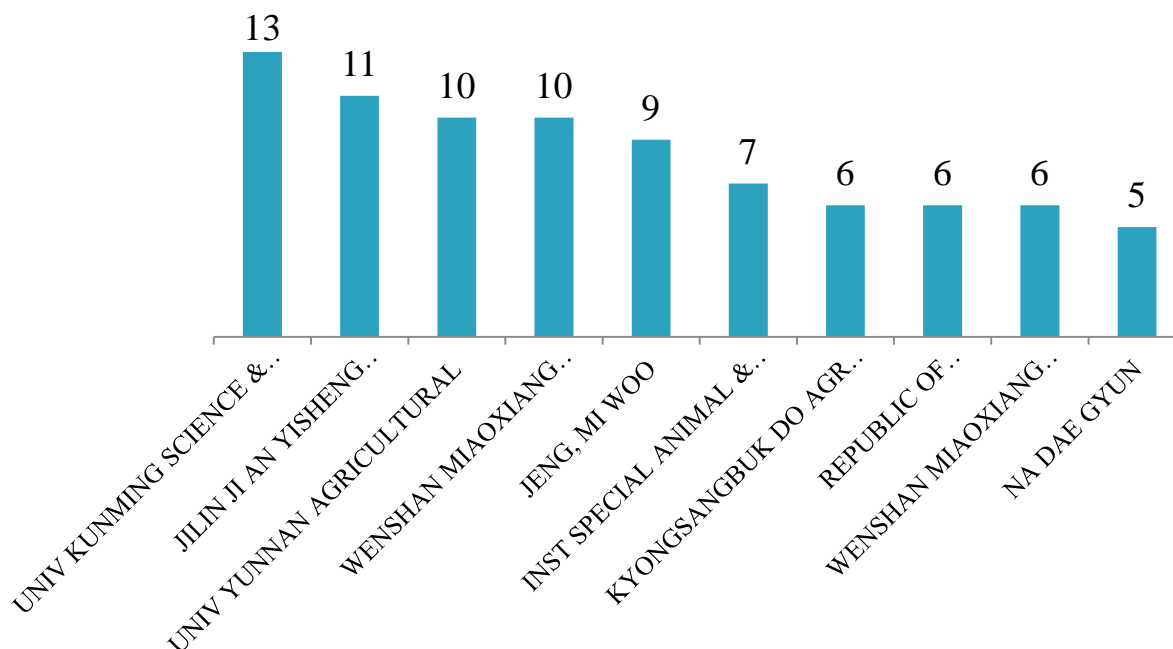
- Trồng sâm trong mái che, màn tạo bóng râm, che chắn ánh sáng: chiếm 32% số lượng công bố sáng chế.
- Trồng trong nhà kính: chiếm 30% số lượng công bố sáng chế.
- Trồng trong châu, thùng hay các khung ngăn ô: chiếm 19% số lượng công bố sáng chế.



Biểu đồ 4: Tình hình công bố sáng chế theo hướng nghiên cứu phương pháp trồng sâm phi lâm nghiệp

4. Các đơn vị dẫn đầu sở hữu số lượng công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm

10 đơn vị dẫn đầu sở hữu sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm, như sau:



Biểu đồ 5: 10 đơn vị dẫn đầu sở hữu công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm

Các đơn vị dẫn đầu số lượng công bố sáng chế trên thế giới về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm: Univ Kunming Science & Tech; Jilin Ji An Yisheng Pharmaceutical Co Ltd; Univ Yunnan Agricultural; Wenshan Miaoxiang Sanqi Science & Tech Co Ltd là các đơn vị dẫn đầu công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm. Các đơn vị có công bố sáng chế tập trung nhiều tại Hàn Quốc, Trung Quốc, Hoa Kỳ, Nhật.

5. Một số sáng chế tiêu biểu

- Thiết kế nhà Vinyl loại kín sử dụng khí lạnh và phương pháp trồng sâm sử dụng tương tự

Số công bố: KR1900936B1

Thời điểm công bố: 2018

Quốc gia cấp bằng: KR1900936B1

Đơn vị sở hữu:

Sáng chế đề cập đến thiết kế nhà bằng vật liệu nhựa vinyl có gắn hệ thống kiểm soát nhiệt độ trong nhà trồng sâm bằng cách sử dụng không khí lạnh được tạo ra ở trạng thái tự nhiên. Hệ thống đảm bảo nhiệt độ bên trong được kiểm soát hiệu quả và sâm được bảo vệ khỏi mầm bệnh và sâu bệnh, giúp giảm chi phí trồng sâm.

- Phương pháp trồng sâm Châu Á

Số công bố: JPWO2015190405

Thời điểm công bố: 2017

Quốc gia cấp bằng: Nhật

Sáng chế đề cập đến phương pháp trồng sâm bằng chậu đặt trên kệ nhiều tầng. Trong các dãy kệ trồng sâm, có hệ thống cung cấp nguồn sáng; Hệ thống điều khiển nhiệt độ; Hệ thống tưới nhỏ giọt; Hệ thống đo độ ẩm trong đất. Các hệ thống này có thể được kết nối thêm với máy tính cá nhân, máy chủ hoặc muốn thực hiện điều khiển tự động. Phương pháp đảm bảo việc trồng sâm đạt được hiệu quả tốt và ổn định.

- Thiết bị điều khiển năng lượng mặt trời và vòi phun nước tưới trong vườn trồng sâm

Số công bố: KR1161308B1

Thời điểm công bố: 2015

Quốc gia cấp bằng: Hàn Quốc

Sáng chế đề cập đến thiết kế vườn lắp ráp phục vụ cho trồng sâm tại nhà. Vườn có lắp đặt thiết bị che nắng và gắn bảng điều khiển năng lượng mặt trời và vòi phun nước tưới.

- Phương pháp trồng sâm phi lâm nghiệp để nâng cao chất lượng sâm

Số công bố: CN2557005A

Thời điểm công bố: 2018

Quốc gia cấp bằng: Trung Quốc

Sáng chế đề cập đến phương pháp trồng sâm phi lâm nghiệp, bao gồm các bước: chuẩn bị đất, bón phân hỗn hợp, tiếp theo là làm luống, gieo hạt, cấy cây con và theo dõi sự tăng trưởng sâm.

Kết luận

- Từ năm 1987 đến tháng 10/2019, có 547 sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm được công bố tại 05 quốc gia và 1 tổ chức WO.

- Trung Quốc, Hàn Quốc, Nhật Bản, Nga và Hoa Kỳ là các quốc gia có công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm. Trong đó, Trung Quốc là quốc gia dẫn đầu về công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm.

- Univ Kunming Science & Tech; Jilin Ji An Yisheng Pharmaceutical Co Ltd; Univ Yunnan Agricultural; Wenshan Miaoxiang Sanqi Science & Tech Co Ltd là các đơn vị dẫn đầu công bố sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng trồng sâm. Các đơn vị có công bố sáng chế tập trung nhiều tại Hàn Quốc, Trung Quốc, Hoa Kỳ, Nhật.

- Nghiên cứu về hướng ứng dụng nghiên cứu và ứng dụng công nghệ trồng sâm có 5 hướng nghiên cứu chính, đó là: Phương pháp trồng sâm; Phương pháp xử lý hạt, rễ và tạo giống; Nghiên cứu thuốc bảo vệ thực vật và chất điều tiết sinh trưởng thực vật trong trồng sâm, ứng dụng phân bón và cách thức bón phân và Phương pháp xử lý đất canh tác. Trong đó, Phương pháp trồng sâm đang là hướng nghiên cứu được các nhà sáng chế quan tâm nhiều nhất.

III. TRỒNG SÂM VIỆT NAM THEO CÔNG NGHỆ CAO TẠI TỈNH LÂM ĐỒNG CỦA CÔNG TY CỔ PHẦN SÂM VIỆT VGC

1. Quy trình trồng sâm Việt Nam dưới tán rừng tự nhiên

Sâm Việt Nam là loại cây trồng lâu năm, trước đây tìm thấy ở khu vực miền núi Ngọc Linh, Kontum. Gần đây, rất nhiều nơi đã tiến hành di thực sâm ngọc Linh trồng ở nhiều nơi khác nhau ở Việt Nam trồng dưới tán rừng tự nhiên ở độ cao 1200 – 2100 m. Tuy nhiên, kết quả thành công cho thấy việc trồng dưới tán rừng cho kết quả tốt khi trồng ở độ cao trên 1600 m. Về quy trình trồng sâm bán tự nhiên hay còn gọi là trồng bán tự nhiên, kỹ thuật canh tác cơ bản như sau:

a. Lựa chọn vị trí canh tác

Tán rừng tự nhiên nơi có độ cao chủ yếu từ 1500 m trở lên. Lợi dụng bóng râm của các cây lớn.

b. Đất trồng

Do trồng dưới tán rừng tự nhiên, cần hạn chế tác động bất lợi đến môi trường rừng, vừa tạo môi trường thuận lợi cho sự phát triển của cây Sâm. Sâm Việt Nam sẽ phát triển tốt dưới bóng râm của cây gỗ lớn. Việc cải tạo đất trồng cần hạn chế tác động đến cây gỗ và cây tái sinh, chủ yếu phát dọn dây leo, cây bụi.

+ Chuẩn bị đất: Lựa chọn đất dưới tán rừng tự nhiên có độ cao trên 1500 m, giữ kết cấu rừng tự nhiên và có độ che phủ trên 70%, giàu mùn và đủ ẩm.

+ Có thể vun xới đất trồng (chủ yếu là đất mùn) thành các luống, đặc biệt cho khu vực vườn ươm, loại bỏ đá sỏi lớn. Có thể dùng cây để ngăn các luống, tạo lối đi và tránh xói mòn đất do mưa rừng.

c. Chuẩn bị giống

- Gieo từ hạt

Lên luống đất cho vườn ươm hạt. Hạt Sâm sau khi được loại phần thịt vỏ sẽ được rải đều trên luống vườn ươm, phủ một lớp đất mỏng và che phủ bằng lá khô. Hạt được gieo ngay sau khi thu hoạch. Cây sẽ nảy mầm tầm khoảng từ 3-6 tháng sau khi gieo.

- Trồng từ cây con

Thường được trồng từ cây 1 tuổi ở vườn ươm cấy ra. Chuẩn bị đất ở vườn chính, bứng nhẹ, tách cây con từ vườn ươm, tránh làm đứt rễ, dập nát cây khi trồng. Phủ một lớp lá khô quanh gốc để bảo vệ cây con. Thời gian phù hợp là từ khoảng tháng 1-3 âm lịch.

- Sử dụng mầm

Cây sâm Việt Nam có khả năng tái sinh rất cao từ phần đầu mầm. Sau khi thu hoạch rễ Sâm, có thể cắt phần đầu mầm của thân rễ dài khoảng 3-4 cm. Đào hố sâu 6 – 8 cm, cắm ngay phần này xuống đất giống cách trồng từ cây con. Sau khi trồng, tưới nhẹ nước để cung cấp ẩm cho cây.

d. Mật độ

Khoảng cách giữa các cây con từ khoảng 30 – 45 cm, mật độ 20.000 – 25.000 cây/hecta rừng.

e. Chăm sóc và phòng trừ sâu bệnh

- Thường xuyên theo dõi cây trồng, đặt bẫy cây sâu bệnh.
- Dọn dẹp cỏ dại, bụi rậm tái sinh, tránh làm ảnh hưởng trực tiếp đến gốc Sâm.
- Bỏ sung lượng mùn cho cây bằng cách phủ lên gốc sâm lớp mùn núi kết hợp lá khô để hạn chế xói mòn do mưa.
- Đối với dịch bệnh cần được phòng ngừa từ khâu chuẩn bị giống, đảm bảo giống cây trồng khỏe mạnh, không bị sâu bệnh.
- Khu vực trồng tránh bị tù đọng nước vào mùa mưa, trồng nơi thoát nước tốt nhưng không bị xói mòn vì có độ dốc quá cao.
- Đối với các cây bị bệnh cần loại bỏ ngay.
- Khi cây sâm ra hoa và kết quả, cần bao bọc bằng túi lưới tránh thú rừng, chuột bọ gặm nhấm, đồng thời sử dụng que dài cột thân cây và chùm quả giữ cho chùm quả không bị mưa gió làm gãy.

f. Thu hoạch

Có thể thu hoạch thân rễ sâm từ 6 năm tuổi, vào cuối thu đầu đông (sau khi thu hoạch quả) để đảm bảo chất lượng hoạt chất trong rễ Sâm.

2. Trồng Sâm Việt Nam theo công nghệ cao tại Lâm Đồng

Từ năm 2013 đến nay, một nhóm nhà khoa học Việt – Hàn thuộc Công ty Cổ phần Sâm Việt VGC đã nghiên cứu di thực Sâm Việt Nam xuống trồng tại huyện Lạc Dương, tỉnh Lâm Đồng ở độ cao 1.400 m. Thay vì theo cách truyền thống, phương pháp trồng trọt áp dụng: trồng cây sâm trên mặt đất bằng, dưới mái che nhân tạo.

Phương pháp trồng sâm dưới mái che nhân tạo.

Khác với phương pháp trồng sâm truyền thống lợi dụng bóng râm của cây cao trong rừng tự nhiên, việc trồng dưới mái che nhân tạo được thiết lập nhằm tạo bóng râm để đảm bảo lượng ánh sáng, độ che phủ phù hợp cho cây sâm. Các bước trồng trọt và chăm sóc tương tự như trồng sâm bán tự nhiên.

a. Lựa chọn vị trí canh tác

- Đất bằng, không có độ dốc quá cao (0-2 độ) và đạt độ cao không dưới 1400 m.

b. Đất trồng và mái che

Đất trồng không phải là khu vực tự nhiên của sâm Việt Nam, do đó việc cải tạo đất là hết sức cần thiết. Việc chuẩn bị đất trồng cần chuẩn bị ít nhất 1 năm bằng máy cày trước khi canh tác nhằm đảm bảo dinh dưỡng, độ tơi xốp và đủ hàm lượng mùn cần thiết (2-3%), đạt pH thích hợp (5 – 6), các nguyên tố vi lượng tư P (70 – 200 mg/kg), K (0,2 – 0,5 me/100 g), Ca, Mg (1 -3 me/100g),...

+ Đánh luống: vun xới đất trồng thành các luống bề ngang khoảng 1 – 1,5 m, loại bỏ đá sỏi lớn. Tạo lối đi và thoát nước.

+ Giàn: được làm bằng các vật liệu như gỗ hoặc tre.

+ Mái che: lợp bằng lưới polyethylene để đảm bảo độ che phủ cần thiết.

c. Chuẩn bị giống từ hạt

Lên luống đất cho vườn ươm hạt (30 x 90 cm).

Lựa chọn quả sâm chín đều. Quả sâm sau khi được loại phần thịt vỏ sẽ được rửa sạch rải đều trực tiếp xuống vườn ươm, phủ một lớp đất mỏng và che phủ rom. Hạt cần được gieo ngay sau khi thu hoạch ở mật độ 5 x 5 cm.

Cây sẽ nảy mầm tầm khoảng từ 3-6 tháng sau khi gieo hạt trực tiếp xuống vườn ươm.

d. Canh tác ở vườn chính

Luống: 90 x 30 cm. Mái che được làm tương tự như vườn ươm.

Vào khoảng tháng 2-3 hàng năm, cây 1 tuổi từ vườn ươm sẽ được bứng nhẹ và cấy ra vườn chính ở mật độ 18 x 18 cm. Che phủ bằng rom sau khi cấy chuyển sang vườn chính. Sau khi trồng, tưới nhẹ nước để cung cấp ẩm cho cây.

e. Chăm sóc và phòng trừ sâu bệnh

- Thường xuyên theo dõi cây trồng, đặt biệt cây sâu bệnh.

- Dọn dẹp cỏ dại, bụi rậm tái sinh, tránh làm ảnh hưởng trực tiếp đến gốc Sâm.

- Bổ sung lượng mùn cho cây bằng cách phủ lên gốc sâm lớp mùn núi kết hợp lá khô để hạn chế xói mòn do mưa.

- Đối với dịch bệnh cần được phòng ngừa từ khâu chuẩn bị giống, đảm bảo giống cây trồng khỏe mạnh, không bị sâu bệnh.
- Đối với các cây bị bệnh cần loại bỏ ngay.
- Khi cây sâm ra hoa và kết quả, có thể sử dụng que dài cột thân cây và chùm quả giữ cho chùm quả không bị mưa gió làm gãy.

f. Thu hoạch

Có thể thu hoạch thân rễ sâm từ 6 năm tuổi, vào cuối thu đầu đông (sau khi thu hoạch quả) để đảm bảo chất lượng hoạt chất trong rễ Sâm.

3. Thành tựu trồng sâm ở Lâm Đồng có thể tóm tắt như sau:

Cây trồng có tỷ lệ sống, ra hoa, đậu quả cao (> 90 %). Cây trồng 3 năm tuổi bắt đầu cho hoa, quả. Từ năm thứ tư, tỷ lệ cho quả cao hơn.

Tỷ lệ hạt nảy mầm cao (~ 80 %). Hạt thu được từ cây trồng tại trại đã dùng nhân giống cho hàng chục ngàn cây con, hoàn thành một vòng sinh trưởng.

Năng suất cây trồng cao, sinh khối thân rễ + rễ phát triển tốt và hàm lượng hoạt chất saponin qua phân tích sơ bộ khá cao.



Hình 13: Vài hình ảnh sâm Việt Nam trồng tại trại Công ty VGC ở Lâm Đồng.

Việc trồng trở thành công sâm Việt Nam tại Lâm Đồng là một thành tựu KH&CN tạo ra các cột mốc:

- Lần đầu tiên ở Việt Nam, sâm Việt Nam được trồng thành công theo công nghệ mới trên cánh đồng phẳng với mái che nhân tạo.

- Lần đầu tiên, Sâm VN được trồng thành công tại tỉnh Lâm Đồng, ở nơi có độ cao (~ 1.400 m) và nhiệt độ trung bình thấp hơn so với vùng sâm bản địa Ngọc Linh.

- Kết quả này cũng xác lập một kỷ lục mới về phân bố trồng trọt về phía Nam ở vĩ độ 12° Bắc (gần xích đạo nhất) của một loài Panax.

Thành công trong việc phát triển sâm Việt Nam theo công nghệ mới là một thành tựu ưu việt, là bước ngoặt thúc đẩy mạnh mẽ việc trồng Sâm Việt Nam tại Lâm Đồng cũng các nơi khác, góp phần tạo thêm nguồn sâm quý “quốc bảo” cho đất nước.

4. Hướng đầu tư và chuyển giao công nghệ trồng sâm của Công ty CP Sâm Việt VGC.

Việc thành công trong quy trình trồng sâm Việt Nam dưới mái che nhân tạo ở khu vực xa với khu vực đặc hữu của sâm Việt Nam (ở vĩ độ 12° Bắc) là thành công bước đầu của Công ty VGC nhằm chứng minh tính khả thi của phương pháp trồng Sâm quy mô công nghiệp ở khu vực có đặc tính phù hợp.

Tuy nhiên, đây mới chỉ là bước đầu vì còn rất nhiều vấn đề cần nghiên cứu và khắc phục như:

- Thời tiết ngày càng nóng lên do hiện tượng ấm lên toàn cầu sẽ ảnh hưởng rất nhiều đến sinh trưởng ở cây sâm ở vùng có độ cao thấp hơn

- Cần nghiên cứu chọn lọc giống sâm Việt Nam có chất lượng vì hiện tại Sâm VN vẫn là các loài hoang dã, chưa được phân lập và thuần giống.

- Cần nghiên cứu cải thiện phương pháp trồng như chất lượng đất, kỹ thuật chăm sóc, bảo vệ sâu bệnh khi di thực đến vùng trồng mới.

- Khảo sát chất lượng sâm thu hoạch hằng năm từ 2 -6 năm tuổi để đánh giá chất lượng hoạt chất có so sánh với chất lượng sâm Việt Nam trồng bán tự nhiên ở Kontum và Quảng Nam

- Cần nghiên cứu về hoạt tính sinh học của sâm Việt Nam thu hoạch tại Lâm Đồng

Về phương hướng chuyển giao:

Công ty sẽ dự định dần cung ứng nguồn giống hạt/cây 1 năm tuổi ra thị trường trong năm 2020.

Trong 5 năm tới, sau khi chuẩn bị đủ nguồn giống chất lượng, công ty sẽ cung cấp giống đồng thời ký chuyển giao quy trình trồng trọt với nông dân tỉnh Lâm Đồng, nơi có đất và khí hậu phù hợp với sâm Việt Nam. Đồng thời, đẩy mạnh hợp tác hỗ trợ nông dân ở các tỉnh bạn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Thu Hương: *Kết quả Nghiên cứu về Dược lý của Sâm Việt Nam. Hội thảo về Bảo tồn & Phát triển Cây Sâm Việt nam (Sâm Ngọc Linh) Panax vietnamensis, Ha et Grushv. Araliaceae. Chủ biên: Bộ Y Tế & UBND Tỉnh Quảng nam, 76-90, 2003.*
2. Nguyễn Thị Thu Hương, Lương Kim Bích, Đoàn Thị Ngọc Hạnh: *Nghiên cứu tác dụng của Sâm Việt Nam và Đinh lăng trên trí nhớ. Tạp chí Dược liệu, tập 10(6), 196-200, 2005.*
3. Nguyễn Minh Đức, Lê Thị Hồng Vân, *Tổng quan về tình hình phát triển và thị trường sâm, 2019, 28 trang.*
4. Nguyễn Minh Đức, Lê Thị Hồng Vân, *Trồng sâm Việt Nam theo công nghệ cao tại tỉnh Lâm Đồng của Công ty CP Nhân sâm Việt VGC, 2019, 6 trang.*
5. Nguyễn Minh Đức, Nguyễn Viêt Tựu, Nguyễn thị Hồng Hoa, Võ Duy Huấn, Kazuo Yamasaki và Ryoji Kasai, “*Khảo sát so sánh Sâm Việt nam từ nguồn thiên nhiên và trồng trọt- Thông báo số 2: Cấu trúc hóa học các saponin trong cây sâm trồng*”, *Tạp chí Dược liệu, Tập 4, số 1, trang 7 (1999).*
6. Nguyễn Minh Đức, Nguyễn Viêt Tựu và Võ văn Chín, “*Khảo sát so sánh Sâm Việt nam từ nguồn thiên nhiên và trồng trọt- Thông báo số 1*”, *Tạp chí Dược liệu, Tập 3, số 1, trang 3 (1998).*
7. Trần Mỹ Tiên, Nguyễn Thị Thu Hương: *Xây dựng thử nghiệm tránh né thụ động để nghiên cứu tác dụng của Sâm Việt Nam trên trí nhớ. Tạp chí Dược liệu, tập 11(5), 202-206, 2006.*
8. Nguyễn Mạnh Chinh (2012), *Chất điều hòa sinh trưởng thực vật ứng dụng trong nông nghiệp, Nxb Nông nghiệp.*

9. *Nguyen Thi Thu Huong, Tran My Tien: Study on effects of Vietnamese medicinal plants on learning and memory. Proceedings of The Seventh Joint Seminar of JSPS-NCRT CORE University Program on Natural Medicine in Pharmaceutical Sciences, 54-55, 2006.*
10. *Nguyễn Minh Đức và Nguyễn Ngọc Khôi, “Khảo sát các chế phẩm viên nang mềm chứa sâm đang lưu hành trên thị trường”, Y học TP. Hồ Chí Minh, số đặc biệt Hội nghị KH-KT Tuổi trẻ ĐH. Y-Dược lần thứ XV, trang 17–24 (1997).*
11. *Nguyễn Như Chính, Nguyễn Hữu Đông, Đặng Ngọc Phái, Nguyễn Minh Đức, Nguyễn Minh Cang, Nguyễn Đức Hạnh, Lê thị Hồng Vân, “Đánh giá chất lượng sâm Việt nam di thực”, Y học TP. HCM, Tập 13, phụ bản số 1, 2009, trang 96-102.*
12. *Le Thi Hong Van, Nguyen Ngoc Khoi, Nguyen Minh Duc, “Isolation of ginsenosid-Rh1 in higher yield from processed Vietnamese ginseng”, Tạp chí Dược liệu, Tập 16, số 3, 2011, trang 187-193.*
13. *Nguyễn Minh Đức, “Nghiên cứu so sánh thành phần saponin trong các mẫu sâm cho là Sâm Việt nam tại Kon Tum”, báo cáo kết quả nghiên cứu theo hợp đồng với Sở Y tế Kon tum, 2011 (chưa công bố).*
14. *Nguyễn Minh Đức và CS., Báo cáo nghiệm thu đề tài nhà nước KC.10.25/11-15 “Nghiên cứu kiểm nghiệm chất lượng và đánh giá một số tác dụng sinh học của Sâm Ngọc Linh (Panax vietnamensis Ha et Grushv.- Araliaceae), 2015.*
15. *Nguyễn Minh Đức, “Tổng quan về Sâm Việt Nam và tình hình trồng trọt”, Hội thảo quốc tế và phát triển công nghệ cao Sâm Việt Nam lần thứ nhất, Lâm Đồng, 2019.*
16. *Lee C, Wen J. Phylogeny of Panax using chloroplast trnC–trnD intergenic region and the utility of trnC–trnD in interspecific studies of plants. Molecular Phylogenetics and Evolution. 2004;31:894-903.*
17. *Christensen LP. Ginsenosides chemistry, biosynthesis, analysis, and potential health effects. Adv Food Nutr Res. 2009;55:1–99.*

18. Nag SA, Qin JJ, Wang W, Wang MH, Wang H, Zhang R. *Ginsenosides as Anticancer Agents: In vitro and in vivo Activities, Structure-Activity Relationships, and Molecular Mechanisms of Action. Frontiers in pharmacology.* 2012;3:25.
19. Nguyen Thoi Nham: *Study on Panax vietnamensis Ha et Grushv. Araliaceae: Botany, tissue culture, chemistry and biological properties. Herba Polonica, vol. XXXV, suppl. II, 1-229, 1989.*
20. Nguyen Minh Duc, “*Chemical Study on the Saponin Composition of Vietnamese Ginseng (Panax vietnamensis Ha et Grushv. – Araliaceae)*”, *Doctoral Thesis, Hiroshima University School of Medicine, Japan (1994).*
21. Nguyen Minh Duc, N. T. Nham, R. Kasai, A. Ito, K. Yamasaki and O. Tanaka, “*Saponins from Vietnamese ginseng, Panax vietnamensis Ha et Grushv., collected in Central Vietnam.I.*”, *Chem. Pharm. Bull.*, 41, 2010 (1993).
22. Nguyen Minh Duc, R. Kasai, K. Ohtani, A. Ito, N. T. Nham, K. Yamasaki and O. Tanaka, “*Saponins from Vietnamese ginseng, Panax vietnamensis Ha et Grushv., collected in Central Vietnam. II.*”, *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 115 (1994).
23. Nguyen Minh Duc, R. Kasai, K. Ohtani, A. Ito, N. T. Nham, K. Yamasaki and O. Tanaka, “*Saponins from Vietnamese ginseng, Panax vietnamensis Ha et Grushv., collected in Central Vietnam. III.*”, *Chem. Pharm Bull.*, 42, 634 (1994).
24. N. T. Nham, P. V. De, T. C. Luan, Nguyen Minh Duc, S. Shibata, O. Tanaka and R. Kasai, “*Pharmacognostical and chemical studies on Vietnamese ginseng, Panax vietnamensis Ha et Grushv. (Araliaceae)*”, *J. Jpn. Bot.*, 70, 1 (1995).
25. Nguyen Minh Duc, R. Kasai, K. Ohtani, A. Ito, N. T. Nham, K. Yamasaki and O. Tanaka, “*New saponins from Vietnamese ginseng: highlights on biogenesis of dammarane saponins*”, in “*Saponins Used in Modern*

- and Traditional Medicine*”, edited by G. Waller and K. Yamasaki, Plenum Press, New York and London, pp. 129-149 (1996).
26. Nguyen Minh Duc, R. Kasai, N. T. Nham, K. Yamasaki and O. Tanaka, “Saponin composition of Vietnamese ginseng and its significance from pharmacognostical points of view”, *Proceedings of “The First Indochina Conference on Pharmaceutical Sciences: Pharmacy in Harmony”*, May 20-23, 1997, Bangkok, Thailand, 273 (1998).
27. Nguyen Minh Duc, R. Kasai, N. T. Nham, K. Yamasaki and O. Tanaka, “New dammarane saponins from Vietnamese ginseng”, in *Proceedings of the International Symposium on Plant Glycosides, Kunming, China, August 12-16, 1997*.
28. Nguyen Minh Duc and N. T. Nham, “Chemical composition and pharmacological activities of Vietnamese ginseng, *Panax vietnamensis*”, in *Advances in Ginseng Researches, Proceedings of the 7th International Symposium on Ginseng, September 22-26, Seoul, Korea, pp. 127-137 (1998)*.
29. Nguyen Minh Duc and N. T. Nham, “Vietnamese ginseng- a profile on a new *Panax* species”, in *Proceedings of the 1st European Ginseng Congress, Marburg, Germany, December 6-11, 1998, pp. 93-102*.
30. Tran Le Quan, Adnyana I.K., Tezuka Y., Nagaoka T., Tran Kim Quy, Kadota S.: Triterpene saponins from Vietnamese ginseng (*Panax vietnamensis*) and their hepatocytoprotective activity. *J. Nat. Prod.*, vol. 64(4), 456-461, 2001.
31. Nguyen Minh Duc, N.M. Cang, and N. D. D. Trang, “Quantitative determination of major saponin contents of cultivated Vietnamese ginseng”, *Proceeding of the Second Indochina Conference on Pharmaceutical Sciences, 20-23 October, 2001, Hanoi, Vietnam, 247-251*.
32. D. H. Vo, K. Ohtani, R. Kasai, T.N. Nguyen, M. C. Hoang, Minh Duc Nguyen, and K. Yamasaki, “New dammarane from the leaves of *Panax*

- vietnamensis*”, *Proceeding of the Third Indochina Conference on Pharmaceutical Sciences*, 20-23 May, 2003, Bangkok, Thailand, pp. OP65-OP75.
33. Lutomski J., Tran Cong Luan, Tran Thu Hoa: *Polyacetylenes in the Araliaceae family. Part IV- The antibacterial and antifungal activities of two main polyacetylenes from Panax vietnamensis Ha et Grushv. and Polyscias fruticosa.*
34. Nguyen Thi Thu Huong; Matsumoto, K.; Yamasaki, K.; Nguyễn Minh Duc; Nguyen Thoi Nham và Watanabe, H.: *Vietnamese ginseng extract and its saponin constituent majonoside-R2 attenuate psychological stress-induced antinociception. Đăng trong sách: “Pleclinical and Clinical Strategies for the Treatment of Neurodegenerative, Cerebrovascular and Mental Disorders” Chủ biên: Shibuya, T. Nhà xuất bản: Int. Acad. Biomed. Drug Res. Basel, Karger, vol. 11, trang: 265-269, 1996.*
35. Nguyen Thi Thu Huong; Matsumoto, K.; Yamasaki, K.; Nguyễn Minh Duc; Nguyen Thoi Nham và Watanabe, H.: *Effects of Vietnamese ginseng on opioid agonist- and conditioned fear stress-induced antinociception. Phytomedicine, vol. 3, 33-39, 1996.*
36. Nguyen Thi Thu Huong; Matsumoto, K.; Yamasaki, K.; Nguyễn Minh Duc; Nguyen Thoi Nham và Watanabe, H.: *The possible involvement of GABA-A systems in the antinarcotic effect of majonoside-R2, a major constituent of Vietnamese ginseng. Japanese Journal of Pharmacology, vol. 71, 345-349, 1996.*
37. Nguyen Thi Thu Huong; Matsumoto, K.; Yamasaki, K.; Nguyễn Minh Duc; Nguyen Thoi Nham và Watanabe, H.: *Majonoside-R2, a major constituent of Vietnamese ginseng attenuates opioid-induced antinociception. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, vol. 57, 285-291, 1997.*

38. Nguyen Thi Thu Huong; Matsumoto, K.; Yamasaki, K. và Watanabe, H.: *Involvement of supraspinal GABA receptors in majonoside-R2 suppression of Clonidine-induced antinociception in mice. Life Sciences, vol. 61, 427-436, 1997.*
39. Nguyen Thi Thu Huong; Matsumoto, K.; Kasai, R.; Yamasaki, K. và Watanabe, H.: *The antistress effect of the major saponin component of Vietnamese Ginseng Majonoside-R2 and its Aglycone. Đăng trong sách: Advances in Ginseng Research (Proceedings of the 7th International Symposium on Ginseng), trang: 374-375, 1998.*
40. Nguyen Thi Thu Huong; Nguyen Thoi Nham; Matsumoto, K.; Yamasaki, K. và Watanabe, H. *Effects of Vietnamese ginseng on psychological stress-induced changes in pharmacological responses. Đăng trong sách: "Pharmacological Research on Traditional Medicines " Chủ biên: Watanabe, H. and Shibuya, T. Nhà xuất bản: Harwood Academic Publishers, 77-92, 1999.*
41. Nguyễn Thị Thu Hương, Trần Mỹ Tiên: *Nghiên cứu tác dụng chống stress và chống trầm cảm của Sâm Việt Nam (Panax vietnamensis Ha et Grushv. Araliaceae) và hoạt chất Majonoside-R2. Tạp chí Dược liệu, tập 6(1), 25-27, 2001.*
42. Nguyễn Thị Thu Hương, Matsumoto K., Watanabe H.: *Tác động giải lo âu và chống trầm cảm của Majonoside-R2, hoạt chất chính của Sâm Việt Nam (Panax vietnamensis Ha et Grushv. Araliaceae). Tạp chí Dược liệu, tập 7, số 5, 148-152, 2002.*
43. Matsumoto, K.; Yobimoto, K.; Nguyen Thi Thu Huong; Mohamed, A-F.; Hiền, T.V. và Watanabe, H.: *Psychological stress-induced enhancement of brain lipid peroxidation via nitric oxide systems and its modulation by anxiolytic and anxiogenic drugs in mice. Brain Research, vol. 839, 74-84, 1999.*

44. Nguyen Thi Thu Huong; Matsumoto, K.; Kasai, R.; Yamasaki, K. và Watanabe, H.: *In vitro anti-oxidant Activity of Vietnamese Ginseng Saponin and its components. Biol. Pharm. Bull*, vol. 21, 978-981, 1998.
45. Nguyễn Thị Thu Hương, Yobimoto Kaori, Kinzo Matsumoto, Ryoji Kasai, Kazuo Yamasaki, Hiroshi Watanabe: *Stress và sự lão hoá- Những triển vọng của Sâm Việt Nam. “Công trình nghiên cứu Khoa học 1987-2000”*. Chủ biên: Viện Dược liệu. Nhà Xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, 447-449, 2001.
46. Nguyen Thi Thu Huong, Yukihiisa Murakami, Michihisa Tohda, Hiroshi Watanabe and Kinzo Matsumoto: *Social isolation stress-induced oxidative damage in mouse brain and its modulation by majonoside-R2, a Vietnamese ginseng saponin. Biol. Pharm. Bull.*, vol. 28(8), 1389-1393, 2005.
47. Nguyen Thi Thu Huong, Nguyen Thi Da Quyen, Matsumoto K, Watanabe H.: *Recent study on the antioxidant activity of Vietnamese ginseng in oxidative stress-induced tissue damage. In: “Proceeding of The Fourth Indochina Conference on Pharmaceutical Science (Pharma IndoChina IV)”*. Nhà xuất bản Y học Tp. HCM, tập 1, 224-234, 2005.
48. Yobimoto, K.; Matsumoto, K.; Nguyen Thi Thu Huong; Kasai, R.; Yamasaki, K. và Watanabe, H.: *Suppressive effects of Vietnamese ginseng saponin and its major component majonoside-R2 on psychological stress-induced enhancement of lipid peroxidation in the mouse brain. Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, vol. 66, 661-665, 2000.
49. Nguyen Thi Thu Huong, Nguyen Thi Da Quyen, Hiroshi Watanabe: *Antioxidant activity of Vietnamese ginseng (Panax vietnamensis Ha et Grushv. Araliaceae) in carbon tetrachloride-induced increase in lipid peroxidation. In: Proceedings of The Sixth Joint Seminar (12/2003, Bangkok): “Recent Advances in Natural Medicine Research, JSPS-*

- NRCT Core University System on Natural Medicine in Pharmaceutical Sciences*”, 203, 2003.
50. Nguyen Thi Thu Huong, Nguyen Thi Da Quyen, Matsumoto K, Watanabe H.: *Recent study on the antioxidant activity of Vietnamese ginseng in oxidative stress-induced tissue damage. In: “Proceeding of The Fourth Indochina Conference on Pharmaceutical Science (Pharma IndoChina IV”.* Nhà xuất bản Y học Tp. HCM, tập 1, 224-234, 2005.
51. Nguyễn Thị Thu Hương, Bùi Thị Kim Cúc: *Tác dụng bảo vệ gan của Sâm Việt Nam trong tổn thương gan thực nghiệm bằng ethanol. Đăng trong: “Nghiên cứu phát triển Dược liệu và Đông Dược ở Việt Nam”.* Chủ biên: Viện Dược liệu. Nhà Xuất bản Khoa học-Kỹ thuật, 288-295, 2006.
52. Kuong D. D., Dovgii A.I., Adrianov N.V., Varenitsa A.I., Archakov A.I.: *Induction of cytochrome P-450 by triterpene saponins in Vietnamese ginseng. Biokhimiia, vol. 56(4), 707-713, 1991.*
53. Harms. *Herba Polonica, vol. XXXVIII, No.3, 137-140, 1992.*
54. Nguyen Tuan Dung, Villard P.H., Barlatier A., Elsisi A.E., Jouve E., Nguyen Minh Duc, Sauze C., Durand A., Lacarelle B.: *Panax vietnamensis protects mice against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity without any modification CYP2E1 gene expression, Planta Medica, 66, 711-719, 2002.*
55. Tran Le Quan, Adnyana I.K., Tezuka Y., Harimaya Y., Saiki I., Kurashige Y., Tran Kim Quy, Kadota S.: *- Hepatoprotective effect of majonoside R2, the major saponin from Vietnamese ginseng (Panax vietnamensis). Planta Medica, vol. 68(5), 402-406, 2002.*
56. Nguyen Thi Thu Huong; Matsumoto, K.; Quang, N.H.; Nguyễn Minh Duc; Nguyen Thoi Nham; Yamasaki, K. và Watanabe, H.: *Effects of Vietnamese ginseng on the phagocytosis in vitro and in vivo. Phytomedicine, vol. 4, 341-346, 1996.*

57. Nguyễn Thị Thu Hương, Phạm Thị Mỹ Loan: Tác dụng của Sâm Việt Nam và Đinh lăng trên thực nghiệm gây suy giảm miễn dịch. *Tạp chí Dược Liệu*, 12(2), 121-126, 2007.
58. Konoshima T., Takasaki M., Tokuda H., Nishino H., Nguyen Minh Duc, Kasai R., Yamasaki K.: -Anti-tumor-promoting activity of majonoside-R2 from Vietnamese ginseng, *Panax vietnamensis* Ha et Grushv. (I). *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 21(8), 834-838, 1998.
59. Konoshima T., Takasaki M., Ichiishi E., Murakami T., Tokuda H., Nishino H., Nguyen Minh Duc, Kasai R., Yamasaki K.: - Cancer chemopreventive activity of majonoside-R2 from Vietnamese ginseng, *Panax vietnamensis*. *Cancer Lett.*, vol. 147(1-2), 11-16, 1999.
60. Tilgner H., Truong Nhu Tung: Anti-atherosclerosis effect of Vietnamese ginseng extract and Vietnamese ginseng pastille. *Herba Polonica*, vol. XXXIV, No. 3, 151-157, 1988.
61. Minh Duc Nguyen, M. C. Nguyen, C. T. Truong, “Quantitative determination of major saponins of Vietnamese Ginseng cultivated in Lam Dong Province by HPLC”, *Proceeding of the Third Indochina Conference on Pharmaceutical Sciences*, 20-23 May, 2003, Bangkok, Thailand, pp. PP84-PP91.
62. Nguyen Duc Hanh, Nguyen Minh Cang, Nguyen Minh Duc, “HPLC Quantitative determination of majonoside-R2 in Vietnamese ginseng-*Panax vietnamensis* Ha et Grushv.- *Aralicaceae*”, *Proceedings of the Fifth Indochina Conference on Pharmaceutical Sciences*, Bangkok, Thailand, 21-24 November, 2007.