

# TÓM TẮT LUẬN ÁN

**Họ và tên nghiên cứu sinh:** Trần Thị Thuỳ Linh

**Tên luận án:** “Nghiên cứu thành phần hóa học và một số tác dụng sinh học của loài Tu hùng tai (*Pogostemon auricularius* (L.) Hassk.), họ Hoa môi (Lamiaceae)”

**Chuyên ngành:** Dược liệu - Dược học cổ truyền

**Mã số:** 9720206

**Họ và tên cán bộ hướng dẫn** (học hàm, học vị):

1. GS.TS. Nguyễn Thị Hoài
2. PGS. TS. Lê Việt Dũng

**Cơ sở đào tạo:** Viện Dược liệu

**Nội dung tóm tắt luận án:**

## 1. Mục tiêu

- Xác định cấu trúc hóa học của một số hợp chất phân lập được từ phân đoạn có tác dụng chống viêm *in vitro*.

- Đánh giá độc tính cấp của phân đoạn có tác dụng chống viêm *in vitro* và thử một số tác dụng sinh học của dịch chiết toàn phần, dịch chiết phân đoạn và một số hợp chất phân lập được.

## 2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Nghiên cứu về thực vật học

- Giám định tên khoa học loài nghiên cứu 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.

### 2.2. Nghiên cứu về hóa học

- Phương pháp chiết xuất, phân lập các hợp chất:

+ Mẫu nghiên cứu thu hái tại huyện Hướng Hóa, tỉnh Quảng Trị được rửa sạch, thái nhỏ, sấy khô ở 50-60°C, sau đó xay thành bột thô. Dịch chiết toàn phần thu được bằng cách sử dụng phương pháp ngâm bột thô dược liệu trong methanol ở nhiệt độ phòng, mỗi lần ngâm kéo dài 07 ngày, gộp các dịch chiết và tiến hành loại dung môi thu được cao toàn phần methanol. Phương pháp chiết xuất phân đoạn thực hiện bằng cách phân tán cao toàn phần methanol trong nước rồi tiến hành chiết xuất phân bố lỏng-lỏng với các dung môi hữu cơ có độ phân cực tăng dần: *n*-hexan, dicloromethan,

ethyl acetat. Loại dung môi thu được cao tương ứng của từng phân đoạn *n*-hexan, dicloromethan, ethyl acetat và phần nước còn lại. Cao toàn phần và cao phân đoạn để đánh giá hoạt tính chống viêm *in vitro* ức chế sản sinh NO. Kết quả thu được là cơ sở để tiến hành chiết xuất, phân lập các hợp chất. Từ phân đoạn cao ethyl acetat (E) sử dụng linh hoạt phương pháp sắc ký cột với các loại pha tĩnh khác nhau như silica gel pha thường, silica gel pha đảo, Sephadex LH-20 và sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để phân lập các hợp chất tinh khiết. Quá trình phân lập được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng.

- Phương pháp xác định cấu trúc hóa học các hợp chất: Xác định cấu trúc các hợp chất phân lập được dựa trên các phương pháp phổ HR-EI-MS, NMR 1 chiều và 2 chiều, phổ CD kết hợp đối chiếu với tài liệu đã công bố.

### **2.3. Nghiên cứu về tác dụng sinh học**

- Đánh giá độc tính cấp của cao phân đoạn ethyl acetat theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam.

- Đánh giá tác dụng chống viêm *in vitro* ức chế sản sinh NO của đại thực bào chuột RAW 264.7

- Đánh giá khả năng điều hoà cytokin IL-6, IL-10 và TNF- $\alpha$  trên đại thực bào chuột RAW 264.7

- Đánh giá khả năng gây độc tế bào bằng phương pháp nhuộm SRB trên các dòng tế bào Hep-G2 (ung thư gan người), AGS (ung thư dạ dày người), KB (ung thư biểu mô người), LU-1 (ung thư phổi người) và SW-480 (ung thư ruột kết người).

- Đánh giá khả năng cảm ứng apoptosis bằng thuốc nhuộm nhân tế bào Hoechst 33342 và phương pháp trắc lưu tế bào trên dòng tế bào LU-1.

- Đánh giá khả năng cảm ứng sinh caspase-3 trên dòng tế bào LU-1

## **3. Kết quả chính và kết luận**

### **3.1. Về đặc điểm thực vật**

- Đã mô tả chi tiết kèm theo ảnh chụp đặc điểm thực vật của loài Tu hùng tai và giám định tên khoa học là *Pogostemon auricularius* (L.) Hassk., họ Lamiaceae.

### **3.2. Về thành phần hóa học**

- Đã xác định các nhóm hợp chất có trong loài Tu hùng tai gồm: alcaloid, flavonoid, glycosid tim, saponin, acid hữu cơ, steroid, tanin, đường khử và chất béo.

- Từ thân và lá loài Tu hùg tai đã phân lập và xác định cấu trúc hóa học của 11 hợp chất. Trong đó, có 9 hợp chất mới được tìm thấy, bao gồm: 3 meroterpenoid (Pogostemin A, Pogostemin B, Pogostemin C), 5 dẫn xuất phloroglucinol (Pogostemonon A, Pogostemonon B, Pogostemonon C, Pogostemonon D, Pogostemon D) và 1 triterpene (Pogostem). Ngoài ra, 2 hợp chất cũ là diterpenoid (Geranyllinalool) và sterol (Stigmasterol) lần đầu tiên phân lập được từ loài Tu hùg tai.

### 3.3. Về độc tính cấp và tác dụng sinh học

- Đã xác định được liều LD<sub>50</sub> của cao chiết ethyl acetat loài Tu hùg tai bằng đường uống trên chuột nhắt trắng là 9,18 g/kg.

- Về tác dụng chống viêm *in vitro*:

+ Cao chiết ethyl acetat và dicloromethan thể hiện hoạt tính ức chế sản sinh NO tốt với IC<sub>50</sub> 25,28 ± 1,52 và 28,68 ± 1,49 µg/mL. Trong khi đó, mẫu cao *n*-hexan chưa thể hiện hoạt tính ở các nồng độ nghiên cứu. Các mẫu còn lại bao gồm cao methanol toàn phần và cao nước thể hiện mức hoạt tính khá và trung bình với IC<sub>50</sub> trong khoảng 60,54 - 64,73 µg/mL.

+ Hợp chất Pogostemin C và Pogostemon D có khả năng ức chế sản sinh NO mạnh với IC<sub>50</sub> lần lượt là 3,76 ± 0,15 và 7,29 ± 0,74 µM, mạnh hơn chứng dương L-NMMA ở cùng điều kiện thử nghiệm. Các mẫu thử khác như Pogostemonon A, Pogostemonon C và Pogostemin B thể hiện hoạt tính tốt với IC<sub>50</sub> trong khoảng 26,77 - 40,78 µM.

+ Hợp chất Pogostemin C ở nồng độ 50,5 µM có khả năng cảm ứng sản sinh IL-10 và ức chế sản sinh TNF-α so với đối chứng không ủ mẫu (P < 0,05).

- Về tác dụng gây độc tế bào ung thư:

+ Hợp chất Pogostemin A thể hiện hoạt tính trung bình trên 5 dòng tế bào thử nghiệm là Hep-G2, AGS, KB, LU-1 và SW-480 với IC<sub>50</sub> trong khoảng 18,75 - 33,18 µM. Các hợp chất Pogostemin B-C, Pogostemonon A-C và Pogostemon D thể hiện mức hoạt tính yếu với IC<sub>50</sub> trong khoảng 77,28 - 236,08 µM trên 5 dòng tế bào thử nghiệm.

+ Hợp chất Pogostemin A ở nồng độ 52,08 µM có khả năng cảm ứng apoptosis trên tế bào ung thư phổi LU-1, gây ra sự cô đặc hoặc phân mảnh nhân tế bào với tỉ lệ 34,30%; cảm ứng sản sinh caspase-3 với hàm lượng tăng 1,22 lần so với đối chứng

âm ( $P < 0,05$ ); tỉ lệ tế bào apoptosis sớm tăng 14,9% và đặc biệt tỉ lệ tế bào apoptosis muộn tăng 12,6% thông qua kĩ thuật đếm tế bào dòng chảy.

*Hà Nội, ngày      tháng      năm 2023*

**TẬP THỂ HƯỚNG DẪN**

**NGHIÊN CỨU SINH**

**GS. TS. Nguyễn Thị Hoài**

**PGS. TS. Lê Việt Dũng**

**Trần Thị Thùy Linh**