

# TRÍCH YẾU LUẬN ÁN

**Họ và tên nghiên cứu sinh:** Lê Quốc Hùng

**Tên luận án:** 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).

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

**Mã số:** 9720206

**Họ và tên cán bộ hướng dẫn khoa học:**

1. PGS.TS. Phương Thiện Thương

2. PGS.TS. Nguyễn Hữu Tùng

**Cơ sở đào tạo:** Viện Dược liệu

## NỘI DUNG TÓM TẮT

### 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. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.1. Nghiên cứu thẩm định tên khoa học

Theo phương pháp so sánh hình thái, đối chiếu với các khoá phân loại của chi *Salvia* trong các tài liệu chuyên khảo về phân loại thực vật và các mẫu tiêu bản có tên Đan sâm đã được xác định. Kết quả được thẩm định bởi các chuyên gia phân loại thực vật.

#### 2.2. Nghiên cứu về hóa học

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

+ Chiết xuất bằng EtOH, phân đoạn bằng các dung môi có độ phân cực tăng dần.

+ Phân lập và tinh chế các chất bằng sắc ký cột, sử dụng chất hấp phụ là silica gel pha thường, pha đảo RP-C<sub>18</sub>.

- *Phương pháp xác định cấu trúc hóa học các hợp chất:* Xác định cấu trúc của các hợp chất phân lập được dựa trên các thông số vật lý như hình thái, nhiệt độ nóng chảy, các phương pháp phổ: MS, NMR (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR).

- *Định lượng đồng thời các tanshinon chính trong rễ Đan sâm:* bằng phương pháp HPLC

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

\* Mẫu nghiên cứu: Cao ethanol, cao phân đoạn và một số hợp chất phân lập từ rễ cây Đan sâm

\* Đánh giá tác dụng ức chế sự phát triển của 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

### **3. Kết quả chính và kết luận**

#### **3.1. Về thẩm định tên khoa học**

Đã thẩm định được tên khoa học của mẫu Đan sâm nghiên cứu là *Salvia miltiorrhiza* Bunge), họ Hoa môi (Lamiaceae).

#### **3.2. Về hóa học**

- Đã phân lập và xác định cấu trúc hóa học của 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 $\beta$ ,24-dihydroxy ursolic (7), acid 24-hydroxy corosolic (8), acid ursolic (9), acid oleanolic (10), acid maslinic (11), acid asiatic (12), iriflophenon 2-O- $\alpha$ -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, tổng 03 Tan lần lượt là Sapa 3,695 mg/g; Hà Giang 4,607 mg/g, Lai Châu 3,490 mg/g; Lâm Đồng 3,402 mg/g, Trung Quốc 2,052 mg/g..

#### **3.3. Về tác dụng sinh học**

- Cao chiết ethanol 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<sub>50</sub> lần lượt là 6,1; 8,9 và 13,4  $\mu$ M.

- 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<sub>50</sub> từ 8,9-26,8  $\mu$ M. Trong đó, chất số 13 thể hiện tác dụng mạnh nhất (IC<sub>50</sub>=8,9  $\mu$ M).

- Hợp chất **2** thể hiện tác dụng ức chế mạnh ( $IC_{50} < 10 \mu M$ ) trên 03 dòng tế bào ung thư đường ruột bao gồm DLD-1 ( $IC_{50} 6,1 \mu M$ ), COLO 205 ( $IC_{50} 7,2 \mu M$ ), Caco-2 ( $IC_{50} 8,4 \mu M$ ). Ngoài ra, hợp chất này cũng có tác dụng tốt trên dòng tế bào ung thư đường ruột HCT-15 ( $IC_{50} 13,2 \mu M$ ), ung thư tuyến tiền liệt PC-3 ( $IC_{50} 11,2 \mu M$ ), LNCap FGC ( $IC_{50} 13,7 \mu M$ ), ung thư phổi MCF-7 ( $IC_{50} 16,7 \mu M$ ). 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.


Hà Nội, ngày 18 tháng 7 năm 2022

**CÁN BỘ HƯỚNG DẪN**

**NGHIÊN CỨU SINH**



**PGS.TS. Phương Thiện Thương**



**Lê Quốc Hùng**



**PGS. TS. Nguyễn Hữu Tùng**