

NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC CÓ HOẠT TÍNH CHỐNG UNG THƯ TỪ LOÀI SAN HÔ MỀM *SINULARIA CRUCIATA* – HỌ ALCYONIIDAE

Võ Quốc Hùng¹, Đoàn Nguyễn Phương Nhi¹,
Nguyễn Đình Quỳnh Phú¹, Hồ Thị Diệu Trâm¹, Nguyễn Thị Hoài²

(1) Sinh viên Dược 5, Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt:

Đặt vấn đề: Việc tìm kiếm các hoạt chất có hoạt tính sinh học cao từ sinh vật biển ngày càng nhận được sự quan tâm của nhiều nước trên thế giới, trong đó có Việt Nam – một nước có nguồn tài nguyên biển hết sức phong phú và đa dạng. Nghiên cứu này thực hiện trên loài San hô mềm *Sinularia cruciata* Tixier-Durivault - chưa được nghiên cứu tại Việt Nam trước đó, nhằm góp phần tìm kiếm những hợp chất có ý nghĩa trong điều trị, trong đó có bệnh ung thư. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mẫu San hô mềm *Sinularia cruciata*, được lấy tại Khu bảo tồn biển Cồn Cỏ - Quảng Trị. Phân lập các chất bằng sắc ký cột silica gel pha thường, pha đảo, sắc ký lớp mỏng, Sephadex LH 20. Xác định cấu trúc bằng số liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR, phổ khối lượng ESI-MS. **Kết quả & Kết luận:** Đã phân lập và xác định cấu trúc 4 hợp chất là: (1) 5,8-epidioxycholest-6-en-3-ol (2) Cholesterol (3) 1-O-hexadecyl-glycerol (Chimyl alcohol) (4) Glycerol 1-O-octadecyl ether (Batyl alcohol). Trong đó chất (1) đã được công bố trước đó là chất có khả năng chống ung thư tốt.

Từ khóa: *Sinularia cruciata*, 5,8-epidioxycholest-6-en-3-ol, San hô mềm, ung thư.

Abstract:

ANTI-CANCER COMPOUNDS ISOLATED FROM SOFT CORAL *SINULARIA CRUCIATA* - ALCYONIIDAE

Vo Quoc Hung¹, Doan Nguyen Phuong Nhi¹,
Nguyen Dinh Quynh Phu¹, Ho Thi Dieu Tram¹, Nguyen Thi Hoai²

(1) Students of Department of Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Department of Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy

Objectives: Nowadays, bioactive substances isolated from marine organisms which are abundant and varied in Vietnamese sea attracted more and more the attention of scientists in the world and Vietnam as well. We have studied on soft coral *Sinularia cruciata* – Alcyoniidae, which has never been studied in Vietnam before, to find substances which are useful in medical field, especially in anti-cancer therapy. **Materials and method:** Specimens of soft coral *Sinularia cruciata* were collected from Con Co, Quang Tri province in May 2011. Pure compounds were isolated by using Thin Layer Chromatography; Column Chromatography normal phase and inverse phase; Sephadex LH 20. Structures of them were determined by spectral data of Nuclear Magnetic Resonance (NMR), Electrospray Ionization Mass Spectrometry (ESI-MS). **Results & Conclusion:** Structures of 4 compounds were identified: (1) 5,8-epidioxycholest-6-en-3-ol (2) Cholesterol (3) 1-O-hexadecyl-glycerol (Chimyl alcohol) (4) Glycerol 1-O-octadecyl

ether (Batyl alcohol). The substance (1) was demonstrated to have strong anti-cancer effects in previous study.

Key words *Sinularia cruciata*, *Alcyoniidae*, 5,8-epidioxycholest-6-en-3-ol, soft coral, cancer.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, việc tìm kiếm các hợp chất có hoạt tính sinh học từ sinh vật biển đang ngày càng nhận được sự quan tâm của nhiều nhà khoa học cũng như các tập đoàn dược phẩm lớn trên thế giới. Biển trên trái đất chiếm đến 70% diện tích bề mặt với hơn 300.000 loài động thực vật đã được biết. Trong một báo cáo tổng hợp [3], đến những năm gần đây, từ một phần nhỏ số loài sinh vật biển được nghiên cứu đã có rất nhiều hợp chất được phân lập, trong đó nhiều thành phần có hoạt tính sinh học cao, có giá trị đã được đưa ra thị trường như thuốc trị ung thư Ara-C (Cytarabin) tách từ Hải miên *Cytotethy cryta*, thuốc kháng sinh Phycocrythin có nguồn gốc từ các loài Tảo đỏ [3].

Việt Nam sở hữu tài nguyên biển với chiều dài hơn 3.000 km và hơn 1 triệu km² diện tích nằm trong vùng Thái Bình Dương. Thống kê cho thấy đã có khoảng 12.000 loài sinh vật biển được biết đến, 405 mẫu sinh vật biển thuộc 134 loài đã được thu thập tại các vùng biển Bắc, Trung, Nam Việt Nam và được sàng lọc hoạt tính sinh học. Kết quả thu được, có 60,9% mẫu có hoạt tính kháng sinh khá mạnh, 106/405 mẫu thể hiện hoạt tính kháng tế bào ung thư, nhiều hoạt chất lần đầu tiên tìm thấy trong tự nhiên được công bố. Trong số đó, các nghiên cứu về San hô mềm chỉ mới chiếm một phần nhỏ (58/405 mẫu, chiếm 14,3%) với hoạt tính chống ung thư trên tế bào người là: 11,8% kháng 1 dòng tế bào; 9,1% kháng 2 dòng và 8% kháng 3 dòng tế bào ung thư trên tổng số mẫu có hoạt tính ở mỗi dòng. Tỷ lệ kháng ung thư chiếm 17,2% tổng số mẫu San hô mềm thu thập được [3]. Như vậy có thể thấy San hô mềm là một đối tượng nhiều tiềm năng nhưng cho đến nay vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Với lý do đó, nhằm mục tiêu tìm kiếm các hợp chất có hoạt tính sinh học cao, phục vụ

điều trị bệnh cho con người, chúng tôi thực hiện đề tài “**Nghiên cứu thành phần hóa học có hoạt tính chống ung thư từ loài San hô mềm *Sinularia cruciata* – Họ *Alcyoniidae***”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nguyên liệu là toàn cây San hô mềm – tên khoa học *Sinularia cruciata* - họ *Alcyoniidae*. Mẫu thu tại Khu bảo tồn biển Cồn Cỏ - Quảng Trị vào tháng 5 năm 2011. Tên khoa học được xác định bởi PGS.TS. Đỗ Công Thung – Viện Tài nguyên Môi trường biển Hải Phòng. Mẫu được rửa sạch, thái nhỏ, phơi sấy ở 50 – 60°C, xay thành bột thô và bảo quản nơi khô thoáng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp

- Tạo dịch chiết toàn phần bằng phương pháp ngâm và chiết siêu âm với máy Amsco Reliance Sonic 550.

- Chiết xuất phân đoạn bằng các phương pháp chiết lỏng-lỏng, rắn-lỏng.

- Phân lập các chất tinh khiết bằng sắc ký cột silica gel pha thường (Silica gel 60 0,040-0,063mm (230-400 mesh ASTM), Merck); silica gel pha đảo YMC (30-50 µm, Fuji Silisila Chemical Ltd.); Sephadex LH-20. Theo dõi các phân đoạn bằng sắc ký lớp mỏng pha thường, pha đảo (TLC-Silicagel 60 F₂₅₄ Merck, 1.05554.0001). Phát hiện vết chất bằng đèn tử ngoại ở hai bước sóng 254 nm và 366 nm hoặc dùng thuốc thử là dung dịch H₂SO₄ 10% phun đều lên bản mỏng, sấy khô rồi hơi nóng từ từ đến khi hiện màu^[1].

- Xác định cấu trúc các hợp chất phân lập được dựa trên các phương pháp phổ bao gồm: phổ cộng hưởng từ hạt nhân một chiều (¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT) và hai chiều (HMBC, HSQC); phổ khối lượng ESI-

MS^{[2],[5]}. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân đo trên máy Bruker Avance AM500 FT-NMR tại Viện Hoá học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, chất chuẩn nội là tetramethyl silan. Phổ khối lượng đo trên máy LC-MSD-Trap-SL tại Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.2.2 . Tiến hành

Bột San hô mềm (SHM) khối lượng 11,2 kg được chiết siêu âm 3 đợt với methanol tuyệt đối, mỗi đợt 3 lần, cách nhau 15 phút, mỗi lần trong 1 giờ ở 56°C. Dịch chiết thu được đem cô quay hút chân không ở 56°C thành cặn ở dạng cao đặc. Phân tán cặn trong nước, sau đó lắc với các dung môi có độ phân cực tăng dần là n-hexan, chloroform, ethylacetat và n-butanol. Cô quay cất thu hồi các phân đoạn dung môi dưới áp suất giảm được các cặn, ký hiệu theo thứ tự từ SHM-A đến SHM-D, phần dịch nước còn lại ký hiệu SHM-E.

Cặn SHM-B được tiến hành chiết pha rắn với hệ dung môi chloroform : acetone lần lượt với tỷ lệ 100:1, 50:1, 25:1, 10:1, 5:1, 1:1 và acetone 100%, thể tích 0,5 lít mỗi hệ, thu được 7 phân đoạn ký hiệu từ B1 đến B7. Phân đoạn B5 được triển khai trên cột silica gel pha thường bằng hệ chloroform : ethylacetat (35:1). Theo dõi các phân đoạn thu được bằng SKLM, các phân đoạn giống nhau được gộp chung, thu được 3 phân đoạn, ký hiệu từ B5A đến B5C. B5A được phân lập trên cột silica gel pha đảo với hệ khai triển là acetone : nước (10:1), thu được 2 phân đoạn B5A1 và B5A2. B5A1 tiếp tục được phân lập trên cột silica gel pha đảo với hệ acetone : nước (10:1,5) thu được chất tinh khiết là **B5A1A** (8 mg). Phân đoạn B6 được triển khai trên cột silica gel pha thường với hệ n-hexan : ethylacetat (30:1) thu được 4 phân đoạn từ B6A đến B6D. B6B được triển khai trên cột silica gel pha đảo với hệ acetone : nước (8:1) thu được chất tinh khiết là **B6B1** (6 mg).

Phân đoạn SHM-D được phân lập trên cột

silica gel pha thường với hệ dung môi khai triển chloroform : methanol (40:1) thu được 5 phân đoạn khác nhau. Phân đoạn ra đầu tiên được khai triển tiếp với sắc ký cột silica gel pha đảo với hệ acetone : nước (8:1) thu được 2 phân đoạn ký hiệu D1 và D2. D2 được phân lập bằng cột Shephadex LH 20 với dung môi là MeOH 100%, thu được 2 chất tinh khiết là **D2A** (5 mg) và **D2B** (6,6 mg).

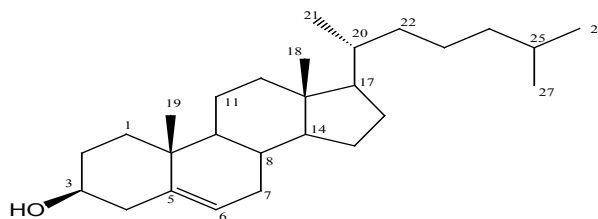
3. KẾT QUẢ

Nhận dạng cấu trúc các hợp chất phân lập được:

B5A1A: Dạng tinh thể hình kim, màu trắng. Thử nghiệm trên sắc ký lớp mỏng với thuốc thử là dung dịch H₂SO₄ 10% rồi hơi nóng từ từ cho màu tím hồng, sau đó chuyển dần sang tím xanh gợi ý đây có thể là một steroid. Phổ ¹H-NMR của **B5A1A** đặc trưng cho một hợp chất steroid với sự xuất hiện các tín hiệu của 5 nhóm methyl tại δ 1,00 (3H, s, H-19), 0,91 (3H, s, H-21), 0,86 (6H, d, *J* = 6,5 Hz), H-26, 27) và 0,68 (3H, s, H-18), tín hiệu của proton olefin tại δ 5,35 (1H, br d, *J* = 5,0 Hz, H-6), và tín hiệu của proton gắn với carbon có nối với nguyên tử oxy tại δ 3,52 (1H, m, H-3). Phổ ¹³C-NMR của **B5A1A** xuất hiện 27 tín hiệu carbon. Trên các phổ DEPT xuất hiện các tín hiệu của: 11 nhóm CH₂ tại δ 37,2 (t, C-1), 31,6 (t, C-2), 42,2 (t, C-4), 31,8 (t, C-7), 21,1 (t, C-11), 39,8 (t, C-12), 24,3 (t, C-15), 28,3 (t, C-16), 36,1 (t, C-22), 23,8 (t, C-23) và 39,5 (t, C-24); 5 tín hiệu CH₃ tại δ 22,5 (q, C-26), 22,8 (q, C-27), 11,9 (q, C-18), 19,4 (q, C-19) và 18,7 (q, C-21); 8 tín hiệu CH tại δ 71,8 (d, C-3), 121,7 (d, C-6), 31,8 (d, C-8), 50,1 (d, C-9), 35,7 (d, C-20), 28,0 (d, C-25), 56,7 (d, C-14), 56,1 (d, C-17) và 3 tín hiệu C tại δ 140,7 (s, C-5), 36,5 (s, C-10), 42,3 (s, C-13). Trong đó một nối đôi được xác định bởi hai tín hiệu tại δ 140,7 (C) và 121,7 (CH), một carbon có nối với nguyên tử oxy tại δ 71,8 (d, C-3) đặc trưng cho cấu hình 3β-OH. Những dữ kiện

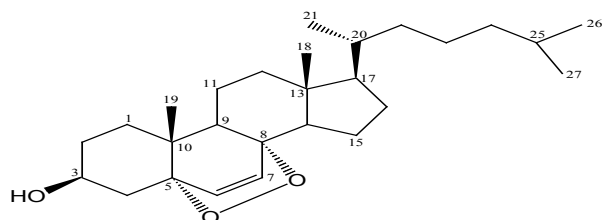
phổ trên gợi ý tới một hợp chất cholesterol, một steroid rất phổ biến ở động vật. Từ những phân tích nêu trên, số liệu phổ ^{13}C -NMR được so sánh trực tiếp với các số liệu phổ của hợp chất Cholesterol^[8]. Sự phù hợp hoàn toàn về các giá trị phổ tương ứng cho phép khẳng định hợp chất **B5A1A** là **Cholesterol**.

B6B1: Dạng tinh thể hình kim màu trắng. Phổ ^1H -NMR của **B6B1** đặc trưng cho một hợp chất steroid, trong đó xuất hiện các tín hiệu của 5 nhóm methyl tại δ 0,86 (3H, s), 0,90 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 0,90 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 0,92 (3H, s), 0,96 (3H, d, $J = 6,5$ Hz); các proton olefin tại δ 6,30 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) và 6,55 (1H, d, $J = 8,5$ Hz); một proton gắn với carbon có nối với nguyên tử oxy tại δ 3,80 (1H, m). Phổ ^{13}C -NMR xuất hiện các tín hiệu của một steroid 27 carbon gồm có 4 carbon bậc bốn, 8 methin, 10 methilen và 5 methyl. Một nối đôi bị thế 2 lần được xác định tại δ 130,77 (d)/135,40 (d); 2 carbon bậc 4 nối với nguyên tử oxy tại δ 79,46 (s) và 82,16 (s), 1 carbon methin gắn với nguyên tử oxy tại δ 66,44 (d). Từ các phân tích nêu trên có thể sơ bộ xác định được **B6B1** có bộ khung carbon tương tự như của hợp chất cholesterol. Tuy nhiên đã có sự chuyển dịch vị trí của liên kết đôi và sự xuất hiện 2 carbon bậc bốn gắn với nguyên tử oxy. Độ chuyển dịch hóa học tương đối cao tại các vị trí carbon bậc bốn liên kết với nguyên tử oxy gợi ý tới sự có mặt của một cầu peroxid. Cấu trúc hóa học của **B6B1** được so sánh với 5,8-epidioxycholest-6-en-3-ol^[8] cho thấy có sự trùng khớp hoàn toàn ở các giá trị tương ứng về số liệu phổ ^{13}C -NMR và các đặc tính lý, hóa. Như vậy hợp chất **B6B1** được xác định là 5,8-epidioxycholest-6-en-3-ol.



Hình 1. Cấu trúc hóa học của **B5A1A**

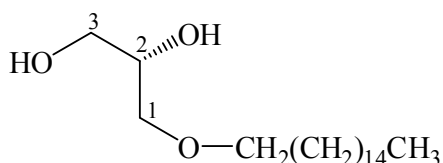
D2A: Dạng kết tinh màu trắng, phổ khối lượng ESI-MS xuất hiện tín hiệu tại m/z 317.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ tương ứng với công thức phân tử $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_3$, $M = 316$. Trên phổ ^1H -NMR của **D2A** xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của các nhóm oximetin và oximethylen tại δ 3,86 (1H, m), 3,71 (1H, dd, $J = 5,0, 11,0$ Hz), 3,64 (1H, dd, $J = 3,0, 11,0$ Hz), 3,52 (2H, m) và 3,45 (2H, m); các proton của các nhóm OH tại δ 2,64 (1H, br s) và δ 2,17 (1H, br s); một nhóm methyl tại δ 0,88 (3H, s) và các nhóm methylen tại δ 1,57 (2H, m) và 1,26 (28H, br s). Trên phổ ^{13}C -NMR xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của một mạch dài carbon no tại δ 31,94 (t), 29,71 (t), 29,67 (t), 29,62 (t), 29,60 (t), 29,47 (t), 29,37 (t), 26,10 (t), 22,70 (t) và 14,12 (q). Các tín hiệu của một gốc glycerin bị thế một vị trí và không đối xứng $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ cũng được khẳng định bởi sự xuất hiện các tín hiệu carbon tại δ 72,54 (t, C-1), 70,45 (d, C-2), 64,33 (t, C-3) và 71,89 (t, C-1'). Sự phù hợp về giá trị độ quay quang của **D2A** với (*S*)-Chimyl cùng với việc tất cả các ether glycerid đã phân lập được cho đến nay đều ở dạng cấu hình (*S*) cho phép dự đoán cấu hình tại vị trí C-2 là dạng (*S*). Các phân tích đã nêu cho phép khẳng định **D2A** là một glycerol mono alkyl ether. Số liệu phổ NMR của **D2A** được so sánh với các số liệu đã được công bố của 1-*O*-hexadecyl-glycerol (Chimyl alcohol) và thấy sự phù hợp hoàn toàn ở các vị trí tương ứng^[12]. Ngoài ra sự xuất hiện peak ion phân tử tại m/z 317.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ tương ứng với công thức phân tử $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_3$, $M = 316$ cho phép xác định chính xác độ dài của mạch carbon no của **D2A**. Từ những dữ kiện trên cho phép khẳng định hợp chất **D2A** là 1-*O*-hexadecyl-glycerol (Chimyl alcohol).



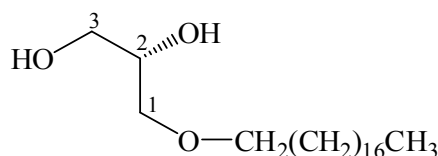
Hình 2. Cấu trúc hóa học của **B6B1**

D2B: Cũng có dạng tinh thể màu trắng. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của **D2B** gần như trùng khớp hoàn toàn với **D2A** ngoại trừ giá trị tích phân của peak cộng hưởng tại δ 1,26 (32H, br s) lớn hơn so với **D2A**. Như vậy có thể dự đoán rằng cấu trúc hóa học của hợp chất này hoàn toàn tương tự như của **D2A** và chỉ có mạch carbon no dài hơn mà thôi. Phổ khối lượng (ESI-MS)

được đo để khẳng định chính xác số carbon tăng thêm. Việc xuất hiện peak ion phân tử tại m/z 345,3 trên phổ positive ESI-MS cho phép khẳng định hợp chất này có độ dài mạch carbon no lớn hơn so với **D2A** là 2 carbon. Từ tất cả các phân tích đã nêu, **D2B** được nhận dạng là **glycerol 1-O-octadecyl ether (Batyl alcohol)**^[12].



Hình 3. Cấu trúc hóa học của **D2A**



Hình 4. Cấu trúc hóa học của **D2B**

4. BÀN LUẬN

Hợp chất **B6B1** thuộc nhóm epidioxysterol, nhóm chất được báo cáo có hoạt tính chống các dòng tế bào khối u như: vú, phổi, dạ dày, thận, kết tràng, buồng trứng, thần kinh trung ương, tuyến tiền liệt và u sắc tố ác tính, ngoài ra còn kháng tế bào ung thư máu dòng lympho T^[10]. Hoạt lực tác dụng (giá trị IC_{50}) của **B6B1** đã được xác định với các dòng ung thư như ung thư biểu mô ở người (KB) - IC_{50} 2,0 $\mu\text{g/mL}$, ung thư màng tử cung (FL) - IC_{50} 3,93 $\mu\text{g/mL}$ và ung thư gan ở người (Hep-2) - IC_{50} 2,4 $\mu\text{g/mL}$ trong thử nghiệm in vitro^[8].

Alkoxyglycerol hay alkylglycerol có cấu trúc chung $\text{CH}_2\text{OH-CHOH-CH}_2\text{-OR}$ (với R là gốc carbon mạch thẳng) là nhóm hợp chất tồn tại một lượng nhỏ trong các sản phẩm thiên nhiên. Chúng chiếm tỉ lệ đáng kể trong các cơ quan tạo máu của động vật có vú, nhất là tủy xương, có trong sữa mẹ và được tìm thấy nhiều nhất trong tự nhiên ở gan của một số loài cá mập. Tùy vào gốc R mà có nhiều loại alkylglycerol, trong đó phổ biến nhất là Chimyl-, Batyl- và Selachyl-alcohol (bộ khung tương tự Batyl alcohol nhưng có một liên kết đôi)^[7]. Alkylglycerol có vai trò là tác nhân chống ung thư trong một vài thử nghiệm lâm sàng, làm giảm tác dụng phụ khi điều trị bằng phương pháp xạ trị nhờ tăng cường hệ

miễn dịch. Có nghiên cứu cho thấy khả năng “mở” hàng rào máu não để tạo điều kiện thuận lợi cho thuốc đi vào thần kinh trung ương của alkylglycerol^[14]. Chimyl alcohol (**D2A**) là hoạt chất đã được chứng minh làm giảm nhồi máu cơ tim cũng như hạn chế tổn thương do tái tuần hoàn sau nhồi máu^[11]. Ngoài ra nó còn kích thích sự tạo máu^[9]. Batyl alcohol (**D2B**) được nghiên cứu cho thấy đây là một tác nhân hoạt hóa quá trình viêm ở đại thực bào của chuột^[15]. Nghiên cứu in vitro gần đây đã chứng minh vai trò của Batyl alcohol trong việc làm giảm nồng độ của các adipokine kháng viêm, IL-10 và adiponectin một cách rõ rệt. Nhưng khi được diester hóa với acid linoleic liên hợp thì hợp chất tạo thành lại thể hiện khả năng kháng viêm tốt^[6].

Bốn hợp chất đã được phân lập cũng được tìm thấy trong nhiều sinh vật biển khác, như loài hải miên *Xestospegia testunidaria* ở biển Việt Nam^[4]. **B6B1** còn tìm thấy trong loài nhím biển *Diadema setosum*^[8]. Trong các sterol chiết xuất từ các loài *Sinularia* khác cũng được báo cáo là có khung 5,8-epidioxysterol và có hoạt tính chống ung thư^[13]. Tuy nhiên, đây là lần đầu tiên chúng được phân lập ở loài *Sinularia cruciata* tại vùng biển Việt Nam và các hợp chất này đều có hoạt tính sinh học tốt. Điều này mở ra những triển vọng mới trong

việc nghiên cứu và ứng dụng các hợp chất này vào làm thuốc phòng và chữa bệnh cho người.

5. KẾT LUẬN

Từ loài San hô mềm *Sinularia cruciata* - Alcyoniidae, thu mẫu tại Khu bảo tồn biển Cồn Cỏ - Quảng Trị, bằng các phương pháp chiết xuất và sắc ký kết hợp đã phân lập và xác định cấu trúc được 4 chất là 5,8-epidioxycholest-6-en-3-ol, Cholesterol, 1-*O*-hexadecyl-glycerol

(Chimyl alcohol) và Glycerol 1-*O*-octadecyl ether (Batyl alcohol). Đây là thông báo đầu tiên về hóa học của loài *Sinularia cruciata* ở biển Việt Nam.

Lời cảm ơn: Công trình nghiên cứu này được hoàn thành với sự giúp đỡ của PGS.TS. Phan Văn Kiệm và các đồng nghiệp tại Viện Hóa Sinh Biển - Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam - 18 Hoàng Quốc Việt - Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Đàn, Nguyễn Viết Tựu (1985), *Phương pháp nghiên cứu hóa học cây thuốc*, Nxb. Y học, Thành phố Hồ Chí Minh.
2. Nguyễn Hữu Đình, Trần Thị Đà (1999), *Ứng dụng một số phương pháp phổ nghiên cứu cấu trúc phân tử*, Nxb. Giáo dục, Hà Nội.
3. Châu Văn Minh (2006), *Nghiên cứu khả năng khai thác và sử dụng nguồn dược liệu biển Việt Nam*, Tuyển tập các kết quả chủ yếu của chương trình “Điều tra cơ bản và nghiên cứu ứng dụng công nghệ biển”, Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên, tr. 176-293.
4. Nguyễn Xuân Cường, Trần Anh Tuấn, Nguyễn Thu Phương, Vũ Văn Thành, Phan Văn Kiệm, Châu Văn Minh (2007), *Nghiên cứu thành phần hóa học của loài hải miên *Xestospegia testudinaria* thu thập tại Việt Nam*, Tạp chí Khoa học và Công nghệ, 45(3), tr. 43-50.
5. Trần Văn Sung (2002), *Phổ cộng hưởng từ hạt nhân trong hoá hữu cơ*, Nxb. Đại học Quốc gia, Hà Nội, 1.
6. Aurelio Ocaña, Cristina Gómez-Asensio, Elena Arranz-Gutiérrez, Carlos Torres and Francisco Javier Señoráns, et al (2010), *In vitro study of the effect of diesterified alkoxyglycerols with conjugated linoleic acid on adipocyte inflammatory mediators*, Lipids in Health and Disease, 9(1), pg. 1-12.
7. Brohult, A.; Brohult, J.; Brohult, S. (1970), *Biochemical effects of alkoxyglycerols and their use in cancer therapy*, Acta Chem. Scand., 24, pg. 730–732.
8. Chau Van Minh, Phan Van Kiem, Le Mai Huong and Young Ho Kim (2004), *Cytotoxic constituents of *Diadema setosum**, Archives of Pharmacal Research, Pharmaceutical society Korea, 27, pg. 734-737.
9. Hallgren, B.; Larsson, S. (1962), *The glyceryl ethers in man and cow*, J. Lipid Res., 3, pg. 39–43.
10. Kathryn Elizabeth Clark (2008), *Marine chemical ecology: The search for sequestered and bioactive compounds in the sea hares *Dolabrifera dolabrifera* and *Stylocheilus striatus* and in their preferred food, the cyanobacterium, *Lyngbya majusculai**, McGill University.
11. Maulik N, Tosaki A, Engelman RM, Cordis GA, Das DK (1994), *Myocardial salvage by chimyl alcohol: possible role of peroxisomal dysfunction in reperfusion injury*, Ann N Y Acad Sci., 723(1), pg 380-384.
12. Parvataneni Radhika, Vadali Lakshmana Rao, Hartmut Laatsch (2004), *Chemical Constituents of a Marine Soft Coral of the Genus *Lobophytum**, Chemical pharmaceutical bulletin, 52(11), pg. 1345-1348.
13. Sheu, H. J., Chang, K. C. and Duh, C. Y. (2000), *A cytotoxic 5 α ,8 α -epidioxysterol from a soft coral *Sinularia* species*, J. Nat. Prod., 63,pg 149-151.
14. Tommaso Iannitti, Beniamino Palmieri (2010), *An Update on the Therapeutic Role of Alkylglycerols*, Mar. Drugs, 8, pg. 2267-2300.
15. Yamamoto N, St Claire DA Jr, Homma S, Ngwenya BZ (1988), *Activation of Mouse Macrophages by Alkylglycerols*, Inflammation Products of Cancerous Tissues, Cancer Res., 48(21), pg. 6044-6049.