

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN DƯỢC LIỆU



NGUYỄN THỊ THU

**NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC
VÀ HOẠT TÍNH KHÁNG UNG THƯ *IN*
VITRO CỦA LOÀI NGHỆ ĐẰNG**

(*Curcuma zedoaroides* Chaveer. & Tanee),

HỌ GỪNG (Zingiberaceae)

LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

HÀ NỘI, 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN DƯỢC LIỆU

NGUYỄN THỊ THU

NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC
VÀ HOẠT TÍNH KHÁNG UNG THƯ *IN*
VITRO CỦA LOÀI NGHỆ ĐẰNG
(*Curcuma zedoaroides* Chaveer. & Tanee),
HỌ GỪNG (Zingiberaceae)

LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

CHUYÊN NGÀNH: Dược liệu - Dược học cổ truyền

MÃ SỐ: 9720206

Người hướng dẫn khoa học: 1. PGS.TS. Đỗ Thị Hà
2. PGS.TS. Nguyễn Hoàng Tuấn

HÀ NỘI, 2024

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan luận án này là công trình nghiên cứu khoa học của riêng tôi dưới sự hướng dẫn của **PGS.TS. Đỗ Thị Hà** và **PGS.TS. Nguyễn Hoàng Tuấn**. Các số liệu, kết quả trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ một công trình nào khác.

Tác giả luận án

NCS. Nguyễn Thị Thu

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án, tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ quý báu của các Thầy Cô giáo, các Nhà khoa học cùng đồng nghiệp, gia đình và bạn bè.

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc nhất tới **PGS.TS. Đỗ Thị Hà** và **PGS.TS. Nguyễn Hoàng Tuấn**, những người Thầy đã tận tình hướng dẫn, hết lòng chỉ bảo, giúp đỡ, tạo điều kiện thuận lợi nhất cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn **PGS.TSKH. Nguyễn Minh Khởi** - Viện Trưởng Viện Dược liệu và **ThS. Đỗ Thị Phương** - Trưởng Phòng Tổ chức hành chính, Viện Dược liệu đã tạo điều kiện thuận lợi nhất cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu. Tôi cũng vô cùng biết ơn **PGS.TS. Lê Nguyễn Thành** và **TS. Lê Thành Nghị** - lãnh đạo Khoa Hóa Phân tích - Tiêu chuẩn đã tạo điều kiện tối đa cho tôi trong quá trình làm thực nghiệm và hoàn thiện luận án.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới **TS. Lê Thị Kim Vân** cùng các đồng nghiệp tại Khoa Hóa Phân tích - Tiêu chuẩn, Khoa Hóa Thực vật, Khoa Công nghệ Chiết xuất, Trung tâm Tài Nguyên Dược liệu, Phòng Khoa học và Đào tạo và một số Khoa Phòng khác, Viện Dược liệu đã động viên tinh thần, giúp đỡ và cho tôi những lời khuyên quý báu để hoàn thành luận án.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến các Thầy, Cô trong hội đồng đánh giá luận án các cấp đã dành thời gian quý báu để đọc, đánh giá và góp ý cho luận án của tôi. Những ý kiến đóng góp và sự chỉnh sửa tỉ mỉ của các Thầy, Cô đã giúp tôi hoàn thiện luận án, cũng như mở rộng thêm kiến thức và cách nhìn nhận vấn đề trong quá trình nghiên cứu. Sự hỗ trợ và sự tận tâm của các Thầy, Cô là nguồn động lực lớn lao để tôi tiếp tục học hỏi và phát triển trên con đường học thuật.

Luận án được hỗ trợ một phần kinh phí từ đề tài “*Nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư và điều hòa miễn dịch của một số cây thuốc Việt Nam, mã số NĐT.85.KR/20*”. Ngoài ra, NCS. Nguyễn Thị Thu được tài trợ bởi Chương trình học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), mã số VINIF.2023.TS.123, do đó, tôi cũng xin gửi lời cảm ơn tới Nghị Định thư Việt - Hàn và Quỹ VINIF đã tạo điều kiện để tôi thực hiện luận án này.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới gia đình, người thân và bạn bè đã động viên, chia sẻ, giúp đỡ và tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi trong suốt quá trình nghiên cứu, học tập và hoàn thành luận án.

Một lần nữa, tôi xin chân thành cảm ơn tất cả những sự giúp đỡ quý báu đó!

NCS. Nguyễn Thị Thu

MỤC LỤC

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC HÌNH

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN	3
1.1. TỔNG QUAN VỀ CHI <i>CURCUMA</i> L.....	3
1.1.1. Thực vật học của chi <i>Curcuma</i> L.....	3
1.1.2. Thành phần hóa học của chi <i>Curcuma</i> L.	4
1.1.3. Tác dụng sinh học của chi <i>Curcuma</i> L.	15
1.1.4. Phân bố và công dụng của một số loài thuộc chi <i>Curcuma</i> L.....	27
1.2. TỔNG QUAN VỀ LOÀI NGHỆ ĐẮNG (<i>C. zedoaroides</i>)	29
1.2.1. Đặc điểm thực vật của loài Nghệ đắng	29
1.2.2. Sinh thái và phân bố của loài Nghệ đắng.....	29
1.2.3. Thành phần hóa học của loài Nghệ đắng	29
1.2.4. Tác dụng sinh học của loài Nghệ đắng	30
1.2.5. Công dụng của loài Nghệ đắng	30
1.3. TỔNG QUAN VỀ UNG THƯ'	31
1.3.1. Khái niệm	31
1.3.2. Phân loại.....	31
1.3.3. Cơ chế ung thư	32
1.3.4. Một số protein tham gia vào các con đường liên quan đến ung thư	36
1.3.5. Một số phương pháp đánh giá khả năng sống sót của tế bào ung thư	40
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	44
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	44
2.1.1. Nguyên liệu nghiên cứu	44
2.1.2. Thuốc thử, hóa chất, dung môi và dòng tế bào	45
2.1.3. Dụng cụ, máy móc và thiết bị nghiên cứu	47
2.2. NỘI DUNG NGHIÊN CỨU	49
2.2.1. Nội dung nghiên cứu về thành phần hoá học.....	49
2.2.2. Nội dung nghiên cứu về hoạt tính kháng ung thư.....	49

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	50
2.3.1. Phương pháp nghiên cứu thành phần hóa học	50
2.3.2. Phương pháp nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư	55
2.3.3. Xử lý số liệu	62
2.4. ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU	62
2.4.1. Địa điểm nghiên cứu thành phần hóa học	62
2.4.2. Địa điểm nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư	63
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	64
3.1. KẾT QUẢ XÁC ĐỊNH HÀM LƯỢNG, THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH GÂY ĐỘC TẾ BÀO UNG THƯ <i>IN VITRO</i> CỦA TINH DẦU	64
3.1.1. Kết quả xác định hàm lượng và thành phần hóa học của tinh dầu	64
3.1.2. Kết quả sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư <i>in vitro</i> của tinh dầu	69
3.2. KẾT QUẢ XÁC ĐỊNH THÀNH PHẦN HÓA HỌC THEO ĐỊNH HƯỚNG KHÁNG UNG THƯ <i>IN VITRO</i> CỦA CAO CHIẾT	69
3.2.1. Kết quả chiết xuất cao toàn phần và các cao phân đoạn của cao toàn phần	69
3.2.2. Kết quả sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư <i>in vitro</i> của cao chiết	71
3.2.3. Kết quả phân lập và xác định cấu trúc của các hợp chất	74
3.2.4. Kết quả xác định các thành phần bay hơi trong cao chiết bằng GC-MS	101
3.3. KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH KHÁNG UNG THƯ <i>IN VITRO</i> VÀ <i>IN SILICO</i> CỦA CÁC HỢP CHẤT	104
3.3.1. Kết quả sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư <i>in vitro</i> của các hợp chất	104
3.3.2. Kết quả nghiên cứu trên biểu hiện một số protein của các hợp chất tiềm năng	106
3.3.3. Kết quả mô phỏng tương tác phân tử nghiên cứu mối tương quan cấu trúc và hoạt tính kháng ung thư của hợp chất tiềm năng	108
3.4. KẾT QUẢ ĐỊNH LƯỢNG CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT	111
3.4.1. Kết quả nghiên cứu định lượng đồng thời (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-zedoarondiol và curdion trong dược liệu Nghệ đắng bằng HPLC-DAD	112
3.4.2. Ứng dụng phương pháp định lượng (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-zedoarondiol và curdion trên mẫu dược liệu Nghệ đắng	119
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	121

4.1. VỀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	121
4.2. VỀ KẾT QUẢ XÁC ĐỊNH THÀNH PHẦN HÓA HỌC	123
4.2.1. Về thành phần hóa học của tinh dầu	123
4.2.2. Về kết quả chiết xuất, phân lập và xác định cấu trúc của các hợp chất	126
4.2.3. Về kết quả phân tích thành phần bay hơi trong cao chiết bằng GC-MS....	131
4.2.4. Về kết quả định lượng.....	132
4.3. VỀ KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH KHÁNG UNG THƯ.....	133
4.3.1. Về kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư <i>in vitro</i> của tinh dầu	133
4.3.2. Về kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư <i>in vitro</i> của cao chiết và chất tinh khiết	138
4.3.3. Về kết quả nghiên cứu trên một số đích phân tử của các chất tiềm năng ..	142
4.3.4. Về kết quả mô phỏng tương tác phân tử nghiên cứu mối tương quan cấu trúc và hoạt tính kháng ung thư của hợp chất tiềm năng	142
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ	145
KẾT LUẬN.....	145
KIẾN NGHỊ	146
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ	147
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

STT	Ký hiệu, chữ viết tắt	Tiếng Anh	Diễn giải
1	^1H -NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton
2	^{13}C -NMR	Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon 13
3	A549	Human lung carcinoma cell line	Dòng tế bào ung thư phổi ở người
4	Ac	Acetyl	$\text{CH}_3\text{CO}-$
5	ADN		Acid deoxyribonucleic
6	AOAC	Association of Official Analytical Chemists	Hiệp hội Quốc tế chính thức trong Hợp tác Phân tích
7	Ara	Arabinoside	
8	Bax	Bcl-2-associated X	
9	COSY	Correlation Spectroscopy	Phổ tương tác 2 chiều đồng hạt nhân $^1\text{H} - ^1\text{H}$
10	CTPT		Công thức phân tử
11	DCM	Dichloromethane	CH_2Cl_2
12	DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium	Môi trường cơ bản dùng cho nhiều dòng tế bào khác nhau
13	DMSO	Dimethyl sulfoxide	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$
14	EGFR	Epidermal growth factor receptor	Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì
15	EOR		Tinh dầu thân rễ Nghệ đắng
16	EOL		Tinh dầu lá Nghệ đắng
17	EOPS		Tinh dầu thân giả Nghệ đắng
18	ESI-MS	Electrospray Ionisation - Mass Spectrometry	Phổ khối ion hóa phun mù điện tử
19	Et	Ethyl	C_2H_5
20	EtOAc	Ethyl acetate	$\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$

STT	Ký hiệu, chữ viết tắt	Tiếng Anh	Diễn giải
21	EtOH	Ethanol	C_2H_5OH
22	FBS	Fetal bovine serum	Huyết thanh phôi bò
23	GC-MS	Gas chromatography-mass spectrometry	Sắc ký khí - khối phổ
24	Glc	β -D-Glucopyranoside	
25	HepG2	Human hepatocellular carcinoma cell line	Dòng tế bào ung thư gan ở người
26	HER2	Epidermal growth factor receptor 2	Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì 2
27	HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation	Phổ tương quan dị nhân đa liên kết
28	HL-60	Human acute leukemia cell line	Dòng tế bào ung thư bạch cầu cấp tính ở người
29	HPLC	High Performance Liquid Chromatography	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
30	HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence	Phổ tương tác dị nhân lượng tử đơn
31	HT-29	Human colon adenocarcinoma cell line	Dòng tế bào ung thư ruột kết ở người
32	IARC	International Agency for Research on Cancer	Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế
33	IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	Nồng độ ức chế tối đa 50%
34	ICH	International Conference on Harmonization	Hội nghị Quốc tế về hài hòa hóa các thủ tục đăng ký dược phẩm sử dụng cho người
35	iPr	isopropyl	$-CH(CH_3)_2$
36	<i>J</i>		Hằng số tương tác (đơn vị là Hz)

STT	Ký hiệu, chữ viết tắt	Tiếng Anh	Diễn giải
37	JB6 C141	Mouse skin epidermal cell line	Dòng tế bào ung thư biểu bì da ở chuột
38	K562	Human chronic myelogenous leukemia cell line	Dòng tế bào ung thư bạch cầu mạn tính ở người
39	NMR	Nuclear Magnetic Resonance	Cộng hưởng từ hạt nhân
40	NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy	Phổ hai chiều tương tác không gian ^1H - ^1H
41	MB49	Mouse bladder carcinoma cell line	Dòng tế bào ung thư bàng quang ở chuột
42	MCF-7	Human breast carcinoma cell line	Dòng tế bào ung thư vú ở người
43	MDA-MB-231		
44	Me	Methyl	CH_3
45	MeOH	Methanol	CH_3OH
46	MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide	
47	m/z	Mass to charge ratio	Tỉ số giữa khối lượng và điện tích
48	Rha	α -L-Rhamnopyranoside	
49	Rut	Rutinoside	
50	SRB	Sulforhodamine B	
51	STT		Số thứ tự
52	TLC	Thin layer chromatography	Sắc ký lớp mỏng
53	TLTK		Tài liệu tham khảo
54	v/v	Volume/volume	Thể tích / thể tích
55	WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế thế giới
56	δ		Độ dịch chuyển hóa học (đơn vị là ppm)

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Danh sách một số loài <i>Curcuma</i> nghiên cứu về thành phần hóa học	4
Bảng 1.2. Phân bố và công dụng các loài thuộc chi <i>Curcuma</i> L.....	28
Bảng 3.1. Hàm lượng tinh dầu từ các bộ phận của Nghệ đắng	64
Bảng 3.2. Thành phần hóa học của tinh dầu từ các bộ phận của Nghệ đắng	65
Bảng 3.3. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư <i>in vitro</i> của tinh dầu Nghệ đắng	69
Bảng 3.4. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư <i>in vitro</i> của các cao chiết từ thân rễ Nghệ đắng	72
Bảng 3.5. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư <i>in vitro</i> của các cao chiết từ phần trên mặt đất Nghệ đắng	73
Bảng 3.6. Dữ liệu phổ của hợp chất R1 và chất tham khảo	76
Bảng 3.7. So sánh dữ liệu phổ của hợp chất R1-R3	79
Bảng 3.8. Dữ liệu phổ của hợp chất R2 và chất tham khảo	80
Bảng 3.9. Dữ liệu phổ của hợp chất R3 và chất tham khảo	81
Bảng 3.10. Dữ liệu phổ của hợp chất R4 và chất tham khảo	83
Bảng 3.11. Dữ liệu phổ của hợp chất R5 và chất tham khảo	84
Bảng 3.12. Dữ liệu phổ của hợp chất R6 và chất tham khảo	86
Bảng 3.13. Dữ liệu phổ của hợp chất R7 và chất tham khảo	87
Bảng 3.14. Dữ liệu phổ của hợp chất R8 và chất tham khảo	88
Bảng 3.15. Dữ liệu phổ của hợp chất R9 và chất tham khảo	90
Bảng 3.16. Dữ liệu phổ của hợp chất R10 và chất tham khảo	91
Bảng 3.17. Dữ liệu phổ của hợp chất R11 và chất tham khảo	93
Bảng 3.18. Dữ liệu phổ của hợp chất R12 và chất tham khảo	95
Bảng 3.19. Dữ liệu phổ của hợp chất AP1 và chất tham khảo.....	98
Bảng 3.20. Dữ liệu phổ của hợp chất AP2 và chất tham khảo.....	100
Bảng 3.21. Các thành phần dễ bay hơi có trong cao cao chiết RH và APH	102
Bảng 3.22. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư <i>in vitro</i> của các hợp chất phân lập từ thân rễ Nghệ đắng.....	105
Bảng 3.23. Kết quả docking của aeruginol (R8) với thụ thể EGFR và HER2	109
Bảng 3.24. Thông số pic của các chất định phân	114
Bảng 3.25. Quan hệ tuyến tính giữa nồng độ và diện tích pic của các chất.....	114
Bảng 3.26. Kết quả đánh giá tính thích hợp của hệ thống.....	116

Bảng 3.27. LOD và LOQ của (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-zedoarondiol và curdion	116
Bảng 3.28. Kết quả đánh giá độ lặp lại của phương pháp	117
Bảng 3.29. Độ thu hồi dược liệu Nghệ đắng	118
Bảng 3.30. Kết quả hàm lượng (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-zedoarondiol và curdion trong mẫu Nghệ đắng	120
Bảng 4.1. So sánh đặc điểm thực vật giữa loài <i>C. zedoaroides</i> và <i>C. zedoaria</i>	121
Bảng 4.2. Danh sách các chất phân lập từ Nghệ đắng	127
Bảng 4.3. Sự phân bố của các hợp chất từ Nghệ đắng trong chi <i>Curcuma</i> L.	129

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Một số hợp chất monoterpeneoid từ chi <i>Curcuma</i> L.	5
Hình 1.2. Một số hợp chất sesquiterpeneoid từ chi <i>Curcuma</i> L.	8
Hình 1.3. Một số hợp chất diterpeneoid từ chi <i>Curcuma</i> L.	8
Hình 1.4. Một số hợp chất sesterterpeneoid và triterpeneoid từ chi <i>Curcuma</i> L.....	9
Hình 1.5. Một số hợp chất diphenylheptanoid từ chi <i>Curcuma</i> L.....	10
Hình 1.6. Một số hợp chất diphenylpentanoid từ chi <i>Curcuma</i> L.....	10
Hình 1.7. Một số hợp chất diphenylalkanoid khác trong chi <i>Curcuma</i> L.	11
Hình 1.8. Một số dẫn xuất phenylpropen từ chi <i>Curcuma</i> L.....	11
Hình 1.9. Một số hợp chất flavonoid từ chi <i>Curcuma</i> L.	12
Hình 1.10. Một số hợp chất steroid từ chi <i>Curcuma</i> L.....	12
Hình 1.11. Một số hợp chất alkaloid từ chi <i>Curcuma</i> L.....	13
Hình 1.12. Một số hợp chất khác từ chi <i>Curcuma</i> L.	14
Hình 1.13. Cấu trúc của các hợp chất phân lập từ Nghệ đắng	30
Hình 2.1. Nghệ đắng (<i>Curcuma zedoaroides</i> Chaveer. & Tanee)	44
Hình 2.2. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu	50
Hình 2.3. Phản ứng nhuộm màu tế bào sống bằng phương pháp MTT	55
Hình 2.4. Phản ứng nhuộm màu tế bào sống bằng phương pháp SRB	56
Hình 3.1. Tóm tắt quá trình chiết xuất cao từ thân rễ Nghệ đắng	70
Hình 3.2. Tóm tắt quá trình chiết xuất cao từ phần trên mặt đất Nghệ đắng	71
Hình 3.3. Tóm tắt quá trình phân lập các hợp chất từ cao RH	74
Hình 3.4. Tóm tắt quá trình phân lập các hợp chất từ cao RE	75
Hình 3.5. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R1	77
Hình 3.6. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R2	78
Hình 3.7. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R3	82
Hình 3.8. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R4	83
Hình 3.9. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) chính của hợp chất R5 ..	85
Hình 3.10. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R6	86

Hình 3.11. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) chính của hợp chất R788	
Hình 3.12. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) chính của hợp chất R8 và hợp chất 1- <i>epi</i> -aerugidiol (C)	89
Hình 3.13. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R9	91
Hình 3.14. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R10	92
Hình 3.15. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R11	94
Hình 3.16. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R12	96
Hình 3.17. Tóm tắt quá trình phân lập các hợp chất từ cao APH	97
Hình 3.18. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác COSY và HMBC chính (B) của hợp chất AP1	99
Hình 3.19. Cấu trúc hóa học của hợp chất AP2	101
Hình 3.20. Ảnh hưởng của các hợp chất tinh khiết trên biểu hiệu của protein p53 trong dòng tế bào A549.....	106
Hình 3.21. Ảnh hưởng của hợp chất aerugidiol (R8) trên biểu hiệu của các protein trong dòng tế bào A549 theo nồng độ (0,3 - 1 μ M).....	107
Hình 3.22. Kết quả mô phỏng tương tác phân tử của các phối tử đồng kết tinh.....	108
Hình 3.23. Cấu trúc hình học 3D tối ưu của aerugidiol (R8).....	109
Hình 3.24. Sự tương tác 2D và 3D của aerugidiol (R8) trên vị trí hoạt động của protein EGFR và HER2	111
Hình 3.25. Phổ UV của (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-zedoarondiol và curdion.....	112
Hình 3.26. Sắc ký đồ đánh giá tính chọn lọc của phương pháp	113
Hình 3.27. So sánh phổ của các chất định phân trong mẫu thử dược liệu Nghệ đắng và trong mẫu chuẩn	113
Hình 3.28. Các đường chuẩn định lượng (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-zedoarondiol và curdion...	115
Hình 3.29. Sắc ký đồ HPLC-DAD phân tích mẫu Nghệ đắng.....	119
Hình 4.1. Các thành phần chính trong tinh dầu Nghệ đắng	125
Hình 4.2. Các hợp chất phân lập từ Nghệ đắng (R1-R12 , AP1 và AP2)	128

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), hiện nay có 65% dân số thế giới trong đó có 80% dân số ở các nước đang phát triển dựa vào y học cổ truyền để đáp ứng nhu cầu chăm sóc sức khỏe, trong đó chủ yếu là sử dụng thuốc từ cây cỏ. Ngành công nghiệp dược liệu đóng góp khoảng 100 tỉ USD và có tiềm năng tăng trưởng tốt trên toàn cầu. WHO báo cáo rằng việc kinh doanh dược liệu và thuốc từ dược liệu tăng trưởng với tỉ lệ 15% mỗi năm [1]. Cây thuốc đóng vai trò quan trọng trong quá trình nghiên cứu và phát triển thuốc mới, gần 25% thuốc trên thị trường hiện nay có nguồn gốc từ thực vật. Nhiều thuốc khác được bán tổng hợp từ các hoạt chất phân lập từ thực vật. Đến nay, WHO đã công nhận dược liệu là thành phần quan trọng trong chăm sóc sức khỏe ban đầu [1]. Ước tính trên thế giới có khoảng 500000 loài thực vật, trong đó chỉ có khoảng 6% loài được nghiên cứu hoạt tính và khoảng 15% loài được nghiên cứu thành phần hóa học [2]. Do đó, cần thiết phải triển khai các nghiên cứu để tạo cơ sở dữ liệu khoa học về cây cỏ làm thuốc, góp phần đảm bảo sử dụng cây cỏ làm thuốc một cách an toàn và hiệu quả.

Hiện nay, một trong những thách thức lớn nhất mà y học hiện đại đang phải đối mặt là ung thư. Đây là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới. Theo Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế (IARC) thuộc WHO, có khoảng 20 triệu ca ung thư được chẩn đoán vào năm 2022, tăng từ 18 triệu ca năm 2020. Các loại ung thư phổ biến nhất năm 2022 là ung thư phổi (2,5 triệu ca mắc mới), ung thư vú (2,3 triệu), ung thư đại trực tràng (1,9 triệu), ung thư tuyến tiền liệt (1,5 triệu) và ung thư dạ dày (9,7 triệu). Ở Việt Nam, tỷ lệ mắc ung thư năm 2022 thuộc top đầu thế giới với 180480 ca mắc mới và 409144 ca hiện mắc. Các loại ung thư phổ biến nhất là vú, gan, phổi, đại trực tràng và dạ dày. Đối với nam giới, ung thư gan, phổi, dạ dày, đại trực tràng và tiền liệt tuyến chiếm khoảng 64,3% tổng các loại ung thư. Ở nữ giới, ung thư vú, phổi, đại trực tràng, dạ dày và gan chiếm khoảng 60,1% tổng các loại ung thư [3]. Với sự phát triển của khoa học và công nghệ, các phương pháp điều trị ung thư ngày càng cải tiến và hiện đại hơn. Việc tìm kiếm và phát triển các thuốc mới có nguồn gốc từ thảo dược là một trong những xu thế của ngành Công nghiệp Dược hiện nay. Theo Newman D. J. và cộng sự, từ năm 1981 đến năm 2019, khoảng 25% tổng số thuốc chống ung thư mới được phê duyệt có liên quan đến các sản phẩm tự nhiên [4].

Một trong số dược liệu đã được nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính là Nghệ đắng (*Curcuma zedoaroides* Chaveer. & Tanee, Zingiberaceae). Loài này đã được mô tả lần đầu tiên vào năm 2008 bởi các nhà Thực vật người Thái Lan và có tên địa phương là Wan-Paya-NGOO-Tua-Mia, thường được sử dụng ở vùng đông bắc Thái Lan như một loại 'thuốc giải độc rắn cắn' [5], [6] và chăm sóc vết thương [6]. Nhóm nghiên cứu đã phát hiện Nghệ đắng ở Việt Nam năm 2017 tại xã Minh Lập, huyện Đồng Hỷ, tỉnh Thái Nguyên [7]. Mặc dù các nghiên cứu về loài này vẫn còn hạn chế. Tuy nhiên, một số loài thuộc chi *Curcuma* L. đã được nghiên cứu và sử dụng làm thuốc từ lâu đời [8]. Các loài *Curcuma* này cũng đã được báo cáo về hoạt tính kháng ung thư tiềm năng (chống tăng sinh, gây chết tế bào theo chương trình (apoptosis), tự thực bào,...) [9]. Do đó, đề tài Nghị định thư Việt - Hàn “**Nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư và điều hòa miễn dịch của một số cây thuốc Việt Nam**”, mã số NĐT.85.KR/20, đã lựa chọn Nghệ đắng là một trong số 24 loài được đưa vào sàng lọc hoạt tính kháng ung thư và điều hòa miễn dịch *in vitro*. Kết quả sàng lọc sơ bộ trên 2 dòng tế bào A549 và MCF-7 cho thấy cao toàn phần ethanol 70% của thân rễ Nghệ đắng ở nồng độ 20 µg/mL (với thời gian ủ mẫu 24 giờ) thể hiện khả năng ức chế sự sống sót của hai dòng tế bào này (tương ứng là 35,04 và 39,42%) [10]. Vì vậy, để cung cấp cơ sở khoa học góp phần nâng cao giá trị của loài Nghệ đắng, luận án “**Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính kháng ung thư *in vitro* của loài Nghệ đắng (*Curcuma zedoaroides* Chaveer. & Tanee), họ Gừng (Zingiberaceae)**” đã được thực hiện với các mục tiêu:

1. Xác định được thành phần, hàm lượng của tinh dầu và một số thành phần trong cao chiết có hoạt tính kháng ung thư *in vitro* của loài Nghệ đắng.
2. Sàng lọc được hoạt tính gây độc trên một số dòng tế bào ung thư *in vitro* của tinh dầu, cao chiết, chất phân lập để từ đó đánh giá ảnh hưởng của chất tiềm năng trên biểu hiện một số protein liên quan.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. TỔNG QUAN VỀ CHI *CURCUMA* L.

1.1.1. Thực vật học của chi *Curcuma* L.

1.1.1.1. Lịch sử chi *Curcuma* L.

Chi *Curcuma* được Linnaeus C. công bố năm 1753 [11] gồm 60 loài trong đó có 34 loài ở Thái Lan [12]. Vào năm 1950, Holttum R. E. đã công bố 9 loài ở bán đảo Malay [13]. Năm 1966 ở Thái Lan, Sirirugsa P. đã công bố 30 loài trong đó 7 loài chưa xác định được tên khoa học [14]. Theo thực vật chí Trung Quốc năm 2000 [15], khóa phân loại thực vật chi *Curcuma* L. có 12 loài. Năm 2006, Sabu liệt kê 20 loài phân bố ở nam Ấn Độ trong cuốn sách “Zingiberaceae và Costaceae của Nam Ấn Độ” [12]. Theo Nguyễn Quốc Bình [16], [17], chi *Curcuma* L. có khoảng 120 loài phân bố ở vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới châu Á, châu Phi đặc biệt là ở Nam Á và Đông Nam Á. Theo cơ sở dữ liệu mới nhất trên trang “Plant of the World Online (POWO 2024)” chi này bao gồm 167 loài được chấp nhận. Ở Việt Nam, hiện nay có tới 28 loài, phân bố rải rác từ Bắc vào Nam [16], [18].

1.1.1.2. Vị trí phân loại của chi *Curcuma* L.

Theo thực vật chí Đông Dương [19] và hệ thống phân loại của Takhtajan [20], chi *Curcuma* L. thuộc:

Giới (Kingdom): Thực vật (Planta)

Ngành (Division): Ngọc lan (Magnoliophyta)

Lớp (Class): Hành (Liliopsida)

Phân lớp (Subclass): Loa kèn (Liliidae)

Bộ (Order): Gừng (Zingiberales)

Họ (Family): Gừng (Zingiberaceae).

1.1.1.3. Đặc điểm thực vật của chi *Curcuma* L.

Cây thảo, cao 0,5 - 2 m, rễ phần lớn dạng ống, thân rễ có nhánh, dày, nạc, có mùi thơm. Lá có phiến hình mác rộng hay thuôn, hiếm khi là hình dải hẹp; cuống lá thường dài; lưỡi ngắn. Cụm hoa mọc từ thân rễ hay giữa các bẹ lá, hoa thường xuất hiện sau khi có lá, đôi khi hoa xuất hiện cùng lá hay trước lá. Các lá bắc dính với nhau nhiều hay ít ở phía dưới và làm thành dạng túi, phần trên xòe ra, mỗi lá bắc chứa một cụm nhỏ (Cincinus) có 2 - 7 hoa, phía đầu các lá bắc có màu sắc khác nhau, các lá bắc con mở đến gốc. Hoa có phần dưới đài hình ống hay chuông ngắn, trên xẻ sâu 1 bên, đầu xẻ

thành 2 hoặc 3 thùy dạng răng nhỏ; ống tràng dạng phễu hẹp, trên chia 3 thùy, các thùy gần bằng nhau hay thùy giữa hơi dài hơn hai thùy bên, đầu dạng mũ; bộ nhị có chỉ nhị ngắn, rộng; bao phấn 2 ô, gốc ô bao phấn kéo dài xuống phía dưới thành dạng cựa hay không, phần phụ trung đới kéo dài lên trên thành mào hay không; cánh môi có phần giữa dày, mỏng hơn ở hai bên. Bầu 3 ô [19].

1.1.1.4. Sinh thái của chi *Curcuma* L.

Cây ưa bóng, mọc dưới tán rừng ẩm, ven suối, ven nương rẫy, sinh trưởng tốt trên đất giàu dinh dưỡng, đất phù sa nhiều mùn ẩm, thoát nước và không chịu được úng [19].

1.1.2. Thành phần hóa học của chi *Curcuma* L.

Các nghiên cứu về thành phần hóa học cho thấy hơn 700 hợp chất từ 31 loài thuộc chi *Curcuma* L. (**Bảng 1.1.**) đã được phân lập và xác định (**Phụ lục 1**). Hầu hết các hợp chất được phân lập từ thân rễ, một số hợp chất được chiết tách từ phần trên mặt đất. Các hợp chất này có thể phân chia thành 6 nhóm chính gồm: terpenoid (**1-530**), diphenylalkanoid (**531-631**), các dẫn xuất phenylpropen (**632-650**), flavonoid (**651-665**), steroid (**666-672**), alkaloid (**673-676**) và các chất khác (**677-710**) [21]. Danh sách các hợp chất phân lập từ chi *Curcuma* L. được thống kê trong **Phụ lục 1.1**.

Bảng 1.1. Danh sách một số loài *Curcuma* nghiên cứu về thành phần hóa học

STT	Tên loài	STT	Tên loài
1	<i>C. aeruginosa</i> *	17	<i>C. chuanyujin</i>
2	<i>C. alismatifolia</i> *	18	<i>C. comosa</i>
3	<i>C. angustifolia</i> *	19	<i>C. haritha</i>
4	<i>C. aromatica</i> *	20	<i>C. heyneana</i>
5	<i>C. cochinchinensis</i> *	21	<i>C. inodora</i>
6	<i>C. elata</i> *	22	<i>C. leucorrhiza</i>
7	<i>C. harmandii</i> *	23	<i>C. mangga</i>
8	<i>C. kwangsiensis</i> *	24	<i>C. neilgherrensis</i>
9	<i>C. longa</i> *	25	<i>C. ochrorrhiza</i>
10	<i>C. parviflora</i> *	26	<i>C. oligantha</i>
11	<i>C. pierreana</i> *	27	<i>C. petiolata</i>
12	<i>C. xanthorrhiza</i> *	28	<i>C. phaeocaulis</i>
13	<i>C. zedoaria</i> *	29	<i>C. sichuanensis</i>
14	<i>C. amada</i>	30	<i>C. sylvatica</i>
15	<i>C. antinaia</i>	31	<i>C. wenyujin</i>
16	<i>C. caesia</i>		

Ghi chú: * Loài có ở Việt Nam [16], [18]

1.1.2.1. Các hợp chất terpenoid

Terpenoid là thành phần chính trong tinh dầu và là nhóm hợp chất lớn nhất được chiết xuất từ chi *Curcuma* L. với 531 dẫn xuất terpenoid (1-530) đã được báo cáo từ 31 loài thuộc chi *Curcuma* L. Các hợp chất terpenoid có trong chi *Curcuma* L. phần lớn là monoterpenoid (1-104) và sesquiterpenoid (105-485) trong tự nhiên. Ngoài ra còn có một số hợp chất thuộc nhóm diterpenoid (486-524), sesterterpenoid (525-527) và triterpenoid (528-530). Các hợp chất thuộc nhóm sesquiterpenoid chiếm số lượng nhiều nhất và đa dạng về cấu trúc hơn các nhóm khác [21].

a. Monoterpenoid

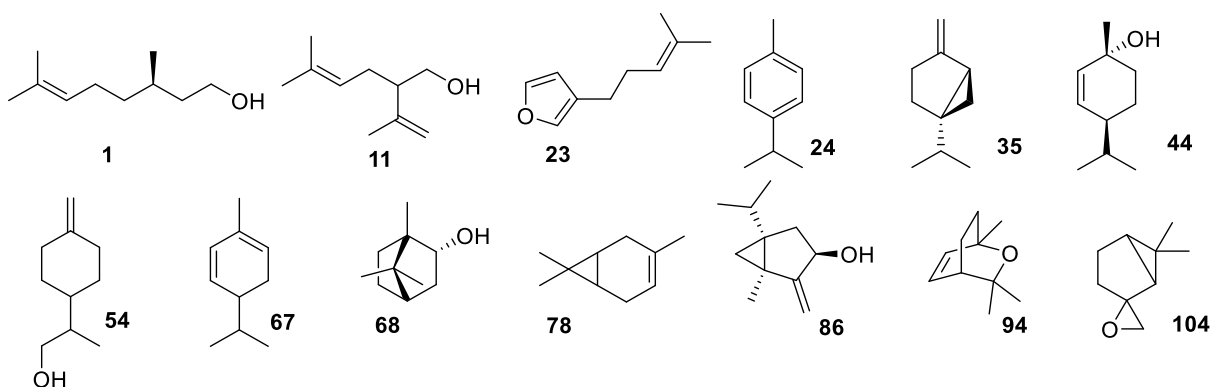
Các monoterpenoid trong chi *Curcuma* L. được chia thành 3 nhóm: acyclic (không vòng), menthan và bicyclic (hai vòng) với 104 hợp chất đã được xác định (1-104).

Acylic monoterpene (1-23): Monoterpenoid không chứa vòng trong cấu trúc phân tử, được hình thành bởi sự liên kết giữa phần đầu mạch và cuối mạch của các đơn vị isopren. 23 hợp chất thuộc nhóm này đã được báo cáo trong các loài thuộc chi *Curcuma* L. (Phụ lục 1.2).

Menthan monoterpene (24-67): Bao gồm 3 loại đồng phân là *o*-, *m*- và *p*-menthan. *p*-Menthan là monoterpenoid chiếm ưu thế, được phân lập từ các loài thuộc chi *Curcuma* L. (Phụ lục 1.3).

Bicyclic monoterpene (68-104): Monoterpenoid có hai vòng trong cấu trúc phân tử. 37 monoterpenoid dạng hai vòng (Phụ lục 1.4) được tìm thấy trong các loài thuộc chi *Curcuma* L. và có thể được chia thành 6 nhóm nhỏ: camphan, fenchan, caran, thujan, pinan và một số loại khác.

Một số hợp chất monoterpenoid từ chi *Curcuma* L. được trình bày ở **Hình 1.1**:



Hình 1.1. Một số hợp chất monoterpenoid từ chi *Curcuma* L.

b. Sesquiterpenoid

Sesquiterpenoid có cấu trúc C_{15} được cấu tạo bởi 3 đơn vị isoprenoid với 382 hợp chất (**105-486**) được xác định từ 28 loài thuộc chi *Curcuma* L. và được chia làm 11 nhóm nhỏ, trong đó bisabolan và guaian chiếm phần lớn.

Farnesan sesquiterpenoid (105-116): 12 farnesan sesquiterpenoid đã được tìm thấy trong các loài thuộc chi *Curcuma* L. (**Phụ lục 1.5**). Trong số các hợp chất này, (2Z,6E)-farnesol (**106**) và (E)- β -farnesen (**108**) có trong thành phần của nhiều loài thuộc chi *Curcuma* L.

Bisabolan sesquiterpenoid (107-196): Đây là nhóm chất lớn nhất được tìm thấy ở các loài *Curcuma* L. với 80 hợp chất, trong đó, chủ yếu là từ loài *C. longa* (**Phụ lục 1.6**).

Cadinan sesquiterpenoid (197-222): Bộ khung cadinan sesquiterpenoid phụ thuộc vào cấu trúc lập thể tương đối ở các nguyên tử carbon 1, 6 và 7. 26 sesquiterpenoid khung cadinan ở các loài thuộc chi *Curcuma* L. có thể chia làm 4 nhóm nhỏ cadalen (**197-199**), calamenen (**200-201**), cadinan (**202-214**) và muurolan (**215-222**) (**Phụ lục 1.7**).

Carabran sesquiterpenoid (223-229): Carabran tạo thành 1 nhóm nhỏ gồm 5,10-cycloxanthan. 7 hợp chất thuộc khung này đã được tìm thấy trong chi *Curcuma* L. (**Phụ lục 1.8**).

Curcuman sesquiterpenoid (230-234): Sesquiterpenoid khung curcuman là dạng 4,5-secoguaian. 5 hợp chất thuộc nhóm này đã được tìm thấy trong các loài thuộc chi *Curcuma* L. (**Phụ lục 1.9**).

Eleman sesquiterpenoid (235-246): là một nhóm nhỏ của sesquiterpenoid. 12 hợp chất eleman sesquiterpenoid đã được phân lập từ một số loài thuộc chi *Curcuma* L. (**Phụ lục 1.10**).

Eudesman và furanoeudesman sesquiterpenoid (247-287): Eudesman còn được gọi là selinan trong tài liệu đầu tiên. Eudesman sesquiterpenoid trong chi *Curcuma* L. có thể được chia thành các nhóm nhỏ như eudesman đơn giản (**247-268**), sesquiterpenoid furanoeudesman (**269-286**) và secoeudesman (**287**) (**Phụ lục 1.11**).

Germacran sesquiterpenoid (288-341): 54 hợp chất germacran sesquiterpenoid đã được tìm thấy trong 21 loài thuộc chi *Curcuma* L. và được chia thành các nhóm

germacran đơn giản, thiếu lacton hoặc vòng furan (**Phụ lục 1.12**), 12,8-germacranolid (322-334), 12,6-germacranolid (335-340) và bicyclogermacran sesquiterpenoid (341).

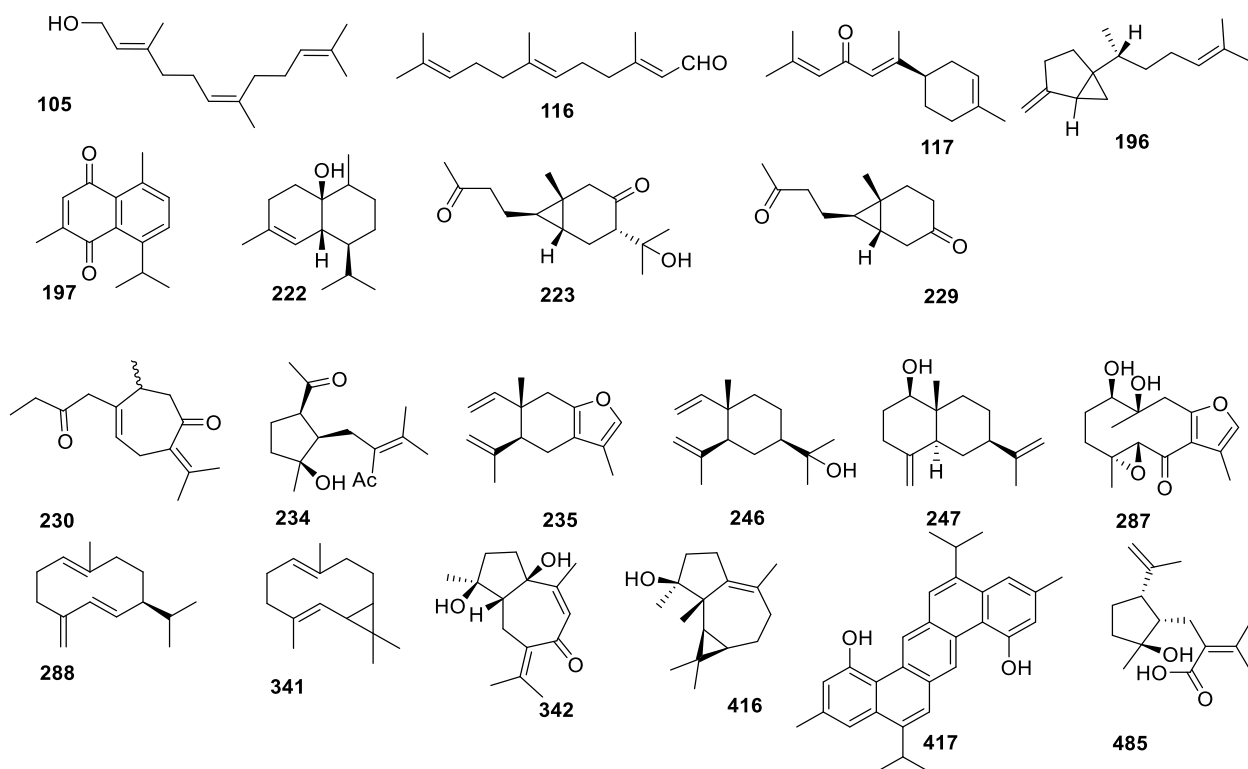
Guaian sesquiterpenoid (342-416): là nhóm sesquiterpenoid lớn thứ 2 được tìm thấy trong các loài thuộc chi *Curcuma* L.. Dựa trên sự đa dạng về cấu trúc của chúng, có thể chia nhóm này thành 6 nhóm nhỏ: guaian đơn giản (342-384), 12,6-guaianolid (385-408), 12,8-guaianolid (409-410), seco-abeoguaian (411), abeoguaian (412-414) và cycloguaian (415-416) (**Phụ lục 1.13**).

Dimer sesquiterpenoid (417-427): 11 hợp chất dimer sesquiterpenoid được tìm thấy trong loài *C. longa* và *C. aeruginosa* (**Phụ lục 1.14**).

Sesquiterpenoid khác: Ngoài các khung chính ở trên, 59 sesquiterpenoid khác thuộc 16 khung dưới đây cũng được báo cáo trong một số loài thuộc chi *Curcuma* L. (**Phụ lục 1.15**):

- (i) Aristolan (428)
- (ii) Aromadendran (429-435)
- (iii) Bourbonan (436)
- (iv) Caryophyllan (437-439)
- (v) Copaan (440-441)
- (vi) Cubeban (442-444)
- (vii) Cyclopentan sesquiterpenoid (445)
- (viii) Daucen (446)
- (ix) Himachalan (447-449)
- (x) Longifolan (450)
- (xi) Longipinan (451-452)
- (xii) Oplopan (453)
- (xiii) Patchoulan (454-457)
- (xiv) Santalan (458-460)
- (xv) Humulen (461-466)
- (xvi) Loại khác (467-485)

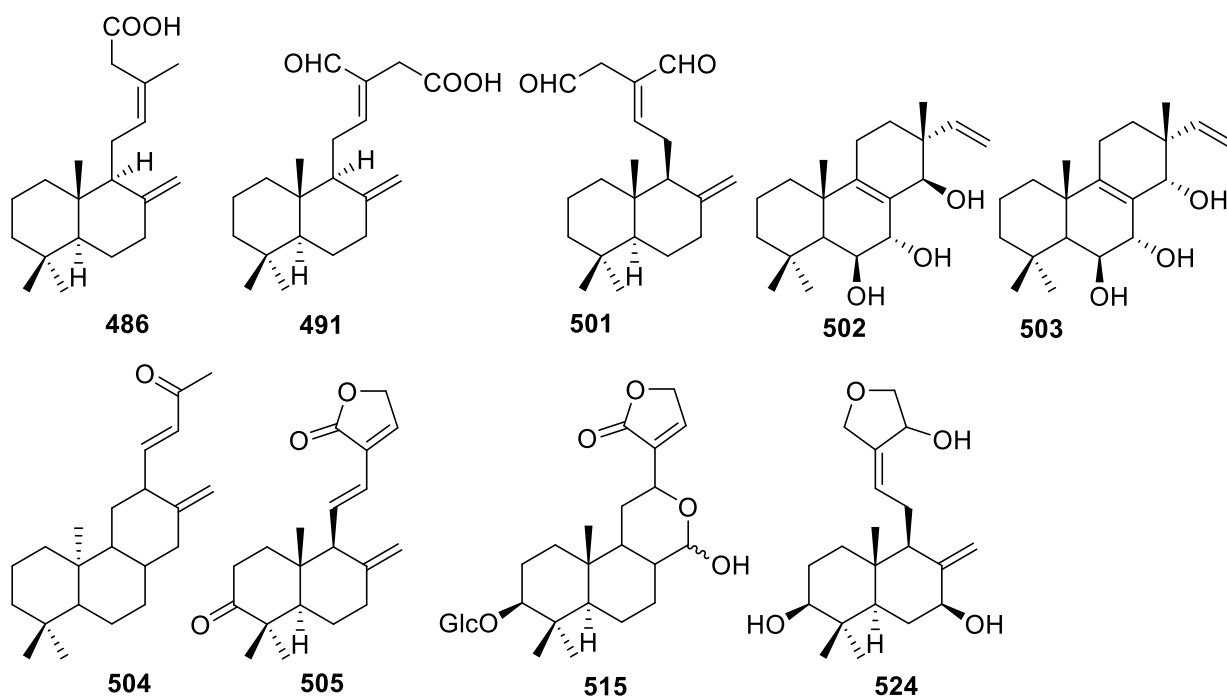
Một số hợp chất thuộc nhóm sesquiterpenoid từ chi *Curcuma* L. được trình bày ở **Hình 1.2**:



Hình 1.2. Một số hợp chất sesquiterpenoid từ chi *Curcuma L.*

b. Diterpenoid

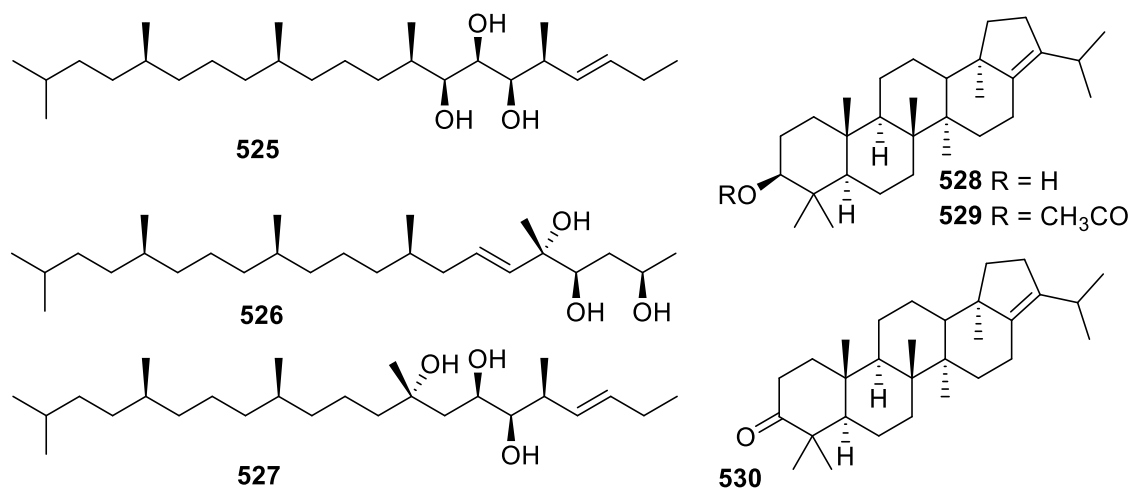
39 diterpenoid (486-524) phân lập từ một số loài thuộc chi *Curcuma L.* (**Phụ lục 1.16**) thuộc các khung labdan (486-501), isopimaran (502-504) và labdan lacton (505-524). Một số hợp chất thuộc nhóm diterpenoid từ chi *Curcuma L.* được trình bày ở **Hình 1.3**:



Hình 1.3. Một số hợp chất diterpenoid từ chi *Curcuma L.*

c. Sesterterpenoid và triterpenoid

3 homosesterterpenoid đã được tìm thấy trong thân rễ của loài *C. aromatica* (525-527). Ngoài ra, 3 triterpenoid cũng được tìm thấy trong thân rễ loài *C. longa* (528-530) (Hình 1.4).

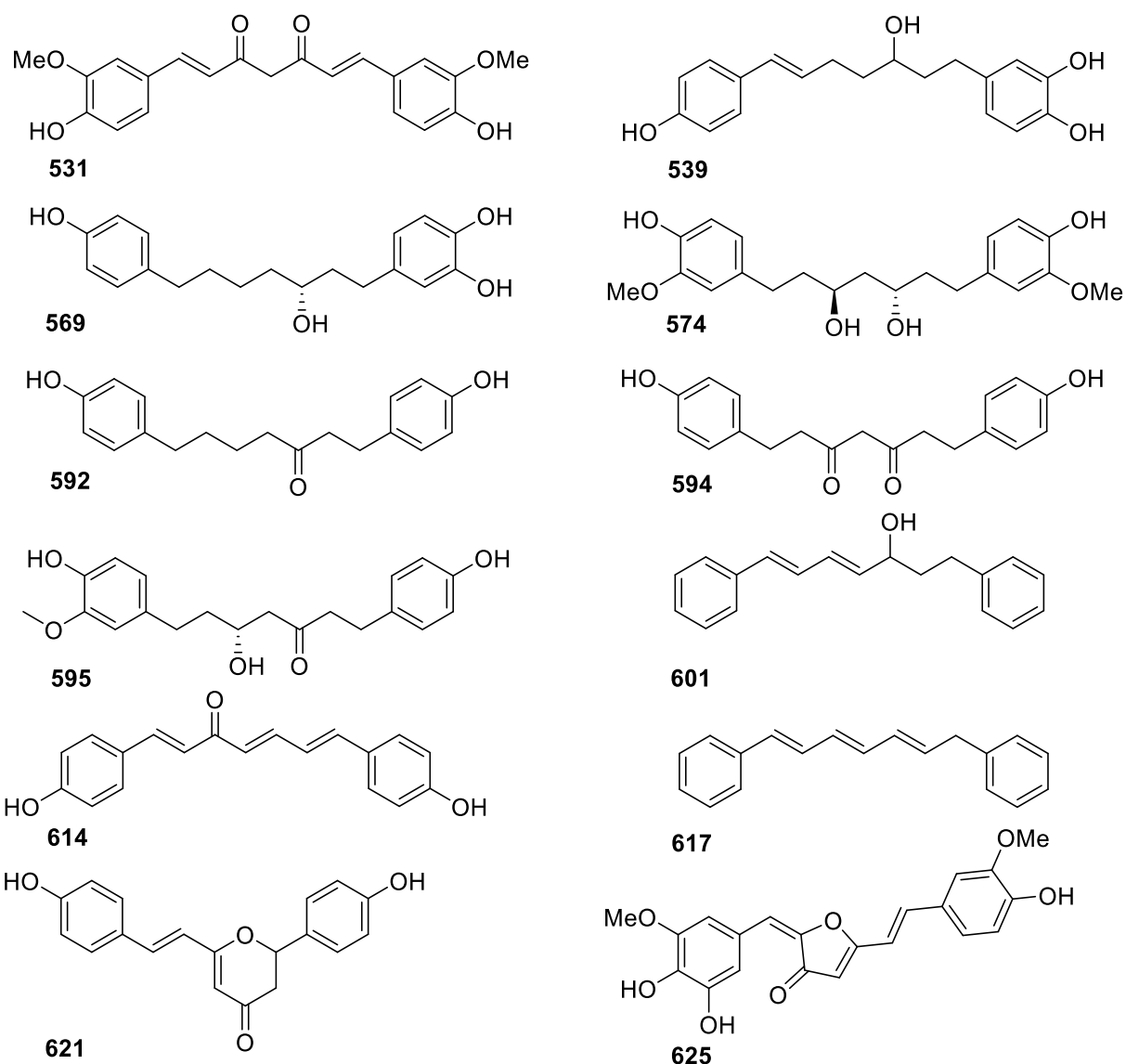


Hình 1.4. Một số hợp chất sesterterpenoid và triterpenoid từ chi *Curcuma* L.

1.1.2.2. Các hợp chất diphenylalkanoid

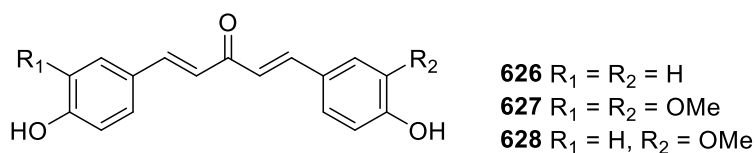
Diphenylalkanoid là một trong các nhóm hợp chất phổ biến nhất thuộc chi *Curcuma* L. với 101 hợp chất (531-631) đã được tìm thấy và báo cáo trong chi này. Dựa trên chiều dài mạch carbon giữa hai vòng benzen, diphenylalkanoid có thể chia ra làm các phân nhóm cơ bản như diphenylheptanoid (531-625), diphenylpentanoid (626-628) và các diphenylalkanoid khác (629-631) [21]. Trong đó, nhóm diphenylheptanoid chiếm phần lớn. Các hợp chất nhóm này chủ yếu được báo cáo trong thành phần của loài *C. longa*, *C. xanthorrhiza* và *C. comosa*.

Diphenylheptanoid: Nhóm chất có bộ khung aryl-C7-aryl (Phụ lục 1.17) với 96 hợp chất đã được báo cáo (531-625). Cấu trúc của diphenylheptanoid khác nhau ở các nhóm thế trong các vòng phenyl và chuỗi heptan. Các đơn vị chuỗi carbon có thể tuần hoàn giữa các vị trí C3 và C7 hoặc C2 và C5 tương ứng tạo thành vòng pyron hoặc furan [21]. Curcuminoid thuộc phân nhóm diphenylheptanoid và là hỗn hợp của 3 thành phần: Curcumin (curcumin I, ~70%), demethoxycurcumin (curcumin II, ~17%) và bisdemethoxycurcumin (curcumin III, ~3%). Một số hợp chất thuộc nhóm diphenylheptanoid từ chi *Curcuma* L. được trình bày ở Hình 1.5:



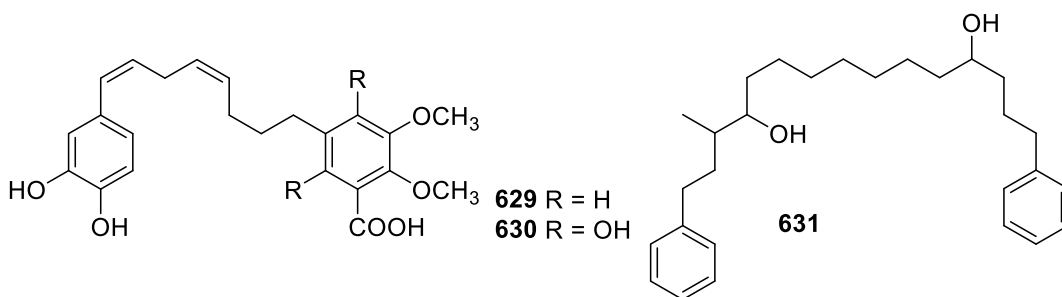
Hình 1.5. Một số hợp chất diphenylheptanoid từ chi *Curcuma L.*

Diphenylpentanoid: Trái ngược với diphenylheptanoid, diphenylpentanoid bao gồm 2 nhóm phenyl được liên kết bởi một chuỗi 5 carbon [21]. Các hợp chất diphenylpentanoid (626-628) được tìm thấy trong loài *C. longa* (Hình 1.6).



Hình 1.6. Một số hợp chất diphenylpentanoid từ chi *Curcuma L.*

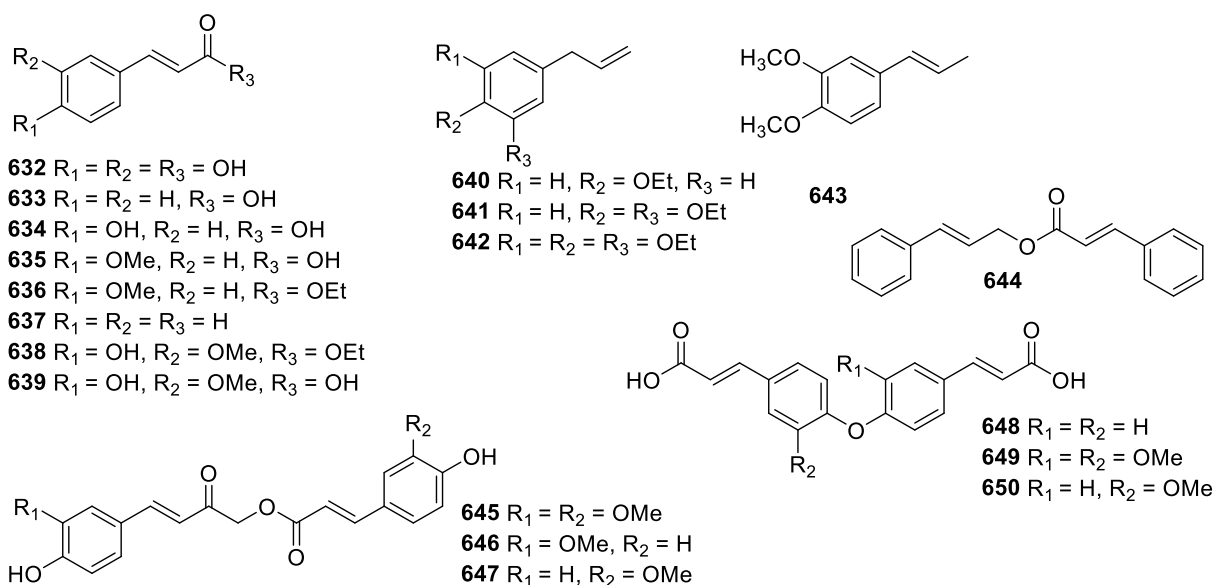
Diphenylalkanoid khác: Ngoài bộ khung aryl-C5/C7-aryl, một số diphenylalkanoid có bộ khung aryl-C9/C15-aryl (629-631) (Hình 1.7) [21].



Hình 1.7. Một số hợp chất diphenylalkanoid khác trong chi *Curcuma* L.

1.1.2.3. Các dẫn xuất phenylpropen

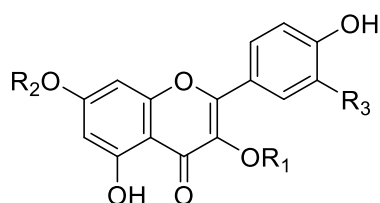
Các dẫn xuất phenylpropen đại diện cho một nhóm các sản phẩm tự nhiên được phân bố rộng rãi trong giới thực vật. Trong chi *Curcuma* L., các hợp chất này được báo cáo dưới dạng monophenylpropen (632-643) và diphenylpropen (644-650) (Hình 1.8) [21].



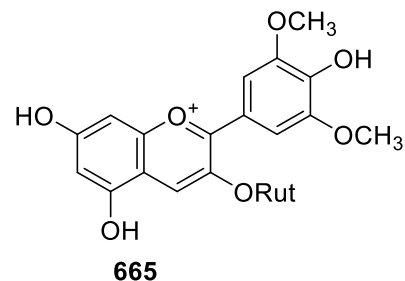
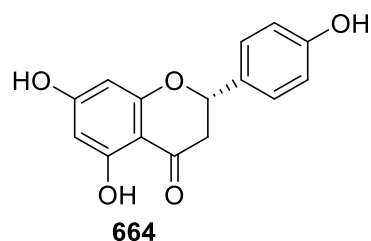
Hình 1.8. Một số dẫn xuất phenylpropen từ chi *Curcuma* L.

1.1.2.4. Các hợp chất flavonoid

Flavonoid là một nhóm lớn của thực vật, có cấu trúc cơ bản là diphenylpropan (C₆-C₃-C₆). Cho đến nay có khoảng 9000 hợp chất flavonoid đã được xác định cấu trúc. Mặc dù flavonoid thường gặp trong thực vật và là thành phần chính của nhiều dược liệu, tuy nhiên chỉ có khoảng 16 hợp chất flavonoid (651-665) được xác định từ chi *Curcuma* L. [21] (Hình 1.9).



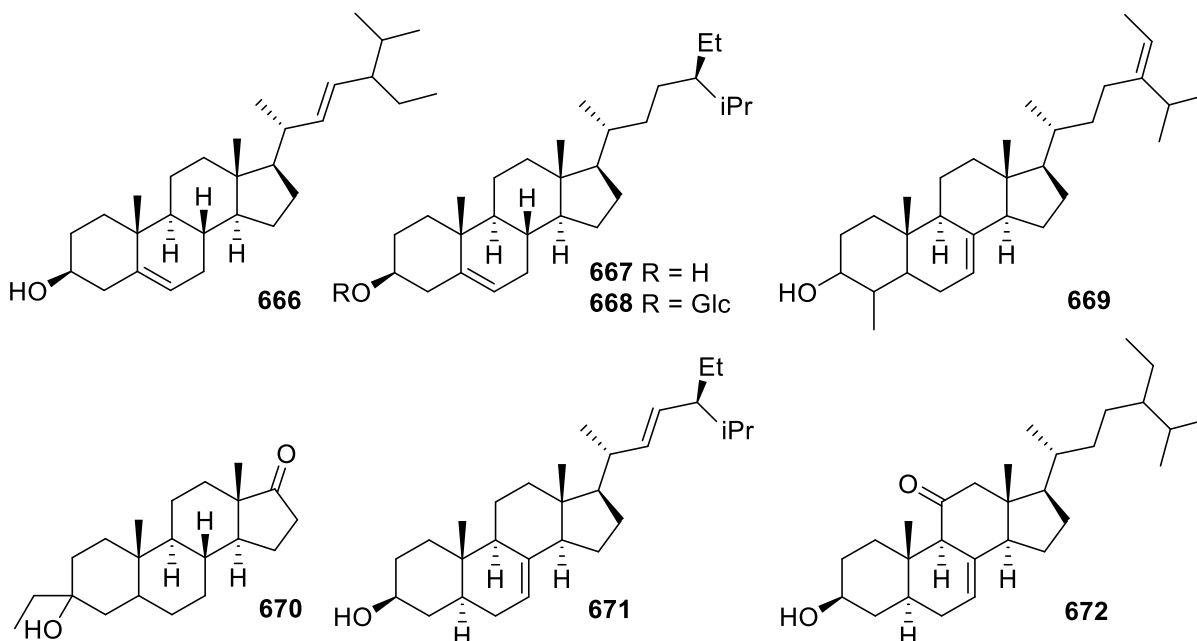
- 651** $R_1 = \text{Ara}, R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{OMe}$
652 $R_1 = \text{Ara}, R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{H}$
653 $R_1 = \text{Ara}(1 \rightarrow 2)\text{Ara}, R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{OMe}$
654 $R_1 = \text{Ara}(1 \rightarrow 2)\text{Ara}, R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{H}$
655 $R_1 = \text{Ara}, R_2 = R_3 = \text{H}$
656 $R_1 = \text{Ara}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OH}$
657 $R_1 = \text{Ara}(1 \rightarrow 2)\text{Ara}, R_2 = R_3 = \text{H}$
658 $R_1 = \text{Rha}(1 \rightarrow 2)\text{Rha}, R_2 = R_3 = \text{H}$
659 $R_1 = \text{Rha}(1 \rightarrow 2)\text{Rha}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OH}$
660 $R_1 = \text{Glc}, R_2 = \text{Rha}, R_3 = \text{OH}$
661 $R_1 = \text{Rha}, R_2 = R_3 = \text{H}$
662 $R_1 = \text{Rha}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OH}$
663 $R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OH}$



Hình 1.9. Một số hợp chất flavonoid từ chi *Curcuma* L.

1.1.2.5. Các hợp chất steroid

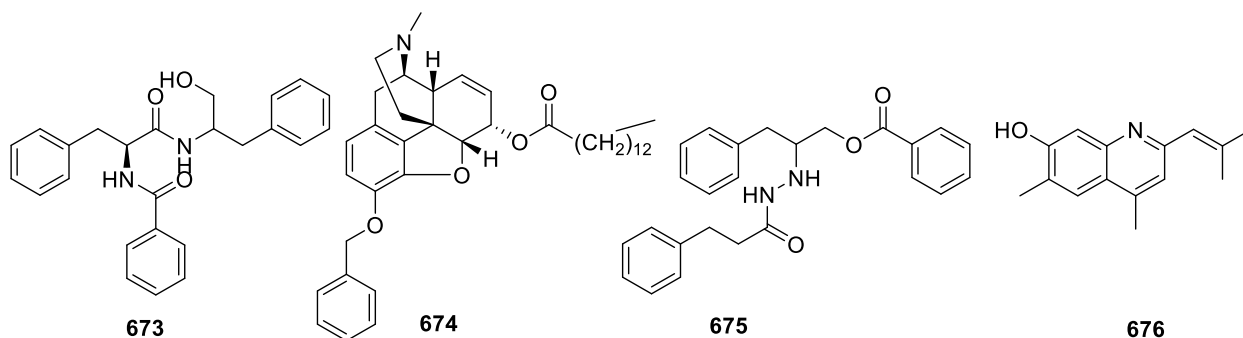
Steroid là một loại hợp chất hữu cơ có nguồn gốc tự nhiên hoặc tổng hợp. Các hợp chất steroid có cấu tạo từ 17 nguyên tử carbon xếp thành 4 vòng trong đó có 3 vòng cyclohexan và 1 vòng cyclopentan. Các hợp chất có khung steroid được phân lập từ các loài trong tự nhiên thường rất đa dạng và phong phú chẳng hạn như hợp chất digitalis, cholesterol,... Một số steroid (**666-672**) phân lập từ chi *Curcuma* L. được thể hiện ở **Hình 1.10** [21].



Hình 1.10. Một số hợp chất steroid từ chi *Curcuma* L.

1.1.2.6. Các hợp chất alkaloid

Alkaloid là những hợp chất hữu cơ có chứa nitơ, đa số có nhân dị vòng, có phản ứng kiềm, thường gặp trong thực vật, đôi khi gặp trong động vật, thường có dược tính mạnh và cho phản ứng hóa học với một số thuốc thử chung của alkaloid. Một số alkaloid (673-676) được tìm thấy trong chi *Curcuma* L. như **Hình 1.11** [21].



Hình 1.11. Một số hợp chất alkaloid từ chi *Curcuma* L.

1.1.2.7. Các hợp chất khác

Bên cạnh những hợp chất trên, một số hợp chất khác như acid béo, dẫn xuất benzen,... đã được phân lập từ một số loài thuộc chi *Curcuma* L. (677-710) [21] (**Hình 1.12**).

1.1.3. Tác dụng sinh học của chi *Curcuma* L.

1.1.3.1. Tác dụng chống ung thư

Một số hợp chất, cao chiết hay tinh dầu từ các loài *Curcuma* đã được báo cáo về hoạt tính chống ung thư của chúng (chống tăng sinh, apoptosis, tự thực bào,...) (**Phụ lục 2**).

a. Tác dụng trên ung thư của loài *C. longa* L.

C. longa thường được gọi là Nghệ, phổ biến tại Ấn Độ và có ở một số vùng ở Châu Á, được sử dụng như một loại gia vị, tạo màu sắc cho thực phẩm, làm chất bảo quản thực phẩm và được sử dụng trong y học cổ truyền để điều trị một số bệnh khác nhau như rối loạn chức năng mật, chán ăn, sổ mũi, ho, rối loạn chức năng gan, thấp khớp và viêm xoang [22]. Tác dụng chữa bệnh của loài này đã được nghiên cứu từ lâu và được chứng minh là có nhiều tác dụng sinh học như chống ung thư, chống viêm, chống oxy hóa, chống đông máu, chống đái tháo đường, kháng khuẩn, kháng nấm, kháng virus, hạ huyết áp và cholesterol [22].

Tác dụng chống ung thư tiềm năng của Nghệ đã được Kuttan R. và cộng sự báo cáo từ những năm 1980 [23]. Cao chiết ethanol từ thân rễ *C. longa* ức chế sự phát triển của tế bào buồng trứng ở chuột Hamster, đồng thời gây độc tế bào lympho và ung thư hạch Dalton. Trong một nghiên cứu so sánh trên 44 loài, *C. longa* được phát hiện có khả năng ức chế sự phát triển của các dòng tế bào ung thư đại tràng HCT116, SW480, CaCo2, HT-29 và SW837 [24]. Ngoài ra, *C. longa* cũng cho thấy khả năng ức chế sự phát triển của hai dòng tế bào bạch cầu: bệnh bạch cầu dòng tủy (U937) và bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (Molt4) [25], cùng với dòng tế bào phổi ở người (A549) [26], tế bào ung thư cổ tử cung ở người (HeLa) [27] và dòng tế bào hắc tố ở chuột (B164A5). Tác dụng gây độc tế bào của cao chiết *n*-hexan từ *C. longa* cũng đã được báo cáo trên dòng tế bào A549, cho thấy sự ức chế hoạt động telomerase phụ thuộc liều [28]. Curcuma C20 dialdehyd phân lập từ *C. longa* được báo cáo có khả năng ngăn chặn sự tăng sinh của các tế bào HCT116, HT-29 và HeLa; gây bất giữ chu kỳ tế bào ở pha G1 trên hai dòng tế bào HCT116 và HT-29 ở nồng độ thấp, trong khi nồng độ cao làm tăng quần thể tiểu G1 [29], [30], [31]. Đến nay, ít nhất 200 hợp chất đã được phân lập hoặc phát hiện từ lá, hoa, rễ và thân rễ của *C. longa*, chủ yếu thuộc nhóm terpenoid (monoterpenoid, sesquiterpenoid, diterpenoid và triterpenoid). Tuy nhiên, thành phần nổi bật nhất trong Nghệ là curcumin, với tiềm năng chống ung thư đáng kể đối với nhiều

loại ung thư, bao gồm ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tụy và ung thư đầu cổ, cả *in vitro* và *in vivo*. Hiệu quả và độ an toàn của curcumin, khi sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc chống ung thư khác, đã được chứng minh trong một số nghiên cứu lâm sàng (**Phụ lục 2.1**) [32]. Các nghiên cứu cho thấy curcumin có thể vừa ngăn ngừa vừa điều trị ung thư. Tác dụng chống ung thư của curcumin liên quan đến khả năng ngăn chặn sự tăng sinh của nhiều loại tế bào khối u, điều hòa các yếu tố phiên mã như NF- κ B, AP-1 và Egr-1; giảm sự biểu hiện của COX-2, LOX, NOS, MMP-9, uPA, TNF, chemokin, các phân tử bám dính bề mặt tế bào và cyclin D1; điều hòa giảm các thụ thể yếu tố tăng trưởng (như EGFR và HER2) và ức chế hoạt động của c-Jun N-terminal kinase, protein tyrosin kinase và protein serin/threonin kinase. Trong nhiều hệ thống, curcumin cũng đã được chứng minh là một chất chống oxy hóa và chống viêm mạnh. Bằng chứng cho thấy curcumin có khả năng ngăn chặn sự hình thành, phát triển và di căn của khối u. Về mặt dược lý, curcumin được chứng minh là an toàn, với các thử nghiệm lâm sàng cho thấy không có độc tính giới hạn liều ở liều 10 g/ngày. Tất cả các nghiên cứu này khẳng định tiềm năng lớn của curcumin trong việc ngăn ngừa và điều trị ung thư. Tuy nhiên, hiệu quả chống ung thư của curcumin bị hạn chế chủ yếu do tính hòa tan kém trong nước, dẫn đến sự hấp thu thấp và sinh khả dụng đường uống kém, cùng với độ ổn định hóa học thấp. Để khắc phục những hạn chế này, nhiều phương pháp đã được thực hiện, như thay đổi cấu trúc và sử dụng hệ thống phân phối thuốc. Các thành phần quan trọng góp phần vào hoạt động sinh học của curcumin bao gồm nhóm cho hydro, nhóm β -diketon, các vòng phenyl và các nhóm thế trên chúng. Việc biến đổi hóa học của các gốc này đã tạo ra các dẫn xuất curcumin hiệu quả hơn và/hoặc tăng cường độ hòa tan và ổn định trong nước. Hơn nữa, nhiều hệ thống phân phối khác nhau đã được phát triển để vận chuyển curcumin đến tế bào ung thư hoặc xenograft động vật bằng cách sử dụng polyme tự nhiên hoặc tổng hợp [32], [33].

Ngoài ra, tinh dầu Nghệ đã được báo cáo là có tác dụng chống ung thư, đặc biệt đối với tế bào ung thư biểu mô ở khoang miệng người (KB) và tế bào ung thư bạch cầu chuột (P388), với các giá trị IC₅₀ lần lượt là 1,088 và 0,084 mg/mL [34]. Tinh dầu này cũng có khả năng gây độc tế bào đối với ung thư tuyến tụy (PANC-1), khối u ác tính (B16), ung thư tuyến tiền liệt (LNCaP) và ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung ở người (HeLa), nhờ sự có mặt của các hợp chất như *ar*-turmeron, α -turmeron, β -turmeron,

curlon, *ar*-curcumen, zingiberen và β -sesquiphellandren [35], [36], [37], [38]. Khi kết hợp với curcumin, turmeron từ tinh dầu Nghệ làm giảm quá trình gây ung thư ruột kết ở chuột thông qua cơ chế kháng viêm [39]. Tinh dầu Nghệ cũng đã được chứng minh có tác dụng bảo vệ mạnh chống lại sự gia tăng vi nhân do benzo[a]pyren gây ra trong tế bào lympho, đồng thời bảo vệ tế bào ở những bệnh nhân xơ hóa dưới niêm mạc miệng – một tình trạng tiền ung thư đối với ung thư miệng [40], [41]. Ngoài ra, tinh dầu từ lá Nghệ còn cho thấy hoạt tính gây độc tế bào mạnh đối với tế bào ung thư vú (Hs578T) và tuyến tiền liệt (PC-3) [42].

b. Tác dụng trên ung thư của loài C. aromatica Salisb.

C. aromatica Salisb. thường được gọi là Nghệ trắng [43] và đứng thứ hai trong số các loài *Curcuma* được sử dụng rộng rãi bên cạnh Nghệ vàng (*C. longa*). Loài này phân bố phổ biến tại Ấn Độ, Trung Quốc và có tại một số tỉnh ở Việt Nam (Đắk Lắk, An Giang). *C. aromatica* đã được sử dụng như một loại mỹ phẩm. Các tác dụng dược lý của Nghệ trắng và cao chiết của nó đã được báo cáo là chống độc, chống viêm, làm lành vết thương, chống tạo hắc tố, chống oxy hóa và dọn gốc tự do, giảm ho,...[44].

Các báo cáo về hoạt tính chống ung thư cho thấy cao chiết nước từ *C. aromatica* có khả năng ức chế sự tăng sinh của tế bào ung thư biểu mô ruột kết người (LS-174-T). Quá trình này được thực hiện thông qua việc cảm ứng apoptosis theo cả con đường nội bào và ngoại bào bằng cách kích hoạt các caspase-3, -8 và -9. Hiệu quả chống khối u có thể liên quan đến việc gây apoptosis và bắt giữ pha G2/M thông qua sự điều hòa giảm của cyclin B1 và CDK1 mà không có sự tham gia của p53 [45]. Điều trị bằng *C. aromatica* cũng được báo cáo là kéo dài thời gian sống sót và giảm độc tính [46], [47]. Bên cạnh đó, *C. aromatica* còn có tác dụng chống tăng sinh trên tế bào ung thư biểu mô gan Hepa1-6 thông qua cơ chế apoptosis. Sự ức chế tăng trưởng này có liên quan đến việc bắt giữ chu kỳ tế bào, chuyển vị cytochrom C, hoạt hóa caspase-3, suy thoái poly-ADP-ribose polymerase (PARP) và làm mất điện thế màng ty thể [47]. Hoạt tính chống ung thư của *C. aromatica* được cho là do sự có mặt của các sesquiterpenoid như β -elemen, germacron và các dẫn xuất của curcumin – những hợp chất đã được báo cáo có khả năng chống ung thư.

Tinh dầu *C. aromatica* cũng thể hiện hoạt tính chống ung thư thông qua nhiều cơ chế như gây độc tế bào trên các dòng tế bào LNCaP, HepG2 (dòng tế bào ung thư gan ở người) và B16 [48], [49]; ngăn chặn sự phát triển của tế bào ung thư gan *in vivo* và *in*

vitro [47] và cảm ứng apoptosis trong các tế bào ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) [50]. Các hợp chất *ar-tumeron*, *turmeron* và *curdion* từ tinh dầu *C. aromatica* được báo cáo có khả năng chống tăng sinh *in vitro* và *in vivo* đối với tế bào ung thư thanh quản (Hep-2) [51]. Việc truyền tinh dầu *C. aromatica* qua động mạch gan cho thấy hiệu quả ức chế khối u gan ở bệnh nhân ung thư gan nguyên phát [52] và trên mô hình chuột bị ung thư gan do cấy ghép [53], [54]. Ngoài ra, tinh dầu *C. aromatica* còn ức chế sự phát triển của tế bào ung thư biểu mô gan với tỷ lệ 51-52% thông qua việc giảm tổng hợp ADN và thu nhỏ diện tích nhân tế bào [54]. Hoạt tính chống ung thư của tinh dầu này được cho là do sự có mặt của β -elemen, *curcumol* và *curdion* [55]. Hơn nữa, tinh dầu *C. aromatica* cũng cho thấy khả năng ngăn ngừa ung thư gan do hóa chất gây ra, với tác dụng rõ rệt trên ung thư biểu mô tế bào gan *in vitro* và *in vivo* [47]. Tiền xử lý bằng tinh dầu *C. aromatica* (100 mg/kg trong 3 ngày) đã bảo vệ chuột khỏi tổn thương gan do viêm và tổn thương oxy hóa do concanavalin A gây ra, từ đó có thể làm giảm tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan.

c. Tác dụng trên ung thư của loài C. zedoaria Rosc.

C. zedoaria Rosc. còn được gọi là Nghệ đen hay Nga truật [56], có nguồn gốc từ vùng Đông Bắc Ấn Độ. Cây mọc tự nhiên và được trồng khắp vùng nhiệt đới Nam và Đông Nam châu Á. Ở Việt Nam, Nga truật phân bố rộng rãi ở khắp các tỉnh vùng núi và trung du. *C. zedoaria* là một cây thuốc dân tộc nổi tiếng được sử dụng trong điều trị các bệnh như: dạ dày, giun sán, nôn mửa, rong kinh, tổ đũa, dị ứng, cổ chướng, phong, viêm hạch và mụn nhọt. *C. zedoaria* được báo cáo là có tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm, chống ung thư, chống dị ứng, chống đông máu, kháng nọc độc, chống viêm, giảm đau, chống oxy hóa, kích hoạt tiểu cầu, bảo vệ gan và tác dụng diệt ấu trùng [57].

Hoạt tính gây độc tế bào của *C. zedoaria* đã được báo cáo là chống lại dòng tế bào ung thư phổi (NCI-H40) [58]. *C. zedoaria* thể hiện tác dụng chống tăng sinh và ức chế xâm lấn trên tế bào ung thư thực quản người (TE-8) với tính đặc hiệu cao ở liều thấp. Cao chiết *C. zedoaria* cảm ứng apoptosis ở tế bào TE-8 thông qua các con đường phụ thuộc caspase, bao gồm kích hoạt caspase-3, caspase-9 và phân cắt PARP, đồng thời ức chế Bcl-2 thông qua tín hiệu Akt/mTOR. *C. zedoaria* còn điều hòa tăng biểu hiện PTEN, giảm phosphoryl hóa Akt, mTOR và STAT3, đồng thời làm suy yếu hoạt động của FGFR1 và MMP-2. Tác dụng kháng u của cao chiết *C. zedoaria* đã được chứng minh trên mô hình chuột cấy ghép tế bào ung thư thực quản người, cho thấy sự hình

thành khối u bị ức chế đáng kể khi điều trị bằng cao chiết này [59]. Ngoài ra, cao chiết nước từ *C. zedoaria* cũng ức chế sự phát triển của tế bào u ác tính B16, giảm số lượng nốt di căn phổi và kéo dài tuổi thọ chuột. Hoạt động điều hòa chức năng của đại thực bào bởi *C. zedoaria* có thể góp phần vào tác dụng chống di căn này [60]. Trong mô hình chuột ung thư biểu mô cổ trướng Ehrlich (EAC), *C. zedoaria* làm giảm thể tích khối u, hồng cầu, số lượng tế bào khối u còn tồn tại, đồng thời cải thiện chỉ số huyết học và khả năng chống oxy hóa [61]. Một số hợp chất phân lập từ *C. zedoaria* đã được phát hiện có hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư khác nhau: α -curcumen gây apoptosis trong tế bào ung thư cổ tử cung (SiHa) [62], isocurcumenol thể hiện hoạt tính chống khối u trên dòng tế bào A549, KB và K562 (bạch cầu) và DLA (u lympho ở chuột) [63]. Polysaccharid từ *C. zedoaria* cho thấy khả năng kháng u trong mô hình chuột cấy ghép tế bào sarcoma 180, làm giảm kích thước khối u và ngăn ngừa đột biến nhiễm sắc thể [64]. Các curcuminoid từ *C. zedoaria* đã được báo cáo là ức chế sự phát triển của ung thư biểu mô buồng trứng (OVCAR-3), ung thư máu (HL-60), sarcoma S-180 và tế bào cổ tử cung chuột (U-14) [65]. Curcumenon và curcumenol thể hiện hoạt tính chống tăng sinh mạnh và cảm ứng apoptosis trên dòng tế bào ung thư phổi ở người (MCF-7) [66] trong khi curzerenon và alismol ức chế sự tăng sinh của MCF-7, ung thư biểu mô cổ tử cung người (Ca Ski) và HCT116 [67].

Tinh dầu *C. zedoaria* cũng cho thấy hoạt tính gây độc tế bào mạnh và chọn lọc, ức chế sự phát triển của các loại ung thư như SiHa, ung thư đại trực tràng (SNU-1), ung thư gan ở người (HepG2) [68], ung thư biểu mô tuyến dạ dày ở người (AGS) [69], tế bào hình sao [70], tế bào u ác tính của chuột (B16BL6), tế bào ung thư gan ở người (SMMC-7721) và tế bào HL-60 [70], [71]. Đáng chú ý, trong các thử nghiệm *in vitro*, tế bào nội mô bình thường ít nhạy cảm với tinh dầu *C. zedoaria* hơn so với tế bào ung thư [72]. Hoạt tính gây độc tế bào này được thể hiện thông qua việc ức chế biệt hóa tế bào đơn nhân, kìm hãm sự tăng sinh, bắt giữ chu kỳ tế bào và cảm ứng apoptosis [70], [73]. Tinh dầu này cũng cho thấy tác dụng mạnh trong việc gây apoptosis ở các tế bào NSCLC [74] và ức chế sự tăng sinh tế bào HCT116 bằng cách gây lão hóa và apoptosis phụ thuộc vào liều lượng và thời gian [75]. Khi kết hợp với paclitaxel, tinh dầu *C. zedoaria* còn tăng cường tác dụng hiệp đồng chống khối u và thúc đẩy apoptosis ở tế bào ung thư buồng trứng ở người (SKOV3) [76]. Trong mô hình *in vivo*, tinh dầu *C. zedoaria* (tiêm phúc mạc) đã ức chế đáng kể sự phát triển của tế bào ung thư phổi ở

người (H1299) thông qua việc ức chế con đường truyền tín hiệu protein kinase B (Akt)/NF- κ B [74]. Tinh dầu này cũng được báo cáo là có khả năng ức chế sự hình thành mạch máu *in vitro* và *in vivo*, góp phần vào việc ngăn chặn sự phát triển của khối u [72]. Cụ thể, tinh dầu *C. zedoaria* ức chế mạnh sự hình thành mạch do yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) kích thích và giảm sự biểu hiện của các matrix metalloproteinases (MMPs) [72]. Trong các nghiên cứu trên động vật gặm nhấm, tinh dầu này đã thể hiện tác dụng chống khối u ở chuột được cấy ghép tế bào ung thư gan [77]. Ngoài ra, tinh dầu *C. zedoaria* cũng được sử dụng trong lâm sàng tại Trung Quốc để điều trị ung thư biểu mô gan [46].

d. Tác dụng trên ung thư của loài C. amada Roxb.

C. amada Roxb. còn được gọi là Gừng xoài [78] vì thân rễ rất giống gừng nhưng có vị xoài sống, được sử dụng trong sản xuất dưa chua và các thực phẩm khác. Các tác dụng sinh học của loài này bao gồm: gây độc tế bào, chống oxy hóa, kháng khuẩn, kháng nấm, chống viêm, ức chế kết tập tiểu cầu, chống dị ứng, ức chế enterokinase, hệ thần kinh trung ương, chống trầm cảm và giảm đau [79].

Các nghiên cứu về hoạt tính kháng ung thư của *C. amada* cho thấy cao chiết của loài này có tác dụng chống lại tế bào ung thư phổi tế bào lớn ở người (NCI-H460) [58] và A549. Tất cả các cao chiết đều thể hiện độc tính tương đối cao đối với tế bào ung thư so với các tế bào bình thường [79]. Tiềm năng chống ung thư và cơ chế hoạt động của cao chiết CO₂ siêu tới hạn từ *C. amada* trên dòng tế bào u nguyên bào thần kinh đệm người (U-87MG) cũng đã được báo cáo. Kết quả cho thấy cao chiết này có độc tính tế bào cao hơn so với temozolomid, etoposid, curcumin và Nghệ, đồng thời có tính đặc hiệu cao đối với tế bào u não. Điều trị bằng *C. amada* gây apoptosis ở tế bào u nguyên bào thần kinh đệm theo cách phụ thuộc vào liều lượng và điều hòa giảm các gen liên quan đến apoptosis, tăng sinh tế bào, hoạt động telomerase và kháng thuốc [80]. *C. amada* hoạt động thông qua con đường tín hiệu (protein kinase B), ức chế Akt và kích hoạt sự phosphoryl hóa AMPK α (protein kinase được hoạt hóa bởi AMP - 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase), đồng thời điều hòa các gen sốc nhiệt 90 (HSP90) và AMPK α . Akt khi tự do góp phần vào sự phát triển hoặc lan rộng của ung thư [80]. Hoạt tính chống ung thư của dược liệu này có thể là do sự có mặt của các hợp chất như difurocumenonol và amadaldehyd đã được chứng minh là có hoạt tính chống ung thư [79], [81].

Tinh dầu *C. amada* được chiết bằng CO₂ siêu tới hạn (CAC-EO) cho thấy tác dụng gây độc tế bào chọn lọc đối với dòng tế bào U-87MG (IC₅₀ = 4,92 µg/mL). CAC-EO có thể gây ra quá trình apoptosis trong các tế bào khối u não theo cách phụ thuộc vào liều lượng [82]. Ngoài ra, CAC-EO còn thể hiện hiệu quả chống ung thư đối với các tế bào u nguyên bào thần kinh đệm cả *in vitro* và *in vivo*, khi thử nghiệm trên chuột suy giảm miễn dịch cấy ghép khối u. Đặc biệt, khi kết hợp với irinotecan, một loại thuốc hóa trị, CAC-EO đã gần như ức chế hoàn toàn sự phát triển của khối u [83]. Hơn nữa, CAC-EO còn có độc tính cao đối với các dòng tế bào u cơ vân ác tính (SJRH30) và u cơ vân ác tính thể phôi (RD), với các giá trị IC₅₀ lần lượt là 7,13 µg/mL và 7,50 µg/mL. Nó cũng thể hiện tác dụng hiệp đồng khi kết hợp với vinblastin và cyclophosphamid, làm tăng khả năng gây apoptosis so với khi dùng riêng lẻ các tác nhân này [84].

e. Tác dụng trên ung thư của loài C. caesia Roxb.

C. caesia Roxb. thường được gọi là Nghệ đen do thân rễ màu đen hơi xanh, có thể phân biệt dựa vào mùi đắng và hăng, phân bố phổ biến tại Ấn Độ. Các tài liệu cho thấy *C. caesia* có đặc tính kháng u, chống viêm, bảo vệ gan, chống oxy hóa, giảm đau bụng và đau dạ dày [85].

Tác dụng chống tăng sinh của *C. caesia* đã được chứng minh trên ba dòng tế bào ung thư ở người: MCF-7, HCT116 và ung thư buồng trứng (PA-1) thông qua thử nghiệm SRB (sulforhodamin B) [86]. *C. caesia* cũng thể hiện khả năng gây độc tế bào đối với tế bào ung thư hạch ác tính Ehrlich cả *in vitro* và *in vivo*. Cao methanol của *C. caesia* làm giảm đáng kể thể tích và trọng lượng khối u, đồng thời kéo dài tuổi thọ của chuột mang EAC. Tác dụng kháng u này có thể liên quan đến đặc tính gây độc tế bào và chống oxy hóa của nó. Việc giảm stress oxy hóa trong các mô khác nhau của chuột mang EAC góp phần làm giảm khả năng sống sót của tế bào ung thư này [87]. Ngoài ra, *C. caesia* còn được báo cáo có tác dụng bảo vệ gan chống lại ung thư gan gây ra bởi diethyl nitrosamin (DEN). Nó giúp làm giảm nồng độ các enzym gan như AST (aspartat aminotransferase), ALT (alanin aminotransferase), ALP (phosphatase kiềm) và AChE (acetylcholine esterase) do DEN gây ra, đồng thời ngăn ngừa sự suy giảm hệ thống chống oxy hóa có enzym và không enzym trong gan của động vật được điều trị bằng DEN so với nhóm đối chứng. *C. caesia* cũng có khả năng sửa chữa tổn thương mô gan do sự phát triển của khối u [88]. Hơn nữa, *C. caesia* làm giảm nồng độ TNF- α (yếu tố hoại tử khối u- α) và ức chế hoạt động liên kết của NF- κ B (yếu tố nhân kappa B) ở chuột,

cho thấy các thành phần hoạt tính của nó có thể có tác dụng chống viêm, chống tăng sinh và chống ung thư thông qua con đường tín hiệu NF- κ B do TNF- α kích hoạt [89].

f. Tác dụng trên ung thư của loài C. mangga Vall.

C. mangga phân bố phổ biến tại Thái Lan và được sử dụng trong y học cổ truyền để điều trị đầy bụng, loét dạ dày, đau bụng, sốt và đau ngực. Ngoài ra, *C. mangga* còn có hoạt tính kháng khuẩn, giảm đau và bảo vệ gan [90].

Đối với hoạt tính kháng ung thư, *C. mangga* được báo cáo có khả năng ức chế sự phát triển tế bào ung thư MCF-7 và HT-29 thông qua thử nghiệm MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromid). Cao chiết của *C. mangga* cho thấy tác dụng gây độc tế bào mạnh đối với các tế bào Raji gây ra bởi kháng nguyên sớm của virus Epstein-Barr (EBV-EA) [91]. Hoạt tính này đã được xác nhận đối với cao chiết *n*-hexan và ethyl acetat từ *C. mangga* trên dòng tế bào HT-29 trong nghiên cứu của Hong G. W. và cộng sự [92]. Các cao chiết này có thể kích hoạt quá trình apoptosis ở cả giai đoạn sớm và muộn, đồng thời bắt giữ các tế bào ở pha G0/G1. Ngoài ra, cao chiết ethanol của *C. mangga* cũng có khả năng ức chế sự phát triển của tế bào PC-3 thông qua điều hòa biểu hiện của 5- α reductase (5AR) 1, thụ thể androgen và các protein P13K liên quan đến dihydrotestosteron. Cơ chế ức chế sự phát triển của tế bào PC-3 được cho là có liên quan đến việc điều hòa giảm con đường 5AR [93].

g. Tác dụng trên ung thư của loài C. purpurascens Bl.

C. purpurascens có tên địa phương là ‘Temu Tis’ hoặc ‘Solo’s ở Indonesia [78]. Thân rễ ở dạng bột thường được dùng cùng với các loại thảo mộc khác để điều trị các bệnh như ho và nhiễm trùng da. Dược liệu này đã được chứng minh là có hoạt tính kháng nấm tốt [94].

Đối với hoạt tính kháng ung thư, *C. purpurascens* đã được chứng minh là thúc đẩy quá trình apoptosis trong tế bào ung thư đại tràng ở người HT-29 thông qua việc kích hoạt con đường chết của ty thể, liên quan đến sự sản xuất Bcl-2/Bax/Bcl-xl và các gốc oxy hóa hoạt động (ROS) [94]. Các nghiên cứu *in vivo* về tác dụng chống ung thư của *C. purpurascens* trên mô hình ung thư ruột kết do azoxymethan gây ra ở chuột đực Sprague-Dawley cho thấy cao chiết dichloromethan từ loài này làm giảm hình thành các ổ dị dạng (ACF) và ức chế biểu hiện của PCNA. Cao chiết này còn có khả năng điều hòa tăng Bax và giảm Bcl-2, qua đó kích hoạt quá trình apoptosis ở các tế bào bị biến

đôi. Đồng thời, cao chiết cũng làm giảm stress oxy hóa do azoxymethan gây ra, thể hiện qua hoạt tính của các enzym chống oxy hóa tăng và nồng độ malondialdehyd giảm [94].

Tinh dầu *C. purpurascens* cũng thể hiện hoạt tính chống tăng sinh mạnh đối với tế bào HT-29 ($IC_{50} = 4,9 \pm 0,4 \mu\text{g/mL}$), trong khi khả năng gây độc tế bào đối với các dòng A549, Ca Ski và HCT116 yếu hơn, với các giá trị IC_{50} lần lượt là $46,3 \pm 0,7 \mu\text{g/mL}$, $32,5 \pm 1,1 \mu\text{g/mL}$ và $35,0 \pm 0,3 \mu\text{g/mL}$ [95].

h. Tác dụng trên ung thư của loài C. xanthorrhiza Roxb.

C. xanthorrhiza Roxb. thường được gọi là 'Temu Lawak' ở Malaysia [96]. Thân rễ của loài này tương tự như Gừng có mùi thơm, hăng và vị đắng. *C. xanthorrhiza* được báo cáo là có tác dụng tốt đối với bệnh viêm gan, tiểu đường, thấp khớp, tăng huyết áp và rối loạn tim. *C. xanthorrhiza* cũng cho thấy tác dụng lợi tiểu, chống viêm, chống oxy hóa, chống tăng huyết áp, chống thấp khớp, bảo vệ gan, giảm đau bụng kinh, chống co thắt, kháng khuẩn và kháng nấm. *C. xanthorrhiza* làm giảm cholesterol, điều trị táo bón, đau nửa đầu và tăng lượng sữa trong quá trình cho con bú [97].

Cao chiết methanol của *C. xanthorrhiza* được báo cáo có tác dụng giảm biểu hiện của ornithin decarboxylase trên da chuột và làm giảm số lượng cũng như tỷ lệ xuất hiện khối u ở chuột mắc bệnh ung thư da do 7,12-dimethylbenz[α]anthracit và 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetat gây ra [98]. Cao chiết này cũng thể hiện đặc tính kháng u trong mô hình chuột sarcoma 180. Hiệu quả chống ung thư chủ yếu do sự có mặt của các bisabolan sesquiterpenoid như α -curcumen, arturmeron và xanthorrhizol (XTZ) [99]. Hoạt tính chống ung thư của XTZ đã được nghiên cứu rộng rãi và được báo cáo có tác dụng phòng ngừa và điều trị hiệu quả đối với nhiều loại ung thư, bao gồm ung thư vú, cổ tử cung, đại tràng, gan, phổi, miệng, thực quản và ung thư da. XTZ hoạt động bằng cách điều hòa nhiều con đường tín hiệu, ngăn chặn quá trình gây ung thư và tăng sinh. Các nghiên cứu *in vitro* (**Phụ lục 2.2**) và *in vivo* (**Phụ lục 2.3**) [100] cho thấy XTZ nhắm vào các kinase, cytokin gây viêm, protein liên quan đến apoptosis và các yếu tố phiên mã khác, dẫn đến ức chế sự hình thành mạch, di căn, đồng thời kích hoạt quá trình apoptosis và bắt giữ chu kỳ tế bào [100], [101].

i. Tác dụng trên ung thư của Curcuma Rhizoma

Curcuma Rhizoma, bao gồm thân rễ khô của ba loài *C. phaeocaulis* Valetton, *C. kwangsiensis* S.G. Lee & C.F. Liang và *C. wenyujin* Y.H. Chen & C. Ling [102], đã được sử dụng trong Y học cổ truyền Trung Quốc (TCM) trong hơn một nghìn năm để

điều trị các bệnh như tích tụ ở bụng, vô kinh, ứ máu ở tim và ung thư. Các nghiên cứu hiện đại đã chứng minh rằng *Curcumae Rhizoma* có tiềm năng trong việc chống ung thư, chống viêm, bảo vệ gan và điều hòa miễn dịch. Tinh dầu từ *Curcumae Rhizoma*, được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Trung Quốc (SFDA) phê duyệt như một phương pháp điều trị các rối loạn. Đồng thời, tinh dầu này thể hiện hoạt tính sinh học mạnh trong việc chống khối u. Thành phần chính có hoạt tính tiềm năng trong điều trị ung thư của tinh dầu *Curcumae Rhizoma* là các terpenoid, bao gồm β -elemen, furanodien, furanodienon, germacron, curcumol, curdion, v.v., **(Phụ lục 2.4-2.10)** [102]. Khi kết hợp với nhau, *Curcumae Rhizoma* và các terpenoid của nó có hiệu quả chống khối u rộng rãi, cao và an toàn đối với nhiều loại tế bào ung thư. Các cơ chế chống ung thư của chúng liên quan đến việc ngăn chặn từng giai đoạn của ung thư, bao gồm khởi phát, tiến triển và tổng hợp ADN, thông qua việc ức chế sự tăng sinh tế bào, quá trình tự thực bào, apoptosis, di căn, xâm lấn và bám dính, đồng thời điều hòa nhiều con đường tín hiệu nội bào và ngoại bào. Các terpenoid này còn có thể được sử dụng như chất gây nhạy cảm hóa học và phóng xạ trong điều trị ung thư, nhờ khả năng đảo ngược tình trạng kháng thuốc và hiệp đồng với ít tác dụng phụ hơn, mặc dù không hiệu quả bằng liệu pháp tiêu chuẩn [102].

Trong số các terpenoid từ *Curcumae Rhizoma*, β -elemen đã được nghiên cứu rộng rãi và phát triển thành thuốc chống khối u không gây độc tế bào hạng hai ở Trung Quốc. Furanodien và curcumol cũng đang nhận được nhiều sự chú ý vì khả năng chống ung thư của chúng gần ngang bằng với β -elemen. Furanodienon, germacron và curdion là những chất chống ung thư hứa hẹn khác, mặc dù nghiên cứu về chúng còn hạn chế. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng β -elemen có hoạt tính gây độc tế bào mạnh nhất đối với tế bào ung thư phổi. Hợp chất này, nhờ vào tính ưa mỡ và trọng lượng phân tử nhỏ, có khả năng vượt qua hàng rào máu não, làm cho nó trở thành một chất gây nhạy cảm hóa học và phóng xạ tiềm năng trong điều trị ung thư phổi. Furanodienon cũng cho thấy hoạt tính gây độc tế bào cao nhất đối với tế bào ung thư đại tràng. Curcumol, với IC_{50} là 0,11 μ M, thể hiện hoạt tính chống ung thư rõ ràng đối với tế bào ung thư đại tràng ở người (LoVo). Furanodien ức chế đáng kể sự phát triển của tế bào ung thư vú và germacron tăng cường tác dụng chống tăng sinh của furanodien, cho thấy furanodien là một tác nhân đầy hứa hẹn trong điều trị ung thư vú [102].

1.1.3.2. Tác dụng chống viêm

Mối liên quan giữa tình trạng viêm và sự phát triển cũng như tiến triển của khối u đã được nghiên cứu và xác định rõ ràng [103], [104]. Viêm mãn tính có thể thúc đẩy sự phát triển của khối u và làm giảm hiệu quả của điều trị, trong khi viêm cấp tính thường kích thích sự trưởng thành của tế bào đuôi gai (DC) và tăng cường trình diện kháng nguyên, từ đó dẫn đến phản ứng miễn dịch chống khối u. Ngoài ra, nhiều con đường dẫn truyền tín hiệu liên quan đến viêm, chẳng hạn như NF- κ B, JAK-STAT, TLR, cGAS/STING và MAPK, cũng như các yếu tố gây viêm như cytokin (như interleukin - IL, interferon - IFN và TNF- α), chemokin (CCL và CXCL), yếu tố tăng trưởng (như VEGF và TGF- β), inflammasom, các chất chuyển hóa gây viêm như prostaglandin, leukotrien, tromboxan và các chất trung gian phân giải chuyên biệt (SPM), đã được xác định là các yếu tố quan trọng trong việc điều hòa sự khởi đầu và giải quyết tình trạng viêm. Nhiều dược liệu có tác dụng chống viêm thông qua các tín hiệu này đã chứng minh hiệu quả trong việc ngăn ngừa và điều trị khối u [105], [106], trong đó có các loài thuộc chi *Curcuma* L..

Các thành phần có hoạt tính của *Curcuma* spp., như flavonoid, terpenoid, alkaloid, có khả năng tác động lên các mục tiêu trong các con đường truyền tín hiệu, ức chế các enzym gây viêm, giảm sản xuất các cytokin và chemokin gây viêm, đồng thời giảm stress oxy hóa, từ đó ngăn chặn các quá trình viêm. Các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng đã báo cáo hoạt tính chống viêm nổi bật của một số loài *Curcuma* L. [107] và khả năng chống viêm của các cao chiết và hợp chất phân lập từ các loài này được tổng hợp trong **Phụ lục 3**.

1.1.3.3. Tác dụng chống oxy hóa

Chất chống oxy hóa được định nghĩa là các hợp chất, dù ở nồng độ thấp, có khả năng làm chậm hoặc ngăn chặn quá trình oxy hóa các chất nền như carbohydrat, lipid, protein và acid nucleic [108]. Chúng có thể ngăn ngừa, trì hoãn hoặc loại bỏ tổn thương do oxy hóa [109]. Nói chung, chất chống oxy hóa có thể ức chế sự hình thành ROS, dọn dẹp các ROS đã hình thành hoặc sửa chữa hư hỏng do ROS gây ra [110]. Mối tương quan giữa hàm lượng chất chống oxy hóa thấp hoặc tăng ROS và sự phát triển của ung thư đã được nghiên cứu [111]. Sự tương tác giữa ROS và chất chống oxy hóa có xu hướng đặt tế bào vào trạng thái cân bằng miễn dịch. Tuy nhiên, việc sản xuất quá nhiều chất oxy hóa có xu hướng làm giảm khả năng miễn dịch của tế bào, biến chúng thành

kháng nguyên khối u, do đó dẫn đến độc tính khối u [112]. Một số nghiên cứu đã chứng minh mối tương quan giữa việc sản xuất quá nhiều ROS và sự phát triển của khối u mới (neoplasia) [113].

Các chất chống oxy hóa như superoxid dismutase rất quan trọng trong việc chống lại tác động của ROS và duy trì trạng thái bình thường của tế bào [114]. Việc sử dụng các chất chống oxy hóa như vitamin, glutathion, selen, co-enzym và quercetin đã được ghi nhận là làm giảm căng thẳng và độc tính do hóa trị liệu, bảo vệ mô bình thường và tăng hiệu quả của hóa trị liệu mà không gây tác dụng phụ nghiêm trọng [115]. Chất chống oxy hóa đóng một vai trò quan trọng trong quá trình phát triển khả năng miễn dịch chống lại tế bào ung thư được gọi là điều hòa miễn dịch. Người ta đã ghi nhận rằng, nhiều thuốc thực vật chứa các phân tử dọn gốc tự do, chẳng hạn như phenolic (flavonoid, quinin, coumarin,...), các hợp chất chứa nitơ như alkaloid và amin và terpenoid như carotenoid [116], đã được chứng minh là có tác dụng chống ung thư thông qua các cơ chế liên quan đến chu kỳ tế bào, apoptosis, tăng sinh và biệt hóa tế bào. Ngoài ra, chúng còn tham gia vào quá trình điều hòa NF- κ B, đó là yếu tố phiên mã chịu trách nhiệm cho sự gia tăng hoạt tính chống apoptotic, di căn, tăng sinh khối u và sự hình thành mạch [117]. Các yếu tố phiên mã khác mà chất chống oxy hóa tương tác bao gồm protein hoạt hóa-1 (AP-1), cyclooxygenase-2 (COX-2), MAPK, phosphatidylinositol-3-kinase, ức chế histon deacetylase (HDAC) và ngừng chu kỳ tế bào; đây là một trong những yếu tố mà chất chống oxy hóa can thiệp vào trong hoạt động chống ung thư của chúng [117], [118], [119], [120].

Curcumin, một chất chống oxy hóa được phân lập từ Nghệ, đã được báo cáo là có tác dụng điều hòa quá trình miễn dịch bằng cách phục hồi hoạt động kiểm soát miễn dịch để loại bỏ các tế bào ung thư [121]. Nhiều nghiên cứu cho thấy một số cây thuốc thể hiện tác dụng chống ung thư thông qua đặc tính chống oxy hóa [122]. Cụ thể, *C. longa* đã được chứng minh có tác dụng chống ung thư thông qua hoạt động chống oxy hóa [122]. Hoạt tính chống oxy hóa của các loài *Curcuma* đã được đánh giá bằng nhiều phương pháp khác nhau, chẳng hạn như khả năng dọn gốc tự do 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH), phương pháp khử sắt thông qua quá trình oxy hóa. Kết quả cho thấy phần lớn các chất chiết xuất từ các loài *Curcuma* và các sản phẩm tự nhiên liên quan đều có khả năng chống oxy hóa, điều này đã được báo cáo rộng rãi. Các hợp chất như luteolin-7-O-(6"-p-hydroxybenzoyl- β -D-glucopyranosid), luteolin 7-O- β -D-

glucopyranosid, apigenin 7-*O*- β -D-glucopyranosid, luteolin, apigenin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, β -myrcen và α -asaron đều thể hiện hoạt tính chống oxy hóa qua thử nghiệm DPPH. Ở loài *Curcuma*, cao chiết xuất từ thân rễ và lá tươi thể hiện đặc tính chống oxy hóa mạnh hơn và cao chiết từ *C. longa* thể hiện hoạt tính chống oxy hóa nổi bật nhất. Hơn nữa, các cao chiết ethanol thể hiện khả năng chống oxy hóa cao hơn các cao chiết nước [21].

1.1.3.4. Tác dụng khác

Ngoài tác dụng chống ung thư và các tác dụng liên quan, tinh dầu, cao chiết và các hợp chất từ các loài thuộc chi *Curcuma* L. còn có các tác dụng khác như:

- + Tác dụng kháng khuẩn [21], kháng nấm [123], kháng virus [124],
- + Tác dụng chống trầm cảm và tác dụng trên hệ thống thần kinh [125],
- + Tác dụng lên hệ tiêu hóa [126],
- + Chống ký sinh trùng [127],
- + Chống đông máu và chống kết tập tiểu cầu [128],
- + Tác dụng trên đái tháo đường [129],
- + Tác dụng lên hệ tim mạch [130],
- + Tác dụng lên chuyển hóa lipid [131],
- + Chống hen suyễn và giãn cơ trơn [132],
- + Giảm đau và hạ sốt [133],
- +Ức chế sự hình thành sắc tố [134],
- + Bảo vệ thận [135],
- + Giảm ho [136],
- + Diệt giun sán [136],
- + Làm lành vết thương [137].

1.1.4. Phân bố và công dụng của một số loài thuộc chi *Curcuma* L.

Phân bố và công dụng của một số loài thuộc chi *Curcuma* L. được tổng hợp theo

Bảng 1.2:

Bảng 1.2. Phân bố và công dụng các loài thuộc chi *Curcuma* L.

STT	Tên khoa học	Tên Việt Nam [16], [17]	Phân bố [16], [17], [138]	Công dụng [138], [139]
1	<i>C. longa</i> L.	Nghệ, Nghệ vàng	Việt Nam, Ấn Độ, Pakistan, Myanmar, Trung Quốc, Thái Lan, Lào, Campuchia, Indonesia, Madagasca, Zambia	Chữa kinh nguyệt không đều, bế kinh ứ máu, vùng ngực bụng khí trướng đau nhức, đau liên sườn dưới kèm khó thở, sau khi sinh máu xấu không ra. Làm gia vị, thuốc nhuộm
2	<i>C. aromatica</i> Salisb.	Nghệ trắng	Việt Nam (Sơn La, Yên Bái, Cao Bằng, Hà Nội, Ninh Bình, Lâm Đồng), Ấn Độ, Srilanka, Myanmar, Trung Quốc, Thái Lan, Campuchia	Nôn ra máu, chảy máu cam, đái ra máu, viêm gan mạn, xơ gan đau nhức, đau bụng kinh, kinh nguyệt không đều, động kinh
3	<i>C. zedoaria</i> (Berg.) Rosc	Nghệ đen	Việt Nam, Ấn Độ, Myanmar, Trung Quốc, Thái Lan, Malaysia, Philippin	Ung thư cổ tử cung và âm hộ, ung thư da, đau bụng kinh, bế kinh huyết tích, kinh nguyệt không đều, khó tiêu, đầy bụng nôn
4	<i>C. xanthorrhiza</i> Roxb.	Nghệ rễ vàng, Nghệ cà ri	Việt Nam (Kon Tum, Cần Thơ), Ấn Độ, Thái Lan, Trung Quốc, Malaysia, Philippin, Indonesia	Chữa sung huyết gan, vàng da, bí tiểu tiện, sỏi mật, tăng cholesterol máu
5	<i>C. aeruginosa</i> Roxb.	Nghệ ten đồng	Việt Nam (Sơn La, Hà Giang), Ấn Độ, Myanmar, Thái Lan, Campuchia, Indonesia	Thân rễ trị huyết ứ, đau bụng, gan lách sưng to, kinh bế, ăn không tiêu
6	<i>C. angustifolia</i> Roxb.	Nghệ lá hẹp	Việt Nam (Kon Tum, Đắk Lắk, Tây Ninh), Ấn Độ, Pakistan, Nepal, Thái Lan, Bhutan, Myanmar, Lào	Thân rễ được sử dụng ở Ấn Độ làm thuốc nhầy dịu và bổ dưỡng, tinh bột có thể thay bột Cỏ dong – <i>Maranta arundinaceae</i> L.
7	<i>C. pierreana</i> Gagnep.	Nghệ pierre	Việt Nam (Huế, Nam Bộ), Thái Lan	Bột củ, thân rễ làm thuốc, làm gia vị
8	<i>C. rotunda</i> L.	Bồ ngà truật, Củ ngái, Lưỡi cọp	Việt Nam, Ấn Độ, Thái Lan, Indonesia, Malaysia	Dùng thân rễ trị đau bụng, lở loét mồm, miệng khô, lợi tiểu, đau dạ dày, bạch đới và lỵ
9	<i>C. kwangsiensis</i> S.G. Lee & C.F. Liang.	Nghệ rừng	Việt Nam (Điện Biên, Kon Tum), Trung Quốc	Thân rễ chữa đau bụng
10	<i>C. cochinchinensis</i> Gagnep.	Nghệ nam bộ	Việt Nam (Cao Bằng, Lạng Sơn, Quảng Trị, Kon Tum, Gia Lai, Đắk Lắk, Bà Rịa Vũng Tàu), Thái Lan	Thân rễ chữa đau dạ dày

1.2. TỔNG QUAN VỀ LOÀI NGHỆ ĐẮNG (*C. zedoaroides*)

Nghệ đắng có tên khoa học *Curcuma zedoaroides* - là một loài thực vật có hoa trong họ Gừng. Loài này được Arunrat Chaveerach và Tawatchai Tanee mô tả đầu tiên năm 2008. Mẫu định danh: A. Chaveerach 614; thu thập ở cao độ 200 m ngày 20 tháng 7 năm 2001 tại Ban Khok Sa-Nga, huyện Nam Phong, tỉnh Khon Kaen, đông bắc Thái Lan [140]. Năm 2017, nhóm nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Tuấn và cộng sự đã phát hiện loài này ở xã Minh Lập, huyện Đồng Hỷ, tỉnh Thái Nguyên [7].

1.2.1. Đặc điểm thực vật của loài Nghệ đắng

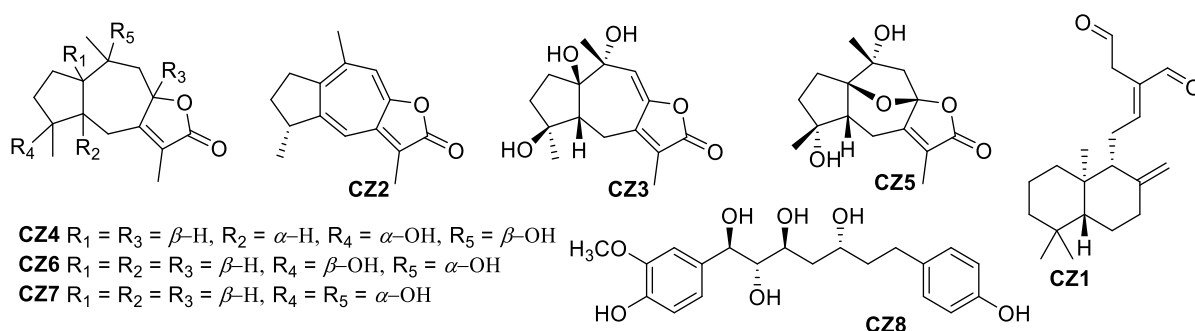
Cây thảo sống lâu năm. Thân giả cao 40 - 100 cm, mọc thẳng từ thân rễ chính. Thân rễ phân nhánh khỏe, chắc nạc; thân rễ chính hình nón rộng, kích thước 10 - 12 × 3 - 5 cm; thân rễ thứ cấp hình trụ, phát triển từ nách lá trên thân rễ chính. Lá mọc hàng năm, có 5 - 7 lá; bẹ lá hình lòng máng dài 25 - 40 cm, cuống lá tròn dài 8 - 12 cm, phiến lá dài 30 - 100 × 15 - 18 cm, mặt trên màu xanh lá đậm với mạng màu đỏ dọc theo gân chính, mặt dưới nhẵn. Cụm hoa hình trụ, phát triển thẳng đứng, mọc từ thân rễ chính trước khi ra lá; tổng bao lá bắc dài 15 - 18 cm, cuống cụm hoa dài 10 - 20 cm. Hoa lưỡng tính, dài 4 - 6 cm; đài hoa màu xanh lá cây, tràng hoa hình ống màu vàng nhạt đến trắng, chia 3 thùy. Bộ nhị có bao phấn kích thước 0,4 - 0,5 × 0,2 - 0,3 cm. Ra hoa từ tháng 3 đến tháng 5 [7].

1.2.2. Sinh thái và phân bố của loài Nghệ đắng

Nghệ đắng có tại tỉnh Khon Kaen, đông bắc Thái Lan, được trồng trên các khu đất trống trong vườn nhà với đất sét ẩm ướt và dưới bóng cây ở độ cao 200 m tại Ban Khok Sa-Nga (bản Rắn hổ mang chúa) và một số làng lân cận, thuộc huyện Nam Phong, tỉnh Khon Kaen ở đông bắc Thái Lan [140]. Ở Việt Nam, loài này được tìm thấy ở xã Minh Lập, huyện Đồng Hỷ, tỉnh Thái Nguyên [7].

1.2.3. Thành phần hóa học của loài Nghệ đắng

Các nghiên cứu về thành phần hóa học của loài này còn hạn chế. Năm 2012, Salama R. đã phân lập được 1 hợp chất diterpenoid là labdan dialdehyd (**CZ1**) [141]. Năm 2018, Tungcharoen P. và các cộng sự đã phân lập được 7 hợp chất từ phân đoạn có hoạt tính kháng viêm: gweicurculacton (**CZ2**), zedoalacton B (**CZ3**), phaeocaulisin C (**CZ4**), epiphaeocaulisin A (**CZ5**), zedoalacton H (**CZ6**), zedoalacton E (**CZ7**) và 1,2,3,5-tetrahydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl) heptan (**CZ8**) (Hình 1.13) [5].



Hình 1.13. Cấu trúc của các hợp chất phân lập từ Nghệ đắng

1.2.4. Tác dụng sinh học của loài Nghệ đắng

Các nghiên cứu về tác dụng dược lý của Nghệ đắng cũng còn hạn chế. Tác dụng kháng viêm của các cao chiết *C. zedoaroides* đã được Tungcharoen P. và cộng sự (2016) đánh giá dựa trên khả năng ức chế sự sản sinh NO trong tế bào RAW 264.7. Ngoài ra, khả năng làm lành vết thương cũng được đánh giá dựa trên các thử nghiệm di chuyển và tăng sinh tế bào nguyên bào sợi L929. Kết quả cho thấy các cao chiết ethanol (EtOH), cloroform (CHCl_3) và *n*-hexan thể hiện tác dụng ức chế sự giải phóng NO với giá trị IC_{50} lần lượt là 14,0, 12,4 và 14,6 $\mu\text{g/mL}$. Cao chiết phân đoạn CHCl_3 và ethyl acetat (EtOAc) làm tăng đáng kể sự tăng sinh tế bào L929, tăng cường sự di chuyển tế bào nguyên bào sợi (100%) vào ngày thứ 3 và dọn gốc DPPH với IC_{50} lần lượt là 40,9 và 7,2 $\mu\text{g/mL}$. Bên cạnh đó, cao chiết CHCl_3 còn cho thấy tác dụng rõ rệt chống phù chân chuột do carrageenan gây ra ($\text{IC}_{50} = 272,4 \text{ mg/kg}$) [142]. Năm 2018, nhóm nghiên cứu này tiếp tục đánh giá khả năng chống viêm của các hợp chất phân lập từ phân đoạn tiềm năng trên sự sản sinh NO và $\text{TNF-}\alpha$ trong tế bào RAW 264.7. Ngoài ra, các biểu hiện của các gen liên quan đến viêm bao gồm iNOS, COX-2 và $\text{TNF-}\alpha$ cũng được đánh giá. Kết quả cho thấy các hợp chất **CZ2–8** có tác dụng ức chế sự sản sinh NO. Trong đó, hợp chất **CZ2** và **CZ8** thể hiện tác dụng mạnh nhất với IC_{50} tương ứng là 27,3 và 32,6 μM . Mặc dù, hợp chất **CZ2** và **CZ8** không ức chế sản xuất $\text{TNF-}\alpha$, nhưng sự ức chế của chúng đối với biểu hiện mRNA iNOS và COX-2 đã được thể hiện [5].

1.2.5. Công dụng của loài Nghệ đắng

Nghệ đắng được người dân làng bản địa ở vùng đông bắc Thái Lan sử dụng như một phương thuốc dân gian để giải độc rắn cắn và chăm sóc vết thương [140].

1.3. TỔNG QUAN VỀ UNG THƯ

1.3.1. Khái niệm

Tất cả các cơ quan trong cơ thể được cấu tạo từ tế bào. Bình thường, tế bào chỉ phân chia khi cơ thể cần. Quá trình có kiểm soát này giúp cơ thể khỏe mạnh. Tuy nhiên, nếu tế bào phân chia khi cơ thể không cần đến, sẽ hình thành khối mô thừa gọi là đám tăng trưởng hoặc khối u.

Khối u lành tính: Đây là các khối u không phải ung thư. Chúng thường được cắt bỏ và không tái phát trong hầu hết các trường hợp. Tế bào trong khối u lành tính không lan ra các phần khác của cơ thể và hiếm khi đe dọa mạng sống.

Khối u ác tính (ung thư): Đây là các khối u có thể xâm lấn và làm tổn thương các mô và cơ quan lân cận. Các tế bào ung thư có thể tách ra khỏi khối u và vào dòng máu hoặc hệ bạch huyết, gây ra sự lan tràn gọi là di căn, hình thành các khối u mới ở các bộ phận khác của cơ thể [143].

Như vậy có thể thấy, ung thư là bệnh lý ác tính của tế bào, xảy ra khi các tế bào bị kích thích bởi tác nhân sinh ung thư, dẫn đến sự tăng sinh vô hạn, vô tổ chức và không tuân theo các cơ chế kiểm soát phát triển của cơ thể. Đa số ung thư có biểu hiện mãn tính, với quá trình phát sinh và phát triển lâu dài qua từng giai đoạn. Trừ một số nhỏ ung thư ở trẻ em có thể do đột biến gen từ bào thai, còn phần lớn ung thư có thời gian tiềm tàng lâu dài, có khi hàng chục năm trước khi phát hiện dưới dạng các khối u. Khi đó các khối u mới phát triển nhanh và xuất hiện các triệu chứng của bệnh [144].

1.3.2. Phân loại

Có nhiều cách phân loại bệnh ung thư như phân loại dựa trên mức độ ác tính, nguồn gốc bệnh sinh, loại tế bào ung thư, hoặc mức độ bệnh,... [144], [145].

Phân loại theo mức độ ác tính [146], [147]:

Carcinoma: Xuất phát từ ngoại phôi bì (biểu mô da và thần kinh) hoặc trung phôi bì (biểu mô ruột). Đây là loại u ác tính phổ biến nhất, chiếm hơn 90% các ca ung thư.

Sarcoma: Xuất phát từ trung phôi bì (cơ, máu và các mô liên kết). Sarcoma thường là ung thư khối rắn, trừ leukemia - một loại sarcoma phát triển thành các tế bào riêng biệt trong máu.

Lymphoma: Một loại sarcoma ác tính khác, thường là khối u rắn của các tế bào lympho và tế bào sinh chất.

Phân loại theo nguồn gốc bệnh sinh và loại tế bào ung thư [147]:

Ung thư biểu mô: Xuất phát từ các tế bào biểu mô, phổ biến nhất là ung thư vú, phổi, tuyến tiền liệt và ruột kết.

Ung thư mô liên kết: Gồm các loại như sarcoma xương, sarcoma sụn và sarcoma cơ vân.

Ung thư máu và bạch cầu: Xuất phát từ các tế bào tạo máu.

Khối u tế bào mầm: Xuất phát từ tế bào gốc đa năng, thường gặp ở tinh hoàn và buồng trứng ở người lớn, hoặc ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.

Nguồn gốc hỗn hợp: Bao gồm u não, u mô đệm đường tiêu hóa (GIST), u trung biểu mô (ở màng phổi hoặc màng tim), u tuyến ức, u quái và u hắc tố.

1.3.3. Cơ chế ung thư

1.3.3.1. Cơ chế bệnh sinh

Cơ chế bệnh sinh của ung thư bao gồm các yếu tố ngoại sinh và yếu tố nội sinh:

+ Các yếu tố ngoại sinh như thuốc lá, hóa chất, phóng xạ, nhiễm trùng, béo phì và chế độ ăn uống là nguyên nhân chủ yếu gây ra ung thư. Khoảng 90-95% các trường hợp ung thư xuất phát từ những yếu tố này. Cụ thể, thuốc lá chiếm 25-30%, chế độ ăn và béo phì chiếm 30-35%, nhiễm trùng 15-20% và phơi nhiễm với bức xạ (bao gồm cả bức xạ ion hóa và không ion hóa) chiếm khoảng 10% [148].

+ Yếu tố nội sinh: Hầu hết các loại ung thư đều bắt nguồn từ sự mất kiểm soát của tế bào, chủ yếu là do những sai hỏng trong vật chất di truyền. Đột biến xảy ra trong hai nhóm gen chính là gen tiền ung thư (proto-oncogen) và gen ức chế khối u (tumor-suppressor gene) đóng vai trò quan trọng trong việc gây ra ung thư. Đột biến ở gen tiền ung thư có thể biến chúng thành gen gây ung thư, khiến quá trình tăng sinh tế bào diễn ra quá mức. Những đột biến này thường dẫn đến việc gen hoạt động quá mức hoặc tạo ra các sản phẩm có hoạt tính mạnh hơn bình thường. Trong khi đó, gen ức chế khối u có chức năng ngăn chặn sự phân chia tế bào bất thường. Khi các gen này bị đột biến và mất chức năng, sự phân chia tế bào trở nên không kiểm soát được. Một nhóm gen khác, được gọi là gen bảo toàn, khi bị bất hoạt sẽ làm gia tăng tốc độ đột biến, bao gồm cả những đột biến gây rối loạn tăng trưởng và phân chia tế bào, từ đó dẫn đến ung thư. Nhiều gen trong ba nhóm trên tham gia điều khiển quá trình phân chia tế bào hoặc gây chết tế bào theo chương trình (apoptosis). Một số gen khác mã hóa các protein chịu trách nhiệm sửa chữa các sai hỏng trong ADN. Khoảng 5-10% các trường hợp ung thư hoàn toàn là do

di truyền. Các yếu tố gây ung thư có thể phối hợp hoặc tác động theo chuỗi để kích hoạt và hình thành bệnh ung thư. Quá trình phát sinh ung thư thường diễn ra qua nhiều giai đoạn và kéo dài trong nhiều năm [148], [149], [150].

1.3.3.2. Cơ chế tế bào

Ở một người trưởng thành khỏe mạnh, cơ thể có khoảng 1 triệu tỷ tế bào, tất cả đều xuất phát từ một trứng đã được thụ tinh. Mỗi ngày, khoảng 10^{12} tế bào chết đi và được thay thế bởi số lượng tế bào mới tương đương, giữ cho số lượng tế bào trong cơ thể luôn ổn định. Tuy nhiên, khi ung thư xảy ra, các tế bào ung thư sinh sản không giới hạn, phá vỡ sự cân bằng này. Những tế bào này liên tục phân chia qua các pha của chu kỳ tế bào như G1, S (tổng hợp), G2 và M. Một số tế bào có thể tạm thời thoát khỏi chu kỳ phân bào và đi vào trạng thái G0 (giai đoạn không tăng sinh). Những tế bào này có thể quay lại chu kỳ phân bào nếu có các tác nhân kích thích thích hợp. Trong khi đó, một số tế bào khác rời khỏi chu trình vĩnh viễn sau khi đã hoàn thành quá trình biệt hóa và sẽ bị tiêu hủy theo chu trình tự nhiên [151].

Phân chia tế bào là một quá trình sinh lý xảy ra trong các điều kiện nhất định ở hầu hết các mô của sinh vật đa bào. Thông thường, quá trình tăng sinh và chết tế bào được kiểm soát chặt chẽ nhằm duy trì sự toàn vẹn của cơ quan và mô. Tuy nhiên, khi các tế bào bình thường bị sai lệch trong quá trình phân chia, có thể dẫn đến ung thư. Các yếu tố gây stress bên trong hoặc bên ngoài có thể gây ra sự xáo trộn trong ADN của tế bào, dẫn đến trạng thái tiền ung thư. Những đột biến này phá vỡ cơ chế kiểm soát phân chia tế bào, khiến các tế bào trở nên độc lập và không còn chịu sự kiểm soát từ môi trường xung quanh. Khi bị tác động bởi các tác nhân kích thích, tế bào tiền ung thư bắt đầu phân chia và tiếp tục tạo ra nhiều tế bào con, dẫn đến sự tăng sinh không kiểm soát. Kết quả là hình thành các khối u, có thể là lành tính hoặc ác tính [152]. Ngoài ra, ung thư còn liên quan đến sự mất kiểm soát qua cơ chế ức chế tiếp xúc. Trong tế bào bình thường, khi chúng tiếp xúc với nhau trong quá trình phân chia, quá trình này sẽ dừng lại. Tuy nhiên, ở tế bào ung thư, cơ chế này không hoạt động, dẫn đến sự tăng sinh vô hạn. Các tế bào ung thư cũng mất khả năng kết dính và có thể tiết ra enzym làm tiêu hủy collagen trong cấu trúc nâng đỡ của mô, tạo điều kiện cho sự xâm lấn [153], [154].

1.3.3.3. Cơ chế phân tử

Các gen quan trọng trong sự phát triển ung thư kiểm soát nhiều quá trình thiết yếu như phân chia tế bào, biệt hóa, tạo mạch máu, xâm lấn và chết tế bào. Sự tổn thương

của hai nhóm gen chính - gen sinh ung thư và gen kháng ung thư - đóng vai trò cốt lõi trong việc khởi phát ung thư. Cả hai loại gen này đều tồn tại trong tế bào bình thường và có chức năng điều hòa quá trình sinh sản, biệt hóa và apoptosis của tế bào, giúp duy trì sự ổn định sinh học của cơ thể [151].

Các gen sinh ung thư có thể thuộc nhóm yếu tố tăng trưởng bị kích hoạt bất thường (như c-sis), các thụ thể yếu tố tăng trưởng (HER2/neu, FMS), các phân tử dẫn truyền tín hiệu nội bào (c-SRC, Ras, cFMS), hoặc là yếu tố sao chép trong nhân tế bào (c-myc). Khi các gen này bị đột biến hoạt hóa, chúng làm gia tăng quá trình truyền tín hiệu dẫn đến tế bào phân chia không kiểm soát, liên quan đến sự phát triển khối u và gia tăng biểu hiện cyclin trong tế bào u. Ngoài ra, sự hoạt hóa các protein điều hòa như CdK, CdC25 và phosphatase đã chỉ ra sự phối hợp với các gen sinh ung thư, đặc biệt trong trường hợp ung thư vú ở người, khi CdK được biểu hiện quá mức [153], [155].

Ung thư là kết quả của sự rối loạn phân chia tế bào do ADN bị tổn thương, vì vậy, ung thư được xem là một bệnh lý liên quan đến gen [156]. Để một tế bào bình thường chuyển thành tế bào ung thư, nó phải trải qua nhiều đột biến ở các gen quan trọng, bao gồm cả gen tiền ung thư và gen ức chế ung thư [157]. Gen tiền ung thư mã hóa cho các protein tham gia truyền tín hiệu tế bào. Các tín hiệu này kích hoạt quá trình phân bào và khi gen tiền ung thư bị đột biến, nó sẽ gây biểu hiện quá mức các tín hiệu này, dẫn đến sự tăng sinh tế bào không kiểm soát, biến các gen này thành gen ung thư. Mặc dù các gen ung thư có thể gây hại khi bị đột biến, chúng vẫn là những thành phần thiết yếu cho sự phát triển, sửa chữa, và duy trì hằng định nội môi của cơ thể. Do đó, không thể loại bỏ các gen này khỏi hệ gen để ngăn ngừa ung thư một cách tuyệt đối.

Khác với gen ung thư, các gen ức chế ung thư có chức năng mã hóa các tín hiệu hóa học nhằm làm chậm hoặc ngừng quá trình phân chia tế bào khi phát hiện sai sót trong ADN. Các gen này tạo ra các enzym đặc biệt, có khả năng phát hiện đột biến hoặc tổn thương ADN và kích hoạt hệ thống enzym sửa chữa ADN, nhằm ngăn chặn các sai hỏng này truyền sang thế hệ tế bào kế tiếp. Các gen ức chế khối u đã được biết đến bao gồm APC, BRCA1, BRCA2, NF1, NF2, WT1 và CHL. Đặc biệt, hai gen Rb và p53 có vai trò quan trọng trong việc kiểm soát chu kỳ tế bào. Gen Rb ức chế chu kỳ tế bào bằng cách liên kết với E2F1, một yếu tố cần thiết cho việc kích hoạt các gen liên quan đến pha S của chu kỳ tế bào. Khi gen Rb bị đột biến, sự kiểm soát chu kỳ tế bào bị suy yếu, làm gia tăng nguy cơ hình thành ung thư. Đột biến trong các gen khác liên quan đến Rb

cũng có thể xảy ra tại các giai đoạn khác nhau của chu kỳ tế bào. Khi tín hiệu điều khiển chu kỳ tế bào của Rb bị mất, cùng với sự xuất hiện của các đột biến khác làm suy giảm tín hiệu gây chết tế bào, khả năng tế bào chuyển dạng ác tính sẽ tăng lên. Gen p53 hoạt động bằng cách ngăn chặn chu kỳ tế bào thông qua việc kích hoạt các protein như CK1 và p21, nhằm ức chế sự hoạt hóa của CdK, từ đó ngăn cản quá trình phosphoryl hóa Rb. Kết quả là tế bào sẽ dừng lại ở pha G1 và trải qua quá trình chết theo chương trình. Tuy nhiên, khi gen p53 bị đột biến (xảy ra ở khoảng 50% các trường hợp ung thư), chức năng này bị vô hiệu hóa. Đặc biệt, ở một số loại ung thư, protein HPV E6 gắn vào p53 và làm phân hủy gen này, dẫn đến mất khả năng kiểm soát chu kỳ tế bào và tăng nguy cơ ung thư [158].

Thông thường, khi ADN bị tổn thương, các gen ức chế ung thư sẽ được kích hoạt để sửa chữa sai sót. Tuy nhiên, một số đột biến có thể làm bất hoạt protein ức chế ung thư hoặc làm gián đoạn khả năng truyền tín hiệu của nó. Điều này khiến cơ chế sửa chữa ADN bị gián đoạn, dẫn đến việc tích lũy các tổn thương ADN, từ đó dần dần hình thành ung thư [159]. Để ung thư phát triển, cần có sự đột biến ở cả hai nhóm gen tiền ung thư và gen ức chế ung thư. Chẳng hạn, nếu chỉ có một gen tiền ung thư bị đột biến, quá trình phân bào vẫn có thể bị kiểm soát bởi các gen ức chế khối u (theo giả thuyết Knudson). Mặt khác, đột biến trong các gen ức chế khối u đơn lẻ không đủ để gây ra ung thư, vì còn có các gen dự phòng cùng chức năng. Chỉ khi cả gen tiền ung thư bị đột biến thành gen ung thư và gen ức chế khối u bị bất hoạt hoặc hư hỏng, tín hiệu tăng sinh tế bào sẽ vượt quá sự kiểm soát, khiến quá trình phân chia tế bào trở nên không kiểm soát được [160].

Hiện nay, một tác nhân mới liên quan đến ung thư được nhắc đến là microRNA (miRNA), đóng vai trò quan trọng trong quá trình hình thành khối u. miRNA được tạo ra từ quá trình phiên mã của một RNA tiền thân, sau đó trải qua một số bước xử lý để trở thành miRNA trưởng thành có chiều dài khoảng 20-22 nucleotid. Các miRNA này thường tương tác với vùng 3' không dịch mã (UTR) của RNA đích, từ đó ức chế quá trình dịch mã hoặc phân hủy mRNA mục tiêu. Hiện tại, đã có khoảng 750 miRNA được xác định ở người, và chúng tham gia vào việc điều hòa khoảng 30% tổng số mRNA của tế bào, với vai trò quan trọng trong quá trình tăng trưởng, biệt hóa và apoptosis. Một số miRNA đã được chứng minh có chức năng giống như gen ức chế khối u hoặc gen gây ung thư [149].

Việc nghiên cứu nguyên nhân và cơ chế sinh học của ung thư, đặc biệt là các con đường tín hiệu ở mức độ phân tử, mở ra những hướng nghiên cứu mới cho các nhà khoa học. Điều này giúp phát triển các dược chất (có thể từ tự nhiên, bán tổng hợp hoặc tổng hợp hóa học) nhằm tác động lên các tín hiệu phân tử, với mục tiêu tìm kiếm những phương pháp điều trị ung thư mới và hiệu quả.

1.3.4. Một số protein tham gia vào các con đường liên quan đến ung thư

1.3.4.1. p53

p53 còn được gọi là protein khối u P53 (TP35), kháng nguyên khối u tế bào p53 hay protein liên quan đến biến đổi 53 (TRP53), có trọng lượng 53 kDa. p53 được phát hiện đầu tiên vào năm 1979 bởi Crawford L. và cộng sự tại Trường Đại học Princeton, Dundee, Vương quốc Anh [161]. TP53 được xem là gen ức chế khối u quan trọng nhất của cơ thể con người và thường được tìm thấy với nồng độ cao trong các tế bào ung thư. Nó có vai trò quan trọng trong kiểm soát sự phân chia và apoptosis. Khi các tổn thương gen xảy ra, p53 sẽ được hoạt hóa gây dừng chu kỳ phân bào cho đến khi ADN được sửa chữa hoặc gây apoptosis nếu ADN tổn thương không sửa chữa được. Ngoài ra, p53 còn có khả năng hoạt hóa hoặc ức chế một loạt gen khác trong con đường tín hiệu p53 để đảm bảo sự ổn định của tế bào [162], [163], [164].

p53 có khả năng hạn chế các đột biến xảy ra ở tế bào thông qua tác dụng của nó trên chu kỳ tế bào. p53 ức chế chu kỳ tế bào, làm ngừng chu kỳ tế bào ở các giai đoạn chuẩn bị G1 chuyển sang S và ở giai đoạn G2 chuyển sang M bằng cách tác động đến các gen kiểm soát chu kỳ phân chia tế bào như GADD 45 (Grow arrest and DNA-damage-inducible protein 45), p21 và 14-3-3δ. Sự kiểm soát chu kỳ tế bào do các protein kinase đảm nhiệm, đó là các protein kinase phụ thuộc cyclin (CDK, cyclin dependant kinase). Cyclin là các protein chỉ phối hoạt tính của các CDK. Để tế bào đi từ một pha này sang một pha khác tiếp theo thì một CDK nhất thiết phải phối hợp với một cyclin. Muốn chuyển G1 sang S cần phải có phức hợp cyclin E-CDK2, muốn chuyển pha G2 sang M cần có phức hợp cyclin B-CDK1. Các phức hợp này bị ức chế bởi protein p21, sự tổng hợp protein p21 phụ thuộc vào protein p53 gắn vào promoter và khởi động gen đó. Khi ADN bị tổn thương, gen p53 thúc đẩy tăng phiên mã p21. Protein 21 có 2 vùng gắn với p53 là p21-WAF1 (wild type of p53 activate fragment 1) và p21-CIP1 (Cyclin dependent kinase interacting protein 1). Protein p21-CIP gây bất hoạt phức hợp cyclin E-CDK2, p21-WAF1 gây bất hoạt phức hợp Cyclin D1-CDK4. Các phức hợp CDK bất

hoạt không có khả năng phosphoryl hóa pRB (Retinoblastoma protein) và pRB không phosphoryl hóa là dạng kích hoạt, sẽ gắn vào E2F. E2F (transcription factor induces cyclin E gene) có tác dụng kích hoạt một loạt các gen như myc, mybB tham gia vào sự nhân lên của ADN trong pha S. Sự hình thành phức hợp pRB-E2F trực tiếp ngăn cản chu trình tế bào từ pha G1 chuyển vào pha S và kết quả là chu trình phân bào bị dừng ở pha G1 cho đến khi ADN tổn thương được sửa chữa. Do vậy p53 ức chế chu kỳ tế bào thông qua p21 và một số gen khác là gen đích của p53. Như vậy, các thời gian dừng chu kỳ tế bào này là để sửa chữa các tổn thương ADN do các yếu tố vật lý, hoá học, sinh học... gây ra, làm cho tế bào không bị đột biến và được sống sót, không bị tiến triển thành ác tính. Khi tế bào dừng ở giai đoạn G1 sẽ tránh được sự sao chép các ADN tổn thương, dừng ở G2 tránh được việc duy trì các tế bào có các nhiễm sắc thể hư hại không được sửa chữa mà bước ngay vào quá trình phân bào. p53 trực tiếp tham gia vào quá trình sửa chữa này bằng cách tăng sao mã một số protein có chức năng sửa chữa ADN. Nếu ADN bị tổn thương và được sửa chữa thì tế bào được phép thực hiện nốt chu trình của mình. Nhưng vì một số nguyên nhân nào đó mà cơ chế sửa chữa bị sai lệch, thì p53 sẽ dừng quá trình phân chia của các tế bào đột biến và khởi động quá trình apoptosis. Như vậy, một tế bào bị tổn thương ADN nếu không sửa chữa được, thì protein p53 sẽ tác động trực tiếp để đưa tế bào vào giai đoạn chết theo chương trình. Với những chức năng này, gen TP53 được gọi là “người bảo vệ bộ gen” [162], [163], [164].

Protein p53 cảm ứng cho quá trình apoptosis: Apoptosis là hiện tượng quan trọng trong tạo cơ quan, giữ gìn hằng định số lượng tế bào và giúp phá huỷ các tế bào có khả năng gây phản ứng tự miễn. Như vậy, khi thiếu p53 hoặc protein p53 bị biến đổi thì hiện tượng chết theo chương trình sẽ giảm, lúc này tế bào có đột biến cũng không chết và hiện tượng tăng phân bào tiếp tục xảy ra đó là cơ chế duy trì các tế bào có đột biến, khi tích lũy thêm các đột biến ở mức độ nhất định sẽ hình thành các tế bào ung thư (có đột biến). Gen p53 gây chết tế bào thông qua yếu tố ảnh hưởng đích. Đầu tiên phải kể đến là yếu tố Bax (Bcl-2-associated X protein). Đây là một protein thuộc họ protein Bcl-2. Quá trình phiên mã của gen Bax được kích hoạt trực tiếp bởi vùng gắn kết ADN của protein p53 [164]. Các protein liên quan như DR5/KILLER (death receptor), DRAL, Fas/CD95 (cell-death signaling receptor), PIG3 (p53-inducible gene 3), Puma (p53-upregulated modulator of apoptosis), PIDD (p53-induced protein with death domain), PERP (p53 apoptosis effector related to PMP-22), Apaf-1 (apoptotic protease-activating

factor-1), Scotin, p53AIP1 (p53-regulated apoptosis-inducing protein 1) cũng tham gia vào quá trình này. Khi các protein này biểu hiện quá mức, chúng đều có thể dẫn đến quá trình chết tế bào. p53 có khả năng kích hoạt quá trình chết theo chương trình của tế bào thông qua hai con đường: con đường nội bào (hay con đường ty thể) và con đường ngoại bào (hay con đường thụ thể gây chết). Ngoài ra, p53 cũng có thể trực tiếp kích hoạt Apaf-1, dẫn đến sự chết tế bào [165].

1.3.4.2. p21

Protein p21 được phát hiện bởi các nhóm khác nhau vào đầu những năm 1990 và được gọi với nhiều tên khác nhau là WAF1 (đối với đoạn 1 được kích hoạt p53 kiểu hoang dã), CIP1 (đối với protein tương tác CDK1) và SDI1 (đối với chất ức chế có nguồn gốc từ tế bào bạch cầu 1). p21 là thành viên sáng lập họ Cip/Kip của các CKI bao gồm p27 và p54. p21 là trung gian làm dừng chu kỳ tế bào theo cả phương thức phụ thuộc và không phụ thuộc p53. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu cũng cho thấy vai trò của p21 trong quá trình apoptosis và điều hòa phiên mã sau khi ADN bị tổn thương [166], [167], [168].

1.3.3.3. p38

p38 có bốn đồng phân đã được xác định: p38 α , p38 β , p38 γ và p38 δ . Gần đây, các gen này lần lượt được đặt tên là MAPK14 (p38 α), MAPK11 (p38 β), MAPK12 (p38 γ) và MAPK13 (p38 δ). Cả bốn đồng phân này đều đóng vai trò quan trọng trong việc truyền tín hiệu và tham gia vào nhiều quá trình sinh học như tăng sinh và biệt hóa tế bào, chuyển hóa glucose và lipid, bài tiết, lão hóa, phản ứng căng thẳng, apoptosis, tự thực bào và di chuyển tế bào. Mức độ biểu hiện của từng đồng phân p38 khác nhau giữa các loại ung thư [169].

Về chức năng, p38 cho phép các tế bào phản ứng với các kích thích khác nhau, bao gồm các tác nhân gây tổn thương ADN, cytokin, sốc nhiệt và stress oxy hóa. Ngoài ra, p38 còn ảnh hưởng đến sự tăng sinh tế bào, biệt hóa tế bào, apoptosis, quá trình tự thực bào và sự phát triển của khối u theo cách phụ thuộc vào loại tế bào và các con đường truyền tín hiệu liên quan [169].

1.3.4.4. EGFR và HER2

Họ HER gồm có 4 thụ thể là EGFR (erbB1 hay HER1), HER2 (erbB2, hoặc p185, neu, còn được gọi là HER2/neu), HER3 (erbB3) và HER4 (erbB4). Chúng là các protein gắn trên màng tế bào chất có chung cấu trúc và những điểm tương đồng về trình

tự, bao gồm miền liên kết phối tử ngoại bào, miền xuyên màng và miền tyrosin kinase nội bào, nhưng chúng khác nhau ở phối tử gắn vào dẫn đến khác nhau về chức năng trong tế bào. Tổng cộng có 11 phối tử ngoại bào có cấu trúc kiểu EGF được bảo tồn có thể liên kết với các thụ thể HER, ngoại trừ HER2, không liên kết trực tiếp với bất kỳ phối tử nào. Sau khi liên kết phối tử, các tương tác đồng và dị nhị trùng (homo- và heterodimeric) giữa các thụ thể HER trong các phối hợp khác nhau tạo ra quá trình tự phosphoryl hóa trên miền tyrosin kinase nội bào. Quá trình phosphoryl hóa chuyển hóa HER3 phụ thuộc vào một thành viên khác trong họ HER, vì nó thường được biết là thiếu hoạt tính tyrosin kinase. Các gốc phosphoryl hóa này đóng vai trò là nơi gắn kết cho một số protein tiếp hợp và giàn giáo (scaffold protein), kích hoạt rất nhiều con đường truyền tín hiệu xuôi dòng, chẳng hạn như PI3K/AKT, Ras/MEK/ERK, PLC γ /PKC và JAK/STAT, điều chỉnh sự sống của tế bào, tăng sinh, biệt hóa, vận động, chết theo chương trình, sống sót, xâm lấn, di cư, bám dính và hình thành mạch; những con đường này cũng điều hòa tăng sự biểu hiện của các gen kích hoạt quá trình chuyển đổi trung mô biểu mô, một quá trình quan trọng trong việc di chuyển và xâm lấn tế bào ung thư, dẫn đến di căn. Hiệu lực và kết quả của các tầng tín hiệu được kích hoạt được xác định bởi các phối tử cụ thể, phức hợp dimeric HER và các protein có liên quan đến phân tử tyrosin phosphoryl hóa ở đuôi C của thụ thể HER [170], [171].

EGFR (yếu tố tăng trưởng biểu bì) là thụ thể đầu tiên trong họ HER được phát hiện vào năm 1978. Nhiều nghiên cứu cho rằng, rối loạn con đường tín hiệu EGFR có thể là một yếu tố quan trọng của quá trình phát sinh ung thư, đồng thời là yếu tố dẫn đường cho sự tăng trưởng ác tính của các tế bào ung thư. Sự kích hoạt các gen tiền ung thư (proto-oncogene) mã hóa EGFR, có thể góp phần vào sự chuyển dạng kiểu hình tế bào, làm cho các tế bào ung thư tăng trưởng, tạo thuận lợi cho quá trình phát triển của tế bào này. Sự rối loạn có thể do tăng biểu hiện EGFR trên màng tế bào do nhiều cơ chế khác nhau bao gồm tăng sản xuất các phối tử của EGFR, tăng hoạt động phiên mã của gen EGFR, hiện tượng khuếch đại gen (tăng số lượng bản sao của gen trong nhân tế bào) EGFR hoặc đột biến gen EGFR dẫn đến tự hoạt hoá vùng tyrosin kinase. Vì vậy, tăng biểu hiện EGFR có thể là dấu ấn tiên lượng quan trọng trong nhiều loại ung thư [171], [172], [173], [174].

HER2 là thụ thể thứ hai trong họ HER người được phát hiện vào năm 1984. HER2 mã hóa một thụ thể tyrosin kinase xuyên màng, tương đồng với EGFR. Trái

ngược với các thành viên khác trong họ HER, HER2 không liên kết trực tiếp với bất kỳ phối tử nào đã biết. Thay vào đó, việc kích hoạt các con đường truyền tín hiệu qua trung gian HER2 xảy ra bằng quá trình dị nhị trùng hóa với EGFR hoặc HER3 được kích hoạt bằng phối tử, hoặc bằng cách đồng nhị trùng hóa khi nó hiện diện ở nồng độ cao, chẳng hạn như trong bệnh ung thư. HER2 được kích hoạt, thông qua tương tác với một trong các phân tử đã liên kết với phối tử, sẽ kích hoạt các tầng tín hiệu xuôi dòng tương tự như EGFR. Trong số tất cả các cặp ERBB, HER2/HER3 là chất kích hoạt mạnh nhất tầng tín hiệu PI3K/AKT thông qua liên kết tiểu đơn vị p85 của PI3K với HER3. HER2 thường biểu lộ trong ung thư vú, buồng trứng, phổi và dạ dày. Do vậy, HER2 là một dấu ấn phân tử thường được dùng làm chỉ số tiên lượng cùng với EGFR trong nhiều loại ung thư [171], [172].

1.3.5. Một số phương pháp đánh giá khả năng sống sót của tế bào ung thư

1.3.5.1. Phương pháp khử tetrazolium

a. Phương pháp MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromid)

Phương pháp này lần đầu tiên được mô tả bởi Mosmann T. trên tạp chí Immunological Methods năm 1983 [175]. Tác giả sử dụng muối tetrazolium (MTT) làm thuốc thử trong phép so màu để đánh giá sự sống sót của tế bào. Khi có mặt của enzym dehydrogenase trong ty thể của tế bào sống, MTT có màu vàng sẽ bị biến đổi thành formazan có màu tím, chất này có độ hấp thụ cực đại ở bước sóng 570 nm. Do đó, mức độ sản xuất formazan tương ứng với số lượng tế bào sống sót và tỷ lệ nghịch với mức độ gây độc tế bào.

Ưu điểm: Ít bước hơn, sử dụng ít vật liệu hơn.

Nhược điểm:

- + Cần tối ưu hóa số lượng tế bào nuôi cấy và thời gian thử nghiệm để đạt kết quả tốt nhất.
- + Protein kết tủa và các mảnh vụn tế bào trong giếng nuôi cấy có thể gây sai số thực nghiệm do ảnh hưởng đến kết quả quang học.

b. Phương pháp MTS (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-ulphophenyl-2H-tetrazolium)

Khi có mặt PMS (phenazin methosulphat), MTS được enzym dehydrogenase trong ty thể tế bào sống chuyển hóa thành formazan màu tím, hòa tan trong môi trường nuôi cấy tế bào và hấp thụ ánh sáng ở bước sóng 490 - 500 nm trong đệm FBS. Lượng

formazan tạo ra được định lượng bằng phương pháp đo quang ở 490 nm. Phương pháp này tiện lợi vì chỉ cần thêm trực tiếp chất vào môi trường nuôi cấy tế bào, không cần bất kỳ bước rửa hay chuẩn bị nào khác, giảm thiểu sai sót do thao tác. Phép thử này được thực hiện theo phương pháp của Monks A. năm 1991 [176].

Ưu điểm:

- + Đơn giản: MTS hiệu quả hơn MTT và tạo ra formazan hòa tan trong nước, không cần hòa tan bằng DMSO.
- + Độ nhạy cao: MTS tạo ra sản phẩm formazan sẫm màu hơn nên phạm vi giá trị độ hấp thụ nhạy hơn và chính xác hơn cũng như dễ dàng đánh giá kết quả dương tính hơn.
- + Thời gian thực hiện nhanh: Chỉ cần 2-3 giờ cho phản ứng, trong khi MTT cần 4 giờ.
- + Độ lặp lại tốt: Kết quả ổn định và đáng tin cậy.

Nhược điểm:

- + Chi phí cao hơn: Thuốc thử MTS đắt hơn so với MTT.

c. Phương pháp XTT (2,3-bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-2H-tetrazolium 5-carboxanid)

Các xét nghiệm đo màu phân tích số lượng tế bào sống bằng cách phân tách muối tetrazolium trong môi trường nuôi cấy. Kỹ thuật này không yêu cầu rửa hay thu hoạch tế bào và toàn bộ quá trình, từ nuôi cấy vi mô đến phân tích dữ liệu bằng đầu đọc ELISA, được thực hiện trong cùng một đĩa vi mô [177]. Tế bào trong đĩa 96 giếng được ủ với hỗn hợp XTT từ 2 đến 20 giờ. Sau giai đoạn ủ, formazan tạo thành được định lượng bằng máy quang phổ ELISA. Không giống như MTT, sản phẩm phân tách của XTT hòa tan trong nước nên không cần bước hòa tan. Muối tetrazolium được phân cắt thành formazan nhờ hệ thống succinat-tetrazolium reductase (EC 1.3.99.1) thuộc chuỗi hô hấp của ty thể và chỉ hoạt động trong các tế bào nguyên vẹn về mặt trao đổi chất. Quá trình khử sinh học này liên quan đến việc sản xuất NAD(P)H thông qua quá trình đường phân, do đó, lượng formazan hình thành tương quan trực tiếp với số lượng tế bào có hoạt động trao đổi chất trong môi trường nuôi cấy.

Phương pháp này có một số ưu điểm:

- + An toàn và dễ thực hiện: Loại bỏ nhu cầu sử dụng các đồng vị phóng xạ, các bước rửa và thuốc thử bổ sung.

- + Chính xác: Độ hấp thụ thu được tương quan chặt chẽ với số lượng tế bào.
- + Nhạy cảm: Có thể phát hiện được số lượng tế bào thấp.
- + Nhanh chóng: Xử lý số lượng lớn mẫu bằng đầu đọc ELISA nhiều giếng.

d. Phương pháp WST-1 (4[3-(4-iodophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-tetrazolio]-1-3-benzen disulfonat)

Phương pháp WST-1 cũng có nguyên tắc tương tự như các phương pháp trên [178]. Thuốc thử tăng sinh tế bào WST-1 được thiết kế để định lượng quang phổ, không phóng xạ về sự tăng sinh, tăng trưởng, khả năng sống sót và độ nhạy hóa học của tế bào trong các quần thể tế bào sử dụng đĩa 96 giếng. Nó có thể được sử dụng để:

- + Đo lường mức độ tăng sinh tế bào nhằm đáp ứng với các yếu tố tăng trưởng, cytokin và chất dinh dưỡng.
- + Đánh giá hiệu quả của các kháng thể ức chế sự tăng trưởng và các chất trung gian sinh lý.
- + Phân tích độc tính tế bào và tác dụng ức chế của các hợp chất, chẳng hạn như thuốc chống ung thư và các chất hóa học khác.

1.3.5.2. Phương pháp nhuộm sulforhodamin B (SRB)

Phép thử tiến hành xác định hàm lượng protein tế bào tổng số dựa vào mật độ quang học (OD – Optical Density) đo được khi thành phần protein của tế bào được nhuộm bằng Sulforhodamin B (SRB). Giá trị OD máy đo được tỉ lệ thuận với lượng SRB gắn với phân tử protein, do đó lượng tế bào càng nhiều (lượng protein càng nhiều) thì giá trị OD càng lớn [179].

Ưu điểm:

- + Vì tế bào đã được cố định, nên nhuộm SRB ít bị ảnh hưởng bởi các hợp chất khác và có thể bảo quản trong thời gian dài.
- + Dung dịch SRB hòa tan với Tris-base cũng ổn định trong thời gian dài, do đó các đĩa nuôi cấy tế bào 96 giếng ở các thời điểm khác nhau có thể được phân tích đồng thời.

Nhược điểm:

- + Thử nghiệm SRB chủ yếu được áp dụng trong sàng lọc thủ công hoặc bán tự động do nhiều bước rửa và sấy khô, không thể tự động hóa.
- + Quy trình thực hiện phức tạp.

1.3.5.3. Các phương pháp khác

a. Thử nghiệm khử resazurin

Các công thức khác nhau của resazurin ngày càng phổ biến để đánh giá tình trạng sống sót của tế bào trong quá trình sàng lọc thuốc. Một sản phẩm thương mại nổi tiếng, Alamar Blue, chứa resazurin và có thể bao gồm một hỗn hợp các muối ổn định để giảm thiểu sự thay đổi màu nền tự nhiên khi không có tế bào. Các thử nghiệm resazurin dựa trên việc tế bào sống khử chất nhuộm xanh bị oxy hóa thành sản phẩm huỳnh quang màu hồng resorufin. Thử nghiệm này cũng có thể được theo dõi bằng độ hấp thụ, mặc dù độ nhạy có thể giảm nhẹ. Việc khử resazurin được thực hiện bởi enzym reductase hoặc diaphorase từ ty thể và bào tương [180].

PrestoBlue là một chất đo màu dựa trên resazurin được sử dụng gần đây, có tính linh hoạt cao vì kết quả thử nghiệm có thể quan sát bằng mắt thường, đo bằng độ hấp thụ hoặc đọc tín hiệu huỳnh quang của sản phẩm resorufin đã khử. PrestoBlue là một phương pháp nhanh chóng và trực tiếp để đo khả năng sống sót của tế bào, với thời gian ủ chỉ khoảng 10 phút. Phương pháp này rất nhạy, có thể phát hiện tối đa 12 tế bào trên mỗi giếng. Tuy nhiên, thời gian để màu phát triển sau khi thêm PrestoBlue vào tế bào phụ thuộc vào tốc độ trao đổi chất của các vi khuẩn và dòng tế bào khác nhau được thử nghiệm [180].

b. Thử nghiệm phát quang sinh học ATP

Phương pháp đo nồng độ ATP trong tế bào *in vitro* được sử dụng rộng rãi như một chỉ số đáng tin cậy để xác định số lượng tế bào hiện diện. Các tế bào nhân chuẩn khi phát triển trong môi trường nuôi cấy sẽ duy trì mức ATP ổn định để đảm bảo cân bằng nội môi. Khi tế bào chết, chúng mất khả năng sản xuất ATP và enzym ATPase nội sinh sẽ phân hủy lượng ATP còn lại. Phương pháp phổ biến nhất để đo ATP dựa trên khả năng của enzym luciferase tạo ra tín hiệu phát quang. Đây được coi là xét nghiệm nhạy nhất trên vi đĩa để phát hiện các tế bào sống đang phát triển trong môi trường nuôi cấy, vì nó có thể phát hiện được ít hơn 10 tế bào trên mỗi giếng, chủ yếu do mức độ phát quang nền thấp trong các mẫu sinh học [180].

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Nguyên liệu nghiên cứu

Dược liệu dùng trong nghiên cứu hóa học là thân rễ và phần trên mặt đất của cây Nghệ đắng được thu hái tại xã Minh Lập, huyện Đồng Hỷ, tỉnh Thái Nguyên vào tháng 08 năm 2020 (**Hình 2.1**). Mẫu nghiên cứu đã được ThS. Nguyễn Quỳnh Nga và ThS. Nguyễn Văn Hiếu - Trung tâm Tài nguyên Dược liệu, Viện Dược liệu giám định tên khoa học là *Curcuma zedoaroides* Chaveer. & Tanee, họ Gừng (Zingiberaceae) (**Phụ lục 4**). Tiêu bản mẫu được lưu tại Phòng Tiêu bản - Trung tâm Tài nguyên Dược liệu, Viện Dược liệu (số hiệu mẫu DL-120820).



a. Thân rễ



Lá



Thân giả

b. Phần trên mặt đất

Hình 2.1. Nghệ đắng (*Curcuma zedoaroides* Chaveer. & Tanee)

2.1.1.1. Mẫu nghiên cứu hóa học

- + Dược liệu tươi dùng để nghiên cứu tinh dầu: Thân rễ, thân giả và lá Nghệ đắng. Dược liệu được làm sạch, loại bỏ những bộ phận bị hư hỏng, sau đó được phơi trong bóng râm 1 ngày và tiến hành xác định độ ẩm, chưng cất và phân tích thành phần tinh dầu.
- + Dược liệu khô dùng trong chiết xuất, phân lập và định lượng: Thân rễ (**R**) và phần trên mặt đất (lá và thân giả, **AP**) của Nghệ đắng. Đối với định lượng, mẫu thử được sử dụng trong thẩm định phương pháp là mẫu thân rễ.
- + Cao phân đoạn *n*-hexan của thân rễ (**RH**) và phần trên mặt đất (**APH**) của Nghệ đắng sử dụng trong phân tích thành phần dễ bay hơi bằng GC-MS được điều chế theo mục 2.3.1.2.

2.1.1.2. Mẫu nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư

Mẫu Nghệ đắng dùng trong nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư bao gồm:

- + Tinh dầu thân rễ (**EOR**) và tinh dầu lá (**EOL**).
- + Cao chiết thân rễ và phần trên mặt đất: Các cao toàn phần EtOH 70% (**RT** và **APT**) và cao phân đoạn của cao toàn phần [cao *n*-hexan (**RH** và **APH**), EtOAc (**RE** và **APE**) và cao nước (**RW** và **APW**)] được điều chế theo phương pháp ở mục 2.3.1.3.
- + Một số hợp chất phân lập được từ Nghệ đắng.

2.1.2. Thuốc thử, hóa chất, dung môi và dòng tế bào

Nghiên cứu hóa học:

- **Phân tích tinh dầu và sắc ký khí ghép nối khối phổ (GC-MS):** Nước cất, *n*-hexan, dichloromethan (DCM) và Na₂SO₄ (Merck, Đức).
- **Chiết xuất, phân lập và xác định cấu trúc:**
 - + Dung môi dùng trong chiết xuất, phân lập: EtOH, methanol (MeOH), *n*-hexan, EtOAc, DCM và aceton công nghiệp được chưng cất lại trước khi dùng.
 - + Dung môi đo phổ: CDCl₃ (Cambridge Isotope Laboratories, Inc., Mỹ).
 - + Dung dịch H₂SO₄ 10% trong EtOH 96% (Xilong, Trung Quốc).
 - + Silica gel pha thường (cỡ hạt 0,040 - 0,063 mm, Merck, Đức) và silica gel pha đảo YMC RP-C₁₈ (cỡ hạt 30 - 50 μm, Fuji Silysia Chemical Ltd., Nhật).
 - + Bản mỏng tráng sẵn DC-Alufoilen 60 F₂₅₄ (silica gel, 0,25 mm, Merck, Đức) và bản mỏng pha đảo RP-18 F₂₅₄ (0,25 mm, Merck, Đức).

➤ **Định lượng:**

- + Chất đối chiếu: (1R,4S,5S,10R)-Zedoarondiol (**R2**) và curdion (**AP1**) được phân lập từ Nghệ đắng. Độ tinh khiết của các chất đều đạt trên 95,0% (kiểm tra bằng phương pháp HPLC, tính theo phần trăm diện tích pic và theo phương pháp mục 2.3.1.5) (**Phụ lục 8**).
- + Các dung môi dùng cho sắc ký lỏng hiệu năng cao: MeOH và acetonitril (ACN) (Merck, Đức).
- + Các dung môi dùng để xử lý mẫu: MeOH và EtOH (Xilong, Trung Quốc).
- + Nước cất sử dụng là nước cất hai lần đã được deion hoá.

✚ **Nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư:**

- + Các hóa chất: 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromid (MTT), acid trichloroacetic (TCA), Tris base, Tris-HCl, sulforhodamin B (SRB), acid acetic, natri dodecyl sulfat (SDS), glycerol, ellipticin và doxorubicin của hãng Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri, Mỹ).
- + Môi trường nuôi cấy tế bào: DMEM (Dulbecco's modified eagle medium), huyết thanh phôi bò (FBS), penicillin/streptomycin, dung dịch đệm phosphat (PBS), dimethyl sulfoxid (DMSO), trypsin-ethylendiamintetraacetic acid (Trypsin-EDTA) 0,05% được mua từ Gibco BRL (Biosciences Research Laboratories) (Grand Island, New York, Mỹ).
- + Kháng thể kháng p53 (#9282), p21 (#2947), p38 (#9212), pp38 (#62979), Bax (#2772), β -actin (#A2228) của hãng Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri, Mỹ); kháng thể chuột thứ cấp thứ cấp liên hợp HRP của hãng Cell Signaling Technology (Danvers, Massachusetts, Mỹ).
- + ELISA kit (Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan, Mỹ); kit định lượng protein BCA (Pierce Biotechnology, Rockford, Illinois, Mỹ); ECL (Ultra-sensitive enhanced chemiluminescent) kit (cat. 34095, Pierce West Femto, Thermo Fisher Scientific, Mỹ).
- + Các dòng tế bào do Trung tâm lưu trữ tế bào Mỹ (ATCC, Rockville, Maryland, Mỹ) cung cấp:
 - A549: Dòng tế bào ung thư phổi ở người (human lung carcinoma cell line)
 - MCF-7: Dòng tế bào ung thư vú ở người (human breast carcinoma cell line)

- HepG2: Dòng tế bào ung thư gan ở người (human hepatocellular carcinoma cell line)
- HT-29: Dòng tế bào ung thư ruột kết ở người (human colon adenocarcinoma cell line)
- MDA-MB-231: Dòng tế bào ung thư vú ở người (human breast carcinoma cell line)
- K562: Dòng tế bào ung thư bạch cầu mạn tính ở người (human chronic myelogenous leukemia cell line)
- HL-60: Dòng tế bào ung thư bạch cầu cấp ở người (human leukemia cell line)
- MB49: Dòng tế bào ung thư bàng quang ở chuột (mouse bladder carcinoma cell line)
- JB6-C141: Dòng tế bào ung thư biểu bì da ở chuột (mouse skin epidermal cell line).

2.1.3. Dụng cụ, máy móc và thiết bị nghiên cứu

Nghiên cứu hóa học:

- + Máy cất quay Rotavapor R-220 Pro 20L, Rotavapor R-124 và Rotavapor R-220 (Buchi, Flawil, Thụy Sĩ).
- + Tủ sấy Binder FD 115 (Tuttlingen, Đức) và Memmert UF110 (Schwabach, Đức).
- + Cân kỹ thuật điện tử (Ohaus, Parsippany, New Jersey, Hoa Kỳ) độ chính xác 0,01 g; cân phân tích Precisa XT 220A (Precisa, Zürich, Thụy Sĩ), độ chính xác 0,0001 g; cân phân tích (Mettler Toledo, Gießen, Đức), độ chính xác 0,00001 g; cân phân tích (Mettler Toledo, Gießen, Đức), độ chính xác 0,0001 g; cân xác định độ ẩm Sartorius MA – 45 (Sartorius, Göttingen, Đức).
- + Đèn tử ngoại VL-6.LC hai bước sóng 254 nm và 365 nm (Vilber, Marne-la-Vallée, Pháp).
- + Máy đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR): máy Bruker AM 500 và 600 FT-NMR Spectrometer (Karlsruhe, Đức), chất nội chuẩn là tetramethyl silan (TMS).
- + Phổ khối lượng ion hóa phun mù điện tử (ESI-MS) được đo trên hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao kết nối với 2 lần khối phổ LC-MS/MS và detector DAD (Shimadzu, Kyoto, Nhật Bản).
- + Máy quang phổ lưỡng sắc tròn (Circular Dichroism, CD, Chirascan, Applied Photophysics, Anh).

- + Hệ thống sắc ký khí khối phổ được thực hiện trên máy GC (7890B GC) kết hợp với Detector chọn lọc khối phổ (5977B MSD). Cột GC được sử dụng là HP-5MS UI (30 m × 0,25 mm id × độ dày màng 0,25 µm, Agilent Technologies, Santa Clara, California, Mỹ).
- + Máy sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) Shimadzu bao gồm: Bơm LC-20AD, detector SPD-M20A, hệ thống tiêm mẫu tự động SIL-20A HT, bộ phận ổn nhiệt CTO-10AS của Shimadzu, phần mềm điều khiển Labsolution. Cột sắc ký C₁₈ của hãng Agilent, kích thước cột 250 × 4,6 mm, kích thước hạt 5 µm.
- + Máy đo góc quay cực $[\alpha]_D$: MCP-100 Polarimeter (Anton Paar, Melbourne, Úc).
- + Máy ly tâm (Hettich Zentrifugen, Universal – 320, Tuttlingen, Đức).
- + Bộ dụng cụ định lượng tinh dầu theo dược điển Việt Nam V.
- + Bộ chiết hồi lưu.
- + Màng lọc PTFE Syringe Filter 0,22 µm (Satorius, Göttingen, Đức).
- + Các dụng cụ thủy tinh dùng trong phòng thí nghiệm như: Cột sắc ký, bình gan, bình nón, phễu lọc, giấy lọc, cốc có mỏ, ống nghiệm, ống đong, pipet,...

Nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư:

- + Đĩa 96 giếng nhựa (Corning, New York, Mỹ).
- + Máy ELISA Plate Reader (Molecular Devices Co., Menlo Park, California, Mỹ và BioTek Instruments, Inc., Winooski, Vermont, Mỹ).
- + Kính hiển vi ngược Axiovert 40 CFL (Carl Zeiss, Oberkochen, Đức).
- + Buồng đếm tế bào (Fisher Scientific, Pittsburgh, Pennsylvania, Hoa kỳ).
- + Máy quang phổ BioTek (BioTek Instruments, Inc., Winooski, Vermont, Mỹ), Varioskan (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, Mỹ).
- + Máy chụp ảnh gel Western blot (ChemiDoc Imaging Systems, Bio-Rad Laboratories, Hercules, California, Mỹ).
- + Tủ ấm CO₂ (Binder, Tuttlingen, Đức), tủ lạnh sâu -80°C (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, Mỹ).
- + Một số trang thiết bị, dụng cụ khác như bình nitơ lỏng, máy đo pH, pipet, eppendorf...

2.2. NỘI DUNG NGHIÊN CỨU

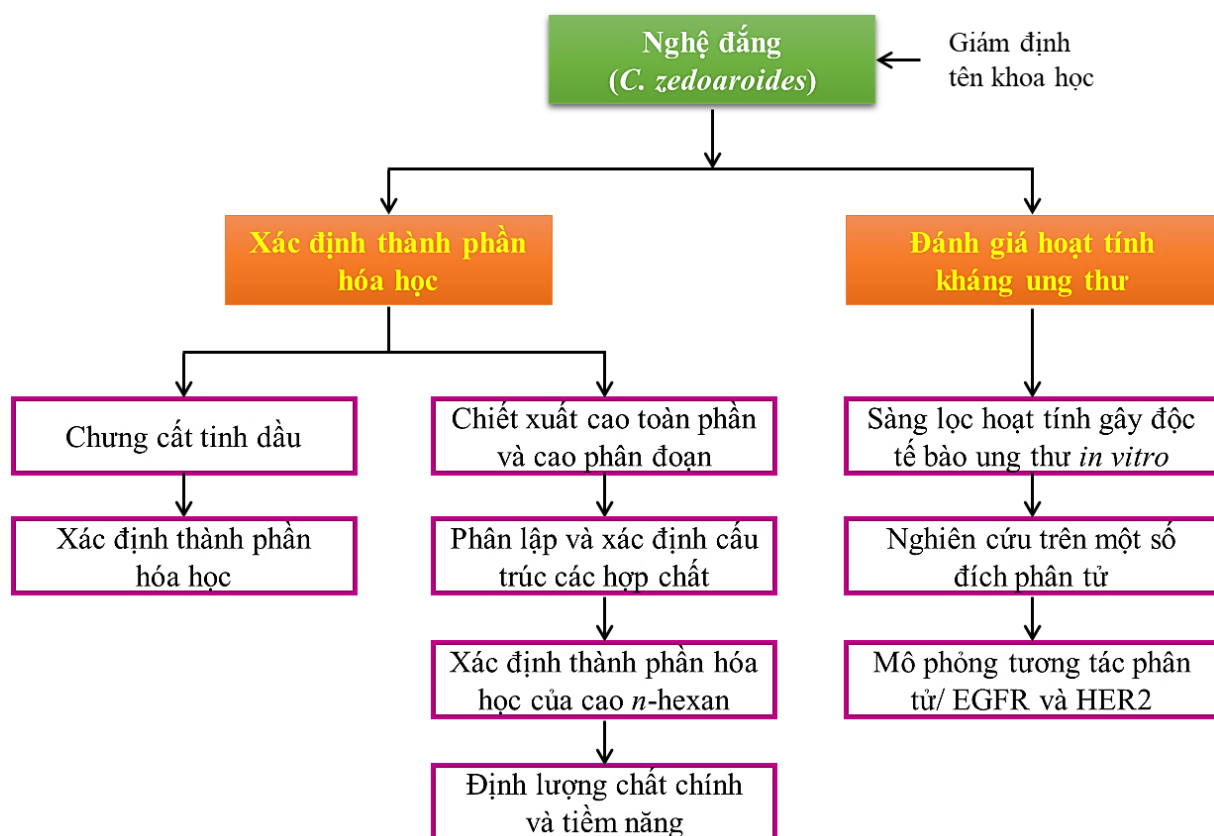
2.2.1. Nội dung nghiên cứu về thành phần hoá học

- + Chung cất tinh dầu và xác định thành phần hóa học của tinh dầu từ các bộ phận thân rễ, thân giả và lá cây Nghệ đắng.
- + Chiết xuất, phân lập và xác định cấu trúc hóa học của một số hợp chất từ thân rễ và phần trên mặt đất cây Nghệ đắng.
- + Xác định một số thành phần bay hơi có trong cao *n*-hexan bằng phương pháp GC-MS.
- + Định lượng một số hợp chất chính và tiềm năng trong thân rễ và phần trên mặt đất cây Nghệ đắng.

2.2.2. Nội dung nghiên cứu về hoạt tính kháng ung thư

- + Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* trên một số dòng tế bào ung thư (A549, MCF-7, HepG2, HT-29, MB49, JB6-C141, K562, MDA-MB-231 và HL-60) của tinh dầu, cao chiết (cao toàn phần và cao phân đoạn) và một số hợp chất phân lập được từ Nghệ đắng.
- + Nghiên cứu trên một số đích phân tử (p53, p21, p38, pp38 và Bax) của các hợp chất tiềm năng.
- + Mô phỏng tương tác phân tử, nghiên cứu mối tương quan cấu trúc và hoạt tính kháng ung thư của hợp chất tiềm năng.

Luận án được thiết kế thực hiện theo sơ đồ sau:



Hình 2.2. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Phương pháp nghiên cứu thành phần hóa học

2.3.1.1. Phương pháp xác định hàm lượng và thành phần tinh dầu

a) Xác định hàm lượng tinh dầu

Tinh dầu trong dược liệu được định lượng bằng phương pháp cất kéo hơi nước theo Phụ lục 12.7 của Dược điển Việt Nam V [181]. Bộ dụng cụ cất tinh dầu là bộ cất Clevenger, nhánh chưng cất tinh dầu 10 mL có chia vạch đến 0,1 mL.

Tiến hành:

- Cân dược liệu sau đó cho vào bình cầu và thêm nước vào bình với tỉ lệ dược liệu/nước là 1:7 g/mL.

- Lắp đặt bộ dụng cụ với giá và bếp rồi tiến hành cất đến khi lượng tinh dầu thu được ở bộ phận hứng không tăng lên nữa (khoảng 3 giờ) thì dừng cất, đọc thể tích tinh dầu.

- Tinh dầu được làm khan bằng Na_2SO_4 và bảo quản trong tủ lạnh (4°C) cho đến khi phân tích.

- Độ ẩm của dược liệu được xác định bằng phương pháp sấy theo Phụ lục 9.6 của Dược điển Việt Nam V [182].

- Độ lặp lại: 3 lần.
- Hàm lượng tinh dầu (% thể tích/khối lượng) được tính theo công thức:

$$H (\%) = \frac{V. 10^4}{M. (100 - X)}$$

Trong đó:

H: Hàm lượng tinh dầu (%) V: Thể tích tinh dầu cất được (mL)

M: Khối lượng dược liệu đem cất (g) X: Độ ẩm của dược liệu (%)

b) Xác định thành phần của tinh dầu

Sắc ký khí ghép nối khối phổ gồm có thiết bị sắc ký khí (GC) kết nối với detector khối phổ (MS). Mẫu sau khi được tách trên cột phân tích của thiết bị sắc ký khí sẽ được detector khối phổ nhận biết. Hiện nay phương pháp này được áp dụng phổ biến để định tính (dựa vào chỉ số lưu giữ (RI) và dựa vào các mảnh khối phổ) và định lượng (dựa vào phần trăm diện tích pic) các thành phần dễ bay hơi [183].

Hệ thống máy sắc ký GC-MS:

- + Thiết bị GC: Agilent GC 7890B.
- + Thiết bị MS: Agilent MSD 5977B.
- + Cột GC: HP-5MS UI (30 m × 0,25 mm × 0,25 µm i.d., Agilent Technologies).
- + Khí mang được sử dụng là Heli, tốc độ 1,0 mL/phút.
- + Thể tích tiêm mẫu 1,0 µL, chia dòng 25:1.

Tiến hành:

- + Pha loãng với DCM, tỷ lệ thể tích tinh dầu/dung môi là 1/100 (v/v).
- + Khởi động hệ thống GC-MS.
- + Chương trình nhiệt được thiết lập như sau: Ban đầu, nhiệt độ lò GC được giữ ở 60°C trong 1 phút, sau đó tăng lên 240°C với tốc độ 4°C/phút, cuối cùng giữ nhiệt độ ở 240°C trong 4 phút.

+ Điều kiện phổ khối MS: Dòng điện ion hoá 70 eV, dải phổ khối từ 50 - 550 m/z, tốc độ 2 lần quét/giây.

+ Các thành phần hoá học có trong mẫu tinh dầu được xác định dựa trên việc so sánh phổ khối và RI của chúng với ngân hàng dữ liệu NIST17 và sách Adams [184].

+ Chỉ số lưu giữ, hay còn gọi là hệ số lưu của các thành phần được xác định bởi dãy đồng đẳng n-alkan (C₇ – C₃₀, Merck) trong cùng điều kiện phân tích với mẫu nghiên cứu. Chỉ số lưu giữ của một cấu tử X được tính theo công thức sau:

$$RI = 100 \times \left[n + \frac{(N - n) \times (\log RT_X - \log RT_n)}{\log RT_N - \log RT_n} \right]$$

Trong đó:

- + RT: Thời gian lưu của hợp chất tương ứng.
- + N: Số nguyên tử carbon trong phân tử alkan lớn.
- + n: Số nguyên tử carbon trong phân tử alkan bé.

Hàm lượng của mỗi cấu tử được tính theo công thức sau:

$$P(\%) = \frac{S_n}{\sum S_i} \times 100$$

Trong đó:

- + P: Hàm lượng của cấu tử n (%).
- + S_n : Diện tích pic của cấu tử n.
- + S_i : Diện tích pic của các thành phần có trong tinh dầu.

2.3.1.2. Phương pháp chiết xuất, phân lập và xác định cấu trúc của các hợp chất

❖ Chiết xuất:

- *Tạo cao chiết toàn phần*: Dược liệu được chiết ngâm ở nhiệt độ phòng với EtOH 70% (3 ngày/lần $\times$ 3 lần), thu được dịch chiết toàn phần. Cát thu hồi dung môi dưới áp suất giảm, thu được cao EtOH 70% [185].

- *Tạo các cao chiết phân đoạn*: Phân tán cao EtOH 70% trong nước, tiến hành chiết lỏng - lỏng lần lượt với các dung môi hữu cơ có độ phân cực tăng dần là *n*-hexan và EtOAc. Cát thu hồi dung môi dưới áp suất giảm lần lượt thu được cao phân đoạn tương ứng: cao *n*-hexan, cao EtOAc và cao nước [185].

❖ Phân lập và tinh chế:

Phân lập các hợp chất bằng sắc ký cột với các chất nhồi cột khác nhau (silica gel và RP-C₁₈) và các hệ dung môi rửa giải khác nhau; theo dõi phân đoạn bằng sắc ký lớp mỏng (TLC) kết hợp soi UV ở hai bước sóng 254 và 365 nm hoặc dùng thuốc thử (dung dịch H₂SO₄ 10% trong EtOH 96%); kiểm tra độ tinh khiết bằng TLC hoặc phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) [186].

❖ Xác định cấu trúc:

Cấu trúc hóa học của các hợp chất phân lập được xác định dựa trên các dữ liệu phổ như phổ khối lượng (MS), phổ NMR (¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMBC, HSQC, COSY và NOESY) và phổ CD đồng thời kết hợp so sánh với tài liệu tham khảo [187], [188].

2.3.1.3. Phương pháp xác định các thành phần bay hơi trong cao *n*-hexan

Các thành phần bay hơi trong cao *n*-hexan của thân rễ (**RH**) và phần trên mặt đất (**APH**) Nghệ đắng được xác định bằng phương pháp GC-MS [189], [190] tương tự như phương pháp trong mục 2.3.1.1 với một số thay đổi nhỏ như sau:

+ Xử lý mẫu: Cao chiết được hòa tan trong *n*-hexan (Merk, Đức), sau đó tiến hành lọc qua giấy lọc thu được dịch chiết *n*-hexan đã loại tạp thô. Dịch chiết này được loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn *n*-hexan. Hòa tan cặn bằng dung môi *n*-hexan (Merk, Đức) (tỷ lệ 1:1, mg/mL), sau đó lọc qua màng lọc 0,22 μ M để thu được dung dịch phân tích có nồng độ 1000 ppm.

+ Tốc độ của dòng khí mang (Heli) là 1,2 mL/phút.

+ Cài đặt chương trình nhiệt độ như sau: Ban đầu, nhiệt độ lò GC được giữ ở 80°C trong 1 phút, sau đó tăng lên 300°C với tốc độ 20°C/phút, cuối cùng giữ nhiệt độ ở 300°C trong 15 phút.

2.3.1.4. Phương pháp định lượng một số hợp chất trong thân rễ và phần trên mặt đất

a. Chuẩn bị các dung dịch mẫu

- *Dung dịch (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol 1 mg/mL*: cân chính xác khoảng 5 mg chất đối chiếu (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol, hòa tan và định mức trong bình định mức 5 ml bằng MeOH.

- *Dung dịch curdion 1 mg/mL*: chuẩn bị tương tự như dung dịch đối chiếu (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol.

- *Dung dịch hỗn hợp chất đối chiếu*: từ dung dịch đối chiếu có nồng độ 1 mg/mL trên, tiến hành pha loãng thành dãy dung dịch hỗn hợp chất đối chiếu có nồng độ của (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol từ 2,32 – 297,50 μ g/mL và curdion từ 4,30 – 550,00 μ g/mL. Các dung dịch đối chiếu này được bảo quản ở nhiệt độ 4°C, sử dụng ổn định trong 01 tháng.

- *Dung dịch mẫu thử*: Cân chính xác khoảng 1 g bột mẫu thử (đã xác định độ ẩm) vào bình tam giác dung tích 100 mL; thêm 50 mL MeOH, sau đó tiến hành chiết siêu âm trong 30 phút. Để yên 10 phút, lọc dịch chiết vào bình định mức 50 mL, bổ sung đến vạch mức bằng MeOH, lắc đều, thu được dung dịch mẫu thử. Dung dịch này được lọc qua màng 0,45 μ m thu được mẫu thử dùng cho phân tích HPLC [191].

b. Điều kiện phân tích HPLC-DAD [191]

Cột: Cột sắc ký C₁₈ của hãng Agilent, kích thước cột 250 × 4,6 mm, kích thước hạt 5 µm.

Detector: DAD quan sát ở bước sóng 214 nm đối với curdion và bước sóng 254 nm đối với (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol.

Pha động: ACN và nước.

Tốc độ dòng: 0,8 mL/phút.

Thể tích tiêm: 10 µL.

Chương trình rửa giải:

Thời gian (phút)	ACN (%)	Nước (%)
0 - 20	5 - 47	95 - 53
20 - 30	47	53
30 - 40	47 - 60	53 - 40
40 - 55	60 - 90	40 - 10
55 - 65	90 - 100	10 - 0

c. Thẩm định phương pháp định lượng HPLC-DAD

Tiến hành thẩm định phương pháp định lượng (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion trong dược liệu Nghệ bằng HPLC-DAD theo hướng dẫn của ICH [192] và có tham chiếu theo AOAC [193], gồm các đánh giá về: độ đặc hiệu, đường chuẩn, tính thích hợp của hệ thống, giới hạn phát hiện, giới hạn định lượng, độ lặp lại và độ đúng.

d. Tính kết quả

Hàm lượng (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion trong mẫu thử được tính toán theo công thức:

$$X (\%) = \frac{C \times V \times 100 \times P}{m \times 10^6 \times (100 - B)} \times 100$$

Trong đó:

X (%): Hàm lượng của chất phân tích có trong mẫu thử.

C: Nồng độ của chất phân tích có trong dung dịch mẫu thử tính từ phương trình đường chuẩn (µg/mL).

V: Thể tích dung môi dùng để chiết mẫu (mL).

m: Khối lượng mẫu thử (g).

B: Độ ẩm của mẫu thử (%).

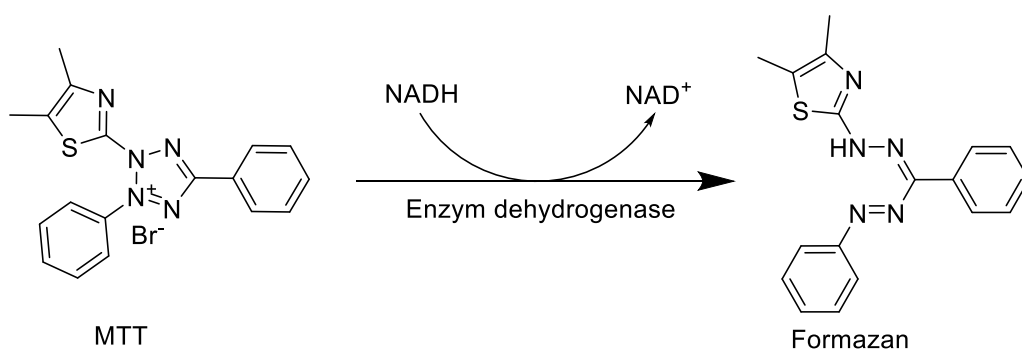
P: Độ tinh khiết của các chất đối chiếu (%).

2.3.2. Phương pháp nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư

2.3.2.1. Phương pháp đánh giá hoạt tính gây độc tế bào trên một số dòng tế bào ung thư *in vitro*

Theo Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (National Cancer Institute – NCI), phương pháp thử độ độc tế bào *in vitro* được xác nhận là phép thử độ độc tế bào chuẩn nhằm sàng lọc, phát hiện các chất có khả năng kìm hãm sự phát triển hoặc diệt tế bào ung thư ở điều kiện *in vitro*. Do đó, hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của tinh dầu, các cao chiết và các hợp chất phân lập từ Nghệ đắng được thực hiện bằng phương pháp MTT và SRB. Phương pháp sử dụng và quy trình tiến hành có sự khác nhau, tùy thuộc vào điều kiện của từng phòng thí nghiệm.

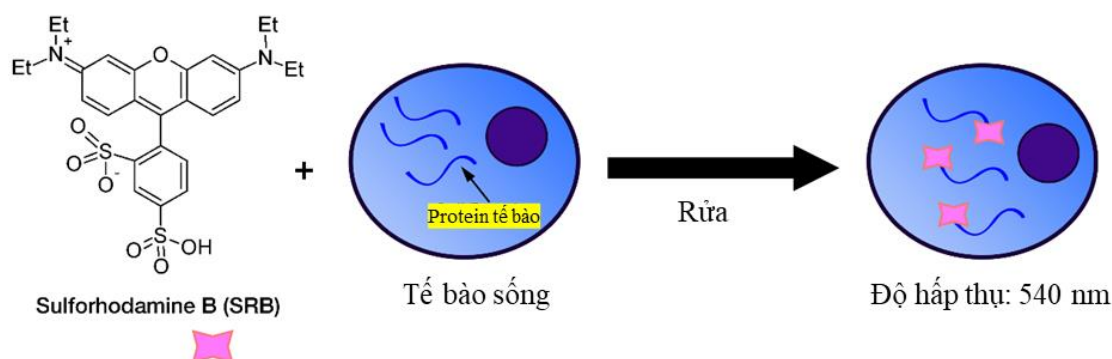
Nguyên tắc của phương pháp MTT: Phương pháp này sử dụng muối tetrazolium (MTT) làm thuốc thử trong phép so màu để đánh giá sự sống sót và khả năng phát triển của tế bào. Vòng tetrazolium của thuốc thử bám chặt vào ti thể của tế bào hoạt động. Dưới tác dụng của enzym dehydrogenase trong tế bào, màu vàng của MTT biến đổi thành màu tím formazan, chất này có độ hấp thụ cực đại ở bước sóng 570 nm. Khi có mặt chất gây độc tế bào, tế bào chết không thể phân cắt MTT; do đó, mức độ sản xuất formazan tương ứng với số lượng tế bào sống sót và tỷ lệ nghịch với mức độ gây độc tế bào [175] (**Hình 2.3**).



Hình 2.3. Phản ứng nhuộm màu tế bào sống bằng phương pháp MTT

Nguyên tắc của phương pháp SRB: Phép thử này được thực hiện theo phương pháp của Skekan P. và cộng sự (1990) [179], nhằm xác định hàm lượng protein tế bào tổng số dựa trên mật độ quang học (OD) đo được sau khi protein tế bào được nhuộm bằng SRB. SRB là một thuốc nhuộm tích điện âm, liên kết tĩnh điện với các phần tích điện dương của protein trong tế bào. Khi nhuộm, SRB phá vỡ màng tế bào, nhưng các mảnh vỡ không bị nhuộm, do đó không ảnh hưởng đến kết quả thử nghiệm. Phương

pháp SRB dựa trên sự liên kết tĩnh điện và sự phụ thuộc vào pH của các dư lượng acid amin trong protein. Dưới môi trường acid yếu, SRB liên kết với các dư lượng acid amin trên protein trong các tế bào đã được cố định bằng acid trichloroacetic. Sau đó, dùng Tris-base để hòa tan và đo mật độ quang. Giá trị OD tỷ lệ thuận với lượng SRB gắn vào protein, tức là lượng tế bào càng nhiều (protein càng nhiều) thì giá trị OD càng cao (Hình 2.4).



Hình 2.4. Phản ứng nhuộm màu tế bào sống bằng phương pháp SRB

a. Đối với các cao chiết và chất tinh khiết phân lập từ thân rễ

Mẫu nghiên cứu: Cao toàn phần EtOH 70% (RT), các cao phân đoạn của cao toàn phần (cao *n*-hexan - RH, EtOAc - RE và nước - RW) và các hợp chất (R1 - R9, R11 và R12) phân lập từ thân rễ Nghệ đắng được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* bằng phương pháp MTT tại Khoa Vi sinh học, Miễn dịch học và Glycobiology, Viện Xét nghiệm Y khoa, Đại học Lund, Thụy Điển với quy trình như sau:

Nuôi cấy tế bào ung thư: Các tế bào ung thư (A549, MCF-7, HepG2, MDA-MB-231, HT-29, HL-60, K562, MB49 và JB6-C141) được nuôi cấy trong đĩa 96 giếng (mật độ tế bào khoảng 1×10^4 tế bào/giếng) trong môi trường DMEM có bổ sung huyết thanh thai bò FBS 10%, 100 đơn vị/mL penicillin và streptomycin 100 µg/mL trong tủ ấm ở điều kiện 37°C trong 5% CO₂/95% không khí trong 24 giờ.

Chuẩn bị mẫu:

Các mẫu thử được hòa tan bằng DMSO 100% và lắc vortex ở tốc độ 300 - 500 rpm trong 1 - 2 phút cho đến khi dịch đồng đều. Các mẫu thử tiếp tục được pha loãng bằng môi trường nuôi cấy tế bào (không có FBS) thành dãy nồng độ thích hợp từ cao xuống thấp:

+ Đối với thử nghiệm sàng lọc chuyên sâu trên 8 dòng tế bào (A549, MCF-7, HepG2, MDA-MB-231, HT-29, K562, MB49 và JB6-C141) nồng độ của cao chiết là 50, 30, 10, 3 và 1 µg/mL.

+ Đối với thử nghiệm sàng lọc trên 5 dòng tế bào (A549, MCF-7, HepG2, MDA-MB-231 và HL-60) nồng độ của chất tinh khiết là 50, 30, 10, 3 và 1 µM.

+ Doxorubicin được sử dụng là chất đối chứng dương với nồng độ 200, 100, 50 và 10 nM đối với A549; 10, 8, 5 và 3 µM đối với MCF-7 và MDA-MB-231; 1, 0,5, 0,25 và 0,1 µM đối với HepG2; 14, 10, 3 và 1 đối với HT29; 0,1, 0,08, 0,05 và 0,03 µM đối với HL-60; 10, 8, 4 và 2 µM đối với K562; 10, 3, 1 và 0,3 µM đối với MB49 và 2, 1,5, 1 và 0,5 µM đối với JB6-C141.

Tiến hành: Sau khi pha loãng các mẫu thử, thêm 10 µL mẫu vào mỗi giếng của đĩa thí nghiệm. Điều chỉnh mật độ tế bào cho phù hợp, rồi thêm 190 µL tế bào vào các giếng của khay 96 giếng đã chứa 10 µL mẫu thử. Trên cùng một đĩa, bố trí một số giếng làm đối chứng không có mẫu thử, chỉ chứa dung môi pha mẫu là DMSO 10%. Các giếng không có tế bào và mẫu thử, chỉ chứa môi trường nuôi cấy, được xem là giếng blank (đối chứng trắng). Ủ đĩa trong tủ ấm CO₂ ở 37°C và 5% CO₂ trong 48 giờ. Sau thời gian ủ, thêm 10 µL dung dịch MTT (5 mg/mL) vào mỗi giếng và tiếp tục ủ trong 4 giờ ở 37°C và 5% CO₂. Sau đó, loại bỏ môi trường và hòa tan tinh thể formazan bằng 50 µL DMSO 100%. Đo mật độ quang (OD) ở bước sóng 570 nm bằng máy ELISA. Mỗi mẫu thử được lặp lại 5 lần.

Tính kết quả:

Phần trăm ức chế sự phát triển của tế bào khi có mặt chất thử được tính theo công thức:

$$\% \text{ ức chế (\%)} = 100 - \frac{OD_{\text{mẫu thử}} - OD_{\text{đối chứng trắng}}}{OD_{\text{DMSO}} - OD_{\text{đối chứng trắng}}} \times 100$$

Trong đó: OD là mật độ quang ở bước sóng 570 nm;

Sử dụng chương trình GraphPad Prism 5.0 để tính giá trị IC₅₀ (nồng độ ức chế 50% sự phát triển của tế bào ung thư) theo công thức:

$$Y = \frac{100}{1 + 10^{X - \text{LogIC}_{50}}}$$

Trong đó: X là nồng độ mẫu thử; Y là % tế bào sống sót.

b. Đối với các cao chiết phần trên mặt đất và tinh dầu

Mẫu nghiên cứu: Tinh dầu thân rễ (**EOR**) và tinh dầu lá (**EOL**); cao chiết phần trên mặt đất Nghệ đắng (cao toàn phần - **APH**, các cao phân đoạn của cao toàn phần: cao *n*-hexan - **APH**, EtOAc - **APE** và nước - **APW**) được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* tại Phòng Thử nghiệm Sinh học, Viện Công nghệ Sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam bằng phương pháp MTT (đối với các dòng tế bào hỗn dịch: HL-60 và K562) và SRB (đối với các dòng tế bào đơn lớp: A549, MCF-7, HepG2, HT-29 và MDA-MB-231) với các quy trình tương tự về nuôi cấy tế bào và chuẩn bị mẫu.

Đối với tinh dầu và các cao chiết, nồng độ khảo sát là 100, 20, 4 và 0,8 $\mu\text{g/mL}$. Ellipticin ở các nồng độ 10, 2, 0,4 và 0,08 $\mu\text{g/mL}$ được sử dụng làm đối chứng dương. Sự khác nhau chủ yếu ở cách tiến hành để phù hợp với điều kiện phòng thí nghiệm.

Đối với phương pháp SRB:

- + Trypsin hóa tế bào thí nghiệm để làm rời tế bào và đếm trong buồng đếm để điều chỉnh mật độ cho phù hợp với thí nghiệm. Thêm vào các giếng thí nghiệm lượng tế bào có nồng độ tế bào phù hợp với từng dòng (trong 190 μL môi trường).
- + Mẫu thử được hòa tan trong DMSO 100%. Tiến hành pha loãng mẫu trên đĩa 96 giếng bằng môi trường nuôi cấy tế bào (không có FBS) thành dãy có 4 nồng độ từ cao xuống thấp. Chất thử đã pha loãng ở các nồng độ (10 μL) được đưa vào các giếng của đĩa 96 giếng đã chuẩn bị tế bào ở trên.
- + Giếng không có mẫu thử nhưng có tế bào ung thư (190 μL) + DMSO 1% (10 μL) sẽ được sử dụng làm đối chứng ngày 0. Sau 1 giờ cho tế bào vào đĩa thí nghiệm, đĩa đối chứng ngày 0 được cố định tế bào bằng TCA 20% trong 1 giờ ở 4°C để thu số liệu ngày 0.
- + Sau giai đoạn phát triển trong tủ ấm CO₂ (ở 37°C trong 72 giờ), tế bào được cố định ở đáy giếng bằng TCA 20% trong 1 giờ ở 4°C. Rửa tế bào dưới vòi nước 5 lần, để khô một vài giờ, nhuộm màu bằng SRB trong 30 phút ở 37°C. Sau đó, hút bỏ SRB và rửa lại 3 lần bằng acid acetic 5% rồi để khô trong không khí ở nhiệt độ phòng.

- + Hòa tan lượng SRB đã bám và nhuộm các phân tử protein có trong tế bào bằng 10 mM unbuffered Tris base, lắc nhẹ trong 10 phút rồi tiến hành đo OD ở bước sóng 540 nm trên máy ELISA Plate Reader.
- + Phép thử được lặp lại 3 lần để đảm bảo tính chính xác. DMSO 1% được coi là đối chứng âm.

Tính kết quả:

Phần trăm ức chế sự phát triển của tế bào khi có mặt chất thử sẽ được xác định thông qua công thức sau:

$$\% \text{ ức chế (\%)} = 100 - \frac{OD_{\text{mẫu thử}} - OD_{\text{ngày 0}}}{OD_{\text{DMSO}} - OD_{\text{ngày 0}}} \times 100$$

Giá trị IC₅₀ sẽ được xác định dựa vào phần mềm máy tính TableCurve 2Dv4 theo công thức:

$$Y = a + bX^c$$

Trong đó: Y là % ức chế, X là nồng độ tương ứng, a, b, c là tham số phần mềm xây dựng ($r^2 = 0,9991$, mã 8010).

Đối với phương pháp MTT: Cách thức tiến hành tương tự như đối với các mẫu thân rễ. Tuy nhiên, thời gian ủ mẫu với tế bào là 72 giờ, chúng dương sử dụng trong thử nghiệm này là ellipticin và bước sóng đo ở 540 nm.

Theo tiêu chuẩn của Viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCI), cao chiết được coi có hoạt tính tốt với IC₅₀ ≤ 20 µg/mL, trong khi chất tinh khiết được coi có hoạt tính tốt khi IC₅₀ ≤ 10 µM [194].

2.3.2.2. Phương pháp nghiên cứu trên một số đích phân tử của các chất tinh khiết tiềm năng

Các hợp chất tiềm năng được đánh giá ảnh hưởng trên biểu hiện của các protein liên quan đến các con đường ung thư như p53, p21, p38, pp38 và Bax bằng phương pháp Western blot [195].

Nguyên tắc: Western Blot là kỹ thuật lai giữa protein với protein (kháng nguyên – kháng thể). Protein kháng nguyên được phát hiện qua phản ứng tạo màu hoặc phát huỳnh quang.

Tiến hành:

Chuẩn bị mẫu thử: Các hợp chất tiềm năng (**R2**, **R8** và **R11**) từ thân rễ.

+ Đối với nghiên cứu trên biểu hiện của p53: Các hợp chất (**R2**, **R8** và **R11**) được thử nghiệm ở nồng độ 1 μ M.

+ Đối với nghiên cứu ảnh hưởng của nồng độ trên biểu hiện của các protein p53, p21, p38, pp38 và Bax: Hợp chất **R8** được thử nghiệm ở nồng độ 0,3 và 1 μ M.

Nuôi cấy tế bào: Tương tự như mục 2.3.2.1.

Thu tế bào và chuẩn bị protein để điện di: Tế bào ung thư sau khi ủ với mẫu thử, hút loại bỏ hết môi trường nuôi cấy sau đó rửa sạch với PBS. Các tế bào được ly giải trên băng trong 100 μ L dung dịch ly giải [60 mM Tris-HCl, pH 6,8, 2% SDS và 10% glycerol] với thời gian 30 phút. Dịch chiết tế bào sau đó được đun sôi trong 5 phút (100°C) để phá vỡ màng tế bào, sau đó ly tâm với tốc độ 12000 vòng/phút trong 30 phút, loại bỏ cặn thu lấy protein tổng số. Nồng độ dịch chiết tế bào được xác định bằng phương pháp BCA (acid bicinchoninic, Pierce, Rockford, IL). Biến tính protein bằng dung dịch SDS 5x (gồm glycerol 50%, bromophenol 0,05%; SDS 10%; mecarptoethanol 25%) ở 100°C trong 5 phút.

Điện di protein trên gel: Tiến hành điện di protein trên gel SDS (sodium dodecyl sulfate) – polyacrylamid 10% (SDS-PAGE) với dung dịch chạy điện di (running buffer: gồm glycerin 14,4 g, tris base 3,03 g, SDS 1 g, nước cất vừa đủ 1 lít), hiệu điện thế 120 V trong 100 đến 120 phút (quan sát trên bản điện di thấy màu xanh của dung dịch tải mẫu di chuyển đến sát mép dưới bản gel thì dừng).

Chuyển protein gel lên màng lai: Sau khi điện di kết thúc, protein trong gel SDS-PAGE được chuyển sang màng nitrocellulose bằng phương pháp thẩm tách điện (sử dụng một dòng điện để kéo các protein từ gel lên màng nitrocellulose). Các protein được chuyển lên màng vẫn duy trì sự sắp xếp như trên bản gel.

Xử lý màng lai (Blocking): Do kháng thể và protein đích đều là protein nên cần ngăn chặn liên kết không đặc hiệu giữa màng và kháng thể (được sử dụng để xác định protein mục tiêu) bằng cách ủ màng với dung dịch sữa gầy 5% pha trong Tris-Buffered saline (TBS) trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và lắc đều trong quá trình ủ. Protein từ dung dịch sẽ gắn vào màng tại các vị trí không có protein đích, ngăn chặn kháng thể bám vào chỗ không đặc hiệu, giúp giảm nhiễu và ngăn hiện tượng dương tính giả trong Western Blot.

Quá trình lai và phát hiện vị trí lai: Màng lai đã cố định protein được lai với kháng thể sơ cấp (p53, p21, p38, pp38, Bax hoặc β -actin). Màng sau đó được ủ thêm với

kháng thể thứ cấp peroxidase liên hợp (chuột 1:4000). Đánh giá mức độ biểu hiện của các protein cần xác định (p53, p21, Bax, pp38 và p38) hoặc β -actin dựa vào mật độ ánh sáng thu được tương ứng với các “dải protein” này trên phim X-quang. So sánh mật độ ánh sáng của các dải protein thu được từ lô tế bào có ủ mẫu thử với các dải protein thu được từ lô tế bào chỉ ủ với dung môi dùng để pha mẫu thử để đánh giá ảnh hưởng của các mẫu thử trên mức độ biểu hiện của các protein này. Mật độ các vết được phát hiện bằng dung dịch west femto (Thermo Scientific) và hình ảnh được phát hiện và phân tích bằng máy LICOR. Thí nghiệm được lặp lại 3 lần.

2.3.2.3. Phương pháp mô phỏng tương tác phân tử

Trong mô hình hóa phân tử, phương pháp mô phỏng lắp ghép phân tử (docking) giúp dự đoán cách một phân tử gắn kết vào phân tử khác để tạo thành phức chất ổn định. Thông qua kết quả mô phỏng, có thể đánh giá độ mạnh liên kết giữa hai phân tử dựa trên điểm số và vị trí gắn kết. Phương pháp này hỗ trợ thiết kế thuốc bằng cách nghiên cứu khả năng gắn kết của các hợp chất (ligand) vào các điểm gắn kết (binding site) trên protein, enzym, ADN,... trong không gian ba chiều. Đồng thời, docking còn giúp dự đoán ái lực và hoạt tính của dược chất đối với protein, từ đó đánh giá khả năng kích hoạt hoặc ức chế protein. Nhờ khả năng xác định vùng hoạt động, vị trí và cấu hình thuận lợi của cơ chất khi tương tác với protein, docking trở thành công cụ quan trọng trong thiết kế thuốc, giúp giảm chi phí thực nghiệm và nâng cao hiểu biết về các quy trình sinh hóa giữa dược chất và protein [196], [197].

Quy trình docking bao gồm 3 bước: Chuẩn bị phối tử, chuẩn bị protein và mô phỏng docking [198]:

Chuẩn bị protein: Cấu trúc tinh thể 3D của hệ protein EGFR (PDB ID: 4HJO) và HER2 (PDB ID: 3PP0) được tải về từ ngân hàng dữ liệu protein RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>) với độ phân giải lần lượt là 2.75 Å và 2.25 Å [199], [200]. Tiến hành loại bỏ phân tử đồng kết tinh và các phân tử nước bằng phần mềm Discovery Studio Visualizer v2021 (BIOVIA, <https://www.3ds.com/products-services/biovia/>). Sau đó, các nguyên tử hydro sẽ được thêm vào phân tử protein, tính toán điện tích Kollmans và xác định vùng hoạt động của protein bằng phần mềm AutoDockTools (CCSB, Scripps Research). Sau đó, protein được lưu dưới dạng pdbqt.

Chuẩn bị phối tử: Cấu trúc hình học của hợp chất **R8** được tạo ra bằng phần mềm ChemSketch phiên bản 2022.1.2 (Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs),

Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com). Sau đó, cấu trúc hai chiều của hợp chất này được chuyển đổi thành cấu trúc ba chiều và năng lượng của nó được tối ưu hóa bằng trường lực MMFF94s trong phần mềm 3D Viewer và tạo file pdbqt bằng phần mềm AutoDockTools để chuẩn bị cho quá trình docking [201].

Mô phỏng docking: Hợp chất **R8** được dock vào trung tâm hoạt động của các protein sử dụng phần mềm AutoDock Vina phiên bản 1.2.3 (Center for Computational Structural Biology (CCSB), Scripps Research, <http://vina.scripps.edu/>) [202]. Kích thước hộp lưới được thiết lập với các thông số $24 \times 24 \times 24$ Å, khoảng cách lưới là 1 Å và tâm hộp được định vị dựa trên tọa độ trung tâm của vị trí liên kết phối tử đồng kết tinh. Các tham số mặc định khác được giữ nguyên, với giá trị exhaustiveness (độ toàn diện) đặt là 400, tương tự như các nghiên cứu trước đó [203], [204]. Cuối cùng, kết quả mô phỏng docking được phân tích để xác định cấu dạng tốt nhất cho mỗi phối tử dựa trên ái lực liên kết thấp nhất. Các tương tác phân tử trong hệ phức hợp được biểu diễn bằng phần mềm Discovery Studio Visualizer.

Đánh giá kết quả docking: Để đánh giá hiệu quả của quá trình docking, phối tử đồng tinh thể sau khi được tách ra khỏi protein sẽ được gắn lại vào vị trí hoạt động của mục tiêu. Nếu giá trị độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) nhỏ hơn 2 Å, kết quả docking được xem là đáng tin cậy. Đây là bước thẩm định phương pháp (re-docking). Với chất cần thử nghiệm, khả năng gắn kết của nó được đánh giá dựa trên tương tác với các acid amin trong hốc phản ứng và năng lượng tương tác, được tính bởi hàm tính điểm (scoring function) của AutoDock Vina.

2.3.3. Xử lý số liệu

Số liệu định lượng được trình bày dưới dạng $M \pm SD$ (M: giá trị trung bình từng lô; SD: độ lệch chuẩn). Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm GraphPad Prism 5 và TableCurve 2Dv4. Phân tích thống kê được thực hiện bằng phân tích phương sai một chiều (one way ANOVA). Sự khác biệt giữa các lô đánh giá được coi là có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

2.4. ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

2.4.1. Địa điểm nghiên cứu thành phần hóa học

- Khoa Hóa Phân tích Tiêu chuẩn – Viện Dược liệu.
- Trung tâm phổ Cộng hưởng từ hạt nhân - Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (VAST).

- Phòng Nghiên cứu cấu trúc, Viện Hóa Sinh biển - VAST.

2.4.2. Địa điểm nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư

- Khoa Vi sinh học, Miễn dịch học và Glycobiology, Viện Xét nghiệm Y khoa, Đại học Lund, Thụy Điển.
- Phòng Thử nghiệm Sinh học, Viện Công nghệ Sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ XÁC ĐỊNH HÀM LƯỢNG, THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH GÂY ĐỘC TẾ BÀO UNG THU' *IN VITRO* CỦA TINH DẦU

3.1.1. Kết quả xác định hàm lượng và thành phần hóa học của tinh dầu

3.1.1.1. Kết quả xác định hàm lượng của tinh dầu

Tinh dầu thu được từ thân rễ (EOR), lá (EOL) và thân giả (EOPS) Nghệ đắng có màu vàng và mùi thơm dịu đặc trưng. Kết quả định lượng tinh dầu từ các bộ phận của Nghệ đắng được trình bày trong **Bảng 3.1**.

Bảng 3.1. Hàm lượng tinh dầu từ các bộ phận của Nghệ đắng

Bộ phận	Lần cất	M (g)	V (ml)	X (%)	H (%)	Trung bình (%)
Thân rễ	1	100,75	0,4	51,58	0,82	0,84 ± 0,02
	2	100,68	0,4	53,80	0,86	
	3	100,87	0,4	52,79	0,84	
Lá	1	100,27	0,2	48,85	0,39	0,38 ± 0,01
	2	100,16	0,2	47,45	0,38	
	3	100,32	0,2	46,12	0,37	
Thân giả	1	220,25	0,1	49,55	0,09	0,10 ± 0,00
	2	200,87	0,1	50,20	0,10	
	3	200,12	0,1	50,03	0,10	

Ghi chú: M: Khối lượng dược liệu (g); V: Thể tích tinh dầu (ml); X: Độ ẩm của dược liệu (%); H: Hiệu suất chiết (%).

Nhận xét: Hàm lượng tinh dầu trong thân rễ, lá và thân giả lần lượt là $0,84 \pm 0,02$, $0,38 \pm 0,01$ và $0,10 \pm 0,00\%$. Thân rễ có hàm lượng tinh dầu cao gấp khoảng 2,2 lần so với lá và 8,4 lần so với thân giả.

3.1.1.2. Kết quả xác định thành phần hóa học của tinh dầu

Phân tích thành phần hóa học của tinh dầu được thực hiện bằng phương pháp GC-MS, với sắc ký đồ chi tiết được trình bày ở **Phụ lục 5 (Phụ lục 5.1-5.3)**. Thành phần hóa học tinh dầu từ các bộ phận của Nghệ đắng được tổng hợp trong **Bảng 3.2**.

Bảng 3.2. Thành phần hóa học của tinh dầu từ các bộ phận của Nghệ đắng

STT	RT	Tên chất	CTPT	RI ^a	RI ^b	Hàm lượng (%)		
						EOR	EOL	EOPS
1	5,279	Tricyclen	C ₁₀ H ₁₆	927	925	-	0,11	-
2	5,547	α -Pinen	C ₁₀ H ₁₆	939	937	1,45	0,78	0,07
3	5,903	Camphen	C ₁₀ H ₁₆	955	952	0,97	2,87	0,30
4	6,509	Sabinen	C ₁₀ H ₁₆	978	974	-	0,17	-
5	6,612	β -Pinen	C ₁₀ H ₁₆	981	979	3,71	1,21	0,27
6	6,927	β -Myrcen	C ₁₀ H ₁₆	992	991	-	0,44	0,06
7	7,899	<i>p</i> -Cymen	C ₁₀ H ₁₄	1028	1025	0,22	0,06	-
8	8,025	Limonen	C ₁₀ H ₁₆	1033	1030	0,34	1,30	0,16
9	8,106	1,8-Cineol	C ₁₀ H ₁₈ O	1036	1032	0,32	8,88	0,77
10	9,834	Terpinolen	C ₁₀ H ₁₆	1091	1088	-	0,05	-
11	10,176	Linalool	C ₁₀ H ₁₈ O	1100	1099	0,49	1,80	0,52
12	11,458	<i>trans</i> -Pinocarveol	C ₁₀ H ₁₆ O	1143	1139	0,43	-	-
13	11,653	Camphor	C₁₀H₁₆O	1149	1145	3,99	7,06	3,41
14	11,773	Camphen hydrat	C ₁₀ H ₁₈ O	1153	1148	0,31	0,51	0,27
15	12,048	Isoborneol	C₁₀H₁₈O	1161	1157	2,84	4,75	2,39
16	12,248	Pinocarvon	C ₁₀ H ₁₄ O	1167	1164	0,24	-	-
17	12,334	<i>endo</i> -Borneol	C ₁₀ H ₁₈ O	1170	1167	0,81	3,07	1,71
18	12,717	Terpinen-4-ol	C ₁₀ H ₁₈ O	1180	1177	0,15	0,20	0,06
19	12,900	Myrtanal	C ₁₀ H ₁₆ O	1186	1188	0,10	-	-
20	13,152	α -Terpineol	C ₁₀ H ₁₈ O	1192	1189	0,23	0,76	0,29
21	13,350	Myrtanal	C ₁₀ H ₁₄ O	1198	1193	0,95	-	-
22	17,976	δ -Elemen	C ₁₅ H ₂₄	1341	1338	-	0,36	0,92
23	19,504	β -Bourbonen	C ₁₅ H ₂₄	1388	1384	-	0,43	-
24	19,738	β-Elemen	C₁₅H₂₄	1394	1391	2,43	3,41	6,77
25	20,596	Caryophyllen	C ₁₅ H ₂₄	1423	1419	0,53	0,89	1,98
26	20,877	β -Copaen	C ₁₅ H ₂₄	1432	1432	-	0,10	0,22
27	21,014	γ -Elemen	C ₁₅ H ₂₄	1437	1433	0,51	2,22	3,55
28	21,077	<i>trans</i> - α -Bergamoten	C ₁₅ H ₂₄	1439	1435	-	-	1,56
29	21,323	Guaia-6,9-dien	C ₁₅ H ₂₄	1447	1443	0,83	-	-
30	21,649	Humulen	C₁₅H₂₄	1458	1454	3,47	2,47	6,37
31	21,873	Alloaromadendren	C ₁₅ H ₂₄	1465	1461	-	-	0,06

STT	RT	Tên chất	CTPT	RI ^a	RI ^b	Hàm lượng (%)		
						EOR	EOL	EOPS
32	22,319	γ -Muurolen	C ₁₅ H ₂₄	1480	1477	0,42	0,10	0,19
33	22,479	Germacren D	C ₁₅ H ₂₄	1484	1481	-	0,64	1,95
34	22,645	β -Eudesmen	C ₁₅ H ₂₄	1489	1486	1,19	0,21	0,36
35	22,914- 22,971	Curzeren	C ₁₅ H ₂₀ O	1498	1498	1,29	5,20	11,72
36	23,051	α -Selinen	C ₁₅ H ₂₄	1502	1494	0,22	-	-
37	23,292	β -Bisabolen	C ₁₅ H ₂₄	1511	1509	-	-	0,98
38	23,504	Cubebol	C ₁₅ H ₂₆ O	1518	1515	0,16	0,29	0,40
39	23,743	δ -Cadinen	C ₁₅ H ₂₄	1527	1524	0,45	0,44	0,77
40	24,488	Elemol	C ₁₅ H ₂₆ O	1553	1549	-	0,12	0,17
41	24,745	Germacren B	C ₁₅ H ₂₄	1561	1557	0,57	0,20	0,28
42	24,888	3,7,11-trimethyl- 6,10-dodecadien-1- yn-3-ol	C ₁₅ H ₂₄ O	1566	1562	-	-	0,08
43	25,506	Caryophyllen oxid	C ₁₅ H ₂₄ O	1587	1581	1,02	0,51	0,51
44	25,620	<i>epi</i> -Globulol	C ₁₅ H ₂₆ O	1591	1585	0,34	0,40	0,56
45	25,838	Viridiflorol	C ₁₅ H ₂₆ O	1597	1591	0,66	-	0,46
46	25,979	<i>cis</i> - β -Elemenon	C ₁₅ H ₂₂ O	1603	1593	-	1,88	3,81
47	26,124	<i>trans</i>-β-Elemenon	C₁₅H₂₂O	1608	1606	5,47	6,65	10,64
48	26,256	Humulen epoxid II	C ₁₅ H ₂₄ O	1613	1608	-	1,06	1,65
49	26,273	Widdrol	C ₁₅ H ₂₆ O	1614	1610	8,03	-	-
50	26,485	(<i>E</i>)-Farnesen epoxid	C ₁₅ H ₂₄ O	1621	1624	-	6,44	6,71
51	26,810	13-nor-Eremophil- 1(10)-en-11-on	C ₁₄ H ₂₂ O	1633	1629	3,73	1,38	1,99
52	26,908	Caryophylladienol II	C ₁₅ H ₂₄ O	1637	1637	1,60	-	-
53	27,120	τ -Cadinol	C ₁₅ H ₂₆ O	1645	1640	-	0,51	0,56
54	27,400- 27,401	β -Eudesmol	C ₁₅ H ₂₆ O	1655	1653	0,71	-	0,27
55	27,520	Pogostol	C ₁₅ H ₂₆ O	1659	1660	1,22	-	0,95
56	27,892	<i>Epi</i> - β -bisabolol	C ₁₅ H ₂₄ O	1672	1670	-	0,70	-
57	27,989	Isolongifolol, methyl ether	C ₁₆ H ₂₈ O	1676	1672	2,25	0,22	-

STT	RT	Tên chất	CTPT	RI ^a	RI ^b	Hàm lượng (%)		
						EOR	EOL	EOPS
58	28,213	α -Santalol	C ₁₅ H ₂₄ O	1683	1681	-	1,94	1,00
59	28,453	Nerolidyl acetat	C ₁₇ H ₂₈ O ₂	1692	1687	-	0,34	-
60	28,653	Germacron	C ₁₅ H ₂₂ O	1697	1693	1,67	1,95	2,83
61	29,008	β -Nootkatol	C ₁₅ H ₂₄ O	1712	1712	0,58	-	0,28
62	29,317	Curdion	C₁₅H₂₄O₂	1724	1726	27,45	14,05	9,79
63	31,223	Furanodienon	C ₁₅ H ₁₈ O ₂	1796	1793	-	1,97	1,75
64	31,405	Ambrial	C ₁₆ H ₂₆ O	1803	1809	4,75	-	-
65	32,412	Curcumenon	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	1844	1844	0,35	0,22	-
66	32,739	Isolongifolol acetat	C ₁₇ H ₂₈ O ₂	1856	1850	0,26	-	-
67	35,983	(E)-15,16-Dinorlabda-8(17),11-dien-13-on	C ₁₈ H ₂₈ O	1988	1994	1,05	-	-
Tổng						90,76	91,32	92,37
Monoterpen hydrocarbon						6,69	6,99	0,86
Monoterpen oxy hóa						10,86	27,03	9,42
Sesquiterpen hydrocarbon						10,62	11,47	25,96
Sesquiterpen oxy hóa						61,54	45,83	56,13
Norditerpenoid						1,05	-	-

Ghi chú: RT: Thời gian lưu (phút); CTPT: Công thức phân tử; RI^a: Chỉ số lưu giữ thực nghiệm; RI^b: Chỉ số lưu giữ theo tài liệu tham khảo (ngân hàng dữ liệu NIST17 và sách Adams) [184]; **EOR**: Tinh dầu thân rễ; **EOL**: Tinh dầu lá; **EOPS**: Tinh dầu thân giả; Các thành phần chính được in đậm.

Đối với tinh dầu thân rễ (EOR): Dựa trên kết quả phân tích được trình bày ở **Bảng 3.2** cho thấy có tổng số 46 thành phần được xác định trong tinh dầu thân rễ *C. zedoaroides*, trong đó sesquiterpen oxy hóa (18 thành phần, chiếm 61,54%) là nhóm hợp chất chính. Mẫu tinh dầu này cũng được phát hiện có lượng lớn monoterpen oxy hóa (12 thành phần, 10,86%) và sesquiterpen hydrocarbon (10 thành phần, 10,62%). Ngoài ra, trong **EOR** còn có các monoterpen hydrocarbon (5 thành phần, 6,69%) và 1 hợp chất norditerpenoid là (E)-15,16-dinorlabda-8(17),11-dien-13-on (1,05%). Các thành phần chính (chiếm > 5%) bao gồm các hợp chất curdion (27,45%), widdrol (8,03%) và *trans*- β -elemenon (5,47%). Bên cạnh đó, các hợp chất như ambrial (4,75%), camphor (3,99%),

13-nor-eremophil-1(10)-en-11-on (3,73%), β -pinen (3,71%), humulen (3,47%), isoborneol (2,84%), β -elemen (2,43%) và isolongifolol methyl ether (2,25%) cũng được phát hiện với hàm lượng đáng kể ($> 2\%$) trong **EOR**.

Đối với tinh dầu lá (EOL): Kết quả phân tích GC-MS của tinh dầu lá Nghệ đắng đã phát hiện được 48 thành phần như trình bày ở **Bảng 3.2**. Các thành phần chính trong mẫu **EOL** bao gồm curdion (14,05%), 1,8-cineol (8,88%), camphor (7,06%), *trans*- β -elemenon (6,65%), (*E*)- β -farnesen epoxid (6,44%), curzeren (5,20%), isoborneol (4,75%), β -elemen (3,41%), *endo*-borneol (3,07%), camphen (2,87%), humulen (2,47%) và γ -elemen (2,22%). Trong đó, monotерpen hydrocarbon chiếm 6,99% (9 thành phần), monotерpen oxy hóa chiếm 27,03% (8 thành phần), sesquiterpen hydrocarbon chiếm 11,47% (12 thành phần) và sesquiterpen oxy hóa chiếm 45,83% (19 thành phần) trong tổng lượng tinh dầu.

Đối với tinh dầu thân giả (EOPS): Phân tích GC-MS cho thấy tinh dầu thân giả Nghệ đắng có 47 thành phần dễ bay hơi. Thành phần chiếm hàm lượng lớn là curzeren (11,72%), *trans*- β -elemenon (10,64%), curdion (9,79%), β -elemen (6,77%), (*E*)- β -farnesen epoxid (6,71%), humulen (6,37%), *cis*- β -elemenon (3,81%), γ -elemen (3,55%), camphor (3,41%), germanacron (2,83%) và isoborneol (2,39%). Sesquiterpen oxy hóa và sesquiterpen hydrocarbon được xác định là hai nhóm thành phần chính, lần lượt chiếm 56,13% và 25,96% tổng hàm lượng tinh dầu. Ngoài ra, nhóm monotерpen chứa oxy cũng có hàm lượng lớn với 9,42% tổng hàm lượng tinh dầu.

Như vậy có thể thấy, tinh dầu ở các bộ phận khác nhau của cây Nghệ đắng có một số điểm tương đồng về số lượng các thành phần (46 - 48), về hàm lượng nhóm chất chính (sesquiterpen oxy hóa, 45,83 - 61,54%) và về thành phần hóa học (với 28 thành phần chung). Bên cạnh đó, hàm lượng của các thành phần này có sự thay đổi trong tinh dầu ở các bộ phận khác nhau. Trong số các thành phần này, curdion (9,79 - 27,45%), *trans*- β -elemenon (5,47 - 10,64%), camphor (3,41% - 7,06%), β -elemen (2,43 - 6,77%), humulen (2,47 - 6,37%) và isoborneol (2,39 - 4,75%) là các thành phần chung có hàm lượng lớn trong cả 3 loại tinh dầu ($> 2\%$). Tuy nhiên, một số thành phần có hàm lượng lớn như widdrol (8,03%) và ambrial (4,75%) chỉ có trong **EOR** hay là thành phần chính hoặc chỉ có trong **EOL** và **EOPS** như (*E*)-farnesen epoxid (6,44 - 6,71%) và curzeren (5,20 - 11,72%). Ngoài ra, 1,8-cineol là thành phần chính trong **EOL** (8,88%), tuy nhiên

hợp chất này lại là thành phần phụ trong **EOR** (0,32%) và **EOPS** (0,77%). Bên cạnh đó, một số thành phần nhỏ (< 2%) cũng có sự khác biệt trong các loại tinh dầu này.

3.1.2. Kết quả sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của tinh dầu

Tinh dầu thân giả (**EOPS**) có hàm lượng thấp, không đủ đánh giá hoạt tính, do đó, trong nghiên cứu này, tinh dầu thân rễ (**EOR**) và tinh dầu lá (**EOL**) Nghệ đắng được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* trên các dòng tế bào A549, MCF-7, HepG2, MDA-MB-231, HT-29, K562 và HL-60. Ellipticin được sử dụng làm đối chứng dương. Kết quả chỉ ra ở **Phụ lục 8.1** và **Bảng 3.3**:

Bảng 3.3. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của tinh dầu Nghệ đắng

Mẫu	IC ₅₀ (µg/mL)						
	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HT-29	K562	HL-60
EOR	75,16 ± 2,79	77,08 ± 1,98	81,35 ± 1,55	73,35 ± 2,20	83,67 ± 2,26	23,14 ± 1,43	32,74 ± 1,95
EOL	81,32 ± 4,76	43,88 ± 1,14	76,65 ± 5,21	64,04 ± 1,54	60,90 ± 4,05	56,23 ± 3,71	59,79 ± 2,62
Ellipticin	0,32 ± 0,02	0,35 ± 0,03	0,34 ± 0,04	0,36 ± 0,02	0,39 ± 0,04	0,32 ± 0,02	0,34 ± 0,02

Ghi chú: **EOR**: Tinh dầu thân rễ; **EOL**: Tinh dầu lá

Kết quả **Bảng 3.3** cho thấy tinh dầu thân rễ Nghệ đắng (**EOR**) thể hiện hoạt tính gây độc tế bào trung bình đối với tế bào K562 (IC₅₀ = 23,14 ± 1,43 µg/mL) và HL-60 (IC₅₀ = 32,74 ± 1,95 µg/mL) và thể hiện hoạt tính yếu đối với các dòng tế bào ung thư còn lại A549, MCF-7, HepG2, HT-29 và MDA-MB-231, với giá trị IC₅₀ nằm trong khoảng 73,35 - 83,67 µg/mL. Tương tự, tinh dầu lá Nghệ đắng (**EOL**) cũng thể hiện hoạt tính yếu trên tất cả các dòng tế bào ung thư thử nghiệm với IC₅₀ nằm trong khoảng 43,88 - 81,32 µg/mL.

3.2. KẾT QUẢ XÁC ĐỊNH THÀNH PHẦN HÓA HỌC THEO ĐỊNH HƯỚNG KHÁNG UNG THƯ *IN VITRO* CỦA CAO CHIẾT

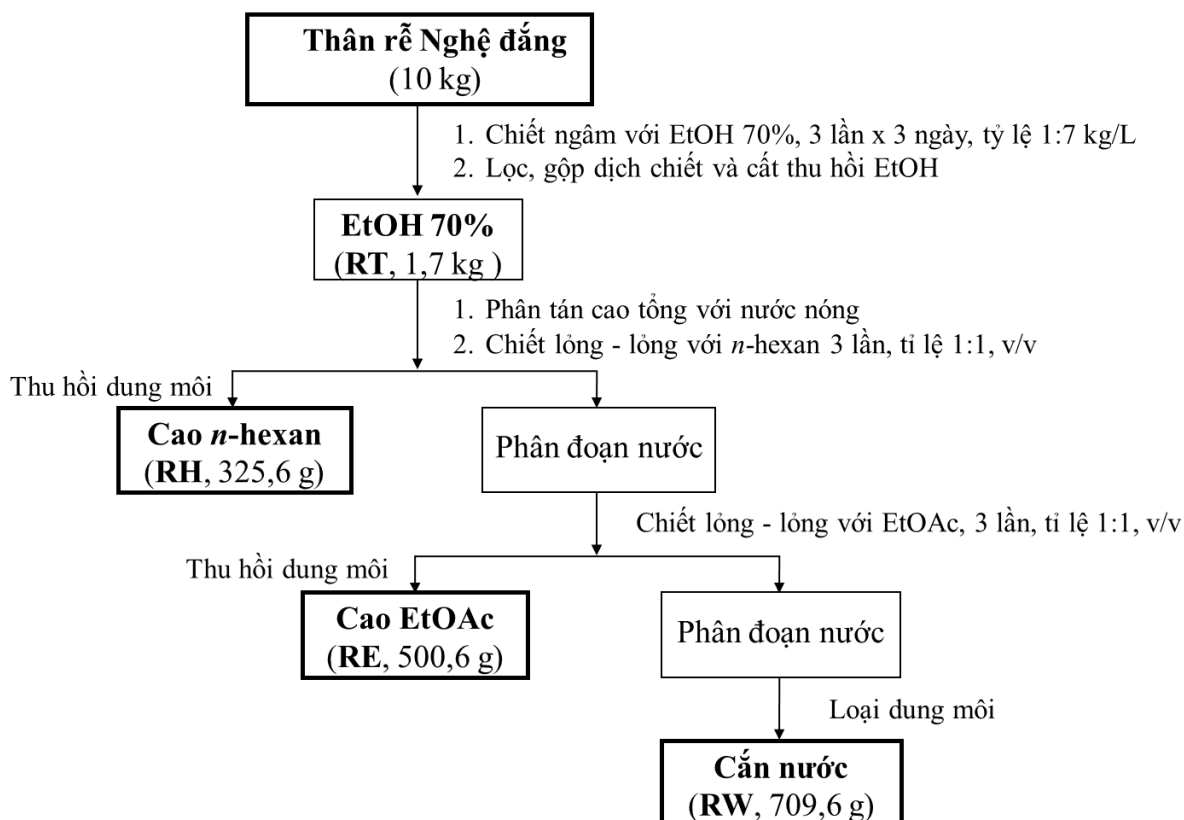
3.2.1. Kết quả chiết xuất cao toàn phần và các cao phân đoạn của cao toàn phần

3.2.1.1. Kết quả chiết xuất cao toàn phần và các cao phân đoạn của cao toàn phần từ thân rễ

Thân rễ khô Nghệ đắng (10,0 kg) sau khi xay thô được chiết ngâm với EtOH 70% 3 lần, mỗi lần 3 ngày với tỷ lệ dược liệu/dung môi 1:7 (kg/L). Loại bỏ bã dược liệu, gộp dịch chiết và cất thu hồi dung môi dưới áp suất giảm thu được 1,7 kg cao toàn phần.

Phân tán cao toàn phần trong nước nóng và chiết lỏng - lỏng lần lượt với các dung môi có độ phân cực tăng dần: *n*-hexan và EtOAc, mỗi dung môi 3 lần, tỷ lệ 1:1 (v/v). Cát thu hồi dung môi dưới áp suất giảm thu các cao tương ứng: *n*-hexan (**RH**, 325,6 g), EtOAc (**RE**, 500,6 g) và căn nước (**RW**, 709,6 g).

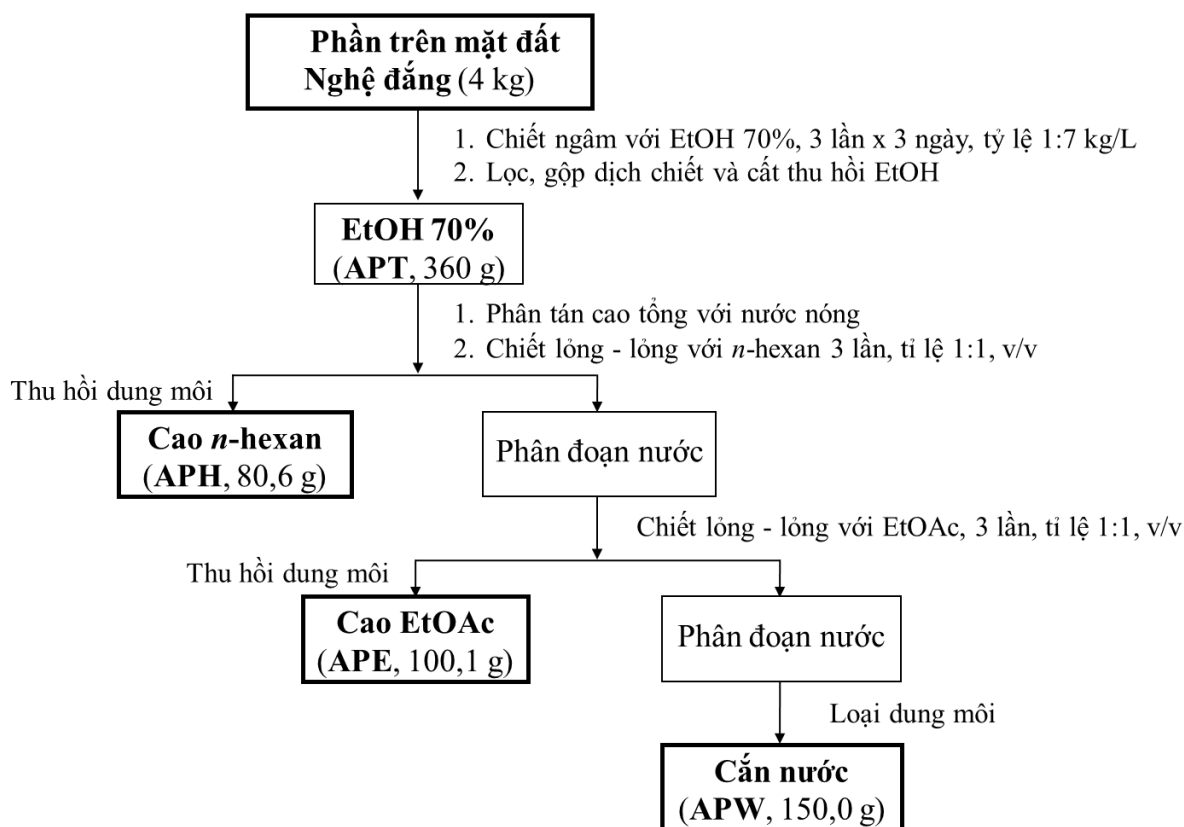
Quá trình chiết xuất các cao từ thân rễ Nghệ đắng được trình bày ở **Hình 3.1**.



Hình 3.1. Tóm tắt quá trình chiết xuất cao từ thân rễ Nghệ đắng

3.2.1.2. Kết quả chiết xuất cao toàn phần và các cao phân đoạn của cao toàn phần từ phần trên mặt đất

Áp dụng quy trình tương tự như đã mô tả ở mục 3.2.1.1 đối với 4,0 kg dược liệu phần trên mặt đất khô của cây Nghệ đắng, thu được cao toàn phần EtOH 70% (**APT**, 360,0 g) và các cao phân đoạn của cao toàn phần, bao gồm cao *n*-hexan (**APH**, 80,6 g), EtOAc (**APE**, 100,1 g) và cao nước (**APW**, 150,0 g), như được trình bày ở **Hình 3.2**.



Hình 3.2. Tóm tắt quá trình chiết xuất cao từ phần trên mặt đất Nghệ đắng

3.2.2. Kết quả sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của cao chiết

3.2.2.1. Kết quả sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của các cao chiết từ thân rễ

Cao toàn phần EtOH 70% (**RT**) và các cao phân đoạn của cao toàn phần (cao *n*-hexan - **RH**, cao ethyl acetat - **RE** và cao nước - **RW**) từ thân rễ Nghệ đắng được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* trên 8 dòng tế bào, bao gồm A549, MCF-7, HepG2, MDA-MB-231, HT-29, K562, MB49 và JB6-C141. Doxorubicin được sử dụng làm chứng dương. Kết quả chỉ ra ở **Phụ lục 8.2** và **Bảng 3.4**:

**Bảng 3.4. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của các cao chiết từ thân rễ
Nghệ đắng**

Mẫu	IC ₅₀ (µg/mL)							
	A549	MCF-7	HepG2	MDA- MB-231	HT-29	K562	MB49	JB6- C141
RT	24,38 ± 2,19	19,08 ± 2,16	34,30 ± 1,95	25,78 ± 1,08	31,38 ± 3,18	20,32 ± 2,65	21,57 ± 1,93	26,86 ± 2,28
RH	7,00 ± 0,69	5,43 ± 0,67	8,88 ± 1,53	7,16 ± 1,26	8,18 ± 1,03	5,89 ± 0,68	6,07 ± 1,47	7,23 ± 1,38
RE	9,52 ± 1,56	7,61 ± 1,55	11,96 ± 2,39	9,81 ± 1,74	11,25 ± 1,51	8,16 ± 0,93	8,46 ± 2,34	10,05 ± 1,16
RW	9,44 ± 0,16	7,53 ± 0,87	11,88 ± 1,61	9,73 ± 1,19	11,16 ± 1,09	8,08 ± 1,26	8,38 ± 1,62	9,97 ± 1,05
Doxorubicin	0,0429 ± 0,0026	4,28 ± 1,03	0,13 ± 0,04	3,57 ± 0,96	7,51 ± 0,45	2,65 ± 0,51	0,57 ± 0,13	0,93 ± 0,19

Ghi chú: **RT:** Cao toàn phần EtOH 70% của thân rễ; **RH:** Cao n-hexan của thân rễ; **RE:** Cao EtOAc của thân rễ; **RW:** Cao nước của thân rễ.

Bảng 3.4 cho thấy tất cả các cao phân đoạn của thân rễ Nghệ đắng đều thể hiện hoạt tính mạnh trên tất cả các dòng tế bào thử nghiệm với IC₅₀ 5,43 - 11,96 µg/mL. Trong đó, cao n-hexan (**RE**) thể hiện hoạt tính mạnh nhất với IC₅₀ 5,43 - 8,88 µg/mL. Ngoài ra, cao **RH** thể hiện hoạt tính mạnh nhất trên dòng MCF-7 (IC₅₀ 5,43 ± 0,67 µg/mL) và K562 (IC₅₀ 5,89 ± 0,68 µg/mL). Các cao ethyl acetat (**RE**) và cao nước (**RW**) thể hiện hoạt tính gần tương đương nhau, với giá trị IC₅₀ lần lượt là 7,61 - 11,96 µg/mL và 7,53 - 11,88 µg/mL. Bên cạnh đó, tất cả các cao chiết phân đoạn đều thể hiện hoạt tính trên các dòng tế bào theo thứ tự sau: MCF-7 (IC₅₀ 5,43 - 7,53 µg/mL) > K562 (IC₅₀ 5,89 - 8,08 µg/mL) > MB49 (IC₅₀ 6,07 - 8,38 µg/mL) > A549 (IC₅₀ 7,00 - 9,44 µg/mL) > MDA-MB-231 (IC₅₀ 7,16 - 9,97 µg/mL) > JB6-C141 (IC₅₀ 7,23 - 9,97 µg/mL) > HT-29 (IC₅₀ 8,18 - 11,16 µg/mL) > HepG2 (IC₅₀ 8,88 - 11,88 µg/mL). Tuy nhiên, cao toàn phần (**RT**) thể hiện hoạt tính yếu hơn các cao phân đoạn với IC₅₀ 19,08 - 34,30 µg/mL, trong đó mạnh nhất trên dòng MCF-7 (IC₅₀ 19,08 ± 2,16 µg/mL).

3.2.2.2. Kết quả sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của các cao chiết từ phần trên mặt đất

Cao toàn phần EtOH 70% (**APT**) và các cao phân đoạn của cao toàn phần (cao *n*-hexan - **APH**, cao ethyl acetat - **APE** và cao nước - **APW**) từ phần trên mặt đất Nghệ đắng được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* trên 7 dòng tế bào A549, MCF-7, HepG2, MDA-MB-231, HT-29, K562 và HL-60. Ellipticin được sử dụng làm chứng dương. Kết quả chỉ ra ở **Phụ lục 8.3** và **Bảng 3.5**:

Bảng 3.5. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của các cao chiết từ phần trên mặt đất Nghệ đắng

Mẫu	IC ₅₀ (µg/mL)						
	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HT-29	K562	HL-60
APT	> 100	68,41 ± 5,24	> 100	84,89 ± 4,57	79,02 ± 3,11	> 100	> 100
APH	86,30 ± 5,49	54,71 ± 4,45	65,09 ± 4,01	60,12 ± 5,21	49,76 ± 2,35	53,42 ± 2,28	65,14 ± 2,68
APE	> 100	> 100	78,94 ± 4,13	> 100	76,75 ± 4,95	> 100	> 100
APW	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
Ellipticin	0,37 ± 0,03	0,44 ± 0,02	0,34 ± 0,03	0,36 ± 0,02	0,45 ± 0,02	0,40 ± 0,02	0,37 ± 0,02

Ghi chú: **APH:** Cao *n*-hexan của phần trên mặt đất; **APE:** Cao EtOAc của phần trên mặt đất; **APW:** Cao nước của phần trên mặt đất.

Kết quả ở **Bảng 3.5** cho thấy trong số các cao chiết, cao phân đoạn *n*-hexan (**APH**) thể hiện hoạt tính gây độc tế bào mạnh hơn trên tất cả các dòng tế bào được thử nghiệm (IC₅₀ 49,76 - 86,30 µg/mL), tương ứng với IC₅₀ đối với HT-29 (49,76 ± 2,35 µg/mL), K562 (53,42 ± 2,28 µg/mL), MCF-7 (54,71 ± 4,45 µg/mL), MDA-MB-231 (60,12 ± 5,21 µg/mL), HepG2 (65,09 ± 4,01 µg/mL), HL-60 (65,14 ± 2,68 µg/mL) và A549 (86,30 ± 5,49 µg/mL). Cao phân đoạn ethyl acetat (**APE**) cho thấy hoạt tính yếu đối với dòng tế bào HT-29 và HepG2, với giá trị IC₅₀ lần lượt là 76,75 ± 4,95 và 78,94 ± 4,13 µg/mL. Ngoài ra, cao chiết tổng (**APT**) cũng thể hiện hoạt tính yếu đối với dòng tế bào MCF-7 (IC₅₀ 68,41 ± 5,24 µg/mL), HT-29 (IC₅₀ 79,02 ± 3,11 µg/mL) và MDA-MB-231 (IC₅₀ 84,89 ± 4,57 µg/mL). Ngược lại, cao chiết nước (**APW**) thể hiện hoạt tính không đáng kể đối với các dòng tế bào được thử nghiệm (IC₅₀ > 100 µg/mL).

3.2.3. Kết quả phân lập và xác định cấu trúc của các hợp chất

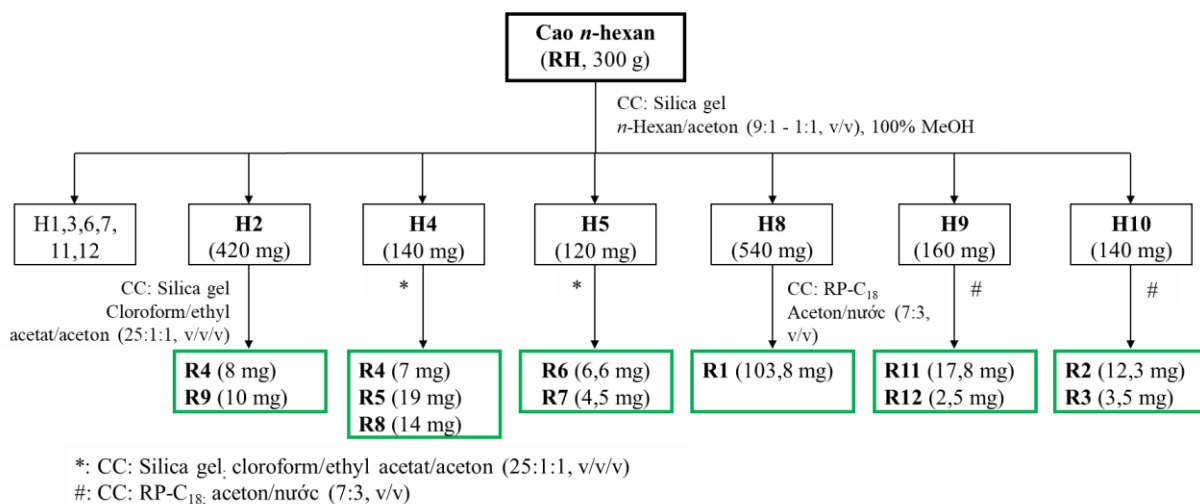
3.2.3.1. Kết quả phân lập và xác định cấu trúc của các hợp chất từ thân rễ

Kết quả sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của các cao phân đoạn thân rễ Nghệ đắng (Bảng 3.4) cho thấy cao *n*-hexan (RH) thể hiện hoạt tính mạnh nhất trên tất cả các dòng tế bào thử nghiệm (IC₅₀ 5,43 - 8,88 µg/mL). Do đó, cao RH được ưu tiên lựa chọn nghiên cứu phân lập các hợp chất. Ngoài ra, các cao ethyl acetat (RE, IC₅₀ 7,61 - 11,96 µg/mL) và cao nước (RW, IC₅₀ 7,53 - 11,88 µg/mL) cũng thể hiện hoạt tính mạnh và gần tương đương nhau. Do đó, hai cao này cũng được lựa chọn để nghiên cứu phân lập các hợp chất.

a) Kết quả phân lập các hợp chất từ thân rễ

Phân lập các hợp chất từ cao *n*-hexan (RH)

Phân tách cao RH (300 g) bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng hệ *n*-hexan/acetone (9:1 - 1:1, v/v) và 100% MeOH thu được 12 phân đoạn (H1 - H12). Phân lập phân đoạn H2 (420 mg) bằng sắc ký cột silica gel, rửa giải bằng hệ chloroform/ethyl acetat/acetone (25:1:1, v/v/v) thu được hợp chất R4 (8 mg) và R9 (10 mg). Sử dụng phương pháp sắc ký cột tương tự thu được hợp chất R4 (7 mg), R5 (19 mg) và R8 (14 mg) từ phân đoạn H4 (140 mg) và hợp chất R6 (6,6 mg) và R7 (4,5 mg) từ phân đoạn H5 (120 mg). Phân lập phân đoạn H8 (540 mg) bằng sắc ký cột RP-C₁₈ với dung môi rửa giải acetone/nước (7:3, v/v) thu được hợp chất R1 (103,8 mg). Tương tự, hợp chất R11 (17,8 mg) và R12 (2,5 mg) thu được từ phân đoạn H9 (160 mg) và hợp chất R2 (12,3 mg) và R3 (3,5 mg) thu được từ phân đoạn H10 (140 mg). Quá trình phân lập các hợp chất từ cao *n*-hexan thân rễ Nghệ đắng được trình bày ở Hình 3.3:

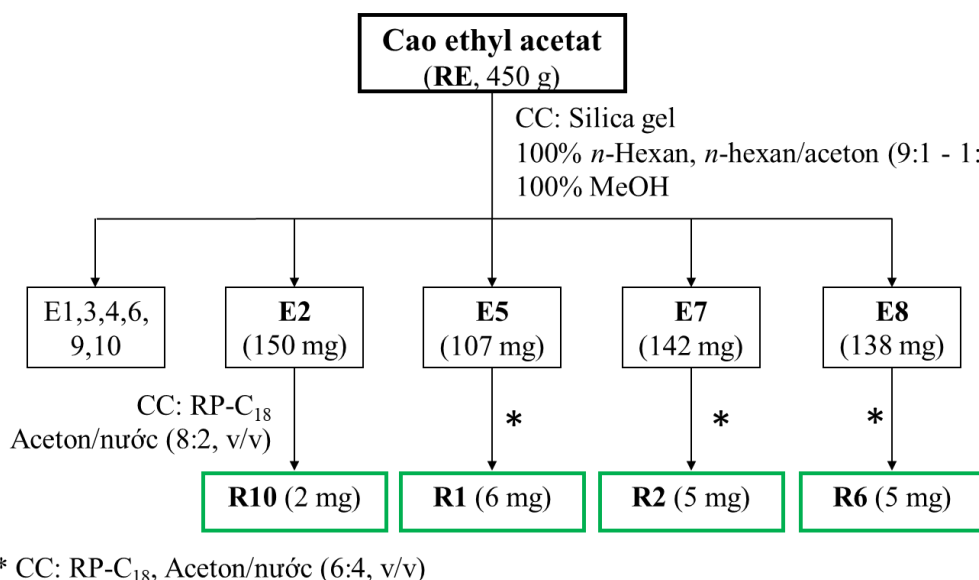


Hình 3.3. Tóm tắt quá trình phân lập các hợp chất từ cao RH

✚ Phân lập các hợp chất từ cao EtOAc (**RE**)

Phân tách cao **RE** (450 g) bằng sắc ký cột silica gel sử dụng hệ dung môi rửa giải *n*-hexan (100%), *n*-hexan/acetone (9:1 - 1:1, v/v) và 100% MeOH thu được 10 phân đoạn (E1 - E10). Tinh chế phân đoạn E2 (150 mg) bằng sắc ký cột RP-C₁₈ với hệ dung môi acetone/nước (8:2, v/v) thu được hợp chất **R10** (2,0 mg). Bằng phương pháp sắc ký tương tự, các hợp chất **R1** (6 mg), **R2** (5 mg) và **R6** (5 mg) cũng được phân lập từ các phân đoạn tương ứng là E5 (107 mg), E7 (142 mg) và E8 (138 mg).

Quá trình phân lập các hợp chất từ cao ethyl acetat thân rễ Nghệ đắng được trình bày ở **Hình 3.4**:



Hình 3.4. Tóm tắt quá trình phân lập các hợp chất từ cao RE

b) Kết quả xác định cấu trúc của các hợp chất từ thân rễ

✚ Hợp chất **R1**

Hợp chất **R1** thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt; $[\alpha]_D^{20} +27$ (c 0,1, MeOH) (tài liệu: $[\alpha]_D^{25} +26,4$ (c 0,12, MeOH) [205]); CD (MeOH) $\lambda_{\max}$ (mdeg) 253 (+18,8) và 322 (−5,3) nm. Phổ ESI-MS xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 251,30 $[M-H]^-$ phù hợp với công thức phân tử C₁₅H₂₄O₃ (độ bất bão hòa là 4). Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) và ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): Xem **Bảng 3.6**.

Bảng 3.6. Dữ liệu phổ của hợp chất R1 và chất tham khảo

Vị trí	R1		Phaeocaulisin E [205]	
	$\delta_H^{a,b}$ (ppm)	$\delta_C^{a,c}$ (ppm)	$\delta_H^{a,b}$ (ppm)	$\delta_C^{a,d}$ (ppm)
1	1,70 (1H, m)	54,5	1,67 (1H, m)	54,7
2	1,82 (1H, m) 1,62 (1H, m)	21,2	1,80 (1H, m) 1,61 (1H, m)	21,4
3	1,75 (1H, m) 1,61 (1H, m)	39,8	1,71 (1H, m) 1,60 (1H, m)	39,9
4	-	80,1	-	80,3
5	1,58 (1H, m)	50,1	1,54 (1H, m)	50,1
6	2,83 (1H, d, 15,6) 1,98 (1H, m)	27,8	2,80 (1H, d, 15,4) 1,94 (1H, m)	28,0
7	-	135,6	-	135,8
8	-	205,0	-	205,3
9	2,92 (1H, d, 12,0) 2,50 (1H, d, 12,0)	57,1	2,88 (1H, d, 12,0) 2,46 (1H, d, 12,0)	57,3
10	-	71,1	-	71,4
11	-	139,4	-	139,7
12	1,79 (3H, br s)	21,8	1,78 (3H, d, 0,9)	22,0
13	1,86 (3H, br s)	22,6	1,86 (3H, d, 1,8)	22,8
14	1,16 (3H, s)	21,9	1,13 (3H, s)	22,0
15	1,26 (3H, s)	29,9	1,23 (3H, s)	30,0

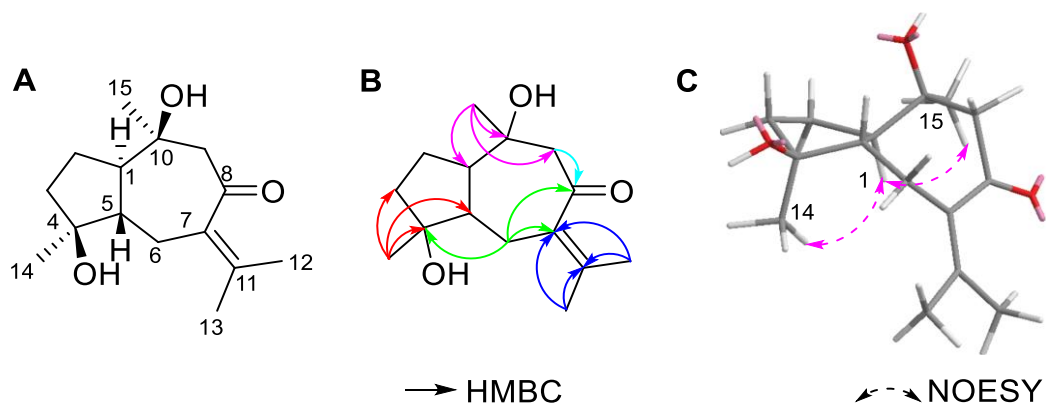
a) $CDCl_3$, b) 600 MHz, c) 125 MHz, d) 75 MHz

Phổ 1H -NMR cho thấy tín hiệu của 4 nhóm methyl tại δ_H 1,16 (3H, s, H-14), 1,26 (3H, s, H-15), 1,79 (3H, s, H-12), 1,86 (3H, s, H-13) và các proton aliphatic cộng hưởng trong vùng trường cao 1,58 - 2,92 ppm. Phổ ^{13}C -NMR kết hợp với phổ HSQC của **R1** cho thấy sự có mặt của 15 carbon trong đó có 4 nhóm methyl (CH_3), 4 nhóm methylen (CH_2), 2 nhóm methin (CH) và 5 nguyên tử carbon không liên kết với hydro. Tín hiệu tại 205,0 ppm đặc trưng cho nhóm keton. Các tín hiệu tại δ_C 135,6 và δ_C 139,4 thuộc về nối đôi. Tín hiệu của nhóm -C-OH cũng được quan sát tại δ_C 71,1 và δ_C 80,1. Từ các dữ liệu phổ đã phân tích ở trên, hợp chất **R1** được dự đoán là 1 sesquiterpen có cấu trúc khung guaian [205] (**Hình 3.5A**).

Tương tác HMBC giữa các proton tại δ_H 1,16 (H-14) với các carbon δ_C 39,8 (C-3)/80,1 (C-4)/50,1 (C-5); giữa proton δ_H 1,26 (H-15) với các carbon δ_C 54,5 (C-1)/57,1 (C-9)/71,1 (C-10) lần lượt xác định vị trí gắn của các nhóm -OH tại C-4 và C-10. Vị trí

của nối đôi được xác định tại C-7(C-11) thông qua tương tác HMBC giữa các proton δ_H 2,83 (H-6)/1,79 (H-12)/1,86 (H-13) với các carbon δ_C 135,6 (C-7)/139,4 (C-11). Tương tự, nhóm keton tại C-8 cũng được xác định dựa trên tương tác HMBC của các proton δ_H 2,83 (H-6)/2,50, 2,92 (H-9) và δ_C 205,0 (C-8) (**Hình 3.5B**).

Cấu hình tương đối được xác định thông qua tương tác trên phổ NOESY giữa H-14 (δ_H 1,16)/ H-1 (δ_H 1,70)/ H-15 (δ_H 1,26), xác định các proton H-1, H-14 và H-15 có cùng hướng. Ngoài ra, trên phổ NOESY không quan sát thấy tương tác giữa H-5 (δ_H 1,58)/ H-14 và H-5/ H-15, gợi ý proton H-5 ngược hướng với H-1, H-14 và H-15 (**Hình 3.5C**). Cấu hình tuyệt đối của hợp **R1** được xác định là 1*R*, 4*S*, 5*S*, 10*S* thông qua phổ CD với hiệu ứng cotton âm tại 322 nm (−5,3) và hiệu ứng cotton dương tại 253 nm (+18,8) tương tự như phaeocaulisin E [205]. Từ các dữ liệu phổ đã phân tích ở trên, kết hợp với tài liệu [205], **R1** được xác định là **phaeocaulisin E** (**Hình 3.5**).



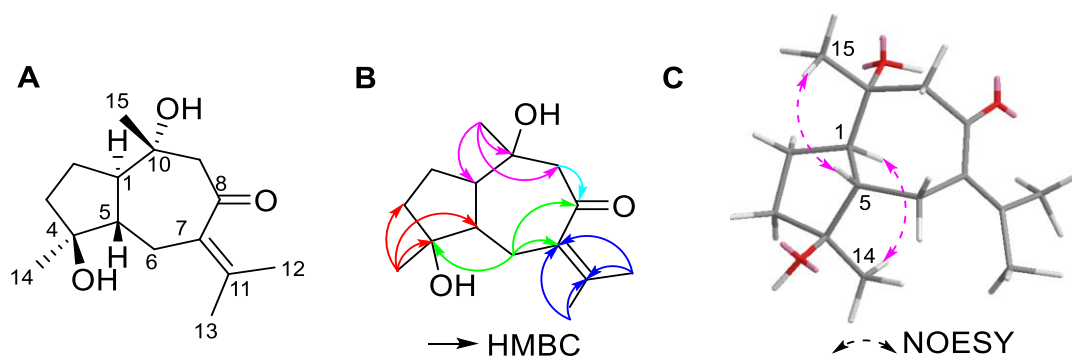
Hình 3.5. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R1

Hợp chất **R2**

Hợp chất **R2** thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt; $[\alpha]_D^{20}$ -40 (c 0,5, MeOH) (tài liệu: $[\alpha]_D^{25}$ -40,7 (c 0,9, MeOH) [206]); CD (MeOH) $\lambda_{\max}$ (mdeg) 325 (-11,2) nm. Phổ ESI-MS xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 251,35 $[M-H]^-$ phù hợp với công thức phân tử $C_{15}H_{24}O_3$ (độ bất bão hòa là 4). Phổ 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) và ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): Xem **Bảng 3.7-3.8**.

Dữ liệu phổ NMR và MS của hợp chất **R2** cho thấy có sự tương đồng với **R1** (**Bảng 3.7**), gợi ý **R2** là 1 đồng phân của **R1** với cấu trúc của sesquiterpenoid khung guaian. Điểm khác biệt lớn nhất trong phổ ^{13}C -NMR của **R2** so với **R1** là sự dịch chuyển về vùng trường cao hơn của nguyên tử carbon C-15 (chênh lệch $\Delta\delta$ = - 9,3 ppm), gợi ý nhóm methyl (C-15) trong hai phân tử **R1** và **R2** có định hướng ngược nhau trong không

gian. Điều này được chứng minh thông qua tương tác trên phổ NOESY giữa H-1 (δ_H 1,97)/H-14 (δ_H 1,21) và giữa H-5 (δ_H 1,38)/H-15 (δ_H 1,19) và hiệu ứng cotton âm tại 325 nm (-11,2), xác định cấu hình 1*R*, 4*S*, 5*S*, 10*R* của **R2** [207]. Đối chiếu với tài liệu tham khảo [206] (Bảng 3.8), **R2** được xác định là (**1*R*,4*S*,5*S*,10*R***)-zedoarondiol (và thường được gọi là zedoarondiol) (Hình 3.6).



Hình 3.6. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R2

Bảng 3.7. So sánh dữ liệu phổ của hợp chất R1-R3

Vị trí	R1		R2		R3	
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,b}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,c}}$ (ppm)	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,b}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,d}}$ (ppm)	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,b}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,c}}$ (ppm)
1	1,70 (1H, m)	54,5	1,97 (1H, m)	56,0	2,84 (1H, m)	51,8
2	1,82 (1H, m)	21,2	1,74 (1H, m)	21,9	1,95 (1H, m)	25,2
	1,62 (1H, m)		1,67 (1H, m)		1,55 (1H, m)	
3	1,75 (1H, m)	39,8	1,80 (1H, m)	39,8	1,80 (2H, m)	37,1
	1,61 (1H, m)		1,67 (1H, m)			
4	-	80,1	-	80,0	-	82,5
5	1,58 (1H, m)	50,1	1,38 (1H, m)	52,0	1,95 (1H, m)	53,4
6	2,83 (1H, d, 15,6)	27,8	2,82 (1H, d, 14,4)	28,5	2,52 (1H, d, 14,4)	27,5
	1,98 (1H, m)		1,98 (1H, m)		1,80 (1H, m)	
7	-	135,6	-	134,7	-	134,0
8	-	205,0	-	202,9	-	203,0
9	2,92 (1H, d, 12,0)	57,1	2,95 (1H, d, 12,6)	59,9	3,22 (1H, d, 16,2)	50,2
	2,50 (1H, d, 12,0)		2,59 (1H, d, 12,6)		2,42 (1H, d, 16,2)	
10	-	71,1	-	72,8	-	73,2
11	-	139,4	-	142,2	-	143,8
12	1,79 (3H, br s)	21,8	1,83 (3H, br s)	22,2	1,87 (3H, s)	22,1
13	1,86 (3H, br s)	22,6	1,93 (3H, s)	22,9	2,02 (3H, s)	22,9
14	1,16 (3H, s)	21,9	1,21 (3H, br s)	22,7	1,43 (3H, s)	25,0
15	1,26 (3H, s)	29,9	1,19 (3H, s)	20,6	1,23 (3H, s)	32,2

^{a)} CDCl₃, ^{b)} 600 MHz, ^{c)} 125 MHz, ^{d)} 150 MHz

Bảng 3.8. Dữ liệu phổ của hợp chất R2 và chất tham khảo

Vị trí	R2		(1R,4S,5S,10R)-Zedoarondiol [206]	
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,b}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,c}}$ (ppm)	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,d}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,e}}$ (ppm)
1	1,97 (1H, m)	56,0		55,9
2	1,74 (1H, m) 1,67 (1H, m)	21,9		21,9
3	1,80 (1H, m) 1,67 (1H, m)	39,8		39,7
4	-	80,0		80,0
5	1,38 (1H, m)	52,0		51,9
6	2,82 (1H, d, 14,4) 1,98 (1H, m)	28,5		28,5
7	-	134,7		134,7
8	-	202,9		203,2
9	2,95 (1H, d, 12,6) 2,59 (1H, d, 12,6)	59,9	2,93 (1H, d, 12,8) 2,56 (1H, d, 12,8)	59,9
10	-	72,8		72,7
11	-	142,2		142,2
12	1,83 (3H, br s)	22,2	1,79 (3H, s)	22,2
13	1,93 (3H, s)	22,9	1,89 (3H, s)	22,9
14	1,21 (3H, br s)	22,7	1,16 (3H, s)	22,6
15	1,19 (3H, s)	20,6	1,14 (3H, s)	20,0

a) CDCl₃, b) 600 MHz, c) 150 MHz, d) 400 MHz, e) 100 MHz

Hợp chất **R3**

Hợp chất **R3** thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt; CD (MeOH) λ_{max} (mdeg) 255 (-21,9) và 315 (-8,8) nm. Phổ ESI-MS xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 251,35 [M-H]⁻ phù hợp với công thức phân tử C₁₅H₂₄O₃ (độ bất bão hòa là 4). Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) và ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): Xem **Bảng 3.7** và **3.9**.

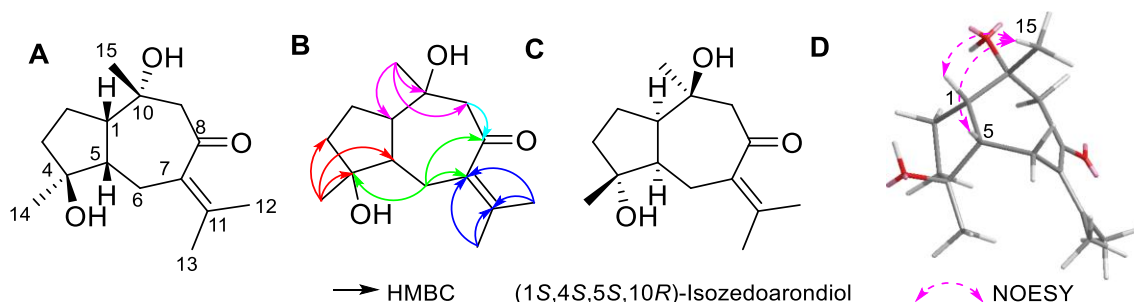
Bảng 3.9. Dữ liệu phổ của hợp chất R3 và chất tham khảo

Vị trí	R3		(1S,4S,5S,10R)- Zedoarondiol [208]	(1S,4S,5S,10R)- Isozedoarondiol [209]
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,b}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,c}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{d,c}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{d,e}}$ (ppm)
1	2,84 (1H, m)	51,8	51,2	51,2
2	1,95 (1H, m) 1,55 (1H, m)	25,2	23,2	24,7
3	1,80 (2H, m)	37,1	36,6	36,5
4	-	82,5	80,6	80,4
5	1,95 (1H, m)	53,4	52,6	52,4
6	2,52 (1H, d, 14,4) 1,80 (1H, m)	27,5	26,7	26,8
7	-	134,0	134,4	134,4
8	-	203,0	202,9	202,7
9	3,22 (1H, d, 16,2) 2,42 (1H, d, 16,2)	50,2	52,3	50,5
10	-	73,2	70,8	71,8
11	-	143,8	140,8	139,8
12	1,87 (3H, s)	22,1	22,1	22,4
13	2,02 (3H, s)	22,9	21,4	21,6
14	1,43 (3H, s)	25,0	24,8	24,8
15	1,23 (3H, s)	32,2	29,0	32,4

a) CDCl_3 , b) 600 MHz, c) 150 MHz, d) $\text{DMSO}-d_6$, e) 125 MHz

Dữ liệu phổ NMR và MS của hợp chất **R3** cũng cho thấy có sự tương đồng với **R2** (Bảng 3.7), gợi ý **R3** cũng là 1 đồng phân của **R2** với cấu trúc của sesquiterpenoid khung guaian. Bảng 3.7 cho thấy có sự thay đổi về độ chuyển dịch hóa học của H-1 ($\Delta\delta = + 0,87$ ppm), C-1 ($\Delta\delta = - 4,2$ ppm), C-2 ($\Delta\delta = + 3,3$ ppm), C-9 ($\Delta\delta = - 9,7$ ppm), C-14 ($\Delta\delta = + 2,3$ ppm) và C-15 ($\Delta\delta = + 11,6$ ppm) cũng như hằng số ghép của các proton H-9 (**R3**: $J = 16,2$ Hz, **R2**: $J = 12,6$ Hz), gợi ý sự khác biệt về cấu hình của **R3** so với **R2**. Phân tích phổ NOESY cho thấy có sự tương tác giữa các proton H-1 (δ_{H} 2,84)/ H-15 (δ_{H} 1,23)/H-5 (δ_{H} 1,95), gợi ý các proton này có cùng định hướng trong không gian. Ngoài ra, trên phổ NOESY không quan sát thấy tương tác giữa H-14 (δ_{H} 1,43)/ H-1 và H-14/ H-5, gợi ý H-1 và H-5 ngược hướng với H-14. Phổ CD xuất hiện hiệu ứng cotton chính

tại 255 nm (-21,9) và một hiệu ứng cotton nhỏ tại 315 nm (-8,8) tương tự như hợp chất (1*S*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol [208] và ngược với hợp chất (1*S*,4*S*,5*S*,10*R*)-isozedoarondiol [209]. Từ các dữ liệu phổ thu được, đối chiếu với tài liệu tham khảo [208], [209] (**Bảng 3.9**), **R3** được xác định là **(1*S*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol (Hình 3.7)**.



Hình 3.7. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R3

Hợp chất R4

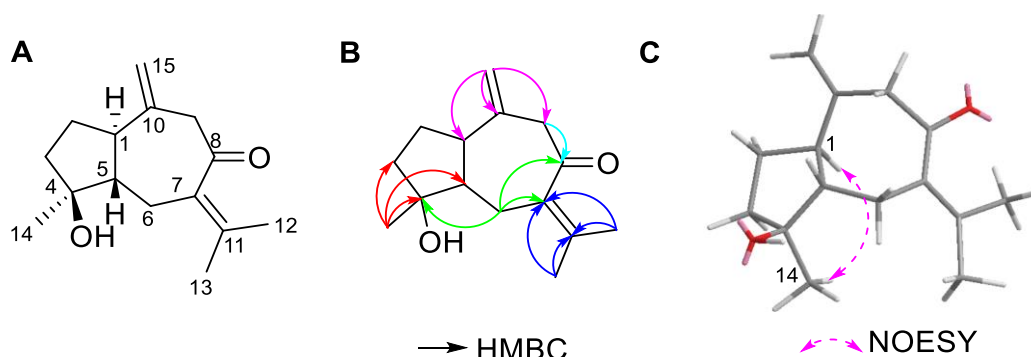
Hợp chất **R4** thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt; $[\alpha]_D^{20}$ -60 (*c* 0,2, MeOH) (tài liệu: $[\alpha]_D^{23}$ -62,5 (*c* 0,2, MeOH) [210]). Phổ ESI-MS xuất hiện pic ion giả phân tử tại *m/z* 235,30 $[M+H]^+$ và 233,30 $[M-H]^-$ phù hợp với công thức phân tử $C_{15}H_{22}O_2$ (độ bất bão hòa là 5). Phổ 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) và ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): Xem **Bảng 3.10**.

Phân tích dữ liệu phổ của **R4** so với **R1** (**Bảng 3.10**) cho thấy có sự khác biệt lớn về độ dịch chuyển hóa học tại C-10 ($\Delta\delta = + 70,5$ ppm) và C-15 ($\Delta\delta = + 81,6$ ppm). Ngoài ra, sự vắng mặt của 1 nhóm methyl và sự xuất hiện của 1 nhóm exomethylen (δ_H 4,90 và 4,91), gợi ý sự thay thế của nhóm methyl bằng nhóm exomethylen trong cấu trúc của **R4**. Điều này được khẳng định thông qua tương tác HMBC giữa hai proton exomethylen H₂-15 (δ_H 4,90/ 4,91) với các carbon C-1 (δ_C 51,1)/C-9 (δ_C 53,8). Cấu hình của các nhóm thế và proton gắn tại vị trí C-1, C-4 và C-5 được xác định dựa trên tương tác NOESY giữa H-1 (δ_H 2,19) và H-14 (δ_H 1,24) cũng như sự thiếu tương tác giữa H-5 (δ_H 1,44)/ H-1 và H-5/ H-14, đồng thời so sánh với tài liệu [210]. Từ các dữ liệu phổ thu được kết hợp với tài liệu [210], **R4** được xác định là **isoprocurcumenol (Hình 3.8)**.

Bảng 3.10. Dữ liệu phổ của hợp chất R4 và chất tham khảo

Vị trí	R1	R4		Isoprocurcumenol [210]	
		$\delta_H^{a,b}$ (ppm)	$\delta_C^{a,c}$ (ppm)	$\delta_H^{a,d}$ (ppm)	$\delta_C^{a,e}$ (ppm)
1	54,5	2,19 (1H, m)	51,1		51,1
2	21,2	1,84 (1H, m) 1,70 (1H, m)	24,7		24,7
3	39,8	1,84 (2H, m)	39,8		39,8
4	80,1	-	79,8		79,7
5	50,1	1,44 (1H, ddd, 1,2; 12,6; 13,2)	58,8		58,7
6	27,8	2,81 (1H, dd, 1,2; 14,4) 2,00 (1H, t, 13,2)	28,1		28,2
7	135,6	-	134,5		134,5
8	205,0	-	203,3		203,2
9	57,1	3,31 (1H, d, 14,4) 3,23 (1H, d, 14,4)	53,8		53,8
10	71,1	-	141,6		141,3
11	139,4	-	143,9		144,0
12	21,8	1,82 (3H, s)	21,8	1,82 (3H, s)	21,9
13	22,6	1,92 (3H, s)	22,8	1,91 (3H, s)	22,7
14	21,9	1,24 (3H, s)	24,3	1,23 (3H, s)	24,3
15	29,9	4,91 (1H, s) 4,90 (1H, s)	111,5	4,90 (2H, br s)	111,3

a) $CDCl_3$, b) 600 MHz, c) 150 MHz, d) 400 MHz, e) 100 MHz



Hình 3.8. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R4

Hợp chất **R5**

Hợp chất **R5** thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt; $[\alpha]_D^{20} +87$ (*c* 0,2, MeOH) (tài liệu: $[\alpha]_D^{23} +87,9$ (*c* 0,5, MeOH) [210]); CD (MeOH) $\lambda_{\max}$ (mdeg) 254 (+9,5) nm. Phổ ESI-MS xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 235,25 $[M+H]^+$ và 233,25 $[M-H]^-$ phù hợp với công thức phân tử $C_{15}H_{22}O_2$ (độ bất bão hòa là 5). Phổ 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) và ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): Xem **Bảng 3.11**.

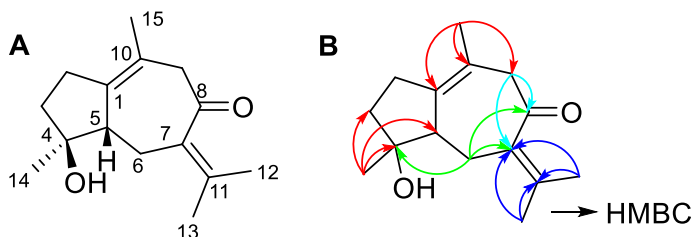
Bảng 3.11. Dữ liệu phổ của hợp chất R5 và chất tham khảo

Vị trí	R1	R5		Neoprocurecumenol [210]	
		$\delta_H^{a,b}$ (ppm)	$\delta_C^{a,c}$ (ppm)	$\delta_H^{a,d}$ (ppm)	$\delta_C^{a,e}$ (ppm)
1	54,5	-	122,3		122,2
2	21,2	2,34 (1H, m) 2,24 (1H, m)	27,7		27,7
3	39,8	1,77 (1H, m) 1,68 (1H, m)	39,0		39,0
4	80,1	-	80,2		80,0
5	50,1	2,30 (1H, m)	54,0		54,1
6	27,8	2,76 (1H, d, 14,4) 2,24 (1H, m)	28,1		28,2
7	135,6	-	135,2		135,2
8	205,0	-	204,1		203,8
9	57,1	3,46 (1H, m) 2,93 (1H, d, 15,0)	51,0		51,1
10	71,1	-	137,1		137,2
11	139,4	-	138,5		138,5
12	21,8	1,81 (3H, s)	21,8	1,81 (3H, s)	21,8
13	22,6	1,90 (3H, s)	22,7	1,90 (3H, s)	22,6
14	21,9	1,14 (3H, s)	21,7	1,12 (3H, s)	21,8
15	29,9	1,66 (3H, s)	21,3	1,66 (3H, s)	21,2

a) $CDCl_3$, b) 600 MHz, c) 150 MHz, d) 400 MHz, e) 100 MHz

Dữ liệu phổ của **R5** (**Bảng 3.11**) cho thấy có nhiều điểm tương đồng với **R1**, gợi ý **R5** cũng là 1 sesquiterpen có cấu trúc khung guaian. Tuy nhiên, **R5** chỉ có xuất hiện 1 nhóm methin và 6 carbon không liên kết với hydro. Ngoài ra, sự xuất hiện của 2 carbon tại vùng trường thấp (δ_C 122,3 và 137,1) và sự vắng mặt của 1 nhóm hydroxyl cho thấy có sự dehydrat hóa trong cấu trúc của **R5**. Điều này được khẳng định thông qua tương tác HMBC giữa H-15 (δ_H 1,66) với các carbon C-1 (δ_C 122,3)/C-9 (δ_C 51,0)/C-10 (δ_C

137,1) và giữa H-9 (δ_H 2,93) với các carbon C-1/C-7 (δ_C 135,2)/C-8 (δ_C 204,1) (**Hình 3.9**). Cấu hình tuyệt đối của **R5** được xác định là 4*S*, 5*S* thông qua phổ CD với hiệu ứng cotton dương tại 254 nm (+9,5) [210]. Từ các dữ liệu trên, kết hợp với tài liệu [210], **R5** được xác định là **neoprocucumenol** (**Hình 3.9**).



Hình 3.9. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) chính của hợp chất R5

Hợp chất R6

Hợp chất **R6** thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt; $[\alpha]_D^{20} +60$ (*c* 0,2, MeOH) (tài liệu: $[\alpha]_D^{23} +60,9$ (*c* 0,8, CHCl₃) [207]); CD (MeOH) λ_{max} (mdeg) 221 (-22,0), 242 (-40,7), 280 (+24,4) và 335 (+15,6) nm. Phổ ESI-MS xuất hiện pic ion giả phân tử tại *m/z* 235,15 [M+H]⁺ phù hợp với công thức phân tử C₁₅H₂₂O₂ (độ bất bão hòa là 5). Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) và ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): Xem **Bảng 3.12**.

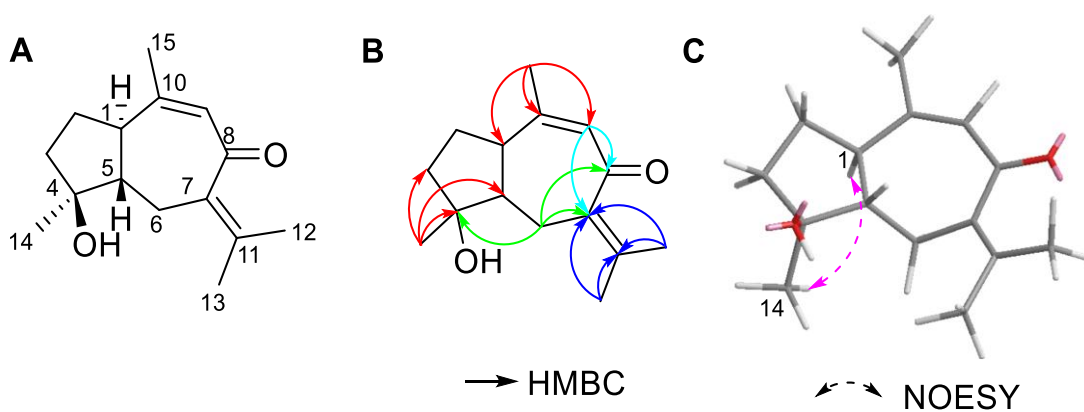
Phân tích dữ liệu phổ NMR của **R6** cho thấy hợp chất này là 1 sesquiterpen có cấu trúc khung guaian với sự xuất hiện của 4 nhóm methyl, 3 nhóm methylen, 3 nhóm methin và 5 carbon không liên kết với hydro (trong đó có 1 nhóm keton tại 199,1 ppm và 1 nhóm -C-OH tại 80,3 ppm). Ngoài ra, phổ ¹H-NMR cho thấy **R6** có 1 proton olefin tại δ_H 5,87 (1H, br s, H-9). Điều này cho thấy **R6** có 2 nối đôi (δ_C 129,2, 136,3, 136,7 và 155,0). Ngoài ra, **Bảng 3.12** cũng cho thấy sự thay đổi lớn về độ chuyển dịch hóa học giữa C-9 ($\Delta\delta = +72,1$ ppm), C-10 ($\Delta\delta = +83,9$ ppm) và C-15 ($\Delta\delta = -6,6$ ppm), gợi ý có sự hydrat hóa tại vị trí C-10 trong cấu trúc của **R6** so với **R1**. Điều này được xác định thông qua tương tác HMBC giữa H-15 (δ_H 1,88) với C-1 (δ_C 50,5)/C-9 (δ_C 129,2)/C-10 (δ_C 155,0) và H-9 (δ_H 5,87) với C-1/C-7 (δ_C 136,3)/C-8 (δ_C 199,1) (**Hình 3.10**).

Cấu hình tương đối được xác định thông qua tương tác trên phổ NOESY giữa H-1 (δ_H 2,37) với H-14 (δ_H 1,24) (**Hình 3.10**). Cấu hình tuyệt đối của **R6** được xác định là 1*R*, 4*S*, 5*S* thông qua các hiệu ứng cotton trên phổ CD tại 221 (-22,0), 242 (-40,7), 280 (+24,4) và 335 (+15,6) nm [211]. Từ các dữ liệu phổ trên, kết hợp với tài liệu [212], **R6** được xác định là **procucumenol** (**Hình 3.10**).

Bảng 3.12. Dữ liệu phổ của hợp chất R6 và chất tham khảo

Vị trí	R1	R6		Procurcumenol [212]	
		$\delta_{\text{H}}^{\text{a,b}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,c}}$ (ppm)	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,d}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,e}}$ (ppm)
1	54,5	2,37 (1H, m)	50,5		50,6
2	21,2	2,59 (1H, m) 2,18 (1H, m)	28,6		28,7
3	39,8	1,76 (2H, m)	39,9		40,0
4	80,1	-	80,3		80,4
5	50,1	1,91 (1H, m)	53,9		54,0
6	27,8	1,95 (1H, m) 1,65 (1H, m)	26,9		27,0
7	135,6	-	136,3		136,9
8	205,0	-	199,1		199,2
9	57,1	5,87 (1H, br s)	129,2	5,87 (1H, s)	129,3
10	71,1	-	155,0		155,1
11	139,4	-	136,7		136,4
12	21,8	1,75 (3H, s)	21,2	1,75 (3H, s)	21,4
13	22,6	1,77 (3H, s)	22,4	1,76 (3H, s)	22,5
14	21,9	1,24 (3H, s)	24,3	1,24 (3H, s)	24,0
15	29,9	1,88 (3H, s)	23,3	1,87 (3H, s)	23,5

a) CDCl_3 , b) 600 MHz, c) 150 MHz, d) 400 MHz, e) 100 MHz



Hình 3.10. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R6

Hợp chất R7

Hợp chất **R7** thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Phổ ESI-MS xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 235,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ phù hợp với công thức phân tử $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (độ

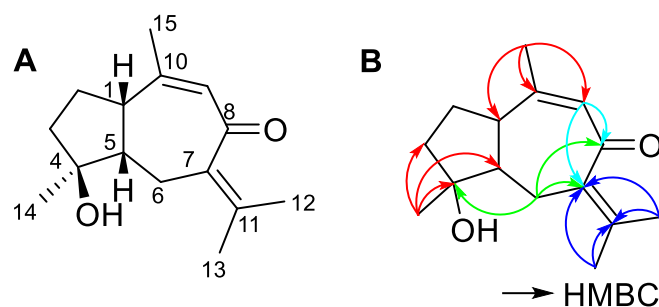
bất bão hòa là 5). Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) và ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): Xem **Bảng 3.13**.

Bảng 3.13. Dữ liệu phổ của hợp chất R7 và chất tham khảo

Vị trí	R6		R7		1- <i>epi</i> -Procurcumenol [210]	
	$\delta_{\text{H}^{\text{a,b}}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}^{\text{a,c}}}$ (ppm)	$\delta_{\text{H}^{\text{a,b}}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}^{\text{a,c}}}$ (ppm)	$\delta_{\text{H}^{\text{a,d}}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}^{\text{a,e}}}$ (ppm)
1	2,37 (1H, m)	50,5	3,24 (1H, dd, 7,2; 15,0)	46,3		46,4
2	2,59 (1H, m) 2,18 (1H, m)	28,6	2,21 (1H, m) 1,70 (1H, m)	28,4		28,4
3	1,76 (2H, m)	39,9	1,75 (2H, m)	38,1		38,3
4	-	80,3	-	81,9		81,7
5	1,91 (1H, m)	53,9	2,02 (1H, dd, 2,4; 7,2)	54,5		54,6
6	1,95 (1H, m) 1,65 (1H, m)	26,9	2,60 (1H, dd, 2,4; 13,2) 1,95 (1H, m)	26,6		26,7
7	-	136,3	-	134,4		134,5
8	-	199,1	-	196,2		196,1
9	5,87 (1H, br s)	129,2	5,93 (1H, s)	129,0	5,91 (1H, brs)	129,0
10	-	155,0	-	154,9		154,7
11	-	136,7	-	140,8		140,8
12	1,75 (3H, s)	21,2	1,84 (3H, s)	21,6	1,84 (3H, s)	21,6
13	1,77 (3H, s)	22,4	1,96 (3H, s)	22,7	1,94 (3H, s)	22,7
14	1,24 (3H, s)	24,3	1,38 (3H, s)	24,8	1,37 (3H, s)	24,8
15	1,88 (3H, s)	23,3	1,94 (3H, s)	26,5	1,94 (3H, s)	26,3

a) CDCl_3 , b) 600 MHz, c) 125 MHz, d) 400 MHz, e) 100 MHz

Dữ liệu phổ NMR và MS của **R7** tương tự như **R6** (**Bảng 3.13**), gợi ý **R7** cũng là 1 sesquiterpen có cấu trúc khung guaian và là đồng phân của **R6**. Sự khác biệt lớn chủ yếu ở C-1 ($\Delta\delta = -4,2$ ppm), H-1 ($\Delta\delta = +0,87$ ppm) cũng như độ bội H-1_{R7} (dd, $J = 7,2; 15,0$ Hz) so với H-1_{R6} (m) và H-5_{R7} (dd, $J = 2,4; 7,2$ Hz) so với H-5_{R6} (m), gợi ý có sự khác biệt về cấu hình ở C-1 trong cấu trúc của **R7** so với **R6**. Điều này được thể hiện rõ trên phổ NOESY do không quan sát thấy tương tác của H-1 ($\delta_{\text{H}} 3,24$) và H-14 ($\delta_{\text{H}} 1,38$). Từ các dữ liệu thu được, kết hợp với tài liệu [210], **R7** được xác định là **1-*epi*-procurcumenol** (**Hình 3.11**).



Hình 3.11. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) chính của hợp chất R7

Hợp chất **R8**

Hợp chất **R8** thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt; $[\alpha]_D^{20}$ -17,8 (c 0,1, MeOH) (tài liệu: $[\alpha]_D^{26}$ -17,0 (c 0,1, MeOH) [211]). Phổ ESI-MS xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 249,30 $[M-H]^-$ phù hợp với công thức phân tử $C_{15}H_{22}O_3$ (độ bất bão hòa là 5). Phổ 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) và ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): Xem **Bảng 3.14**.

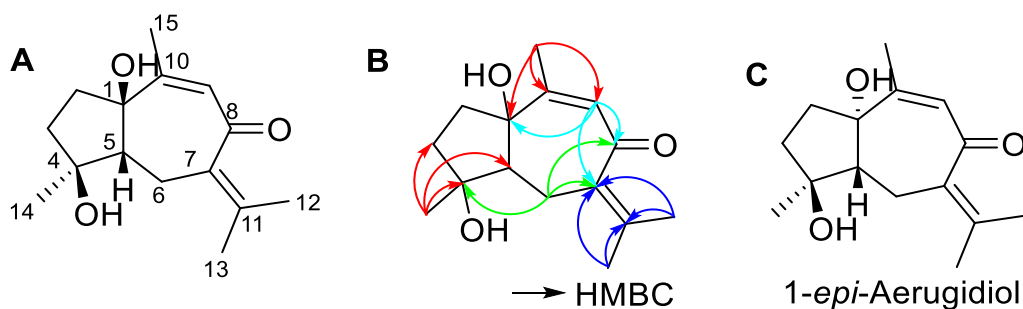
Bảng 3.14. Dữ liệu phổ của hợp chất R8 và chất tham khảo

Vị trí	R7	R8		Aerugidiol [211]	1- <i>epi</i> -Aerugidiol [213]
		$\delta_H^{a,b}$ (ppm)	$\delta_C^{a,c}$ (ppm)	$\delta_C^{d,e}$ (ppm)	$\delta_C^{a,f}$ (ppm)
1	46,3	-	87,0	87,0	83,2
2	28,4	2,66 (1H, d, 14,4) 1,95 (1H, m)	27,7	27,8	22,7
3	38,1	2,24 (1H, m) 2,16 (1H, m)	37,9	37,6	39,1
4	81,9	-	83,7	83,5	81,1
5	54,5	2,05 (1H, m)	61,7	61,2	55,8
6	26,6	2,00 (1H, m) 1,80 (1H, m)	37,6	37,5	35,8
7	134,4	-	133,3	133,9	135,6
8	196,2	-	194,4	195,5	198,5
9	129,0	5,87 (1H, d, 1,2)	128,7	128,6	130,2
10	154,9	-	151,5	151,3	152,6
11	140,8	-	143,5	143,6	137,8
12	21,6	2,02 (3H, s)	23,1	23,5	21,4
13	22,7	1,88 (3H, s)	22,4	22,6	22,6
14	24,8	1,44 (3H, s)	24,7	24,5	26,6
15	26,5	2,01 (3H, s)	22,5	22,2	20,5

a) $CDCl_3$, b) 600 MHz, c) 125 MHz, d) $CDCl_3$ & C_6D_6 (1:1), e) 100 MHz, f) 150 MHz

Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **R8** cho thấy có sự tương đồng với **R7** (Bảng 3.14), ngoại trừ sự thay đổi lớn ở vị trí C-1 ($\Delta\delta = + 40,7$ ppm). Ngoài ra, **R8** chỉ xuất hiện 2 nhóm methin thay vì 3 nhóm như trong cấu trúc của **R7**, gợi ý vị trí C-1 bị hydroxyl hóa. Điều này được khẳng định thông qua tương tác HMBC giữa H-15 (δ_H 2,01) với các carbon C-1 (δ_C 87,0)/C-9 (δ_C 128,7)/C-10 (δ_C 151,5) và giữa H-9 (δ_H 5,87) với C-1/C-7 (δ_C 133,3)/C-8 (δ_C 194,4) (Hình 3.12).

Cấu hình của các nhóm thế và proton gắn tại vị trí C-1, C-4 và C-5 được xác định thông qua so sánh dữ liệu phổ NMR với hợp chất tham khảo [211], [213]. Từ các dữ liệu trên, kết hợp với tài liệu [211], **R8** được xác định là **aerugidiol** (Hình 3.12).



Hình 3.12. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) chính của hợp chất R8 và hợp chất 1-*epi*-aerugidiol (C)

Hợp chất **R9**

Hợp chất **R9** thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt; $[\alpha]_D^{20} +360$ (c 0,1, MeOH) (tài liệu: $[\alpha]_D^{20} +362$ (c 0,2, CHCl_3) [214]); CD (MeOH) λ_{max} (mdeg) 217 (+155,5) và 264 (+9,1) nm. Phổ ESI-MS xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 235,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ và 233,35 $[\text{M}-\text{H}]^-$ phù hợp với công thức phân tử $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (độ bất bão hòa là 5). Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) và ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): Xem Bảng 3.15.

Phổ ^1H -NMR cho thấy tín hiệu của 1 proton olefin tại δ_H 5,76 (1H, s, H-9), 4 nhóm methyl trong đó có 1 nhóm methyl dưới dạng pic doublet tại δ_H 1,02 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, H-14) và 3 nhóm methyl dưới dạng pic singlet tại δ_H 1,59 (3H, s, H-13), 1,66 (3H, s, H-15) và 1,81 (3H, s, H-12) và các proton aliphatic nằm trong vùng trường 1,65 - 2,65 ppm. Phổ ^{13}C -NMR kết hợp với phổ HSQC cho thấy sự có mặt của 15 carbon trong đó có 4 nhóm methyl, 3 nhóm methylen, 3 nhóm methin và 5 carbon không liên kết với hydro. Từ các dữ liệu phổ thu được, cho thấy **R9** là 1 sesquiterpen có cấu trúc khung guaian. Các tín hiệu tại δ_C 121,6 (C-7), 125,6 (C-9), 137,3 (C-11) và 139,2 (C-10) thuộc về 2 nối đôi. Vị trí của nối đôi tại C-9(C-10) được xác định thông qua tương tác HMBC giữa H-15 (δ_H 1,66) với các carbon C-1 (δ_C 51,3)/C-9 (δ_C 125,6)/C-10 (δ_C

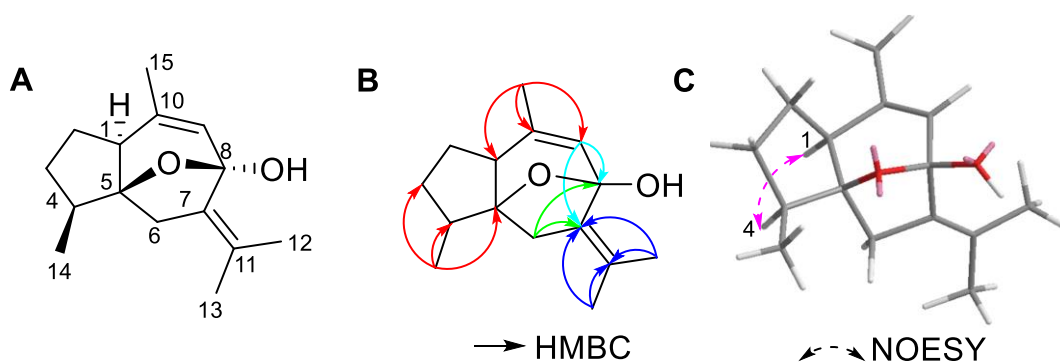
139,2) và nối đôi còn lại tại C-7(C-11) được xác định thông qua tương tác HMBC giữa các proton H-6 (δ_H 2,10)/H-12 (δ_H 1,81)/H-13 (δ_H 1,59) với các carbon C-7 (δ_C 121,6)/C-11 (δ_C 137,3). Ngoài ra, liên kết ether trong cấu trúc **R9** cũng được xác định qua các tín hiệu của carbon tại δ_C 85,7 (C-5) và δ_C 101,5 (C-8) và tương tác HMBC giữa H-6 (δ_H 2,10)/H-9 (δ_H 5,76) với C-8 (δ_C 101,5) và giữa H-14 (δ_H 1,02) với C-5 (δ_C 85,7) (**Hình 3.13**).

Bảng 3.15. Dữ liệu phổ của hợp chất R9 và chất tham khảo

Vị trí	R9		Curcumenol [215]	
	$\delta_H^{a,b}$ (ppm)	$\delta_C^{a,c}$ (ppm)	$\delta_C^{a,d}$ (ppm)	$\delta_C^{a,e}$ (ppm)
1	1,97 (1H, m)	51,3		51,3
2	1,95 (1H, m) 1,55 (1H, m)	27,6		27,6
3	1,90 (1H, m) 1,65 (1H, m)	31,2		31,2
4	1,90 (1H, m)	40,4		40,4
5	-	85,7		85,8
6	2,65 (1H, d, 15,6) 2,10 (1H d, 15,6)	37,2		37,2
7	-	121,6		122,3
8	-	101,5		101,6
9	5,76 (1H, s)	125,6	5,74 (1H, br s)	125,7
10	-	139,2		139,2
11	-	137,3		137,2
12	1,81 (3H, s)	18,9	1,79 (3H, s)	18,9
13	1,59 (3H, s)	22,3	1,54 (3H, s)	22,4
14	1,02 (3H, d, 6,6)	11,8	1,01 (3H, d, 6,4)	11,9
15	1,66 (3H, s)	20,9	1,61 (3H, s)	21,0

a) CDCl₃, b) 600 MHz, c) 150 MHz, d) 400 MHz, e) 100 MHz

Cấu hình tương đối được xác định thông qua tương tác trên phổ NOESY giữa H-1 (δ_H 1,97) và H-4 (δ_H 1,90). Cấu hình tuyệt đối của **R9** được xác định là 1S, 4S, 5S, 8R thông qua hiệu ứng cotton chính tại 217 nm (+155,5) và một hiệu ứng cotton nhỏ tại 264 nm (+9,1) tương tự như hợp chất 1S,4S,5S,8R-curcumenol (cotton dương chính tại 215 và 260 nm) [216]. So sánh các dữ liệu phổ NMR với tài liệu [215], **R9** được xác định là **curcumenol** (**Hình 3.13**).



Hình 3.13. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R9

Hợp chất R10

Hợp chất **R10** thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) và ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): Xem **Bảng 3.16**.

Bảng 3.16. Dữ liệu phổ của hợp chất R10 và chất tham khảo

Vị trí	R10		Curcumenon [215]	
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,b}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,c}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,d}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,e}}$ (ppm)
1	0,44 (1H, dt, 4,8; 7,2)	24,2	0,43 (1H, dt, 4,6; 7,3)	24,1
2	1,61 (2H, m)	23,5	1,64 (2H, q, 7,3)	23,4
3	2,47 (2H, t, 7,8)	43,9	2,47 (2H, t, 7,4)	44,0
4	-	208,8	-	209,0
5	0,67 (1H, q, 4,8)	24,2	0,67 (1H, q, 4,6)	24,2
6	2,81 (2H, br s)	28,0	2,80 (2H, m)	28,0
7	-	128,1	-	128,1
8	-	201,7	-	201,9
9	2,55 (1H, d, 15,6) 2,51 (1H, d, 15,6)	49,0	2,52 (2H, d, 15,6)	49,0
10	-	20,1	-	20,2
11	-	147,4	-	147,6
12	2,09 (3H, s)	23,4	2,07 (3H, s)	23,5
13	1,79 (3H, s)	23,4	1,77 (3H, s)	23,5
14	2,13 (3H, s)	30,0	2,12 (3H, s)	30,1
15	1,12 (3H, s)	19,1	1,10 (3H, s)	19,1

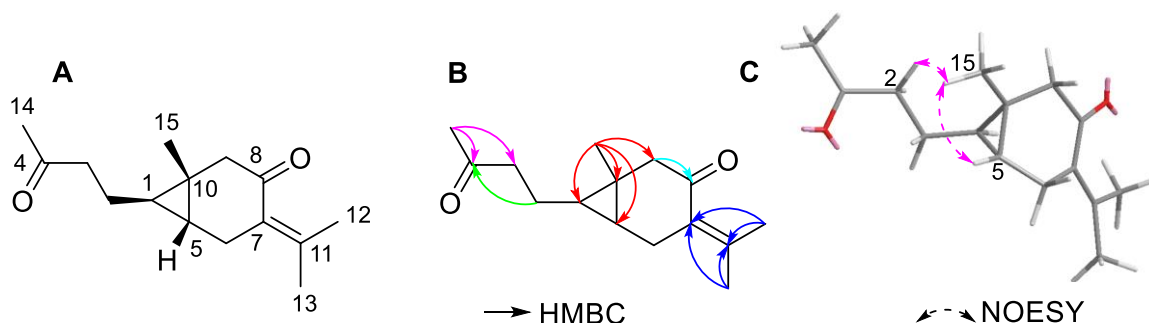
a) CDCl_3 , b) 600 MHz, c) 150 MHz, d) 400 MHz, e) 100 MHz

Phổ ^1H -NMR của **R10** cho thấy tín hiệu của 4 nhóm methyl dưới dạng pic singlet tại δ_{H} 1,12 (3H, s, H-15), 1,79 (3H, s, H-13), 2,09 (3H, s, H-12) và 2,13 (3H, s, H-14) và các proton aliphatic nằm trong vùng trường 0,44 - 2,81 ppm. Phổ ^{13}C -NMR kết hợp

với phổ HSQC cho thấy sự có mặt của 15 carbon trong đó có 4 nhóm methyl, 4 nhóm methylen, 2 nhóm methin và 5 carbon không liên kết với hydro. Tín hiệu tại δ_C 201,7 (C-8) và 208,8 (C-4) đặc trưng cho nhóm keton. Các tín hiệu tại δ_C 128,1 (C-7) và 147,4 (C-11) thuộc về nối đôi. Từ các dữ liệu phổ thu được, cho thấy **R10** là 1 sesquiterpen có cấu trúc khung carabran [215].

Vị trí của các nhóm keton được xác định lần lượt tại C-4 và C-8 thông qua tương tác HMBC giữa H-3 (δ_H 2,47)/H-14 (δ_H 2,13) với C-4 (δ_C 208,8) và giữa H-9 (δ_H 2,55) với C-8 (δ_C 201,7). Ngoài ra, vị trí của nối đôi tại C-7(C-11) cũng được xác định thông qua tương tác HMBC giữa H-12 (δ_H 2,09)/H-13 (δ_H 1,79) với C-7 (δ_C 128,1)/C-11 (δ_C 147,4) (**Hình 3.14**).

Cấu hình của các nhóm thế và proton gắn tại vị trí C-1, C-5 và C-10 được xác định thông qua tương tác trên phổ NOESY giữa H-15 (δ_H 1,12)/H-2 (δ_H 1,61)/H-5 (δ_H 0,67) cũng như sự thiếu tương tác giữa H-15/ H-1 (δ_H 0,44) (**Hình 3.14**). Từ các dữ liệu phổ trên, kết hợp với tài liệu [215], **R10** được xác định là **curcumenon** (**Hình 3.14**).



Hình 3.14. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R10

Hợp chất R11

Hợp chất **R11** thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Phổ ESI-MS xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 289,30 $[M-H]^-$ phù hợp với công thức phân tử $C_{19}H_{30}O_2$ (độ bất bão hòa là 5). Phổ 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) và ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): Xem **Bảng 3.17**.

Bảng 3.17. Dữ liệu phổ của hợp chất R11 và chất tham khảo

Vị trí	R11		Curcuminol E [217]	
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,b}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,c}}$ (ppm)	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,b}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,c}}$ (ppm)
1	1,72 (1H, m) 1,08 (1H, m)	39,2	1,72 (1H, m) 1,05 (1H, m)	39,2
2	1,56 (1H, m) 1,50 (1H, m)	19,3	1,61 (1H, m) 1,54 (1H, m)	19,3
3	1,40 (1H, m) 1,18 (1H, m)	42,1	1,40 (1H, m) 1,18 (1H, m)	42,1
4	-	33,6	-	33,5
5	1,10 (1H, m)	55,4	1,10 (1H, dd, 1,6; 8,4)	55,4
6	1,72 (1H, m) 1,33 (1H, m)	24,2	1,73 (1H, m) 1,35 (1H, m)	24,2
7	2,38 (1H, m) 1,98 (1H, m)	38,1	2,39 (1H, m) 2,01 (1H, m)	38,0
8	-	148,2	-	148,1
9	1,72 (1H, m)	57,2	1,74 (1H, m)	57,1
10	-	39,6	-	39,6
11	2,22 (1H, m) 2,14 (1H, m)	22,3	2,24 (1H, m) 2,14 (1H, m)	22,2
12	-	136,2	-	136,1
13	4,77 (1H, t, 5,4)	70,9	4,65 (1H, m)	71,1
14	4,15 (1H, t, 12,6) 3,67 (1H, d, 5,4)	65,5	4,30 (1H, m) 3,69 (1H, m)	65,5
15	5,48 (1H, s)	133,8	5,49 (1H, s)	133,8
17	4,83 (1H, br s) 4,44 (1H, br s)	107,7	4,83 (1H, s) 4,44 (1H, s)	107,7
18	0,88 (3H, s)	33,6	0,86 (3H, s)	33,6
19	0,81 (3H, s)	21,7	0,77 (3H, s)	21,7
20	0,71 (3H, s)	14,5	0,71 (3H, s)	14,5

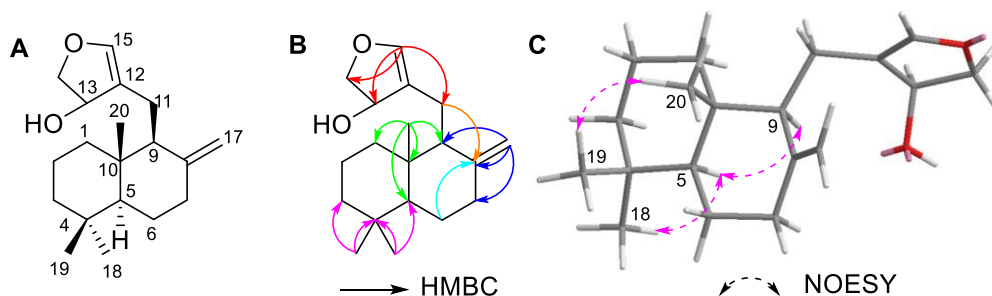
a) CDCl_3 , b) 600 MHz, c) 150 MHz

Phổ ^1H -NMR của **R11** xuất hiện 3 nhóm methyl dưới dạng pic singlet tại δ_{H} 0,71 (3H, s, H-20), 0,81 (3H, s, H-19) và 0,88 (3H, s, H-18); 1 proton olefin tại δ_{H} 5,48 (1H, s, H-15); 2 proton của nhóm exomethylen tại δ_{H} 4,44 (1H, br s, H-17) và 4,83 (1H, br s, H-17); 1 proton hydroxymethin tại δ_{H} 4,77 (1H, t, $J = 5,4$ Hz, H-13); 2 proton của nhóm oxymethylen tại δ_{H} 3,67 (1H, d, $J = 5,4$ Hz, H-14) và 4,15 (1H, t, $J = 12,6$ Hz, H-14) và

các proton aliphatic nằm trong vùng trường 1,08 - 2,38 ppm. Phổ ^{13}C -NMR và HSQC cho thấy tín hiệu của 19 carbon trong đó có 3 nhóm methyl, 8 nhóm methylen, 4 nhóm methin và 4 carbon không liên kết với hydro. Các dữ liệu phổ cho thấy **R11** là 1 diterpen khung labdan [217].

Tín hiệu của nhóm exomethylen được quan sát tại δ_{C} 107,7 (C-17) và 148,2 (C-8). Vị trí của nhóm này được xác định thông qua tương tác HMBC giữa H-17 (δ_{H} 4,44 và 4,83) với các carbon C-7 (δ_{C} 38,1)/C-8 (δ_{C} 148,2)/C-9 (δ_{C} 57,2) và giữa H-6 (δ_{H} 1,33 và 1,72)/H-11 (δ_{H} 2,14 và 2,22) với C-8. Ngoài ra, vòng 2,3-dihydrofuran-3-ol cũng được xác định thông qua tương tác HMBC giữa H-15 (δ_{H} 5,48) với các carbon C-11 (δ_{C} 22,3)/C-13 (δ_{C} 70,9)/C-14 (δ_{C} 65,5) (**Hình 3.15**).

Cấu hình của nhóm methyl và proton gắn tại các vị trí C-4, C-5, C-9 và C-10 được xác định thông qua tương tác trên phổ NOESY giữa các proton H-5 (δ_{H} 1,10)/H-9 (δ_{H} 1,72)/H-18 (δ_{H} 0,88) và giữa H-19 (δ_{H} 0,81)/H-20 (δ_{H} 0,71) (**Hình 3.15**). Tuy nhiên, cấu hình tương đối của nhóm hydroxyl tại C-13 không thể xác định được do (i) khả năng epimer hóa của trung tâm này và (ii) thiếu tương tác NOESY giữa H-13 và vòng decalin. Từ các dữ liệu thu được, kết hợp với tài liệu [217], **R11** được xác định là **curcuminol E** (**Hình 3.15**).



Hình 3.15. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R11

Hợp chất **R12**

Hợp chất **R12** thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Phổ ESI-MS xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 317,35 $[\text{M}-\text{H}]^-$ phù hợp với công thức phân tử $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (độ bất bão hòa là 6). Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) và ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): Xem **Bảng 3.18**.

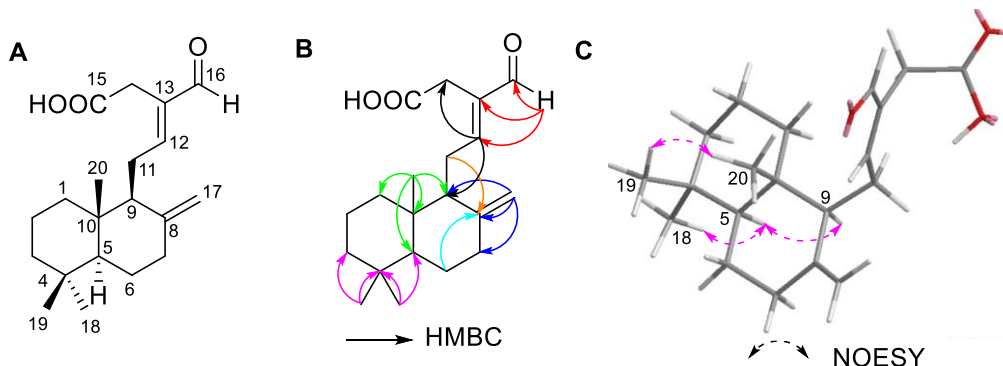
Bảng 3.18. Dữ liệu phổ của hợp chất R12 và chất tham khảo

Vị trí	R12		Zerumin A [215]	
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,b}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,c}}$ (ppm)	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,d}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,e}}$ (ppm)
1	1,72 (1H, m) 1,08 (1H, ddd, 3,6; 12,6; 16,2)	39,2	1,72 (1H, m) 1,07 (1H, m)	39,2
2	1,59 (1H, m) 1,51 (1H, m)	19,3	1,59 (1H, m) 1,52 (1H, m)	19,3
3	1,42 (1H, m) 1,19 (1H, ddd, 4,2; 13,6; 17,4)	42,0	1,42 (1H, m) 1,21 (1H, m)	42,0
4	-	33,6	-	33,6
5	1,14 (1H, dd, 3,0; 12,6)	55,4	1,13 (1H, dd, 2,7; 12,8)	55,4
6	1,75 (1H, m) 1,36 (1H, m)	24,1	1,75 (1H, m) 1,36 (1H, m)	24,1
7	2,41 (1H, m) 2,02 (1H, ddd, 4,8; 13,2; 19,2)	37,9	2,41 (1H, m) 2,02 (1H, dd, 5,0; 13,2)	37,9
8	-	148,1	-	148,1
9	1,92 (1H, br d, 10,8)	56,5	1,92 (1H, d, 11,0)	56,4
10	-	39,6	-	39,6
11	2,58 (1H, m) 2,42 (1H, m)	24,6	2,55 (2H, ddd, 2,7; 3,2; 6,3)	24,6
12	6,67 (1H, t, 6,6)	159,5	6,68 (1H, t, 6,4)	159,5
13	-	136,1	-	135,7
14	3,33 (2H, d, 16,2)	30,0	3,36 (2H, d, 16,4)	29,7
15	-	174,3	-	174,3
16	9,35 (1H, s)	194,1	9,37 (1H, s)	193,8
17	4,85 (1H, brs) 4,39 (1H, brs)	107,9	4,84 (1H, br s) 4,37 (1H, br s)	107,9
18	0,89 (3H, s)	33,6	0,87 (3H, s)	33,6
19	0,83 (3H, s)	21,7	0,81 (3H, s)	21,8
20	0,75 (3H, s)	14,4	0,73 (3H, s)	14,1

^{a)} CDCl₃, ^{b)} 600 MHz, ^{c)} 150 MHz, ^{d)} 400 MHz, ^{e)} 100 MHz

Dữ liệu phổ của **R12** cho thấy hợp chất này cũng là 1 diterpen khung labdan và có cấu trúc gần tương tự **R11**. Tuy nhiên, **R12** không xuất hiện các tín hiệu của vòng 2,3-dihydrofuran-3-ol mà thay vào đó là sự xuất hiện của các nhóm carboxylic (δ_{C} 174,3) và aldehyd (δ_{H} 9,35 và δ_{C} 194,1). Vị trí của nhóm này được xác định thông qua tương

tác HMBC giữa H-16 (δ_H 9,35) với các carbon C-12 (δ_C 159,5)/C-13 (δ_C 136,1)/C-14 (δ_C 30,0). Ngoài ra, tín hiệu của nối đôi tại C-12(C-13) cũng được xác định thông qua tương tác HMBC giữa H-12 (δ_H 6,67) với các carbon C-9 (δ_C 56,5)/C-11 (δ_C 24,6)/C-14/C-16 (δ_C 194,1) (**Hình 3.16**). Cấu hình của nhóm methyl và proton gắn tại các vị trí C-4, C-5, C-9 và C-10 của **R12** cũng tương tự như **R11** (**Hình 3.16**). Do đó, cấu trúc của **R12** được xác định là **zerumin A** [215] (**Hình 3.16**).



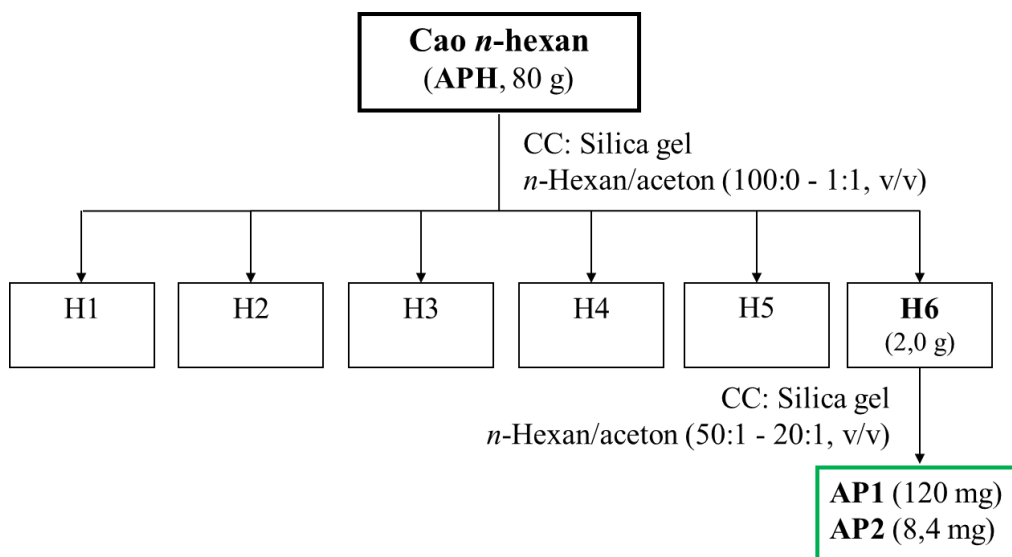
Hình 3.16. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác HMBC (B) và NOESY (C) chính của hợp chất R12

3.2.3.2. Kết quả phân lập và xác định cấu trúc của các hợp chất từ phần trên mặt đất

Kết quả sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của các cao phân đoạn phần trên mặt đất Nghệ đắng (**Bảng 3.5**) cho thấy cao *n*-hexan (**APH**) cũng thể hiện hoạt tính mạnh hơn trên tất cả các dòng tế bào thử nghiệm (IC_{50} 49,76 - 86,30 μ g/mL). Do đó, cao **APH** được lựa chọn nghiên cứu phân lập các hợp chất.

a) Kết quả phân lập các hợp chất từ cao *n*-hexan (**APH**)

Phân tách cao **APH** (80,0 g) bằng sắc ký cột pha thường với hệ dung môi rửa giải *n*-hexan/acetone (100:0 - 1:1, v/v) thu được 6 phân đoạn (H1 - H6). Phân đoạn H6 (2,0 g) được phân lập bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi rửa giải *n*-hexan/acetone (50:1 - 20:1, v/v) thu được hợp chất **AP1** (120 mg) và **AP2** (8,4 mg). Quá trình phân lập các hợp chất từ cao *n*-hexan thân rễ Nghệ đắng được trình bày ở **Hình 3.17**:



Hình 3.17. Tóm tắt quá trình phân lập các hợp chất từ cao APH

b) Kết quả xác định cấu trúc của các hợp chất từ phần trên mặt đất

Hợp chất **AP1**

Hợp chất **AP1** thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt; $[\alpha]_D^{20} +25,5$ (c 2,0, CHCl_3) (tài liệu: $[\alpha]_D^{25} +26,0$ (c 1,0, CHCl_3) [218]); CD (MeOH) λ_{max} (mdeg) 225 (+53,8), 280 (-4,2) và 317 (+17,8) nm. Phổ khối ESI-MS xuất hiện pic ion giả phân tử tại $m/z = 237,45$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ phù hợp với công thức phân tử là $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (độ bất bão hòa là 4). Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) và ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): Xem **Bảng 3.19**.

Phổ ^1H -NMR của **AP1** cho thấy tín hiệu của 4 nhóm methin trong đó có 1 proton vinylic tại δ_{H} 5,10 (1H, br s, H-1) và 3 proton khác tại δ_{H} 1,88 (1H, m, H-11), 2,34 (1H, m, H-4) và 2,85 (1H, ddd, $J = 1,8; 9,0; 9,0$ Hz, H-7). Ngoài ra, tín hiệu của 4 nhóm methylen cũng được quan sát tại δ_{H} 1,57 (1H, m, H-3), 2,08 - 2,16 (3H, m, H-2, H-3), 2,39 (1H, dd, $J = 2,4; 16,8$ Hz, H-6), 2,70 (1H, m, H-6), 2,93 (1H, d, $J = 10,8$ Hz, H-9) và 3,06 (1H, d, $J = 10,8$ Hz, H-9). Bên cạnh đó, 4 nhóm methyl cũng được xác định với các tín hiệu tại δ_{H} 0,88 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, H-13), 0,95 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, H-12), 0,98 (3H, d, $J = 7,2$ Hz, H-14) và 1,66 (3H, s, H-15). Phổ ^{13}C -NMR và HSQC cho thấy tín hiệu của 15 carbon trong đó có 3 carbon không liên kết với hydro (trong đó có 2 carbon nhóm keton [δ_{C} 211,1 (C-8) và 214,4 (C-5)] và 1 carbon của nhóm vinylic [δ_{C} 129,9 (C-10)]), 4 carbon methin [δ_{C} 30,0 (C-11), 46,8 (C-4), 53,6 (C-7) và 131,6 (C-1)], 4 carbon methylen [δ_{C} 26,4 (C-2), 34,1 (C-3), 44,2 (C-6) và 55,9 (C-9)] và 4 carbon methyl [δ_{C} 16,6 (C-15), 18,5 (C-14), 19,9 (C-12) và 21,1 (C-13)]. Các dữ liệu phổ cho thấy **AP1** thuộc nhóm sesquiterpenoid khung germacran [219].

Bảng 3.19. Dữ liệu phổ của hợp chất AP1 và chất tham khảo

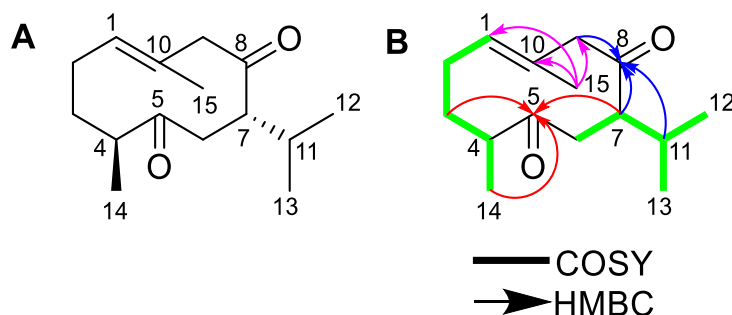
Vị trí	AP1		Curdion [215]	Curdion [220] $\delta_{\text{C}}^{\text{a,e}}$ (ppm)	
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,b}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,c}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,d}}$ (ppm)	(4S,7S/ 4R,7R)	(4S,7R/ 4R,7S)
1	5,10 (1H, br s)	131,6	131,5	131,5	131,2
2	2,08-2,16 (2H, m)	26,4	26,5	26,3	25,5
3	2,08-2,16 (1H, m) 1,57 (1H, m)	34,1	34,1	34,0	32,7
4	2,34 (1H, m)	46,8	46,8	46,7	45,7
5	-	214,4	214,2	211,1	210,3
6	2,70 (1H, m) 2,39 (1H, dd, 2,4; 16,8)	44,2	44,3	44,2	42,0
7	2,85 (1H, ddd, 1,8; 9,0; 9,0)	53,6	53,7	53,6	52,5
8	-	211,1	211,0	214,3	212,6
9	3,06 (1H, d, 10,8) 2,93 (1H, d, 10,8)	55,9	55,9	55,8	55,2
10	-	129,9	129,9	129,8	129,1
11	1,88 (1H, m)	30,0	30,1	29,9	30,9
12	0,95 (3H, d, 6,6)	19,9	19,9	19,8	20,2
13	0,88 (3H, d, 6,6)	21,1	21,2	21,1	21,0
14	0,98 (3H, d, 7,2)	18,5	18,6	18,5	18,2
15	1,66 (3H, s)	16,6	16,6	16,5	18,2

a) CDCl_3 , b) 600 MHz, c) 125 MHz, d) 100 MHz, e) 150 MHz

Phổ ^1H - ^1H COSY cho thấy sự tương tác của chuỗi các proton H-6 (δ_{H} 2,70)/H-7 (δ_{H} 2,85)/H-11 (δ_{H} 1,88)/H-12 (δ_{H} 0,95) và H-11/H-12/H-13 (δ_{H} 0,88), chỉ ra vị trí của nhóm isopropyl tại C-7. Tương tác HMBC giữa H-15 (δ_{H} 1,66) và các carbon C-1 (δ_{C} 131,6)/C-9 (δ_{C} 55,9)/C-10 (δ_{C} 129,9) cùng với chuỗi tương tác ^1H - ^1H COSY của H-1 (δ_{H} 5,10)/H-2/H-3 (δ_{H} 2,08 - 2,16)/H-4 (δ_{H} 2,34)/H-14 (δ_{H} 0,98) chỉ ra vị trí của nối đôi tại C-1(C-10). Ngoài ra, tương tác HMBC giữa H-3 (δ_{H} 1,57)/H-7 (δ_{H} 2,85)/H-14 (δ_{H} 0,98) với C-5 (δ_{C} 214,4) cũng như giữa H-7/H-9 (δ_{H} 2,93 và 3,06)/H-11 (δ_{H} 1,88) với C-8 (δ_{C} 211,1) xác định vị trí của các nhóm keton lần lượt tại C-5 và C-8 (**Hình 3.18**).

Cấu hình của **AP1** được xác định dựa trên so sánh dữ liệu phổ NMR kết hợp với phổ CD. **Bảng 3.19** cho thấy có sự tương đồng giữa phổ NMR của **AP1** với hợp chất (4S,7S)-/ (4R,7R)-curdion. Ngoài ra, phổ CD xuất hiện các hiệu ứng cotton dương tại

225 (+53,8) và 317 (+17,8) nm và một hiệu ứng cotton âm nhỏ tại 280 nm (-4,2) tương tự như hợp chất (4*R*,7*R*)-curdion, xác định cấu hình 4*R*,7*R* của **AP1** [220]. Dựa trên dữ liệu NMR, hợp chất **AP1** được xác định là **curdion** [215], [220] (**Hình 3.18**).



Hình 3.18. Cấu trúc hóa học (A) và các tương tác COSY và HMBC chính (B) của hợp chất AP1

Hợp chất AP2

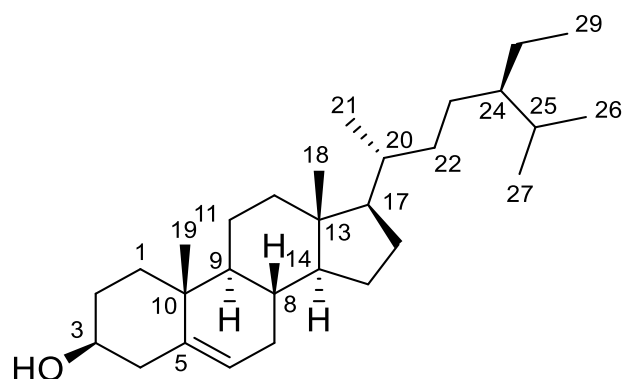
Hợp chất **AP2** thu được dưới dạng bột màu trắng. Phổ ESI-MS xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 413,0 $[M-H]^-$ phù hợp với công thức phân tử $C_{29}H_{50}O$ (độ bất bão hòa là 5). Phổ 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) và ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$): Xem **Bảng 3.20**.

Phổ 1H -NMR của **AP2** xuất hiện tín hiệu của proton olefin ở δ_H 5,35 (1H, m, H-6), một nhóm hydroxymethine tại δ_H 3,52 (1H, m, H-3), 6 nhóm methyl trong đó có 2 nhóm methyl dưới dạng singlet tại δ_H 0,68 (3H, s, H-18) và 1,00 (3H, s, H-19), 3 nhóm methyl dưới dạng doublet tại δ_H 0,92 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, H-21); 0,81 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, H-26) và 0,83 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, H-27) và 1 nhóm methyl dưới dạng triplet tại δ_H 0,85 (3H, t, $J = 7,0$ Hz, H-29). Phổ ^{13}C -NMR của **AP2** xuất hiện tín hiệu của 29 carbon trong đó có 1 carbon hydroxymethine [δ_C 71,8 (C-3)], 2 carbon olefin [δ_C 121,7 (C-6) và 140,8 (C-5)] và 6 carbon methyl [δ_C 11,9 (C-29), 12,0 (C-18), 18,8 (C-27), 19,0 (C-21), 19,4 (C-19) và 19,8 (C-26)] và 20 carbon còn lại thuộc các nhóm carbon bậc 4 (C), methine (CH) và methylene (CH_2). Các dữ liệu phổ NMR cho thấy **AP2** là một sterol. So sánh dữ liệu phổ của **AP2** và hợp chất đã công bố [221], hợp chất **AP2** được xác định là **β -sitosterol** (**Hình 3.19**).

Bảng 3.20. Dữ liệu phổ của hợp chất AP2 và chất tham khảo

Vị trí	AP2		β -Sitosterol [221]	
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,b}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,c}}$ (ppm)	$\delta_{\text{H}}^{\text{a,b}}$ (ppm)	$\delta_{\text{C}}^{\text{a,c}}$ (ppm)
1		37,3		37,3
2		31,9		31,9
3	3,52 (1H, m)	71,8	3,52 (1H, m)	71,8
4		42,3		42,3
5		140,8		140,8
6	5,35 (1H, m)	121,7	5,35 (1H, m)	121,7
7		31,7		31,7
8		31,9		31,9
9		50,2		50,2
10		36,2		36,2
11		21,1		21,1
12		39,8		39,8
13		42,3		42,4
14		56,8		56,8
15		24,3		24,3
16		28,3		28,3
17		56,1		56,1
18	0,68 (3H, s)	12,0	0,68 (3H, s)	11,9
19	1,00 (3H, s)	19,4	1,01 (3H, s)	19,4
20		36,5		36,5
21	0,92 (3H, d, 6,6)	19,0	0,92 (3H, d, 6,5)	19,1
22		34,0		34,0
23		26,1		26,3
24		45,9		45,9
25		29,2		29,2
26	0,81 (3H, d, 6,6)	19,8	0,82 (3H, d, 6,5)	19,8
27	0,83 (3H, d, 6,6)	18,8	0,84 (3H, d, 7,0)	18,8
28		23,1		23,1
29	0,85 (3H, t, 7,0)	11,9	0,85 (3H, t, 7,5)	12,0

^{a)} CDCl₃, ^{b)} 600 MHz, ^{c)} 150 MHz



Hình 3.19. Cấu trúc hóa học của hợp chất AP2

3.2.4. Kết quả xác định các thành phần bay hơi trong cao chiết bằng GC-MS

Kết quả sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của các cao phân đoạn Nghệ đắng (**Bảng 3.4** và **Bảng 3.5**) cho thấy cao *n*-hexan của thân rễ (**RH**) thể hiện hoạt tính mạnh hơn các cao chiết ethyl acetat (**RE**) và cao nước của thân rễ (**RW**) và cao *n*-hexan của phần trên mặt đất (**APH**) cũng thể hiện hoạt tính mạnh hơn các cao chiết ethyl acetat (**APE**) và cao nước của phần trên mặt đất (**APW**) trên tất cả các dòng tế bào thử nghiệm. Do đó, các cao *n*-hexan (**RH** và **APH**) đã được lựa chọn để phân lập các hợp chất. Bên cạnh đó, hai cao này cũng được lựa chọn để nghiên cứu thêm về các thành phần bay hơi bằng phương pháp GC-MS. Kết quả chỉ ra ở **Bảng 3.21**:

Bảng 3.21. Các thành phần dễ bay hơi có trong cao cao chiết RH và APH

STT	RT	Tên chất	CTPT	RI ^a	RI ^b	Hàm lượng (%)		Phương pháp
						RH	APH	
1	8,966-8,987	Isoborneol	C ₁₀ H ₁₈ O	1164	1157	-	1,71	MS, RI
2	9,184	<i>endo</i> -Borneol	C ₁₀ H ₁₈ O	1172	1167	-	2,29	MS, RI
3	17,133	Humulen epoxid II	C ₁₅ H ₂₄ O	1614	1608	3,23	2,00	MS, RI
4	17,357	Không xác định	-	1630	-	-	14,59	-
5	17,493	Isospathulenol	C ₁₅ H ₂₄ O	1640	1638	-	2,67	MS, RI
6	17,900	Guai-1(10)-en-11-ol	C ₁₅ H ₂₆ O	1668	1667	-	1,58	MS, RI
7	18,246	Không xác định	-	1691	-	-	1,79	-
8	18,369	Không xác định	-	1700	-	-	0,84	-
9	18,783-18,796	Curdion	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	1731	1726	35,21	41,12	MS, RI
10	18,905	Curcumenol	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	1740	1735	3,41	-	MS, RI, Co
11	19,278	Neocurdion	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	1768	1762	-	1,13	MS, RI
12	19,727	Zedoarondiol	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	1801	-	2,46	-	MS, Co
13	19,937	Ambrial	C ₁₆ H ₂₆ O	1803	1809	6,65	-	MS, RI
14	20,052	Không xác định	-	1826	-	-	1,29	-
15	20,242	Neophytadien	C ₂₀ H ₃₈	1841	1837	-	1,91	MS, RI
16	20,358-20,371	Curcumenon	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	1851	1844	5,46	9,93	MS, RI
17	20,487	Không xác định	-	1860	-	-	10,09	-
18	20,636-20,692	Isoprocurcumenol	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	1872	-	1,67	2,89	MS, Co
19	21,872	Phaeocaulisin E	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	1971	-	1,93	-	MS, Co

STT	RT	Tên chất	CTPT	RI ^a	RI ^b	Hàm lượng (%)		Phương pháp
						RH	APH	
20	22,109-22,096	Procurcumenol	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	1990	-	5,78	-	MS, Co
21	22,259	(E)-15,16-Dinorlabda-8(17),11-dien-13-on	C ₁₈ H ₂₈ O	1988	1994	4,42	-	MS, RI
22	22,354	1- <i>epi</i> -Procurcumenol	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	2011	-	2,62	-	MS, Co
23	22,795	Isozedoarondiol	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	2049	-	2,45	-	MS, Co
24	23,019	(13S)-Labda-8(20),14-dien-13-ol	C ₂₀ H ₃₄ O	2068	2056	1,17	-	MS, RI
25	23,413	Aerugidiol	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	2101	-	2,52	-	MS, Co
26	23,569	Phytol	C ₂₀ H ₄₀ O	2115	2114	-	4,15	MS, RI
27	25,864	Methyl copalat	C ₂₁ H ₃₄ O ₂	2319	2319	0,98	-	MS, RI
28	26,631-26,637	(E)-Labda-8(17),12-dien-15,16-dial	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	2378	2383	6,33	-	MS, RI
		Tổng				86,29	99,98	

Ghi chú: RT: Thời gian lưu (phút); CTPT: Công thức phân tử; RI^a: Chỉ số lưu giữ thực nghiệm; RI^b: Chỉ số lưu giữ theo tài liệu tham khảo (ngân hàng dữ liệu NIST17 và sách Adams) [184]; MS: Phổ khối; Co: Tiêm đồng thời với các chất chuẩn; Các thành phần chính được in đậm; RH: Cao n-hexan của thân rễ; APH: Cao n-hexan của phần trên mặt đất.

Đối với cao chiết *n*-hexan của thân rễ (RH): Bảng 3.21 cho thấy có 16 thành phần dễ bay hơi trong cao *n*-hexan của thân rễ Nghệ đắng bao gồm 12 sesquiterpen và 4 diterpen. Trong số các thành phần này, curdion chiếm hàm lượng cao nhất (35,21%, **AP1**), sau đó đến ambrial (6,65%), (*E*)-labda-8(17),12-dien-15,16-dial (6,33%), procurcumenol (5,78%, **R6**) và curcumenon (5,46%, **R10**). Ngoài ra, các thành phần khác cũng chiếm hàm lượng cao (> 2%) như (*E*)-15,16-dinorlabda-8(17),11-dien-13-on (4,42%), curcumenol (3,41%, **R9**), humulen epoxid II (3,23%), 1-*epi*-procurcumenol (2,62%, **R7**), aerugidiol (2,52%, **R8**), zedoarondiol (2,46%, **R2**) và isozedoarondiol (2,45%, **R3**). Bên cạnh đó, trong cao **RH** còn có một số thành phần nhỏ khác như phaeocaulisin E (1,93%, **R1**), isoprocurcumenol (1,67%, **R4**), (13*S*)-labda-8(20),14-dien-13-ol (1,17%) và methyl copalat (0,98%). Như vậy, ngoài các thành phần đã phân lập, bằng phương pháp GC-MS đã xác định thêm 7 thành phần dễ bay hơi khác trong **RH** là curdion, ambrial, (*E*)-labda-8(17),12-dien-15,16-dial, (*E*)-15,16-dinorlabda-8(17),11-dien-13-on, humulen epoxid II, (13*S*)-labda-8(20),14-dien-13-ol và methyl copalat.

Đối với cao chiết *n*-hexan của phần trên mặt đất (APH): Phân tích GC-MS (Bảng 3.21) cho thấy sự hiện diện của 11 thành phần đã được xác định, trong đó curdion (41,12%, **AP1**) và curcumenon (9,93%, **R10**) là thành phần chính. Các thành phần khác được phát hiện ở mức thấp hơn bao gồm phytol (4,15%), isoprocurcumenol (2,89%, **R4**), isospathulenol (2,67%), *endo*-borneol (2,29%), humulen epoxid II (2,00%), neophytadien (1,91%), isoborneol (1,71%), guai-1(10)-en-11-ol (1,58%) và neocurdion (1,13%). Ngoài ra, trong cao **APH** còn có năm thành phần khác chưa xác định được bằng GC-MS. Như vậy trong cao **APH** có 10 thành phần dễ bay hơi khác được xác định là curcumenon, phytol, isoprocurcumenol, isospathulenol, *endo*-borneol, humulen epoxid II, neophytadien, isoborneol, guai-1(10)-en-11-ol và neocurdion.

3.3. KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH KHÁNG UNG THƯ *IN VITRO* VÀ *IN SILICO* CỦA CÁC HỢP CHẤT

3.3.1. Kết quả sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của các hợp chất

Hợp chất **R10** có khối lượng nhỏ, không đủ lượng để đánh giá hoạt tính. Bên cạnh đó, hợp **AP2** là sterol phổ biến trong tự nhiên và **AP1** đã có nhiều nghiên cứu về cơ chế kháng ung thư như ung thư vú (MDA-MB-231, HCC1937 và MCF-7) [222], [223], [224], [225], leiomyosarcoma tử cung ở người [226], [227] và ung thư đại trực

tràng [228], do đó, trong nghiên cứu này, 11 hợp chất còn lại phân lập từ thân rễ Nghệ đắng (**R1-R9**, **R11** và **R12**) đã được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* trên 5 dòng tế bào (A549, MCF-7, HepG2, MDA-MB-231 và HL-60). Doxorubicin được sử dụng làm chứng dương trong thử nghiệm này. Kết quả chỉ ra ở **Phụ lục 8.4** và **Bảng 3.22**:

Bảng 3.22. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của các hợp chất phân lập từ thân rễ Nghệ đắng

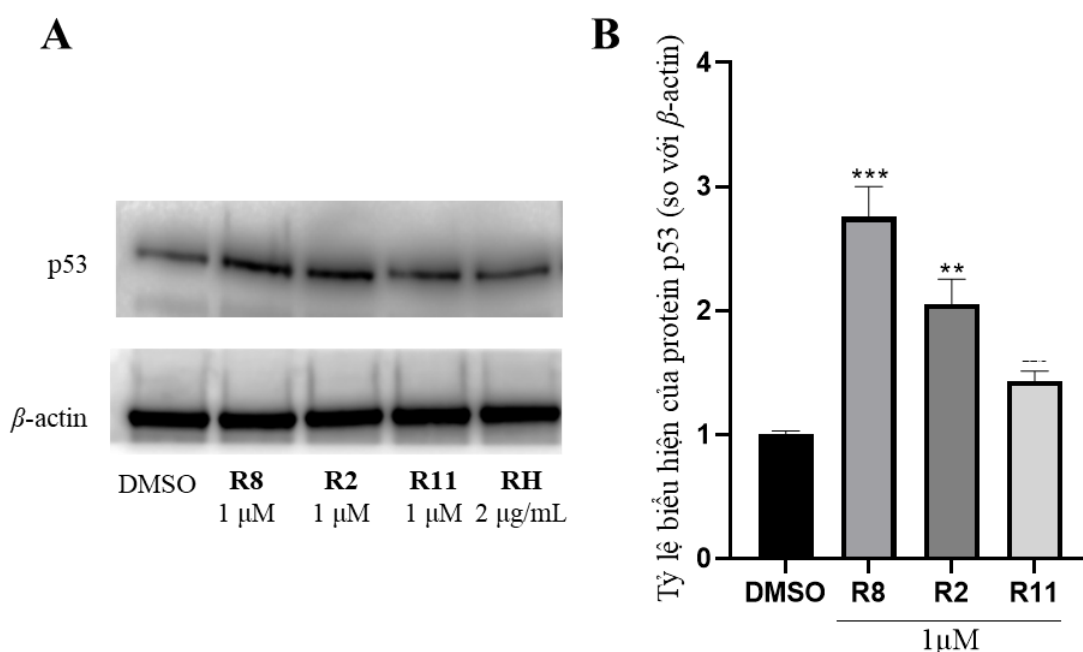
Hợp chất	IC ₅₀ (μM)				
	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HL-60
R1	4,79 ± 0,81	9,85 ± 1,02	18,35 ± 2,32	10,15 ± 1,43	9,55 ± 0,72
R2	3,64 ± 0,66	7,34 ± 0,94	11,91 ± 1,92	7,51 ± 1,35	7,35 ± 0,61
R3	4,21 ± 0,93	9,19 ± 0,79	14,76 ± 1,58	9,40 ± 1,21	9,20 ± 0,56
R4	3,81 ± 0,65	8,13 ± 0,93	13,74 ± 1,81	8,34 ± 1,14	8,15 ± 0,72
R5	7,29 ± 1,02	13,83 ± 2,23	20,68 ± 3,18	14,14 ± 1,46	13,96 ± 1,26
R6	5,82 ± 0,91	14,66 ± 2,43	26,46 ± 3,34	15,08 ± 1,58	14,70 ± 1,61
R7	13,54 ± 2,07	17,08 ± 0,93	30,10 ± 1,45	17,55 ± 2,46	17,14 ± 1,65
R8	8,99 ± 1,62	7,23 ± 1,01	12,03 ± 1,15	7,40 ± 0,93	7,22 ± 0,76
R9	5,57 ± 1,26	15,40 ± 3,13	27,97 ± 2,95	15,85 ± 2,59	15,45 ± 3,21
R11	3,13 ± 1,32	6,67 ± 3,54	10,98 ± 2,32	6,82 ± 1,56	6,66 ± 1,49
R12	6,54 ± 1,93	11,43 ± 3,21	17,57 ± 2,21	11,68 ± 1,58	11,49 ± 2,01
Doxorubicin	0,0831 ± 0,0091	8,02 ± 1,13	0,28 ± 0,06	6,93 ± 1,08	0,0776 ± 0,0082

Ghi chú: **R1:** *Phaeocaulisin E*; **R2:** *(1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol*; **R3:** *(1S,4S,5S,10R)-zedoarondiol*; **R4:** *Isoprocurcumenol*; **R5:** *Neoprocurcumenol*; **R6:** *Procurcumenol*; **R7:** *1-epi-Procurcumenol*; **R8:** *Aerugidiol*; **R9:** *Curcumenol*; **R11:** *Curcuminol E*; **R12:** *Zerumin A*.

Bảng 3.22 cho thấy các hợp chất **R1 - R9**, **R11** và **R12** thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* trên năm dòng tế bào với giá trị IC₅₀ nằm trong khoảng từ 3,13 - 30,10 μM. Bên cạnh đó, tất cả các chất đều thể hiện hoạt tính mạnh nhất trên dòng tế bào A549, với giá trị IC₅₀ nằm trong khoảng từ 3,13 đến 13,54 μM. Ngoài ra, trong số các hợp chất được thử nghiệm, **R2** (IC₅₀ 3,64 - 11,91 μM), **R8** (IC₅₀ 7,22 - 12,03 μM) và **R11** (IC₅₀ 3,13 - 10,98 μM) thể hiện hoạt tính gây độc tế bào mạnh hơn trên cả năm dòng tế bào ung thư. Các hợp chất **R1**, **R3** và **R4** thể hiện giá trị IC₅₀ trong khoảng 3,81 - 18,35 μM, trong khi các hợp chất **R5 - R7**, **R9** và **R12** thể hiện tác dụng yếu hơn, với giá trị IC₅₀ nằm trong khoảng từ 5,57 - 30,10 μM.

3.3.2. Kết quả nghiên cứu trên biểu hiện một số protein của các hợp chất tiềm năng

Kết quả sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* (**Bảng 3.22**) cho thấy trong số các hợp chất được thử nghiệm, **R2** (IC₅₀ 3,64 - 11,91 μ M), **R8** (IC₅₀ 7,22 - 12,03 μ M) và **R11** (IC₅₀ 3,13 - 10,98 μ M) thể hiện hoạt tính mạnh hơn trên 5 dòng tế bào thử nghiệm (A549, MCF-7, HepG2, MDA-MB-231 và HL-60). Mặt khác, 11 hợp chất phân lập từ thân rễ đều thể hiện hoạt tính mạnh nhất trên dòng tế bào ung thư phổi A549 (IC₅₀ 3,13 - 13,54 μ M). Do đó, 3 hợp chất này được đánh giá tác dụng trên biến hiện của protein p53 trong dòng tế bào A549. Kết quả chỉ ra ở **Hình 3.20**:

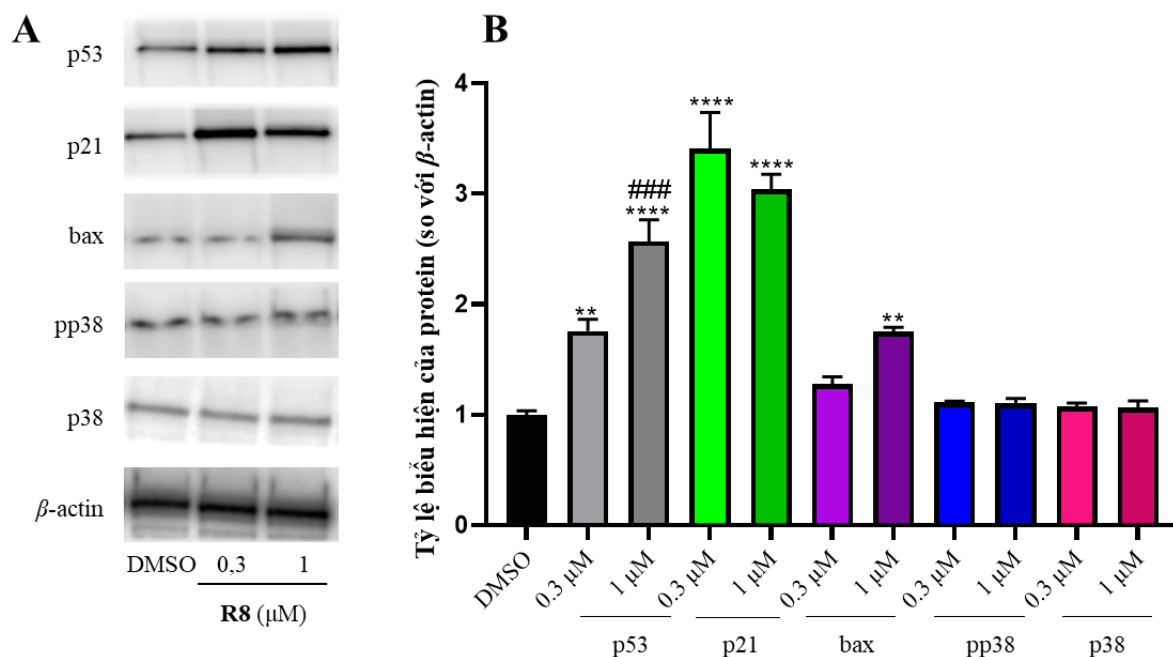


Hình 3.20. Ảnh hưởng của các hợp chất tinh khiết trên biểu hiện của protein p53 trong dòng tế bào A549

(A) Sự biểu hiện nồng độ p53 trong tế bào A549 khi xử lý với các hợp chất tinh khiết (1 μ M). Các chất tinh khiết phân lập từ Nghệ đắng được ủ với tế bào A549 trong 48 giờ. Tách chiết protein từ tế bào sau đó protein được điện di và tiến hành ủ với kháng thể kháng p53 và β -actin. (B) Cường độ dải của p53 và β -actin trong A được định lượng bằng phần mềm Image J. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ khi so sánh với mẫu trắng (DMSO).

Nhận xét: Kết quả **Hình 3.20A-B** cho thấy mức độ biểu hiện của β -actin không thay đổi và ở nồng độ thử nghiệm 1 μ M, hợp chất **R2** và **R8** làm tăng biểu hiện p53 đạt ý nghĩa thống kê (tương ứng là $p < 0,001$ và $p < 0,01$). Ngoài ra, tác dụng của **R8** có xu hướng mạnh hơn **R2**. Mặt khác, **R11** (1 μ M) cũng làm tăng biểu hiện của p53 tuy nhiên chưa đạt ý nghĩa thống kê. Do đó, hợp chất **R8** được lựa chọn để đánh giá trên biểu hiện

của các protein (p53, p21, Bax, pp38 và p38) theo nồng độ (0,3 - 1 μ M). Kết quả chỉ ra ở **Hình 3.21**.



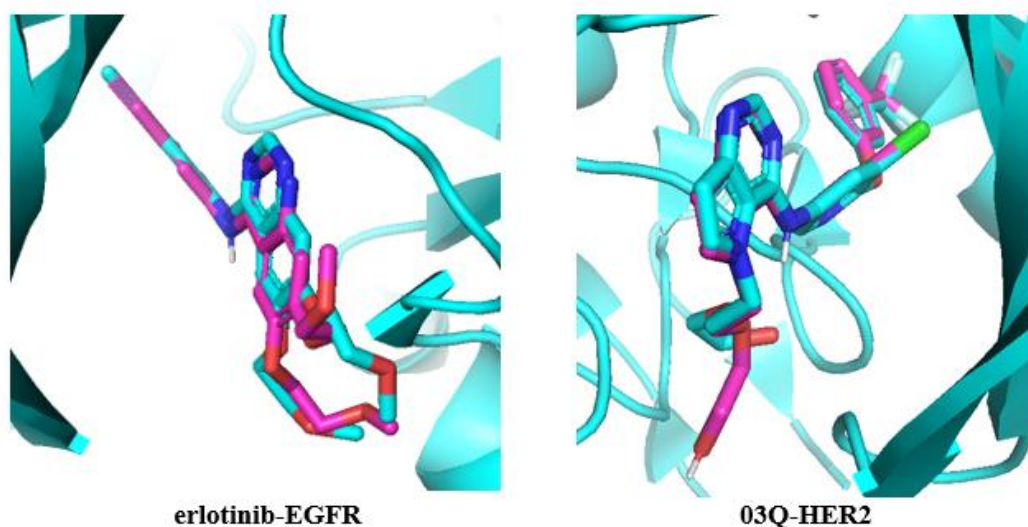
Hình 3.21. Ảnh hưởng của hợp chất aeruginol (R8) trên biểu hiện của các protein trong dòng tế bào A549 theo nồng độ (0,3 - 1 μ M)

(A) Sự biểu hiện nồng độ p53, p21, Bax, pp38 và p38 trong tế bào A549 khi xử lý với hợp chất **R8** (0,3 và 1 μ M). Hợp chất **R8** phân lập từ *Nghệ đắng* được ủ với tế bào A549 trong 48 giờ. Tách chiết protein từ tế bào sau đó protein được điện di và tiến hành ủ với kháng thể kháng p53, p21, Bax, pp38, p38 và β -actin. (B) Cường độ dài của p53, p21, Bax, pp38, p38 và β -actin trong A được định lượng bằng phần mềm Image J. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ và **** $p < 0,0001$ khi so sánh với mẫu trắng (DMSO); ### $p < 0,001$ khi so sánh với nồng độ 0,3 μ M trên p53.

Kết quả **Hình 3.21A-B** cho thấy cho thấy **R8** ở cả hai nồng độ 0,3 μ M ($p < 0,01$) và 1 μ M ($p < 0,0001$) đều làm tăng biểu hiện của p53 và tác dụng ở nồng độ 1 μ M mạnh hơn so với nồng độ 0,3 μ M ($p < 0,001$). Bên cạnh đó, **R8** (0,3 - 1 μ M) cũng làm tăng biểu hiện của p21 ($p < 0,0001$) tuy nhiên chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nồng độ này. Ngoài ra, ở nồng độ 1 μ M, **R8** cũng làm tăng biểu hiện của Bax đạt ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Đối với các protein còn lại (p38 và pp38), **R8** ở cả 2 nồng độ (0,3 - 1 μ M) đều chưa thể hiện tác dụng. Mức độ biểu hiện của β -actin không thay đổi.

3.3.3. Kết quả mô phỏng tương tác phân tử nghiên cứu mối tương quan cấu trúc và hoạt tính kháng ung thư của hợp chất tiềm năng

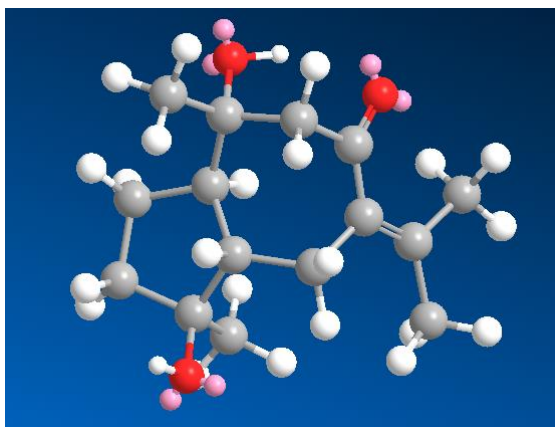
Kết quả **Hình 3.21** cho thấy hợp chất aerugidiol (**R8**) làm tăng biểu hiện của các protein p53 và p21. Do đó, hợp chất đã được lựa chọn để nghiên cứu mối tương quan với các protein mục tiêu liên quan đến hoạt tính kháng ung thư bằng cách sử dụng phương pháp lắp ghép phân tử. Đầu tiên, chương trình AutoDock Vina v.1.2.3 được sử dụng để gắn lần lượt các phối tử erlotinib và 2-{2-[4-(5-chloro-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]pyridin-3-yl)amino]-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]ethoxy}etanol (03Q) vào vị trí hoạt động của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR, PDB ID: 4HJO) và thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì 2 ở người (HER2, PDB ID: 3PP0), nhằm mục đích là để xác minh các thông số của quá trình lắp ghép. Độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) của erlotinib được tìm thấy là 1,47 Å đối với EGFR, trong khi đối với HER2, giá trị RMSD của 03Q là 0,90 Å (**Hình 3.22**). Cả hai giá trị đều nằm trong phạm vi chấp nhận được ($\text{RMSD} < 2 \text{ \AA}$) khi sử dụng phương pháp lắp ghép để dự đoán ái lực liên kết của các phân tử nhỏ [229], [230]. Điều này có thể chứng minh độ tin cậy của các tham số của quá trình lắp ghép.



Hình 3.22. Kết quả mô phỏng tương tác phân tử của các phối tử đồng kết tinh

Trong nghiên cứu này, hợp chất **R8** (aerugidiol, **Hình 3.23**) với năng lượng tối ưu 41,1172 kcal/mol, đã được đưa vào các vị trí hoạt động của các mục tiêu ung thư cụ thể, đó là EGFR và HER2. Ái lực liên kết (ΔG , kcal/mol) của hợp chất này được xác định và so sánh với các phối tử tham chiếu đã biết đối với EGFR và HER2, bao gồm các phối tử erlotinib và 03Q. Các kết quả phân tích được trình bày trong **Hình 3.24** và **Bảng**

3.23 cung cấp cái nhìn về tương tác phân tử giữa hợp chất này và protein EGFR/HER2 tại vị trí liên kết hoạt động.



Hình 3.23. Cấu trúc hình học 3D tối ưu của aerugidiol (R8)

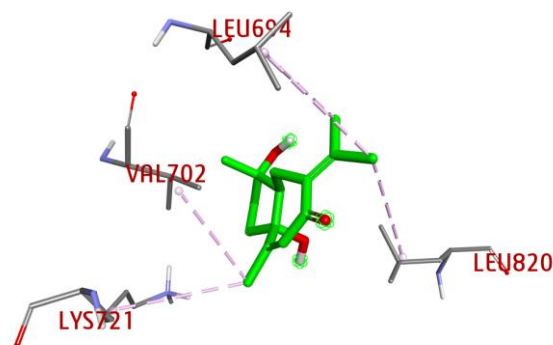
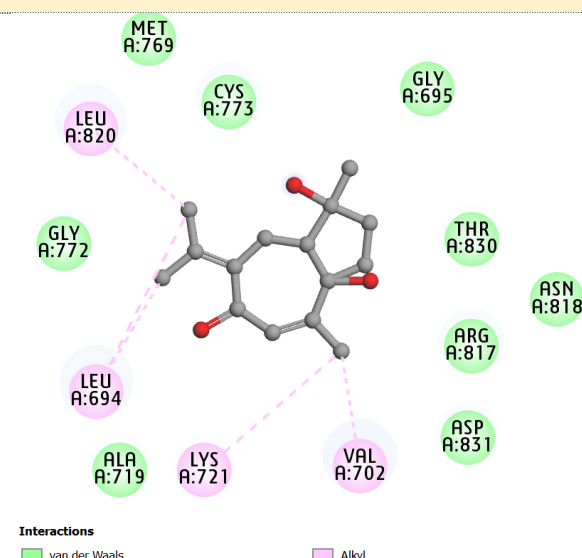
Bảng 3.23. Kết quả docking của aerugidiol (R8) với thụ thể EGFR và HER2

STT	Tên chất	Protein	Ái lực liên kết (kcal/mol)	Liên kết/ tương tác	Acid amin
1	Aerugidiol (R8)	EGFR	-7,209	π -Alkyl và alkyl	Leu820, Leu694, Lys721, Val702
		HER2	-8,613	π -Alkyl và alkyl	Leu852, Met801, Leu800, Leu726, Lys753, Val734
2	Erlotinib	EGFR	-7,500	Hydro	Met769
				π -Alkyl và alkyl	Lys721, Val702, Ala719
				π - σ	Leu820 và Leu694
3	03Q	HER2	-11,000	Hydro	Met801, Asp863
				π -Alkyl và alkyl	Met774, Leu785, Lys753, Val734, Ala751, Met801, Leu796
				π - π T- shape	Leu864
				π - σ	Leu852, Leu726

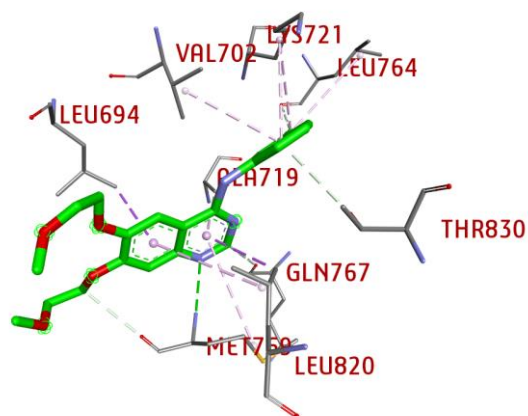
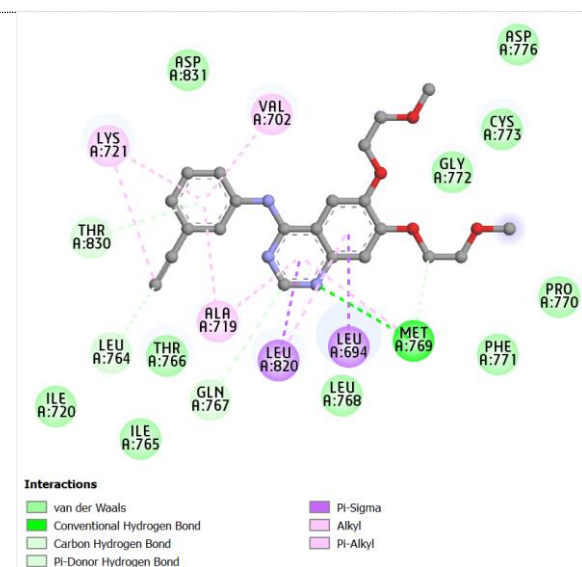
Kết quả ở **Bảng 3.23** cho thấy **R8** (aerugidiol) thể hiện năng lượng liên kết với đích EGFR và HER2 với điểm docking lần lượt là -7,209 (gần với chứng dương erlotinib, $\Delta = -7,500$ kcal/mol) và -8,613 kcal/mol. Tương tác phối tử - acid amin giữa

R8 với thụ thể EGFR và HER2 (**Hình 3.24**) thông qua liên kết π -alkyl và alkyl. So sánh tương tác của **R8** và chứng dương erlotinib với đích EGFR có thể thấy liên kết giữa phối tử với acid amin của hợp chất này tương tự với chứng dương với các acid amin như Leu820, Leu694, Lys721 và Val702. Ngoài ra, **R8** cũng tương tác với acid amin (Leu852, Met801, Leu726, Lys753 và Val734) trên đích HER2 tương tự như chứng dương 03Q. Các dữ liệu này cho thấy **R8** thể hiện khả năng liên kết mạnh và tương tác phối tử - acid amin gần giống chứng dương trên các đích EGFR và HER2.

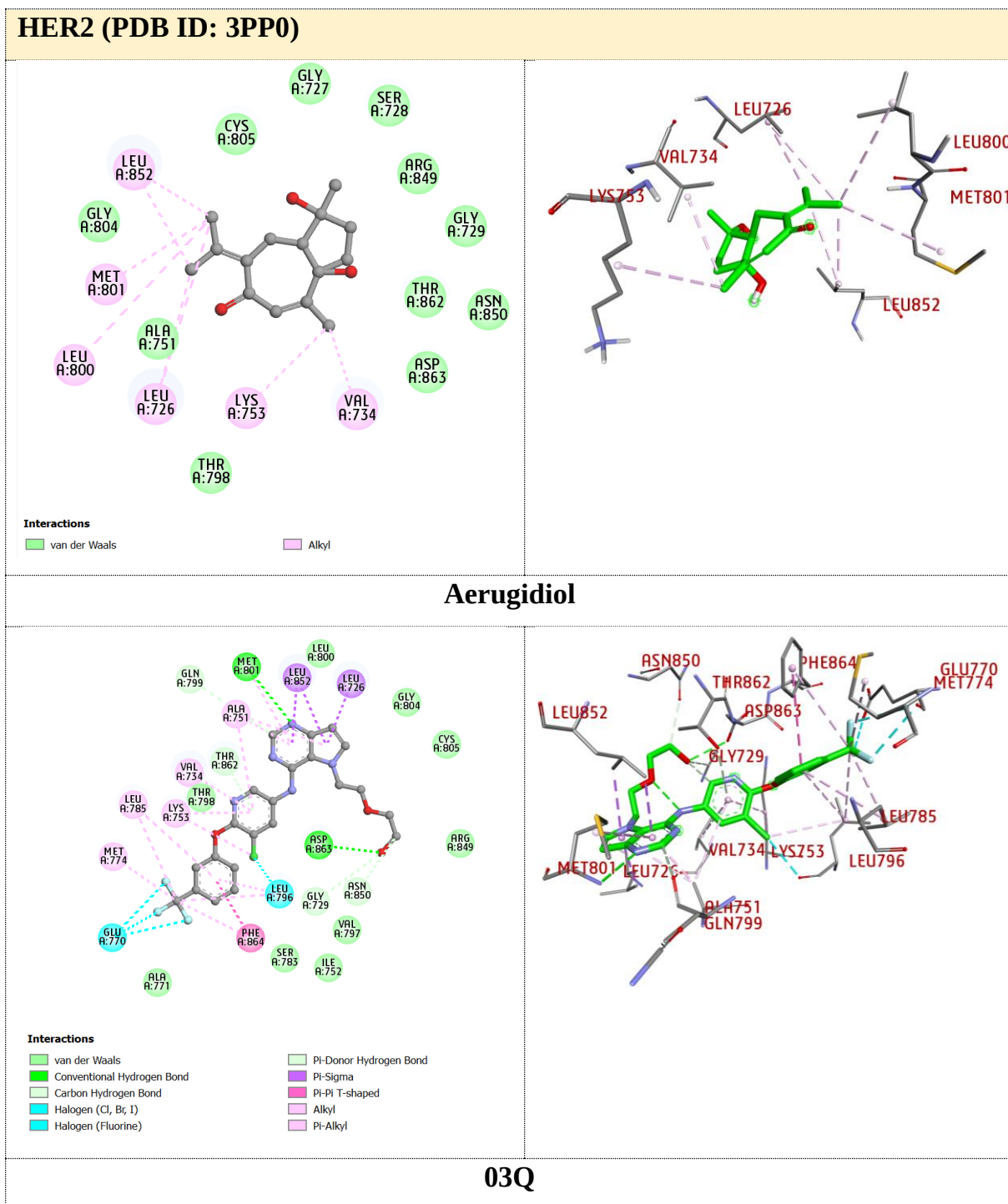
EGFR (PDB ID: 4HJO)



Aerugidiol



Erlotinib



Hình 3.24. Sự tương tác 2D và 3D của aerugidiol (R8) trên vị trí hoạt động của protein EGFR và HER2

3.4. KẾT QUẢ ĐỊNH LƯỢNG CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT

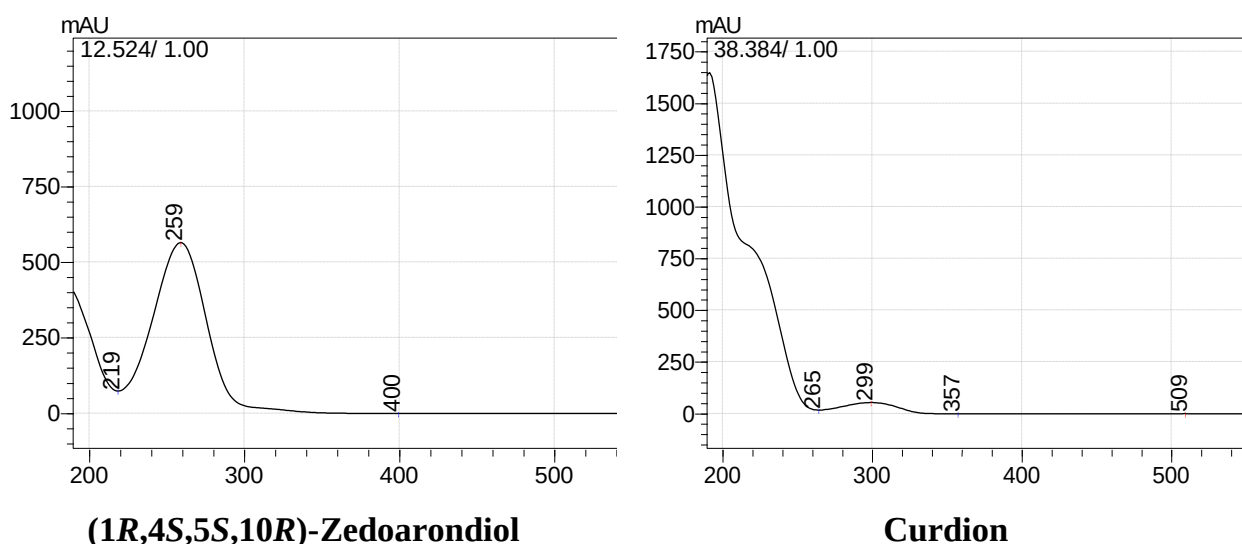
Kết quả đánh giá hoạt tính kháng ung thư *in vitro* của các hợp chất (**Bảng 3.22**) cho thấy trong số các hợp chất thử nghiệm, **R2** (IC₅₀ 3,64 - 11,91 μM), **R8** (IC₅₀ 7,22 - 12,03 μM) và **R11** (IC₅₀ 3,13 - 10,98 μM) thể hiện hoạt tính gây độc tế bào mạnh hơn trên cả năm dòng tế bào ung thư. Mặc dù **R11** thể hiện hoạt tính mạnh nhất, tuy nhiên đây là 1 epimer. Ngoài ra, **R8** làm tăng biểu hiện của p53 và p21 mạnh hơn, nhưng hợp

chất này không đủ lượng để làm chất đối chiếu trong nghiên cứu định lượng. Bên cạnh đó, curdion (**AP1**) cũng thể hiện hoạt tính kháng ung thư *in vitro* tiềm năng [222], [223], [224], [225], [226], [227], [228]. Do đó, luận án lựa chọn (1*R*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol (**R2**) và curdion (**AP1**) làm chất đối chiếu và nghiên cứu định lượng hai hợp chất này trong thân rễ và phần trên mặt đất Nghệ đắng.

3.4.1. Kết quả nghiên cứu định lượng đồng thời (1*R*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol và curdion trong dược liệu Nghệ đắng bằng HPLC-DAD

3.4.1.1. Lựa chọn bước sóng định lượng

Để xác định bước sóng hấp thụ cực đại của (1*R*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol và curdion, tiến hành xác định phổ UV của từng dung dịch chuẩn đơn. Kết quả thu được như **Hình 3.25**.



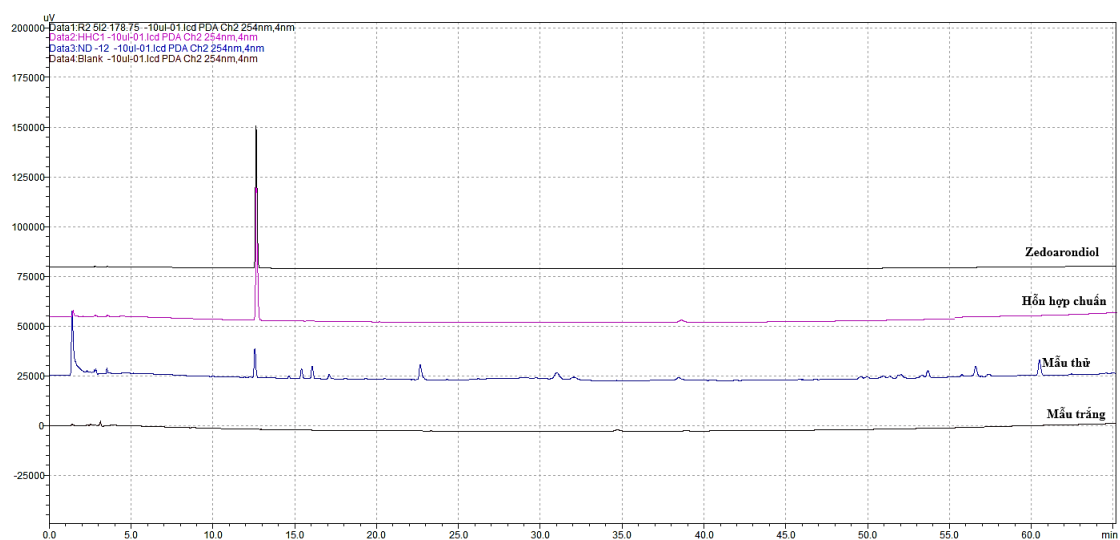
Hình 3.25. Phổ UV của (1*R*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol và curdion

Tham khảo các tài liệu nghiên cứu [191], [231], [232] bước sóng như 214 nm thường được lựa chọn để định lượng curdion và bước sóng 254 nm thường được dùng để định lượng (1*R*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol. Do vậy, trong nghiên cứu này luận án lựa chọn bước sóng 214 nm để định lượng curdion và 254 nm để định lượng (1*R*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol trong dược liệu Nghệ đắng.

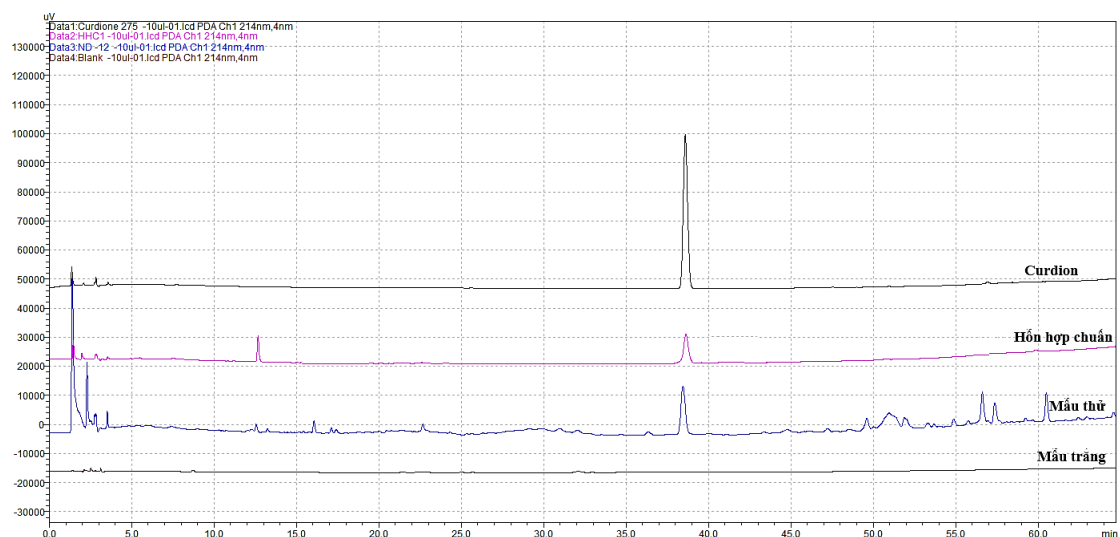
3.4.1.2. Thẩm định phương pháp định lượng

a) Độ đặc hiệu của phương pháp

Tiến hành phân tích dung dịch chuẩn đơn, dung dịch chuẩn hỗn hợp, dung dịch mẫu thử dược liệu Nghệ đắng, dung dịch mẫu trắng MeOH với các điều kiện sắc ký và xử lý mẫu đã tối ưu hóa được. Kết quả thu được như **Hình 3.26**, **Hình 3.27** và **Bảng 3.24**.

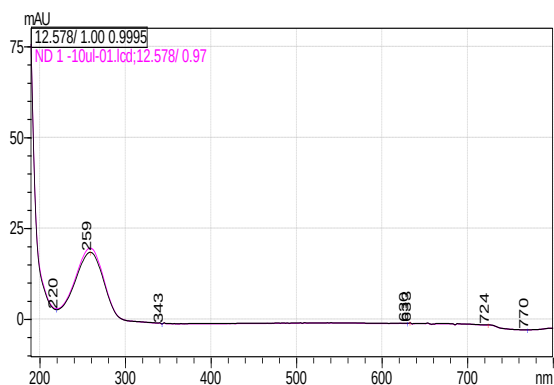


A – Quan sát ở bước sóng 254 nm

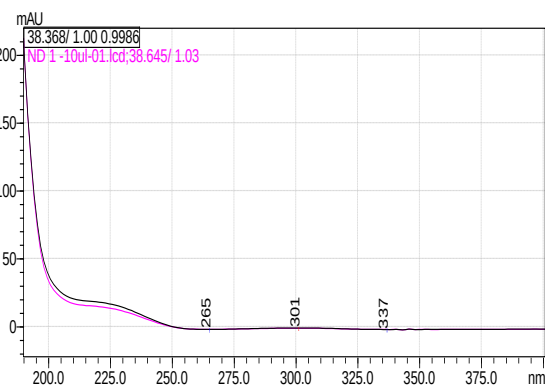


B – Quan sát ở bước sóng 214 nm

Hình 3.26. Sắc ký đồ đánh giá tính chọn lọc của phương pháp



(1R,4S,5S,10R)-Zedoarondiol



Curdion

Hình 3.27. So sánh phổ của các chất định phân trong mẫu thử dược liệu Nghệ đắng và trong mẫu chuẩn

Bảng 3.24. Thông số pic của các chất định phân

Thông số	(1R,4S,5S,10R)-Zedoarondiol	Curdion
Thời gian lưu (t_R , phút)	12,560	38,451
Độ phân giải ($R_s \geq 1,5$)	4,971	4,212
Hệ số đuôi ($0,8 \leq T_f \leq 1,2$)	1,165	1,115
Số đĩa lý thuyết (N)	60154	95899

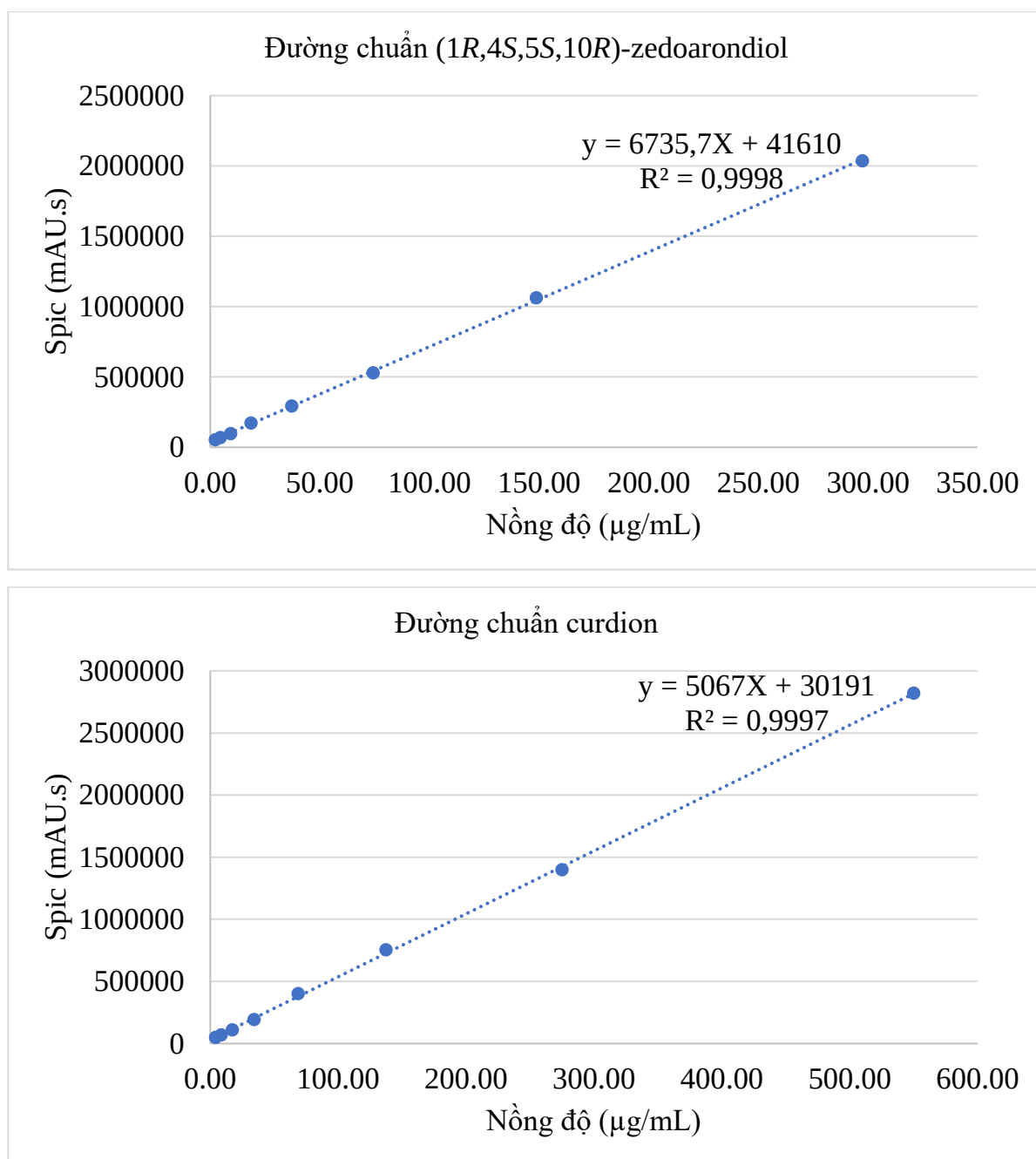
Nhận xét thấy tín hiệu pic của (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion được tách hoàn toàn khỏi nhau trên sắc ký đồ dung dịch chuẩn hỗn hợp và dung dịch mẫu thử được liệu Nghệ đắng. Bên cạnh đó, hệ số chồng phổ (*Match ratio*) của (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion của mẫu thử so với mẫu chuẩn đều lớn hơn 0,99 (**Hình 3.27**). Chứng tỏ phương pháp xây dựng đáp ứng yêu cầu về độ đặc hiệu để định lượng đồng thời (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion trong dược liệu Nghệ đắng.

b) Xây dựng đường chuẩn

Để xây dựng đường chuẩn dùng cho quá trình định lượng, tiến hành chuẩn bị một dãy các dung dịch hỗn hợp chuẩn chứa (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion với khoảng nồng độ của (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol từ 2,32 – 297,50 $\mu\text{g/mL}$ và curdion từ 4,30 – 550,00 $\mu\text{g/mL}$. Từ kết quả phân tích, lựa chọn khoảng nồng độ tuyến tính sao cho giá trị R^2 đạt trên 0,99 và độ chệch giữa giá trị nồng độ chất định phân thực tế và nồng độ chất định phân tính lại từ đường chuẩn là dưới 15%. Kết quả thu được được trình bày trong **Bảng 3.25** và **Hình 3.28**.

Bảng 3.25. Quan hệ tuyến tính giữa nồng độ và diện tích pic của các chất

STT	(1R,4S,5S,10R)-Zedoarondiol			Curdion		
	Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)	S_{pic} (mAU.s)	Δ (%)	Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)	S_{pic} (mAU.s)	Δ (%)
1	297,50	2037641	-0,39	550,00	2820728	0,13
2	148,75	1064125	2,05	275,00	1399089	-1,76
3	74,38	530514	-2,41	137,50	754349	3,94
4	37,19	295133	1,21	68,75	401814	6,68
5	18,59	173053	4,95	34,38	191508	-7,38
6	9,30	99025	-8,31	17,19	109144	-9,34
7	4,65	70296	-8,38	8,59	67991	-13,19
8	2,32	55154	-13,49	4,30	48865	-14,23
Phương trình đường chuẩn	$Y = 6735,7X + 41610$			$Y = 5067X + 30191$		
Hệ số tương quan	$R^2 = 0,9998$			$R^2 = 0,9997$		



Hình 3.28. Các đường chuẩn định lượng (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion

Kết quả xây dựng các đường chuẩn cho thấy các giá trị R^2 đều lớn hơn 0,99 và các giá trị $\Delta \leq 15\%$ chứng tỏ các đường chuẩn được xây dựng có độ tuyến tính cao đảm bảo để thực hiện phép phân tích định lượng (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion.

c) Tính thích hợp của hệ thống

Để xác định tính thích hợp của hệ thống phân tích, tiến hành sắc ký 6 lần hỗn hợp dung dịch chuẩn (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion có nồng độ lần lượt là 74,38 µg/mL và 68,75 µg/mL với điều kiện đã khảo sát. Tiến hành ghi lại thời gian lưu và diện tích pic tương ứng. Kết quả thu được như **Bảng 3.26**.

Bảng 3.26. Kết quả đánh giá tính thích hợp của hệ thống

STT	(1R,4S,5S,10R)-Zedoarondiol		Curdion	
	t _R (phút)	S _{pic} (mAU.s)	t _R (phút)	S _{pic} (mAU.s)
1	12,567	535774	38,598	404614
2	12,657	539116	38,598	405201
3	12,658	537002	38,605	408564
4	12,645	534416	38,582	402360
5	12,634	538054	38,575	406366
6	12,647	538437	38,596	406263
Trung bình	12,635	537133	38,591	405751
RSD (%)	0,248	0,301	0,027	0,466

Kết quả thu được cho thấy độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic và thời gian lưu của (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion đều nhỏ hơn 2%, cho thấy các điều kiện sắc ký đã lựa chọn và hệ thống HPLC sử dụng là phù hợp và đảm bảo độ ổn định của phép phân tích định lượng (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion.

d) Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ)

Phân tích mẫu thử đã được xác định nồng độ (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion, sau đó pha loãng dần đến khi trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tại thời gian lưu của (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion, xác định được tỷ lệ S/N = 3 - 4 và S/N = 10. Từ đó tìm được LOD và LOQ. Mỗi mẫu làm lặp lại 3 lần và lấy kết quả trung bình. Kết quả thu được như **Bảng 3.27**.

Bảng 3.27. LOD và LOQ của (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion

Giới hạn		(1R,4S,5S,10R)-Zedoarondiol	Curdion
LOD	µg/mL	0,07	0,29
	µg/g	3,26	14,44
LOQ	µg/mL	0,22	0,96
	µg/g	10,86	48,12

e) Độ lặp lại

Kết quả đánh giá độ lặp lại trong ngày và độ lặp lại khác ngày được trình bày trong **Bảng 3.28**.

Bảng 3.28. Kết quả đánh giá độ lặp lại của phương pháp

STT	Khối lượng (g)	Spic (mAu,s)		Hàm lượng (%)	
		(1R,4S,5S,10R)-Zedoarondiol	Curdion	(1R,4S,5S,10R)-Zedoarondiol	Curdion
Ngày 1					
1	1,0052	125879	321402	0,069	0,328
2	1,0162	127799	319276	0,070	0,312
3	1,0013	127842	311908	0,071	0,318
4	1,0028	128195	337677	0,071	0,346
5	1,0241	128117	326990	0,070	0,328
6	1,0331	127808	325045	0,069	0,313
Trung bình (%) (n=6)				0,070	0,327
RSD (%) (n=6)				1,180	2,627
Ngày 2					
1	1,0371	127579	329569	0,068	0,317
2	1,0040	124619	335034	0,068	0,333
3	1,0374	126106	347128	0,067	0,335
4	1,0045	122055	329478	0,066	0,327
5	1,0123	123794	330748	0,067	0,326
6	1,0027	125747	322807	0,069	0,320
Trung bình (%) (n=12)				0,069	0,322
RSD (%) (n=12)				2,494	3,461

Kết quả thu được cho thấy hàm lượng trung bình của (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion trong mẫu dược liệu Nghệ đắng nghiên cứu lần lượt là 0,069% và 0,322%. Các giá trị độ lệch chuẩn tương đối RSD (%) đối với đánh giá độ lặp lại và độ lặp lại khác ngày đều đạt yêu cầu (theo AOAC, với hàm lượng hoạt chất trên 0,1% thì RSD% < 3,7%). Kết quả trên chứng tỏ phương pháp xây dựng có độ lặp lại tốt.

f) Độ đúng

Độ đúng của phương pháp được đánh giá thông qua hiệu suất thu hồi và được xác định bằng phương pháp thêm chuẩn tại một số mức thêm chuẩn khác nhau. Tiến hành định lượng mẫu thêm chuẩn và mẫu không thêm chuẩn bằng HPLC, mỗi mức thêm chuẩn được làm lặp lại 3 lần và lấy kết quả trung bình. Kết quả thu được như **Bảng 3.29**.

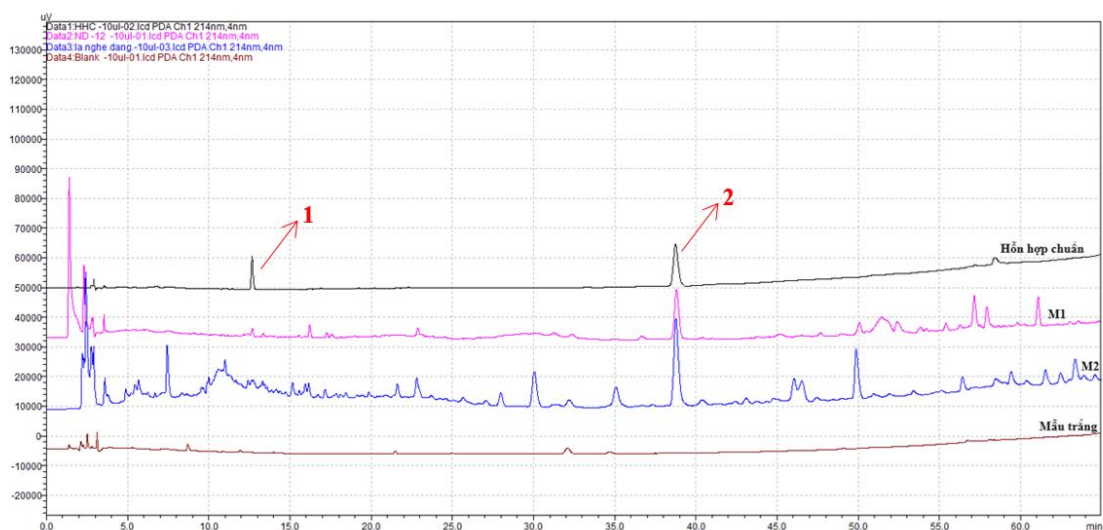
Bảng 3.29. Độ thu hồi dược liệu Nghệ đắng

Tên mẫu	Khối lượng	(1R,4S,5S,10R)-Zedoarondiol			Curdion		
		Lượng thêm vào (mg)	Lượng thêm vào xác định được (mg)	Hiệu suất thu hồi (%)	Lượng thêm vào (mg)	Lượng thêm vào xác định được (mg)	Hiệu suất thu hồi (%)
Không thêm chuẩn	1,0000	0,00	0,69		0,00	3,22	
Thêm 10%	1,0054	0,07	0,07	103,80	0,33	0,32	97,26
	1,0041	0,07	0,07	97,12	0,33	0,33	100,90
	1,0098	0,07	0,07	96,97	0,33	0,34	101,61
Thêm 50%	1,0057	0,36	0,37	102,84	1,65	1,67	101,01
	1,0061	0,36	0,34	97,05	1,65	1,60	96,78
	1,0003	0,36	0,34	95,40	1,65	1,64	99,26
Thêm 100%	1,0045	0,71	0,70	98,49	3,30	3,23	97,88
	1,0014	0,71	0,68	96,32	3,30	3,34	101,30
	1,0075	0,71	0,68	95,51	3,30	3,29	99,55

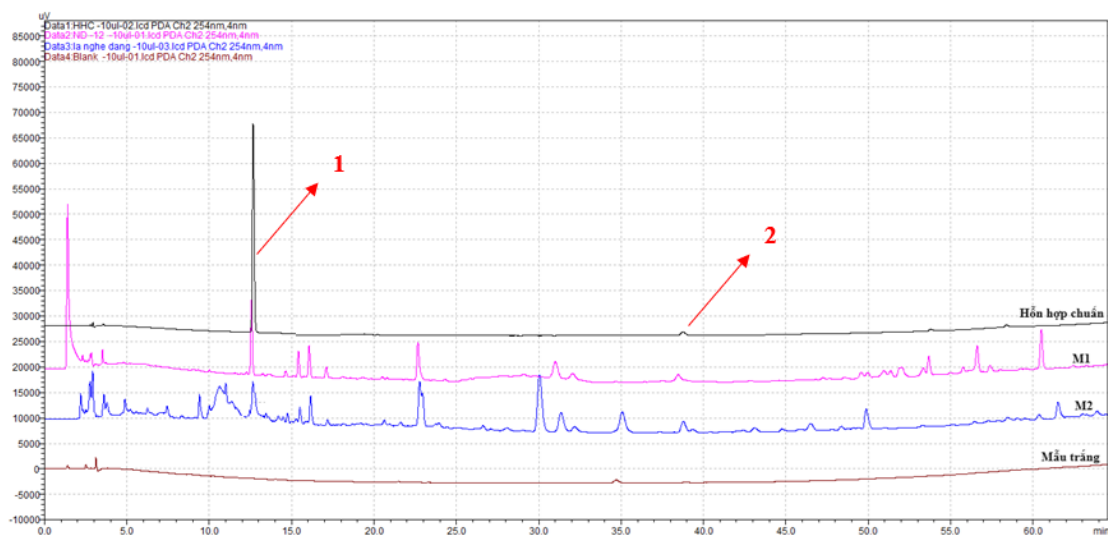
Kết quả thu được cho thấy các giá trị hiệu suất thu hồi đạt trong khoảng từ 95,40-103,80%, chứng tỏ phương pháp xây dựng có độ đúng cao, phù hợp dùng cho phân tích định lượng (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion trong dược liệu Nghệ đắng.

3.4.2. Ứng dụng phương pháp định lượng (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion trên mẫu dược liệu Nghệ đắng

Áp dụng phương pháp đã xây dựng, tiến hành đánh giá hàm lượng (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol và curdion trong mẫu dược liệu Nghệ đắng. Mỗi mẫu được tiến hành lặp lại 3 lần độc lập. Kết quả thu được trình bày trong **Hình 3.29** và **Bảng 3.30**.



A-quan sát tại bước sóng 214 nm



B-quan sát tại bước sóng 254 nm

Hình 3.29. Sắc ký đồ HPLC-DAD phân tích mẫu Nghệ đắng

(1- (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol; 2 - curdion, M1- mẫu thân rễ, M2- mẫu phân trên mặt đất)

Bảng 3.30. Kết quả hàm lượng (1*R*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol và curdion trong mẫu Nghệ đắng

Ký hiệu mẫu	Hàm lượng (%)	
	(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-Zedoarondiol	Curdion
M1 (Thân rễ)	0,071 ± 0,002	0,322 ± 0,010
M2 (Phần trên mặt đất)	0,017 ± 0,001	0,502 ± 0,011

Hàm lượng (1*R*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol trong mẫu Nghệ đắng khảo sát dao động từ 0,017 – 0,071% và hàm lượng curdion đạt trong khoảng từ 0,322 – 0,502%. Hàm lượng (1*R*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol và curdion có sự chênh lệch lớn trong các bộ phận của mẫu Nghệ đắng. Với các kết quả thu được cho thấy trong mẫu dược liệu Nghệ đắng, hàm lượng curdion trong phần trên mặt đất (0,502%) cao hơn so với thân rễ (0,322%), hàm lượng (1*R*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol trong phần trên mặt đất (0,017%) thấp hơn trong thân rễ (0,071%).

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. VỀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Năm 2008, Chaveerach A. và cộng sự đã phát hiện 2 loài *Curcuma* mới ở làng Ban Khok Sa-Nga (ngôi làng nơi người dân bản địa nuôi rắn hổ mang chúa và nhiều loại rắn khác) ở tỉnh Khon Kaen, đông bắc Thái Lan. Từ lâu, người dân bản địa ở đây đã sử dụng thân rễ làm thuốc giải độc khi bị rắn hổ mang cắn. Vì vậy, việc xác định tên khoa học của 2 loài này là cần thiết. Do đó, bằng các phương pháp hình thái và các kỹ thuật gen kết hợp với các mẫu tiêu bản, thực vật chí, các nhà khoa học đã xác định được tên khoa học của các loài này và một trong số đó là *Curcuma zedoaroides* [140]. Tuy nhiên một số trang web (ví dụ như Plants of the World Online) cập nhập tên này sai tên, họ cập nhập là *Curcuma zedoarioides*.

Loài *C. zedoaroides* được gọi là “Waan Phaya Ngu Tuamia” có nghĩa là “gừng rắn hổ mang chúa cái” trong phân loại dân gian Thái Lan vì “Tuamia” có nghĩa là “cái”. Tên gọi của loài *C. zedoaroides* được đặt tên theo mối quan hệ gần gũi của nó với *C. zedoaria*. Vì *C. zedoaroides* có một số điểm giống với *C. zedoaria* (**Bảng 4.1**) nhưng khác ở kiểu phân nhánh thân rễ (thân rễ thứ cấp nhô ra cong xuống); phiến lá dài đến hình trụ dài; cuống hoa nhẵn; tràng hoa màu vàng nhạt đến trắng và thùy bên hình trứng hoặc trái xoan [140].

Bảng 4.1. So sánh đặc điểm thực vật giữa loài *C. zedoaroides* và *C. zedoaria*

Đặc điểm		<i>C. zedoaroides</i>	<i>C. zedoaria</i>
Dạng cây		Cây thảo sống nhiều năm	Cây thảo sống nhiều năm
Thân giả		Cao 70 - 100 cm	Cao tới 1 - 3 m
Thân rễ		Các thân rễ thứ cấp nhô ra cong xuống	Thân rễ dày, mọc ngang dưới đất
Lá	Cách mọc	Lá đơn, mọc so le	Lá đơn, mọc so le
	Hình dạng, kích thước	Dài đến hình trụ dài, 70 - 100 × 15 - 18 cm	Phiến lá hình mác thuôn, kích thước 35 - 75 × 10 - 20 cm
	Màu sắc	Mặt trên có màu trắng, màu xanh lá cây với một mảng màu đỏ đậm dọc theo giữa	Phiến lá có nhiều đốm đỏ dọc theo gân chính mặt trên

Đặc điểm		<i>C. zedoaroides</i>	<i>C. zedoaria</i>
	Cuống lá	Mảnh, dài từ 8,0 - 12,0 cm, có nhiều lông	Ngắn hoặc hầu như không có
	Bẹ lá	Dài 25 - 40 cm, màu xanh lá cây	Bẹ lá dài 40 cm
	Lưỡi nhỏ	Lưỡi bẹ rất ngắn, dài 2 - 3 mm	Không có
Cụm hoa Nhị Nhụy	Cách mọc	Cụm hoa mọc trước khi ra lá, dựng đứng	Cụm hoa hình trụ, mọc trước khi ra lá
	Lá đài	Lá đài hình ống không đều, xẻ 3 thùy có lông	Lá đài hình ống không đều, xẻ 3 thùy
	Lá bắc	Lá bắc xếp lợp, lá bắc dưới màu xanh lá, lá bắc trên có viền tím đậm, có lông mịn	16 - 30 lá bắc xếp xoắn ốc, có lông mượt màu tím hoặc hồng đậm
	Cánh hoa	Tràng hoa hình ống dài 2,0 - 2,3 cm, màu vàng nhạt đến trắng	Hình ống, nửa trên xòe rộng, màu vàng nhạt hoặc trắng
	Cánh môi	Cánh môi dạng trứng ngược, màu vàng nhạt với một dải màu vàng đậm ở giữa dọc theo đáy tới đỉnh	Dạng nêm, chia thùy ở phía đỉnh, màu vàng nhạt với vạch vàng đậm chạy dọc ở giữa
	Nhị hữu thụ	Bộ nhị 1, bao phấn 2 ô, phẳng, dài 0,8 - 1,0 cm	Nhị 1, bao phấn 2 ô, hai cực không bằng nhau
	Bầu	Bầu dưới, dài 0,4 cm, chia 3 ngăn	Bầu dưới 3 ô, dài 4 - 5 mm
	Vòi nhụy	1 vòi nhụy dạng chỉ mảnh, dài 0,5 - 0,7 cm. Nút nhụy hình cốc	Vòi nhụy hình chỉ mảnh
	Đầu nhụy	Chia 4 thùy nông	Chia 4 thùy
Quả	Quả		Nang, hình trứng
	Hạt		Hình trái xoan, màu xám

Hiện nay, chỉ có 03 công bố về thành phần hóa học và hoạt tính của loài Nghệ đắng. Tuy nhiên, các nghiên cứu về chi *Curcuma* L. cho thấy tinh dầu, cao chiết và các hợp chất tinh khiết phân lập từ các loài thuộc chi này thể hiện hoạt tính kháng ung thư tiềm năng (mục 1.1.3.1). Do đó, đề tài Nghị định thư Việt - Hàn “**Nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư và điều hòa miễn dịch của một số cây thuốc Việt Nam**”, mã số NĐT.85.KR/20 [10], đã lựa chọn Nghệ đắng là một trong số 24 loài được đưa vào sàng lọc hoạt tính kháng ung thư và điều hòa miễn dịch *in vitro*. Vì vậy, luận án cũng đã lựa chọn loài Nghệ đắng để tiến hành nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính kháng ung thư *in vitro*.

Về cấu tạo, Nghệ đắng bao gồm thân rễ và phần trên mặt đất (thân giả, lá, hoa, quả và hạt). Tuy nhiên, các bộ phận như hoa, quả và hạt của loài Nghệ đắng rất khó thu hái. Ngoài ra, thân rễ là bộ phận được sử dụng chính của các loài *Curcuma*. Do đó, luận án đã tiến hành tập trung nghiên cứu trên thân rễ. Tuy nhiên, phần trên mặt đất (thân giả và lá) chiếm sinh khối lớn và *C. zedoaroides* là loài chưa có nhiều nghiên cứu. Ngoài ra, phần trên mặt đất của một số loài *Curcuma* đã được nghiên cứu là có nhiều hoạt tính như chống ung thư [233], chống viêm [234], chống oxy hóa [235], kháng khuẩn [236],... Vì vậy, ngoài thân rễ, luận án cũng mở rộng nghiên cứu thêm phần trên mặt đất (thân giả và lá). Đối với tinh dầu, hàm lượng và thành phần có sự thay đổi lớn hơn tùy thuộc vào từng bộ phận của cây, do đó, luận án tách riêng phần thân giả và lá để nghiên cứu. Đối với các nghiên cứu về định tính, phân lập và định lượng hay đánh giá hoạt tính sinh học của cao chiết, luận án tiến hành gộp phần lá và thân giả và gọi chung là phần trên mặt đất.

Hiện nay, chưa có nhiều nghiên cứu về thành phần hóa học và tác dụng sinh học của loài Nghệ đắng. Do đó, các kết quả của luận án đều là các công bố lần đầu tiên về loài này.

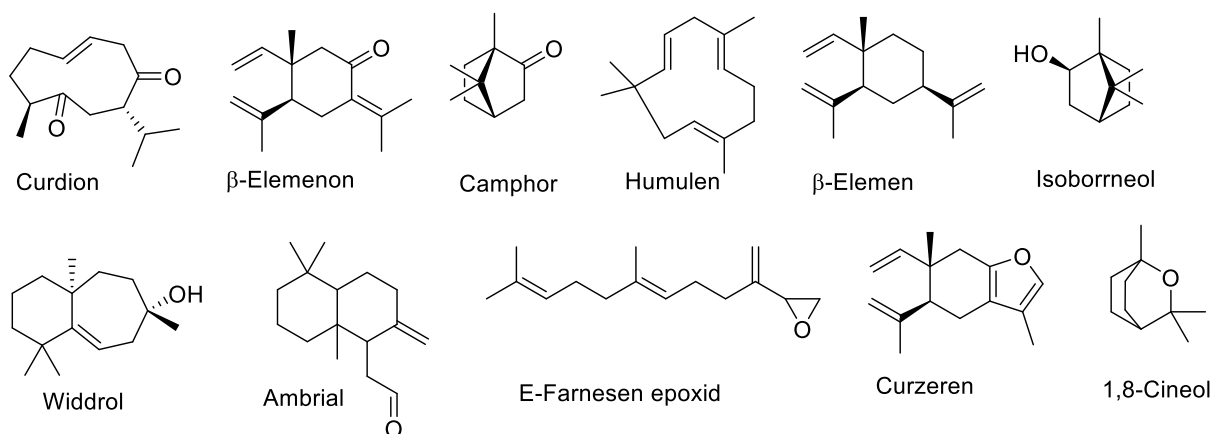
4.2. VỀ KẾT QUẢ XÁC ĐỊNH THÀNH PHẦN HÓA HỌC

4.2.1. Về thành phần hóa học của tinh dầu

Các loại tinh dầu từ thân rễ tươi hoặc khô của chi *Curcuma* L. thường được chiết bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước trực tiếp (cất kéo hơi nước) hoặc phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước gián tiếp. Ngoài ra, các chất dễ bay hơi từ bột thân rễ của chi *Curcuma* L. cũng thu được bằng phương pháp chiết xuất với dung môi hoặc phương pháp chiết xuất chất lỏng siêu tới hạn và phương pháp chiết xuất vi sóng pha

rắn (SPME) [237]. Trong nghiên cứu này, tinh dầu từ các bộ phận của Nghệ đắng được chiết bằng phương pháp cất kéo hơi nước. Các tinh dầu thu được có màu vàng và mùi thơm dịu đặc trưng. Tuy nhiên, hàm lượng tinh dầu ở các bộ phận khác nhau là khác nhau, trong đó, thân rễ có hàm lượng tinh dầu lớn nhất (0,84%), sau đó đến lá (0,38%) và thân giả (0,1%). Một số loài *Curcuma* ở Việt Nam cũng có hàm lượng < 2% (như loài *C. longa*: 0,55 - 0,92%, *C. aromatica*: 0,41 - 0,79%, *C. caesia*: 0,74 - 1,13%, *C. zanthorrhiza*: 0,91 - 1,08% [238], *C. rhabdota*: 0,19%, *C. thorelii*: 0,22% và *C. petiolata*: 0,17% [239], *C. zedoaria*: $0,37 \pm 0,01\%$ (lá) và $1,03 \pm 0,02\%$ (thân rễ) [240].

Các thành phần dễ bay hơi của các loài *Curcuma* khác nhau thường được xác định bằng phương pháp sắc ký khí khối phổ. Nhìn chung, các loài *Curcuma* tạo ra nhiều loại sesquiterpen dễ bay hơi, monoterpen và các hợp chất thơm khác [237]. Trong nghiên cứu này, luận án đã xác định được thành phần hóa học của tinh dầu từ thân rễ, lá và thân giả Nghệ đắng. Kết quả cho thấy thành phần của 3 tinh dầu này cũng có điểm tương đồng về số lượng các thành phần (46 - 48 cấu tử) và về các thành phần như sesquiterpen oxy hóa (đều chiếm hàm lượng lớn nhất: 45,83 - 61,54%), sesquiterpen hydrocarbon, monoterpen oxy hóa và monoterpen hydrocarbon (đều chiếm hàm lượng thấp nhất: 0,86 - 6,99%). Bên cạnh đó, các thành phần chính như curdion (9,79 - 27,45%), *trans*- β -elemenon (5,47 - 10,64%), camphor (3,41 - 7,06%), humulen (2,47 - 6,37%), β -elemen (2,43 - 6,77%) và isoborneol (2,39 - 4,75%) đều có ở 3 tinh dầu. Tuy nhiên hàm lượng của các cấu tử có thể khác nhau giữa các tinh dầu. Bên cạnh đó, một số thành phần chính trong tinh dầu thân rễ (**EOR**) như widdrol (8,03%) và ambrial (4,75%) không có trong tinh dầu lá (**EOL**) và thân giả (**EOPS**). Ngược lại, thành phần chính trong **EOL** và **EOPS** như (*E*)-farnesen epoxid (6,44 - 6,71%) và curzeren (5,20 - 11,72%) không có hoặc chiếm hàm lượng thấp trong **EOR**. Ngoài ra, 1,8-cineol chiếm hàm lượng cao nhất trong **EOL** (8,88%), trong khi **EOR** và **EOPS** lần lượt là 0,32% và 0,77%. Ngoài sự khác biệt về thành phần chính, các thành phần nhỏ khác (< 2%) cũng khác nhau giữa các tinh dầu (**Bảng 3.2**). Một số thành phần chính trong tinh dầu Nghệ đắng được thể hiện ở **Hình 4.1**:



Hình 4.1. Các thành phần chính trong tinh dầu Nghệ đắng

Các thành phần chính trong tinh dầu Nghệ đắng cũng có trong nhiều loài *Curcuma* khác nhau. 1,8-Cineol (11,0%) và camphor (10,6%) là thành phần chính của tinh dầu từ thân rễ của loài *C. aeruginosa* ở Malaysia thu được bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước trực tiếp [241]. Tuy nhiên, ở Việt Nam, tinh dầu có trong lá của loài này có thành phần chính là curzeren (16,2%), germacron (13,6%), 1,8-cineol (13,5%) và camphor (5,7%) [242]. Tinh dầu từ thân rễ của loài *C. zedoaria* thu hái ở Thụy An, Trung Quốc được chiết bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước gián tiếp có thành phần chính là curzeren (29,4%), curdion (19,6%), 1,8-cineol (9,7%) và β -elemen (8,1%) [73]. Tuy nhiên, tinh dầu loài *C. zedoaria* thu hái ở Việt Nam bằng phương pháp chiết xuất siêu tới hạn có sự khác biệt về thành phần chính. Đối với tinh dầu lá, thành phần chính là isoborneol (31,2%), β -elemen (14,7%), β -caryophyllen (11,4%), 1,8-cineol (9,7%) và caryophyllen oxid (5,9%). Trong tinh dầu thân rễ, 1,8-cineol (41,7%), β -elemen (13,6%), curzerenon (12,3%), camphor (10,2%) và germacren B (5,2%) là thành phần chính [240]. 1,8-Cineol (28,2%), β -elemen (8,2%) và camphor (6,9%) cũng là thành phần chính của tinh dầu thân rễ *C. longa* thu hái ở Kerala, Ấn Độ bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước trực tiếp [243]. α -Humulen (8,2%) là thành phần chính của tinh dầu từ thân rễ của loài *C. oligantha* thu hái ở Badulla, Sri Lanka cũng bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước trực tiếp [183]. Một số hợp chất khác như isoborneol (27,3%) và camphor (24,1%) là thành phần chính của tinh dầu hoa của loài *C. pierreana* thu hái ở Việt Nam bằng phương pháp chưng cất lôi cuốn hơi nước trực tiếp [244] hay β -elemenon (22,1%) có trong tinh dầu thân rễ của loài *C. pseudomontana* thu hái ở Tamil Nadu, Ấn Độ [245]. Mỗi tinh dầu có thành phần chính khác nhau về cấu tử và hàm lượng của chúng. Widdrol và ambrial mặc dù có trong tinh dầu của một số loài *Curcuma* như *C. mamangga* ở Malaysia [246], nhưng lại chiếm hàm

lượng rất thấp. Do đó, 2 hợp chất này có thể được sử dụng làm chất chỉ thị để phân biệt với các tinh dầu *Curcuma* khác. Tuy nhiên, cần có thêm các nghiên cứu khác để đánh giá tính phổ biến và ổn định của chúng.

Như vậy có thể thấy, thành phần trong các tinh dầu Nghệ đắng cũng có điểm tương đồng với các loài *Curcuma*. Tuy nhiên, mỗi bộ phận khác nhau có sự khác nhau về số lượng, hàm lượng và thành phần các cấu tử. Tinh dầu là hỗn hợp các thành phần có khối lượng phân tử nhỏ, dễ bay hơi, thường có nhiều nối đôi trong phân tử do đó dễ bị oxy hóa/ trùng hợp của hai liên kết đôi liên hợp, dẫn đến ảnh hưởng đến hàm lượng và gây ra sự biến đổi về thành phần. Ngoài ra, có một sự thay đổi lớn trong thành phần của tinh dầu *Curcuma*. Sự khác biệt về thành phần hóa học của tinh dầu có thể là do kiểu gen, giống, địa lý, khí hậu, mùa, phương thức canh tác, bón phân, biến động trong quá trình sinh trưởng hoặc trưởng thành, thời gian thu hoạch, giai đoạn trưởng thành, phương pháp bảo quản, chiết xuất và phân tích [237].

4.2.2. Về kết quả chiết xuất, phân lập và xác định cấu trúc của các hợp chất

Từ cây Nghệ đắng, luận án đã phân lập được 12 hợp chất từ thân rễ và 02 hợp chất từ phần trên mặt đất. Danh sách và cấu trúc của các chất được thể hiện qua **Bảng 4.2** và **Hình 4.2**.

Trong số 12 hợp chất có 10 sesquiterpenoid [thuộc các khung như guaian (**R1-R9**) và carabran (**R10**)] và 02 diterpenoid khung labdan (**R11-R12**). Bên cạnh đó, 02 hợp chất bao gồm 01 sesquiterpenoid khung germacran (**AP1**) và 01 hợp chất sterol (**AP2**) được phân lập từ phần trên mặt đất. Mặc dù có trong một số loài thuộc chi *Curcuma* [21] (**Bảng 4.3**), nhưng đáng lưu ý là tất cả 14 hợp chất này đều được công bố lần đầu tiên trong loài *C. zedoaroides*.

Như vậy, có thể thấy, các hợp chất phân lập từ Nghệ đắng chủ yếu thuộc nhóm sesquiterpenoid. Đây cũng là thành phần chính của các loài thuộc chi *Curcuma*. Ngoài ra còn có diterpenoid và sterol. Hai nhóm này cũng có trong một số loài thuộc chi *Curcuma* [21]. Các hợp chất này chủ yếu được phân lập từ cao *n*-hexan (**RH** và **APH**). Đây là 2 cao chiết có hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* mạnh nhất so với các cao chiết thử nghiệm. Do đó, luận án cũng tập trung nghiên cứu phân lập các hợp chất từ cao này. Ngoài ra, cao EtOAc (**RE**) và cao nước (**RW**) của thân rễ cũng thể hiện hoạt tính mạnh và gần tương đương nhau. Vì vậy, các cao **RE** và **RW** cũng được lựa chọn để chiết tách phân lập. Kết quả về phân lập cho thấy cao **RE** có nhiều thành phần tương

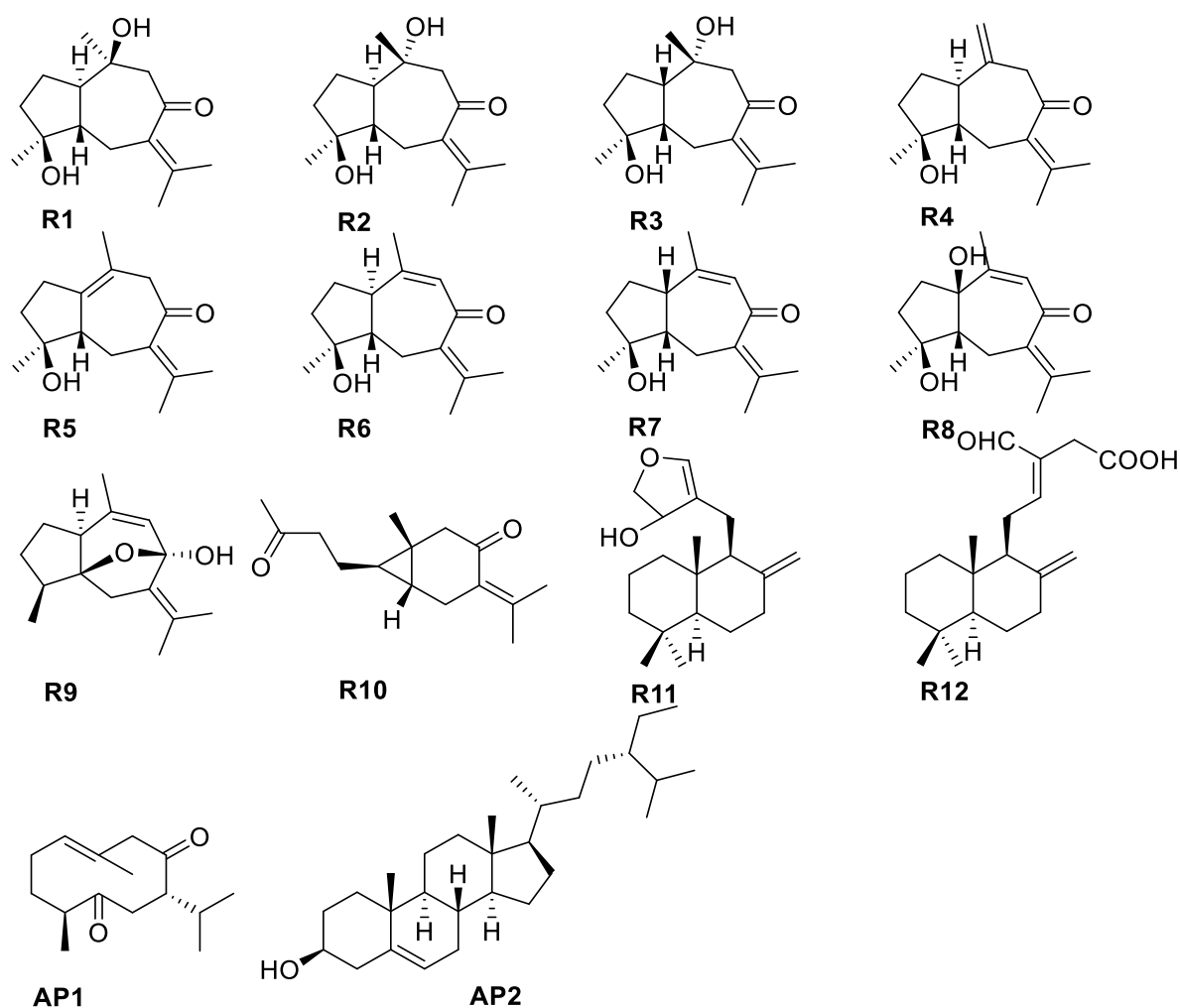
tự cao **RH**. Ngoài ra, luận án cũng đã nghiên cứu phân lập cao **RW**, tuy nhiên, trong quá trình thực nghiệm, cần sử dụng nhiệt độ, do đó, đã ảnh hưởng đến các hợp chất. Bên cạnh đó, kết quả chiết xuất cho thấy khối lượng các cao phân đoạn thu được khá lớn, tuy nhiên, các cao này đều có hàm ẩm cao và chứa nhiều nhựa, cũng gây khó khăn cho quá trình chiết tách và phân lập. Vì vậy, số lượng và khối lượng các chất thu được còn khá khiêm tốn.

Bảng 4.2. Danh sách các chất phân lập từ Nghệ đắng

STT	Kí hiệu	Tên chất	CTPT	M	Ghi chú
I	Thân rễ				
a.	<i>Sesquiterpenoid</i> khung <i>guaian</i>				
1	R1	Phaeocaulisin E	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	252,2	Mới trong loài
2	R2	(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-Zedoarondiol	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	252,2	Mới trong loài
3	R3	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-Zedoarondiol	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	252,2	Mới trong loài
4	R4	Isoprocucumenol	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	234,2	Mới trong loài
5	R5	Neoprocucumenol	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	234,2	Mới trong loài
6	R6	Procucumenol	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	234,2	Mới trong loài
7	R7	1- <i>epi</i> -Procucumenol	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	234,2	Mới trong loài
8	R8	Aerugidiol	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	250,2	Mới trong loài
9	R9	Curcumenol	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	234,2	Mới trong loài
b.	<i>Sesquiterpenoid</i> khung <i>carabran</i>				
10	R10	Curcumenon	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	234,2	Mới trong loài
c.	<i>Diterpenoid</i> khung <i>labdan</i>				
11	R11	Curcuminol E	C ₁₉ H ₃₀ O ₂	290,2	Mới trong loài
12	R12	Zerumin A	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	318,2	Mới trong loài
II	Trên mặt đất				
d.	<i>Sesquiterpenoid</i> khung <i>germacran</i>				
13	AP1	Curdion	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	236,2	Mới trong loài
e.	<i>Sterol</i>				
14	AP12	β -Sitosterol	C ₂₉ H ₅₀ O	414.39	Mới trong loài

Ghi chú: CTPT: Công thức phân tử, M: Khối lượng phân tử

Các kết quả về phân lập cũng phù hợp với các nghiên cứu về thành phần hóa học của chi *Curcuma* với thành phần chính là terpenoid trong đó sesquiterpenoid chiếm số lượng lớn.



Hình 4.2. Các hợp chất phân lập từ Nghệ đắng (R1-R12, AP1 và AP2)

Bảng 4.3. Sự phân bố của các hợp chất từ Nghệ đắng trong chi *Curcuma* L.

STT	Tên chất	Ký hiệu	Bộ phận	Loài	TLTK
1	Phaeocaulisin E	369 (Phụ lục 1.1, trang xxi; phụ lục 1.13, trang xlii)	Rễ	<i>C. wenyujin</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. phaeocaulis</i>	[21]
2	(1R,4S,5S,10R)-Zedoarondiol		Thân rễ khô	<i>C. wenyujin</i>	[208]
3	(1S,4S,5S,10R)-Zedoarondiol	362 (Phụ lục 1.1, trang xx-xxi; phụ lục 1.13, trang xlii)	Rễ khô, thân rễ	<i>C. longa</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. wenyujin</i>	[21]
			Thân rễ	<i>C. zedoaria</i>	[21]
			Thân rễ tươi, Thân rễ khô	<i>C. aromatica</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. heyneana</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. leucorrhiza</i>	[21]
			Thân rễ	<i>C. aeruginosa</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. comosa</i>	[21]
4	Isoprocurcumenol	357 (Phụ lục 1.1, trang xx; phụ lục 1.13, trang xlii)	Thân rễ khô	<i>C. longa</i>	[21]
			Thân, Lá	<i>C. wenyujin</i>	[21]
			Thân rễ tươi, Thân rễ khô	<i>C. zedoaria</i>	[21]
			Thân rễ tươi, Thân rễ khô	<i>C. aromatica</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. comosa</i>	[21]
					[21]
5	Neoprocurcumenol	359 (Phụ lục 1.1, trang xx; phụ lục 1.13, trang xlii)	Thân rễ tươi	<i>C. aromatica</i>	
6	Procurcumenol	354 (Phụ lục 1.1, trang xx; phụ lục 1.13, trang xlii)	Thân rễ khô	<i>C. longa</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. wenyujin</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. zedoaria</i>	[21]
			Thân rễ tươi, Thân rễ khô	<i>C. aromatica</i>	[21]
			Rễ tươi	<i>C. heyneana</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. comosa</i>	[21]
7	1- <i>epi</i> -Procurcumenol	355 (Phụ lục 1.1, trang xx; phụ lục 1.13, trang xlii)	Thân rễ khô	<i>C. longa</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. zedoaria</i>	[21]
			Thân rễ, Thân rễ khô	<i>C. aromatica</i>	[21]
8	Aerugidiol	342 (Phụ lục 1.1, trang xix; phụ lục 1.13, trang xlii)	Thân rễ khô	<i>C. wenyujin</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. zedoaria</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. aromatica</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. heyneana</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. caesia</i>	[21]
				<i>C. aeruginosa</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. comosa</i>	[21]
9	Curcumenol	345 (Phụ lục 1.1, trang xix-xx; phụ lục 1.13, trang xlii)	Thân rễ khô, rễ	<i>C. longa</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. wenyujin</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. zedoaria</i>	[21]
			Lá	<i>C. amada</i>	[21]
			Thân rễ	<i>C. cochinchinensis</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. heyneana</i>	[21]

STT	Tên chất	Ký hiệu	Bộ phận	Loài	TLTK
			Thân rễ khô	<i>C. caesia</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. leucorrhiza</i>	[21]
			Thân rễ, Rễ	<i>C. harmandii</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. phaeocaulis</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. kwangsiensis</i>	[21]
			Thân rễ tươi	<i>C. aeruginosa</i>	[21]
10	Curcumenon	225 (Phụ lục 1.1, trang xiii; phụ lục 1.8, trang xxxvii)	Thân rễ khô	<i>C. longa</i>	[21]
			Thân, lá, thân rễ khô	<i>C. wenyujin</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. zedoaria</i>	[21]
			Thân rễ tươi, thân rễ khô	<i>C. aromatica</i>	[21]
			Thân rễ	<i>C. heyneana</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. caesia</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. phaeocaulis</i>	[21]
			Thân rễ tươi	<i>C. aeruginosa</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. comosa</i>	[21]
			Thân rễ	<i>C. xanthorrhiza</i>	[21]
11	Curcuminol E		Rễ khô	<i>C. wenyujin</i>	[217]
12	Zerumin A	491 (Phụ lục 1.1, trang xxv; phụ lục 1.16, trang xlvi)	Thân rễ khô	<i>C. zedoaria</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. amada</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. heyneana</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. kwangsiensis</i>	[21]
			Thân rễ	<i>C. aromatica</i>	[247]
13	Curdion	302 (Phụ lục 1.1, trang xvi-xvii; phụ lục 1.12, trang xl)	Dưới mặt đất, lá	<i>C. longa</i>	[21]
			Rễ tươi, thân, lá, thân rễ tươi	<i>C. wenyujin</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. zedoaria</i>	[21], [248]
			Thân rễ	<i>C. aromatica</i>	[21]
			Lá, thân rễ tươi	<i>C. cochinchinensis</i>	[21]
			Thân rễ tươi	<i>C. inodora</i>	[21]
			Thân rễ tươi, lá	<i>C. haritha</i>	[21]
			Thân rễ khô, lá	<i>C. leucorrhiza</i>	[21]
			Lá, thân, thân rễ, rễ, hoa	<i>C. harmandii</i>	[21]
				<i>C. phaeocaulis</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. angustifolia</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. kwangsiensis</i>	[21]
				<i>C. aeruginosa</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. comosa</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. aeruginosa</i>	[249]
14	β -Sitosterol	667	Thân rễ khô	<i>C. wenyujin</i>	[21]
			Thân rễ khô	<i>C. kwangsiensis</i>	[21]
			Thân rễ	<i>C. zedoaria</i>	[250]
			Toàn cây	<i>C. cotuana</i>	[251]
			Thân rễ khô	<i>C. aeruginosa</i>	[249]

4.2.3. Về kết quả phân tích thành phần bay hơi trong cao chiết bằng GC-MS

Cao chiết *n*-hexan (**RH**) của thân rễ Nghệ đắng thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* mạnh nhất với IC₅₀ là 5,43 - 8,88 µg/mL. Ngoài ra, cao *n*-hexan (**APH**) của phần trên mặt đất Nghệ đắng thể hiện hoạt tính mạnh hơn so với các cao chiết **APE** và **APW** (IC₅₀ 53,42 - 86,30 µg/mL). Do đó, các cao chiết này đã được lựa chọn để phân lập chất. Kết quả cho thấy terpenoid là thành phần chính của Nghệ đắng và cũng là nhóm chất chính trong chi *Curcuma* L.. Tuy nhiên, nhóm chất này rất dễ bị tác động bởi nhiệt, do đó để góp phần làm rõ thêm về thành phần hóa học của các cao chiết này luận án đã tiến hành phân tích thêm các thành phần dễ bay hơi bằng phương pháp GC-MS.

Đối với cao *n*-hexan của thân rễ Nghệ đắng (**RH**): Kết quả GC-MS cho thấy đã xác định được 16 thành phần dễ bay hơi có trong thân rễ Nghệ đắng, trong đó curdion chiếm hàm lượng cao nhất (35,21%). Ngoài các hợp chất đã chiết tách được, trong cao *n*-hexan của thân rễ còn có các hợp chất khác như *trans*- β -elemenon, ambrial, (*E*)-15,16-dinorlabda-8(17),11-dien-13-on, (13*S*)-labda-8(20),14-dien-13-ol, methyl copalat và (*E*)-labda-8(17),12-dien-15,16-dial. Trong đó, β -elemenon, ambrial và (*E*)-15,16-dinorlabda-8(17),11-dien-13-on cũng có trong tinh dầu thân rễ Nghệ đắng.

Đối với cao *n*-hexan của phần trên mặt đất Nghệ đắng (**APH**): Kết quả GC-MS cũng cho thấy sự có mặt của 16 thành phần trong **APH**. Tuy nhiên, chỉ có 11 thành phần được xác định. Trong đó, curdion cũng là thành phần chính và chiếm 41,12%. Ngoài ra còn có các thành phần khác như isoborneol, *endo*-borneol, humulen epoxid II, isospathulenol, neocurdion, neophytadien, curcumenon, isoprocurcumenol và phytol. Trong đó, isoborneol và *endo*-borneol có trong tinh dầu lá và thân giả, trong khi curcumenon chỉ có trong tinh dầu lá. Các thành phần khác như curcumenon và isoprocurcumenol cũng có trong thân rễ.

Như vậy có thể thấy, curdion là thành phần bay hơi chính, chiếm hàm lượng lớn trong tinh dầu cũng như cao chiết Nghệ đắng. Bên cạnh đó, hợp chất (*E*)-labda-8(17),12-dien-15,16-dial cũng là thành phần bay hơi chính trong cao chiết thân rễ (**RH**). Ngoài ra, trong các cao chiết *n*-hexan thân rễ (**RH**) và phần trên mặt đất (**APH**), curcumenon cũng chiếm hàm lượng lớn khi được xác định bằng GC-MS.

Các kết quả về chiết xuất phân lập cũng như GC-MS cho thấy terpenoid là thành phần chính của loài này. Tuy nhiên, do đặc thù về cấu trúc với nhiều nối đôi liên hợp nên nhóm chất này rất dễ bị tác động bởi nhiệt (dễ bay hơi, trùng hợp và oxy hóa,...)

gây khó khăn cho quá trình chiết tách phân lập. Ngoài ra, có thể thấy phần trên mặt đất các lớp chất hay số lượng chất ít hơn rất nhiều so với thân rễ. Điều này có thể mang lại các tác dụng khác nhau cho 2 bộ phận này.

Mặc dù loài Nghệ đắng thu hái tại Thái Nguyên, Việt Nam có thành phần khác so với loài thu hái ở Thái Lan, tuy nhiên một số hợp chất có trong loài Nghệ đắng này cũng có trong thành phần của một số loài *Curcuma* ở Việt Nam. Các hợp chất như (*E*)-labda-8(17),12-dien-15,16-dial, zerumin A và zedoarondiol cũng được báo cáo phân lập từ thân rễ của loài *C. aromatica* [247]. Bằng phương pháp GC-MS đã xác định các hợp chất isoborneol, *endo*-borneol, caryophyllen, humulen, ambrial, phytol, β -sitosterol và (*E*)-labda-8(17),12-dien-15,16-dial trong cao chiết aceton của toàn bộ cây *C. cotuana* và các hợp chất caryophyllen, ambrial, phytol và (*E*)-labda-8(17),12-dien-15,16-dial trong cao chiết aceton của toàn bộ cây *C. thorelii* [251]. Ngoài ra, trong cao *n*-hexan của lá loài *C. sahuynhensis* cũng có các hợp chất như isoborneol, *endo*-borneol, caryophyllen, ambrial và phytol [190]. Bên cạnh đó, *endo*-borneol, curdion, β -sitosterol và neocurdion được xác định có trong dịch chiết dichloromethan và methanol của thân rễ Nghệ đen Gia Lai (*C. zedoaria*) [248]. Một nghiên cứu khác cho thấy β -sitosterol có trong cao chiết EtOAc của thân rễ loài *C. zedoaria* [250]. Curdion, neocurdion và β -sitosterol cũng có trong cao *n*-hexan của thân rễ loài *C. aeruginosa* [249].

4.2.4. Về kết quả định lượng

Trong nghiên cứu này, luận án tiến hành xác định hàm lượng của một số chất chính và tiềm năng trong thân rễ và phần trên mặt đất Nghệ đắng. Từ kết quả sàng lọc hoạt tính kháng ung thư *in vitro* (**Bảng 3.22**) và kết quả nghiên cứu trên biểu hiện của một số protein p53 (**Hình 3.21**) cho thấy hợp chất **R2** ((1*R*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol) thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư mạnh (IC₅₀ 3,64 - 11,91 μ M) đồng thời cũng làm tăng biểu hiện của p53. Bên cạnh đó, hợp chất này đạt điều kiện về độ tinh khiết và khối lượng để làm chất đối chiếu. Ngoài ra, theo các tài liệu đã công bố [222], [223], [224], [225], [226], [227], [228], curdion (**AP1**) là thành phần chính của nhiều loài *Curcuma* và thể hiện tác dụng kháng ung thư *in vitro* tiềm năng. Bên cạnh đó, curdion cũng là thành phần chính và được sử dụng làm chất chỉ thị trong kiểm soát chất lượng của *Curcuma* *Rhizoma* [252]. Do đó, luận án đã lựa chọn (1*R*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol (**R2**) và curdion (**AP1**) làm chất đối chiếu và nghiên cứu định lượng hai hợp chất này trong thân rễ và phần trên mặt đất Nghệ đắng bằng phương pháp HPLC-DAD. Một số

phương pháp đã được báo cáo để định lượng sesquiterpenoid trong *Curcuma* như TLC [231], sắc ký khí với detector ion hóa ngọn lửa (GC-FID) [231], GC-MS [253], [252] và HPLC [191], [231]. Mặc dù GC-MS là một công cụ mạnh để phân tích các thành phần dễ bay hơi, nhưng các thành phần này thường nhạy cảm với nhiệt như germacron và furanodien. Chúng có thể bị phân hủy trong quá trình phân tích bằng GC, dẫn đến kết quả sai lệch. Nghiên cứu của Yang F. Q. và cộng sự cho thấy sự phân hủy của furanodien và furanodienon vẫn xảy ra ngay cả dưới điều kiện tối ưu của GC [231]. Ngoài ra, các điều kiện phân tích định lượng GC-MS thường phức tạp hơn. Do đó, trong nghiên cứu này, luận án lựa chọn phương pháp thường quy là HPLC-DAD.

Kết quả định lượng cho thấy, hàm lượng (1R,4S,5S,10R)-zedoarondiol trong mẫu lá (0,017%) thấp hơn trong mẫu thân rễ (0,071%) và hàm lượng curdion trong mẫu lá (0,502%) cao hơn so với mẫu thân rễ (0,322%). Tuy nhiên số lượng mẫu trong nghiên cứu còn hạn chế nên kết quả này không có ý nghĩa thống kê. Một số nghiên cứu cho thấy, hàm lượng curdion trong thân rễ loài *C. wenyujin* dao động từ 4,871 - 6,729 mg/g tùy thời điểm thu hoạch [191] hay 15,55 - 20,36 mg/g [231] và 15,091 - 18,092 mg/g [252] tùy từng vùng. Đối với loài *C. phaeocaulis* và *C. kwangsiensis*, hàm lượng curdion thấp hơn tùy từng vùng, dao động từ 0,896 - 1,688 mg/g [252], 0,130 - 1,400 mg/g [231] (đối với loài *C. phaeocaulis*) và 0,953 - 1,241 mg/g [252], 0,120 - 12,040 mg/g [231] (đối với loài *C. kwangsiensis*). Hàm lượng của zedoarondiol trong thân rễ của *C. kwangsiensis* cũng dao động tùy từng phương pháp xử lý mẫu và phương pháp định lượng, từ 0,128 - 1,630 mg/g [232].

4.3. VỀ KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH KHÁNG UNG THƯ

Trong nghiên cứu này luận án tiến hành sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của tinh dầu, cao chiết và các hợp chất phân lập từ Nghệ đắng. Đồng thời đánh giá ảnh hưởng của các hợp chất tinh khiết tiềm năng trên biểu hiện của một số protein liên quan đến các con đường kháng ung thư và mô phỏng tương tác phân tử trên các đích EGFR và HER2 để nghiên cứu mối tương quan giữa cấu trúc và hoạt tính kháng ung thư của hợp chất tiềm năng.

4.3.1. Về kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của tinh dầu

Tinh dầu là thành phần đặc trưng của các loài thuộc chi *Curcuma* L. không chỉ được nghiên cứu về thành phần hóa học mà còn được nghiên cứu nhiều về tác dụng sinh học như kháng ung thư, kháng khuẩn, kháng nấm, chống oxy hóa, chống viêm,...[21].

Trong nghiên cứu này, luận án đã tiến hành chưng cất và xác định thành phần hóa học của tinh dầu thân rễ (**EOR**), tinh dầu lá (**EOL**) và tinh dầu thân giả Nghệ đắng (**EOPS**). Tuy nhiên, **EOPS** có hàm lượng thấp, không đủ để đánh giá hoạt tính, do đó, luận án chỉ tiến hành sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của **EOR** và **EOL** trên 7 dòng tế bào bằng phương pháp SRB (A549, MCF-7, HepG2, MDA-MB-231 và HT-29) và MTT (HL-60 và K562). Các thử nghiệm này được thực hiện tại Phòng Thử nghiệm Sinh học, Viện Công nghệ Sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Kết quả cho thấy hai tinh dầu này thể hiện hoạt tính trung bình với IC_{50} lần lượt nằm trong khoảng 23,14 – 83,67 $\mu\text{g/mL}$ và 43,88 – 81,32 $\mu\text{g/mL}$.

Hiện nay, chưa có nghiên cứu nào về tinh dầu loài Nghệ đắng. Do đó, đây là nghiên cứu đầu tiên về hoạt tính kháng ung thư *in vitro* của tinh dầu này. Tuy nhiên, tinh dầu từ một số loài thuộc chi *Curcuma* cũng đã được nghiên cứu về hoạt tính kháng ung thư và đã được trình bày chi tiết ở mục 1.1.3.1. Ngoài các nghiên cứu trên *in vitro* và *in vivo* của một số tinh dầu như *C. longa*, *C. aromatica*, *C. zedoaria*, *C. amada*,... rất nhiều loại tinh dầu *Curcuma* khác cũng được nghiên cứu. Tinh dầu *C. phaeocaulis* ở Trung Quốc cho thấy hoạt tính gây độc tế bào đối với các dòng tế bào LNCaP và B16 (IC_{50} = 20,36 - 79,44 $\mu\text{g/mL}$) do có sự hiện diện của 8,9-dehydro-9-formyl-cycloisolongifolen, trong khi một số mẫu từ một vùng khác ở Trung Quốc cho thấy hoạt tính gây độc tế bào yếu (IC_{50} = 245,19 - 245,30 $\mu\text{g/mL}$) [254]. Bên cạnh đó, tinh dầu của các loài *C. kwangsiensis*, *C. yunnanensis*, *C. nankunshanensis*, *C. sichuanensis* và *C. rubescens* cũng thể hiện hoạt tính gây độc tế bào đối với LNCaP (IC_{50} = 1,3 - 16,6 $\mu\text{g/mL}$), B16 (IC_{50} = 4,4 - 147,4 $\mu\text{g/mL}$) và HepG2 (IC_{50} = 153,1 - 198,2 $\mu\text{g/mL}$) [49], [254]. Tinh dầu *C. purpurascens* cho thấy hoạt tính chống tăng sinh mạnh đối với tế bào HT-29 (IC_{50} = $4,9 \pm 0,4$ $\mu\text{g/mL}$) và khả năng gây độc tế bào yếu đối với A549 (IC_{50} = $46,3 \pm 0,7$ $\mu\text{g/mL}$), Ca Ski (IC_{50} = $32,5 \pm 1,1$ $\mu\text{g/mL}$) và HCT116 (IC_{50} = $35,0 \pm 0,3$ $\mu\text{g/mL}$) [95]. Như vậy, có thể thấy, một số tinh dầu từ các loài *Curcuma* thể hiện hoạt tính kháng ung thư tiềm năng. Các sesquiterpenoid trong các tinh dầu được cho là chịu trách nhiệm về hoạt tính này.

Hoạt tính gây độc tế bào của tinh dầu có thể liên quan đến các thành phần chính của chúng. Tương tự, các thành phần hóa học chiếm tỷ lệ cao trong tinh dầu *C. zedoaroides* đã được chứng minh là có đặc tính chống ung thư đáng kể. Curdion là thành phần chính trong Nghệ đắng. Các nghiên cứu cho thấy rằng, curdion ức chế sự tăng sinh

của tế bào MDA-MB-231 thông qua việc ngăn chặn chu kỳ tế bào và gây ra apoptosis [222]. Ngoài ra, curdion đã được tìm thấy có tác dụng ức chế sự di căn và xâm lấn của các tế bào ung thư vú ở người HCC1937. Tác dụng này có thể là do sự điều hòa giảm mức độ phosphoryl hóa của các protein quan trọng như ERK, JNK và Akt trên các con đường truyền tín hiệu MAPK và Akt, dẫn đến giảm biểu hiện của MMP2 và MMP-9 [223]. Hơn nữa, curdion còn cho thấy hiệu quả trong việc ngăn chặn sự tăng sinh của tế bào MCF-7 bằng cách gây ra apoptosis [224]. Nó cũng thể hiện tác dụng chống tăng sinh đối với leiomyosarcoma tử cung ở người bằng cách nhắm mục tiêu IDO1 [226] và điều hòa ferroptosis trong ung thư đại trực tràng thông qua N6-methyladenosin [228]. Hơn nữa, khi kết hợp với docetaxel, curdion thể hiện tác dụng chống ung thư hiệp đồng bằng cách gây ra apoptosis nội bào do ROS gây ra thông qua các con đường truyền tín hiệu MAPK và PI3K/Akt [225]. Bên cạnh đó, curdion gây ra sự bắt giữ pha G2/M, apoptosis và quá trình tự thực bào thông qua biểu hiện IDO1 qua trung gian COX-2 thông qua con đường PKC δ /GSK3 β / β -catenin trong bệnh ung thư leiomyosarcoma tử cung ở người [227].

Widdrol là thành phần chính thứ 2 trong tinh dầu thân rễ Nghệ đắng. Widdrol thể hiện tác dụng chống ung thư mạnh bằng cách gây ra apoptosis ở các tế bào ung thư khác nhau, đặc biệt là tế bào ung thư HT-29. Nó kích hoạt AMPK, dẫn đến apoptosis và thể hiện các đặc tính chống tạo mạch. Widdrol gây ra sự bắt giữ pha G1, tác động đến các protein liên quan đến chu kỳ tế bào và kích hoạt quá trình apoptosis thông qua nhiều con đường. Những kết quả này cho thấy tiềm năng của widdrol trong việc phát triển thuốc chống ung thư, đặc biệt là chống lại các tế bào ung thư biểu mô phổi A549 [255], [256], [257], [258], [257], [259], [260], [261].

β -Pinen có trong thành phần của cả 3 tinh dầu, tuy nhiên trong thân rễ, hợp chất này chiếm hàm lượng lớn hơn. β -Pinen cũng thể hiện đặc tính chống ung thư mạnh trong các dòng tế bào ung thư khác nhau như tế bào phổi, buồng trứng, gan và u nguyên bào thần kinh. Khi được sử dụng cùng với các loại thuốc như paclitaxel, hợp chất này sẽ tăng cường tác dụng của chúng đối với NSCLC. Các nghiên cứu đã chứng minh khả năng gây ra apoptosis, phá vỡ chức năng của ty thể, tạo ra ROS và tác động đến các quá trình của tế bào. Ngoài ra, β -pinen còn cho thấy nhiều hứa hẹn trong việc ngăn chặn sự phát triển của tế bào ung thư và đã được nghiên cứu kết hợp với các hợp chất khác như

các dẫn xuất dựa trên cấu trúc của β -pinen và kết quả cho thấy tiềm năng ức chế sự phát triển của tế bào ở các dòng tế bào ung thư khác nhau [262].

Humulen cũng là thành phần chính của cả 3 tinh dầu. Các nghiên cứu về α -humulen và các đồng phân của nó chủ yếu tập trung vào khả năng chống khối u và chống ung thư. Đặc biệt, humulen đã chứng tỏ có triển vọng đáng kể trong việc ức chế tế bào khối u với lịch sử nghiên cứu bắt đầu từ những năm 1990. Humulen có ảnh hưởng đến các enzym quan trọng liên quan đến giải độc và bảo vệ, chống lại stress oxy hóa. Nghiên cứu đã cho thấy tác dụng của humulen đối với các tế bào ung thư khác nhau và khi kết hợp với các hợp chất khác. Humulen tăng cường tác dụng gây độc tế bào chống lại các tế bào khối u và không ảnh hưởng đến các tế bào thường - một khía cạnh đầy hứa hẹn cho sự phát triển của các phương pháp điều trị có khả năng ít độc hơn và có mục tiêu hơn [12].

β -Elemen cũng là thành phần chính trong cả 3 tinh dầu. Hợp chất này hiện đang được phát triển như một loại thuốc mới điều trị nhiều loại ung thư, khối u rắn, ung thư tràn dịch màng phổi và cổ trướng ở Trung Quốc, đồng thời nó cũng đang được thử nghiệm lâm sàng ở Hoa Kỳ. β -Elemen thể hiện đặc tính chống khối u phổ rộng và mạnh trên các bệnh ung thư phổi, vú, dạ dày, buồng trứng và thực quản. Nó can thiệp vào các giai đoạn phát triển ung thư khác nhau bằng cách điều hòa các chức năng của tế bào, ảnh hưởng đến các con đường cụ thể và tác động đến môi trường vi mô của khối u. Trong bệnh ung thư phổi, β -elemen thể hiện tiềm năng kháng ung thư bằng cách gây ra apoptosis và ức chế sự phát triển của tế bào thông qua các con đường khác nhau. Tác dụng của β -elemen mở rộng đến các loại ung thư khác, ảnh hưởng đến con đường phân tử, quá trình apoptosis, quá trình tự thực và tăng sinh. Hơn nữa, β -elemen hứa hẹn là tác nhân tiềm năng trong điều trị u nguyên bào thần kinh đệm, u ác tính, ung thư vú, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tụy và u lympho tế bào B, chứng tỏ tiềm năng như một chất nhạy cảm hóa học và chất nhạy cảm phóng xạ. Các bằng chứng lâm sàng cũng hỗ trợ việc sử dụng β -elemen như một liệu pháp bổ trợ cho hóa trị và xạ trị, nâng cao hiệu quả điều trị, giảm phản ứng bất lợi, cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống, đặc biệt đối với bệnh nhân ung thư phổi [102] (**Phụ lục 2.4 và Phụ lục 2.10**).

Curzeren có trong thành phần của cả 3 tinh dầu, tuy nhiên trong lá và thân giả, hợp chất này chiếm hàm lượng cao hơn. Curzeren cũng thể hiện hoạt tính kháng ung thư

tiềm năng. Kết quả xét nghiệm MTT cho thấy rằng, curzeren thể hiện tác dụng chống tăng sinh trong tế bào ung thư biểu mô tuyến phổi SPC-A1 ở người theo cách phụ thuộc vào thời gian và nồng độ với IC_{50} lần lượt là 403,8, 154,8 và 47,0 μM trong 24, 48 và 72 giờ. Phân tích tế bào dòng chảy cho thấy curzeren bắt giữ các tế bào trong chu kỳ tế bào G2/M và thúc đẩy hoặc gây ra quá trình apoptosis của các tế bào SPC-A1. Tỷ lệ tế bào bị bắt giữ trong pha G2/M tăng từ 9,26% ở các tế bào của nhóm đối chứng lên 17,57% ở các tế bào được xử lý với liều curzeren cao nhất (100 μM). Phân tích Western blot và RT-PCR đã chứng minh rằng, curzeren gây ra sự điều hòa giảm sự biểu hiện protein GSTA1 và mRNA trong các tế bào SPC-A1. Sự phát triển khối u bị ức chế đáng kể ở chuột suy giảm miễn dịch mang tế bào SPC-A1 bằng cách sử dụng curzeren (135 mg/kg mỗi ngày), trong khi đó, curzeren không ảnh hưởng đáng kể đến khối lượng cơ thể và các cơ quan của chuột, điều này có thể thấy rằng curzeren có độc tính và tác dụng phụ hạn chế trong cơ thể [263]. Ngoài ra, curzeren được phát hiện có tác dụng ức chế sự biểu hiện của GSTA4 mRNA và protein trong các tế bào u thần kinh đệm U251 và U87, liên quan đến việc điều hòa giảm sự tăng sinh của các tế bào này theo cách phụ thuộc vào thời gian và liều lượng. Sự xâm lấn và di cư cũng bị ức chế và việc điều trị bằng curzeren có liên quan đến việc gây ra apoptosis. Curzeren ức chế sự kích hoạt con đường mTOR và sự biểu hiện của metalloproteinase 9, và nó tương quan với mức tăng 4-hydroxynonenal. *In vivo*, curzeren được phát hiện có tác dụng ức chế đáng kể sự phát triển khối u ở chuột suy giảm miễn dịch và kéo dài thời gian sống sót của chuột suy giảm miễn dịch mang khối u [264].

Một thành phần chính khác có trong tinh dầu lá là 1,8-cineol cũng đã được chứng minh là chất chống ung thư tiềm năng chống lại ung thư bạch cầu, da, miệng, đại tràng, vú, gan và buồng trứng *in vitro* và *in vivo*. Các hoạt động chống ung thư chủ yếu là do sự kích hoạt quá trình apoptosis của tế bào ung thư thông qua con đường truyền tín hiệu protein p53 ức chế khối u. 1,8-Cineol đã được chứng minh là gây ra apoptosis và bắt giữ pha G2/M của tế bào ung thư biểu mô da bằng cách điều hòa tăng sự biểu hiện của protein p53, trong khi đó hầu như không có tác dụng đối với tế bào sừng bình thường. Hơn nữa, 1,8-cineol làm chậm tỷ lệ mắc ung thư da và giảm các nốt khối u bằng cách ngăn chặn sự biểu hiện của thụ thể aryl hydrocarbon (AhR). Trong điều trị tế bào ung thư biểu mô biểu bì miệng ở người, 1,8-cineol gây ra apoptosis không chỉ thông qua stress ty thể mà còn cả con đường phụ thuộc caspase và con đường qua trung gian

MAPK. Ngoài ra, 1,8-cineol cũng có thể gây ra apoptosis thông qua kích hoạt p38 MAPK và Akt, dẫn đến caspase-3 và poly ADPribose polymerase (PARP) bị phân cắt trong ung thư đại trực tràng ở người. Gần đây, Rodenak-kladniew và cộng sự đã chứng minh rằng, 1,8-cineol có thể điều hòa con đường AMPK, Akt/mTOR để thúc đẩy quá trình bắt giữ G0/G1 và sự lão hóa của tế bào ung thư biểu mô tế bào gan [265].

Như vậy có thể thấy, các thành phần chính đóng vai trò quan trọng liên quan đến tác dụng của tinh dầu. Tuy nhiên, tinh dầu là một hỗn hợp chứa nhiều thành phần. Do đó, tác dụng của tinh dầu là sự tổng hợp của các thành phần cấu thành. Do đó, các thành phần có thể tác dụng hiệp đồng/ tương hỗ hay đối nghịch nhau, từ đó, tạo ra tác dụng tổng hợp của tinh dầu.

4.3.2. Về kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của cao chiết và chất tinh khiết

Ngoài tinh dầu, các cao chiết từ thân rễ và phần trên mặt đất của Nghệ đắng cũng được đánh giá hoạt tính kháng ung thư *in vitro*. Cao chiết toàn phần EtOH 70% (**RT**) và các cao phân đoạn của cao toàn phần (cao *n*-hexan - **RH**, EtOAc - **RE** và cao nước - **RW**) được sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* trên 8 dòng tế bào (A549, MCF-7, HepG2, MDA-MB-231, K562, HT-29, MB49 và JB6-C141) bằng phương pháp MTT. Các thử nghiệm này được tiến hành tại Khoa Vi sinh học, Miễn dịch học và Glycobiology, Viện Xét nghiệm Y khoa, Đại học Lund, Thụy Điển. Kết quả cho thấy cao *n*-hexan thân rễ Nghệ đắng (**RH**) thể hiện hoạt tính mạnh nhất trên tất cả các dòng tế bào thử nghiệm với IC₅₀ 5,43 - 11,96 µg/mL. Các cao EtOAc (**RE**, IC₅₀ 7,61 - 11,96 µg/mL) và cao nước (**RW**, IC₅₀ 7,53 - 11,88 µg/mL) cũng thể hiện hoạt tính mạnh và gần tương đương nhau nhưng yếu hơn so với cao **RH**. Do đó, luận án đã lựa chọn cao **RH** để tiến hành phân lập và xác định cấu trúc cũng như nghiên cứu thành phần dễ bay hơi bằng phương pháp GC-MS. Bên cạnh đó, cao **RE** và **RW** cũng đã được nghiên cứu về thành phần hóa học. Tuy nhiên, kết quả thu được khá khiêm tốn, do tính chất đặc thù của nhóm chất chính trong Nghệ đắng.

Ngoài thân rễ là bộ phận sử dụng chính của chi *Curcuma*, luận án cũng tiến hành mở rộng nghiên cứu phần trên mặt đất (thân giả và lá) của Nghệ đắng. Do đó, tương tự như tinh dầu, đối với các cao chiết phần trên mặt đất, các nghiên cứu về sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* được thực hiện tại Phòng Thử nghiệm Sinh học, Viện Công nghệ Sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam bằng

phương pháp MTT và SRB trên 7 dòng tế bào: A549, MCF-7, HepG2, MDA-MB-231, K562, HT-29 và HL-60. Kết quả cho thấy phần trên mặt đất thể hiện hoạt tính yếu hơn rất nhiều so với thân rễ. Trong số các cao chiết, cao *n*-hexan (**APH**) thể hiện hoạt tính mạnh hơn cao **APE** và **APW** trên tất cả các dòng tế bào được thử nghiệm (IC_{50} 49,76 - 86,30 $\mu\text{g/mL}$), do đó, luận án cũng lựa chọn cao **APH** để nghiên cứu thành phần hóa học (bao gồm chiết tách, phân lập và phân tích thành phần dễ bay hơi bằng GC-MS). Cao EtOAc (**APE**) thể hiện tác dụng yếu trên dòng HepG2 (IC_{50} 78,94 $\pm$ 4,13 $\mu\text{g/mL}$) và HT-29 (IC_{50} 76,75 $\pm$ 4,95 $\mu\text{g/mL}$). Cao nước (**APW**) chưa thể hiện hoạt tính trên các dòng tế bào ở các liều thử nghiệm ($IC_{50} > 100 \mu\text{g/mL}$). Do đó, luận án chỉ tiến hành nghiên cứu phân lập các hợp chất từ cao **APH**. Kết quả phân lập và GC-MS cũng cho thấy phần trên mặt đất có ít lớp chất hơn, ngoài ra chlorophyll cũng chiếm phần lớn, do đó, có thể giải thích vì sao hoạt tính ở phần này yếu hơn nhiều so với thân rễ và việc sử dụng thân rễ làm bộ phận dùng của các loài thuộc chi *Curcuma*.

Từ các phân đoạn có hoạt tính tiềm năng của Nghệ đắng (**RH**, **RE** và **APH**) đã phân lập được 14 hợp chất. Trong đó, curdion là thành phần chính chiếm hàm lượng cao nhất và đã được nghiên cứu nhiều về tác dụng kháng ung thư (như đã bàn luận ở các phần trên), do đó, luận án tiến hành đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của một số terpenoid (**R1-R9**, **R11** và **R12**) trên 5 dòng tế bào: A549, MCF-7, HepG2, MDA-MB-231 và HL-60 bằng phương pháp MTT. Các thử nghiệm này cũng được thực hiện tại Khoa Vi sinh học, Miễn dịch học và Glycobiology, Viện Xét nghiệm Y khoa, Đại học Lund, Thụy Điển. Kết quả cho thấy các hợp chất thể hiện hoạt tính trên các dòng tế bào khác nhau ở các mức độ khác nhau (IC_{50} 3,13 - 30,10 μM). Bên cạnh đó, tất cả các chất đều thể hiện tác dụng mạnh nhất trên dòng tế bào A549 (IC_{50} 3,13 - 13,54 μM). Ngoài ra, các hợp chất **R2**, **R8** và **R11** thể hiện tác dụng mạnh hơn trên cả năm dòng tế bào ung thư, với giá trị IC_{50} lần lượt là 3,64 - 11,91 μM , 7,22 - 12,03 μM và 3,13 - 10,98 μM . Các hợp chất **R1**, **R3** và **R4** thể hiện giá trị IC_{50} trong khoảng 3,81 - 18,35 μM , trong khi các hợp chất **R5 - R7**, **R9** và **R12** thể hiện tác dụng yếu hơn (IC_{50} 5,57 - 30,10 μM). Từ các kết quả sàng lọc trên các dòng tế bào ung thư khác nhau, luận án đã lựa chọn một số hợp chất tiềm năng (**R2**, **R8** và **R11**) để nghiên cứu trên sự biểu hiện của một số protein liên quan đến ung thư trên dòng tế bào A549.

Ngoài các nghiên cứu về tác dụng chống viêm và làm lành vết thương của Nghệ đắng [5], [142], hiện nay chưa có nghiên cứu về hoạt tính kháng ung thư của loài này.

Tuy nhiên, các nghiên cứu kháng ung thư của các loài thuộc chi *Curcuma* đã được báo cáo (mục 1.1.3.1). 2 nhóm chất chính thể hiện hoạt tính kháng ung thư tiềm năng của các loài thuộc chi *Curcuma* là curcuminoid và terpenoid. Curcumin chiếm hàm lượng lớn trong nhóm curcuminoid. Hợp chất này cho thấy các đặc tính chống ung thư trên các loại ung thư khác nhau và các cơ chế hoạt động cơ bản bao gồm ức chế sự tăng sinh tế bào, ngăn chặn sự xâm lấn và di cư, thúc đẩy quá trình apoptosis của tế bào, gây ra tự thực bào, giảm tế bào gốc ung thư, tăng sản xuất các gốc oxy hóa hoạt động, giảm viêm, kích hoạt ferroptosis, điều hòa hệ vi sinh vật đường ruột và liệu pháp bổ trợ. Ngoài ra, tác dụng chống ung thư của curcumin đã được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng [266]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, luận án chưa phát hiện thấy sự có mặt của curcuminoid trong Nghệ đắng, mà chủ yếu là sự có mặt của các terpenoid. Hiện nay, một số nghiên cứu đã tập trung vào các phân tử có hoạt tính sinh học khác của *Curcuma*, được gọi là non-curcuminoid (không chứa curcuminoid), cũng có tác dụng mạnh như curcuminoid. Một số chất không phải curcuminoid chính như bisacuron, elemen, turmeron, furanodien, germanacron, curcumol, calebin A, curdion,... đã được nghiên cứu và hoạt động chống ung thư của các hợp chất này có thể so sánh được với curcuminoid. Sự thay đổi trong các đường truyền tín hiệu khác nhau như NF- κ B, TNF và ức chế các enzym như COX-2, protein kinase, cytokin và các yếu tố phiên mã MMP cũng như ngăn chặn sự tăng sinh tế bào ung thư ở các giai đoạn khác nhau của chu kỳ tế bào như G1, G2, M, S để gây ra apoptosis, có thể so sánh với cơ chế chống ung thư của curcuminoid. Hơn nữa, các nghiên cứu lắp ghép phân tử của elemen, germanacron, cyclocurcumin cho thấy các hợp chất này như một tác nhân chống ung thư tiềm năng chống lại các bệnh ung thư khác nhau. Những điểm tương đồng về cấu trúc và cơ chế hoạt động này chứng minh rằng các chất không phải curcuminoid có tác dụng tương đương và có hiệu quả cao như curcuminoid và có thể được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với nhau [102], [267].

Các kết quả về hóa học cho thấy Nghệ đắng có chứa thành phần chính là terpenoid (sesquiterpenoid và diterpenoid). Một số các thành phần chính trong cao chiết Nghệ đắng đã được nghiên cứu về hoạt tính kháng ung thư. Trong số đó, curdion là thành phần chiếm hàm lượng cao nhất đã được nghiên cứu sâu về cơ chế kháng ung thư (đã được bàn luận ở phần tinh dầu). Do đó, luận án không tiến hành nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư của hợp chất này. Ngoài ra, curcumenol cũng thể hiện hoạt tính chống ung thư

tiềm năng: ức chế tế bào khối u vú, tế bào khối u tiêu hóa, tế bào ung thư gan, tế bào ung thư cổ tử cung và tế bào ung thư phổi. Trong ung thư cổ tử cung, curcumenol có thể ức chế biểu hiện YWHAG và làm giảm sự tăng sinh, xâm lấn của tế bào ung thư cổ tử cung cũng như biểu hiện MMP2 và MMP9 khi kết hợp với cisplatin; sự kết hợp thuốc nêu trên dẫn đến tăng apoptosis. Trong ung thư gan, sự kết hợp của curcumenol và laminarin có thể ức chế sự tăng sinh, di cư và xâm lấn của tế bào ung thư gan ở người HepG2. Trong bệnh ung thư phổi, curcumenol có thể ngăn chặn sự tăng sinh tế bào và gây chết tế bào ở tế bào ung thư phổi. Ferroptosis là cơ chế mà curcumenol gây chết tế bào ung thư phổi; trục lncRNA H19/miR-19b-3p/FTH1 được cho là rất quan trọng cho quá trình này. Trong bệnh ung thư dạ dày, curcumenol đã chứng minh khả năng ức chế sự tăng sinh tế bào ung thư dạ dày phụ thuộc vào liều lượng. Trong bệnh ung thư vú, curcumenol cho thấy tác dụng chống tăng sinh đáng kể đối với các tế bào MCF-7, có thể gây chết tế bào theo chương trình [268]. Tác dụng chống ung thư *in vitro* và *in vivo* của curcumenol được trình bày chi tiết trong **Phụ lục 2.8**. Bên cạnh đó, curcumenon cũng thể hiện hoạt tính gây độc tế bào chống lại các dòng tế bào ung thư với IC_{50} là 8,97 μ M (MCF-7) [269], $39,8 \pm 4,2$ μ g/mL (PC-3), $43,3 \pm 6,2$ μ g/mL (HT-29) [66]. Đối với dòng MCF-7, curcumenon thể hiện hoạt tính chống tăng sinh mạnh và được phát hiện là gây chết tế bào theo chương trình [66]. Procucumenol thể hiện hoạt tính trên các dòng tế bào ung thư với IC_{50} 12,36 μ M (DLD-1) [269], $16,1 \pm 2,2$ μ g/mL (MCF-7), $62,4 \pm 0,3$ μ g/mL (Ca Ski), $13,3 \pm 1,7$ μ g/mL (PC-3), $15,5 \pm 2,3$ μ g/mL (HT-29) [66]. (*E*)-Labda-8(17),12-dien-15,16-dial cũng thể hiện hoạt tính trên các dòng tế bào ung thư với $IC_{50} = 14,5 \pm 0,1$ μ g/mL (Ca Ski), $26,3 \pm 2,4$ μ g/mL (PC-3), $21,5 \pm 3,1$ μ g/mL (HT-29) [66], $19,9 \pm 0,38$ μ g/mL (A549), $7,6 \pm 0,23$ μ g/mL (HCT 116), $6,3 \pm 0,26$ μ g/mL (HT-29) [270], 96,05 μ M (KB), 74,56 μ M (MCF-7) và 36,93 μ M (NCI-H187) [271]. Ngoài ra, phytol [272], isoprocucumenol [66], zerumin A [$IC_{50} = 22,3 \pm 1,1$ μ g/mL (MCF-7), $21,9 \pm 1,6$ μ g/mL (PC-3), $17,4 \pm 2,0$ μ g/mL (HT-29) [66], $11,7 \pm 1,15$ μ g/mL (KB), $9,2 \pm 0,62$ μ g/mL (A549), $14,2 \pm 0,06$ μ g/mL (Ca Ski), $9,3 \pm 0,05$ μ g/mL (HCT 116), $14,9 \pm 0,40$ μ g/mL (HT-29) [270]] cũng thể hiện hoạt tính gây độc tế bào.

Như vậy, có thể thấy, các nghiên cứu của luận án cũng phù hợp và gần tương đồng với các công bố liên quan đến các hợp chất trong Nghệ đắng. Ngoài ra, các hợp chất chính giữ vai trò quan trọng liên quan đến tác dụng của cao chiết. Tuy nhiên, cũng giống như tinh dầu, cao chiết là hỗn hợp các thành phần phức tạp, do đó, các hợp chất

có thể tương tác hợp đồng hay ức chế lẫn nhau. Vì vậy cần có thêm các nghiên cứu sâu hơn. Ngoài ra, có thể thấy, các hợp chất phân lập từ Nghệ đắng chưa có nhiều nghiên cứu về hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* nói riêng và hoạt tính kháng ung thư nói chung.

4.3.3. Về kết quả nghiên cứu trên một số đích phân tử của các chất tiềm năng

Các kết quả sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của các hợp chất tinh khiết cho thấy **R2** (IC₅₀ 3,64 - 11,91 µM), **R8** (IC₅₀ 7,22 - 12,03 µM) và **R11** (IC₅₀ 3,13 - 10,98 µM) thể hiện hoạt tính mạnh hơn trên 5 dòng tế bào thử nghiệm. Mặt khác, 11 hợp chất từ thân rễ đều thể hiện hoạt tính mạnh nhất trên dòng tế bào ung thư phổi A549 (IC₅₀ 3,13 - 13,54 µM). Do đó, 3 hợp chất này được đánh giá tác dụng trên biểu hiện của protein p53 trên dòng tế bào A549 ở nồng độ 1 µM. Đây là nồng độ mà các tế bào A549 đều sống sót trên 60%. Kết quả cho thấy **R2** và **R8** (1 µM) làm tăng biểu hiện của p53, trong đó, **R8** có xu hướng thể hiện hoạt tính mạnh hơn **R2**. Do đó, luận án đã nghiên cứu tiếp ảnh hưởng của **R8** đến sự biểu hiện của các protein (p53, p21, Bax, pp38 và pp38) theo nồng độ (0,3 - 1 µM). Đây là các protein tham gia vào các con đường liên quan đến ung thư (mục 1.3.4). Do đó, việc đánh giá ảnh hưởng của chất tinh khiết lên biểu hiện của các protein này trong dòng tế bào ung thư góp phần nghiên cứu cơ chế tác dụng của hợp chất đó. Kết quả cho thấy **R8** đều làm tăng biểu hiện của p53 và p21 và tác dụng trên p53 tăng theo nồng độ thử nghiệm. Ngoài ra, **R8** (1 µM) cũng làm tăng biểu hiện của Bax đạt ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Trong các thử nghiệm này, luận án không sử dụng chứng dương vì hầu như không có đối chứng dương nào đáp ứng được toàn bộ các marker này. Một số nghiên cứu trên thế giới cũng không sử dụng chứng dương trong các nghiên cứu này [273], [274].

4.3.4. Về kết quả mô phỏng tương tác phân tử nghiên cứu mối tương quan cấu trúc và hoạt tính kháng ung thư của hợp chất tiềm năng

Mặc dù các thụ thể HER là những cơ quan điều chỉnh quan trọng đối với các quá trình tế bào bình thường, nhưng sự rối loạn điều hòa của chúng sẽ dẫn đến việc khuếch đại gen, biểu hiện quá mức protein và/hoặc kích hoạt các đột biến, dẫn đến sự phát triển của bệnh ung thư. Trong số các thành viên họ HER, EGFR và HER2 thường biểu hiện quá mức ở nhiều loại ung thư khác nhau và hiện là mục tiêu của nhiều loại thuốc được FDA Hoa Kỳ phê chuẩn, ví dụ, thuốc ức chế tyrosin kinase (TKIs) và kháng thể đơn dòng nhắm mục tiêu ectodomain (mAbs) [171]. Do đó, mục tiêu EGFR và HER2 đã

được chọn để nghiên cứu mô phỏng lắp ghép phân tử để nghiên cứu mối tương quan cấu trúc hoạt tính kháng ung thư của hợp chất **R8** (aerugidiol). Kết quả cho thấy **R8** thể hiện khả năng liên kết mạnh với điểm docking lần lượt là -7,209 (đối với đích EGFR, gần với chứng dương erlotinib, $\Delta = -7,500$ kcal/mol) và -8,613 kcal/mol (đối với đích HER2) và tương tác phối tử - acid amin gần giống với các chứng dương trên các đích EGFR và HER2.

Các protein p53, p21, EGFR và HER2 có vai trò quan trọng và tương tác phức tạp trong quá trình phát triển ung thư. EGFR thường biểu hiện quá mức trong tế bào ung thư. Nó kích hoạt các tín hiệu thông qua các protein màng và Src, điều này làm tăng hoạt động của Akt, một protein quan trọng trong việc kiểm soát sự tăng sinh và sống sót của tế bào. Akt không chỉ hỗ trợ sự phát triển của tế bào mà còn tương tác với MDM2, một protein ức chế p53. Khi MDM2 được ổn định, nó ức chế p53, làm giảm khả năng của p53 trong việc kích hoạt apoptosis và ngăn chặn sự sống sót của tế bào ung thư [275], [276]. HER2 cũng thường được biểu hiện quá mức trong các tế bào ung thư đặc biệt là ung thư vú và liên quan đến sự tăng sinh của tế bào. HER2 hoạt động cùng với EGFR và Akt, làm giảm hoạt động của p53 và gây khó khăn trong việc kiểm soát sự tăng trưởng của tế bào ung thư. CSN6, một protein khác, tương tác và ổn định MDM2. Sự ổn định này giúp giảm hoạt động của p53. HER2 và Akt có thể làm tăng mức độ của CSN6, từ đó làm giảm biểu hiện của p53 và giúp tế bào ung thư tồn tại và phát triển [277]. p21 là một protein quan trọng khác, có vai trò trong việc ngăn chặn chu kỳ tế bào và điều hòa quá trình apoptosis, đặc biệt khi ADN bị tổn thương. p21 hoạt động cả khi có mặt và không có mặt p53, hỗ trợ trong việc điều hòa sự sống sót của tế bào và phát triển ung thư [166], [167], [168]. Như vậy có thể thấy, EGFR và HER2 thúc đẩy sự tăng sinh tế bào ung thư bằng cách làm suy yếu p53 thông qua Akt và MDM2. CSN6 cũng góp phần vào quá trình này bằng cách ổn định MDM2, làm giảm hiệu quả của p53. Đồng thời, p21 giúp điều hòa chu kỳ tế bào và quá trình apoptosis, ảnh hưởng đến sự phát triển của ung thư. Các protein này đều liên quan đến sự sống sót và phát triển của ung thư hay quá trình apoptosis. Trong nghiên cứu này, hợp chất aerugidiol đã được đánh giá là làm tăng biểu hiện của p53 và p21, đồng thời hợp chất này cũng thể hiện khả năng gắn kết mạnh với các đích EGFR và HER2. Điều đó cho thấy tiềm năng của aerugidiol trong điều trị ung thư. Tuy nhiên, ung thư là quá trình phức tạp, do đó cần có các nghiên cứu sâu hơn để làm sáng tỏ về con đường kháng ung thư của hợp chất này.

*** Về phương pháp nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư**

Đối với phương pháp sàng lọc hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro*, luận án sử dụng hai phương pháp khác nhau (MTT và SRB), mỗi phương pháp đi kèm với chứng dương, thời gian ủ và dãy nồng độ thử nghiệm riêng, thực hiện tại hai phòng thí nghiệm khác nhau. Nguyên nhân là do luận án nằm trong đề tài Nghị định thư Việt Nam - Hàn Quốc, phối hợp với Phòng thí nghiệm của Đại học Lund, Thụy Điển, để đánh giá hoạt tính kháng ung thư *in vitro* của mẫu dược liệu. Nghiên cứu tại Thụy Điển tập trung vào phần thân rễ, bộ phận sử dụng chính của các loài *Curcuma*, với phương pháp MTT, chứng dương là doxorubicin và dãy nồng độ 50, 30, 10, 3 và 1 $\mu\text{g/mL}$, thời gian ủ mẫu là 48 giờ. Ở phần trước (mục 4.1), cũng đã thảo luận về lý do mở rộng nghiên cứu trên tinh dầu và cao chiết phần trên mặt đất. Vì vậy, luận án tiếp tục đánh giá tác dụng của các mẫu này tại Viện Công nghệ Sinh học, sử dụng phương pháp SRB cho dòng tế bào đơn lớp và MTT cho dòng tế bào hỗn dịch, với chứng dương là elipticin. Dải nồng độ và thời gian ủ mẫu cũng thay đổi do sự khác biệt về hoạt tính của các mẫu, trong đó mẫu thân rễ có hoạt tính mạnh hơn do đã có sự sàng lọc ban đầu trên cao toàn phần, nên dải nồng độ hẹp hơn so với các mẫu phần trên mặt đất. Sự khác biệt về một số dòng tế bào sử dụng giữa hai phần cũng xuất phát từ điều kiện sẵn có của từng phòng thí nghiệm. Vì vậy, việc so sánh tác dụng của các cao chiết từ hai bộ phận thân rễ và phần trên mặt đất khi sử dụng hai phương pháp khác nhau cũng chỉ mang tính chất tương đối.

Bên cạnh đó, luận án cũng tập trung nghiên cứu trên mô hình *in vitro* theo định hướng của đề tài Nghị định thư. Đồng thời, phương pháp *in silico* cũng được áp dụng để cung cấp thêm một số kết quả về hoạt tính của các hợp chất tiềm năng. Đây là những phương pháp sàng lọc ban đầu, giúp tiết kiệm thời gian và chi phí trong việc phát triển thuốc, nhưng cũng có những hạn chế nhất định. Việc sử dụng các phương pháp này, dù hữu ích, vẫn có một số hạn chế đối với luận án. Tuy nhiên, vì Nghệ đắng là đối tượng chưa được nghiên cứu nhiều, các dữ liệu thu được từ phương pháp này sẽ góp phần định hướng các nghiên cứu trong tương lai về loài này.

Như vậy, các kết quả của luận án về thành phần hóa học và hoạt tính kháng ung thư *in vitro* của Nghệ đắng đều là những công bố đầu tiên về loài này. Dù kết quả còn hạn chế, chủ yếu do đặc tính của loài *Curcuma* chứa nhiều hợp chất dễ bay hơi và nhạy cảm với nhiệt độ cũng như điều kiện môi trường, nhưng những phát hiện này đã góp phần cung cấp cơ sở khoa học quan trọng, định hướng cho các nghiên cứu và ứng dụng tiềm năng của loài *C. zedoaroides* trong tương lai.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

KẾT LUẬN

Luận án đã thực hiện đầy đủ 2 mục tiêu nghiên cứu. Các kết quả của luận án đều được công bố lần đầu tiên trong loài Nghệ đắng (*C. zedoaroides*):

1. Về thành phần hóa học

- + Đã xác định hàm lượng và các thành phần chính có trong tinh dầu của thân rễ (**EOR**), thân giả (**EOPS**) và lá (**EOL**) cây Nghệ đắng:
 - Tinh dầu thân rễ (0,84%) có 46 thành phần trong đó sesquiterpen oxy hóa là nhóm chính. Các thành phần có hàm lượng > 4% bao gồm curdion, widdrol và *trans*- β -elemenon.
 - Tinh dầu lá (0,38%) chứa 48 thành phần trong đó chủ yếu là sesquiterpen oxy hóa. Các thành phần có hàm lượng > 4% bao gồm curdion, 1,8-cineol, camphor, *trans*- β -elemenon, (*E*)- β -farnesen epoxid và curzeren.
 - Tinh dầu thân giả (0,10%) có 47 thành phần, chủ yếu là sesquiterpen oxy hóa. Các thành phần > 5% gồm curzeren, *trans*- β -elemenon, curdion, β -elemen, (*E*)- β -farnesen epoxid và humulen.
- + Đã phân lập và xác định được cấu trúc của 14 hợp chất từ Nghệ đắng, bao gồm: Phaeocaulisin E (**R1**), (1*R*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol (**R2**), (1*S*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol (**R3**), isoprocumamol (**R4**), neoprocumamol (**R5**), procumamol (**R6**), 1-*epi*-procumamol (**R7**), aerugidiol (**R8**), curcumamol (**R9**), curcumenon (**R10**), curcuminol E (**R11**), zerumin A (**R12**), curdion (**AP1**) và β -sitosterol (**AP2**).
- + Đã xác định được các thành phần bay hơi trong cao *n*-hexan thân rễ (**RH**) và phần trên mặt đất (**APH**) của Nghệ đắng:
 - Đối với cao **RH**: Đã xác định 16 thành phần, trong đó, curdion, ambrial, curcumenon, procumamol và (*E*)-labda-8(17),12-dien-15,16-dial có hàm lượng cao.
 - Đối với cao **APH**: Đã xác định được 11 thành phần, trong đó curcudion và curcumenon chiếm hàm lượng lớn.
- + Hàm lượng (1*R*,4*S*,5*S*,10*R*)-zedoarondiol trong mẫu Nghệ đắng khảo sát dao động từ 0,017 – 0,071% và hàm lượng curdion đạt trong khoảng từ 0,322 – 0,502%.

2. Về hoạt tính kháng ung thư

- + Tinh dầu thân rễ (**EOR**, IC₅₀: 23,14 - 83,67 µg/mL) và tinh dầu lá (**EOL**, IC₅₀: 43,88 - 81,32 µg/mL) thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* yếu.
- + Cao *n*-hexan thân rễ Nghệ đắng (**RH**, IC₅₀: 5,43 - 11,96 µg/mL) thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* mạnh nhất, trong khi, các cao EtOAc (**RE**, IC₅₀: 7,61 - 11,96 µg/mL) và cao nước (**RW**, IC₅₀: 7,53 - 11,88 µg/mL) thể hiện hoạt tính gần tương đương nhau. Ngược lại, cao *n*-hexan của phần trên mặt đất (**APH**, IC₅₀: 49,76 - 86,30 µg/mL) có hoạt tính yếu hơn.
- + 10 hợp chất (**R1-R9**, **R11** và **R12**) đều thể hiện hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* mạnh nhất trên dòng tế bào A549 (IC₅₀: 3,13 - 13,54 µM). Ngoài ra, **R2** (IC₅₀: 3,64 - 11,91 µM), **R8** (IC₅₀: 7,22 - 12,03 µM) và **R11** (IC₅₀: 3,13 - 10,98 µM) thể hiện hoạt tính mạnh hơn.
- + Hợp chất **R8** (aerugidiol, 0,3 - 1 µM) làm tăng biểu hiện của các protein p53 và p21. Tác dụng trên p53 tăng theo nồng độ thử nghiệm. Ngoài ra, hợp chất này cũng thể hiện ái lực liên kết mạnh trên cả EGFR ($\Delta G = -7,209$ kcal/mol) và HER2 ($\Delta G = -8,613$ kcal/mol).

KIẾN NGHỊ

- + Đánh giá ảnh hưởng của các mẫu thử (tinh dầu, cao chiết và chất tinh khiết) từ Nghệ đắng lên khả năng sống sót của một số dòng tế bào thường.
- + Nghiên cứu sâu về cơ chế chống ung thư (apoptosis) của các hợp chất tiềm năng (**R2** và **R8**).
- + Nghiên cứu tác dụng chống ung thư vú và phổi trên mô hình ung thư thực nghiệm của cao chiết tiềm năng (**RH**).

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. **Thu N. T.**, Hien T. T., Tuan N. H., Ha D. T. (2024), "Cytotoxic sesquiterpenes and diterpenes from the rhizomes of *Curcuma zedoaroides* Chaveer. & Tanee", *Biochemical Systematics and Ecology*, 112, 104781.
2. **Thu N. T.**, Tran-Trung H., Duc D. X., Ha N. X., Khanh P. N., Tung N. T., Van Hoa N., Tuan N. H., Ha D. T. (2024) "Rhizome essential oil of *Curcuma zedoaroides* Chaveer. & Tanee: Chemical composition, cytotoxic activities, and molecular docking approach", *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 27(1), 188-197.
3. **Thu N. T.**, Tran-Trung H., Huong H. T. D., Manh D. H., Van Trung H., Tuan N. H., Ha D. T. (2024), "Chemical compositions and cytotoxicity effects of essential oils from the leaves and pseudo-stems of *Curcuma zedoaroides* Chaveer. & Tanee collected in Vietnam", *Journal of Biologically Active Products from Nature*, 14(2), 161-170.
4. **Nguyen Thi Thu**, Hieu Tran Trung, Nguyen Manh Khoa, Hoang Thi Dieu Huong, Le Hong Van Anh, Hoang Van Trung, Nguyen Hoang Tuan, Do Thi Ha (2024), "Chemical constituents and cytotoxic activity of the *n*-hexane extract from the aerial parts of *Curcuma zedoaroides* Chaveer. & Tanee", *Journal of Medicinal Materials*, 29(2), 70-76.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Khan M. S. A., Ahmad I. (2019), *Herbal medicine: current trends and future prospects, New look to phytomedicine*, Elsevier, pp. 3-13.
2. Fabricant D. S., Farnsworth N. R. (2001), "The value of plants used in traditional medicine for drug discovery", *Environmental Health Perspectives*, 109(suppl 1), pp.69-75.
3. World Health Organization and IARC (2020). *World cancer report: cancer research for cancer prevention*.
4. Newman D. J., Cragg G. M. (2020), "Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019", *Journal of Natural Products*, 83(3), pp.770-803.
5. Tungcharoen P., Wattanapiromsakul C., Tansakul P., Nakamura S., Matsuda H., Tewtrakul S. (2018), "Antiinflammation constituents from *Curcuma zedoaroides*", *Phytotherapy Research*, 32(11), pp.2312-2320.
6. Lattmann E., Sattayasai J., Sattayasai N., Staaf A., Phimmasone S., Schwalbe C. H., Chaveerach A. (2010), "In-vitro and in-vivo antivenin activity of 2-[2-(5,5,8a-trimethyl-2-methylene-decahydro-naphthalen-1-yl)-ethylidene]-succinaldehyde against *Ophiophagus hannah* venom", *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62(2), pp.257-262.
7. Nguyen H. T., Nguyen V. H., Pham N. K., Nguyen T. T., Do T. H. (2021), "*Curcuma zedoaroides* A. Chav. & Tanee (Zingiberaceae) - A new record for the Flora and medicinal plants of Vietnam", *Journal of Medicinal Materials*, 26(3), pp.193-196.
8. AraFejo C. C., Leon L. L. (2001), "Biological activities of *Curcuma longa* L.", *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 96(5), pp.723-728.
9. Khetbadei L. H. H., Arnab S. (2017), "Curcuma species: A source of anticancer drugs", *Journal of Tumor Medicine & Prevention*, 1(5), doi: 10.19080/JTMP.2017.02.555572.
10. Đỗ Thị Hà (2024), *Nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư và điều hòa miễn dịch của một số cây thuốc Việt Nam*, Đề tài Nghị định thu Việt Nam - Hàn Quốc, mã số NDT.85.KR/20.
11. Linnaeus C. (1753), *Curcuma. Species Plantarum*, Laurentius Salvius.

12. Larsen K., Saksuwan S. (2006), *Gingers of Thaila*, Queen Sirikit Botanic Garden, the Botanical Garden Organization, Ministry of Natural Resources and Environment, Chiang Mai.
13. Holttum R. E. (1950), *The Zingiberaceae of the Malay Peninsula*, Garden's Bulletin of Singapore, pp.65-72.
14. Sirirugsa P. (1966), *The genus Curcuma (Zingiberaceae) in Thailand*, Department of Biology, Faculty of Science, Prince of Songkla University, Songkla.
15. Wu T. L., Larsen K. (2000), *Zingiberaceae*. In: Wu Z Y, Raven P H eds, *Flora of China*, pp.359-362.
16. Nguyễn Quốc Bình (2015), *Đặc điểm hình thái một số loài trong chi Nghệ (Curcuma) có tác dụng làm thuốc ở Tây Nguyên*, Hội nghị khoa học toàn quốc về sinh thái và tài nguyên sinh vật lần thứ 6.
17. Nguyễn Quốc Bình (2011), *Nghiên cứu phân loại họ Gừng (Zingiberaceae Lindl.) ở Việt Nam*, Luận án tiến sĩ Sinh học, tr.96-112.
18. Nguyen H. T., Nguyen N. A., Averyanov L., Nguyen D. D., Le C. T. (2023), "*Curcuma tuanii* (Zingiberaceae) a new species of subgenus Ecomata from northern Vietnam based on morphological and molecular evidence", *Acta Botanica Brasilica*, 37, pp.e20230028.
19. Lecomte M. H. (1908-1942), *Flore générale de L'Indo-Chine*, Paris, Masson, pp.25-27, 67-68.
20. Nguyễn Nghĩa Thìn (2006), *Phân loại thực vật có hoa*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Hà Nội, tr.16.
21. Sun W., Wang S., Zhao W., Wu C., Guo S., Gao H., Tao H., Lu J., Wang Y., Chen X. (2017), "Chemical constituents and biological research on plants in the genus *Curcuma*", *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(7), pp.1451-1523.
22. Ammon H. P. T., Wahl M. A. (1991), "Pharmacology of *Curcuma longa*", *Planta Medica*, 57(1), pp.1-7.
23. Kuttan R., Bhanumathy P., Nirmala K., George M. C. (1985), "Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*)", *Cancer Letters*, 29(2), pp.197-202.

24. Kaneshiro T., Suzui M., Takamatsu R., Murakami A., Ohigashi H., Fujino T., Yoshimi N. (2005), "Growth inhibitory activities of crude extracts obtained from herbal plants in the Ryukyu Islands on several human colon carcinoma cell lines", *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 6(3), pp.353.
25. Hashim F. J., Shawkat M. S., Aljewari H. (2013), "Anti-cancer effect of *Curcuma longa* on leukemic cell lines evaluated by apoptosis and comet assay", *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5, pp.671-674.
26. Shah S., Ramakrishnan M., Thylur R. P., Shivanna Y. (2015), "In-vitro evaluation of anti proliferative and haemolysis activity of selected plant extracts on lung carcinoma (A549)", *International Journal of Plant Science and Ecology*, 1, pp.208-212.
27. Shukla D. P., Shah K .P., Rawal R. M., Jain N. K. (2016), "Anticancer and cytotoxic potential of Turmeric (*Curcuma longa*), Neem (*Azadirachta indica*), Tulasi (*Ocimum sanctum*) and Ginger (*Zingiber officinale*) extracts on HeLa cell line", *International Journal of Life-Sciences Scientific Research*, 2, pp.309-315.
28. Mohammad P., Nosratollah Z., Mohammad R., Abbas A., Javad R. (2010), "The inhibitory effect of *Curcuma longa* extract on telomerase activity in A549 lung cancer cell line", *African Journal of Biotechnology*, 9(6), pp.912-919.
29. Chaithongyot S., Asgar A., Senawong G., Yowapuy A., Lattmann E., Sattayasai N., Senawong T. (2015), "Anticancer effects of curcuma C20-dialdehyde against colon and cervical cancer cell lines", *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(15), pp.6513-6519.
30. Perrone D., Ardito F., Giannatempo G., Dioguardi M., Troiano G., Lo Russo L., De Lillo A., Laino L., Lo Muzio L. (2015), "Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin", *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10(5), pp.1615-1623.
31. Pongrakhananon V., Rojanasakul Y. (2011), "Anticancer properties of curcumin", *Advances in Cancer Therapy*, 21, pp.345-368.
32. Tomeh M. A., Hadianamrei R., Zhao X. (2019), "A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents", *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), doi: 10.3390/ijms20051033.

33. Aggarwal B. B., Kumar A., Bharti A. C. (2003), "Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies", *Anticancer Research*, 23(1a), pp.363-398.
34. Manosroi J., Dhumtanom P., Manosroi A. (2006), "Anti-proliferative activity of essential oil extracted from Thai medicinal plants on KB and P388 cell lines", *Cancer Letters*, 235(1), pp.114-120.
35. Singh G., Kapoor I. P., Singh P., de Heluani C. S., de Lampasona M. P., Catalan C. A. (2010), "Comparative study of chemical composition and antioxidant activity of fresh and dry rhizomes of turmeric (*Curcuma longa* Linn.)", *Food and Chemical Toxicology*, 48(4), pp.1026-1031.
36. Zhang L., Yang Z., Chen F., Su P., Chen D., Pan W., Fang Y., Dong C., Zheng X., Du Z. (2017), "Composition and bioactivity assessment of essential oils of *Curcuma longa* L. collected in China", *Industrial Crops and Products*, 109, pp.60-73.
37. Jacob J. N. (2016), "Comparative studies in relation to the structure and biochemical properties of the active compounds in the volatile and nonvolatile fractions of turmeric (*C. longa*) and ginger (*Z. officinale*)", *Studies in Natural Products Chemistry*, 48, pp.101-135.
38. Arora R. B., Kapoor V., Basu N., Jain A. P. (1971), "Anti-inflammatory studies on *Curcuma longa* (turmeric)", *The Indian Journal of Medical Research*, 59(8), pp.1289-1295.
39. Murakami A., Furukawa I., Miyamoto S., Tanaka T., Ohigashi H. (2013), "Curcumin combined with turmerones, essential oil components of turmeric, abolishes inflammation-associated mouse colon carcinogenesis", *Biofactors*, 39(2), pp.221-232.
40. Hastak K., Lubri N., Jakhi S. D., More C., John A., Ghaisas S. D., Bhide S. V. (1997), "Effect of turmeric oil and turmeric oleoresin on cytogenetic damage in patients suffering from oral submucous fibrosis", *Cancer Letters*, 116(2), pp.265-269.
41. Joshi J., Ghaisas S., Vaidya A., Vaidya R., Kamat D. V., Bhagwat A. N., Bhide S. (2003), "Early human safety study of turmeric oil (*Curcuma longa* oil)

- administered orally in healthy volunteers", *Journal-Association of Physicians of India*, 51, pp.1055-1060.
42. Essien E. E., Newby J. S., Walker T. M., Setzer W. N., Ekundayo O. (2015), "Chemotaxonomic characterization and *in-vitro* antimicrobial and cytotoxic activities of the leaf essential oil of *Curcuma longa* grown in southern Nigeria", *Medicines*, 2(4), pp.340-349.
 43. Umar N. M., Parumasivam T., Aminu N., Toh S. M. (2020), "Phytochemical and pharmacological properties of *Curcuma aromatica* Salisb (wild turmeric)", *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 10(10), pp.180-194.
 44. Sikha A., Harini A. (2015), "Pharmacological activities of wild turmeric (*Curcuma aromatica* Salisb): a review", *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 3(5), pp.1-4.
 45. Hu B., Shen K. P., An H. M., Wu Y., Du Q. (2011), "Aqueous extract of *Curcuma aromatica* induces apoptosis and G2/M arrest in human colon carcinoma LS-174-T cells independent of p53", *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 26(1), pp.97-104.
 46. Cheng J. H., Chang G., Wu W. Y. (2001), "A controlled clinical study between hepatic arterial infusion with embolized curcuma aromatic oil and chemical drugs in treating primary liver cancer", *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 21(3), pp.165-167.
 47. Li Y., Shi X., Zhang J., Zhang X., Martin R. C. (2014), "Hepatic protection and anticancer activity of *Curcuma*: A potential chemopreventive strategy against hepatocellular carcinoma", *International Journal of Oncology*, 44(2), pp.505-513.
 48. Xiang H., Zhang L., Yang Z., Chen F., Zheng X., Liu X. (2017), "Chemical compositions, antioxidative, antimicrobial, anti-inflammatory and antitumor activities of *Curcuma aromatica* Salisb. essential oils", *Industrial Crops and Products*, 108, pp.6-16.
 49. Xiang H., Zhang L., Xi L., Yang Y., Wang X., Lei D., Zheng X., Liu X. (2018), "Phytochemical profiles and bioactivities of essential oils extracted from seven *Curcuma* herbs", *Industrial Crops and Products*, 111, pp.298-305.

50. Ma J. W., Tsao T. C. Y., Hsi Y. T., Lin Y. C., Chen Y., Chen Y., Ho C. T., Kao J. Y., Way T. D. (2016), "Essential oil of *Curcuma aromatica* induces apoptosis in human non-small-cell lung carcinoma cells", *Journal of Functional Foods*, 22, pp.101-112.
51. Tao L., Zhou L., Zheng L., Yao M. (2006), "Elemene displays anti-cancer ability on laryngeal cancer cells *in vitro* and *in vivo*", *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 58, pp.24-34.
52. Cheng J. H., Wu W. Y., Liu W. S., Chang G., Liu Y. L., Yang Z. G., Li L. N., Zhou H. (1999), "Treatment of 17 cases of patients with primary liver cancer with *Curcuma aromatica* oil infused via hepatic artery", *World Chinese Journal of Digestology*, 7, pp.92.
53. Wu W. Y., Luo Y. J., Cheng J. H., Chang G., Liu W. S., Li R. X. (1998), "Therapeutic effect of *Curcuma aromatica* oil infused via hepatic artery against transplanted hepatoma in rats", *World Chinese Journal of Digestology*, 6, pp.859-861.
54. Wu W. Y., Xu Q., Shi L. C., Zhang W. B. (2000), "Inhibitory effects of *Curcuma aromatica* oil on proliferation of hepatoma in mice", *World Journal of Gastroenterology*, 6(2), pp.216.
55. Yang H., Wang X., Yu L. (1996), "The antitumor activity of elemene is associated with apoptosis", *Chinese Journal of Oncology*, 18(3), pp.169-172.
56. Jadhao A. S., Bhuktar A. S. (2019), "Phytochemical screening of rhizome extract of *Curcuma zedoaria* (Christm) Roscoe by HRLC-MS technique", *International Journal of Life Sciences (Amravati)*, A13, pp.53-57.
57. Lobo R., Prabhu K. S., Shirwaikar A. (2009), "*Curcuma zedoaria* Rosc. (white turmeric): a review of its chemical, pharmacological and ethnomedicinal properties", *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61(1), pp.13-21.
58. Raaman N., Balasubramanian K. (2012), "Anticancer and antioxidant activity of *Curcuma zedoaria* and *Curcuma amada* rhizome extracts", *Journal of Academia and Industrial Research*, 2(1), pp.91-96.
59. Hadisaputri Y. E., Miyazaki T., Suzuki S., Kubo N., Zuhrotun A., Yokobori T., Abdulah R., Yazawa S., Kuwano H. (2015), "Molecular characterization of antitumor effects of the rhizome extract from *Curcuma zedoaria* on human

- esophageal carcinoma cells", *International Journal of Oncology*, 47(6), pp.2255-2263.
60. Seo W. G., Hwang J. C., Kang S. K., Jin U. H., Suh S. J., Moon S. K., Kim C. H. (2005), "Suppressive effect of Zedoariae rhizoma on pulmonary metastasis of B16 melanoma cells", *Journal of Ethnopharmacology*, 101(1-3), pp.249-257.
 61. Prasad P. P., Chakraborty M. A., Haldar S. A., Majumder P. O., Haldar P. K. (2015), "Evaluation of anti cancer potential of methanol extract of *Curcuma zedoaria*", *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 7(5), pp.309-313.
 62. Shin Y., Lee Y. (2013), "Cytotoxic activity from *Curcuma zedoaria* through mitochondrial activation on ovarian cancer cells", *Toxicological Research*, 29(4), pp.257-261.
 63. Lakshmi S., Padmaja G., Remani P. (2011), "Antitumour effects of isocurcumenol isolated from *Curcuma zedoaria* rhizomes on human and murine cancer cells", *International Journal of Medicinal Chemistry*, doi: 10.1155/2011/253962.
 64. Kim K. I., Kim J. W., Hong B. S., Shin D. H., Cho H. Y., Kim H. K., Yang H. C. (2000), "Antitumor, genotoxicity and anticlastogenic activities of polysaccharide from *Curcuma zedoaria*", *Molecules and Cells*, 10(4), pp.392-398.
 65. Syu W. J., Shen C. C., Don M. J., Ou J. C., Lee G. H., Sun C. M. (1998), "Cytotoxicity of curcuminoids and some novel compounds from *Curcuma zedoaria*", *Journal of Natural Products*, 61(12), pp.1531-1534.
 66. Hamdi O. A., Rahman S. N., Awang K., Wahab N. A., Looi C. Y., Thomas N. F., Abd Malek S. N. (2014), "Cytotoxic constituents from the rhizomes of *Curcuma zedoaria*", *The Scientific World Journal*, doi: 10.1155/2014/321943.
 67. Syed Abdul Rahman S. N., Abdul Wahab N., Abd Malek S. N. (2013), "In vitro morphological assessment of apoptosis induced by antiproliferative constituents from the rhizomes of *Curcuma zedoaria*", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, doi: 10.1155/2013/257108.
 68. Kim M., Kim J. S., Hong J., Ji M. J., Lee Y. (2003), "Cytotoxic activity of the extracts from *Curcuma zedoaria*", *Toxicological Research*, 19(4), pp.293-296.

69. Shi H., Tan B., Ji G., Lu L., Cao A., Shi S., Xie J. (2013), "Zedoary oil (Ezhu You) inhibits proliferation of AGS cells", *Chinese Medicine*, 8, pp.1-11.
70. Lai E. Y., Chyau C. C., Mau J. L., Chen C. C., Lai Y. J., Shih C. F., Lin L. L. (2004), "Antimicrobial activity and cytotoxicity of the essential oil of *Curcuma zedoaria*", *The American journal of Chinese Medicine*, 32(2), pp.281-290.
71. Mau J. L., Lai E. Y., Wang N. P., Chen C. C., Chang C. H., Chyau C. C. (2003), "Composition and antioxidant activity of the essential oil from *Curcuma zedoaria*", *Food Chemistry*, 82(4), pp.583-591.
72. Chen W., Lu Y., Gao M., Wu J., Wang A., Shi R. (2011), "Anti-angiogenesis effect of essential oil from *Curcuma zedoaria* *in vitro* and *in vivo*", *Journal of Ethnopharmacology*, 133(1), pp.220-226.
73. Zhou L., Zhang K., Li J., Cui X., Wang A., Huang S., Zheng S., Lu Y., Chen W. (2013), "Inhibition of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis involved in reproductive toxicity induced by sesquiterpenoids of *Curcuma zedoaria* in rats", *Reproductive Toxicology*, 37, pp.62-69.
74. Chen C. C., Chen Y., Hsi Y. T., Chang C. S., Huang L. F., Ho C. T., Way T. D., Kao J. Y. (2013), "Chemical constituents and anticancer activity of *Curcuma zedoaria* roscoe essential oil against non-small cell lung carcinoma cells *in vitro* and *in vivo*", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(47), pp.11418-11427.
75. Su M. Q., Zhou Y. R., Li C. Q., Wang Z., Wang Y. L., Shen B. Y., Dou J. (2018), "Zedoary Turmeric oil induces senescence and apoptosis in human colon cancer HCT116 cells", *Natural Product Communications*, 13(7), pp.1934578X1801300731.
76. Zhou Y., Shen J., Xia L., Wang Y. (2015), "*Curcuma zedoaria* (Berg.) Rosc. essential oil and paclitaxel synergistically enhance the apoptosis of SKOV3 cells", *Molecular Medicine Reports*, 12(1), pp.1253-1257.
77. Wu W. Y., Luo Y. J., Cheng J. H. (1998), "Zedoary turmeric oil inhibits tranplantal hepatoma in rat via hepatic artery perfusion", *World Chinese Journal of Digestology*, 11, pp.260-263.
78. Pramiastuti O., Wahyuono S., Fakhrudin N., Astuti P. (2023), "Phytochemical and pharmacological activities of *Curcuma purpurascens* Blume, A review",

Journal of Tropical Biodiversity and Biotechnology, 8(1), doi: 10.22146/jtbb.75891.

79. Policegoudra R. S., Chandrashekhar R. H., Aradhya S. M., Singh L. (2011), "Cytotoxicity, platelet aggregation inhibitory and antioxidant activity of *Curcuma amada* Roxb. extracts", *Food Technology and Biotechnology*, 49(2), pp.162-168.
80. Ramachandran C., Portalatin G., Quirin K. W., Escalon E., Khatib Z., Melnick S. J. (2015), "Inhibition of AKT signaling by supercritical CO₂ extract of mango ginger (*Curcuma amada* Roxb.) in human glioblastoma cells", *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 12(4), pp.307-315.
81. González M. A., Mancebo-Aracil J., Tangarife-Castaño V., Agudelo-Goméz L., Zapata B., Mesa-Arango A., Betancur-Galvis L. (2010), "Synthesis and biological evaluation of (+)-labdadienedial, derivatives and precursors from (+)-sclareolide", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(9), pp.4403-4408.
82. Ramachandran C., Lollett I. V., Escalon E., Quirin K. W., Melnick S. J. (2015), "Anticancer potential and mechanism of action of mango ginger (*Curcuma amada* Roxb.) supercritical CO₂ extract in human glioblastoma cells", *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 20(2), pp.109-119.
83. Ramachandran C., Portalatin G. M., Prado A. M., Quirin K. W., Escalon. E., Melnick S. J. (2017), "In vivo antitumor effect of supercritical CO₂ extract of mango ginger (*Curcuma amada* Roxb) in U-87MG human glioblastoma nude mice xenografts", *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 22(2), pp.260-267.
84. Ramachandran C., Quirin K. W., Escalon E. A., Lollett I. V., Melnick S. J. (2015), "Therapeutic effect of supercritical CO₂ extracts of *Curcuma* species with cancer drugs in rhabdomyosarcoma cell lines", *Phytotherapy Research*, 29(8), pp.1152-1160.
85. Sahu B., Kenwat R., Chandrakar S. (2016), "Medicinal value of *Curcuma cassia* Roxb: an overview", *Pharmaceutical and Biosciences Journal*, pp.69-74.
86. Shaikh A. M., Shrivastava B., Apte K. G., Parab P. B., Sharma P., Navale S. D. (2016), "In-vitro screening of some medicinal plants on breast, ovary and colon

- cancer cell lines", *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 7(2), pp.11-17.
87. Karmakar I., Dolai N., Suresh Kumar R. B., Kar B., Roy S. N., Haldar P. K. (2013), "Antitumor activity and antioxidant property of *Curcuma caesia* against Ehrlich's ascites carcinoma bearing mice", *Pharmaceutical Biology*, 51(6), pp.753-759.
 88. Hadem K. L. H., Sharan R. N., Kma L. (2014), "Inhibitory potential of methanolic extracts of *Aristolochia tagala* and *Curcuma caesia* on hepatocellular carcinoma induced by diethylnitrosamine in BALB/c mice", *Journal of Carcinogenesis*, 13(7), doi: 10.4103/1477-3163.133520.
 89. Hadem K. L. H., Sharan R. N., Kma L. (2015), "Phytochemicals of *Aristolochia tagala* and *Curcuma caesia* exert anticancer effect by tumor necrosis factor- α -mediated decrease in nuclear factor kappaB binding activity", *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 7(1), pp.1-11.
 90. Lim T. K. (2016), *Edible medicinal and non-medicinal plants: Modified stems, roost, bulbs*, Springer.
 91. Kirana C. (2003), *Potential anticancer activity of in rhizomes of ginger species (Zingiberaceae family)*, University of Adelaide, South Australia.
 92. Hong G. W., Hong S. L., Lee G. S., Yaacob H., Abd Malek S. N. (2016), "Non-aqueous extracts of *Curcuma mangga* rhizomes induced cell death in human colorectal adenocarcinoma cell line (HT29) via induction of apoptosis and cell cycle arrest at G0/G1 phase", *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(1), pp.8-18.
 93. Karsono A. H., Tandrasasmita O. M., Tjandrawinata R. R. (2014), "Molecular effects of bioactive fraction of *Curcuma mangga* (DLBS4847) as a downregulator of 5 α -reductase activity pathways in prostatic epithelial cells", *Cancer Management and Research*, 6, pp.267.
 94. Rouhollahi E., Moghadamtousi S. Z., Al-Henhena N., Kunasegaran T., Hasanpourghadi M., Looi C. Y., Abd Malek S. N., Awang K., Abdulla M. A., Mohamed Z. (2015), "The chemopreventive potential of *Curcuma purpurascens* rhizome in reducing azoxymethane-induced aberrant crypt foci in rats", *Drug Design, Development and Therapy*, 9, pp.3911.

95. Hong S. L., Lee G. S., Syed Abdul Rahman S. N., Ahmed Hamdi O. A., Awang K., Aznam Nugroho N., Abd Malek S. N. (2014), "Essential oil content of the rhizome of *Curcuma purpurascens* Bl. (Temu Tis) and its antiproliferative effect on selected human carcinoma cell lines", *The Scientific World Journal*, doi: 10.1155/2014/397430.
96. Rahmat E., Lee J., Kang Y. (2021), "Javanese turmeric (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.): Ethnobotany, phytochemistry, biotechnology, and pharmacological activities", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, doi: 10.1155/2021/9960813.
97. Sutha D., Sabariah I., Surash R., Mun F. (2013), "In vivo toxicological investigations of standardized ethanolic extract of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. rhizome", *Journal of Natural Product and Plant Resources*, 3(1), pp.67-73.
98. Park J. H., Park K. K., Kim M. J., Hwang J. K., Park S. K., Chung W. Y. (2008), "Cancer chemoprotective effects of *Curcuma xanthorrhiza*", *Phytotherapy research: An international journal devoted to pharmacological and toxicological evaluation of natural product derivatives*, 22(5), pp.695-698.
99. Itokawa H., Hirayama F., Funakoshi K., Takeya K. (1985), "Studies on the antitumor bisabolane sesquiterpenoids isolated from *Curcuma xanthorrhiza*", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 33(8), pp.3488-3492.
100. Simamora A., Timotius K. H., Yerer M. B., Setiawan H., Mun'im A. (2022), "Xanthorrhizol, a potential anticancer agent, from *Curcuma xanthorrhiza* Roxb.", *Phytomedicine*, 105, pp.154359.
101. Oon S. F., Nallappan M., Tee T. T., Shohaimi S., Kassim N. K., Sa'ariwijaya M. S. F., Cheah Y. H. (2015), "Xanthorrhizol: a review of its pharmacological activities and anticancer properties", *Cancer Cell International*, 15(1), pp.1-15.
102. Chen Y., Zhu Z. P., Chen J., Zheng Y. F., Limsila B. J., Lu M. G., Gao T. H., Yang Q. S., Fu C. M., Liao W. (2021), "Terpenoids from *Curcumae Rhizoma*: Their anticancer effects and clinical uses on combination and versus drug therapies", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, pp.111350.
103. Zhao H., Wu L., Yan G., Chen Y., Zhou M., Wu Y., Li Y. (2021), "Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention", *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), pp.263.

104. Greten F. R., Grivennikov S. I. (2019), "Inflammation and cancer: Triggers, mechanisms, and consequences", *Immunity*, 51(1), pp.27-41.
105. Berkovich L., Ron I., Earon G., Abu-Ghanem S., Rimmon A., Lev-Ari S. (2012), "The role of medicinal herbs with anti-inflammatory properties in prevention and treatment of cancer", *Harefuah*, 151(11), pp.629-632, 654.
106. Aravindaram K., Yang N. S. (2010), "Anti-inflammatory plant natural products for cancer therapy", *Planta Medica*, 76(11), pp.1103-1117.
107. Rahaman M. M., Rakib A., Mitra S., Tareq A. M., Emran T. B., Shahid-Ud-Daula A. F. M., Amin M. N., Simal-Gandara J. (2020), "The genus *Curcuma* and inflammation: Overview of the pharmacological perspectives", *Plants (Basel)*, 10(1), doi: 10.3390/plants10010063.
108. Halliwell B. (1992), "Free radicals, antioxidants and human disease. Where are we now?", *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 119, pp.598-620.
109. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. (1990), "The antioxidants of human extracellular fluids", *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 280(1), pp.1-8.
110. Sindhi V., Gupta V., Sharma K., Bhatnaja S., Kumari R., Dhaka N. (2013), "Potential applications of antioxidants—A review", *Journal of Pharmacy Research*, 7(9), pp.828-835.
111. Marinescu S., Anghel R., Gruia M. I., Beuran M. (2014), "Involvement of reactive oxygen species in the mechanisms associated with cervical cancer specific treatment", *Chirurgia (Bucur)*, 109(6), pp.806-811.
112. Sreevalsan S., Safe S. (2013), "Reactive oxygen species and colorectal cancer", *Current Colorectal Cancer Reports*, 9, pp.350-357.
113. Sena L. A., Chandel N. S. (2012), "Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species", *Molecular Cell*, 48(2), pp.158-167.
114. Raninga P. V., Di Trapani G., Tonissen K. F. (2014), "Cross talk between two antioxidant systems, thioredoxin and DJ-1: consequences for cancer", *Oncoscience*, 1(1), pp.95.
115. Simone II C. B., Simone N. L., Simone V., Simone C. B. (2007), "Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival, Part 2", *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 13(2), pp.40-47.

116. Uttara B., Singh A. V., Zamboni P., Mahajan R. T. (2009), "Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options", *Current Neuropharmacology*, 7(1), pp.65-74.
117. Karikas G. A. (2011), "Chemoprevention molecular and biochemical mechanisms involved in cancer control and management", *Health Science Journal*, 5(2), pp.149.
118. Nandakumar V., Singh T., Katiyar S. K. (2008), "Multi-targeted prevention and therapy of cancer by proanthocyanidins", *Cancer Letters*, 269(2), pp.378-387.
119. Su C. C., Chen G. W., Lin J. G., Wu L. T., Chung J. G. (2006), "Curcumin inhibits cell migration of human colon cancer colo 205 cells through the inhibition of nuclear factor kappa B/p65 and down-regulates cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-2 expressions", *Anticancer Research*, 26(2A), pp.1281-1288.
120. Vauzour D., Rodriguez-Mateos A., Corona G., Oruna-Concha M. J. (2010), "Polyphenols and human health: prevention of disease and mechanisms of action", *Nutrients*, 2(11), pp.1106-1131.
121. Bose S., Panda A. K., Mukherjee S., Sa G. (2015), "Curcumin and tumor immune-editing: resurrecting the immune system", *Cell Division*, 10(1), pp.1-13.
122. Calabrese V., Bates T. E., Mancuso C., Cornelius C., Ventimiglia B., Cambria M. T., Di Renzo L., De Lorenzo A., Dinkova-Kostova A. T. (2008), "Curcumin and the cellular stress response in free radical-related diseases", *Molecular Nutrition & Food Research*, 52(9), pp.1062-1073.
123. Ungphaiboon S., Supavita T., Singchangchai P., Sungkarak S., Rattanasuwan P., Itharat A. (2005), "Study on antioxidant and antimicrobial activities of turmeric clear liquid soap for wound treatment of HIV patients", *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, 27(2), pp.269-578.
124. Taher M. M., Lammering G., Hershey C., Valerie K. (2003), "Curcumin inhibits ultraviolet light induced human immunodeficiency virus gene expression", *Molecular and Cellular Biochemistry*, 254, pp.289-297.
125. Thiagarajan M., Sharma S. S. (2004), "Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats", *Life Sciences*, 74(8), pp.969-985.

126. Lee C. J., Lee J. H., Seok J. H., Hur G. M., Park Y. C., Seol I. C., Kim Y. H. (2003), "Effects of baicalein, berberine, curcumin and hesperidin on mucin release from airway goblet cells", *Planta Medica*, 69(06), pp.523-526.
127. Koide T., Nose M., Ogihara Y., Yabu Y., Ohta N. (2002), "Leishmanicidal effect of curcumin *in vitro*", *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25(1), pp.131-133.
128. Xu S., Jiang B., Wang H., Shen C., Chen H., Zeng L. (2017), "Curcumin suppresses intestinal fibrosis by inhibition of PPAR γ -mediated epithelial-mesenchymal transition", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, doi: 10.1155/2017/7876064.
129. Arun N., Nalini N. (2002), "Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats", *Plant Foods for Human Nutrition*, 57, pp.41-52.
130. Sumbilla C., Lewis D., Hammerschmidt T., Inesi G. (2002), "The slippage of the Ca²⁺ pump and its control by anions and curcumin in skeletal and cardiac sarcoplasmic reticulum", *Journal of Biological Chemistry*, 277(16), pp.13900-13906.
131. Kamal-Eldin A., Frank J., Razdan A., Tengblad S., Basu S., Vessby B. (2000), "Effects of dietary phenolic compounds on tocopherol, cholesterol, and fatty acids in rats", *Lipids*, 35(4), pp.427-435.
132. Arulmozhi D. K., Sridhar N., Veeranjanyulu A., Arora S. K. (2006), "Preliminary mechanistic studies on the smooth muscle relaxant effect of hydroalcoholic extract of *Curcuma caesia*", *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 6(3-4), pp.117-124.
133. Baghel S. S., Baghel R. S., Sharma K., Sikarwar I. (2013), "Pharmacological activities of *Curcuma caesia*", *International Journal of Green Pharmacy*, 7, pp.1-5.
134. Panich U., Kongtaphan K., Onkoksoong T., Jaemsak K., Phadungrakwittaya R., Thaworn A., Pravitt A., Adisak W. (2010), "Modulation of antioxidant defense by *Alpinia galanga* and *Curcuma aromatica* extracts correlates with their inhibition of UVA-induced melanogenesis", *Cell Biology and Toxicology*, 26(2), pp.103-116.

135. Saxena P. N., Anand S., Saxena N., Bajaj P. (2009), "Effect of arsenic trioxide on renal functions and its modulation by *Curcuma aromatica* leaf extract in albino rat", *Journal of Environmental Biology*, 30(4), pp.527-531.
136. Marina G. D., Kekuda T. R., Sudarshan S. J. (2008), "Antitussive activity of ethanolic extract of *Curcuma aromatica* rhizomes on sulfur dioxide induced cough in mice", *Ancient Science of Life*, 27(3), pp.36-40.
137. Kumar A., Chomwal R., Kumar P., Renu S. (2009), "Antiinflammatory and wound healing activity of *Curcuma aromatica* Salisb extract and its formulation", *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 1(1), pp.304-310.
138. Võ Văn Chi (2012), *Từ điển cây thuốc Việt Nam, tập 2*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.204-209.
139. Viện Dược liệu (2003), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam, tập 2*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, tr.358.
140. Chaveerach A., Sudmoon R., Tanee T., Mookkamul P., Sattayasai N., Sattayasai J. (2008), "Two new species of *Curcuma* (Zingiberaceae) used as cobra-bite antidotes", *Journal of Systematics and Evolution*, 46(1), pp.80.
141. Salama R., Sattayasai J., Gande A. K., Sattayasai N., Davis M., Lattmann E. (2012), "Identification and evaluation of agents isolated from traditionally used herbs against *Ophiophagus hannah* venom", *Drug Discoveries & Therapeutics*, 6(1), pp.18-23.
142. Tungcharoen P., Sudsai T., Leejae S., Wattanapiromsakul C., Tansakul P., Tewtrakul S. (2016), "Wound healing activity of *Curcuma zedoaroides*", *Songklanakarin Journal of Science & Technology*, 38(6), pp.621-630.
143. Nguyễn Văn Nhung (2010), *Bệnh ung thư cách phòng và điều trị*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
144. Nguyễn Bá Đức (2009), *Ung thư học đại cương*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam.
145. Thapliyal A., Khar R. K., Chandra A. (2018), "Overview of cancer and medicinal herbs used for cancer therapy", *Asian Journal of Pharmaceutics* 12(1), pp.1-8.
146. Lodish H. và cs. (Hung N. X. và cs. dịch) (2018), *Sinh học phân tử của tế bào, tập 5, chương 24*, Nhà xuất bản trẻ, Hà Nội, tr.326-327.

147. American Cancer Society: Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures. In. Atlanta: GA: American Cancer Society 2007.
148. Anand P., Kunnumakara A. B., Sundaram C., Harikumar K. B., Tharakan S. T., Lai O. S., Sung B., Aggarwal B. B. (2008), "Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes", *Pharmaceutical Research*, 25(9), pp.2097-2116.
149. Lodish H. và cs. (Hung N. X. và cs. dịch) (2018), *Sinh học phân tử của tế bào, tập 5, chương 24*, Nhà xuất bản trẻ, Hà Nội, tr.325-400.
150. Jemal A., Bray F., Center M. M., Ferlay J., Ward E., Forman D. (2011), "Global cancer statistics", *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61(2), pp.69-90.
151. Tannock I. F., Hills R. P., Bristow R. G., Harrington L. (2005), *The basic science of oncology, 4th ed.*, McGraw-Hill: New York.
152. Fraumeni J. F., Schottenfeld D., Marshall J. M. (2006), *Cancer epidemiology and prevention*, Oxford University Press: Oxfordshire. 97 97.
153. Bộ môn ung thư - Đại học Y Hà Nội (2005), *Ung thư học đại cương: Bài 3: Cơ chế sinh bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
154. Dingli D., Nowak M. A. (2006), "Cancer biology: infectious tumour cells", *Nature*, 443 (7107), pp.35-36.
155. Weber G. F. (2007), *Molecular Mechanisms of Cancer*, Springer P.O. Box 17, 3300 AA Dordrecht, the Netherlands, pp.7-28.
156. Croce C. M. (2008), "Oncogenes and cancer", *The New England Journal of Medicine*, 358(5), pp.502-511.
157. Knudson A. G. (2001), "Two genetic hits (more or less) to cancer", *Nature reviews: Cancer*, 1 (2), pp.157-162.
158. William B. C., Gregory J. T. (2002), *The molecular basis of human cancer*, Human Press Inc.: Totowa, New Jersey 07512.
159. Nelson D. A., Tan T. T., Rabson A. B., Anderson D., Degenhardt K., White E. (2004), "Hypoxia and defective apoptosis drive genomic instability and tumorigenesis", *Genes & Development* 18(17), pp.2095-2107.
160. Merlo L. M., Pepper J. W., Reid B. J., Maley C. C. (2006), "Cancer as an evolutionary and ecological process", *Natural Review Cancer*, 6(12), pp.924-935.

161. Crawford L. (1983), "The 53,000-dalton cellular protein and its role in transformation", *International Review of Experimental Pathology*, 25, pp.1-50.
162. Vousden K. H., Lane D. P. (2007), "p53 in health and disease", *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(4), pp.275-283.
163. Whibley C., Pharoah P. D. P., Hollstein M. (2009), "p53 polymorphisms: cancer implications", *Nature Reviews Cancer*, 9(2), pp.95-107.
164. Vogelstein B., Lane D., Levine A. J. (2000), "Surfing the p53 network", *Nature*, 408(6810), pp.307-310.
165. George P. (2011), "p53 how crucial is its role in cancer", *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 3(2), pp.19-25.
166. Karimian A., Ahmadi Y., Yousefi B. (2016), "Multiple functions of p21 in cell cycle, apoptosis and transcriptional regulation after DNA damage", *DNA Repair*, 42, pp.63-71.
167. Mirzayans R., Andrais B., Kumar P., Murray D. (2017), "Significance of wild-type p53 signaling in suppressing apoptosis in response to chemical genotoxic agents: impact on chemotherapy outcome", *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5), pp.928.
168. Martínez-Limón A., Joaquin M., Caballero M., Posas F., de Nadal E. (2020), "The p38 pathway: From biology to cancer therapy", *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), pp.1913.
169. Kudaravalli S., den Hollander P., Mani S. A. (2022), "Role of p38 MAP kinase in cancer stem cells and metastasis", *Oncogene*, 41(23), pp.3177-3185.
170. Zaczek A., Brandt B., Bielawski K. P. (2005), "The diverse signaling network of EGFR, HER2, HER3 and HER4 tyrosine kinase receptors and the consequences for therapeutic approaches", *Histology and Histopathology*, 20, pp.1005-1015.
171. Hsu J. L., Hung M. C. (2016), "The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer", *Cancer and Metastasis Reviews*, 35(4), pp.575-588.
172. Nicholson R. I., Gee J. M. W., Harper M. E. (2001), "EGFR and cancer prognosis", *European Journal of Cancer*, 37, pp.9-15.

173. Yarden Y. (2001), "The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities", *European Journal of Cancer*, 37, pp.3-8.
174. Bianco R., Gelardi T., Damiano V., Ciardiello F., Tortora G. (2007), "Rational bases for the development of EGFR inhibitors for cancer treatment", *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(7-8), pp.1416-1431.
175. Mosmann T. (1983), "Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays", *Journal of Immunological Methods*, 65(1-2), pp.55-63.
176. Monks A., Scudiero D., Skehan P., Shoemaker R., Paull K., Vistica D., Hose C., Langley J., Cronise P., Vaigro-Wolff A., Gray-Goodrich M. (1991), "Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines", *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 83(11), pp.757-766.
177. <https://www.sigmaaldrich.com/VN/en/product/roche/11465015001>.
178. <https://www.sigmaaldrich.com/VN/en/technical-documents/protocol/cell-culture-and-cell-culture-analysis/cell-counting-and-health-analysis/cell-proliferation-reagent-wst-1>.
179. Skehan P., Storeng R., Scudiero D., Monks A., McMahon J., Vistica D., Warren J. T., Bokesch H., Kenney S., Boyd M. R. (1990), "New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening", *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 82(13), pp.1107-1112.
180. McGaw L. J., Elgorashi E. E., Eloff J. N. (2014), *Cytotoxicity of African medicinal plants against normal animal and human cells*, in *Toxicological Survey of African Medicinal Plants*, Victor Kuete, Editor, Elsevier, pp.181-233.
181. Bộ Y tế (2017), *Dược điển Việt Nam V - Tập 2, Phụ lục 12.7 - Định lượng tinh dầu trong dược liệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, PL-274-275.
182. Bộ Y tế (2017), *Dược điển Việt Nam V - Tập 2, Phụ lục 9.6 - Xác định mất khối lượng do làm khô*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
183. Herath I. C., Wijayasiriwardene T. D. C. M. K., Premakumara G. A. S. (2017), "Comparative GC-MS analysis of all *Curcuma* species grown in Sri Lanka by multivariate test", *Ruhuna Journal of Science*, 8(2), pp.1-9.

184. Adams R. P. (2001), *Identification of essential oil components by gas chromatography/quadrupole mass spectroscopy*, Allured Publishing, Carol Stream, Illinois.
185. Nguyễn Thượng Dong (2006), *Nghiên cứu thuốc từ thảo dược*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội.
186. Nguyễn Kim Phi Phụng (2007), *Phương pháp cô lập hợp chất hữu cơ*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh.
187. Nguyễn Kim Phi Phụng (2004), *Khối phổ*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh.
188. Nguyễn Kim Phi Phụng (2005), *Phổ NMR sử dụng trong phân tích hữu cơ*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh.
189. Fajriah S., Megawati M., Hudiyono S., Kosela S., Hanafi M. (2017), *Chemical constituents and potential cytotoxic activity of n-hexane fraction from Myristica fatua Houtt leaves*, AIP Conference Proceedings, AIP Publishing, doi: 10.1063/1.4991191.
190. Truong Minh Nhut, Tran Thi Thuy Quynh, Nguyen Thanh To Nhi, Nguyen Hoang Khanh Linh (2024), "GC-MS analysis and cytotoxic activity of the n-hexane fraction from *Curcuma sahuynhensis* Škornick. & NS Lý leaves collected in Vietnam", *Plant Science Today*, 11(1), pp.308-315.
191. Zhang Y., Cai X. J., Xu Y. P., Pan Y., Zheng X. (2013), "Simultaneous determination of five compounds by HPLC and its application to the suitable harvest time for medicinal plant *Curcuma wenyujin*", *Asian Journal of Chemistry*, 25(6), pp.3335.
192. ICH (2005), *Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2(R1)*, ICH Harmonized Tripartite guidelines, pp.1-13.
193. AOAC International (2013), *Appendix K: Guidelines for dietary supplements and botanicals, PART I: AOAC guidelines for single-laboratory validation of chemical methods for dietary supplements and botanicals*.
194. Hughes J. P., Rees S., Kalindjian S. B., Philpott K. L. (2011), "Principles of early drug discovery", *British Journal of Pharmacology*, 162(6), pp.1239-1249.
195. Hoa H. T., Thu N. T., Dong N. T., Oanh T. T., Hien T. T., Ha D. T. (2020), "Effects of compounds from *Physalis angulata* on fatty acid synthesis and

- glucose metabolism in HepG2 cells via the AMP-activated protein kinase pathway", *Natural Product Sciences*, 26(3), pp.200-206.
196. Holtje H. D., Folkers G., Luzar A. (1998), *Molecular modeling, basic principles and applications*, American Institute of Physics.
 197. Narsinghani T., Sharma M. C., Bhargav S. (2013), "Synthesis, docking studies and antioxidant activity of some chalcone and aurone derivatives", *Medicinal Chemistry Research*, 22, pp.4059-4068.
 198. Vyas V. K., Ukawala R. D., Ghate M., Chintla C. (2012), "Homology modeling a fast tool for drug discovery: current perspectives", *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74(1), pp.1-17.
 199. Aertgeerts K., Skene R., Yano J., Sang B. C., Zou H., Snell G., Jennings A., Iwamoto K., Habuka N., Hirokawa A., Ishikawa T. (2011), "Structural analysis of the mechanism of inhibition and allosteric activation of the kinase domain of HER2 protein", *Journal of Biological Chemistry*, 286(21), pp.18756-18765.
 200. Park J. H., Liu Y., Lemmon M. A., Radhakrishnan R. (2012), "Erlotinib binds both inactive and active conformations of the EGFR tyrosine kinase domain", *Biochemical Journal*, 448(Pt 3), pp.417.
 201. Halgren T. A. (1999), "MMFF VI. MMFF94s option for energy minimization studies", *Journal of Computational Chemistry*, 20(7), pp.720-729.
 202. Eberhardt J., Santos-Martins D., Tillack A. F., Forli S. (2021), "AutoDock Vina 1.2. 0: New docking methods, expanded force field, and python bindings", *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(8), pp.3891-3898.
 203. Tran T. H., Thuy P. T., Thuan V. T., Ha N. X., Van H. N., Nguyen N. H., Nguyen T. H., Tuan N. H., Van C. T., Hien N. T. T., Giang L. D. (2023), "Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil obtained from the rhizomes of *Kaempferia champasakensis*: *in vitro* and molecular docking studies", *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 26(4), pp.1-12.
 204. Pham T. V., Ha N. X., Luyen N. D., Xuan T. H., Le Quoc T., Hung N. H., The S. N. (2023), "Chemical composition, mosquito larvicidal and antimicrobial activities, and molecular docking study of essential oils of *Cinnamomum melastomaceum*, *Neolitsea buisanensis* and *Uvaria microcarpa* from Vietnam", *Chemistry & Biodiversity*, 20(9), pp.e202300652.

205. Liu Y., Ma J., Zhao Q., Liao C., Ding L., Chen L., Zhao F., Qiu F. (2013), "Guaiane-type sesquiterpenes from *Curcuma phaeocaulis* and their inhibitory effects on nitric oxide production", *Journal of Natural Products*, 76(6), pp.1150-1156.
206. Quang T. H., Lee D. S., Kim Y., Oh H., Baek H., Kim Y. C. (2014), "A new germacrane-type sesquiterpene from Fermented *Curcuma longa* L.", *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 35(7), pp.2201-2204.
207. Kuroyanagi M., Ueno A., Ujiie K., Sato S. (1987), "Structures of sesquiterpenes from *Curcuma aromatica* Salisb", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 35(1), pp.53-59.
208. Lou Y., Zhao F., He H., Peng K. F., Zhou X. H., Chen L. X., Qiu F. (2009), "Guaiane-type sesquiterpenes from *Curcuma wenyujin* and their inhibitory effects on nitric oxide production", *Journal of Asian Natural Products Research*, 11(8), pp.737-747.
209. Jia N., Xiao C. M., Xiu L. X., Hong W. J., Dean G. (2008), "Structural determination of two new sesquiterpenes biotransformed from germacrone by *Mucor alternata*", *Magnetic Resonance in Chemistry*, 46(2), pp.178-181.
210. Kuroyanagi M., UENO A., Koyama K., Natori S. (1990), "Structures of sesquiterpenes of *Curcuma aromatica* Salisb. II.: Studies on minor sesquiterpenes", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 38(1), pp.55-58.
211. Masuda T., Jitoe A., Nakatani N. (1991), "Structure of aerugidiol, a new bridge-head oxygenated guaiane sesquiterpene", *Chemistry Letters*, 20(9), pp.1625-1628.
212. Huang H. F., Zheng C. J., Mo Z. R., Yin W. Q., Chen G. Y., Han C. R., Huang X. (2016), "Antibacterial sesquiterpenoids from the petroleum ether extract of *Curcuma wenyujin* Dreg", *Chemistry of Natural Compounds*, 52(3), pp.527-530.
213. Jang H. J., Kim J. H., Oh H. M., Kim M. S., Jo J. H., Jung K., Lee S., Kim Y. H., Lee W. S., Lee S. W., Rho M. C. (2016), "Sesquiterpenoids from the rhizomes of *Curcuma phaeocaulis* and their inhibitory effects on LPS-induced TLR4 activation", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 64(7), pp.1062-1066.
214. Firman K., Kinoshita T., Itai A., Sankawa U. (1988), "Terpenoids from *Curcuma heyneana*", *Phytochemistry*, 27(12), pp.3887-3891.

215. Hamdi O. A. A., Ye L. J., Kamarudin M. N. A., Hazni H., Paydar M., Looi C. Y., Shilpi J. A., Kadir H. A., Awang K. (2015), "Neuroprotective and antioxidant constituents from *Curcuma zedoaria* rhizomes", *Records of Natural Products*, 9(3), pp.349-355.
216. Zhang L. S., Shen S. N., Gao Y. L., Shi S. Y., Zhou C. X., Mo J. X., Xu Y. K., Lin L. G., Gan L. S. (2019), "Tautomerism and bioactivities of curcumenol, a common sesquiterpenoid widely existing in edible plants", *Food & Function*, 10(3), pp.1288-1294.
217. Zhang P., Huang W., Song Z., Zhang M., Cheng L., Cheng Y., Qu H., Ma Z. (2008), "Cytotoxic diterpenes from the radix of *Curcuma wenyujin*", *Phytochemistry Letter*, 1(2), pp.103-106.
218. Inayama S., Gao J., Harimaya K., Iitaka Y., Guo Y., Kawamata T. (1985), "Stereostructure of curdione", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 33(3), pp.1323-1326.
219. Hamdi O. A. A., Anouar E. H., Shilpi J. A., Trabolsy Z. B. K. A., Zain S. B. M., Zakaria N. S. S., Zulkefeli M., Weber J. F. F., Malek S. N. A., Rahman S. N. S. A., Awang K. (2015), "A quantum chemical and statistical study of cytotoxic activity of compounds isolated from *Curcuma zedoaria*", *International Journal of Molecular Sciences*, 16(5), pp.9450-9468.
220. Zhang F., Li Y., Zhu T., Zhang W., Qin B., You S. (2018), "Absolute configuration of curdione and its three isomers by NMR, ECD and DFT calculations: an insight into the scope of unsaturated ketone helicity rule based on an ECD study", *Asian Journal of Traditional Medicines*, 13(1), pp.1-9.
221. Đặng Thị Tuyết Anh, Nguyễn Thị Hiền, Hoàng Thị Phương, Nguyễn Tuấn Anh, Ngô Quốc Anh, Dương Hồng Anh, Phạm Hùng Việt, Nguyễn Văn Tuyền (2018), "Nghiên cứu phân lập thành phần hóa học của cây Lá gan *Pellionia latifolia* (Blume) Boerl.(Urticaceae) thu hái ở Yên Bái", *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Tự nhiên và Công nghệ*, 34(4), tr.83-88.
222. Zhang K. Y., Lyu L. L., Chen J. X., Xu J. Y., Li Q., Wu Y., Zheng L. (2021), "Effect of curdione on MDA-MB-231 cell cycle and apoptosis", *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 24, pp.74-81.

223. Sun X. R., Yang K., Lyu L. L., Chen J. X., Guo Y. B., Ruan M., Ying H. F., Shen X. H., Zheng L. (2019), "Effect and mechanism of curdione on migration and invasion of breast cancer HCC1937 cells", *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 24, pp.66-73.
224. Li J., Bian W. H., Wan J., Zhou J., Lin Y., Wang J. R., Wang Z. X., Shen Q., Wang K. M. (2014), "Curdione inhibits proliferation of MCF-7 cells by inducing apoptosis", *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(22), pp.9997-10001.
225. Wang C., Guo J., Wu Z. A. (2021), "Combinative treatment of curdione and docetaxel triggers reactive oxygen species (ROS)-mediated intrinsic apoptosis of triple-negative breast cancer cells", *Bioengineered*, 12(2), pp.10037-10048.
226. Wei C., Li D., Liu Y., Wang W., Qiu T. (2021), "Curdione induces antiproliferation effect on human uterine leiomyosarcoma via targeting IDO1", *Frontiers in Oncology*, 11, pp.637024.
227. Li D. H, Wang W. (2020), "Curdione induces G2/M phase arrest, apoptosis and autophagy via COX2 mediate IDO1 expression through PKC δ /GSK3 β / β -catenin pathway in human uterine leiomyosarcoma", *Research Square*, doi: 10.21203/rs.3.rs-63541/v1.
228. Wang F., Sun Z., Yang H., Yang G., Zhang Q., Yang Q., Zhu Y., Xu W., Wu X. (2023), "Curdione regulates ferroptosis in colorectal cancer via N6-methyladenosine", *Chinese Medicine*, doi: 10.21203/rs.3.rs-2723042/v1.
229. Tra N. T., Ha N. X., Tuyen N. V., Thuy Linh N. T., Thu Ha N. T., Cham B. T., Tu Anh L. T., Hai Yen L. T., The Son N. (2023), "Essential oils of *Alpinia vietnamica* rhizomes and leaves: Chemical composition, cytotoxicity, α -glucosidase inhibition, and molecular docking approach", *Natural Product Communications*, 18(10), pp.1934578X231206280.
230. Pham Ty Viet, Le Huu Cuong, Tran Thi Hong Ha, Nguyen Dinh Luyen, Nguyen Xuan Ha, Thao Xuan Hoang, Nguyen Thanh Hao, Dong Huy Gioi, Ta Thi Thu Thuy, Ninh The Son (2023), "Essential oils of the leaves of *Epaltes australis* Less. and *Lindera myrrha* (Lour.) Merr.: Chemical composition, antimicrobial, anti-inflammatory, tyrosinase inhibitory, and molecular docking studies", *Chemistry & Biodiversity*, 20(12), pp.e202301192.

231. Yang F. Q., Wang Y. T., Li S. P. (2006), "Simultaneous determination of 11 characteristic components in three species of *Curcuma* rhizomes using pressurized liquid extraction and high-performance liquid chromatography", *Journal of Chromatography A*, 1134(1), pp.226-231.
232. Zhu J. J., An Y. W., Hu G., Yin G. P., Zhang Q. W., Wang Z. M. (2013), "Simultaneous determination of multiple sesquiterpenes in *Curcuma wenyujin* herbal medicines and related products with one single reference standard", *Molecules*, 18(2), pp.2110-2121.
233. Jambunathan S., Bangarusamy D., Padma P. R., Sundaravadivelu S. (2014), "Cytotoxic activity of the methanolic extract of leaves and rhizomes of *Curcuma amada* Roxb against breast cancer cell lines", *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7, pp.S405-S409.
234. Kim D. W., Lee S. M., Woo H. S., Park J. Y., Ko B. S., Heo J. D., Ryu Y. B., Lee W. S. (2016), "Chemical constituents and anti-inflammatory activity of the aerial parts of *Curcuma longa*", *Journal of Functional Foods*, 26, pp.485-493.
235. Ahn D., Lee E. B., Ahn M. S., Lim H. W., Xing M. M., Tao C., Yang J. H., Kim D. K. (2012), "Antioxidant constituents of the aerial parts of *Curcuma longa*", *Korean Journal of Pharmacognosy*, 43(4), pp.274-278.
236. Hong Thien Van, Pham Tan Viet, Le Van Son, Le Thanh Tho, Nguyen Quoc Hung, Tran Thi Tuong An, Dam Sao Mai (2023), "Chemical composition and antibacterial activity of essential oils from the aerial part of *Curcuma xanthella*", *Chemistry of Natural Compounds*, 59(5), pp.963-965.
237. Dosoky N. S., Setzer W. N. (2018), "Chemical composition and biological activities of essential oils of *Curcuma* species", *Nutrients*, 10(9), pp.1196.
238. Duong L., Mentreddy S. R., Satyal R., Satyal P., Setzer W. N. (2022), "Essential oil chemotypes of four vietnamese *Curcuma* species cultivated in North Alabama", *Horticulturae*, 8(5), pp.360.
239. Tran Trung Hieu, Dau Xuan Duc, Nguyen Thi Chung, Nguyen Thi Thu Hien, Nguyen Ngoc Hieu, Nguyen Thi Giang An, Hoang Van Trung, Nguyen Dang Khoa, Nguyen Danh Duc, Tran Van Chen (2023), "Phytochemical analysis of the essential oils from the rhizomes of three Vietnamese *Curcuma* species and their

- antimicrobial activity", *Natural Product Communications*, 18(4), pp.1934578X231167229.
240. Thin D. B., Thinh B. B., Hanh D. H. (2022), "Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils from leaves and rhizomes of *Curcuma zedoaria* obtained via supercritical fluid extraction", *Nexo Revista Científica*, 35(04), pp.1091-1098.
 241. Sirat H. M., Jamil S., Hussain J. (1998), "Essential oil of *Curcuma aeruginosa* Roxb. from Malaysia", *Journal of Essential Oil Research*, 10(4), pp.453-458.
 242. Dung N. X., Tuyet N. T. B., Leclercq P. A. (1995), "Characterization of the leaf oil of *Curcuma aeruginosa* Roxb. from Vietnam", *Journal of Essential Oil Research*, 7, pp.657-659.
 243. Angel G. R., Menon N., Vimala B., Nambisan B. (2014), "Essential oil composition of eight starchy *Curcuma* species", *Industrial Crops and Products*, 60, pp.233-238.
 244. Dung N. X., Tuyet N. T. B., Van Khlen P., Barthel A., Leclercq P. A. C. (1998), "Chemical composition of the flower oil of *Curcuma pierreana* Gagnep. from Vietnam", *Journal of Essential Oil Research*, 10(5), pp.527-528.
 245. Muniyappan N., Nagarajan N. S. (2014), "Green synthesis of gold nanoparticles using *Curcuma pseudomontana* essential oil, its biological activity and cytotoxicity against human ductal breast carcinoma cells T47D", *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 2(4), pp.2037-2044.
 246. Wahab I. R. A., Blagojević P. D., Radulović N. S., Boylan F. (2011), "Volatiles of *Curcuma mangga* Val. & Zijp (Zingiberaceae) from Malaysia", *Chemistry & Biodiversity*, 8(11), pp.2005-2014.
 247. Nguyen Thi Hien, Dinh Thi Cuc, Nguyen Thi Thanh Thuy, Hoang Hiep, Vu Thi Huyen, Doan Thi Thuy Ai, Nguyen Xuan Nhiem (2024), "Labdane-type diterpenoids and sesquiterpenes from *Curcuma aromatica* and their nitric oxide inhibitory activity in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages", *Journal of Asian Natural Products Research*, 26(3), pp.387-393.
 248. Sesavanh Menvilay, Võ Thị Thanh Bình, Daosadet Sythongbay, Lê Thị Tuyết Anh, Nguyễn Minh Nguyệt, Đào Hùng Cường (2016), "Xác định thành phần hóa

- học của thân rễ Nghệ đen Champasak-Lào và Gia Lai-Việt Nam", *Tạp chí Khoa học và Công nghệ-Đại học Đà Nẵng*, 1(98), tr.107-111.
249. Phùng Như Hoa, Tạ Thị Thủy, Nguyễn Thị Thu Trang, Phan Thị Trang, Nguyễn Văn Tài (2019), "Các hợp chất sesquiterpen phân lập từ phân đoạn *n*-hexan của thân rễ cây Nghệ ten đồng", *Tạp chí Dược liệu*, 24(1), tr.23-28.
250. Truong Nhat Van Do, Le Hai Xuan, Le Tho Huu, Nguyen Mai Thanh Thi (2021), "Chemical constituents of the rhizomes of *Curcuma zedoaria*", *Science & Technology Development Journal: Natural Sciences*, 5(2), pp.1078-1085.
251. Hong Thien Van, Tran Minh Dang, Tran Thi Kim Ngan, Nguyen Thi Dieu Hanh, Nguyen Ngoc An, Huynh Nguyen Tuong An, Nguyen Quoc Hung, Le Thanh Tho, Phi Nga Nguyen, Pham Tan Viet (2023), "Chemical profiles and antibacterial activity of acetone extract of two *Curcuma* species from Vietnam", *Plant Science Today*, 10(2), pp.83-89.
252. Deng C., Ji J., Li N., Yu Y., Duan G., Zhang X. (2006), "Fast determination of curcumol, curdione and germacrone in three species of *Curcuma* rhizomes by microwave-assisted extraction followed by headspace solid-phase microextraction and gas chromatography–mass spectrometry", *Journal of Chromatography A*, 1117(2), pp.115-120.
253. Chen Y. (2005), "Quantitative determination of curcumol, germacrone and curdione from zedora rhizome by GC-MS", *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 25(7), pp.827-830.
254. Zhang L., Yang Z., Wei J., Su P., Pan W., Zheng X., Zhang K., Lin L., Tang J., Fang Y., Du Z. (2017), "Essential oil composition and bioactivity variation in wild-growing populations of *Curcuma phaeocaulis* Valetton collected from China", *Industrial Crops and Products*, 103, pp.274-282.
255. Kang M. R., Park S. K., Lee C. W., Cho I. J., Jo Y. N., Yang J. W., Kim J. A., Yun J., Lee K. H., Kwon H. J., Kim B. W. (2012), "Widdrol induces apoptosis via activation of AMP-activated protein kinase in colon cancer cells", *Oncology Reports*, 27(5), pp.1407-1412.
256. Jin S., Yun H. J., Jeong H. Y., Oh Y. N., Park H. J., Yun S. G., Kim B. W., Kwon H. J. (2015), "Widdrol, a sesquiterpene isolated from *Juniperus chinensis*,

- inhibits angiogenesis by targeting vascular endothelial growth factor receptor 2 signaling", *Oncology Reports*, 34(3), pp.1178-1184.
257. Kwon H. J., Lee E. W., Hong Y. K., Yun H. J., Kim B. W. (2010), "Widdrol from *Juniperus chinensis* induces apoptosis in human colon adenocarcinoma HT29 cells", *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 15, pp.167-172.
 258. Oh Y. N., Hong Y. K., Yun H. J., Lee E. W., Lee H. T., Choi Y. H., Park C., Kwon H. J., Kim B. W. (2009), "Apoptosis induced by widdrol in human lung carcinoma cells", *Cancer Prevention Research* 14(3), pp.256-264.
 259. Yun H. J., Jung J. H., Kwon H. J., Hyun S. K., Choi Y. H., Park J. H., Kim B. W. (2011), "Widdrol induces apoptosis in human cervical carcinoma HeLa cells", *Cancer Prevention Research* 16(3), pp.255-262.
 260. Yun H. J., Hyun S. K., Park J. H., Kim B. W., Kwon H. J. (2012), "Widdrol activates DNA damage checkpoint through the signaling Chk2–p53–Cdc25A–p21–MCM4 pathway in HT29 cells", *Molecular and Cellular Biochemistry*, 363, pp.281-289.
 261. Hong Y. K., Oh Y. N., Hyun S. K., Yun H. J., Hwang H. J., Lee E. W., Kim B. W., Kwon H. J. (2009), "Widdrol induces cell cycle arrest and MCM down expression in human lung carcinoma cells", *Cancer Prevention Research* 14(3), pp.265-273.
 262. Salehi B., Upadhyay S., Orhan I. E., Jugran A. K., Jayaweera S. L. D., Dias D. A., Sharopov F., Taheri Y., Martins N., Baghalpour N., Cho W. C. (2019), "Therapeutic potential of α - and β -pinene: A miracle gift of nature", *Biomolecules*, 9(11), pp.738.
 263. Wang Y., Li J., Guo J., Wang Q., Zhu S., Gao S., Yang C., Wei M., Pan X., Zhu W., Ding D. (2017), "Cytotoxic and antitumor effects of curzerene from *Curcuma longa*", *Planta Medica*, 83(01/02), pp.23-29.
 264. Cheng B., Hong X. L., Wang L. F., Cao Y. Y., Qin D. L., Zhou H., Gao D. S. (2022), "Curzerene suppresses progression of human glioblastoma through inhibition of glutathione S-transferase A4", *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 28(5), pp.690-702.

265. Cai Z. M., Peng J. Q., Chen Y., Tao L., Zhang Y. Y., Fu L. Y., Long Q. D., Shen X. C. (2021), "1,8-Cineole: A review of source, biological activities, and application", *Journal of Asian Natural Products Research*, 23(10), pp.938-954.
266. Yang Z. J., Huang S. Y., Zhou D. D., Xiong R. G., Zhao C. N., Fang A. P., Zhang Y. J., Li H. B., Zhu H. L. (2022), "Effects and mechanisms of curcumin for the prevention and management of cancers: An updated review", *Antioxidants*, 11(8), pp.1481.
267. Nair A., Amalraj A., Jacob J., Kunnumakkara A. B., Gopi S. (2019), "Non-curcuminoids from turmeric and their potential in cancer therapy and anticancer drug delivery formulations", *Biomolecules*, 9(1), pp.13.
268. Li J., Sun Y., Li G., Cheng C., Sui X., Wu Q. (2024), "The extraction, determination, and bioactivity of curcumenol: A comprehensive review", *Molecules*, 29(3), pp.656.
269. Hsiao J. W., Chen L. C., Lin C. L., Chang T. H., Chen C. L., Sung P. J., Cheng M. J., Hung C. J., Chen J. J. (2020), "A new sesquiterpenoid and bioactive constituents of *Curcuma zedoaria*", *Chemistry of Natural Compounds*, 56(6), pp.1076-1080.
270. Malek S. N. A., Lee G. S., Hong S. L., Yaacob H., Wahab N. A., Faizal Weber J. F., Shah S. A. A. (2011), "Phytochemical and cytotoxic investigations of *Curcuma mangga* rhizomes", *Molecules*, 16(6), pp.4539-4548.
271. Songsri S., Nuntawong N. (2016), "Cytotoxic labdane diterpenes from *Hedychium ellipticum* Buch.-Ham. ex Sm", *Molecules*, 21(6), pp.749.
272. Islam M. T., Ali E. S., Uddin S. J., Shaw S., Islam M. A., Ahmed M. I., Shill M. C., Karmakar U. K., Yarla N. S., Khan I. N., Billah M. M. (2018), "Phytol: A review of biomedical activities", *Food and Chemical Toxicology*, 121, pp.82-94.
273. Martinez L. A., Yang J., Vazquez E. S., Rodriguez-Vargas Mdel C., Olive M., Hsieh J. T., Logothetis C. J., Navone N. M. (2002), "p21 modulates threshold of apoptosis induced by DNA-damage and growth factor withdrawal in prostate cancer cells", *Carcinogenesis*, 23(8), pp.1289-1296.
274. Bizarro A., Ferreira I. C. F. R., Soković M., Van Griensven L. J. L. D., Sousa D., Vasconcelos M. H., Lima R. T. (2015), "*Cordyceps militaris* (L.) Link fruiting

body reduces the growth of a non-small cell lung cancer cell line by increasing cellular levels of p53 and p21", *Molecules*, 20(8), pp.13927-13940.

275. Kim M. J., Kawk H. W., Kim S. H., Lee H. J., Seo J. W., Lee C. Y., Kim Y. M. (2022), "The p53-driven anticancer effect of ribes fasciculatum extract on ags gastric cancer cells", *Life*, 12(2), pp.303.
276. Zhang Y., Han C. Y., Duan F. G., Fan X. X., Yao X. J., Parks R. J., Tang Y. J., Wang M. F., Liu L., Tsang B. K., Leung E. L. H. (2019), "p53 sensitizes chemoresistant non-small cell lung cancer via elevation of reactive oxygen species and suppression of EGFR/PI3K/AKT signaling", *Cancer Cell International*, 19(1), pp.188.
277. Iyer S. V., Iwakuma T. (2012), "A novel link between the HER2-Akt and MDM2-p53 pathways via CSN6", *Cell Cycle*, 11(22), pp.4112.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1. CÁC HỢP CHẤT TỪ MỘT SỐ LOÀI THUỘC CHI *CURCUMA* L.

.....	i
Phụ lục 1.1. Danh sách các chất từ một số loài thuộc chi <i>Curcuma</i> L.	i
Phụ lục 1.2. Các hợp chất acyclic monoterpenoid trong chi <i>Curcuma</i> L.	xxxi
Phụ lục 1.3. Các hợp chất methan monoterpenoid trong chi <i>Curcuma</i> L.	xxxii
Phụ lục 1.4. Các hợp chất bicyclic monoterpenoid trong chi <i>Curcuma</i> L.	xxxiii
Phụ lục 1.5. Các hợp chất farnesan sesquiterpenoid trong chi <i>Curcuma</i> L.	xxxiii
Phụ lục 1.6. Các hợp chất bisabolan sesquiterpenoid trong chi <i>Curcuma</i> L.	xxxiv
Phụ lục 1.7. Các hợp chất cadinan sesquiterpenoid trong chi <i>Curcuma</i> L.	xxxvii
Phụ lục 1.8. Các hợp chất carabran sesquiterpenoid trong chi <i>Curcuma</i> L.	xxxvii
Phụ lục 1.9. Các hợp chất curcuman sesquiterpenoid trong chi <i>Curcuma</i> L.	xxxviii
Phụ lục 1.10. Các hợp chất eleman sesquiterpenoid trong chi <i>Curcuma</i> L.	xxxviii
Phụ lục 1.11. Các hợp chất eudesman và furanoeudesman sesquiterpenoid trong chi <i>Curcuma</i> L.	xxxix
Phụ lục 1.12. Các hợp chất germacran sesquiterpenoid trong chi <i>Curcuma</i> L.	xl
Phụ lục 1.13. Các hợp chất guaian sesquiterpenoid trong chi <i>Curcuma</i> L.	xlii
Phụ lục 1.14. Các hợp chất sesquiterpenoid dimer trong chi <i>Curcuma</i> L.	xliv
Phụ lục 1.15. Các hợp chất sesquiterpenoid khác trong chi <i>Curcuma</i> L.	xlvi
Phụ lục 1.16. Các hợp chất diterpenoid trong chi <i>Curcuma</i> L.	xlvi
Phụ lục 1.17. Các hợp chất diphenylheptanoid trong chi <i>Curcuma</i> L.	xlvi

PHỤ LỤC 2. MỘT SỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VỀ TÁC DỤNG CHỐNG UNG THƯ CỦA CHI *CURCUMA* L.

Phụ lục 2.1. Nghiên cứu lâm sàng về tác dụng của curcumin trong phòng /điều trị các loại ung thư.....	l
Phụ lục 2.2. Xanthorrhizol điều hòa các chất trung gian gây ung thư <i>in vitro</i> và <i>in silico</i>	liii
Phụ lục 2.3. Xanthorrhizol điều hòa các chất trung gian gây ung thư <i>in vivo</i>	liv
Phụ lục 2.4. Tác dụng chống ung thư của β -elemen	lv
Phụ lục 2.5. Tác dụng chống ung thư của furanodien	lxii
Phụ lục 2.6. Tác dụng chống ung thư của furanodienon	lxiv
Phụ lục 2.7. Tác dụng chống ung thư của germacron	lxv

Phụ lục 2.8. Tác dụng chống ung thư của curcumol	lxvi
Phụ lục 2.9. Tác dụng chống ung thư của curdion	lxix
Phụ lục 2.10. Các thử nghiệm lâm sàng về <i>Curcumae Rhizoma</i> và các terpenoid	lxix
PHỤ LỤC 3. TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM CỦA CHI <i>CURCUMA</i> L.....	lxxiii
Phụ lục 3.1. Khả năng chống viêm của các cao chiết từ một số loài thuộc chi <i>Curcuma</i> L.....	lxxiii
Phụ lục 3.2. Tác dụng chống viêm của các hợp chất phân lập từ một số loài thuộc chi <i>Curcuma</i> L.	lxxiv
PHỤ LỤC 4. PHIẾU GIÁM ĐỊNH TÊN KHOA HỌC	lxxvi
PHỤ LỤC 5. SẮC KÝ ĐỒ GC-MS CỦA TINH DẦU VÀ CAO CHIẾT TỪ NGHỆ ĐẮNG.....	lxxx
Phụ lục 5.1. Sắc ký đồ GC-MS của tinh dầu thân rễ Nghệ đắng	lxxx
Phụ lục 5.2. Sắc ký đồ GC-MS của tinh dầu lá Nghệ đắng.....	lxxxi
Phụ lục 5.3. Sắc ký đồ GC-MS của tinh dầu thân giả Nghệ đắng.....	lxxxii
Phụ lục 5.4. Sắc ký đồ GC-MS của cao <i>n</i> -hexan từ thân rễ Nghệ đắng.....	lxxxiii
Phụ lục 5.5. Sắc ký đồ GC-MS của cao <i>n</i> -hexan từ phần trên mặt đất Nghệ đắng	lxxxiv
PHỤ LỤC 6. DỮ LIỆU PHỔ CỦA CÁC HỢP CHẤT	lxxxv
Phụ lục 6.1. Dữ liệu phổ của hợp chất R1	lxxxv
Phụ lục 6.2. Dữ liệu phổ của hợp chất R2	xc
Phụ lục 6.3. Dữ liệu phổ của hợp chất R3	xcv
Phụ lục 6.4. Dữ liệu phổ của hợp chất R4	c
Phụ lục 6.5. Dữ liệu phổ của hợp chất R5	civ
Phụ lục 6.6. Dữ liệu phổ của hợp chất R6	cviii
Phụ lục 6.7. Dữ liệu phổ của hợp chất R7	cxiii
Phụ lục 6.8. Dữ liệu phổ của hợp chất R8	cxvii
Phụ lục 6.9. Dữ liệu phổ của hợp chất R9	cxxi
Phụ lục 6.10. Dữ liệu phổ của hợp chất R10	cxxvi
Phụ lục 6.11. Dữ liệu phổ của hợp chất R11	cxxx
Phụ lục 6.12. Dữ liệu phổ của hợp chất R12	cxxxiv
Phụ lục 6.13. Dữ liệu phổ của hợp chất AP1	cxxxviii
Phụ lục 6.14. Dữ liệu phổ của hợp chất AP2	cxliii

PHỤ LỤC 7. SẮC KÝ ĐỘ ĐỘ TINH KHIẾT CỦA HỢP CHẤT ZEDOARONDIOL (R2), CURDION (AP1).....	cxlv
Phụ lục 7.1. Sắc ký độ độ tinh khiết của hợp chất zedoarondiol (R2).....	cxlv
Phụ lục 7.2. Sắc ký độ độ tinh khiết của hợp chất curdion (AP1)	cxlv
PHỤ LỤC 8. PHẦN TRĂM ỨNG CHẾ SỰ PHÁT TRIỂN TẾ BÀO UNG THƯ <i>IN VITRO</i> CỦA NGHỆ ĐẮNG.....	cxlvi
Phụ lục 8.1. Phần ứng chế sự phát triển tế bào ung thư <i>in vitro</i> của tinh dầu từ các bộ phận của Nghệ đắng	cxlvi
Phụ lục 8.2. Phần ứng chế sự phát triển tế bào ung thư <i>in vitro</i> của cao chiết từ thân rễ Nghệ đắng.....	cxlvii
Phụ lục 8.3. Phần ứng chế sự phát triển tế bào ung thư <i>in vitro</i> của cao chiết từ phần trên mặt đất Nghệ đắng.....	cxlviii
Phụ lục 8.4. Phần ứng chế sự phát triển tế bào ung thư <i>in vitro</i> của các hợp chất phân lập từ thân rễ Nghệ đắng	cli

PHỤ LỤC 1. CÁC HỢP CHẤT TỪ MỘT SỐ LOÀI THUỘC CHI *CURCUMA* L.

Phụ lục 1.1. Danh sách các chất từ một số loài thuộc chi *Curcuma* L. [21]

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
1	Citronllool	FRh	<i>C. zedoaria</i>
2	Linalool	Ugp, Lf, FRh, Fl	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. wenyujin</i>
		FRh	<i>C. zedoaria</i>
		Lf, FRh	<i>C. amada</i>
		Rh	<i>C. aromatica</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		FRh, Lf	<i>C. caesia</i>
		Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St, Rh, Rx, Fl	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
3	Myrcen	Lf, FRh, Fl	<i>C. longa</i>
		DRh, FR	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. oligantha</i>
		Lf	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
4	Nerol	FRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
5	(E)- β -Ocimen	Lf, Fl	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. caesia</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Rh	<i>C. harmandii</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
6	(Z)- β -Ocimen	FRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
		Lf, Fl, FRh	<i>C. sylvatica</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Rh	<i>C. harmandii</i>
7	3,7-Dimethyl-1,7-octadien	Rh	<i>C. aromatica</i>
8	trans-Dihydroocimen	Lf	<i>C. inodora</i>
9	cis-Dihydroocimen	FRh	<i>C. mangga</i>
10	(E)-Tageton	Rh	<i>C. harmandii</i>
11	Lavandulol	Rh	<i>C. aeruginosa</i>
12	Neral	Lf	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
13	Dihydromyrcenol	FRh	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. inodora</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
13	Dihydromyrcenol	Rh	<i>C. amada</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
14	Geranial	FRh	<i>C. inodora</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
15	Linalyl acetat	Rh	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
16	Geranyl acetat	Fl	<i>C. longa</i>
17	Citronlall	FRh	<i>C. amada</i>
18	Myrcenol	FRh	<i>C. inodora</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
19	Linalyl 2-methyl butyrat	FRh	<i>C. longa</i>
20	β -Terpineol	FRh	<i>C. amada</i>
21	<i>trans</i> -Linalool oxid	Fl	<i>C. pierreana</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		Fl	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
22	Elsholtzia keton	Pt	<i>C. aromatica</i>
23	Perillen	DRh, FRh	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
24	<i>p</i> -Cymen	Lf, FRh, Fl	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
		Lf	<i>C. aromatica</i>
		Rh	<i>C. neilgherrensis</i>
		FRh	<i>C. oligantha</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FRh	<i>C. caesia</i>
		FRh	<i>C. inodora</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St, Rh	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
25	<i>p</i> -Cymen-8-ol	Lf, Fl, DRh, FRh	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
		Rh, Lf	<i>C. aromatica</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FRh	<i>C. inodora</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
26	Carvacrol	Lf	<i>C. longa</i>
		Lf, Rh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
27	<i>m</i> -Cymen-8-ol	Fl	<i>C. pierreana</i>
28	Cuminy alcohol	Rh	<i>C. amada</i>
		Rh	<i>C. aromatica</i>
29	Thymol	Lf, FRh	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
30	α -Terpinolen	Lf, FRh	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
31	α -Terpinen	Uk	<i>C. xanthorrhiza</i>
		FRh	<i>C. longa</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
		Rh	<i>C. zedoaria</i>
		Lf, FRh, Fl	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
32	β -Terpinen	Rh	<i>C. heyneana</i>
33	γ -Terpinen	Lf, Fl	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
		Rh	<i>C. heyneana</i>
		FRh	<i>C. inodora</i>
		Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		DRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St	<i>C. harmandii</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
34	Terpinolen (δ -terpinen)	Lf, FRh, Fl, DRh	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. ochrorrhiza</i>
		FRh	<i>C. caesia</i>
		FRh	<i>C. inodora</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St	<i>C. harmandii</i>
		Lf, FRh	<i>C. aeruginosa</i>
35	δ -Sabinen	Rh	<i>C. comosa</i>
		DRh	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. zedoaria</i>
36	β -Phellandren	FRh	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh, FRh	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. oligantha</i>
		Uk	<i>C. xanthorrhiza</i>
37	Terpinen-4-ol	FRh, Lf	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh, FRh	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. oligantha</i>
		FR	<i>C. caesia</i>
		Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
38	Carvomenthen	FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
39	5-Hydroxy- <i>p</i> -menth-6-en-2-on	FRh	<i>C. amada</i>
40	8-Hydroxy- <i>p</i> -meth-1-en-3-on	Lf	<i>C. longa</i>
41	1-(2-Hydroxy-2-propanyl)-4-methyl-3-cyclohexen-1-ol	DRh	<i>C. angustifolia</i>
42	6-Hydroxy-3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-6-methyl-2-cyclohexen-1-on	FRh	<i>C. aromatica</i>
43	Piperiton	DRh	<i>C. comosa</i>
44	<i>trans-p</i> -Menth-2-en-1-ol	DRh	<i>C. comosa</i>
45	<i>p</i> -Menth-1,8-dien-9-ol	DRh	<i>C. comosa</i>
46	Carvon	DRh	<i>C. comosa</i>
		Lf	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. longa</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		Rh	<i>C. heyneana</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh	<i>C. haritha</i>
		Lf, St	<i>C. harmandii</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
47	<i>p</i> -Menth-2-en-1,8-diol	DRh	<i>C. wenyujin</i>
48	<i>p</i> -Menth-1,3,8-trien	Lf, Fl	<i>C. longa</i>
49	α -Terpineol	Lf, FRh, Fl	<i>C. longa</i>
		DRh, FRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh, FRh	<i>C. amada</i>
		Rh, Lf	<i>C. aromatica</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		Lf	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
50	Limonen	Lf, Ugp, FRh, Fl	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. wenyujin</i>
		FRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh, FRh	<i>C. amada</i>
		Lf	<i>C. aromatica</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		Lf	<i>C. caesia</i>
		FRh	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		UGp	<i>C. kwangsiensis</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
51	<i>cis</i> -Carvotanacetol	Lf	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
52	<i>cis</i> -Carveol	Lf	<i>C. aromatica</i>
		FRh	<i>C. inodora</i>
		FRh	<i>C. haritha</i>
53	<i>trans</i> -Carveol	Lf	<i>C. aeruginosa</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. inodora</i>
54	<i>p</i> -Menth-1-en-9-ol	FRh	<i>C. amada</i>
55	<i>p</i> -Menth-1(7)-en-2-on	Lf	<i>C. aromatica</i>
56	Menthon	FRh	<i>C. caesia</i>
57	Isomenthon	FRh	<i>C. caesia</i>
58	<i>cis</i> -Linalool oxid	Rh	<i>C. zedoaria</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		Fl	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		DRh	<i>C. aeruginosa</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
59	Pulegon	Fl	<i>C. aeruginosa</i>
60	Menthol	Fl	<i>C. harmandii</i>
61	α -Terpineol acetat	FRh	<i>C. amada</i>
		DRh	<i>C. mangga</i>
62	<i>p</i> -Menth-4-en-9-ol	FRh	<i>C. amada</i>
63	Acid 2-(2,5-dihydroxy-4-methylcyclohex-3-enyl)propanoic	Rh	<i>C. longa</i>
64	Comososid	DRh	<i>C. comosa</i>
65	Comosoxid A	DRh	<i>C. comosa</i>
66	Comosoxid B	DRh	<i>C. comosa</i>
67	α -Phellandren	FRh, Lf, Fl	<i>C. longa</i>
		Rh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
68	Borneol	UGp, FRh	<i>C. longa</i>
		St, Lf	<i>C. wenyujin</i>
		Lf, FRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh, DRh, Lf	<i>C. amada</i>
		Lf	<i>C. aromatica</i>
		FRh	<i>C. ochrorhiza</i>
		Rh, DRh	<i>C. alismatifolia</i>
		Fl, FRh	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FRh	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		Ugp	<i>C. kwangsiensis</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
69	Bornyl acetat	FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		Uk	<i>C. caesia</i>
70	Isoborneol	FRh	<i>C. haritha</i>
		DRh	<i>C. leucorrhiza</i>
		UGp	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh, Lf	<i>C. amada</i>
		Rh, Lf, Pt	<i>C. aromatica</i>
		FRh	<i>C. ochrorhiza</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		Uk	<i>C. phaeocaulis</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		Ugp	<i>C. kwangsiensis</i>
71	Isobornyl acetat	FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
72	Camphor	Uk	<i>C. phaeocaulis</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		UGp	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. wenyujin</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
		DRh, FRh	<i>C. zedoaria</i>
		Lf, FRh	<i>C. amada</i>
		Lf, Rh, Pt	<i>C. aromatica</i>
		FRh	<i>C. ochrorrhiza</i>
		Fl, FRh	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FRh, Lf	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Rh, Rx, Fl, Lf, St	<i>C. harmandii</i>
		Uk	<i>C. phaeocaulis</i>
		FRh, DRh	<i>C. angustifolia</i>
		Ugp	<i>C. kwangsiensis</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
73	Camphen hydrat	FRh	<i>C. zedoaria</i>
		Lf	<i>C. amada</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		Rh, Rx, Lf, St	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
74	α -Fenchol	FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. caesia</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
75	α -Fenchyl acetat	Lf	<i>C. aeruginosa</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
76	α -Fenchen	FRh	<i>C. caesia</i>
77	Fenchon	FRh	<i>C. mangga</i>
78	<i>car</i> -3-en	Lf	<i>C. aeruginosa</i>
79	β -3-Caren	FRh	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. caesia</i>
		Lf, Fl	<i>C. longa</i>
80	δ -2-Caren (<i>car</i> -2-en)	FRh	<i>C. sylvatica</i>
81	α -Thujon	Fl	<i>C. pierreana</i>
82	β -Thujon	FRh	<i>C. pierreana</i>
83	α -Thujen	FRh	<i>C. amada</i>
		Lf, Fl, FRh	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. zedoaria</i>
		Lf	<i>C. aromatica</i>
		Lf, Fl	<i>C. longa</i>
		Lf	<i>C. aeruginosa</i>
		Lf, St	<i>C. harmandii</i>
		Lf	<i>C. longa</i>
84	Sabinen	Rh	<i>C. zedoaria</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
		Lf, Fl, FRh, DRh	<i>C. longa</i>
85	<i>trans</i> -Sabinol	Fl	<i>C. pierreana</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. amada</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
86	<i>cis</i> -Sabinol	Lf	<i>C. longa</i>
87	<i>cis</i> -Sabinen hydrat	Rh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
		Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
88	<i>trans</i> -Sabinen hydrat	Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
89	<i>trans</i> -Sabinyl acetat	Lf, FR	<i>C. amada</i>
		DR	<i>C. angustifolia</i>
90	Camphen	Lf, FRh	<i>C. longa</i>
		DRh, FRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh, FRh	<i>C. amada</i>
		Lf, Rh, Pt	<i>C. aromatica</i>
		FRh	<i>C. sylvatica</i>
		FRh	<i>C. oligantha</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FRh	<i>C. caesia</i>
		FRh	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		Ugp	<i>C. kwangsiensis</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
91	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-Hydroxy-1,8-cineol β -D-glucopyranosid	DRh	<i>C. comosa</i>
92	Myrtenol	Lf	<i>C. longa</i>
		Lf	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
93	1,8-Cineol	St, Rh	<i>C. harmandii</i>
		Lf, FRh, Fl, DRh	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. wenyujin</i>
		Lf, DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Rh	<i>C. amada</i>
		Lf, Rh, Pt	<i>C. aromatica</i>
		Lf	<i>C. cochinchinensis</i>
		St, Lf	<i>C. elata</i>
		Fl, FRh	<i>C. pierreana</i>
		Rh	<i>C. heyneana</i>
		Rh, Lf	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St, Rh, Rx, Fl	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		Ugp	<i>C. kwangsiensis</i>
		Lf, FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		Rh	<i>C. comosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
94	Dehydro-1,8-cineol	DRh	<i>C. wenyujin</i>
95	2-Oxabicyclo(3.2.1)octan-1,4-dimethyl-8-methylen	Lf	<i>C. aromatica</i>
96	1-Acetyl-7-methylenbicyclo(2.2.1)heptan	Lf	<i>C. aromatica</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
97	Wenyujinin L	DRh	<i>C. wenyujin</i>
98	α -Pinen	Lf, FRh, Rx	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. wenyujin</i>
		FRh, DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Rh	<i>C. amada</i>
		Rh, Lf	<i>C. aromatica</i>
		Lf, St	<i>C. elata</i>
		FRh	<i>C. sylvatica</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		Lf	<i>C. caesia</i>
		FRh	<i>C. inodora</i>
		FRh	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		Rh, DRh	<i>C. angustifolia</i>
		Rh, Rx	<i>C. kwangsiensis</i>
		Lf	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
99	β -Pinen	Lf, Fl, FRh, DRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh, DRh	<i>C. amada</i>
		Rh, Lf	<i>C. aromatica</i>
		FRh	<i>C. oligantha</i>
		Fl, FRh	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		Lf	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		Rh, DRh	<i>C. angustifolia</i>
100	Myrtenal	FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
		DRh, FRh	<i>C. longa</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
101	cis-Verbenol	Rh	<i>C. harmandii</i>
102	trans-Verbenol	DRh	<i>C. angustifolia</i>
103	trans-Pinocarveol	Fl	<i>C. aeruginosa</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
104	β -Pinen oxid	Lf	<i>C. aeruginosa</i>
105	(2E,6Z)-Farnesol	Lf	<i>C. aromatica</i>
106	(2Z,6E)-Farnesol	Lf	<i>C. amada</i>
		Lf	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. sylvatica</i>
107	(2E,6E)-Farnesol	DRh	<i>C. angustifolia</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
		FRh	<i>C. amada</i>
108	(E)- β -Farnesen	FRh, Lf, Fl	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Lf	<i>C. aromatica</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		FRh, DRh	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. mangga</i>
		Lf, St	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. aeruginosa</i>
		DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
109	(Z)- β -Farnasen	FRh	<i>C. amada</i>
110	(Z,E)- α -Farnesen	FRh	<i>C. caesia</i>
111	(E,E)- α -Farnesen	Lf, FRh, DRh	<i>C. longa</i>
		FR	<i>C. mangga</i>
112	(E,E)-Farnesyl aceton	DRh	<i>C. angustifolia</i>
113	Nerolidyl acetat	Lf	<i>C. aromatica</i>
114	(E)-Nerolidol	Lf, FRh, Fl, DRh	<i>C. longa</i>
		Lf	<i>C. aromatica</i>
		FRh	<i>C. inodora</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
115	cis-Farnesal	FRh	<i>C. amada</i>
116	trans-Farnesal	FRh	<i>C. amada</i>
117	(E)- α -Atlanton	FRh, DRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
118	β -Atlanton	DRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
119	(Z)- γ -Atlanton	Lf, Fl	<i>C. longa</i>
120	β -Bisabolen	FRh, Lf, Fl, DRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. aromatica</i>
		Rh, Rx	<i>C. elata</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		Lf, St	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
121	(E)- γ -Bisabolen	FRh, DRh	<i>C. longa</i>
122	β -Bisabolol	DRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. amada</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
123	Bisacuron	DRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
124	Bisacuron A	Rh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
125	Bisacuron B	DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
126	Bisacuron C	DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
127	Bisacurool	FRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
128	Bisacumol	DRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
129	Bisacuron epoxid	DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
130	1,10-Bisaboladien-3,4-diol	Rh	<i>C. longa</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
		Rh	<i>C. zedoaria</i>
131	2,10-Bisaboladien-1,4-diol	Rh	<i>C. longa</i>
132	1,3,5,10-Bisabolapentaen-9-ol	Uk	<i>C. xanthorrhiza</i>
133	1,3,5,10-Bisabolatraen	Uk	<i>C. aromatica</i>
134	1,3,5,11-Bisabolatraen	Uk	<i>C. aromatica</i>
135	Bisabola-3,10-dien-2-on	DRx	<i>C. longa</i>
		Uk	<i>C. aromatica</i>
136	2,5-Dihydroxybisabola-3,10-dien	DR	<i>C. longa</i>
137	4,5-Dihydroxybisabola-2,10-dien	DRh	<i>C. longa</i>
138	4-Hydroxy-3-methoxy-2,10-bisaboladien-9-on	Rh	<i>C. longa</i>
139	3-Hydroxy-1,10-bisaboladien-9-on	Rh	<i>C. longa</i>
140	4-Hydroxybisabola-2,10-dien-9-on	DRh	<i>C. longa</i>
141	4-Methoxy-5-hydroxy-bisabola-2,10-dien-9-on	DRh	<i>C. longa</i>
142	α -Curcumen	FRh, Lf, Fl, DRx	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Rh	<i>C. amada</i>
		DRh	<i>C. aromatica</i>
		Rh, Rx	<i>C. elata</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FRh	<i>C. caesia</i>
		Fl, Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		Rh, DRh	<i>C. angustifolia</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
143	β -Curcumen	FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
		Uk	<i>C. longa</i>
		Rh	<i>C. amada</i>
		Rh	<i>C. aromatica</i>
		Lf	<i>C. haritha</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
144	γ -Curcumen	FRh, DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
		FRh	<i>C. oligantha</i>
145	Curlon (β -tumeron)	Uk	<i>C. caesia</i>
		FRh	<i>C. longa</i>
		Rh	<i>C. neilgherrensis</i>
146	Turmeron	DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
		Ugp, FRh, DRh	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
147	α -Turmeron	Uk	<i>C. xanthorrhiza</i>
		Ugp, Lf, FRh, DRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Lf, Rh	<i>C. amada</i>
		Rh	<i>C. aromatica</i>
		Rh	<i>C. neilgherrensis</i>
		Rh	<i>C. parviflora</i>
		FRh	<i>C. oligantha</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FRh	<i>C. caesia</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
148	α -Turmeron	DRh, FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
		FRh, Lf	<i>C. longa</i>
		Rh	<i>C. parviflora</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
149	β -Turmeron	FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
		DRh, FRh, Lf	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
150	Turmeronol A	FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
151	Turmeronol B	DRh	<i>C. longa</i>
152	Xanthorrhizol (273a)	Rh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
	Xanthorrhizol isomer (273b)	DRh	<i>C. angustifolia</i>
153	Zingiberen	FRh, Lf, Fl, DRh	<i>C. longa</i>
		DRh, FRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. amada</i>
		Rh	<i>C. aromatica</i>
		FR	<i>C. sichuanensis</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
154	Dihydroturmeron	FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
155	1,3,5-Bisabolatrien-7-ol	FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
156	<i>ar</i> -Turmerol	Rh, Lf	<i>C. aromatica</i>
		Lf	<i>C. amada</i>
		FRh, DRh	<i>C. longa</i>
157	Curcuphenol	FRh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		FRh	<i>C. longa</i>
		Lf	<i>C. amada</i>
		Rh	<i>C. aromatica</i>
158	β -Sesquiphellandren	DRh	<i>C. angustifolia</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
		FRh, Lf, Fl, DRh	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
159	Bisabolon	FRh, DRh	<i>C. inodora</i>
		Lf, St	<i>C. angustifolia</i>
160	Bisabolon-9-on	FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
161	Bisabolon-4-on	DRh	<i>C. longa</i>
162	(6S)-2-Methyl-6-[(1R,5S)-(4-methen-5-hydroxyl-2-cyclohexen)-2-hepten-4-on	DRh	<i>C. longa</i>
163	5 β -Hydroxyl-1 β -bisabolon-9-on	DRh	<i>C. longa</i>
164	5 α -Hydroxyl-1 β -bisabolon-9-on	DRh	<i>C. longa</i>
165	4-Methylen-5-hydroxybisabola-2,10-dien-9-on	Rh	<i>C. longa</i>
166	2,7(14),10-Bisabolatrien-1,9,12-triol	DRh	<i>C. longa</i>
167	2-Methoxy-5-hydroxybisabola-3,10-dien-9-on	Rh	<i>C. longa</i>
168	5-Hydroxyl- <i>ar</i> -turmeron	DRh	<i>C. longa</i>
169	Bisaculol B	FRh	<i>C. longa</i>
170	13-Hydroxyxanthorrhizol	DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
171	12,13-Epoxyxanthorrhizol	DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
172	(6S)-2-Methyl-6-(4-hydroxyphenyl)-2-hepten-4-on	DRh	<i>C. longa</i>
173	(6S)-2-Methyl-6-(4-formylphenyl)-2-hepten-4-on	DRh	<i>C. longa</i>
174	<i>trans</i> -Z- α -Bisabolen epoxid	Lf	<i>C. aromatica</i>
175	2,8-Epoxy-5-hydroxybisabola-3,10-dien-9-on	Rh	<i>C. longa</i>
176	(7R,10R)-10,11-Dihydroxyxanthorrhizol 3-O- β -D-glucopyranosid	DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
177	(-)-Curcuhydroquinon 2,5-di-O- β -D-glucopyranosid	DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
178	Bisabocurcumin	DRh	<i>C. longa</i>
179	Terpecurcumin A	DRh	<i>C. longa</i>
180	Bisabolocurcumin ether	DRh	<i>C. longa</i>
181	Demethoxybisabolocurcumin ether	DRh	<i>C. longa</i>
182	Didemethoxybisabolocurcumin ether	DRh	<i>C. longa</i>
183	Terpecurcumin B	DRh	<i>C. longa</i>
184	Terpecurcumin C	DRh	<i>C. longa</i>
185	Terpecurcumin D	DRh	<i>C. longa</i>
186	Terpecurcumin E	DRh	<i>C. longa</i>
187	Terpecurcumin F	DRh	<i>C. longa</i>
188	Terpecurcumin G	DRh	<i>C. longa</i>
189	Terpecurcumin H	DRh	<i>C. longa</i>
190	Terpecurcumin I	DRh	<i>C. longa</i>
191	Demethoxybisabolocurcumin ether	DRh	<i>C. longa</i>
192	Bisabolocurcumin ether	DRh	<i>C. longa</i>
193	Didmethoxybisabolocurcumin ether	DRh	<i>C. longa</i>
194	<i>cis</i> -Sesquisabinen hydrat	DRh, FRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
195	<i>trans</i> -Sesquisabinen hydrat	DRh	<i>C. angustifolia</i>
196	Sesquisabinen	DRh, FRh	<i>C. longa</i>
197	Cadalenquinon	DUgp	<i>C. parviflora</i>
198	α -Calacoren	DRx	<i>C. zedoaria</i>
		Lf, St	<i>C. harmandii</i>
199	8-Hydroxycadalen	DUgp	<i>C. parviflora</i>
200	<i>cis</i> -Calamenen	Lf, St, Rh	<i>C. harmandii</i>
201	<i>trans</i> -Calamenen	FRh	<i>C. sichuanensis</i>
202	4 α -Acetoxycadina-2,9-dien-1,8-dion	DUgp	<i>C. longa</i>
203	1 α ,3 α ,4 β -Trihydroxy-9-cadinen-8-on	DUgp	<i>C. longa</i>
204	7-Hydroxy-5(10),6,8-cadinatrien-4-on	DRh	<i>C. wenyujin</i>
205	Cubenol	Lf	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
206	Epicadinol	Lf, St, Rh, Rx, Fl	<i>C. harmandii</i>
207	α -Cadinen	DRh	<i>C. angustifolia</i>
208	δ -Cadinen	FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
209	γ -Cadinen	Lf	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. haritha</i>
210	Comoson I	DRh	<i>C. comosa</i>
211	Comoson II	DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
212	α -Cadinol	DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Lf, FRh	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. oligantha</i>
		FRh	<i>C. haritha</i>
		Fl	<i>C. harmandii</i>
213	Curzeon	DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Rh	<i>C. aeruginosa</i>
214	Pyrocurzerenon	DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Rh	<i>C. aeruginosa</i>
215	α -Muurolen	FRh	<i>C. amada</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh	<i>C. haritha</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
216	14-Hydroxy- α -muurolen	Lf	<i>C. amada</i>
217	α -Muurolol	FRh	<i>C. haritha</i>
218	<i>t</i> -Muurolol	DRh	<i>C. angustifolia</i>
219	γ -Muurolen	FRh	<i>C. haritha</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
		Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
220	δ -Cadinol	DRh	<i>C. angustifolia</i>
221	Epicubenol	Fl	<i>C. harmandii</i>
222	1,10-di-Epicubenol	FRh	<i>C. haritha</i>
223	Curcarabranol A	DRh	<i>C. zedoaria</i>
224	Curcarabranol B	DRh	<i>C. zedoaria</i>
225	Curcumenon	DRh	<i>C. longa</i>
		St, Lf, DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh, DRh	<i>C. aromatica</i>
		Rh	<i>C. heyneana</i>
		DRh	<i>C. caesia</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
226	4S-Dihydrocurcumenon	Rh	<i>C. xanthorrhiza</i>
		DRh	<i>C. wenyujin</i>
227	Dimethoxycurcumenon	DRh	<i>C. zedoaria</i>
228	Comoson III	DRh	<i>C. comosa</i>
229	6-Methyl-7-(3-oxobutyl)-bicyclo[4.1.0]heptan-3-on	DRh	<i>C. comosa</i>
230	Curmadion	Rx	<i>C. longa</i>
231	Curcumadion	Uk	<i>C. aromatica</i>
		St, Lf	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. aromatica</i>
232	iso-Curcumadion	DRh	<i>C. comosa</i>
233	Curcumadionol	FRh	<i>C. aromatica</i>
234	Wenyujinin E	DRh	<i>C. wenyujin</i>
235	Curzeren	DRh	<i>C. wenyujin</i>
		Uk	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh, FRh	<i>C. zedoaria</i>
		Lf	<i>C. amada</i>
		Rh	<i>C. aromatica</i>
		Uk	<i>C. petiolata</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		Rh	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
		Uk	<i>C. angustifolia</i>
236	Curzerenon	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
		Lf	<i>C. aeruginosa</i>
		Uk	<i>C. xanthorrhiza</i>
		Ugp	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh, FRh, Lf	<i>C. amada</i>
		Rh	<i>C. aromatica</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		Rh, DRh	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		FR	<i>C. phaeocaulis</i>
		FRh, DRh	<i>C. angustifolia</i>
		Ugp	<i>C. kwangsiensis</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
237	5- <i>epi</i> -Curzerenon	FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
238	(5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-5-Isopropenyl-3,6-dimethyl-6-vinyl-5,6,7,7 <i>α</i> -tetrahydro-4 <i>H</i> -benzofuran-2-on	DRh	<i>C. wenyujin</i>
239	(5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-5-Isopropenyl-3,6-dimethyl-6-vinyl-5,6,7,7 <i>α</i> -tetrahydro-4 <i>H</i> -benzofuran-2-on	DRh	<i>C. wenyujin</i>
240	Elema-1,3,7(11),8-tetraen-8,12-lactam	DRh	<i>C. wenyujin</i>
241	8 <i>β</i> -Hydroxyisogermafurenolid	DRh	<i>C. wenyujin</i>
		Rh	<i>C. aromatica</i>
		Rh	<i>C. xanthorrhiza</i>
242	<i>β</i> -Elemenon	FRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh, FRh	<i>C. zedoaria</i>
		Lf	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. cochinchinensis</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		Lf, St, Rh, Rx, Fl	<i>C. harmandii</i>
		Ugp	<i>C. kwangsiensis</i>
		FRh	<i>C. wenyujin</i>
243	<i>β</i> -Elemen	DRh, FRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh, FRh	<i>C. amada</i>
		Rh	<i>C. aromatica</i>
		FRh, DRh	<i>C. ochrorrhiza</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		Lf, FRh	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St, Rh, Rx, Fl	<i>C. harmandii</i>
		FRh, DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		Ugp	<i>C. kwangsiensis</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
244	<i>γ</i> -Elemen	Rh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh, FRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FR	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
245	<i>δ</i> -Elemen	Rh	<i>C. wenyujin</i>
		FRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh, FRh	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. oligantha</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
		Rh	<i>C. heyneana</i>
		FRh	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh	<i>C. haritha</i>
		DRh	<i>C. leucorrhiza</i>
		Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		Ugp	<i>C. kwangsiensis</i>
		FR	<i>C. xanthorrhiza</i>
246	Elemol	DRh	<i>C. zedoaria</i>
247	β -Dictyopetrol	FRh	<i>C. caesia</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
248	β -Eudesmol	DRh, FRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. oligantha</i>
		Rh	<i>C. heyneana</i>
		DRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		DRh	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
249	α -Selinene	DRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh, DRh	<i>C. amada</i>
		Rh	<i>C. aromatica</i>
		FRh	<i>C. oligantha</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
250	β -Selinene	DRh, FRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh, FRh	<i>C. amada</i>
		Rh	<i>C. aromatica</i>
		FRh	<i>C. oligantha</i>
		FRh	<i>C. ochrorhiza</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FRh	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
251	5 β H,7 β ,10 α -Selina-4(14),11-dien	FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
252	Cyperusol C	Rx	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. heyneana</i>
253	Eudesm-11-en-4 α ,6 α -diol	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
254	1 β -Hydroxyeudesma-4,11-dien-3-on	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
255	1 α ,4 β -Dihydroxyeudesm-7(11)-en-8-on	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
256	β -Costol	Lf	<i>C. amada</i>
257	10- <i>epi</i> - γ -Eudesmol	DRh	<i>C. angustifolia</i>
258	Phaeusman A	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
259	Phaeusman B	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
260	Phaeusman C	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
261	Phaeusman D	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
262	Phaeusman E	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
263	α -Eudesmol	DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
264	γ -Eudesmol	FRh	<i>C. zedoaria</i>
		Lf	<i>C. amada</i>
265	1-Hydroxyeudesma-4(14),7(11)-dien-8-on	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
266	1-Hydroxyeudesma-3,7(11)-dien-8-on	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
267	9-Hydroxyeudesma-3,7(11)-dien-6-on	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
268	Voleneol	DAP	<i>C. wenyujin</i>
269	Phaeusman H	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
270	Phaeusman G	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
271	Phaeusman F	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
272	Curcolonol	DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRx	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
273	Curcolon	DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
274	1,4-Dihydroxyfuranoeremophilan-6-on	DRx	<i>C. zedoaria</i>
275	Wenyujinlacton A	DRh	<i>C. wenyujin</i>
276	Neolitamon A	DRh	<i>C. wenyujin</i>
277	1 β ,8 β -Dihydroxyeudesma-4(15),7(11)-dien-8 α ,12-olid	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
278	(7Z)-1 β ,4 α -Dihydroxy-5 α ,8 β (H)-eudesm-7(11)-en-8,12-olid	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
279	(7Z)-1 β ,4 β -Dihydroxy-5 α ,8 β (H)-eudesm-7(11)-en-8,12-olid	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
280	Curcolid	DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
281	Chlomultin B	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
282	Curcodion	DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
283	Myrrhterpenoid	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
284	1 β ,8 β -Dihydroxyeudesma-3,7(11)-dien-8 α ,12-olid	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
285	1 β ,8 β -Dihydroxyeudesma-4,7(11)-dien-8 α ,12-olid	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
286	Codonolacton	DAP	<i>C. wenyujin</i>
287	Curcuzederon	DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. leucorrhiza</i>
288	Germacren D	Rh	<i>C. wenyujin</i>
		FRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh, Lf	<i>C. amada</i>
		Rh, Lf	<i>C. aromatica</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
289	(4S,5S)-12-Acetoxygenmacron 4,5-epoxid	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
		Uk	<i>C. aromatica</i>
290	(2S)-2-Hydroxycurdion	DRh	<i>C. aromatica</i>
291	Aeruginon	DRh	<i>C. aeruginosa</i>
292	(-)-Comosol	DRh	<i>C. comosa</i>
293	(C)-Comosol	DRh	<i>C. comosa</i>
294	7 β -Hydroxycurdion	DRh	<i>C. comosa</i>
295	7 α -Hydroxyneocurdion	DRh	<i>C. comosa</i>
296	Longanon A	FtRh	<i>C. longa</i>
297	Heyneanon A	DRh	<i>C. heyneana</i>
298	Heyneanon B	DRh	<i>C. heyneana</i>
299	Heyneanon C	DRh	<i>C. heyneana</i>
300	Heyneanon D	DRh	<i>C. heyneana</i>
301	Acetoxyneocurdion	FRh	<i>C. aromatica</i>
302	Curdion	Ugp, Lf	<i>C. longa</i>
		DR, St, Lf, FRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Rh	<i>C. aromatica</i>
		Lf, FRh	<i>C. cochinchinensis</i>
		FRh	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		Lf, St, Rh, Rx, Fl	<i>C. harmandii</i>
		Uk	<i>C. phaeocaulis</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
		Uk	<i>C. aeruginosa</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
303	Dehydrocurdion	DRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. aromatica</i>
		Rh	<i>C. heyneana</i>
		DRh	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
304	(4S)-13-Hydroxydehydrocurdion	FRh	<i>C. aromatica</i>
305	(4S)-13-Acetoxydehydrocurdion	FRh	<i>C. aromatica</i>
306	Germacron	Lf, Fl, DRh, FRh	<i>C. longa</i>
		St, Lf	<i>C. wenyujin</i>
		FRh, DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh, FRh	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. aromatica</i>
		FRh	<i>C. cochinchinensis</i>
		FRh	<i>C. ochrorhiza</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		Rh	<i>C. heyneana</i>
		DRh	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St, Rh, Rx, Fl	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
		Lf, FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
307	Germacron-13-al	DRh	<i>C. longa</i>
308	Germacren B	DRh, FRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FRh	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
309	Germacren A	Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
310	(4S,5S)-Germacron 4,5-epoxid	DRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh, DRh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
311	(1S,4S,5S,10S)-Germacron-1(10),4-diepoxid	DRh	<i>C. wenyujin</i>
312	13-Hydroxygermacron	Rx	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh, DRh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. leucorrhiza</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
		Rh	<i>C. xanthorrhiza</i>
313	Neocurdion	DRh, St, Lf	<i>C. wenyujin</i>
		FRh, DRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. aromatica</i>
		FRh	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
314	3,4-Epoxy-6,9-germacranedion	DRh	<i>C. wenyujin</i>
315	(1R,10R)-Epoxy-(-)-1,10-dihydrocurdion	DRh, St, Lf	<i>C. wenyujin</i>
316	(4S,5S)-13-Hydroxy-germacron 4,5-epoxid	FRh	<i>C. aromatica</i>
317	(4S,5S)-13-Acecoxygermacron 4,5-epoxid	FRh	<i>C. aromatica</i>
318	(1 α ,4 β ,5 α ,10 β)-1,10:4,5-Diepoxy-7(11)-germacren-8-on	Uk	<i>C. wenyujin</i>
319	Germacron-1,10-epoxid	DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
320	Germacron-1(10),4-diepoxid	DRh	<i>C. comosa</i>
321	Wenyujinin J	DRh	<i>C. wenyujin</i>
322	1 β ,4 α -Dihydroxy-5 α ,8 β (H)-eudesm-7(11Z)-en-12,8-olid	DRh	<i>C. wenyujin</i>
323	(1E,4E,8R)-8-Hydroxygermacra-1(10),4,7(11)-trieno-12,8-lacton (aeruginolacton)	DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. aeruginosa</i>
324	(E)-3,10-Dimethyl-6-methylen-5,6,7,8-tetrahydrocyclodeca[b]furan-4(11H)-on	DRh	<i>C. zedoaria</i>
325	Zederon epoxid	DRh	<i>C. comosa</i>
326	1(10)Z,4Z-Furanodien-6-on	DRh	<i>C. comosa</i>
327	Furanodien	Rh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Lf	<i>C. amada</i>
		Rh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh	<i>C. leucorrhiza</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
		DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
328	Furanodienon	Rh	<i>C. aeruginosa</i>
		DRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
		Rh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. ochrorrhiza</i>
		DRh	<i>C. leucorrhiza</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
		Uk	<i>C. aeruginosa</i>
329	Furanogermenon	DRh	<i>C. comosa</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Lf	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. ochrorrhiza</i>
		FRh	<i>C. haritha</i>
330	Glechomanolid	Uk	<i>C. aeruginosa</i>
		St, Lf	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
331	Isofuranodienon	DRh	<i>C. caesia</i>
		DRh	<i>C. leucorrhiza</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. ochrorhiza</i>
		DRh	<i>C. caesia</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
332	Wenjin	DRh	<i>C. comosa</i>
		DRh	<i>C. wenyujin</i>
333	Zederon	DRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. ochrorhiza</i>
		Uk	<i>C. elata</i>
		DRh	<i>C. caesia</i>
		DRh	<i>C. leucorrhiza</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
		DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
		DRh	<i>C. aeruginosa</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
		Rh	<i>C. xanthorrhiza</i>
334	Wenyujinin K	DRh	<i>C. wenyujin</i>
335	Curdionolid A	DRh	<i>C. wenyujin</i>
336	Curdionolid B	DRh	<i>C. wenyujin</i>
337	Curdionolid C	DRh	<i>C. wenyujin</i>
338	(1E,4Z)-8-Hydroxy-6-oxogermacra-1(10),4,7(11)-trieno-12,8-lacton	DRh	<i>C. wenyujin</i>
339	Curcuminol G	DRx	<i>C. wenyujin</i>
340	(1E,4Z)-8-Hydroxy-6-oxogermacra-1(10),4,7(11)-trieno-12,8-lacton	DRh	<i>C. wenyujin</i>
341	Bicyclogermacren	Rh	<i>C. aromatica</i>
342	Aerugidiol	DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. heyneana</i>
		DRh	<i>C. caesia</i>
		Uk	<i>C. aeruginosa</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
343	Alismoxid	DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
344	Curcumol	DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Rh	<i>C. aromatica</i>
		Rh	<i>C. cochinchinensis</i>
		DRh	<i>C. petiolata</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		Lf, St, Rh, Rx, Fl	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
345	Curcumenol	DRh, Rx	<i>C. longa</i>
		DRx, DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Lf	<i>C. amada</i>
		Rh	<i>C. cochinchinensis</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
		DRh	<i>C. heyneana</i>
		DRh	<i>C. caesia</i>
		DRh	<i>C. leucorrhiza</i>
		Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
		DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
346	<i>epi</i> -Curcumenol	Uk	<i>C. longa</i>
347	4- <i>epi</i> -Curcumenol	DRx, DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Uk	<i>C. cochinchinensis</i>
348	Isocurcumenol	Rx	<i>C. longa</i>
		Rh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Rh	<i>C. cochinchinensis</i>
		FR	<i>C. sichuanensis</i>
		DRh	<i>C. heyneana</i>
		Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
		DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
349	Oxycurcumenol	Rh	<i>C. heyneana</i>
350	Neocurcumenol	DRh	<i>C. wenyujin</i>
351	Wenyujinin I	DRh	<i>C. zedoaria</i>
352	Procurcumadiol	DRh	<i>C. wenyujin</i>
353	Curcumadiol	DRh	<i>C. longa</i>
		Rh, Rx	<i>C. wenyujin</i>
		DRx	<i>C. wenyujin</i>
354	Procurcumenol	DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh, DRh	<i>C. aromatica</i>
		DR	<i>C. heyneana</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
355	1- <i>epi</i> -Procurcumenol	DRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Rh, DRh	<i>C. aromatica</i>
356	Wenyujinin H	DRh	<i>C. wenyujin</i>
357	Isoprocurcumenol	DRh	<i>C. longa</i>
		St, Lf	<i>C. wenyujin</i>
		FRh, DRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh, DRh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
358	9-oxo-Neoprocurcumenol	FRh	<i>C. zedoaria</i>
359	Neoprocurcumenol	FRh	<i>C. aromatica</i>
360	4-Hydroxy-7(11),10(14)-guaiaien-8-on	FRh	<i>C. aromatica</i>
361	7 α ,11 α -Epoxy-5 β -hydroxy-9-guaiaen-8-on	Uk	<i>C. zedoaria</i>
362	(1S,4S,5S,10R)-Zedoarondiol	Rh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. heyneana</i>
		DR, FtRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. wenyujin</i>
		Rh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh, DRh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. heyneana</i>
		DRh	<i>C. leucorrhiza</i>
		Rh	<i>C. aeruginosa</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
		DRh	<i>C. comosa</i>
		DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
363	Isozedoarondiol	FRh, DRh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. heyneana</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
364	(1 β ,4 β ,5 β ,10 β)-Zedoarondiol	FRh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. heyneana</i>
365	Methylzedoarondiol	FRh	<i>C. aromatica</i>
366	Alismol	DRh	<i>C. comosa</i>
367	Guaiazulen	Rx	<i>C. heyneana</i>
368	15-Hydroxyprocurcumenol	DRh	<i>C. heyneana</i>
		Rx	<i>C. wenyujin</i>
369	Phaeocaulisin E	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
370	α -Guaien	Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
371	Guaidiol A	DRh	<i>C. heyneana</i>
372	Epiguaidiol A	DRh	<i>C. heyneana</i>
373	Phaeocaulisin D	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
374	Oxycurcumenol epoxid	DRh	<i>C. heyneana</i>
375	8,9-seco-4 β -Hydroxy-1 α ,5 β H-7(11)-guaen-8,10-olid	DRh	<i>C. wenyujin</i>
376	7 β ,8 α -Dihydroxy-1 α ,4 α H-guai-9,11-dien-5 β ,8 β -endoxid	DRh	<i>C. wenyujin</i>
377	8 α -Hydroxy-1 α ,4 β ,7 β H-guai-10(15)-en-5 β ,8 β -endoxid	DRh	<i>C. wenyujin</i>
378	7 β ,8 α -Dihydroxy-1 α ,4 α H-guai-10(15)-en-5 β ,8 β -endoxid	DRh	<i>C. wenyujin</i>
		Rx	<i>C. wenyujin</i>
379	12-Hydroxycurcumenol	DRh	<i>C. heyneana</i>
380	γ -Guaien	FRh	<i>C. amada</i>
381	γ -Gurjunen	FRh	<i>C. oligantha</i>
382	Guaia-6,9-dien	FRh	<i>C. amada</i>
383	Phaeocaulisin F	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
384	Phaeocaulisin J	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
385	Phaeocaulisin G	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
386	Phaeocaulisin H	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
387	Phaeocaulisin I	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
		DRh	<i>C. wenyujin</i>
388	(1R,4R,5S,10S)-Zedoalacton B	Bk, DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
389	Zedoalacton D	DRh	<i>C. wenyujin</i>
390	Phaeocaulisin B	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
391	Phaeocaulisin C	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
		DRh	<i>C. wenyujin</i>
392	Zedoalacton A	Bk	<i>C. zedoaria</i>
		Rh	<i>C. aeruginosa</i>
		DRh	<i>C. wenyujin</i>
393	Zedoalacton B	Rh	<i>C. aeruginosa</i>
394	Zedoalacton G	DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. wenyujin</i>
395	Zedoarolid B	DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. wenyujin</i>
396	Zedoalacton E	DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. wenyujin</i>
397	Zedoalacton C	Bk	<i>C. zedoaria</i>
398	Phaeocaulisin A	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
399	Wenyujinin G	DRh	<i>C. wenyujin</i>
400	1 α ,8 α -Epidioxy-4 α -hydroxy-5 α H-guai-7(11),9-dien-12,8-olid	DRh	<i>C. wenyujin</i>
401	(1R,4R,5S,8S,9Z)-4-Hydroxy-1,8-epoxy-5H-guaia-7(11),9-dien-12,8-olid	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
		Rx	<i>C. wenyujin</i>
402	Zedoarolid A	DRh	<i>C. zedoaria</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
403	(4S)-4-Hydroxygweicurculacton	DRh	<i>C. wenyujin</i>
404	2-Oxoguaia-1(10),3,5,7(11),8-pentaen-12,8-olid	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
405	Gweicurculacton	DRx	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
		Rh	<i>C. xanthorrhiza</i>
406	Zedoalacton F	DRh	<i>C. wenyujin</i>
407	Zedoarol	DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. inodora</i>
		DRh	<i>C. aeruginosa</i>
		Rh	<i>C. xanthorrhiza</i>
408	Wenyujinin F	DRh	<i>C. wenyujin</i>
409	Guai-l(10),5,7(11),8-tetradien-12,8-olid	DRh	<i>C. leucorrhiza</i>
410	Linderazulen	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
		Rh	<i>C. aeruginosa</i>
411	Curcuzedoalid	Rx	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
412	Guaiol	Lf	<i>C. haritha</i>
413	Wenyujinin A	DRh	<i>C. wenyujin</i>
414	Wenyujinin B	DRh	<i>C. wenyujin</i>
415	Spathulenol	DRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. inodora</i>
416	Isospathulenol	DRh	<i>C. zedoaria</i>
417	Parvifloren A	DUgp	<i>C. parviflora</i>
418	Parvifloren B	DUgp	<i>C. parviflora</i>
419	Parvifloren C	DUgp	<i>C. parviflora</i>
420	Parvifloren D	DUgp	<i>C. parviflora</i>
421	Parvifloren E	DUgp	<i>C. parviflora</i>
422	Parvifloren F	DUgp	<i>C. parviflora</i>
423	Parvifloren G	DUgp	<i>C. parviflora</i>
424	Parvifloren H	DUgp	<i>C. parviflora</i>
425	Parvifloren I	DUgp	<i>C. parviflora</i>
426	Parvifloren J	DUgp	<i>C. parviflora</i>
427	Difurocumenon	Uk	<i>C. aeruginosa</i>
428	Calaren	DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. amada</i>
429	<i>allo</i> -Aromadendren	Lf	<i>C. amada</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh	<i>C. haritha</i>
		Lf, St	<i>C. harmandii</i>
		Lf	<i>C. aeruginosa</i>
430	Aromadendren	Rh	<i>C. aromatica</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FR, Lf	<i>C. haritha</i>
431	β -Gurjunen	DRh, Lf	<i>C. amada</i>
		Lf, FRh	<i>C. inodora</i>
432	Viridiflorol	FRh	<i>C. inodora</i>
433	Globulol	DRh	<i>C. angustifolia</i>
		Lf	<i>C. aromatica</i>
434	Ledol	FRh, Lf	<i>C. amada</i>
		Lf	<i>C. aromatica</i>
435	<i>epi</i> -Globulol	Lf, DRh	<i>C. aromatica</i>
		FRh	<i>C. caesia</i>
436	β -Bourbonn	FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		Lf	<i>C. haritha</i>
		Lf, St	<i>C. harmandii</i>
437	β -Caryophyllen	FR, Lf, Fl, DRh	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. zedoaria</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
		Rh	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. oligantha</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FRh	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		Ugp	<i>C. kwangsiensis</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
438	α -Humulen	FRh, Lf	<i>C. longa</i>
		DRh, FRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh, FRh	<i>C. amada</i>
		Rh	<i>C. aromatica</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		Lf	<i>C. caesia</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		FRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		Ugp	<i>C. kwangsiensis</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
439	Caryophyllen oxid	Lf	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. zedoaria</i>
		Lf, FRh	<i>C. amada</i>
		Lf, Rh, Pt	<i>C. aromatica</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		FRh	<i>C. sichuanensis</i>
		FRh	<i>C. inodora</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		DRh	<i>C. mangga</i>
		Lf, St, Fl	<i>C. harmandii</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
440	α -Copaen	DRh, FRh	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. oligantha</i>
441	β -Copaen	Rh	<i>C. heyneana</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
442	Humulen epoxid II	Lf, FRh	<i>C. amada</i>
		Lf	<i>C. inodora</i>
		Lf, St	<i>C. harmandii</i>
443	β -Cubeben	Lf	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. caesia</i>
		Lf	<i>C. aeruginosa</i>
444	Cubebol	FRh	<i>C. amada</i>
		FRh	<i>C. haritha</i>
		Fl	<i>C. harmandii</i>
445	(6R)-Dehydroxysipandinolid	DRh	<i>C. wenyujin</i>
446	Daucen	Lf, Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>
447	β -Himachalen	DRh	<i>C. zedoaria</i>
448	γ -Himachalen	Rh	<i>C. aromatica</i>
449	Widdrol	Rh, Rx	<i>C. harmandii</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
450	α -Longifolen	DRh	<i>C. angustifolia</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
451	α -Longipinn	FRH	<i>C. amada</i>
452	β -Longipinen	FR, Lf	<i>C. inodora</i>
453	Oplopanon	Fl	<i>C. harmandii</i>
454	Patchouli alcohol	Pt	<i>C. aromatica</i>
455	Patchoulan	FRh	<i>C. amada</i>
456	α -Patchoulen	DRh	<i>C. angustifolia</i>
457	β -Patchoulen	Lf	<i>C. amada</i>
		FRh, Lf	<i>C. inodora</i>
458	α -Santalen	FR, DRh	<i>C. longa</i>
459	<i>epi</i> - β -Santalen	FR, DRh	<i>C. longa</i>
460	Santalenon	FR, DRh	<i>C. longa</i>
461	Humulen-8-hydroperoxid	DRh	<i>C. zedoaria</i>
462	Zerumbon-2,3-epoxid	DRh	<i>C. zedoaria</i>
463	Zerumbon	DRh	<i>C. longa</i>
		FRh, DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh, Lf	<i>C. amada</i>
		DRh	<i>C. ochrorhiza</i>
464	Humulen epoxid II	FRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh, Lf	<i>C. haritha</i>
		DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
465	Humulen epoxid I	FRh	<i>C. zedoaria</i>
466	Humulen epoxid III	FRh	<i>C. zedoaria</i>
467	Curcumenolacton A	DRh	<i>C. zedoaria</i>
468	Curcumenolacton B	DRh	<i>C. zedoaria</i>
469	Curcumenolacton C	DRh	<i>C. zedoaria</i>
470	<i>trans</i> - α -Bergamoten	DRh, FRh	<i>C. longa</i>
471	<i>cis</i> - α -Bergamoten	FRh, DRh	<i>C. longa</i>
472	Curcupalacton	Uk, DRh	<i>C. wenyujin</i>
473	Curcumanolid A	Rx	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. heyneana</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
474	Curcumanolid B	Rx	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. heyneana</i>
		FRh	<i>C. aeruginosa</i>
475	Curcumanolid C	DRh	<i>C. heyneana</i>
476	Curcumanolid D	DRh	<i>C. heyneana</i>
477	Gajutsulacton A	Rx	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. heyneana</i>
478	Gajutsulacton B	Rx	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
479	(6S)-2-Methyl-6-(4-hydroxyphenyl-3-methyl)-2-hepten-4-on	DRh	<i>C. longa</i>
480	Curcumin I	DRx	<i>C. longa</i>
481	Caulolacton B	DRh	<i>C. heyneana</i>
482	Kessan	DRh, Lf	<i>C. leucorrhiza</i>
483	6-Isopropyl-1,2-dimethyl-4-oxo-bicyclo{3.3.1}	DRh	<i>C. aromatica</i>
484	Wenyujinin C	DRh	<i>C. wenyujin</i>
485	Wenyujinin D	DRh	<i>C. wenyujin</i>
486	Calcaratarin B	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
487	Acid 5S,9S,10S-(+)-(E)-labda-8(17),12-dien-15,16-dioic	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
488	Acid (E)-labda-8(17),12,14-trien-16-oic	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
489	(E)-15,16-Bisnorlabda-8(17),11-dien-13-on	DRh	<i>C. petiolata</i>
		DRh	<i>C. heyneana</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
490	Curcuminol C	DRx	<i>C. wenyujin</i>
491	Zerumin A	DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. amada</i>
		DRh	<i>C. heyneana</i>
		DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
492	(E)-Labda-8(17),12-dien-15,16-dial	DRh	<i>C. longa</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
		DRh	<i>C. petiolata</i>
		Rh	<i>C. heyneana</i>
493	Calcaratarin A	DRh	<i>C. mangga</i>
494	Labdan dialdehyd	DRh	<i>C. zedoaria</i>
495	14,15,16-Trinor-labdan-8,12-diol	DRh	<i>C. antinaia</i>
496	(E)-15,15-Diethoxylabda-8(17),12-dien-16-al	FRh	<i>C. mangga</i>
497	Acid communic	DRx	<i>C. mangga</i>
498	Acid copallic	FRh	<i>C. mangga</i>
499	5S,9S,10S,15R(-)-Curcuminol D	DRx	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
500	5S,9S,10S,15R(-)-Curcuminol H	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
501	Labda-8(17),12 dien-15,16-dial	DRh	<i>C. zedoaria</i>
502	Curcuminol A	DRx	<i>C. wenyujin</i>
503	Curcuminol B	DRx	<i>C. wenyujin</i>
504	15,16-Bisnorlabda-8(17),11-dien-13-on	DRh	<i>C. mangga</i>
505	Curcucosin a (3-oxolabda-8(17),11,13-trien-15(16)-olid)	Ap	<i>C. comosa</i>
506	Villosin	Ap	<i>C. comosa</i>
507	Curcucosin c ((12R)-hydroxylabda-8(17),13-dien-15(16)-olid)	Ap	<i>C. comosa</i>
508	Coronarin E	Ap	<i>C. comosa</i>
509	Curcucosin b ((3S)-hydroxylabda-8(17),11,13-trien-15(16)-olid)	Ap	<i>C. comosa</i>
510	Isocoronarin D	Ap	<i>C. comosa</i>
511	Zerumin	Ap	<i>C. comosa</i>
512	Coronarin D	DRh	<i>C. amada</i>
		DRh	<i>C. petiolata</i>
		DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
513	Coronarin D methyl ether	DRh	<i>C. petiolata</i>
514	Curcuminol E	DRx	<i>C. wenyujin</i>
515	Curcumanggosid	DRh	<i>C. mangga</i>
516	(E)-Labda-8(17)-13-dien-15,16-olid	DRh	<i>C. amada</i>
517	Zerumin B	DRh	<i>C. amada</i>
518	Coronarin B	DRh	<i>C. amada</i>
519	(E)-16-Hydroxylabda-8(17),11,13-trien-15,16-olid	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
520	(E)-15-Hydroxylabda-8(17),11,13-trien-16,15-olid	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
521	5S,9S,10S(-)-(E)-Labda-8(17),11,13-trien-16,15-olid	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
522	(E)-Labda-7,11,13-trien-16,15-olid	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
523	Labdan lacton	DRh	<i>C. antinaia</i>
524	Conorarin I	FtRh	<i>C. longa</i>
525	Curcusesterterpen A	DRh	<i>C. aromatica</i>
526	Curcusesterterpen B	DRh	<i>C. aromatica</i>
527	Curcusesterterpen C	DRh	<i>C. aromatica</i>
528	Hop-17(21)-en-3 β -ol	DRh	<i>C. longa</i>
529	Hop-17(21)-en-3 β -yl acetat	DRh	<i>C. longa</i>
530	Hopenon I	DRh	<i>C. longa</i>
531	Curcumin	Rh, Rx	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. amada</i>
		DRh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. chuanyujin</i>
		DRh	<i>C. oligantha</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
		Rh	<i>C. heyneana</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
		Rh	<i>C. aeruginosa</i>
		Rh	<i>C. xanthorrhiza</i>
532	Demethoxycurcumin	Rx, DRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Rh	<i>C. amada</i>
		DRh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. chuanyujin</i>
		Rh	<i>C. heyneana</i>
		DRh	<i>C. mangga</i>
		Rh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
533	Bisdemethoxycurcumin	Rx, Rh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		Rh	<i>C. amada</i>
		DRh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. chuanyujin</i>
		Rh	<i>C. heyneana</i>
		DRh	<i>C. mangga</i>
		Rh	<i>C. aeruginosa</i>
		FRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
534	(1 <i>E</i> ,6 <i>E</i>)-1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-1,6-heptadien-3,5-dion	DRh	<i>C. longa</i>
535	5'-Methoxycurcumin	DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
536	4'-Hydroxybisdemethoxycurcumin	FRh	<i>C. longa</i>
537	Curcumalongin	DRh	<i>C. longa</i>
538	1,7-bis(3,4-Dihydroxyphenyl)-1,6-heptadien-3,5-dion	DRh	<i>C. longa</i>
539	(<i>E</i>)-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)-1-hepten-5-ol	DRh	<i>C. comosa</i>
540	(<i>E</i>)-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-7-(3-hydroxyphenyl)-5-methoxy-1-hepten	DRh	<i>C. comosa</i>
541	(E)-1,7-Diphenyl-1-hepten-5-ol	DRh, DAp	<i>C. comosa</i>
		DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
542	(E)-5-Acetoxy-1,7-diphenyl-1-hepten	DRh	<i>C. comosa</i>
543	(E)-7-(3,4-Dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-1-phenyl-1-hepten	DRh	<i>C. comosa</i>
		DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
544	(E)-5-Hydroxy-7-(4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1-hepten	DRh, DAp	<i>C. comosa</i>
		DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
545	(E)-1,7-Diphenyl-1-hepten-5-on	DRh	<i>C. comosa</i>
546	(E)-1,7-Diphenyl-3-hydroxy-1-hepten-5-on	DRh	<i>C. comosa</i>
547	(E)-7-(4-Hydroxyphenyl)-1-hepten-5-on	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
		DRh, DAp	<i>C. comosa</i>
548	(1 <i>E</i> ,5 <i>S</i>)-7-(4-Methoxyphenyl)-1-phenyl-1-hepten-5-ol	DRh	<i>C. comosa</i>
549	(1 <i>E</i> ,5 <i>R</i>)-7-(4-Methoxyphenyl)-1-phenyl-1-hepten-5-ol	DRh	<i>C. comosa</i>
550	(E)-1,7-bis(4-Hydroxyphenyl)-1-hepten-5-on	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
551	Diarylcomosol	DRh	<i>C. comosa</i>
552	(1 <i>E</i> ,5 <i>S</i>)-7-(3,4-Dihydroxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-hepten-5-ol	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
553	(1 <i>E</i> ,5 <i>R</i>)-7-(3,4-Dihydroxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-hepten-5-ol	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
554	(1 <i>E</i> ,5 <i>S</i>)-5-Acetoxy-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-hepten	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
555	(1 <i>E</i> ,5 <i>R</i>)-5-Acetoxy-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-hepten	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
556	(1 <i>E</i> ,5 <i>S</i>)-1,7-bis(4-Hydroxyphenyl)-1-hepten-5-ol	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
557	(1 <i>E</i> ,5 <i>S</i>)-1,7-bis(4-Hydroxyphenyl)-1-hepten-5-ol	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
558	(1E,5S)-7-(3,4-Dihydroxyphenyl)-1-phenyl-1-hepten-5-ol	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
559	(1E,5R)-7-(3,4-Dihydroxyphenyl)-1-phenyl-1-hepten-5-ol	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
560	1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)-1-hepten-3,5-dion	FRh	<i>C. longa</i>
561	(E)-1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-hydroxy-7-(4-hydroxyphenyl)-1-hepten-3,5-dion*	FRh	<i>C. longa</i>
562	(E)-1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-hepten-3,5-dion*	FRh	<i>C. longa</i>
563	(E)-5-Hydroxy-1,7-bis-(4-hydroxyphenyl)-1-hepten-3,7-dion	DRh	<i>C. longa</i>
564	(E)-1-(4-Hydroxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-hepten-3,5-dion	FRh	<i>C. longa</i>
565	5-Hydroxy-1,7-bis(3,4-dihydroxyphenyl)-1-hepten-3-on	FRh	<i>C. longa</i>
566	(E)-7-Hydroxy-1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-hepten-3,5-dion	Rh DRh	<i>C. longa</i> <i>C. xanthorrhiza</i>
567	(E)-1,7-bis-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-hepten-3,5-dion	Rh	<i>C. longa</i>
568	(E)-1,7-bis-(4-Hydroxyphenyl)-1-hepten-3,5-dion	Rh	<i>C. longa</i>
569	(3S)-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)heptan-3-ol	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
570	(3R)-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)heptan-3-ol	DRh DRh	<i>C. kwangsiensis</i> <i>C. comosa</i>
571	(3S)-3-Acetoxy-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)heptan	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
572	(3R)-3-Acetoxy-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)heptan	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
573	1,7-bis(4-Hydroxyphenyl)-3,5-heptanediol *	FRh	<i>C. longa</i>
574	(3S,5S)-1,7-bis(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-heptan-3,5-diol	DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
575	3,5-Dihydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl) heptan	DRh	<i>C. comosa</i>
576	rel-(3R,5S)-3,5-Dihydroxy-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)heptan	DRh DRh	<i>C. kwangsiensis</i> <i>C. comosa</i>
577	rel-(3R,5S)-3,5-Dihydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)-heptan	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
578	rel-(3R,5S)-3,5-Dihydroxy-1-(3 methoxy-4,5-dihydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)heptan	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
579	(3R,5S)-3,5-Dihydroxy-1-(4-hydroxy-3,5- dimethoxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)heptan	DRh	<i>C. comosa</i>
580	(3R,5R)-1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-7-phenylheptan-3,5-diol	DRh	<i>C. comosa</i>
581	(3R,5S)-3,5-Dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptan	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
582	(3R,5R)-3,5-Dihydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptan	DRh DRh	<i>C. kwangsiensis</i> <i>C. comosa</i>
583	(-)-(3S,5S)-3-Acetoxy-5-hydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptan	DRh	<i>C. comosa</i>
584	(3S,5S)-3-Acetoxy-5-hydroxy-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)heptan	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
585	(3R,5R)-3,5-Dihydroxy-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)heptan	DRh DRh	<i>C. kwangsiensis</i> <i>C. comosa</i>
586	(3R,5R)-3-Acetoxy-5-hydroxy-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)heptan	DRh DRh	<i>C. kwangsiensis</i> <i>C. comosa</i>
587	(3R,5R)-3-Acetoxy-5-hydroxy-1,7-bis(3,4-dihydroxyphenyl)heptan	DRh DRh	<i>C. kwangsiensis</i> <i>C. comosa</i>
588	(3R,5R)-3,5-Diacetoxy-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)heptan	DRh DRh	<i>C. kwangsiensis</i> <i>C. comosa</i>
589	(3R,5R)-3-Acetoxy-5-hydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptan	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
590	(3R,5R)-3,5-Diacetoxy-1,7-bis(3,4-dihydroxyphenyl)heptan	DRh DRh	<i>C. kwangsiensis</i> <i>C. comosa</i>
591	(3R,5R)-3,5-Dihydroxy-1-(4-hydroxy-3methoxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)heptan	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
592	1,7-bis(4-Hydroxyphenyl)-3-heptanon	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
593	1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)-3-heptanon	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
594	Tetrahydrobisdemethoxycurcumin	FRh	<i>C. longa</i>
595	(5R)-5-Hydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-heptanon	DRhh	<i>C. comosa</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
596	(5S)-5-Hydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)-7-phenyl-3-heptanon	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
597	5-Hydroxy-1-(4-hydroxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-3-heptanon	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
598	5-Hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)-3-heptanon	DRh	<i>C. comosa</i>
599	(5S)-5-Hydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)heptan-3-on	FRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
600	(5S)-5-Hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)heptan-3-on	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
601	(1E,3E)-1,7-Diphenyl-1,3-heptadien-5-ol	DRh	<i>C. comosa</i>
		DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
602	(1E,3E)-1,7-Diphenyl-1,3-heptadien-5-on	DRh	<i>C. comosa</i>
		DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
603	7-(4-Hydroxyphenyl)-1-phenyl-(1E,3E)-1,3-heptadien-5-on	DRh, DAp	<i>C. comosa</i>
604	1,7-bis(4-Hydroxyphenyl)hepta-1E,3E-dien-5-on	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
		DRh	<i>C. comosa</i>
605	1-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,3-heptadien-5-on	FRh	<i>C. longa</i>
606	1,7-bis(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1E,3E-heptadien-5-on*	FRh	<i>C. longa</i>
607	1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)-1,3-heptadien-5-on	FRh	<i>C. longa</i>
608	3-Hydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-1,3-heptadien-5-on	DRh	<i>C. longa</i>
609	1,7-bis(4-Hydroxyphenyl)-3,7-dihydroxy-1,3-heptadien-3-on	DRh	<i>C. longa</i>
610	3,7-Dihydroxy-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)-1,3-heptadien-5-on	DRh	<i>C. longa</i>
611	3,5-Dihydroxy-7-(4-hydroxyphenyl)-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,3-heptadien-5-on	DRh	<i>C. longa</i>
612	Diarylcomosol	DRh	<i>C. comosa</i>
613	3,5-Dihydroxy-1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,3-heptadien-5-on	Rx, Rh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
614	(1E,4E,6E)-1,7-bis-(4-Hydroxyphenyl)-1,4,6-heptatrien-3-on	DRh, Rx	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. zedoaria</i>
		DRh	<i>C. mangga</i>
615	1-(4-Hydroxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4,6-heptatrien-3-on	FRh	<i>C. longa</i>
616	(1E,4E,6E)-1,7-bis-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4,6-heptatrien-3-on	Rh	<i>C. longa</i>
617	1,7-Diphenyl-(1E,3E,5E)-1,3,5-trien	DRh	<i>C. comosa</i>
618	Tetrahydro-bis-demethoxycurcumin	DRh	<i>C. zedoaria</i>
619	Tetrahydrodemethoxycurcumin	DRh	<i>C. zedoaria</i>
620	1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)-(4E)-4-hepten-3-on	DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
621	1,5-Epoxy-3-carbonyl-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-4,6-heptadien	Rx	<i>C. longa</i>
622	3'-Demethoxycyclocurcumin	DRx	<i>C. xanthorrhiza</i>
623	Cyclocurcumin	DRh	<i>C. longa</i>
624	Curcumalongin A	DRh	<i>C. longa</i>
625	Curcumalongin B	DRh	<i>C. longa</i>
626	(1E,4E)-1,5-bis-(4-Hydroxy)-1,4-pentadien-3-on	Rx	<i>C. longa</i>
627	(1E,4E)-1,5-bis-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4-pentadien-3-on	Rh, FRh	<i>C. longa</i>
628	(1E,4E)-1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(4-hydroxyphenyl)-1,4-pentadien-3-on	Rx, FRh	<i>C. longa</i>
629	Acid amadanoic A	DRh	<i>C. amada</i>
630	Acid amadanoic B	DRh	<i>C. amada</i>
631	Amadandiol	DRh	<i>C. amada</i>
632	Acid caffeic	DRh	<i>C. longa</i>
633	Acid cinnamic	DRh	<i>C. longa</i>
634	Acid <i>p</i> -coumaric	DRh	<i>C. longa</i>
635	Acid <i>p</i> -methoxycinnamic	Uk	<i>C. aromatica</i>

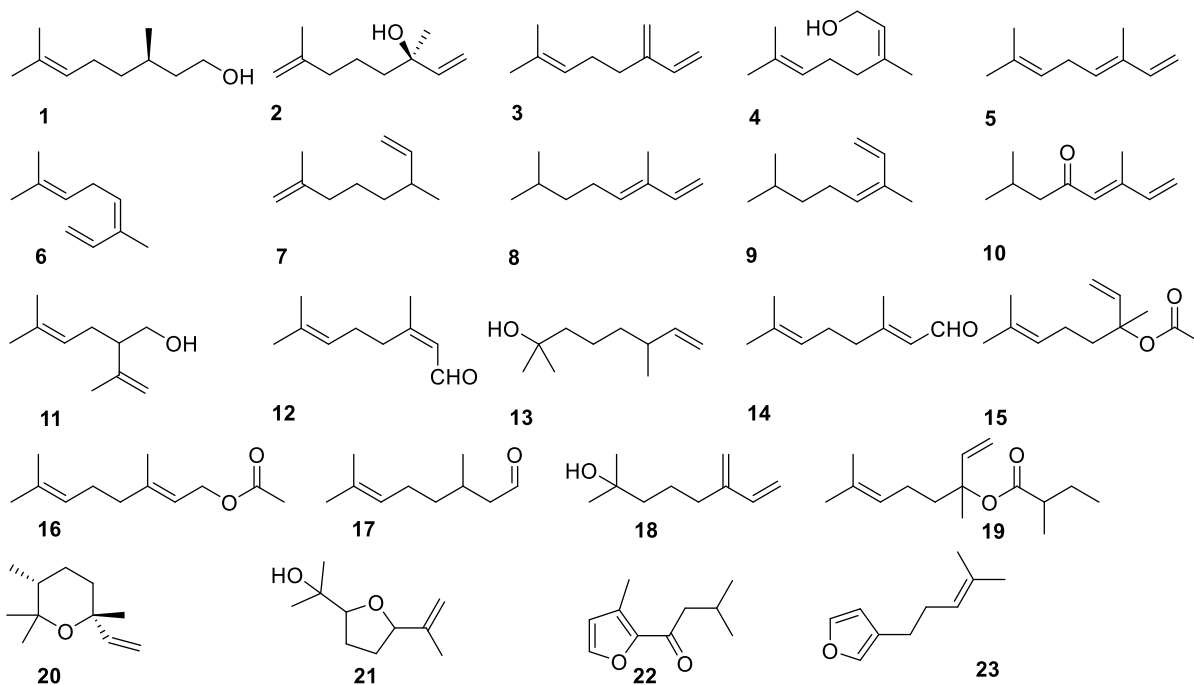
STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
636	Ethyl- <i>p</i> -methoxycinnamat	DRh	<i>C. zedoaria</i>
		FRh	<i>C. oligantha</i>
637	Cinnamaldehyd	DRh	<i>C. xanthorrhiza</i>
638	Ethyl ferulat	Rx	<i>C. longa</i>
639	Acid ferulic	Rx	<i>C. longa</i>
		Rh	<i>C. wenyujin</i>
640	Estragol	FRh	<i>C. oligantha</i>
		FRh	<i>C. caesia</i>
641	Methyl eugenol	Lf	<i>C. caesia</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
642	Elemicin	FRh, Lf	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. angustifolia</i>
643	(<i>E</i>)-Methyl isoeugenol	Lf	<i>C. caesia</i>
644	Cinnamyl cinnamat	FRh	<i>C. oligantha</i>
645	Calebin A	Rh	<i>C. longa</i>
646	4''-(4'''-Hydroxypenyl-3'''-methoxy)-2''-oxo-3''-butenyl-3-(4'-hydroxyphenyl)-propenoat	DRx	<i>C. longa</i>
647	4''-(4'''-Hydroxypenyl-2''-oxo-3''-butenyl-3-(4'-hydroxyphenyl-3'-methoxy)-propenoat	DRh	<i>C. longa</i>
648	Acid 1- <i>p</i> -coumaroyl-cinnamic	DRh	<i>C. chuanyujin</i>
649	Acid 1-feruloyloxy-2-methoxycinnamic	DRh	<i>C. aromatica</i>
		Uk	<i>C. chuanyujin</i>
650	Acid 1-feruloyloxy-cinnamic	DRh	<i>C. chuanyujin</i>
651	Curcucomosid A	Ap	<i>C. comosa</i>
652	Curcucomosid B	Ap	<i>C. comosa</i>
653	Curcucomosid C	Ap	<i>C. comosa</i>
654	Curcucomosid D	Ap	<i>C. comosa</i>
655	Kaempferol 3- <i>O</i> - α -L-arabinosid	Ap	<i>C. comosa</i>
656	Quercetin 3- <i>O</i> -arabinopyranosid (guaijaverin)	Ap	<i>C. comosa</i>
657	Kaempferol 3- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranosyl(1->2)- <i>O</i> - α -L-arabinopyranosid	Ap	<i>C. comosa</i>
658	Kaempferol-3- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranosyl(1->2)- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranosid	Ugp	<i>C. longa</i>
659	Quercetin-3- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranosyl(1->2)- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranosid	Ugp	<i>C. longa</i>
660	Quercetin-3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosid-7- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranosid	Ugp	<i>C. longa</i>
661	Kaempferol-3- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranosid	Ugp	<i>C. longa</i>
662	Quercetin-3- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranosid	Ugp	<i>C. longa</i>
663	Quercetin	Ugp	<i>C. longa</i>
664	Naringenin	DRh	<i>C. zedoaria</i>
665	Malvidin 3-rutinosid	Lá bắc màu hồng	<i>C. alismatifolia</i>
666	Stigmasterol	DRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. ochrorhiza</i>
		DRh	<i>C. oligantha</i>
		DRh	<i>C. heyneana</i>
667	β -Sitosterol	DRh	<i>C. wenyujin</i>
		DRh	<i>C. kwangsiensis</i>
668	β -Sitosterol-3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosid	Rx	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. aromatica</i>
		DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
669	α -Sitosterol	DRh	<i>C. longa</i>
		DRh	<i>C. ochrorhiza</i>
670	(5 α)-3-Ethyl-3-hydroxyandrostan-17-on	DRh	<i>C. aromatica</i>
671	α -Spinasterol	DRh	<i>C. phaeocaulis</i>
672	Mangdesisterol	DAP	<i>C. wenyujin</i>
673	Aurantiamid	DRx	<i>C. wenyujin</i>
674	Myrophin	FRh	<i>C. amada</i>

STT	Tên chất	Bộ phận	Loài
675	Curcuminol I	DRx	<i>C. wenyujin</i>
676	2-(2'-Methyl-1'-propenyl)-4,6-dimethyl-7-hydroxyquinolin	DRx	<i>C. longa</i>
677	Curcumpentadecanol	DRh	<i>C. aromatica</i>
678	<i>n</i> -Pentatriacontan-5-on	DRh	<i>C. aromatica</i>
679	<i>n</i> -Henitriacontan-14-on	DRh	<i>C. aromatica</i>
680	Cyclodocosalacton	DRh	<i>C. longa</i>
681	Amadaldehyd	DRh	<i>C. amada</i>
682	Acid octacosanoic	DAP	<i>C. wenyujin</i>
683	Acid eicosenoic	FR	<i>C. longa</i>
684	Acid 9Z,12Z-octadecadienoic	DRh	<i>C. aromatica</i>
685	1,2-Benzendicarboxylic acid, diisooctyl ester	DRh	<i>C. aromatica</i>
686	Curoliganthol	DRh	<i>C. oligantha</i>
687	Acid tridcanoic	DR	<i>C. angustifolia</i>
688	Acid myristic	FR	<i>C. longa</i>
689	Acid pentadecanoic	DR	<i>C. angustifolia</i>
690	Acid palmitic	FR	<i>C. longa</i>
		Fl	<i>C. pierreana</i>
		DRx	<i>C. phaeocaulis</i>
		DRx	<i>C. kwangsiensis</i>
691	Acid octadecanoic	DRx	<i>C. aromatica</i>
		DRx	<i>C. angustifolia</i>
692	Acid oleic	FR	<i>C. longa</i>
		DRx	<i>C. angustifolia</i>
693	Acid linolenic	FR	<i>C. longa</i>
694	Curcuma-J	DRx	<i>C. longa</i>
695	Crotopoxid	DRx	<i>C. wenyujin</i>
696	2,3,4,8a,9,9a-Hexamethyl-2,3,3a,4,4a,5,8a,9,9a-decahydro-1H-cyclopenta [b]naphthalen-1,2,3a,4a-tetraol	DRh	<i>C. caesia</i>
697	Wenyujinosid	DRx	<i>C. wenyujin</i>
698	Acid 3,7-dimethyl-5-indancarboxylic	DRx	<i>C. zedoaria</i>
699	1-(4-Methylphenyl)ethanol	DRh	<i>C. longa</i>
700	4,6-Dihydroxy-2-O-(β -D-glucopyranosyl)acetophenon	DRh	<i>C. comosa</i>
701	Phloracetophenon	Uk	<i>C. comosa</i>
702	Acid vanillic	DRh	<i>C. longa</i>
703	Acid syringic	DRh	<i>C. longa</i>
704	4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2S-butanol	FtRh	<i>C. longa</i>
705	(2R,4R)-6-(4'-Hydroxyphenyl)-hexan-2,4-diol	DR	<i>C. longa</i>
706	Scopoletin	DRh	<i>C. mangga</i>
707	2-(Hydroxymethyl)anthraquinon	DRh	<i>C. longa</i>
708	Curcuminol F	DRx	<i>C. wenyujin</i>
709	Difurocumenonol	DRh	<i>C. amada</i>
710	Amadannulen	DRh	<i>C. amada</i>

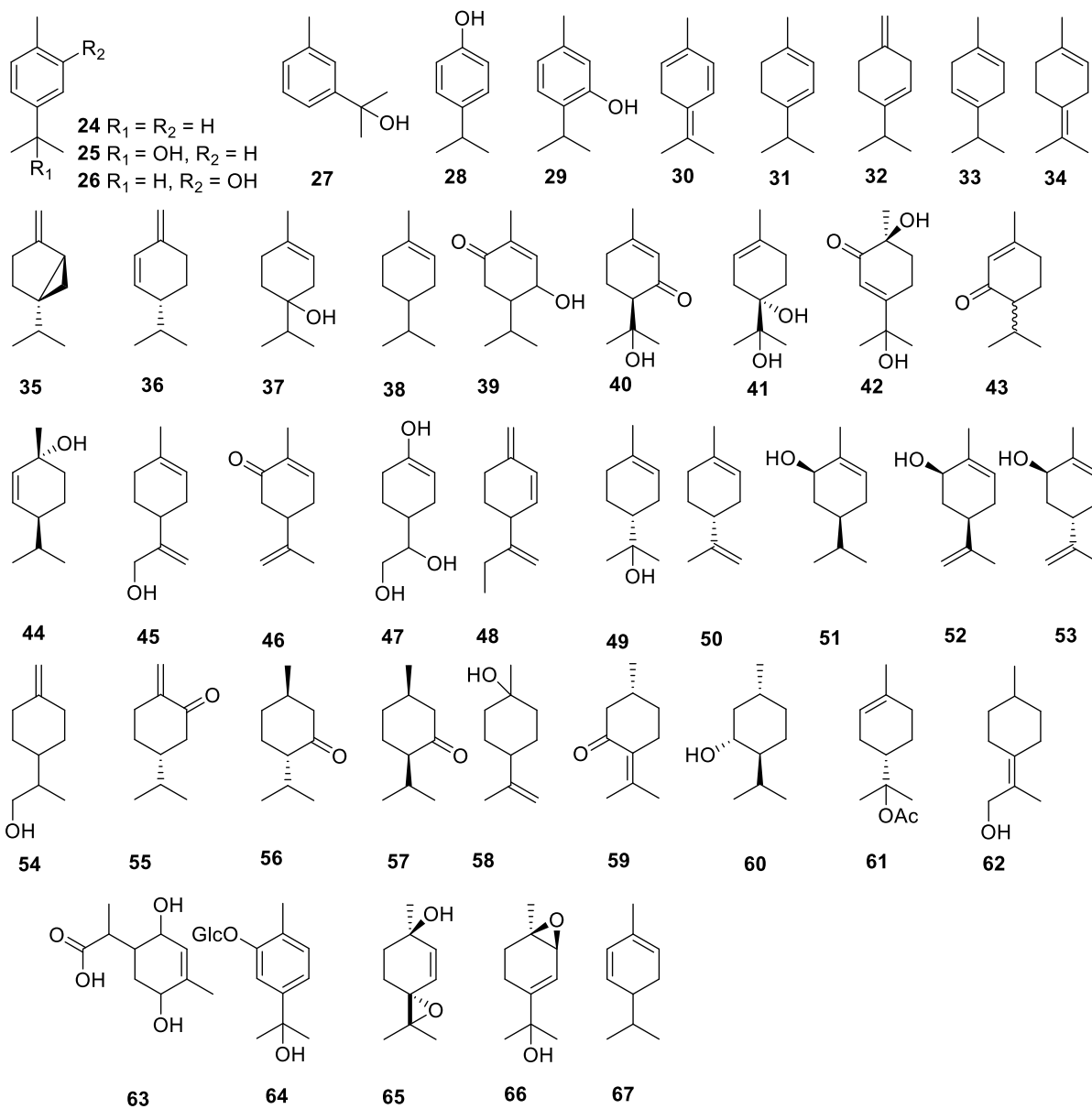
Ghi chú:

Ap: Phần trên mặt đất; Bk: Vỏ; DAP: Phần trên mặt đất khô; DRh: Thân rễ khô; DRx: Rễ khô; (D)Ugp: Phần dưới mặt đất khô; Fl: Hoa; FR: Rễ tươi; FRh: Thân rễ tươi; FtRH: Thân rễ lên men; Lf: Lá; Ugp: Phần dưới mặt đất; Uk: Không xác định bộ phận; Rh: Thân rễ; Rx: Rễ; St: Thân; Pt: Cuống lá.

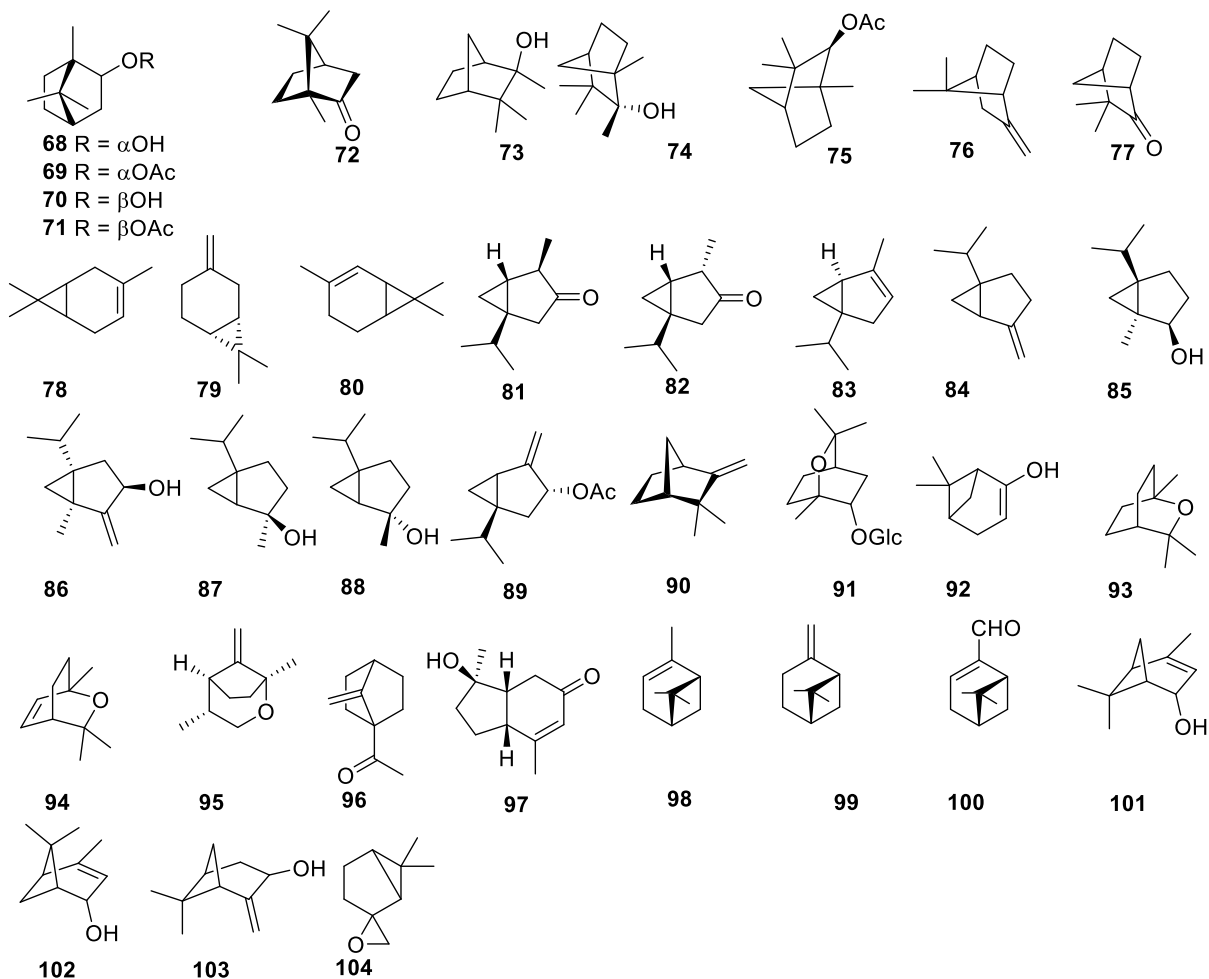
Phụ lục 1.2. Các hợp chất acyclic monoterpeneoid trong chi *Curcuma* L.



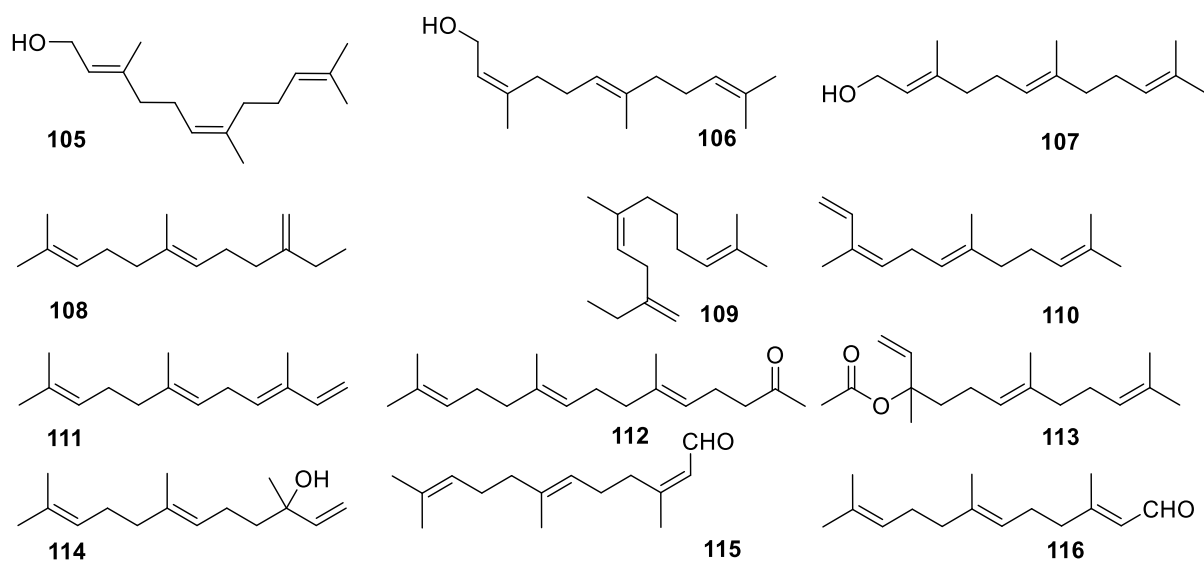
Phụ lục 1.3. Các hợp chất methan monoterprenoid trong chi *Curcuma* L.



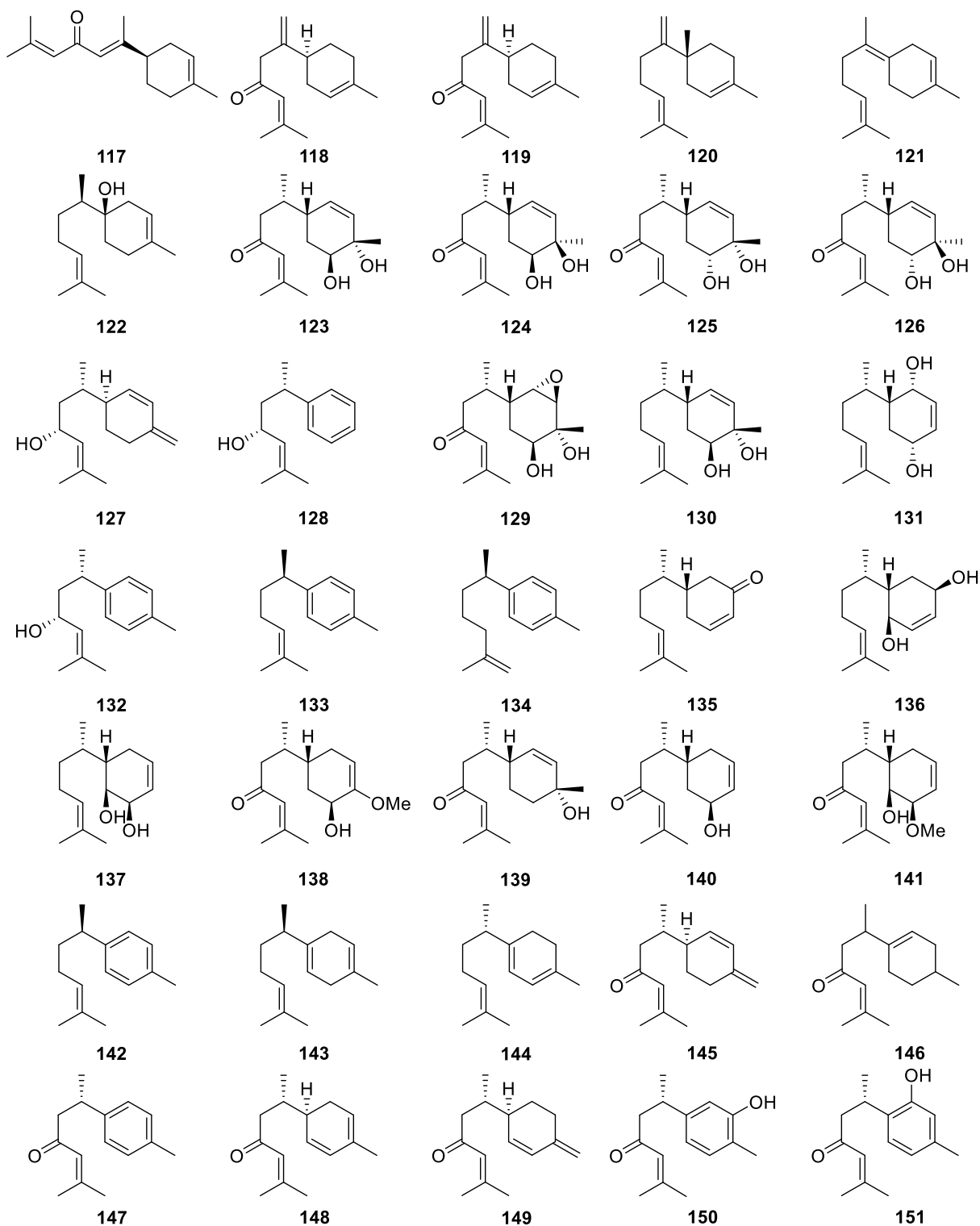
Phụ lục 1.4. Các hợp chất bicyclic monoterpeneoid trong chi *Curcuma* L.

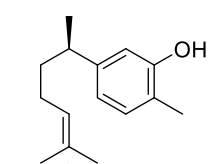


Phụ lục 1.5. Các hợp chất farnesane sesquiterpeneoid trong chi *Curcuma* L.

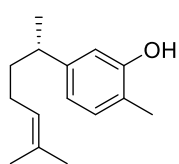


Phụ lục 1.6. Các hợp chất bisabolan sesquiterpenoid trong chi *Curcuma* L.

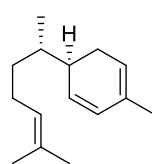




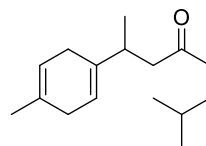
152a



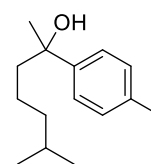
152b



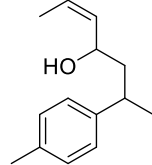
153



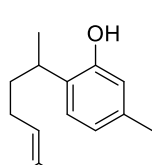
154



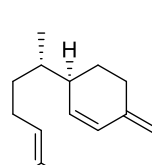
155



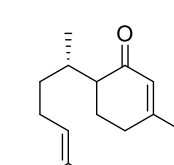
156



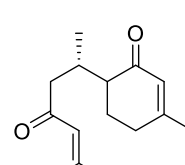
157



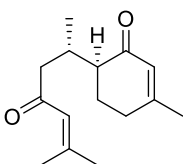
158



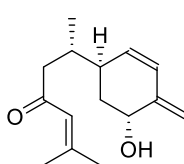
159



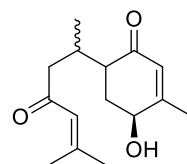
160



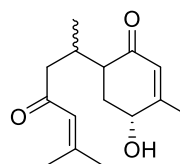
161



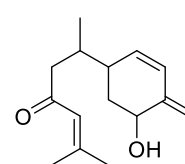
162



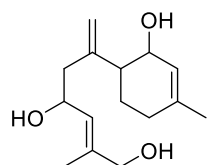
163



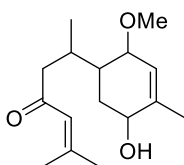
164



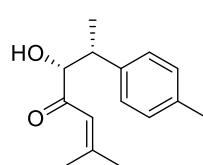
165



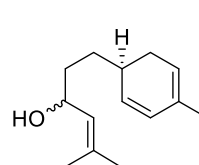
166



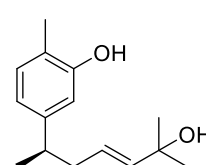
167



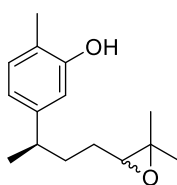
168



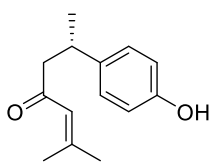
169



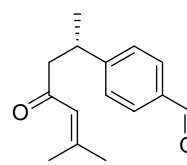
170



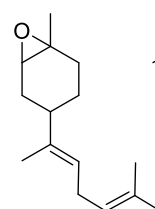
171



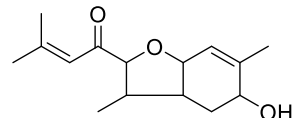
172



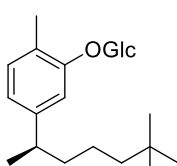
173



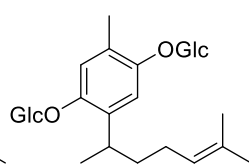
174



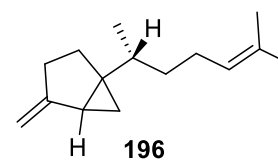
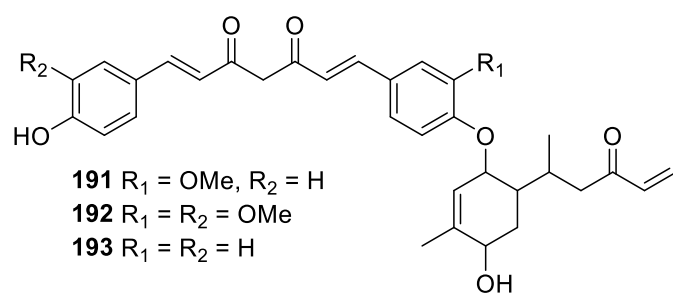
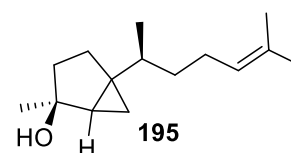
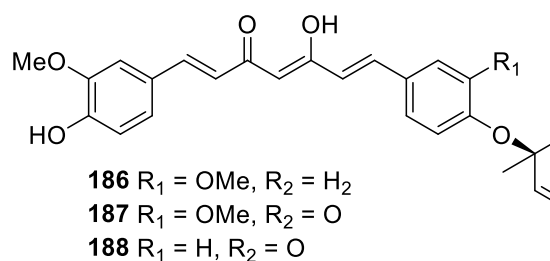
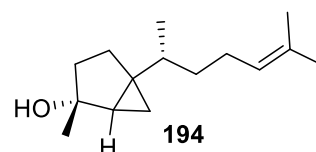
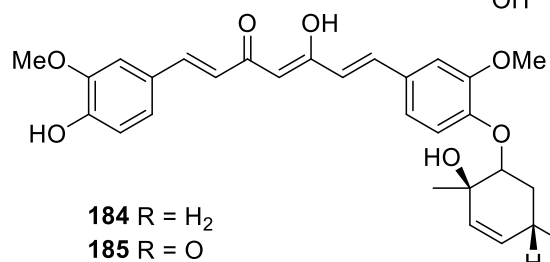
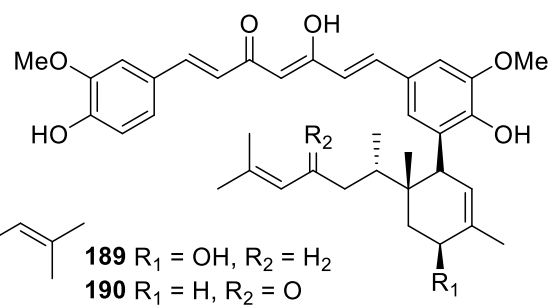
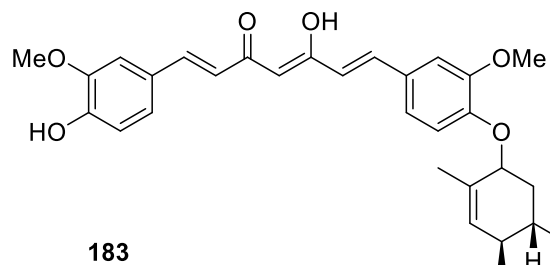
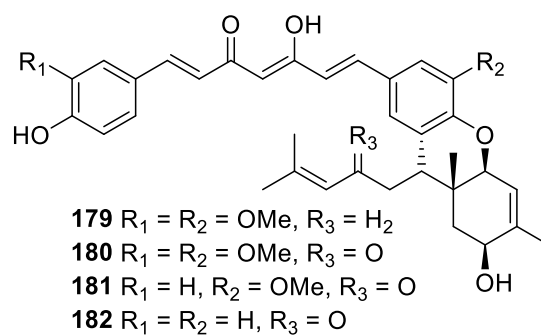
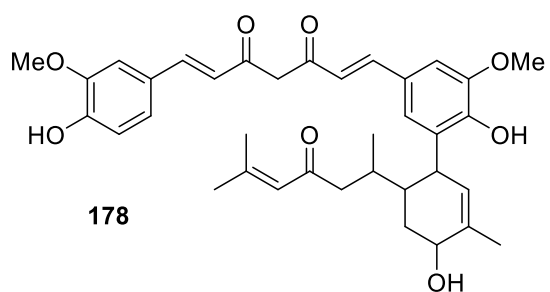
175



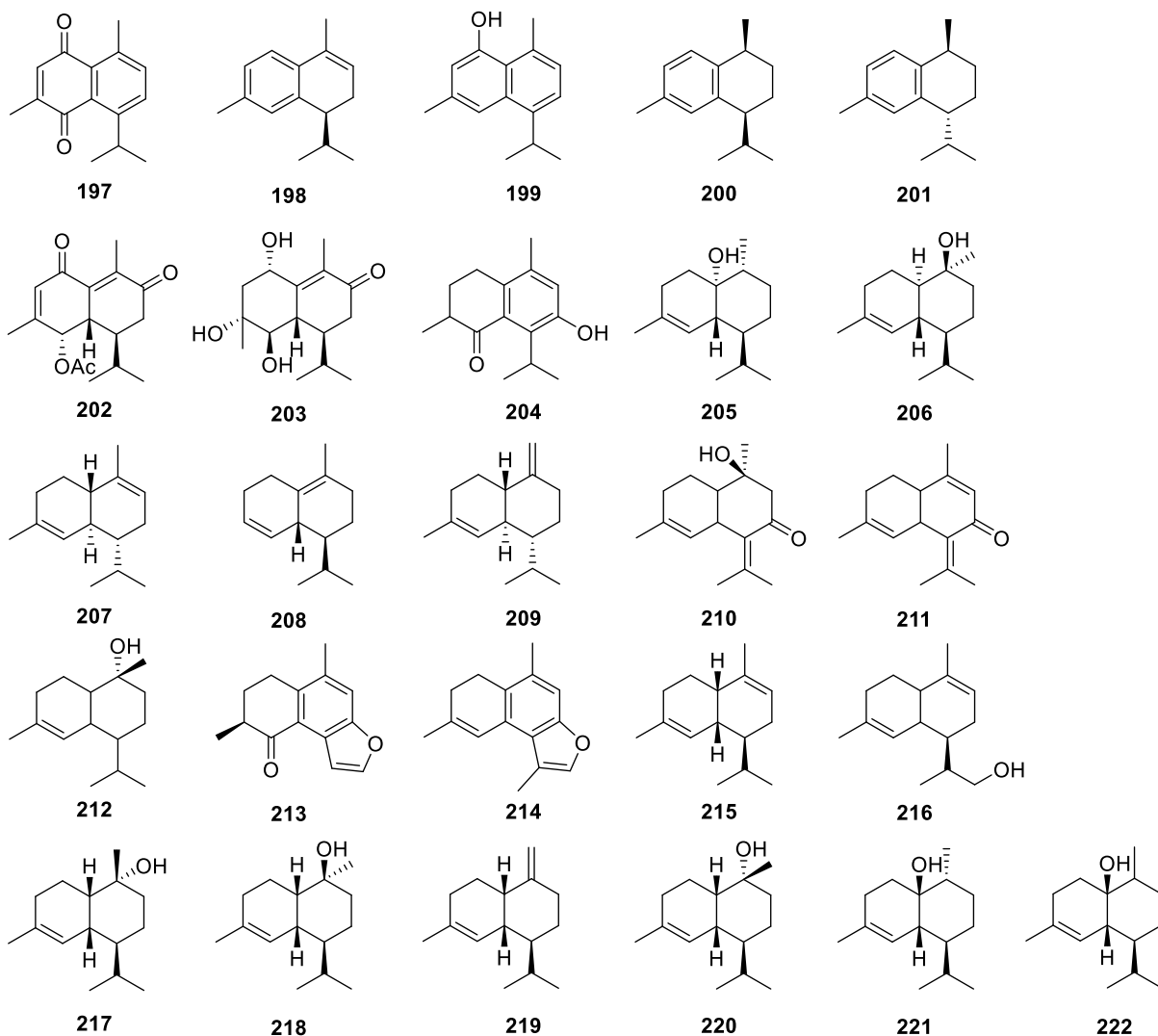
176



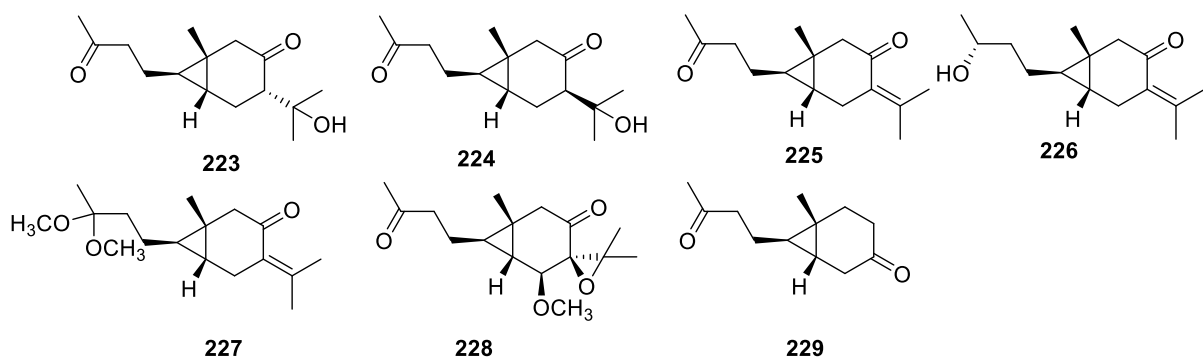
177



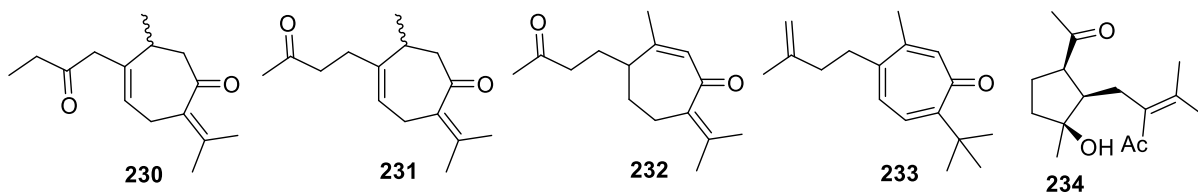
Phụ lục 1.7. Các hợp chất cadinan sesquiterpenoid trong chi *Curcuma* L.



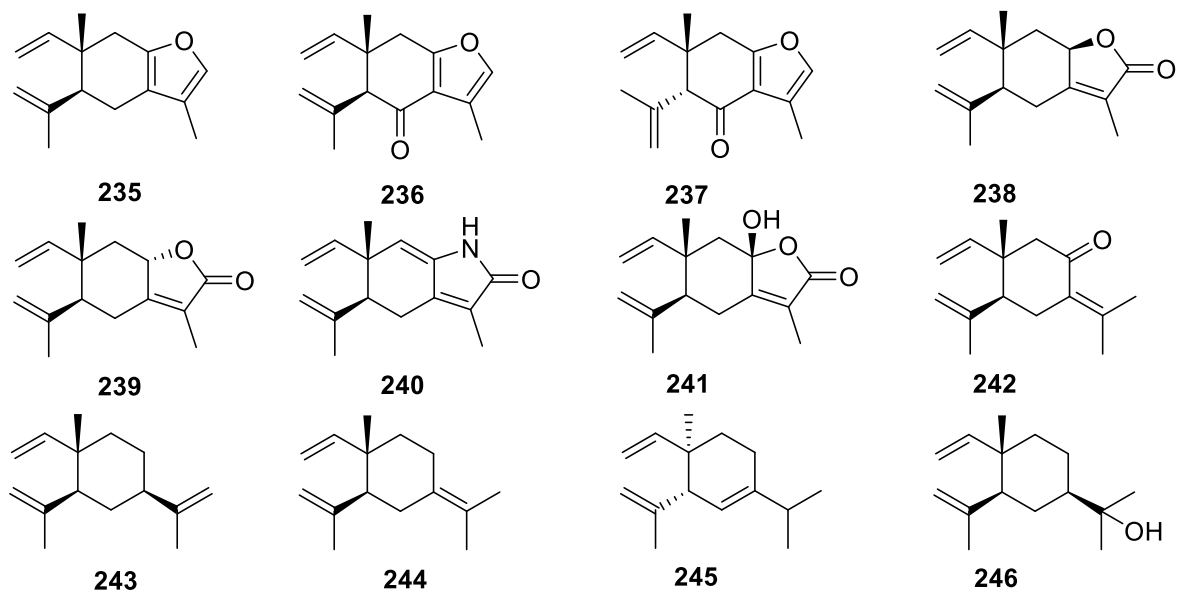
Phụ lục 1.8. Các hợp chất carabran sesquiterpenoid trong chi *Curcuma* L.



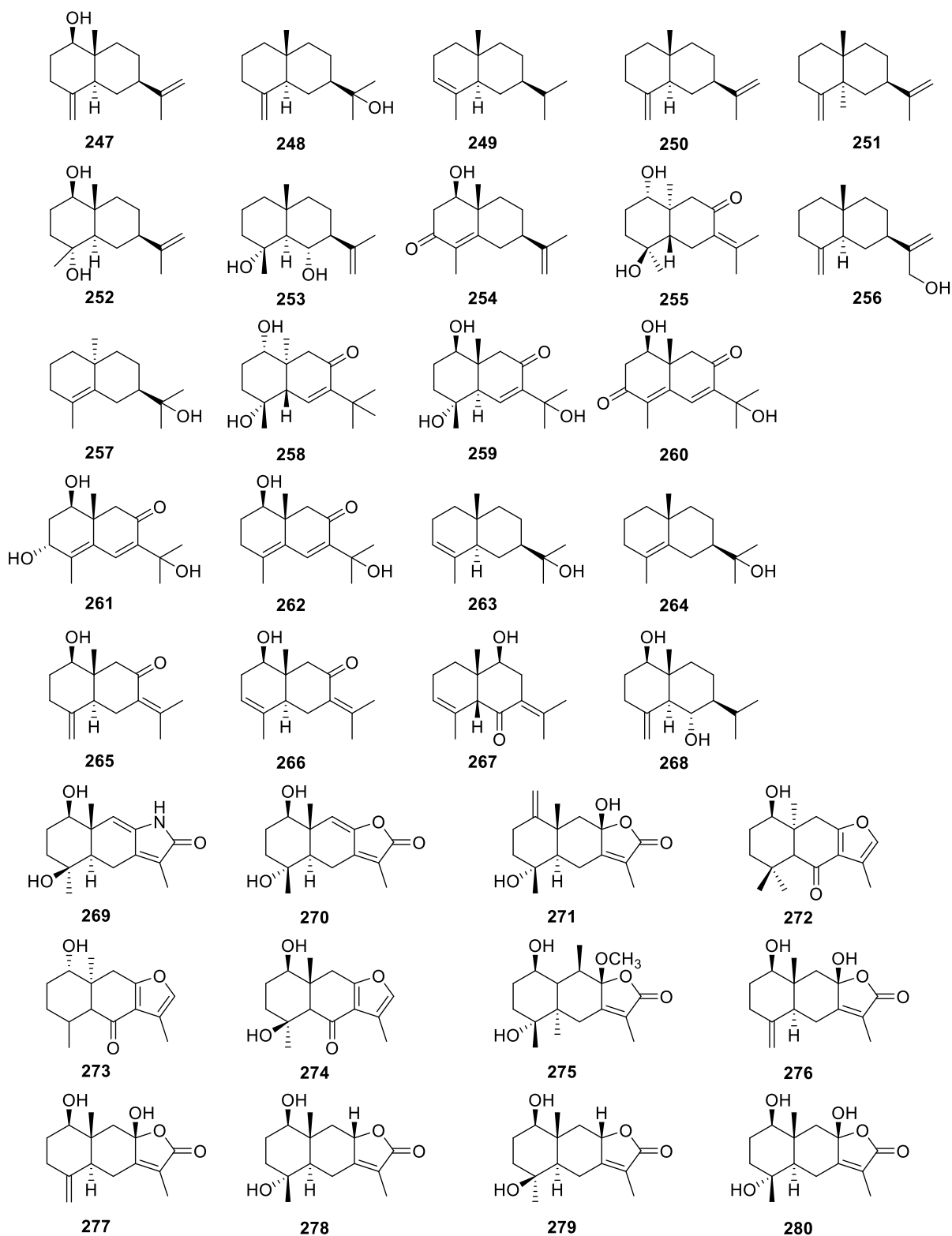
Phụ lục 1.9. Các hợp chất curcuman sesquiterpenoid trong chi *Curcuma* L.

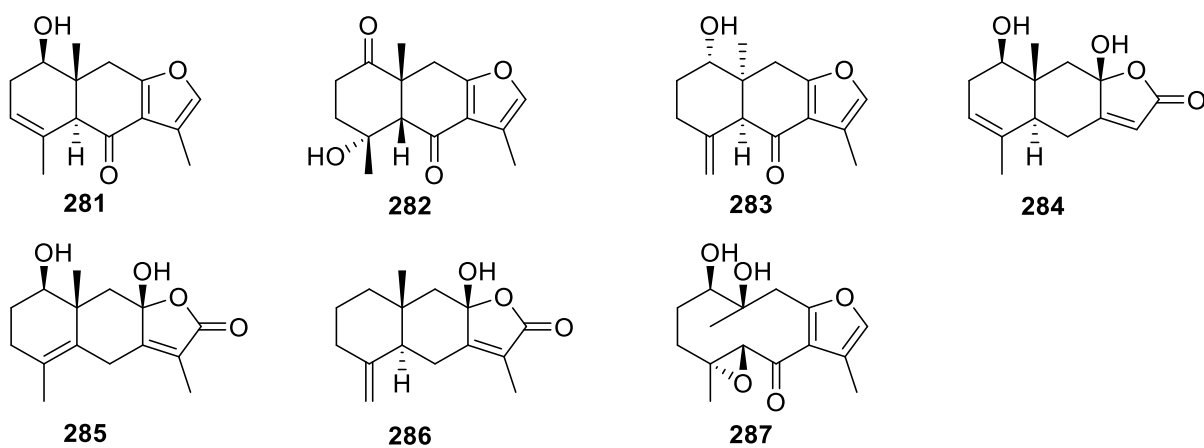


Phụ lục 1.10. Các hợp chất eleman sesquiterpenoid trong chi *Curcuma* L.

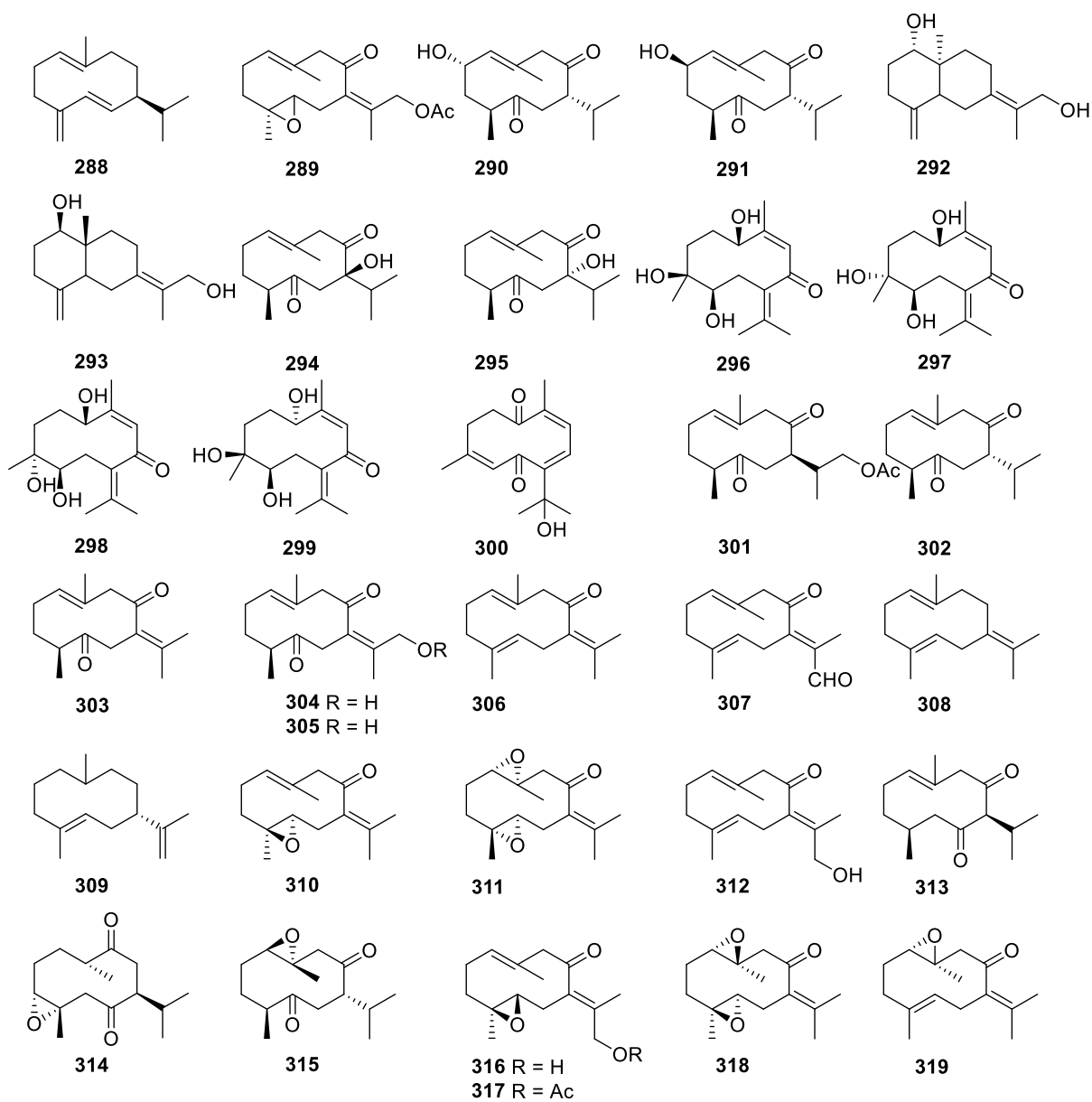


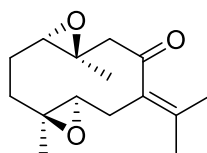
**Phụ lục 1.11. Các hợp chất eudesman và furanoeudesman sesquiterpenoid trong
chi *Curcuma* L.**



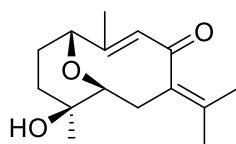


Phụ lục 1.12. Các hợp chất germacran sesquiterpenoid trong chi *Curcuma* L.

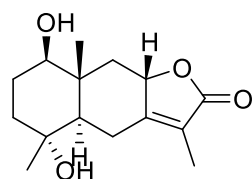




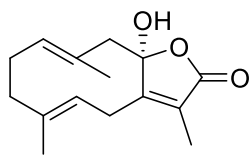
320



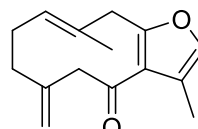
321



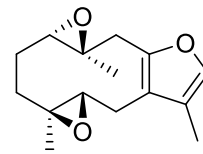
322



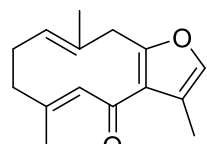
323



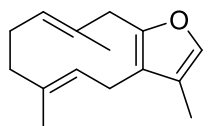
324



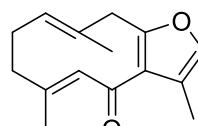
325



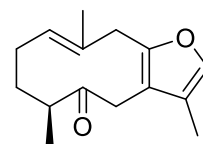
326



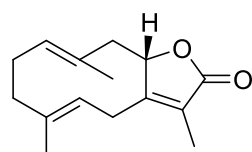
327



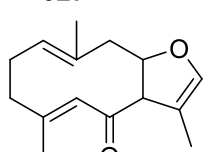
328



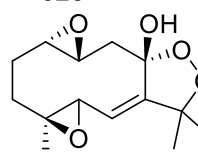
329



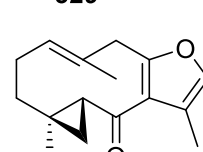
330



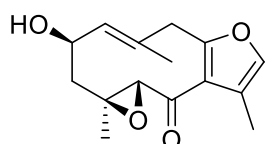
331



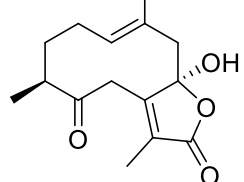
332



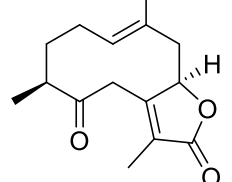
333



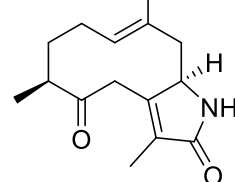
334



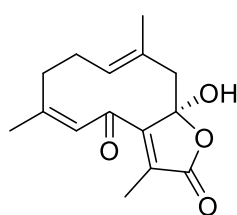
335



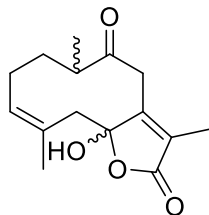
336



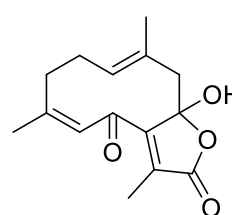
337



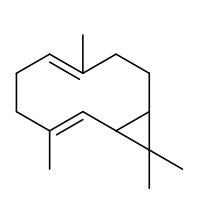
338



339

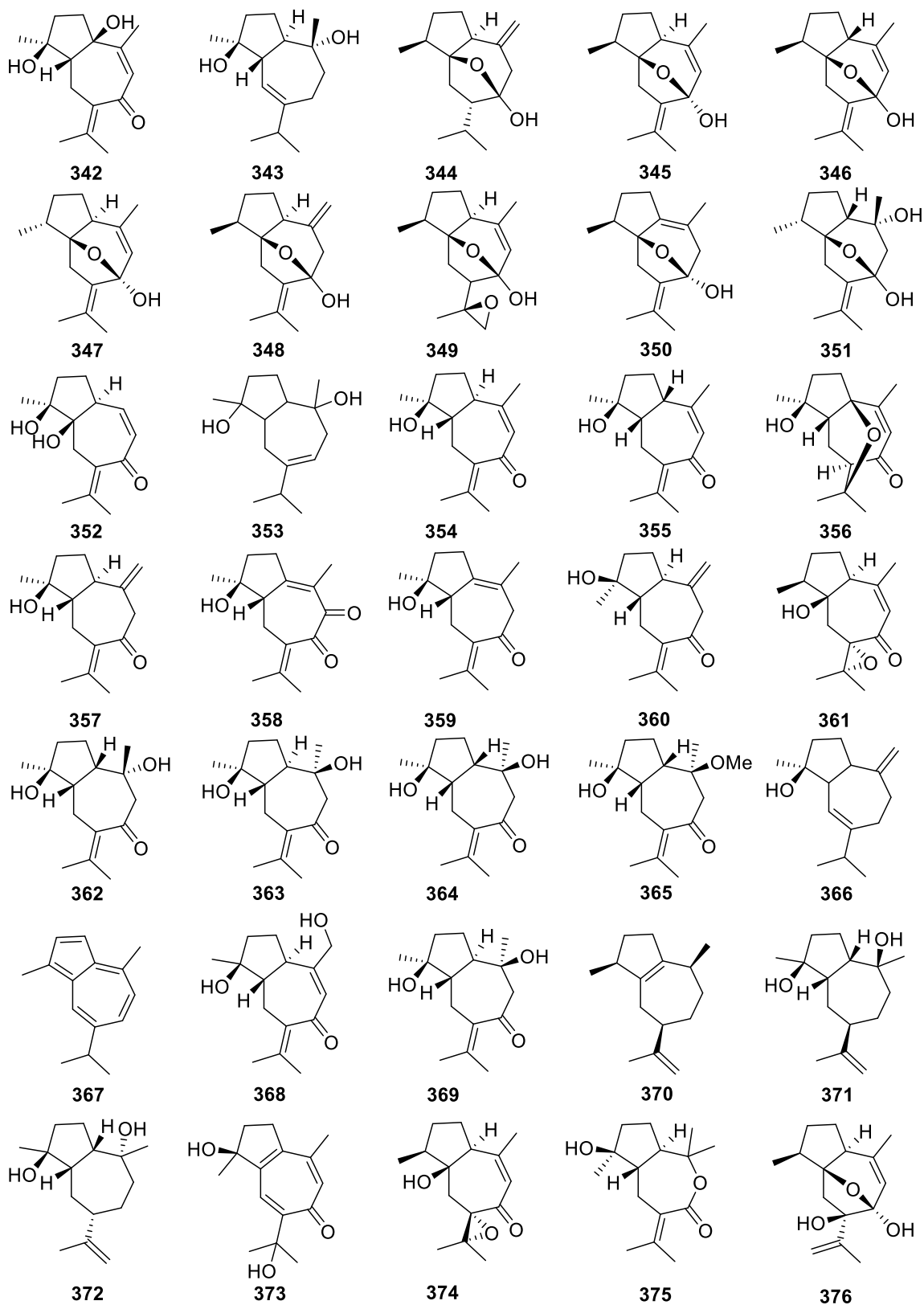


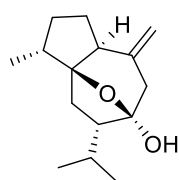
340



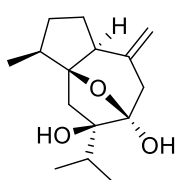
341

Phụ lục 1.13. Các hợp chất guaian sesquiterpenoid trong chi *Curcuma* L.

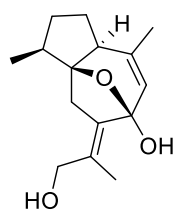




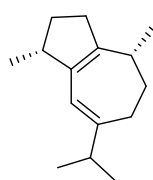
377



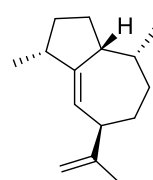
378



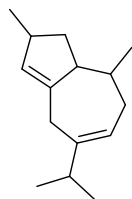
379



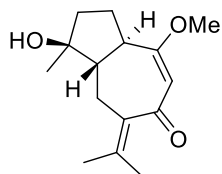
380



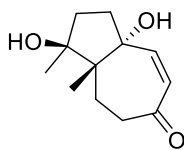
381



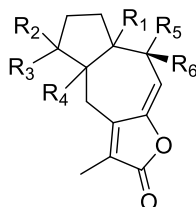
382



383



384



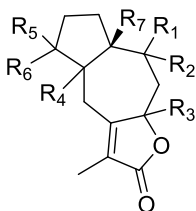
385 $R_1 = \beta H$, $R_2 = \beta OH$, $R_3 = \alpha Me$, $R_4 = \beta H$, $R_5 = \beta Me$, $R_6 = \beta OH$

386 $R_1 = \alpha OH$, $R_2 = \beta OH$, $R_3 = \alpha Me$, $R_4 = \beta H$, $R_5 = \beta Me$, $R_6 = \alpha OH$

387 $R_1 = \alpha H$, $R_2 = \beta H$, $R_3 = \alpha Me$, $R_4 = \beta OH$, $R_5 = \alpha Me$, $R_6 = \beta OH$

388 $R_1 = \beta OH$, $R_2 = \alpha OH$, $R_3 = \beta Me$, $R_4 = \alpha H$, $R_5 = \alpha Me$, $R_6 = \beta OH$

389 $R_1 = \beta OH$, $R_2 = \beta OH$, $R_3 = \alpha Me$, $R_4 = \beta H$, $R_5 = \alpha Me$, $R_6 = \beta OH$



390 $R_1 = \beta Me$, $R_2 = \alpha OH$, $R_3 = R_4 = \alpha H$, $R_5 = \alpha OH$, $R_6 = \beta OH$, $R_7 = \beta H$

391 $R_1 = \alpha Me$, $R_2 = \beta OH$, $R_3 = \beta H$, $R_4 = \alpha H$, $R_5 = \alpha OH$, $R_6 = \alpha OH$, $R_7 = \beta H$

392 $R_1 = \alpha Me$, $R_2 = \beta H$, $R_3 = \alpha H$, $R_4 = \beta H$, $R_5 = \beta OH$, $R_6 = \beta OH$, $R_7 = \beta H$

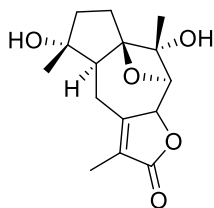
393 $R_1 = \beta Me$, $R_2 = \alpha OH$, $R_3 = \alpha H$, $R_4 = \beta H$, $R_5 = \beta OH$, $R_6 = \beta OH$, $R_7 = \beta H$

394 $R_1 = \beta Me$, $R_2 = \alpha OH$, $R_3 = \beta H$, $R_4 = \beta H$, $R_5 = \beta OH$, $R_6 = \beta OH$, $R_7 = \alpha H$

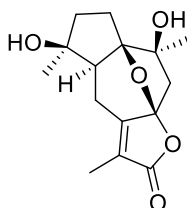
395 $R_1 = \alpha Me$, $R_2 = \beta OH$, $R_3 = \beta OH$, $R_4 = \beta H$, $R_5 = \beta OH$, $R_6 = \beta OH$, $R_7 = \beta H$

396 $R_1 = \beta Me$, $R_2 = \alpha OH$, $R_3 = R_4 = \beta H$, $R_5 = \beta Me$, $R_6 = \beta OH$, $R_7 = \beta OH$

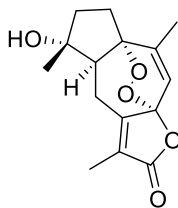
397 $R_1 = \beta OH$, $R_2 = \alpha Me$, $R_3 = \alpha H$, $R_4 = \beta H$, $R_5 = \beta OH$, $R_6 = \beta OH$, $R_7 = \beta H$



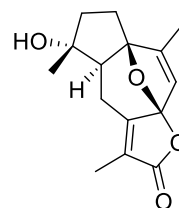
398



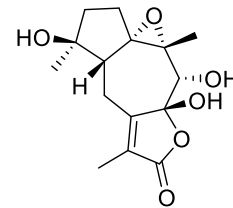
399



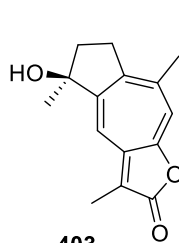
400



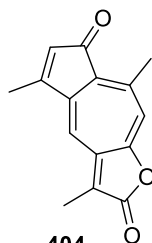
401



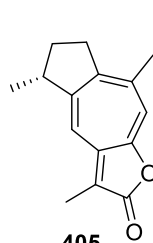
402



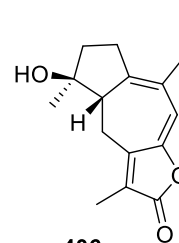
403



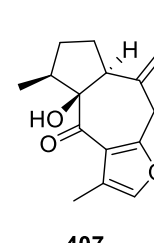
404



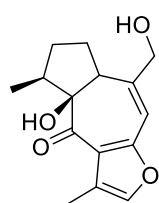
405



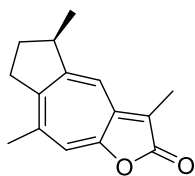
406



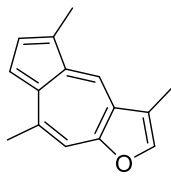
407



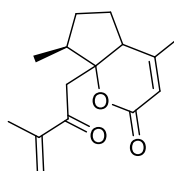
408



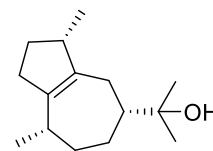
409



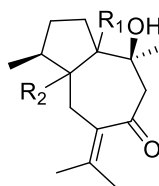
410



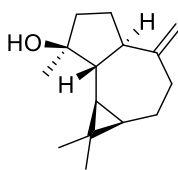
411



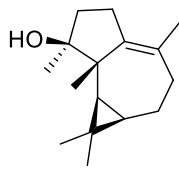
412



413 $R_1 = \beta H$, $R_2 = \beta OH$



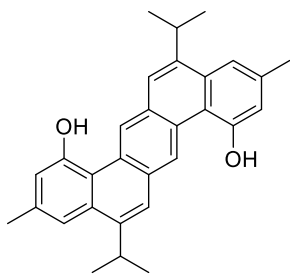
414 $R_1 = \alpha H$, $R_2 = \alpha OH$



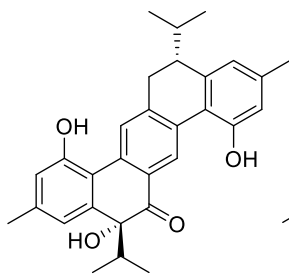
415

416

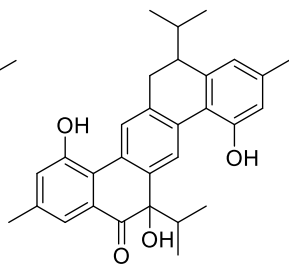
Phụ lục 1.14. Các hợp chất sesquiterpenoid dimer trong chi *Curcuma* L.



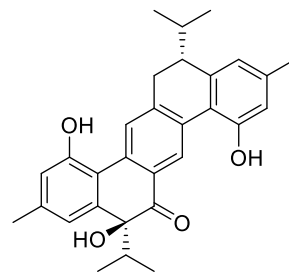
417



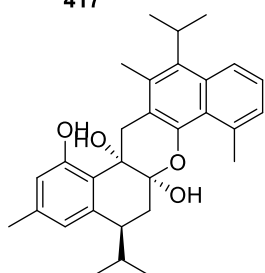
418



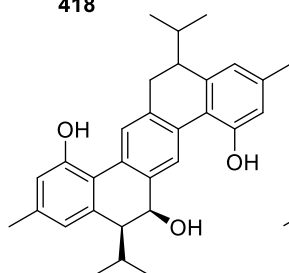
419



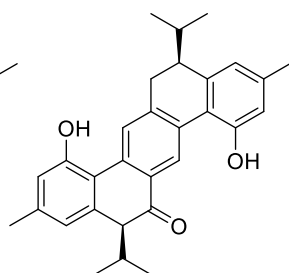
420



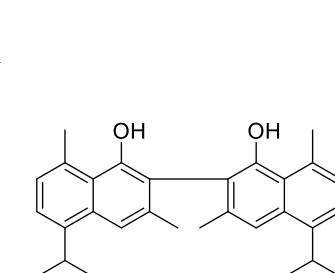
421



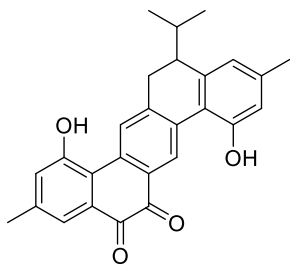
422



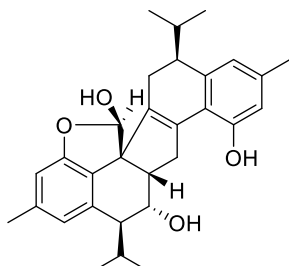
423



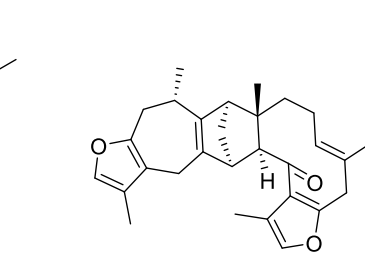
424



425

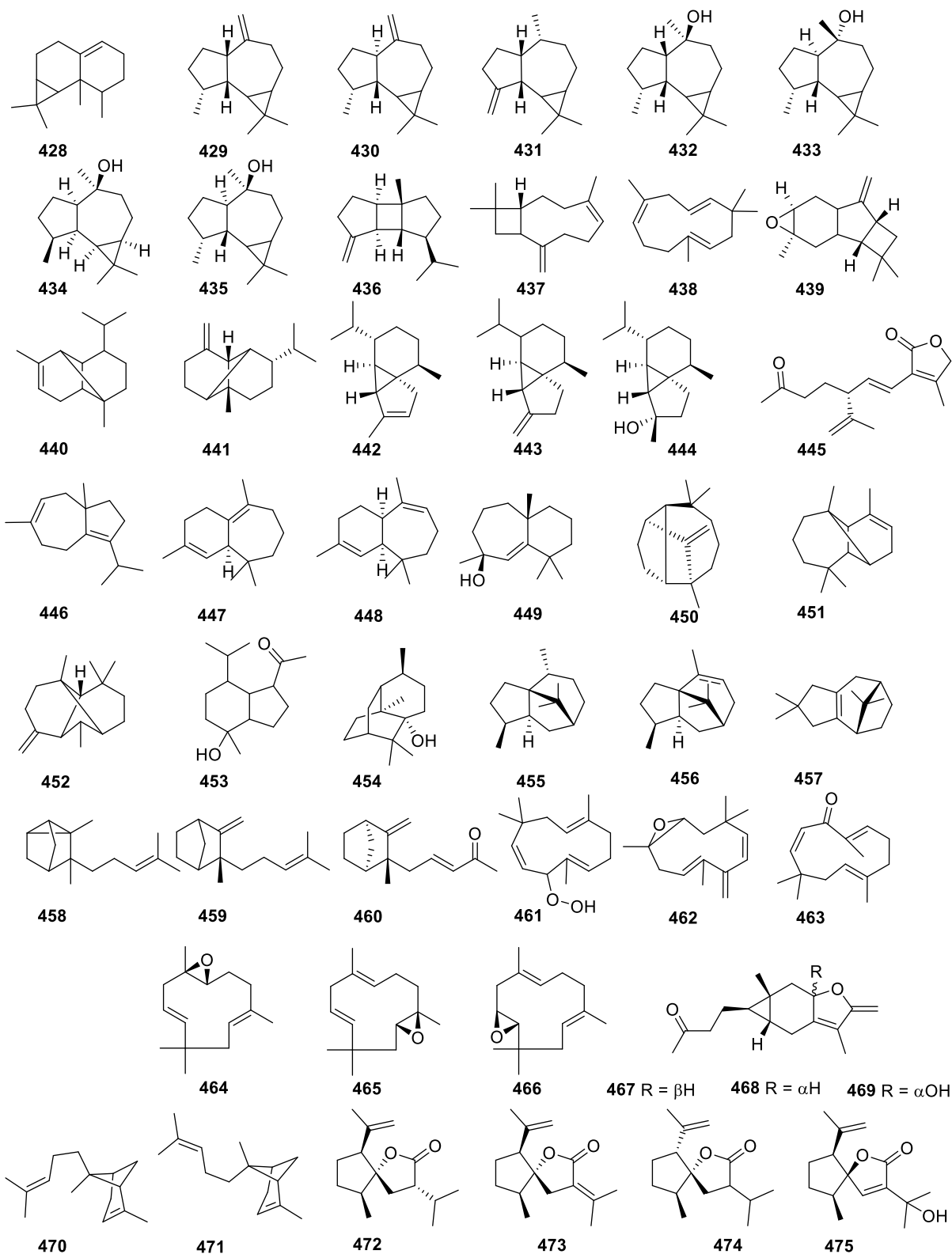


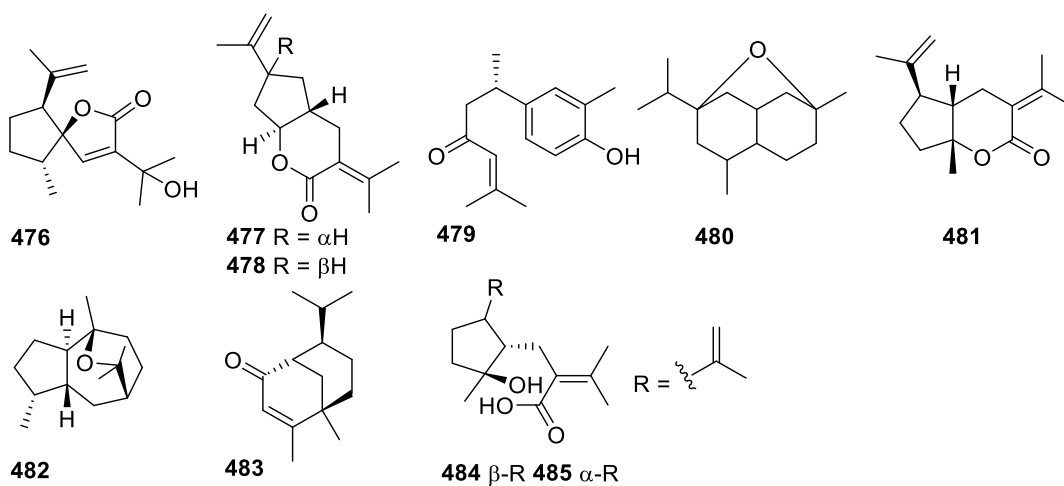
426



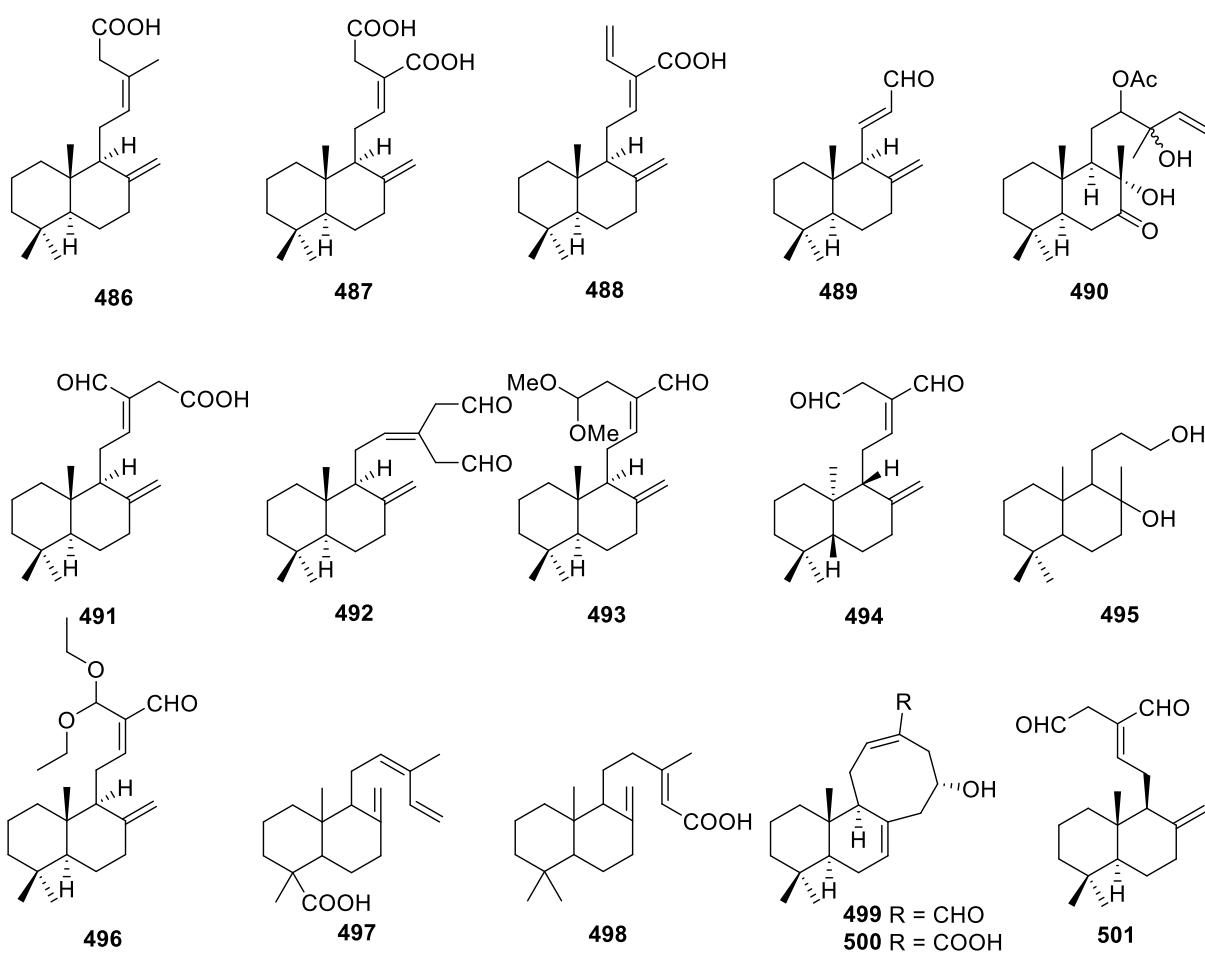
427

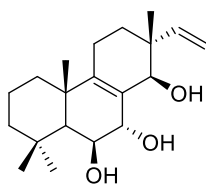
Phụ lục 1.15. Các hợp chất sesquiterpenoid khác trong chi *Curcuma* L.



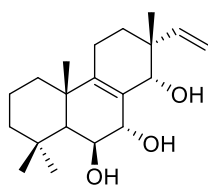


Phụ lục 1.16. Các hợp chất diterpenoid trong chi *Curcuma* L.

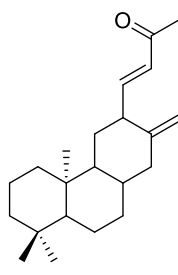




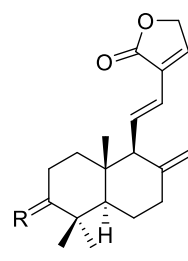
502



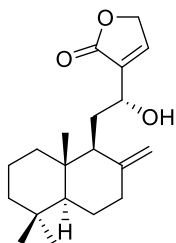
503



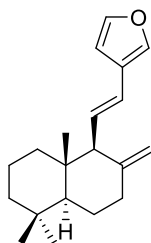
504



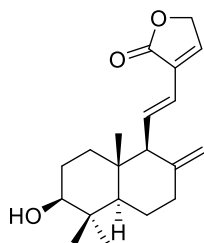
505 R = O
506 R = H₂



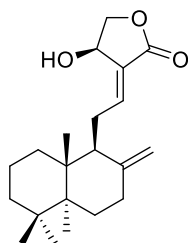
507



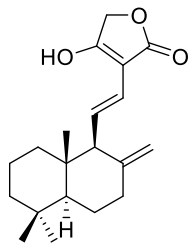
508



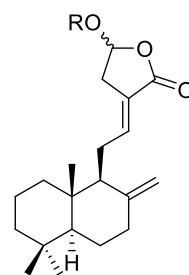
509



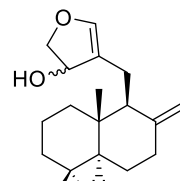
510



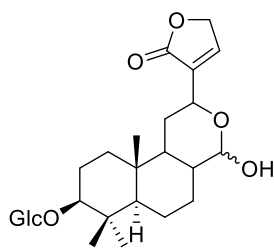
511



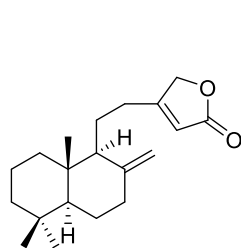
512 R = H
513 R = Me



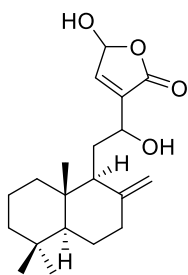
514



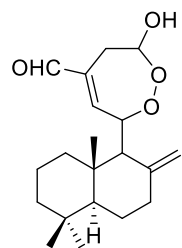
515



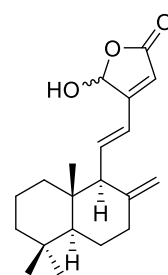
516



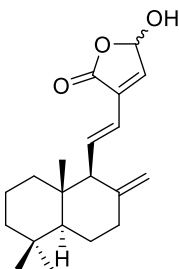
517



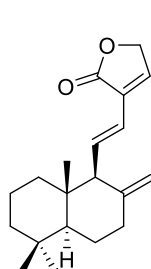
518



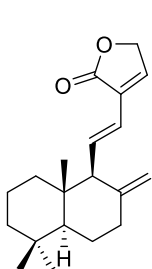
519



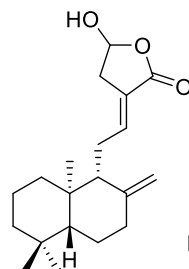
520



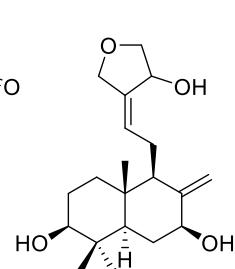
521



522

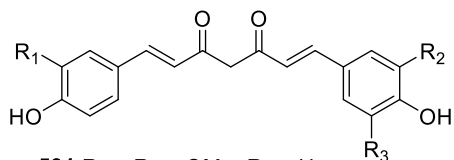


523

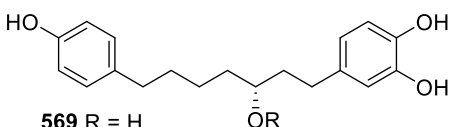


524

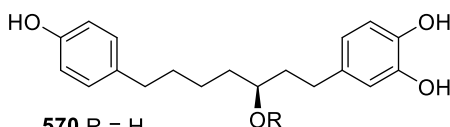
Phụ lục 1.17. Các hợp chất diphenylheptanoid trong chi *Curcuma* L.



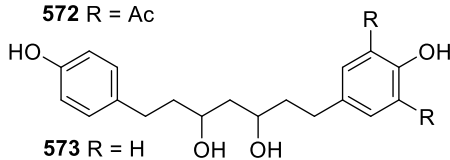
- 531 $R_1 = R_2 = \text{OMe}, R_3 = \text{H}$
 532 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OMe}, R_3 = \text{H}$
 533 $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$
 534 $R_1 = \text{OMe}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}$
 535 $R_1 = R_2 = R_3 = \text{OMe}$
 536 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}$
 537 $R_1 = R_2 = \text{OMe}, R_3 = \text{OH}$
 538 $R_1 = R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}$



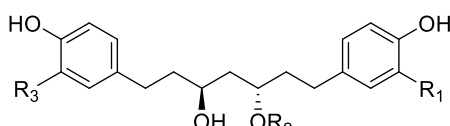
- 569 $R = \text{H}$
 571 $R = \text{Ac}$



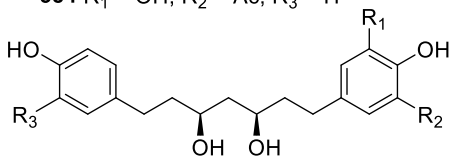
- 570 $R = \text{H}$
 572 $R = \text{Ac}$



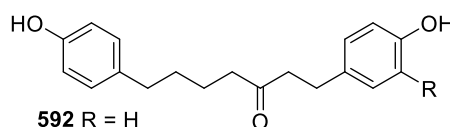
- 573 $R = \text{H}$
 575 $R = \text{OMe}$



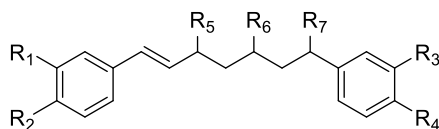
- 574 $R_1 = \text{OMe}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OMe}$
 583 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Ac}, R_3 = \text{H}$
 584 $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{Ac}, R_3 = \text{H}$



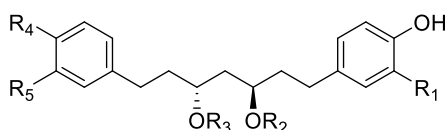
- 576 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}$
 577 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OMe}, R_3 = \text{H}$
 578 $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{OMe}, R_3 = \text{H}$
 579 $R_1 = \text{OMe}, R_2 = \text{OMe}, R_3 = \text{OMe}$
 581 $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$



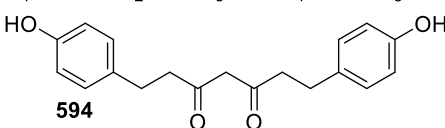
- 592 $R = \text{H}$
 593 $R = \text{OMe}$



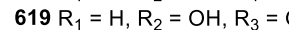
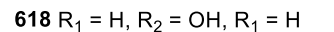
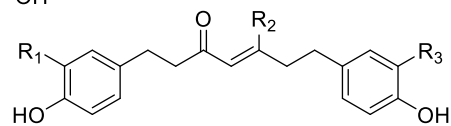
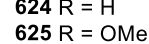
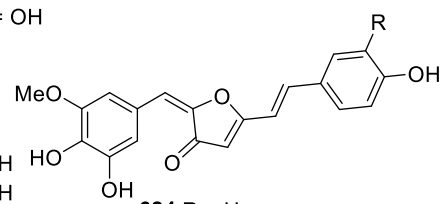
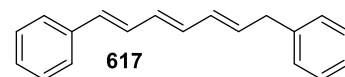
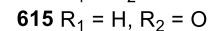
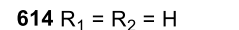
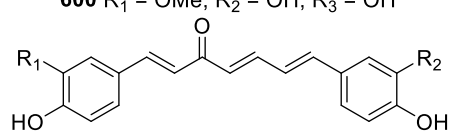
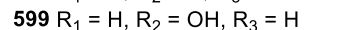
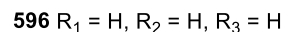
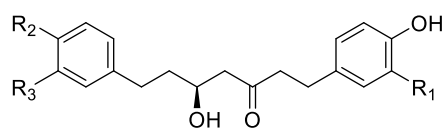
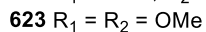
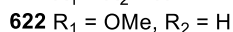
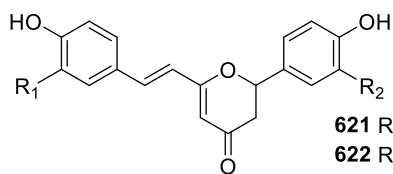
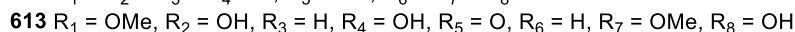
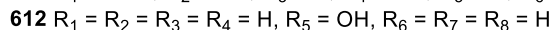
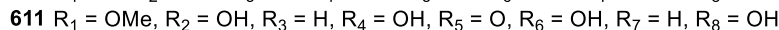
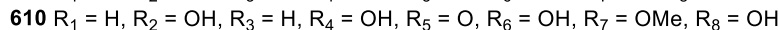
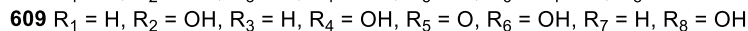
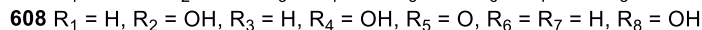
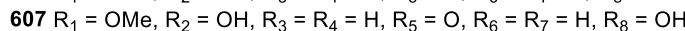
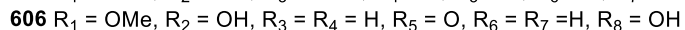
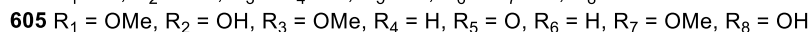
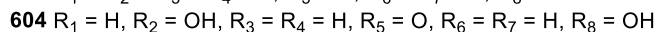
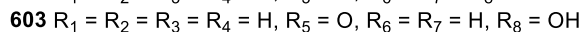
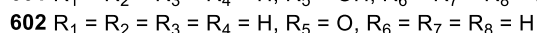
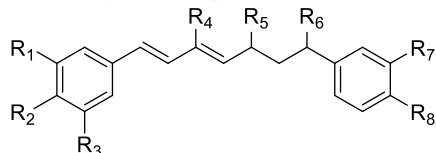
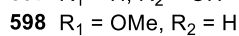
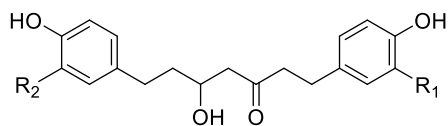
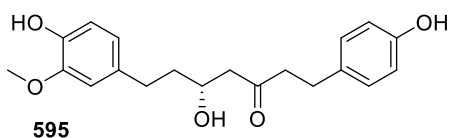
- 539 $R_1 = \text{H}, R_2 = R_3 = R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{OH}, R_7 = \text{H}$
 540 $R_1 = R_2 = R_3 = \text{OH}, R_4 = R_5 = \text{H}, R_6 = \text{OMe}, R_7 = \text{H}$
 541 $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}, R_6 = \text{OMe}, R_7 = \text{H}$
 542 $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}, R_6 = \text{OAc}, R_7 = \text{H}$
 543 $R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{OH}, R_7 = \text{H}$
 544 $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{OH}, R_7 = \text{H}$
 545 $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}, R_6 = \text{O}, R_7 = \text{H}$
 546 $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}, R_5 = \text{OH}, R_6 = \text{O}, R_7 = \text{H}$
 547 $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{OH}, R_7 = \text{H}$
 548 $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OMe}, R_5 = \text{H}, R_6 = \alpha\text{OH}, R_7 = \text{H}$
 549 $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OMe}, R_5 = \text{H}, R_6 = \beta\text{OH}, R_7 = \text{H}$
 550 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \text{O}, R_7 = \text{H}$
 551 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{OMe}, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \beta\text{OH}, R_7 = \text{H}$
 552 $R_1 = \text{H}, R_2 = R_3 = R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \beta\text{OH}, R_7 = \text{H}$
 553 $R_1 = \text{H}, R_2 = R_3 = R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \alpha\text{OH}, R_7 = \text{H}$
 554 $R_1 = \text{H}, R_2 = R_3 = R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \beta\text{OAc}, R_7 = \text{H}$
 555 $R_1 = \text{H}, R_2 = R_3 = R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \alpha\text{OAc}, R_7 = \text{H}$
 556 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \beta\text{OH}, R_7 = \text{H}$
 557 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \alpha\text{OH}, R_7 = \text{H}$
 558 $R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \beta\text{OH}, R_7 = \text{H}$
 559 $R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}, R_6 = \alpha\text{OH}, R_7 = \text{H}$
 560 $R_1 = \text{OMe}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}, R_5 = R_6 = \text{O}, R_7 = \text{H}$
 561 $R_1 = \text{OMe}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}, R_5 = R_6 = \text{O}, R_7 = \text{OH}$
 562 $R_1 = \text{OMe}, R_2 = R_3 = R_4 = \text{OH}, R_5 = R_6 = \text{O}, R_7 = \text{H}$
 563 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{O}, R_6 = \text{OH}, R_7 = \text{O}$
 564 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{OMe}, R_4 = \text{H}, R_5 = R_6 = \text{O}, R_7 = \text{H}$
 565 $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{O}, R_6 = \text{OH}, R_7 = \text{H}$
 566 $R_1 = \text{OMe}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{OMe}, R_4 = \text{OH}, R_5 = R_6 = \text{O}, R_7 = \text{OH}$
 567 $R_1 = \text{OMe}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{OMe}, R_4 = \text{OH}, R_5 = R_6 = \text{O}, R_7 = \text{H}$
 568 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}, R_5 = R_6 = \text{O}, R_7 = \text{H}$



- 580 $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{H}, R_5 = \text{H}$
 582 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}$
 585 $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}$
 586 $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{Ac}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}$
 587 $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{Ac}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{OH}$
 588 $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{Ac}, R_3 = \text{Ac}, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}$
 589 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Ac}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{H}$
 590 $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{Ac}, R_3 = \text{Ac}, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{OH}$
 591 $R_1 = \text{OMe}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}, R_5 = \text{OH}$



594



PHỤ LỤC 2. MỘT SỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VỀ TÁC DỤNG CHỐNG UNG THƯ CỦA CHI *CURCUMA L.*

Phụ lục 2.1. Nghiên cứu lâm sàng về tác dụng của curcumin trong phòng /điều trị các loại ung thư [32]

Loại ung thư	Loại hình nghiên cứu	Số bệnh nhân	Liều dùng	Các chỉ tiêu đánh giá	Kết quả
BPH^a	Nghiên cứu đánh giá sản phẩm thử nghiệm	61	1 g/ngày trong 24 tuần	Dấu hiệu và triệu chứng, chất lượng cuộc sống	Giảm các dấu hiệu và triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống
Vú	Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I	14	0,5–8 g/ngày trong 7 ngày kết hợp với docetaxel	Liều tối đa dung nạp của curcumin, độc tính, an toàn, hiệu quả, nồng độ VEGF ^b và các dấu hiệu khối u	Không có tiến triển ung thư, đáp ứng một phần ở một số bệnh nhân, tần suất tác dụng phụ thấp, giảm nồng độ VEGF
CML^c	Thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng	50	5 g TID ^d trong 6 tuần kết hợp với imatinib (400 mg BD ^e)	Nồng độ oxit nitric huyết tương	Giảm nồng độ oxit nitric
Đại trực tràng	Nghiên cứu thử nghiệm tăng liều	15	40–200 mg/ngày trong 29 ngày	Hoạt tính COX-2 ^f trong máu và nồng độ PGE2 ^g	Giảm nồng độ PGE2 phụ thuộc vào liều
	Thử nghiệm tăng liều giai đoạn I	15	0,45–3,6 g/ngày trong 4 tháng	Nồng độ curcumin và các chất chuyển hóa của nó trong huyết thanh, nước tiểu và phân; nồng độ của PGE2 và hoạt độ của glutathion S-transferase trong máu	Giảm nồng độ PGE2 phụ thuộc vào liều, nồng độ curcumin và các chất chuyển hóa của nó trong huyết tương và nước tiểu thấp
	Thử nghiệm tăng liều giai đoạn I	12	0,45 g, 1,8 g, 3,6 g mỗi ngày trong 7 ngày	Nồng độ curcumin và các chất chuyển hóa của nó trong huyết tương và mô đại trực tràng	Nồng độ có hoạt tính sinh học của curcumin trong mô đại trực tràng
	Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I	126	360 mg TID trong 10–30 ngày	Nồng độ TNF- α ^h trong huyết thanh và biểu hiện	Giảm nồng độ TNF- α trong huyết thanh, tăng biểu

Loại ung thư	Loại hình nghiên cứu	Số bệnh nhân	Liều dùng	Các chỉ tiêu đánh giá	Kết quả
				của p53 trong mô khối u	hiện p53 trong mô đại trực tràng
	Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II	44	2 g/ngày và 4 g/ngày trong 1 tháng	Nồng độ PGE2 và 5-HETE ⁱ trong ACF ^j và niêm mạc bình thường, tổng số ACF	Giảm số lượng ACF với liều 4 g
	Nghiên cứu thử nghiệm (Pilot study)	26	2,35 g/ngày trong 14 ngày	Tính an toàn, khả năng dung nạp, nồng độ curcumin trong niêm mạc đại tràng	An toàn và dung nạp tốt, đạt được nồng độ có hoạt tính sinh học kéo dài của curcumin trong mô ruột kết
HNSCC^k	Nghiên cứu thử nghiệm (Pilot study)	21	1 g liều duy nhất	Hoạt tính IκKβ ^l , nồng độ cytokin trong nước bọt	Giảm hoạt tính IκKβ trong nước bọt
UA*	Thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng	44	1,5 g BID trong 12 tháng	Tổng số polyp, kích thước polyp trung bình, tác dụng phụ	Không có đáp ứng lâm sàng đáng kể, rất ít tác dụng phụ
Tuyến tụy	Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II	25	8 g/ngày trong 8 tuần	Phản ứng và dấu hiệu khối u, tác dụng phụ	Sinh khả dụng đường uống kém, đáp ứng sinh học chỉ ở 2 bệnh nhân, không có độc tính
	Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II	17	8 g/ngày trong 4 tuần	Thời gian đến khi phát triển khối u (TTP) và hồ sơ toàn diện về tác dụng phụ	TTP từ 1–12 tháng (trung bình 2 tháng), tần suất tác dụng phụ cao
	Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I/II	21	8 g/ngày trong 14 ngày kết hợp với gemcitabin	Sự tuân thủ của bệnh nhân, độc tính, hiệu quả	An toàn và dung nạp tốt, thời gian sống sót trung bình là 161 ngày
	Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I	16	200–400 mg/ngày trong 9 tháng	An toàn, dược động học, hoạt tính của NF-κB ^m , nồng độ cytokin, hiệu quả và chất lượng cuộc sống	An toàn, sinh khả dụng cao, không có thay đổi đáng kể về hoạt tính NF-κB hay nồng độ cytokin, cải thiện chất lượng cuộc sống

Loại ung thư	Loại hình nghiên cứu	Số bệnh nhân	Liều dùng	Các chỉ tiêu đánh giá	Kết quả
Tuyến tiền liệt	Thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng	85	100 mg kết hợp với 40 mg isoflavon đậu nành trong 6 tháng	Nồng độ PSA ⁿ huyết thanh	Giảm nồng độ PSA ở bệnh nhân có PSA ban đầu ≥ 10 $\mu\text{g/mL}$
	Thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng	40	3 g/ngày trong 3 tháng	Thời gian sống sót với bệnh không tiến triển về mặt sinh hóa và lâm sàng, những thay đổi trong hoạt động của các enzym chống oxy hóa	Tác dụng chống oxy hóa đáng kể, giảm mức PSA
Khối u rắn	Thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng	80	180 mg/ngày trong 8 tuần	Sự thay đổi về chất lượng cuộc sống, nồng độ các chất trung gian gây viêm trong huyết thanh	Cải thiện chất lượng cuộc sống, giảm nồng độ các chất trung gian gây viêm

^a BPH: phì đại tuyến tiền liệt lành tính; ^b VEGF: yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu; ^c CML: bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính; ^d TID: ba lần mỗi ngày; ^e BD: hai lần mỗi ngày; ^f COX-2: cyclooxygenase-2; ^g PGE2: prostaglandin E2; ^h TNF- α : yếu tố hoại tử khối u α ; ⁱ 5-HETE: acid 5-hydroxyeicosatetraenoic; ^j ACF (Aberrant crypt foci): các ổ dị dạng (là một cụm các tuyến dạng ống bất thường trong niêm mạc của đại tràng và trực tràng); ^k HNSCC: ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ; ^l I κ B β : I κ B kinase β ; ^m NF- κ B: yếu tố hạt nhân κ B; ⁿ PSA: kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt, * UA (Intestinal Adenoma): một loại khối u ác tính phát triển từ các tế bào của niêm mạc ruột.

Phụ lục 2.2. Xanthorrhizol điều hòa các chất trung gian gây ung thư *in vitro* và *in silico* [100]

Các loại ung thư	Tế bào	Nồng độ	Tác dụng
Vú	MCF-7	1, 2,5, 5, 6 và 10 $\mu\text{g/mL}$	Tăng p53, điều hòa giảm Bcl-2 và PARP-1
	MDA-MB-231	5, 10, 15, 20 $\mu\text{g/mL}$	Kích hoạt caspase-3 và caspase-9, điều hòa giảm PARP-1, giải phóng cytochrom c từ ty thể đến cytosol
	MDA-MB-231	Sự kết hợp của XTZ: curcumin (1:9) đến (9:1)	Thúc đẩy quá trình apoptosis thông qua sự phân mảnh ADN
	MCF-7	1, 5 và 10 μM	Tăng hoạt tính luciferase Gal-4/ER, kích hoạt ERE và tăng biểu hiện gen pS2
	MCF-7	XTZ (1 và 3 μM) được sử dụng trước tamoxifen (0, 2,5, 5 $\mu\text{g/mL}$)	Tác dụng hiệp đồng của XTZ với tamoxifen: tăng hoạt tính luciferase của Gal-4/ER phụ thuộc vào liều (1 – 5 mM), kích hoạt ERE và tăng biểu hiện gen pS2
	T47D	Nghiên cứu <i>in silico</i>	Đối kháng estrogen một phần bằng cách ức chế hER- α
Cổ tử cung	HeLa	6 $\mu\text{g/mL}$	Điều hòa tăng p53 và Bax
Đại tràng	HCT116	25, 50, 75 và 100 μM	Bất giữ chu kỳ tế bào, điều hòa tăng p21, p27 và NAG-1, điều hòa giảm Bcl-XL và Akt/GSK3 β /mTOR, kích hoạt caspase-8, caspase-9 và caspase-3, gây ra sự phân mảnh ADN
Gan	HepG2	4 $\mu\text{g/mL}$	Kích hoạt caspase-3, điều hòa tăng p53, điều hòa giảm Bcl-2
Miệng và thực quản	SCC-15 OSCC	60 μM	Kích hoạt MAPK, tăng pp38 và p-JNK

Phụ lục 2.3. Xanthorrhizol điều hòa các chất trung gian gây ung thư *in vivo* [100]

Các loại ung thư	Liều	Động vật	Hoạt động được báo cáo
Vú	Tamoxifen (4,6 mg/kg thể trọng, uống 2 ngày một lần trong 21 ngày), XTZ (0,1, 0,2 và 0,4 mg/kg thể trọng, i.p)	Chuột cái suy giảm miễn dịch BALB/c được cấy MCF-7	Tạo ra tác dụng hiệp đồng với tamoxifen, giảm thể tích và kích thước khối u, tăng biểu hiện p27 (Kip1) và p38
Phổi	0,1, 0,2, 0,5 và 1 mg/kg thể trọng/ngày, i.p, 14 ngày	Chuột đực suy giảm miễn dịch BALB/c được tiêm CT26	Điều hòa giảm COX-2, MMP-9 và ERK
Miệng và thực quản	2 và 6 μ M bôi tại chỗ, 30 phút trước khi bôi DMBA	Chuột Hamster gây ung thư bằng DMBA	Ức chế số lượng khối u và tăng tỷ lệ sống sót
Da	10 và 30 μ g/mL, bôi tại chỗ trước khi bôi TPA	Chuột cái ICR được gây ung thư da bằng DMBA và thúc đẩy bởi TPA	+ Ngăn ngừa các khối u da bằng cách giảm tỷ lệ mắc và sự đa dạng của các khối u da + Điều hòa giảm ODC, iNOS, NF- κ B, MAPK và/hoặc Akt, COX-2, JNK, ERK, p38

Ghi chú: i.p: Intraperitoneal (thuốc dùng trong màng bụng), DMBA: 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen, TPA: 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetat.

Phụ lục 2.4. Tác dụng chống ung thư của β -elemen [102]

Ung thư	Mô hình	Thử nghiệm	Nồng độ/Liều	Cơ chế chính	Tác dụng
Phổi	Tế bào A549	<i>In vitro</i>	1–320 mg/mL	PERK $\uparrow$, IRE1a $\uparrow$, ATF6 $\uparrow$, ATF4 $\uparrow$, CHOP $\uparrow$, ROS $\uparrow$, Bcl-2 $\downarrow$	Ức chế sự tăng sinh tế bào và gây apoptosis tế bào
	Mô hình khối u xenograft của tế bào Lewis	<i>In vivo</i> (PC: cytoxan)	50–100 mg/kg		
	Tế bào A549	<i>In vitro</i>	100–600 μ g/mL	Bcl-2 $\downarrow$, Bcl-xl $\downarrow$, p53 $\uparrow$, exosom $\uparrow$	Ức chế sự tăng sinh tế bào và gây apoptosis tế bào
	Mô hình khối u xenograft của tế bào A549	<i>In vivo</i>	20 g/mL	p53 $\uparrow$, exosom $\uparrow$	Ức chế tăng trưởng khối u
	Tế bào H460	<i>In vitro</i>	30–50 mg/mL	Caspase-3 $\uparrow$, caspase-7 $\uparrow$, caspase-9 $\uparrow$, Bcl-2 $\downarrow$, cytochrom c $\uparrow$, Chk2 $\uparrow$, PRAP $\uparrow$, Cdc25C $\downarrow$, cyclin B1 $\downarrow$	Gây bắt giữ chu kỳ tế bào pha G2/M và apoptosis tế bào
	Tế bào H460 Tế bào A549	<i>In vitro</i> (PC: cisplatin)	30 g/mL	Bax $\uparrow$, p-Bcl-2 $\uparrow$, Bcl-2 $\downarrow$, XIAP $\downarrow$, caspase-3 $\uparrow$, caspase-7 $\uparrow$, caspase-9 $\uparrow$, caspase-10 $\uparrow$	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với cisplatin bằng cách ức chế quá trình apoptosis tế bào
	Tế bào H460 Tế bào A549	<i>In vitro</i>	20–80 mg/mL	Chk2 $\uparrow$, Cdc2 $\downarrow$, cyclin B1 $\downarrow$, Cdc25C $\downarrow$, p21Cip1/Waf1 $\uparrow$, p27Kip1 $\uparrow$, GADD45 $\uparrow$	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với cisplatin bằng cách gây ra sự bắt giữ chu kỳ tế bào pha G2/M
	Tế bào A549	<i>In vitro</i>	50–200 μ g/mL	c-Cbl $\uparrow$, Cbl-b $\uparrow$, Akt $\uparrow$, ERK $\uparrow$ PARP $\uparrow$, Bax $\uparrow$, Bcl-2 $\downarrow$	Gây apoptosis tế bào
	Tế bào PC9 Tế bào A549	<i>In vitro</i>	2,5–200 mg/mL	Sp1 $\downarrow$, p-ERK1/2 $\uparrow$, Akt $\uparrow$, AMPKa $\uparrow$, DNMT1 $\downarrow$	
	Tế bào A549	<i>In vitro</i>	20–50 mg/mL	PARP $\uparrow$, Bax $\uparrow$, p53 $\uparrow$, p21 $\uparrow$, cyclin D1 $\downarrow$	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với etoposid phosphat bằng cách ức chế apoptosis tế bào và gây bắt giữ chu kỳ tế bào

Ung thư	Mô hình	Thử nghiệm	Nồng độ/Liều	Cơ chế chính	Tác dụng
	Tế bào A549	<i>In vitro</i>	100–500 µg/mL	Bcl-2↓, p21↑, Bax↑, caspase-9↓, Survivin↓	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với tăng thân nhiệt bằng cách ức chế bắt giữ chu kỳ tế bào S và apoptosis
	Tế bào A549/cisplatin	<i>In vitro</i> (PC: cisplatin)	20–140 mg/mL	MMP↓, P-gp↓, ROS↑	Đảo ngược tình trạng kháng cisplatin
	Tế bào A549 Tế bào H1975	<i>In vitro</i>	5–40 mg/mL	Bax↑, Stat3↓, FOXO3a↑, miRNA155-5p↑, IGFBP1↑	Ức chế sự tăng trưởng của tế bào
	Mô hình khối u xenograft của tế bào A549	<i>In vivo</i>	45 mg/kg	Survivin↓, HIF-1a↓	Ức chế tăng trưởng khối u
Bệnh bạch cầu	Tế bào THP-1	<i>In vitro</i>	0,5–2,5 µg/mL	Beclin-1↑, LC3II↑, ATG-5↑, XBP-1↑, caspase-3↑, caspase-8↑, Bax↑, Bcl-2↓	Ức chế sự tăng trưởng của tế bào
	Mô hình khối u xenograft của tế bào K562/doxorubicin	<i>In vivo</i> (PC: doxorubicin)	10–500 mg/mL	P-gp↓	Ức chế tăng trưởng khối u
Thực quản	Tế bào ECA-109	<i>In vitro</i>	30 g/mL	LncRNA CDKN2B-AS1↑, hTERT↓	Ức chế sự tăng trưởng của tế bào
	Tế bào TE-1	<i>In vitro</i>	5–50 mg/mL	p-AKT↓, PD-L1↓, AKT↓, Ki67↓, Cyclin D1↓, PTEN↑, Cyclin B1↓	Ức chế tăng sinh tế bào, di căn, xâm lấn và gây apoptosis tế bào
	Tế bào KYSE-150				
Dạ dày	Biến thể kháng doxorubicin của tế bào SGC7901	<i>In vitro</i> (PC: doxorubicin)	5–100 µg/mL	MMP-2↓, MMP-9↓, Cbl-b↑, miR-1323↑, EGFR↓, ERK↓, Akt↓	Đảo ngược tình trạng kháng thuốc doxorubicin bằng cách ức chế sự di căn của tế bào
	Biến thể kháng doxorubicin của mô hình xenograft của tế bào khối u SGC7901	<i>In vivo</i> (PC: apatinib)	25 mg/kg	miR-1323↑, Cbl-b↑, E-cadherin↑, Vimentin↓, MMP-2↓, MMP-9↓	Đảo ngược tình trạng kháng thuốc doxorubicin bằng cách ức chế sự di căn của tế bào
	Tế bào MKN-45	<i>In vitro</i>	0–200 µg/mL	Notch-1↓, Hes1↓	Ức chế sự tăng trưởng của tế bào

Ung thư	Mô hình	Thử nghiệm	Nồng độ/Liều	Cơ chế chính	Tác dụng
	Tế bào MGC803 Tế bào SGC7901	<i>In vitro</i>	10–200 mg/mL	LC3-II↑, Atg5-Atg12↑, Bcl-2↓, Bax↑, Survivin↓, p-Akt↓, p-mTOR↓, p-p70S6K1↓, Beclin 1↓	Gây apoptosis tế bào và tự thực bào
	Tế bào MKN45 Tế bào SGC7901	<i>In vitro</i>	20–60 mg/mL	PAK1IP1↑, p-PAK1I (T423) ↓, t-PAK1I↓, p-ERK1/2↓	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với tính nhạy cảm phóng xạ bằng cách gây chết tế bào
	Biến thể kháng doxorubicin của tế bào SGC7901	<i>In vitro</i> (PC: doxorubicin)	0,1–100 mg/mL	E3 ubiquitin ligase↑, c-Cbl↑, Cbl-b↑, p-Akt↓, P-gp↓	Đảo ngược tình trạng kháng doxorubicin bằng cách ức chế di căn tế bào
Bàng quang	Tế bào T24 Tế bào 5637	<i>In vitro</i>	10–500 mg/mL	PTEN↑, p-AKT↓	Ức chế sự tăng trưởng tế bào
	Tế bào T24	<i>In vitro</i>	4–80 mg/mL	Smad4↑	Ức chế sự tăng trưởng tế bào
	Tế bào T24 Tế bào 5637	<i>In vitro</i>	20–200 mg/mL	Caspase-3↑, caspase-7↑, caspase-8↑, caspase-9↑, caspase-10↑	Gây apoptosis tế bào
	Tế bào T24	<i>In vitro</i>	4–80 mg/mL	Survivin↓, Bcl-xl↓, Mta-1↓	Gây apoptosis tế bào
Thận	Tế bào 786-0	<i>In vitro</i>	50–200 µg/mL	Bcl-2↓, Survivin↓, PARP↑ bị phân tách, p-ERK↑, p-JNK↑, p-Akt↓, p-mTOR↓, p- p70S6K1↓, LC3-II↑	Gây apoptosis tế bào và tự thực bào
Buồng trứng	Tế bào A2780/CP kháng cisplatin	<i>In vitro</i> (PC: cisplatin)	20–200 mg/mL	Cyclin A↓, cyclin B1↓, CDC2↓, p21 (WAF1/CIP1)↑, p53↑, p27 kip1↑, Gadd45↑	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với cisplatin bằng cách gây ra sự bất giữ chu kỳ tế bào G2/M
	Tế bào A2780/CP kháng cisplatin	<i>In vitro</i> (PC: cisplatin)	20–200 mg/mL	ERCC-1↓, XIAP↓, p-JNK1↓,	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với cisplatin bằng cách gây ra apoptosis tế bào và ức chế sửa chữa ADN

Ung thư	Mô hình	Thử nghiệm	Nồng độ/Liều	Cơ chế chính	Tác dụng
	Tế bào A2780/CP kháng cisplatin	<i>In vitro</i> (PC: cisplatin)	50 g/mL	Caspase-3/8/9↑, phân tách caspase-9↑, Bax↑, Bcl-2↓, Bcl-XL↓	Gây apoptosis tế bào
U nguyên bào thần kinh đệm (Glioblastoma)	Tế bào C6	<i>In vitro</i>	20–80 mg/mL	p38 MAPK↓	Ức chế sự tăng trưởng tế bào
	Tế bào U251				
	Tế bào U87-MG	<i>In vitro</i>	20–100 mg/mL	ATM↓, Akt↓, ERK↓, H2AX↓	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với xạ trị hoặc temozolomid bằng cách ức chế sửa chữa tổn thương ADN
	Tế bào U251				
	Tế bào T98G				
	Tế bào LN229				
	Tế bào C6				
	Tế bào U87	<i>In vitro</i>	20–80 mg/mL	p-ERK1/2↓, Bcl-2↓, Survivin↓, GMFβ↓	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với temozolomid bằng cách ức chế sự tăng sinh tế bào
	Tế bào U251				
	Tế bào U87	<i>In vitro</i>	20–80 mg/mL	GMFβ↓, MKK3/6↓	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với cisplatin bằng cách ức chế sự tăng sinh tế bào
	Tế bào U87	<i>In vitro</i>	20–80 mg/mL	MKK3↑, MKK6↑	Ức chế sự tăng trưởng tế bào
	Tế bào U87	<i>In vitro</i>	20–80 mg/mL	Phức hợp Hsp90/Raf-1↓, Raf-1↓, Bcl-2↓,	Gây apoptosis tế bào
	Tế bào U251	<i>In vitro</i>	40 g/mL	p-EGFR↓, p-AKT↓, p-ERK↓	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với gefitinib bằng cách ức chế sự tăng sinh tế bào
	Tế bào U87-MG				
	Tế bào CD133+	<i>In vitro</i>	50–200 µg/mL	CD133↓, ABCG2↓, GFAP↑	Ức chế tế bào gốc và thúc đẩy quá trình biệt hóa
	Mô hình khối u xenograft của tế bào giống tế bào gốc	<i>In vivo</i>	50 mg/kg		

Ung thư	Mô hình	Thử nghiệm	Nồng độ/Liều	Cơ chế chính	Tác dụng
	Glioblastoma				
	Tế bào U87	<i>In vitro</i>	50–200 µg/mL	N-cadherin↓, β-catenin↓, CD133↓, ABCG2↓, Notch1↑, E-cadherin↑, GFAP↑, SHH↑	Ức chế tăng sinh tế bào, gây apoptosis tế bào, suy giảm tế bào gốc và thúc đẩy quá trình biệt hóa
	Tế bào sơ cấp của người				
	Mô hình khối u xenograft của tế bào Glioblastoma	<i>In vivo</i>	50 mg/kg		
	Tế bào BGC823 Tế bào SGC7901	<i>In vitro</i>	1–5 mg/mL	Claudin-1↓, p-FAK↓	Ức chế sự di căn và xâm lấn tế bào
Khối u ác tính	Tế bào B16F10	<i>In vitro</i>	0–1000 µg/mL	VEGF↓	Ức chế sự phát triển và di căn của tế bào
	Mô hình khối u xenograft của tế bào B16F10	<i>In vivo</i>	20–50 mg/kg		
	Tế bào B16F10	<i>In vitro</i>	5–500 µg/mL	uPA↓, uPAR↓, MMP-2↓, MMP-9↓	Ức chế sự phát triển và di căn của tế bào
	Mô hình khối u xenograft của tế bào B16F10	<i>In vivo</i>	2 µL	uPA↓, uPAR↓, MMP-2↓, MMP-9↓	Ức chế sự tăng trưởng khối u
Vú	Tế bào 4T1	<i>In vitro</i> (PC: heparin trọng lượng phân tử thấp)	25–100 mg/mL	Heparanase↓, p-ERK↓, AKT↓	Ức chế sự di căn và xâm lấn tế bào
	Tế bào MCF-7 kháng doxorubicin	<i>In vitro</i> (PC: doxorubicin)	10–100 mg/mL	Giảm lượng protein ABC thoát ra, P-gp↓, MRP↓, BCRP↓	Đảo ngược tình trạng kháng doxorubicin
	Tế bào MCF-7 kháng tamoxifen	<i>In vitro</i> (PC: tamoxifen)	5–40 mg/mL	Ras↑, MEK1/2↑, p-ERK1/2↑, ERα↑	Đảo ngược tình trạng kháng tamoxifen
	Tế bào MCF-7	<i>In vitro</i>	50–100 µg/mL	E-cadherin↑, ERα↑, MTA3↑, Snail↓	Ức chế sự di căn và xâm lấn tế bào

Ung thư	Mô hình	Thử nghiệm	Nồng độ/Liều	Cơ chế chính	Tác dụng
	Tế bào MCF-7 kháng doxorubicin Tế bào MCF-7 kháng docetaxel	<i>In vitro</i>	50 g/mL	P-gp↓, PTEN↓, exosom↓	Đảo ngược tình trạng kháng docetaxel và doxorubicin
		(PC: doxorubicin)			
		(PC: docetaxel)			
	Tế bào MCF-7 kháng doxorubicin	<i>In vitro</i> (PC: doxorubicin)	50 g/mL	BCRP↓, P-gp↓	Đảo ngược tình trạng kháng doxorubicin
	Tế bào MCF-7	<i>In vitro</i>	20–80 mg/mL	E-cadherin↓, β -catenin↓, Smad3↓, N-cadherin↑, vimentin↑, SNAIL↑, SNAIL2↑, TWIST↑, SIP1↑	Ức chế sự di căn và xâm lấn tế bào
Gan	Tế bào HepG2	<i>In vitro</i>	10–40 mg/mL	Fas↑, FasL↑	Gây apoptosis tế bào và bắt giữ chu kỳ tế bào pha G2/M
	Tế bào HepG2	<i>In vitro</i>	10–100 mg/mL	Alpha-tubulin↓, trùng hợp vi ống↓	Gây apoptosis tế bào và bắt giữ chu kỳ tế bào pha S
	Tế bào HepG2	<i>In vitro</i>	20–200 mg/mL	TOPO I↓, TOPO II α ↓	Ức chế sự tăng sinh tế bào
	Tế bào H22	<i>In vitro</i>	50–100 μ g/mL	Histon H1↑, HMG↓	Ức chế sự tăng sinh tế bào
	Mô hình khối u xenograft của tế bào H22	<i>In vivo</i> (PC:5-Fu)	50–100 mg/kg	Histon H1↑	Ức chế sự tăng trưởng khối u
	Tế bào H22	<i>In vitro</i>	50–100 μ g/mL	c-Met↓	Ức chế sự tăng trưởng tế bào
	Mô hình khối u xenograft của tế bào H22	<i>In vivo</i> (PC:5-Fu)	50–100 mg/kg		
Tuyến tụy	Mô hình ung thư biểu mô tuyến tụy nguyên phát	<i>In vivo</i>	20–60 mg/kg	–	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với vắc xin tế bào đuôi gai

Ung thư	Mô hình	Thử nghiệm	Nồng độ/Liều	Cơ chế chính	Tác dụng
					bằng cách ức chế sự phát triển của khối u
	Tế bào PANC-1 Tế bào BxPC3	<i>In vitro</i>	0,5–16 mg/mL	HIF1A↓, VEGFA↓	Ức chế sự tăng sinh tế bào
Đại trực tràng	Tế bào HCT116 Tế bào Lovo	<i>In vitro</i>	125 g/mL	HO-1↑, transferrin↑, E-cadherin↑, GPX4↓, SLC7A11↓, FTH1↓, glutaminase↓, SLC40A1↓, Vimentin↓, N-cadherin↓, Slug↓, Snail↓, MMP-9 ↓	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với cetuximab bằng cách gây ra ferroptosis và ức chế EMT
	Tế bào HCT116 p53 ^{-/-}	<i>In vitro</i>	5–320 µg/mL	Cyclin D3↑	Gây tự thực bào, apoptosis và bất giữ chu kỳ tế bào
U lympho tế bào B lớn lan tỏa	Tế bào SU-DHL-8 Tế bào SU-DHL-10	<i>In vitro</i>	20–40 mg/mL	Bax↑, Bcl-2↓, HULC↓	Gây apoptosis tế bào
	Mô hình khối u xenograft của tế bào SU-DHL-8	<i>In vivo</i>	45 mg/kg		
Xương	Tế bào U-2OS	<i>In vitro</i> (PC: paclitaxel)	100 mg/kg	Bcl-2↓, Bcl-w↓, caspase-3↑, kinase phụ thuộc cyclin↓, cyclin-B1↓, p21↓, P27↓, GPR124↓, VEGFR↓, MMP-3↓, MMP-9↓, endostatin↑, TIMP-1↑, TIMP-2↑	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với paclitaxel bằng cách ức chế sự phát triển của tế bào, sự xâm lấn và apoptosis
	Tế bào U-2OS	<i>In vitro</i> (PC: paclitaxel)	100 mg/kg	GPR124↓, endostatin↑, TIMP-1↑, TIMP-2↑	

Phụ lục 2.5. Tác dụng chống ung thư của furanodien [102]

Ung thư	Mô hình	Thử nghiệm	Nồng độ/Liều	Cơ chế chính	Tác dụng
Vú	Tế bào MCF-7 Tế bào MDA-MB-231	<i>In vitro</i>	50–100 µg/mL	Cyclin D1↓, CDK2↓, pRb↓, Bcl-2↓, caspase-9↑, PARP↑	Gây apoptosis tế bào
	Tế bào MDA-MB-231	<i>In vitro</i>	5–25 µg/mL	Integrin αV↓, β-catenin↓, FAK↓, p-Akt↓, p-PI3 kinase p85↓, MMP-9↓	Ức chế sự di căn của tế bào
	Tế bào MDA-MB-231 âm tính ERα	<i>In vitro</i>	25 g/mL	Điều hòa CDK-cyclins, ty thể-caspase và con đường dẫn truyền tín hiệu độc lập với PPARγ	Tăng cường hoạt động ức chế tăng trưởng và thúc đẩy apoptotic của tamoxifen bằng cách tăng khả năng bắt giữ chu kỳ tế bào và apoptosis của tế bào
	Tế bào MDA-MB-231	<i>In vitro</i>	0–20 µg/mL	Integrin αV↓, β-catenin↓, p-FAK/Src/paxillin↓, PI3K/Akt path↓, MMP-9↓	Làm suy giảm khả năng di căn của các tế bào ung thư vú di căn cao do doxorubicin gây ra
	Tế bào MCF-7 kháng doxorubicin	<i>In vitro</i> (PC: doxorubicin)	50–100 µg/mL	Điều hòa sự kích hoạt AMPK	Giảm chức năng ty thể
	Tế bào MCF-7 kháng doxorubicin	<i>In vitro</i> (PC: doxorubicin)	25–100 mg/mL	Điều hòa các con đường phụ thuộc và không phụ thuộc vào NF-κB nội sinh và ngoại sinh	Gây apoptosis tế bào
	Tế bào MDA-MB-231 âm tính ERα	<i>In vitro</i>	50–100 µg/mL	Điều hòa các con đường dẫn truyền tín hiệu phụ thuộc ty thể-caspase và không phụ thuộc vào ROS	Tăng cường tác dụng chống ung thư của doxorubicin thông qua việc gây apoptosis tế bào
	Tế bào MCF-7 được cấy ghép vào cá ngựa vằn	<i>In vivo</i>	0,01–2000 µg/mL	P-gp↓	Ức chế sự hình thành mạch và gây ra sự sản sinh ROS, đứt gãy chuỗi ADN và apoptosis
	Tế bào MDA-MB-231 được cấy ghép vào cá ngựa vằn	<i>In vivo</i>	0,01–2000 µg/mL	P-gp↓	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với 5-Fu thông qua việc chống tạo mạch, gây ra sự sản sinh ROS, phá vỡ chuỗi ADN và apoptosis

Ung thư	Mô hình	Thử nghiệm	Nồng độ/Liều	Cơ chế chính	Tác dụng
	Tế bào MCF-7 kháng adriamycin được cấy ghép vào cá ngựa vằn	<i>In vivo</i> (PC: adriamycin)	0,01–2000 µg/mL	P-gp↓	Đảo ngược tình trạng đa kháng cis-adriamycin thông qua việc chống tạo mạch, gây ra sự sản sinh ROS, phá vỡ chuỗi ADN và apoptosis
Phổi	Tế bào 95-D	<i>In vitro</i>	20–80 mg/mL	Cyclin D1↓, CDK6↓, p21↑, p27↑, PARP↓, procaspase-7↓, survivin↓, Bcl-2↓, PARP↑, LC3-II↑	Bất giữ chu kỳ tế bào pha G1, apoptosis và tự thực bào
	Tế bào 95-D	<i>In vitro</i>	80 g/mL	Cyclin D1↓, cyclin B1↓, CDK6↓, c-Myc↓, integrin b4↓, FAK↓, paxillin↓	Hoạt động chống tăng sinh hiệp đồng với paclitaxel
	Tế bào A549 kháng cis-platinum được cấy ghép vào cá ngựa vằn	<i>In vivo</i> (PC: platinum)	0,01–2000 µg/mL	P-gp↓	Đảo ngược tình trạng đa kháng cis-platinum thông qua việc chống tạo mạch, gây ra sự sản sinh ROS, đứt gãy chuỗi ADN và apoptosis
	Tế bào HepG2	<i>In vitro</i>	100–300 µg/mL	Con đường ty thể và caspase-3↑, P38↑, ERK1/2 MAPK↓	Bất giữ chu kỳ tế bào G2/M, apoptosis tế bào
	Tế bào BEL-7402 được cấy ghép vào cá ngựa vằn	<i>In vivo</i>	0,01–2000 µg/mL	P-gp↓	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với 5-Fu thông qua việc chống tạo mạch, gây ra sự sản sinh ROS, phá vỡ chuỗi ADN và apoptosis
Bệnh bạch cầu	Tế bào KG1a Tế bào Molt4	<i>In vitro</i>	3,125–100 µg/mL	WT1↓1	Ức chế sự tăng sinh tế bào
	Tế bào HL60	<i>In vitro</i>	30–70 mg/mL	TNFR1↑, sản sinh TNF-α↑, con đường dẫn truyền tín hiệu TNFR1↑	Gây apoptosis tế bào
Tuyến tụy	Tế bào JF 305 được cấy ghép vào cá ngựa vằn	<i>In vivo</i>	0,01–2000 µg/mL	P-gp↓	Ức chế sự hình thành mạch, gây ra sự sản sinh ROS, đứt gãy chuỗi ADN và apoptosis

Phụ lục 2.6. Tác dụng chống ung thư của furanodienon [102]

Ung thư	Mô hình	Thử nghiệm	Nồng độ/Liều	Cơ chế chính	Tác dụng
Vú	Tế bào BT-474	<i>In vitro</i>	20–80 mg/mL	Con đường dẫn truyền tín hiệu EGFR/Her-2↓	Bất giữ chu kỳ tế bào và apoptosis
	Tế bào SKBR3				
	Tế bào MCF-7	<i>In vitro</i>	10–160 mg/mL	Tín hiệu ERA↓	Ức chế sự tiến triển của chu kỳ tế bào, sự tăng sinh tế bào và gây apoptosis tế bào
Bệnh ung thư não nguyên phát	Tế bào U118 kháng temozolomid	<i>In vitro</i> (PC: temozolomid)	50 g/mL	Tín hiệu CSPG4-Akt-ERK↓ phản ứng viêm↓, nồng độ cytokin↓, con đường phụ thuộc caspase↑, rối loạn chức năng ty thể↑	Gây apoptosis tế bào
	Tế bào U251 kháng temozolomid				
Đại trực tràng	Tế bào RKO	<i>In vitro</i>	150 g/mL	Con đường ty thể qua trung gian MAPK phụ thuộc vào ROS↓	Bất giữ chu kỳ tế bào pha G0/G1 và apoptosis tế bào
	Tế bào HT-29				
	Mô hình xenograft khối u RKO	<i>In vivo</i>	2 mg/kg		

Phụ lục 2.7. Tác dụng chống ung thư của germacron [102]

Ung thư	Mô hình	Thử nghiệm	Nồng độ/Liều	Cơ chế chính	Tác dụng
Gan	Tế bào HepG2 Tế bào Bel7402	<i>In vitro</i>	160–240 µg/mL	Cyclin B1↓, CDK1↑, p21↑, Bax↑, Bcl-2/Bcl-xL↓, p53↑	Bất giữ chu kỳ tế bào pha G2/M và apoptosis
	Tế bào HepG2	<i>In vitro</i>	80–240 µg/mL	Điều hòa con đường dẫn truyền tín hiệu JAK2/STAT3	Gây apoptosis tế bào
	Tế bào MDA-MB-231 Tế bào MCF-7	<i>In vitro</i>	100–200 µg/mL	Tín hiệu ERα↓	Ức chế sự tăng sinh tế bào
	Tế bào MCF-7 kháng adriamycin	<i>In vitro</i> (PC: adriamycin)	50–250 µg/mL	Bcl-2↓, p53↑, Bax↑, P-gp↓	Gây apoptosis tế bào
	Tế bào MDA-MB-231 Tế bào MCF-7	<i>In vitro</i>	50–200 µg/mL	LDH↑, ΔΨ _m ↑, Bok↑, cytochrom c↑, sự phân tách caspase-3↑, caspase-7↑, caspase-9↑, PARP↑	Bất giữ chu kỳ tế bào và apoptosis
Bệnh bạch cầu tủy xương mãn tính	Tế bào K562/ADM kháng adriamycin	<i>In vitro</i>	10–70 mg/mL	Bcl-2↓, Bax↑, P-gp↑	Gây apoptosis tế bào
Ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản	Tế bào Eca109	<i>In vitro</i>	10–50 mg/mL	Bax↑, Bcl-2↓, caspase-9↑, caspase-3↑, Grp78↓, caspase-12↓, caspase-7↓, STAT3↓	Ức chế sự tăng sinh tế bào, di căn và apoptosis
	Tế bào EC9706				
U thần kinh đệm	Tế bào U87U251	<i>In vitro</i>	50–150 mg/mL	Bcl-2↓, p53↑, Bax↑, cyclin D1↓, CDK2↓, p21↑	Bất giữ chu kỳ tế bào pha G1 và apoptosis

Phụ lục 2.8. Tác dụng chống ung thư của curcumol [102]

Ung thư	Mô hình	Thử nghiệm	Nồng độ/Liều	Cơ chế chính	Tác dụng
Đại trực tràng	Tế bào LoVo	<i>In vitro</i>	0,05–0,4 µg/mL	IGF-1R↓, p38↑, MAPKs↑, Bax↑, Bcl-2↓, ki-67↓, CREB1↓	Gây apoptosis tế bào
	Mô hình xenograft khối u LoVo	<i>In vivo</i>	20–80 mg/kg	ki-67↓, Bax↑, Bcl-2↓, p38↑	Ức chế tăng trưởng khối u
	Tế bào HCT-116 Tế bào LoVo Tế bào SW480	<i>In vitro</i>	12,5–100 µg/mL	PTEN↓, PI3K↑, p-Akt↑, NF-κB↑, miR-21↓	Ức chế sự tăng sinh tế bào
	Mô hình xenograft khối u LoVo	<i>In vivo</i>	20–80 mg/kg		
	Tế bào LoVo Tế bào SW480	<i>In vitro</i>	53–424 µg/mL	ROS↑, con đường Akt/GSK3β/cyclin D1↓	Bất giữ chu kỳ tế bào pha G0/G1
	Mô hình xenograft khối u LoVo	<i>In vivo</i>	20–80 mg/kg		
	Tế bào LoVo	<i>In vitro</i>	50 g/mL	PCNA↓, Bcl-2↓	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với 5-Fu bằng cách ức chế sự tăng sinh tế bào và apoptosis
Ruột kết	Tế bào HTC-116	<i>In vitro</i>	25–100 mg/mL	Bax↑, caspase 9↑, Bcl-2↓	Ức chế sự biệt hóa và tăng sinh tế bào
Dạ dày	Tế bào MGC-803	<i>In vitro</i> (PC: CCCP)	20–100 mg/mL	ROS↑, MMP↓, IDH1↓	Bất giữ chu kỳ tế bào pha G2/M, apoptosis tế bào
	Mô hình xenograft khối u BGC-823	<i>In vivo</i>	100 mg/kg	Caspase-3↑, Bcl-2↓	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với oxaliplatin bằng cách ức chế sự phát triển của khối u và tăng sinh tế bào
	Tế bào SGC7901	<i>In vitro</i>	25–100 mg/mL	AIF↑, Endo G↑	Gây apoptosis tế bào
Phổi	Tế bào ASTC-a-1	<i>In vitro</i>	100 g/mL	Bax↑, ΔΨm↓	Bất giữ chu kỳ tế bào pha G2/M, apoptosis tế bào
	Tế bào SPC-A-1	<i>In vitro</i>	6,25–100 µg/mL	–	Bất giữ chu kỳ tế bào pha G0/G1, apoptosis tế bào

Ung thư	Mô hình	Thử nghiệm	Nồng độ/Liều	Cơ chế chính	Tác dụng
	Mô hình xenograft khối u SPC-A-1	<i>In vivo</i>	6,67–60 mg/kg	–	Ức chế sự tăng trưởng khối u
	Tế bào A549 Tế bào H1299	<i>In vitro</i>	30 g/mL	p38 MAPK↓, caspase-3/caspase-9 CDK2↓, cyclin E↓, Bcl-xl↓, Bcl-2↓, Bad↑, Bax↑, p21↑, p-ERK↓	Tác dụng chống ung thư hiệp đồng kết hợp với sự ức chế di chuyển tế bào của celecoxib
	Tế bào H1650	<i>In vitro</i>	20–160 mg/mL	Con đường JAK2-STAT3↓	Ức chế sự tăng sinh tế bào và gây apoptosis tế bào
	Tế bào A549	<i>In vitro</i>	12,5–100 µg/mL	NF-κB↓, VEGF↓	Ức chế sự tăng sinh tế bào
Gan	Tế bào HepG2	<i>In vitro</i>	25–100 mg/mL	p53↑, p21WAF1↑, p16INK4↑	Gây lão hóa tế bào, bắt giữ chu kỳ tế bào pha G0/G1
	Tế bào HepG2	<i>In vitro</i>	10–100 mg/mL	Con đường PI3K/AKT↓, caspase-3↑	Gây apoptosis tế bào
	Tế bào HepG2	<i>In vitro</i>	2,5–10 mg/mL	pRB1↑, CDK2↑, cyclin D1↑, CDK8↑, p53↑, p27KIP1↑	Bắt giữ chu kỳ tế bào pha G1, apoptosis tế bào
Vú	Tế bào MDA-MB-231	<i>In vitro</i>	10–40 mg/mL	Con đường NF-κB phụ thuộc JNK1/2 và Akt↓, MMP-9↓	Ức chế sự di căn, xâm lấn và bám dính tế bào
	Tế bào MDA-MB-231	<i>In vitro</i>	50–200 µg/mL	eEF1A1↓	Ức chế sự xâm lấn và bám dính của tế bào
Ung thư vú bộ ba âm tính	Tế bào MDA-MB-231 đột biến p53	<i>In vitro</i>	25–100 mg/mL	p73↑, PUMA↑, Bax↑, p53↓	Gây apoptosis tế bào
	Tế bào MDA-MB-231 kháng doxorubicin	<i>In vitro</i> (PC: doxorubicin)	10–100 mg/mL	Điều hòa trực miR-181b-2–3p-ABCC3	Tăng cường độ nhạy cảm của tế bào với doxorubicin
	Mô hình xenograft có nguồn gốc từ bệnh nhân	<i>In vivo</i>	2,5 mg/kg		
Cổ tử cung	Tế bào SiHa Tế bào HCC94	<i>In vitro</i>	6,25–100 µg/mL	LC3-II/LC3-I↑	Gây apoptosis tế bào và tự thực bào
	Tế bào CASKI	<i>In vitro</i>	12,5–100 µg/mL	–	Bắt giữ chu kỳ tế bào G2/M, apoptosis tế bào

Ung thư	Mô hình	Thử nghiệm	Nồng độ/Liều	Cơ chế chính	Tác dụng
Bàng quang	Tế bào EJ Tế bào T24	<i>In vitro</i>	12,5–100 µg/mL	MMP↓, ROS↑, EZH2↓	Ức chế sự tăng sinh tế bào và gây apoptosis tế bào
Xương	Tế bào MG-63	<i>In vitro</i>	15–120 mg/mL	Con đường dẫn truyền tín hiệu JNK↑	Gây apoptosis tế bào và tự thực bào
Buồng trứng	Tế bào SKOV3	<i>In vitro</i>	12,5–100 µg/mL	JAK2↓, STAT3↓	Gây apoptosis tế bào
Biểu mô	Tế bào JEG-3	<i>In vitro</i>	75 g/mL	DNMTs↓, HDACs↓	Ức chế sự tăng sinh tế bào
	Mô hình xenograft khối u giống tế bào gốc ung thư biểu mô màng đệm	<i>In vivo</i>	200 mg/kg		
Đường mật	Tế bào RBE Tế bào HCCC-9810	<i>In vitro</i>	25–100 mg/mL	CDKL3↓	Ức chế sự tăng sinh, di căn, xâm lấn và phát triển chu kỳ tế bào
Biểu mô vòm họng	Tế bào CNE-2	<i>In vitro</i>	50 g/mL	IGF-1 R/PI3K/Akt/GSK-3β↓	Bất giữ chu kỳ tế bào pha G0/G1 và apoptosis
	Tế bào NPC 5–8F	<i>In vitro</i>	0,1–0,4 µg/mL	Điều hòa E-cadherin và N-cadherin, TGF-β↓, EMT↓	Ức chế sự di căn tế bào
	Mô hình xenograft khối u vòm họng 5–8F	<i>In vivo</i>	15 mg/mL		
Da	Tế bào ung thư hắc tố B16	<i>In vitro</i>	25–200 mg/mL	Tín hiệu ERK/NF-κB↓, tín hiệu miR-152–3p↑, c-MET/PI3K/AKT↓	Ức chế tăng sinh tế bào và di căn
Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính	Tế bào KG-1a	<i>In vitro</i>	10–80 mg/mL	ΔΨm↓	Gây apoptosis tế bào

Phụ lục 2.9. Tác dụng chống ung thư của curdion [102]

Ung thư	Mô hình	Thử nghiệm	Nồng độ/Liều	Cơ chế chính	Tác dụng
Vú	Tế bào HCC1937	<i>In vitro</i>	12,5–50 µg/mL	p-ERK↓, p-JNK↓, p-Ak↓, MMP2↓, MMP-9↓	Ức chế sự di căn và xâm lấn tế bào
	Tế bào MCF-7	<i>In vitro</i>	25–100 mg/mL	Caspase-3↑, caspase-9↑, Bax↑, Bcl-2↓	Gây apoptosis tế bào
Thận	tế bào ACHN	<i>In vitro</i>	12,5–200 µg/mL	PI3K↓, pAkt↓, Bcl-2↓, p53↑, caspase-3↑, Bax↑	Gây apoptosis tế bào

Phụ lục 2.10. Các thử nghiệm lâm sàng về *Curcumae Rhizoma* và các terpenoid [102]

Loại	Đối tượng	Thiết kế nghiên cứu	Can thiệp nhóm thực nghiệm	Thời gian	Kết quả
<i>β</i>-Elemen	44 bệnh nhân mắc NSCLC tiến triển	Nhóm thử nghiệm: <i>β</i> -elemen + điều trị giảm đau; nhóm chứng: điều trị giảm đau	Thuốc tiêm <i>β</i> -elemen 400 mg/ngày	42–84 ngày	Thời gian sống sót trung bình và tỷ lệ kiểm soát khối u của nhóm thử nghiệm cao hơn đáng kể so với nhóm chứng; tỷ lệ phản ứng bất lợi thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng
	86 bệnh nhân ung thư phổi tiến triển	Nhóm thử nghiệm: <i>β</i> -elemen + pemetxed + nedaplatin; nhóm chứng: pemetxed + nedaplatin	Thuốc tiêm <i>β</i> -elemen 600 mg/ngày	42 ngày	Các tỷ lệ về đáp ứng, lợi ích lâm sàng, cải thiện chất lượng sống sót và tỷ lệ tăng CD3+, CD4+ và CD4+/CD8 đều cao hơn đáng kể so với nhóm chứng; tốc độ giảm nồng độ MMP-9 và MMP-2 trong huyết thanh thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng
	55 bệnh nhân ung thư phổi tiến triển	Nhóm thử nghiệm: <i>β</i> -elemen + đốt u bằng sóng cao tần qua da; nhóm chứng: đốt u bằng sóng cao tần qua da	Thuốc tiêm <i>β</i> -elemen 500 mg/ngày	28 ngày	Tỷ lệ kiểm soát bệnh và tỷ lệ đáp ứng cao hơn đáng kể so với nhóm chứng; điểm chất lượng cuộc sống và Bax cao hơn đáng kể so với nhóm chứng; nồng độ Cyfra21–1 cũng cao hơn đáng kể so với nhóm chứng
	62 bệnh nhân mắc NSCLC tiến triển	Nhóm thử nghiệm: <i>β</i> -elemen + docetaxel + cisplatin; nhóm chứng: docetaxel + cisplatin	Thuốc tiêm <i>β</i> -elemen 600 mg/ngày	42 ngày	Tỷ lệ mục tiêu và tỷ lệ lợi ích lâm sàng cao hơn đáng kể so với nhóm chứng; phản ứng bất lợi thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng
	44 bệnh nhân ung thư phổi di căn não	Nhóm thử nghiệm: <i>β</i> -elemen + xạ trị; nhóm chứng: xạ trị	Thuốc tiêm <i>β</i> -elemen 600 mL/ngày	21 ngày	Nồng độ MMP-2 và MMP-9 trong huyết thanh cao hơn đáng kể so với nhóm chứng; số lượng bạch cầu tăng cao hơn đáng kể so với nhóm chứng

Loại	Đối tượng	Thiết kế nghiên cứu	Can thiệp nhóm thực nghiệm	Thời gian	Kết quả
	78 bệnh nhân ung thư phổi tiến triển	Nhóm thử nghiệm: β -elemen + hóa trị truyền động mạch phế quản; nhóm chứng: hóa trị truyền động mạch phế quản	Thuốc tiêm β -elemen 600 mg/ngày	4 tuần	Nhóm thử nghiệm có thể ức chế sự biểu hiện tăng sinh và xâm lấn của các phân tử trong tổn thương khối u và cải thiện phản ứng miễn dịch chống khối u toàn thân ở bệnh nhân ung thư phổi tiến triển
	120 bệnh nhân cao tuổi mắc ung thư phổi giai đoạn nặng có đột biến EGFR	Nhóm thử nghiệm: β -elemen + gefitinib; nhóm chứng: gefitinib	Thuốc tiêm β -elemen 600 mg/ngày	4 tuần	Nhóm thử nghiệm có thể tăng cường chức năng miễn dịch và cải thiện chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân cao tuổi mắc bệnh ung thư phổi tiến triển
	60 bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển	Nhóm thử nghiệm: β -elemen + phác đồ hóa trị FOLFOX6; nhóm chứng: phác đồ hóa trị FOLFOX6	Thuốc tiêm β -elemen 500 mg/ngày	28 ngày	Tỷ lệ hiệu quả và các chỉ số chức năng miễn dịch của CD4+ và CD4+/CD8+ cao hơn đáng kể so với nhóm chứng; tỷ lệ về phản ứng bất lợi thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng
β -Elemen	68 bệnh nhân cao tuổi mắc ung thư dạ dày tiến triển	Nhóm thử nghiệm: β -elemen + S-1; nhóm chứng: S-1	Nhũ tương uống β -elemen 60 mL/ngày	24 tuần	Tỷ lệ hiệu quả điều trị cao hơn đáng kể so với nhóm chứng; tỷ lệ phản ứng đường tiêu hóa và ức chế tủy xương thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng
	98 bệnh nhân ung thư thực quản	Nhóm thử nghiệm: β -elemen + xạ trị không gian 3 chiều; nhóm chứng: Xạ trị không gian 3 chiều	Thuốc tiêm β -elemen 500 mg/ngày	3 tuần	Hiệu quả điều trị, tốc độ tăng CD4+/CD8 cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng; tốc độ giảm nồng độ MMP-9 và MMP-2 trong huyết thanh thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng
	96 bệnh nhân ung thư thực quản được phẫu thuật	Nhóm thử nghiệm: β -elemen + hóa trị; nhóm chứng: không	Thuốc tiêm β -elemen 500 mg/ngày	5 ngày	Giá trị trung bình của thời gian sống thêm không bị bệnh, thời gian sống thêm không bị bệnh trung bình dài hơn đáng kể so với nhóm chứng; can thiệp bằng β -elemen ảnh hưởng đến sự giảm tốc độ của cyclinD1 và p16
	78 bệnh nhân ung thư gan	Nhóm thử nghiệm: β -elemen + viên sorafenib tosylat; nhóm chứng: viên	Thuốc tiêm β -elemen 600 mg/ngày	42 ngày	Tỷ lệ đáp ứng mục tiêu, tỷ lệ kiểm soát bệnh, tỷ lệ sống trung bình, tỷ lệ sống sót sau 1 năm và tỷ lệ sống sót sau 2 năm, điểm KPS cao hơn đáng kể so với nhóm chứng; điểm ECOG thấp hơn

Loại	Đối tượng	Thiết kế nghiên cứu	Can thiệp nhóm thực nghiệm	Thời gian	Kết quả
		sorafenib tosylat			đáng kể so với nhóm chứng; các chỉ số chức năng gan tốt hơn đáng kể so với nhóm chứng
β-Elemen	78 bệnh nhân ung thư đại tràng tiến triển	Nhóm thử nghiệm: β -elemen + cisplatin + paclitaxel; nhóm chứng: cisplatin + paclitaxel	3 mg/m ²	6 tuần	Tỷ lệ hiệu quả cao hơn đáng kể so với nhóm chứng; phản ứng bất lợi thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng
	30 bệnh nhân ung thư vú di căn não	Nhóm thử nghiệm: β -elemen + xạ trị; nhóm chứng: xạ trị	Thuốc tiêm β -elemen 400 mg/ngày	21 ngày	Hiệu quả điều trị cao hơn đáng kể so với nhóm chứng; phản ứng bất lợi thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng
	78 bệnh nhân ung thư vú tiến triển tại chỗ	Nhóm thử nghiệm: β -elemen; nhóm chứng: THP	100 mL β -elemen được tiêm vào vú có khối u qua động mạch đùi và động mạch vú trong	6 tháng	Tỷ lệ hiệu quả cao hơn đáng kể so với nhóm chứng; KPS thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng
	72 bệnh nhân cao tuổi bị ung thư vú tái phát và di căn	Nhóm thử nghiệm: β -elemen + hóa trị liệu thông thường; nhóm chứng: hóa trị liệu thông thường	Thuốc tiêm β -elemen 400 mg/ngày	12 tuần	Tỷ lệ giảm bạch cầu thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng
	109 bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển tại chỗ	Nhóm thử nghiệm: β -elemen + hóa xạ trị; nhóm chứng: hóa trị liệu	Thuốc tiêm β -elemen 400 mg/ngày	3 năm	Hiệu quả ngắn hạn và tỷ lệ sống sót sau 2,3 năm cao hơn đáng kể so với nhóm chứng
	90 bệnh nhân ung thư vòm họng	Nhóm thử nghiệm: β -elemen + IMRT + fluorouracil + cisplatin; nhóm chứng: IMRT + fluorouracil + cisplatin	Thuốc tiêm β -elemen 500 mg/ngày	56 ngày	Tỷ lệ hiệu quả, chất lượng cuộc sống cao hơn đáng kể so với nhóm chứng; tỷ lệ CD4+/CD8+, độc tính huyết học và phản ứng đa độ III-IV, tỷ lệ phản ứng tiêu hóa độ III-IV thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng
	241 bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính	Nhóm thử nghiệm: β -elemen + phác đồ HAA; nhóm chứng: phác đồ HAA	Thuốc tiêm β -elemen 300 mg/ngày	14 ngày	Tỷ lệ hiệu quả cao hơn đáng kể so với nhóm chứng

Loại	Đối tượng	Thiết kế nghiên cứu	Can thiệp nhóm thực nghiệm	Thời gian	Kết quả
	khó chữa/tái phát				
	72 bệnh nhân u lympho không Hodgkin	Nhóm thử nghiệm: β -elemen + phác đồ CHOPE; nhóm chứng: phác đồ CHOPE	Thuốc tiêm β -elemen 300 mg/ngày	14 ngày	Tỷ lệ hiệu quả cao hơn đáng kể so với nhóm chứng
	58 bệnh nhân u não ác tính	Nhóm thử nghiệm: β -elemen + xạ trị; nhóm chứng: xạ trị	Thuốc tiêm β -elemen 300 mg/ngày	1 năm	Tỷ lệ hiệu quả cao hơn đáng kể so với nhóm chứng
Tinh dầu	60 bệnh nhân ung thư buồng trứng	Nhóm thử nghiệm: tinh dầu + docetaxel + cisplatin; nhóm chứng: docetaxel + cisplatin	Tiêm tinh dầu 400 mg/ngày	3 tháng	Tỷ lệ hiệu quả cao hơn đáng kể so với nhóm chứng; phản ứng đường tiêu hóa, phản ứng dị ứng, ức chế tủy xương, tỷ lệ nhiễm độc thần kinh và các phản ứng bất lợi khác của nhóm thử nghiệm thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng
	62 bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn đầu	Nhóm thử nghiệm: tinh dầu + docetaxel kết hợp cisplatin; nhóm chứng: docetaxel kết hợp với cisplatin	Tiêm tinh dầu 400 mg/ngày	63 ngày	Tỷ lệ hiệu quả của nhóm thử nghiệm cao hơn đáng kể so với nhóm chứng; các phản ứng bất lợi của hóa trị liệu đã giảm đáng kể
	100 bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm	Nhóm thử nghiệm: tiêm tinh dầu 15 ngày, sau đó sử dụng phác đồ hóa trị CAP; nhóm chứng: phác đồ hóa trị CAP	Tiêm tinh dầu 20 mL/ngày	5 khóa học	Tỷ lệ hiệu quả của nhóm điều trị, tỷ lệ cải thiện KPS cao hơn nhóm chứng; tỷ lệ bạch cầu giảm, buồn nôn, nôn ở nhóm điều trị thấp hơn nhóm chứng
	80 bệnh nhân phẫu thuật ung thư dạ dày	Nhóm thử nghiệm: tinh dầu + tiêm glucose; nhóm chứng: tiêm glucose	Tiêm tinh dầu 200 mg/ngày	10 ngày	Tinh dầu ức chế sự phát triển và thúc đẩy apoptosis của tế bào ung thư dạ dày, làm giảm phản ứng viêm sau phẫu thuật

PHỤ LỤC 3. TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM CỦA CHI *CURCUMA* L. [107]

Phụ lục 3.1. Khả năng chống viêm của các cao chiết từ một số loài thuộc chi *Curcuma* L.

Loài	Bộ phận	Cao chiết /Phân đoạn/Gel	Liều lượng/Nồng độ	Phương pháp	Mô hình nghiên cứu	Cơ chế hoạt động
<i>C. longa</i>	Thân rễ	Nước	0,1%	1	Thỏ	Mức độ các tế bào viêm, protein và TNF- α trong thủy dịch giảm đáng kể, từ đó giúp giảm mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng lâm sàng và cải thiện các thay đổi mô bệnh học liên quan đến viêm màng bồ đào
	Thân rễ	Nước	20, 60 và 180 mg/kg	2, 3	Chuột nhắt trắng Swiss và chuột Wistar	Giảm đáng kể trọng lượng bông và giảm trọng lượng ướt cũng như khô của viên bông ở cả hai mô hình
	Thân rễ	Dùng tại chỗ ở dạng gel	3,33 – 33,3%	4	Chuột cống	Ức chế đáng kể và phụ thuộc vào liều gây phù chân chuột
	Thân rễ	Phân đoạn polysaccharid (F1) của dịch chiết nước (NR-INF-02)	11,25, 22,5 và 45 mg/kg	2, 3, 4,	Loài gặm nhấm	Ức chế đáng kể chứng phù chân và tai và giảm trọng lượng ướt và khô của viên bông
<i>C. zedoaria</i>	Rễ	Ether dầu mỏ, chloroform và methanol	Ether dầu mỏ, 200 và 400 mg/kg cao chloroform	4, 5	Chuột bạch	n.m
	Rễ	Ethanol	200 và 400 mg/kg	4, 5	Chuột cống	n.m
<i>C. phaeocaulis</i>	Thân rễ	Methanol	500 mg/kg	6	Mô hình chuột viêm khớp hỗ trợ	Giảm nồng độ haptoglobin huyết thanh
	Thân rễ	Ethanol	10 – 80 g/mL	7	Tế bào RAW 264.7 chuột	Ức chế sản xuất nitrit trong phản ứng viêm
<i>C. mangga</i>	Thân rễ	Ethanol và các phân đoạn chloroform, ethyl acetat, <i>n</i> -hexan	200 mg/kg	4, 8	Chuột cống, chuột nhắt	n.m
<i>C. amada</i>	Thân rễ	Ethanol	40 – 80 mg/kg	3, 4	Chuột bạch	n.m
<i>C. aeruginosa</i>	Thân rễ	Chloroform, methanol và nước	3,03 g/kg	4	Chuột cống	Không thể hiện tác dụng chống viêm
<i>C. aromatica</i>	Thân rễ	Ethanol	1 – 2 g	9	Chuột bạch	n.m

n.m.—không được đề cập, 1—viêm màng bồ đào do nội độc tố gây ra, 2—phù tai do xylen, 3—u hạt do viên bông gây ra, 4—phù bàn chân do carrageenan gây ra, 5—phù nề bàn chân sau do histamin, 6—sưng bàn chân do chất hỗ trợ gây ra, 7—thử nghiệm *in vitro* trên dòng tế bào đại thực bào chuột RAW 264.7, 8—phù tai do dầu croton gây ra và 9—viêm tai do acid arachidonic gây ra.

Phụ lục 3.2. Tác dụng chống viêm của các hợp chất phân lập từ một số loài thuộc chi *Curcuma* L.

Loài	Bộ phận	Hợp chất	Cao chiết /Phân đoạn/Tinh dầu	Phương pháp	Mô hình nghiên cứu	Kết quả/Cơ chế hoạt động
<i>C. longa</i>	Trên mặt đất	Quercetin 3-(2-gal-rhamnosyl-robinobiosid), quercetin 3-rutinosid, quercetin 3-rhamnosyl-(1→2)-rhamnosid và quercetin-3-O-rhamnosid	Methanol (các phân đoạn CH ₂ Cl ₂ và BuOH)	1	RAW 264.7	Giảm đáng kể sự sản sinh NO, PGE2 và các cytokin gây viêm; giảm nồng độ nitric oxit synthase và COX-2 phụ thuộc vào nồng độ
	n.m.	Curcumin	n.m	2	Tế bào đĩa đệm của người	Giảm nồng độ IL-1β, IL-6, IL-8, MMP1, MMP3 và MMP13 và điều hòa tăng TNF-α
	Vỏ thân rễ và vỏ rễ	UP1304 (10% curcumin và 2% mulberrosid)	Ethanol	3	Chuột cống	Ức chế hoạt động enzym của COX và LOX
	Thân rễ	Curcumin	Ether dầu mỏ, rượu	4, 5, 6		Ức chế chuyển hóa AA, COX, LOX, cytokin (IL và TNF) và NF-κB
	Thân rễ	Curcuminoid	Công thức kết dính niêm mạc có chứa curcuminoid (MFC)	7	Chuột đực Swiss trưởng thành	Kích thích sự tăng sinh tế bào khoảng ~90% trong lớp lót của tế bào biểu mô từ nhung mao và các hốc, đồng thời giảm nồng độ MPO và sự hình thành MDA lần lượt là 60% và 44%
	n.m.	Ar-Turmeron (61,79%), curlon (12,48%), curcumen (6,11%), v.v.	Tinh dầu	3, 8, 9	Chuột nhắt	Giảm đáng kể độ dày của chân
	n.m.	Curcuminoid, bisdemethoxycurcumin (2,5 - 6,5%), demethoxycurcumin (15 - 25%) và curcumin (70 - 80%)	Cao chiết Nghệ (Công ty Sabinsa, Malaysia)	10	Chuột cống	Ngăn chặn sự thay đổi thoái hóa trong xương và khớp
	Thân rễ	Curcumin, demethoxycurcumin và bisdemethoxycurcumin	n.m	5	Chuột cống	Ngăn chặn đáng kể tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của bệnh viêm khớp bằng cách tăng/giảm sản xuất các cytokin chống viêm/tiền viêm tương ứng
	Thân rễ, rễ	Curcumin	n.m	11	Động vật và con người	Ức chế phospholipase, LOX, COX-2, LTs, Tx, PGs, NO, collagenase, elastase, hyaluronidase, MCP-1, protein cảm ứng interferon, TNF-α và IL-12
	n.m.	Curcumin	n.m	12	Bệnh nhân viêm dạ dày nhiễm <i>H.-pylori</i>	Tác dụng kháng khuẩn hạn chế đối với <i>H. pylori</i> và đối với sản xuất các cytokin gây viêm
		Curcumin I - III	n.m		n.m	Ức chế enzym COX-1 và COX-2 peroxid hóa lipid
		Curcumin (diferuloylmethan), demethoxycurcumin và bisdemethoxycurcumin	Tinh dầu (tumeron, atlanton và zingiberon)	3, 9, 13	n.m	Ức chế đáng kể tình trạng phù chân và curcumin có tiềm năng như một tác nhân trị liệu chống lại các bệnh hoặc tình trạng viêm này

Loài	Bộ phận	Hợp chất	Cao chiết /Phân đoạn/Tinh dầu	Phương pháp	Mô hình nghiên cứu	Kết quả/Cơ chế hoạt động
<i>C. xanthorrhiza</i>	Thân rễ	Germacron	Methanol, ether và <i>n</i> -hexan	3, 14	Chuột nhắt, chuột cống	Ức chế đáng kể tình trạng phù nề, tính thấm của mạch máu và số lần quần quai
	Thân rễ	Xanthorrhizol	Ethanol	15	Chuột nhắt	Ức chế đáng kể việc sản xuất các cytokin gây viêm, chẳng hạn như TNF- α , IL-6, IL-1 β và protein phản ứng C trong mô mỡ, gan và cơ
	Thân rễ	<i>trans,trans</i> -1,7-Diphenyl-1,3-heptadien-4-on (alnuston), <i>trans</i> -1,7-diphenyl-1-hepten-5-ol, và <i>trans,trans</i> -1,7-diphenyl-1,3-heptadien-5-ol	<i>n</i> -Hexan	3	Chuột cống	Hoạt động chống viêm đáng kể
		1,7-Diarylheptanoid	n.m	16	Mô hình chuột	Ức chế mạnh chứng phù tai do ethyl-phenylpropiolat gây ra
<i>C. zedoaria</i>	Thân rễ	Tannin, saponin, flavonoid, gồm, carbohydrat, steroid, alkaloid, đường khử và terpenoid	Ethanol	3, 17	Chuột Long Evans	Ức chế đáng kể phản ứng viêm do carrageenan gây ra phụ thuộc vào liều và sự biến tính protein <i>in vitro</i>
	Thân rễ	Sesquiterpen: furanodien và furanodienon	Methanol	18	Chuột	Ức chế tình trạng viêm tai chuột do TPA gây ra
<i>C. wenyujin</i>		Curcumol	Nước	3, 4, 14	Chuột nhắt, chuột cống	Giảm nồng độ của TNF- α và IL-6; có tác động chống viêm đáng kể đối với tất cả các thử nghiệm và viêm vùng chậu
		Curcumolid	n.m	1	RAW 264.7	Ức chế sự hoạt hóa NF- κ B do LPS gây ra và giảm sản xuất TNF- α , IL-6, IL-1 β , NO và ROS
<i>C. mangga</i>	Thân rễ	Demethoxycurcumin, 15,16-bisnorlabda-8(17),11-dien-13-on,(<i>E</i>)-15,15-diethoxylabda-8(17),12-dien-16-al, bisdemethoxycurcumin	Chloroform, <i>n</i> -hexan	1	RAW 264.7	Điều hòa giảm các biểu hiện mRNA của iNOS và COX-2 theo cách phụ thuộc vào liều
<i>C. aromatica</i>	Lá và thân rễ	Ar-Turmeron, borneol, curcumin, demethoxycurcumin, linalool, xanthorrhizol	Ethanol	19	Chuột bạch	n.m

n.m—không được đề cập; 1—cảm ứng NO, PGE2 và các cytokin gây viêm qua trung gian LPS; 2—chống viêm do IL-1 β gây ra; 3—gây phù chân bằng carrageenan; 4—phương pháp viên bông; 5—viêm khớp do chất bổ trợ; 6—tình trạng viêm da và dị ứng; 7—viêm niêm mạc ruột do 5-fluorouracil (5-FU); 8—viêm cấp tính do dextran gây ra; 9—viêm mãn tính do formalin gây ra; 10—viêm khớp do collagen; 11—các nghiên cứu *in vitro*, động vật và con người; 12—niêm mạc dạ dày nhiễm *H. pylori* và bệnh loét dạ dày tá tràng; 13—viêm loét đại tràng, viêm khớp dạng thấp, viêm tụy, viêm xương khớp, viêm màng đồ đào, viêm giả u, khó tiêu, hội chứng ruột kích thích và bệnh viêm ruột; 14—các triệu chứng quần quai và thấm thành mạch do acid acetic gây ra; 15—chuột béo phì do chế độ ăn giàu chất béo; 16—phù tai do ethylphenylpropiolat gây ra; 17—phương pháp biến tính protein *in vitro*; 18—viêm tai chuột dẫn đến gây phù tai chuột do 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetat (TPA) gây ra; 19—viêm tai do acid arachidonic gây ra.

PHỤ LỤC 4. PHIẾU GIÁM ĐỊNH TÊN KHOA HỌC

BỘ Y TẾ
VIỆN DƯỢC LIỆU

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

PHIẾU KẾT QUẢ GIÁM ĐỊNH MẪU (Kết quả giám định chỉ có giá trị với mẫu đem thử)

Số: *1180V/20...*

Mẫu giám định: *Nghệ đắng*

Số lượng mẫu: 01 mẫu cả cây mang rễ, lá và hoa (Mẫu được lưu tại Phòng Tiêu bản của Khoa Tài nguyên Dược liệu – Viện Dược liệu với số hiệu: DL-120820).

Ngày lấy mẫu: 12/08/2020

Nơi lấy: Xã Đồng Hỷ, huyện Minh Lập, tỉnh Thái Nguyên.

Nội dung yêu cầu: Xác định tên khoa học.

Người yêu cầu: Nguyễn Thị Thu

Đơn vị công tác: Khoa Hóa thực vật - Viện Dược liệu.

Phương pháp giám định: So sánh hình thái, đối chiếu khóa phân loại.

Cán bộ giám định: ThS. Nguyễn Quỳnh Nga, ThS. Nguyễn Văn Hiếu

Sau khi phân tích mẫu có số hiệu DL-120820 kể trên, tham khảo các tài liệu hiện có, kết hợp đối chiếu với các tiêu bản của loài *Curcuma zedoaroides* Chaveer. & Tancee đang lưu giữ tại Phòng Tiêu bản của Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội (có số hiệu HNU 022611), chúng tôi đã xác định được tên khoa học của mẫu, cụ thể như sau:

Yêu cầu	Kết quả
Tên khoa học:	<i>Curcuma zedoaroides</i> Chaveer. & Tancee
Tên Việt Nam:	Nghệ đắng
Họ thực vật:	Zingiberaceae Martinov – Họ Gừng
Tài liệu tham khảo - Chaveerach, A., Sudmoon, R., Tancee, T., Mookamul, P., Sattayasai, N., & Sattayasai, J. (2008). Two new species of <i>Curcuma</i> (Zingiberaceae) used as cobra-bite antidotes. <i>Journal of Systematics and Evolution</i>, 46(1), 80–88. - Govaerts, R.H.A. (2011). World checklist of selected plant families	

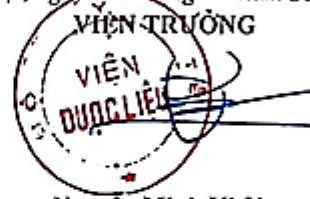
published update Facilitated by the Trustees of the Royal Botanic Gardens,
Kew.

KHOA TÀI NGUYÊN DƯỢC LIỆU



Phạm Thanh Huyền

Hà Nội, ngày 16 tháng 10 năm 2020

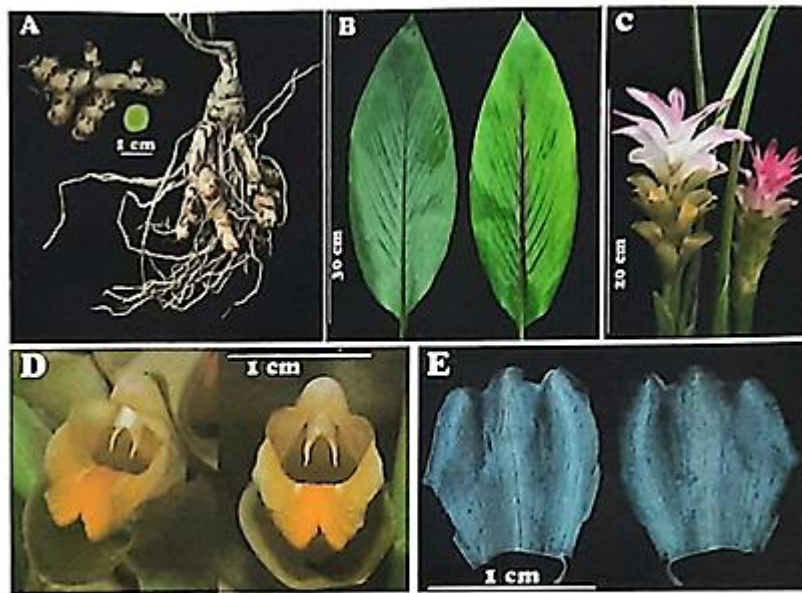


Nguyễn Minh Khởi

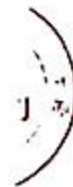


PHỤ LỤC:

Ảnh mẫu DL-120820



A. Thân rễ và rễ; B. Lá; C. Cụm hoa; D-E. Chi tiết hoa





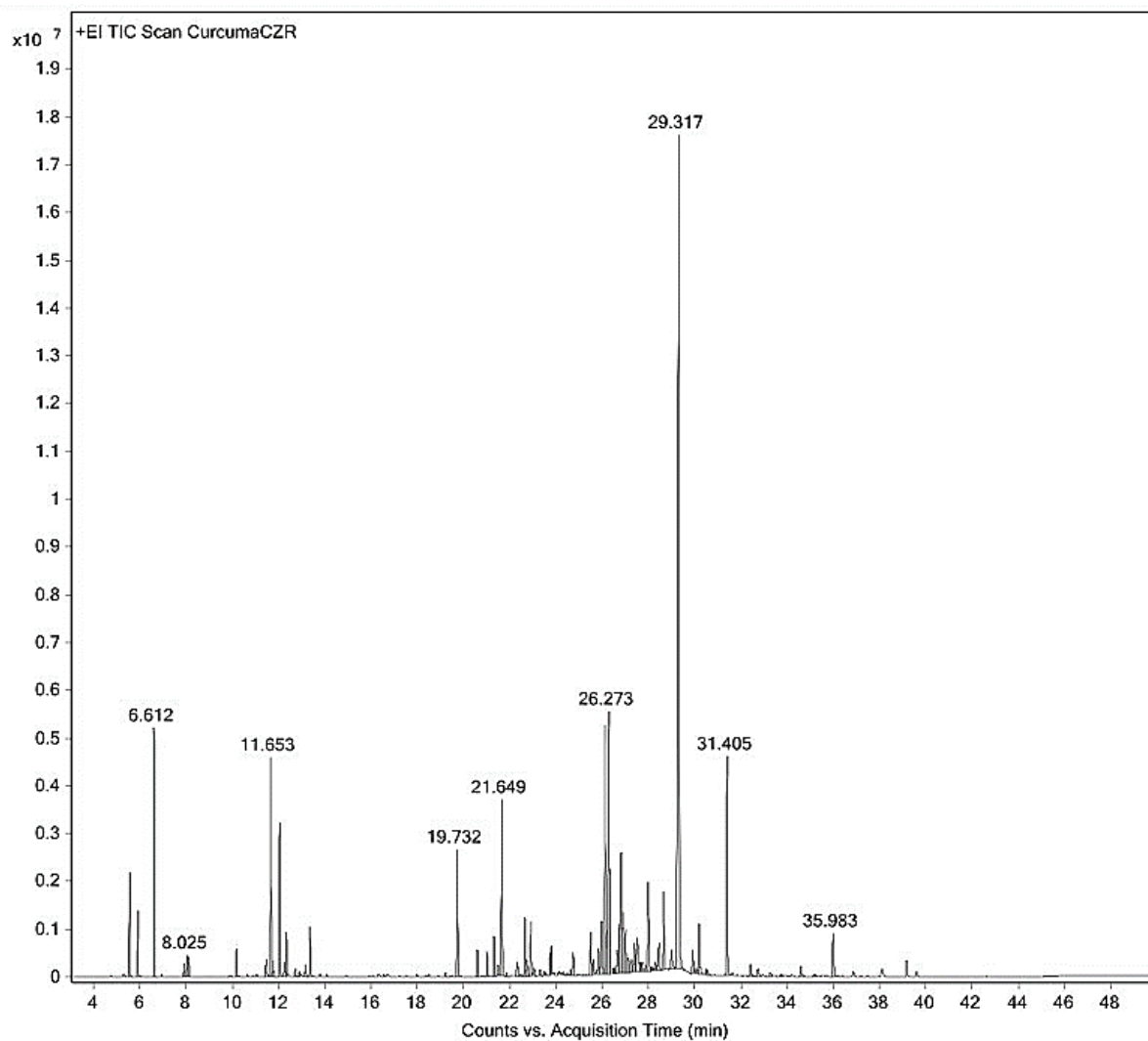
VIỆN DƯỢC LIỆU
National Institute of Medicinal Materials
Số Etiket: Số (No): DL-120820

Nghệ đắng
***Curcuma zedoaroides* Chaveer. & Tancee - Zingiberaceae**

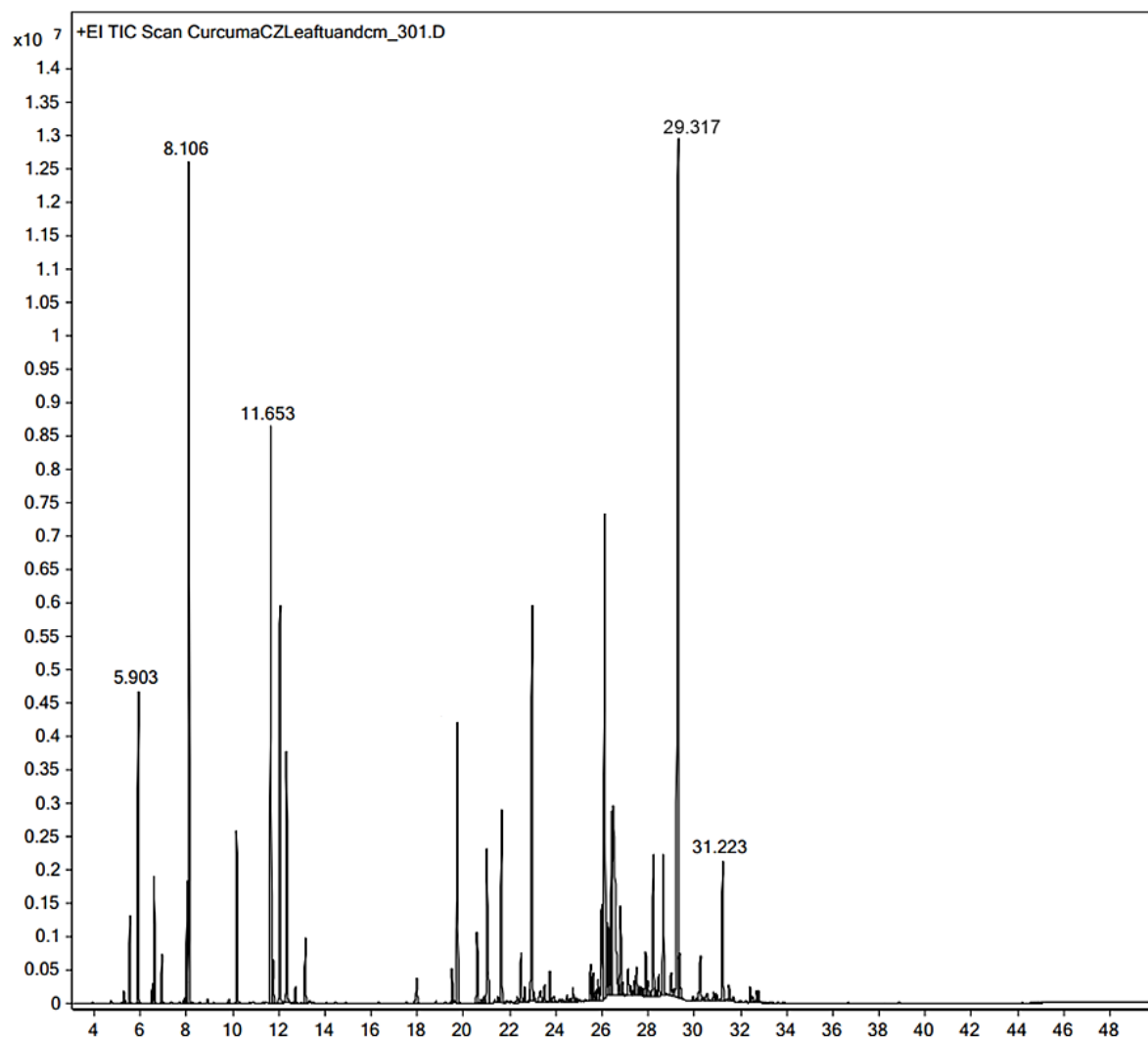
Nơi lấy: Xã Đông Hỷ, huyện Minh Lập, tỉnh Thái Nguyên
Người lấy: Nguyễn Thị Thu
Ngày lấy: 12/08/2020
Người giám định: Nguyễn Văn Hiếu, Nguyễn Quỳnh Nga

PHỤ LỤC 5. SẮC KÝ ĐỒ GC-MS CỦA TINH DẦU VÀ CAO CHIẾT TỪ NGHỆ ĐẮNG

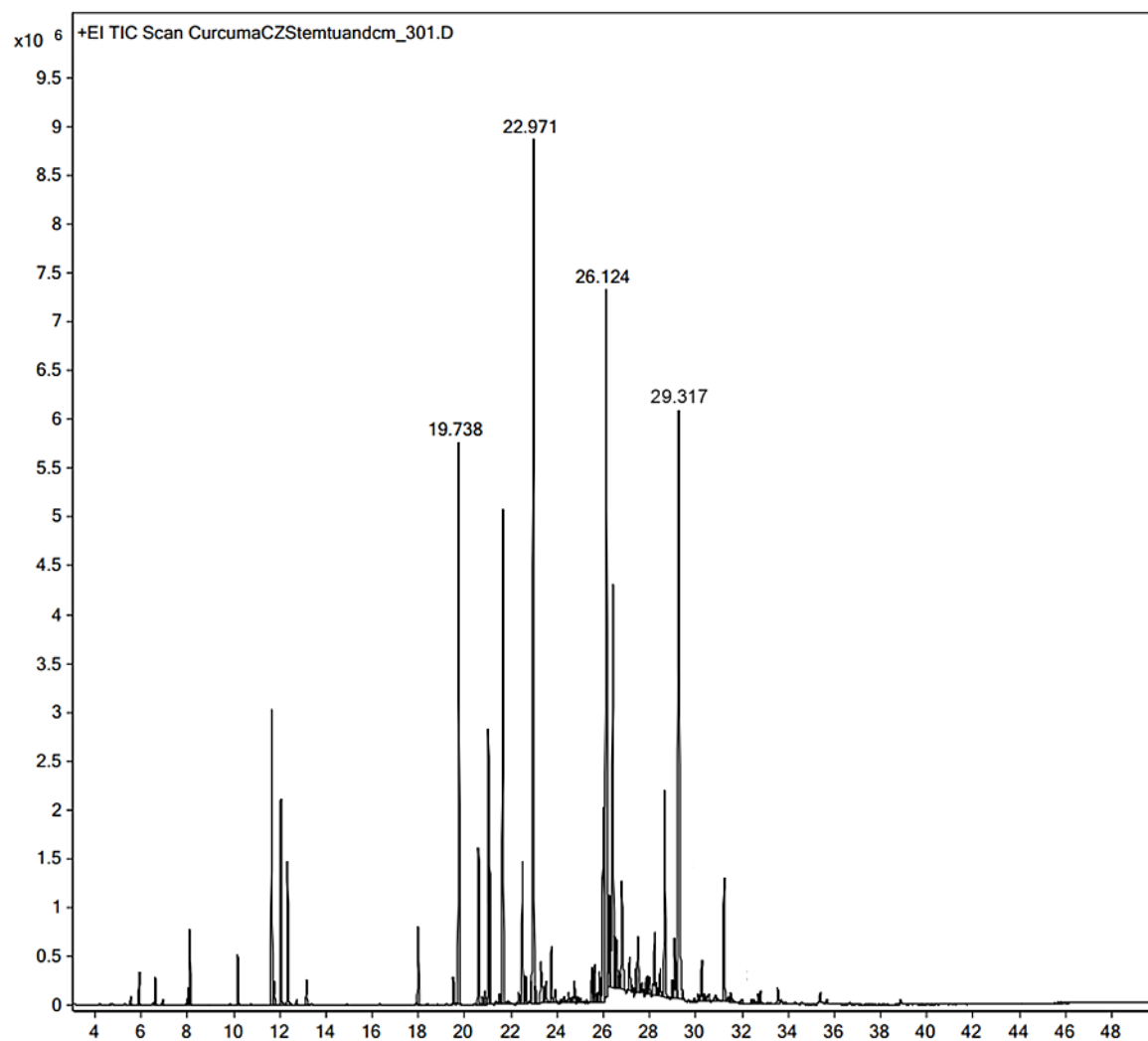
Phụ lục 5.1. Sắc ký đồ GC-MS của tinh dầu thân rễ Nghệ đắng



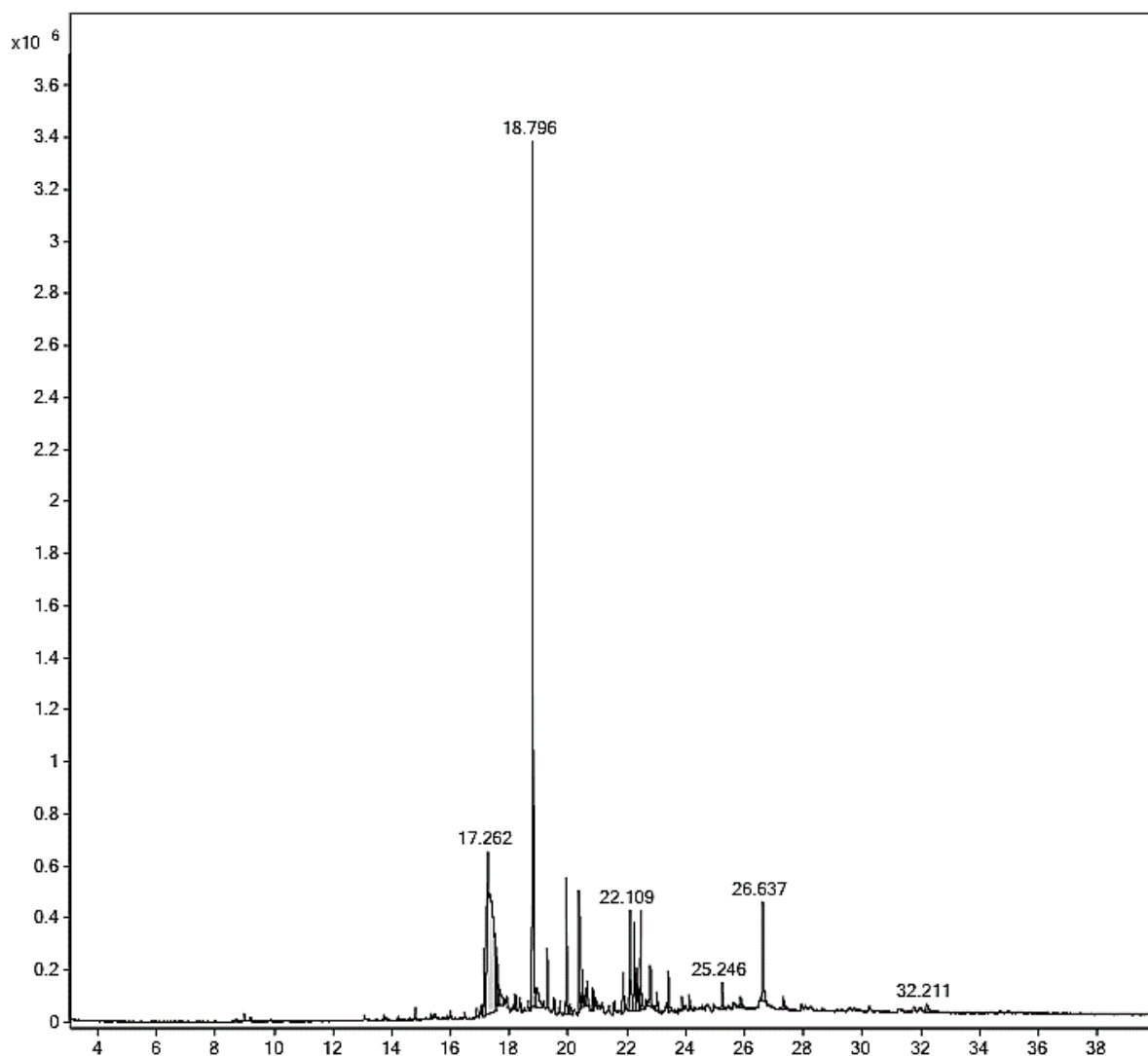
Phụ lục 5.2. Sắc ký đồ GC-MS của tinh dầu lá Nghệ đắng



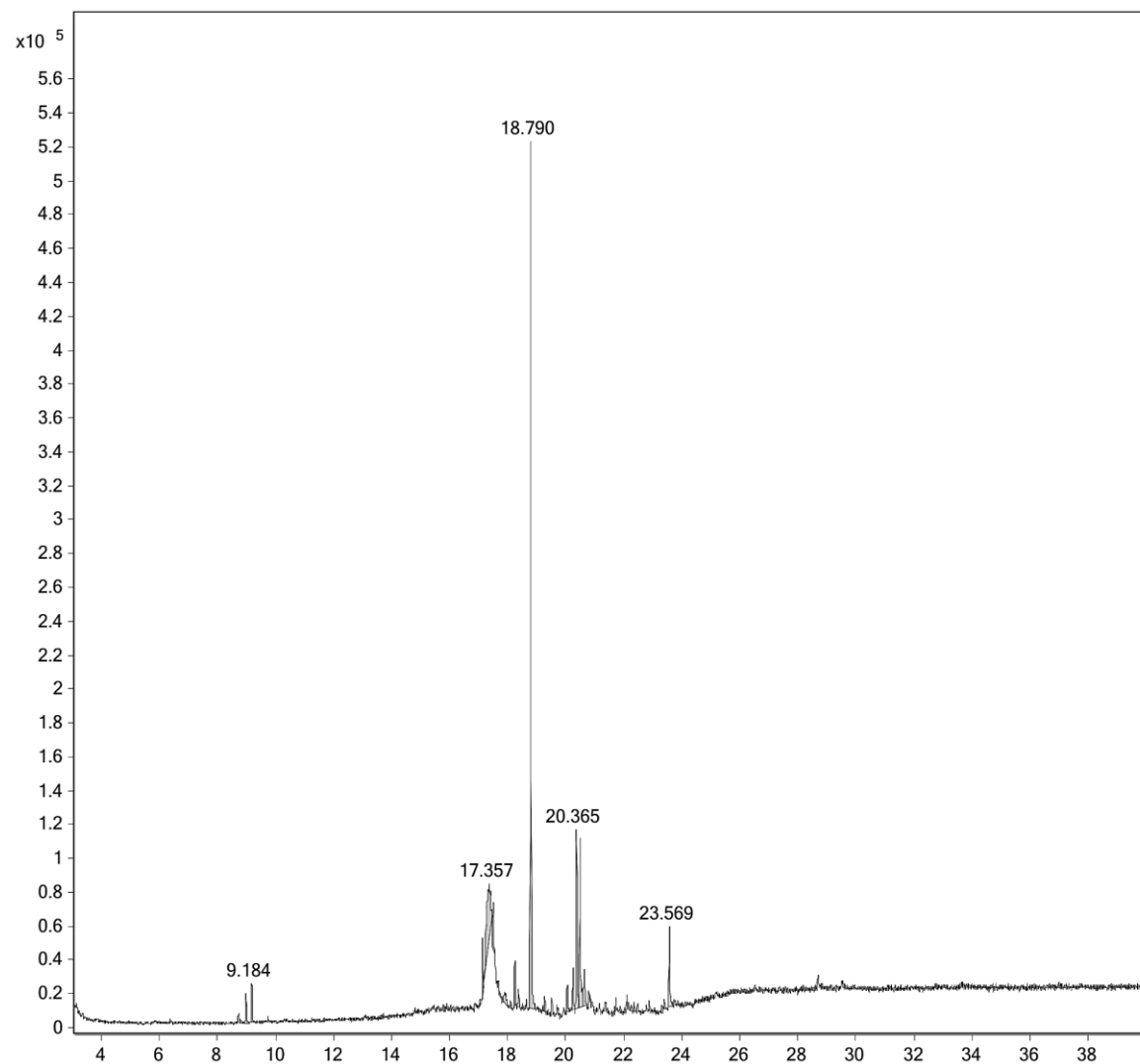
Phụ lục 5.3. Sắc ký đồ GC-MS của tinh dầu thân giả Nghệ đắng



Phụ lục 5.4. Sắc ký đồ GC-MS của cao *n*-hexan từ thân rễ Nghệ đắng

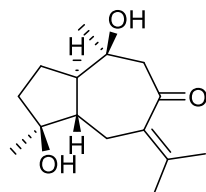


Phụ lục 5.5. Sắc ký đồ GC-MS của cao *n*-hexan từ phần trên mặt đất Nghệ đắng



PHỤ LỤC 6. DỮ LIỆU PHỔ CỦA CÁC HỢP CHẤT

Phụ lục 6.1. Dữ liệu phổ của hợp chất **R1**



CTPT: C₁₅H₂₄O₃

M = 252,17

Cấu trúc của hợp chất **R1**

Phụ lục 6.1.1. Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R1**

Phụ lục 6.1.2. Phổ ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R1**

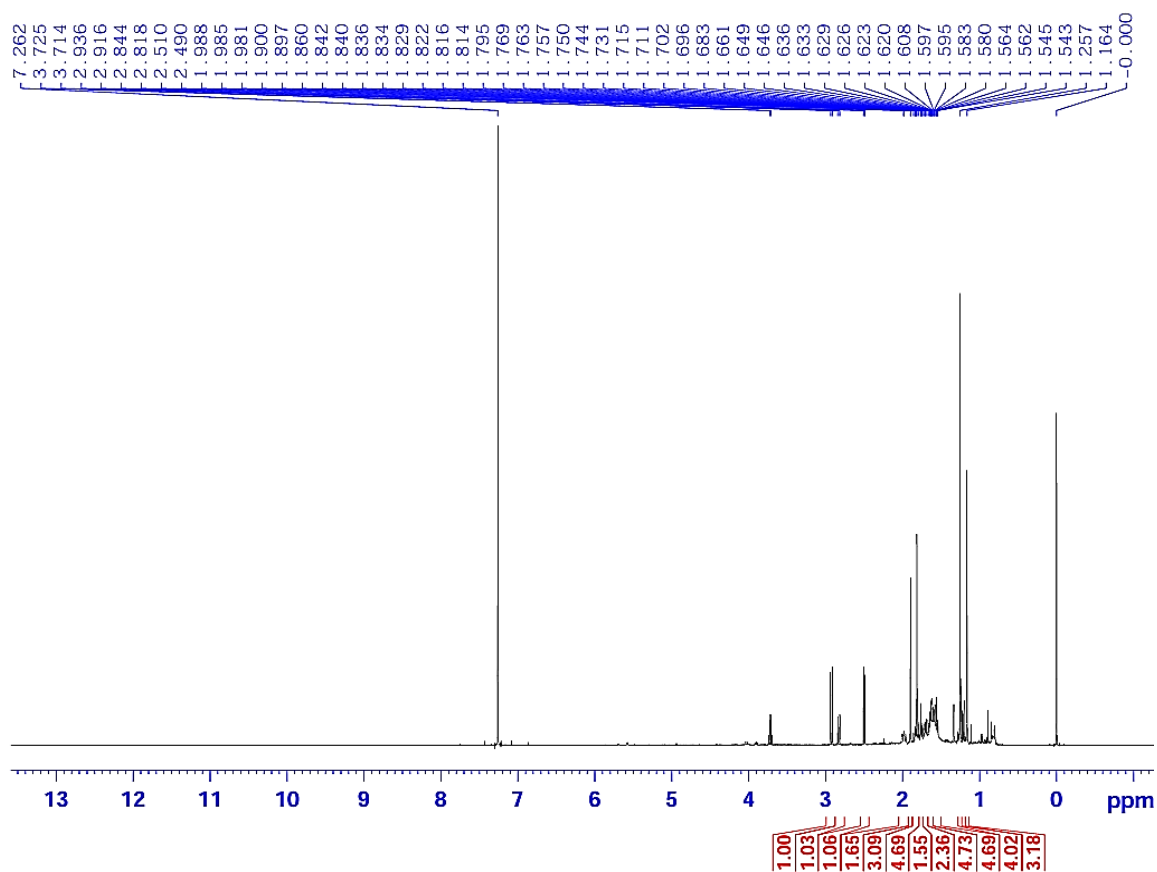
Phụ lục 6.1.3. Phổ HSQC (600/125 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R1**

Phụ lục 6.1.4. Phổ HMBC (600/125 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R1**

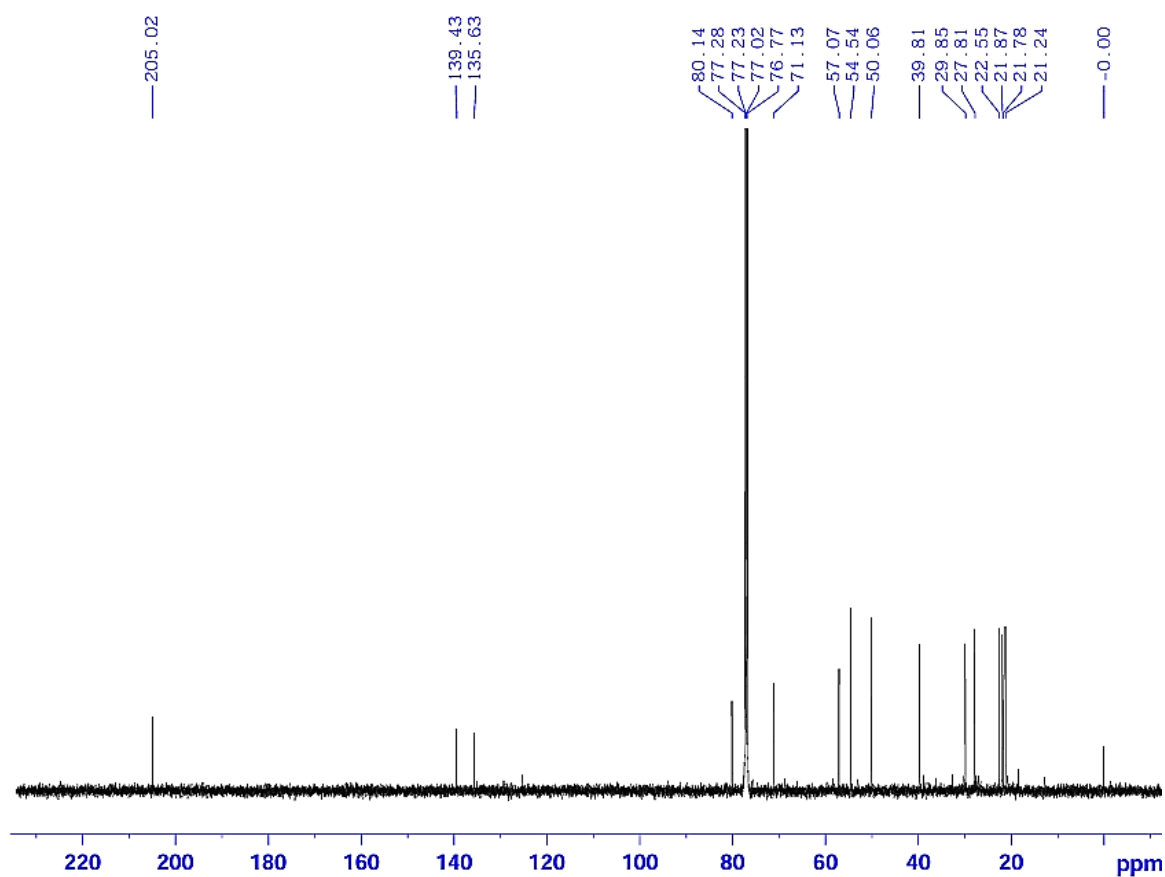
Phụ lục 6.1.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R1**

Phụ lục 6.1.6. Phổ CD của hợp chất **R1**

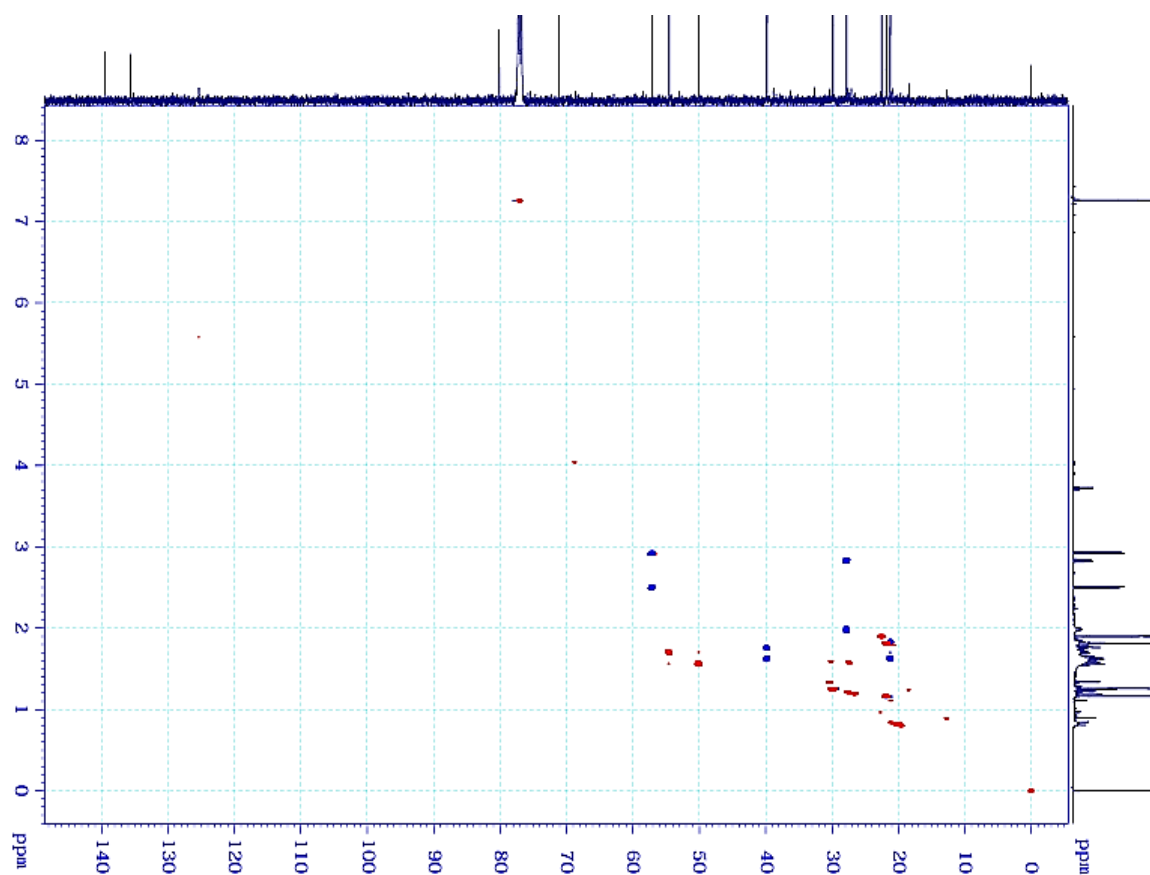
Phụ lục 6.1.7. Phổ ESI-MS của hợp chất **R1**



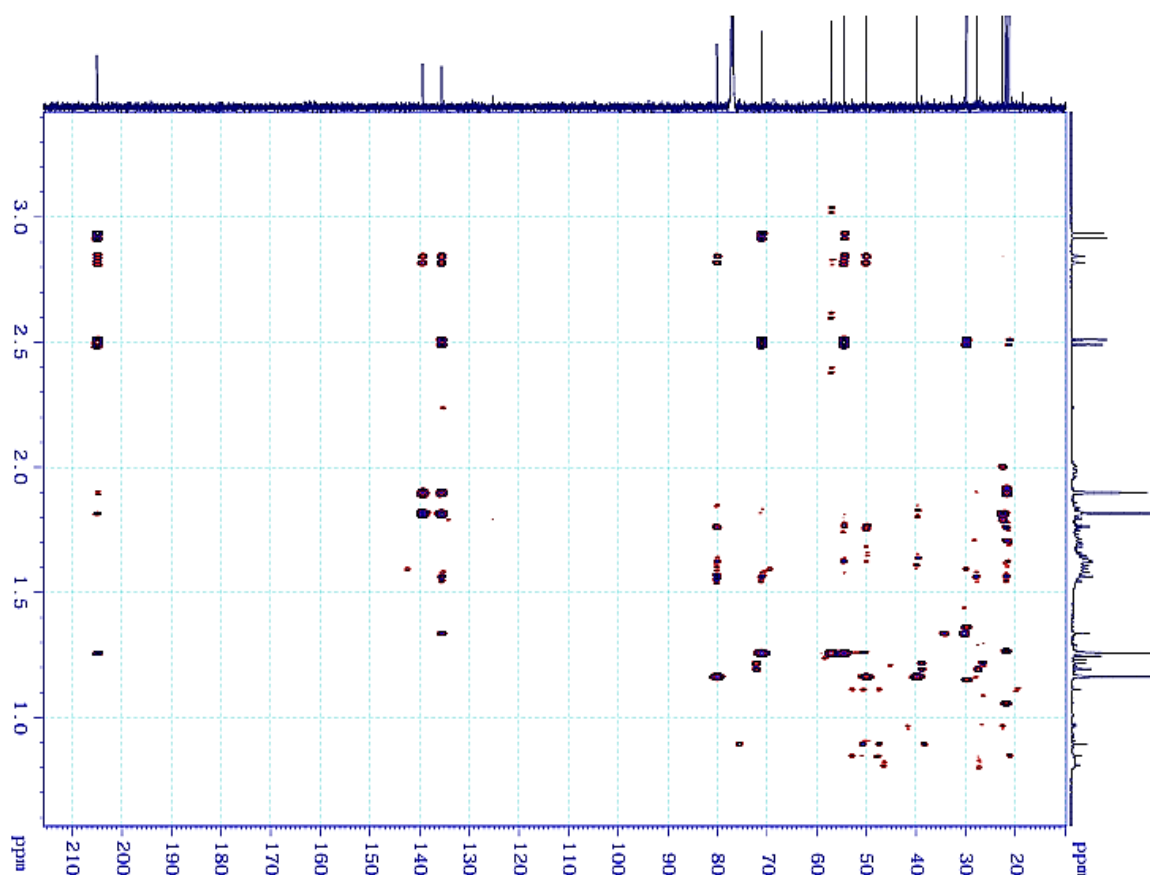
Phụ lục 6.1.1. Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R1**



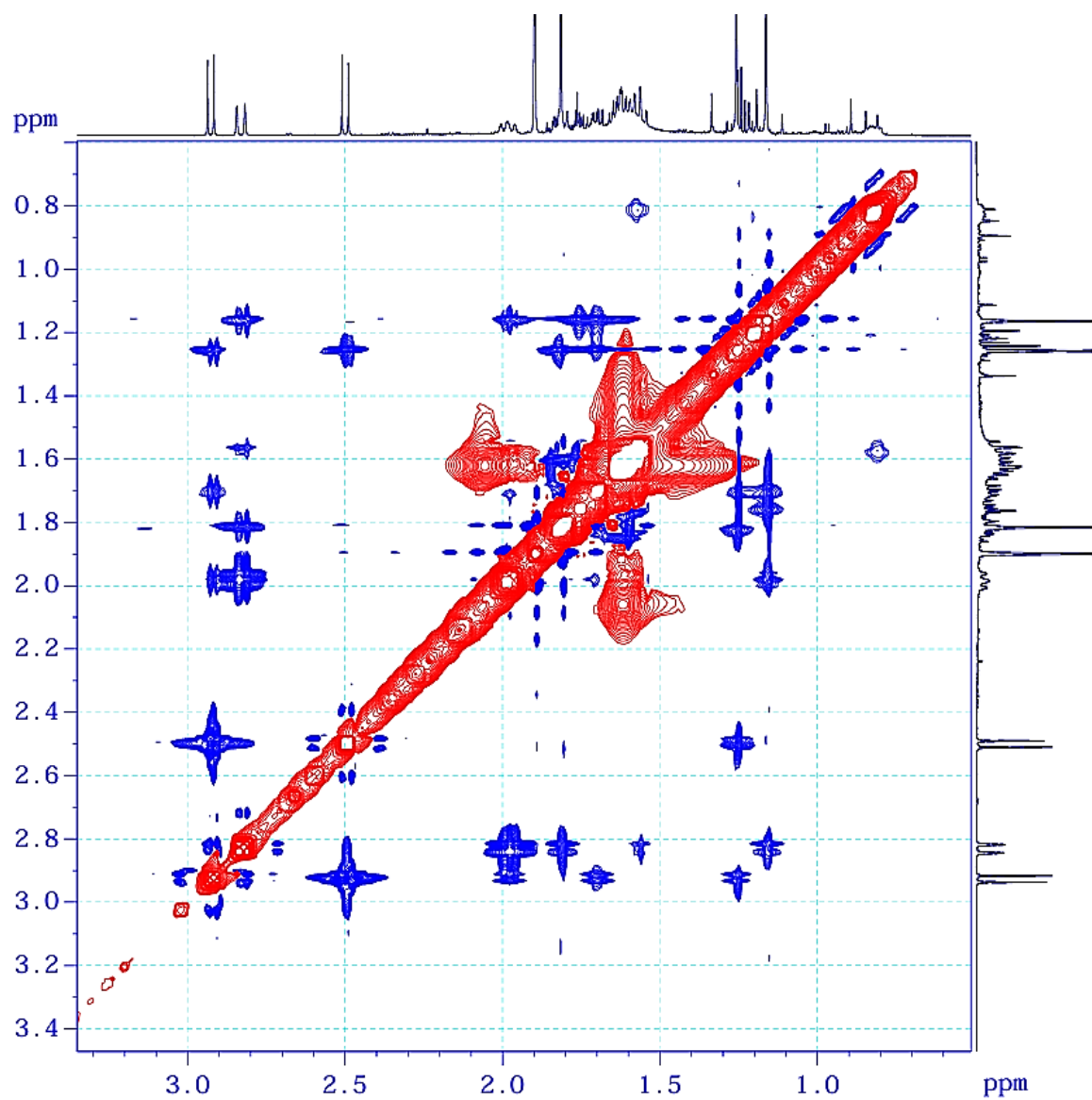
Phụ lục 6.1.2. Phổ ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R1**



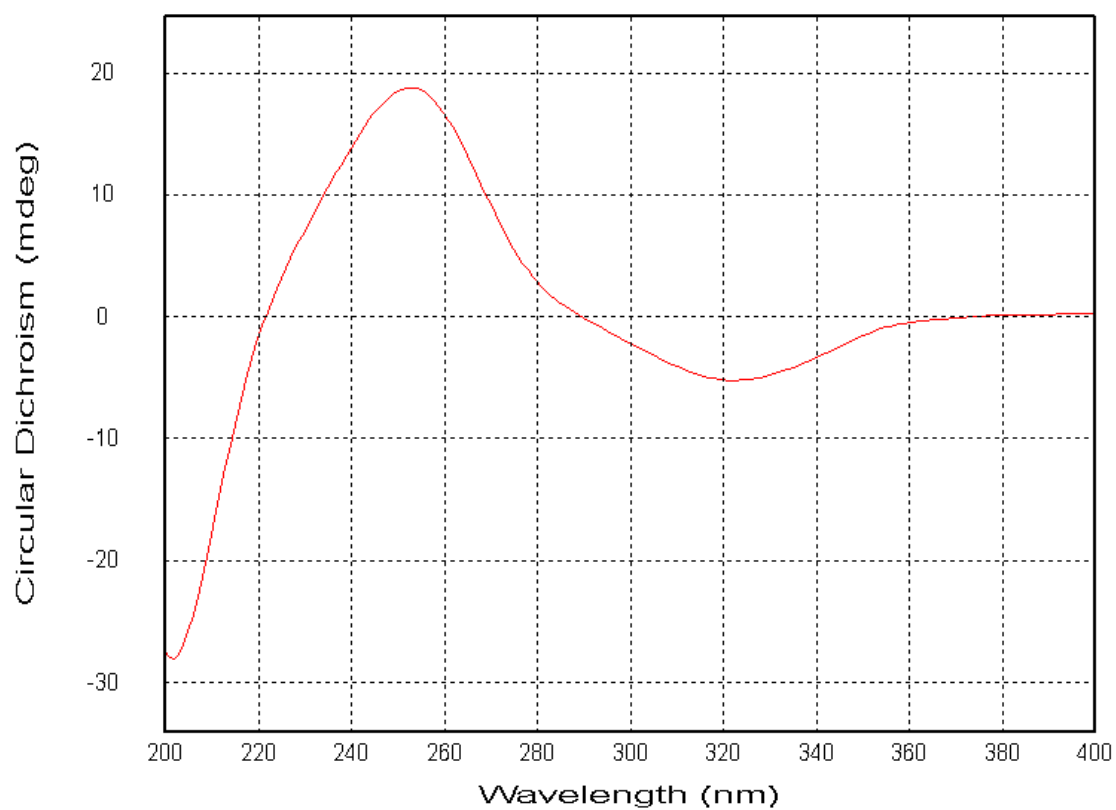
Phụ lục 6.1.3. Phổ HSQC (600/125 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R1**



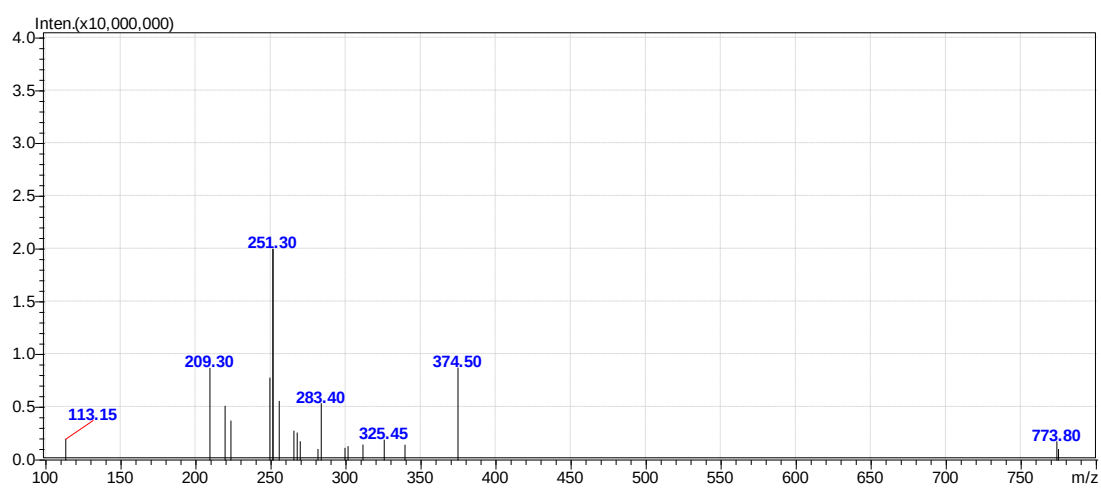
Phụ lục 6.1.4. Phổ HMBC (600/125 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R1**



Phụ lục 6.1.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R1**

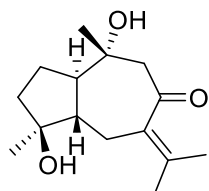


Phụ lục 6.1.6. Phổ CD của hợp chất **R1**



Phụ lục 6.1.7. Phổ ESI-MS của hợp chất **R1**

Phụ lục 6.2. Dữ liệu phổ của hợp chất **R2**



CTPT: C₁₅H₂₄O₃
M = 252,17

Cấu trúc của hợp chất **R2**

Phụ lục 6.2.1. Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R2**

Phụ lục 6.2.2. Phổ ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R2**

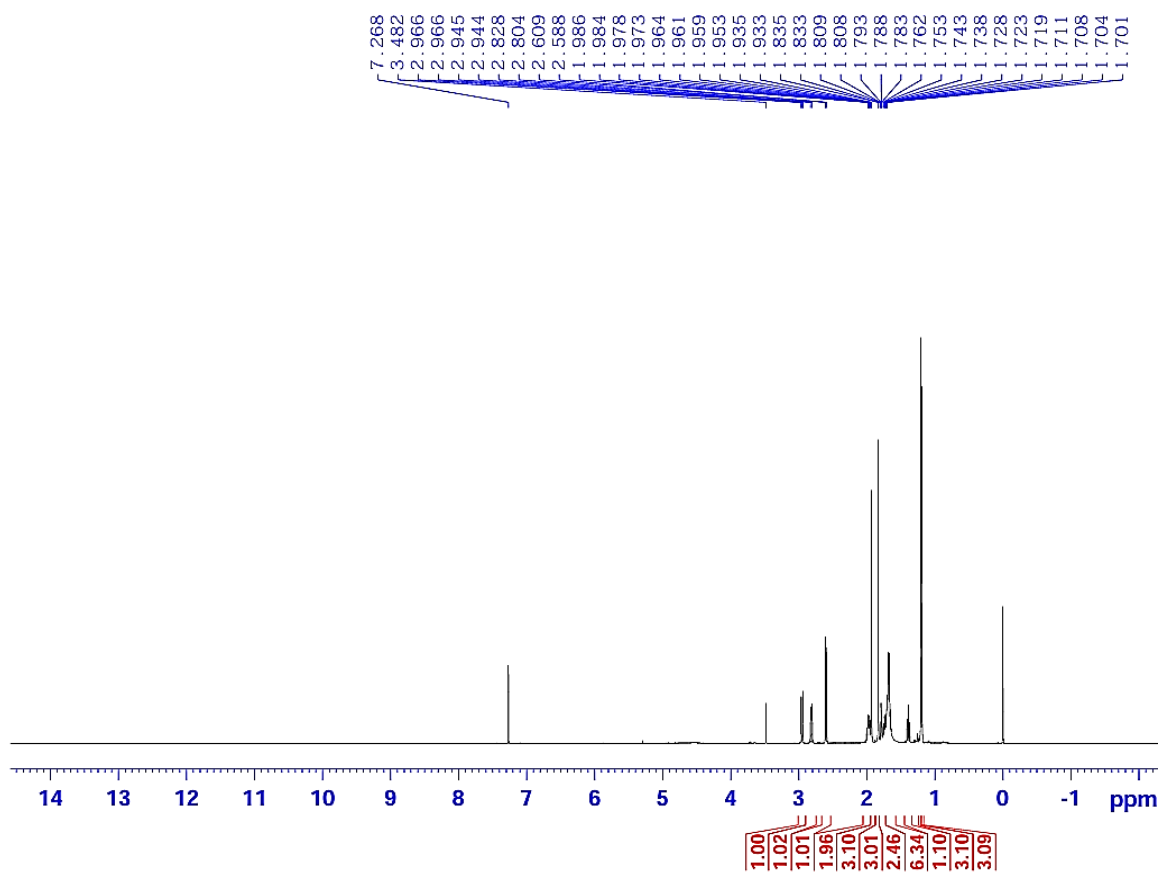
Phụ lục 6.2.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R2**

Phụ lục 6.2.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R2**

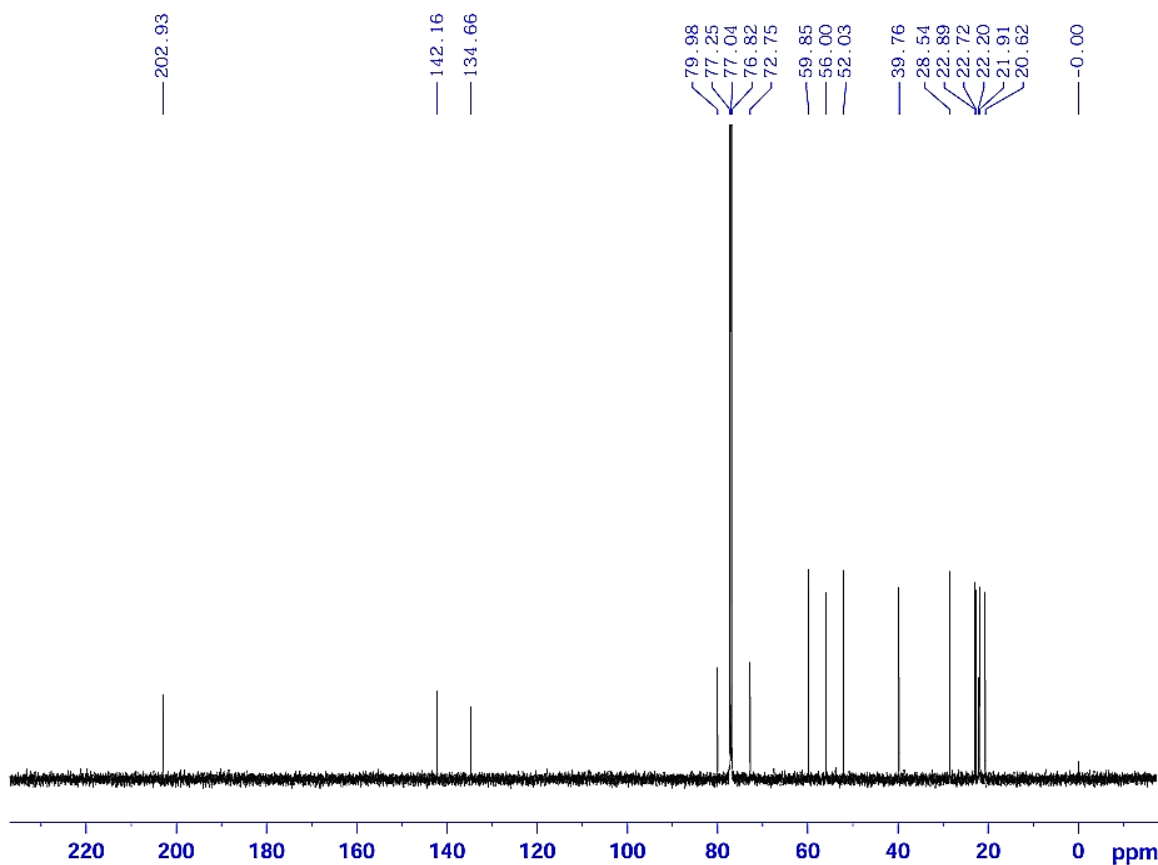
Phụ lục 6.2.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R2**

Phụ lục 6.2.6. Phổ CD của hợp chất **R2**

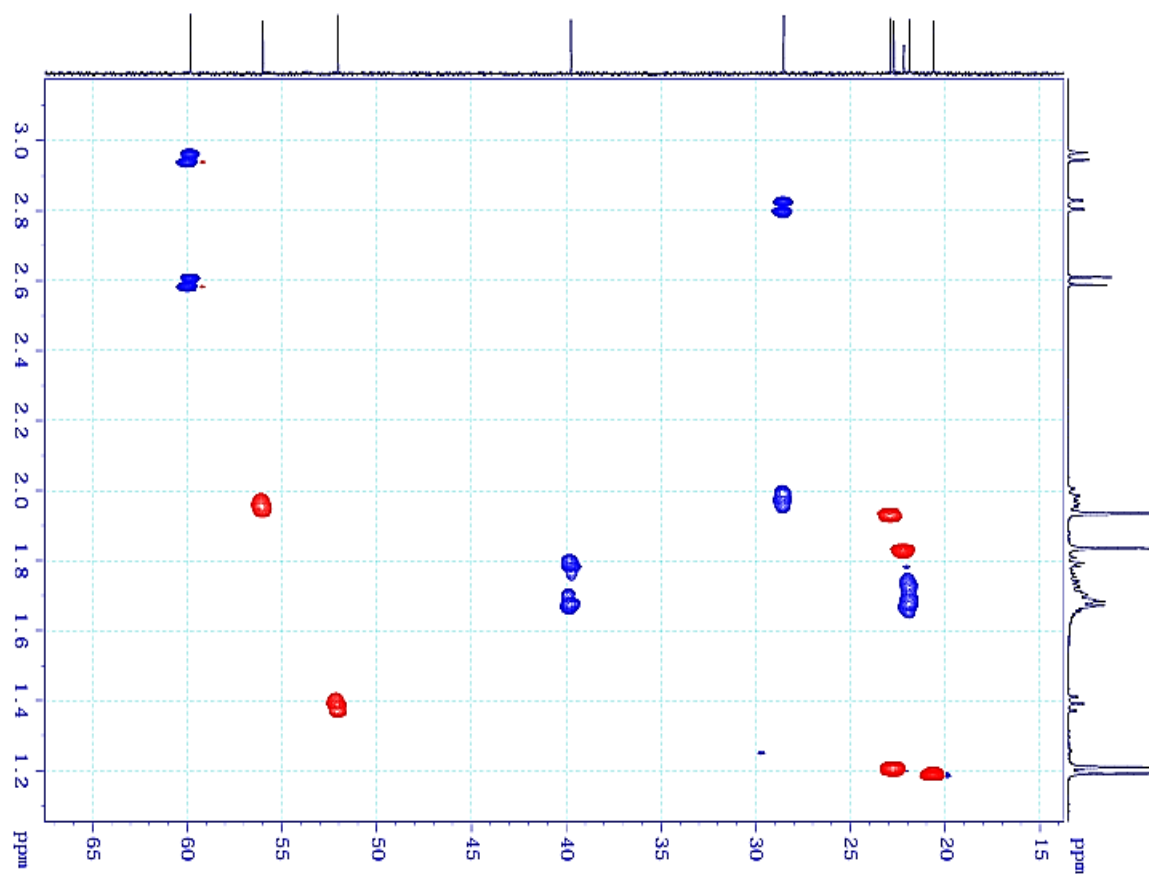
Phụ lục 6.2.7. Phổ ESI-MS của hợp chất **R2**



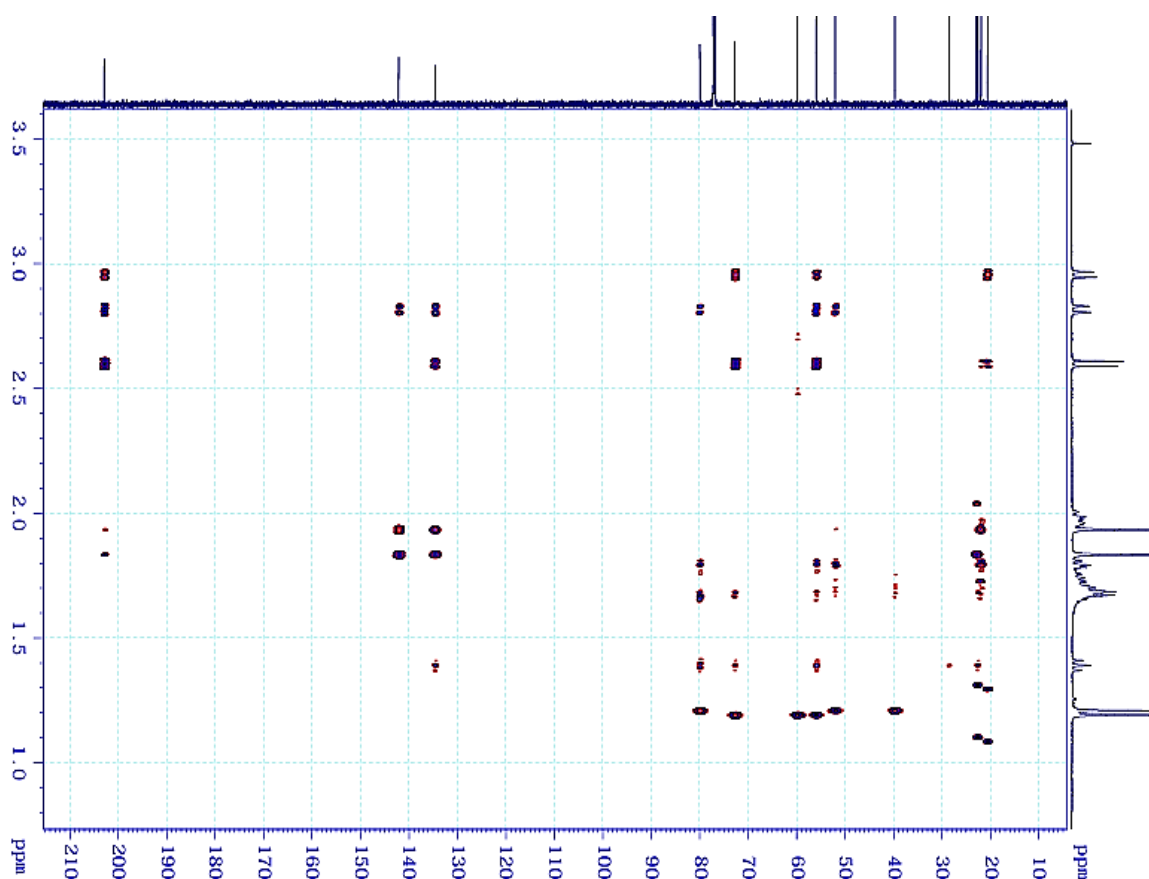
Phụ lục 6.2.1. Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R2**



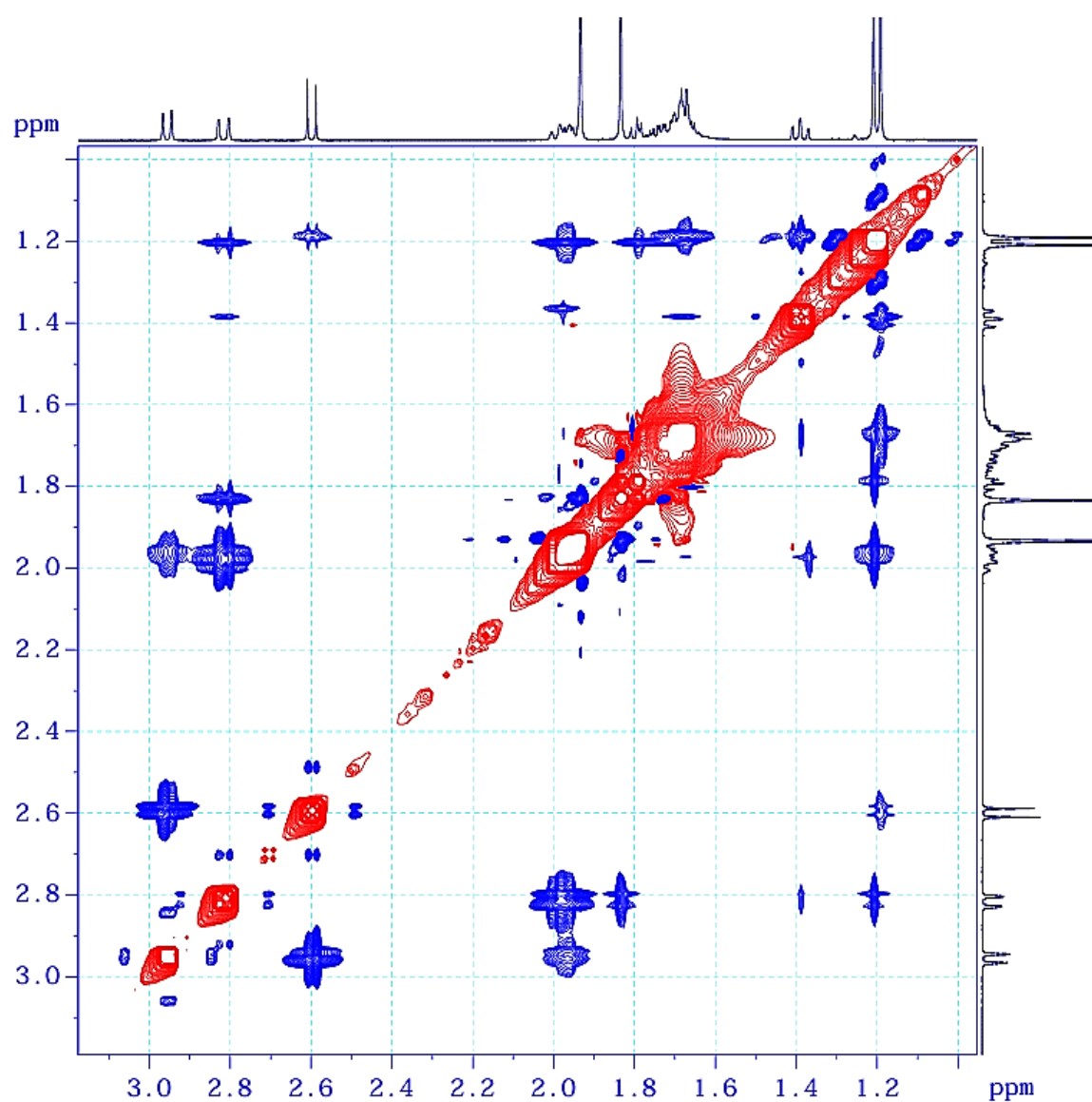
Phụ lục 6.2.2. Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R2**



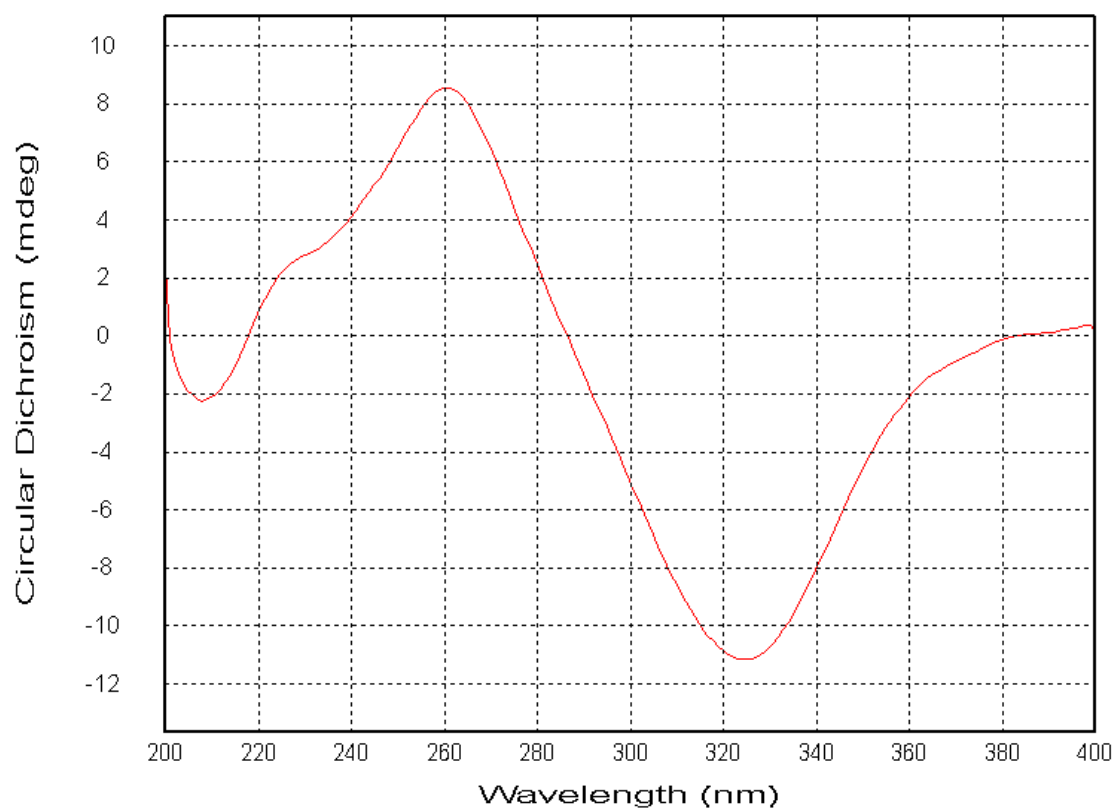
Phụ lục 6.2.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R2**



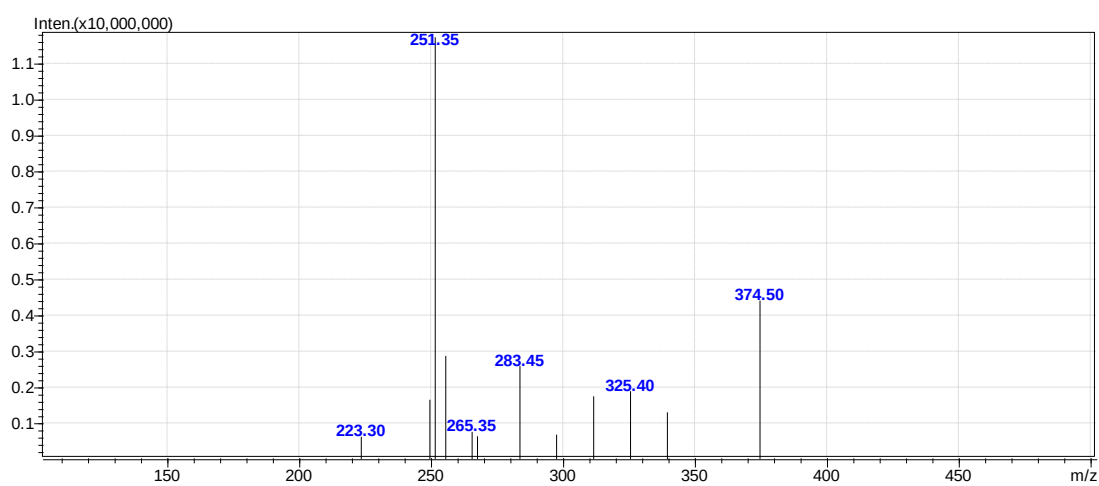
Phụ lục 6.2.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R2**



Phụ lục 6.2.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R2**

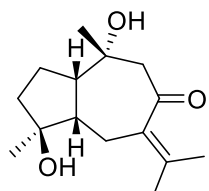


Phụ lục 6.2.6. Phổ CD của hợp chất **R2**



Phụ lục 6.2.7. Phổ ESI-MS của hợp chất **R2**

Phụ lục 6.3. Dữ liệu phổ của hợp chất **R3**



CTPT: C₁₅H₂₄O₃
M = 252,17

Cấu trúc của hợp chất **R3**

Phụ lục 6.3.1. Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R3**

Phụ lục 6.3.2. Phổ ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R3**

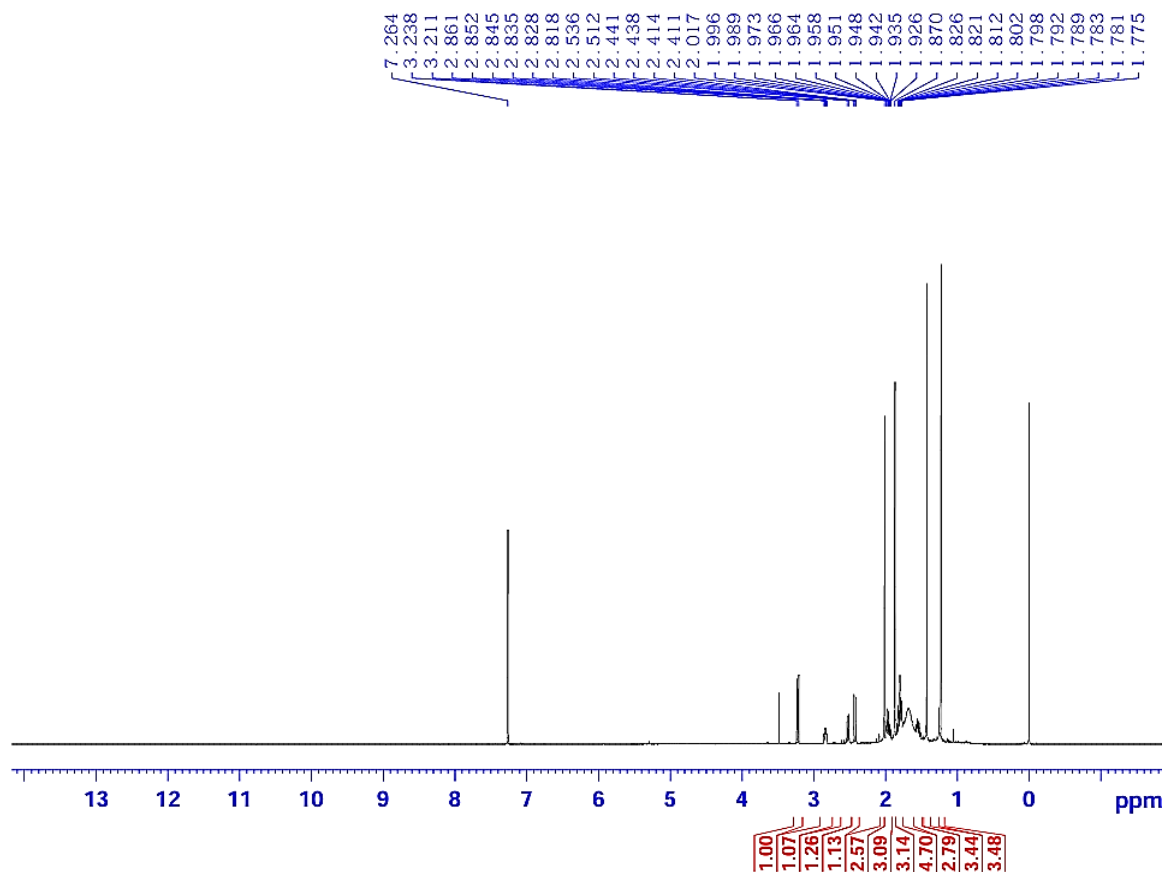
Phụ lục 6.3.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R3**

Phụ lục 6.3.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R3**

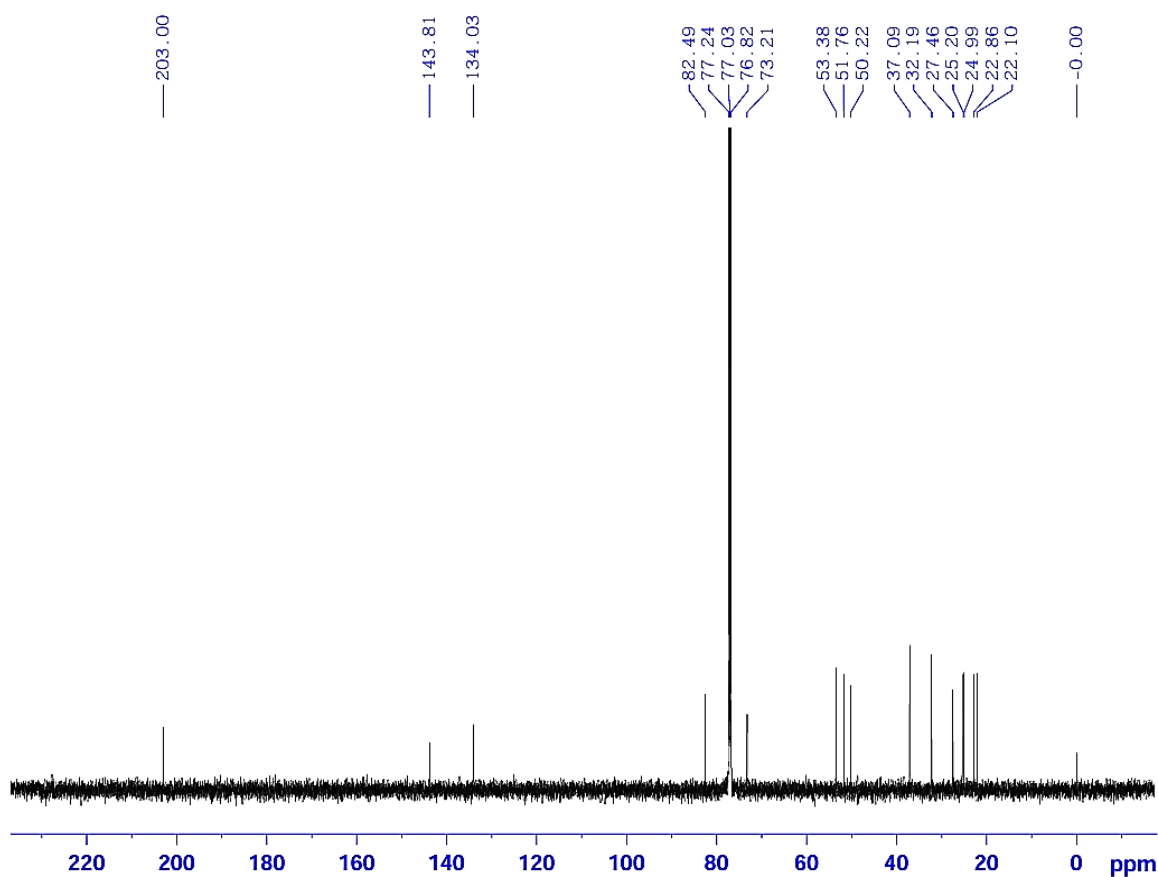
Phụ lục 6.3.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R3**

Phụ lục 6.3.6. Phổ CD của hợp chất **R3**

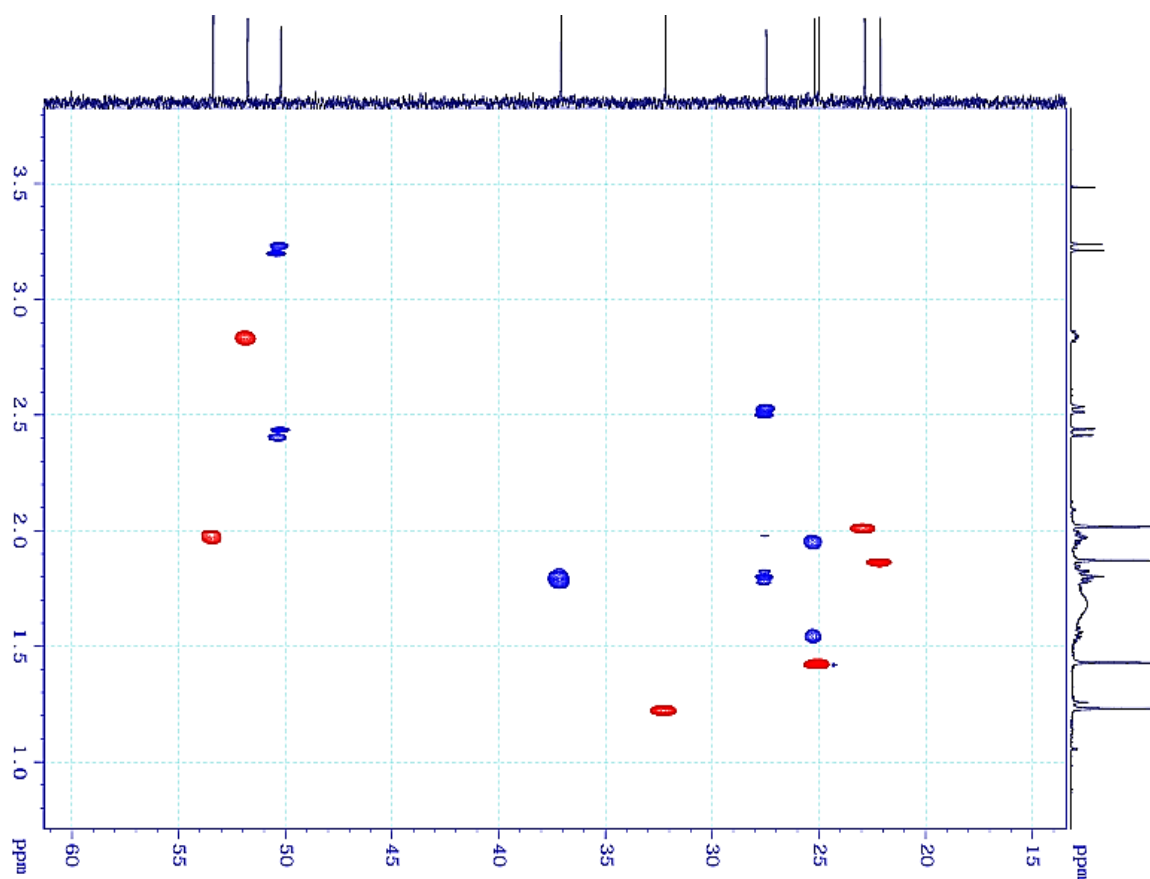
Phụ lục 6.3.7. Phổ ESI-MS của hợp chất **R3**



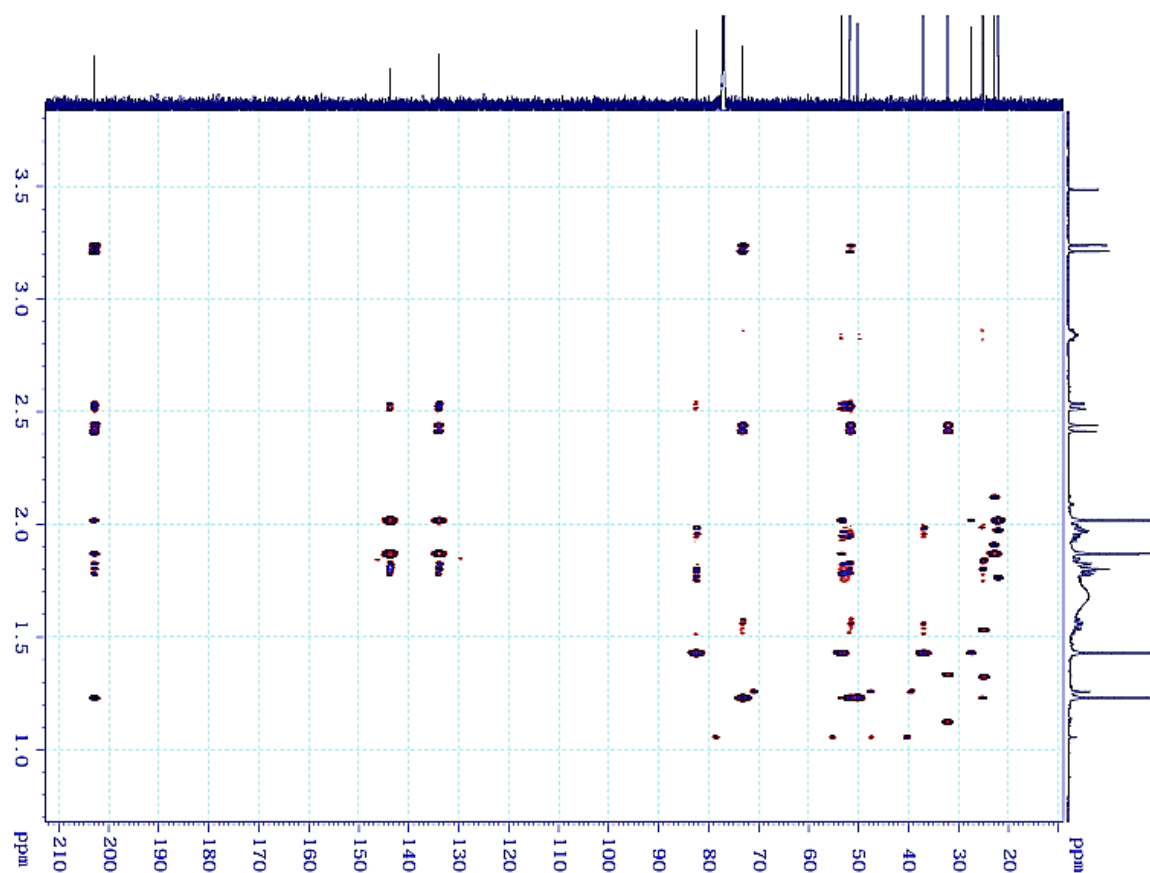
Phụ lục 6.3.1. Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R3**



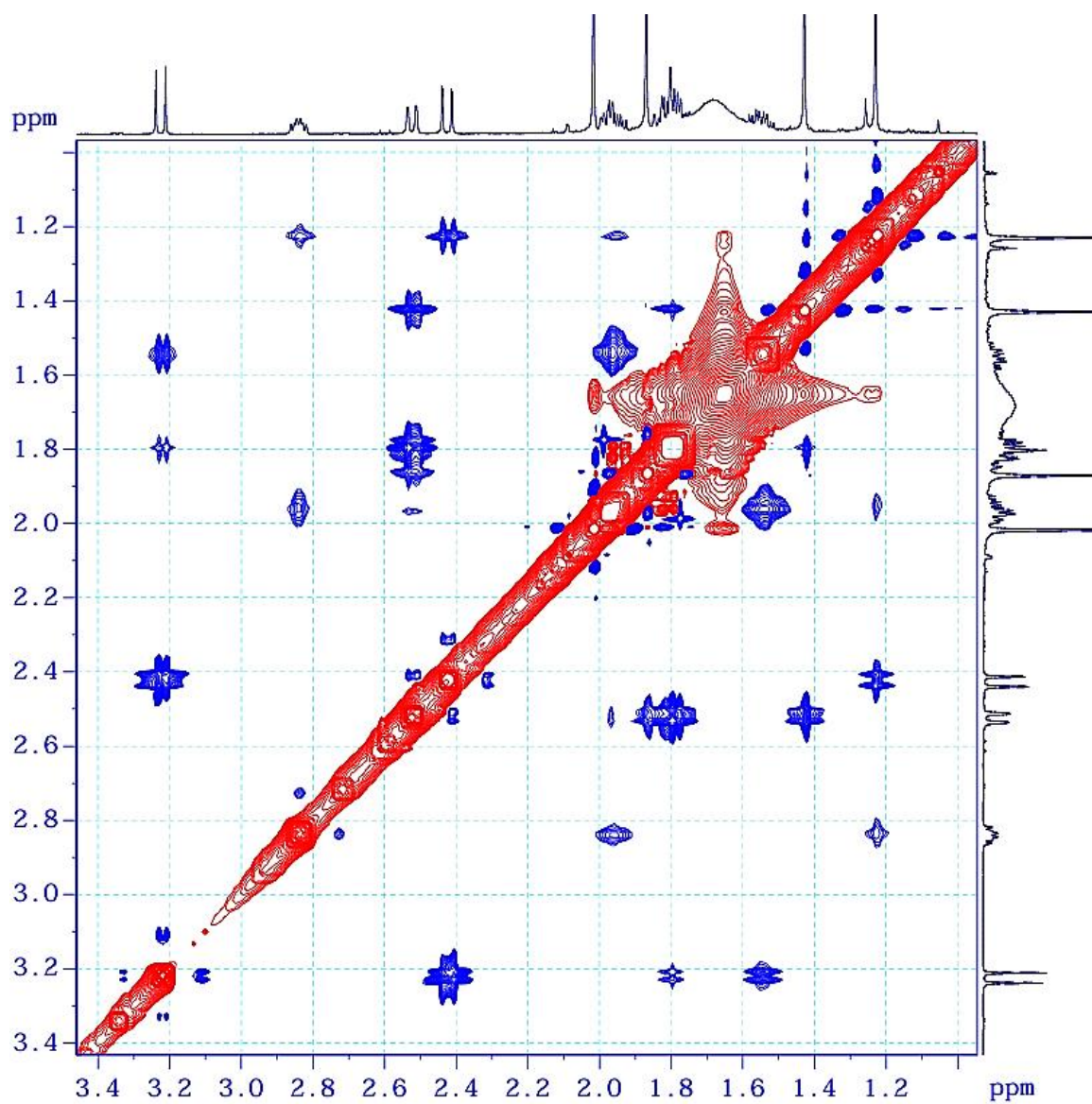
Phụ lục 6.3.2. Phổ ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R3**



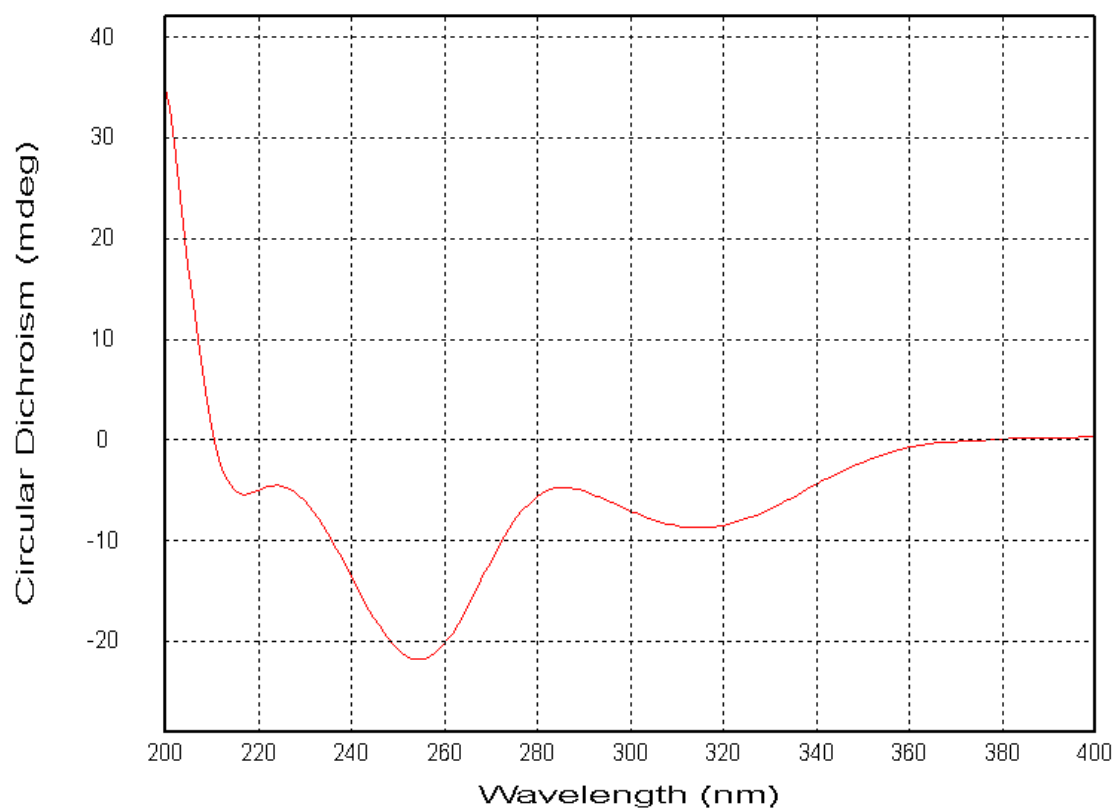
Phụ lục 6.3.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R3**



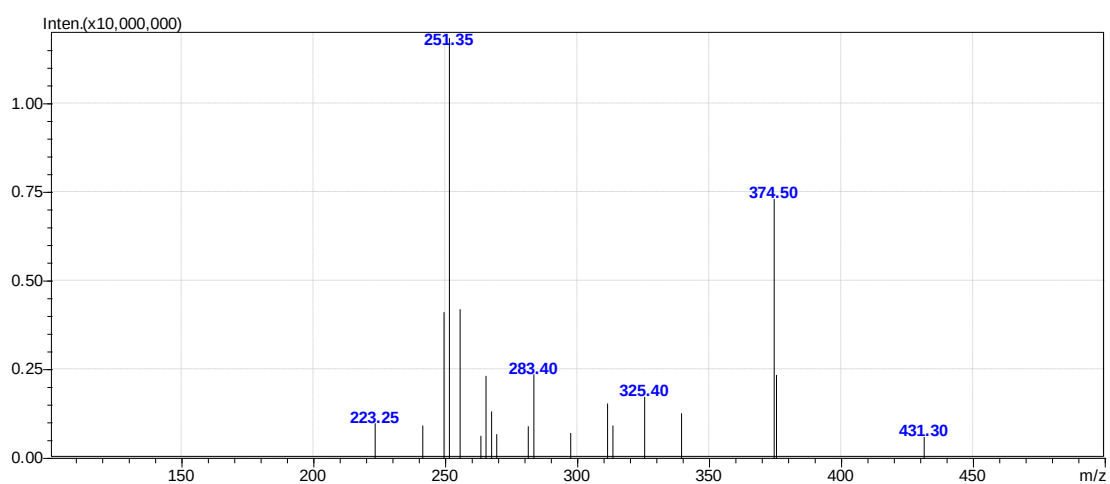
Phụ lục 6.3.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R3**



Phụ lục 6.3.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R3**

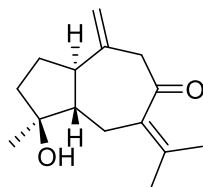


Phụ lục 6.3.6. Phổ CD của hợp chất **R3**



Phụ lục 6.3.7. Phổ ESI-MS của hợp chất **R3**

Phụ lục 6.4. Dữ liệu phổ của hợp chất **R4**



CTPT: C₁₅H₂₂O₂

M = 234,16

Cấu trúc của hợp chất **R4**

Phụ lục 6.4.1. Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R4**

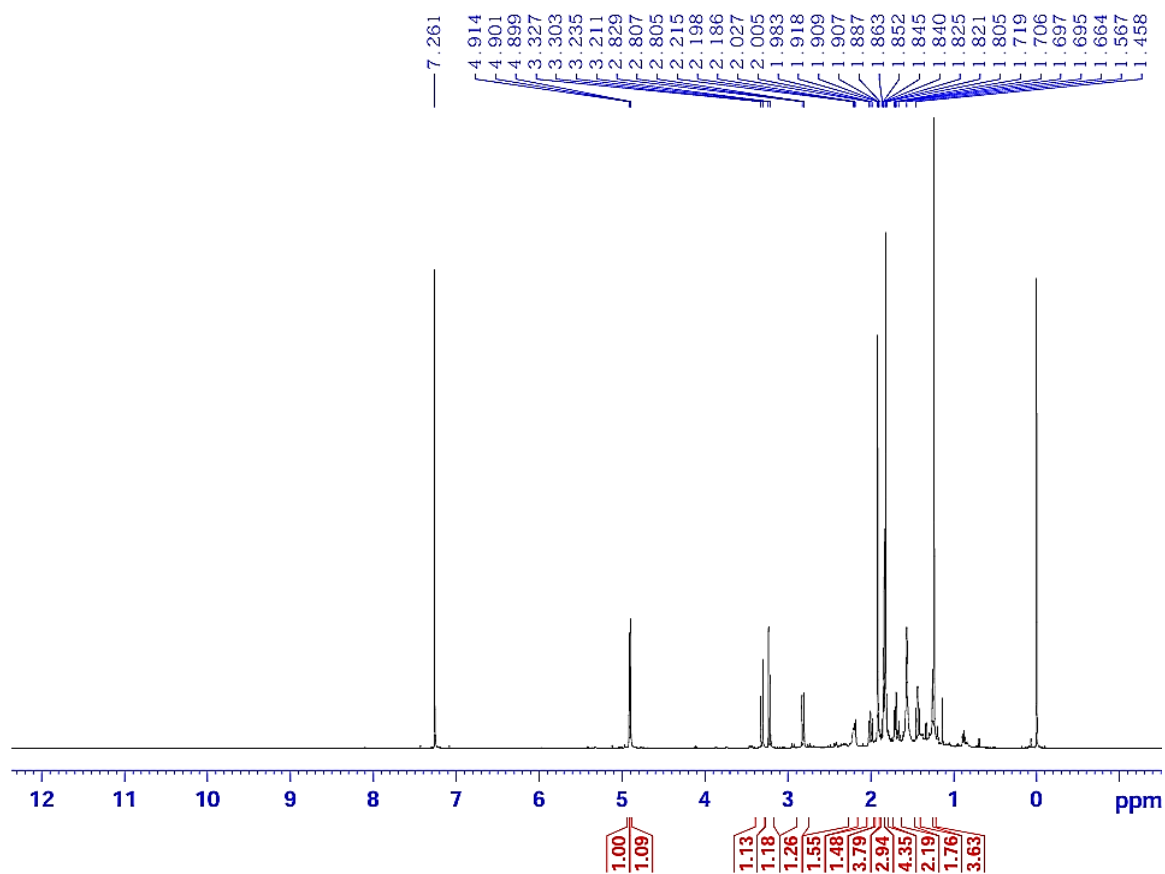
Phụ lục 6.4.2. Phổ ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R4**

Phụ lục 6.4.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R4**

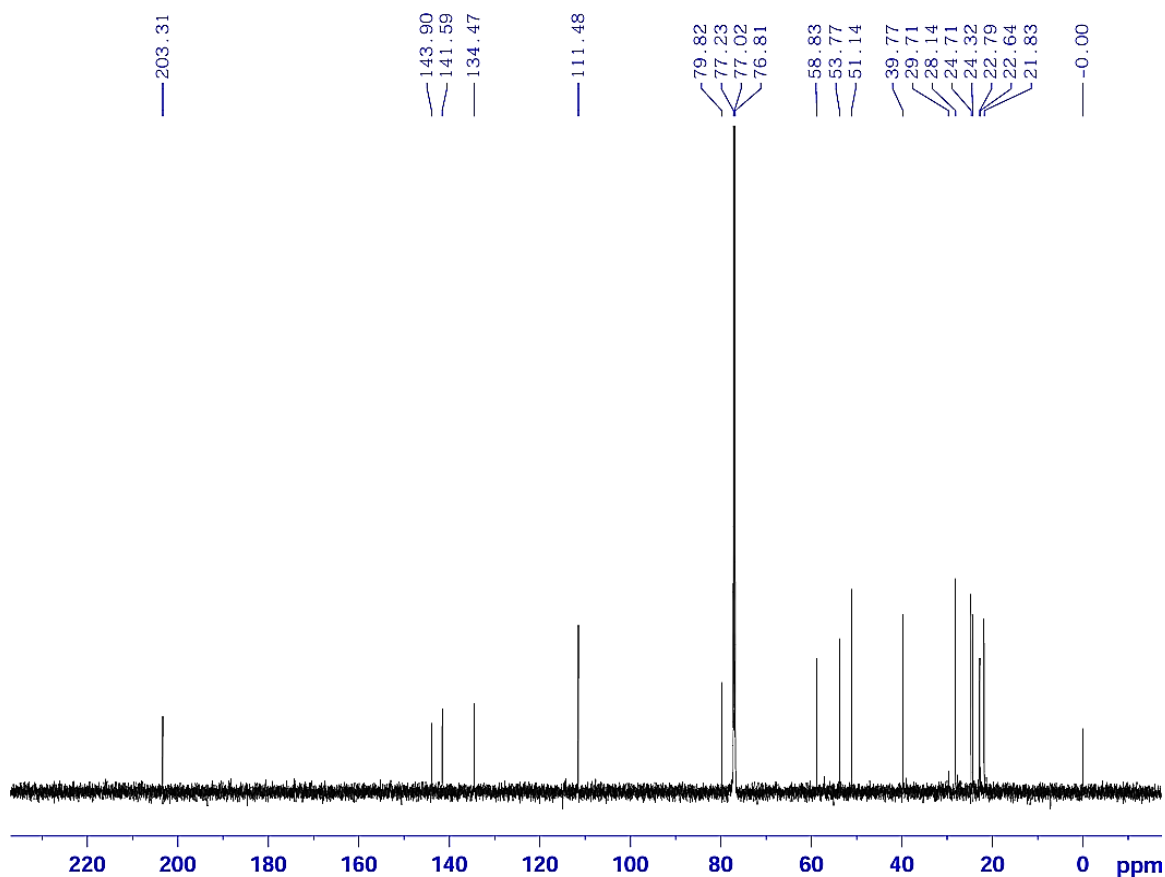
Phụ lục 6.4.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R4**

Phụ lục 6.4.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R4**

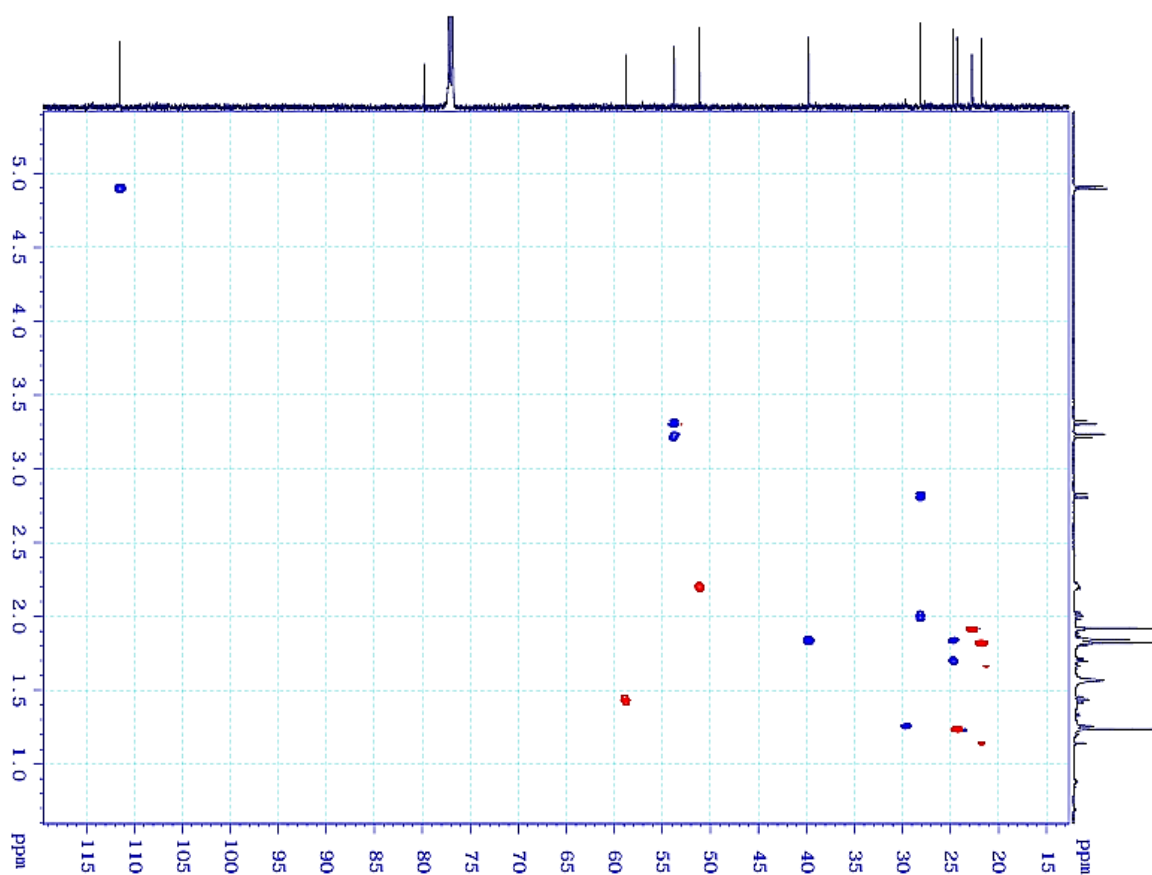
Phụ lục 6.4.6. Phổ ESI-MS của hợp chất **R4**



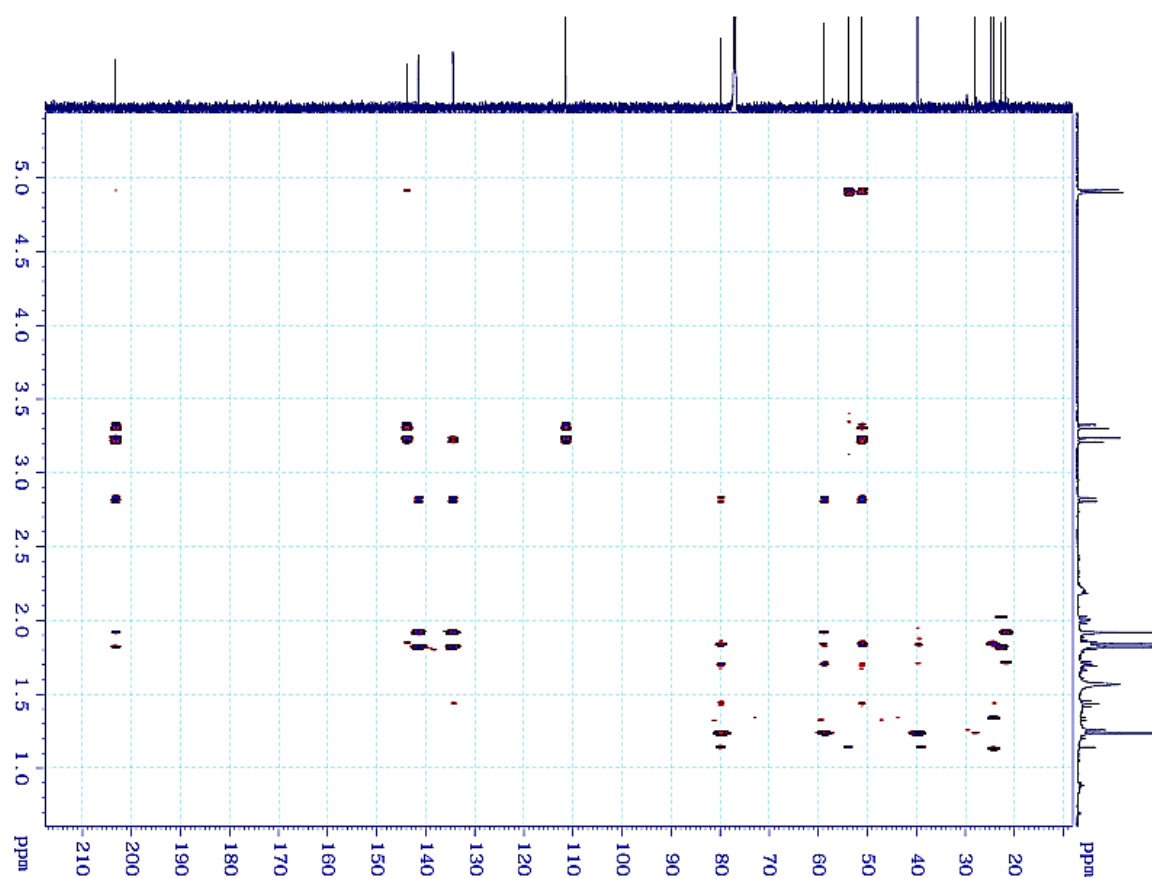
Phụ lục 6.4.1. Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R4**



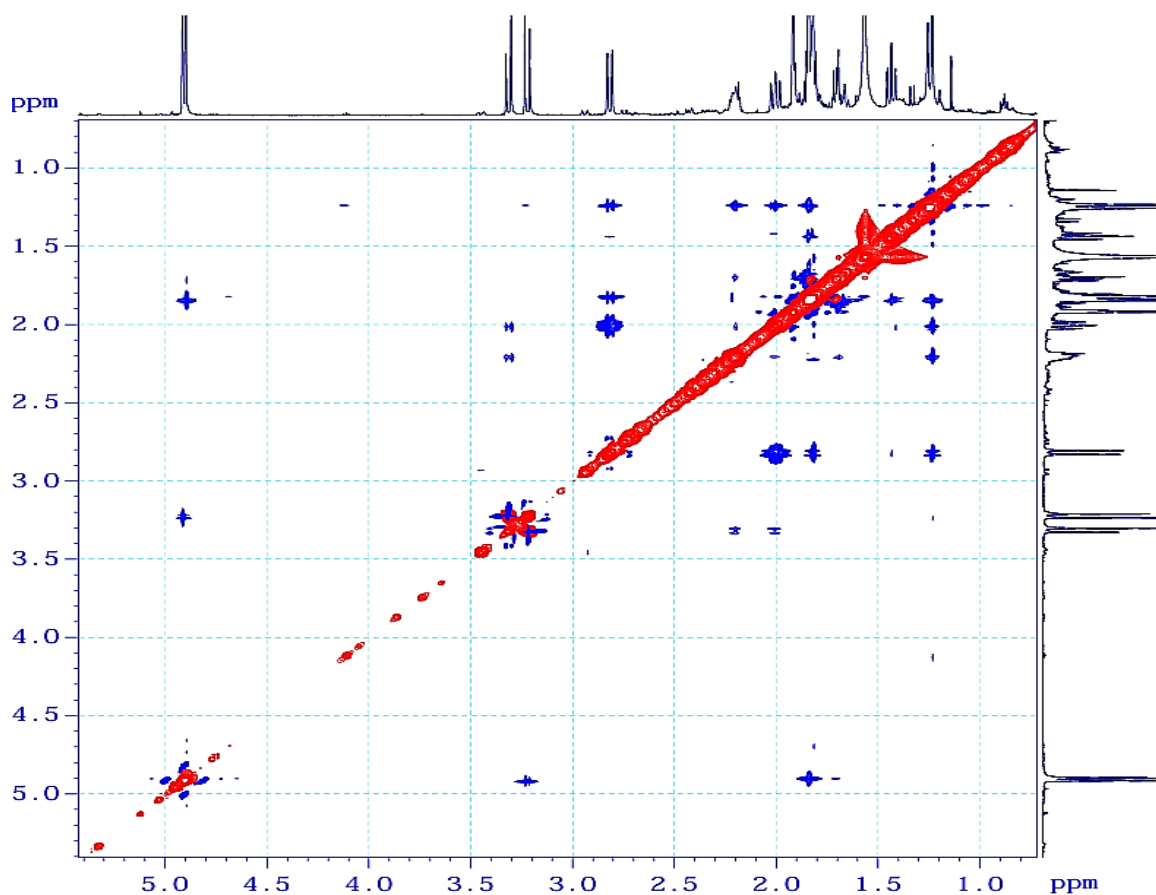
Phụ lục 6.4.2. Phổ ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R4**



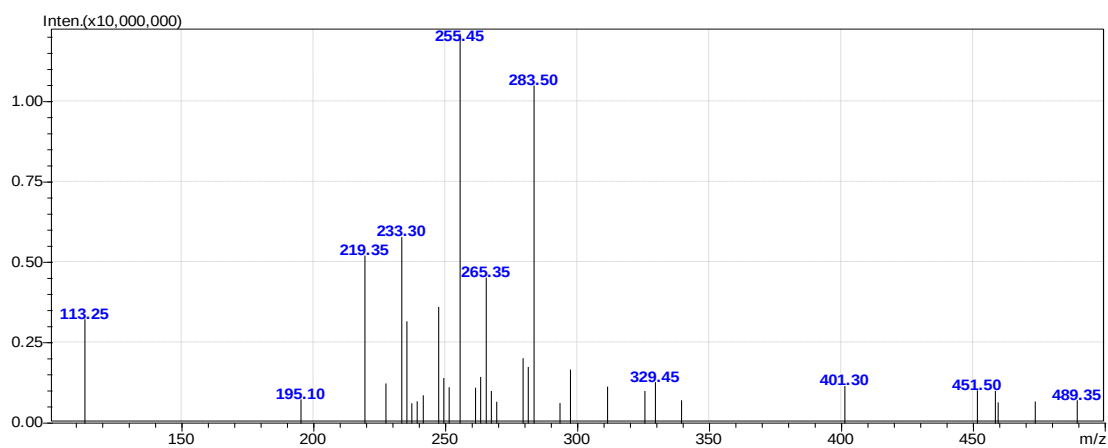
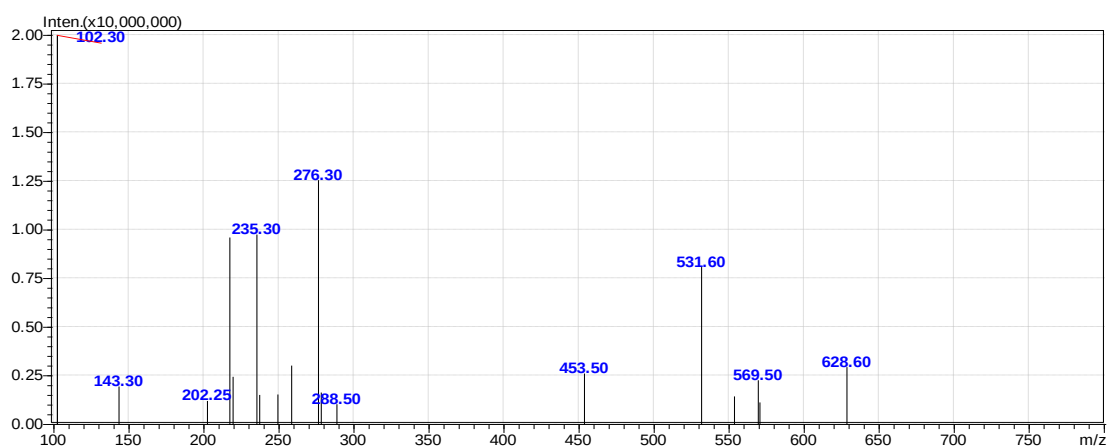
Phụ lục 6.4.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R4**



Phụ lục 6.4.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R4**

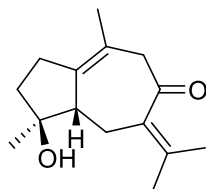


Phụ lục 6.4.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R4**



Phụ lục 6.4.6. Phổ ESI-MS của hợp chất **R4**

Phụ lục 6.5. Dữ liệu phổ của hợp chất **R5**



CTPT: $C_{15}H_{22}O_2$
M = 234,16

Cấu trúc của hợp chất **R5**

Phụ lục 6.5.1. Phổ 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) của hợp chất **R5**

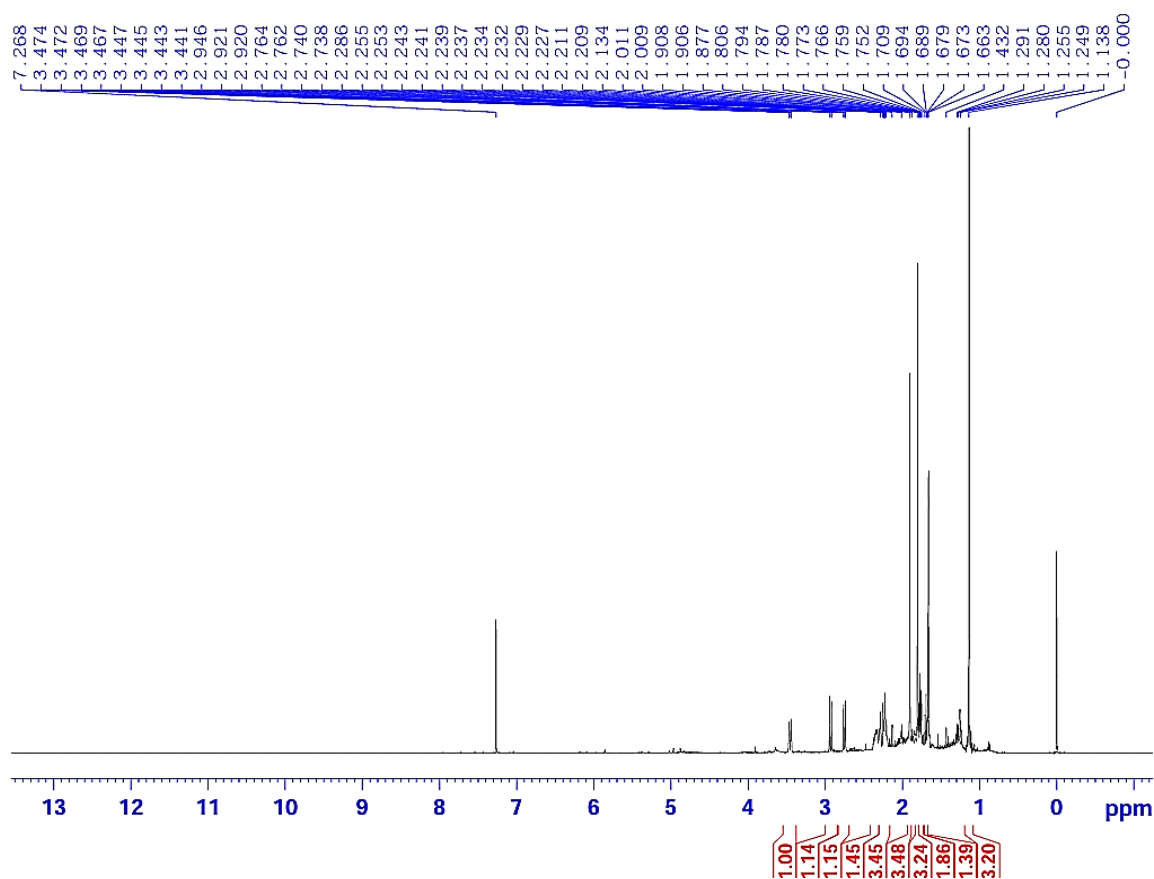
Phụ lục 6.5.2. Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) của hợp chất **R5**

Phụ lục 6.5.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, $CDCl_3$) của hợp chất **R5**

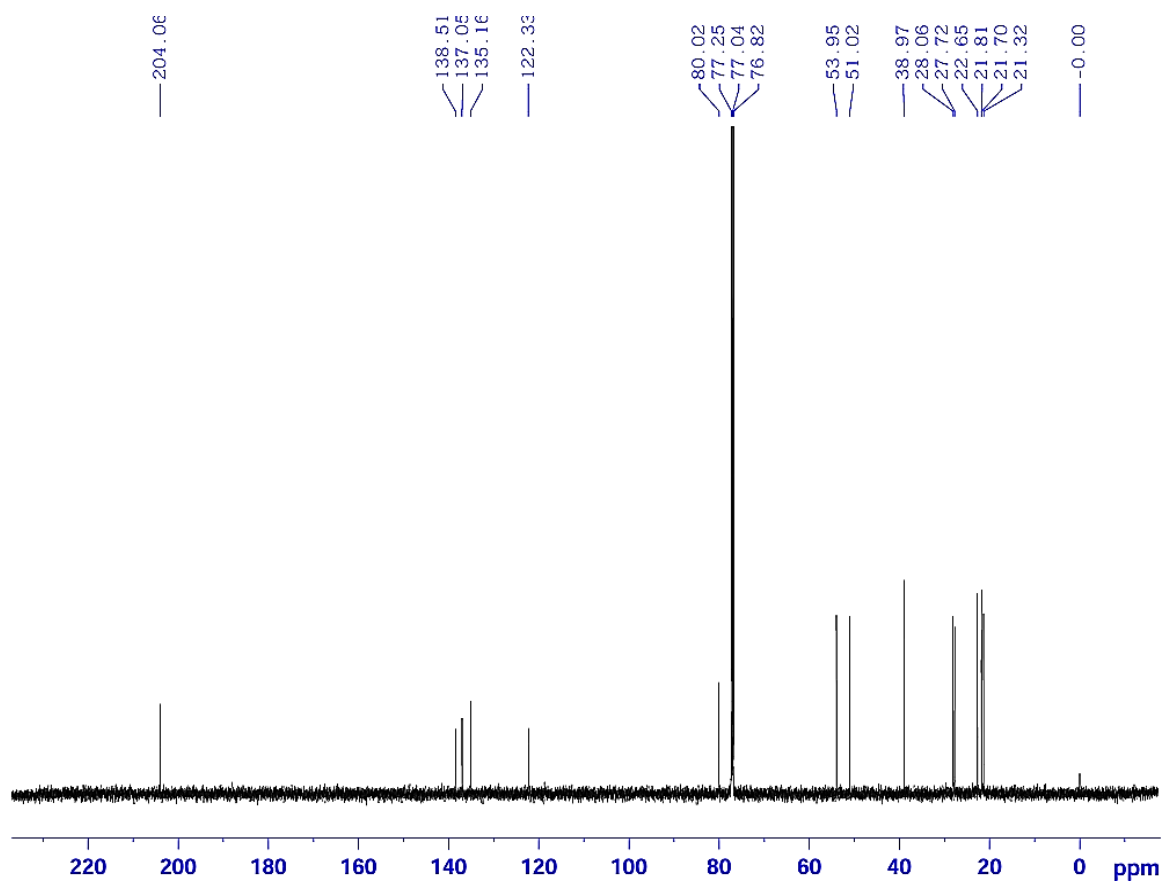
Phụ lục 6.5.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, $CDCl_3$) của hợp chất **R5**

Phụ lục 6.5.5. Phổ CD của hợp chất **R5**

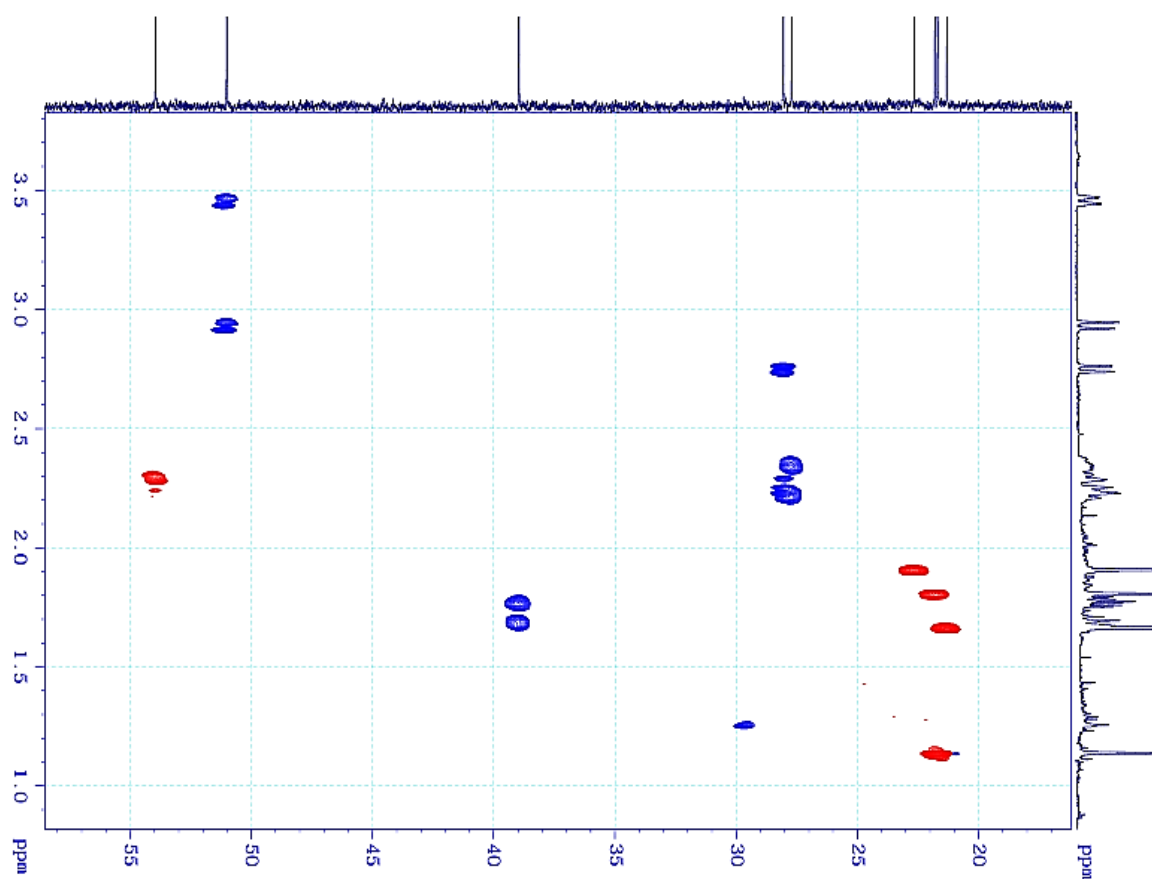
Phụ lục 6.5.6. Phổ ESI-MS của hợp chất **R5**



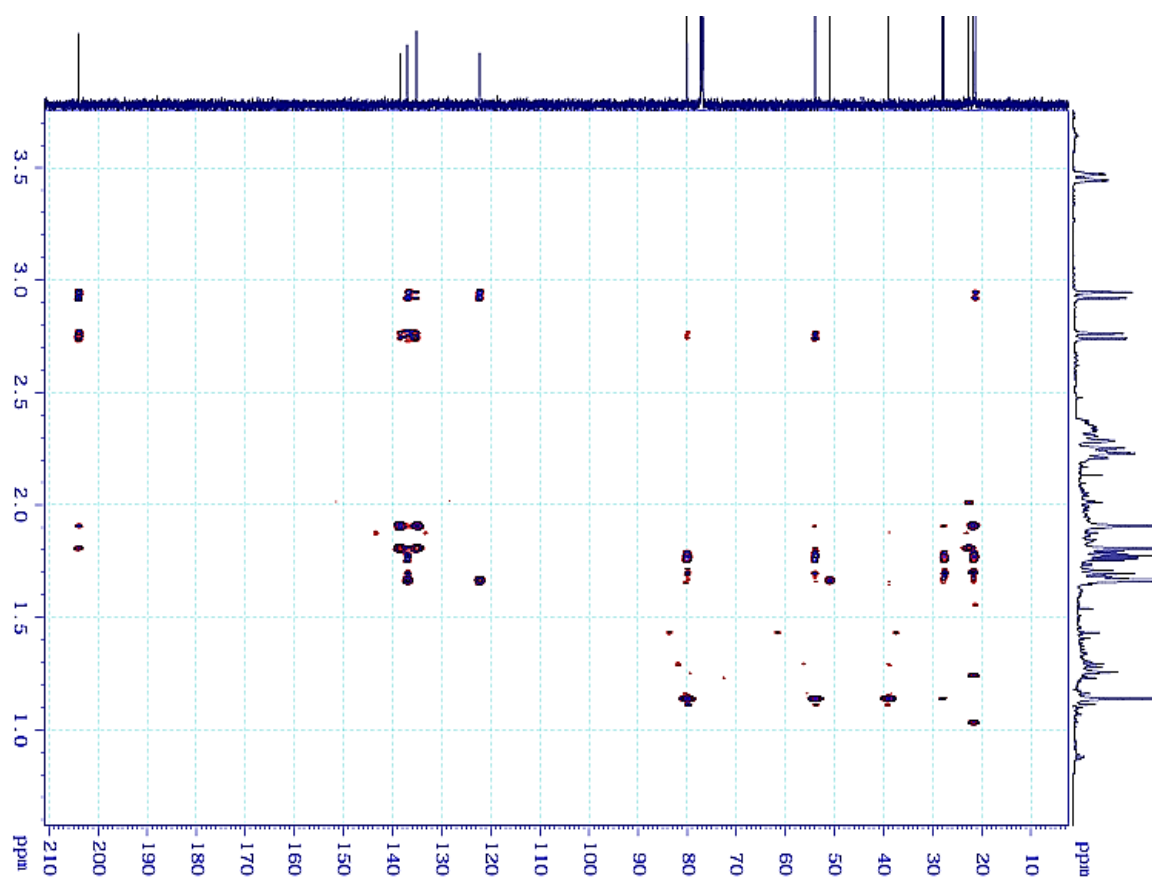
Phụ lục 6.5.1. Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R5**



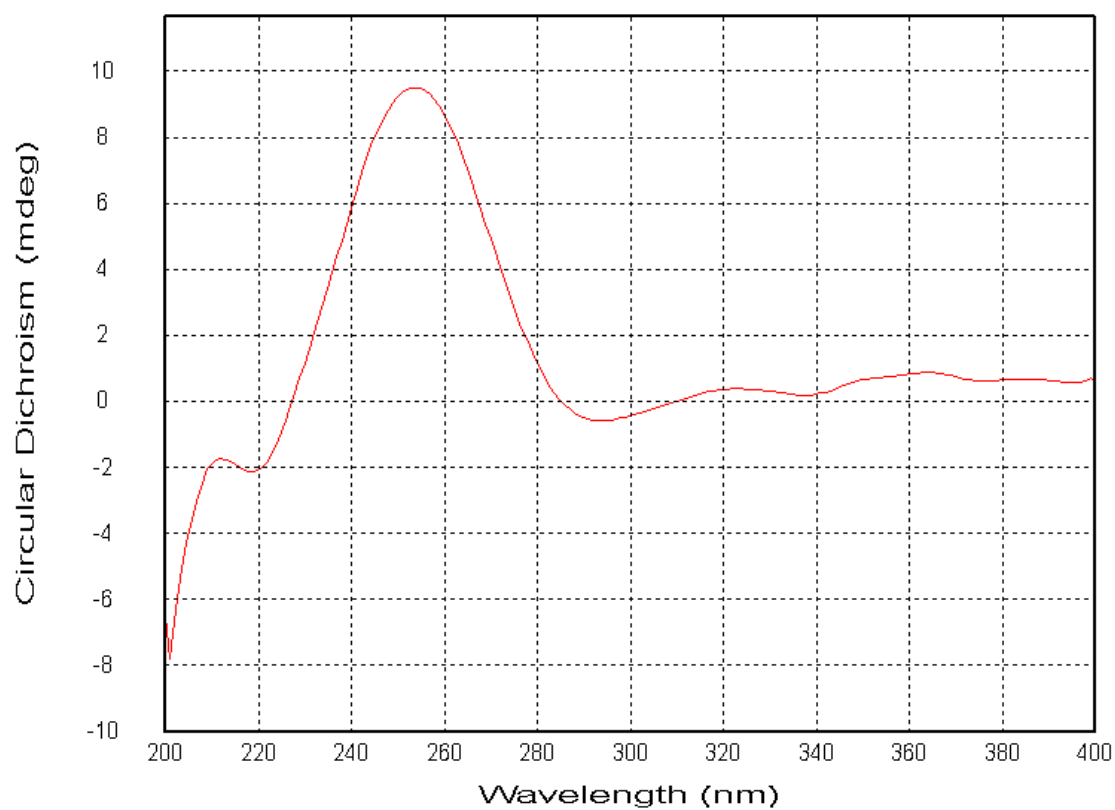
Phụ lục 6.5.2. Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R5**



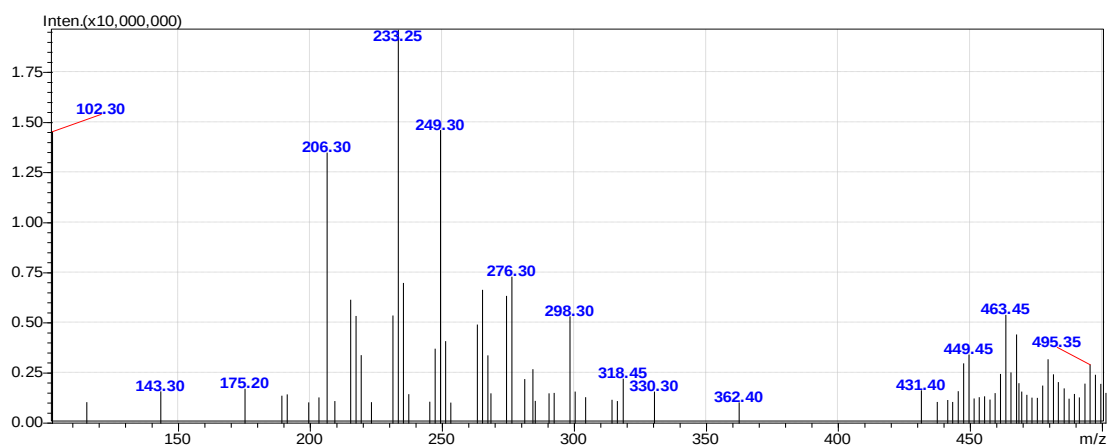
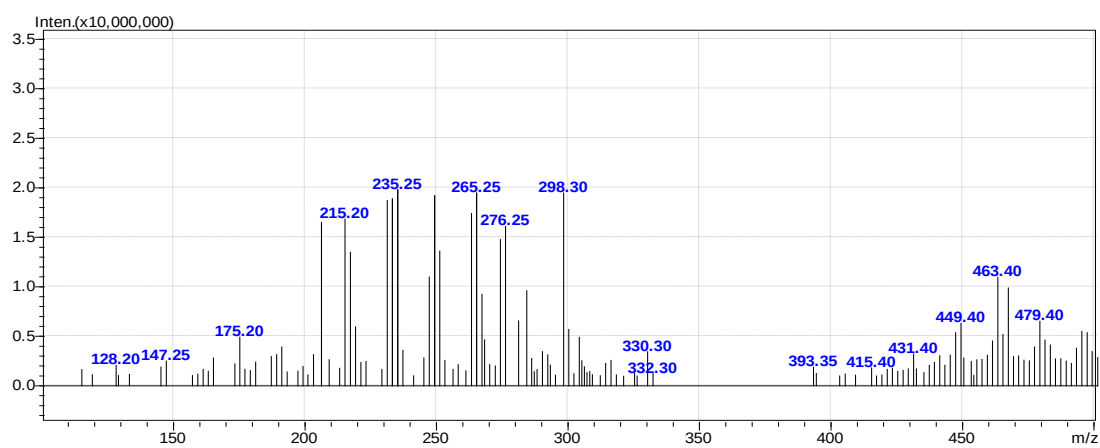
Phụ lục 6.5.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R5**



Phụ lục 6.5.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R5**

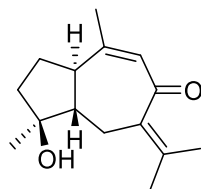


Phụ lục 6.5.5. Phổ CD của hợp chất **R5**



Phụ lục 6.5.6. Phổ ESI-MS của hợp chất **R5**

Phụ lục 6.6. Dữ liệu phổ của hợp chất **R6**



CTPT: $C_{15}H_{22}O_2$

M = 234,16

Cấu trúc của hợp chất **R6**

Phụ lục 6.6.1. Phổ 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) của hợp chất **R6**

Phụ lục 6.6.2. Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) của hợp chất **R6**

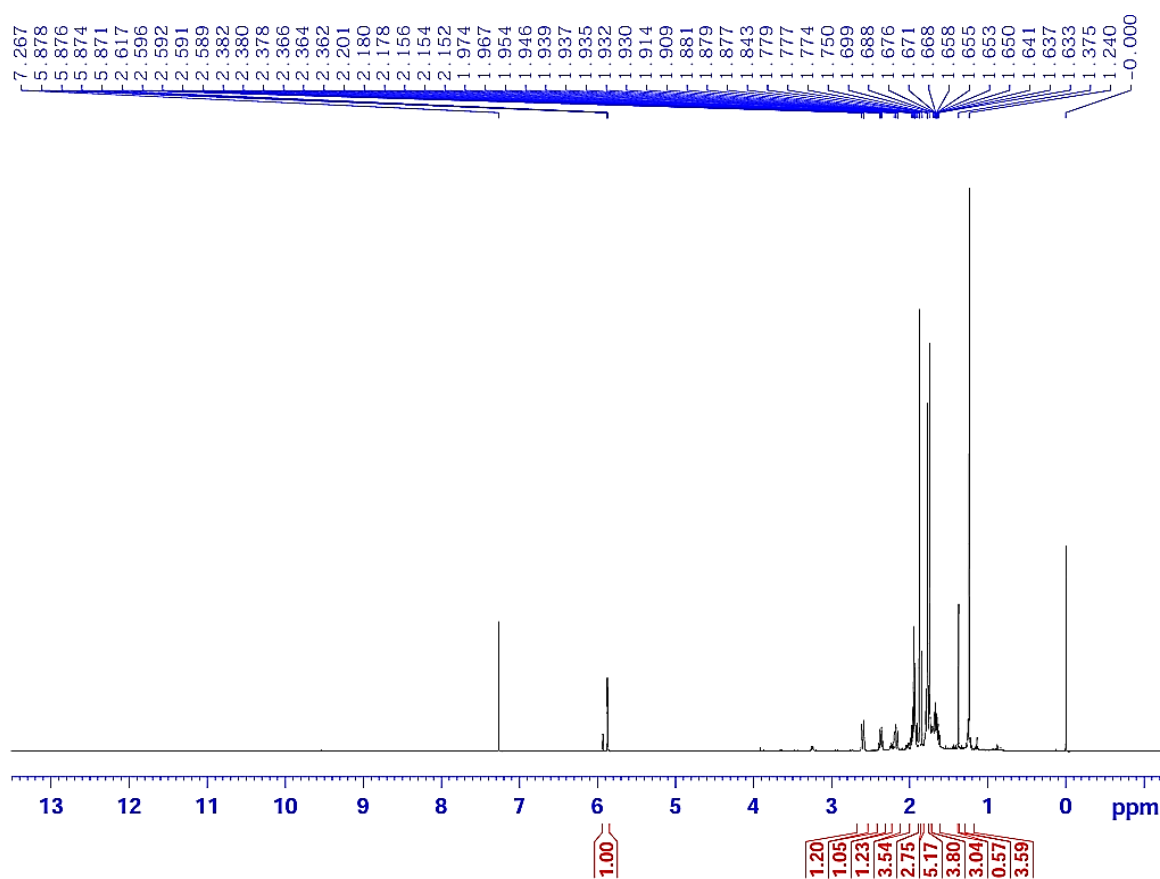
Phụ lục 6.6.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, $CDCl_3$) của hợp chất **R6**

Phụ lục 6.6.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, $CDCl_3$) của hợp chất **R6**

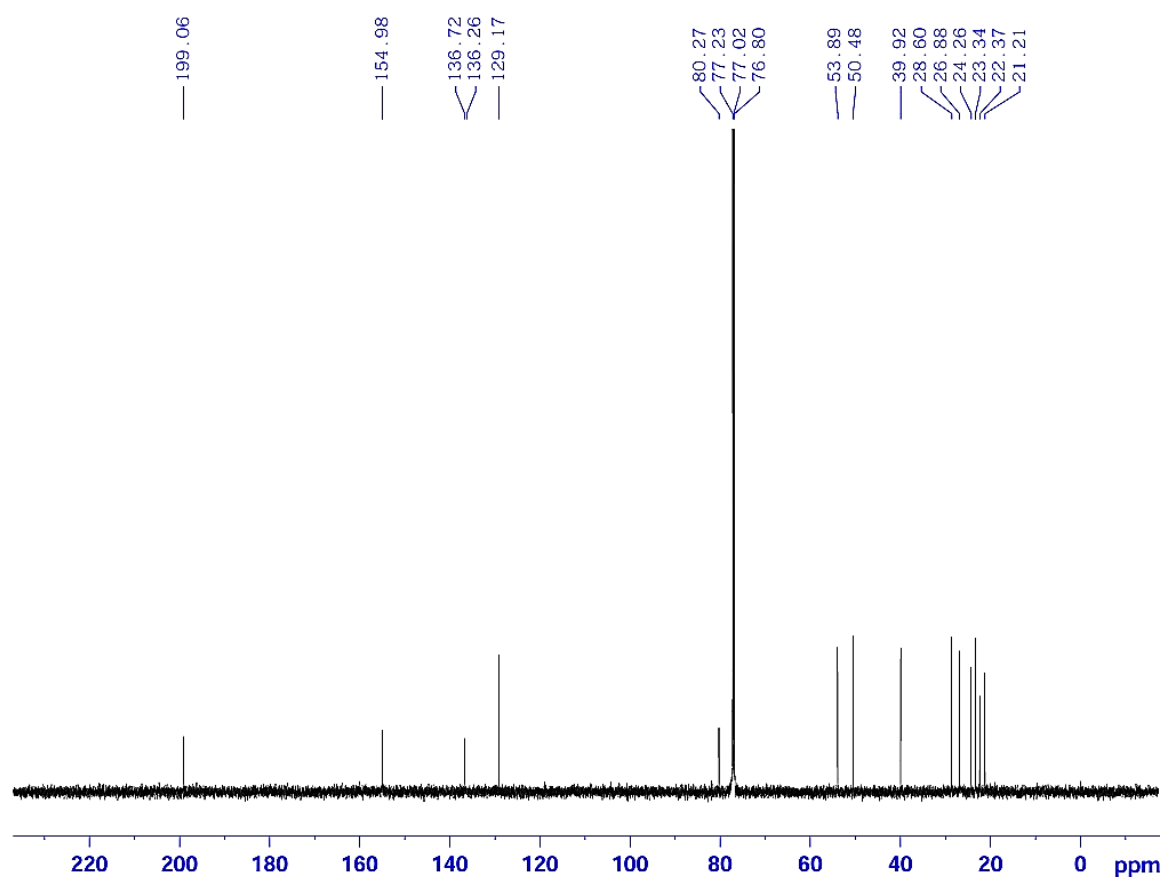
Phụ lục 6.6.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, $CDCl_3$) của hợp chất **R6**

Phụ lục 6.6.6. Phổ CD của hợp chất **R6**

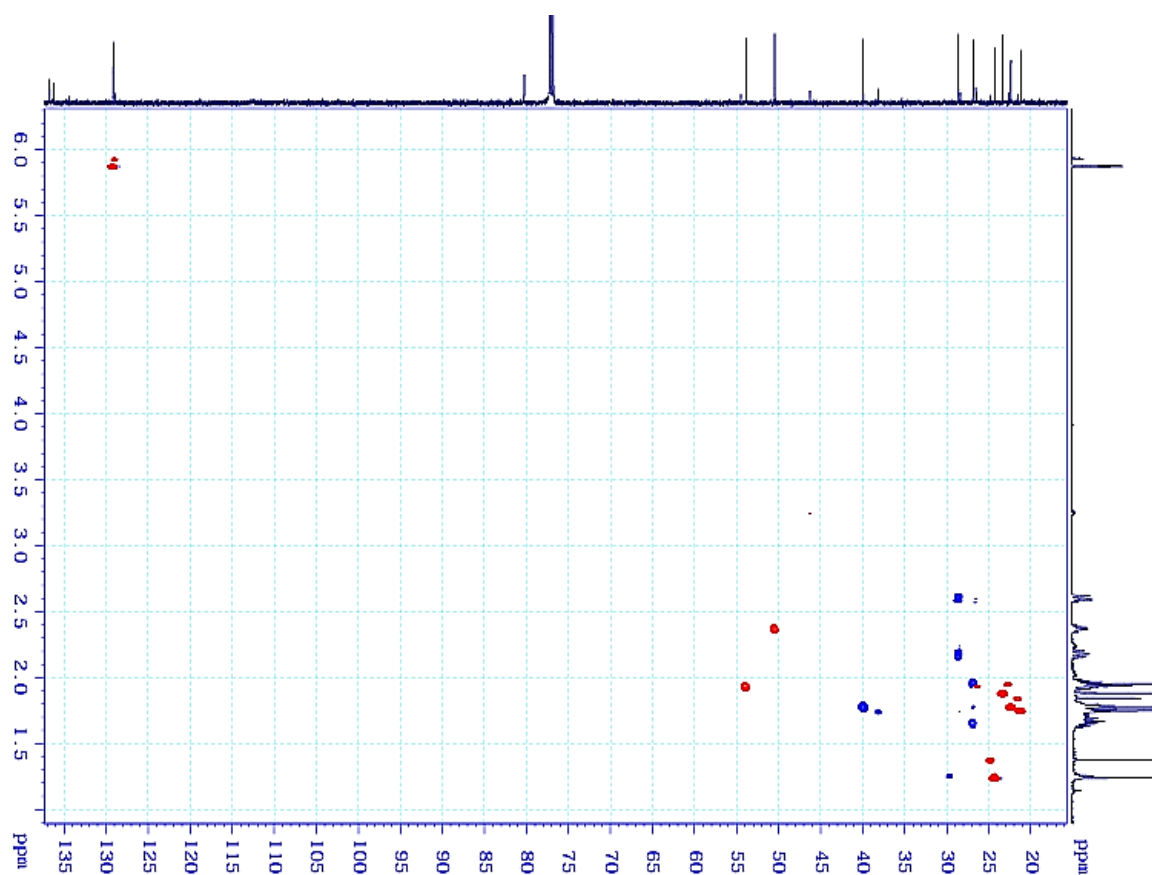
Phụ lục 6.6.7. Phổ ESI-MS của hợp chất **R6**



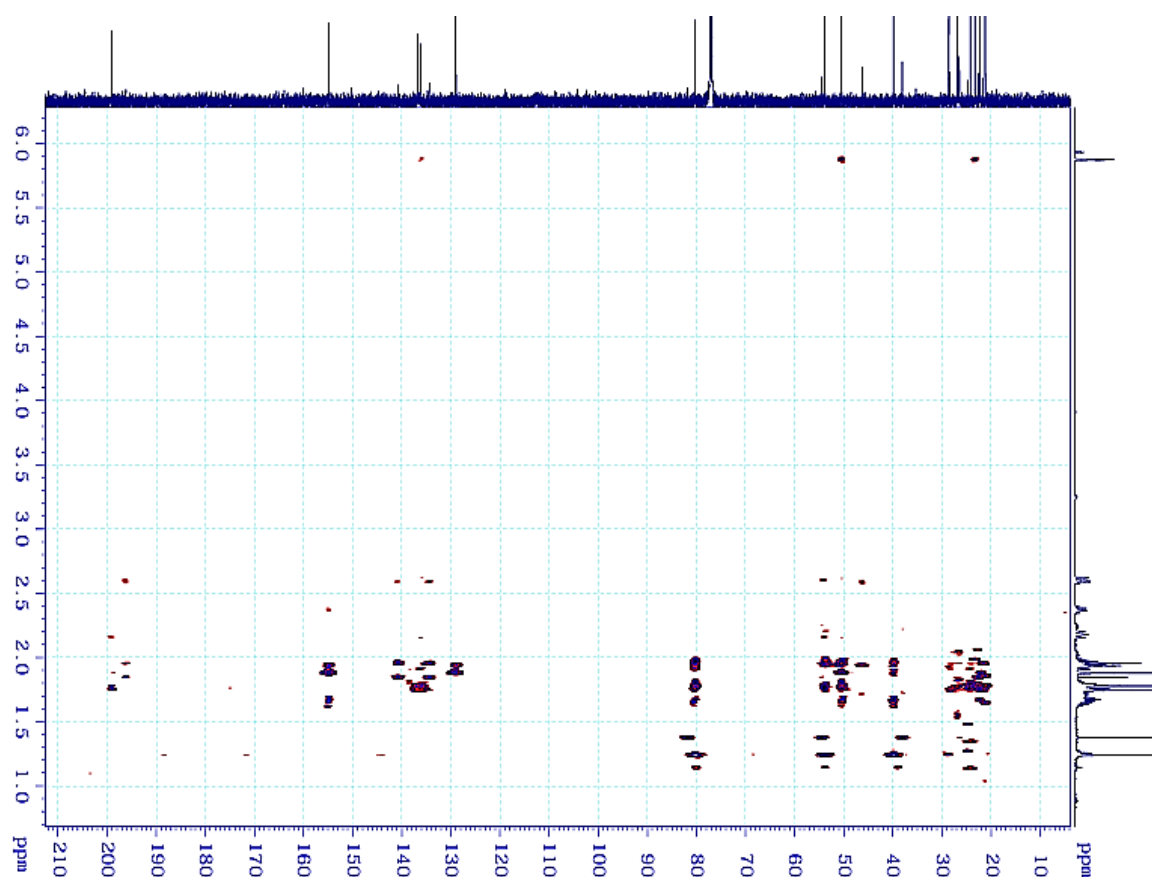
Phụ lục 6.6.1. Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R6**



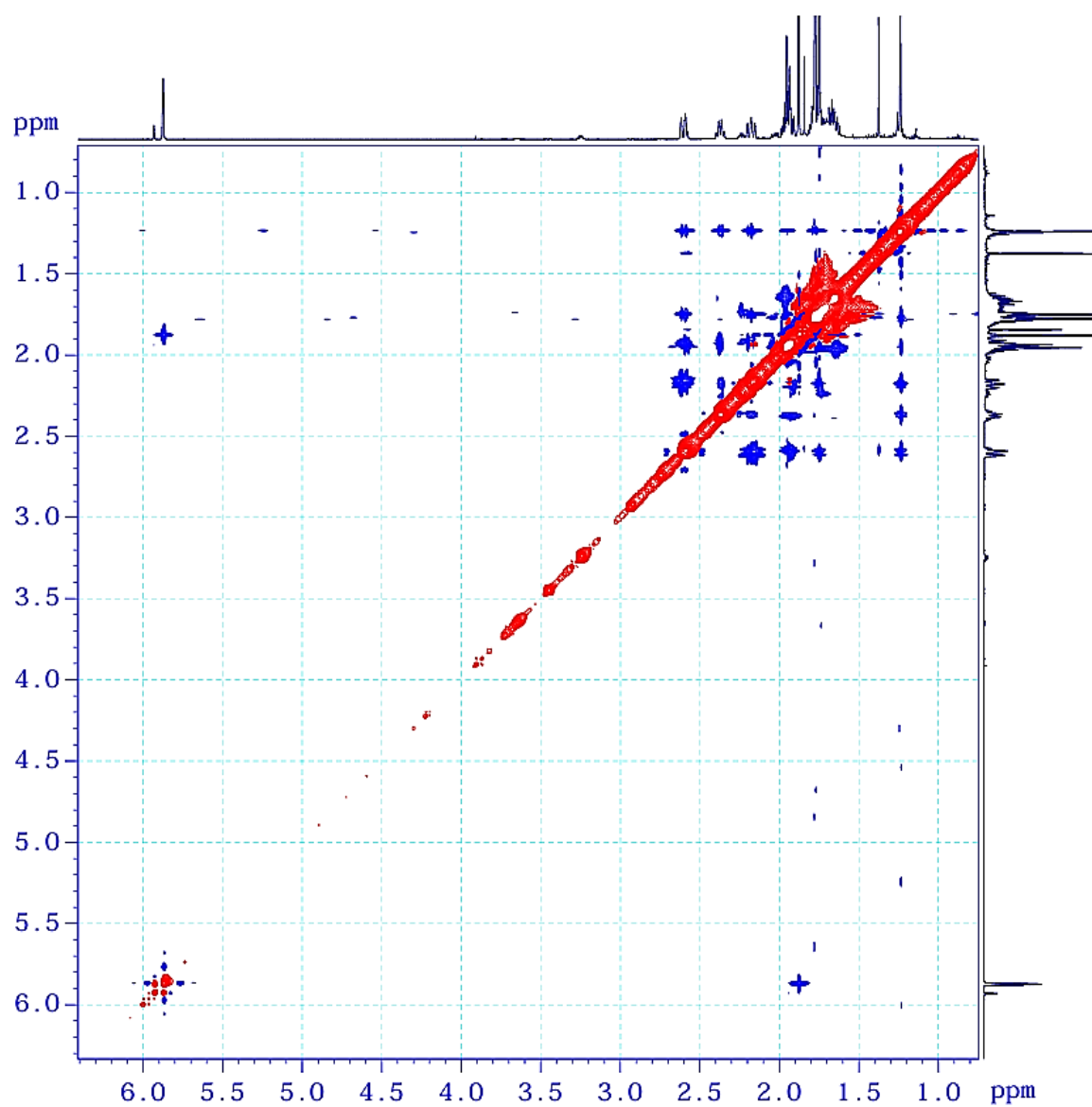
Phụ lục 6.6.2. Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R6**



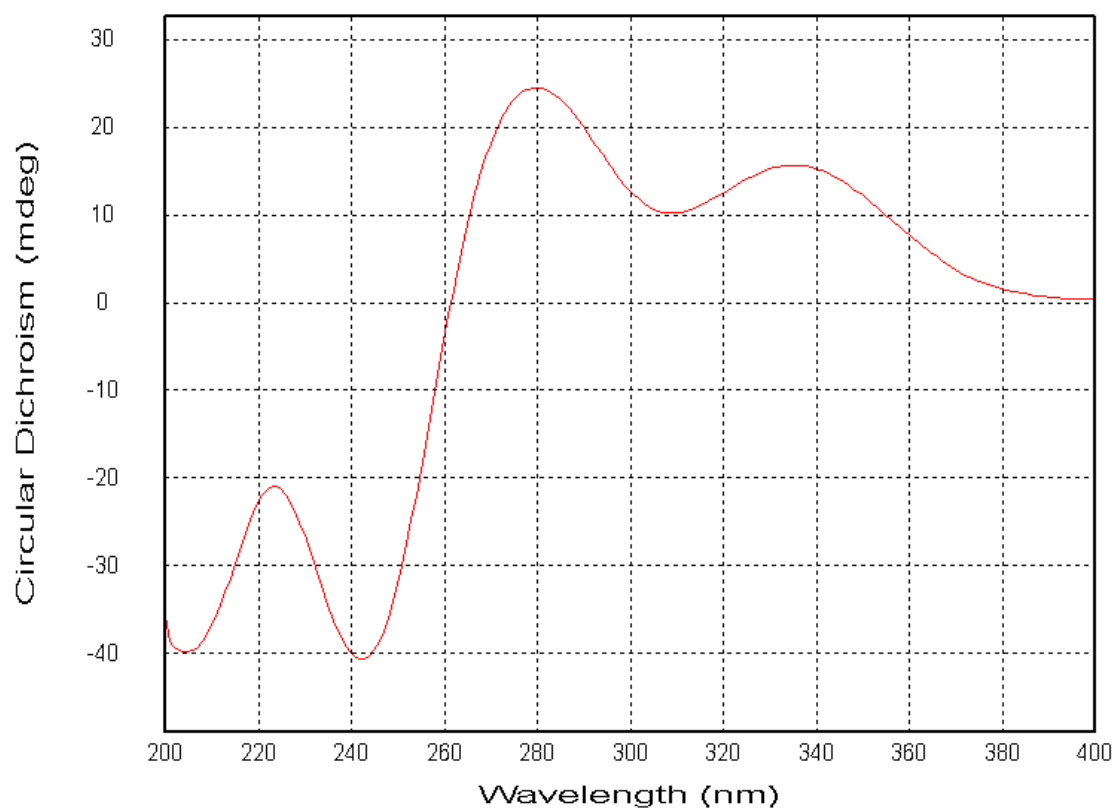
Phụ lục 6.6.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R6**



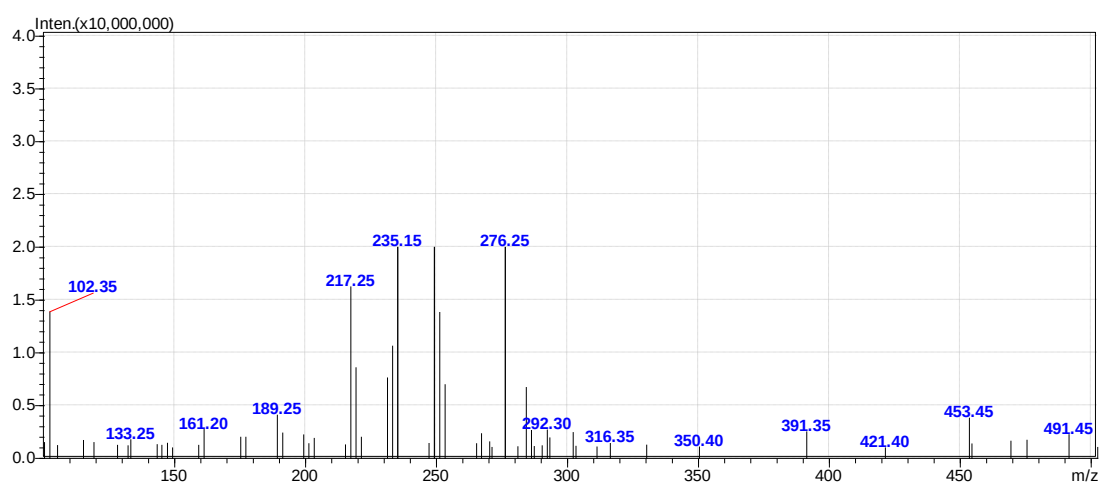
Phụ lục 6.6.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R6**



Phụ lục 6.6.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R6**

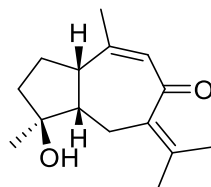


Phụ lục 6.6.6. Phổ CD của hợp chất **R6**



Phụ lục 6.6.7. Phổ ESI-MS của hợp chất **R6**

Phụ lục 6.7. Dữ liệu phổ của hợp chất **R7**



CTPT: C₁₅H₂₂O₂
M = 234,16

Cấu trúc của hợp chất **R7**

Phụ lục 6.7.1. Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R7**

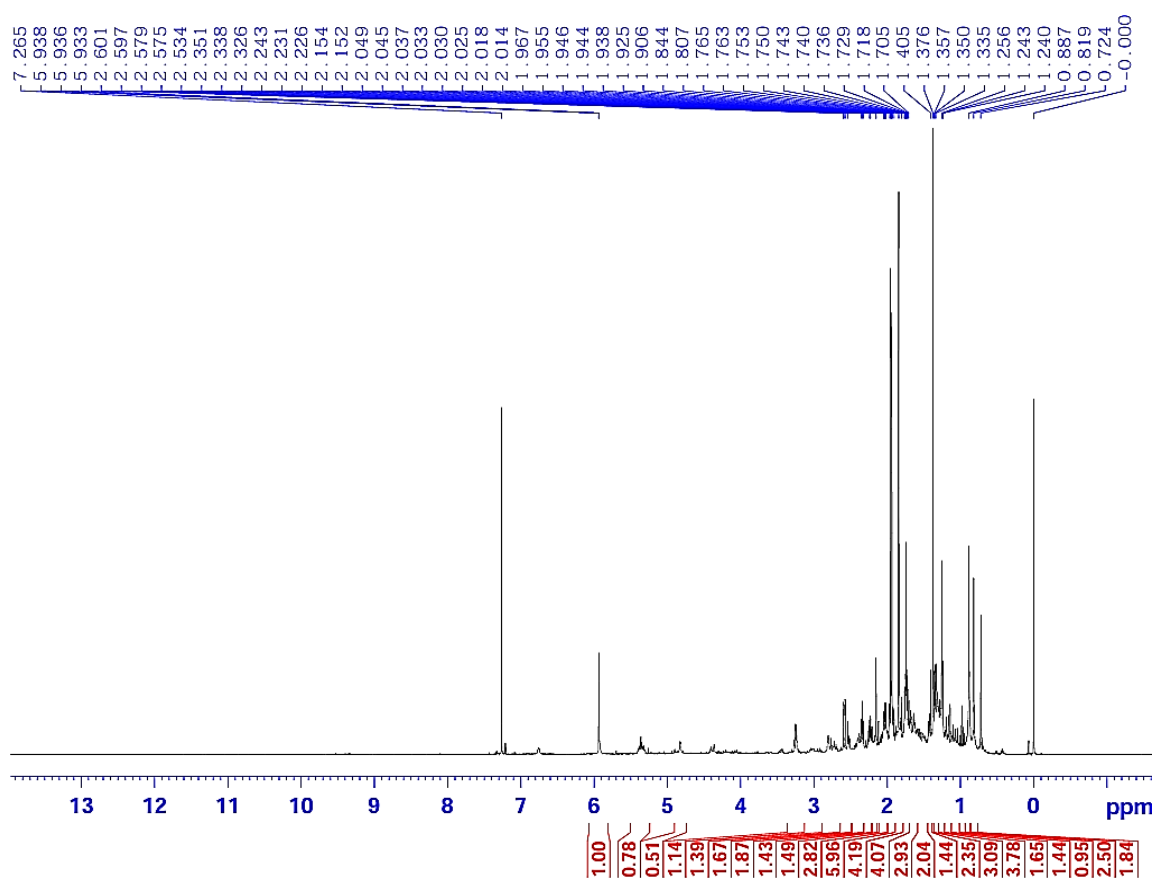
Phụ lục 6.7.2. Phổ ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R7**

Phụ lục 6.7.3. Phổ HSQC (600/125 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R7**

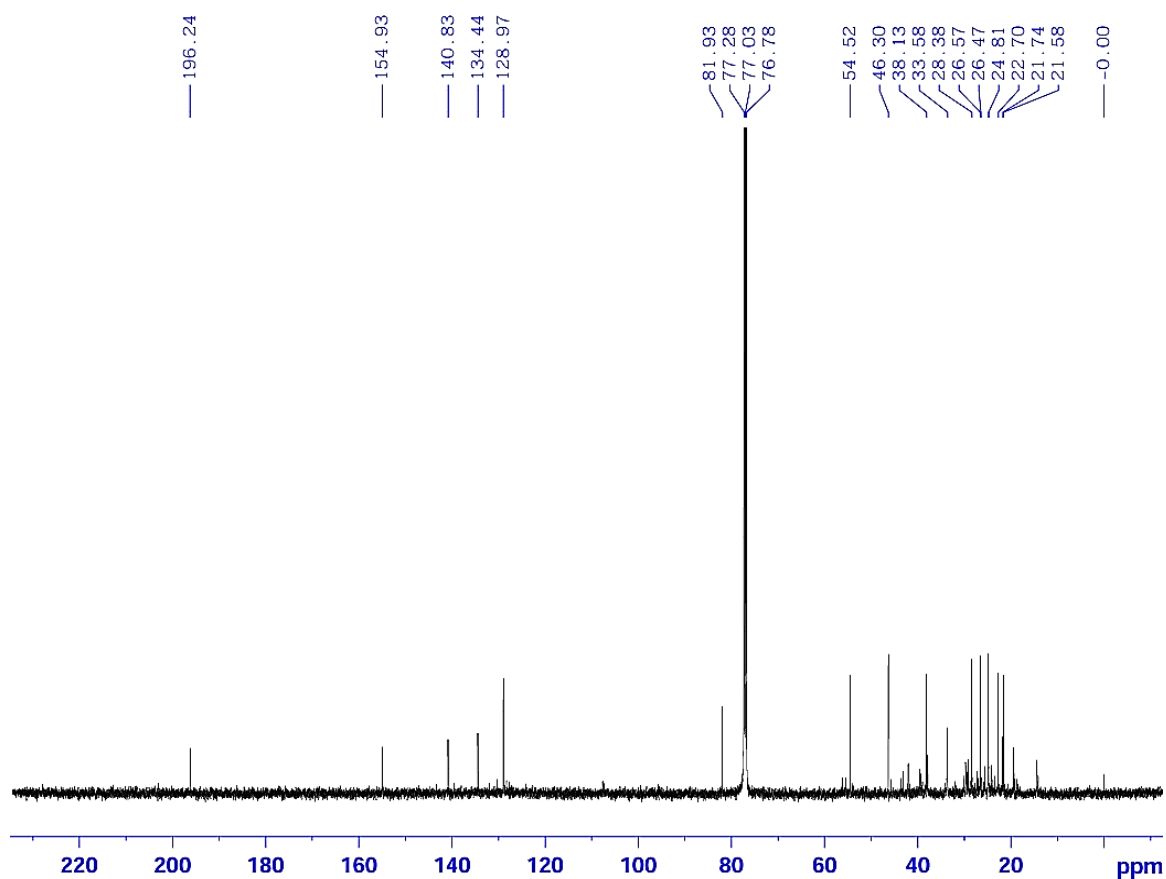
Phụ lục 6.7.4. Phổ HMBC (600/125 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R7**

Phụ lục 6.7.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R7**

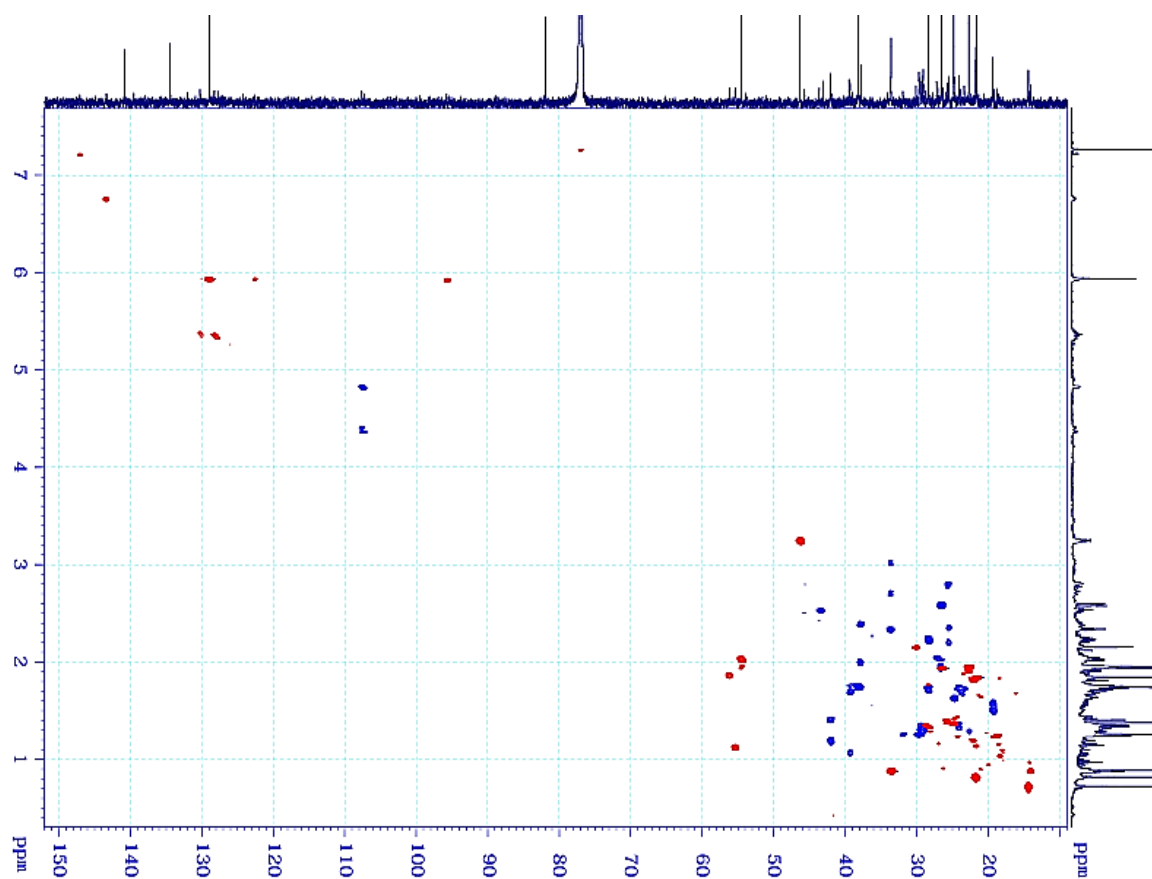
Phụ lục 6.7.6. Phổ ESI-MS của hợp chất **R7**



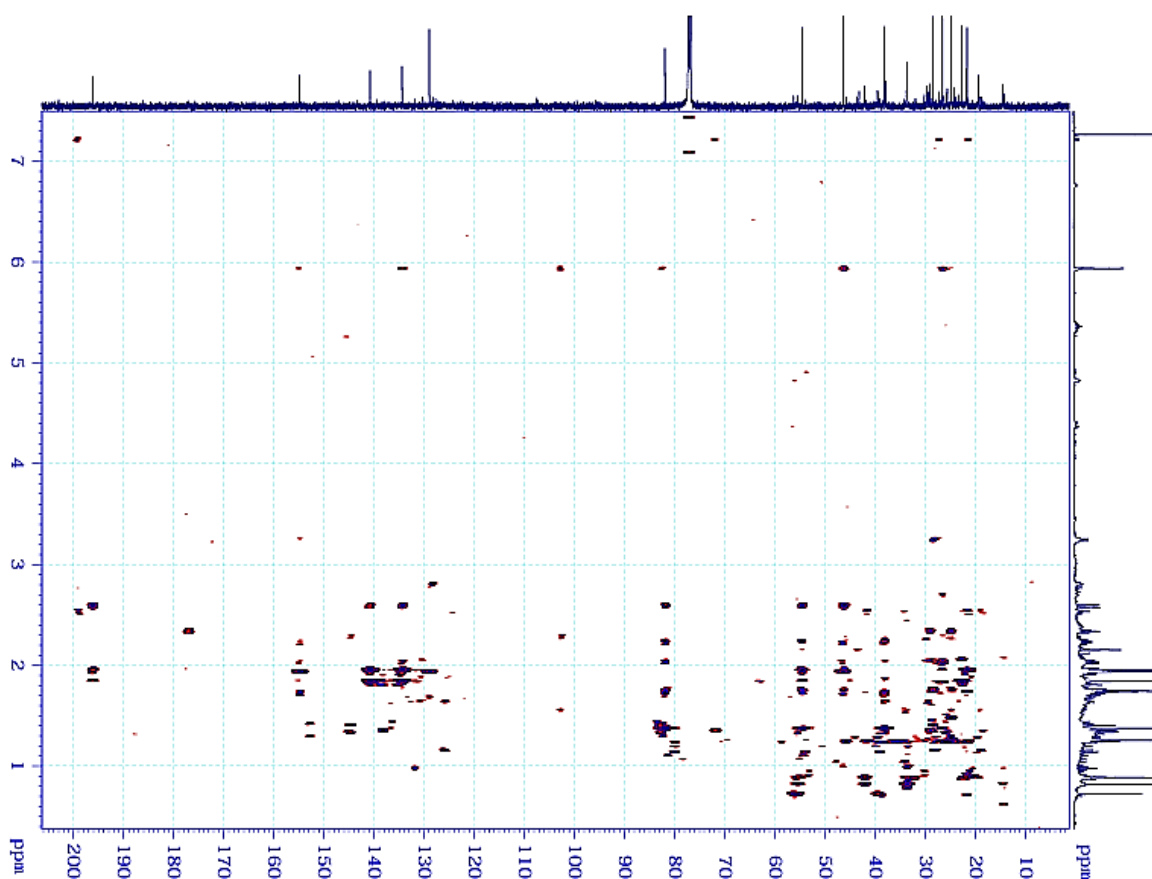
Phụ lục 6.7.1. Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R7**



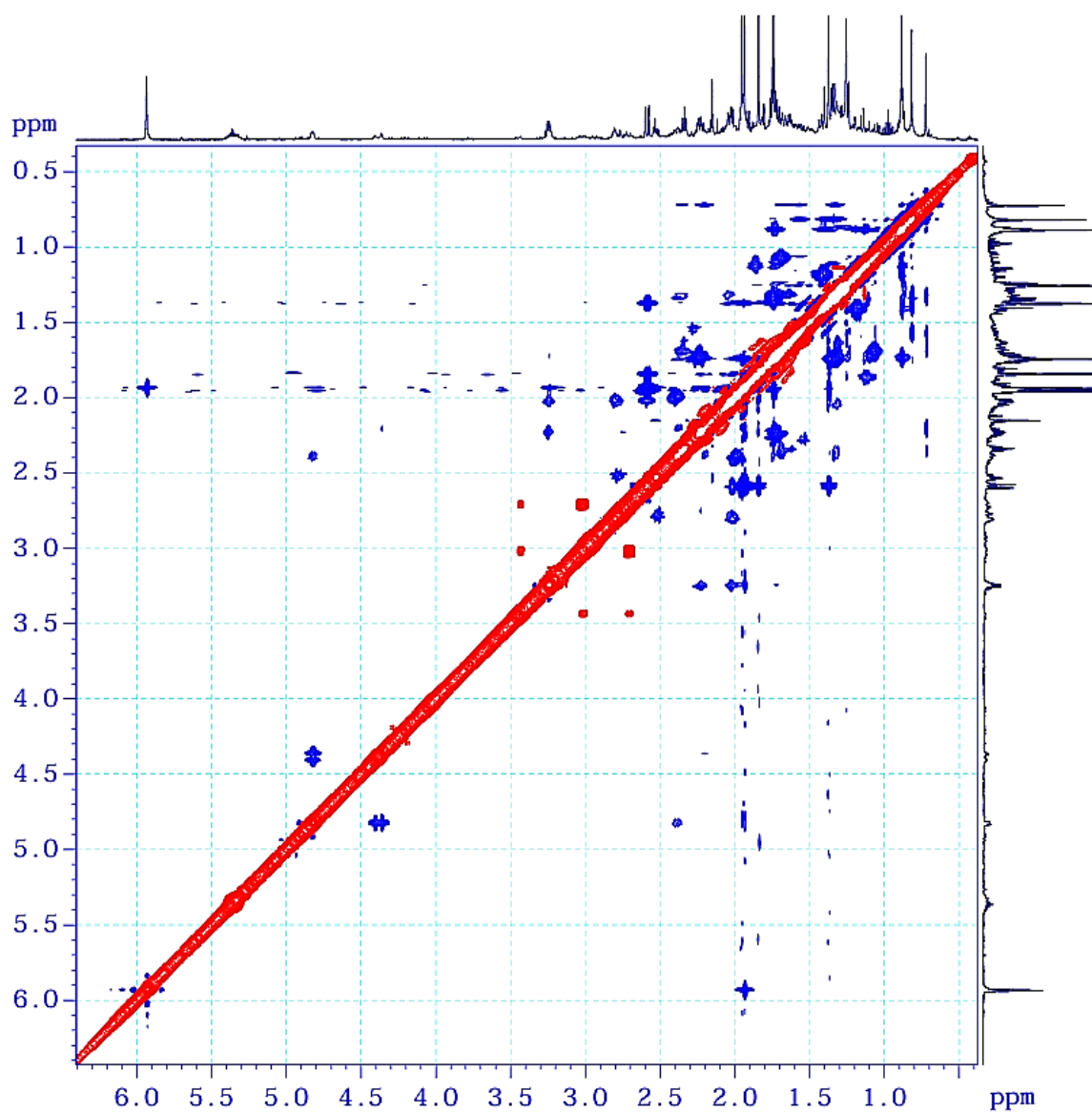
Phụ lục 6.7.2. Phổ ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R7**



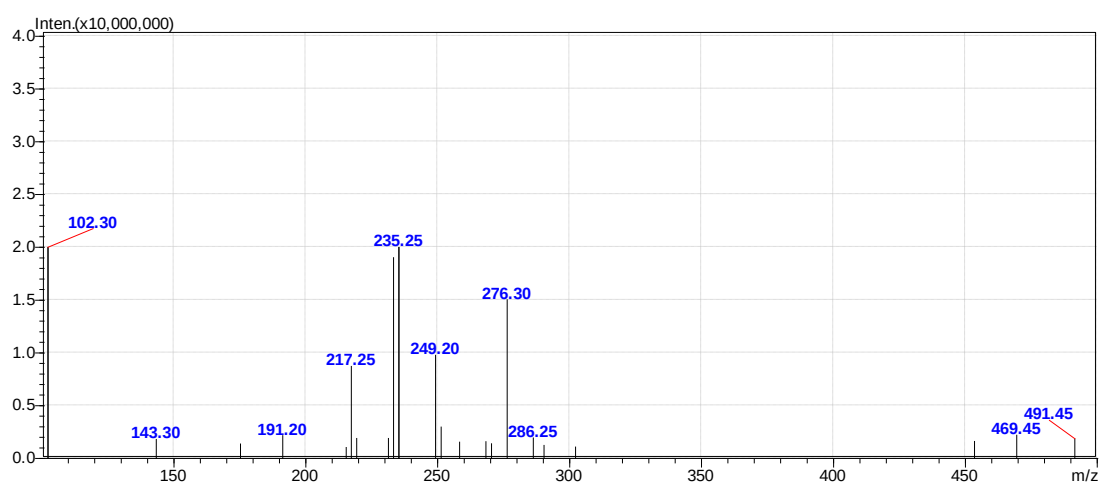
Phụ lục 6.7.3. Phổ HSQC (600/125 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R7**



Phụ lục 6.7.4. Phổ HMBC (600/125 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R7**

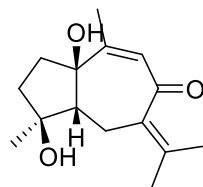


Phụ lục 6.7.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R7**



Phụ lục 6.7.6. Phổ ESI-MS của hợp chất **R7**

Phụ lục 6.8. Dữ liệu phổ của hợp chất **R8**



CTPT: C₁₅H₂₂O₃
M = 250,16

Cấu trúc của hợp chất **R8**

Phụ lục 6.8.1. Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R8**

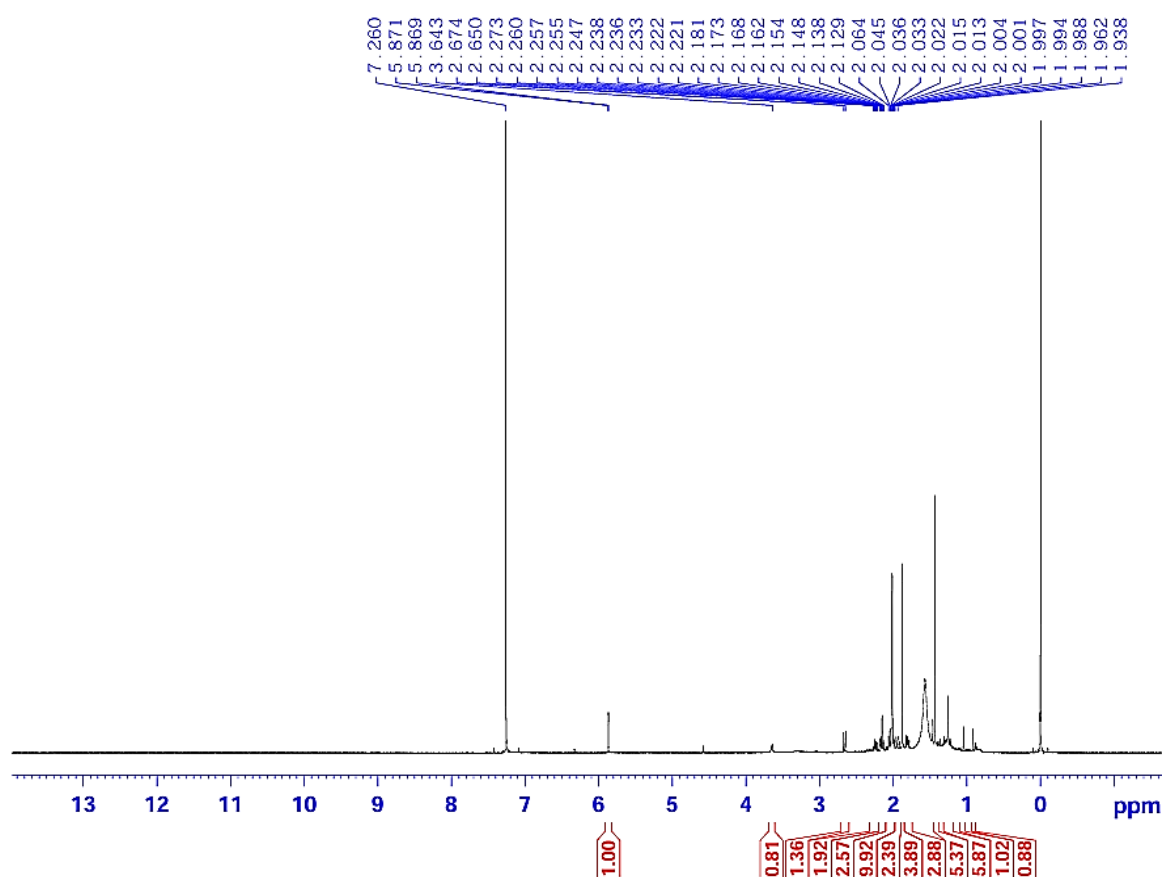
Phụ lục 6.8.2. Phổ ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R8**

Phụ lục 6.8.3. Phổ HSQC (600/125 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R8**

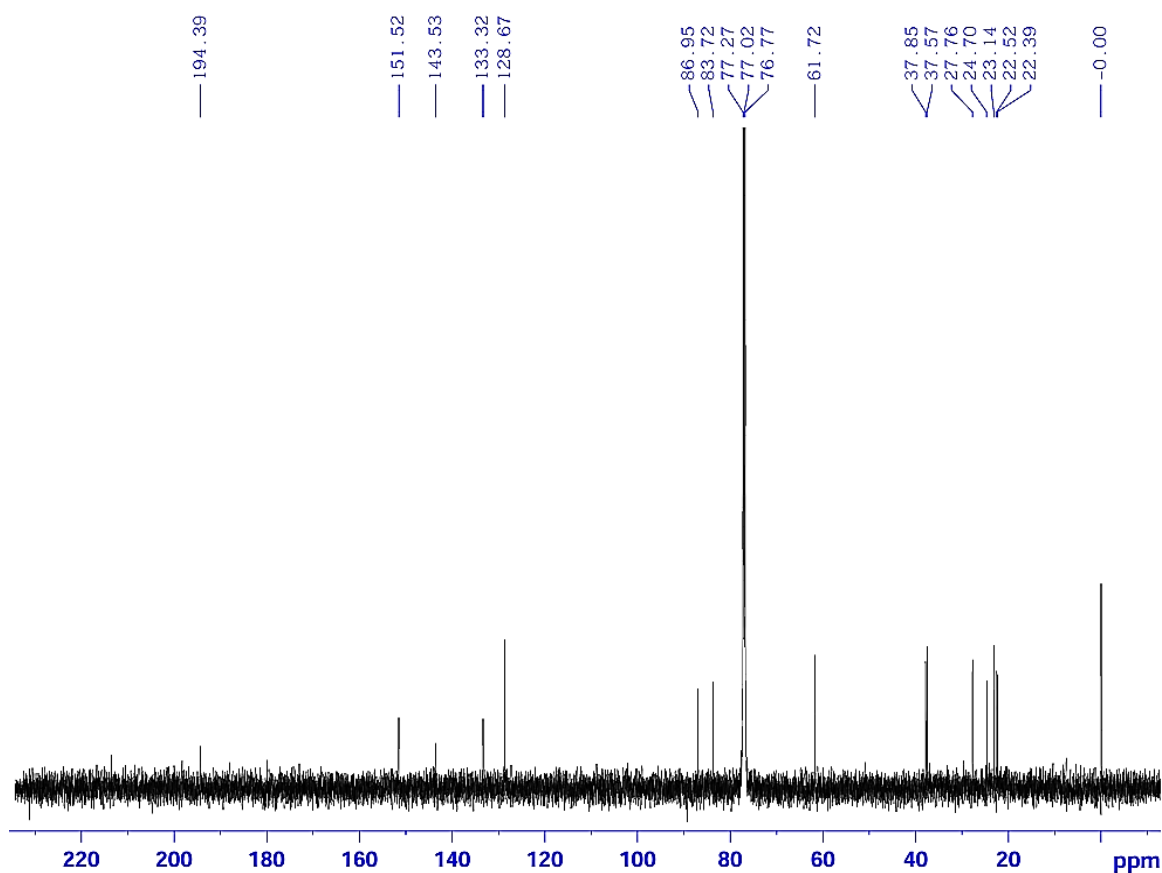
Phụ lục 6.8.4. Phổ HMBC (600/125 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R8**

Phụ lục 6.8.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R8**

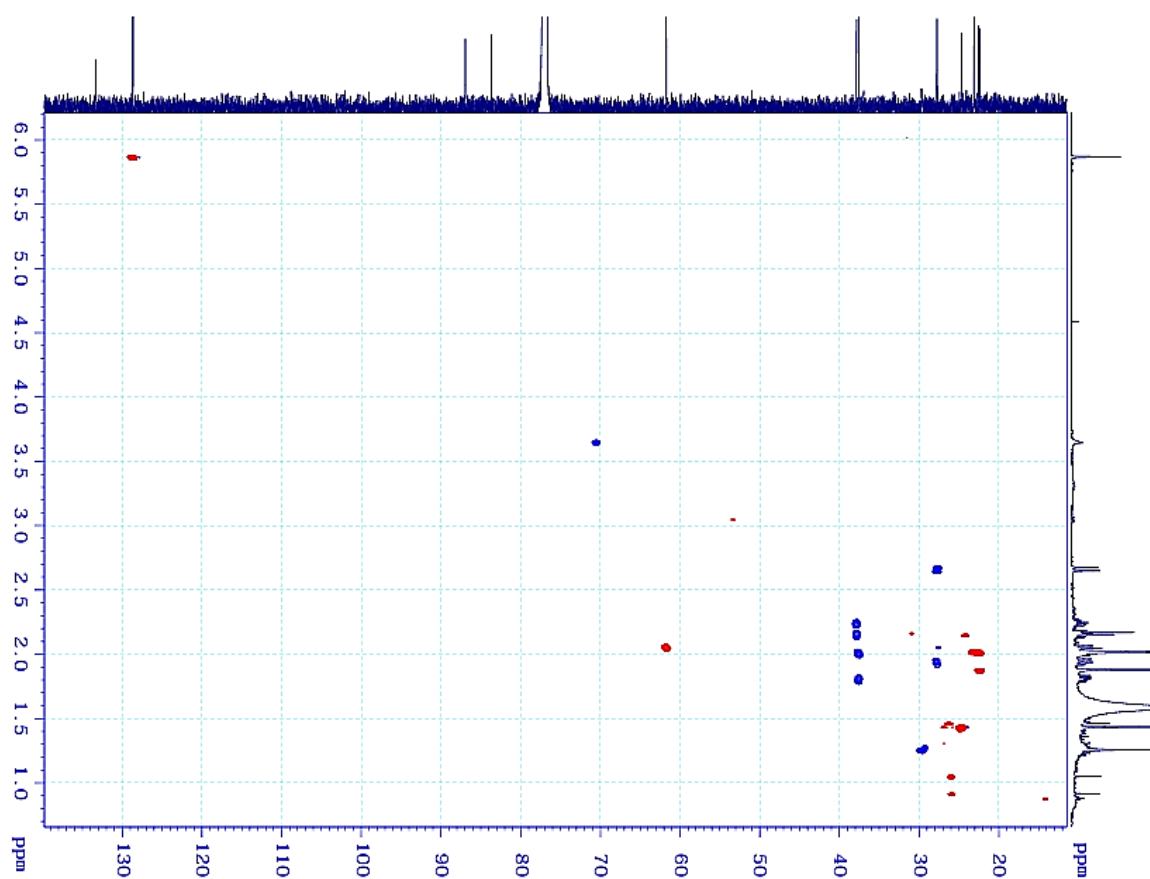
Phụ lục 6.8.6. Phổ ESI-MS của hợp chất **R8**



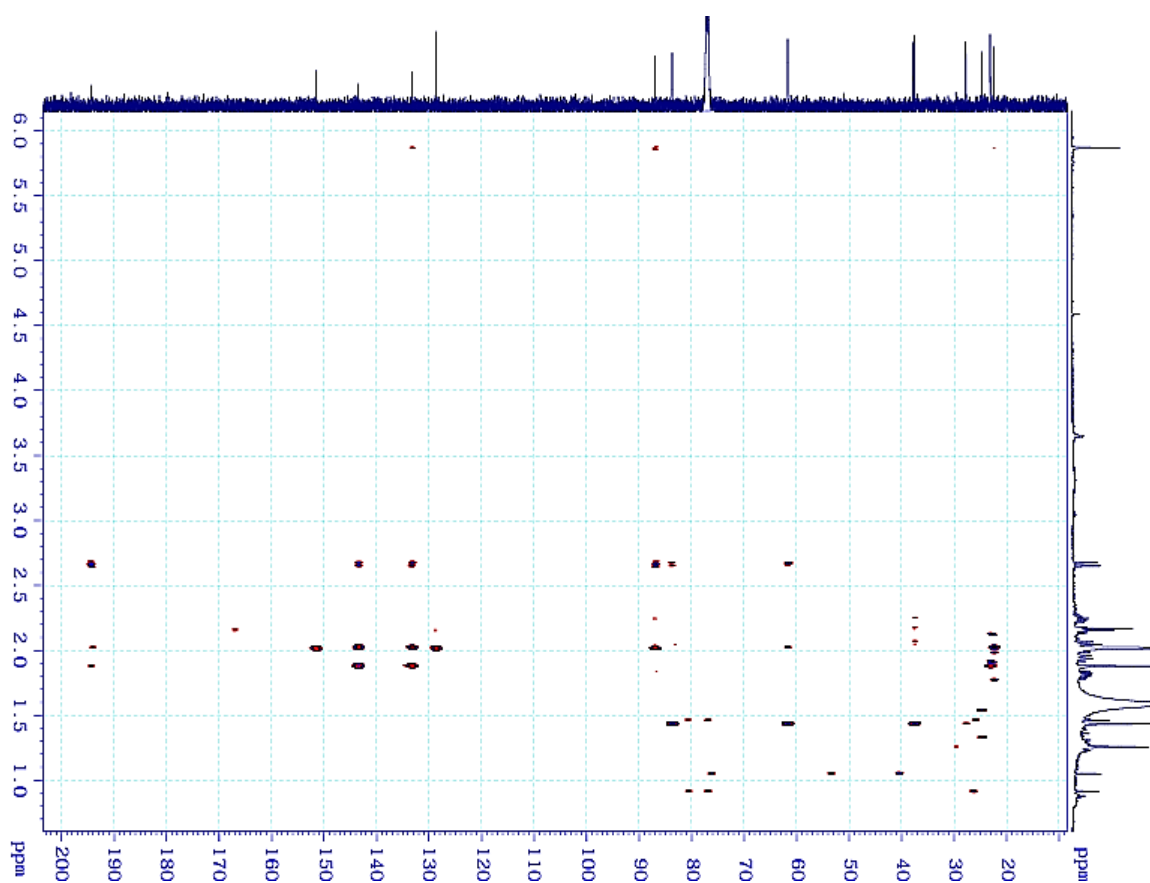
Phụ lục 6.8.1. Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R8**



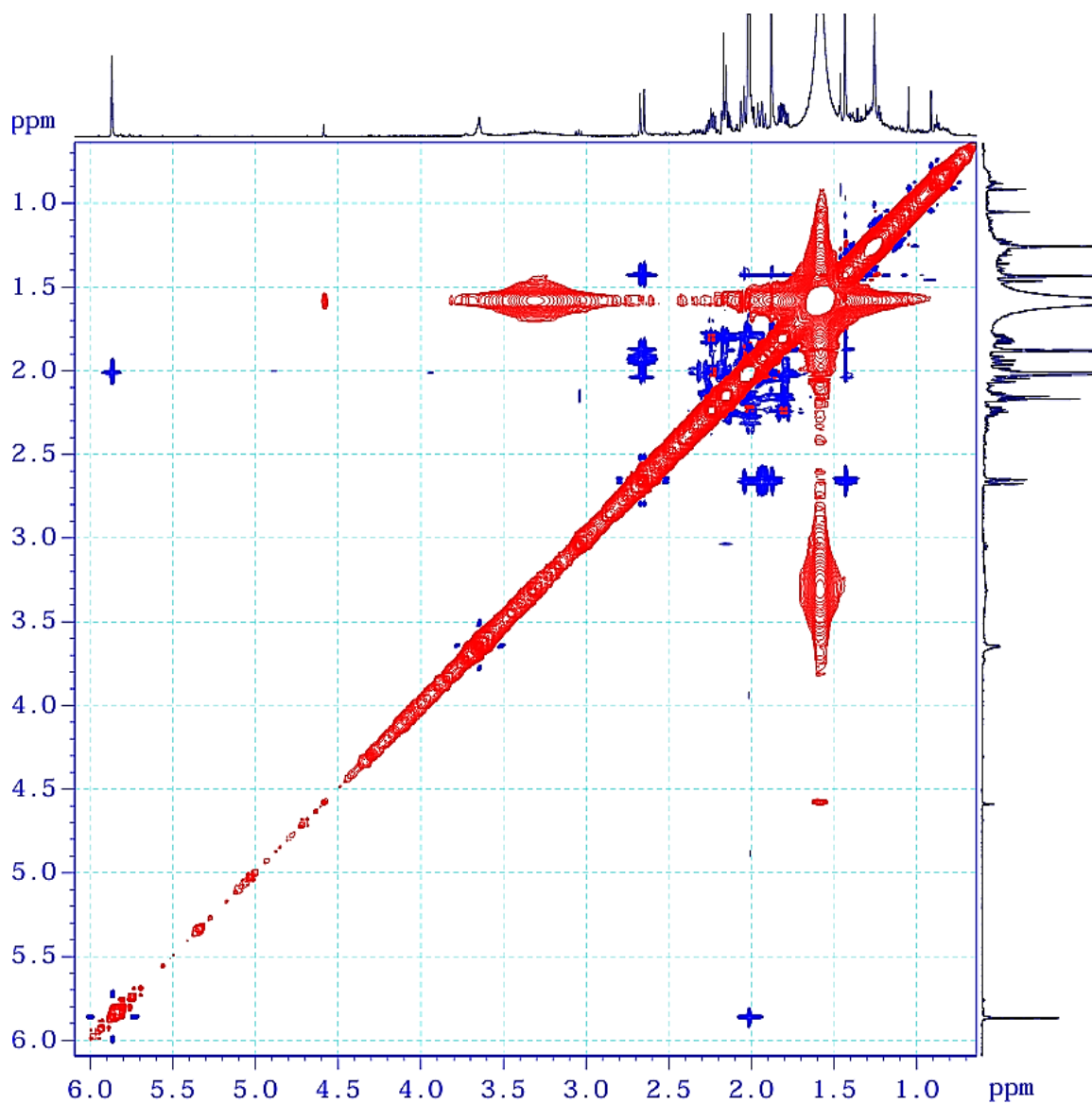
Phụ lục 6.8.2. Phổ ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R8**



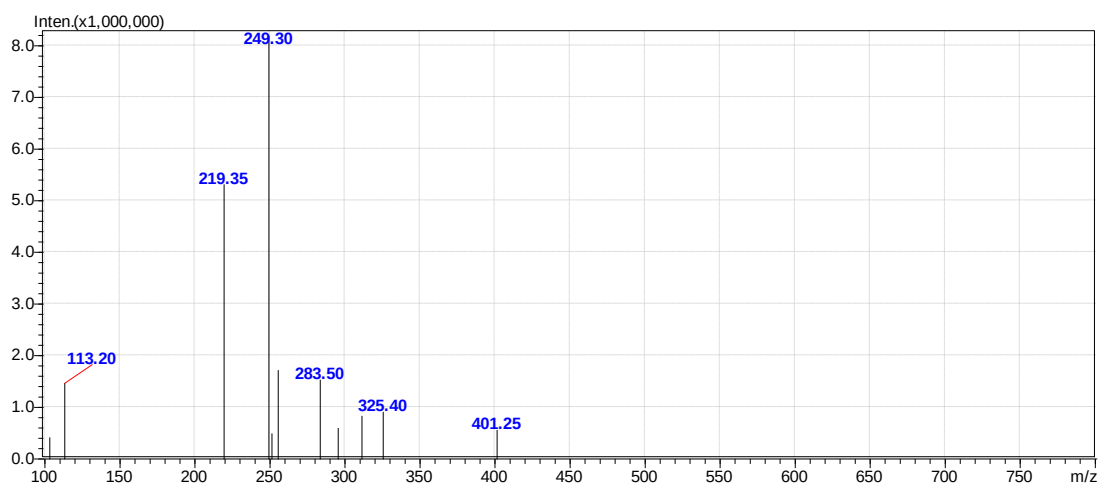
Phụ lục 6.8.3. Phổ HSQC (600/125 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R8**



Phụ lục 6.8.4. Phổ HMBC (600/125 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R8**

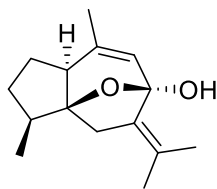


Phụ lục 6.8.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R8**



Phụ lục 6.8.6. Phổ ESI-MS của hợp chất **R8**

Phụ lục 6.9. Dữ liệu phổ của hợp chất **R9**



CTPT: $C_{15}H_{22}O_2$
M = 234,16

Cấu trúc của hợp chất **R9**

Phụ lục 6.9.1. Phổ 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) của hợp chất **R9**

Phụ lục 6.9.2. Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) của hợp chất **R9**

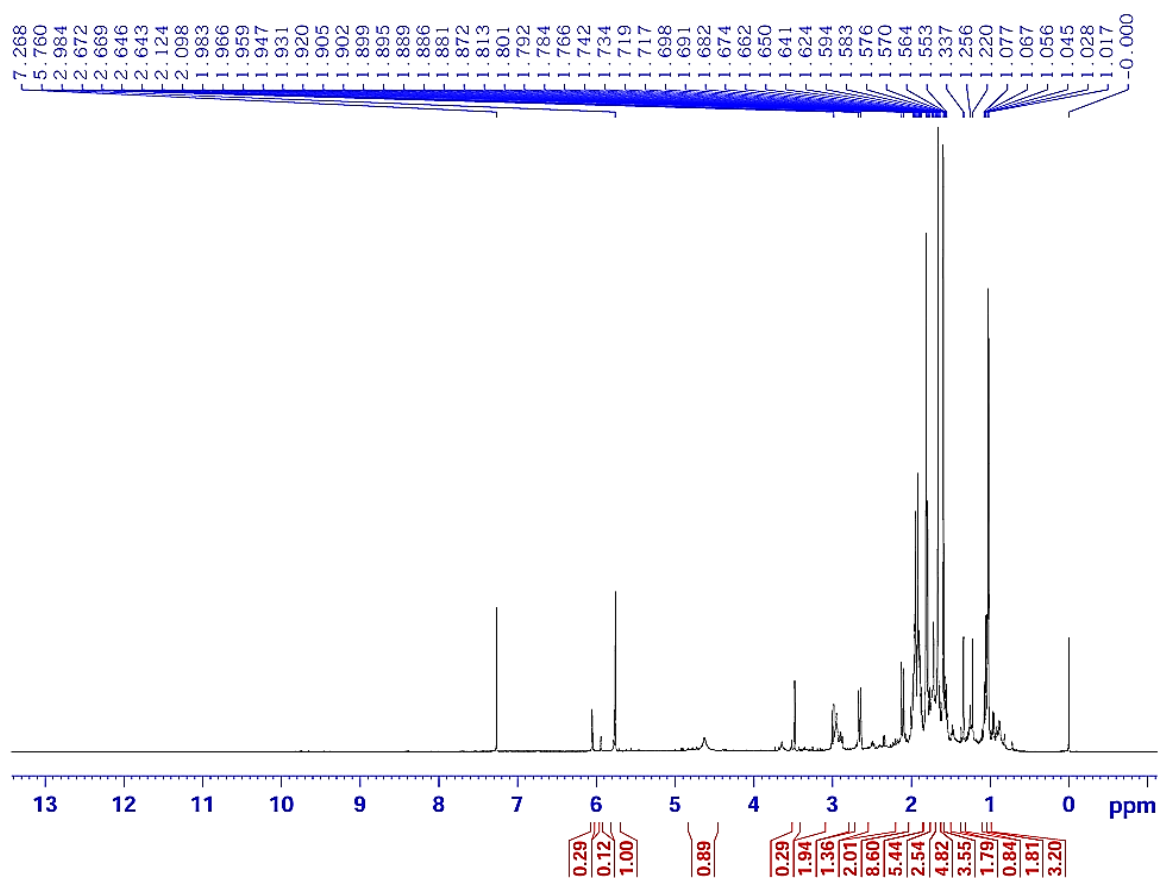
Phụ lục 6.9.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, $CDCl_3$) của hợp chất **R9**

Phụ lục 6.9.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, $CDCl_3$) của hợp chất **R9**

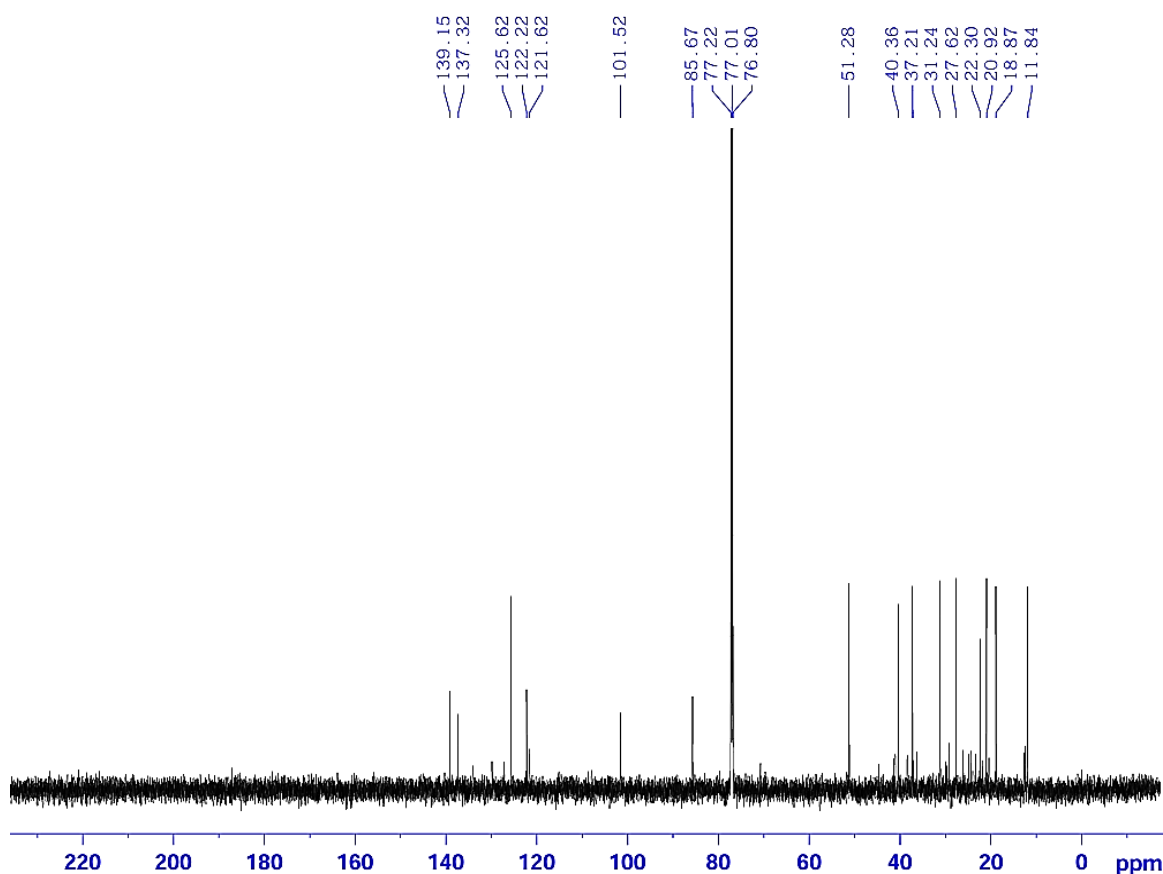
Phụ lục 6.9.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, $CDCl_3$) của hợp chất **R9**

Phụ lục 6.9.6. Phổ CD của hợp chất **R9**

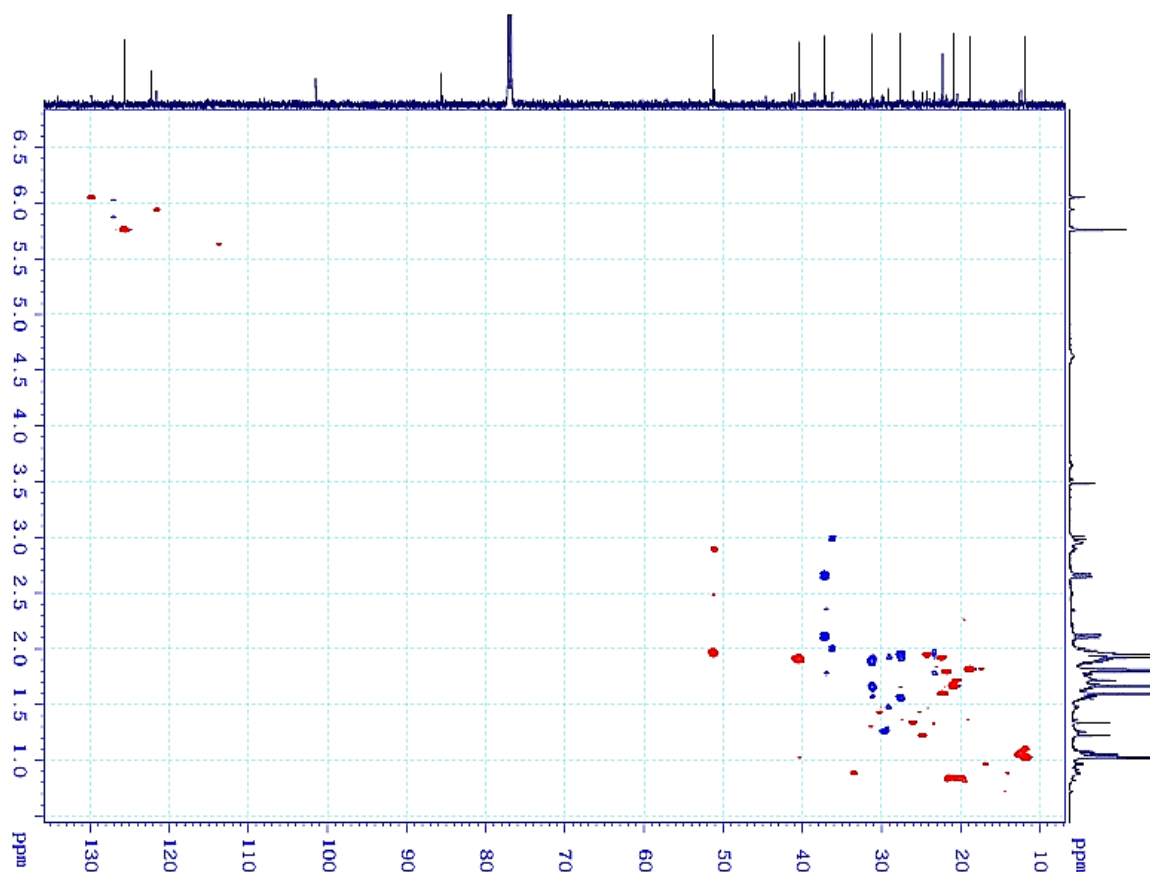
Phụ lục 6.9.7. Phổ ESI-MS của hợp chất **R9**



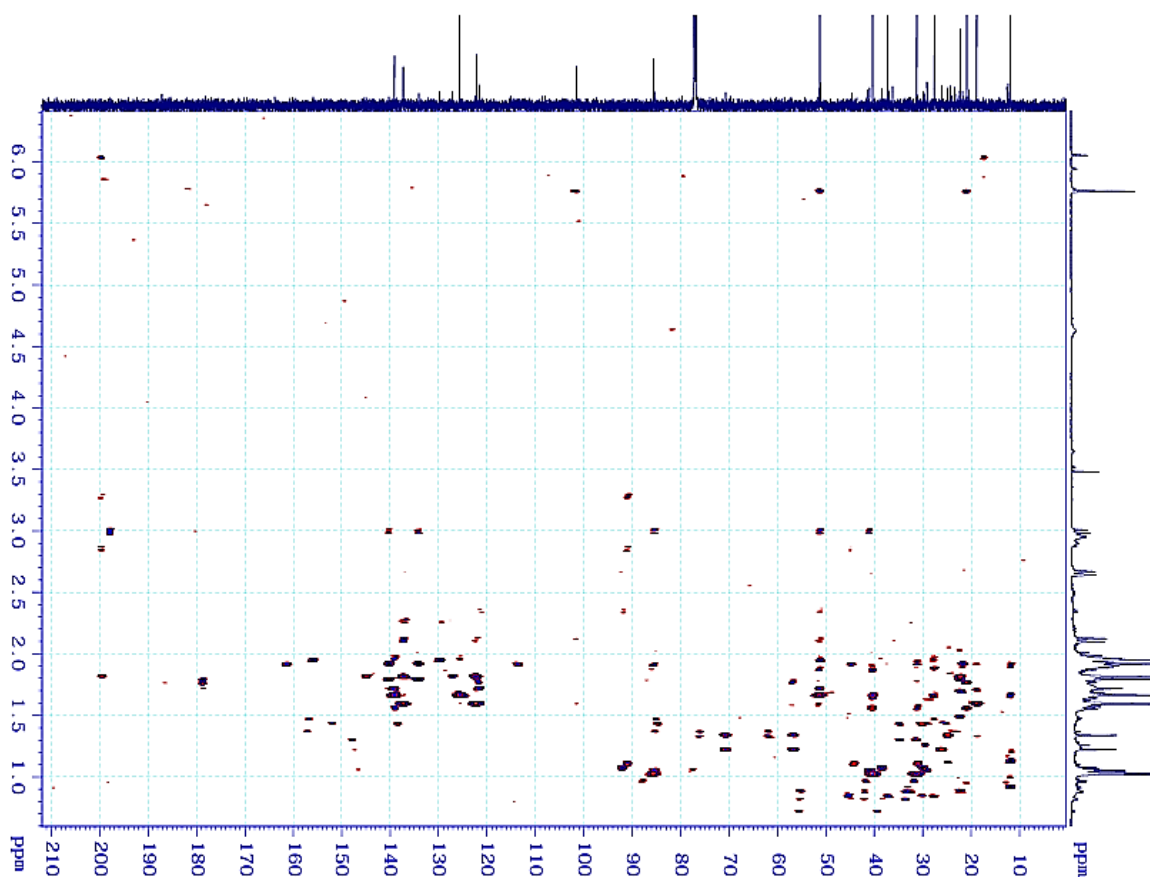
Phụ lục 6.9.1. Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R9**



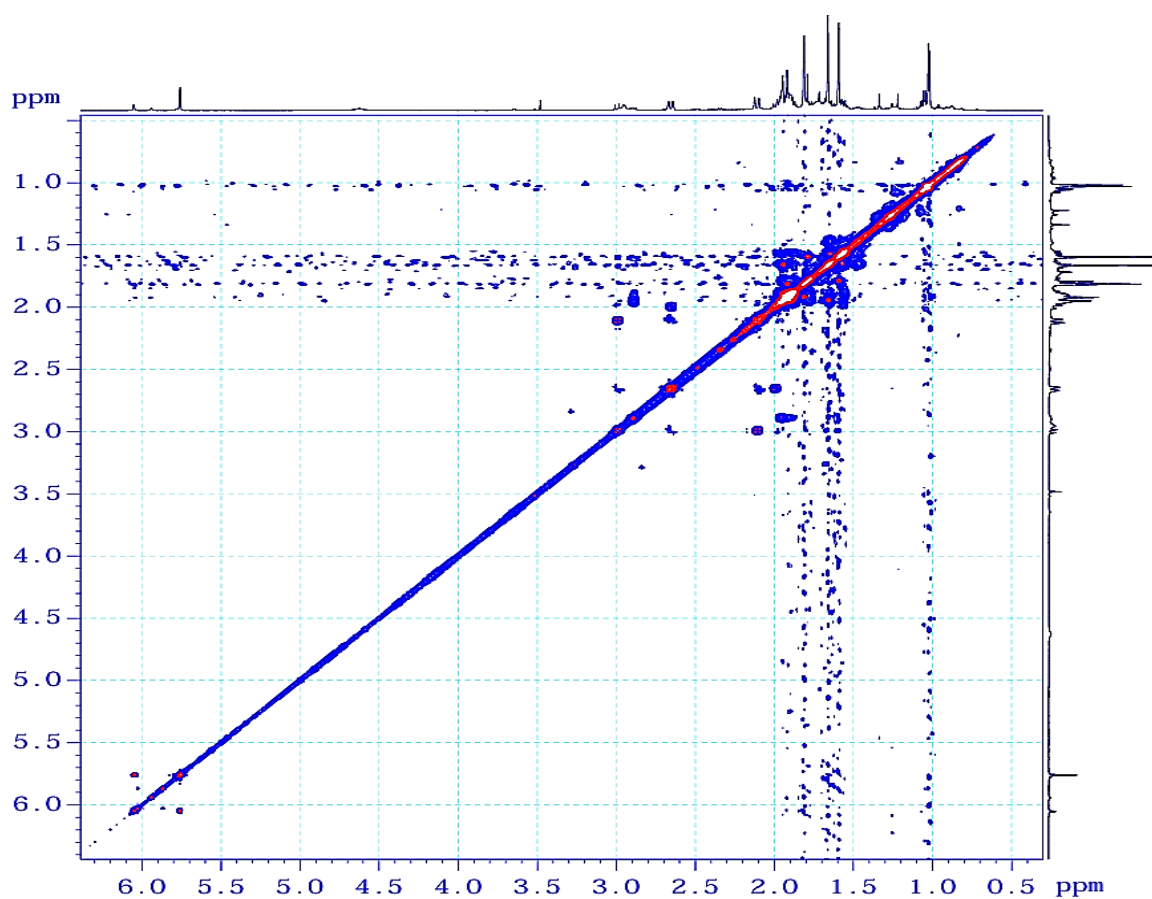
Phụ lục 6.9.2. Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R9**



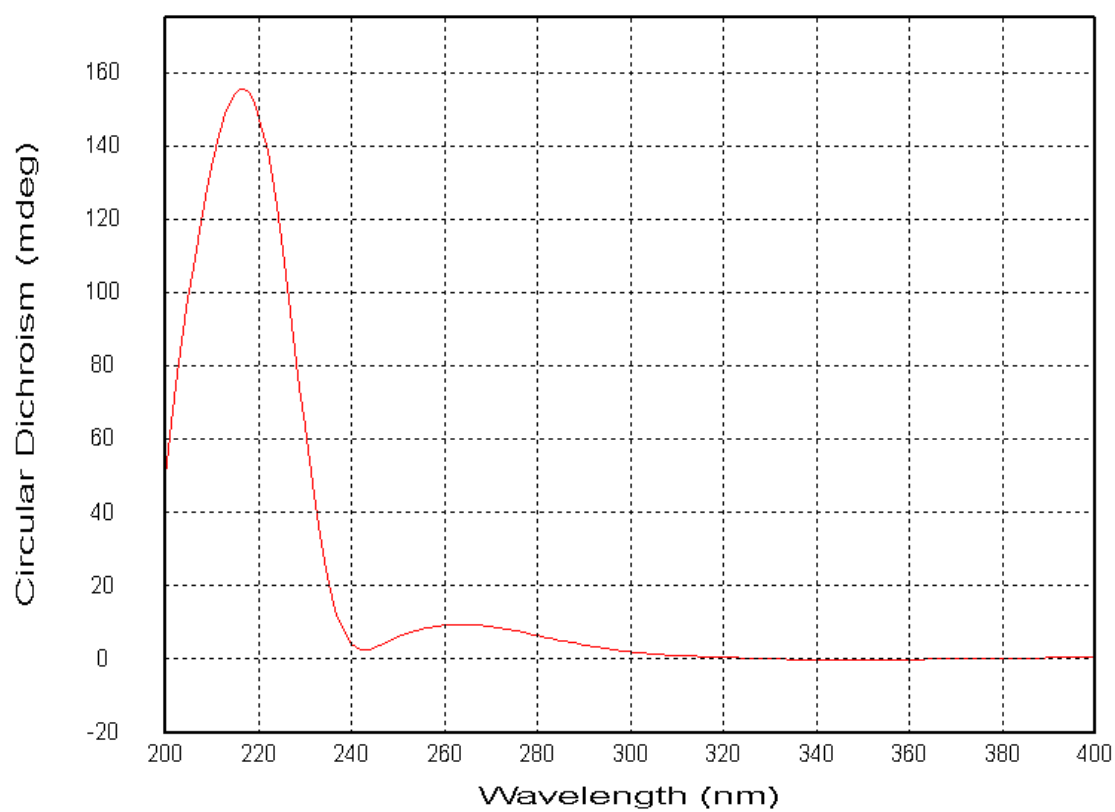
Phụ lục 6.9.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R9**



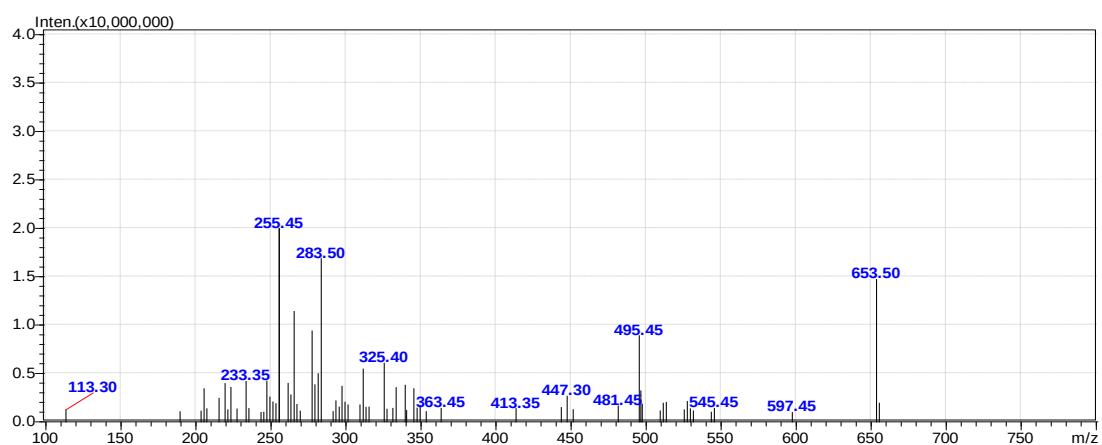
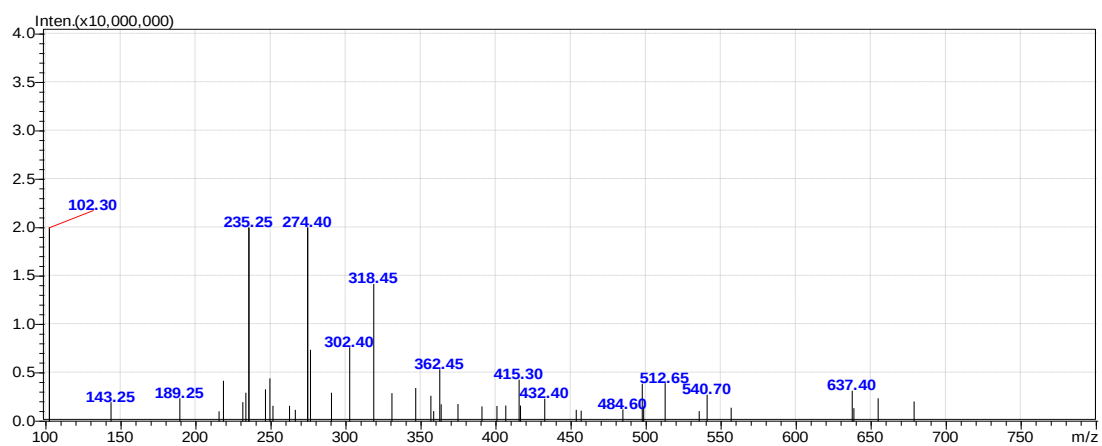
Phụ lục 6.9.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R9**



Phụ lục 6.9.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R9**

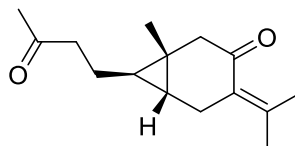


Phụ lục 6.9.6. Phổ CD của hợp chất **R9**



Phụ lục 6.9.6. Phổ ESI-MS của hợp chất **R9**

Phụ lục 6.10. Dữ liệu phổ của hợp chất **R10**



CTPT: C₁₅H₂₂O₂
M = 234,16

Cấu trúc của hợp chất **R10**

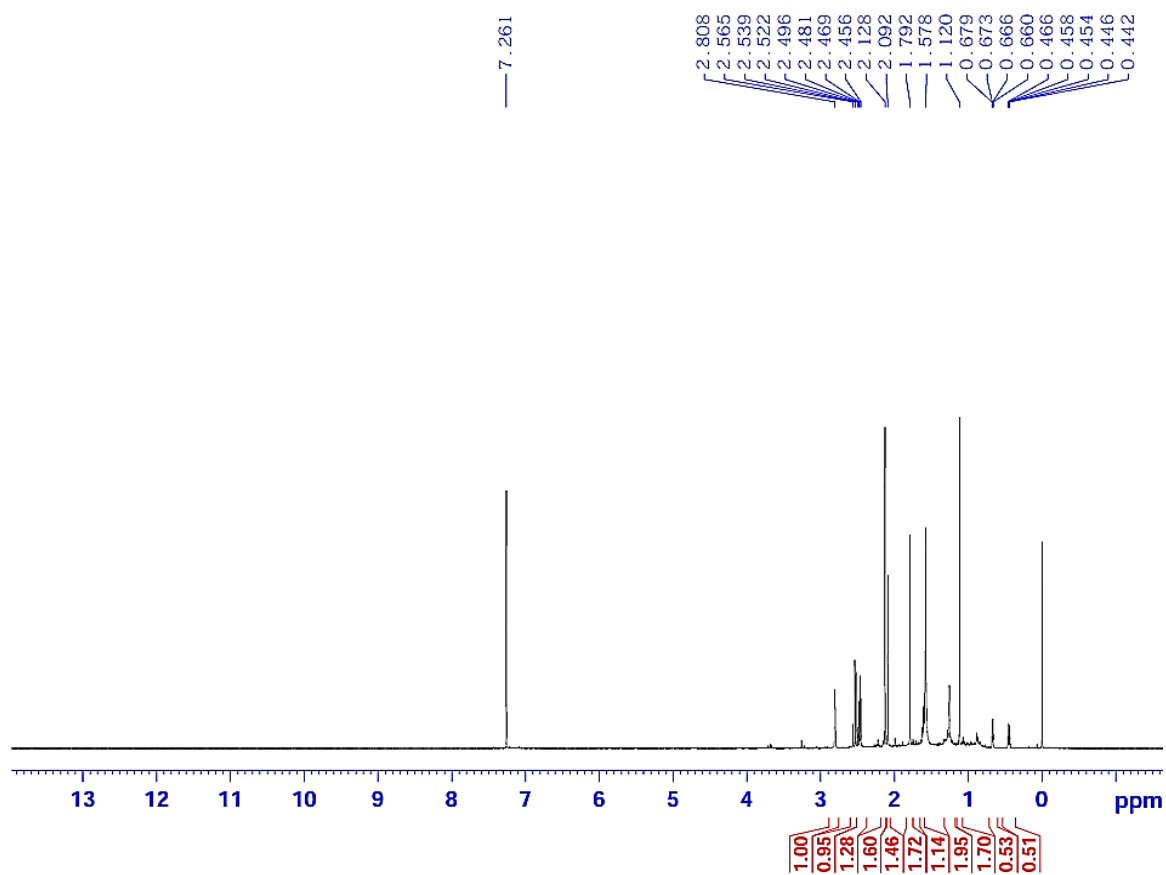
Phụ lục 6.10.1. Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R10**

Phụ lục 6.10.2. Phổ ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R10**

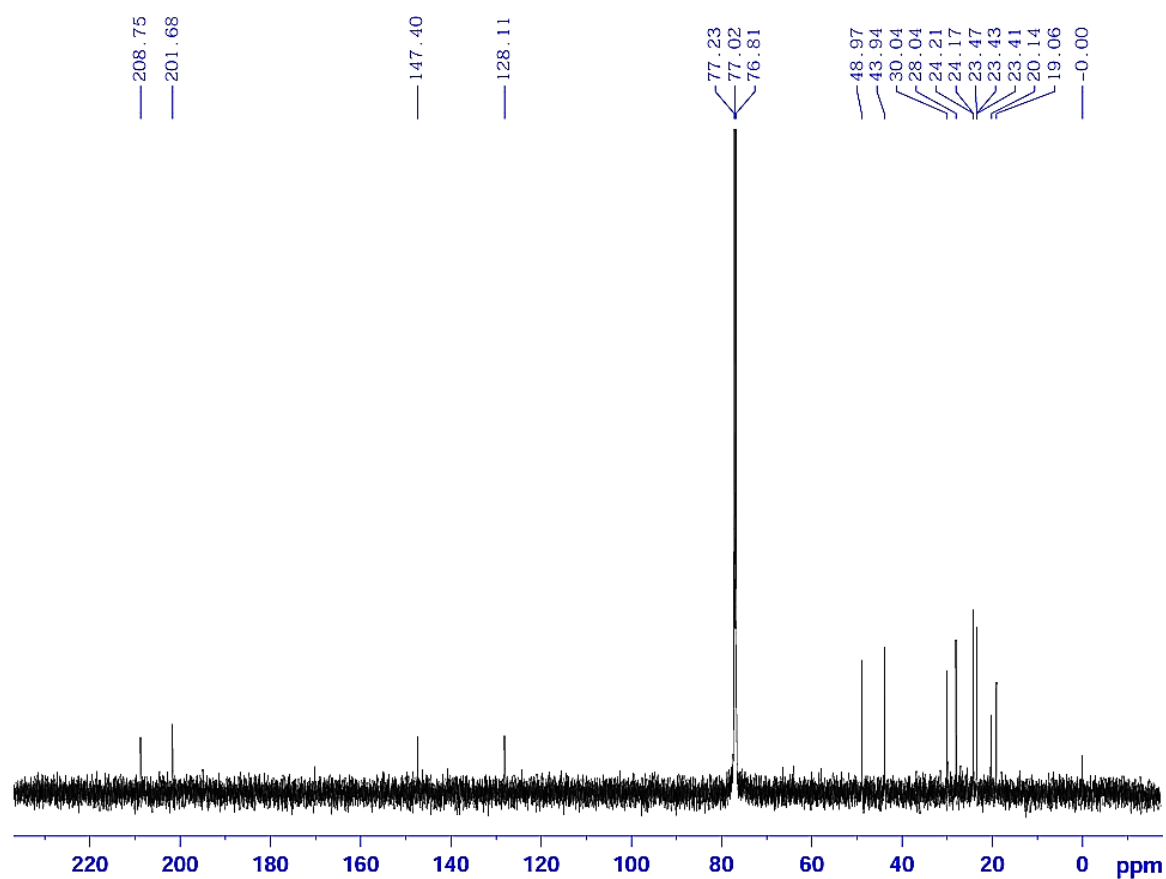
Phụ lục 6.10.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R10**

Phụ lục 6.10.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R10**

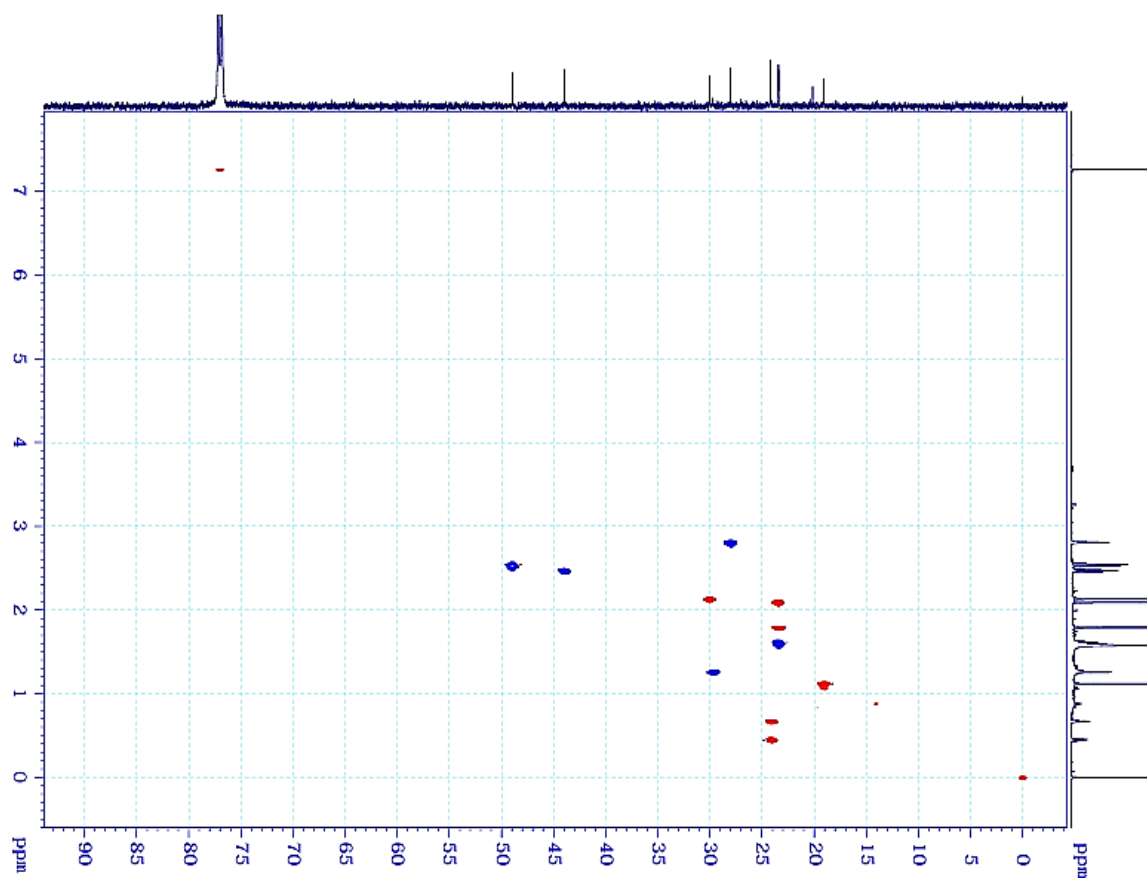
Phụ lục 6.10.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R10**



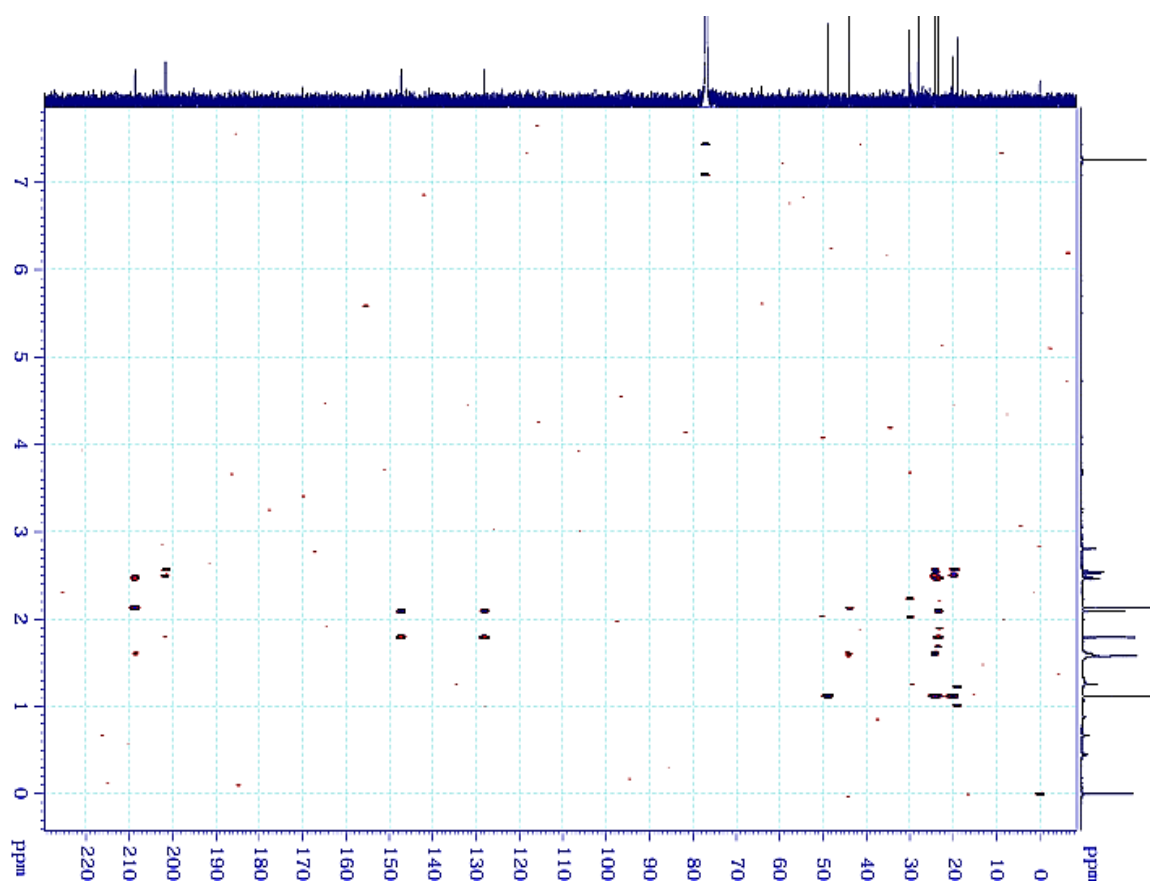
Phụ lục 6.10.1. Phổ $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R10**



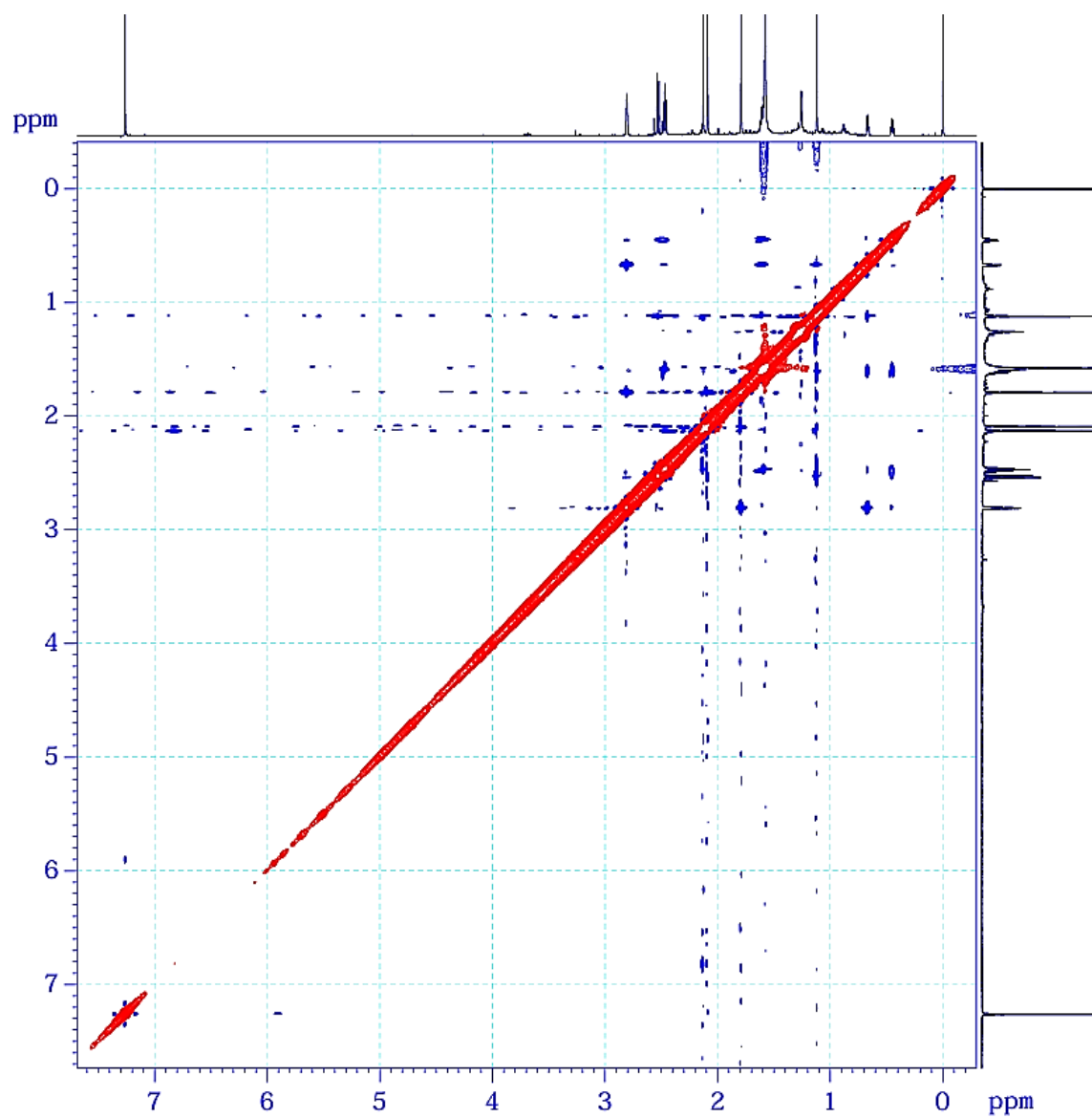
Phụ lục 6.10.2. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R10**



Phụ lục 6.10.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R10**

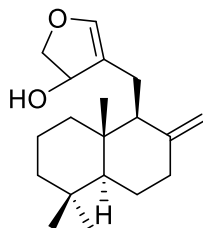


Phụ lục 6.10.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R10**



Phụ lục 6.10.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R10**

Phụ lục 6.11. Dữ liệu phổ của hợp chất **R11**



CTPT: C₁₉H₃₀O₂
M = 290,22

Cấu trúc của hợp chất **R11**

Phụ lục 6.11.1. Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R11**

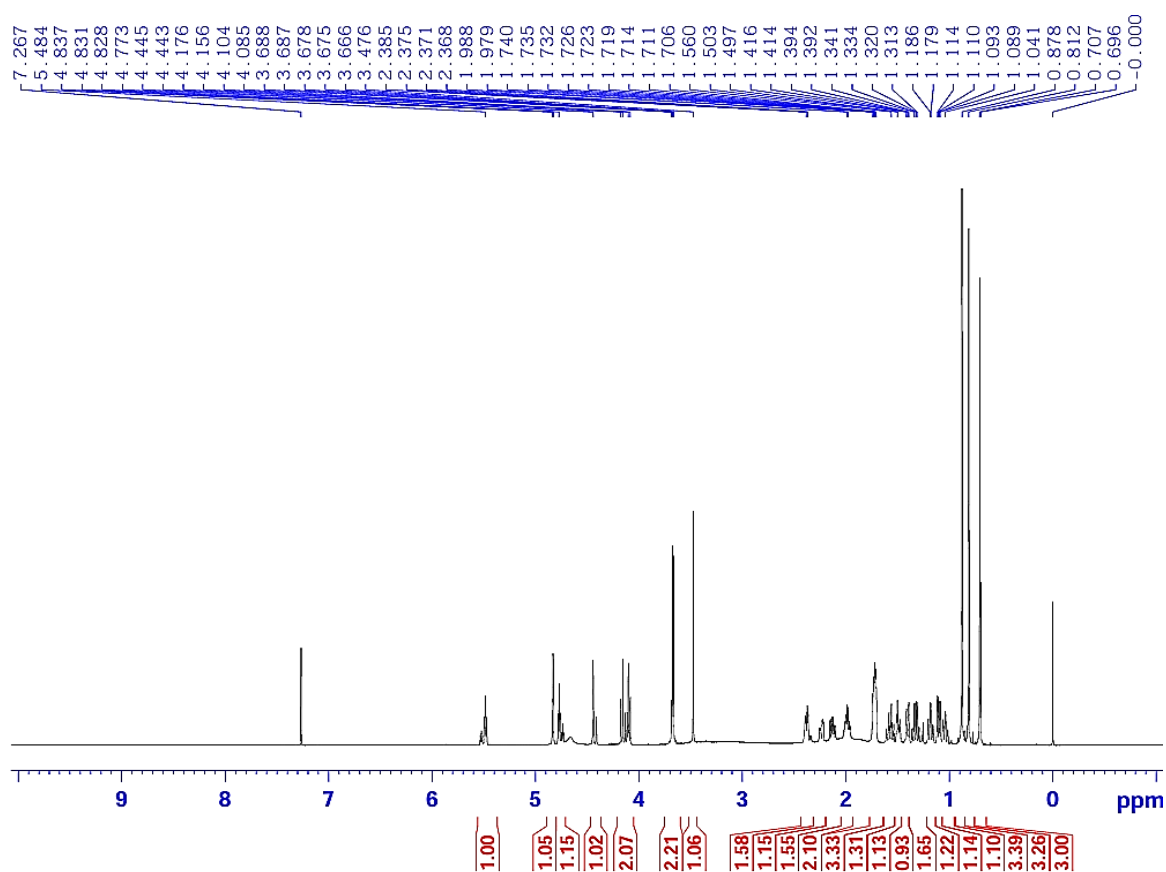
Phụ lục 6.11.2. Phổ ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R11**

Phụ lục 6.11.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R11**

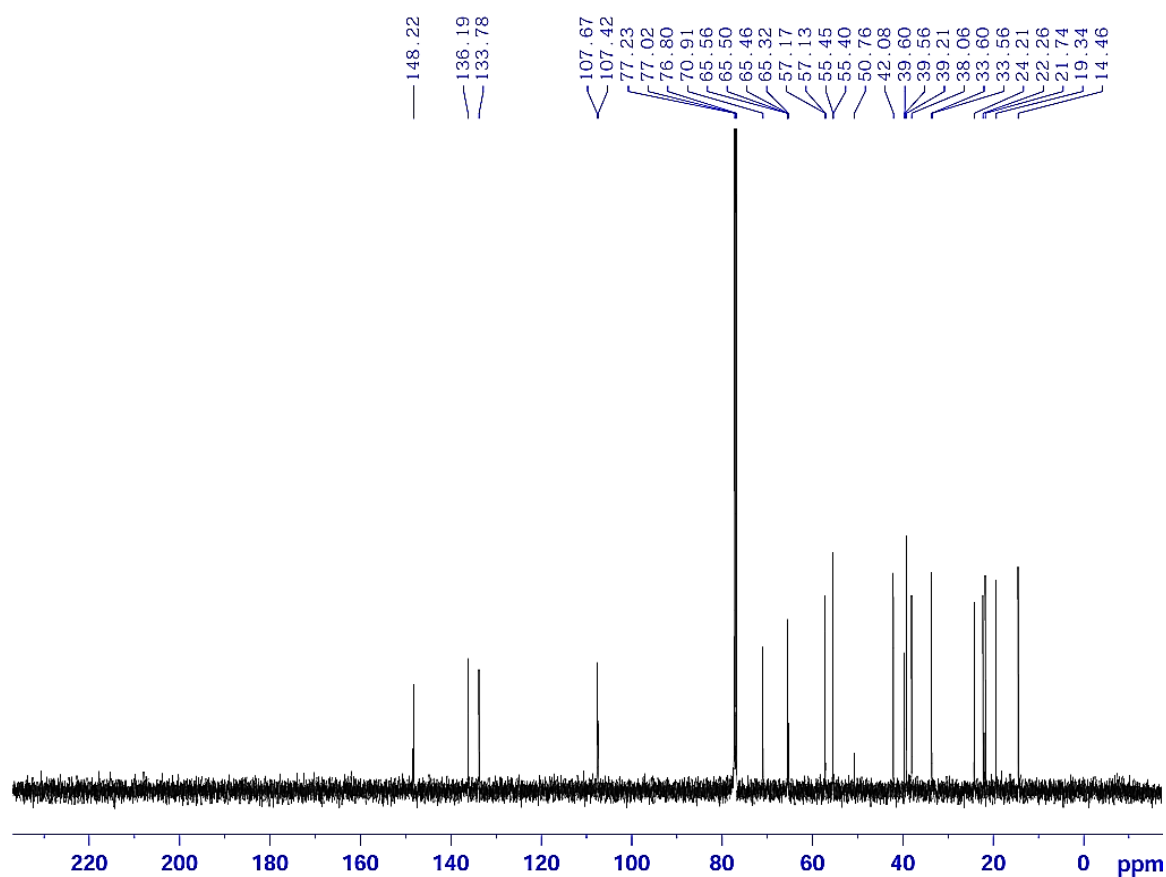
Phụ lục 6.11.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R11**

Phụ lục 6.11.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R11**

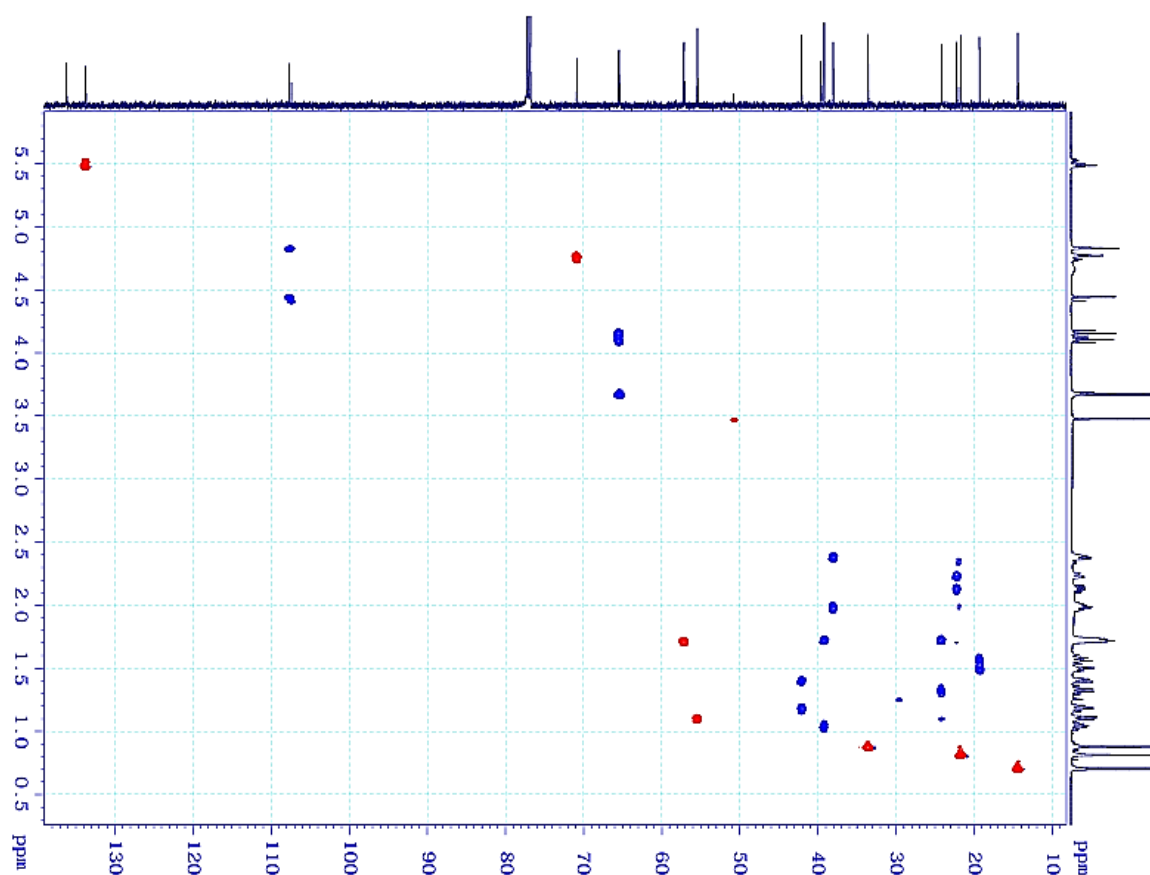
Phụ lục 6.11.6. Phổ ESI-MS của hợp chất **R11**



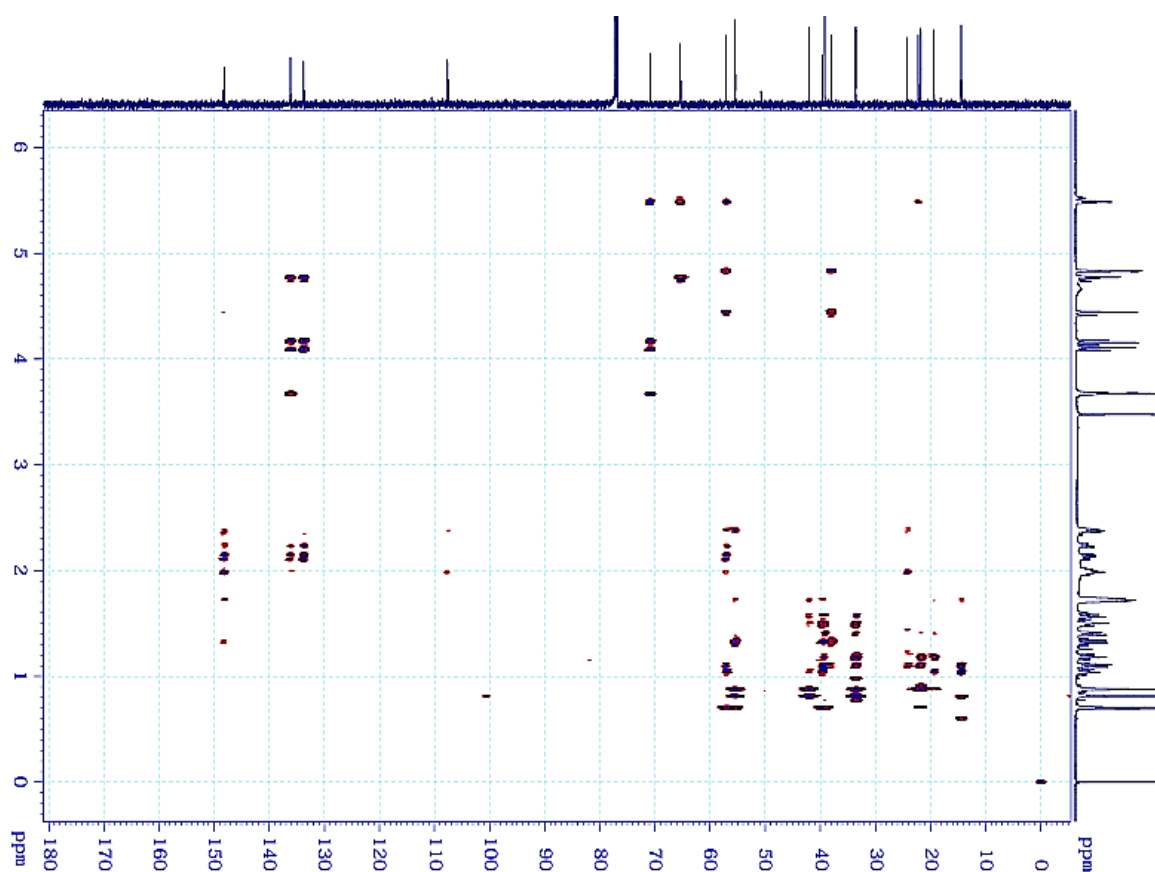
Phụ lục 6.11.1. Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R11**



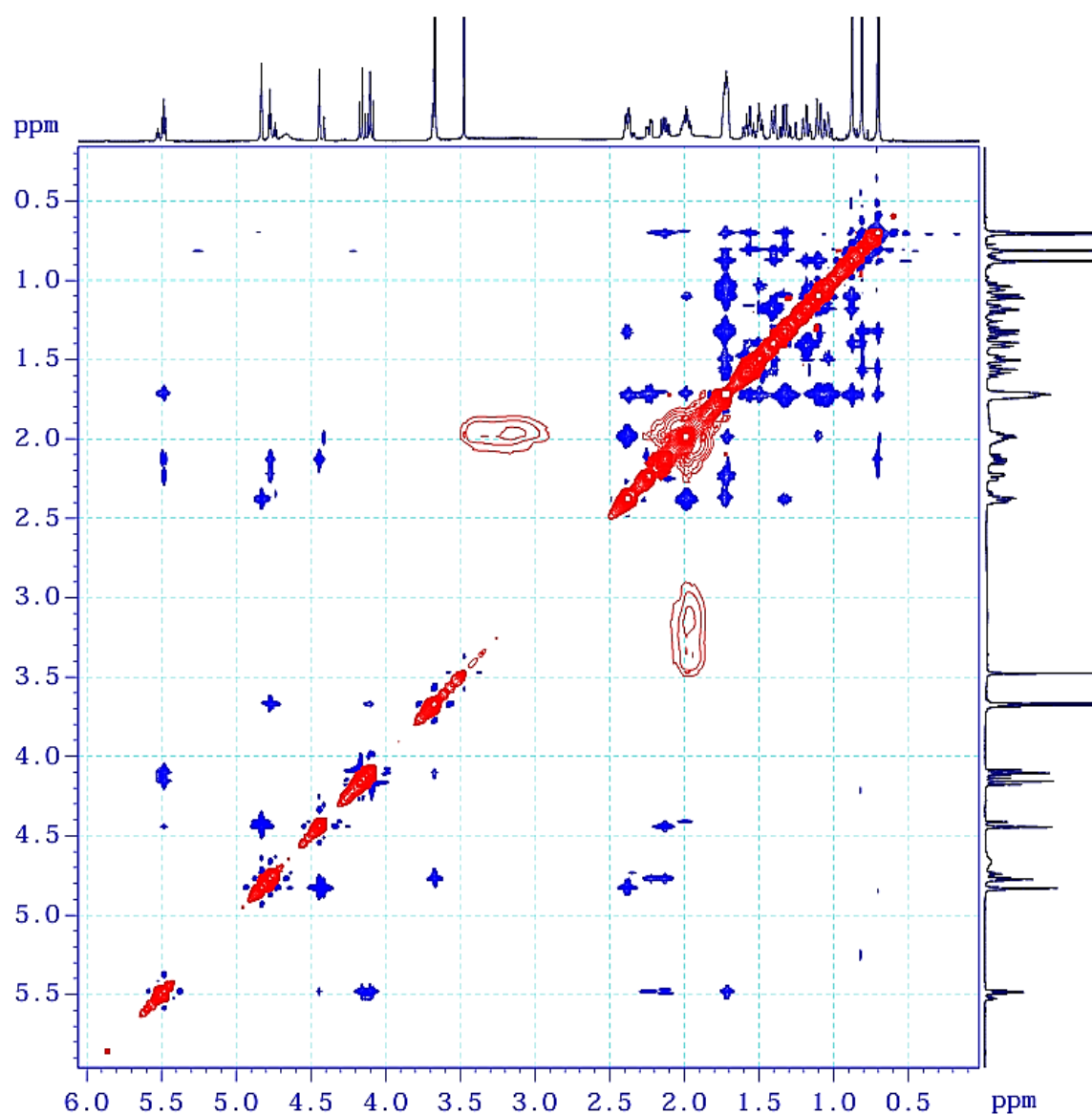
Phụ lục 6.11.2. Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R11**



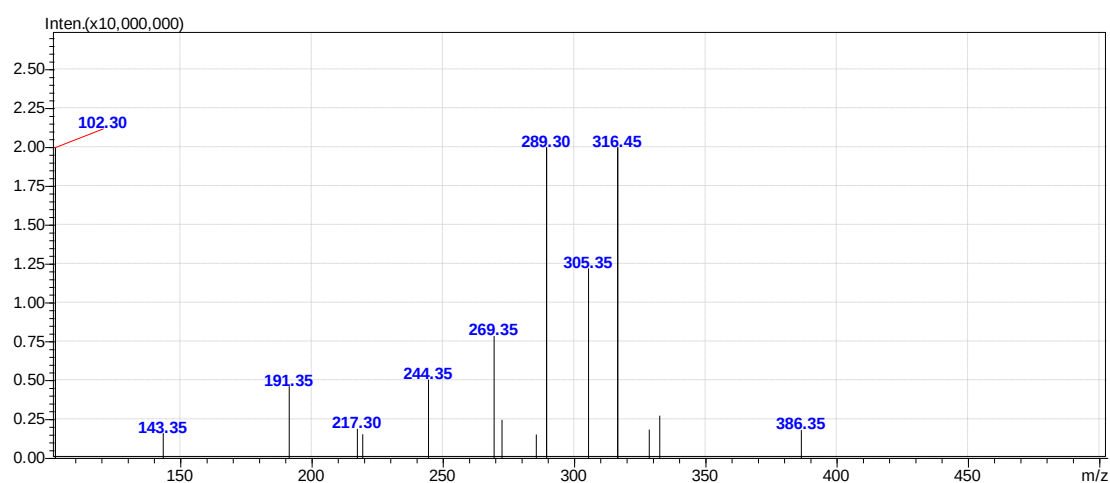
Phụ lục 6.11.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R11**



Phụ lục 6.11.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R11**

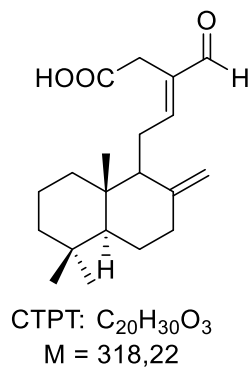


Phụ lục 6.11.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R11**



Phụ lục 6.11.6. Phổ ESI-MS của hợp chất **R11**

Phụ lục 6.12. Dữ liệu phổ của hợp chất **R12**



Cấu trúc của hợp chất **R12**

Phụ lục 6.12.1. Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R12**

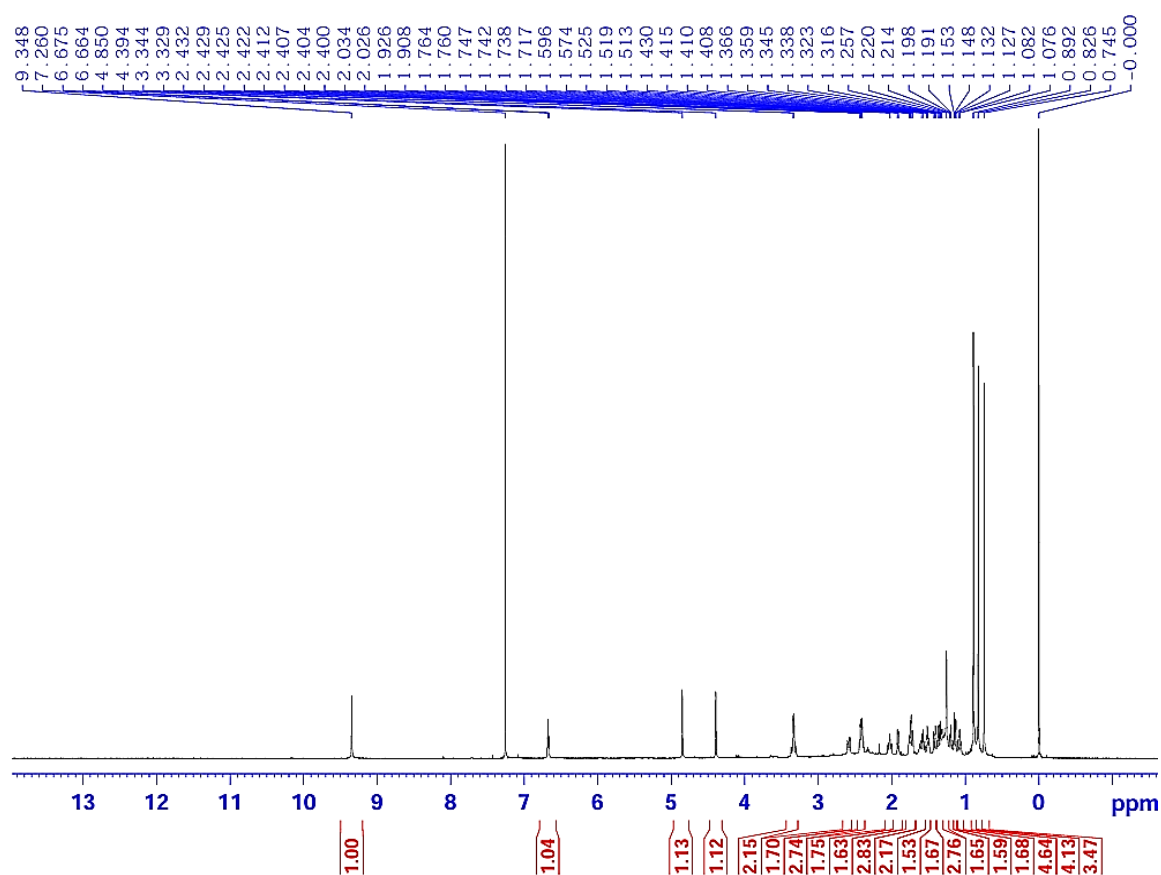
Phụ lục 6.12.2. Phổ ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R12**

Phụ lục 6.12.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R12**

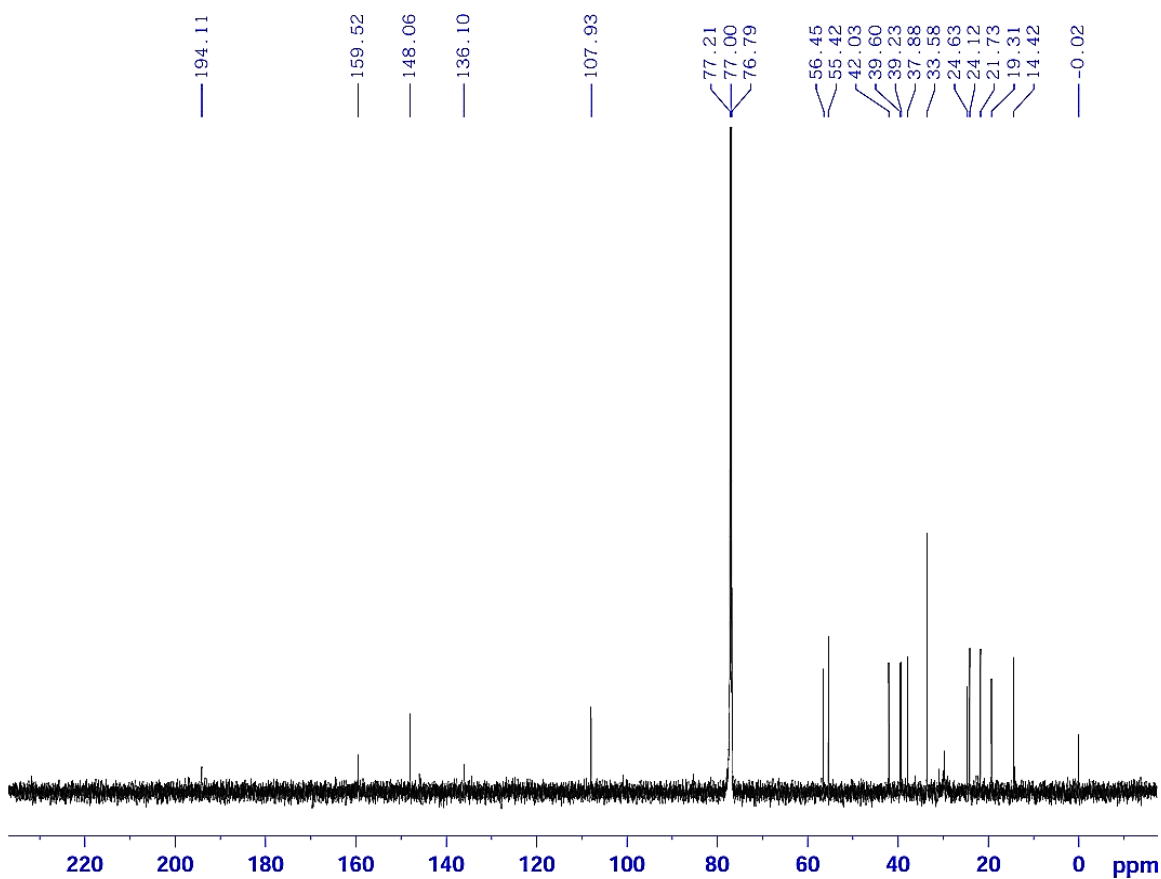
Phụ lục 6.12.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R12**

Phụ lục 6.12.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **R12**

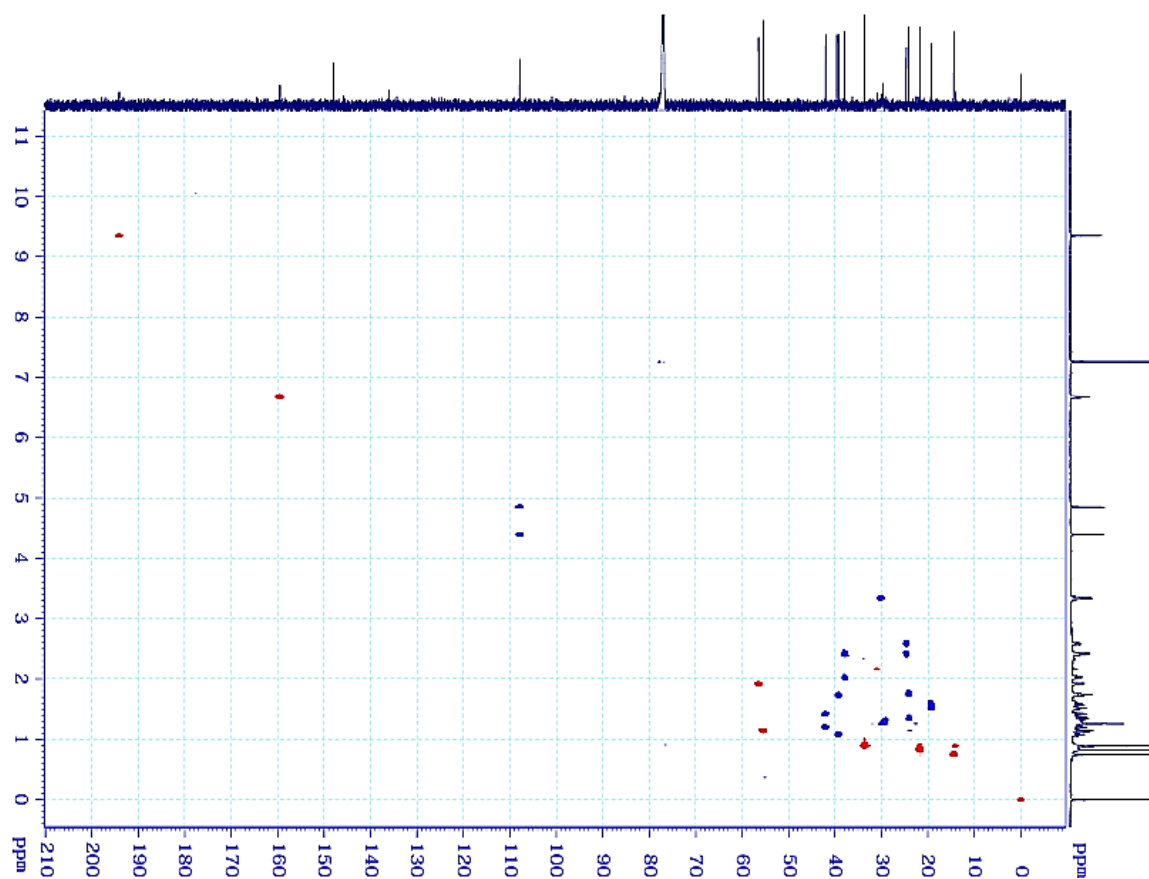
Phụ lục 6.12.6. Phổ ESI-MS của hợp chất **R12**



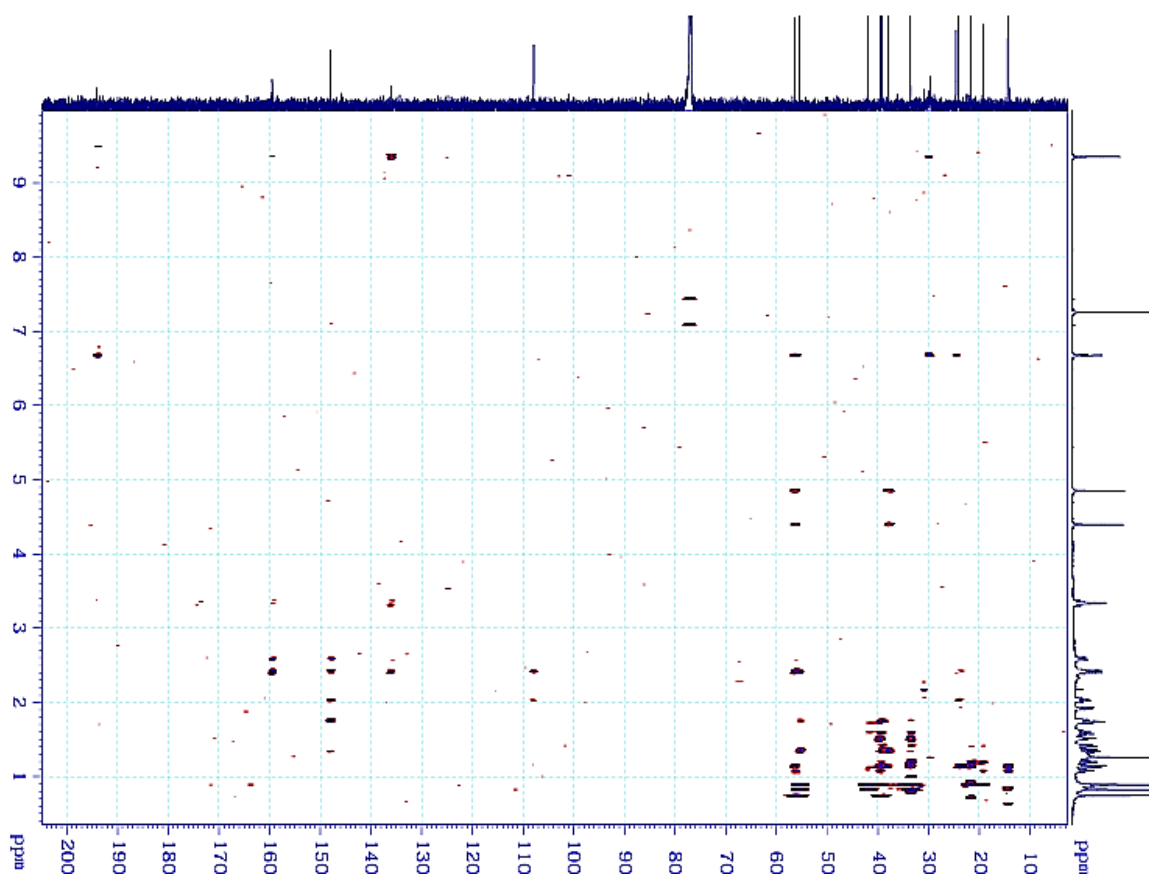
Phụ lục 6.12.1. Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R12**



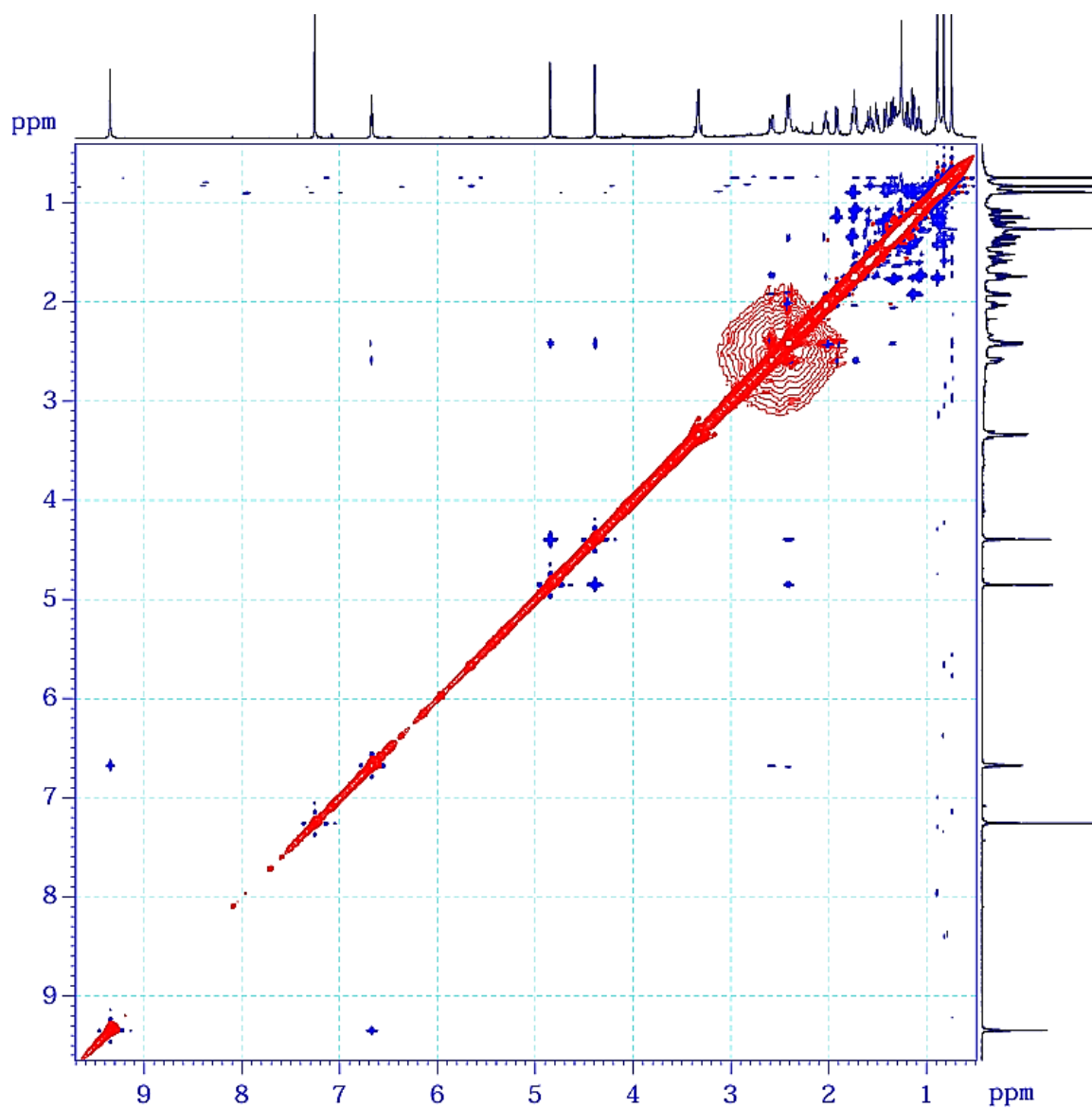
Phụ lục 6.12.2. Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R12**



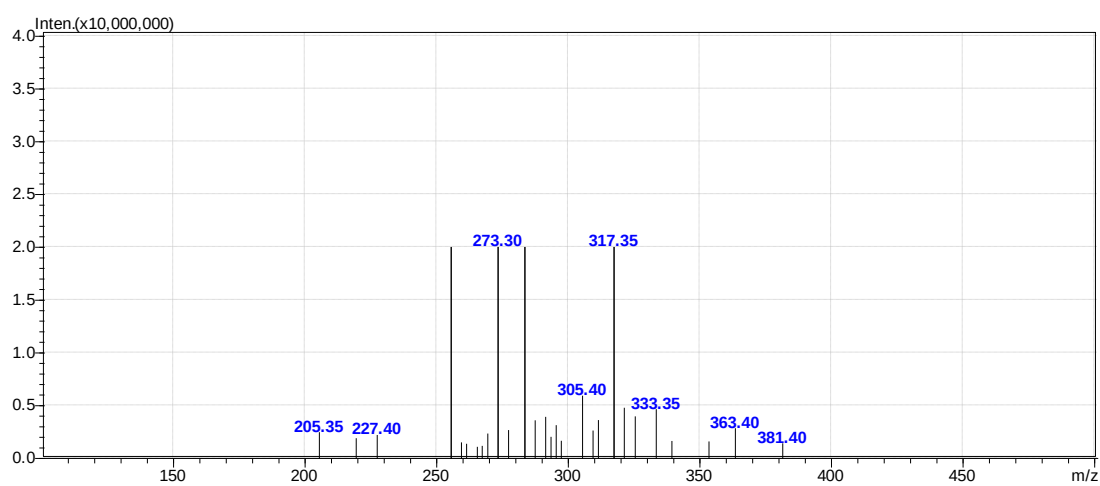
Phụ lục 6.12.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R12**



Phụ lục 6.12.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R12**

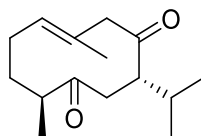


Phụ lục 6.12.5. Phổ NOESY (600/600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **R12**



Phụ lục 6.12.6. Phổ ESI-MS của hợp chất **R12**

Phụ lục 6.13. Dữ liệu phổ của hợp chất **AP1**



CTPT: C₁₅H₂₄O₂
M = 236,18

Cấu trúc của hợp chất **AP1**

Phụ lục 6.13.1. Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **AP1**

Phụ lục 6.13.2. Phổ ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **AP1**

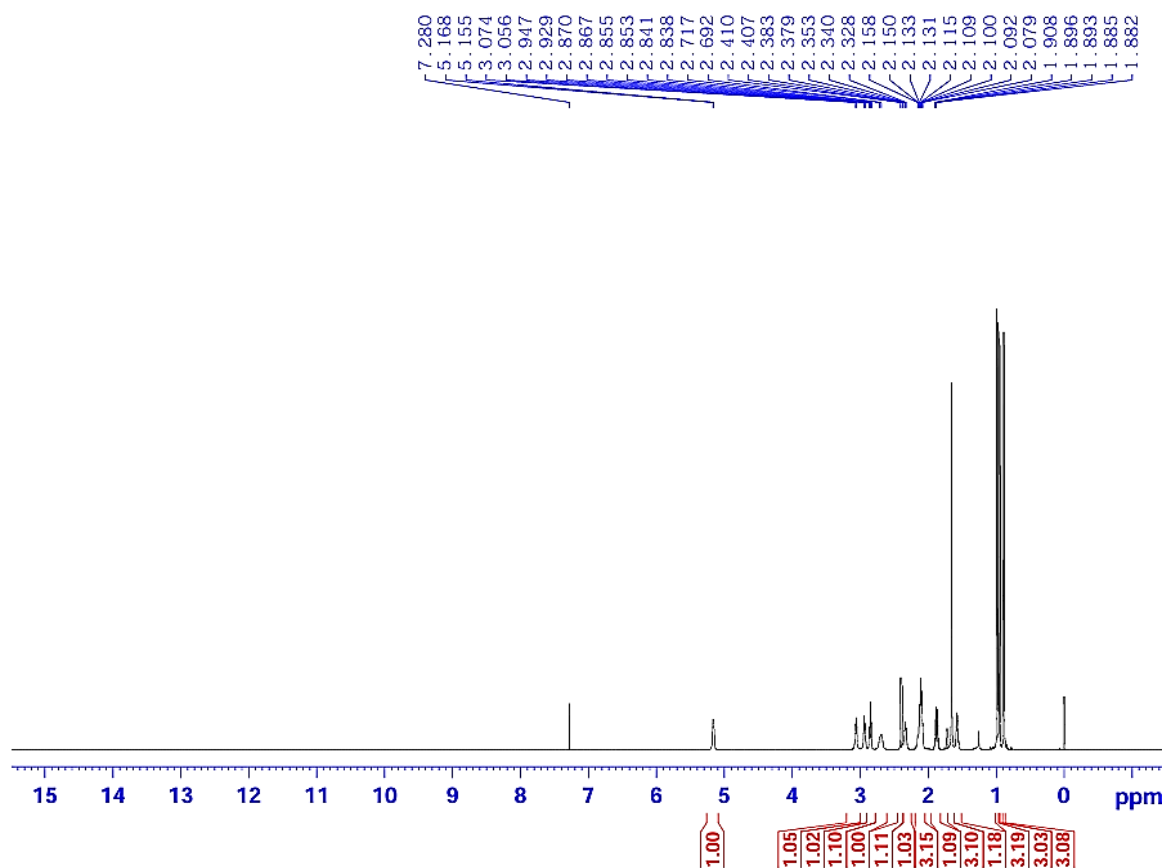
Phụ lục 6.13.3. Phổ HSQC (600/150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **AP1**

Phụ lục 6.13.4. Phổ HMBC (600/150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **AP1**

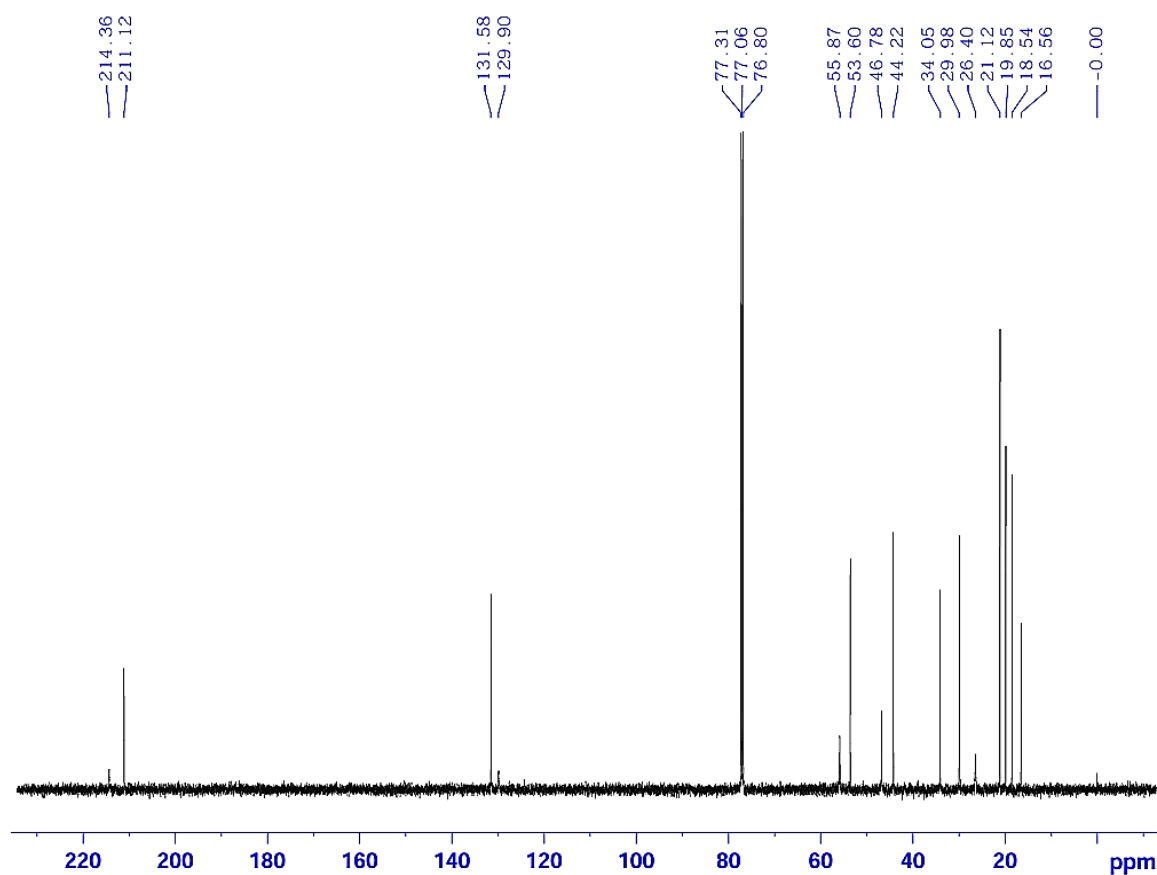
Phụ lục 6.13.5. Phổ COSY (600/600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **AP1**

Phụ lục 6.13.6. Phổ CD của hợp chất **AP1**

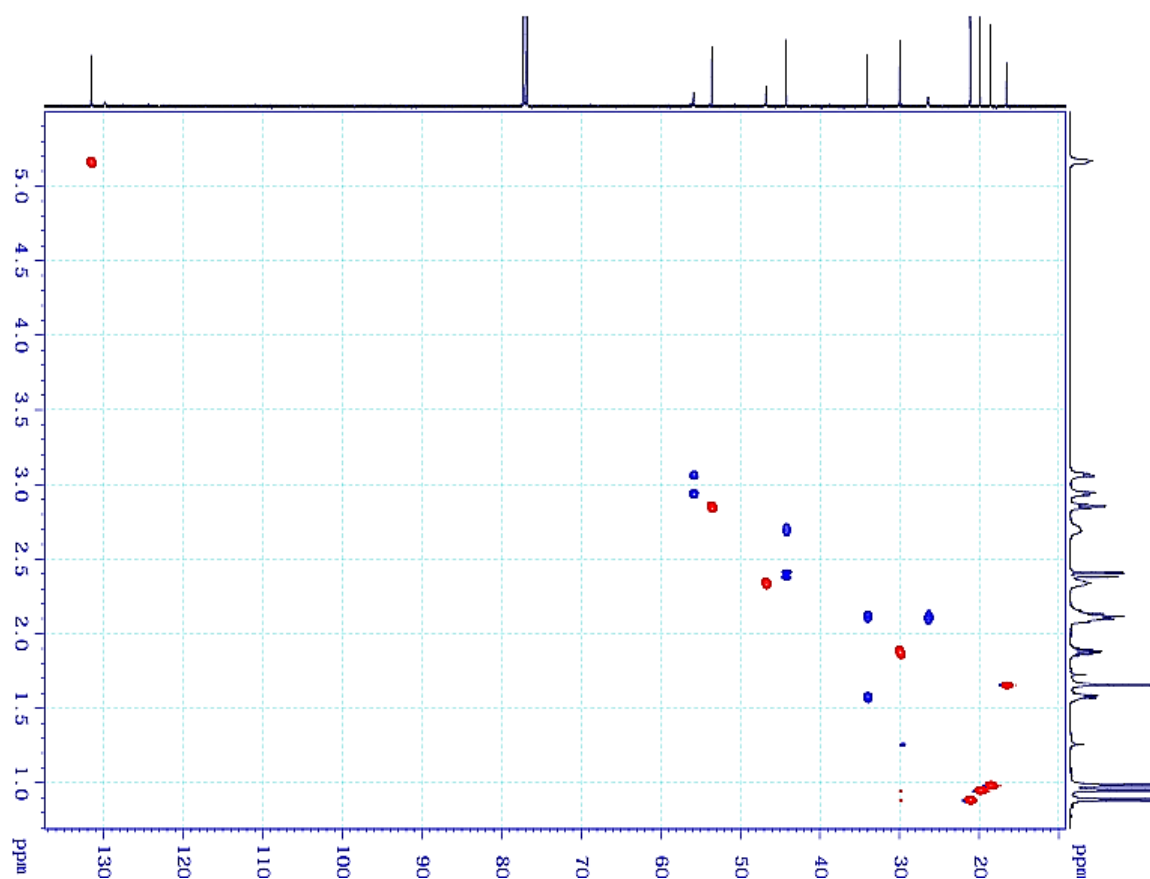
Phụ lục 6.13.7. Phổ ESI-MS của hợp chất **AP1**



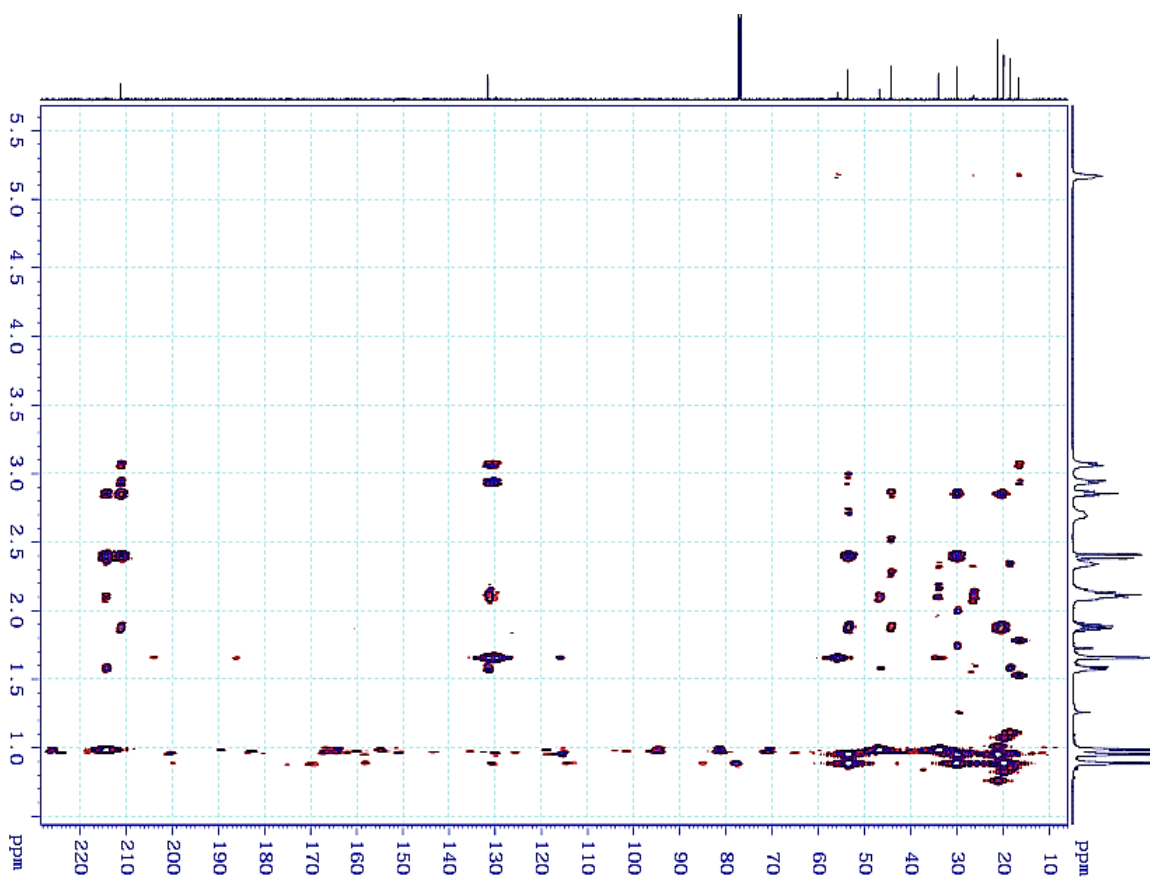
Phụ lục 6.13.1. Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) của hợp chất **AP1**



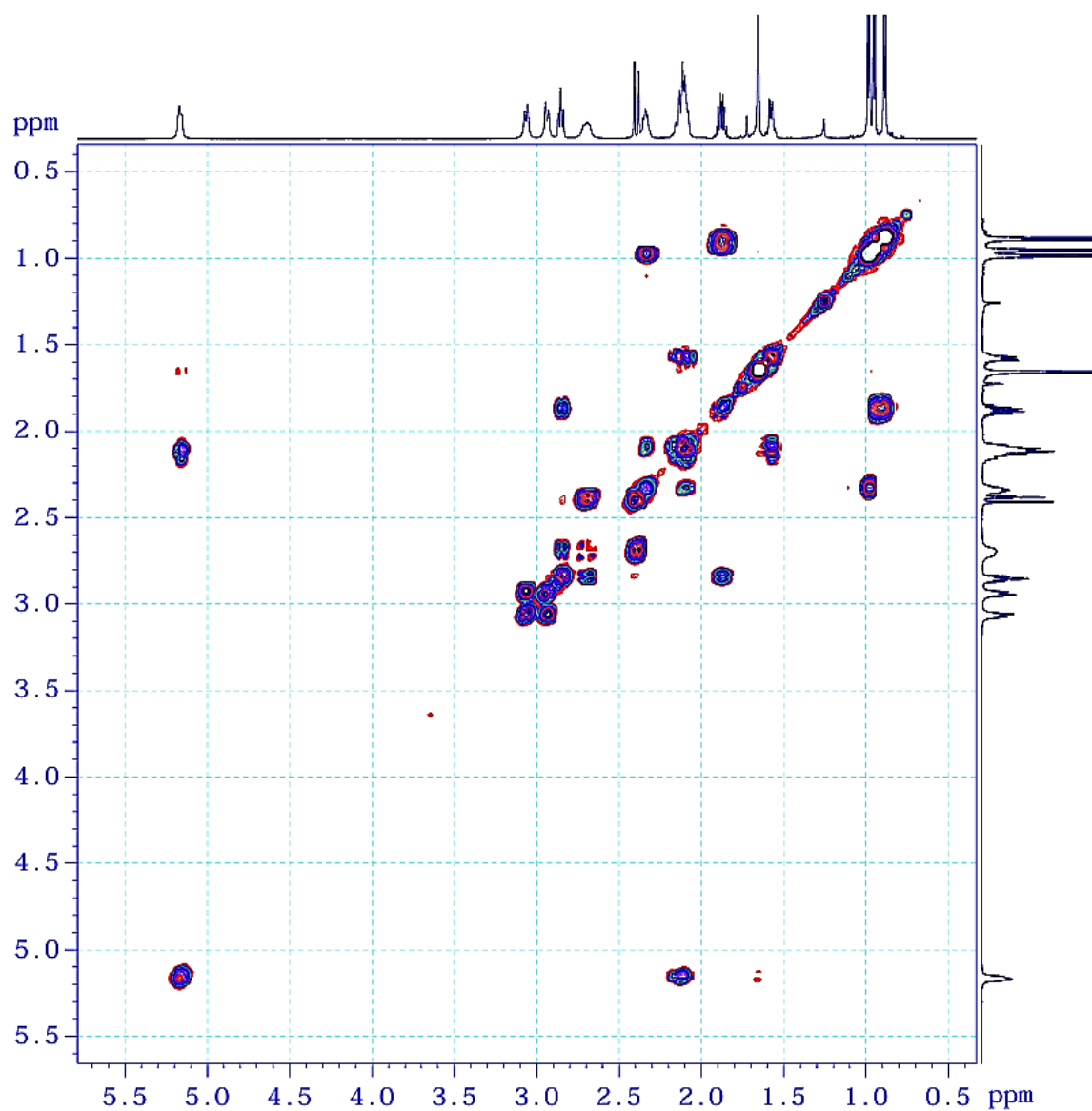
Phụ lục 6.13.2. Phổ ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) của hợp chất **AP1**



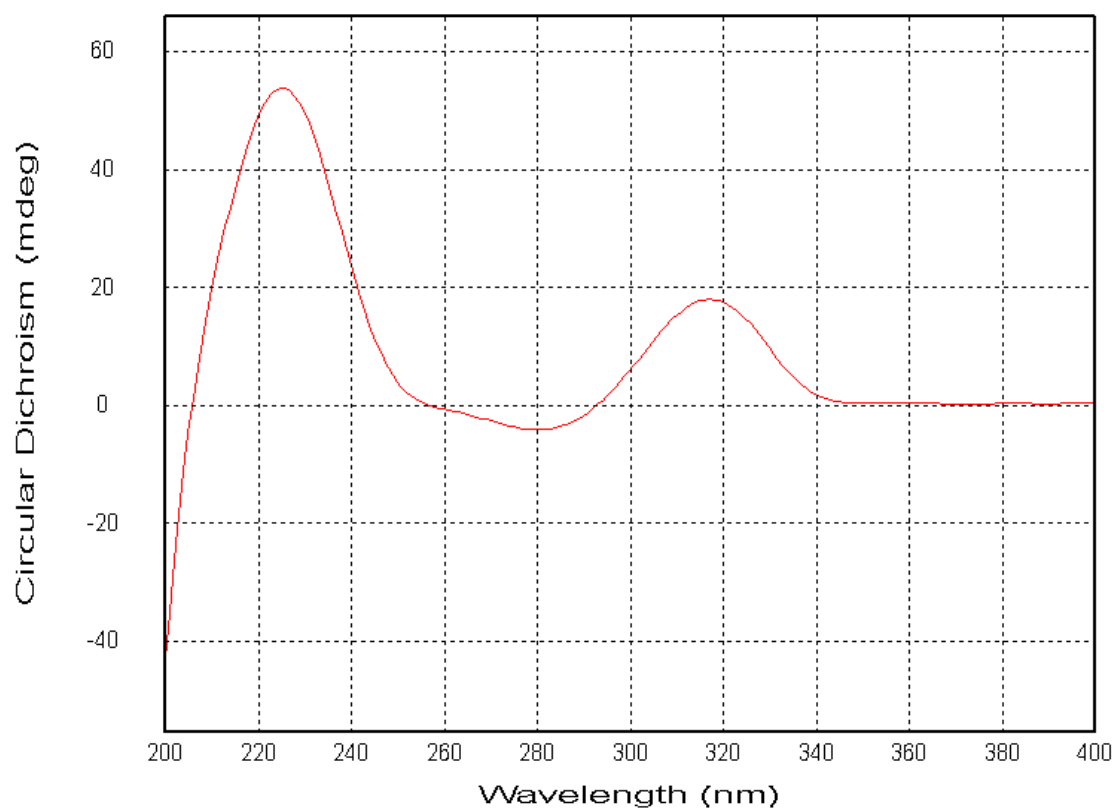
Phụ lục 6.13.3. Phổ HSQC (600/125 MHz, CDCl_3) của hợp chất **AP1**



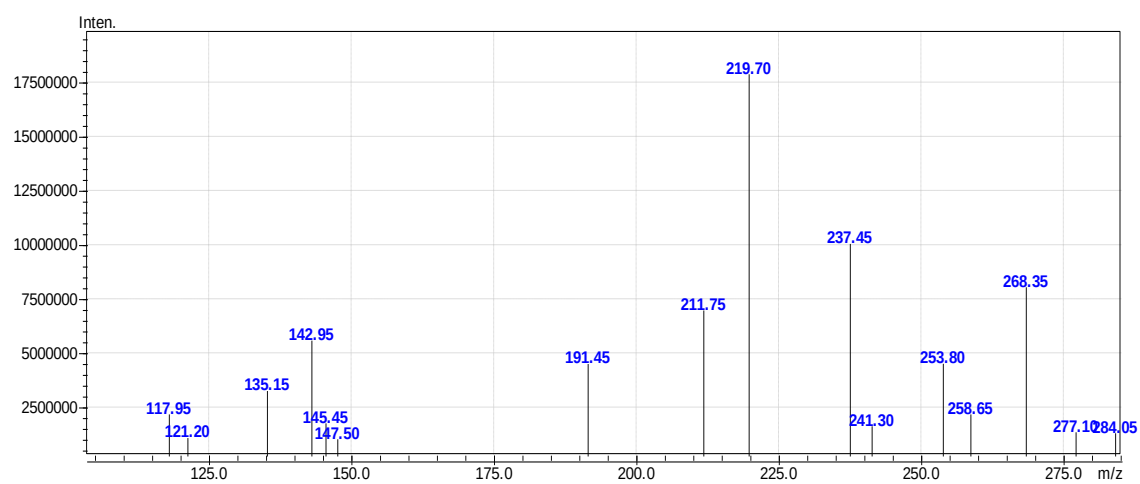
Phụ lục 6.13.4. Phổ HMBC (600/125 MHz, CDCl_3) của hợp chất **AP1**



Phụ lục 6.13.5. Phổ COSY (600/600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **AP1**

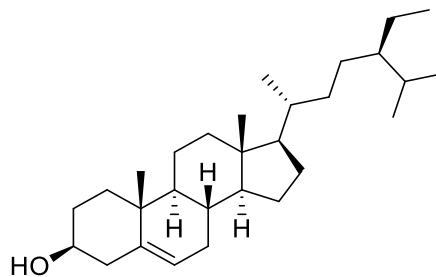


Phụ lục 6.13.6. Phổ CD của hợp chất **AP1**



Phụ lục 6.13.7. Phổ ESI-MS của hợp chất **AP1**

Phụ lục 6.14. Dữ liệu phổ của hợp chất **AP2**

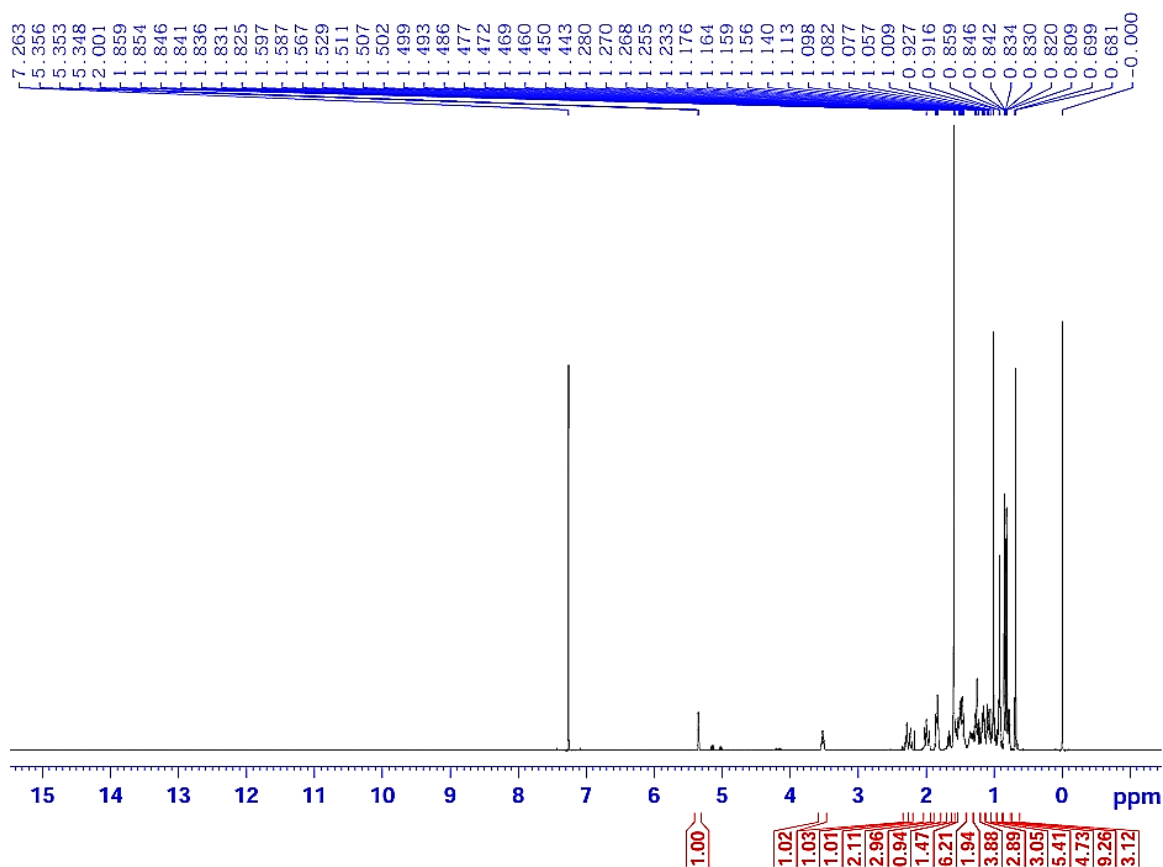


CTPT: $C_{29}H_{50}O$
M = 414,39

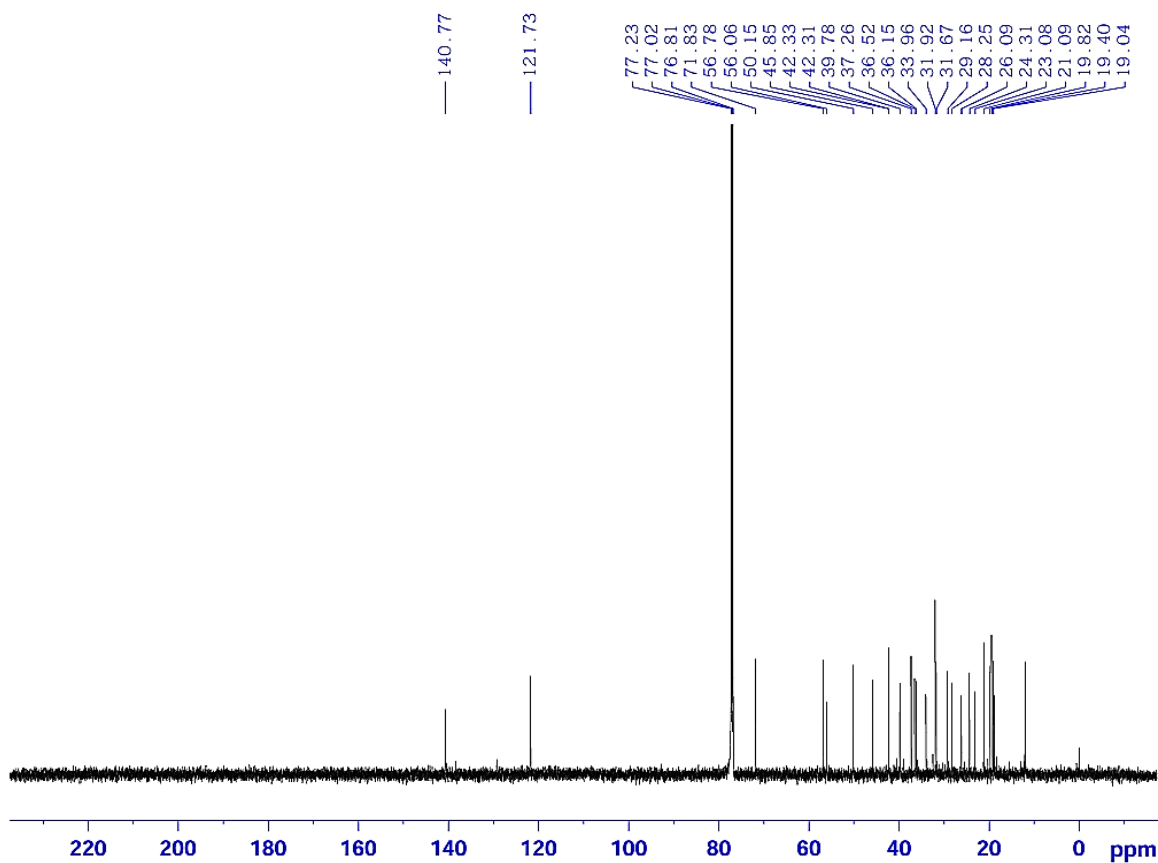
Cấu trúc của hợp chất **AP2**

Phụ lục 6.14.1. Phổ 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) của hợp chất **AP2**

Phụ lục 6.14.2. Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) của hợp chất **AP2**



Phụ lục 6.14.1. Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) của hợp chất **AP2**



Phụ lục 6.14.2. Phổ ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) của hợp chất **AP2**

Phụ lục 7.1. Sắc ký độ độ tinh khiết của hợp chất zedoarondiol (R2)

Chromatogram of the sample at 414 nm. The x-axis represents time in minutes (0 to 80), and the y-axis represents mAU (0 to 500). A major peak is observed at 36.0 minutes, reaching an mAU of approximately 480. Several smaller peaks are labeled with their retention times: 7.57, 9.366, 10.8, 42.6, 49.53, and 68.0 minutes.

PHỤ LỤC 8. PHẦN TRĂM ỨC CHẾ SỰ PHÁT TRIỂN TẾ BÀO UNG THƯ *IN VITRO* CỦA NGHỆ ĐẮNG

Phụ lục 8.1. Phần ức chế sự phát triển tế bào ung thư *in vitro* của tinh dầu từ các bộ phận của Nghệ đắng

Nồng độ (µg/mL)	Tinh dầu thân rễ (EOR)						
	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HT-29	K562	HL-60
100	73,14 ± 2,86	72,21 ± 1,34	72,65 ± 1,45	71,15 ± 1,69	65,73 ± 1,76	94,74 ± 2,66	98,34 ± 2,41
20	9,15 ± 0,83	8,94 ± 0,79	5,56 ± 0,57	10,04 ± 0,89	6,03 ± 0,64	46,94 ± 1,81	38,04 ± 1,86
4	3,87 ± 0,35	5,37 ± 0,52	3,35 ± 0,25	0,85 ± 0,07	3,22 ± 0,31	16,94 ± 0,98	9,04 ± 0,52
0,8	0,35 ± 0,02	1,31 ± 0,12	1,66 ± 0,14	-2,65 ± 0,22	-0,42 ± 0,02	0,16 ± 0,02	3,27 ± 0,18
Nồng độ (µg/mL)	Tinh dầu lá (EOL)						
	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HT-29	K562	HL-60
100	61,22 ± 2,52	82,01 ± 2,85	62,76 ± 2,79	72,39 ± 1,16	82,35 ± 3,57	77,48 ± 2,60	74,49 ± 2,08
20	14,08 ± 1,66	31,08 ± 1,09	18,81 ± 1,49	16,56 ± 0,60	17,21 ± 1,65	21,16 ± 1,94	19,95 ± 1,22
4	9,26 ± 0,92	12,61 ± 0,29	14,80 ± 1,20	5,32 ± 0,29	12,31 ± 0,96	6,91 ± 0,27	-1,88 ± 0,12
0,8	3,01 ± 0,39	4,76 ± 0,18	7,67 ± 0,79	-4,38 ± 0,87	2,21 ± 0,21	-1,89 ± 0,13	-4,93 ± 0,38
Nồng độ (µg/mL)	Ellipticin						
	A549	MCF-7	HepG2	MDA-BA-231	HT-29	K562	HL-60
10	94,06 ± 2,31	92,00 ± 2,37	98,28 ± 2,43	96,69 ± 1,78	95,59 ± 2,22	94,71 ± 2,35	98,34 ± 2,41
2	78,85 ± 0,93	76,61 ± 1,15	78,16 ± 1,58	77,95 ± 1,39	75,18 ± 1,23	80,63 ± 2,30	78,04 ± 1,86
0,4	52,04 ± 1,76	51,29 ± 0,63	51,13 ± 1,04	51,43 ± 1,95	49,31 ± 0,54	52,21 ± 2,19	51,04 ± 2,52
0,08	23,25 ± 0,69	22,22 ± 1,12	22,97 ± 1,36	21,72 ± 0,64	21,26 ± 0,92	23,92 ± 1,26	23,47 ± 1,02

Phụ lục 8.2. Phần ức chế sự phát triển tế bào ung thư *in vitro* của cao chiết từ thân rễ Nghệ đắng

Nồng độ (µg/mL)	RT (Cao EtOH 70%)							
	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HT-29	K562	MB49	JB6-C141
50	58,20 ± 1,36	62,49 ± 1,67	55,63 ± 3,12	58,20 ± 4,30	56,94 ± 2,58	60,87 ± 2,33	60,85 ± 2,99	58,24 ± 3,62
30	50,17 ± 1,55	52,87 ± 2,59	46,99 ± 4,94	49,70 ± 6,07	47,69 ± 3,91	51,98 ± 4,23	51,48 ± 5,38	49,28 ± 4,88
10	41,44 ± 3,53	42,42 ± 4,58	37,76 ± 5,24	40,46 ± 7,26	37,62 ± 4,94	42,32 ± 5,90	41,29 ± 5,54	39,54 ± 4,79
3	31,27 ± 3,31	30,24 ± 4,42	26,90 ± 6,64	29,69 ± 6,51	25,89 ± 5,27	31,06 ± 5,17	29,42 ± 7,11	28,19 ± 6,43
1	21,15 ± 1,64	18,11 ± 2,02	18,04 ± 2,40	20,97 ± 2,19	16,21 ± 1,52	21,84 ± 1,94	19,60 ± 2,20	18,88 ± 2,32
Nồng độ (µg/mL)	RH (Cao <i>n</i> -hexan)							
	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HT-29	K562	MB49	JB6-C141
50	73,20 ± 3,80	80,47 ± 2,85	71,63 ± 4,00	74,10 ± 2,10	74,25 ± 2,75	77,49 ± 3,03	78,37 ± 3,58	75,00 ± 3,35
30	66,67 ± 2,30	72,64 ± 5,53	64,67 ± 2,92	67,18 ± 2,92	66,72 ± 2,09	70,26 ± 1,16	70,74 ± 2,99	67,71 ± 3,46
10	54,50 ± 1,85	58,07 ± 2,62	51,60 ± 4,97	54,30 ± 4,97	52,69 ± 2,86	56,78 ± 3,86	56,54 ± 4,98	54,12 ± 3,90
3	43,73 ± 4,00	45,17 ± 1,84	40,16 ± 7,59	42,89 ± 7,64	40,26 ± 6,87	44,86 ± 5,83	43,97 ± 8,14	42,10 ± 8,18
1	30,24 ± 1,84	29,00 ± 4,15	25,84 ± 4,92	28,60 ± 4,60	24,70 ± 3,52	29,91 ± 3,10	28,21 ± 4,91	27,03 ± 4,90
Nồng độ (µg/mL)	RE (Cao EtOAc)							
	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HT-29	K562	MB49	JB6-C141
50	72,28 ± 3,99	79,36 ± 5,39	70,73 ± 7,33	73,12 ± 8,14	73,19 ± 6,96	76,47 ± 6,06	77,29 ± 8,02	73,97 ± 8,09
30	61,19 ± 2,50	66,07 ± 2,10	58,79 ± 2,70	61,37 ± 3,41	60,40 ± 2,82	64,19 ± 1,23	64,34 ± 3,08	61,59 ± 4,04
10	50,69 ± 1,39	53,49 ± 2,04	47,69 ± 4,18	50,25 ± 5,83	48,28 ± 3,76	52,56 ± 3,62	52,08 ± 4,54	49,86 ± 4,70
3	39,71 ± 1,64	40,34 ± 2,76	35,85 ± 4,70	38,63 ± 5,02	35,62 ± 3,76	40,40 ± 3,18	39,27 ± 4,71	37,60 ± 5,01
1	27,36 ± 5,17	25,55 ± 6,73	22,84 ± 7,63	25,55 ± 7,28	21,37 ± 5,93	26,72 ± 7,32	24,85 ± 7,85	23,81 ± 5,94
Nồng độ (µg/mL)	RW (Cao nước)							
	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HT-29	K562	MB49	JB6-C141
50	72,52 ± 3,66	79,64 ± 3,73	70,91 ± 3,32	73,37 ± 5,32	73,46 ± 3,17	76,73 ± 4,60	77,57 ± 3,61	74,23 ± 2,41
30	61,40 ± 1,72	66,33 ± 3,21	58,97 ± 5,40	61,60 ± 6,27	60,64 ± 4,30	64,42 ± 4,49	64,59 ± 5,57	61,82 ± 5,25
10	50,24 ± 2,08	52,96 ± 2,95	47,16 ± 5,12	49,78 ± 5,44	47,77 ± 4,40	52,06 ± 3,37	51,56 ± 5,53	49,36 ± 5,82

Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)	RW (Cao nước)							
	A549	MCF-7	HepG2	MDA- MB-231	HT-29	K562	MB49	JB6- C141
3	40,06 $\pm$ 2,32	40,76 $\pm$ 3,63	36,48 $\pm$ 5,72	39,00 $\pm$ 5,32	36,02 $\pm$ 4,08	40,78 $\pm$ 4,12	39,67 $\pm$ 5,70	37,99 $\pm$ 5,26
1	28,06 $\pm$ 4,54	26,39 $\pm$ 6,09	23,45 $\pm$ 7,85	26,29 $\pm$ 6,71	22,18 $\pm$ 5,84	27,49 $\pm$ 6,45	25,67 $\pm$ 8,05	24,55 $\pm$ 6,67
Doxorubicin								
Nồng độ (nM)	A549	Nồng độ (μM)	MCF-7	Nồng độ (μM)	HepG2	Nồng độ (μM)	MDA- MB 231	
200	70,84 $\pm$ 4,79	10	61,27 $\pm$ 0,88	1	72,73 $\pm$ 2,91	10	63,09 $\pm$ 2,98	
100	54,60 $\pm$ 4,52	8	49,10 $\pm$ 3,73	0,5	64,00 $\pm$ 4,11	8	53,55 $\pm$ 2,61	
50	35,31 $\pm$ 10,03	5	39,49 $\pm$ 0,73	0,25	50,24 $\pm$ 0,69	5	42,56 $\pm$ 2,78	
10	22,33 $\pm$ 6,08	3	30,06 $\pm$ 4,16	0,1	38,98 $\pm$ 4,06	3	32,08 $\pm$ 3,55	
Nồng độ (nM)	HT- 29	Nồng độ (μM)	K562	Nồng độ (μM)	MB49	Nồng độ (μM)	JB6- C141	
14	50,31 $\pm$ 1,90	10	67,68 $\pm$ 4,95	10	78,02 $\pm$ 3,43	10	54,49 $\pm$ 6,39	
10	44,83 $\pm$ 3,11	8	62,02 $\pm$ 4,19	3	64,10 $\pm$ 3,50	8	48,02 $\pm$ 2,28	
3	37,59 $\pm$ 3,48	4	45,59 $\pm$ 5,99	1	51,96 $\pm$ 4,97	4	32,68 $\pm$ 3,82	
1	26,05 $\pm$ 3,23	2	30,14 $\pm$ 4,77	0,3	36,02 $\pm$ 5,41	2	22,26 $\pm$ 3,77	

**Phụ lục 8.3. Phần ức chế sự phát triển tế bào ung thư *in vitro* của cao chiết từ
phần trên mặt đất Nghệ đắng**

Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)	APT (Cao EtOH 70%)						
	A549	MCF-7	HepG2	MDA- MB-231	HT-29	K562	HL-60
100	23,51 $\pm$ 1,89	61,73 $\pm$ 2,51	38,45 $\pm$ 2,04	57,53 $\pm$ 2,50	58,46 $\pm$ 0,90	34,27 $\pm$ 2,26	23,83 $\pm$ 2,83
20	6,55 $\pm$ 0,29	20,61 $\pm$ 1,45	12,57 $\pm$ 1,08	13,12 $\pm$ 1,07	17,84 $\pm$ 1,72	19,00 $\pm$ 1,50	12,82 $\pm$ 1,02
4	2,38 $\pm$ 0,19	8,83 $\pm$ 0,71	3,67 $\pm$ 0,36	5,48 $\pm$ 0,40	5,98 $\pm$ 0,11	5,60 $\pm$ 0,33	-5,99 $\pm$ 0,38
0,8	-5,29 $\pm$ 0,27	-8,66 $\pm$ 0,50	-3,14 $\pm$ 0,21	-2,26 $\pm$ 0,13	-3,60 $\pm$ 0,30	2,47 $\pm$ 0,13	-9,55 $\pm$ 0,75
Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)	APH (Cao <i>n</i> -hexan)						
	A549	MCF-7	HepG2	MDA- MB-231	HT-29	K562	HL-60
100	55,64 $\pm$ 2,35	72,39 $\pm$ 2,61	67,71 $\pm$ 2,41	60,61 $\pm$ 2,62	82,72 $\pm$ 2,65	88,53 $\pm$ 2,89	72,89 $\pm$ 2,83
20	17,67 $\pm$ 1,55	26,61 $\pm$ 2,02	18,75 $\pm$ 1,44	34,22 $\pm$ 1,07	25,62 $\pm$ 1,02	18,09 $\pm$ 1,09	15,73 $\pm$ 0,66
4	5,45 $\pm$ 0,46	13,56 $\pm$ 1,01	11,13 $\pm$ 1,01	6,13 $\pm$ 0,22	10,07 $\pm$ 1,05	4,61 $\pm$ 0,29	0,39 $\pm$ 0,02
0,8	2,59 $\pm$ 0,27	4,76 $\pm$ 0,31	-3,20 $\pm$ 0,85	2,02 $\pm$ 0,19	2,69 $\pm$ 0,27	-4,69 $\pm$ 0,39	-4,38 $\pm$ 0,33
Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)	APE (Cao EtOAc)						
	A549	MCF-7	HepG2	MDA- MB-231	HT-29	K562	HL-60
100	24,59 $\pm$ 1,06	39,22 $\pm$ 2,30	62,85 $\pm$ 2,73	45,55 $\pm$ 1,06	58,35 $\pm$ 2,40	21,51 $\pm$ 1,84	27,82 $\pm$ 2,49
20	12,51 $\pm$ 0,85	20,09 $\pm$ 1,11	14,74 $\pm$ 1,15	13,49 $\pm$ 0,74	19,96 $\pm$ 0,56	10,20 $\pm$ 1,05	5,63 $\pm$ 0,29
4	2,17 $\pm$ 0,14	5,90 $\pm$ 0,33	6,20 $\pm$ 0,68	10,05 $\pm$ 0,59	12,36 $\pm$ 1,8	-4,10 $\pm$ 0,18	-1,80 $\pm$ 0,19
0,8	1,54 $\pm$ 0,07	-1,29 $\pm$ 0,12	3,76 $\pm$ 0,27	3,80 $\pm$ 0,12	-2,49 $\pm$ 0,15	-9,40 $\pm$ 0,36	-2,97 $\pm$ 0,16
Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)	APW (Cao nước)						
	A549	MCF-7	HepG2	MDA- MB-231	HT-29	K562	HL-60
100	25,47 $\pm$ 1,10	42,84 $\pm$ 2,39	18,73 $\pm$ 1,72	32,49 $\pm$ 2,68	38,89 $\pm$ 2,26	25,99 $\pm$ 1,99	34,51 $\pm$ 6,79
20	8,46 $\pm$ 0,67	28,32 $\pm$ 1,76	10,43 $\pm$ 0,96	17,63 $\pm$ 1,08	25,53 $\pm$ 1,52	10,87 $\pm$ 0,66	14,34 $\pm$ 1,49
4	5,24 $\pm$ 0,27	17,09 $\pm$ 1,01	-2,72 $\pm$ 0,23	12,47 $\pm$ 0,11	10,00 $\pm$ 0,97	7,17 $\pm$ 0,62	-1,64 $\pm$ 0,14
0,8	1,98 $\pm$ 0,14	5,76 $\pm$ 0,48	9,49 $\pm$ 0,96	2,98 $\pm$ 0,24	1,69 $\pm$ 0,49	6,50 $\pm$ 0,19	-3,36 $\pm$ 0,16

Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)	Ellipticin						
	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HT-29	K562	HL-60
10	85,10 $\pm$ 1,21	93,18 $\pm$ 2,80	99,30 $\pm$ 1,11	86,81 $\pm$ 1,59	96,71 $\pm$ 1,92	83,65 $\pm$ 2,54	80,59 $\pm$ 2,14
2	78,80 $\pm$ 2,30	72,24 $\pm$ 1,88	89,34 $\pm$ 0,23	76,76 $\pm$ 0,58	73,44 $\pm$ 1,75	76,01 $\pm$ 1,63	74,49 $\pm$ 1,94
0,4	49,21 $\pm$ 1,09	51,38 $\pm$ 1,42	51,90 $\pm$ 1,23	50,28 $\pm$ 1,30	49,25 $\pm$ 1,39	48,00 $\pm$ 1,55	49,47 $\pm$ 1,36
0,08	22,03 $\pm$ 0,76	23,13 $\pm$ 1,23	23,48 $\pm$ 2,97	23,42 $\pm$ 0,74	22,23 $\pm$ 1,11	20,21 $\pm$ 1,29	22,50 $\pm$ 0,77

**Phụ lục 8.4. Phần ức chế sự phát triển tế bào ung thư *in vitro* của các hợp chất
phân lập từ thân rễ Nghệ đắng**

R1					
Nồng độ (μM)	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HL-60
50	70,07 $\pm$ 1,30	60,19 $\pm$ 1,17	55,56 $\pm$ 1,75	60,50 $\pm$ 1,10	61,75 $\pm$ 1,49
30	63,97 $\pm$ 3,10	56,37 $\pm$ 2,27	52,25 $\pm$ 1,55	56,48 $\pm$ 2,25	57,63 $\pm$ 2,65
10	55,91 $\pm$ 4,82	50,98 $\pm$ 3,39	47,25 $\pm$ 1,96	50,83 $\pm$ 3,25	51,42 $\pm$ 2,83
3	49,93 $\pm$ 2,42	44,78 $\pm$ 2,10	41,51 $\pm$ 1,60	44,32 $\pm$ 1,77	44,27 $\pm$ 2,36
1	33,86 $\pm$ 3,29	32,99 $\pm$ 4,35	30,58 $\pm$ 4,89	31,96 $\pm$ 4,71	30,70 $\pm$ 6,13
R2					
Nồng độ (μM)	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HL-60
50	76,36 $\pm$ 3,44	67,92 $\pm$ 1,14	62,72 $\pm$ 0,64	68,60 $\pm$ 1,01	70,65 $\pm$ 0,83
30	69,27 $\pm$ 4,83	61,46 $\pm$ 1,83	56,74 $\pm$ 2,52	61,83 $\pm$ 2,39	63,21 $\pm$ 2,94
10	60,58 $\pm$ 1,48	52,36 $\pm$ 1,34	48,30 $\pm$ 0,45	52,28 $\pm$ 1,19	52,72 $\pm$ 1,11
3	49,31 $\pm$ 1,50	43,07 $\pm$ 1,44	39,69 $\pm$ 1,09	42,53 $\pm$ 0,95	42,02 $\pm$ 0,78
1	35,77 $\pm$ 3,43	31,90 $\pm$ 2,80	29,34 $\pm$ 2,14	30,81 $\pm$ 3,08	29,14 $\pm$ 3,19
R3					
Nồng độ (μM)	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HL-60
50	75,39 $\pm$ 2,87	64,58 $\pm$ 2,29	59,63 $\pm$ 2,79	65,10 $\pm$ 2,72	66,80 $\pm$ 2,81
30	71,68 $\pm$ 2,94	60,24 $\pm$ 1,61	55,61 $\pm$ 1,03	60,55 $\pm$ 1,60	61,80 $\pm$ 1,40
10	56,65 $\pm$ 4,95	51,66 $\pm$ 1,94	47,66 $\pm$ 0,98	51,55 $\pm$ 1,88	51,92 $\pm$ 1,80
3	48,39 $\pm$ 4,48	42,31 $\pm$ 3,82	38,98 $\pm$ 3,50	41,73 $\pm$ 3,64	41,14 $\pm$ 3,84
1	33,97 $\pm$ 5,08	27,87 $\pm$ 3,86	25,60 $\pm$ 3,81	26,58 $\pm$ 4,50	24,50 $\pm$ 5,08
R4					
Nồng độ (μM)	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HL-60
50	75,77 $\pm$ 3,30	64,90 $\pm$ 2,64	59,92 $\pm$ 3,46	65,43 $\pm$ 3,090	67,16 $\pm$ 3,48
30	70,78 $\pm$ 3,74	60,78 $\pm$ 3,19	56,10 $\pm$ 2,99	61,11 $\pm$ 3,07	62,42 $\pm$ 3,37
10	59,65 $\pm$ 1,75	51,60 $\pm$ 1,64	47,60 $\pm$ 1,37	51,48 $\pm$ 1,16	51,85 $\pm$ 1,45
3	45,69 $\pm$ 5,42	41,36 $\pm$ 3,76	38,10 $\pm$ 3,60	40,73 $\pm$ 3,65	40,04 $\pm$ 4,28
1	37,73 $\pm$ 4,83	33,52 $\pm$ 3,81	30,83 $\pm$ 4,29	32,50 $\pm$ 4,57	31,00 $\pm$ 4,97
R5					
Nồng độ (μM)	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HL-60
50	75,20 $\pm$ 3,06	64,43 $\pm$ 2,42	59,48 $\pm$ 2,77	64,94 $\pm$ 2,91	66,62 $\pm$ 3,25
30	68,05 $\pm$ 2,56	58,53 $\pm$ 2,18	54,02 $\pm$ 1,19	58,75 $\pm$ 2,15	59,83 $\pm$ 2,13
10	51,55 $\pm$ 3,86	44,92 $\pm$ 3,26	41,40 $\pm$ 3,60	44,47 $\pm$ 3,25	44,14 $\pm$ 3,84
3	38,13 $\pm$ 5,05	33,85 $\pm$ 4,36	31,14 $\pm$ 2,85	32,85 $\pm$ 3,99	31,39 $\pm$ 4,23
1	27,68 $\pm$ 2,04	25,23 $\pm$ 1,63	23,15 $\pm$ 2,15	23,81 $\pm$ 1,97	21,46 $\pm$ 2,53
R6					
Nồng độ (μM)	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HL-60
50	66,47 $\pm$ 6,15	57,22 $\pm$ 4,88	52,80 $\pm$ 5,16	57,38 $\pm$ 5,74	58,32 $\pm$ 6,49
30	65,19 $\pm$ 4,92	56,16 $\pm$ 3,95	51,83 $\pm$ 4,49	56,27 $\pm$ 4,53	57,10 $\pm$ 5,35
10	54,31 $\pm$ 4,68	47,19 $\pm$ 3,71	43,51 $\pm$ 4,30	46,85 $\pm$ 4,40	46,76 $\pm$ 4,70
3	47,08 $\pm$ 0,95	41,23 $\pm$ 9,11	37,98 $\pm$ 8,78	40,60 $\pm$ 9,35	39,89 $\pm$ 10,66
1	32,73 $\pm$ 6,77	29,40 $\pm$ 5,54	27,01 $\pm$ 5,92	28,18 $\pm$ 5,98	26,26 $\pm$ 6,64

R7									
Nồng độ (μM)	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HL-60				
50	$25,47 \pm 7,33$	$29,13 \pm 3,96$	$26,77 \pm 4,45$	$27,90 \pm 4,23$	$25,95 \pm 4,87$				
30	$40,13 \pm 5,00$	$37,40 \pm 3,03$	$34,44 \pm 2,10$	$36,58 \pm 2,44$	$35,49 \pm 2,55$				
10	$44,61 \pm 7,23$	$47,46 \pm 5,84$	$43,76 \pm 5,87$	$47,13 \pm 6,54$	$47,07 \pm 6,93$				
3	$56,00 \pm 5,20$	$54,31 \pm 2,09$	$50,11 \pm 1,13$	$54,32 \pm 1,62$	$54,96 \pm 1,90$				
1	$63,85 \pm 3,87$	$56,96 \pm 6,57$	$52,57 \pm 5,53$	$57,11 \pm 6,40$	$58,03 \pm 7,24$				
R8									
Nồng độ (μM)	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HL-60				
50	$67,01 \pm 5,10$	$66,56 \pm 2,91$	$61,46 \pm 2,87$	$67,18 \pm 2,79$	$69,08 \pm 2,90$				
30	$59,89 \pm 3,49$	$60,69 \pm 2,12$	$56,02 \pm 1,59$	$61,02 \pm 2,33$	$62,32 \pm 2,54$				
10	$52,46 \pm 3,95$	$53,29 \pm 3,25$	$49,16 \pm 3,56$	$53,25 \pm 3,51$	$53,79 \pm 3,84$				
3	$41,72 \pm 6,44$	$44,43 \pm 5,28$	$40,95 \pm 5,65$	$43,96 \pm 5,67$	$43,59 \pm 6,18$				
1	$26,48 \pm 3,45$	$31,86 \pm 3,00$	$29,30 \pm 2,33$	$30,77 \pm 2,71$	$29,10 \pm 3,21$				
R9									
Nồng độ (μM)	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HL-60				
50	$69,43 \pm 3,78$	$58,39 \pm 3,33$	$53,89 \pm 3,90$	$58,60 \pm 3,59$	$59,67 \pm 4,04$				
30	$64,93 \pm 3,57$	$53,41 \pm 2,39$	$49,27 \pm 1,41$	$53,37 \pm 2,36$	$53,93 \pm 2,50$				
10	$55,14 \pm 3,96$	$47,88 \pm 3,39$	$44,14 \pm 2,28$	$47,57 \pm 3,21$	$47,55 \pm 3,13$				
3	$46,16 \pm 2,42$	$40,47 \pm 1,85$	$37,28 \pm 2,33$	$39,80 \pm 2,47$	$39,02 \pm 2,84$				
1	$33,10 \pm 4,36$	$29,70 \pm 3,80$	$27,30 \pm 3,17$	$28,50 \pm 3,36$	$26,61 \pm 3,96$				
R11									
Nồng độ (μM)	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HL-60				
50	$78,59 \pm 3,05$	$67,22 \pm 2,43$	$62,08 \pm 2,58$	$67,87 \pm 2,87$	$69,84 \pm 3,39$				
30	$73,14 \pm 3,13$	$62,72 \pm 2,57$	$57,91 \pm 2,49$	$63,15 \pm 2,80$	$64,66 \pm 3,36$				
10	$62,88 \pm 3,99$	$54,26 \pm 3,39$	$50,06 \pm 2,69$	$54,27 \pm 3,30$	$54,91 \pm 3,55$				
3	$48,62 \pm 3,99$	$42,50 \pm 3,28$	$39,16 \pm 2,84$	$41,93 \pm 3,55$	$41,36 \pm 3,54$				
1	$38,11 \pm 3,85$	$33,83 \pm 2,94$	$31,13 \pm 3,90$	$32,84 \pm 3,82$	$31,37 \pm 4,30$				
R12									
Nồng độ (μM)	A549	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	HL-60				
50	$71,61 \pm 2,87$	$65,28 \pm 3,13$	$60,27 \pm 3,08$	$65,83 \pm 3,21$	$67,60 \pm 3,96$				
30	$67,93 \pm 2,94$	$58,43 \pm 2,41$	$53,92 \pm 2,19$	$58,64 \pm 2,65$	$59,71 \pm 2,71$				
10	$52,84 \pm 5,14$	$48,53 \pm 2,05$	$44,75 \pm 1,10$	$48,25 \pm 2,00$	$48,30 \pm 1,92$				
3	$44,66 \pm 4,48$	$39,23 \pm 3,82$	$36,13 \pm 3,50$	$38,50 \pm 3,64$	$37,60 \pm 3,84$				
1	$27,23 \pm 4,90$	$24,86 \pm 3,92$	$22,81 \pm 3,83$	$23,42 \pm 4,53$	$21,03 \pm 5,12$				
Doxorubicin									
Nồng độ (nM)	A549	Nồng độ (μM)	MCF-7	Nồng độ (μM)	HepG2	Nồng độ (μM)	MDA- MB-231	Nồng độ (μM)	HL-60
10	$20,71 \pm 4,51$	3	$29,69 \pm 5,75$	0,10	$36,37 \pm 2,39$	3	$30,99 \pm 3,58$	0,03	$28,85 \pm 3,82$
50	$31,58 \pm 8,60$	5	$38,22 \pm 0,70$	0,25	$46,82 \pm 2,28$	5	$40,84 \pm 2,73$	0,05	$37,94 \pm 3,24$
100	$51,73 \pm 6,71$	8	$47,42 \pm 3,58$	0,50	$62,32 \pm 2,25$	8	$51,51 \pm 2,54$	0,08	$43,38 \pm 2,61$
200	$67,33 \pm 3,81$	10	$59,02 \pm 0,79$	1	$65,88 \pm 2,69$	10	$60,78 \pm 2,90$	0,10	$56,31 \pm 2,66$