

# Khảo sát tác động giảm đau của các phân đoạn nọc bò cạp *heterometrus laoticus scorpionidae*

Nguyễn Thị Thu Hiền

Khoa Dược, Đại học Nguyễn Tất Thành  
ntthuhen@ntt.edu.vn

## Tóm tắt

Loài bò cạp *Heterometrus laoticus* Scorpionidae ở Việt Nam đã được nghiên cứu và cho thấy kết quả có chứa các thành phần gây độc với động vật và côn trùng, có tác động kháng viêm, giảm đau. Ngoài ra, nọc bò cạp còn chứa các thành phần tác động đến quá trình đông máu. Từ nọc bò cạp thô, chúng tôi đã tách ra được 5 phân đoạn bằng sắc ký lọc gel qua cột gel sephadex G-50 và thử nghiệm tác động thì phân đoạn 4 cho tác động giảm đau tốt. Phân đoạn thứ cấp của phân đoạn 4 được tách bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp và tiến hành thử nghiệm tác dụng giảm đau ngoại biên bằng mô hình gây đau quận bằng acid acetic. Kết quả thu được phân đoạn 4.6 (2,38 mg/kg, sc), 4.7 (9,5 mg/kg, sc), 4.12 (9,5 mg/kg, sc), 4.15 (9,5 mg/kg, sc), 4.16 (9,5 mg/kg, sc), 4.20 (9,5 mg/kg, sc) có tác động giảm đau ngoại biên. Trong đó, phân đoạn 4.6, 4.7 cho tác động giảm đau ngoại biên tốt nhất. Các phân đoạn còn lại 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 4.11, 4.13, 4.14, 4.23, 4.24, 4.25 chưa có tác động giảm đau ngoại biên ở liều 9,5 mg/kg tiêm dưới da

Nhận 14.12.2017  
Được duyệt 26.01.2018  
Công bố 01.02.2018

## Từ khóa

Taxus wallichiana, endophyte, Pestalotiopsis, kháng khuẩn, hoạt tính sinh học

© 2018 Journal of Science and Technology - NTTU

## 1. Đặt vấn đề

Bò cạp trong Đông y từ lâu đã được sử dụng làm thuốc với tên gọi toàn yết, yết tử, toàn trùng, yết vĩ để trị động kinh ở trẻ em, uồn ván, bán thân bất toại, thiên đầu thống, tràng nhạc, quai bị... Bộ phận dùng làm thuốc là toàn bộ con bò cạp phơi khô hoặc phân đuôi [1]. Tuy nhiên, thành phần chính có tác động của nọc bò cạp vẫn chưa được nghiên cứu nhiều.

Trên thế giới, nhiều công trình nghiên cứu đã được công bố về thành phần và ứng dụng trong y dược của nọc bò cạp như: kaliotoxin, một chất có tác động ức chế kênh Kali có trong nọc của nhiều loài bò cạp đã được nghiên cứu và cho thấy có tác động kháng viêm và ngăn mất xương [9]. Chlorotoxin từ nọc bò cạp *Leiurus quinquestriatus hebraeus* có tác động trong điều trị ung thư não [4] và tiềm năng tương lai như là công cụ phát hiện không xâm lấn ung thư da, cổ tử cung, thực quản, trực tràng và ung thư phổi [8].

Loài bò cạp *H. laoticus* thuộc họ Scorpionidae, còn có tên gọi khác là bò cạp rừng Việt Nam, bò cạp khổng lồ Thái Lan. Phân bố chủ yếu ở Việt Nam, Thái Lan, Lào,

Campuchia [6]. Tại Việt Nam, loài này có nhiều ở thành phố Hồ Chí Minh, Tây Ninh, Biên Hòa (Đồng Nai), An Giang (khu vực núi Thất Sơn), Bình Định, Quy Nhơn [7].

Ở Việt Nam, một số nghiên cứu về bò cạp *Heterometrus laoticus* phân bố ở Tây Ninh và An Giang cho thấy nọc của loại bò cạp này cũng có các tác động đến thần kinh như giảm đau, kháng viêm [3]. Liều LD<sub>50</sub> của nọc bò cạp *H. laoticus* trên chuột nhắt trắng là 190 mg/kg thể trọng với đường tiêm dưới da và 12 mg/kg với đường tiêm tĩnh mạch [4]. Nọc bò cạp *H. laoticus* có tác động giảm đau trung ương và ngoại biên trên hai mô hình nhúng đuôi chuột và gây đau quận bằng acid acetic và có tác động kháng viêm *in vivo* trên mô hình gây sưng phù bàn chân bằng carrageenan ở cả hai liều 9,5 mg/kg và liều 19 mg/kg đường tiêm dưới da [3].

Tiếp theo những nghiên cứu đó, chúng tôi tiếp tục đi sâu phân tích nọc của bò cạp *Heterometrus laoticus* được thu mua từ vùng An Giang và khảo sát tác động giảm đau của chúng.



Hình 1. Loài *Heterometrus laoticus* ở An Giang



Hình 2. Thu nọc bằng phương pháp kích thích điện

## 2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.1 Vật liệu nghiên cứu

#### 2.1.1 Động vật thí nghiệm

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss albino* 4 – 8 tuần tuổi, giống đực, trọng lượng từ 18 – 25 g, khỏe mạnh, không dị tật, được cung cấp bởi Viện Vắc-xin và sinh phẩm y tế Nha Trang.

Chuột được nuôi ổn định ít nhất hai ngày trong phòng thí nghiệm tại Bộ môn Dược lý trước khi tiến hành thử nghiệm.

Trong suốt quá trình thử nghiệm, chuột được cung cấp thức ăn viên và nước uống đầy đủ.

Các thử nghiệm được tiến hành từ 8 giờ đến 17 giờ mỗi ngày.

#### 2.1.2 Hóa chất

- Các phân đoạn của nọc bò cạp *H. laoticus* (An Giang) do TS. Hoàng Ngọc Anh – Viện Khoa Học và Công Nghệ Việt Nam cung cấp. Nọc được pha chế trong nước muối sinh lý, tiến hành siêu âm 2 lần, mỗi lần 5 phút cho đến khi đồng đều, cho vào chai, đậy nắp. Dung dịch nọc các phân đoạn được pha ngay trước khi tiến hành thử nghiệm.

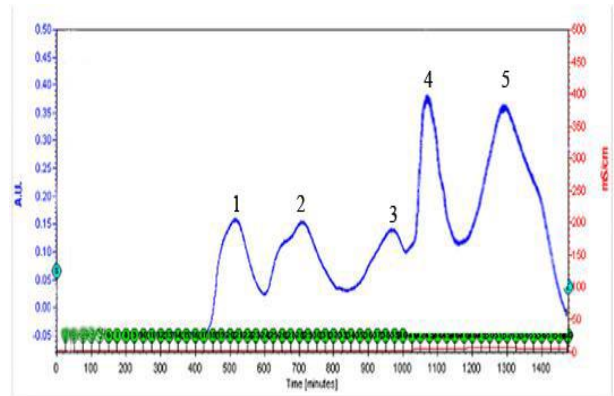
- Nọc bò cạp *H. laoticus* được tách thành 5 phân đoạn (PĐ): PĐ 1, PĐ 2, PĐ 3, PĐ 4, PĐ 5 bằng sắc ký lọc gel qua cột gel sephadex G-50. Phân đoạn thứ cấp được tiến hành phân tích với phương pháp sắc ký lỏng cao áp

Trong nghiên cứu tác động giảm đau của nọc bò cạp *H. laoticus*, chúng tôi đã chọn các phân đoạn có độc tính để khảo sát tác động giảm đau của chúng.

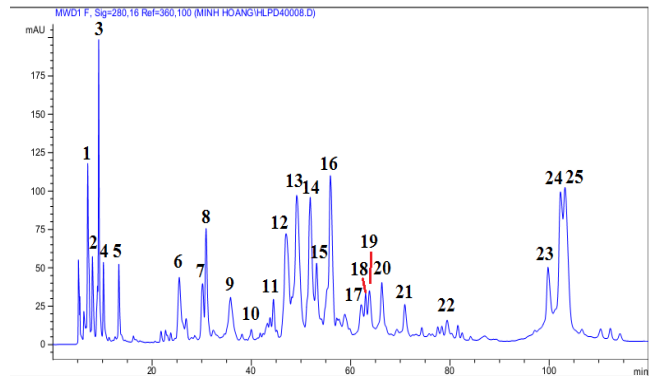
- Acid acetic (Nhà máy hóa học Quangdong Quanghua, Trung Quốc) là một acid hữu cơ yếu, dễ bay hơi, có tính ăn mòn cao, tan trong nước, rượu và ete theo bất cứ tỉ lệ nào. Dung dịch acid acetic 0,7% được pha từ dung dịch

- Aspirin (Aspegic®, Sanofi Sythelabo): gói chứa 180 mg

acetylsalicylat dl-lysin tương đương với 100 mg acid acetylsalicylic, là thuốc giảm đau hạ sốt nhóm salicylat. Aspirin được dùng làm chất đối chứng trong thử nghiệm giảm đau ngoại biên.



Hình 3. Sắc ký lọc gel sephadex G-50 của nọc bò cạp *Heterometrus laoticus*



Hình 4. Sắc ký lỏng cao áp trên cột C18 của nọc bò cạp *Heterometrus laoticus*

### 2.2 Phương pháp thử nghiệm tác động giảm đau

Mô hình gây đau quặn bằng acid acetic

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 19 nhóm, mỗi nhóm 8 con, cho thuốc với lượng 0,1 ml/10 g thể trọng.

- Lô chứng: tiêm dưới da dung dịch muối sinh lý 0,9%.
- Lô đối chứng: uống dung dịch aspirin liều 50 mg/kg.
- Lô thử nghiệm: tiêm dưới da dung dịch phân đoạn 2, 3, 4 và 15 phân đoạn thứ cấp 4.3, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8, 4.11, 4.12, 4.13, 4.14, 4.15, 4.16, 4.20, 4.23, 4.24, 4.25
- Sau khi dùng thuốc 30 phút, tất cả các chuột được tiêm phúc mô dung dịch acid acetic 0,7%.
- Mỗi chuột được đặt vào các bocal riêng, ghi nhận số lần đau quặn (chuột hóp bụng và đồng thời đuôi ít nhất một chân sau). Quan sát và ghi nhận số lần đau trong các khoảng thời gian 5 – 10 phút, 20 – 25 phút, 35 – 40 phút. So sánh số lần đau quặn của chuột giữa các nhóm trong cùng thời điểm. Sự giảm số lần đau quặn của chuột nhóm thử so với nhóm chứng cho thấy tác động giảm đau ngoại biên của chất thử nghiệm.

### 2.3 Phân tích thống kê kết quả

Các số liệu được trình bày dưới dạng số trung bình (Mean) ± SEM (Standard Error of Mean – sai số chuẩn của số trung bình). Sự khác biệt giữa các lô được xác định bằng phép kiểm Kruskal – Wallis. Nếu có khác biệt giữa các lô, xác định sự khác biệt giữa hai lô bằng phép kiểm Mann-Whitney với phần mềm thống kê Minitab 17.0. Sự khác nhau được xem là có ý nghĩa thống kê khi giá trị  $p < 0,05$ . Đồ thị được vẽ bằng phần mềm SigmaPlot 12.0.

## 3. Kết quả và thảo luận

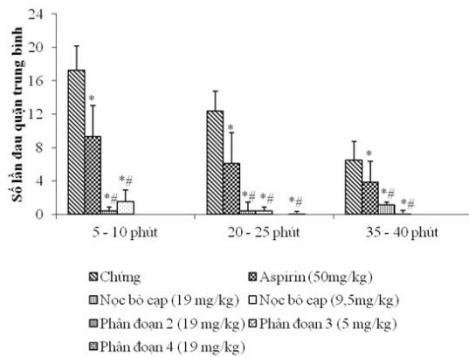
### 3.1 Tác dụng giảm đau ngoại biên của các phân đoạn nọc bò cạp

**Bảng 1.** Số lần đau quận trung bình của chuột ở các lô vào các thời điểm

Thời điểm Lô TN	5 - 10 phút	20 - 25 phút	35 - 40 phút
Chứng	17,25 ± 2,92	12,375 ± 2,387	6,5 ± 2,204
Aspirin (50mg/kg)	9,31 ± 3,71 *	6,08 ± 3,68 *	3,846 ± 2,512 *
Nọc bò cạp (19 mg/kg)	0,375 ± 0,518 *#	0,375 ± 1,061 *#	1,125 ± 0,354 *#
Nọc bò cạp (9,5mg/kg)	1,5 ± 1,414 *#	0,375 ± 0,518 *#	0,125 ± 0,354 *#
Phân đoạn 2 (19 mg/kg)	0±0	0±0	0±0
Phân đoạn 3 (5 mg/kg)	0±0	0,167±0,167 *	0±0
Phân đoạn 4 (19 mg/kg)	0±0	0±0	0±0

(\*),  $p < 0,05$ , khác có ý nghĩa thống kê so với lô chứng.

(#),  $p < 0,05$ , khác có ý nghĩa thống kê so với lô aspirin 50 mg/kg



**Hình 5.** Số lần đau quận trung bình tại các thời điểm của PĐ 2, PĐ 3, PĐ 4

#### Nhận xét:

Acid acetic 0,7% tiêm phúc mô được dùng làm chất gây đau quận trong mô hình phù hợp với những nghiên cứu khác.

Lô đối chứng aspirin 50 mg/kg có số lần đau quận thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng trong cả ba giai đoạn khảo sát.

Chuột ở lô chứng có biểu hiện đau quận dữ dội, số lần chuột đau quận ở thời điểm 5-10 phút là nhiều nhất và giảm dần qua các thời điểm quan sát.

Chuột ở lô được tiêm nọc bò cạp toàn phần liều 19 mg/kg có biểu hiện đau quận rất ít. Số lần đau quận của lô này ít hơn nhiều so với lô chứng và lô aspirin. Tại thời điểm 5-10 phút chuột đau quận ít nhất và tăng dần qua các thời điểm quan sát.

Chuột ở lô được tiêm nọc bò cạp toàn phần liều 9,5 mg/kg có biểu hiện đau quận rất ít so với lô chứng và lô aspirin. Số lần chuột đau quận giảm dần qua các thời điểm.

Đối với chuột ở lô được tiêm nọc bò cạp phân đoạn 2 liều 19 mg/kg, tất cả chuột đều không có biểu hiện đau quận tại cả 3 thời điểm quan sát 5-10 phút, 20-25 phút, 35-40 phút. Như vậy tác động giảm đau của nọc bò cạp phân đoạn 2 tốt hơn nhiều so với aspirin và cả nọc bò cạp toàn phần.

Đối với chuột ở lô được tiêm nọc bò cạp phân đoạn 3 liều 5 mg/kg, hầu như tất cả chuột không có biểu hiện đau quận tại 3 khoảng thời gian quan sát. Tại thời điểm 5-10 phút, 35-40 phút tất cả chuột đều không có biểu hiện đau quận. Như vậy tác động giảm đau của nọc bò cạp phân đoạn 3 rất tốt, tốt hơn so với aspirin.

Trương tự như lô chuột được tiêm nọc bò cạp phân đoạn 2 liều 19 mg/kg, chuột ở lô được tiêm nọc bò cạp phân đoạn 4 liều 19 mg/kg, chúng tôi không thấy bất kỳ dấu hiệu nào đau quận ở tất cả chuột tại cả 3 thời điểm quan sát. Như vậy tác động giảm đau của nọc bò cạp phân đoạn 4 tốt hơn nhiều so với aspirin và cả nọc bò cạp toàn phần.

### 3.2 Tác dụng giảm đau ngoại biên của các phân đoạn thứ cấp phân đoạn 4

**Bảng 2.** Số lần đau quận của chuột ở các lô vào các thời điểm khảo sát

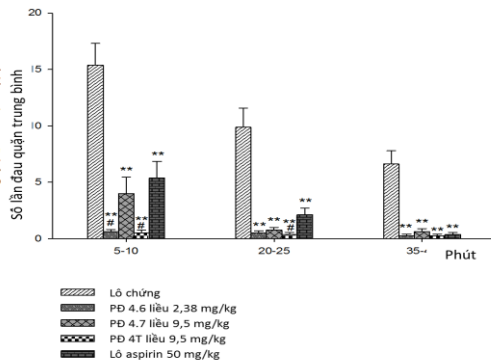
Lô	Phút	5 - 10	20 - 25	35 - 40
Chứng		15,38 ± 1,93	9,88 ± 1,68	6,63 ± 1,16
Đối chứng Aspirin 50 mg/kg		5,38** ± 1,48	2,13** ± 0,58	0,38** ± 0,18
Phân đoạn 4.3 liều 9,5 mg/kg		15,88 ± 1,43	13,88 ± 1,91	9,63 ± 1,95
Phân đoạn 4.4 liều 9,5 mg/kg		10,38 ± 0,87	7,25 ± 1,18	4,88 ± 0,92
Phân đoạn 4.5 liều 9,5 mg/kg		9,88 ± 1,71	7,88 ± 1,44	5,63 ± 1,45
Phân đoạn 4.6 liều 2,38 mg/kg		0,63*** ± 0,18	0,50** ± 0,19	0,25** ± 0,16
Phân đoạn 4.7 liều 9,5 mg/kg		4,00** ± 1,45	0,75** ± 0,25	0,63** ± 0,26
Phân đoạn 4.8 liều 9,5 mg/kg		20,25 ± 2,14	10,75 ± 1,80	5,50 ± 1,49
Phân đoạn 4.11 liều 9,5 mg/kg		11,38 ± 1,64	7,25 ± 1,57	3,88 ± 0,81
Phân đoạn 4.12 liều 9,5 mg/kg		9,63*** ± 1,65	6,63*** ± 1,36	3,13*** ± 1,11
Phân đoạn 4.13 liều 9,5 mg/kg		17,63 ± 1,98	7,50 ± 1,58	4,63 ± 0,71
Phân đoạn 4.14 liều 9,5 mg/kg		13,88 ± 1,85	7,13 ± 1,34	5,00 ± 1,36
Phân đoạn 4.15		7,75*** ± 1,56	5,00*** ± 1,05	2,88*** ± 0,77

liều 9,5 mg/kg			
Phân đoạn 4.16 liều 9,5 mg/kg	8,00 <sup>***</sup> ± 1,92	5,00 <sup>*##</sup> ± 0,95	2,75 <sup>*##</sup> ± 1,18
Phân đoạn 4.20 liều 9,5 mg/kg	9,13 <sup>***</sup> ± 1,17	4,88 <sup>*##</sup> ± 0,95	4,50 <sup>###</sup> ± 1,00
Phân đoạn 4.23 liều 9,5 mg/kg	19,00 ± 1,35	8,75 ± 1,10	6,88 ± 1,20
Phân đoạn 4.24 liều 9,5 mg/kg	14,25 ± 1,40	8,63 ± 1,39	4,63 ± 1,56
Phân đoạn 4.25 liều 9,5 mg/kg	16,88 ± 1,93	10,00 ± 1,34	8,13 ± 1,37
Phân đoạn 4 Tổng liều 9,5 mg/kg	0,50 <sup>***</sup> ± 0,27	0,38 <sup>***</sup> ± 0,18	0,25 <sup>**</sup> ± 0,16

Các ký hiệu (\*, \*\*) lần lượt tương ứng với các giá trị  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  khác biệt có ý nghĩa thống kê trong phép so sánh với lô chứng ở cùng thời điểm.

Các ký hiệu (#, ##) lần lượt tương ứng với các giá trị  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  khác biệt có ý nghĩa thống kê trong phép so sánh với lô đối chứng ở cùng thời điểm.

Các ký hiệu (Y, YY) lần lượt tương ứng với các giá trị  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  khác biệt có ý nghĩa thống kê trong phép so sánh với lô PD 4 Tổng ở cùng thời điểm.



**Hình 6.** Số lần đau quần trung bình tại các thời điểm của PD 4.6, PD 4.7, PD 4T

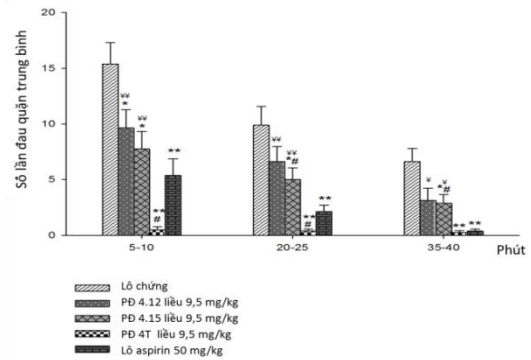
#### Nhận xét:

Phân đoạn 4 Tổng liều 9,5 mg/kg có tác động giảm đau ngoại biên mạnh hơn ở giai đoạn 5-10 phút, 20-25 phút và tương đương ở giai đoạn 35-40 phút so với aspirin 50 mg/kg.

Phân đoạn thứ cấp 4.6 liều 2,38 mg/kg có tác động giảm đau ngoại biên mạnh hơn ở giai đoạn 5-10 phút và tương đương ở giai đoạn 20-25 phút, 35-40 phút so với aspirin 50 mg/kg. Tuy nhiên, PD 4.6 là phân đoạn độc. Mặc dù tác động giảm đau ngoại biên rất tốt nhưng lại có khả năng gây độc rất cao. Chuột sau khi tiêm liều 2,38 mg/kg sau một thời gian có biểu hiện mù mắt và khi thời gian kéo dài chuột chết.

Phân đoạn thứ cấp 4.7 liều 9,5 mg/kg có tác động giảm đau ngoại biên tương đương với aspirin 50 mg/kg ở cả ba giai đoạn khảo sát.

Phân đoạn thứ cấp 4.6 liều 2,38 mg/kg và phân đoạn thứ cấp 4.7 liều 9,5 mg/kg có tác động giảm đau ngoại biên tương đương phân đoạn 4 Tổng liều 9,5 mg/kg ở cả ba giai đoạn khảo sát.



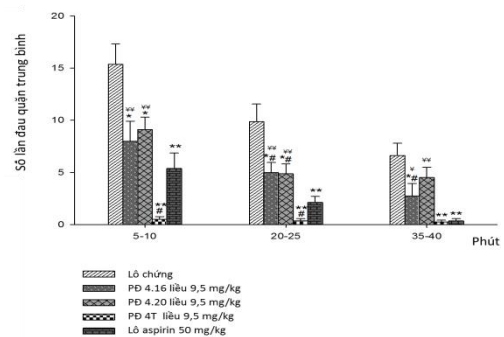
**Hình 7.** Số lần đau quần trung bình tại các thời điểm của PD 4.12, PD 4.15, PD 4T

#### Nhận xét:

Phân đoạn thứ cấp 4.12 liều 9,5 mg/kg có tác động giảm đau ngoại biên ở giai đoạn 5-10 phút và chưa thể hiện tác động giảm đau ngoại biên ở giai đoạn 20-25 phút và 35-40 phút.

Phân đoạn thứ cấp 4.15 liều 9,5 mg/kg có tác động giảm đau ngoại biên tương đương ở giai đoạn 5-10 phút và yếu hơn ở giai đoạn 20-25 phút, 35-40 phút so với aspirin 50 mg/kg.

Phân đoạn thứ cấp 4.12 và 4.15 liều 9,5 mg/kg có tác động giảm đau ngoại biên yếu hơn phân đoạn 4 Tổng liều 9,5 mg/kg ở cả ba giai đoạn khảo sát.



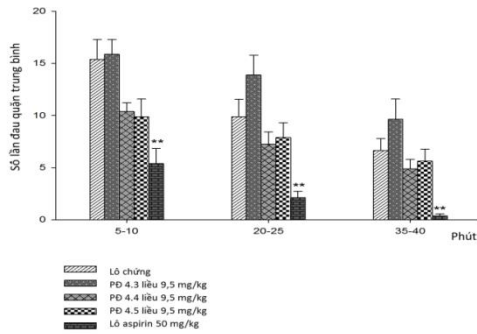
**Hình 8.** Số lần đau quần trung bình tại các thời điểm của PD 4.16, PD 4.20, PD 4T

#### Nhận xét:

Phân đoạn thứ cấp 4.16 liều 9,5 mg/kg có tác động giảm đau ngoại biên tương đương ở giai đoạn 5-10 phút và yếu hơn ở giai đoạn 20-25 phút, 35-40 phút so với aspirin 50 mg/kg.

Phân đoạn thứ cấp 4.20 liều 9,5 mg/kg có tác động giảm đau ngoại biên ở giai đoạn 5-10 phút và 20-25 phút và chưa thể hiện tác động giảm đau ngoại biên ở giai đoạn 35-40 phút.

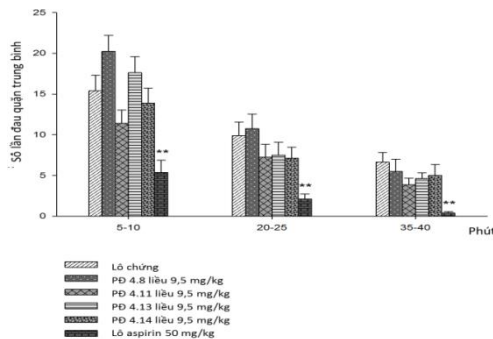
Phân đoạn thứ cấp 4.16 và 4.20 liều 9,5 mg/kg có tác động giảm đau ngoại biên yếu hơn phân đoạn 4 Tổng liều 9,5 mg/kg ở ba giai đoạn khảo sát.



**Hình 9.** Số lần đầu quần trung bình tại các thời điểm của PD 4.3, PD 4.4, PD 4

**Nhận xét:**

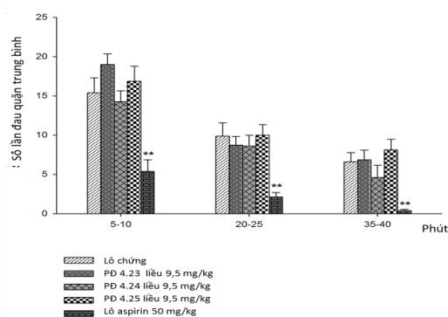
Các phân đoạn thứ cấp 4.3, 4.4, 4.5 tại liều 9,5 mg/kg chưa thể hiện tác động giảm đau ngoại biên.



**Hình 10.** Số lần đầu quần trung bình tại các thời điểm của PD 4.8, PD 4.11, PD 4.13, , PD 4.14

**Nhận xét:**

Các phân đoạn thứ cấp 4.8, 4.11, 4.13, 4.14 tại liều 9,5 mg/kg chưa thể hiện tác động giảm đau ngoại biên.



**Hình 11.** Số lần đầu quần trung bình tại các thời điểm của PD 4.23, PD 4.24, PD 4.25

**Nhận xét**

Các phân đoạn thứ cấp 4.23, 4.24, 4.25 tại liều 9,5 mg/kg chưa thể hiện tác động giảm đau ngoại biên.

**3.3. Bàn luận**

Nghiên cứu trước đây đã chứng minh, nọc toàn phần của nọc cạp *H. laoticus* có tác động giảm đau ngoại biên và trung

ương mạnh. Nọc toàn phần được tách thành 5 phân đoạn và thử nghiệm tác động giảm đau cho kết quả phân đoạn 4 có tác động giảm đau tốt. Từ đó, chúng tôi tách phân đoạn 4 ra được 25 phân đoạn và tiến hành thử nghiệm tác động giảm đau trong đề tài. Kết quả đề tài cho thấy, phân đoạn thứ cấp 4.6 cho tác động giảm đau ngoại biên tốt nhất trong các phân đoạn thứ cấp tách ra từ phân đoạn 4 Tổng. Phân đoạn thứ cấp 4.7 cho tác động giảm đau ngoại biên tốt tương đương phân đoạn 4 Tổng. Kết quả nghiên cứu phù hợp với những nghiên cứu trước đó về nọc bò cạp có tác động giảm đau ngoại biên mạnh với cơ chế được chứng minh là tác động kháng thụ thể nhận cảm đau tại thần kinh ngoại biên. Tuy nhiên, về tác động giảm đau trung ương chưa được thể hiện trong liệu thử nghiệm của đề tài có thể là do thành phần có tác động giảm đau trung ương tập trung ở các phân đoạn khác và cần được nghiên cứu thêm. Đề tài như thử nghiệm bước đầu tạo tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo về phân tách các phân đoạn đã có tác động để tới thành phần chính thực sự có tác động.

**4. Kết luận và đề nghị**

**4.1 Kết luận**

Sau khi thực hiện đề tài “Khảo sát tác động giảm đau của các phân đoạn nọc bò cạp *Heterometrus laoticus* Scorpionidae” chúng tôi thu được kết quả sau đây:

Nọc bò cạp toàn phần tiêm dưới da với liều 9,5 mg/kg và 19 mg/kg và các phân đoạn 2, 3, 4 tách từ nọc bò cạp đều có tác động giảm đau ngoại biên rất tốt, tốt hơn nhiều so với aspirin. Và chúng tôi cũng nhận thấy rằng nọc bò cạp phân đoạn 2, 3, 4 có tác động giảm đau tốt hơn so với nọc bò cạp toàn phần.

Phân đoạn thứ cấp 4.6 liều 2,38 mg/kg có tác động giảm đau ngoại biên mạnh hơn aspirin 50 mg/kg và tương đương phân đoạn 4 Tổng liều 9,5 mg/kg.

Phân đoạn thứ cấp 4.7 liều 9,5 mg/kg có tác động giảm đau ngoại biên tương đương aspirin 50 mg/kg và tương đương phân đoạn 4 Tổng liều 9,5 mg/kg.

Các phân đoạn thứ cấp 4.12, 4.15, 4.16, 4.20 ở liều 9,5 mg/kg có tác động giảm đau ngoại biên yếu hơn so với aspirin 50 mg/kg và yếu hơn phân đoạn 4 Tổng liều 9,5 mg/kg.

Các phân đoạn thứ cấp 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 4.11, 4.13, 4.14, 4.23, 4.24, 4.25 chưa có tác động giảm đau ngoại biên ở liều thử nghiệm 9,5 mg/kg.

**4.2 Đề nghị**

Tiến hành thêm thử nghiệm giảm đau của các phân đoạn thứ cấp ở nhiều liều khác nhau và trên nhiều mô hình khác để củng cố kết quả nghiên cứu.

Tiếp tục tiến hành phân tích các phân đoạn thứ cấp đã có tác động để xác định chính xác các thành phần có tác động giảm đau.

## Tài liệu tham khảo

1. Đỗ Huy Bích (2003), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, tập I, NXB Khoa Học Hà Nội, Hà Nội, tr. 1074-1076.
2. Mai Trung Dũng (2006), *Điều trị đau*, NXB Hà Nội, Hà Nội, tr. 3-75.
3. Võ Phùng Nguyên, Lưu Hoàng Lê Giang, Hoàng Ngọc Anh (2009), “Độc tính cấp-bán trường diễn và tác động giảm đau, kháng viêm của nọc bò cạp đen An Giang *Heterometrus laoticus*”, *Nghiên cứu y học*, **13**(1), 1-6.
4. Anh N. Hoang, Hoang D.M. Vo, Nguyen P. Vo, Kseniya S. Kudryashova, Oksana V. Nekrasova, Alexey V. Feofanov, Mikhail P. Kirpichnikov, Tatyana V. Andreeva, Marina V. Serebryakova, Victor I. Tsetlin, Yuri N. Utkin (2013), “Vietnamese *Heterometrus laoticus* scorpion venom: Evidence for analgesic and anti-inflammatory activity and isolation of new polypeptide toxin acting on Kv1.3 potassium channel”, *Toxicon*, **77**(2014), 40–48.
5. Deshane J., Garner C.C., Sontheimer H. (2003), "Chlorotoxin inhibits glioma cell invasion via matrix metalloproteinase-2", *J. Biol. Chem*, **278** (6), 4135–4144.
6. Kovarik F.(2004), “A review of the genus *Heterometrus* Ehrenberg, 1828, with descriptions of seven new species (Scorpiones, Scorpionidae)”, *Euscorpius - Occasional Publications in Scorpiology*, **15**, 53.
7. Lorenzo L., Chiara P., Antoni C. and Calogero F. (2012), “Cancer Pain Management with a Venom of Blue Scorpion Endemic in Cuba, Called *Rhopalurus junceus* “Escozul””, *The Open Cancer Journal*, **5**(1), 1-2.
8. Nabi G., Ahmad N., Ullah S., Khan S.(2014), “Therapeutic application of Scorpion in cancer: mini review”, *Journal of Biology and Life Science*, **6**(1), 58-63.
9. Taubman M.A., Valverde P., Han X., Kawai T. (2005), “Immune Response: The Key to Bone Resorption in Periodontal Disease”, *J Periodontol*, **76**(11), 2033-2041.

## Study on peripheral analgesic activity of fractions in scorpion venom *heterometrus laoticus* scorpionidae

Nguyen Thi Thu Hien

Faculty of Pharmacy, Nguyen Tat Thanh University

**Abstract** Scorpion *Heterometrus laoticus* Scorpionidae in Viet Nam was proven to be toxic to animal and insect and have anti-inflammatory and analgesic activities. Besides, scorpion venom also contains elements affecting blood coagulation. Fourth fraction in 5 fractions separated from the crude venom has good analgesic activities. Secondary fractions separated from the fourth fraction by HPLC and conducted peripheral analgesic test by acetic acid writhing test. As a result fractions 4.6 (2,38 mg/kg), 4.7 (9,5 mg/kg), 4.12 (9,5 mg/kg), 4.15 (9,5 mg/kg), 4.16 (9,5 mg/kg), 4.20 (9,5 mg/kg) have peripheral analgesic activity at s.c injections . Of these, Fractions 4.6, 4.7 have the highest peripheral analgesic activity. Fractions 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 4.11, 4.13, 4.14, 4.23, 4.24, 4.25 have no peripheral analgesic activity at 9,5 mg/kg dose at s.c injection.

**Keywords** Scorpion, *Heterometrus laoticus*, analgesic activities, acetic acid writhing test