

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN DƯỢC LIỆU



LÊ QUỐC HÙNG

**NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ TÁC
DỤNG KHÁNG MỘT SỐ DÒNG TẾ BÀO UNG THƯ
CỦA RỄ CÂY ĐAN SÂM (*SALVIA MILTIORRHIZA*
BUNGE), HỌ HOA MÔI (LAMIACAE)**

CHUYÊN NGÀNH: DƯỢC LIỆU - DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN

MÃ SỐ: 972 02 06

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

HÀ NỘI - 2022

A. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Tính cấp thiết của luận án

Đan sâm (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) thuộc họ Hoa môi (Lamiaceae) là một cây thuốc quý được di thực vào Việt Nam từ Trung Quốc. Trong Đông y, Đan sâm được dùng trong các bài thuốc bổ máu và điều trị các bệnh về tim mạch. Các nghiên cứu được lý đã được công bố trên cây Đan sâm chủ yếu theo hướng chứng minh công dụng trong y học cổ truyền. Gần đây tác dụng chống ung thư của Đan sâm, đặc biệt là của thành phần Tan (Tanshinon) được phát hiện và thu hút nhiều sự quan tâm.

Ở Việt Nam cho đến nay có rất ít nghiên cứu về thành phần hóa học và đặc biệt là hoạt tính chống ung thư của cây Đan sâm. Nhằm cung cấp cơ sở khoa học chứng minh tác dụng chống ung thư của Đan sâm cũng như tìm kiếm các hoạt chất có tác dụng chống ung thư từ nguồn dược liệu Đan sâm trồng ở Việt Nam, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: “Nghiên cứu thành phần hóa học và tác dụng kháng một số dòng tế bào ung thư của rễ cây Đan sâm (*Salvia miltiorrhiza* Bunge), họ Hoa môi (Lamiaceae).

2. Mục tiêu và nội dung của Luận án

2.1. Mục tiêu của Luận án

- Xác định được cấu trúc hóa học của một số hợp chất và hàm lượng các Tanshinon chính trong rễ Đan sâm.
- Đánh giá được tác dụng chống ung thư *in vitro* của cao chiết và các hợp chất phân lập từ rễ Đan sâm.

2.2. Nội dung của Luận án

- * Thăm định tên khoa học của mẫu nghiên cứu
- Thu hái mẫu nghiên cứu.

- Mô tả đặc điểm hình thái, phân tích đặc điểm của cơ quan sinh sản (hoa, quả, hạt) để thẩm định tên khoa học của mẫu Đan sâm nghiên cứu.

* Nghiên cứu về hóa học

- Chiết xuất, phân lập và xác định cấu trúc của các hợp chất từ rễ cây Đan sâm.

- Xây dựng quy trình định lượng đồng thời một số Tan chính trong rễ Đan sâm.

* Nghiên cứu về tác dụng chống ung thư

- Đánh giá tác dụng ức chế sự phát triển trên một số dòng tế bào ung thư

- Nghiên cứu cơ chế gây chết tế bào theo chương trình.

+ Nghiên cứu cơ chế gây chết tế bào theo chương trình ở cấp độ tế bào.

+ Nghiên cứu cơ chế gây chết tế bào theo chương trình ở cấp độ phân tử.

3. Ý nghĩa của Luận án

Ý nghĩa khoa học:

- Nghiên cứu về hóa học đã phân lập, xác định cấu trúc của 17 hợp chất từ rễ cây Đan sâm thu hái tại Sa Pa, Việt Nam. Trong số 17 hợp chất phân lập được có 03 hợp chất (**7, 8 và 13**) lần đầu tiên phân lập được từ chi *Salvia*, 04 hợp chất (**11, 12, 16 và 17**) lần đầu tiên phân lập được từ cây Đan sâm. Đây là các đóng góp mới của Luận án về tri thức hóa thực vật học của chi *Salvia* và cây thuốc Đan sâm.

- Đã xây dựng được phương pháp định tính, định lượng đồng thời 03 Tan chính trong rễ cây Đan sâm bao gồm Tan I, Tan IIA và cryptotanshinon. Phương pháp đã xây dựng đơn giản, thời gian phân tích nhanh, chính xác, có thể ứng dụng để đánh giá chất lượng của

các mẫu Đan sâm và các chế phẩm từ dược liệu Đan sâm trên thị trường.

- Nghiên cứu đã chứng minh được tác dụng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư máu HL-60 của cao chiết *n*-hexan, các hợp chất trijuganon C (2), iriflophenon 2-*O*- α -L-rhamnopyranosid (13) từ rễ cây Đan sâm.

- Đã chứng minh được tác dụng ức chế sự phát triển của một số dòng tế bào ung thư của trijuganon C (2).

- Đã chứng minh được hợp chất 2 có tác dụng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư HL-60 thông qua kích thích quá trình gây chết tế bào theo chương trình (apoptosis).

Ý nghĩa thực tiễn:

Tạo cơ sở khoa học để nghiên cứu phát triển nguồn nguyên liệu Đan sâm làm thuốc theo hướng chống ung thư.

4. Cấu trúc của luận án

Luận án có 109 trang, gồm 4 chương, 25 bảng, 38 hình, 168 tài liệu tham khảo và 18 phụ lục. Các phần chính trong luận án: Đặt vấn đề (2 trang), Tổng quan (36 trang), Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (09 trang), Thực nghiệm và Kết quả (45 trang), Bàn luận (15 trang), Kết luận và Kiến nghị (02 trang).

B. NỘI DUNG CỦA LUẬN ÁN

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

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 cây Đan sâm trên thế giới và ở Việt Nam.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Toàn cây Đan sâm (lá, thân, hoa, rễ) được thu hái tại Trạm nghiên cứu trồng cây thuốc Sa Pa, thị trấn Sa Pa, Lào Cai vào ngày 27/10/2016. Các tiêu bản mẫu cây (Mã số tiêu bản: TB - 10654) được lưu tại Khoa Tài nguyên Dược liệu, Viện Dược liệu và Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thẩm định tên khoa học của loài nghiên cứu trên cơ sở phân tích các đặc điểm hình thái thực vật, so sánh với các tài liệu đã công bố của loài và các khóa phân loại thực vật.
- Phân lập các chất dựa trên phương pháp sắc ký cột và sắc ký lớp mỏng.
- Xác định cấu trúc các hợp chất phân lập được dựa trên các thông số vật lý và các phương pháp phổ MS, NMR.
- Thử tác dụng ức chế sự phát triển tế bào ung thư bằng phương pháp MTT.
- Nghiên cứu cơ chế gây chết tế bào theo chương trình.
- + Phân tích hình thái tế bào bằng phương pháp nhuộm nhân tế bào bằng Hoechst 33258.
- + Phân tích sự phân mảnh DNA bằng điện di trên gel agarose.
- + Phân tích Western Blot
- + Phân tích chức năng màng ty thể

CHƯƠNG 3. THỰC NGHIỆM VÀ KẾT QUẢ

3.1. Thẩm định tên khoa học cây Đan sâm

Đã khẳng định mẫu Đan sâm thu hái ở Sa Pa là loài *Salvia miltiorrhiza* Bunge, thuộc họ Hoa môi (Lamiaceae).

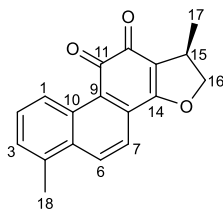
3.2. Thành phần hóa học

3.2.1. Chiết xuất và phân lập các hợp chất

Bằng các phương pháp sắc ký đã tiến hành phân lập được 17 hợp chất (1-17) từ cao chiết ethanol 80% rễ cây Đan sâm. 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.

3.2.2. Xác định cấu trúc hóa học của các hợp chất phân lập từ Đan sâm

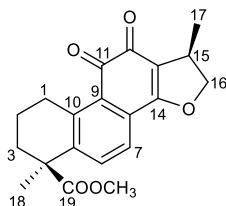
Chất số 1: Dihydrotanshinon I: Bột màu đỏ; $t_{nc}^o = 224-225\text{ }^oC$; Phổ ESI-MS: m/z 279 $[M+H]^+$; **Phổ 1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 9,31 (1H, d, $J=8,4$, H-1); 7,59 (1H, dd, $J=9,2$; 6,8, H-2); 7,41 (1H, d, $J=6,8$, H-3); 8,32 (1H, d, $J=8,4$, H-6); 7,77 (1H, d, $J=8,4$, H-7); 3,66 (1H, m, H-15); 4,97 (1H, t, $J=9,6$, H-16a); 4,44 (1H, dd, $J=9,6$; 6,4, H-16b); 1,42 (3H, d, $J=6,8$, H-17); 2,71 (3H, s, H-18); **Phổ ^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): 125,3 (C-1); 130,7 (C-2); 128,5 (C-3); 135,2 (C-4); 135,0 (C-5); 132,4 (C-6); 118,6 (C-7); 129,1 (C-8); 126,4 (C-9); 132,2 (C-10); 184,7 (C-11); 176,1 (C-12); 120,6 (C-13); 170,9 (C-14); 34,8 (C-15); 81,8 (C-16); 18,9 (C-17); 29,8 (C-18).



Hình 3.1. Cấu trúc hóa học của hợp chất 1

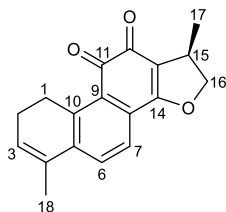
Chất số 2: Trijuganon C: Bột màu da cam; Phổ ESI-MS: m/z 341 $[M+H]^+$; **Phổ 1H NMR** (400 MHz, CD_3OD): 3,20 (1H, m, H-1a); 3,48 (1H, m, H-1b); 1,76 (1H, m, H-2a); 1,83 (1H, m, H-2b); 1,82 (1H, m, H-3a); 2,24 (1H, m, H-3b); 7,61 (1H, d, $J=8,0$, H-6); 7,57 (1H, d, $J=7,6$, H-7); 3,57 (1H, dd, $J=9,6$; 6,4, H-15); 4,97 (1H, t,

$J=9,6$, H-16a); 4,44 (1H, dd, $J=9,2$; 6,4, H-16b); 1,33 (3H, d, $J=6,8$, H-17); 1,58 (3H, s, H-18); 3,65 (3H, s, COOCH₃); **Phổ ^{13}C NMR** (100 MHz, CD₃OD): 27,8 (C-1); 20,1 (C-2); 35,2 (C-3); 48,6 (C-4); 147,0 (C-5); 135,8 (C-6); 123,9 (C-7); 129,6 (C-8); 128,7 (C-9); 144,8 (C-10); 185,2 (C-11); 178,5 (C-12); 119,9 (C-13); 173,2 (C-14); 35,8 (C-15); 83,2 (C-16); 18,7 (C-17); 30,0 (C-18); 177,0 (C-19); 52,9 (COOCH₃).



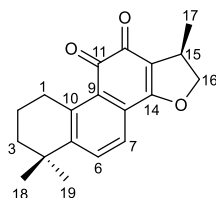
Hình 3.2. Cấu trúc hóa học của hợp chất 2

Chất số 3: Trijuganon B: Bột màu đỏ; $t_{nc}^0=140-142^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 68$ (c 0,8, CHCl₃); **Phổ ESI-MS:** m/z 303 $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$; **Phổ ^1H NMR** (400 MHz, CDCl₃): 2,72 (1H, m, H-1a); 3,38 (1H, m, H-1b); 2,25 (2H, m, H-2); 6,10 (1H, m, H-3); 7,43 (1H, d, $J=8,0$, H-6); 7,53 (1H, d, $J=7,6$, H-7); 3,61 (1H, m, H-15); 4,90 (1H, t, $J=9,2$, H-16a); 4,38 (1H, dd, $J=9,2$; 6,4, H-16b); 1,38 (3H, d, $J=6,4$, H-17); 2,07 (3H, s, H-18); **Phổ ^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl₃): 24,8 (C-1); 22,6 (C-2); 123,5 (C-3); 141,1 (C-4); 118,9 (C-5); 130,0 (C-6); 127,5 (C-7); 131,3 (C-8); 126,4 (C-9); 143,8 (C-10); 185,1 (C-11); 176,4 (C-12); 111,6 (C-13); 170,9 (C-14); 34,8 (C-15); 81,6 (C-16); 19,9 (C-17); 18,9 (C-18).



Hình 3.3. Cấu trúc hóa học của hợp chất 3

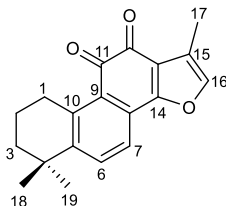
Chất số 4: Cryptotanshinon: Bột màu đỏ; $t_{nc}^0=182-183^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{25}=90$ (c 0,1, CHCl_3); **Phổ ESI-MS:** m/z 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **Phổ ^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): 3,21 (2H, m, H-1); 1,65 (2H, m, H-2); 1,78 (2H, m, H-3); 7,64 (1H, d, $J=8,0$, H-6); 7,49 (1H, d, $J=7,6$, H-7); 3,59 (1H, m, H-15); 4,90 (1H, t, $J=9,6$, H-16a); 4,37 (1H, dd, $J=9,2$; 6,4, H-16b); 1,24 (3H, d, $J=6,4$, H-17); 1,30 (3H, s, H-18); 1,32 (3H, s, H-19); **Phổ ^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): 29,8 (C-1); 19,2 (C-2); 37,9 (C-3); 34,9 (C-4); 144,0 (C-5); 132,8 (C-6); 122,7 (C-7); 128,6 (C-8); 126,5 (C-9); 152,6 (C-10); 184,6 (C-11); 176,0 (C-12); 118,5 (C-13); 171,1 (C-14); 34,7 (C-15); 81,6 (C-16); 19,0 (C-17); 32,0 (C-18); 32,0 (C-19).



Hình 3.4. Cấu trúc hóa học của hợp chất 4

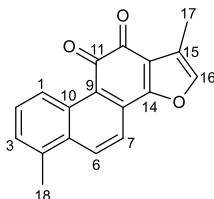
Chất số 5: Tanshinon IIA: Bột màu đỏ; $t_{nc}^0=202-204^{\circ}\text{C}$; **Phổ ESI-MS:** m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **Phổ ^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): 3,19 (2H, t, $J=6,4$, H-1); 1,79 (2H, m, H-2); 1,66 (2H, m, H-3); 7,63 (1H, d, $J=8,0$, H-6); 7,56 (1H, d, $J=8,0$, H-7); 7,23 (1H, d, $J=1,2$, H-16);

2,27 (3H, d, $J=1,2$, H-17); 1,31 (3H, s, H-18); 1,31 (3H, s, H-19); **Phổ ^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): 29,6 (C-1); 19,0 (C-2); 37,8 (C-3); 34,6 (C-4); 150,2 (C-5); 133,5 (C-6); 120,3 (C-7); 127,5 (C-8); 126,5 (C-9); 144,5 (C-10); 183,7 (C-11); 175,9 (C-12); 121,2 (C-13); 162,1 (C-14); 141,3 (C-15); 120,3 (C-16); 8,7 (C-17); 31,7 (C-18); 31,7 (C-19).



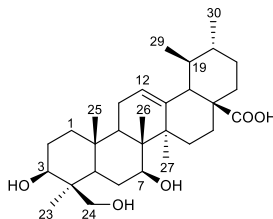
Hình 3.5. Cấu trúc hóa học của hợp chất 5

Chất số 6: Tanshinon I: Bột màu đỏ; $t_{\text{nc}}^0=232-234^\circ\text{C}$; **Phổ ESI-MS:** m/z 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **Phổ ^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): 9,26 (1H, d, $J=9,2$, H-1); 7,54 (1H, dd, $J=9,2$; 7,2, H-2); 7,35 (1H, d, $J=7,2$, H-3); 8,31 (1H, d, $J=8,0$, H-6); 7,82 (1H, d, $J=8,0$, H-7); 7,30 (1H, br s, H-16); 2,29 (3H, d, $J=1,2$, H-17); 2,71 (3H, s, H-18); **Phổ ^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3): 125,1 (C-1); 130,9 (C-2); 128,6 (C-3); 135,4 (C-4); 133,9 (C-5); 133,2 (C-6); 120,7 (C-7); 128,6 (C-8); 123,4 (C-9); 133,0 (C-10); 183,8 (C-11); 176,0 (C-12); 122,0 (C-13); 161,5 (C-14); 142,2 (C-15); 120,7 (C-16); 8,9 (C-17); 19,9 (C-18).



Hình 3.6. Cấu trúc hóa học của hợp chất 6

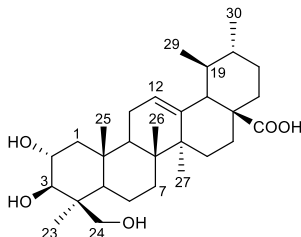
Chất số 7: acid 7 β ,24-dihydroxy ursolic: Bột vô định hình màu trắng; $[\alpha]_D^{25} = +36$ (c 0,15, CH₃OH); **Phổ ESI-MS:** m/z 511 [M+Na]⁺; **Phổ ¹H NMR** (400 MHz, CD₃OD+CDCl₃): 3,76 (1H, br s, H-3); 3,91 (1H, dd, $J=11,6$; 4,8, H-7); 5,24 (1H, br s, H-12); 1,10 (3H, s, H-23); 3,36 (1H, d, $J=11,6$, H-24a); 3,67 (1H, d, $J=11,6$, H-24b); 0,80 (3H, s, H-25); 0,95 (3H, s, H-26); 1,12 (3H, s, H-27); 0,87 (3H, d, $J=6,4$, H-29); 0,95 (3H, d, $J=6,0$, H-30); **Phổ ¹³C NMR** (100 MHz, CD₃OD+CDCl₃): 42,6 (C-1); 34,5 (C-2); 74,5 (C-3); 45,3 (C-4); 49,9 (C-5); 19,4 (C-6); 67,2 (C-7); 40,9 (C-8); 49,0 (C-9); 39,2 (C-10); 24,6 (C-11); 126,7 (C-12); 139,6 (C-13); 43,4 (C-14); 29,2 (C-15); 25,4 (C-16); 48,7 (C-17); 54,1 (C-18); 40,4 (C-19); 40,4 (C-20); 31,9 (C-21); 38,1 (C-22); 23,4 (C-23); 65,9 (C-24); 17,5 (C-25); 21,8 (C-26); 24,2 (C-27); 181,9 (C-28); 17,9 (C-29); 18,0 (C-30).



Hình 3.7. Cấu trúc hóa học của hợp chất 7

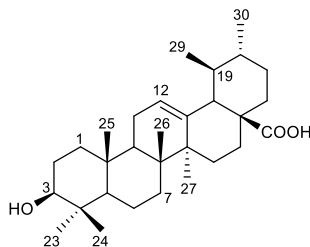
Chất số 8: acid epiasiatric: Bột vô định hình màu trắng; $t_{nc}=256-258^{\circ}\text{C}$; **Phổ ESI-MS:** m/z 489 [M+H]⁺; **Phổ ¹H NMR** (400 MHz, CD₃OD+CDCl₃): 3,60 (1H, m, H-2); 2,91 (1H, d, $J=9,6$, H-3); 5,22 (1H, br s, H-12); 1,00 (3H, s, H-23); 3,29 (1H, d, $J=11,6$, H-24a); 3,74 (1H, d, $J=11,6$, H-24b); 1,09 (3H, s, H-25); 0,92 (3H, s, H-26); 1,16 (3H, s, H-27); 0,83 (3H, d, $J=6,0$, H-29); 0,94 (3H, d, $J=6,0$, H-30); **Phổ ¹³C NMR** (100 MHz, CD₃OD+CDCl₃): 47,0 (C-1); 69,1 (C-2); 85,4 (C-3); 42,6 (C-4); 49,1 (C-5); 19,0 (C-6); 33,8 (C-7); 39,6 (C-8); 48,2 (C-9); 38,6 (C-10); 23,8 (C-11); 125,9 (C-12); 138,9

(C-13); 42,6 (C-14); 28,5 (C-15); 24,9 (C-16); 48,5 (C-17); 53,5 (C-18); 39,7 (C-19); 39,5 (C-20); 31,1 (C-21); 37,6 (C-22); 22,9 (C-23); 65,8 (C-24); 17,0 (C-25); 17,3 (C-26); 26,2 (C-27); 181,1 (C-28); 17,4 (C-29); 21,1 (C-30).



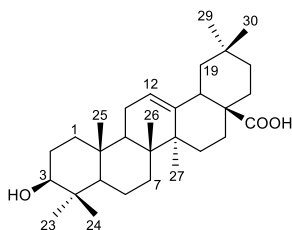
Hình 3.8. Cấu trúc hóa học của hợp chất **8**

Chất số 9: acid ursolic: Bột vô định hình màu trắng; $t_{nc}=291^{\circ}\text{C}$;
Phổ ESI-MS: m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$; **Phổ ^1H NMR** (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$): 3,36 (1H, dd, $J=10,8$; 4,4, H-3); 5,24 (1H, br s, H-12); 0,90 (3H, s, H-23); 0,70 (3H, s, H-24); 0,89 (3H, s, H-25); 0,78 (3H, s, H-26); 1,01 (3H, s, H-27); 0,79 (3H, d, $J=6,0$, H-29); 0,90 (3H, d, $J=6,0$, H-30); **Phổ ^{13}C NMR** (100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$): 39,2 (C-1); 27,1 (C-2); 79,2 (C-3); 39,6 (C-4); 55,8 (C-5); 18,8 (C-6); 33,3 (C-7); 39,7 (C-8); 46,9 (C-9); 37,4 (C-10); 23,4 (C-11); 126,1 (C-12); 138,8 (C-13); 42,2 (C-14); 28,3 (C-15); 23,9 (C-16); 48,3 (C-17); 53,4 (C-18); 39,7 (C-19); 39,5 (C-20); 31,1 (C-21); 37,4 (C-22); 28,1 (C-23); 15,6 (C-24); 15,7 (C-25); 17,1 (C-26); 23,7 (C-27); 181,3 (C-28); 17,2 (C-29); 21,4 (C-30).



Hình 3.9. Cấu trúc hóa học của hợp chất **9**

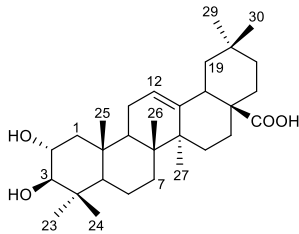
Chất số 10: acid oleanolic: Bột vô định hình màu trắng; $t_{nc}^{\circ}=306^{\circ}\text{C}$; **Phổ ESI-MS:** m/z 479 $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$; **Phổ ^1H NMR** (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$): 3,50 (1H, m, H-3); 5,30 (1H, br s, H-12); 0,98 (3H, s, H-23); 0,78 (3H, s, H-24); 0,94 (3H, s, H-25); 0,82 (3H, s, H-26); 1,17 (3H, s, H-27); 0,95 (3H, s, H-29); 0,91 (3H, s, H-30); **Phổ ^{13}C NMR** (100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$): 38,9 (C-1); 26,9 (C-2); 79,0 (C-3); 39,5 (C-4); 55,5 (C-5); 18,5 (C-6); 32,9 (C-7); 39,5 (C-8); 47,9 (C-9); 37,2 (C-10); 23,6 (C-11); 123,3 (C-12); 144,2 (C-13); 41,9 (C-14); 28,9 (C-15); 23,2 (C-16); 46,6 (C-17); 41,5 (C-18); 46,2 (C-19); 30,9 (C-20); 34,1 (C-21); 32,8 (C-22); 28,1 (C-23); 15,7 (C-24); 15,5 (C-25); 16,9 (C-26); 26,1 (C-27); 181,3 (C-28); 32,8 (C-29); 23,6 (C-30).



Hình 3.10. Cấu trúc hóa học của hợp chất **10**

Chất số 11: acid maslinic: Bột vô định hình màu trắng; $t_{nc}^{\circ}=267-269^{\circ}\text{C}$; **Phổ ESI-MS:** m/z 473 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$; **Phổ ^1H NMR** (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$): 3,60 (1H, m, H-2); 2,91 (1H, d, $J=9,6$, H-3); 5,22

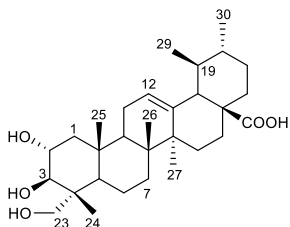
(1H, br s, H-12); 1,11 (3H, s, H-23); 0,76 (3H, s, H-24); 0,98 (3H, s, H-25); 0,86 (3H, s, H-26); 1,23 (3H, s, H-27); 0,90 (3H, s, H-29); 0,95 (3H, s, H-30); **Phổ ^{13}C NMR** (100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$): 47,3 (C-1); 69,0 (C-2); 84,0 (C-3); 39,0 (C-4); 56,0 (C-5); 19,1 (C-6); 33,4 (C-7); 40,0 (C-8); 48,3 (C-9); 38,8 (C-10); 23,9 (C-11); 122,8 (C-12); 144,7 (C-13); 42,4 (C-14); 29,0 (C-15); 23,9 (C-16); 47,1 (C-17); 41,9 (C-18); 46,2 (C-19); 31,5 (C-20); 27,1 (C-21); 39,5 (C-22); 29,6 (C-23); 17,0 (C-24); 16,6 (C-25); 17,5 (C-26); 24,9 (C-27); 181,4 (C-28); 33,4 (C-29); 23,8 (C-30).



Hình 3.11. Cấu trúc hóa học của hợp chất **11**

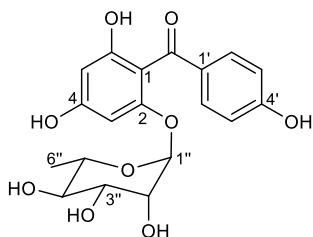
Chất số 12: acid asiatic: Bột vô định hình màu trắng; $t_{nc}^{\circ}=301^{\circ}\text{C}$; **Phổ ESI-MS:** m/z 511 $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$; **Phổ ^1H NMR** (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$): 3,72 (1H, ddd, $J=11,6$; 9,6; 4,4, H-2); 3,36 (1H, d, $J=9,6$, H-3); 5,23 (1H, br s, H-12); 3,64 (1H, d, $J=10,8$, H-23a); 3,40 (1H, d, $J=10,8$, H-23b); 0,78 (3H, s, H-24); 0,94 (3H, s, H-25); 1,00 (3H, s, H-26); 1,16 (3H, s, H-27); 0,85 (3H, d, $J=5,2$, H-29); 0,96 (3H, d, $J=6,0$, H-30); **Phổ ^{13}C NMR** (100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$): 47,0 (C-1); 68,9 (C-2); 83,8 (C-3); 42,6 (C-4); 49,2 (C-5); 18,8 (C-6); 33,4 (C-7); 39,7 (C-8); 48,2 (C-9); 38,6 (C-10); 23,8 (C-11); 125,1 (C-12); 139,4 (C-13); 42,6 (C-14); 28,5 (C-15); 24,9 (C-16); 48,5 (C-17); 53,7 (C-18); 39,7 (C-19); 39,5 (C-20); 31,1 (C-21); 37,6

(C-22); 72,3 (C-23); 16,7 (C-24); 16,9 (C-25); 17,1 (C-26); 26,2 (C-27); 183,2 (C-28); 17,4 (C-29); 21,5 (C-30).



Hình 3.12. Cấu trúc hóa học của hợp chất **12**

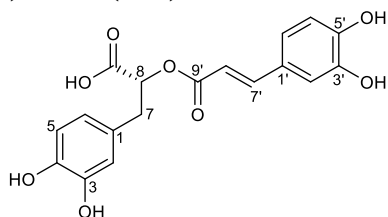
Chất số 13: Iriflophenon-2-*O*- α -L-rhamnopyranosid: Bột màu vàng nhạt; $[\alpha]_D^{25} = 6,5$ ($c = 1,0$, MeOH); **Phổ ESI-MS:** m/z 393 $[M+H]^+$; **Phổ 1H NMR** (400 MHz, CD_3OD): 6,30 (1H, br s, H-3); 6,08 (1H, br s, H-5); 7,59 (2H, d, $J=8,4$, H-2', H-6'); 6,81 (2H, d, $J=8,4$, H-3', H-5'); 5,23 (1H, br s, H-1''); 1,21 (3H, d, $J=6,0$, H-6''); **Phổ ^{13}C NMR** (100 MHz, CD_3OD): 108,6 (C-1); 158,8 (C-2); 96,1 (C-3); 163,2 (C-4); 98,4 (C-5); 161,9 (C-6); 133,1 (C-1'); 132,6 (C-2'); 116,3 (C-3'); 164,5 (C-4'); 116,3 (C-5'); 132,6 (C-6'); 100,3 (C-1''); 71,4 (C-2''); 71,9 (C-3''); 73,4 (C-4''); 70,7 (C-5''); 18,2 (C-6''); 198,1 (C=O).



Hình 3.13. Cấu trúc hóa học của hợp chất **13**

Chất số 14: acid rosmarinic: Bột vô định hình màu trắng; **Phổ ESI-MS:** m/z 383 $[M+Na]^+$; **Phổ 1H NMR** (400 MHz, CD_3OD): 6,66 (1H, br s, H-2); 6,50 (1H, d, $J=8,4$, H-5); 6,53 (1H, dd, $J=8,4$; 2,0, H-

6); 3,14 (1H, dd, $J=7,6$; 3,6, H-7a); 3,00 (1H, t, $J=7,6$, H-7b); 5,16 (1H, dd, $J=8,0$; 3,6, H-8); 6,68 (1H, d, $J=2,0$, H-2'); 6,75 (1H, d, $J=8,4$, H-5'); 6,92 (1H, dd, $J=8,4$; 2,0, H-6'); 7,51 (1H, d, $J=16,0$, H-7'); 6,25 (1H, d, $J=16,0$, H-8'); **Phổ ^{13}C NMR** (100 MHz, CD_3OD): 128,9 (C-1); 116,5 (C-2); 146,1 (C-3); 145,3 (C-4); 115,2 (C-5); 121,8 (C-6); 38,3 (C-7); 77,6 (C-8); 177,2 (C-9); 127,5 (C-1'); 114,1 (C-2'); 147,9 (C-3'); 149,7 (C-4'); 116,3 (C-5'); 123,2 (C-6'); 148,0 (C-7'); 115,2 (C-8'); 168,3 (C-9').

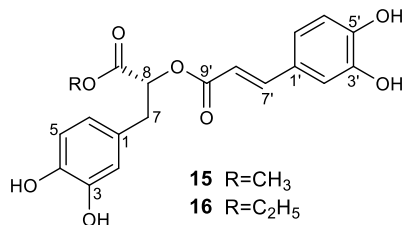


Hình 3.14. Cấu trúc hóa học của hợp chất **14**

Chất số 15: Methyl rosmarinat: Bột không màu; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +95$ (c 0,5, CH_3OH); **Phổ ESI-MS:** m/z 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **Phổ ^1H NMR** (400 MHz, CD_3OD): 7,52 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-7'), 7,00 (1H, d, $J=2,0$ Hz, H-2'), 6,90 (1H, dd, $J=8,4$; 2,0 Hz, H-6'), 6,73 (1H, d, $J=8,4$ Hz, H-5'), 6,67 (1H, d, $J=2,0$ Hz, H-2), 6,69 (1H, d, $J=8,4$ Hz, H-5), 6,52 (1H, dd, $J=8,4$; 2,0 Hz, H-6), 6,22 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-8'), 5,14 (1H, dd, $J=7,6$; 5,2 Hz, H-8), 3,65 (3H, s, OCH_3), 3,26 (1H, dd, $J=7,6$; 1,6 Hz, H-7a), 2,98 (1H, t, $J=7,6$ Hz, H-7b); **Phổ ^{13}C NMR** (100 MHz, CD_3OD): 128,7 (C-1); 117,6 (C-2); 146,1 (C-3); 145,3 (C-4); 116,4 (C-5); 121,8 (C-6); 37,8 (C-7); 74,6 (C-8); 172,3 (C-9); 127,5 (C-1'); 115,3 (C-2'); 147,9 (C-3'); 149,7 (C-4'); 116,3 (C-5'); 123,2 (C-6'); 148,0 (C-7'); 114,2 (C-8'); 168,5 (C-9'); 52,7 (OCH_3).

Chất số 16: Ethyl rosmarinat: Bột không màu; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +103$ (c 0,5, CH_3OH); **Phổ ESI-MS:** m/z 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **Phổ ^1H NMR** (400

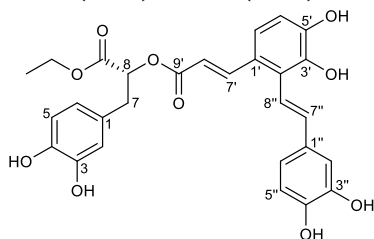
MHz, CD₃OD): 7,52 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-7'), 7,00 (1H, d, $J=2,0$ Hz, H-2'), 6,90 (1H, dd, $J=8,4$; 2,0 Hz, H-6'), 6,73 (1H, d, $J=8,4$ Hz, H-5'), 6,67 (1H, d, $J=2,0$ Hz, H-2), 6,65 (1H, d, $J=8,4$ Hz, H-5), 6,52 (1H, dd, $J=8,4$; 2,0 Hz), 6,22 (1H, d, $J=16,0$ Hz, H-8'), 5,12 (1H, t, $J=7,2$ Hz, H-8), 4,08 (2H, q, $J=7,2$ Hz, OCH₂CH₃), 3,26 (1H, dd, $J=7,6$; 1,6 Hz, H-7a), 2,98 (1H, t, $J=7,6$ Hz, H-7b), 1,14 (3H, t, $J=7,2$ Hz, OCH₂CH₃); **Phổ** ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): 128,7 (C-1); 117,5 (C-2); 146,1 (C-3); 145,3 (C-4); 116,2 (C-5); 121,8 (C-6); 37,7 (C-7); 74,6 (C-8); 171,8 (C-9); 127,5 (C-1'); 115,1 (C-2'); 147,9 (C-3'); 149,7 (C-4'); 116,3 (C-5'); 123,2 (C-6'); 148,0 (C-7'); 114,1 (C-8'); 168,4 (C-9'); 62,3 (OCH₂CH₃); 14,2 (OCH₂CH₃).



Hình 3.15. Cấu trúc hóa học của hợp chất **15** và **16**

Chất số 17: Ethyl salvianolat A: Bột màu vàng nhạt; $[\alpha]_D^{25} = + 58$ (c 0,2, CH₃OH); **Phổ ESI-MS:** m/z 523 $[M+H]^+$; **Phổ** ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 6,61 (1H, d, $J=2,0$, H-2); 6,59 (1H, d, $J=8,4$, H-5); 6,46 (1H, dd, $J=8,4$; 2,0, H-6); 2,96 (1H, dd, $J=14,0$; 6,4, H-7a); 2,84 (1H, dd, $J=14,0$; 8,4, H-7b); 5,07 (1H, dd, $J=8,4$; 6,4, H-8); 4,05 (2H, q, $J = 7,2$, 8-COOCH₂CH₃); 1,11 (3H, t, $J=7,2$, 8-COOCH₂CH₃); 6,70 (1H, d, $J=8,0$, H-5'); 7,07 (1H, d, $J=8,0$, H-6'); 7,64 (1H, d, $J=16,0$, H-7'); 6,22 (1H, d, $J=16,0$, H-8'); 6,99 (1H, d, $J=2,0$, H-2''); 6,68 (1H, d, $J=8,4$, H-5''); 6,81 (1H, dd, $J=8,4$; 2,0, H-6''); 6,56 (1H, d, $J=16,0$, H-7''); 7,08 (1H, d, $J=16,0$, H-8''); **Phổ** ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): 128,5 (C-1); 117,5 (C-2); 146,1 (C-3); 145,3 (C-4);

116,4 (C-5); 122,0 (C-6); 37,7 (C-7); 74,6 (C-8); 171,8 (C-9); 62,3 (-OCH₂CH₃); 14,2 (-OCH₂C≡CH₃); 126,3 (C-1'); 128,6 (C-2'); 144,1 (C-3'); 148,0 (C-4'); 116,4 (C-5'); 122,0 (C-6'); 146,7 (C-7'); 113,3 (C-8'); 168,4 (C-9'); 133,5 (C-1''); 116,4 (C-2''); 146,6 (C-3''); 146,7 (C-4''); 118,3 (C-5''); 122,0 (C-6''); 124,6 (C-7''); 114,1 (C-8'').



Hình 3.16. Cấu trúc hóa học của hợp chất **17**

3.2.3. Định lượng đồng thời một số Tanshinon trong dược liệu Đan sâm

- Đã xây dựng được phương pháp định tính định lượng đồng thời 03 Tan chính trong rễ cây Đan sâm bao gồm tanshinon I (**6**), tanshinon IIA (**5**) và cryptotanshinon (**4**). Điều kiện sắc ký: Cột Phenomenex Luna C₁₈ 100A (150 mm × 4,6 mm, 5 μm); Detector UV-VIS với λ = 270 nm; Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút; Thể tích tiêm mẫu: 10 μL; Pha động: kênh A: pha nước chứa H₃PO₄ 0,01% (pH≈3,3), kênh B: ACN/MeOH (2:1 v/v); Chương trình gradient dung môi:

T (phút)	0 – 7,5	7,5 - 10	10 – 11	11 - 13
Kênh B (%)	70-95	95	95-70	70

- Phương pháp phân tích đạt yêu cầu về độ tuyến tính, độ thu hồi, độ lặp lại, giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ).

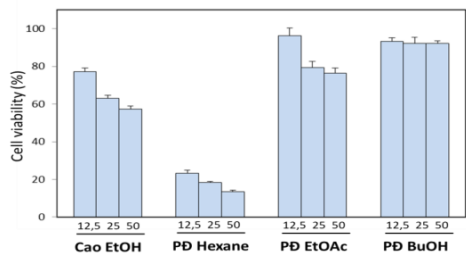
Áp dụng quy trình đã xây dựng để phân tích, định lượng đồng thời tanshinon I (**6**), tanshinon IIA (**5**) và cryptotanshinon (**4**) trong

trong một số mẫu được liệu Đan sâm thu hái ở Trung Quốc và Việt Nam.

3.3. Tác dụng sinh học

3.3.1. Đánh giá tác dụng ức chế sự phát triển trên một số dòng tế bào ung thư

Tác dụng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư máu HL-60 của cao chiết ethanol và cao chiết phân đoạn của Đan sâm được trình bày trong Hình 3.17.



Hình 3.17. Tác dụng ức chế tế bào ung thư máu HL-60 của các cao chiết Đan sâm

Tác dụng ức chế sự phát triển trên 3 dòng tế bào ung thư máu bao gồm HL-60, Jurkat và U937 của 06 hợp chất tanshinon (1-6) phân lập từ rễ Đan sâm được trình bày trong Bảng 3.1.

Bảng 3.1. Tác dụng ức chế sự phát triển trên 3 dòng tế bào ung thư máu của các tanshinon

Dòng tế bào Mẫu	HL-60 (μM)	Jurkat (μM)	U937 (μM)
Dihydrotanshinon I (1)	>25	>25	>25
Trijuganon C (2)	6,1	8,9	13,4
Trijuganon B (3)	16,5	15,0	>25
Cryptotanshinon (4)	14,0	>25	>25
Tanshinon IIA (5)	12,0	>25	>25
Tanshinon I (6)	11,5	11,0	>25

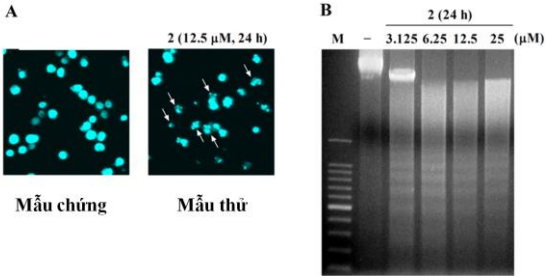
Kết quả đánh giá tác dụng ức chế sự phát triển của các dòng tế ung thư và độc tính trên tế bào thường của hợp chất trijuganon C (2) được thể hiện trong bảng 3.2.

Bảng 3.2. Tác dụng ức chế sự phát triển của các dòng tế ung thư và độc tính trên tế bào thường của trijuganon C (2)

Loại tế bào	Cơ quan/Mô/Tuyến	Dòng tế bào	Giá trị IC ₅₀ (μM)
Ung thư	Máu	HL-60	6,1
		Jurkat	8,9
		U937	13,4
	Đường ruột	DLD-1	6,1
		COLO 205	7,2
		Caco-2	8,4
		HCT-15	13,2
	Tuyến tiền liệt	PC-3	11,2
		LNCap FGC	13,7
	Vú	MCF-7	16,7
Lành/thường	Gan	HepG2	>25
	Phôi	MRC-7	17,1
	Gan	WRL 68	>25
	Sợi	NB1RGB	>25

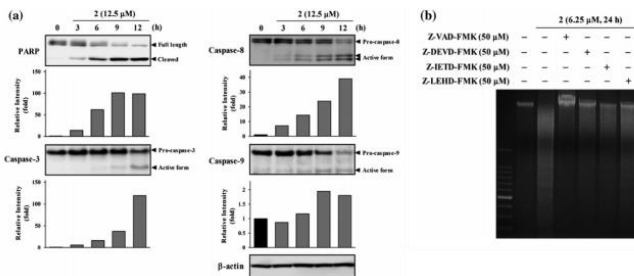
3.3.2. Nghiên cứu cơ chế gây chết tế bào theo chương trình

Để đánh giá tác dụng chống tăng sinh của 2 có liên quan đến quá trình apoptosis hay không chúng tôi tiến hành phân tích hình thái hạt nhân và phân mảnh ADN trong các tế bào HL-60. Kết quả được thể hiện trong **Hình 3.28**.



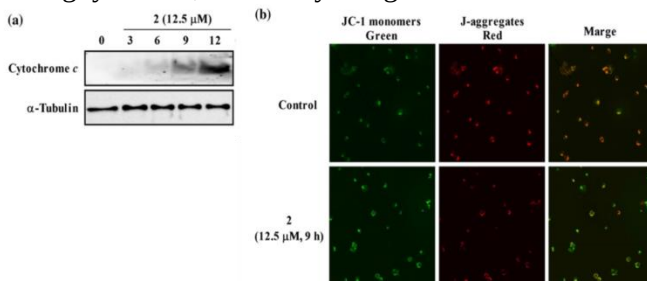
Hình 3.18. Tác dụng gây ra sự ngưng tụ chromatin và phân mảnh DNA trong các tế bào HL-60 của hợp chất trijuganon C (2)

Tác dụng của trijuganon C (2) tới biểu hiện nồng độ protein của PARP và các protein caspase-3, 8 và 9 được trình bày trong Hình 3.19.



Hình 3.19. Tác dụng kích hoạt các protein caspase của hợp chất trijuganon C (2)

Tác dụng của trijuganon C (2) tới nhân tố protein cytochrom c và độ bền màng ty thể được trình bày trong Hình 3.20.



Hình 3.20. Tác dụng của trijuganon C (2) tới chức năng của ty thể

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. Về hóa học

Bằng các phương pháp sắc đã phân lập được 17 hợp chất từ rễ cây Đan sâm. Các hợp chất lần lượt được xác định là dihydrotanshinon I

(1), trijuganon C (2), trijuganon B (3), cryptotanshinon (4), tanshinon IIA (5), tanshinon I (6), acid 7 β ,24-dihydroxy ursolic (7), acid 24-hydroxy corosolic (8), acid ursolic (9), acid oleanolic (10), acid maslinic (11), acid asiatic (12), iriflophenon 2-O- α -L-rhamnopyranosid (13), acid rosmarinic (14), methyl rosmarinat (15), ethyl rosmarinat (16) và ethyl salvianolat A (17) dựa trên cơ sở phân tích đặc điểm vật lý, dữ liệu phổ (NMR và MS) cũng như so sánh với dữ liệu trong các tài liệu tham khảo. Trong số 17 hợp chất đã phân lập có 03 hợp chất (7, 8 và 13) lần đầu tiên phân lập được từ chi *Salvia*, 4 hợp chất (11, 12, 16 và 17) lần đầu tiên phân lập được từ loài Đan sâm (*S. miltiorrhiza*). Đây là đóng góp mới của luận án, bổ sung vào cơ sở dữ liệu hóa thực vật học của cây thuốc Đan sâm.

- Đề tài cũng đã xây dựng được phương pháp định lượng đồng thời 03 tanshinon chính trong rễ cây Đan sâm bao gồm tanshinon I (6), tanshinon IIA (5) và cryptotanshinon (4). Phương pháp đã xây dựng đơn giản, thời gian phân tích nhanh, chính xác, có thể ứng dụng để kiểm tra đánh giá chất lượng của các mẫu Đan sâm và các chế phẩm từ dược liệu Đan sâm trên thị trường.

4.2. Về tác dụng chống ung thư

Kết quả sàng lọc tác dụng chống ung thư cho thấy dược liệu Đan sâm có tác dụng ức chế sự phát triển tế bào ung thư máu HL-60 và các thành phần hoạt chất tập trung vào phân đoạn hữu cơ ít phân cực (phân đoạn *n*-hexan). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trước đây.

Kết quả đánh giá tác dụng ức chế sự phát triển trên 03 dòng tế bào ung thư máu bao gồm HL-60, Jurkat và U937 tương ứng với các thể ung thư máu ác tính và mãn tính của các Tan (1-6) từ rễ Đan sâm (Bảng 3.1) cho thấy ngoại trừ chất số 1, các hợp chất còn lại đều có

tác dụng tốt. Trong đó chất số 2 (trijuganon C) có tác dụng ức chế mạnh trên cả 3 dòng tế bào ung thư máu thực nghiệm và nhiều dòng tế bào ung thư các mô và cơ quan khác (Bảng 3.1 và Bảng 3.2).

Bên cạnh các tanshinon, những hợp chất còn lại (7-17) cũng đã được đánh giá tác dụng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư máu HL-60. Trong đó, hợp chất iriflophenon 2-O- α -L-rhamnopyranosid (13) thể hiện tác dụng mạnh nhất ($IC_{50}=8,9 \mu M$). Các nghiên cứu chuyên sâu tiếp theo cần được tiến hành để tìm hiểu cơ chế tác dụng kháng u của hợp chất 13.

Để làm rõ cơ chế gây độc tế bào ung thư HL-60 của hợp chất 2, chúng tôi đặt giả thuyết và tiến hành kiểm tra tác dụng của chất 2 có hay không theo cơ chế gây chết tế bào theo chương trình apoptosis thông qua việc phân tích các biểu hiện đặc trưng tế bào bao gồm phân tích hình thái học và phân mảnh DNA. Kết quả thí nghiệm cho thấy, khi các tế bào ung thư HL-60 được xử lý bằng trijuganon C (2) dẫn đến sự ngưng tụ chất nhiễm sắc chromatin và phân mảnh DNA (Hình 3.18). Do đó, tác dụng chống tăng sinh trên dòng tế bào ung thư máu HL-60 của 2 thông qua sự kích thích quá trình apoptosis.

Để làm rõ cơ chế gây chết tế bào theo chương trình apoptosis cấp độ phân tử của trijuganon C (2), trong luận án chúng tôi tiến hành nghiên cứu kiểm tra sự tác động của trijuganon C (2) trên các protein caspase và chức năng của ty thể. Trijuganon C (2) có khả năng hoạt hóa protein PARP và các caspase-3, 8 và 9. Ngoài ra, sự phân mảnh DNA gây ra bởi trijuganon C (2) bị triệt tiêu khi có mặt các chất ức chế caspase (Hình 3.19). Ngoài ra, protein cytochrome c được giải phóng khỏi ty thể và tích tụ dần ở dịch bào theo thời gian cũng như khả năng thẩm thấu của tế bào HL-60 bị suy giảm khi được xử lý với trijuganon C (2). Như vậy quá trình apoptosis gây ra bởi 2 theo

cả hai cơ chế bao gồm cơ chế ngoại (kích hoạt protein caspase) và cơ chế ty thể. Tổng hợp các kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng, hợp chất trijuganon C (2) là nguyên liệu rất tiềm năng cho các nghiên cứu phát triển thuốc chống ung thư máu.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

KẾT LUẬN

1. Về hóa học

- Đã chiết xuất và phân lập được 17 hợp chất (1-17) từ rễ cây Đan sâm. Các hợp chất lần lượt được xác định là dihydrotanshinon I (1), trijuganon C (2), trijuganon B (3), cryptotanshinon (4), tanshinon IIA (5), tanshinon I (6), acid 7 β ,24-dihydroxy ursolic (7), acid 24-hydroxy corosolic (8), acid ursolic (9), acid oleanolic (10), acid maslinic (11), acid asiatic (12), iriflophenon 2-O- α -L-rhamnopyranosid (13), acid rosmarinic (14), methyl rosmarinat (15), ethyl rosmarinat (16) và ethyl salvianolat A (17).

- Trong số 17 hợp chất, có 03 hợp chất (7-8 và 13) lần đầu tiên phân lập được từ một loài thuộc chi *Salvia*, 04 hợp chất (11, 12, 16 và 17) lần đầu tiên được tìm thấy trong cây Đan sâm.

- Đã xây dựng được một phương pháp phân tích, định lượng đồng thời 03 hoạt chất Tanshinon chính bao gồm tanshinon I (6), tanshinon IIA (5) và cryptotanshinon (4) trong dược liệu Đan sâm. Phương pháp phân tích đã xây dựng đơn giản, nhanh chóng, dễ thực hiện, đạt yêu cầu về khoảng tuyến tính, độ lặp lại, độ đúng, độ chính xác, tính đặc hiệu.

3. Về tác dụng sinh học

- Cao chiết EtOH và cao phân đoạn *n*-hexan từ rễ Đan sâm có tác dụng ức chế sự phát triển tế bào ung thư máu HL-60.

- Các hợp chất Tanshinon (**2-6**) có tác dụng ức chế 03 dòng tế bào ung thư máu bao gồm HL-60, Jurkat và U937. Trong đó, hợp chất trijuganon C (**2**) có tác dụng ức chế mạnh nhất với giá trị IC_{50} lần lượt là 6,1; 8,9 và 13,4 μM .
- Các hợp chất **7, 9, 10, 13, 15-17** có tác dụng ức chế dòng tế bào ung thư máu HL-60 với giá trị IC_{50} từ 8,9-26,8 μM . Trong đó, chất số **13** thể hiện tác dụng mạnh nhất ($IC_{50}=8,9 \mu M$).
- Hợp chất **2** thể hiện tác dụng ức chế mạnh ($IC_{50} < 10 \mu M$) trên trên 03 dòng tế bào ung thư đường ruột bao gồm DLD-1 (IC_{50} 6,1 μM), COLO 205 (IC_{50} 7,2 μM), Caco-2 (IC_{50} 8,4 μM). Ngoài ra, hợp chất này cũng có tác dụng tốt trên dòng tế bào ung thư đường ruột HCT-15 (IC_{50} 13,2 μM), ung thư tuyến tiền liệt PC-3 (IC_{50} 11,2 μM), LNCap FGC (IC_{50} 13,7 μM), ung thư phổi MCF-7 (IC_{50} 16,7 μM). Hợp chất trijuganon C (**2**) không gây độc đối với 02 dòng tế bào thường WRL 68 và NB1RGB.
- Hợp chất **2** có tác dụng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư HL-60 thông qua kích thích quá trình apoptosis.
- Hợp chất **2** gây ra quá trình apoptosis theo hai cơ chế bao gồm cơ chế ngoại (hoạt hóa protein PARP và các caspase-3, 8 và 9) và cơ chế ty thể.

KIẾN NGHỊ

- Tiếp tục nghiên cứu cơ chế tác dụng gây độc trên tế bào ung thư của hợp chất trijuganon C (**2**) cấp độ phân tử, nghiên cứu tác dụng chống ung thư *in vivo* của hợp chất trijuganon C (**2**).
- Nghiên cứu, đánh giá hàm lượng của hoạt chất trijuganon C (**2**) trong dược liệu Đan sâm trồng ở Việt Nam.
- Nghiên cứu phát triển chế phẩm từ Đan sâm theo hướng chống ung thư phục vụ chăm sóc sức khỏe cộng đồng.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN
ĐẾN LUẬN ÁN TIẾN SĨ DUỆC HỌC**

Tên bài báo	Tên tạp chí	Số Tạp chí và năm phát hành
Thành phần axit phenolic của rễ cây đan sâm (<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge. Lamiaceae) trồng tại Việt Nam	Tạp chí Hóa học (<i>Vietnam Journal of Chemistry</i>)	55(4e23), 215-219, 2017
Thành phần hoạt chất ức chế sự phát triển của tế bào ung thư máu HL-60 từ rễ cây đan sâm (<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge. Lamiaceae) trồng tại Việt Nam	Tạp chí Hóa học (<i>Vietnam Journal of Chemistry</i>)	55(5e34),332-338, 2017
Antiproliferative Activity and Apoptosis Induction by Trijuganone C Isolated From the Root of <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge (Danshen)	<i>Phytotherapy Research</i>	32(4), 657-666, 2018
Pentacyclic Triterpenes from the Roots of Danshen (<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge) Cultivated in Vietnam	<i>Journal of Medicinal Materials</i>	23(5), 259-263, 2018
Bioactive Phenolic Compounds from the Roots of Danshen (<i>Salvia miltiorrhiza</i>).	<i>Natural Product Communications</i>	13(10), 1305-1307, 2018