

Hoạt tính sinh học của các flavonoid phân lập từ cặn chiết ethyl acetate của lá cây Xén mủ *Garcinia mackeaniana*

Nguyễn Thị Thu Hà^{1,2*}, Nguyễn Thanh Trà^{1,2}, Lê Thị Tú Anh^{1,2}, Bá Thị Châm^{1,2},
Ninh Thế Sơn^{1,2}, Nguyễn Thị Thùy Linh^{1,2}, Lê Thị Hải Yến³

¹Viện Hóa học, Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam, 18 Hoàng Quốc Việt, phường Nghĩa Đô, quận Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

²Học viện KH&CN, Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam, 18 Hoàng Quốc Việt, phường Nghĩa Đô, quận Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

³Trường Cao đẳng Y tế Hà Nội, 35 Đoàn Thị Điểm, phường Quốc Tử Giám, quận Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 20/9/2022; ngày chuyển phản biện 23/9/2022; ngày nhận phản biện 17/10/2022; ngày chấp nhận đăng 20/10/2022

Tóm tắt:

Bảy hợp chất flavonoid phân lập từ cặn chiết ethyl acetate (EtOAc) của lá cây Xén mủ *Garcinia mackeaniana* bao gồm 2'',6''-di-*O*-acetyl vitexin (1), 2''-*O*-acetyl vitexin (2), vitexin (3), amentoflavone (4), apigenin (5), kaempferol (6) và quercetin (7) đã được đánh giá các hoạt tính sinh học. Kết quả cho thấy, 2 hợp chất (6) và (7) đều thể hiện hoạt tính chống oxy hóa mạnh với giá trị IC_{50} lần lượt là $9,5 \pm 0,38$ và $7,4 \pm 0,30$ $\mu\text{g/ml}$. Hợp chất (6) có tác dụng ức chế sản sinh nitric oxit (NO) trên tế bào RAW 264.7 ở mức khá (IC_{50} là $63,86 \pm 2,86$ $\mu\text{g/ml}$) với tỷ lệ sống sót 81,84% ở nồng độ 128 $\mu\text{g/ml}$. Hợp chất (3) có hoạt tính gây độc trên các dòng tế bào ung thư MCF7 và LU-1 với giá trị IC_{50} lần lượt là $8,0 \pm 0,2$ và $9,68 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$. Hợp chất (5) và (7) có hoạt tính mạnh trên KB và HepG2 với giá trị IC_{50} lần lượt là $8,5 \pm 0,35$ và $6,79 \pm 0,2$ $\mu\text{g/ml}$. Các hợp chất (1-7) đều không gây độc trên dòng tế bào lành HEK-293 và không có hoạt tính trên các chủng vi sinh vật kiểm định gram dương.

Từ khóa: flavonoid, *Garcinia mackeaniana*, hoạt tính chống oxy hóa, hoạt tính gây độc tế bào, hoạt tính kháng viêm, hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định.

Chỉ số phân loại: 1.6

1. Đặt vấn đề

Chi *Garcinia* là một trong những chi lớn thuộc họ *Clusiaceae*, gồm 390 loài và phân bố rộng rãi ở châu Á và châu Phi. Chi *Garcinia* bao gồm nhiều cây thuốc có chứa các hoạt chất chữa bệnh tiềm năng và được sử dụng trong y học cổ truyền của nhiều nước trên thế giới [1, 2]. Các nghiên cứu về hóa thực vật cho thấy, chi *Garcinia* bao gồm nhiều loại hợp chất như axit hữu cơ, benzophenones, phloroglucinols, axit béo và terpenoit, nhưng chủ yếu là những xanthone và flavonoid. Những loài trong chi này cung cấp một nguồn tự nhiên phong phú các hợp chất hoạt tính sinh học với tác dụng chống viêm, khả năng chống ung thư, chống oxy hóa, kháng u, kháng nấm, kháng histaminic, các đặc tính kháng sinh, kháng vi khuẩn, kháng vi rút, bảo vệ tim mạch... [3]. Cho đến nay, đã có nhiều loài trong chi *Garcinia* được tiến hành nghiên cứu, hướng tới việc khám phá các công dụng truyền thống của chúng, phân lập các phân tử mới, khuyến khích nghiên cứu tiền lâm sàng và để hiểu cơ chế hoạt động, từ đó giúp phát triển các ứng cử viên thuốc mới với ít tác dụng phụ hơn [3, 4]. Ngoài ra, các biện pháp phải được thực hiện để tăng cường bảo tồn loài *Garcinia* đặc hữu có nguy cơ tuyệt chủng. Ở Việt Nam, chi *Garcinia* bao gồm khoảng 31 loài, trong đó loài *G. mackeaniana* phân bố ở vùng núi

Sa Pa (Lào Cai) và Thuận Châu (Sơn La) [5]. Trong quá trình tìm kiếm các hợp chất hoạt tính sinh học từ loài thực vật này, chúng tôi đã công bố một số báo cáo về hóa thực vật với nhiều hoạt tính sinh học thú vị [6-12]. Bài báo này tập trung vào việc đánh giá các hoạt tính sinh học của các hợp chất flavonoid phân lập được bao gồm hoạt tính kháng viêm, gây độc tế bào, chống oxy hóa và kháng vi sinh vật kiểm định.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Lá cây Xén mủ *G. mackeaniana* thu hái tại tỉnh Sơn La vào tháng 1/2018 và được giám định bởi TS Nguyễn Quốc Bình - Viện Sinh thái và Tài nguyên Sinh vật. Mẫu tiêu bản (VN-1641) lưu giữ tại Phòng Hóa sinh Ứng dụng, Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Từ cặn EtOAc đã phân lập và xác định cấu trúc của 7 hợp chất flavonoid dựa trên dữ liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), phổ khối lượng (MS) và so sánh với các tài liệu tham khảo công bố trước đó [6]. 7 hợp chất flavonoid bao gồm 2'',6''-di-*O*-acetyl vitexin (1), 2''-*O*-acetyl vitexin (2), vitexin (3), amentoflavone (4), apigenin (5), kaempferol (6) và quercetin (7) (hình 1).

*Tác giả liên hệ: Email: thuha.vast@gmail.com

Biological activity evaluation of flavonoids from the EtOAc extract of the leaves of *Garcinia mackeaniana*

Thi Thu Ha Nguyen^{1,2*}, Thanh Tra Nguyen^{1,2},
Thi Tu Anh Le^{1,2}, Thi Cham Ba^{1,2}, The Son Ninh^{1,2},
Thi Thuy Linh Nguyen^{1,2}, Thi Hai Yen Le³

¹Institute of Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology (VAST),
18 Hoang Quoc Viet Street, Nghia Do Ward, Cau Giay District, Hanoi, Vietnam

²Graduate University of Science and Technology, VAST,
18 Hoang Quoc Viet Street, Nghia Do Ward, Cau Giay District, Hanoi, Vietnam

³Hanoi Medical College,
35 Doan Thi Diem Street, Quoc Tu Giam Ward, Dong Da District, Hanoi, Vietnam

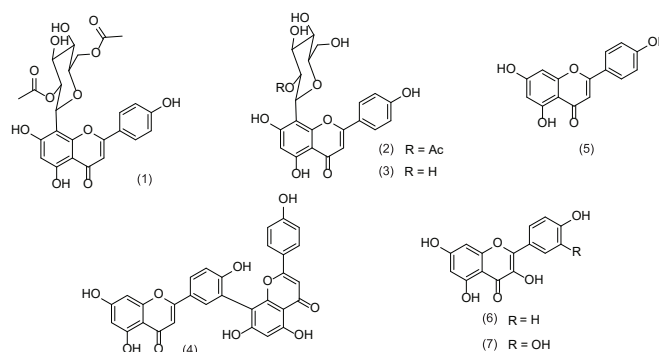
Received 20 September 2022; revised 17 October 2022; accepted 20 October 2022

Abstract:

Seven flavonoid compounds isolated from the EtOAc extract of *Garcinia mackeaniana* leaves include 2'',6''-di-*O*-acetyl vitexin (1), 2''-*O*-acetyl vitexin (2), vitexin (3), amentoflavone (4), apigenin (5), kaempferol (6), and quercetin (7) were evaluated for biological activities. Results showed that both compounds (6) and (7) exhibited strong antioxidant activity with IC₅₀ values of 9.5±0.38 and 7.4±0.30 µg/ml, respectively. Compound (6) had a moderate inhibitory effect on NO production on RAW 264.7 cells (IC₅₀ of 63.86±2.86 µg/ml) with a survival rate of 81.84% at 128 µg/ml. Compound (3) exhibited cytotoxic activity against cancer cell lines MCF7 and LU-1 with IC₅₀ values of 8.0±0.2 and 9.68±0.5 µg/ml, respectively. Compounds (5) and (7) demonstrated strong activity on KB and HepG2 with IC₅₀ values of 8.5±0.35 and 6.79±0.2 µg/ml. Compounds (1-7) were non-toxic on normal cell lines HEK-293 and were inactive against gram-positive test strains.

Keywords: antibacterial, anti-inflammatory, antioxidant, cytotoxicity, flavonoid, *Garcinia mackeaniana*.

Classification number: 1.6



Hình 1. Các hợp chất flavonoid phân lập từ lá cây Xén mủ *G. mackeaniana*.

Các hợp chất thử nghiệm được hòa tan bằng dimethyl sulfoxide (DMSO) và nước deion để tạo thành một dãy các nồng độ (128, 32, 8, 2 và 0,5 µg/ml) trước khi tiến hành các phép thử sinh học. Nồng độ DMSO ở các mẫu thử nhỏ hơn 1% trong các thí nghiệm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Hoạt tính ức chế sản sinh NO: Tế bào RAW 264.7 (ATCC® TIB-71™) được nuôi trong môi trường Dulbecco's modified eagle medium (DMEM), bổ sung 10% huyết thanh, 1% kháng sinh ở 37°C, 5% CO₂. Trên đĩa 96 giếng, tế bào có nồng độ 3×10⁴ tế bào/giếng, được ủ trong đĩa 96 giếng qua đêm. Các nồng độ khác nhau của các mẫu được thêm vào các giếng trước khi bị kích thích với Lipopolysaccharide (LPS) trong 24 giờ. Dung dịch huyền phù tế bào được sử dụng để đánh giá khả năng ức chế NO bằng bộ thuốc thử Griess [13]. Độ hấp thụ được xác định bằng máy quang phổ ở bước sóng 540 nm. Số tế bào còn lại được sử dụng để kiểm tra khả năng sống bằng thuốc thử 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) theo mô tả của T. Mosmann (1983) [14]. N^G-Methyl-L-arginine acetate (L-NMMA) được sử dụng làm chất tham khảo.

Hoạt tính gây độc tế bào: Phép thử MTT [14] được sử dụng để đánh giá độc tính tế bào trên các dòng ung thư biểu mô (KB, ATCC CCL-17™), ung thư gan (HepG2, ATCC HB-8065™), ung thư phổi (SK-LU-1, ATCC HTB-57™), ung thư vú (MCF7, ATCC HTB-22™) và dòng tế bào lành thận phôi người (HEK-293, ATCC CRL-1573™). Trên đĩa 96 giếng, 190 µl tế bào có nồng độ 3×10⁴ tế bào/ml được ủ với 10 µl mẫu thử ở các nồng độ khác nhau trong 72 giờ. Sau đó, mỗi giếng thử được bổ sung 10 µl dung dịch MTT (5 mg/ml) và ủ tiếp trong 4 giờ. 100 µl DMSO được thêm vào mỗi giếng để hòa tan các tinh thể formazan. Máy quang phổ Biotek Epoch 2 được sử dụng để xác định độ hấp thụ của mỗi giếng thử ở bước sóng 540 nm. Phần trăm ức chế sự phát triển tế bào được xác định bằng sự giảm độ hấp thụ của giếng thử so với giếng đối chứng. Ellipticine được sử dụng là chất tham khảo. Giá trị IC₅₀ được tính dựa trên số liệu phần trăm ức chế và phần mềm máy tính Rawdata.

Hoạt tính bắt gốc tự do DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl): Khả năng chống oxy hóa của các hợp chất được đánh giá bằng thử nghiệm loại bỏ gốc tự do DPPH [11]. Dung dịch DPPH pha trong methanol (MeOH) có nồng độ 1 mM và kết hợp với các nồng độ khác nhau của mẫu thử. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trên đĩa 96 giếng. Sau 30 phút, độ hấp thụ của phản ứng được đọc trên máy quang phổ Biotek Epoch 2 ở bước sóng 517 nm. Giá trị IC_{50} được tính toán dựa trên số liệu đo độ hấp thụ của dung dịch sau phản ứng. Phép thử được lặp lại 3 lần. Sai số thực nghiệm tính bằng phần mềm Excel. Resveratrol được sử dụng làm chất tham khảo.

Hoạt tính kháng vi sinh vật: Khả năng kháng các chủng vi sinh vật được đánh giá theo phương pháp pha loãng trên môi trường lỏng [12]. Các chủng vi sinh vật gram dương bao gồm *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* và *Lactobacillus fermentum* được lưu giữ ở nhiệt độ $-80^{\circ}C$. Trước khi thử nghiệm, chúng được hoạt hóa bằng môi trường nuôi cấy và điều chỉnh nồng độ đạt 5×10^5 CFU/ml cho thử nghiệm sinh học. Trên đĩa 96 giếng, 10 μ l mẫu thử ở các nồng độ được ủ với 190 μ l dung dịch vi khuẩn ở $37^{\circ}C$ trong thời gian 16-20 giờ. Đối chứng dương là giếng có vi khuẩn sinh trưởng và đối chứng âm là giếng chỉ có môi trường nuôi cấy. Ampicillin được sử dụng là chất tham khảo. Giá trị IC_{50} được tính toán dựa trên số liệu đo độ đục tế bào bằng máy quang phổ Biotek Epoch 2 ở bước sóng 595 nm và phần mềm Rawdata.

3. Kết quả và bàn luận

Gốc tự do NO được sản sinh ở nhiều loại tế bào khác nhau. Dạng NO có mặt ở các tế bào như đại thực bào, nguyên bào sợi hay tế bào gan thường được sản sinh với lượng lớn khi xuất hiện các đáp ứng viêm [15]. Một phương pháp được sử dụng để xác định gián tiếp NO là đo màu các thành phần sản phẩm của nó là nitrate và nitrite. Cặn chiết EtOAc và các hợp chất (1-7) được đánh giá tác dụng kháng viêm dựa trên khả năng ức chế sản sinh NO trên dòng tế bào đại thực bào chuột Raw 264.7 được kích thích bởi LPS. L-NMMA được sử dụng là chất đối chứng trong thí nghiệm này. IC_{50} của các hợp chất được trình bày ở bảng 1. Kết quả nghiên cứu cho thấy, các hợp chất thử nghiệm và chất đối chứng không ảnh hưởng nhiều đến khả năng sống sót của tế bào RAW 264.7. Tỷ lệ tồn tại lên đến 100% ở nồng độ thử cao nhất là 128 μ g/ml. Ở nồng độ này, cặn chiết EtOAc có khả năng ức chế sản sinh NO đạt 48,46% và tỷ lệ tế bào sống sót đạt 75,21%. Trong số các chất thử nghiệm, hợp chất (6) cho thấy hoạt tính kháng viêm tốt nhất với giá trị IC_{50} là $63,86 \pm 2,86$ μ g/ml, trong đó tỷ lệ ức chế lên đến 81,23% và khả năng tế bào sống sót là 81,84%. Tiếp đó là hợp chất (3) có giá trị IC_{50} là $90,69 \pm 3,5$ μ g/ml, với 54,64% ức chế NO và 80,03% khả năng sống của tế bào. Hợp chất (5) có giá trị IC_{50} $119,81 \pm 5,17$ μ g/ml, với 51,23% ức chế NO và 89,93% khả năng sống của tế bào. Các hợp chất còn lại không thể hiện tác dụng ở nồng độ nghiên cứu với giá trị $IC_{50} > 128$ μ g/ml.

Bảng 1. Hoạt tính ức chế sản sinh NO trên tế bào RAW 264.7 của các mẫu thử.

Tên mẫu	Nồng độ mẫu (μ g/ml)	Tỷ lệ ức chế sản sinh NO (%)	Tỷ lệ tế bào sống sót (%)	Giá trị IC_{50} (μ g/ml)
Cao EtOAc	128	48,46	75,21	>128
	32	34,52	86,36	
	8	29,56	90,58	
	2	8,46	92,46	
2",6"-di-O-acetylvitexin (1)	128	35,27	76,14	>128
	32	17,83	81,53	
	8	11,88	95,26	
	2	2,96	96,02	
2"-O-acetylvitexin (2)	128	44,86	85,90	>128
	32	31,17	87,29	
	8	17,48	91,95	
	2	4,37	94,17	
Vitexin (3)	128	54,64	80,03	$90,69 \pm 3,5$
	32	42,7	80,27	
	8	31,82	98,89	
	2	7,95	99,92	
Amentoflavone (4)	128	25,23	72,80	>128
	32	20,36	75,09	
	8	10,08	83,42	
	2	2,52	93,97	
Apigenin (5)	128	51,23	89,93	$119,81 \pm 5,17$
	32	36,82	91,67	
	8	23,67	97,10	
	2	5,93	98,96	
Kaempferol (6)	128	81,23	81,84	$63,86 \pm 2,86$
	32	34,49	95,72	
	8	13,42	97,92	
	2	3,28	99,30	
Quercetin (7)	128	41,37	100	>128
	32	32,67	100	
	8	19,86	100	
	2	5,02	100	
L-NMMA	100	99,63	89,92	$9,01 \pm 1,17$
	20	75,96	93,14	
	4	23,92	95,25	
	0,8	10,95	96,79	

Polyphenol và các chất chuyển hóa của chúng trong chi *Garcinia* được biết là có đặc tính chống viêm [4]. Alpha-mangostin là một xanthone điển hình trong loài *G. mangostana*. Các tác dụng chống viêm đã được chứng minh bằng việc giảm mức TNF- α và IL-6. Nó cũng cho thấy tác dụng chống tăng đường huyết, chống oxy hóa và chống viêm như cải thiện lưu lượng máu và tính toàn vẹn của võng mạc [4]. Kolaviron, một flavonoid tự nhiên từ hạt

G. kola, làm giảm viêm do LPS ở đại thực bào bằng cách kết hợp ức chế tiết IL-6 và các yếu tố phiên mã gây viêm, ERK1/2, NF- κ B, p38, Akt, p-c-JUN và JNK [16].

Cận chiết EtOAc và các hợp chất flavonoid (1-7) được đánh giá về hoạt tính gây độc trên 4 dòng tế bào ung thư KB Hep G2, LU-1, MCF-7 và dòng tế bào lành HEK-293 (bảng 2) bằng phương pháp MTT. Kết quả cho thấy, ở nồng độ nghiên cứu cận chiết EtOAc có tác dụng ức chế mạnh các dòng tế bào ung thư với giá trị IC_{50} trong khoảng 5,40 $\pm$ 0,5 đến 8,76 $\pm$ 1,0 μ g/ml, nhưng có tác dụng yếu trên dòng tế bào lành với giá trị IC_{50} là 45,95 $\pm$ 3,6 μ g/ml. Hợp chất (3) có hoạt tính mạnh trên 2 dòng tế bào ung thư vú MCF7 và ung thư phổi LU-1, với giá trị IC_{50} lần lượt là 8,0 $\pm$ 0,2 và 9,68 $\pm$ 0,5 μ g/ml. Hợp chất (7) có tác dụng trên cả 4 dòng tế bào ung thư, nhưng hoạt tính mạnh nhất trên dòng tế bào ung thư gan HepG2 với giá trị IC_{50} là 6,79 $\pm$ 0,2 μ g/ml và trên 3 dòng còn lại ở mức khá đến trung bình với IC_{50} từ 11,2 $\pm$ 0,5 đến 56 $\pm$ 1,2 μ g/ml. Tương tự, hợp chất (5) cũng có tác dụng trên cả 4 dòng tế bào ung thư và thể hiện mạnh nhất trên dòng ung thư biểu mô KB với giá trị IC_{50} là 8,5 $\pm$ 0,35 μ g/ml, giá trị IC_{50} trên 3 dòng tế bào còn lại trong khoảng 12,57 $\pm$ 0,9 đến 86,58 $\pm$ 7,3 μ g/ml. Hợp chất (2) có tác dụng mạnh trên dòng MCF7 với giá trị IC_{50} là 5,9 $\pm$ 0,5 μ g/ml, tác dụng yếu hơn trên dòng ung thư phổi LU-1 với IC_{50} là 44,23 $\pm$ 2,5 μ g/ml. Các hợp chất 1, 4 và 6 có tác dụng yếu hoặc không có tác dụng trên các dòng tế bào thử nghiệm. Điều đặc biệt là các hợp chất flavonoid (1-7) không gây độc trên dòng tế bào lành ở nồng độ nghiên cứu với giá trị IC_{50} >128 μ g/ml. Chất tham khảo Ellipticine thể hiện hoạt tính mạnh trên cả 4 dòng ung thư với giá trị IC_{50} từ 0,30 $\pm$ 0,02 đến 0,6 $\pm$ 0,05 μ g/ml.

Bảng 2. Hoạt tính gây độc tế bào của cận chiết và các hợp chất 1-7.

Mẫu thử	Giá trị IC_{50} (μ g/ml)				
	KB	HepG2	Lu-1	MCF	HEK-293
Cận EtOAc	7,54 $\pm$ 0,5	5,40 $\pm$ 0,5	6,52 $\pm$ 0,5	8,76 $\pm$ 1,0	45,95 $\pm$ 3,6
2"-6"-di-O-acetyl vitexin (1)	50,9 $\pm$ 2,85	>128	>128	>128	>128
2"-O-acetyl vitexin (2)	>128	>128	44,23 $\pm$ 2,5	5,9 $\pm$ 0,5	>128
Vitexin (3)	>128	>128	9,68 $\pm$ 0,5	8,0 $\pm$ 0,2	>128
Amentoflavone (4)	57,45 $\pm$ 2,5	40 $\pm$ 1,8	86,7 $\pm$ 6,9	>128	>128
Apigenine (5)	8,5 $\pm$ 0,35	86,58 $\pm$ 7,3	47,5 $\pm$ 5,0	12,57 $\pm$ 0,9	>128
Kaempferol (6)	>128	21,3 $\pm$ 0,82	>128	>128	>128
Quercetin (7)	11,2 $\pm$ 0,5	6,79 $\pm$ 0,2	13,9 $\pm$ 0,5	56 $\pm$ 1,2	>128
Ellipticine	0,30 $\pm$ 0,02	0,35 $\pm$ 0,01	0,45 $\pm$ 0,05	0,6 $\pm$ 0,05	1,51 $\pm$ 0,1

Bên cạnh các hợp chất flavonoid, các hợp chất xanthone cũng đã được phân lập và xác định cấu trúc từ loài Xén mù *G. mackeaniana* [7, 8]. Kết quả thử nghiệm hoạt tính sinh học cho thấy, các hợp chất xanthone có khả năng là thành phần chính tạo nên hoạt tính gây độc tế bào ung thư của loài thực vật này. Các nghiên cứu sâu về cơ chế cho thấy,

hợp chất bannaxanthone E có hoạt tính chống tăng sinh tiềm năng do khả năng bắt giữ tế bào ở pha G2/M, có khả năng thay đổi hình thái tế bào, hoạt hóa enzyme caspase 3/7 và làm gia tăng quá trình chết theo chương trình trên tế bào ung thư phổi LU-1 [9]. Trong một nghiên cứu khác, 3 hợp chất xanthone là garcinone E, bannaxanthone D và bannaxanthone E thể hiện tác dụng chống tăng sinh đối với tế bào trên 2 dòng tế bào ung thư vú là MDA-MB-231 và MDA-MB-468 bằng cách bắt giữ chu kỳ tế bào ở pha G2/M, gây ra quá trình apoptosis và ức chế hoạt động của con đường tín hiệu nội bào PI3k/Akt/mTOR [10]. Những kết quả nghiên cứu này chứng minh hoạt tính chống ung thư đầy hứa hẹn và cung cấp cơ sở khoa học cho sự phát triển các hợp chất phân lập từ *G. mackeaniana* như là tác nhân phòng ngừa và hỗ trợ điều trị ung thư.

Khả năng bắt giữ gốc tự do DPPH của các chất thử nghiệm được xác định bằng cách khử màu dung dịch phản ứng. DPPH tạo ra màu tím trong dung dịch metanol và nhạt dần thành màu vàng khi có mặt chất chống oxy hóa. Bảng 3 thể hiện hoạt tính thu dọn gốc tự do của hợp chất (1-7) và chất tham khảo Resveratrol. Kết quả chỉ ra rằng, cận chiết EtOAc có hoạt tính chống oxy hóa tốt với giá trị IC_{50} là 10,6 $\pm$ 0,85 μ g/ml, tương đương với chất tham khảo Resveratrol (IC_{50} là 9,7 $\pm$ 0,4 μ g/ml). Một số flavonoid được biết đến là những hợp chất có tiềm năng trong việc sử dụng làm chất chống oxy hóa. Trong số các hợp chất flavonoid phân lập từ cận này, quercetin (7) và kaempferol (6) được biết đến là hợp chất có khả năng chống oxy hóa mạnh với giá trị IC_{50} lần lượt là 7,4 $\pm$ 0,30 và 9,5 $\pm$ 0,38 μ g/ml. Tiếp đến là các hợp chất (2) và (3) thể hiện khả năng oxy hóa ở mức khá với giá trị IC_{50} lần lượt là 31,8 $\pm$ 1,5 và 25,6 $\pm$ 1,5 μ g/ml. Các hợp chất còn lại không có hoạt tính ở nồng độ nghiên cứu.

Bảng 3. Hoạt tính bắt gốc tự do DPPH và kháng các chủng vi sinh vật kiểm định.

Hợp chất	Giá trị IC_{50} (μ g/ml)			
	DPPH	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Lactobacillus fermentum</i>
Cận EtOAc	10,6 $\pm$ 0,85	36,26 $\pm$ 2,42	51,52 $\pm$ 3,5	>128
2"-6"-di-O-acetyl vitexin (1)	>128	92,5 $\pm$ 4,5	>128	>128
2"-O-acetyl vitexin (2)	31,8 $\pm$ 1,5	>128	>128	>128
Vitexin (3)	25,6 $\pm$ 1,5	>128	>128	>128
Amentoflavon (4)	>128	>128	>128	>128
Apigenine (5)	>128	>128	>128	>128
Kaempferol (6)	9,5 $\pm$ 0,38	>128	>128	>128
Quercetin (7)	7,4 $\pm$ 0,30	>128	>128	>128
Chất tham khảo	Resveratrol: 9,7 $\pm$ 0,4	Ampicillin: 0,1 $\pm$ 0,05	Ampicillin: 3,21 $\pm$ 0,15	Ampicillin: 1,13 $\pm$ 0,1

Các hợp chất (1-7) cũng được đánh giá hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định trên các chủng vi sinh vật gram dương. Kết quả cho thấy, chỉ có hợp chất (1) có tác dụng ức chế chủng vi khuẩn *S. aureus* ở mức yếu với giá trị IC_{50} là $92,5 \pm 4,5$ $\mu\text{g/ml}$. Các chất còn lại cũng không thể hiện hoạt tính ở nồng độ nghiên cứu với giá trị $IC_{50} > 128$ $\mu\text{g/ml}$. Các hợp chất xanthon được phân lập từ cặn chiết EtOAc thể hiện hoạt tính khá tốt khi thử nghiệm với các chủng vi khuẩn trên, trong đó các hợp chất allanxanthone C và garcinone E có hoạt tính mạnh trên chủng *S. aureus* với giá trị IC_{50} lần lượt là 5,41 và 4,29 $\mu\text{g/ml}$ [12].

4. Kết luận

Từ dịch chiết EtOAc của lá cây Xén mủ *G. mackeaniana* thu được 7 hợp chất flavonoid. Kết quả đánh giá hoạt tính sinh học cho thấy, hợp chất (6) và (7) đều thể hiện hoạt tính chống oxy hóa mạnh, tương đương với chất tham khảo Resveratrol. Hợp chất (6) có tác dụng kháng viêm ở mức khá, tỷ lệ ức chế ức chế sản sinh NO lên đến 81,23% và khả năng tế bào sống sót là 81,84%. Về khả năng gây độc tế bào ung thư, hợp chất (3) có hoạt tính mạnh trên 2 dòng MCF7 và LU-1 với giá trị IC_{50} lần lượt là $8,0 \pm 0,2$ và $9,68 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$. Hợp chất (5) và (7) có hoạt tính gây độc tế bào ung thư KB và HepG2 với giá trị IC_{50} lần lượt là $8,5 \pm 0,35$ và $6,79 \pm 0,2$ $\mu\text{g/ml}$. Đáng chú ý là các hợp chất này đều không gây độc với tế bào lành HEK-293 và không có hoạt tính trên các chủng vi sinh vật kiểm định gram dương.

LỜI CẢM ƠN

Các tác giả xin chân thành cảm ơn Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã cấp kinh phí cho nhiệm vụ KH&CN cấp cơ sở giao đột xuất năm 2022.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] M. Hemshekhar, K. Sunitha, M.S. Santhosh, et al. (2011), "An overview on genus *Garcinia*: Phytochemical and therapeutical aspects", *Phytochem. Rev.*, **10**(3), pp.325-351, DOI: 10.1007/s11101-011-9207-3.

[2] D. Obolskiy, I. Pischel, N. Siriwatanametanon, et al. (2009), "*Garcinia mangostana* L.: A phytochemical and pharmacological review", *Phytother. Res.*, **23**(8), pp.1047-1065, DOI: 10.1002/ptr.2730.

[3] A. Paul, M.K. Zaman (2022), "A comprehensive review on ethnobotany, nutritional values, phytochemistry and pharmacological attributes of ten *Garcinia* species of south-east Asia", *South African Journal of Botany*, **148**, pp.39-59, DOI: 10.1016/j.sajb.2022.03.032.

[4] B.L.S.D.E. Santo, L.F. Santana, W.H.K. Junior, et al. (2020), "Medicinal potential of *Garcinia* species and their compounds", *Molecules*, **25**(19), DOI: 10.3390/molecules25194513.

[5] P.H. Ho (1999), *Vietnamese Plants*, Tre Publishing House, **1**, pp.457-461 (in Vietnamese).

[6] N.T.T. Ha, V.T. Nguyen, P.V. Cuong, et al. (2022a), "A new flavonoid from the leaves of *Garcinia mackeaniana* craib and α -glucosidase and acetylcholinesterase inhibitory activities", *Natural Product Research*, **36**(19), pp.5074-5080, DOI: 10.1080/14786419.2021.1916019.

[7] N.T.T. Ha, N.V. Tuyen, N.T. Tra, et al. (2021a), "Garcimckean A-C, three new xanthones from the stems of *Garcinia mackeaniana*, and their cytotoxic activity", *Natural Product Research*, **37**(1), DOI: 10.1080/14786419.2021.1950717.

[8] N.T.T. Ha, Q.M. Pham, C.V. Pham, et al. (2021b) "Cytotoxic and α -glucosidase inhibitory xanthones from *Garcinia mackeaniana* leaves and molecular docking study", *Chemistry Biodiversity*, **18**(1), DOI: 10.1002/cbdv.202100396.

[9] N.H. Thanh, N.T.T. Ha, P.V. Kiem, et al. (2021), "Bannaxanthone E induced cell-cycle arrest and apoptosis on human lung cancer cell line", *Natural Product Communications*, **16**(11), pp.1-6, DOI: 10.1177/1934578X21105901.

[10] N.T.T. Ha, Z. Qu, V.T. Nguyen, et al. (2022b), "Natural prenylated xanthones as potential inhibitors of PI3k/Akt/mTOR pathway in triple negative breast cancer cells", *Planta Medica*, **88**(13), DOI: 10.1055/a-1728-5166.

[11] N.T.T. Ha, P.V. Cuong, N.T. Tra, et al. (2020a), "Chemical constituents from methanolic extract of *Garcinia mackeaniana* leaves and their antioxidant activity", *Vietnam Journal of Science and Technology*, **58**(4), pp.411-418, DOI: 10.15625/2525-2518/58/4/14680 (in Vietnamese).

[12] N.T.T. Ha, P.V. Cuong, L.T.T. Anh, et al. (2020), "Antimicrobial xanthones from *Garcinia mackeaniana* leaves", *Vietnam Journal of Chemistry*, **58**(3), pp.343-348, DOI: 10.1002/vjch.2019000183 (in Vietnamese).

[13] Promega Corporation (2009), *Griess Reagent System G2930*.

[14] T. Mosmann (1983), "Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays", *J. Immunol. Methods*, **65**(1-2), pp.55-63, DOI: 10.1016/0022-1759(83)90303-4.

[15] C. Nathan (1992), "Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells", *FASEB Journal*, **6**(12), pp.3051-3064, DOI: 10.1096/fasebj.6.12.1381691.

[16] S.O. Abarikwu (2014) "Kolaviron, a natural flavonoid from the seeds of *Garcinia kola*, reduces LPS-induced inflammation in macrophages by combined inhibition of IL-6 secretion, and inflammatory transcription factors, ERK1/2, NF- κ B, p38, Akt, p-cJUN and JNK", *Biochi. Biophys. Acta*, **1840**(7), pp.2373-2381, DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.03.006.