

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN DƯỢC LIỆU



Hà Thị Thanh Hương

**NGHIÊN CỨU VỀ THỰC VẬT,
THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ MỘT SỐ TÁC
DỤNG CỦA LOÀI PHONG QUỲ SA PA
(*Anemone chapaensis* Gagnep., Ranunculaceae)**

Chuyên ngành: Dược liệu – Dược học cổ truyền

Mã số: 9720206

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

HÀ NỘI - 2020

CÔNG TRÌNH HOÀN THÀNH TẠI:

- Viện Dược liệu
- Trường Đại học Dược Hà Nội
- Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
- Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Phương Thiện Thương
2. PGS.TSKH. Nguyễn Minh Khởi

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 hồigiờ, ngày ... tháng ... năm 2020.

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

Phong quỳ sa pa (*Anemone chapaensis* Gagnep.) được coi là một loài thực vật đặc hữu của vùng núi Sa pa do nhà thực vật học François Gagnepain xác định từ năm 1929. Về thực vật học, theo tác giả François Gagnepain thì Phong quỳ sa pa có nhiều đặc điểm hình thái giống với loài *A. howellii* Jeffrey & W. W. Smith, nhưng có khác nhau một số điểm quan trọng nên là một loài riêng và đến nay vẫn được coi là loài đặc hữu của vùng Sapa. Thân rễ của loài Phong quỳ sa pa được người dân ở vùng Sa Pa (tỉnh Lào Cai) sử dụng làm thuốc chữa viêm họng, viêm túi mật, đau dạ dày, xương khớp. Tuy nhiên, đến nay vẫn chưa có công trình nghiên cứu nào về thành phần hóa học cũng như tác dụng dược lý của cây thuốc này để cung cấp cơ sở khoa học cho giá trị sử dụng theo kinh nghiệm của nhân dân, các đặc điểm về hình thái thực vật chỉ mới được mô tả sơ lược.

Với mong muốn được nghiên cứu sâu một loài thực vật đặc hữu của Việt Nam, đóng góp các dữ liệu khoa học cho công tác bảo tồn, sử dụng và phát triển loài này, đề tài “*Nghiên cứu về thực vật, thành phần hóa học và một số tác dụng sinh học của loài Phong quỳ sa pa (Anemone chapaensis Gagnep., Ranunculaceae)*” đã được thực hiện.

2. Mục tiêu và nội dung của Luận án

2.1. Mục tiêu của Luận án

- Thăm định tên khoa học của mẫu nghiên cứu, mô tả được các đặc điểm hình thái thực vật và hình thái vi học của loài này.
- Xác định được thành phần hóa học của loài Phong quỳ sa pa: định tính các nhóm chất, phân lập được các hợp chất chính và xác định được cấu trúc hóa học của các hợp chất.
- Đánh giá được một số tác dụng sinh học trên mô hình *in vitro* của các hợp chất phân lập từ loài Phong quỳ sa pa.

2.2. Nội dung của Luận án

Nghiên cứu về thực vật

- Thăm định tên khoa học của mẫu nghiên cứu thu thập tại khu vực Sa Pa, tỉnh Lào Cai (*Anemone chapaensis* Gagnep., thuộc họ Mao lương Ranunculaceae).
- Phân tích, mô tả đầy đủ các đặc điểm hình thái thực vật.
- Nghiên cứu, mô tả các đặc điểm hình thái vi phẫu và bột các bộ phận.

Nghiên cứu về hóa học

- Định tính các nhóm chất chính có trong phần trên mặt đất và phần dưới mặt đất loài Phong quỳ sa pa.
- Chiết xuất, phân lập và xác định cấu trúc của các hợp chất phân lập được từ phần dưới mặt đất và phần trên mặt đất loài Phong quỳ sa pa.

Nghiên cứu một số tác dụng sinh học

- Đánh giá tác dụng chống viêm của một số hợp chất phân lập được từ Phong quỳ sa pa: ức chế sự hình thành NO và mức độ biểu hiện của của protein COX-2 trên đại thực bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS.
- Đánh giá tác dụng gây độc một số dòng tế bào ung thư người của các hợp chất phân lập được từ Phong quỳ sa pa.

3. Những đóng góp mới của Luận án

3.1. Về thực vật học

- Đã thăm định chính xác mẫu nghiên cứu thu thập ở Sa Pa, Lào Cai thuộc loài Phong quỳ sa pa, *Anemone chapaensis* Gagnep., 1929, họ Mao lương – Ranunculaceae;

- Đã mô tả được đặc điểm hình thái thực vật một cách đầy đủ (phân tích lá, thân, rễ, hoa, quả, hạt) và mô tả đặc điểm vi phẫu

của rễ nhỏ, thân rễ, lá và đặc điểm bột phần dưới mặt đất của loài Phong quỳ sa pa. Đây là các công bố chi tiết, cụ thể nhất về nghiên cứu thực vật học của loài Phong quỳ này

3.2. Về hóa học

- 15 hợp chất đã được phân lập được từ loài Phong quỳ sa pa, trong đó, 11 hợp chất từ phần trên mặt đất gồm 01 hợp chất saponin mới là 3-O- β -D-ribopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -L-arabinopyranosyl hederagenin-28-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranosid (**ACL1**, **chapaenosid**), Clemastanosid D (**ACL2**), Huzhangosid D (**ACL3**), Hupehensis saponin F (**ACL4**), Blumenol A (**ACL5**), Acid cafeic (**ACL6**), Ethyl caffeat (**ACL7**), Arctigenin (**ACL8**), Arctiin (**ACL9**), *trans*-Tilirosid (**ACL10**), 5-hydroxymethylfurfural (**ACL11**) và 04 hợp chất từ phần dưới mặt đất prosapogenin CP6 (**ACR1**), huzhangosid A (**ACR2**), huzhangosid C (**ACR3**), 3-hydroxy-4-methyl- γ -butyrolacton (**ACR4**).

3.3. Về tác dụng sinh học

Đây là nghiên cứu đầu tiên chứng minh các hợp chất phân lập được từ loài Phong quỳ sa pa có tác dụng chống viêm và gây độc với tế bào ung thư cụ thể:

- Các hợp chất **ACL8**, **ACL7**, **ACL3**, và **ACR2** có tác dụng ức chế sự sản sinh NO trên đại thực bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS với giá trị IC₅₀ lần lượt là 23,19; 47,86; 32,36; và 3,68 μ M.

- Hợp chất **ACR2** có tác dụng chống viêm và theo cơ chế ức chế COX-2 trên mô hình tế bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS.

- Hợp chất **ACR1** có khả năng gây độc với 08 dòng tế bào ung thư HepG2, A549, MCF7, Ovcara-8, NCI-N87, RD, PANC-1, MIA Paca-2 với giá trị IC₅₀ lần lượt là 16,7; 13,2; 24,1; 11,8; 5,4; 7,5; 7,5; và

2,7 µg/ml; Hợp chất **ACR2** có tác dụng trên 05 dòng tế bào ung thư HepG2, OVCAR-8, NCI-N87, RD, và PANC-1 với giá trị IC₅₀ lần lượt là 11,3; 10,6; 18,2; 12,2; và 19,6 µg/ml

4. Ý nghĩa của Luận án

4.1. Ý nghĩa khoa học:

- Các đặc điểm hình thái thực vật và cấu tạo giải phẫu được mô tả là những dẫn liệu quan trọng giúp cho việc nghiên cứu, kiểm nghiệm, xác định "tính đúng" của dược liệu Phong quỳ sa pa.

- Nghiên cứu về hóa học đã phân lập, xác định cấu trúc của 15 hợp chất từ Phong quỳ sa pa, gồm có 11 hợp chất từ phần trên mặt đất và 04 hợp chất từ phần dưới mặt đất, trong đó có 01 hợp chất saponin mới (**ACL1**), có 6 hợp chất **ACL5**, **ACL8** → **ACL11**, và **ACR4** lần đầu tiên được tìm thấy trong một loài *Anemone*. Saponin là thành phần hóa học chính của loài này. Đây là công bố đầu tiên về thành phần hóa học của loài *A. chapaensis* Gagnep.

- Nghiên cứu đã chứng minh được tác dụng chống viêm, là công dụng trong y học cổ truyền của phong quỳ sa pa. Ngoài ra, nghiên cứu còn chứng minh tác dụng gây độc các tế bào ung thư của các hợp chất **ACR1** và **ACR2** phân lập được từ cây phong quỳ sa pa.

4.2. Ý nghĩa thực tiễn:

Gợi ý hướng phát triển sản phẩm theo hướng chống viêm từ loài Phong quỳ sa pa như công dụng trong dân gian.

5. Cấu trúc của luận án

Luận án có 133 trang, gồm 4 chương, 27 bảng, 31 hình, 126 tài liệu tham khảo và 18 phụ lục. Các phần chính trong luận án: Đặt vấn đề (2 trang), Chương 1. Tổng quan (27 trang); Chương 2: Nguyên vật liệu, trang thiết bị và phương pháp nghiên cứu (12 trang), Chương 3: Kết quả nghiên cứu (58 trang); Chương 4: Bàn luận (19 trang); Kết

luận và Kiến nghị (2 trang).

B. NỘI DUNG CỦA LUẬN ÁN

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về thực vật học chi *Anemone*

Đã tập hợp và trình bày một cách hệ thống các kết quả nghiên cứu từ trước đến nay về thực vật học chi *Anemone*

1.2. Tổng quan về loài Phong quỳ sa pa

Đã tập hợp và trình bày một cách hệ thống các kết quả nghiên cứu từ trước đến nay về thực vật, thành phần hóa học và tác dụng sinh học của loài Phong quỳ sa pa trên thế giới và ở Việt Nam.

Chương 2: NGUYÊN VẬT LIỆU, TRANG THIẾT BỊ VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên, vật liệu nghiên cứu

2.1.1. Nguyên liệu nghiên cứu

Toàn cây Phong quỳ sa pa (lá, thân, rễ, hoa, quả) được thu hái tại đèo Hoàng Liên, huyện Sa Pa, tỉnh Lào Cai vào tháng 09 năm 2013 và tháng 5 năm 2015. Các tiêu bản hiện đang được lưu tại Khoa Tài nguyên Dược liệu, Viện Dược liệu và Bảo tàng Sinh vật, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội.

2.1.2. Thuốc thử, hóa chất, dung môi

2.2. Máy móc, trang thiết bị

Được nêu chi tiết trong luận án

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Luận án sử dụng các phương pháp thường quy phổ biến hiện nay và tiên tiến trên thế giới, có độ tin cậy cao.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

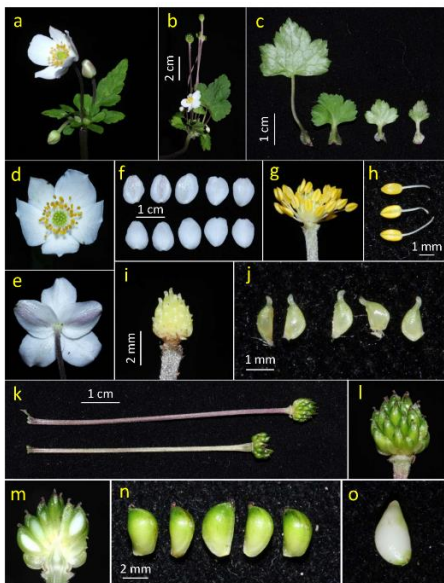
3.1. Kết quả nghiên cứu về thực vật

3.1.1. Thẩm định tên khoa học

Đã khẳng định các mẫu tiêu bản thực vật loài Phong quỳ sa pa có tên khoa học chính xác là *Anemone chapaensis* Gagnep., họ Mao lương (Ranunculaceae).

3.1.2. Đặc điểm hình thái thực vật

Cây cỏ lâu năm. Thân rễ nằm ngang, không phân nhánh, đường kính khoảng 1 - 1,5 cm, dài 5 - 7 cm, có nhiều rễ nhỏ bao quanh, mặt cắt ngang màu tím đậm. Lá khoảng 8 - 11, mọc từ gốc; cuống lá dài 15 - 20 cm, rộng khoảng 2 mm, có rãnh nông chạy dọc cuống, có lông dày ở phần gốc cuống, thưa dần về phía trên, rất thưa ở phần trên cuống lá; bẹ lá hình tam giác, cao khoảng 7 mm, mặt ngoài phủ lông dày, mặt trong nhẵn, gốc bẹ lá màu tím; phiến lá chia 3 thùy, 5 - 9 x 5 - 8 cm, gốc hình tim, đỉnh có mũi nhọn, gân chính từ gốc 3, nổi rõ ở mặt dưới, cả hai mặt đều có lông ép sát bề mặt, tập trung ở gân, rải rác ở bề mặt, mép lá có răng cưa, đỉnh răng cưa có mũi nhọn ngắn, không có lông mi. (Hình 3.1).



(B) cơ quan sinh sản: a, b - cụm hoa; c - tổng bao lá bắc; d - hoa (mặt trước); e - hoa (mặt sau); f - mặt ngoài đài hoa (hàng trên) và mặt trong đài hoa (hàng dưới); g - hoa đã bỏ đài; h - nhị; i - bộ nhụy; j - bầu; k, l - quả tụ; m - quả tụ cắt dọc; n - quả bé; o - hạt.

Hình 3.1. Hình ảnh đặc điểm hình thái thực vật loài Phong quý sa pa

3.1.3. Đặc điểm vi phẫu

Đặc điểm vi phẫu rễ, thân rễ và lá được mô tả chi tiết trong luận án.

3.1.4. Đặc điểm bột dược liệu

Đặc điểm bột dược liệu được mô tả chi tiết trong luận án

3.2. Kết quả nghiên cứu về thành phần hóa học

3.2.1. Định tính các nhóm hợp chất hữu cơ

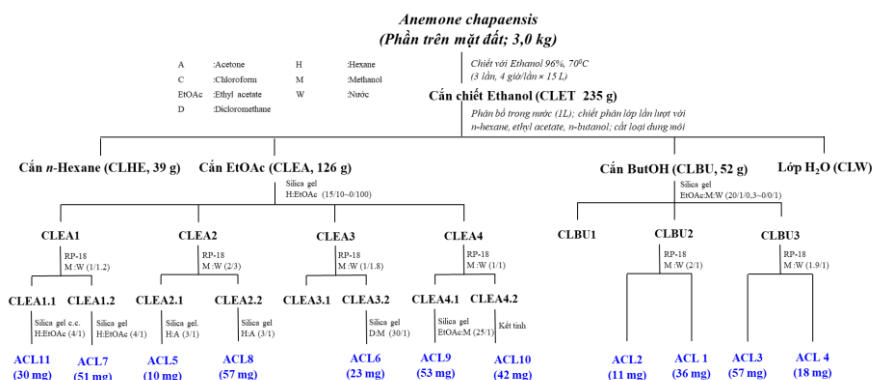
Định tính sự có mặt của các nhóm chất hữu cơ ở phần dưới mặt đất và phần trên mặt đất loài Phong quý sa pa bằng các phản ứng hóa học với các thuốc thử đặc trưng.

Dựa vào kết quả định tính sơ bộ kết luận trong phần dưới mặt đất loài Phong quý sa pa có phytosterol, saponin triterpenoid, polysaccharid, acid hữu cơ, acid amin. Phần trên mặt đất của loài

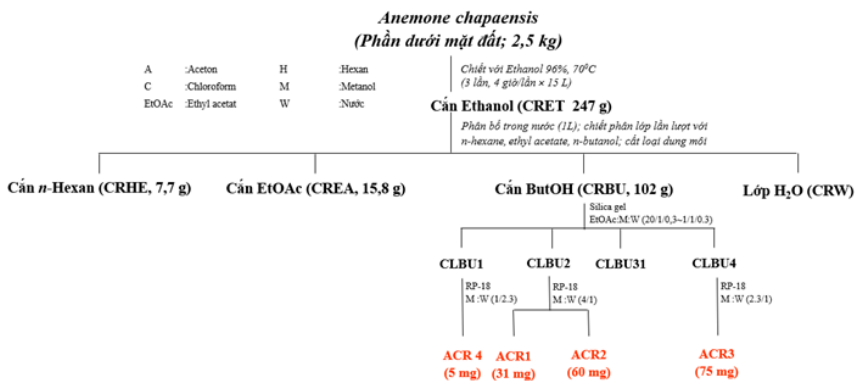
Phong quỳ sa pa có chứa các nhóm chất phytosterol, saponin triterpenoid, polysaccharid, acid hữu cơ, acid amin, các hợp chất phenolic (phản ứng dương tính với FeCl₃).

3.2.2. Chiết xuất và phân lập các hợp chất

Bằng các phương pháp sắc ký với các dung môi có độ phân cực tăng dần (*n*-hexan, ethyl acetat, *n*-butanol) từ cao chiết ethanol 90% đã thu được 11 chất từ phần trên mặt đất và 4 chất từ phần dưới mặt đất của cây hong quỳ sa pa. Cấu trúc của các hợp chất được xác định dựa trên việc phân tích các dữ kiện phổ cũng như so sánh với các tài liệu đã công bố.



Hình 3.7. Sơ đồ phân lập các hợp chất từ phần trên mặt đất

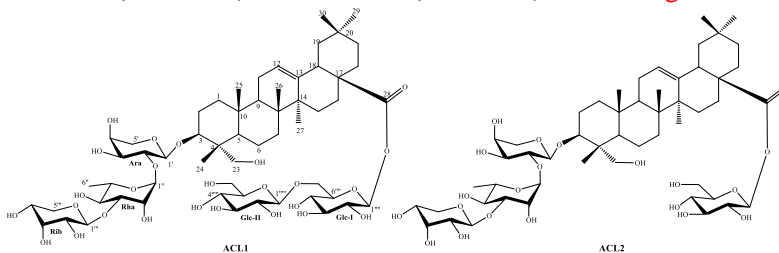


Hình 3.8 Sơ đồ phân lập các hợp chất từ phần dưới mặt đất

3.2.3. Xác định cấu trúc hóa học của các hợp chất phân lập từ loài *Phong quỳ sa pa*

1.1.1.1 Hợp chất ACL1 (chất mới): *chapaenosid*

Hợp chất ACL1: Bột vô định hình, màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 206-208°C, $[\alpha]_D^{25} = +12,3$ (*c* 0,15; MeOH). Phổ IR (KBr): 3455; 2923; 1651; 1460, 1063 cm^{-1} . Phổ HR-ESI-MS (*m/z*): 1207,6145 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (tính theo lý thuyết $\text{C}_{58}\text{H}_{95}\text{O}_{26}$; 1207,6112). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) và $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz): **Xem bảng 3.2.**



Hình 3.9. Cấu trúc hóa học của ACL1 và hợp chất tham khảo

Hợp chất **ACL1** phân lập được dưới dạng bột vô định hình, màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 206-208°C. Phổ IR của hợp chất **ACL1** cho biết sự có mặt của hydroxyl (đải hấp thụ có đỉnh 3455 cm^{-1}); nhóm

carboxyl COO (đỉnh 1651 cm^{-1}); liên kết C-O-C (đỉnh 1063 cm^{-1}). Công thức phân tử của hợp chất **ACL1** được dự đoán là $\text{C}_{58}\text{H}_{94}\text{O}_{26}$ dựa trên phổ HR-ESI-MS với sự có mặt của pic ion tại $m/z=1207,6145$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (tính theo lý thuyết cho công thức $\text{C}_{58}\text{H}_{95}\text{O}_{26}$; 1207,6112 (Phụ lục 5) và kết hợp quan sát phổ 1D- và 2D-NMR. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của **ACL1** cho biết sự có mặt của 1 proton olefin tại δ_{H} 5,27 (br s), 6 nhóm methyl singlet tại δ_{H} 0,73, 0,82, 0,96, $1,00 \times 2$, và 1,25 gợi ý sự có mặt của khung aglycone; 5 proton anome tại δ_{H} 4,36 (d, $J = 8,0$ Hz); 4,54 (d, $J=6,0$ Hz); 5,03 (d, $J=4,0$ Hz); 5,24 (d, $J=2,0$ Hz); 5,37 (d, $J=8,5$ Hz) gợi ý sự có mặt của 5 đơn vị đường.

Bảng 3.2. Dữ liệu phổ NMR của ACL1 và hợp chất tham khảo

Vị trí	ACL2		Chất ACL1		
	δ_{C}^*	$\delta_{\text{C}}^{\#}$	$\delta_{\text{C}}^{\#,a}$	DEPT	$\delta_{\text{H}}^{\#,b}$ (độ bội, $J=\text{Hz}$)
1	39,0	39,7	39,7	CH ₂	1,62 (m); 0,94 (m)
2	26,3	26,6	26,6	CH ₂	1,88 (m); 1,76 (m)
3	81,0	82,3	82,3	CH	3,64 (m)
4	43,5	44,0	43,9	C	-
5	47,6	48,0	48,1	CH	1,28 (m)
6	18,1	18,8	18,8	CH ₂	1,52 (m); 1,38 (m)
7	32,7	33,5	33,3	CH ₂	1,74 (m); 1,62 (m)
8	39,9	40,7	40,7	C	-
9	48,1	48,6	48,7	CH	1,64 (m)
10	36,8	37,6	37,6	C	-
11	23,8	24,5	24,6	CH ₂	1,90 (m)
12	122,9	123,8	123,8	CH	5,27 (br s)
13	144,0	144,9	144,9	C	-
14	42,0	43,0	43,0	C	-
15	28,2	28,9	28,9	CH ₂	1,80 (m); 1,11 (m)
16	23,3	24,0	24,0	CH ₂	1,91 (m)
17	46,9	48,5	48,5	C	-
18	41,6	42,6	42,6	CH	2,88 (dd, 13,0; 3,5)
19	46,1	47,2	47,3	CH ₂	1,74 (m); 1,18 (m)
20	30,7	31,5	31,5	C	-
21	33,9	34,9	34,9	CH ₂	1,42 (m); 1,25 (m)
22	32,5	33,1	33,5	CH ₂	1,85 (m); 1,74 (m)
23	63,9	64,6	64,6	CH ₂	3,68 (m)

24	14,1	13,8	13,8	CH ₃	0,73 (s)
25	16,1	16,5	16,6	CH ₃	1,00 (s)
26	17,5	17,8	17,9	CH ₃	0,82 (s)
27	26,0	26,4	26,4	CH ₃	1,25 (s)
28	176,4	178,1	178,1	C	-
29	33,0	33,4	33,5	CH ₃	0,96 (s)
30	23,6	24,0	24,0	CH ₃	1,00 (s)
<i>3-OAra</i>					
1'	104,6	104,6	104,6	CH	4,54 (d, 6,0)
2'	75,1	76,4	76,3	CH	3,72 (m)
3'	75,3	74,1	74,2	CH	3,24 (m)
4'	69,8	69,5	70,5	CH	3,98 (m)
5'	66,4	65,3	65,4	CH ₂	3,88 (m); 3,70 (m)
<i>2'-ORha</i>					
1''	101,2	101,5	101,5	CH	5,24 (d, 2,0)
2''	72,0	71,7	71,8	CH	4,08 (m)
3''	81,2	80,7	80,7	CH	3,87 (m)
4''	72,8	72,6	72,6	CH	3,58 (m)
5''	69,7	70,3	70,3	CH	3,77 (m)
6''	18,4	18,8	18,8	CH ₃	1,25 (d, 6,5)
<i>3''-ORib</i>					
1'''	104,6	104,2	104,2	CH	5,03 (d, 4,0)
2'''	72,7	73,0	73,0	CH	3,70 (m)
3'''	68,9	68,7	68,7	CH	3,43 (m)
4'''	70,2	70,3	70,2	CH	3,92 (m)
5'''	65,2	65,1	65,2	CH ₂	3,91 (m); 3,72 (m)
<i>28-OGlc-I</i>					
1''''	95,7	95,7	95,8	CH	5,37 (d, 8,5)
2''''	74,1	73,9	73,8	CH	3,35 (m)
3''''	78,8	78,6	78,2	CH	3,43 (m)
4''''	71,0	71,1	71,5	CH	3,40 (m)
5''''	79,2	78,3	77,8	CH	3,52 (m)
6''''	62,1	62,4	69,5	CH ₂	4,13 (dd, 11,5; 1,5) 3,80 (dd, 11,5; 5,5)
<i>6''''-OGlc-II</i>					
1'''''			104,6	CH	4,36 (d, 8,0)
2'''''			75,1	CH	3,25 (m)
3'''''			78,0	CH	3,25 (m)
4'''''			70,7	CH	3,46 (m)
5'''''			78,0	CH	3,27 (m)

6''''			62,7	CH ₂	3,87 (m); 3,68 (m)
-------	--	--	------	-----------------	--------------------

*đo trong C₅D₅N [50]; #đo trong CD₃OD; ^a125 MHz, ^b500 MHz.

Phổ ¹³C-NMR và DEPT của **ACL1** cho biết sự có mặt tín hiệu của 58 carbon, bao gồm 1 carbon carbonyl, 7 carbon bậc 4, 28 methine, 15 methylene và 7 carbon methyl. Phân tích phổ ¹H- và ¹³C-NMR của **ACL1** cho thấy cấu trúc hóa học của hợp chất này giống với cấu trúc của hợp chất **ACL2** là clemastanoside D (Hình 3.9), ngoại trừ sự có mặt thêm một đơn vị đường glucose. Tương tác HMBC (Hình 3.10) giữa H-24 (δ_H 0,73) và C-3 (δ_C 82,3)/C-4 (δ_C 42,6)/C-5 (δ_C 49,0)/C-23 (δ_C 64,6); giữa H-23 (δ_H 3,68) và C-3 (δ_C 82,3)/C-4 (δ_C 42,6)/C-24 (δ_C 13,8)/C-5 (δ_C 49,0) gợi ý sự có mặt của nhóm hydroxy tại C-23; nhóm thế chứa oxy tại C-3. Cấu hình của H-3 được xác định là α và (*axial*) được xác định dựa trên tương tác NOESY (Hình 3.10) giữa H-3 (δ_H 3,64) và H-5 (δ_H 1,28); cấu hình tại C-4 được xác định dựa trên tương tác NOESY giữa H-23 (δ_H 3,68) và H-5 (δ_H 1,28) cũng như giữa H-24 (δ_H 0,73) và H-25 (δ_H 1,00). Vị trí của liên kết đôi tại C-12/C-13 được xác định dựa trên tương tác HMBC giữa H-27 (δ_H 1,25) và C-13 (δ_C 144,9); H-9 (δ_H 1,64) và C-12 (δ_C 123,8). Nhóm carboxyl tại C-17 được xác định dựa trên tương tác HMBC giữa H-16 (δ_H 1,91)/H-18 (δ_H 2,88)/H-22 (δ_H 1,74 và 1,85) và C-28 (δ_C 178,1). Cấu hình của các gốc đường được khẳng định bằng thủy phân hợp chất **ACL1** trong môi trường axit HCl rồi chuyển hóa các đường nhận được thành dạng dẫn xuất TMS; nhận dạng sản phẩm chuyển hóa bằng phân tích theo phương pháp sắc ký khí (GC-MS) và so sánh với kết quả nhận được từ đường chuẩn cũng được chuyển hóa như trên. Theo đó, các đơn vị đường trong hợp chất **ACL1** bao gồm D-glucose, L-arabinose, D-ribose và L-rhamnose (Hình 3.11). Hằng số tương tác của H-1 với H-2 của các đơn vị đường, ara $J_{1,2}$ = 6,0 Hz; $J_{1,2}$ = 6,0 Hz; rha $J_{1,2}$ = 2,0 Hz; rib $J_{1,2}$ = 4,0 Hz; glc I $J_{1,2}$ = 8,5 Hz; glc II $J_{1,2}$ = 8,0 Hz đã cho phép xác định cấu hình của mỗi

đơn vị đường là β -D-ribosepyranosyl, α -L-rhamnosepyranosyl, α -L-arabinosepyranosyl, và β -D-glucosepyranosyl. Chuỗi liên kết đường tại C-28 được xác định là O - β -D-glucosepyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucosepyranosid dựa trên các tương tác HMBC (Hình 3.8) giữa H-1'''' (δ_H 4,36) với C-6'''' (δ_C 69,5); giữa H-1'''' (δ_H 5,37) với C-28 (δ_C 178,1). Chuỗi liên kết đường thứ hai được xác định là β -D-ribosepyranosyl-(1 \rightarrow 3)- α -L-rhamnosepyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -L-arabinosepyranosyl dựa trên tương tác HMBC (Hình 3.8) giữa H-1'' (δ_H 5,24) với C-2' (δ_C 76,3); H-1''' (δ_H 5,03) với C-3'' (δ_C 80,7). Vị trí của chuỗi đường này tại C-3 được xác định dựa trên tương tác HMBC giữa H-1' (δ_H 4,54) với C-3 (δ_C 82,3). Từ các bằng chứng thu được từ phương pháp phổ và hóa học nêu trên, cấu trúc hóa học của **ACL1** được xác định là 3- O - β -D-ribosepyranosyl-(1 \rightarrow 3)- α -L-rhamnosepyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -L-arabinosepyranosyl-hederagenin-28- O - β -D-glucosepyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucosepyranosid, đây là một hợp chất mới và được đặt tên là chapaenosid.

1.1.1.2 Hợp chất **ACL2**: *clemastanoside D*

Hợp chất **ACL2** thu được dưới dạng bột vô định hình màu trắng. Phổ ESI-MS có pic ion m/z 1067 $[M+Na]^+$, kết hợp với các dữ liệu phổ NMR cho phép xác định công thức phân tử của **ACL2** là $C_{52}H_{84}O_{21}$ ($M=1044$). Khối lượng phân tử của hợp chất **ACL2** nhỏ hơn khối lượng phân tử của hợp chất **ACL1** là 164 đvC, gợi ý về khả năng có sự mất đi một đơn vị đường glucose. Phổ NMR của **ACL2** gần giống với phổ NMR của các hợp chất **ACL1** cho thấy **ACL2** cũng là một saponin triterpenoid với phần aglycon là hederagenin. Điểm khác biệt giữa **ACL2** và **ACL1** là sự thiếu vắng của 01 gốc đường glucose. Điều này được chứng minh dựa trên phổ khối cũng như các tín hiệu trên phổ NMR. Từ những phân tích ở trên và so sánh với số liệu phổ công bố trong tài liệu tham khảo [49] của

clemastanosid D cho phép khẳng định **ACL2** là hợp chất clemastanosid D.

1.1.1.3 Hợp chất **ACL3**: *huzhangosid D*

1.1.1.4 Hợp chất **ACL4**: *hupehensis saponin F*

1.1.1.5 Hợp chất **ACL5**: *blumenol A*

1.1.1.6 Hợp chất **ACL6**: *acid caffeic*

1.1.1.7 Hợp chất **ACL7**: *ethyl caffeate*

1.1.1.8 Hợp chất **ACL8**: *arctigenin*

1.1.1.9 Hợp chất **ACL9**: *arctiin*

1.1.1.10 Hợp chất **ACL10**: *trans-tilirosid*

1.1.1.11 Hợp chất **ACL11**: *5-hydroxymethylfurfural*

1.1.1.12 Hợp chất **ACR1**: *prosapogenin CP6*

1.1.1.13 Hợp chất **ACR2**: *huzhangosid A*

1.1.1.14 Hợp chất **ACR3**: *huzhangosid C*

1.1.1.15 Hợp chất **ACR4**: *3-hydroxy-4-methyl- γ -butyrolacton*

Cấu trúc hóa học của các hợp chất này được xác định dựa trên các bằng chứng phổ NMR và MS cũng như so sánh với tài liệu tham khảo.

3.3. Tác dụng sinh học

3.3.1. Đánh giá tác dụng chống viêm

3.3.1.1. Tác dụng ức chế sự sản sinh NO trên đại thực bào RAW264.7

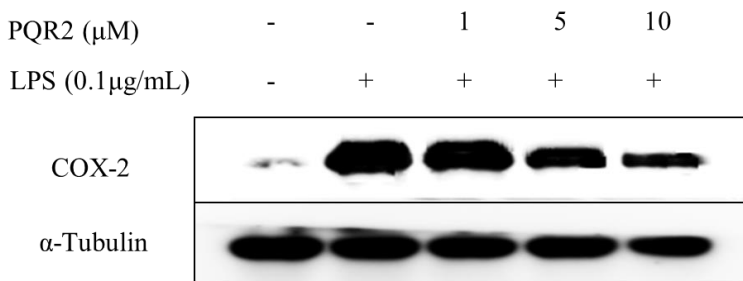
Bảng 3.18. Tác dụng ức chế sự sản sinh NO của các chất phân lập

Hợp chất	IC ₅₀ (μ M)
ACL3	32,36 \pm 1,56
ACL7	47,86 \pm 1,35
ACL8	23,19 \pm 1,21
ACR2	3,68 \pm 0,82
Cardamonin	2,12 \pm 0,05

Có 6 hợp chất phân lập được với lượng đủ lớn được đánh giá tác dụng ức chế sự sản sinh NO trên tế bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS. Ban đầu các hợp chất này được đánh giá mức độ gây độc tế bào ở các nồng độ 100 và 30 μM để lựa chọn liều không độc với tế bào để thử tác dụng ức chế NO tạo ra trong tế bào. Kết quả được trình bày trong Bảng 3.18. Kết quả cho thấy, hợp chất **ACR2** (Huzhangosid A) có tác dụng rất tốt trên mô hình ức chế sự sản sinh NO trên đại thực bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS với giá trị IC_{50} là $3,68 \pm 0,82 \mu\text{M}$. Chất đối chứng dương cardamonin có tác dụng tốt trên mô hình thử nghiệm ($\text{IC}_{50}=2,12 \pm 0,05 \mu\text{M}$).

3.3.1.2. Tác dụng ức chế sự biểu hiện của protein COX-2

Hợp chất **ACR2** thể hiện tác dụng kháng viêm mạnh nhất trong số các hợp chất nên hợp chất này được lựa chọn để tìm hiểu cơ chế của tác dụng chống viêm. Kết quả đánh giá tác dụng ức chế sự biểu hiện của protein COX-2 trên đại thực bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS của hợp chất **ACR2** được thử bằng kỹ thuật điện di (western blot).



Hình 3.22. Ảnh hưởng của hợp chất **ACR2** đến sự biểu hiện của protein COX-2

Kết quả thu được trong hình 3.32 cho thấy tế bào bình thường thì mức độ biểu hiện protein COX-2 rất ít (cột thứ nhất từ trái

sang); khi tế bào được ủ với LPS (cột thứ 2) làm tăng biểu hiện của protein COX-2 rất rõ rệt bởi băng protein COX-2 đậm, rõ nét hơn so với nhóm chứng. Hợp chất **ACR2** ở các nồng độ 1 (cột thứ 3); 5 (cột thứ 4); và 10 μM (cột thứ 5) làm giảm sự biểu hiện của COX-2 so với tế bào bị kích thích bởi LPS (cột thứ 1) theo mỗi liên hệ nồng độ - tác dụng. Ở nồng độ 10 μM , **ACR2** làm giảm sự biểu hiện COX-2 rất rõ.

3.3.2. Tác dụng gây độc tế bào ung thư

Tất cả các hợp chất phân lập được tiến hành đánh giá sơ bộ gây độc tế bào ung thư trên 9 dòng tế bào ung thư với nồng độ thử ban đầu là 40 $\mu\text{g/ml}$. Trong số 15 hợp chất, chỉ có hai hợp chất có tác dụng mạnh là **ACR1** và **ACR2** được đánh giá tác dụng gây độc trên 09 dòng tế bào ung thư và tính giá trị IC_{50} và kết quả được trình bày trong Bảng 3.19. Các hợp chất còn lại đều không có tác dụng trên các dòng tế bào thử nghiệm (giá trị $\text{IC}_{50} > 40 \mu\text{g/ml}$).

Bảng 3.19. Tác dụng gây độc trên tế bào ung thư của các hợp chất

Tác dụng Dòng tế bào	IC_{50}					
	ACR1 [#]	ACR1 ^{\$}	ACR2 [#]	ACR2 ^{\$}	Dox ^{a, #}	Dox ^{a, \$}
HepG2	16,7 \pm 1,3	18,9 \pm 1,5	11,3 \pm 0,8	13,1 \pm 0,9	3,3 \pm 0,2	6,1 \pm 0,4
A549	13,2 \pm 1,0	15,0 \pm 1,1	>40	>50	1,9 \pm 0,1	3,5 \pm 0,2
MCF7	24,1 \pm 1,8	27,3 \pm 2,0	>40	>50	1,3 \pm 0,1	2,4 \pm 0,2
OVCAR-8	11,8 \pm 1,1	13,4 \pm 1,3	10,6 \pm 0,8	12,2 \pm 0,9	2,4 \pm 0,2	4,4 \pm 0,4
NCI-N87	5,4 \pm 0,1	6,1 \pm 0,1	18,2 \pm 1,5	21,0 \pm 1,7	1,9 \pm 0,2	3,5 \pm 0,4
Hela	>40	>50	>40	>50	0,3 \pm 0,05	0,6 \pm 0,1
RD	7,5 \pm 0,3	8,5 \pm 0,3	12,2 \pm 1,2	14,1 \pm 1,4	0,3 \pm 0,06	0,6 \pm 0,1
PANC-1	7,5 \pm 0,4	8,5 \pm 0,5	19,6 \pm 0,5	22,6 \pm 0,6	1,5 \pm 0,1	2,8 \pm 0,2
MIA Paca-2	2,7 \pm 0,1	3,1 \pm 0,1	>40	>50	2,8 \pm 0,1	5,1 \pm 0,2

IC_{50} của các hợp chất tính theo $\mu\text{g/ml}$; # IC_{50} của các hợp chất tính theo μM ; "Dox: Chất đối chứng dương doxorubicin

Kết quả cho thấy **ACR1** (prosapogenin CP6) và **ACR2** (Huzhangosid A) có tác dụng độc trên một số dòng tế bào ung thư. Trong đó, **ACR1** có tác dụng mạnh trên các dòng tế bào ung thư biểu mô dạ dày (NCI-N87), ung thư màng tim (RD), ung thư tuyến tụy (PANC-1 và MIA Paca-2) với giá trị IC_{50} lần lượt là 5,4; 7,5; 7,5; 2,7 $\mu\text{g/ml}$. Doxorubicin được sử dụng là chất đối chứng dương có khả năng ức chế tất cả các dòng tế bào ung thư với giá trị IC_{50} từ 0,3-3,3 $\mu\text{g/ml}$.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Về thực vật học

Trong hệ thực vật Việt Nam, chi Phong quỳ *Anemone* là chi nhỏ trong họ Mao lương (Ranunculaceae), mới biết 6 loài. Trong số 5-6 loài đã biết có loài Phong quỳ sa pa (*Anemone chapaensis* Gagnep) được mô tả lần đầu năm 1929. Kể từ khi được Gagnepain F. công bố năm 2019 đến nay, không có công trình nào nghiên cứu thêm về các lĩnh vực thực vật học của loài phong quỳ này mà chỉ mô tả các đặc điểm chủ yếu của loài này.

Trong nghiên cứu này, NCS đã thu thập được đầy đủ mẫu thực vật, gồm có rễ, thân rễ, lá, nụ, hoa, quả và hạt, cùng với nguồn tài liệu phân loại chi *Anemone* để tra cứu ngày nay đã giúp nghiên cứu sinh và các chuyên gia thực vật học thẩm định chính xác mẫu nghiên cứu thu thập ở Sa Pa, Lào Cai, thuộc loài Phong quỳ sa pa - *Anemone chapaensis* Gagnep., 1929, họ Mao lương - Ranunculaceae; và đã mô tả chi tiết đặc điểm thực vật và vi phẫu của loài này.

4.2. Về hóa học

Mặc dù đã được dùng trong y học dân gian, ở Việt Nam cũng

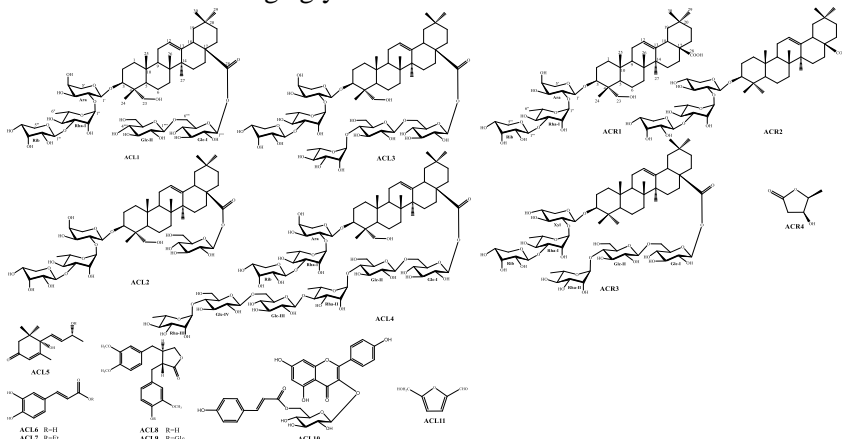
như trên thế giới, nhưng chưa có nghiên cứu nào về thành phần hóa học của loài Phong quỳ sa pa được công bố. Tra cứu tài liệu thì cả loài *A. chapaensis* và loài *A. howellii* đều chưa được nghiên cứu cả về thành phần hóa học và tác dụng sinh học. Do đó, việc nghiên cứu thành phần hóa học, gồm xác định các nhóm chất và cấu trúc hóa học của các hợp chất trong loài Phong quỳ sa pa là rất cần thiết. Thông qua tìm hiểu, tra cứu tài liệu về tác dụng của các nhóm hoạt chất và các hợp chất phân lập được sẽ tạo cơ sở khoa học, góp phần giải thích công dụng trong y học dân gian cũng như tìm kiếm các tác dụng mới của loài Phong quỳ sa pa.

4.2.1. Kết quả định tính

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

Bằng các phương pháp sắc ký cột đã phân lập được 11 hợp chất (**ACL1-ACL11**) từ phần trên mặt đất và 04 hợp chất (**ACR1-ACR4**) từ phần dưới mặt đất loài Phong quỳ sa pa (Hình 4.1). Mười lăm hợp chất đã phân lập từ loài Phong quỳ sa pa bao gồm 01 hợp chất flavonoid (**ACL10**), 02 hợp chất lignan (**ACL8, ACL9**), 01 hợp chất furan (**ACL11**), 01 hợp chất nor-sesquiterpenoid (**ACL5**), 02 dẫn xuất của acid cinnamic (**ACL6, ACL7**), 07 hợp chất saponin triterpenoid (**ACL1-ACL4, ACR1-ACR3**), 01 hợp chất γ -lacton (**ACR4**). Có 07 hợp chất (**ACL5- ACL11**) được phân lập từ phân đoạn ethyl acetat, 04 hợp chất (**ACL1-4**) được phân lập từ phân đoạn *n*-butanol của phần trên mặt đất và 04 hợp chất (**ACR1-ACR4**) được phân lập từ phân đoạn *n*-butanol của phần dưới mặt đất loài Phong quỳ sa pa. Nhóm hoạt chất chính có trong phần trên mặt đất loài Phong quỳ sa pa là saponin triterpenoid và các hợp chất phenolic. Ba hợp chất (**ACR1-ACR3**) đã phân lập từ phần dưới mặt đất loài

Phong quỳ sa pa là các saponin triterpenoid. Trong số các saponin đã phân lập được, 05 hợp chất (**ACL1-ACL4, ACR1**) có phần aglycon là hederagenin. Hai hợp chất saponin còn lại (**ACR2, ACR3**) có phần aglycon là acid oleanolic. Hai hợp chất (**ACR1** và **ACR2**) có mạch đường gắn vào vị trí C-3 của khung aglycon trong khi đó 05 hợp chất (**ACL1-ACL4, ACR3**) có mạch đường gắn vào cả 02 vị trí C-3 và C-28 của khung aglycon.



Hình 4.1. Cấu trúc hóa học của các hợp chất từ phần trên mặt đất

Hình 4.2. Cấu trúc hóa học của các hợp chất từ phần dưới mặt đất

Các kết quả nghiên cứu phù hợp với các công bố trước đây về thành phần hóa học của chi *Anemone* cũng như các kết quả định tính sơ bộ bằng phản ứng ống nghiệm. Điều này góp phần khẳng định saponin thuộc nhóm oleanan, có phần genin là hederagenin và acid oleanolic là thành phần hóa học chính của chi *Anemone*.

4.3. Về tác dụng sinh học

Nhằm cung cấp cơ sở khoa học để góp phần giải thích công dụng của dược liệu này trong y học cổ truyền, đề tài đã tiến hành đánh giá tác dụng chống viêm trên mô hình *in vitro* của một số hợp chất phân lập từ loài Phong quỳ sa pa. Mô hình sử dụng là ức chế sự

sản sinh NO từ đại thực bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS. Từ các kết quả sàng lọc các hợp chất phân lập được, hợp chất **ACR2** là chất saponin có tác dụng ức chế NO tốt nhất và có ít độc tính với tế bào đã được lựa chọn để nghiên cứu tác dụng ức chế sự biểu hiện của protein COX-2 trên đại thực bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS. Ngoài ra, đề tài cũng đã đánh giá tác dụng độc với tế bào ung thư của các mẫu chiết từ loài Phong quỳ sa pa.

4.3.1. Về tác dụng ức chế sự sản sinh NO

Tác dụng tốt của các hợp chất đã phân lập là cơ sở khoa học giúp giải thích cơ chế tác dụng chống viêm của dược liệu phần dưới mặt đất loài Phong quỳ sa pa thông qua con đường ức chế tác nhân NO. Ngoài ra, tác dụng khá tốt của các hợp chất phân lập từ phần trên mặt đất cũng gợi mở những hướng nghiên cứu cho việc sử dụng phần trên mặt đất loài Phong quỳ sa pa trong điều trị các bệnh viêm nói chung và viêm khớp, đau khớp nói riêng.

4.3.2. Về tác dụng ức chế sự biểu hiện của protein COX-2

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tiến hành đánh giá tác dụng ức chế sự biểu hiện của protein COX-2 trên đại thực bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS của hợp chất **ACR2** (Huzhangosid A) bằng phương pháp Western blot. Kết quả cho thấy, hợp chất **ACR2** làm giảm rõ rệt sự biểu hiện của protein COX-2 tỉ lệ với nồng độ (5 và 10 μ M) khi so với biểu hiện của protein đối chứng. Ngoài là một enzym xúc tác cho quá trình tổng hợp prostaglandin (yếu tố đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của hội chứng viêm và đau), COX-2 cũng đã được chứng minh tham gia vào quá trình hình thành và phát triển của các tế bào ung thư, các bệnh liên quan đến hệ thần kinh trung ương như Alzheimer, Parkinson, Creutzfeldt-Jakob,

xơ vữa động mạch. Các kết quả chỉ ra rằng, hợp chất **ACR2** có tác dụng chống viêm thông qua ức chế COX-2 và là một nguyên liệu tiềm năng cho điều trị các bệnh liên quan đến COX-2. Đây là báo cáo đầu tiên về tác dụng ức chế sự biểu hiện của protein COX-2 trên đại thực bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS của hợp chất **ACR2** (Huzhangosid A).

Theo các báo cáo trước đây, một số saponin được phân lập từ loài *Anemone* cũng có tác dụng chống viêm như Anhuienside C (*A. flaccida*), hay Raddeanin A (*A. raddeana*). Kết quả này cũng là gợi ý cho các nghiên cứu phát triển sản phẩm từ cây thuốc Việt Nam Phong quỳ sa pa theo hướng chống viêm, giảm đau.

4.3.3. Về tác dụng gây độc với các tế bào ung thư

Từ các nghiên cứu trước đây cho thấy các saponin là thành phần chính của các loài *Anemone* có tác dụng chống ung thư. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng đã chứng minh rằng saponin là thành phần chính của loài *A. chapaensis* và có cấu trúc tương tự như các saponin của các loài *Anemone* khác. Tới nay, tác dụng chống ung thư của căn chiết từ loài Phong quỳ sa pa chưa được báo cáo trong các nghiên cứu trước đây, tuy nhiên một vài hợp chất phân lập trong nghiên cứu này đã được chứng minh có tác dụng trên một số dòng tế bào ung thư. Hai hợp chất saponin triterpenoid là prosapogenin CP6 (**ACR1**) và huzhangosid A (**ACR2**) đã được báo cáo có tác dụng trên dòng tế bào ung thư bạch cầu và ung thư biểu mô khoang miệng. Đây là 02 hợp chất có tác dụng trong tất cả các saponin được tiến hành thử nghiệm.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

KẾT LUẬN

1. Về thực vật học

Thẩm định và khẳng định tên khoa học của loài Phong quý sa pa thu thập tại đèo Hoàng Liên, huyện Sa Pa, tỉnh Lào Cai là *Anemone chapaensis* Gagnep., thuộc họ Mao lương (Ranunculaceae).

Đã mô tả đầy đủ đặc điểm hình thái thực vật, trong đó đặc điểm vi phẫu và bột dược liệu của các bộ phận ở loài Phong quý sa pa được mô tả lần đầu tiên.

2. Về hóa học

Đã phân lập được 15 hợp chất từ Phong quý sa pa, gồm có 11 hợp chất (**ACL01**→**ACL11**) từ phần trên mặt đất và 04 hợp chất (**ACR1**-**ACR4**) từ phần dưới mặt đất. Các hợp chất lần lượt được xác định là 3-*O*- β -D-ribopyranosyl-(1→3)- α -L-rhamnopyranosyl-(1→2)- α -L-arabinopyranosyl hederagenin-28-*O*- β -D-glucopyranosyl-(1→6)- β -D glucopyranosid (**ACL1**, **hợp chất mới, chapaenosid**), Clemastanosid D (**ACL2**), Huzhangosid D (**ACL3**), Hupehensis saponin F (**ACL4**), Blumenol A (**ACL5**), Acid cafeic (**ACL6**), Ethyl caffeat (**ACL7**), Arctigenin (**ACL8**), Arctiin (**ACL9**), *trans*-Tilirosid (**ACL10**), 5-hydroxymethylfurfural (**ACL11**), prosapogenin CP6 (**ACR1**), huzhangosid A (**ACR2**), huzhangosid C (**ACR3**), 3-hydroxy-4-methyl- γ -butyrolacton (**ACR4**). Trong đó, có 01 hợp chất saponin mới (**ACL1**), có 6 hợp chất **ACL5**, **ACL8**→**ACL11**, và **ACR4** lần đầu tiên được tìm thấy trong một loài *Anemone*.

Đây là công bố đầu tiên về thành phần hóa học của loài *A. chapaensis* Gagnep.

3. Về tác dụng sinh học

Các hợp chất được phân lập được từ loài Phong quỳ sa pa được thử các tác dụng chống viêm và gây độc với tế bào ung thư với kết quả như sau:

- Các hợp chất **ACL8**, **ACL7**, **ACL3**, và **ACR2** có tác dụng ức chế sự sản sinh NO trên đại thực bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS với giá trị IC_{50} lần lượt là 23,19; 47,86; 32,36; và 3,68 μM .
- Hợp chất **ACR2** ở các nồng độ 1; 5 và 10 μM làm giảm sự biểu hiện của protein COX-2 trên đại thực bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS theo quy luật nồng độ - tác dụng. Ở 10 μM , **ACR2** thể hiện rõ tác dụng ức chế COX-2. Như vậy, hợp chất **ACR2** có tác dụng chống viêm và theo cơ chế ức chế COX-2 trên mô hình tế bào RAW264.7 bị kích thích bởi LPS.
- Hợp chất **ACR1** có khả năng gây độc với 08 dòng tế bào ung thư HepG2, A549, MCF7, Ovar-8, NCI-N87, RD, PANC-1, MIA Paca-2 với giá trị IC_{50} lần lượt là 16,7; 13,2; 24,1; 11,8; 5,4; 7,5; 7,5; và 2,7 $\mu\text{g/ml}$, còn hợp chất **ACR2** có tác dụng trên 05 dòng tế bào ung thư HepG2, OVCAR-8, NCI-N87, RD, và PANC-1 với giá trị IC_{50} lần lượt là 11,3; 10,6; 18,2; 12,2; và 19,6 $\mu\text{g/ml}$.

KIẾN NGHỊ

- Tiếp tục nghiên cứu sâu về tác dụng chống viêm của hợp chất **ACR2** và chống ung thư của hợp chất chính **ACR1** từ loài Phong quỳ sa pa.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

- 1 **Hà Thị Thanh Hương**, Trần Thị Lan Hương, Nguyễn Minh Khởi, Phương Thiện Thương (2020), Tác dụng chống viêm của các hợp chất phân lập từ loài Phong quỳ sa pa (*Anemone chapaensis* Gagnep.) trên mô hình đại thực bào RAW264.7 bị kích thích bởi Lipopolysaccharid, *Tap chí Dược liệu*, 25 (1), 45-49.
- 2 **Hà Thị Thanh Hương**, Phạm Giang Nam, Hoàng Văn Hùng, Phi Thị Xuyen, Nguyễn Minh Khởi, Trần Mạnh Hùng, Nguyễn Hữu Tung, Phương Thiện Thương (2019), Chemical constituents from the Vietnamese medicinal plant *Anemone chapaensis* and their cytotoxic activity, *Natural Product Communications* (<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1934578X19870991>).
- 3 **Hà Thị Thanh Hương**, Nguyễn Thị Phương, Phạm Giang Nam, Hoàng Văn Hùng, Trịnh Diệp Thanh, Nguyễn Minh Khởi, Phương Thiện Thương (2017), Các phenolic phân lập từ phần trên mặt đất cây Phong quỳ Sa Pa, *Tap chí Dược liệu*, 22(4), 195-199.