

TỔNG QUAN VỀ ĐẶC ĐIỂM THỰC VẬT, THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ TÁC DỤNG SINH HỌC CỦA CÂY ACTISÔ (*CYNARA SCOLYMUS*)

A REVIEW ON BOTANICAL CHARACTERISTICS, PHYTOCHEMISTRY, AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES OF *CYNARA SCOLYMUS*

Nguyễn Thị Ánh Nguyệt¹, Huỳnh Lôi^{2*}, Nguyễn Thiện Hải¹, Phạm Đông Phương¹

¹Khoa Dược, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Khoa Y Dược - Đại học Đà Nẵng

*Tác giả liên hệ: hloi@smp.udn.vn

(Nhận bài: 02/02/2023; Chấp nhận đăng: 27/3/2023)

Tóm tắt - Actisô (*Cynara scolymus* L., Asteraceae), hoa tự dạng đầu được dùng chủ yếu làm thực phẩm và cao chiết lá thường dùng làm thuốc thảo dược trong điều trị chứng khó tiêu, đầy hơi, và viêm gan. Bài báo này nhằm tóm tắt các đặc điểm thực vật đặc biệt là sự đa dạng di truyền, thành phần hóa học, tác dụng dược lý, các thử nghiệm lâm sàng, các phương pháp phân tích và một số yếu tố ảnh hưởng đáng kể đến hàm lượng của polyphenol. Actisô giàu các polyphenol có hoạt tính sinh học bao gồm acid caffeoylquinic, flavonoid... Bên cạnh đó, inulin là polysaccharid fructan trong Actisô, được dùng để kiểm tra chức năng thận và dùng trong thực phẩm. Các sesquiterpen lacton và triterpen là thành phần kém phân cực cũng được tìm thấy trong Actisô. Actisô có giá trị dinh dưỡng cao và có tính chất trị liệu như chống oxy hóa, bảo vệ gan, lợi mật, kháng viêm, hạ lipid máu. Các acid phenol đã được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và siêu hiệu năng (UHPLC) kết nối với các đầu dò PDA và MS.

Từ khóa - Actisô (*Cynara scolymus* L.); *Cynara cardunculus*; cynarin; acid chlorogenic.

1. Giới thiệu

Actisô (*C. scolymus*, đồng danh: *C. cardunculus* L.) thuộc họ Asteraceae, có xuất xứ từ vùng Địa Trung Hải. Hiện nay, Actisô được trồng phổ biến ở nhiều nơi trên thế giới với quy mô và sản lượng lớn (Ý, Ai Cập, Tây Ban Nha,...) [1], [2]. Tại Việt Nam, Actisô được trồng nhiều ở Đà Lạt, Sa Pa, Tam Đảo. Các nghiên cứu *in vitro*, *in vivo*, thử nghiệm lâm sàng cũng đã cho thấy các tác dụng đáng chú ý của Actisô gồm hỗ trợ tiêu hóa, hạ lipid máu, bảo vệ tim mạch, bảo vệ gan, chống oxy hóa. Các tác dụng sinh học này chủ yếu là do các dẫn xuất acid mono-caffeoylquinic, di-caffeoylquinic, các flavonoid là dẫn xuất của luteolin và apigenin [3].

Từ những lợi ích trên, Actisô ngày càng được ưa chuộng và sử dụng rộng rãi, mang nhiều lợi ích kinh tế cho nhiều nước trên thế giới trong đó có Việt Nam. Chính vì vậy, hiện nay trên thị trường cả trong và ngoài nước có rất nhiều chế phẩm từ Actisô với nhiều dạng bào chế khác nhau. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy hàm lượng của các polyphenol chính trong các chế phẩm có sự khác biệt rất lớn làm ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị trên lâm sàng. Sự khác biệt này phụ thuộc vào nhiều yếu tố như tiêu chuẩn nguyên liệu đầu vào, trồng trọt, thu hái, quy trình chiết xuất của mỗi chế phẩm khác nhau

Abstract - *Cynara scolymus* L., Asteraceae, whose flower head is primarily used as food and whose leaf extract (ALE) used commonly as herbal medicine for treating dyspepsia, flatulence, and hepatitis. This review article aims to summarize the botanical characteristics, especially the genetic diversity, phytochemistry, pharmacological activities, clinical trials, analytical methods and some factors notably influencing the content of polyphenols. *C. scolymus* contains large amounts of bioactive phenolic compounds including caffeoylquinic acids, flavonoids... Besides, inulin a fructan polysaccharide found in *C. scolymus* is often used for tests of renal function and food ingredient. The sesquiterpenes lactones and triterpenes, non-polar compounds, are also found in *C. scolymus*. *C. scolymus* has important nutritional value and therapeutic properties such as antioxidant, hepatoprotective, choleretic, anti-inflammatory, blood lipid-lowering activity... The phenolic acids were analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC), ultra-high-performance liquid chromatography (UHPLC) coupled to photodiode array detector (PDA) and mass spectrometry detector.

Key words - *Cynara scolymus* L.; *Cynara cardunculus*; cynarin; chlorogenic acid.

[4], [5], [6]. Trên trang tìm kiếm Google Scholar với từ khóa “*Cynara scolymus*”, hiện có 17.600 kết quả không bao gồm bằng sáng chế và trích dẫn, trong đó có 1530 bài tổng quan [7]. Các bài tổng quan này thường tập trung về một khía cạnh như thành phần hóa học hay tác dụng sinh học... Các tài liệu công bố ở Việt Nam gồm 1 bài tổng quan về các cao chiết dược liệu, trong đó có cao chiết Actisô [8] và 9 bài báo nghiên cứu về Actisô chủ yếu về phân lập và phân tích các thành phần hóa học công bố trên tạp chí Việt Nam trực tuyến [9]. So với công bố quốc tế, bài tổng quan và nghiên cứu chiếm tỷ lệ không đáng kể. Vì có ít nghiên cứu và cần có một tổng quan toàn diện hơn về Actisô trong nước, bài tổng quan này đã cung cấp thông tin đầy đủ hơn về thực vật học, thành phần hóa học, tác dụng sinh học, các phương pháp kiểm nghiệm. Ngoài ra, bài tổng quan này đã nêu bật được các yếu tố ảnh hưởng đến hàm lượng polyphenol trong Actisô giúp cho nhà sản xuất có được các sản phẩm đạt tiêu chuẩn phục vụ trong nước và xuất khẩu.

2. Thực vật học

2.1. Phân loại thực vật

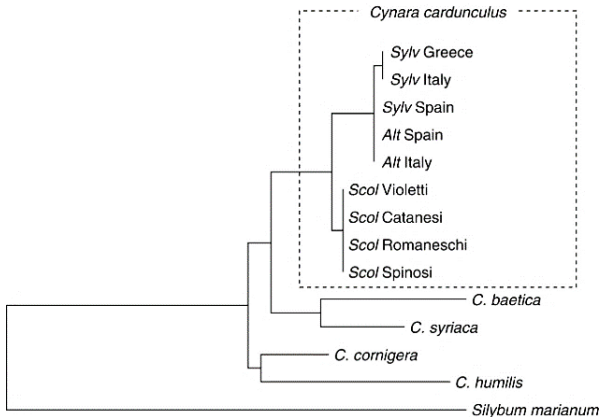
Actisô có tên nước ngoài là Artichoke hay Globe Artichoke (Anh, Mỹ), Artischoke (Đức), Artichaut (Pháp).

¹ Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh city (Nguyen Thi Anh Nguyet, Nguyen Thien Hai, Pham Dong Phuong)

² The University of Danang - School of Medicine and Pharmacy (Huynh Loi)

Chi *Cynara* có khoảng 75 loài được ghi nhận nhưng chỉ có 19 loài được chấp nhận theo The World Flora Online [10].

Mặc dù, trước đây phần lớn tài liệu coi *C. cardunculus* và *C. scolymus* là 2 loài riêng biệt nhưng sau đó loài *C. scolymus* được coi là đồng danh của *C. cardunculus* [11]. *C. cardunculus* gồm ba thứ (variety): Actisô trồng (var. *sylv*), cardoon trồng (var. *alt*) và cardoon hoang dã (var. *sylvestris*). Trong đó, loài var. *sylvestris* được cho là tổ tiên của cả hai thứ var. *alt* và var. *scolymus*. Dựa vào rDNA, mối liên hệ giữa loài *C. scolymus* và *C. cardunculus* đã được mô tả ở Hình 1 [12].



Hình 1. Mối liên hệ giữa các loài trong chi *Cynara*
Sylv = var. *sylvestris*; Alt = var. *alt*; Scol = var. *scolymus* [12]

2.2. Đặc điểm thực vật

2.2.1. Hình thái



Hình 2. Đặc điểm hình thái thực vật của cây Actisô

Ghi chú: A: Toàn cây Actisô; B: Rễ; C: Lá; D: Cụm hoa; E: Cụm hoa cắt ngang; F: Quả có mào lông; G: Hạt. “Nguồn: [14] [15]”

Actisô là cây thân thảo sống hai hoặc lâu năm, mọc thẳng, có hoặc không có gai tùy theo giống, cao 1-2 m (Hình 2A). Rễ to nạc, nhiều rễ phụ (Hình 2B). Thân ngắn thẳng và cứng, có khía dọc, phủ lông tơ trắng. Cây có một vòng lá mọc so le, xếp thành hình hoa thị, lá trưởng thành to dài có thể hơn 1 m, rộng hơn 50 cm, xẻ thùy sâu, màu trắng nhạt ở mặt dưới vì có nhiều lông nhưng, gân lá nổi rõ (Hình 2A, C). Khi cây trưởng thành, từ giữa vòng lá có thân mọc lên đến 1,5 m; Phía dưới gốc thân mang những lá to trưởng thành, các lá nhỏ dần từ gốc đến ngọn và tận cùng là những lá không có cuống, nhỏ hơn, hơi phản thùy hoặc gần nguyên. Các hoa màu xanh tím, hình ống, đặt trên đế hoa nạc phủ đầy lông tơ của cụm hoa đầu (Hình 2D, E). Cụm hoa to, hình cầu, mọc ở ngọn thân, đường kính 6-15 cm, được bao bọc bởi một bao chung lá bắc màu xanh hoặc tím tùy theo giống, hình trứng, các lá bắc bầu ở gốc, nhọn ở đỉnh (Hình 2E). Quả hình trứng,

nhẵn bóng, màu nâu sẫm, bên trên có mào lông trắng (Hình 2F). Hạt không có nội nhũ [13] (Hình 2I).

2.2.2. Đa dạng di truyền

Cynara là loài lưỡng bội ($2n = 2x = 34$) nên đa dạng di truyền và có mức độ dị hợp tử cao [16]. Do đó, việc lai giữa các thứ của *C. Scolymus* có thể xảy ra [17], [18]. Lanteri và cộng sự đã báo cáo về sự đa dạng kiểu hình được tạo ra ở các thế hệ con F1 khi lai kiểu gen của *C. scolymus* với *C. alt* và *C. sylvestris* [19],[17]. Tuy nhiên, một ưu điểm đặc biệt của loài *C. scolymus* là có thể tạo ra các cá thể mới giống cây mẹ về mặt di truyền có thể thích nghi với môi trường sống ổn định nhờ vào phương pháp nhân giống vô tính [20]. Do đó, phần lớn loài Actisô được nhân giống bằng phương pháp này. Trên thế giới có khoảng 300 giống Actisô, chủ yếu có nguồn gốc từ Ý, Pháp và Tây Ban Nha [21]. Tuy nhiên, đôi khi cùng một giống Actisô nhưng lại có tên khác nhau tùy theo nơi chúng được trồng nên dễ gây nhầm lẫn. Các giống Actisô trồng và hoang dại có thể phân biệt dựa vào phân tích di truyền [22]. Việc xác định các giống Actisô đôi khi rất khó vì sau khi được trồng trong nhiều thập kỷ ở các khu vực địa lý khác nhau, chúng có thể được chọn lọc và đặt tên khác nhau [23]. Porceddu và cộng sự đề xuất chia các giống (cultivar) Actisô thành bốn nhóm chính được phân biệt dựa vào thời gian thu hoạch và đặc điểm hình thái của hoa tự đầu (Hình 3) [24].



Hình 3. Đặc điểm hình thái hoa đầu của 4 nhóm giống Actisô [24]

Actisô ở Ý có sự đa dạng về nguồn gen rất lớn, nhưng chỉ có một số giống được trồng trên diện tích lớn như 'Violetto di Sicilia', 'Brindisino', 'Violet de Provence' (cả ba đều thuộc nhóm Catanese), 'Romanesco' và 'Spinoso Sardo'. Ở Pháp, có khoảng 5-6 giống trồng phổ biến. Các giống Actisô trồng ở Pháp gồm 'Camus de Bretagne', 'Gros Vert de Laon', 'Blanc Hyerois', 'Violet du Gapeau', 'Castel' và 'Petit Violet de Provence'. Ở Tây Ban Nha, 'Blanca de Tudela' chiếm 90% tổng sản lượng. Một số giống Actisô đã đăng ký trồng làm thuốc ở Châu Âu Saluschocke® (Bruckmühl, Đức), Cynamed™ (Ve stenbergsreuth, Đức), Green Globe (Erfurt, Đức) và Imperial Star (Artern, Đức) [23].

Tại Việt Nam, cho đến nay, 2 giống Actisô có tên là A80 (giống tím) và A85 (giống xanh) đang được trồng và nhân giống rộng rãi tại Đà Lạt [25].

2.3. Phân bố, sinh thái

Actisô là giống cây tự nhiên có nguồn gốc từ Địa Trung Hải. Nhiều bằng chứng cho thấy *C. scolymus* đã được thuần hóa ở Sicily (Ý) vào đầu thiên niên kỷ thứ nhất [26], [27]. Hiện nay, Actisô được trồng trên khắp thế giới, nhưng đặc biệt thích nghi tốt với các điều kiện khí hậu ở Địa Trung Hải [28]. Đây là cây trồng quan trọng thứ tư ở châu Âu sau khoai tây, cà chua và rau ăn lá [29] với tổng diện tích trồng Actisô trên thế giới là 127.368 ha, sản lượng đạt 1,67 tấn/năm [2]. Các nước có sản lượng Actisô lớn nhất thế giới lần lượt là Ý, Ai Cập, Tây Ban Nha, Peru, Pháp, Mỹ [2].

Ở Việt Nam, Actisô được người Pháp di thực từ đầu thế kỷ 20, ban đầu trồng ở Sa Pa, hiện nay được trồng ở Lào Cai, Tam Đảo và nhiều nhất là Đà Lạt, thường trồng ở độ cao 1.000-1.500 m. Cây thích hợp với đất dày màu, thoát nước và bón nhiều phân. Cây có thể nhân giống bằng hạt, mầm nhánh hoặc nuôi cấy mô [30]. Ra hoa từ tháng 12 đến tháng 2 [31].

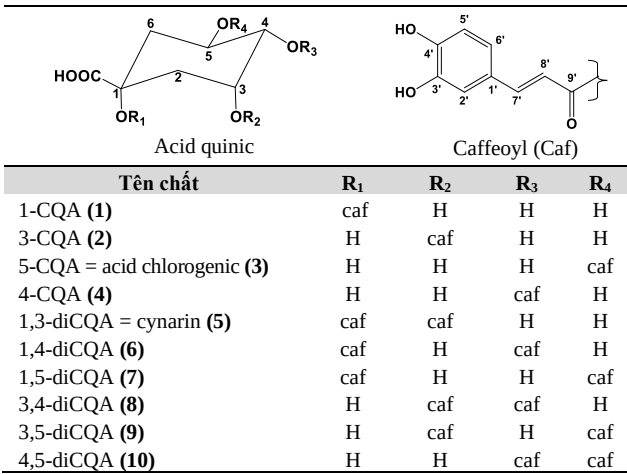
Theo truyền thống, cây Actisô được nhân giống chủ yếu bằng cách sử dụng chồi mầm, chồi ngọn hoặc chồi bên từ gốc cây mẹ [11], [32]. Tuy nhiên, các phương pháp này dễ lây nhiễm các nguồn bệnh từ cây mẹ gây đốm vòng vàng, gây thoái hóa Actisô [33]. Sự lây nhiễm các loại virus này thường gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến cả chất lượng và sản lượng cây Actisô thương phẩm [33].

3. Thành phần hóa học

Dịch chiết phân cực của lá và hoa đầu Actisô giàu polyphenol và inulin. Các thành phần kém phân cực có trong lá Actisô bao gồm các sesquiterpen lacton, các acid béo và các triterpen. Vị đắng của lá Actisô là do thành phần cynaropicrin thuộc dẫn chất sesquiterpen lacton. Các sắc tố anthocyanidin chỉ tìm thấy trong hoa đầu của Actisô [11], [34], [35].

3.1. Polyphenol

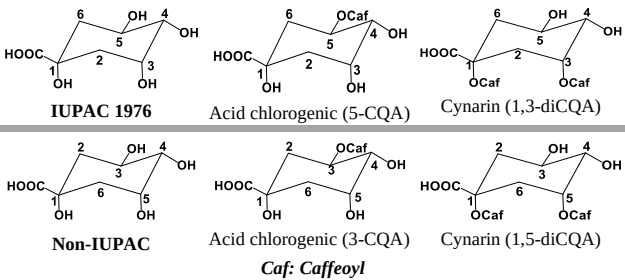
3.1.1. Acid phenol



Hình 4. Cấu trúc của các dẫn xuất acid caffeoylquinic

Actisô rất giàu các hợp chất phenol với hàm lượng polyphenol toàn phần trong lá nhiều hơn trong hoa đầu [36]. Lá và hoa đầu Actisô có thành phần chính là các acid mono-CQA (mono-caffeoyl quinic acid) (0,48-4,24% khối lượng trên được liệu khô), kể đến là di-CQA (0,03-0,52%) [37], [38]. Bốn dẫn xuất mono-CQA đã được xác định gồm [acid 1-CQA (1); 3-CQA (2); 4-CQA (4); 5-CQA hay acid chlorogenic (3)] và có 6 dẫn xuất acid diCQA gồm [acid 1,3-diCQA (cynarin) (5); 1,4-diCQA (6); 1,5-diCQA (7); 3,4-diCQA (8); 3,5-diCQA (9) và 4,5-diCQA (10)] (xem Hình 4) [39], [40], [34], [35], [41]. Trong đó, acid chlorogenic và acid 1,5-diCQA có hàm lượng cao nhất. Các acid hydroxycinnamic này chủ yếu có cấu hình dạng *trans*, mặc dù trong các mô thực vật tiếp xúc nhiều hơn với bức xạ tia cực tím cũng tạo ra các đồng phân *cis* [41], [42]. Các acid phenol khác được xác định là acid caffeic, *p*-coumaric, acid ferulic, vanillic, syringic... dạng tự do và dạng kết hợp cũng được tìm thấy trong lá và lõi hay tim của hoa đầu Actisô nhưng với hàm lượng thấp [35], [41].

Panizzi và cộng sự là những người đầu tiên phân lập cynarin từ dịch chiết lá Actisô. Lúc đầu, cấu trúc acid 1,4-diCQA được gán cho cynarin [43], về sau được xác định lại là acid 1,5-diCQA (theo danh pháp ngoài IUPAC được sử dụng trước năm 1960) [35], [44]. Sau đó, danh pháp này đã thay đổi theo IUPAC 1976 và vị trí của cacbon trong khung acid quinic được quy định theo cùng chiều kim đồng hồ (Hình 5). Kết quả là cynarin (trước đây là 1,5-diCQA) trở thành 1,3-diCQA cũng như acid chlorogenic (trước đây là 3-CQA) và trở thành 5-CQA theo IUPAC [41], [45] (Hình 5). Tuy nhiên, một số ít tác giả và chuyên khảo được liệu của WHO [46] vẫn đánh số và gọi tên cấu trúc của các hợp chất này theo danh pháp ngoài IUPAC.



Hình 5. Danh pháp (IUPAC 1976 và non-IUPAC) của cynarin và acid chlorogenic

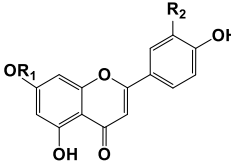
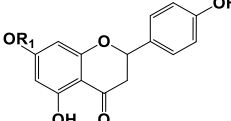
Mặc dù, cynarin không phải là thành phần chính nhưng lại được chú ý nhất bởi vì có nhiều tác dụng sinh học như lợi mật và bảo vệ gan [47]. Một số nghiên cứu cho rằng, cynarin không phải là chất nguyên thủy trong Actisô mà là một chất được tạo thành từ sự đồng phân hóa của acid 1,5-diCQA trong quá trình chiết xuất với nước ở nhiệt độ cao [48]. Do vậy, hàm lượng cynarin trong hoa đầu hoặc lá khô Actisô rất thấp hoặc không tìm thấy [49]. Ngược lại, cynarin lại được tìm thấy với hàm lượng đáng kể trong các cao chiết hoặc các chế phẩm có chứa cao chiết Actisô [50].

3.1.2. Flavonoid

Trong Actisô có chứa các flavon thuộc dẫn xuất của luteolin và apigenin, được tìm thấy ở cả lá và hoa (Hình 6). Hàm lượng các flavon giảm theo độ tuổi của hoa, trong khi hàm lượng anthocyanidin tăng cao hơn ở hoa trưởng thành [51]. Các flavon được xác định là các dẫn xuất luteolin gồm [luteolin (11); scolymosid (= luteolin-7-O-rutinosid) (12); cynarosid (= luteolin-7-O-glucosid) (13)]; Và các dẫn xuất apigenin gồm [apigenin (14); apigenin-7-O-rutinosid (15); apigenin-7-O-glucosid (16); cynarotriosid (17)]; Trong đó, nhiều nhất là các dẫn xuất của luteolin, kể đến là các apigenin, và đôi khi có một số ít các flavanon gồm narirutin (18) và naringenin-7-O-glucosid (19). Đặc biệt, cynarosid (13) có nhiều trong lá của tất cả các giống cây Actisô [11], [35], [37], [48], [52], [53]. Do đó, lá Actisô là nguồn nguyên liệu tiềm năng để phân lập và thiết lập chất đối chiếu cynarosid phục vụ cho công tác kiểm nghiệm [54].

Các anthocyanidin chỉ tìm thấy ở hoa Actisô với tổng hàm lượng là 8,4 - 1705 mg/kg (tính trên được liệu khô) [11], [35], gồm cyanidin 3,5-diglucosid, cyanidin 3-O-β-glucosid, cyanidin 3,5-malonyldiglucosid và cyanidin 3-(3"-malonyl) glucosid. Một số hợp chất anthocyanidin khác với hàm lượng thấp gồm cyanidin 3-sophorosid, cyanidin malonylglucosid, cyanidin malonyldiglucosid,

delphinidin glycosid, cyanidin 3-(6"-malonyl) glucosid, peonidin 3-O- β -glucosid và peonidin 3-(6"-malonyl) glycosid cũng đã được xác định [55], [50].

Cấu trúc	Tên hợp chất	R ₁	R ₂
	Luteolin (11)	H	H
	Luteolin-7-O-rutinosid (12)	Rut	OH
	Luteolin-7-O-glucosid (13)	Glu	OH
	Apigenin (14)	H	H
	Apigenin-7-O-rutinosid (15)	Rut	H
	Apigenin-7-O-glucosid (16)	Glu	H
	Cynarotriosid (17)	Rut	Glu
	Narirutin (18)	Rut	
	Naringenin-7-O-glucosid (19)	Glu	

Hình 6. Cấu trúc của các flavon và flavanon có trong Actisô
Ghi chú: Rut (rutinose); Glu (glucose)

3.2. Sesquiterpen lacton

Vị đắng đặc trưng của Actisô chủ yếu là do sự hiện diện của các sesquiterpen lacton thuộc khung guaianolid. Trong đó, hai thành phần chính được tìm thấy là cynaropicrin và grosheimin. Cynaropicrin là chất tạo vị đắng của lá Actisô [56], [57], chiếm 47-83% của tổng sesquiterpen. Vị đắng giảm rõ rệt nếu cấu trúc của sesquiterpen lacton này mất đi nhóm exomethylen hoặc mở vòng lacton [56]. Cynaropicrin được tìm thấy nhiều nhất ở lá non và lá trưởng thành; Thấp hơn ở lá già và để hoa; Không phát hiện ở lá bắc ngoài, rễ, hoa và quả [35], [41]. Ngoài ra, còn có các thành phần khác gồm dehydrocynaropicrin, grosulfemim, aguerin, 11 β ,13-dihydrodessa syl cynaropicrin, cynaratriol cũng đã được báo cáo [58], [59]. Các sequiterpen glycosid cũng được tìm thấy gồm cynarosid A, cynarasoliosid A-C [25], [26].

3.3. Saponin triterpen

Các saponin triterpen gồm 7 saponin thuộc khung ursan (cynarasaponin A→G) và 4 saponin thuộc khung oleanan (cynarasaponin H→J) lần đầu tiên được phân lập từ phần trên mặt đất của cây Actisô vào năm 1988 [60]. Khác với sequiterpen lacton, các cynarasaponin có hàm lượng thấp ở lá nhưng cao hơn ở thân và lá bắc [35; 41].

3.4. Các thành phần khác

Một số hợp chất lignan trong lá Actisô được xác định là các dẫn xuất của pinoresinol gồm: 1-hydroxypinoresinol 1-O- β -D-glucosid, pinoresinol 4-O- β -D-glucosid, pinoresinol acetylhexosid, (+)-pinoresinol. Tinh dầu cũng đã được tìm thấy trong hoa đầu và lá Actisô với các thành phần chính được xác định là β -selinen (40%) và caryophyllen (19%) trong tổng hàm lượng các thành phần tinh dầu [35], [61], [62]. Trong lá, các acid béo được xác định chủ yếu là các dẫn xuất của acid hexadecanoic, acid octadecatrienoic, acid hydroxy-octadecatrienoic, acid hydroxy-9,12,15-octadecatrienoic và acid octadecadienoic,... [34]. Một số loại enzyme cũng được tìm thấy trong Actisô như oxidase, peroxidase, cynarase, ascorbinase và ribulose-1,5-diphosphat carboxylase [35]. Ngoài ra, Actisô còn chứa các vitamin A, B, C, acid folic và nhiều acid amin [63], [64]. Phần ăn được của hoa đầu Actisô có hàm lượng inulin cao, chủ yếu nằm trong đế hoa (khoảng 75% tổng glucid) [37], [65], [66].

4. Tác dụng sinh học

4.1. Các tác dụng sinh học in vitro và in vivo

4.1.1. Tác dụng chống oxy hóa

Shabnam Salekzamani và cộng sự đã đánh giá tổng hợp có hệ thống bằng phương pháp meta-analysis đối với các nghiên cứu trên người (2 nghiên cứu), động vật (23 nghiên cứu) và in vitro (14 nghiên cứu) về tác dụng chống oxy hóa của lá và hoa Actisô. Kết quả cho thấy, dịch chiết lá Actisô (ALE) có tác dụng chống oxy hóa in vitro. Các nghiên cứu in vivo cũng cho thấy, việc bổ sung ALE giúp làm tăng superoxid dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathion (GSH) và glutathion peroxidase (GPx), và làm giảm malondialdehyd (MDA) trong gan và huyết tương của động vật bị bệnh so với nhóm chứng [36]. Các nghiên cứu trên người chưa thể đưa ra kết luận do cần phải có thêm dữ liệu nghiên cứu. Hoạt tính chống oxy hóa của ALE phụ thuộc vào liều và có lợi trong điều trị các bệnh về gan [67].

Về cơ chế tác động, Actisô có tác động ức chế quá trình peroxy hóa lipid và loại bỏ các gốc tự do bằng cách hoạt động như chất khử, chất cho hydro, và chất chelat hóa kim loại cũng như điều hòa tín hiệu tế bào phụ thuộc ROS tại một số vị trí quan trọng [68]. Hiệu quả điều hòa có thể là do ngăn chặn các gốc tự do và ROS liên quan đến các protein kinase, phosphatase và các yếu tố phiên mã khác nhau [69]. Actisô có thể cải thiện hệ thống bảo vệ chống oxy hóa và bảo vệ cholesterol khỏi quá trình bị oxy hóa [70]. Ngoài ra, ALE có thể ức chế stress oxy hóa khi tế bào người hoặc động vật tiếp xúc với chất độc cũng như bị kích thích bởi các tác nhân tạo ra các ROS [36], [70], [71].

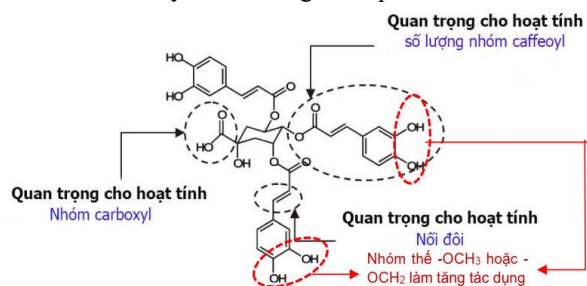
Về các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng chống oxy hóa của Actisô, hoạt tính chống oxy hóa khác nhau ở bộ phận dùng, tùy vào giai đoạn sinh trưởng và các giống cây Actisô [72]. Bên cạnh đó, việc chế biến cũng làm ảnh hưởng đến hoạt tính chống oxy hóa của chúng. Cụ thể, khả năng chống oxy hóa của Actisô được ghi nhận tăng lên đáng kể sau khi hấp (gấp 15 lần) và luộc (tăng đến 8 lần) [28]. Sự thay đổi hoạt tính chống oxy hóa đặc biệt là trên thử nghiệm thu dọn gốc tự do DPPH được chứng minh có liên quan đến polyphenol toàn phần với hệ số tương quan Pearson ($r = 0,87$) tương đối cao hơn các thử nghiệm khác [36]. Do vậy, hàm lượng polyphenol trong Actisô càng cao tính chống oxy hóa càng mạnh.

4.1.2. Tác dụng bảo vệ gan

Nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan của dịch chiết ethanol 70⁰ (70%) của ALE (300 mg/kg), silymarin (200 mg/kg) và ALE (300 mg/kg) + silymarin (200 mg/kg) cho thấy, ALE làm giảm đáng kể trọng lượng gan và men gan so với nhóm chứng. Sự kết hợp giữa hai loại thuốc giúp làm giảm tổn thương gan và bình thường hóa cấu trúc mô học của gan [73]. ALE (300 mg/kg) cũng làm giảm ALT, AST và ALP xuống mức bình thường trên mô hình chuột bị nhiễm độc chì [74], [75] và mô hình chuột bị tổn thương gan do CCl₄ với liều sử dụng là 1,5 g/kg $\times$ 2 tuần. Hơn nữa, kết quả cũng cho thấy, hàm lượng MDA giảm, superoxid dismutase (SOD) và catalase (CAT) tăng đáng kể. Cơ chế được chứng minh là do ALE làm giảm mức độ phân mảnh DNA, p53 và caspase 3 đáng kể nên giúp sửa chữa tổn thương DNA đối với độc tính gan do CCl₄ gây ra [76].

Tác động bảo vệ gan chống lại độc tính CCl₄ của

cynarin, acid caffeic và cynarosid có trong ALE cũng đã được báo cáo. Trong đó, cynarin thể hiện tác động ở liều 3 mg/ml (giảm 19% GOT / 28% GPT so với nhóm chứng). Ở liều thấp hơn (0,01 và 0,1 mg/ml) chỉ giảm GOT nhưng GPT không bị ảnh hưởng. Các tác động của cynarin và acid caffeic được cho là do hoạt tính chống oxy hóa của chúng, ngăn cản quá trình oxy hóa phospholipid trên màng tế bào gan do CCl_4 . Tác động bảo vệ gan của acid caffeic ở liều 1 mg/ml (giảm 22% GOT / 35% GPT). Cuối cùng, cynarosid giúp làm giảm GOT ở liều 0,01 mg/ml (thấp hơn 16% so với nhóm chứng) [77]. Nghiên cứu liên quan cấu trúc của các dẫn xuất CQA đối với tác động bảo vệ gan cũng đã được chứng minh, cho thấy nhóm caffeoyl có vai trò quan trọng (Hình 7) và không có mối tương quan với vị trí gắn của nhóm caffeoyl trên khung acid quinic [78].



Hình 7. Liên quan cấu trúc - tác dụng bảo vệ gan của các CQA [78]

4.1.3. Tác dụng lợi mật

Lưu lượng mật được gia tăng đáng kể ($p < 0,001$) ở chuột Wistar sau khi điều trị ngăn ngừa bằng ALE với liều 200 và 400 mg/kg so với nhóm chứng. Độ pH của dịch mật có sự khác biệt đáng kể ($p < 0,01$) giữa các nhóm chứng so với nhóm điều trị bằng dehydrocholic (DHCA) và ALE (400 mg/kg). Nồng độ acid mật tăng đáng kể sau khi chuột được điều trị ngăn ngừa và dài ngày với ALE. Nói chung, hiệu quả tăng tiết acid mật do ALE gây ra rõ rệt hơn nhiều so với hiệu quả của DHCA [79]. Bên cạnh đó, Preziosi và cộng sự đã cho thấy, cynarin giúp lợi mật phụ thuộc liều. Trong đó, cynarin (15 - 30 mg/kg) làm tăng bài tiết mật tương tự như khi dùng Na-dehydrocholat với liều tương đương; Ở liều cao hơn của cynarin (75 - 100 mg/kg), làm tăng sự bài tiết mật cao hơn 130%, và do đó làm gia tăng đào thải cholesterol trong mật [80].

4.1.4. Tác dụng trên tim mạch

ALE (100 $\mu\text{g/ml}$) thu được từ lacc phân bố với ethyl acetat - butanol (2:1) được chứng minh làm tăng sản sinh nitric oxid (NO) dẫn đến làm giãn mạch máu ở các tế bào nội mô động mạch. Thử nghiệm cũng chứng minh rằng, luteolin và cynarosid (3 - 30 μM) có tác dụng làm tăng hoạt tính của eNOS trong tế bào EA.hy 926 người được nuôi cấy. Sự điều hòa tổng hợp eNOS này có liên quan đến việc giảm hoạt hóa tiểu cầu [81], cải thiện chức năng nội mô, tăng lưu lượng máu não và ngăn ngừa đột quỵ [82], [83]. Tuy nhiên, việc sản sinh quá nhiều NO bởi iNOS có thể dẫn đến độc tế bào góp phần tăng phản ứng viêm, giảm khả năng co bóp và giảm tính đáp ứng của cơ tim với các tác nhân β -adrenergic. Các sesquiterpen lacton (cynaropicrin và grosheimin) được chứng minh có tác dụng ức chế biểu hiện iNOS mạnh với $\text{IC}_{50} = 1,2$ và $3,5 \mu\text{M}$ [84].

Ngoài ra, ALE đã được chứng minh làm giảm mức cholesterol huyết tương ở chuột hamster có chế độ ăn chứa

ALE (4,5 g/kg) trong 42 ngày theo cơ chế liên quan đến việc tăng tiết acid mật trong phân và sterol trung tính. Trong đó, ở chuột đực và cái đều có cholesterol toàn phần thấp hơn đáng kể (15%), cholesterol LDL (30%) và triglycerid (15 - 22%) so với nhóm chứng. Acid mật toàn phần và sterol trung tính tăng đáng kể (50% và 53%) trong mẫu phân của con đực; 82,4% và 25% ở con cái so với nhóm chứng [85]. Nghiên cứu cũng chứng minh luteolin và cynarosid có vai trò quan trọng cho tác động ức chế cholesterol máu [85] và làm giảm đáng kể ROS do LDL gây ra ở 20 hoặc 50 mM. Ngoài ra, luteolin cũng ngăn chặn hiệu quả tác động của insulin đối với quá trình sinh tổng hợp cholesterol [86].

4.1.5. Tác dụng trên hệ tiêu hóa

Trên mô hình *in vivo*, ALE với liều 125 - 500 mg/kg được chứng minh có khả năng chống lại tác hại của ethanol trên hệ tiêu hóa. Mặt khác, ở liều 1000 - 2000 mg/kg, Actisô có thể ngăn cản tổn thương niêm mạc dạ dày do stress gây ra [87]. Cynarin trong Actisô giúp tăng tiết mật, trợ tiêu hóa, tăng cảm giác thèm ăn [88], [89].

ALE có hiệu quả làm giảm các triệu chứng rối loạn dạ dày - ruột như khó tiêu, trướng bụng, buồn nôn, đau bụng. Đặc biệt phân dịch chiết dichloromethan cho thấy có hiệu quả nhất (IC_{50} 0,49 - 1,77 mg/ml). Thành phần có hoạt tính được xác định là sesquiterpen lacton cynaropicrin (IC_{50} là 0,049 - 0,086 mg/ml) mạnh hơn 14 lần so với phần dịch chiết dichloromethan toàn phần và có hiệu lực tương tự với papaverin. Kết quả này đã minh chứng cho việc sử dụng phổ biến Actisô để điều trị rối loạn tiêu hóa, và khuyến khích các nghiên cứu mới về hợp chất này, nhằm thu được các chất chống co thắt mới [90].

4.1.6. Tác dụng kháng viêm

Trên mô hình *in vitro*, ALE có khả năng ức chế AKR1B1 (enzym thuộc họ aldo-keto reductase) nên có hoạt tính kháng viêm với $\text{IC}_{50} = 5,122 \mu\text{g/ml}$ (chứng dương quercetin $\text{IC}_{50} = 4,473 \mu\text{g/ml}$) [91]. ALE (400 mg/kg) làm giảm phù nề 17,3% trong 1 giờ đầu tiên ($p < 0,001$) so với nhóm dùng indomethacin và ức chế viêm 44,27% so với nhóm chứng. Sau năm giờ điều trị, tỉ lệ này tăng lên 735% và 832%. Tỷ lệ fibrinogen giảm đáng kể ($p < 0,01$) ở nhóm dùng indomethacin (16,55%) và nhóm dùng ALE (22,90%) so với nhóm không dùng ALE; Mức CRP (C-reactive protein) ở 2 nhóm này cũng giảm đáng kể ($p < 0,001$) tương ứng là 60,86% và 34,23% so với nhóm chứng bệnh lý. Những kết quả này cho thấy, dịch chiết ethanol của lá Actisô có hiệu quả mạnh mẽ tương tự như indomethacin. Tác dụng này được cho là do luteolin có hoạt tính ức chế sự thành lập COX-2, PGE2, lipopolysaccharid (LPS), xanthin oxidase, lipoxigenase, và TNF- α [92], [93].

4.1.7. Tác dụng kháng khối u

Các polyphenol trong Actisô được chứng minh về tác động ức chế sự di căn của tế bào ung thư. Sau 24 giờ, dịch chiết ALE (800 μM) làm chết khoảng 50% tế bào ung thư tuyến tiền liệt và hơn 50% tế bào ung thư vú, buồng trứng, phổi, não, xương và tế bào bạch cầu. Tế bào ung thư đại tràng và dạ dày đề kháng cao hơn, lượng tế bào chết dưới 50%. Tuy nhiên, với liều cao của dịch chiết Actisô (1200 μM), độc tính tế bào thể hiện ở tất cả các dòng tế bào ung thư được thử nghiệm [94]. Ngoài ra, ALE (6 $\mu\text{g/ml}$ và

12 µg/ml) ức chế sự di căn của dòng tế bào u trung biểu mô màng phổi ác tính tương tự như pemetrexed. [95]

Đáng chú ý, dạng bào chế nano bạc (AgNP) từ cao chiết lá Actisô có tác dụng kháng dòng tế bào ung thư vú (MCF7) mạnh hơn dạng thông thường, theo cơ chế làm giảm sự di chuyển của tế bào, tăng biểu hiện của Bax, ức chế Bcl-2, điều hòa quá trình apoptosis của ty thể [96]. Tương tự, AgNP từ cao chiết hoa Actisô cũng có khả năng gây độc tế bào ung thư mạnh hơn so với dạng bào chế thông thường trên dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt (PC-3) và ung thư phổi (A549) với IC_{50} lần lượt là 2,47 µg/mL và 1,35 µg/mL; Chứng dương là doxorubicin ($IC_{50} = 5,13$ và 6,19 µg/mL). Các AgNP được điều chế từ dịch chiết hoa đã gây apoptosis bằng cách tăng biểu hiện các P53, Bax, caspase-3, 8, 9 và làm giảm Bcl-2 ở cả mức độ biểu hiện gen và protein. Vì vậy, công thức này là một dạng bào chế đầy hứa hẹn cho các thuốc chống ung thư từ Actisô [97].

4.2. Các thử nghiệm lâm sàng

4.2.1. Điều trị khó tiêu, đầy hơi, hội chứng ruột kích thích

ALE có tác dụng làm giảm đáng kể các triệu chứng ruột kích thích (IBS) bao gồm đau bụng, sinh bụng, đầy hơi và táo bón [98]. Các triệu chứng này giống với bệnh khó tiêu, đầy hơi.

Khảo sát thuốc sau khi bán ra thị trường, một nhóm bệnh nhân ($n = 279$) với các triệu chứng IBS đã được chọn từ một cỡ mẫu gồm 533 bệnh nhân ở Đức. Các bệnh nhân này được điều trị với viên Hepar-SL-forte của Đức (320 mg ALE, uống 2 viên $\times$ 3 lần/ngày). Sau 6 tuần điều trị cho thấy ALE làm giảm đáng kể mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng gồm đau bụng, đầy hơi và táo bón. Sự cải thiện ở mức độ “tốt” đến “rất tốt” có ý nghĩa thống kê đã được đánh giá bởi cả bệnh nhân (96%) và bác sĩ (84%) [98]. Hiệu quả cải thiện triệu chứng IBS trên lâm sàng cũng được ghi nhận [99], [100].

4.2.2. Điều trị rối loạn lipid huyết

Tác dụng hạ lipid huyết của ALE được chứng minh qua ít nhất 19 thử nghiệm lâm sàng từ năm 2000-2020 [67], [101], [102]. Trong đó, 14 thử nghiệm được phân tích tổng hợp. Đối tượng nghiên cứu gồm 960 người (505 người nhóm can thiệp và 455 người nhóm đối chứng) từ 18 - 70 tuổi, gồm những người bị tăng cholesterol máu, không hoặc có kèm các bệnh lý khác như tăng huyết áp, đái tháo đường type 2, viêm gan nhiễm mỡ có hoặc không do rượu (NASH hoặc NAFLD), tăng huyết áp, thừa cân và béo phì, rối loạn đường huyết lúc đói, bệnh thận mãn tính,... ALE được dùng với liều từ 50 - 2.700 mg/ngày, 5 - 12 tuần, trong đó liều có tác dụng là 500 - 1.800 mg/ngày. Nhìn chung, kết quả cho thấy, cao chiết ALE làm giảm đáng kể triglycerid, cholesterol toàn phần và cholesterol LDL; Không ảnh hưởng đến cholesterol HDL. Kết quả cho thấy, việc bổ sung Actisô có thể giúp ngăn ngừa bệnh tim mạch bằng cách làm giảm lipid máu. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị còn phụ thuộc vào chất lượng của chế phẩm và mức độ rối loạn lipid máu của người bệnh [103].

4.2.3. Điều trị tăng huyết áp

Tác dụng hạ huyết áp của ALE được chứng minh trên 8 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng gồm 512 người với các bệnh lý khác nhau như tăng huyết áp [104], [105]; bệnh viêm gan không do rượu; Bệnh đái tháo đường type 2. Kết quả cho thấy, ALE chỉ ảnh hưởng đáng kể đến

huyết áp ở bệnh nhân bị cao huyết áp được điều trị bằng ALE (100 - 500 mg/ngày) có thể làm giảm huyết áp tâm thu (HATT) (-3,19 mmHg) và huyết áp tâm trương (HATTr) (-2,33 mmHg). Tuy nhiên, việc dùng Actisô cần ít nhất 12 tuần để giảm HATTr. [102], [106].

Các tác động hạ huyết áp của Actisô cũng có thể liên quan đến tác dụng hạ cholesterol máu của ALE. Ngoài ra, cao Actisô có các đặc tính chống lại stress oxy hóa thông qua việc giảm trong sản xuất các ROS nội bào và giảm LDL trong tế bào người. Vì stress oxy hóa đã được xem là một trong những nguyên nhân chính trong cơ chế bệnh sinh của bệnh tăng huyết áp. Bên cạnh đó, luteolin và cynarosid đã được chứng minh làm tăng hoạt động vùng khởi động gen cũng như tăng biểu hiện mRNA của eNOS, dẫn đến sự gia tăng sản xuất nitric oxid (NO). Thiếu hụt NO góp phần làm tăng huyết áp, vì vậy sự gia tăng NO có thể giúp khắc phục những ảnh hưởng này [107].

4.2.4. Điều trị viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD)

Tác động bảo vệ gan của ALE trên người bị NAFLD đã được thực hiện trên 90 bệnh nhân điều trị bằng metformin (1000 mg/ngày), vitamin E (400 UI/ngày) và ALE (800 mg/ngày) và chia ngẫu nhiên thành ba nhóm gồm metformin-vitamin E (**ME**), metformin-ALE (**MA**) và vitamin E-ALE (**EA**). Sau 12 tuần điều trị, tỷ lệ ALT và AST giảm đáng kể ở cả 3 nhóm ($p < 0,05$). Kết quả siêu âm gan cho thấy, tỷ lệ tích tụ mỡ của bệnh nhân giảm đáng kể trong tất cả các nhóm nghiên cứu và đặc biệt là nhóm **MA** (23,3%). Nhìn chung, việc sử dụng đồng thời ALE với vitamin E và metformin làm giảm men gan tốt hơn so với việc sử dụng đồng thời metformin với vitamin E và cải thiện các biến chứng ở bệnh nhân NAFLD [106]. Một số nghiên cứu lâm sàng khác cũng cho kết quả tương tự gồm thử nghiệm trên 60 người bị NAFLD (2700 mg/ngày $\times$ 12 tháng) [102]; Trên 100 người NAFLD (600 mg/ngày $\times$ 2 tháng) [108].

Tác dụng có lợi của ALE đối với bệnh NAFLD được cho là do tác dụng làm giảm cholesterol và triglycerid [109], [110], tăng độ nhạy insulin [111], [112], tăng tổng hợp acid mật [79], giảm hoạt tính của HMG-CoA (enzym xúc tác sinh tổng hợp cholesterol) [113], và chống oxy hóa [114], [115], [116]. Các hoạt tính này là của luteolin, acid chlorogenic, acid caffeic và các dẫn xuất của chúng. Ngoài ra, luteolin làm giảm hấp thu cholesterol bằng cách ức chế protein Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) - một protein có trong biểu mô đường tiêu hóa và tế bào gan giúp hấp thụ cholesterol, cho thấy những tác dụng đặc biệt có lợi trong điều trị viêm gan NAFLD [117].

5. Độc tính

Lá Actisô dùng an toàn và đã được chấp nhận dùng để điều trị chứng khó tiêu bởi Hội Đồng Chuyên Luận Dược Điển Đức [118]. Trong các thử nghiệm lâm sàng, liều ALE thường dùng từ 200 - 600 mg/ngày, kéo dài 6 - 12 tuần cho người từ 18 - 70 tuổi, trong đó cũng có một số nghiên cứu dùng với liều khá lớn 1250 - 2700 mg/ngày, tuy nhiên ALE cho thấy khả năng dung nạp tốt và tỷ lệ các tác dụng phụ nhẹ và rất ít, thậm chí có một số tác dụng tích cực được báo cáo [67], [119], [101], [120].

Cao lỏng Actisô (70% lá và 30% hoa tươi) khi dùng đường uống trong 4 tuần ở liều 0,2 g/kg/ngày và 1,0

g/kg/ngày không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng, không ảnh hưởng đến tình trạng chung, thể trọng, các chỉ số huyết học, chức năng gan, thận và mô bệnh học gan thận trên chuột cống trắng [121]. Liều gây chết trung bình (LD_{50}) qua đường uống và tiêm phúc mô của cao chiết ethanol từ lá Actisô ở chuột lần lượt là 1,0 và 2,0 g/kg thể trọng. Liều gây chết trung bình của cynarin bằng đường uống ở chuột là 1,9 g/kg. Đối với tiêm phúc mô, cynarin với liều từ 50 - 400 mg/kg mỗi ngày, trong vòng 15 ngày, nhận thấy không tạo ra bất thường nào về đại thể, huyết học hoặc sinh hóa ở chuột. Tuy nhiên, ở liều 100 - 400 mg/kg tiêm phúc mô trong 40 ngày làm tăng trọng lượng cơ thể và thận của chuột, và gây ra một số thoái hóa ở gan. Một đánh giá trên ALE cho thấy, không có tác dụng gây đột biến gen trên tế bào chuột nuôi cấy. Tuy nhiên, ở liều 2,0 g/kg, hoạt động gây độc gen bắt đầu được quan sát thấy [122].

6. Phân tích các polyphenol trong Actisô

6.1. Một số phương pháp phân tích định tính, định lượng

Các công bố về phương pháp định lượng đồng thời nhiều polyphenol trong Actisô từ năm 2002 – 2021 phần lớn đều áp dụng kỹ thuật HPLC với đầu dò UV, và có thể kết hợp với khối phổ. Cột phân tích được sử dụng phổ biến là cột C_{18} với chiều dài từ 150 - 250 mm, đường kính 2,0-4,6 mm và cỡ hạt phổ biến là 5 μ m. Hệ pha động thường dùng là acetonitril và nước có thêm 0,01-0,5% acid (acid acetic, acid formic, acid trifluoroacetic, acid phosphoric) với chương trình rửa giải gradient với tỉ lệ acetonitril khởi đầu từ 6-10% và các pic polyphenol thông thường được rửa giải toàn bộ đến tỉ lệ 30-35% acetonitril. Các dẫn xuất của CQA thường được phát hiện ở bước sóng 323-325 nm, trong khi các dẫn xuất luteolin được định lượng ở bước sóng khoảng 348 nm [6], [38], [48], [50], [72], [123]. Dung môi chiết xuất cho lá và hoa đầu Actisô thường được dùng là methanol hoặc ethanol 60-80%, và methanol 20% dùng để hòa tan cao chiết lá Actisô [38].

Theo Dược điển Việt Nam V, lá và cao Actisô được định tính cynarin bằng sắc ký lớp mỏng (SKLM) trên dịch MeOH của lá Actisô với hệ dung môi là butyl acetat–nước–acid formic (4:5:5) và trên cao khô với hệ dung môi là ethyl acetat–nước–acid formic–acid acetic khan (100:10:5:5), phát hiện bằng thuốc thử $NaNO_2$ 10%, so sánh với chuẩn cynarin. Định lượng hàm lượng phenol toàn phần tính theo cynarin bằng phương pháp quang phổ. Chỉ acetat được dùng để tủa các polyphenol, sau đó giải phóng chúng bằng acid sulfuric. Dịch chiết được đo ở bước sóng 325 nm. Dược liệu lá Actisô phải chứa không ít hơn 0,1% hoạt chất tính theo cynarin. Hàm lượng cynarin trong cao đặc Actisô không được nhỏ hơn 2,5% [148].

Theo Dược điển Châu Âu (EP) 10.0, Dược điển Anh (BP) 2020, tiêu chuẩn chất lượng của lá và cao khô Actisô, được định tính bằng SKLM với hệ dung môi là ethyl acetat–nước–acid formic khan–acid acetic khan (100:27:11:11), so sánh với chuẩn acid chlorogenic và cynarosid và định lượng hàm lượng acid chlorogenic bằng phương pháp HPLC với điều kiện sắc ký gồm: Cột sắc ký (250 mm x 4,6 mm; 5 μ m); Nhiệt độ cột: 40°C; Tốc độ dòng (1,2 ml/phút); Bước sóng phát hiện (330 nm); Thể tích tiêm (25 μ l); Pha động [Acid phosphoric - nước (0,5: 99,5) (A)] và [acid phosphoric

- acetonitril (0,5: 99,5) (B)]. Chương trình rửa giải [8% B (0 - 1 phút); 8 - 25% B (1 - 20 phút); 25% B (20 - 33 phút); 25 - 100% B (33 - 35 phút)]. Hàm lượng acid chlorogenic trong lá khô và cao Actisô khô được qui định không thấp hơn lần lượt là 0,8% và 0,6% [149, 150].

6.2. Hàm lượng các polyphenol trong Actisô

Theo các nghiên cứu, các phân đoạn *n*-butanol và nước, phân đoạn ethyl acetat của lá Actisô có hàm lượng polyphenol toàn phần cao nhất và hoạt tính chống oxy hóa mạnh nhất [36]. Tuy nhiên, hàm lượng các polyphenol còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố như trồng trọt, môi trường [124], giống Actisô [38], giai đoạn sinh trưởng của cây [125], thời gian thu hái [126], các bộ phận dùng (lá, để hoa, vị trí lá bắc của hoa đầu) [6], [29] và đặc biệt là phương pháp chế biến [127].

Hàm lượng% khối lượng của các polyphenol trong lá khô Actisô: Hàm lượng các acid mono-CQA là cao nhất (0,48 - 4,24%), kế đến là acid di-CQA (0,03 - 0,45%), và flavonoid (0,06 - 0,52%) [128]. Trong đó, acid chlorogenic thường có hàm lượng cao nhất (0,35 - 18,34 mg/g); kế đến là cynarosid (0,04 - 10,65 mg/g); cynarin rất thấp hoặc không phát hiện được (0,00 - 1,02 mg/g) [35], [50]. Tuy nhiên, hàm lượng các acid phenol này còn phụ thuộc vào dung môi chiết xuất. Do đó, nghiên cứu của Negro và cộng sự cũng xác định acid chlorogenic và 1,5-diCQA là 2 thành phần chính trong lá khô Actisô nhưng 1,5-diCQA lại cao hơn acid chlorogenic trong cả 6 giống Actisô có thể là do dung môi chiết xuất khác [38]. Về thành phần flavonoid, các dẫn xuất luteolin là nhiều nhất, đặc biệt là cynarosid có nhiều trong lá của tất cả các giống Actisô. Các dẫn xuất apigenin rất thấp ở hầu hết các giống. Hàm lượng flavonoid cao hơn khi cây ở thời kỳ sinh dưỡng. Tuy nhiên, hàm lượng của chúng còn phụ thuộc vào giống cây Actisô [41], [53], [129].

Hàm lượng polyphenol trong các chế phẩm: Các chế phẩm có chứa cao chiết từ lá hoặc hoa Actisô trên thị trường gồm các dạng bào chế như viên nang cứng, viên nén (bao phim, bao đường, viên sủi) cũng đã được đánh giá về hàm lượng các polyphenol chính [6], [50], [130]. Tương tự trong lá Actisô, các acid mono-CQA chiếm tỉ lệ cao nhất trong tất cả các chế phẩm, đặc biệt tỉ lệ phần trăm của chúng (tính trên tổng polyphenol) trong các thực phẩm bổ sung hơi cao hơn so với trong dược phẩm. Ngược lại, tỉ lệ phần trăm của các di-CQA trong các dạng bào chế dược phẩm chiếm ưu thế hơn so với các thực phẩm bổ sung. Trong đó, acid chlorogenic chiếm chủ yếu, kế đến là 3-CQA và 4-CQA, không phát hiện được 1-CQA. Khác với lá Actisô, cynarin được tìm thấy trong chế phẩm với tỉ lệ cao hơn các diCQA khác. Điều này được cho là cynarin là một chất được tạo ra bởi sự isomer hóa từ acid 1,5-diCQA trong quá trình sản xuất cao chiết Actisô. Do vậy, có thể thấy, hàm lượng acid 1,5-diCQA cao hơn trong lá Actisô nhưng lại thấp hơn đáng kể ở một số chế phẩm, trong khi cynarin thì ngược lại [48]. Nhìn chung, hàm lượng polyphenol của các chế phẩm khác biệt là do quy trình chiết xuất khác nhau [6], [49], [48], [130] và còn chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác.

7. Kết luận

Bài tổng quan này đã giới thiệu khái quát về đặc điểm thực vật học, hóa học, tác dụng dược lý, một số thử nghiệm

lâm sàng, và các phương pháp phân tích cũng như hàm lượng của các polyphenol chính trong dược liệu Actisô. Qua bài báo này, người đọc sẽ có nhiều thông tin hữu ích về một dược liệu giàu polyphenol, có hoạt tính chống oxy hóa mạnh, bảo vệ gan và hạ cholesterol máu. Thông qua bài tổng quan này, các nhà sản xuất chế phẩm Actisô trong nước cũng có cái nhìn tổng thể các khía cạnh về cây Actisô đã được nghiên cứu trên thế giới (chủ yếu ở Châu Âu), từ đó có cơ sở khoa học để nghiên cứu sản xuất thành công các chế phẩm có chất lượng cao tương đương với các chế phẩm uy tín đang lưu hành ở nước ngoài ứng dụng trong điều trị các bệnh về gan, mật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Gostin, Alina-Ioana, and Viduranga Y. Waisundara, "Edible Flowers as Functional Food: A Review on Artichoke (*Cynara Cardunculus* L.)", *Trends in Food Science & Technology*, 8, 2019, 381-91.
- [2] Nations, FAOSTAT - Food and Agriculture Organization of the United, "Artichoke", 2018, Web, 2 May 2018.
- [3] Zayed, Ahmed, Ahmed Serag, and Mohamed A Farag, "*Cynara Cardunculus* L.: Outgoing and Potential Trends of Phytochemical, Industrial, Nutritive and Medicinal Merits", *Journal of Functional Foods*, 69, 2020, 103937.
- [4] Mena-García, Adal, et al., "A Multi-Analytical Strategy for Evaluation of Quality and Authenticity of Artichoke Food Supplements for Overweight Control", *Journal of Chromatography A*, 1647, 2021, 462102.
- [5] Schütz, Katrin, et al., "Identification and Quantification of Caffeoylquinic Acids and Flavonoids from Artichoke (*Cynara Scolymus* L.) Heads, Juice, and Pomace by Hplc-Dad-Esi/MS^{III}", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(13), 2004, 4090-96.
- [6] de Assis Cameiro, Amanda, et al., "Identification and Quantification of Caffeoylquinic Acid Derivatives in *Cynara Scolymus* L. Tablets and Capsules", *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 11(6), 2017, 94-102.
- [7] Google Scholar, "*Cynara Scolymus*", Website: https://scholar.google.com.vn/scholar?hl=en&as_sdt=0%2C5&q=%22Cynara+Scolymus%22&btnG=; truy cập ngày 6 March 2023.
- [8] Tran, Trong Bien, et al., "Herbal Extracts: Importance, Classification, Quality Characteristics, and Control", *VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences*, 38(2), 2022.
- [9] Cục thông tin khoa học và công nghệ quốc gia, Tạp chí Khoa học Việt Nam trực tuyến (Vietnam Journals Online), "Actisô", Website: <http://vjol.info.vn/>; truy cập ngày 6 March 2023.
- [10] The World Flora Online, "*Cynara scolymus*", WFO, 2023, Website: <http://www.worldfloraonline.org/search?query=cynara+scolymus>; truy cập ngày 01-Feb-2023.
- [11] De Falco, Bruna, et al., "Artichoke: Botanical, Agronomical, Phytochemical, and Pharmacological Overview", *Phytochemistry reviews*, 14(6), 2015, 993-1018.
- [12] Sonnante, Gabriella, Domenico Pignone, and Karl Hammer, "The Domestication of Artichoke and Cardoon: From Roman Times to the Genomic Age", *Annals of Botany* 100, 2007, 1095-100.
- [13] Ngô Văn Thu, Trần Hùng, *Dược Liệu Học*, Vol. 1, NXB Y học, 2011.
- [14] Basay, S., "Study of the Structure of Artichoke (*Cynara Scolymus* L.) Flowers", *Journal of Agricultural Science and Technology*, 24(4), 2022, 913-924.
- [15] Plants For A Future, "*Cynara Scolymus* L.", 2010, Website: <https://pfaf.org/user/Plant.aspx?LatinName=Cynara+scolymus>; truy cập ngày 3-Sept-2021.
- [16] Sonnante, Gabriella, et al., "Genetic Map of Artichoke × Wild Cardoon: Toward a Consensus Map for *Cynara Cardunculus*", *Theoretical and Applied Genetics*, 123, 2011, 1215-29.
- [17] Curt, Maria, Jorge Gominho, and J. González, "*Cynara Cardunculus* as a Multiuse Crop", *Springer Cham*, 2019, 65-98.
- [18] Rottenberg, Aaron, and Daniel Zohary, "The Wild Ancestry of the Cultivated Artichoke", *Genetic Resources and Crop Evolution*, 43(1), 1996, 53-58.
- [19] Menin, Barbara, et al., "Genetic Mapping and Characterization of the Globe Artichoke (+)-Germacrene A Synthase Gene, Encoding the First Dedicated Enzyme for Biosynthesis of the Bitter Sesquiterpene Lactone Cynaropicrin", *Plant Science*, 190, 2012, 1-8.
- [20] Mauromicale, Giovanni, et al., "*Cynara cardunculus* as a Multiuse Crop", *The Globe Artichoke Genome, Springer Cham*, 2019, 65-98.
- [21] Josef Brinckmann, Marisa Williams, "Artichoke: *Cynara cardunculus* (Syn. *C. Scolymus*), Asteraceae", *The Journal of the American Botanical Council*, 130, 2021, 6-14.
- [22] Sonnante, G., et al., "Genetic Variation in Wild and Cultivated Artichoke Revealed by Rapid Markers", *Genetic Resources and Crop Evolution*, 49(3), 2002, 247-52.
- [23] Pagnotta, Mario A, et al., "Genetic Diversity and Accession Structure in European *Cynara cardunculus* Collections", *PLoS One*, 12(6), 2017, e0178770.
- [24] Acquadro, Alberto, et al., "Genome Reconstruction in *Cynara Cardunculus* Taxa Gains Access to Chromosome-Scale DNA Variation", *Scientific reports*, 7(1), 2017, 1-15.
- [25] Hoàng Đức Khải, Đỗ Mạnh Cường, Hoàng Thanh Tùng, Nguyễn Quang Vinh, Đoàn Mạnh Dũng, Nguyễn Bá Nam, Lê Văn Thức, Vũ Quốc Luận, Nguyễn Thị Như Mai, Dương Tân Nhựt, "Cải Thiện Khả Năng Ra Rễ In Vitro Và Thích Nghi Ở Giai Đoạn Vườn Ươm Của Cây Artichoke "Giống Tím" Và Cây Artichoke "Giống Xanh"", *Tạp chí Công nghệ Sinh học*, 19(1), 2021, 129-45.
- [26] Pignone, Domenico, and Gabriella Sonnante, "Wild Artichokes of South Italy: Did the Story Begin Here?", *Genetic Resources and Crop Evolution*, 51(6), 2004, 577-80.
- [27] Gatto, Angela, et al., "Population Structure of *Cynara Cardunculus* Complex and the Origin of the Conspicuous Crops Artichoke and Cardoon", *Annals of botany*, 112(5), 2013, 855-65.
- [28] Abu-Reidah, Ibrahim M., et al., "Extensive Characterisation of Bioactive Phenolic Constituents from Globe Artichoke (*Cynara Scolymus* L.) by Hplc-Dad-Esi-Qtof-MS", *Food Chemistry*, 141(3), 2013, 2269-77.
- [29] A. Gil-Izquierdo, F. Ferreres, et al., "The Effect of Storage Temperatures on Vitamin C and Phenolics Content of Artichoke *Cynara Scolymus* L. Heads", *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 2(3), 2001, 199 - 202.
- [30] Viện Dược liệu, *Cây Thuốc Và Động Vật Làm Thuốc Ở Việt Nam*, Vol. 1, NXB Khoa học và Kỹ thuật 2004.
- [31] Võ Văn Chi, *Từ Điển Cây Thuốc Việt Nam*, Vol. 1, NXB Y học, 2012.
- [32] Bekheet, S., and V. Sota, "Biodiversity and Medicinal Uses of Globe Artichoke (*Cynara Scolymus* L.) Plant", *Journal of Biodiversity Conservation Bioresource Management*, 5(1), 2019, 39-54.
- [33] Minutillo, Serena Anna, Tiziana Mascia, and Donato Gallitelli, "A DNA Probe Mix for the Multiplex Detection of Ten Artichoke Viruses", *European Journal of Plant Pathology*, 134(3), 2012, 459-65.
- [34] Farag, Mohamed A, et al., "Metabolomics Driven Analysis of Artichoke Leaf and Its Commercial Products Via UHPLC-Q-ToF-MS and Chemometrics", *Phytochemistry*, 95, 2013, 177-87.
- [35] Lim, T., "*Cynara Cardunculus*", *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants*, Springer Dordrecht, 2013, 494-501.
- [36] Yang, Meilian, et al., "Phenolic Constituents, Antioxidant and Cytoprotective Activities of Crude Extract and Fractions from Cultivated Artichoke Inflorescence", *Industrial Crops and Products*, 143, 2020, 111433.
- [37] Lattanzio, Vincenzo, et al., "Globe Artichoke: A Functional Food and Source of Nutraceutical Ingredients", *Journal of functional foods* 1(2), 2009, 131-44.
- [38] Häusler, M, et al., "Determination of Caffeoylquinic Acids and Flavonoids in *Cynara Scolymus* L. By High Performance Liquid Chromatography", *Chromatographia*, 56(7-8), 2002, 407-11.
- [39] Nguyễn Thị Ánh Nguyệt, Vũ Thị Thanh Tuyền, Đỗ Thị Hồng Tươi, Phạm Đông Phương "Phân Lập Và Đánh Giá Hoạt Tính Chống Oxy Hóa In Vitro Của Một Số Dẫn Xuất Actisô Monocaffeoylquinic Từ Lá Actisô", *Tạp chí Dược liệu*, 24(2), 2019, 74-80.
- [40] Nguyễn Thị Ánh Nguyệt, Lê Minh Tâm, Phạm Đông Phương, "Phân Lập Một Số Đồng Phân Của Cynarin Từ Lá Actisô (*Cynara Scolymus* L.)", *Tạp chí Dược học*, 524(59), 2019, 39-44.
- [41] Portis, Ezio, Alberto Acquadro, and Sergio Lanteri, *The Globe Artichoke Genome*, Springer, 2019.
- [42] Towers, GHN, and B Abeysekera, "Cell Wall Hydroxycinnamate Esters as UV-A Receptors in Phototropic Responses of Higher Plants—a New Hypothesis", *Phytochemistry*, 23(5), 1984, 951-52.
- [43] Panizzi, Luigi, and Maria Luisa Scarpati, "Constitution of Cynarine, the Active Principle of the Artichoke", *Nature*, 174(4440), 1954, 1062-62.
- [44] Ancora, G, "Globe Artichoke (*Cynara Scolymus* L.)", *Crops I, Springer Cham*, 1986, 471-519.

- [45] Clifford, Michael N, et al., "Chlorogenic Acids and the Acyl-Quinic Acids: Discovery, Biosynthesis, Bioavailability and Bioactivity", *Natural Product Reports* 34(12), 2017, 1391-421.
- [46] World Health Organization, *Who Monographs on Selected Medicinal Plants*, Vol. 4. 2009.
- [47] Fritsche, Jan, et al., "Isolation, Characterization and Determination of Minor Artichoke (*Cynara Scolymus* L.) Leaf Extract Compounds", *European Food Research and Technology*, 215(2), 2002, 149-57.
- [48] Schütz, Katrin, et al., "Identification and Quantification of Caffeoylquinic Acids and Flavonoids from Artichoke (*Cynara Scolymus* L.) Heads, Juice, and Pomace by Hplc-Dad-Esi/MS", *J. Agric. Food Chem.*, 52(13), 2004, 4090-96.
- [49] Mena-García, Adal, et al., "A Multi-Analytical Strategy for Evaluation of Quality and Authenticity of Artichoke Food Supplements for Overweight Control", *J. Chromatogr. A*, 1647, 2021, 462102.
- [50] Schütz, Katrin, et al., "Quantitative Determination of Phenolic Compounds in Artichoke-Based Dietary Supplements and Pharmaceuticals by High-Performance Liquid Chromatography", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(23), 2006, 8812-17.
- [51] Lattanzio, Vincenzo, and Christiaan F van Sumere, "Changes in Phenolic Compounds During the Development and Cold Storage of Artichoke (*Cynara Scolymus* L.) Heads", *Food Chemistry*, 24(1), 1987, 37-50.
- [52] Sánchez-Rabaneda, Ferran, et al., "Identification of Phenolic Compounds in Artichoke Waste by High-Performance Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry", *Journal of Chromatography A*, 1008(1), 2003, 57-72.
- [53] Negro, Donatella, et al., "Polyphenol Compounds in Artichoke Plant Tissues and Varieties", *Journal of Food Sciences and Nutrition*, 77(2), 2012, C244-C52.
- [54] Nguyễn Thị Anh Nguyệt, Lê Phan Kim Trang, Phạm Đông Phương "Phân Lập Và Thiết Lập Chất Chuẩn Cynarosid", *Tạp chí Dược học*, 57(8), 2017, 32-37.
- [55] Lanteri S., Portis E., "Globe Artichoke and Cardoon", *Handbook of Plant Breeding*, Ed. Prohens J., Nuez F. (eds) Vegetables I. Vol. 1, Springer, New York, NY, 2008.
- [56] Cravotto, Giancarlo, et al., "Chemical and Biological Modification of Cynaropicrin and Grosheimin: A Structure–Bitterness Relationship Study", *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 85(10), 2005, 1757-64.
- [57] Eljounaidi, Kaouther, et al., "Accumulation of Cynaropicrin in Globe Artichoke and Localization of Enzymes Involved in Its Biosynthesis", *Plant Science*, 239, 2015, 128-36.
- [58] Ramos, Patricia AB, et al., "Biosynthesis and Bioactivity of *Cynara Cardunculus* L. Guaianolides and Hydroxycinnamic Acids: A Genomic, Biochemical and Health-Promoting Perspective", *Phytochemistry reviews*, 18(2), 2019, 495-526.
- [59] Roupheal, Youssef, et al., "Phenolic Compounds and Sesquiterpene Lactones Profile in Leaves of Nineteen Artichoke Cultivars", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(45), 2016, 8540-48.
- [60] Shimizu, Shigeru, et al., "Sesquiterpene Glycosides and Saponins from *Cynara Cardunculus* L.", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 36(7), 1988, 2466-74.
- [61] Buttery, Ron G, Dante G Guadagni, and Louisa C Ling, "Volatile Aroma Components of Cooked Artichoke", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 26(4), 1978, 791-93.
- [62] MacLeod, Alexander J, Nirmala M Pieris, and Nola Gonzales de Troconis, "Aroma Volatiles of *Cynara Scolymus* and *Helianthus Tuberosus*", *Phytochemistry*, 21(7), 1982, 1647-51.
- [63] Orlovskaya, T. V., I. L. Luneva, and V. A. Chelombit'ko, "Chemical Composition of *Cynara Scolymus* Leaves", *Chemistry of Natural Compounds*, 43(2), 2007, 239-40.
- [64] El Sohaimy S. A., "The Effect of Cooking on the Chemical Composition of Artichoke (*Cynara Scolymus* L.)", *American Journal of Food Science and Technology*, 3(8), 2013, 182-87.
- [65] Gostin, Alina-Ioana, and Viduranga Y. Waisundara, "Edible Flowers as Functional Food: A Review on Artichoke (*Cynara Cardunculus* L.)", *Trends Food Sci. Technol.*, 8, 2019, 381-91.
- [66] López-Molina, Dorotea, et al., "Molecular Properties and Prebiotic Effect of Inulin Obtained from Artichoke (*Cynara Scolymus* L.)", *Phytochemistry*, 66(12), 2005, 1476-84.
- [67] Salekzamani, Shabnam, Mehrangiz Ebrahimi-Mameghani, and%J Khatereh Rezazadeh, "The Antioxidant Activity of Artichoke (*Cynara Scolymus*): A Systematic Review and Meta-Analysis of Animal Studies", *Phytotherapy Research*, 33(1), 2019, 55-71.
- [68] Pistón, Mariela, et al., "Infusion, Decoction and Hydroalcoholic Extracts of Leaves from Artichoke (*Cynara Cardunculus* L. Subsp. *Cardunculus*) Are Effective Scavengers of Physiologically Relevant Ros and Rns", *International Food Research Journal*, 64, 2014, 150-56.
- [69] Leonarduzzi, Gabriella, Barbara Sottero, and Giuseppe Poli, "Targeting Tissue Oxidative Damage by Means of Cell Signaling Modulators: The Antioxidant Concept Revisited", *Pharmacology & Therapeutics*, 128(2), 2010, 336-74.
- [70] Brown, Jonathan E, and Catherine A Rice-Evans, "Luteolin-Rich Artichoke Extract Protects Low Density Lipoprotein from Oxidation in Vitro", *Free Radical Research*, 29(3), 1998, 247-55.
- [71] Ben Salem, Maryem, et al., "Chemicals Compositions, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity of *Cynara Scolymus* Leaves Extracts, and Analysis of Major Bioactive Polyphenols by HPLC", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2017, 2017.
- [72] Wang, Mingfu, et al., "Analysis of Antioxidative Phenolic Compounds in Artichoke (*Cynara Scolymus* L.)", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(3), 2003, 601-08.
- [73] Elsayed Elgarawany, Ghada, et al., "Hepatoprotective Effect of Artichoke Leaf Extracts in Comparison with Silymarin on Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Mice", *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 41(1), 2020, 84-96.
- [74] Heidarian, Esfandiar, and Mahmoud Rafieian-Kopaei, "Protective Effect of Artichoke (*Cynara Scolymus*) Leaf Extract against Lead Toxicity in Rat", *Pharmaceutical Biology*, 51(9), 2013, 1104-09.
- [75] Heidarian, Esfandiar, and Yadollah Soofiniya, "Hypolipidemic and Hypoglycemic Effects of Aerial Part of *Cynara Scolymus* in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats", *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(13), 2011, 2717-23.
- [76] Colak, Emine, et al., "The Hepatocurative Effects of *Cynara Scolymus* L. Leaf Extract on Carbon Tetrachloride-Induced Oxidative Stress and Hepatic Injury in Rats", *SpringerPlus*, 5(1), 2016, 1-9.
- [77] Adzet, Tomás, Jorge Camarasa, and Juan Carlos Laguna, "Hepatoprotective Activity of Polyphenolic Compounds from *Cynara Scolymus* against Ccl4 Toxicity in Isolated Rat Hepatocytes", *Journal of National Products*, 50(4), 1987, 612-17.
- [78] Xiang, T., et al., "Studies on the Hepatocyte Protective Activity and the Structure-Activity Relationships of Quinic Acid and Caffeic Acid Derivatives from the Flower Buds of *Lonicera Bournei*", *Planta Medica*, 67(4), 2001, 322-25.
- [79] Rodriguez, T Saénz, D García Giménez, and R De la Puerta Vázquez, "Choleretic Activity and Biliary Elimination of Lipids and Bile Acids Induced by an Artichoke Leaf Extract in Rats", *Phytomedicine*, 9(8), 2002, 687-93.
- [80] Preziosi, P, B Loscalzo, and E Marmo, "Comparison of Choleretic Effects of Cyn and Na-Dehydrocholate", *Experientia*, 15(4), 1959, 135-38.
- [81] Laufs, Ulrich, et al., "Atorvastatin Upregulates Type Iii Nitric Oxide Synthase in Thrombocytes, Decreases Platelet Activation, and Protects from Cerebral Ischemia in Normocholesterolemic Mice", *Stroke*, 31(10), 2000, 2442-49.
- [82] Endres, Matthias, et al., "Stroke Protection by 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl (Hmg)-Coa Reductase Inhibitors Mediated by Endothelial Nitric Oxide Synthase", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(15), 1998, 8880-85.
- [83] Amin-Hanjani, Sepideh, et al., "Mevastatin, an Hmg-Coa Reductase Inhibitor, Reduces Stroke Damage and Upregulates Endothelial Nitric Oxide Synthase in Mice", *Stroke*, 32(4), 2001, 980-86.
- [84] Matsumoto, Tomoko, et al., "Inhibitory Effects of Cynaropicrin and Related Sesquiterpene Lactones from Leaves of Artichoke (*Cynara Scolymus* L.) on Induction of Inos in Raw264. 7 Cells and Its High-Affinity Proteins", *Journal of Natural Medicines*, 75(2), 2021, 381-92.
- [85] Qiang, Zhiyi, et al., "Artichoke Extract Lowered Plasma Cholesterol and Increased Fecal Bile Acids in Golden Syrian Hamsters", *Phytotherapy Research*, 26(7), 2012, 1048-52.
- [86] Lii, Chong-Kuei, et al., "*Chrysanthemum Morifolium* Ramat. Reduces the Oxidized Ldl-Induced Expression of Intercellular Adhesion Molecule-1 and E-Selectin in Human Umbilical Vein Endothelial Cells", *Journal of Ethnopharmacol*, 128(1), 2010, 213-20.
- [87] Ishida, Kazuo, et al., "Effects of Artichoke Leaf Extract on Acute Gastric Mucosal Injury in Rats", *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 33(2), 2010, 223-29.
- [88] Fratianni, Florinda, Rosa Pepe, and Filomena Nazzaro, "Polyphenol Composition, Antioxidant, Antimicrobial and Quorum Quenching Activity of the "Carciofo Di Montoro" (*Cynara Cardunculus* Var. *Scolymus*) Global Artichoke of the Campania Region, Southern Italy", *Journal of Food Sciences and*

- Nutrition*, 5(21), 2014, 2053.
- [89] Sabater, Carlos, et al., "Artichoke Pectic Oligosaccharide Characterisation and Virtual Screening of Prebiotic Properties Using in Silico Colonic Fermentation", *Carbohydrate Polymers*, 255, 2021, 117367.
- [90] Emendörfer, Fernanda, et al., "Antispasmodic Activity of Fractions and Cynaropicrin from *Cynara Scolymus* on Guinea-Pig Ileum", *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28(5), 2005, 902-04.
- [91] Miláčková, Ivana, et al., "Artichoke Leaf Extract Inhibits Akt1b1 and Reduces NF-Kb Activity in Human Leukemic Cells", *Phytotherapy Research*, 31(3), 2017, 488-96.
- [92] Harris, Gabriel K., et al., "Luteolin and Chrysin Differentially Inhibit Cyclooxygenase-2 Expression and Scavenge Reactive Oxygen Species but Similarly Inhibit Prostaglandin-E2 Formation in Raw 264.7 Cells", *Journal of Nutrition*, 136(6), 2006, 1517-21.
- [93] Wauquier, Fabien, et al., "Metabolic and Anti-Inflammatory Protective Properties of Human Enriched Serum Following Artichoke Leaf Extract Absorption: Results from an Innovative Ex Vivo Clinical Trial", *Nutrients*, 13(8), 2021, 2653.
- [94] Mileo, Anna Maria, et al., "Long Term Exposure to Polyphenols of Artichoke (*Cynara Scolymus* L.) Exerts Induction of Senescence Driven Growth Arrest in the Mda-Mb231 Human Breast Cancer Cell Line", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 2015.
- [95] Pulito, Claudio, et al., "*Cynara Scolymus* Affects Malignant Pleural Mesothelioma by Promoting Apoptosis and Restraining Invasion", *Oncotarget*, 6(20), 2015, 18134.
- [96] Erdogan, Omer, et al., "Green Synthesis of Silver Nanoparticles Via *Cynara Scolymus* Leaf Extracts: The Characterization, Anticancer Potential with Photodynamic Therapy in MCF7 Cells", *PLoS One*, 14(6), 2019, e0216496.
- [97] Khedr, Amgad IM, et al., "Comparative Estimation of the Cytotoxic Activity of Different Parts of *Cynara Scolymus* L.: Crude Extracts Versus Green Synthesized Silver Nanoparticles with Apoptotic Investigation", *Pharmaceutics*, 14(10), 2022, 2185.
- [98] Walker, A. F., R. W. Middleton, and O. Petrowicz, "Artichoke Leaf Extract Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Post-Marketing Surveillance Study", *Phytother Research*, 15(1), 2001, 58-61.
- [99] Holtmann, G., et al., "Efficacy of Artichoke Leaf Extract in the Treatment of Patients with Functional Dyspepsia: A Six-Week Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicentre Trial.", *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 18(11-12), 2003, 1099-105.
- [100] World Health Organisation, WHO monographs on selected medicinal plants, "*Cynara Scolymus* L.", 4, 2009, 92-107.
- [101] Skarpańska-Stejnborn, Anna, et al., "The Influence of Supplementation with Artichoke (*Cynara Scolymus* L.) Extract on Selected Redox Parameters in Rowers", *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 18(3), 2008.
- [102] Rangboo, Vajihah, et al., "The Effect of Artichoke Leaf Extract on Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase in the Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis", *International Journal of Hepatology*, 2016, 2016.
- [103] Shahinfar, Hossein, et al., "Effects of Artichoke Leaf Extract Supplementation or Artichoke Juice Consumption on Lipid Profile: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials", *Phytotherapy Research*, 35(12), 2021, 6607-23.
- [104] Rondanelli, Mariangela, et al., "Beneficial Effects of Artichoke Leaf Extract Supplementation on Increasing Hdl-Cholesterol in Subjects with Primary Mild Hypercholesterolaemia: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial", *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 64(1), 2013, 7-15.
- [105] Ardalani, Hamidreza, et al., "The Effect of *Cynara Scolymus* on Blood Pressure and Bmi in Hypertensive Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial", *Complementary Medicine Research*, 27(1), 2020, 40-46.
- [106] Majnooni, Mohammad Bagher, et al., "The Effects of Co-Administration of Artichoke Leaf Extract Supplementation with Metformin and Vitamin E in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial", *Phytotherapy Research*, 35(11), 2021, 6324-34.
- [107] Moradi, Mozghan, et al., "Effects of Artichoke on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 57, 2021, 102668.
- [108] Panahi, Yunes, et al., "Efficacy of Artichoke Leaf Extract in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Trial", *Phytotherapy Research*, 32(7), 2018, 1382-87.
- [109] Cao, Xiaoxue, et al., "The Caffeic Acid Moiety Plays an Essential Role in Attenuating Lipid Accumulation by Chlorogenic Acid and Its Analogues", *RSC advances*, 9(22), 2019, 12247-54.
- [110] Meguro, Shinichi, Takahiro Hasumura, and Tadashi Hase, "Coffee Polyphenols Exert Hypocholesterolemic Effects in Zebrafish Fed a High-Cholesterol Diet", *Nutrition & Metabolism*, 10(1), 2013, 1-8.
- [111] Kwon, Eun-Young, et al., "Luteolin Attenuates Hepatic Steatosis and Insulin Resistance through the Interplay between the Liver and Adipose Tissue in Mice with Diet-Induced Obesity", *Diabetes*, 64(5), 2015, 1658-69.
- [112] Lecoultrre, Virgile, et al., "Coffee Consumption Attenuates Short-Term Fructose-Induced Liver Insulin Resistance in Healthy Men", *American Journal of Clinical Nutrition*, 99(2), 2014, 268-75.
- [113] Ceccarelli, Nello, et al., "Globe Artichoke as a Functional Food", *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 3(3), 2010, 197-201.
- [114] Gebhardt, Rolf, "Antioxidative and Protective Properties of Extracts from Leaves of the Artichoke (*Cynara Scolymus* L.) against Hydroperoxide-Induced Oxidative Stress in Cultured Rat Hepatocytes", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 144(2), 1997, 279-86.
- [115] Zapolska-Downar, Danuta, et al., "Protective Properties of Artichoke (*Cynara Scolymus*) against Oxidative Stress Induced in Cultured Endothelial Cells and Monocytes", *Life Science*, 71(24), 2002, 2897-908.
- [116] Brown, E Jonathan, et al., "Structural Dependence of Flavonoid Interactions with Cu²⁺ Ions: Implications for Their Antioxidant Properties", *Biochemical Journal*, 330(3), 1998, 1173-78.
- [117] Kokudo, Norihiro, et al., "Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th Jsh-Hcc Guidelines) 2019 Update", *Hepatology Research*, 49(10), 2019, 1109-13.
- [118] Rezazadeh, Khatereh, and Mehrangiz Ebrahimi-Mameghani, "Artichoke Leaf Extract and Use in Metabolic Syndrome as an Antioxidant", *Pathology*, Elsevier, 2020, 169-77.
- [119] Rezazadeh, Khatereh, et al., "Effects of Artichoke Leaf Extract Supplementation on Metabolic Parameters in Women with Metabolic Syndrome: Influence of Tcf7l2-Rs7903146 and Fto-Rs9939609 Polymorphisms", *Phytotherapy Research*, 32(1), 2018, 84-93.
- [120] Ekin, Hasya Nazh, and Didem Deliorman Orhan, "Herbal Treatment for Irritable Bowel Syndrome", *Herbs, Spices, and Medicinal Plants for Human Gastrointestinal Disorders*, Apple Academic Press, 2023, 171-92.
- [121] Phạm Thị Vân Anh, Vũ Việt Hằng, Phạm Văn Tú, "Nghiên Cứu Độc Tính Cấp Và Bán Trường Diễn Của Cao Lòng Actisô Trên Thử Nghiệm", *Tạp chí Y Dược Cổ truyền Việt Nam*, 04(37), 2021, 1-7.
- [122] Zan, Meriele A, et al., "In Vivo Genotoxicity Evaluation of an Artichoke (*Cynara Scolymus* L.) Aqueous Extract", *Journal of Food Sciences and Nutrition*, 78(2), 2013, T367-T71.
- [123] Pinelli, Patrizia, et al., "Simultaneous Quantification of Caffeoyl Esters and Flavonoids in Wild and Cultivated Cardoon Leaves", *Food Chem*, 105(4), 2007, 1695-701.
- [124] Ali, Sajid, "Leaf Yield and Polyphenols of Artichoke (*Cynara Cardunculus* L.) Influenced by Harvest Frequency and Herbicide Stress", *Giessen*, 2011.
- [125] V. Lattanzio, Irene Morone "Variations of the Orthodiphenol Content of *Cynara Scolymus* L. During the Plant Growing Seasons", *Experientia*, 35, 1979, 993 - 94.
- [126] Ilde Ricci, Giancarlo Colelli, et al., "Influence of Pre-Cutting Operations on Quality of Fresh-Cut Artichokes (*Cynara Scolymus* L.): Effect of Harvest Dates", *Postharvest Biology and Technology*, 83, 2013, 90-96.
- [127] Domínguez-Fernández, Maite, et al., "Influence of Culinary Process on Free and Bound (Poly) Phenolic Compounds and Antioxidant Capacity of Artichokes", *International Journal of Gastronomy and Food Science*, 25, 2021, 100389.
- [128] M. Häusler, et al., "Determination of Caffeoylquinic Acids and Flavonoids in *Cynara Scolymus* L. By High Performance Liquid Chromatography", *Chromatographia*, 56(7-8), 2002, 407-11.
- [129] Riadh, Ilahy, et al., "Assessment of the Phenolic and Flavonoid Content in Certain Globe Artichoke (*Cynara Scolymus* L.) Cultivars Grown in Northern Tunisia", *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 10(6), 2022, 1125-29.
- [130] Simultaneous Qualification of Chlorogenic Acid, Cynarin, Scolymoside, Cynaroside from Artichoke Leaves by Hplc-Pda. The 1st International Conference on Pharmacy Education and Research Network of Asean, 2015.