

QUALITATIVE ANALYSIS AND EVALUATION BIOLOGICAL ACTIVITIES OF *WEIGELA* X “BRISTOL RUBY”

Nguyen Duc Hung*, Le Phuong Dung

TNU - University of Education

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 14/10/2021 Revised: 31/12/2021 Published: 12/01/2022	In this study, qualitative analysis and biological activities of the ethanolic crude extract from roots of <i>W. x</i> “Bristol ruby” were investigated. The qualitative results showed the presence of flavonoid, terpenoid, coumarin and saponin triterpene in ethanolic crude extract without alkaloid, steroid and cardiac glycoside. The antioxidant activity on this crude extract was revealed with EC₅₀ value of 71.94 µg/mL. The cytotoxic activity of ethanolic crude extract from roots of <i>W. x</i> “Bristol ruby” was further tested against colon cancer cell lines CT26 resulting a good cytotoxicity with an IC₅₀ of 11.83 µg/mL, comparing to 5-Fluorouracil with an IC₅₀ of 36.76 µg/mL. These results could be used further in order to isolate chemical compounds of ethanolic crude extract from roots of <i>W. x</i> “Bristol ruby” and further evaluate those biological activities.
KEYWORDS <i>Weigela x</i> “Bristol ruby” Chemical compositions Antioxidant activity Cytotoxicity CT26	

NGHIÊN CỨU THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA CAO CHIẾT LOÀI *WEIGELA* X “BRISTOL RUBY”

Nguyễn Đức Hùng*, Lê Phương Dung

Trường Đại học Sư phạm – ĐH Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 14/10/2021 Ngày hoàn thiện: 31/12/2021 Ngày đăng: 12/01/2022	Trong nghiên cứu này, cao chiết ethanol từ phần rễ của loài <i>W. x</i> “Bristol ruby” đã được định tính thành phần hóa học và đánh giá hoạt tính sinh học. Kết quả định tính cho thấy, sự có mặt của flavonoid, terpenoid, coumarin và saponin triterpene, nhưng không có alkaloid, steroid và glycoside tim. Cao chiết ethanol từ phần rễ của loài <i>W. x</i> “Bristol ruby” có hoạt tính kháng oxy hóa với giá trị EC₅₀ là 71,94 µg/mL. Hoạt tính gây độc trên dòng tế bào ung thư đại trực tràng CT26 cho thấy cao chiết ethanol từ phần rễ của loài <i>W. x</i> “Bristol ruby” có hoạt tính ức chế tế bào ung thư với giá trị IC₅₀ là 11,83 µg/mL khi so sánh với đối chứng dương 5-Fluorouracil với giá trị IC₅₀ là 36,76 µg/mL. Nghiên cứu đề xuất sự cần thiết tiếp tục tiến hành phân lập các hợp chất tinh sạch có trong cao chiết ethanol từ phần rễ của loài <i>W. x</i> “Bristol ruby” và đánh giá hoạt tính sinh học của các hợp chất này.
TỪ KHÓA <i>Weigela x</i> “Bristol ruby” Thành phần hóa học Kháng oxy hóa Gây độc tế bào CT26	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.5168>

* Corresponding author. Email: hungnd@tnue.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Theo Tổ chức Y tế thế giới, năm 2020, ung thư đại trực tràng là loại ung thư phổ biến thứ tư trên thế giới, với 1.148.515 trường hợp mắc mới và 576.858 trường hợp tử vong. Tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng có tỷ lệ mắc mới (6.448) và tử vong (3.445), đứng thứ 6 trong số các loại ung thư phổ biến [1]. Điều trị ung thư bằng hóa trị và xạ trị hiện được sử dụng phổ biến để chống lại căn bệnh ung thư này, tuy nhiên còn nhiều hạn chế như gây độc cho tế bào bình thường và tăng dần sức đề kháng ở tế bào ung thư, chi phí cao và tỷ lệ sống sau điều trị thấp [2], [3]. Do đó, việc tìm kiếm các loại thuốc mới để thay thế trong điều trị ung thư là rất đáng mong đợi. Nghiên cứu về sử dụng dược liệu tự nhiên để ngăn ngừa, ngăn chặn tế bào ung thư là một cách tiếp cận tiềm năng, đặc biệt tại các nước đang phát triển [4], [5].

Chi *Weigela* thuộc họ Kim ngân (Caprifoliaceae) có vùng phân bố rộng trên thế giới, với trên 200 loài. Một số loài thuộc chi thực vật này được sử dụng làm thuốc như giảm đau và điều trị dị ứng [6]. Một số loài thuộc chi *Weigela* có hoạt tính sinh học mạnh mẽ như kháng oxy hóa, kháng khuẩn, kháng viêm, kháng ung thư [7]-[12]. Tuy nhiên, hoạt tính sinh học của cao chiết từ loài *W. x* “Bristol ruby” chưa được đánh giá đầy đủ, đặc biệt là hoạt tính kháng oxy hóa và hoạt tính gây độc trên tế bào ung thư đại trực tràng CT26. Vì vậy, nghiên cứu nhằm mục đích làm sáng tỏ các hoạt tính sinh học này của cao chiết từ loài *W. x* “Bristol ruby”.

2. Đối tượng, phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên vật liệu, hóa chất

Mẫu vật: Mẫu rễ từ loài *W. x* “Bristol ruby” thuộc chi *Weigela*, họ Kim ngân (Caprifoliaceae) được thu thập tại Jardiland®, Chenove, Pháp.

Dòng tế bào ung thư đại trực tràng CT26 do Phòng thí nghiệm Dược liệu học (Pepite EA 4267), Đại học Y Dược Bourgogne Franche-Comté, Pháp cung cấp.

Hóa chất: Môi trường nuôi cấy RPMI 1640 (Corning cung cấp), Huyết thanh bò (FBS) (Dutcher cung cấp), 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium (MTS) (Abcam cung cấp), Fluorouracil (5-FU) (Abcam cung cấp).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp xử lý mẫu vật

Mẫu nghiên cứu *W. x* “Bristol ruby” thu được tại Jardiland®, Chenove, Pháp ở tọa độ 47°17'06.4"N, 5°01'28.1"E và được định loại theo phương pháp của Chase và cộng sự (2016) [13]. Phần rễ, thân và lá được tách riêng. Mẫu vật được bảo quản tại Phòng thí nghiệm Dược liệu học (Laboratoire de Pharmacognosie), Trường Đại học Y Dược Bourgogne Franche-Comté, Pháp (Hình 1).



Hình 1. Hình ảnh loài *W. x* “Bristol ruby”: mẫu tươi (trái) và phần rễ khô (phải)

2.2.2. Phương pháp thu cao chiết ethanol

Phần rễ của loài *W. x* “Bristol ruby” sẽ được phơi khô tự nhiên. Sau đó, mẫu nghiên cứu sẽ được nghiền nhỏ, thu được 30 g bột mịn. Tạo cao chiết bằng phương pháp hỗ trợ vi sóng (Microwave-assisted extraction, thiết lập các điều kiện: 60°C, 200W, 30 phút), sử dụng dung môi EtOH/H₂O 75%/35%, 1L/lần, chiết 3 lần. Dịch chiết được loại bỏ dung môi, sấy đông khô từ -50°C – 50°C thu được cao chiết (1,5 g). Một phần cao chiết được giữ lại và hòa tan trong DMSO để tiến hành nghiên cứu, phần còn lại được dán nhãn và bảo quản nơi khô ráo.

2.2.3. Phương pháp định tính thành phần hóa học

Phản ứng định tính thành phần hóa học alkaloid, flavonoid, steroid, terpenoid, cumarin của cao chiết từ phần rễ của loài *W. x* “Bristol ruby” được thực hiện dựa trên phản ứng kết tủa và tạo màu của Alqethami và cộng sự (2021) [14], định tính saponin và glycoside tìm được thực hiện theo phương pháp của Traore và cộng sự (2015) [15]. Hòa tan cao chiết trong 2 mL DMSO 10% để thu dịch chiết, sử dụng cho các phản ứng định tính.

- Định tính alkaloid bằng phản ứng Hager: lấy một phần cao chiết ethanol, bổ sung 5 mL H₂SO₄ 5%, lắc đều. Chia đều dịch lọc qua 2 ống nghiệm, mỗi ống chứa 1 mL dịch lọc. Nhỏ vào ống nghiệm 1 từ 2-3 giọt thuốc thử Dragendorff. Quan sát có màu da cam thì trong ống nghiệm có alkaloid; nhỏ vào ống nghiệm 2 từ 2-4 giọt thuốc thử Mayer. Quan sát hiện tượng có kết tủa trắng thì trong ống nghiệm có alkaloid.

- Định tính flavonoid bằng phản ứng Shinoda: lấy một phần cao chiết ethanol cho thêm 10 mL CH₃OH, đun nóng đến khi tan hoàn toàn. Nhỏ vào ống nghiệm 2 mL dịch lọc, sau đó thêm bột Mg và nhỏ vào vài giọt HCl đậm đặc. Quan sát có màu từ vàng, đỏ đến xanh thì trong ống nghiệm có flavonoid.

- Định tính steroid bằng phản ứng Liebermann – Burchardt: lấy một phần cao chiết ethanol cho thêm 1 mL ethanol, lắc kỹ cho tan hết cặn. Để nghiêng ống 45° rồi cho từ từ từng giọt H₂SO₄ đậm đặc theo thành ống nghiệm. Quan sát hiện tượng có vòng màu tím đỏ giữa 2 lớp chất lỏng, đồng thời có màu hồng ở dưới và màu xanh lá ở trên thì trong ống nghiệm có steroid.

- Định tính terpenoid bằng phản ứng Liebermann – Burchardt: lấy một phần cao chiết ethanol cho thêm 1 mL ethanol, lắc kỹ đến khi tan hoàn toàn. Nhỏ vào ống nghiệm 2 mL chloroform, sau đó nhỏ từng giọt H₂SO₄ đậm đặc theo thành ống nghiệm. Quan sát hiện tượng có màu xanh giữa 2 lớp chất lỏng thì trong ống nghiệm có terpenoid.

- Định tính glycoside tìm bằng phản ứng Keller-Kilian: hòa tan hoàn toàn một phần cao chiết ethanol cho thêm 1 mL dung dịch 1 (100 mL acid acetic loãng + 1 mL FeCl₃ 5%), nhỏ vào từ từ 1 mL dung dịch 2 (100 mL H₂SO₄ đậm đặc + 1 mL FeCl₃ 5%). Quan sát hiện tượng có màu đỏ hay đỏ nâu giữa 2 lớp chất lỏng thì trong ống nghiệm có glycoside tìm.

- Định tính cumarin: nhỏ 2 mL cao chiết vào 2 ống nghiệm. Nhỏ 3 mL NaOH 10% vào ống nghiệm 1. Đun sôi 2 ống nghiệm, để nguội. Quan sát hiện tượng có kết tủa màu vàng trong ống nghiệm 1, trong khi ống nghiệm 2 không có hiện tượng thì kết luận trong ống nghiệm 1 có cumarin.

- Định tính saponin bằng phản ứng Salkowski: cho 2 g bột rễ khô vào ống nghiệm, bổ sung 6 mL ethanol, đun sôi từ 10-15 phút. Lọc lấy dịch lọc và nhỏ vào 2 ống nghiệm, mỗi ống 2-4 giọt dịch lọc (ống nghiệm 1 chứa 5 mL HCl 0,1N và ống nghiệm 2 chứa 5 mL NaOH 0,1N). Quan sát hiện tượng bên trong 2 ống nghiệm: nếu độ bền của bọt bên trong ống nghiệm 2 bền hơn ống nghiệm 1 thì chứng tỏ mẫu nghiên cứu có chứa saponin steroid, ngược lại là saponin triterpene.

2.2.4. Phương pháp đánh giá hoạt tính kháng oxy hóa của cao chiết bằng DPPH

Hoạt tính kháng oxy hóa của cao chiết từ phần rễ của loài *W. x* “Bristol ruby” được thực hiện bằng phản ứng trung hòa gốc tự do DPPH của Tabart và cộng sự (2009) [16]. Theo đó, hòa tan hoàn toàn 7,5 mg DPPH trong 1L methanol thu được dung dịch DPPH nồng độ 7,5 mg/L. Chuẩn

bị 100 μL cao chiết ở nồng độ 1, 5, 10, 20, 50, 100, 150 $\mu\text{g/mL}$ và thêm 5 mL dung dịch DPPH 7,5 mg/L, lắc đều và để yên trong 2 giờ. Độ hấp thụ quang được xác định ở bước sóng 515 nm tại các thời điểm bắt đầu (t_0) và 2 giờ (t_2). Mẫu trắng (blank) sử dụng là methanol, mẫu đối chứng (control) là dung dịch DPPH 7,5 mg/L.

Hoạt tính kháng oxy hóa của cao chiết được tính toán theo công thức (1):

$$PE = \frac{A_{co} - A_s}{A_{co}} \times 100 \quad (1)$$

Trong đó, PE là phần trăm ức chế gốc tự do DPPH (%), A_{co} là độ hấp thụ quang của mẫu đối chứng, A_s là độ hấp thụ quang của cao chiết. Giá trị EC_{50} (%) được xử lý bằng Excel 2016 (Microsoft®). Các thí nghiệm được lặp lại 3 lần để đảm bảo tính chính xác.

2.2.5. Phương pháp đánh giá hoạt tính gây độc trên dòng tế bào ung thư CT26

Phương pháp thử hoạt tính gây độc trên dòng tế bào ung thư đại trực tràng CT26 được thực hiện theo phương pháp của Cory và cộng sự (1991) [17]. Theo đó, tế bào ung thư CT26 được nuôi cấy với mật độ 5×10^3 tế bào trên đĩa 96 giếng (Falcon), được ủ trong thời gian 48 giờ trước khi xử lý trong môi trường nuôi cấy RPMI 1640 có bổ sung FBS 10%. Các tế bào sau đó được đánh giá với cao chiết ở các nồng độ từ 1 tới 50 $\mu\text{g/mL}$ trong thời gian 36 giờ trong môi trường không có FBS (200 μL /giếng). Khả năng sống sót của tế bào được đánh giá bằng phương pháp so màu MTS. Cụ thể, 20 μL MTS được thêm vào mỗi giếng, sau đó được ủ 1 giờ trong bóng tối ở nhiệt độ 37°C , 5% CO_2 . Đối chứng dương (positive control) được sử dụng là 5-Fluorouracil (5-FU). Đối chứng trắng (blank) là FBS 10%. Độ hấp thụ quang được xác định bằng các đầu đọc vi tâm (Spark®, Tecan) ở bước sóng 490 nm trên máy quang phổ UV-Vis. Giá trị IC_{50} (%) được tính toán bằng phần mềm Excel 2016 (Microsoft). Các thí nghiệm được lặp lại 5 lần để đảm bảo tính chính xác.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Định tính thành phần hóa học trong cao chiết ethanol của loài *W. x* “Bristol ruby”

Thành phần hóa học có trong cao chiết ethanol từ phần rễ của loài *W. x* “Bristol ruby” được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Thành phần hóa học trong cao chiết của loài *W. x* “Bristol ruby”

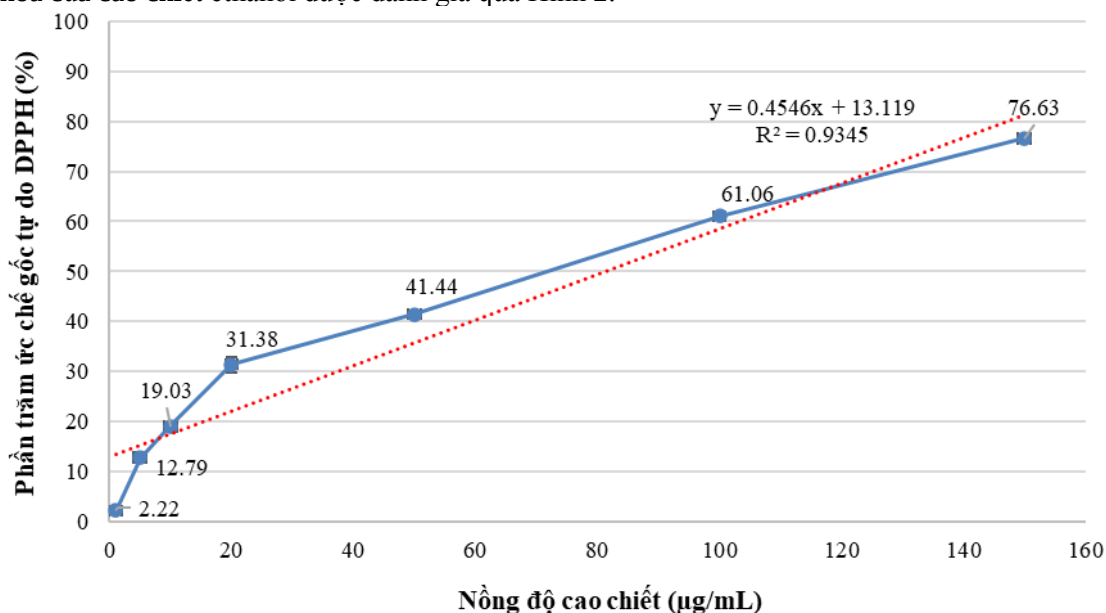
Nhóm chất	Thuốc thử	Hiện tượng	Kết luận
Alkaloid	$\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{Dragendorff}$	Không rõ	Không có
	$\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{Mayer}$	Không rõ	
Flavonoid	$\text{Mg} + \text{HCl}$	Màu vàng tới xanh	Có
Steroid	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{H}_2\text{SO}_4$	Không rõ	Không có
Terpenoid	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{CHCl}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$	Màu xanh	Có
Glycoside tim	$\text{CH}_3\text{COOH} + \text{FeCl}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$	Không rõ	Không có
Coumarin	NaOH	Kết tủa vàng	Có
Saponin triterpenoid	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{HCl} + \text{NaOH}$	Bọt bền	Có
Saponin steroid	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{HCl} + \text{NaOH}$	Bọt tan nhanh	Không có

Cao chiết ethanol có phản ứng không rõ rệt với các thuốc thử Dragendorff và Mayer, chứng tỏ trong thành phần của cao chiết không có alkaloid. Định tính thành phần flavonoid bằng phản ứng Shinoda cho thấy trong màu của dung dịch chuyển từ vàng tới xanh, kết luận trong cao chiết có flavonoid. Nghiên cứu của Chang (1997) đã khẳng định sự có mặt của thành phần flavonoid trên 4 loài thuộc chi *Weigela* [8]. Thành phần của saponin trong cao chiết được chứng minh bằng phản ứng tạo bọt Salkowski, cho thấy sự xuất hiện của bọt bền vững ở ống nghiệm 2 chứa 5 mL NaOH 0,1N, trong khi ở ống nghiệm 1 chứa 5 mL HCl 0,1N bọt tan nhanh. Do đó, kết luận chỉ ra có saponin triterpene trong cao chiết của loài *W. x* “Bristol ruby”. Kết quả này tương ứng với các

nghiên cứu trước đây về thành phần của hợp chất saponin trong một số loài thuộc chi *Weigela* [6]-[8], [18]. Ngoài ra, định tính thành phần terpenoid bằng phản ứng Liebermann – Burchardt cho kết quả xuất hiện màu xanh, và định tính thành phần coumarin cho kết quả màu vàng, khẳng định 2 nhóm hợp chất có trong cao chiết. Tuy nhiên, các thành phần khác như steroid, glycoside tìm đều cho phản ứng không rõ ràng, do đó kết luận không có các nhóm hợp chất này trong cao chiết của loài *W. x* “Bristol ruby”.

3.2. Hoạt tính kháng oxy hóa của cao chiết ethanol của loài *W. x* “Bristol ruby”

Theo Sannigrahi và cộng sự (2009), chất chống oxy hóa phản ứng với DPPH và chuyển hóa thành 1,1-diphenyl-2-picryl hydrazine do khả năng nhận hydro với tốc độ rất nhanh, đồng thời với sự chuyển màu của DPPH từ màu tím sang vàng [19]. Kết quả đánh giá hoạt tính kháng oxy hóa của cao chiết ethanol được đánh giá qua Hình 2.



Hình 2. Hoạt tính kháng oxy hóa của cao chiết ethanol của loài *W. x* “Bristol ruby”

Hoạt tính kháng oxy hóa của cao chiết tăng dần cùng với mức tăng nồng độ. Cụ thể, hoạt tính kháng oxy hóa đạt kết quả cao nhất ở nồng độ 150 µg/mL (76,63%) và thấp nhất ở nồng độ 1,0 µg/mL (2,22%). Đồng thời, từ phương trình đường chuẩn được thiết lập, cao chiết ethanol cho giá trị EC_{50} là $71,94 \pm 0,94$ µg/mL. Kết quả nghiên cứu tương ứng với nghiên cứu của Na và cộng sự (2010) khi cho rằng cao chiết từ loài *W. subsessilis* có hoạt tính kháng oxy mạnh do hàm lượng flavonoid cao, do đó hoạt tính kháng oxy hóa được tăng cường [20]. Dẫn giải điều này là do hoạt tính kháng oxy hóa của nhóm chất flavonoid phụ thuộc sự sắp xếp của các nhóm chức trong cấu trúc. Các nhóm chức 3-OH và 3',4'-OH trong cấu trúc đã tăng cường hoạt tính kháng oxy hóa của cao chiết [21]. Do đó, cần nghiên cứu về cấu trúc hóa học của các chất đơn thuộc nhóm flavonoid để làm sáng tỏ hoạt tính kháng oxy hóa của cao chiết ethanol của loài *W. x* “Bristol ruby”.

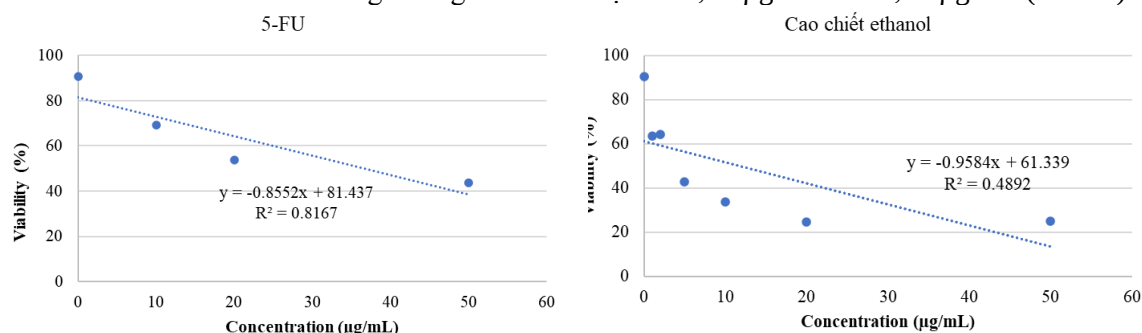
3.3. Hoạt tính gây độc trên dòng tế bào ung thư của cao chiết ethanol của loài *W. x* “Bristol ruby”

Hoạt tính gây độc của cao chiết được thực hiện trên dòng tế bào ung thư đại trực tràng (CT26) bằng phương pháp so sánh màu MTS. Kết quả được đánh giá qua Bảng 2.

Bảng 2. Hoạt tính gây độc trên dòng tế bào ung thư CT26 của cao chiết ethanol và đối chứng dương 5-FU

Nồng độ (µg/mL)	Phần trăm tế bào sống sót (%)	
	Cao chiết ethanol	Đối chứng dương 5-FU
Blank	90,59 ± 11,66	90,59 ± 11,66
1	63,66 ± 6,96	-
2	64,32 ± 4,68	-
5	43,00 ± 3,19	-
10	33,70 ± 6,18	69,27 ± 6,81
20	24,64 ± 3,12	53,89 ± 2,68
50	25,14 ± 1,55	43,57 ± 2,96
IC ₅₀	11,83	36,76

Hoạt tính gây độc trên dòng tế bào ung thư CT-26 của cao chiết ethanol từ loài *W. x* “Bristol ruby” bắt đầu từ nồng độ 1 µg/mL khi so sánh với đối chứng dương 5-FU. Giá trị IC₅₀ được tính toán trên cao chiết và đối chứng dương 5-FU lần lượt là 11,83 µg/mL và 36,76 µg/mL (Hình 3).

**Hình 3.** Đồ thị xác định giá trị IC₅₀: đối chứng dương 5-FU (trái) và cao chiết ethanol của loài *W. x* “Bristol ruby” (phải)

Nghiên cứu của Campos-Xolalpa và cộng sự (2017) đã đánh giá hoạt tính gây độc của cao chiết chloroform-hexan của loài *Salvia ballotiflora* trên tế bào ung thư CT26. Tác giả kết luận, cao chiết chloroform-hexan có hoạt tính ức chế tăng sinh dòng tế bào ung thư đại trực tràng CT26, với giá trị IC₅₀ được xác định là $6,76 \pm 1,3$ µg/mL [22]. Nghiên cứu khác trên dòng tế bào ung thư CT26 của Ferrer và cộng sự (2016) cho thấy, cao chiết từ phần thân và lá của loài *Xanthium strumarium* L. có hoạt tính gây độc mạnh mẽ, đặc biệt phân đoạn 6 của cao chiết có hoạt tính ức chế tăng sinh tế bào đạt 40%. Tác giả giải thích hoạt tính gây độc mạnh của phân đoạn này là do hợp chất sesquiterpene spathulenol trước đó đã được chứng minh về hoạt tính gây độc trên một số dòng tế bào ung thư (CACO-2, Hep-G2, Bel-7402, A-549, MCF-7, A2780 và NCI-H187) [23].

Kết luận, cao chiết ethanol từ loài *W. x* “Bristol ruby” có hoạt tính gây độc mạnh và ức chế sự tăng sinh của tế bào ung thư CT26. Kết quả này tương ứng với nghiên cứu trước đây của tác giả về hoạt tính gây độc mạnh của các hợp chất saponin tinh sạch trên dòng tế bào ung thư CT26 [11]. Ngoài ra, đây là cơ sở để tiến hành các nghiên cứu về phân lập các hợp chất hóa học khác có trong cao chiết và đánh giá hoạt tính sinh học của các hợp chất này để có nhận xét tổng quan hơn.

4. Kết luận

Đã thu được cao chiết với tỷ lệ 5% từ phần rễ của loài *W. x* “Bristol ruby” và khảo sát thành phần hóa học có trong cao chiết này. Trong cao chiết có các thành phần flavonoid, terpenoid, coumarin và saponin triterpene, nhưng không có alkaloid, steroid và glycoside tìm trong cao chiết. Nghiên cứu đã đánh giá được hoạt tính kháng oxy hóa và hoạt tính gây độc trên dòng tế bào ung thư đại trực tràng (CT26) của cao chiết ethanol từ phần rễ của loài *W. x* “Bristol ruby”. Cao chiết ethanol từ phần rễ của loài *W. x* “Bristol ruby” có hoạt tính kháng oxy hóa cao nhất ở

nồng độ 150 µg/mL và thấp nhất ở nồng độ 1,0 µg/mL. Cao chiết có hoạt tính ức chế tăng sinh tế bào mạnh mẽ, với giá trị IC₅₀ đạt 11,83 µg/mL, cao hơn đối chứng dương là 5-Fluorouracil đạt 36,76 µg/mL. Cao chiết ethanol từ phần rễ của loài *W. x "Bristol ruby"* có tiềm năng ứng dụng trong kiểm soát ung thư đại trực tràng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, and F. Bray, "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 71, no. 3, pp. 209-249, 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] R. M. Goldberg, D. J. Sargent, R. F. Morton, C. S. Fuchs, R. K. Ramanathan, S. K. Williamson, B. P. Findlay, H. C. Pitot, and S. R. Alberts, "A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer," *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, no. 1, pp. 23-30, 2004, doi: 10.1200/JCO.2004.09.046.
- [3] A. Jemal, R. Siegel, E. Ward, Y. Hao, J. Xu, T. Murray, and M. J. Thun, "Cancer Statistics, 2008," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 58, no. 2, pp. 71-96, 2008, doi: 10.3322/CA.2007.0010.
- [4] J. R. Mann, M. G. Backlund, and R. N. DuBois, "Mechanisms of disease: inflammatory mediators and cancer prevention," *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, vol. 2, no. 4, pp. 202-210, 2005, doi: 10.1038/ncponc0140.
- [5] T. Senawong, S. Khaopha, S. Misuna, J. Komaikul, G. Senawong, P. Wongphakham, and S. Yunchalard, "Phenolic acid composition and anticancer activity against human cancer cell lines of the commercially available fermentation products of *Houttuynia cordata*," *Sci. Asia*, vol. 40, no. 1, pp. 420-427, 2014.
- [6] H. -J. Lim, E. Y. Jie, I. -S. Park, S. -J. Kim, W. S. Ahn, S. -I. Jeong, S. W. Kim, and C. -H. Jung, "Anti-inflammatory effects of *Weigela subsessilis* callus extract via suppression of MAPK and NF-κB signaling," *Plants*, vol. 10, no. 8, 2021, doi: 10.3390/plants10081635.
- [7] Y. -M. Won, Z. -K. Seong, J. -L. Kim, H. -S. Kim, H. -H. Song, D. -Y. Kim, J. -H. Kim, S. -R. Oh, H. -W. Cho, J. -H. Cho, and H. -K. Lee, "Triterpene glycosides with stimulatory activity on melanogenesis from the aerial parts of *Weigela subsessilis*," *Arch. Pharm. Res.*, vol. 38, no. 8, pp. 1541-1551, 2015, doi: 10.1007/s12272-014-0524-0.
- [8] C. -S. Chang, "Flavonoid chemistry of *Weigela* (Caprifoliaceae) in Korea," *J. Plant Res.*, vol. 110, no. 2, pp. 275-281, 1997, doi: 10.1007/BF02509316.
- [9] N. Andriamisaina, A. -C. Mitaine-Offer, B. Pruvot, J. Chluba, T. Miyamoto, C. Tanaka, and M. -A. Lacaille-Dubois, "Phytochemistry of *Weigela x 'kosteriana variegata'* (Caprifoliaceae)," *Nat. Prod. Commun.*, vol. 13, no. 4, pp. 403-406, 2018, doi: 10.1177/1934578X1801300406.
- [10] P. T. Thuong, B.-S. Min, W. Jin, M. Na, J. Lee, R. Seong, Y. -M. Lee, K. Song, Y. Seong, H. -K. Lee, K. Bae, and S. S. Kang, "Anti-complementary activity of ursane-type triterpenoids from *Weigela subsessilis*," *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 29, no. 4, pp. 830-833, 2006, doi: 10.1248/bpb.29.830.
- [11] D. H. Nguyen, A. -C. Mitaine-Offer, S. Maroso, A. -M. Papini, T. Paululat, P. -S. Bellaye, B. Collin, O. Chambin, and M. -A. Lacaille-Dubois, "Cytotoxic glycosides from the roots of *Weigela x 'Bristol Ruby'*," *Fitoterapia*, vol. 137, p. 104242, 2019, doi: 10.1016/J.FITOTE.2019.104242.
- [12] D. H. Nguyen, A. -C. Mitaine-Offer, T. Miyamoto, C. Tanaka, P. -S. Bellaye, B. Collin, O. Chambin, and M. -A. Lacaille-Dubois, "Phytochemical analysis of two *Weigela florida* cultivars, 'Pink Poppet' and 'Jean's Gold,'" *Phytochem. Lett.*, vol. 37, pp. 85-89, 2020, doi: 10.1016/j.phytol.2020.04.009.
- [13] A. N. Sennikov, D. E. Soltis, D. J. Mabberley, J. W. Byng, M. F. Fay, M. J. M. Christenhusz, M. W. Chase, P. F. Stevens, P. S. Soltis, W. S. Judd, and T. A. P. Group, "An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV," *Bot. J. Linn. Soc.*, vol. 181, no. 1, pp. 1-20, 2016, doi: 10.1111/boj.12385.
- [14] A. Alqethami and A. Y. Aldhebiani, "Medicinal plants used in Jeddah, Saudi Arabia: Phytochemical screening," *Saudi J. Biol. Sci.*, vol. 28, no. 1, pp. 805-812, 2021, doi: 10.1016/j.sjbs.2020.11.013.
- [15] L. Traore, Y. Bekro, J. Pirat, and J. A. Mamyrbeva-bekro, "Study of crude extracts from *Cassia sieberiana* root bark and *Khaya grandifoliola* trunk bark: Phytochemical screening, quantitative analysis and radical scavenging activity," *Int. J. Curr. Pharm. Res.*, vol. 7, no. 3 - SE-Original Article(s), pp. 22-26, 2015.
- [16] J. Tabart, C. Kevers, J. Pincemail, J. -O. Defraigne, and J. Dommes, "Comparative antioxidant

- capacities of phenolic compounds measured by various tests,” *Food Chem.*, vol. 113, no. 4, pp. 1226-1233, 2009, doi: 10.1016/j.foodchem.2008.08.013.
- [17] A. H. Cory, T. C. Owen, J. A. Barltrop, and J. G. Cory, “Use of an aqueous soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth assays in culture,” *Cancer Commun.*, vol. 3, no. 7, pp. 207-212, 1991.
- [18] T. Murayama, A. Kasahara, Y. Shiono, and M. Ikeda, “Structure elucidation of a triterpene glycoside isolated from *Weigela hortensis*,” *Nat. Med.*, vol. 57, no. 5, pp. 181-184, 2003.
- [19] S. Sannigrahi, U. K. Mazuder, D. K. Pal, S. Parida, and S. Jain, “Antioxidant potential of crude extract and different fractions of *Enhydra fluctuans* Lour,” *Iran. J. Pharm. Res. IJPR*, vol. 9, no. 1, pp. 75-82, 2010.
- [20] M. Na, P. T. Thuong, I. H. Hwang, K. Bae, B. Y. Kim, H. Osada, and J. S. Ahn, “Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of 24-norursane triterpenes isolated from *Weigela subsessilis*,” *Phyther. Res.*, vol. 24, no. 11, pp. 1716-1719, Nov. 2010, doi: 10.1002/ptr.3203.
- [21] K. E. Heim, A. R. Tagliaferro, and D. J. Bobilya, “Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships,” *J. Nutr. Biochem.*, vol. 13, no. 10, pp. 572-584, 2002, doi: 10.1016/S0955-2863(02)00208-5.
- [22] N. Campos-Xolalpa, Á. J. Alonso-Castro, E. Sánchez-Mendoza, M. Á. Zavala-Sánchez, and S. Pérez-Gutiérrez, “Cytotoxic activity of the chloroform extract and four diterpenes isolated from *Salvia ballotiflora*,” *Rev. Bras. Farmacogn.*, vol. 27, no. 3, pp. 302-305, 2017, doi: 10.1016/j.bjp.2017.01.007.
- [23] J. P. Ferrer, I. C. Zampini, A. S. Cuello, M. Francisco, A. Romero, D. Valdivia, M. Gonzalez, C. Salas, A. S. Lamar, and M. I. Isla, “Cytotoxic compounds from aerial organs of *Xanthium Strumarium*,” *Nat. Prod. Commun.*, vol. 11, no. 3, p. 1934578X1601100313, 2016, doi: 10.1177/1934578X1601100313.