

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN DƯỢC LIỆU



NGUYỄN THỊ HẰNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM THỰC VẬT,
THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ TÁC DỤNG
CHỐNG VIÊM *IN VITRO* CỦA CÂY
DÂY ĐÒN GÁNH (*Gouania leptostachya*
DC.), HỌ TÁO TA (Rhamnaceae)**

Chuyên ngành: Dược liệu - Dược học cổ truyền
Mã số: 972.02.06

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

Hà Nội, năm 2022

Công trình hoàn thành tại:

- Viện Dược liệu

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS. TS. Nguyễn Thị Bích Thu
2. PGS.TS. Trần Văn Ôn

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Viện tổ chức tại Viện Dược liệu.

Vào hồi giờ, ngày tháng năm 2023.

Có thể tìm đọc luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Hà Nội.
- Thư viện Viện Dược liệu.

A. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Tính cấp thiết của luận án

Dây đòn gánh (*Gouania leptostachya* DC.), thuộc họ Táo ta - Rhamnaceae là cây thuốc sử dụng phổ biến trong y học dân gian. Cây thường mọc ở ven rừng, bãi hoang ở nhiều nơi thuộc các tỉnh Lạng Sơn, Bắc Ninh, Bắc Giang, Bắc Cạn, Hoà Bình, Yên Bái, Thái Nguyên và tới tận Đồng Nai, Bà Rịa. Dân gian thường dùng cây này giã nhỏ thêm rượu xoa bóp vào những nơi sưng tấy, đau nhức do đòn đánh, chỗ bị thương do ngã, dùng sắc uống hoặc ngâm rượu uống có tác dụng đối với gân xương và bổ dưỡng. Lá được dùng giã đắp vào trán, gan bàn tay để giảm sốt, chữa ngộ độc, sài giật, cảm gió. Dây đòn gánh đã được một số nhà khoa học trong và ngoài nước quan tâm nghiên cứu. Các công trình đã công bố về dược liệu này cho biết sự có mặt của 6 hợp chất flavonoid, 3 hợp chất triterpenoid, 1 hợp chất saponin, 2 hợp chất benzopyran trong cây. Cao chiết methanol của Dây đòn gánh thể hiện khả năng chống viêm *in vitro* thông qua ức chế hoạt động của Src và NF- κ B. Tuy vậy, cơ sở dữ liệu về hóa học loài *Gouania leptostachya* DC. vẫn còn hạn chế và đây là thành phần mang lại hoạt tính chống viêm cho dược liệu này vẫn là một dấu hỏi.

Nhằm tìm kiếm bằng chứng khoa học cho kinh nghiệm sử dụng cây thuốc trong dân gian để chữa các triệu chứng điển hình của viêm, đề tài "**Nghiên cứu đặc điểm thực vật, thành phần hóa học và tác dụng chống viêm *in vitro* của Dây đòn gánh (*Gouania leptostachya* DC.), họ Táo ta (Rhamnaceae)**" đã được tiến hành để nghiên cứu về thành phần hóa học và tác dụng sinh học cây Dây đòn gánh theo định hướng tác dụng chống viêm.

2. Mục tiêu và nội dung của luận án

2.1. Mục tiêu của luận án

- Mục tiêu 1. Xác định được đặc điểm thực vật và đặc điểm vi học của Dây đòn gánh.

- Mục tiêu 2. Phân lập và xác định được cấu trúc hóa học một số hợp chất từ Dây đòn gánh theo định hướng tác dụng chống viêm *in vitro*.

- Mục tiêu 3. Đánh giá tác dụng chống viêm *in vitro* của cao chiết và các hợp chất phân lập từ Dây đòn gánh trên mô hình tế bào RAW264.7 bị kích thích gây viêm bởi LPS.

2.2. Nội dung của luận án

➤ Về thực vật học:

- Giám định tên khoa học của mẫu nghiên cứu.

- Xác định đặc điểm thực vật và đặc điểm vi học.

➤ **Về hóa học:**

- Định tính các nhóm chất hữu cơ có trong phần trên mặt đất cây Dây đòn gánh.

- Chiết xuất, phân lập và xác định cấu trúc hóa học của một số hợp chất từ phần trên mặt đất cây Dây đòn gánh.

➤ **Về tác dụng sinh học:**

- Đánh giá tác dụng chống viêm *in vitro* của cao chiết và các hợp chất phân lập từ Dây đòn gánh trên mô hình tế bào RAW264.7 bị kích thích gây viêm bởi LPS.

3. Những đóng góp mới của luận án

3.1. Về hóa học

Đã phân lập và xác định được cấu trúc 15 hợp chất từ phần trên mặt đất cây Dây đòn gánh, trong đó có: 5 hợp chất saponin mới (gouaniasid VII-IX, joazeirosid C và gouaniosid A); 4 hợp chất flavonoid (quercitrin, isoquercitrin, catechin, kaempferol-3-*O*-[(6-*O*-*E*-caffeoyl)- β -D-galactopyranosyl]-(1 \rightarrow 2)- α -L-rhamnopyranosid) cùng với 1 hợp chất fructosid (*n*-butyl- β -D-fructopyranosid) lần đầu được phân lập từ chi *Gouania*; 3 hợp chất triterpenoid (lupeol, acid aliphitic, acid epigouanic) lần đầu tiên được phân lập từ loài *G. leptostachya*.

3.2. Về tác dụng sinh học

Luận án là công bố đầu tiên về tác dụng chống viêm *in vitro* của cao chiết và các hợp chất phân lập được từ phần trên mặt đất cây Dây đòn gánh.

➤ **Tác dụng chống viêm *in vitro* của các cao chiết từ Dây đòn gánh:**

Các cao chiết **GLT**, **GLE**, **GLB**, **GLH**, **GLW** đều thể hiện tác dụng trên các tín hiệu viêm ở mức độ khác nhau. Trong đó, cao **GLE** có tác dụng tốt nhất, nồng độ 20 μ g/ml ức chế sản sinh PGE₂, IL-1 β , IL-6 lần lượt là 49,2 \pm 5,6 %, 55,2 \pm 4,0 % và 38,8 \pm 5,5 % ($p < 0,01$); làm giảm biểu hiện mRNA, protein COX-2 và ức chế hoạt động COX-2 luciferase lần lượt là 41,5 \pm 5,6 %, 44,4 \pm 7,4 % và 25,9 \pm 1,7 % ($p < 0,01$). Cao **GLE** nồng độ 1, 5 và 25 μ g/ml ức chế sản sinh NO ($p < 0,05$ và $p < 0,001$).

➤ **Tác dụng chống viêm *in vitro* của các hợp chất tinh khiết từ Dây đòn gánh:**

Các hợp chất GL1, GL2, GL3, GL5, GL6, GL7, GL8 và GL9 đều thể hiện tác dụng trên các tín hiệu viêm ở mức độ khác nhau. Trong đó GL7, GL9 và GL5 là ba hợp chất tác dụng tốt nhất

- **Acid aliphitic (GL7)** nồng độ 3, 10 và 30 μ M có tác dụng ức chế sản sinh PGE₂, giảm biểu hiện mRNA và protein COX-2 phụ thuộc nồng độ, tỉ lệ ức chế ở nồng độ cao nhất lần lượt là 64,5 \pm 3,3 %; 58,3 \pm 4,9 % và 47,5 \pm 4,4 % ($p < 0,001$). **GL7** (10 μ M) làm giảm hoạt động COX-2 luciferase 55,4 \pm

3,5 % ($p < 0,001$) và giảm sản sinh IL-1 β , IL-6 $45,1 \pm 3,4$ % và $39,8 \pm 3,6$ % ($p < 0,001$); ức chế sản sinh NO phụ thuộc nồng độ trong khoảng độ 2, 10, 50 μ M.

- **Acid epigouanic (GL9)** nồng độ 10 μ M làm giảm sản sinh PGE₂, IL-1 β , IL-6 lần lượt là $52,8 \pm 7,3$ %, $61,5 \pm 3,2$ % và $57,1 \pm 3,3$ % ($p < 0,001$); làm giảm biểu hiện mRNA, ức chế hoạt động COX-2 luciferase lần lượt là $54,4 \pm 2,1$ % và $42,1 \pm 5,7$ % ($p < 0,001$).

- **Gouaniosid A (GL5)** nồng độ 10 μ M ức chế sản sinh PGE₂, làm giảm biểu hiện mRNA và hoạt động COX-2 luciferase lần lượt là $52,3 \pm 6,0$ %, $48,7 \pm 5,7$ %, và $41,0 \pm 4,6$ % ($p < 0,001$), ức chế sản sinh NO (nồng độ 5 và 25 μ M).

4. Ý nghĩa của luận án

4.1. Ý nghĩa khoa học

Những kết quả nghiên cứu về hóa học của Dây đón gánh đã bổ sung vào cơ sở dữ liệu các hợp chất thiên nhiên thông tin về 5 hợp chất saponin triterpenoid mới lần đầu tiên được biết đến, cung cấp dữ liệu khoa học về thành phần hóa học của dược liệu Dây đón gánh *Gouania leptostachya* DC. var. *tonkinensis* Pitard và chi *Gouania*. Kết quả nghiên cứu về tác dụng chống viêm *in vitro* góp phần giải thích, chứng minh công dụng của dược liệu Dây đón gánh dựa trên căn cứ khoa học, làm sáng tỏ việc sử dụng cây thuốc này theo tri thức dân gian dưới góc nhìn khoa học hiện đại.

4.2. Ý nghĩa thực tiễn

Làm cơ sở khoa học cho việc phát triển sản phẩm từ Dây đón gánh, vừa phục vụ nhu cầu chăm sóc sức khỏe cộng đồng, vừa góp phần vào công tác bảo tồn, khai thác, phát triển sản phẩm từ Dây đón gánh giúp phát triển kinh tế cho người dân ở địa phương.

5. Bố cục của luận án

Luận án có 136 trang, gồm 4 chương, 22 bảng, 47 hình, 140 tài liệu tham khảo và 16 phụ lục. Các phần chính trong luận án gồm: Đặt vấn đề (2 trang), Tổng quan (31 trang), Nguyên vật liệu và phương pháp nghiên cứu (15 trang), Kết quả nghiên cứu (61 trang), Bàn luận (25 trang), Kết luận và kiến nghị (2 trang).

B. NỘI DUNG CỦA LUẬN ÁN

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

Đã tổng hợp và trình bày một cách hệ thống các kết quả nghiên cứu từ trước đến nay về thực vật, thành phần hóa học, tác dụng sinh học và công dụng của chi *Gouania* và loài *Gouania leptostachya* DC. var. *tonkinensis* Pitard trên thế giới và ở Việt Nam; đồng thời đã tổng hợp các thông tin tổng quan về viêm.

CHƯƠNG 2: NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên vật liệu nghiên cứu

- Mẫu nghiên cứu thực vật và hóa học là phần trên mặt đất Dây đòn gánh, được thu hái tại Yên Ninh, Phú Lương, Thái Nguyên vào tháng 11/2016 và tháng 11/2017.

- Mẫu nghiên cứu được lý gồm: cao toàn phần EtOH 96% (GLT) và các cao phân đoạn: *n*-hexan (GLH), ethyl acetat (GLE), *n*-butanol (GLB), cao nước (GLW) và một số hợp chất phân lập được từ cây Dây đòn gánh thu hái tại xã Yên Ninh, huyện Phú Lương, tỉnh Thái Nguyên vào tháng 11/2016.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thăm định tên khoa học trên cơ sở phân tích đặc điểm hình thái thực vật, so sánh với các tài liệu đã công bố của loài và các khóa phân loại thực vật.

- Xác định đặc điểm vi phẫu thân và lá, đặc điểm bột dược liệu bằng phương pháp hiển vi.

- Định tính các nhóm chất bằng các phản ứng hóa học đặc trưng.

- Xác định cấu trúc hóa học các hợp chất phân lập được dựa trên tính chất lý hóa, các dữ liệu phổ như phổ khối lượng (MS), phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) một chiều và hai chiều, kết hợp so sánh, đối chiếu với các tài liệu tham khảo. Xác định cấu hình của phân đường bằng phương pháp thủy phân. Cấu trúc của các chất mới được kiểm tra trên hệ thống SciFinder.

- Đánh giá tác dụng chống viêm *in vitro* của Dây đòn gánh trên mô hình tế bào RAW264.7 bị kích thích gây viêm bởi LPS: mức độ ức chế sản sinh PGE₂, IL-6 và IL-1 β bằng phương pháp ELISA, mức độ ức chế biểu hiện mRNA của COX-2 bằng kỹ thuật RT-PCR, đo hoạt động của COX-2-Luciferase, ức chế sản sinh NO theo phương pháp Griess, định lượng protein COX-2 bằng kỹ thuật Western Blot.

- Phương pháp xử lý số liệu: Với các số liệu thuộc phân phối chuẩn, biến liên tục, kết quả được biểu diễn dưới dạng $M \pm SE$ (hoặc SD). So sánh giá trị trung bình giữa các lô bằng one-way ANOVA. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu thực vật học

3.1.1. Giám định tên khoa học

Đã giám định tên khoa học của loài Dây đòn gánh thu hái tại xã Yên Ninh, huyện Phú Lương, tỉnh Thái Nguyên vào tháng 11/2016 và 11/2017 là *Gouania leptostachya* DC. var. *tonkinensis*, họ Rhamnaceae (Táo ta).

3.1.2. Đặc điểm hình thái

Dây leo quấn. Thân có lông tơ mảnh. Lá kèm tồn tại, mép có khía răng cưa nhọn. Lá mọc so le, cuống lá 1,2-2 cm, có lông. Phiến lá hình trứng hoặc trứng thuôn, màu xanh, mặt dưới nhạt hơn, kích thước 6-12 x 2,5-6 cm, chất lá mỏng - mềm, mặt dưới nhẵn hoặc có lông ở gân lá, 5-6 cặp gân phụ, lồi rõ ở mặt dưới; gốc lá hình tim, mép lá hơi có khía (tai bèo), mũi lá nhọn. Cụm hoa dạng xim, mọc ở đỉnh cành hoặc nách lá, dài 15 - 30 cm, nhiều lông. Hoa nhỏ, tạp tính, màu trắng lục. Lá bắc hình giùi, nhỏ, có răng cưa, kích thước 1,2 x 1,5-2 mm; mỗi lá bắc bao quanh 1 cụm gồm 5-10 hoa. Cuống hoa ngắn 1mm. Đài hoa hợp sinh với bầu; lá đài 5, hình trứng-tam giác, mặt ngoài nhiều lông, mũi nhọn. Cánh hoa 5, hình thìa, màu trắng hơi xanh, ôm trọn lấy nhị; nhị dính vào gốc cánh hoa, khi chín vươn ra ngoài cánh hoa. Đĩa hoa 5 cạnh, bầu dưới, 3 ô, 1 noãn/ô; vòi nhụy ngắn, xẻ 3 thùy. Quả nang, có ba cánh, dài 9-10 mm, đường kính 10-12 mm, trên đỉnh còn vết tích của đài tồn tại. Cuống quả 1-3 mm. Hạt màu nâu bóng.

3.1.3. Đặc điểm vi phẫu

* Vi phẫu thân:

Vi phẫu thân có tiết diện đa giác (6 cạnh), cấu tạo cấp 2. Từ ngoài vào trong có: Biểu bì, trên biểu bì mang lông che chở đa bào chân đơn bào, dưới biểu bì là mô dày, gồm: mô dày góc và mô dày phiến, tiếp theo là mô mềm vỏ, libe cấp 1, sợi libe, libe cấp 2, tầng phát sinh libe gỗ, sợi gỗ, tia ruột, gỗ cấp 2, gỗ cấp 1, mô mềm ruột, tinh thể calci oxalat ngoài vỏ, tinh thể calci oxalat trong ruột.

* Vi phẫu lá:

- Phần gân lá: Gân lá có tiết diện gần tròn, đa số là phần gân dưới (chiếm đến 90%), gân trên ít, lõm xuống. Gân lá gồm có: biểu bì dưới và biểu bì trên mang nhiều lông che chở đa bào, mô dày góc, mô mềm, bó libe-gỗ, tinh thể calci oxalat hình cầu gai và đa giác.

- Phần phiến lá: Phiến lá hướng lên trên, bề dày của phiến lá khoảng 1/5-1/6 bề dày tiết diện phần gân lá, gồm: biểu bì dưới, biểu bì trên, lỗ khí, mô khuyết, mô đậu, rải rác có các tinh thể calci oxalat hình kim.

3.1.4. Đặc điểm bột dược liệu

* **Bột thân:**

Bột thân có màu vàng nâu, khi quan sát dưới kính hiển vi thấy: Mảnh mạch mạng; Tinh thể calci oxalat hình khối, đường cứng và sợi mô cứng có vách dày. Lông che chở đơn bào, dài tầm 400-500 μm .

* **Bột lá:**

Bột lá có màu vàng nâu, khi quan sát dưới kính hiển vi thấy: Mảnh biểu bì gồm những tế bào vách ngoằn ngoề có lỗ khí kích thước 15 – 20 μm . Mảnh mạch xoắn có đường kính khoảng 25 μm . Mảnh mô dày gồm các tế bào cách vách dày. Lông che chở đa bào đường kính 10 μm gồm nhiều tế bào dài nối tiếp nhau. Tinh thể calci oxalat hình cầu gai đường kính 15 μm và tinh thể calci oxalat hình khối dài đường kính 10-12 μm . Quan sát thấy hạt tinh bột có rón rở, đường kính 25-30 μm .

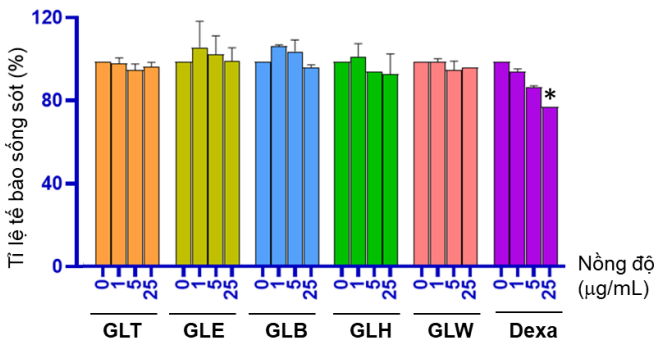
3.2. Kết quả nghiên cứu phân lập và xác định cấu trúc các hợp chất theo định hướng chống viêm *in vitro*

3.2.1. Định tính các nhóm hợp chất hữu cơ

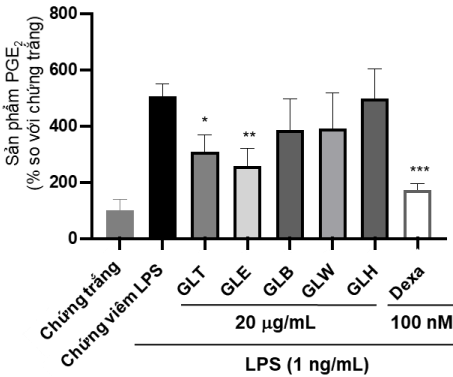
Kết quả định tính sơ bộ cho thấy trong phần trên mặt đất cây Dây đòn gánh có các nhóm hợp chất: flavonoid, saponin, caroten, sterol và đường khử.

3.2.2. Kết quả sàng lọc tác dụng chống viêm *in vitro* của cao chiết toàn phần và cao phân đoạn

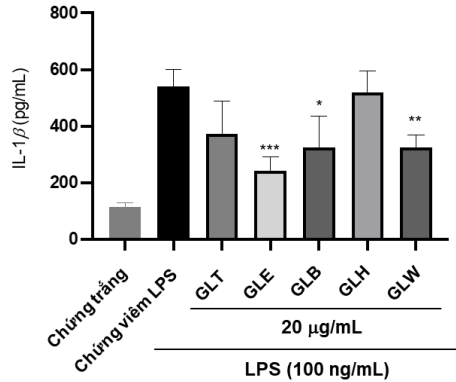
Cao chiết ethanol 96% (GLT) và 4 cao chiết phân đoạn *n*-hexan (GLH), ethyl acetat (GLE), *n*-butanol (GLB) và nước (GLW) được đánh giá khả năng ảnh hưởng đến sự sản sinh PGE₂, NO và IL-1 β , IL-6 trên đại thực bào RAW 264.7 bị gây kích thích viêm bằng LPS sử dụng phương pháp xét nghiệm ELISA.



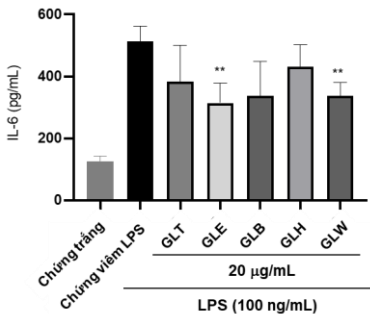
Hình 3.1. Ảnh hưởng của cao chiết toàn phần và cao chiết phân đoạn của Dây đòn gánh đến khả năng sống sót của tế bào RAW 264.7



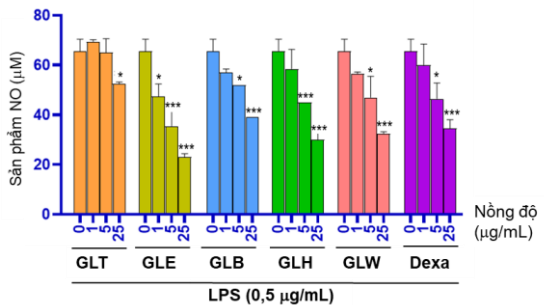
Hình 3.2. Ảnh hưởng của cao chiết toàn phần và cao chiết phân đoạn Dây đôn gánh đến mức độ sản sinh PGE₂



Hình 3.3. Ảnh hưởng của cao chiết toàn phần và cao chiết phân đoạn Dây đôn gánh đến sự sản xuất IL-1β



Hình 3.4. Ảnh hưởng của cao chiết toàn phần và cao chiết phân đoạn Dây đôn gánh đến sự sản xuất IL-6



Hình 3.5. Ảnh hưởng của cao chiết toàn phần và cao chiết phân đoạn Dây đôn gánh đến sự sản sinh NO trong tế bào RAW 264.7

Kết quả sàng lọc cho thấy, cao **GLE** và cao **GLB** thể hiện tác dụng tốt nhất trên các mô hình thử nghiệm tác dụng chống viêm *in vitro*. Do đó, cao **GLE** và cao **GLB** được lựa chọn để chiết tách và phân lập các hợp chất.

3.2.3. Phân lập các hợp chất

Từ phần trên mặt đất cây Dây đôn gánh, bằng các phương pháp sắc ký đã tiến hành phân lập được 15 hợp chất (**GL1-GL15**), trong đó: có 9 hợp chất từ cao **GLE** (**GL6-GL13** và **GL15**) và 6 hợp chất từ cao **GLB** (**GL1-GL5** và **GL14**).

3.2.4. Xác định cấu trúc hóa học của các hợp chất

Cấu trúc của các hợp chất được xác định dựa trên việc phân tích các dữ liệu phổ, kết hợp so sánh với các tài liệu đã công bố.

* **Hợp chất GL1: gouaniasid VII (chất mới)**, dạng bột màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 248-251°C. **Phổ HR-ESI-MS**: m/z 957,5411 $[M+H]^+$, CTPT: $C_{49}H_{80}O_{18}$. **Phổ 1H -NMR** (500 MHz, CD_3OD) δ_H (ppm): 1,00 (1H, m, H-1a), 1,73 (1H, m, H-1b); 1,67 (1H, m, H-2a), 1,96 (1H, m, H-2b), 3,22 (1H, dd, $J = 11,5$; 4,0 Hz, H-3), 0,75 (1H, m, H-5), 1,54 (1H, m, H-6a), 1,59 (1H, m, H-6b), 1,49 (1H, m, H-7a), 1,55 (1H, m, H-7b), 0,78 (1H, m, H-9), 1,49 (1H, m, H-11a), 1,63 (1H, m, H-11b), 1,66 (1H, m, H-12a), 1,90 (1H, m, H-12b), 2,43 (1H, m, H-13), 1,43 (1H, brd, $J = 8,5$ Hz, H-15a), 1,68 (1H, m, H-15b), 1,83 (1H, d, $J = 7,0$ Hz, H-17), 3,96 (1H, d, $J = 9,5$ Hz, H-18a), 3,99* (1H, H-18b), 0,89 (3H, s, H-19), 1,21 (3H, s, H-21), 4,34 (1H, dd, $J = 9,0$; 3,0 Hz, H-22), 1,59 (1H, brd, $J = 3,5$ Hz, H-23a), 2,33 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz, H-23b), 2,33 (1H, m, H-25), 1,08 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, H-26), 1,07 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, H-27), 1,06 (3H, s, H-28), 0,88 (3H, s, H-29), 1,15 (3H, s, H-30), 4,84 (1H, s, H-31a), 4,87 (1H, s, H-31b), 4,46 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-1'), 3,60 (1H, t, $J = 8,0$ Hz, H-2'), 3,72 (1H, m, H-3'), 3,50 (1H, t, $J = 9,5$ Hz, H-4'), 3,30 (1H, m, H-5'), 3,70 (1H, dd, $J = 12,0$; 5,0 Hz, H-6'a), 3,87 (1H, dd, $J = 12,0$; 2,5 Hz, H-6'b), 5,46 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-1''), 3,98 (1H, dd, $J = 3,5$; 2,0 Hz, H-2''), 3,75 (1H, dd, $J = 7,0$; 3,5 Hz, H-3''), 3,42 (1H, t, $J = 9,5$ Hz, H-4''), 4,03 (1H, dq, $J = 13,0$; 6,5 Hz, H-5''), 1,23 (1H, d, $J = 6,5$ Hz, H-6''), 4,54 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-1'''), 3,29 (1H, m, H-2'''), 3,40 (1H, t, $J = 9,0$ Hz, H-3'''), 3,29* (1H, m, H-4'''), 3,40* (1H, m, H-5'''), 3,65 (1H, dd, $J = 11,5$; 6,5 Hz, H-6'''a), 3,94 (1H, dd, $J = 11,5$; 2,0 Hz, H-6'''b). **Phổ ^{13}C -NMR** (125 MHz, CD_3OD) δ_C (ppm): 40,1 (C-1), 27,3 (C-2), 89,8 (C-3), 40,4 (C-4), 57,7 (C-5), 19,1 (C-6), 36,9 (C-7), 38,7 (C-8), 53,8 (C-9), 38,2 (C-10), 22,2 (C-11), 28,2 (C-12), 38,2 (C-13), 57,5 (C-14), 38,9 (C-15), 119,2 (C-16), 62,7 (C-17), 66,8 (C-18), 17,0 (C-19), 76,9 (C-20), 23,4 (C-21), 94,0 (C-22), 34,7 (C-23), 154,1 (C-24), 35,0 (C-25), 22,1 (C-26), 22,1 (C-27), 28,4 (C-28), 17,1 (C-29), 19,2 (C-30), 108,8 (C-31), 105,5 (C-1'), 77,9 (C-2'), 88,6 (C-3'), 70,2 (C-4'), 77,4 (C-5'), 62,7 (C-6'), 101,8 (C-1''), 72,1 (C-2''), 72,1 (C-3''), 73,8 (C-4''), 70,1 (C-5''), 18,0 (C-6''), 104,0 (C-1'''), 75,3 (C-2'''), 78,3 (C-3'''), 71,5 (C-4'''), 78,1 (C-5'''), 62,6 (C-6''').

* **Hợp chất GL2: gouaniasid VIII (chất mới)**, dạng bột màu trắng, nhiệt độ

nóng chảy 259-262^oC. **Phổ HR-ESI-MS:** m/z 1111,5663 [M+Na]⁺, CTPT: C₅₄H₈₈O₂₂. **Phổ ¹H-NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ_H (ppm): 1,00 (1H, m, H-1a), 1,73 (1H, m, H-1b); 1,67 (1H, m, H-2a), 1,96 (1H, m, H-2b), 3,22 (1H, dd, $J = 11,5$; 4,0 Hz, H-3), 0,75 (1H, m, H-5), 1,54 (1H, m, H-6a), 1,59 (1H, m, H-6b), 1,49 (1H, m, H-7a), 1,55 (1H, m, H-7b), 0,78 (1H, m, H-9), 1,49 (1H, m, H-11a), 1,63 (1H, m, H-11b), 1,66 (1H, m, H-12a), 1,90 (1H, m, H-12b), 2,43 (1H, m, H-13), 1,43 (1H, brd, $J = 8,5$ Hz, H-15a), 1,68 (1H, m, H-15b), 1,83 (1H, d, $J = 7,0$ Hz, H-17), 3,96 (1H, d, $J = 9,5$ Hz, H-18a), 3,99* (1H, H-18b), 0,89 (3H, s, H-19), 1,21 (3H, s, H-21), 4,34 (1H, dd, $J = 9,0$; 3,0 Hz, H-22), 1,59 (1H, brd, $J = 3,5$ Hz, H-23a), 2,33 (1H, brd, $J = 8,0$ Hz, H-23b), 2,33 (1H, m, H-25), 1,08 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, H-26), 1,07 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, H-27), 1,06 (3H, s, H-28), 0,88 (3H, s, H-29), 1,15 (3H, s, H-30), 4,84 (1H, s, H-31a), 4,87 (1H, s, H-31b), 4,48 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-1'), 3,60 (1H, m, H-2'), 3,73 (1H, m, H-3'), 3,50 (1H, t, $J = 9,0$ Hz, H-4'), 3,29 (1H, m, H-5'), 3,70 (1H, dd, $J = 12,0$; 5,5 Hz, H-6'a), 3,86 (1H, brd, $J = 9,5$ Hz, H-6'b), 5,49 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-1''), 3,99 (1H, m, H-2''), 3,75 (1H, dd, $J = 6,5$; 3,0 Hz, H-3''), 3,41 (1H, t, $J = 9,5$ Hz, H-4''), 4,05 (1H, dq, $J = 9,5$; 6,5 Hz, H-5''), 1,23 (1H, d, $J = 6,0$ Hz, H-6''), 4,52 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-1'''), 3,31 (1H, m, H-2'''), 3,41 (1H, t, $J = 9,0$ Hz, H-3'''), 3,30 (1H, m, H-4'''), 3,58 (1H, m, H-5'''), 3,63 (1H, m, H-6'''a), 4,30 (1H, brd, $J = 8,5$ Hz, H-6'''b), 4,28 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-1'''), 3,23 (1H, d, $J = 4,0$ Hz, H-2'''), 3,38 (1H, m, H-3'''), 3,53 (1H, m, H-4'''), 3,25 (1H, m, H-5'''a), 3,89 (1H, dd, $J = 11,5$; 5,5 Hz, H-5'''b). **Phổ ¹³C-NMR** (125 MHz, CD₃OD) δ_C (ppm): 40,1 (C-1), 27,3 (C-2), 89,8 (C-3), 40,4 (C-4), 57,7 (C-5), 19,1 (C-6), 36,9 (C-7), 38,7 (C-8), 53,8 (C-9), 38,2 (C-10), 22,2 (C-11), 28,2 (C-12), 38,2 (C-13), 57,5 (C-14), 38,9 (C-15), 119,2 (C-16), 62,7 (C-17), 66,8 (C-18), 17,0 (C-19), 76,9 (C-20), 23,4 (C-21), 94,0 (C-22), 34,7 (C-23), 154,1 (C-24), 35,0 (C-25), 22,1 (C-26), 22,1 (C-27), 28,4 (C-28), 17,1 (C-29), 19,2 (C-30), 108,8 (C-31), 105,5 (C-1'), 77,4 (C-2'), 90,7 (C-3'), 70,5 (C-4'), 77,2 (C-5'), 62,6 (C-6'), 101,8 (C-1''), 72,1 (C-2''), 72,1 (C-3''), 73,8 (C-4''), 70,0 (C-5''), 18,0 (C-6''), 104,8 (C-1'''), 75,1 (C-2'''), 78,2 (C-3'''), 72,1 (C-4'''), 76,7 (C-5'''), 70,5 (C-6'''), 105,2 (C-1'''), 75,1 (C-2'''), 77,5 (C-3'''), 71,1 (C-4'''), 67,0 (C-5''').

* **Hợp chất GL3: gouaniasid IX (chất mới)**, dạng bột màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 265-268^oC. **Phổ HR-ESI-MS:** m/z 1153,5464 [M+Cl]⁻, CTPT:

$C_{55}H_{90}O_{23}$. **Phổ 1H -NMR** (500 MHz, CD_3OD) δ_H (ppm): 1,00 (1H, m, H-1a), 1,72 (1H, m, H-1b); 1,70 (1H, m, H-2a), 1,98 (1H, m, H-2b), 3,22 (1H, m, H-3), 0,77 (1H, m, H-5), 1,54 (1H, m, H-6a), 1,60 (1H, m, H-6b), 1,50 (1H, m, H-7a), 1,53 (1H, m, H-7b), 0,79 (1H, m, H-9), 1,48 (1H, m, H-11a), 1,63 (1H, m, H-11b), 1,66 (1H, m, H-12a), 1,90 (1H, m, H-12b), 2,43 (1H, m, H-13), 1,43 (1H, brd, $J = 8,5$ Hz, H-15a), 1,68 (1H, m, H-15b), 1,83 (1H, d, $J = 7,0$ Hz, H-17), 3,97 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-18a), 3,99* (1H, H-18b), 0,89 (3H, s, H-19), 1,21 (3H, s, H-21), 4,34 (1H, dd, $J = 9,0; 3,0$ Hz, H-22), 1,59 (1H, m, H-23a), 2,33 (1H, m, H-23b), 2,32 (1H, m, H-25), 1,08 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, H-26), 1,07 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, H-27), 1,06 (3H, s, H-28), 0,88 (3H, s, H-29), 1,15 (3H, s, H-30), 4,84 (1H, s, H-31a), 4,87 (1H, s, H-31b), 4,48 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-1'), 3,60 (1H, m, H-2'), 3,73 (1H, m, H-3'), 3,50 (1H, t, $J = 10,0$ Hz, H-4'), 3,29 (1H, m, H-5'), 3,70 (1H, brd, $J = 5,0$ Hz, H-6'a), 3,87 (1H, brd, $J = 13,0; 2,0$ Hz, H-6'b), 5,49 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-1''), 3,99 (1H, m, H-2''), 3,75 (1H, dd, $J = 6,0; 3,5$ Hz, H-3'''), 3,41 (1H, t, $J = 9,0$ Hz, H-4'''), 4,05 (1H, dq, $J = 9,5; 6,0$ Hz, H-5'''), 1,23 (1H, d, $J = 6,0$ Hz, H-6'''), 4,52 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-1'''), 3,31 (1H, m, H-2'''), 3,41 (1H, t, $J = 9,5$ Hz, H-3'''), 3,30 (1H, m, H-4'''), 3,58 (1H, m, H-5'''), 3,65 (1H, m, H-6'''), 4,30 (1H, brd, $J = 8,5$ Hz, H-6'''), 4,34 (1H, d, $J = 6,0$ Hz, H-1'''), 3,23 (1H, m, H-2'''), 3,41 (1H, t, $J = 9,5$ Hz, H-3'''), 3,30 (1H, m, H-4'''), 3,29 (1H, m, H-5'''), 3,70 (1H, m, H-6'''), 3,86 (1H, dd, $J = 12,0; 1,5$ Hz, H-6'''). **Phổ ^{13}C -NMR** (125 MHz, CD_3OD) δ_C (ppm): 40,1 (C-1), 27,3 (C-2), 89,8 (C-3), 40,4 (C-4), 57,7 (C-5), 19,1 (C-6), 36,9 (C-7), 38,7 (C-8), 53,8 (C-9), 38,2 (C-10), 22,2 (C-11), 28,2 (C-12), 38,2 (C-13), 57,5 (C-14), 38,9 (C-15), 119,2 (C-16), 62,7 (C-17), 66,8 (C-18), 17,0 (C-19), 76,9 (C-20), 23,4 (C-21), 94,0 (C-22), 34,7 (C-23), 154,1 (C-24), 35,0 (C-25), 22,1 (C-26), 22,1 (C-27), 28,4 (C-28), 17,1 (C-29), 19,2 (C-30), 108,8 (C-31), 105,2 (C-1'), 77,4 (C-2'), 90,7 (C-3'), 70,5 (C-4'), 77,2 (C-5'), 62,6 (C-6'), 101,7 (C-1''), 72,1 (C-2''), 72,1 (C-3''), 73,8 (C-4''), 70,0 (C-5''), 18,0 (C-6''), 104,7 (C-1'''), 75,1 (C-2'''), 78,1 (C-3'''), 71,9 (C-4'''), 76,7 (C-5'''), 70,2 (C-6'''), 104,3 (C-1'''), 75,2 (C-2'''), 77,9 (C-3'''), 71,5 (C-4'''), 77,6 (C-5'''), 62,7 (C-6''').

* **Hợp chất GL4: joazeirosid C (chất mới)**, dạng bột màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 243-247°C. **Phổ HR-ESI-MS:** m/z 1009,5068 $[M+Cl]^-$, CTPT: $C_{49}H_{82}O_{19}$. **Phổ 1H -NMR** (500 MHz, CD_3OD) δ_H (ppm): 1,04 (1H, m, H-1a), 1,72

(1H, m, H-1b); 1,70 (1H, m, H-2a), 1,98 (1H, m, H-2b), 3,22 (1H, dd, $J = 12,0$; 5,0 Hz, H-3), 0,80 (1H, brd, $J = 11,0$ Hz, H-5), 1,56 (2H, m, H-6), 1,56 (2H, m, H-7), 1,36 (1H, m, H-9), 1,35 (1H, m, H-11a), 1,54 (1H, m, H-11b), 1,29 (1H, m, H-12a), 1,70 (1H, m, H-12b), 1,98 (1H, m, H-13), 3,96 (1H, s, H-15), 1,92 (1H, d, $J = 11,5$ Hz, H-17), 0,99 (1H, s, H-18), 0,93 (3H, s, H-19), 1,28 (3H, s, H-21), 4,05 (1H, dd, $J = 8,5$; 3,5 Hz, H-22), 2,30 (1H, m, H-23), 2,33 (1H, m, H-25), 1,08 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, H-26), 1,07 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, H-27), 1,05 (3H, s, H-28), 0,88 (3H, s, H-29), 1,17 (3H, s, H-30), 4,82 (1H, s, H-31a), 4,86 (1H, s, H-31b), 4,48 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-1'), 3,60 (1H, m, H-2'), 3,72 (1H, m, H-3'), 3,50 (1H, t, $J = 9,5$ Hz, H-4'), 3,30 (1H, m, H-5'), 3,70 (1H, dd, $J = 12,0$; 5,5 Hz, H-6'a), 3,87 (1H, dd, $J = 11,5$; 2,5 Hz, H-6'b), 5,47 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-1''), 3,99 (1H, dd, $J = 3,5$; 2,0 Hz, H-2''), 3,75 (1H, dd, $J = 7,5$; 3,5 Hz, H-3''), 3,41 (1H, t, $J = 9,0$ Hz, H-4''), 4,03 (1H, m, H-5''), 1,25 (1H, d, $J = 6,5$ Hz, H-6''), 4,55 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-1'''), 3,29 (1H, m, H-2'''), 3,40 (1H, t, $J = 9,5$ Hz, H-3'''), 3,29 (1H, m, H-4'''), 3,39 (1H, m, H-5'''), 3,65 (1H, dd, $J = 11,5$; 6,5 Hz, H-6'''a), 3,92 (1H, dd, $J = 11,5$; 2,0 Hz, H-6'''b). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CD_3OD) δ_{C} (ppm): 40,8 (C-1), 27,4 (C-2), 90,0 (C-3), 40,5 (C-4), 57,9 (C-5), 19,1 (C-6), 37,1 (C-7), 42,3 (C-8), 52,4 (C-9), 38,2 (C-10), 22,2 (C-11), 27,0 (C-12), 36,9 (C-13), 54,0 (C-14), 77,6 (C-15), 111,1 (C-16), 63,1 (C-17), 10,0 (C-18), 17,2 (C-19), 79,2 (C-20), 26,5 (C-21), 87,8 (C-22), 34,1 (C-23), 154,6 (C-24), 34,9 (C-25), 22,2 (C-26), 22,2 (C-27), 28,3 (C-28), 17,0 (C-29), 16,6 (C-30), 108,6 (C-31), 105,4 (C-1'), 78,0 (C-2'), 88,6 (C-3'), 70,2 (C-4'), 77,4 (C-5'), 62,8 (C-6'), 101,8 (C-1''), 72,1 (C-2''), 72,1 (C-3''), 73,8 (C-4''), 70,1 (C-5''), 18,0 (C-6''), 104,0 (C-1'''), 75,3 (C-2'''), 78,3 (C-3'''), 71,6 (C-4'''), 78,2 (C-5'''), 62,6 (C-6''').

* **Hợp chất GL5: gouaniosid A (chất mới)** dạng bột màu trắng. **Phổ HR-ESI-MS:** m/z 1133,5393 $[\text{M-H}]^-$, CTPT: $\text{C}_{54}\text{H}_{86}\text{O}_{25}$. **Phổ $^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CD_3OD) δ_{H} (ppm): 2,37 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-1), 4,10 (1H, d, $J = 7,0$ Hz, H-3), 0,90 (1H, s, H-5), 1,37 (1H, m, H-6a), 1,61 (1H, m, H-6b), 1,35 (1H, m, H-7a), 1,45 (1H, m, H-7b), 1,52 (1H, m, H-9), 1,11 (1H, m, H-11a), 1,68 (1H, m, H-11b), 1,41 (1H, m, H-12a), 1,52* (1H, H-12b), 2,28 (1H, m, H-13), 1,10 (1H, m, H-15a), 1,60 (1H, m, H-15b), 1,40 (1H, m, H-16a), 2,58 (1H, m, H-16b), 1,62 (1H, t, $J = 11,0$ Hz, H-18), 3,01 (1H, m, H-19), 1,39 (1H, m, H-21a), 1,90 (1H, m, H-21b), 1,50 (1H, m, H-22a), 2,01 (1H, m, H-22b), 1,04 (3H, s, H-23), 0,92 (3H,

s, H-24), 1,19 (3H, s, H-25), 0,99 (3H, s, H-26), 1,02 (3H, s, H-27), 1,71 (3H, s, H-29), 4,62 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-30a), 4,74 (1H, s, H-30b), 5,62 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-1'), 3,87 (1H, m, H-2'), 3,42 (1H, m, H-3'), 3,45 (1H, m, H-4'), 3,80 (1H, m, H-5'), 3,72 (1H, m, H-6'a), 3,84 (1H, m, H-6'b), 5,05 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-1''), 3,64 (1H, m, H-2''), 3,69 (1H, m, H-3''), 3,29 (1H, m, H-4''), 3,40 (1H, m, H-5''), 3,60 (1H, m, H-6''a), 3,93 (1H, m, H-6''b), 4,74 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-1'''), 3,24 (1H, m, H-2'''), 3,39 (1H, m, H-3'''), 3,34 (1H, m, H-4'''), 3,40 (1H, m, H-5'''), 3,65 (1H, m, H-6'''a), 3,90 (1H, m, H-6'''b), 4,59 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-1''''), 3,33 (1H, m, H-2''''), 3,39* (1H, m, H-3''''), 3,35 (1H, m, H-4''''), 3,30 (1H, m, H-5''''), 3,76 (1H, m, H-6''''a), 3,99 (1H, m, H-6''''b). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CD_3OD) δ_{C} (ppm): 62,6 (C-1), 177,0 (C-2), 83,6 (C-3), 43,7 (C-4), 63,6 (C-5), 19,0 (C-6), 35,7 (C-7), 43,0 (C-8), 51,9 (C-9), 49,5 (C-10), 26,4 (C-11), 24,9 (C-12), 39,1 (C-13), 43,8 (C-14), 32,1 (C-15), 32,5 (C-16), 57,9 (C-17), 50,7 (C-18), 48,4 (C-19), 151,8 (C-20), 31,4 (C-21), 37,5 (C-22), 32,2 (C-23), 19,7 (C-24), 14,5 (C-25), 17,6 (C-26), 15,2 (C-27), 176,1 (C-28), 19,5 (C-29), 110,3 (C-30), 93,4 (C-1'), 77,8 (C-2'), 78,8 (C-3'), 70,8 (C-4'), 78,3 (C-5'), 62,3 (C-6'), 102,6 (C-1''), 82,6 (C-2''), 87,6 (C-3''), 71,1 (C-4''), 78,2 (C-5''), 63,5 (C-6''), 104,8 (C-1'''), 75,9 (C-2'''), 78,4 (C-3'''), 71,4 (C-4'''), 77,5 (C-5'''), 62,6 (C-6'''), 104,8 (C-1''''), 75,4 (C-2''''), 78,4 (C-3''''), 71,6 (C-4''''), 77,5 (C-5''''), 62,6 (C-6'''').

* **Hợp chất GL6: lupeol**, dạng bột màu trắng. **Phổ ESI-MS**: m/z 409,4 $[\text{M-H}_2\text{O}+\text{H}]^+$, CTPT: $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}$. **Phổ $^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 3,19 (1H, dd, $J = 11,0; 5,0$ Hz, H-3), 2,37 (1H, m, H-19a), 1,92 (1H, m, H-19b), 0,97 (3H, s, H-23), 0,76 (3H, s, H-24), 0,83 (3H, s, H-25), 1,03 (3H, s, H-26), 0,94 (3H, s, H-27), 0,79 (3H, s, H-28), 4,69 (1H, s, H-29a), 4,57 (1H, s, H-29b), 1,68 (3H, s, H-30). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 38,7 (C-1), 27,4 (C-2), 79,0 (C-3), 38,9 (C-4), 55,3 (C-5), 18,3 (C-6), 34,3 (C-7), 40,9 (C-8), 50,5 (C-9), 37,2 (C-10), 21,0 (C-11), 25,2 (C-12), 38,1 (C-13), 42,9 (C-14), 27,5 (C-15), 35,6 (C-16), 43,0 (C-17), 48,3 (C-18), 48,0 (C-19), 151,0 (C-20), 29,9 (C-21), 40,0 (C-22), 28,0 (C-23), 15,4 (C-24), 16,1 (C-25), 16,0 (C-26), 14,4 (C-27), 18,0 (C-28), 109,3 (C-29), 19,3 (C-30).

* **Hợp chất GL7: acid alipholic**, dạng bột màu trắng. **Phổ ESI-MS**: m/z 471 $[\text{M-H}]^-$, CTPT: $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_4$. **Phổ $^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 3,63 (1H,

td, $J = 8,0$; 4,0 Hz, H-2), 2,91 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-3), 3,05 (1H, td, $J = 9,0$; 4,0 Hz, H-13), 2,31 (1H, td, $J = 10,5$; 3,0 Hz, H-19), 1,01 (3H, s, H-23), 0,80 (3H, s, H-24), 0,99 (3H, s, H-25), 0,94 (3H, s, H-26), 1,03 (3H, s, H-27), 4,73 (1H, s, H-29a), 4,62 (1H, s, H-29b), 1,72 (3H, s, H-30). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 48,4 (C-1), 69,7 (C-2), 84,4 (C-3), 39,5 (C-4), 56,8 (C-5), 19,4 (C-6), 35,5 (C-7), 42,0 (C-8), 51,9 (C-9), 40,5 (C-10), 22,2 (C-11), 26,8 (C-12), 39,6 (C-13), 43,6 (C-14), 30,8 (C-15), 33,3 (C-16), 57,5 (C-17), 50,4 (C-18), 48,5 (C-19), 152,0 (C-20), 31,7 (C-21), 38,1 (C-22), 29,1 (C-23), 17,9 (C-24), 17,2 (C-25), 16,6 (C-26), 15,1 (C-27), 180,0 (C-28), 110,2 (C-29), 19,5 (C-30).

* **Hợp chất GL8: acid ceanothenic**, dạng bột màu trắng. **Phổ ESI-MS**: m/z 453,4 $[\text{M-H}]^-$, CTPT: $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_4$. **Phổ $^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3 và CD_3OD) δ_{H} (ppm): 5,92 (1H, d, $J = 5,0$ Hz, H-2), 5,40 (1H, d, $J = 5,0$ Hz, H-3), 0,90 (3H, s, H-23), 0,97 (3H, s, H-24), 0,97 (3H, s, H-25), 1,05 (3H, s, H-26), 4,74 (1H, s, H-29a), 4,61 (1H, s, H-29b), 1,70 (3H, s, H-30). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3 và CD_3OD) δ_{C} (ppm): 140,9 (C-2), 139,1 (C-3), 44,8 (C-4), 62,7 (C-5), 17,7 (C-6), 37,7 (C-7), 41,5 (C-8), 48,2 (C-9), 50,8 (C-10), 23,2 (C-11), 26,0 (C-12), 39,8 (C-13), 60,2 (C-14), 28,3 (C-15), 34,6 (C-16), 56,4 (C-17), 51,8 (C-18), 47,4 (C-19), 150,8 (C-20), 30,7 (C-21), 37,4 (C-22), 29,6 (C-23), 21,5 (C-24), 20,3 (C-25), 18,2 (C-26), 179,0 (C-27), 180,0 (C-28), 109,9 (C-29), 19,0 (C-30).

* **Hợp chất GL9: acid epigouanic**, dạng bột màu trắng. **Phổ $^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 1,95 (1H, m, H-1), 4,05 (1H, dd, $J = 9,0$; 5,5 Hz, H-2a), 3,79 (1H, dd, $J = 9,5$; 6,0 Hz, H-2b), 1,85 (1H, m, H-3a), 1,35 (1H, m, H-3b), 1,18 (1H, m, H-5), 2,00 (1H, m, H-7a), 1,40 (1H, m, H-7b), 1,72 (1H, m, H-9), 2,36 (1H, m, H-13), 1,40* (H-15), 2,40 (1H, m, H-16a), 1,40 (1H, m, H-16b), 1,64 (1H, t, $J = 9,5$ Hz, H-18), 3,08 (1H, m, H-19), 1,62 (1H, m, H-22a), 1,42 (1H, m, H-22b), 0,95 (3H, s, H-23), 0,86 (3H, s, H-24), 0,90 (3H, s, H-25), 1,02 (3H, s, H-26), 4,74 (1H, s, H-29a), 4,61 (1H, s, H-29b), 1,68 (3H, s, H-30). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 47,3 (C-1), 65,7 (C-2), 42,5 (C-3), 37,4 (C-4), 56,7 (C-5), 18,5 (C-6), 37,0 (C-7), 41,1 (C-8), 43,9 (C-9), 48,0 (C-10), 23,2 (C-11), 25,6 (C-12), 39,8 (C-13), 60,0 (C-14), 28,1 (C-15), 34,0 (C-16), 56,0 (C-17), 51,8 (C-18), 46,9 (C-19), 149,9 (C-20), 30,4 (C-21), 37,1 (C-22), 33,5 (C-23), 26,4 (C-24), 19,5 (C-25), 17,8 (C-26), 178,0 (C-27), 180,0 (C-28), 110,4 (C-29), 19,0 (C-30).

* **Hợp chất GL10: catechin**, dạng bột màu vàng. **Phổ $^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CD_3OD) δ_{H} (ppm): 4,59 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-2), 4,00 (1H, ddd, $J = 8,0; 7,5; 5,5$ Hz, H-3), 2,87 (1H, dd, $J = 16,0; 5,5$ Hz, H-4a), 2,53 (1H, dd, $J = 16,0; 8,0$ Hz, H-4b), 5,88 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-6), 5,95 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-8), 6,86 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2'), 6,78 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5'), 6,74 (1H, dd, $J = 8,0; 2,0$ Hz, H-6'). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CD_3OD) δ_{C} (ppm): 82,9 (C-2), 68,8 (C-3), 28,5 (C-4), 157,6 (C-5), 96,3 (C-6), 156,9 (C-7), 95,5 (C-8), 157,8 (C-9), 100,9 (C-10), 132,2 (C-1'), 115,3 (C-2'), 146,2 (C-3'), 146,2 (C-4'), 116,1 (C-5'), 120,0 (C-6').

* **Hợp chất GL11: quercetin-3-O- β -glucopyranosid**, dạng bột màu vàng. **Phổ ESI-MS**: m/z 463 $[\text{M-H}]^-$, CTPT: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{12}$. **Phổ $^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CD_3OD) δ_{H} (ppm): 6,22 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-6), 6,40 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-8), 7,73 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2'), 6,89 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-5'), 7,61 (1H, dd, $J = 2,0; 8,5$ Hz, H-6'), 5,26 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-1''), 3,51 (1H, t, $J = 9,0$ Hz, H-2''), 3,46 (1H, t, $J = 9,0$ Hz, H-3''), 3,37 (1H, t, $J = 9,5$ Hz, H-4''), 3,25 (1H, m, H-5''), 3,73 (1H, dd, $J = 2,0; 12,0$ Hz, H-6''a), 3,61 (1H, dd, $J = 5,5; 12,0$ Hz, H-6''b). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CD_3OD) δ_{C} (ppm): 159,0 (C-2), 135,6 (C-3), 179,5 (C-4), 163,0 (C-5), 99,9 (C-6), 166,1 (C-7), 94,7 (C-8), 158,5 (C-9), 105,7 (C-10), 123,2 (C-1'), 117,6 (C-2'), 145,9 (C-3'), 149,8 (C-4'), 116,0 (C-5'), 123,1 (C-6'), 104,3 (C-1''), 75,7 (C-2''), 78,1 (C-3''), 71,2 (C-4''), 78,4 (C-5''), 62,6 (C-6'').

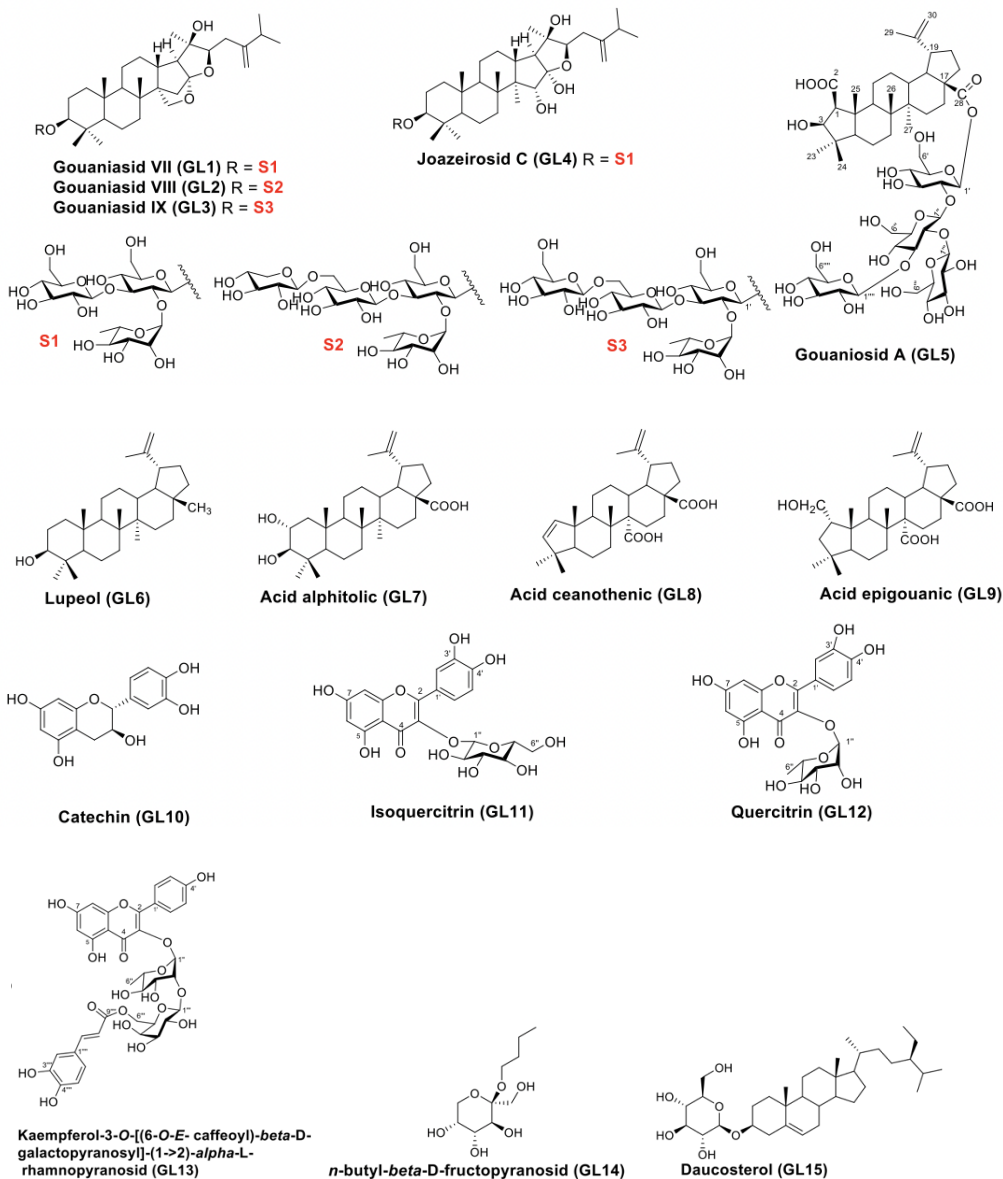
* **Hợp chất GL12: quercetin-3-O- α -rhamnopyranosid**, dạng bột màu vàng. **Phổ $^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CD_3OD) δ_{H} (ppm): 6,23 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-6), 6,39 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-8), 7,36 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2'), 6,93 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-5'), 7,33 (1H, dd, $J = 2,0; 8,0$ Hz, H-6'), 5,37 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-1''), 4,23 (1H, dd, $J = 3,3; 1,7$ Hz, H-2''), 3,77 (1H, dd, $J = 9,5; 3,5$ Hz, H-3''), 3,36 (1H, t, $J = 9,5$ Hz, H-4''), 3,44 (1H, dd, $J = 6,5; 10,0$ Hz, H-5''), 0,96 (1H, d, $J = 6,0$ Hz, H-6''). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CD_3OD) δ_{C} (ppm): 158,5 (C-2), 136,3 (C-3), 179,9 (C-4), 163,2 (C-5), 99,8 (C-6), 165,9 (C-7), 94,7 (C-8), 159,3 (C-9), 105,9 (C-10), 123,0 (C-1'), 117,0 (C-2'), 146,4 (C-3'), 149,8 (C-4'), 116,4 (C-5'), 122,9 (C-6'), 103,6 (C-1''), 71,9 (C-2''), 72,1 (C-3''), 73,3 (C-4''), 72,0 (C-5''), 17,7 (C-6'').

* **Hợp chất GL13: kaempferol-3-O-[(6-O-E-caffeoyl)- β -D-galactopyranosyl]-(1 \rightarrow 2)- α -L-rhamnopyranosid**, dạng bột màu vàng. **Phổ ESI-MS**: m/z 755 $[\text{M-H}]^-$, CTPT: $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{O}_{18}$. **Phổ $^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CD_3OD) δ_{H} (ppm): 6,17 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-6), 6,18 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-8), 7,26 (1H, d, J

= 8,5 Hz, H-2'), 6,72 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-3'), 6,72 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-5'), 7,26 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-6'), 5,78 (1H, br s, H-1''), 4,40 (1H, m, H-2''), 3,90 (1H, dd, $J = 3,5; 9,5$ Hz, H-3''), 3,40 (1H, t, $J = 9,5$ Hz, H-4''), 3,68 (1H, m, H-5''), 1,09 (1H, d, $J = 6,0$ Hz, H-6''), 4,40 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-1'''), 3,62 (1H, dd, $J = 8,0; 8,5$ Hz, H-2'''), 3,56 (1H, dd, $J = 3,0; 9,5$ Hz, H-3'''), 3,85 (1H, d, $J = 3,5$ Hz, H-4'''), 3,70 (1H, m, H-5'''), 4,18 (1H, dd, $J = 7,5; 11,0$ Hz, H-6'''a), 4,40 (1H, m, H-6'''b), 7,35 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-2''''), 6,91 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-5''''), 7,26 (1H, dd, $J = 1,5; 8,5$ Hz, H-6''''), 7,48 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-7''''), 6,10 (1H, d, $J = 16,0$ Hz, H-8''''). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CD_3OD) δ_{C} (ppm): 158,3 (C-2), 136,7 (C-3), 179,6 (C-4), 163,1 (C-5), 99,8 (C-6), 165,6 (C-7), 94,8 (C-8), 158,4 (C-9), 106,0 (C-10), 122,8 (C-1'), 131,0 (C-2'), 116,7 (C-3'), 161,1 (C-4'), 116,7 (C-5'), 131,0 (C-6'), 102,4 (C-1''), 83,6 (C-2''), 71,8 (C-3''), 73,6 (C-4''), 72,0 (C-5''), 17,8 (C-6''), 107,6 (C-1'''), 72,5 (C-2'''), 74,6 (C-3'''), 70,1 (C-4'''), 74,1 (C-5'''), 64,0 (C-6'''), 127,0 (C-1''''), 117,0 (C-2''''), 146,4 (C-3''''), 149,7 (C-4''''), 116,4 (C-5''''), 123,1 (C-6''''), 146,7 (C-7''''), 114,7 (C-8''''), 168,9 (C-9'''').

* **Hợp chất GL14: *n*-butyl- β -D-fructopyranosid**, dạng bột màu trắng. **Phổ ESI-MS**: m/z 259 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, CTPT: $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_6$. **Phổ $^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CD_3OD) δ_{H} (ppm): 3,53 (1H, m, H-1), 1,59 (1H, m, H-2), 1,43 (1H, m, H-3), 0,98 (1H, t, $J = 7,5$ Hz, H-4), 3,73 (1H, m, H-1'a), 3,76 (1H, m, H-1'b), 3,94 (1H, d, $J = 9,5$ Hz, H-3'), 3,81 (1H, m, H-4'), 3,86 (1H, m, H-5'), 3,68 (1H, dd, $J = 12,5; 1,5$ Hz, H-6'a), 3,76 (1H, m, H-6'b). **Phổ $^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, CD_3OD) δ_{C} (ppm): 59,3 (C-1), 31,3 (C-2), 18,5 (C-3), 13,0 (C-4), 62,2 (C-1'), 100,1 (C-2'), 68,9 (C-3'), 69,4 (C-4'), 69,3 (C-5'), 63,5 (C-6').

* **Hợp chất GL15: daucosterol**, dạng bột màu trắng. **Phổ $^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{H} (ppm): 3,14 (1H, m, H-3), 5,32 (1H, t, $J = 2,0$ Hz, H-6), 0,65 (3H, s, H-18), 0,96 (3H, s, H-19), 0,79 (1H, d, $J = 6,0$ Hz, H-21), 0,90 (1H, d, $J = 5,5$ Hz, H-26), 0,81 (1H, d, $J = 5,5$ Hz, H-27), 0,83 (1H, t, $J = 6,5$ Hz, H-29), 4,22 (1H, d, $J = 6,5$ Hz, H-1'), 3,01 (1H, m, H-2'), 3,06 - 3,47 (1H, m, H-3', H-4', H-5'), 3,64 (1H, m, H-6'a), 3,40 (1H, m, H-6'b).



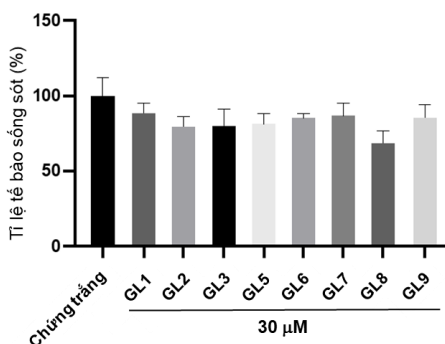
Hình 3.6. Cấu trúc hóa học của 15 hợp chất phân lập từ Dây đòn gánh

3.3. Kết quả đánh giá tác dụng chống viêm *in vitro* của các hợp chất tinh khiết

3.3.1. Kết quả sàng lọc tác dụng chống viêm *in vitro* của các hợp chất tinh khiết

3.3.1.1. Ảnh hưởng của các hợp chất tinh khiết đến khả năng sống sót của tế bào RAW 264.7

Các hợp chất tinh khiết phân lập từ phần trên mặt đất Dây đon gánh (**GL1**, **GL2**, **GL3**, **GL5**, **GL6**, **GL7**, **GL8** và **GL9**) được đánh giá mức độ gây độc tế bào *in vitro* trên dòng tế bào RAW 264.7 theo phương pháp MTT. Ở nồng độ nhỏ hơn 30 μ M, các hợp chất hầu như không ảnh hưởng đến tỷ lệ sống sót của các tế bào (tỷ lệ tế bào sống sót trên 80 %).



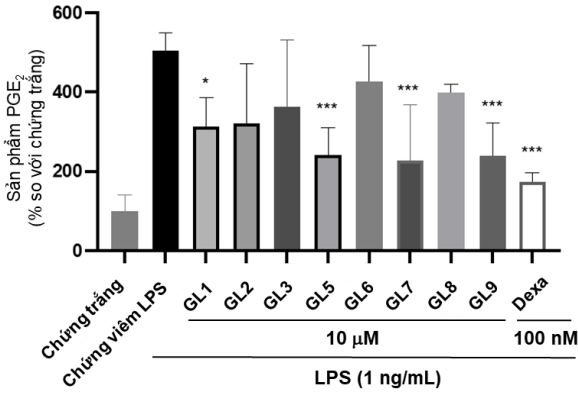
Hình 3.7. Ảnh hưởng của các hợp chất tinh khiết đến khả năng sống sót của tế bào RAW 264.7

3.3.1.2. Ảnh hưởng của các hợp chất tinh khiết phân lập từ Dây đon gánh lên mức độ sản sinh PGE₂

4 hợp chất phân lập từ phân đoạn **GLE** (**GL6**, **GL7**, **GL8**, **GL9**) và 4 hợp chất phân lập từ phân đoạn **GLB** (**GL1**, **GL2**, **GL3**, **GL5**) ở nồng độ 10 μ M đã được đánh giá khả năng ảnh hưởng đến sự sản xuất PGE₂ trên đại thực bào RAW 264.7 bị gây kích thích viêm bằng LPS. Chất đối chứng dương sử dụng là dexamethason nồng độ 100 nM.

Kết quả cho thấy, các hợp chất **GL5**, **GL7** và **GL9** có tác dụng ức chế sản sinh PGE₂ mạnh nhất và đạt ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Hợp chất **GL1** thể hiện tác dụng yếu hơn nhưng vẫn đạt ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Các hợp chất **GL2**,

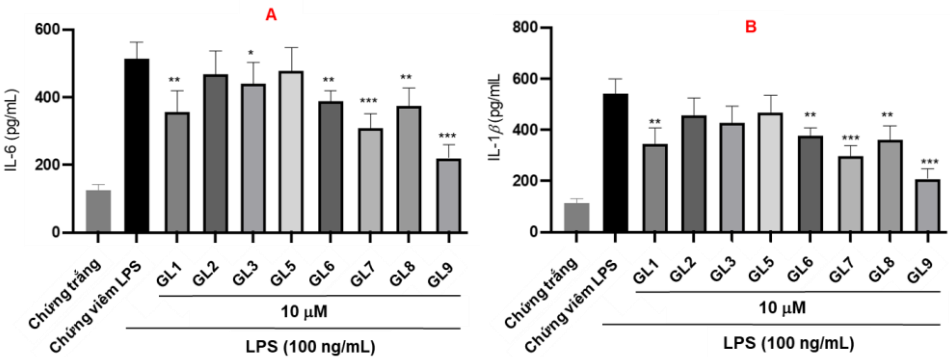
GL3, GL6, GL8 đều có xu hướng giảm sản sinh PGE₂ nhưng không đạt ý nghĩa thống kê.



Hình 3.8. Ảnh hưởng của các hợp chất tinh khiết đến mức độ sản sinh PGE₂

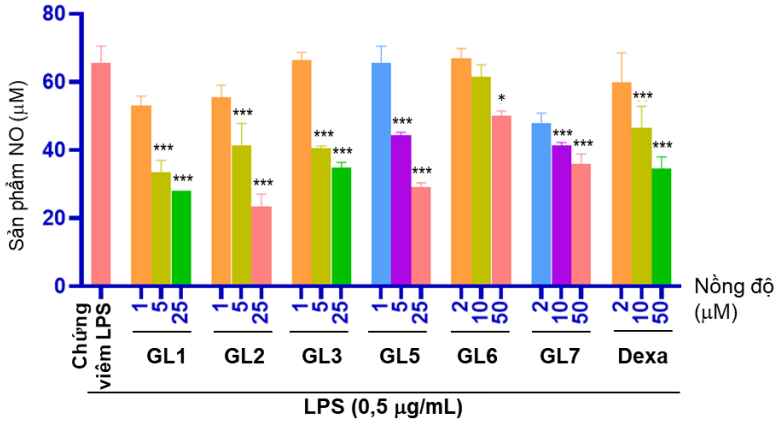
3.3.1.3. Ảnh hưởng của các hợp chất tinh khiết lên sự sản xuất các cytokin IL-1β và IL-6

Đánh giá ảnh hưởng của 8 hợp chất tinh khiết lên sự sản xuất các cytokin tiền viêm IL-1β và IL-6 ở nồng độ 10 μM. Kết quả cho thấy **GL7** và **GL9** là hai hợp chất có tác dụng ức chế sản sinh các cytokin IL-1β và IL-6 tốt nhất. Ngoài ra, các hợp chất **GL1, GL6** và **GL8** cũng thể hiện tác dụng đạt ý nghĩa thống kê trên hai mô hình này.



Hình 3.9. Ảnh hưởng của các hợp chất tinh khiết lên sự sản sinh IL-1β và IL-6

3.3.1.4. Ảnh hưởng của các hợp chất tinh khiết lên mức độ sản sinh NO



Hình 3.10. Ảnh hưởng của các hợp chất tinh khiết đến sự sản sinh NO

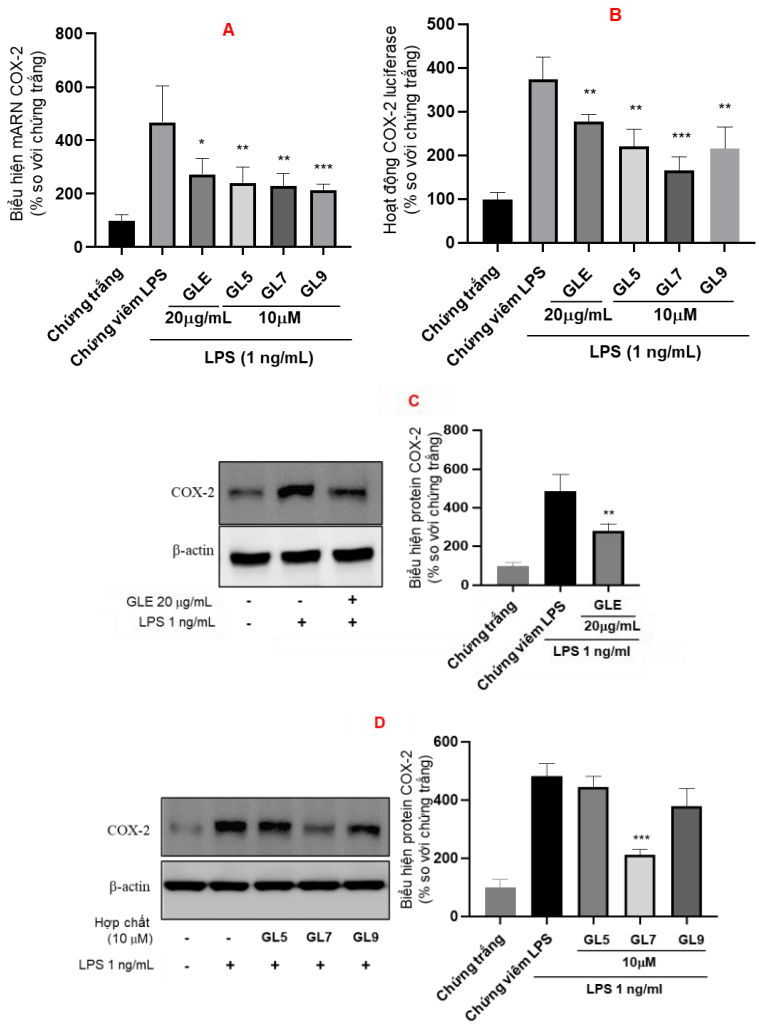
Ở nồng độ 5 và 25 µM, các hợp chất **GL1**, **GL2**, **GL3** và **GL5** có tác dụng ức chế đáng kể sự sản sinh NO trên đại thực bào RAW 264.7 gây kích thích sản xuất NO bằng LPS và phụ thuộc nồng độ. Đặc biệt, ở mức nồng độ cao nhất 25 µM, các hợp chất này gây giảm hàm lượng NO hơn 2 lần so với nhóm không được bổ sung các chất này và tác dụng tương đương hoặc mạnh hơn chứng dương dexamethason nồng độ 50 µM.

Hợp chất **GL7** làm giảm rõ rệt sự sản sinh NO ở khoảng nồng độ 2-50 µM và phụ thuộc nồng độ. Trong số các chất, **GL2** thể hiện tác dụng ức chế sản sinh NO ở tế bào RAW 264.7 bị kích thích bởi LPS tốt nhất. Hợp chất **GL6** thể hiện tác dụng yếu, chỉ nồng độ cao nhất 50 µM có tác dụng đạt ý nghĩa thống kê.

3.3.2. Kết quả đánh giá tác dụng chống viêm *in vitro* của cao chiết và các hợp chất tinh khiết tiềm năng

3.3.2.1. Ảnh hưởng của cao chiết GLE và các hợp chất tinh khiết GL7, GL9, GL5 lên hoạt động của COX-2 và mức độ biểu hiện mRNA của COX-2

Kết quả nghiên cứu sàng lọc đã xác định được cao chiết **GLE** và 3 hợp chất **GL5**, **GL7** và **GL9** có hoạt tính tốt nhất. Do vậy, cao **GLE** và 3 hợp chất này tiếp tục được nghiên cứu sâu hơn về khả năng ảnh hưởng đến sự biểu hiện mRNA của COX-2, sự biểu hiện protein của COX-2 và hoạt động gen COX-2 (phương pháp đo hoạt động gen luciferase). Nồng độ thử nghiệm đối với cao chiết là 20 µg/ml và các chất tinh khiết là 10 µM.



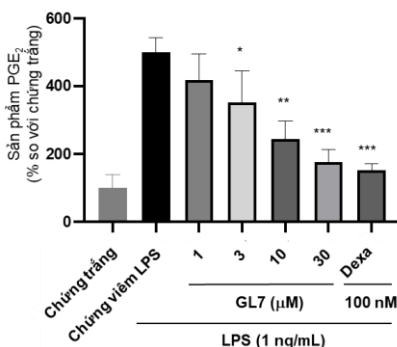
Hình 3.11. Ảnh hưởng của cao chiết GLE và các hợp chất GL5, GL7, GL9 lên mức độ biểu hiện mRNA COX-2 (A), COX-2 luciferase (B) và protein COX-2 (C, D)

Kết quả cho thấy, cao **GLE** và 3 hợp chất **GL5, GL7, GL9** đều thể hiện tác dụng làm giảm biểu hiện mRNA COX-2 và ức chế hoạt động COX-2 luciferase. Cao phân đoạn **GLE** và hợp chất **GL7** làm giảm biểu hiện protein của COX-2.

Đáng chú ý nhất là hợp chất **GL7** thể hiện tác dụng tốt trên cả ba mô hình. Do vậy, hợp chất **GL7** được lựa chọn để tiếp tục được nghiên cứu sâu hơn về khả năng chống viêm *in vitro* ở các mức nồng độ khác nhau.

3.3.2.2. Ảnh hưởng của hợp chất **GL7** theo nồng độ lên sự sản sinh **PGE₂**

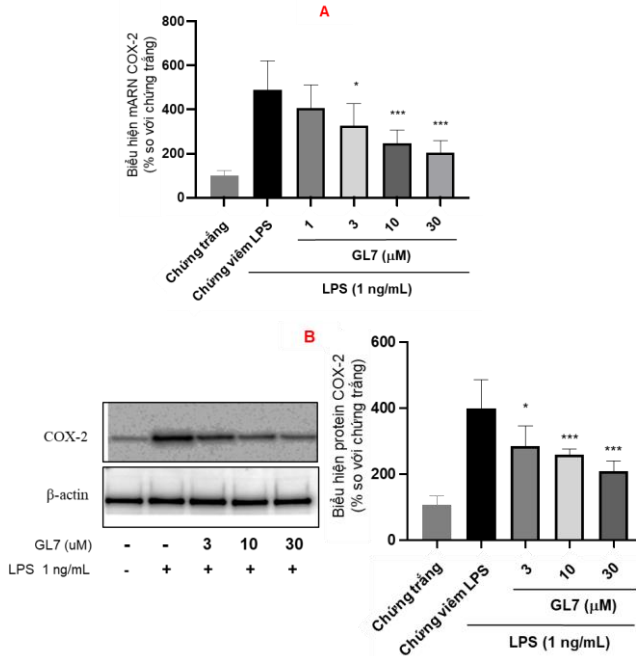
Hợp chất **GL7** được đánh giá ảnh hưởng lên sự sản sinh **PGE₂** trên đại thực bào RAW 264.7 bị gây kích thích bởi LPS ở các nồng độ 1, 3, 10 và 30 μM . Kết quả cho thấy hợp chất **GL7** ở nồng độ 3 - 30 μM ức chế sự sản sinh **PGE₂** một cách đáng kể và phụ thuộc theo nồng độ, tỉ lệ giảm sản sinh **PGE₂** so với nhóm chứng viêm LPS lần lượt là $29,4 \pm 8,2 \%$ ($p < 0,05$), $51,2 \pm 7,8 \%$ ($p < 0,01$) và $64,5 \pm 3,3 \%$ ($p < 0,001$). Tác dụng của hợp chất **GL7** ở các nồng độ 10 và 30 μM tương đương dexamethason (100 nM) (khác biệt không có ý nghĩa thống kê).



Hình 3.12. Ảnh hưởng của hợp chất **GL7** theo nồng độ lên sự sản sinh **PGE₂**

3.3.2.3. Ảnh hưởng của hợp chất **GL7** lên mức độ biểu hiện **mARN** và **protein COX-2**

Nghiên cứu sâu hơn về hoạt tính ức chế enzyme **COX-2** của hợp chất **GL7** ở cùng khoảng nồng độ 1, 3, 10 và 30 μM . Kết quả được chỉ ra, hợp chất **GL7** ở các nồng độ 3, 10 và 30 μM làm giảm rõ rệt mức biểu hiện **mARN COX-2** và biểu hiện protein **COX-2**, tác dụng này phụ thuộc nồng độ và đạt ý nghĩa thống kê.



Hình 3.13. Ảnh hưởng của hợp chất GL7 lên mức độ biểu hiện mRNA COX-2 (A), và biểu hiện protein COX-2 (B)

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

Đã có một số ý kiến bàn luận về giá trị khoa học và ý nghĩa thực tiễn của các kết quả nghiên cứu của luận án.

KẾT LUẬN

1. Về thực vật học

- Đã mô tả đặc điểm thực vật của mẫu nghiên cứu.
- Đã mô tả đặc điểm vi phẫu thân, lá và đặc điểm bột thân và lá của mẫu Dây đòn gánh nghiên cứu.

2. Về hóa học

- Đã sơ bộ xác định sự có mặt các nhóm chất trong Dây đòn gánh là: saponin, flavonoid, đường khử, sterol và caroten.

- Đã phân lập và xác định được cấu trúc 15 hợp chất từ phần trên mặt đất cây Dây đòn gánh, bao gồm: 5 hợp chất saponin mới (gouaniasid VII-IX, joazeirosid C và gouaniosid A); 4 hợp chất flavonoid (quercitrin, isoquercitrin, catechin, kaempferol-3-*O*-[(6-*O*-*E*-caffeoyl)- β -D-galactopyranosyl]-(1 \rightarrow 2)- α -L-rhamnopyranosid) cùng với 1 hợp chất fructosid (*n*-butyl- β -D-fructopyranosid) lần đầu được phân lập từ chi *Gouania*; 3 hợp chất triterpenoid (lupeol, acid alphaltolic, acid epigouanic) lần đầu tiên được phân lập từ loài *G. leptostachya*; 2 hợp chất đã biết còn lại là acid ceanothenic và daucosterol.

3. Về tác dụng chống viêm *in vitro*

➤ Tác dụng chống viêm *in vitro* của các cao chiết từ Dây đòn gánh:

- Cao **GLE** 20 μ g/ml ức chế sản sinh PGE₂, IL-1 β , IL-6 lần lượt là 49,2 \pm 5,6 %, 55,2 \pm 4,0 % và 38,8 \pm 5,5 % ($p < 0,01$); làm giảm biểu hiện mRNA, protein COX-2 và ức chế hoạt động COX-2 luciferase lần lượt là 41,5 \pm 5,6 %, 44,4 \pm 7,4 % và 25,9 \pm 1,7 % ($p < 0,01$). Cao **GLE** nồng độ 1, 5 và 25 μ g/ml ức chế sản sinh NO ($p < 0,05$ và $p < 0,001$).

- Cao **GLT** ức chế sản sinh PGE₂ (nồng độ 20 μ g/ml) và NO (nồng độ 25 μ g/ml).

- Cao **GLB** ức chế sản sinh NO (nồng độ 25 μ g/ml) và IL-1 β (nồng độ 20 μ g/ml).

- Cao **GLW** ức chế sản sinh NO (nồng độ 25 μ g/ml); IL-1 β và IL-6 (nồng độ 20 μ g/ml).

➤ Tác dụng chống viêm *in vitro* của các hợp chất tinh khiết từ Dây đòn gánh:

- **Acid alphaltolic (GL7)** nồng độ 3, 10 và 30 μ M có tác dụng ức chế sản sinh PGE₂, giảm biểu hiện mRNA và protein COX-2 phụ thuộc nồng độ, tỉ lệ ức chế ở nồng độ cao nhất lần lượt là 64,5 \pm 3,3 %; 58,3 \pm 4,9 % và 47,5 \pm 4,4 % ($p < 0,001$). **GL7** (10 μ M) làm giảm hoạt động COX-2 luciferase 55,4 \pm 3,5 % ($p < 0,001$) và giảm sản sinh IL-1 β , IL-6 45,1 \pm 3,4 % và 39,8 \pm 3,6 % ($p < 0,001$); ức chế sản sinh NO phụ thuộc nồng độ trong khoảng độ 2, 10, 50 μ M.

- **Acid epigouanic (GL9)** nồng độ 10 μM làm giảm sản sinh PGE_2 , IL-1 β , IL-6 lần lượt là $52,8 \pm 7,3 \%$, $61,5 \pm 3,2 \%$ và $57,1 \pm 3,3 \%$ ($p < 0,001$); làm giảm biểu hiện mRNA, ức chế hoạt động COX-2 luciferase lần lượt là $54,4 \pm 2,1 \%$ và $42,1 \pm 5,7 \%$ ($p < 0,001$).

- **Gouaniosid A (GL5)** nồng độ 10 μM ức chế sản sinh PGE_2 , làm giảm biểu hiện mRNA và hoạt động COX-2 luciferase lần lượt là $52,3 \pm 6,0 \%$, $48,7 \pm 5,7 \%$, và $41,0 \pm 4,6 \%$ ($p < 0,001$), ức chế sản sinh NO (nồng độ 5 và 25 μM).

- **Acid ceanothenic (GL8)** và **lupeol (GL6)** ứ chế sản sinh IL-1 β , IL-6 (nồng độ 10 μM). Ngoài ra, **Lupeol** còn ức chế sản sinh NO (nồng độ 25 μM).

- **Gouaniasid VII (GL1)** ức chế sản sinh PGE_2 , IL-1 β , IL-6 (nồng độ 10 μM) và NO (nồng độ 5, 25 μM).

- **Gouaniasid VIII (GL2)** ức chế sản sinh NO ở nồng độ 5 và 25 μM .

- **Gouaniasid IX (GL3)** ức chế sản sinh NO (nồng độ 5, 25 μM) và IL-6 (nồng độ 10 μM).

KIẾN NGHỊ

- Tiếp tục nghiên cứu thành phần hóa học cao phân đoạn nước.

- Đánh giá độ an toàn và nghiên cứu tác dụng chống viêm *in vivo* của cao chiết có tác dụng chống viêm *in vitro* tốt nhất.

- Xây dựng phương pháp định lượng chất đánh dấu của dược liệu Dây đon gánh.

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Thị Hằng, Nguyễn Thị Bích Thu, Đặng Thị Thủy, Đỗ Thị Định, Vũ Văn Tuấn, Lê Việt Dũng, Trần Văn Ôn (2017), Khảo sát thành phần hóa học của cây Dây đôn gánh và phân lập các flavonoid từ phân đoạn ethyl acetat, *Tạp chí Dược liệu*, Tập 22, số 4, Tr. 210-216.
2. Nguyen Thi Hang, Nguyen Thi Bich Thu, Tran Van On (2021), Triterpenoids, steroid, and fructoside from the aerial parts of *Gouania leptostachya* DC., *Journal of Medicinal Materials*, 26(3):160-164.
3. Nguyen Thi Hang, Nguyen Thi Bich Thu, Le Ba Vinh, Tran Van On, Nguyen Minh Khoi, Do Thi Ha (2022), Characterization of four new triterpenoid saponins with nitric oxide inhibitory activity from aerial parts of *Gouania leptostachya*, *Natural Product Research*, 36(4): 1-7, <https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2057971>.
4. Nguyen Thi Hang, Nguyen Thi Bich Thu, Le Ba Vinh, Nguyen Viet Phong, Tran Van On, Ki Yong Lee (2023), A New Ceanothane-Type Triterpenoid Saponin Isolated from *Gouania leptostachya* DC. var. *tonkinensis* Pit. and Its Underlying Anti-Inflammatory Effects, *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 33(7):1-8. [10.4014/jmb.2301.01040](https://doi.org/10.4014/jmb.2301.01040).