



Review Article

Flos Lonicerae: A Review of Chemical Structures and Biological Activities of Phenolic Derivatives

Pham Quoc Tuan^{1,*}, Tran Thi Van Anh¹, Nguyen Thanh Hai², Ha Quang Loi¹,
Dao Viet Hung¹, Ha Thanh Hoa¹, Nguyen Thi Minh Diep¹, Ngo Thi Xuan Thinh¹

¹Phu Tho College of Medicine and Pharmacy, 2201 Hung Vuong, Gia Cam, Viet Tri, Phu Tho, Vietnam

²VNU School of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

Received 16 August 2022

Revised 27 August 2022; Accepted 28 August 2022

Abstract: *Flos Lonicerae*, a widely used Vietnamese medicinal material, is the dried buds or flowers of *Lonicera japonica* Thunb., and several other species of genus *Lonicera* such as *Lonicera dasystyla* Rehd., *Lonicera confusa* DC., *Lonicera cambodiana* Pierre ex Danguy, belonging to the family Caprifoliaceae. This material has been used for a long time in traditional medicine for clearing heat, removing toxins, and dispersing wind heat. According to a variety of recent phytochemistry and biological studies that we systematically summarized, *Flos Lonicerae* contains 129 phenolic derivatives including 48 flavonoids, 13 lignans and neolignans, 55 phenolic acid derivatives, and 13 other phenolic compounds. These phenolic compounds have remarkable biological effects such as antibacterial, antiviral, antioxidant, anti-inflammatory, anti-cancer, hepatoprotective, anti-endotoxin, anti-allergic, anti-diabetic, cardioprotective, anti-allergic activities, etc. In particular, chlorogenic acid, a prominent component with significant biological activities, is utilized as a marker compound to evaluate the quality of *Flos Lonicerae* in the Vietnamese and Chinese Pharmacopoeia.

Keywords: *Flos Lonicerae*, Phenolic derivatives, Chemical structures, Biological activities, Chlorogenic acid.

* Corresponding author.

E-mail address: phamquoctuan@duocphutho.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4429>

Tổng quan về cấu trúc hóa học và tác dụng sinh học của các hợp chất phenolic trong kim ngân hoa

Phạm Quốc Tuấn^{1,*}, Trần Thị Vân Anh¹, Nguyễn Thanh Hải², Hà Quang Lợi¹, Đào Việt Hưng¹, Hà Thanh Hòa¹, Nguyễn Thị Minh Diệp¹, Ngô Thị Xuân Thịnh¹

¹Trường Cao đẳng Y Dược Phú Thọ, 2201 Hùng Vương, Gia Cẩm, Việt Trì, Phú Thọ, Việt Nam

²Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 16 tháng 8 năm 2022

Chỉnh sửa ngày 27 tháng 8 năm 2022; Chấp nhận đăng ngày 28 tháng 8 năm 2022

Tóm tắt: Kim ngân hoa (KNH) được sử dụng rộng rãi làm thuốc tại Việt Nam là nụ hoa có lẫn một số hoa đã phơi sấy khô của cây kim ngân (*Lonicera japonica* Thunb.) và một số loài khác cùng chi như *Lonicera dasystyla* Rehd., *Lonicera confusa* DC., *Lonicera cambodiana* Pierre ex Danguy, họ Kim ngân (Caprifoliaceae). KNH được sử dụng lâu đời trong Y học cổ truyền để làm thuốc thanh nhiệt, giải độc, phát tán phong nhiệt. Từ các công trình nghiên cứu về hóa học, tác dụng sinh học của KNH đã công bố trong thời gian gần đây, chúng tôi thống kê, hệ thống hóa được 129 hợp chất phenolic, gồm 48 flavonoid, 13 lignan và neolignan, 55 dẫn xuất của acid phenolic và 13 hợp chất phenolic khác. Các hợp chất phenolic này sở hữu nhiều tác dụng sinh học có giá trị như: kháng khuẩn, kháng virus, chống oxy hóa, chống viêm, chống ung thư, bảo vệ gan, chống nội độc tố vi khuẩn, chống dị ứng, chống đái tháo đường, bảo vệ tim, chống dị ứng,... Đặc biệt, acid chlorogenic chứa hàm lượng lớn, có nhiều tác dụng sinh học hữu ích và được làm chất marker để đánh giá chất lượng KNH trong Dược điển Việt Nam và Trung Quốc.

Từ khóa: KNH, Hợp chất phenolic, Cấu trúc hóa học, Tác dụng sinh học, Acid chlorogenic.

1. Mở đầu

Chi *Lonicera* (Kim ngân) thuộc họ Kim ngân (Caprifoliaceae), trên thế giới có khoảng 180 loài, được phân bố ở bắc Phi, châu Á, Âu và bắc Mỹ [1]. Ở Việt Nam, chi *Lonicera* có 7 loài [2], trong đó có vài loài dùng làm thuốc [1-3].

KNH (*Flos Lonicerae*) sử dụng làm thuốc theo Dược điển Việt Nam (ĐĐVN) V là nụ hoa có lẫn một số hoa đã phơi hay sấy khô của cây kim ngân (*L. japonica*) và một số loài khác cùng chi *Lonicera* như *L. dasystyla*, *L. confusa*, *L. cambodiana* [3]. Theo Y học cổ truyền, KNH có công năng: thanh nhiệt, giải độc, tán phong

nhiệt; chủ trị: ung nhọt, ban sởi, mề đay, lở ngứa, cảm mạo phong nhiệt, ôn bệnh phát nhiệt, nhiệt độ huyết li [3]. Ngoài ra, cành và lá các loài trên gọi là Kim ngân cuống (*Caulis cum folium Lonicerae*) cũng được sử dụng làm thuốc chữa ho do phế nhiệt, ban sởi, mụn nhọt, mề đay, lở ngứa, nhiệt độ, lỵ [3].

Các công trình nghiên cứu về hóa học của KNH cho thấy chủ yếu chứa acid phenolic, flavonoid, triterpenoid, iridoid, lignan, phytosterol, tinh dầu,... [4-7]. KNH và các hợp chất phân lập được sở hữu một số tác dụng sinh học hữu ích như kháng khuẩn, kháng virus, chống dị ứng, chống viêm, hạ sốt, chống oxy

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: phamquoctuan@duocphutho.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4429>

hóa, bảo vệ gan, điều hòa miễn dịch, kháng khối u, hạ đường huyết,... [4, 6, 8].

Trong bài báo này, chúng tôi thống kê, cập nhật những kết quả nghiên cứu đến thời điểm hiện nay chủ yếu dựa trên các công bố quốc tế về hóa học, tác dụng sinh học các hợp chất nhóm phenolic phân lập từ nụ hoa, hoa 4 loài thuộc chi *Lonicera* sử dụng làm thuốc theo ĐĐVN V. Hy vọng công trình này là cơ sở dữ liệu có ý nghĩa tham khảo cho công tác nghiên cứu sâu hơn về KNH sẵn có tại nước ta.

2. Thành phần hóa học

Các nghiên cứu về thành phần hóa học của nụ hoa, hoa của 4 loài *L. japonica*, *L. dasystyla*, *L. confusa*, *L. cambodiana* cho thấy các nhóm chất chính là acid phenolic, flavonoid, triterpenoid, iridoid, lignan, tinh dầu,... Trong bài báo này, 129 hợp chất thuộc nhóm phenolic, gồm 48 flavonoid, 13 lignan và neolignan, 55 dẫn xuất acid phenolic, và 13 hợp chất khác từ KNH được cập nhật, được liệt kê, mô tả ở các Bảng 1-6 và Hình 1-6.

2.1. Flavonoid

Flavonoid là một trong các nhóm chất chính có trong KNH, đến nay 48 flavonoid (**1-48**) phân lập được từ 3 loài *L. japonica*, *L. dasystyla*, *L. confusa* được báo cáo, chúng có khung flavanol (**1-15**), flavanonol (**16**), flavanone (**17-20**), flavone (**21-48**), dưới dạng aglycone hoặc *O*-glycoside với các đường đơn như glucose, rhamnose, galactose; đường đôi như rutinose, neohesperidose hoặc đường được acyl hóa (ester). Trong số các flavonoid này, duy nhất japo flavone D (**48**) là biflavonoid, còn lại là monoflavonoid (Bảng 1, Hình 1).

Y. Li et al., (2018) đánh giá hàm lượng polyphenol trong nụ hoa của 5 loài thuộc chi *Lonicera*, kết quả hàm lượng 3 flavonoid gồm rutin (**4**), hyperoside (**2**), luteolin-7-*O*- β -D-glucopyranoside (**26**) trong *L. japonica*, *L. confusa* lần lượt là 0,028, 0,036 $\mu\text{g}/\text{mg}$; 0,29, 0,0 $\mu\text{g}/\text{mg}$; 1,56, 0,077 $\mu\text{g}/\text{mg}$ [9].

Trong Dược điển Trung Quốc (ChP) 2015, chuyên luận *Lonicerae japonicae Flos* (nụ hoa, hoa của *L. japonica*) sử dụng chất marker là luteolin-7-*O*- β -D-glucopyranoside (**26**) làm chỉ tiêu đánh giá hàm lượng hoạt chất. Tuy nhiên chuyên luận *Lonicerae Flos* (nụ hoa, hoa của các loài *L. confusa*, *L. macranthoides*, *L. hypoglauca*, *L. fulvotomentosa*) không có chỉ tiêu này [10].

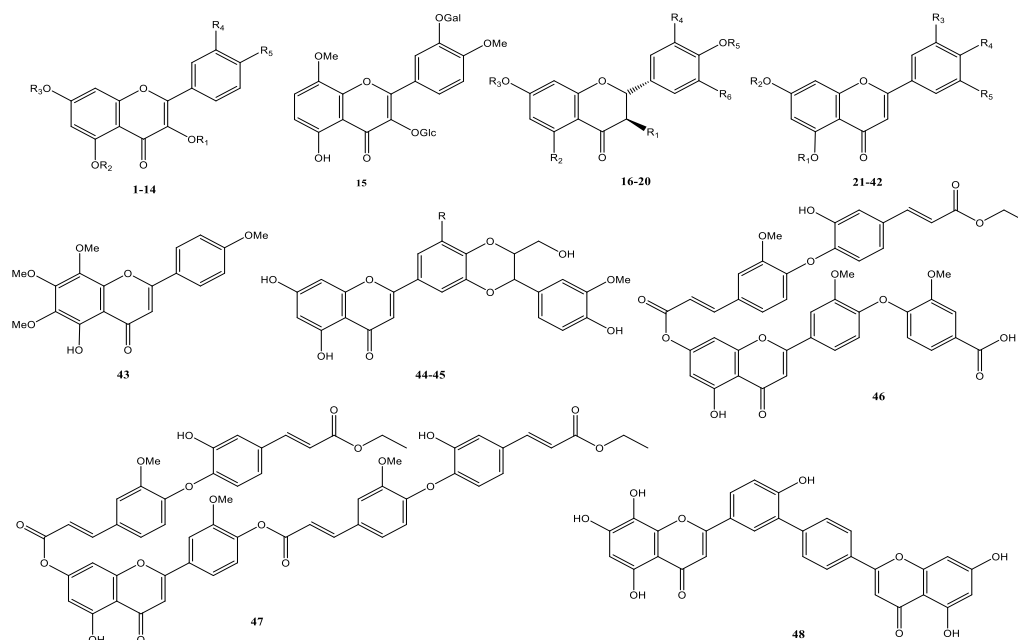
Bảng 1. Cấu trúc hóa học và nguồn gốc flavonoid phân lập từ KNH

| Hợp chất | Tên chất | Các nhóm thế | Nguồn | TLTK |
|----------|---|--|---------------------|-------------|
| 1 | Quercetin | $R_1=R_2=R_3=H, R_4=R_5=OH$ | <i>L. dasystyla</i> | [11] |
| | | | <i>L. confusa</i> | [12, 13] |
| | | | <i>L. japonica</i> | [14-17] |
| 2 | Hyperin (hyperoside) | $R_1=Gal, R_2=R_3=H, R_4=R_5=OH$ | <i>L. japonica</i> | [9, 18] |
| 3 | Quercetin 3- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside (isoquercitrin) | $R_1=Glc, R_2=R_3=H, R_4=R_5=OH$ | <i>L. japonica</i> | [15, 19] |
| 4 | Rutin | $R_1=Rut, R_2=R_3=H, R_4=R_5=OH$ | <i>L. dasystyla</i> | [11] |
| | | | <i>L. confusa</i> | [9, 12, 13] |
| | | | <i>L. japonica</i> | [9, 14] |
| 5 | Quercetin-3- <i>O</i> - β -D-(6- <i>O</i> - <i>Z</i> - <i>p</i> -coumaroyl) glucopyranoside | $R_1=O-\beta-D-Glc-6-O-Z-p-coumaroyl, R_2=R_3=H, R_4=R_5=OH$ | <i>L. japonica</i> | [17] |
| 6 | Isorhamnetin | $R_1=R_2=R_3=H, R_4=OMe, R_5=OH$ | <i>L. japonica</i> | [20] |
| 7 | Isorhamnetin 3- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside | $R_1=Glc, R_2=R_3=H, R_4=OMe, R_5=OH$ | <i>L. japonica</i> | [21] |

| | | | | |
|----|--|---|---------------------|--------------|
| 8 | 3- <i>O</i> -isorhamnetin 6- <i>O</i> - <i>p</i> -coumaroyl- β -D-glucopyranoside | R ₁ = β -D-Glc-6- <i>O</i> - <i>p</i> -coumaroyl, R ₂ =R ₃ =H, R ₄ =OMe, R ₅ =OH | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 9 | Kaempferol | R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =H, R ₅ =OH | <i>L. japonica</i> | [16, 17] |
| 10 | Kaempferol-3- <i>O</i> -rutinoside | R ₁ =Rut, R ₂ =R ₃ =R ₄ =H, R ₅ =OH | <i>L. dasystyla</i> | [11] |
| 11 | Kaempferol 3- <i>O</i> -D-glucopyranoside (astragalin) | R ₁ =Glc, R ₂ =R ₃ =R ₄ =H, R ₅ =OH | <i>L. japonica</i> | [16, 17] |
| 12 | 3',4',7-trihydroxy-3,5-dimethoxyflavone | R ₁ =R ₂ =Me, R ₃ =H, R ₄ =R ₅ =OH | <i>L. japonica</i> | [20] |
| 13 | 3,5-dihydroxy-7-methoxyflavone | R ₁ =R ₂ =R ₄ =R ₅ =H, R ₃ =Me | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 14 | Tamarixetin 3- <i>O</i> -neohesperidoside | R ₁ =Neohesp, R ₂ =R ₃ =H, R ₄ =OH, R ₅ =OMe | <i>L. japonica</i> | [23] |
| 15 | 8,4'-di- <i>O</i> -methylquercetin-3'- <i>O</i> - β -galactosyl-3- <i>O</i> - β -glucopyranoside | | <i>L. japonica</i> | [24] |
| 16 | Taxifolin | R ₁ =R ₂ =R ₆ =OH, R ₃ =R ₄ =R ₅ =H | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 17 | Naringenin | R ₁ =R ₃ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =H, R ₂ =OH | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 18 | Eriodictyol | R ₁ =R ₃ =R ₅ =R ₆ =H, R ₂ =R ₄ =OH | <i>L. japonica</i> | [16] |
| 19 | 4',7-Dihydroxyflavanone-7- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside | R ₁ =R ₂ =R ₄ =R ₅ =R ₆ =H, R ₃ =Glc | <i>L. japonica</i> | [23] |
| 20 | Hesperidin | R ₁ =R ₄ =H, R ₂ =R ₆ =OH, R ₃ =Rut, R ₅ =Me | <i>L. japonica</i> | [23] |
| 21 | Apigenin | R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₅ =H, R ₄ =OH | <i>L. japonica</i> | [16-18, 25] |
| 22 | Apigenin-7- <i>O</i> -L-rhamnopyranoside | R ₁ =R ₃ =R ₅ =H, R ₂ =L-Rha, R ₄ =OH | <i>L. japonica</i> | [26] |
| 23 | Luteolin | R ₁ =R ₂ =R ₅ =H, R ₃ =R ₄ =OH | <i>L. confusa</i> | [12, 27] |
| | | | <i>L. japonica</i> | [17, 19, 21] |
| 24 | Lonicerin | R ₁ =R ₅ =H, R ₂ =Neohesp, R ₃ =R ₄ =OH | <i>L. confusa</i> | [13] |
| | | | <i>L. confusa</i> | [15] |
| 25 | Luteolin-3'- <i>O</i> - α -rhamnopyranoside | R ₁ =R ₂ =R ₅ =H, R ₃ = <i>O</i> - α -Rha, R ₄ =OH | <i>L. confusa</i> | [4] |
| | | | <i>L. japonica</i> | [26] |
| 26 | Luteolin-7- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside (lutinoside) | R ₁ =R ₅ =H, R ₂ = <i>O</i> - β -D-Glc, R ₃ =R ₄ =OH | <i>L. dasystyla</i> | [11] |
| | | | <i>L. confusa</i> | [9] |
| | | | <i>L. japonica</i> | [9, 21, 28] |
| 27 | Luteolin-7- <i>O</i> - β -D-galactoside | R ₁ =R ₅ =H, R ₂ = <i>O</i> - β -D-Gal, R ₃ =R ₄ =OH | <i>L. confusa</i> | [12, 13] |
| 28 | Luteolin-5- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside | R ₁ = <i>O</i> - β -D-Glc, R ₂ =R ₅ =H, R ₃ =R ₄ =OH | <i>L. japonica</i> | [25] |
| 29 | 3'-Methoxy luteolin | R ₁ =R ₂ =R ₅ =H, R ₃ =OMe, R ₄ =OH | <i>L. japonica</i> | [25] |
| 30 | 5, 3'-Dimethoxy luteolin | R ₁ =Me, R ₃ =OMe, R ₂ =R ₅ =H, R ₄ =OH | <i>L. japonica</i> | [25] |
| 31 | Corymbosin | R ₁ =H, R ₂ =Me, R ₃ =R ₄ =R ₅ =OMe | <i>L. japonica</i> | [15] |
| 32 | Tricin | R ₁ =R ₂ =H, R ₃ =R ₅ =OMe, R ₄ =OH | <i>L. confusa</i> | [12] |
| | | | <i>L. japonica</i> | [16, 17] |
| 33 | Tricin-7- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside | R ₁ =H, R ₂ =Glc, R ₃ =R ₅ =OMe, R ₄ =OH | <i>L. confusa</i> | [12] |

| | | | | |
|----|--|---|--------------------|--------------|
| 34 | Tricin-7- <i>O</i> -neohesperidoside | R ₁ =H, R ₂ =Neohesp, R ₃ =R ₅ =OMe, R ₄ =OH | <i>L. confusa</i> | [12] |
| 35 | Chrysoeriol | R ₁ =R ₂ =R ₅ =H, R ₃ =OMe, R ₄ =OH | <i>L. japonica</i> | [16, 17, 21] |
| 36 | Chrysoeriol-7- <i>O</i> -neohesperidoside | R ₁ =R ₅ =H, R ₂ = <i>O</i> - Neohesp, R ₃ =OMe, R ₄ =OH | <i>L. confusa</i> | [12] |
| 37 | Chrysoeriol 7- <i>O</i> -β-D-glucopyranoside | R ₁ =R ₅ =H, R ₂ = <i>O</i> -β-D-Glc, R ₃ =OMe, R ₄ =OH | <i>L. japonica</i> | [21] |
| 38 | Flavoyadorinin B | R ₁ =R ₃ =H, R ₂ =Me, R ₄ = Oglc, R ₅ =OMe | <i>L. japonica</i> | [19] |
| 39 | Rhoifolin | R ₁ =R ₃ =R ₅ =H, R ₂ = Neohesp, R ₄ =OH | <i>L. japonica</i> | [19] |
| 40 | 5-hydroxy 7,3',4' trimethoxy flavone | R ₁ =R ₅ =H, R ₂ =Me, R ₃ =R ₄ =OMe | <i>L. japonica</i> | [15-18] |
| 41 | 5-hydroxy 7,4' dimethoxy flavone | R ₁ =R ₃ =R ₅ =H, R ₂ =Me, R ₅ =OMe | <i>L. japonica</i> | [15] |
| 42 | Japoflavone C | R ₁ =R ₄ =H, R ₂ =Me, R ₃ =R ₅ =OMe | <i>L. japonica</i> | [17] |
| 43 | 5-hydroxy-6,7,8,4'-tetramethoxyflavone | | <i>L. japonica</i> | [18] |
| 44 | Hydnocarpin D | R=H | <i>L. japonica</i> | [29] |
| 45 | 5'-Methoxyhydnocarpin | R=OMe | <i>L. japonica</i> | [29] |
| 46 | Japoflavone A | | <i>L. japonica</i> | [17] |
| 47 | Japoflavone B | | <i>L. japonica</i> | [17] |
| 48 | Japoflavone D | | <i>L. japonica</i> | [17] |





* Ghi chú: Me=Methyl (CH₃), Glc=Glucosyl; Rha=Rhamnosyl; Rut = Rutinosyl [Glc- (6→1)-Rha]; Gal = Galactosyl, Neohesp = Neohesperidosyl [Glc- (2→1)-Rha].



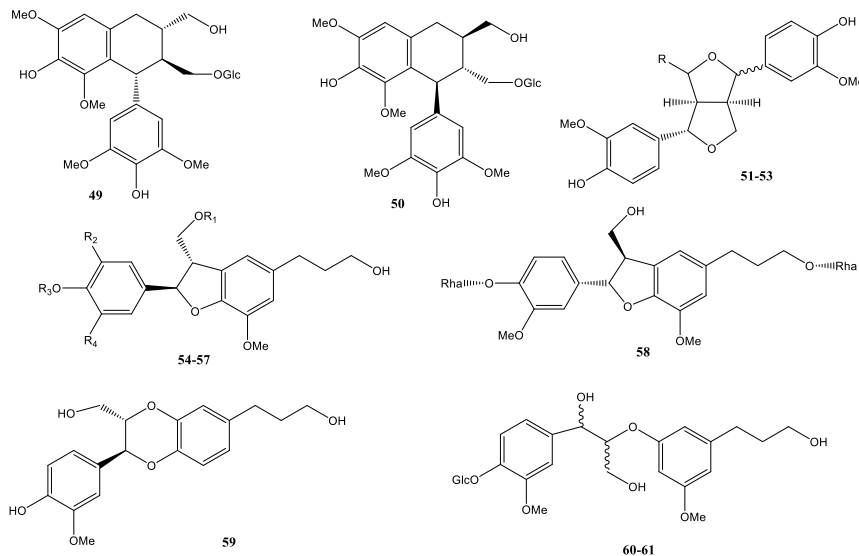
Hình 1. Cấu trúc hóa học của flavonoid phân lập từ KNH.

2.2. Lignan và neolignan

Bảng 2. Cấu trúc hóa học và nguồn gốc của lignan và neolignan phân lập từ KNH

| Hợp chất | Tên chất | Các nhóm thế | Nguồn | TLTK |
|----------|--|--|--------------------|------|
| 49 | (+)-Lyoniresinol 9- <i>O</i> -β-D-glucopyranoside | | <i>L. japonica</i> | [26] |
| 50 | (-)-Lyoniresinol 9- <i>O</i> -β-D-glucopyranoside | | <i>L. japonica</i> | [26] |
| 51 | Pinoresinol | R=H,  = | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 52 | Epipinoresinol | R=H,  =  | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 53 | Balanophonin B | R=oxo,  = | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 54 | Loniceralanside A | R ₁ =Ara, R ₂ =H, R ₃ =Rha, R ₄ =OMe | <i>L. japonica</i> | [30] |
| 55 | (2 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-2, 3-dihydro-2-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-7-methoxy-5-benzofuranpropanol 4'- <i>O</i> -β-D-glucopyranoside | R ₁ = R ₄ =H, R ₂ =OMe, R ₃ = <i>O</i> -β-D-Glc | <i>L. japonica</i> | [23] |
| 56 | Icariside E4 | R ₁ = R ₄ =H, R ₂ =OMe, R ₃ = <i>O</i> -β-D-Rha | <i>L. japonica</i> | [23] |
| 57 | (-)-(7 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol | R ₁ =R ₂ =R ₃ =H, R ₄ =OMe | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 58 | Forsythialanside C | | <i>L. japonica</i> | [30] |
| 59 | (7 <i>S</i> , 8 <i>S</i>)-3-methoxy-3',7-epoxy-8,4'-oxyneoligna-4,9,9'-triol | | <i>L. japonica</i> | [30] |
| 60 | (7 <i>S</i> , 8 <i>S</i>)- <i>threo</i> -7, 9, 9'-trihydroxy-3, 3'-dimethoxy-8- <i>O</i> -4'-neolignan-4- <i>O</i> -β-D-glucopyranoside | <i>threo</i> -7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> | <i>L. japonica</i> | [23] |
| 61 | (7 <i>R</i> , 8 <i>S</i>)- <i>erythro</i> -7, 9, 9'-trihydroxy-3, 3'-dimethoxy-8- <i>O</i> -4'-neolignan-4- <i>O</i> -β-D-glucopyranoside | <i>erythro</i> -7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> | <i>L. japonica</i> | [23] |

* Ghi chú: Ara = Arabinosyl.



Hình 2. Cấu trúc hóa học của lignan và neolignan phân lập từ KNH.

Lignan và neolignan là các sản phẩm từ tự nhiên, được tạo thành bởi liên kết của 2 đơn vị C₆-C₃. Lignan là dimer của C₆-C₃ bởi cầu nối β-β' (8-8'). Khác với lignan, neolignan cầu nối không phải β-β'. Từ dữ liệu của các công trình nghiên cứu đã công bố, thống kê được 5 lignan (49-53) và 8 neolignan (54-61) phân lập và xác định cấu trúc từ nụ hoa, hoa loài *L. japonica*. 3 loài còn lại chưa thấy có báo cáo về phân lập dẫn xuất này. Các lignan và neolignan tồn tại dưới dạng aglycone hoặc O-glycoside của các đường glucose, rhamnose. Lignan có cấu trúc khung aryltetralin (49-50), furofuran (51-53). Neolignan có cấu trúc khung benzofuran (54-58), benzodioxan (59), alkyl aryl ether (60-61) (Bảng 2, Hình 2).

2.3. Dẫn xuất của acid phenolic

55 dẫn xuất của acid phenolic (62-116) được tìm thấy trong KNH, chúng được chia thành ba nhóm: dẫn xuất của acid caffeoylquinic, acid cinnamic và acid benzoic.

2.3.1. Dẫn xuất của acid caffeoylquinic

Acid caffeoylquinic là các hợp chất kết hợp giữa acid quinic với nhóm caffeoyl. Hiện tại 30

dẫn xuất của acid caffeoylquinic (62-91) phân lập từ KNH được thống kê. Các dẫn xuất này có thể dưới dạng mono, di hoặc tri-caffeoyl và đa số đồng phân *trans*-caffeoyl với một acid quinic, riêng dichlorogelignate (91) là sự trùng hợp của 2 phân tử acid monocaffeoylquinic (Bảng 3, Hình 3).

Acid chlorogenic (64) là một trong những chất chính trong KNH. Acid chlorogenic (64) được lựa chọn làm chất marker đánh giá chỉ tiêu định lượng KNH trong ĐĐVN V hoặc chuyên luận *Lonicerae japonicae Flos* với hàm lượng ≥ 1,5% [3], [10], hoặc ≥ 2% theo chuyên luận *Lonicerae Flos* trong ChP 2015 [10].

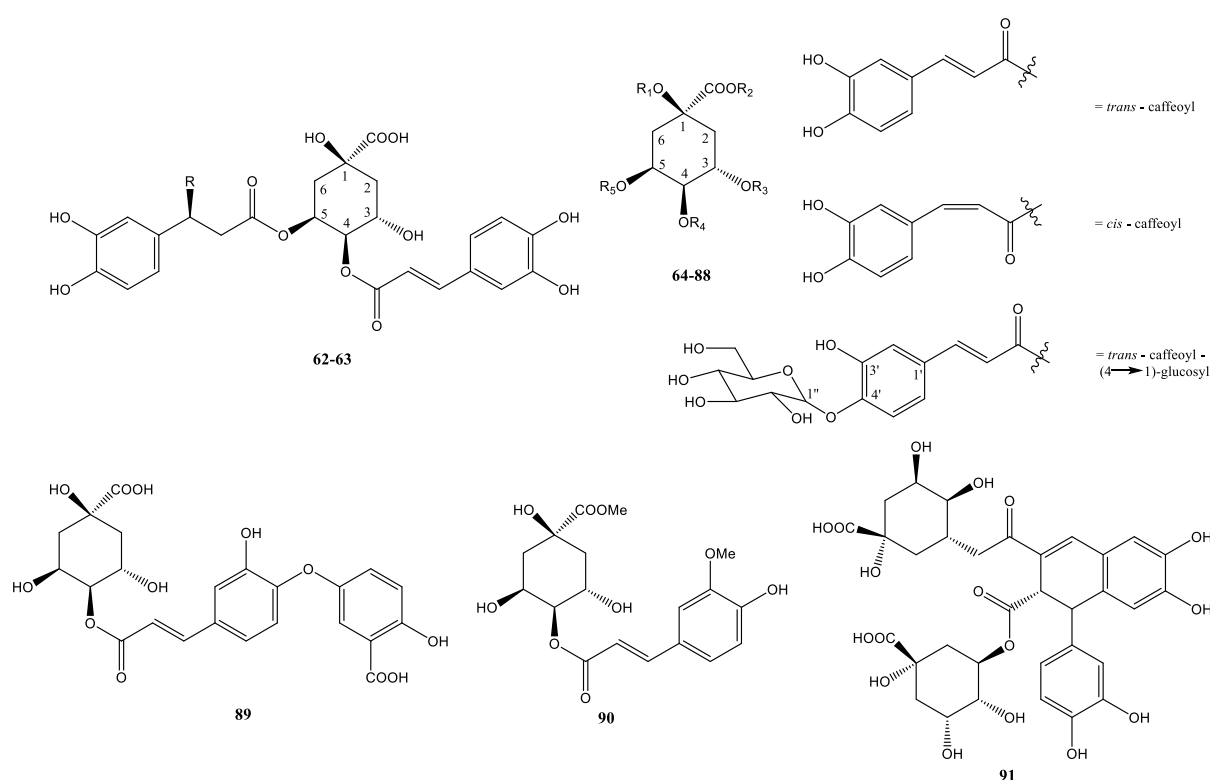
Theo nghiên cứu của Y. Li et al., (2018), hàm lượng của acid neochlorogenic (72), acid chlorogenic (64), acid cryptochlorogenic (80), acid 3,4-di-O-caffeoylquinic (69), acid isochlorogenic A (66), acid isochlorogenic C (73) trong hai loài *L. japonica* và *L. confusa* lần lượt là 0,32, 0,61 μg/mg; 34,48, 47,75 μg/mg; 0,31, 1,09 μg/mg; 0,17, 0,77 μg/mg; 11,63, 13,77 μg/mg và 2,64, 7,07 μg/mg [9]. Cùng với các nghiên cứu khác cho thấy hàm lượng acid chlorogenic (64) trong KNH là cao nhất.

Bảng 3. Cấu trúc hóa học và nguồn gốc của dẫn xuất acid caffeoylquinic phân lập từ KNH

| Hợp chất | Tên chất | Các nhóm thế | Nguồn | TLTK |
|----------|--|--|----------------------|-----------|
| 62 | Acid 4-O- <i>trans</i> -caffeoyl-5-O-[(3 <i>S</i>)-3-hydroxy-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionyl] quinic methyl ester | R=OH | <i>L. japonica</i> | [31] |
| 63 | Acid 4-O- <i>trans</i> -caffeoyl-5-O-[(3 <i>S</i>)-3-methoxy-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-propionyl] quinic methyl ester | R=OMe | <i>L. japonica</i> | [31] |
| 64 | Acid 3-caffeoyl quinic (acid chlorogenic) | R ₁ = R ₂ =R ₄ =R ₅ =H, R ₃ = <i>trans</i> -caffeoyl | <i>L. dasystyla</i> | [31, 32] |
| | | | <i>L. cambodiana</i> | [3] |
| | | | <i>L. confusa</i> | [27, 33] |
| | | | <i>L. japonica</i> | [34-36] |
| 65 | Methyl chlorogenate (Acid 3-caffeoylquinic methyl ester) | R ₁ = R ₄ =R ₅ =H, R ₂ =Me R ₃ = <i>trans</i> -caffeoyl | <i>L. confusa</i> | [33] |
| | | | <i>L. japonica</i> | [31, 35] |
| 66 | | | <i>L. confusa</i> | [9] |

| | | | | |
|----|--|--|--|----------------------|
| | Acid 3,5-di- <i>O</i> -caffeoylquinic (acid isochlorogenic A) | R ₁ = R ₂ =R ₄ =H, R ₃ = R ₅ = <i>trans</i> -caffeoyl | <i>L. japonica</i> | [9, 19] |
| 67 | Acid 3,5-dicaffeoyl quinic methyl ester | R ₁ = R ₄ = H, R ₂ =Me R ₃ = R ₅ = <i>trans</i> -caffeoyl | <i>L. confusa</i> <i>L. japonica</i> | [27] [19, 35] |
| 68 | Acid chlorogenic butyl ester | R ₁ = R ₄ =R ₅ =H, R ₂ =CH ₃ (CH ₂) ₃ , R ₃ = <i>trans</i> - caffeoyl | <i>L. japonica</i> | [14] |
| 69 | Acid 3,4-di- <i>O</i> -caffeoylquinic | R ₁ = R ₂ =R ₅ =H, R ₃ = R ₄ = <i>trans</i> -caffeoyl | <i>L. confusa</i> <i>L. japonica</i> | [9] [9, 31] |
| 70 | Acid 3,4-di- <i>O</i> -caffeoylquinic methyl ester | R ₁ = R ₅ =H, R ₂ =Me, R ₃ =R ₄ = <i>trans</i> -caffeoyl | <i>L. japonica</i> | [31] |
| 71 | Acid 3- <i>O</i> - <i>cis</i> -caffeoyl-4- <i>O</i> - <i>trans</i> -caffeoyl quinic methyl ester | R ₁ = R ₅ =H, R ₂ =Me, R ₃ = <i>cis</i> -caffeoyl, R ₄ = <i>trans</i> - caffeoyl | <i>L. japonica</i> | [31] |
| 72 | Acid 5-caffeoylquinic (acid neochlorogenic) | R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =H R ₅ = <i>trans</i> -caffeoyl | <i>L. confusa</i> <i>L. japonica</i> | [9] [31, 36] |
| 73 | Acid 4,5-dicaffeoylquinic (acid isochlorogenic C) | R ₁ =R ₂ =R ₃ = H, R ₄ =R ₅ = <i>trans</i> -caffeoyl | <i>L. confusa</i> <i>L. japonica</i> | [9] [31, 36] |
| 74 | Acid 4,5-di- <i>O</i> -caffeoylquinic ethyl ester | R ₁ = R ₃ = H, R ₂ = CH ₃ CH ₂ , R ₄ =R ₅ = <i>trans</i> -caffeoyl | <i>L. japonica</i> | [31] |
| 75 | Acid 4,5-di- <i>O</i> -caffeoylquinic methyl ester | R ₁ = R ₃ = H, R ₂ =Me, R ₄ =R ₅ = <i>trans</i> -caffeoyl | <i>L. japonica</i> | [31] |
| 76 | Acid 4- <i>O</i> - <i>trans</i> -caffeoyl-5- <i>O</i> - <i>cis</i> -caffeoyl quinic methyl ester | R ₁ = R ₃ = H, R ₂ =Me, R ₄ = <i>trans</i> -caffeoyl, R ₅ = <i>cis</i> - caffeoyl | <i>L. japonica</i> | [31] |
| 77 | Acid 5- <i>O</i> -caffeoyl quinic methyl ester (methyl-5- <i>O</i> -caffeoylquinic, methyl chlorogenate) | R ₁ =R ₃ =R ₄ =H, R ₂ =Me, R ₅ = <i>trans</i> -caffeoyl | <i>L. dasystyla</i> <i>L. confusa</i> <i>L. japonica</i> | [11] [33] [20] |
| 78 | Acid 5- <i>O</i> -caffeoyl quinic butyl ester | R ₁ =R ₃ =R ₄ =H, R ₂ =CH ₃ (CH ₂) ₃ , R ₅ = <i>trans</i> - caffeoyl | <i>L. dasystyla</i> | [11] |
| 79 | Acid 1- <i>O</i> -caffeoylquinic methyl ester | R ₁ = <i>trans</i> -caffeoyl, R ₂ =Me, R ₃ =R ₄ = R ₅ =H | <i>L. japonica</i> | [31] |
| 80 | Acid 4-caffeoylquinic (Acid cryptochlorogenic) | R ₁ = R ₂ =R ₃ =R ₅ =H, R ₄ = <i>trans</i> -caffeoyl | <i>L. japonica</i> | [36, 37] |
| 81 | Acid 4- <i>O</i> -caffeoylquinic ethyl ester | R ₁ = R ₃ =R ₅ =H, R ₂ = CH ₃ CH ₂ , R ₄ = <i>trans</i> - caffeoyl | <i>L. japonica</i> | [31] |
| 82 | Acid 4- <i>O</i> -caffeoylquinic methyl ester (acid cryptochlorogenic methyl ester) | R ₁ = R ₃ =R ₅ =H, R ₂ =Me, R ₄ = <i>trans</i> -caffeoyl | <i>L. japonica</i> | [31, 38] |
| 83 | Acid 1,4-di- <i>O</i> -caffeoylquinic | R ₃ =R ₅ =R ₂ =H, R ₁ = R ₄ = <i>trans</i> -caffeoyl | <i>L. japonica</i> | [31] |
| 84 | Acid 3,4-dicaffeoylquinic (acid isochlorogenic B) | R ₁ = R ₂ =R ₅ =H, R ₃ =R ₄ = <i>trans</i> -caffeoyl | <i>L. japonica</i> | [31, 36] |
| 85 | Acid 3,4,5-tri- <i>O</i> -caffeoylquinic methyl ester | R ₁ =H, R ₂ =Me, R ₃ =R ₄ = R ₅ = <i>trans</i> -caffeoyl | <i>L. japonica</i> | [31] |
| 86 | Acid (-)-4- <i>O</i> -(4- <i>O</i> -β-D-glucopyranosylcaffeoyl)quinic | R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₅ =H, R ₄ = <i>trans</i> -caffeoyl-(4→1)- <i>O</i> -β- D-Glc | <i>L. japonica</i> | [37] |

| | | | | |
|----|--|---|--------------------|------|
| 87 | Acid (-)-3-O-(4-O-β-D-glucopyranosylcaffeoyl)quinic | R ₁ =R ₂ =R ₄ =R ₅ =H, R ₃ = <i>trans</i> -caffeoyl-(4→1)-O-β-D-Glc | <i>L. japonica</i> | [37] |
| 88 | Acid (-)-5-O-(4-O-β-D-glucopyranosylcaffeoyl) quinic | R ₁ =R ₂ =R ₃ =R ₄ =H, R ₅ = <i>trans</i> -caffeoyl-(4→1)-O-β-D-Glc | <i>L. japonica</i> | [37] |
| 89 | Acid 4-O-[4'-O-5''-(2,5-dihydroxybenzoic)-caffeoyl]-acid quinic methyl ester | | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 90 | Acid 4-O-feruloylquinic methyl ester | | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 91 | Dichlorogelignate | | <i>L. japonica</i> | [38] |



Hình 3. Cấu trúc hóa học của dẫn xuất acid caffeoylquinic phân lập từ KNH.

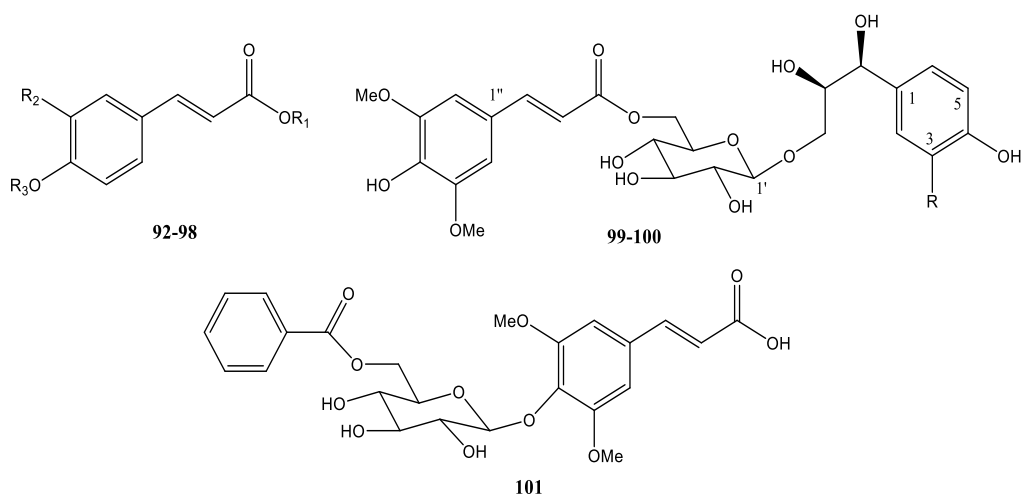
2.3.2. Dẫn xuất của acid cinnamic

10 dẫn xuất của acid cinnamic được phân lập từ nụ hoa loài *L. japonica* (92-101), trừ những dẫn xuất của acid caffeoylquinic đã được liệt kê

ở Bảng 3. Các dẫn xuất acid cinnamic tồn tại dưới dạng acid tự do hoặc ester (alcol, đường đơn được gắn thêm một nhóm thế khác); các nhóm OH trên nhân thơm tồn tại dưới dạng tự do, ether hay oside (Bảng 4, Hình 4).

Bảng 4. Cấu trúc hóa học và nguồn gốc của dẫn xuất acid cinnamic phân lập từ KNH

| Hợp chất | Tên chất | Các nhóm thế | Nguồn | TLTK |
|----------|--|---|--------------------|-----------------|
| 92 | Acid <i>p</i> -coumaric | $R_1=R_2=R_3=H$ | <i>L. japonica</i> | [18, 22, 25] |
| 93 | 1- <i>O</i> -Caffeoyl glyceride | $R_1=1\text{-}O\text{-glyceryl}, R_2=OH, R_3=H$ | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 94 | Acid 4-hydroxy cinnamic methyl | $R_1=Me, R_2=R_3=H$ | <i>L. japonica</i> | [25] |
| 95 | Acid caffeic | $R_1=R_3=H, R_2=OH$ | <i>L. confusa</i> | [9, 27, 33] |
| | | | <i>L. japonica</i> | [9, 19, 21, 39] |
| 96 | Acid caffeic methyl ester (methyl caffeate) | $R_1=Me, R_2=OH, R_3=H$ | <i>L. japonica</i> | [25, 37] |
| 97 | Acid caffeic ethyl ester (ethyl caffeate) | $R_1=CH_3CH_2, R_2=OH, R_3=H$ | <i>L. japonica</i> | [18, 31] |
| 98 | Methyl 4- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl caffeate | $R_1=Me, R_2=Glc, R_3=OH$ | <i>L. japonica</i> | [37, 38] |
| 99 | (-)-(7 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-(4-hydroxyphenylglycerol 9- <i>O</i> - β -D-[6- <i>O</i> -(<i>E</i>)-4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenylpropenoyl]-glucopyranoside | $R=H$ | <i>l. japonica</i> | [40] |
| 100 | (-)-(7 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-(4-hydroxy-3-methoxyphenylglycerol 9- <i>O</i> - β -D-[6- <i>O</i> -(<i>E</i>)-4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenylpropenoyl]-glucopyranoside | $R=OMe$ | <i>l. japonica</i> | [40] |
| 101 | Acid (-)-(<i>E</i>)-3,5-dimethoxyphenylpropenoic 4- <i>O</i> - β -D-(6- <i>O</i> -benzoyl)-glucopyranoside | | <i>l. japonica</i> | [40] |



Hình 4. Cấu trúc hóa học của dẫn xuất acid cinnamic phân lập từ KNH.

2.3.3. Dẫn xuất của acid benzoic

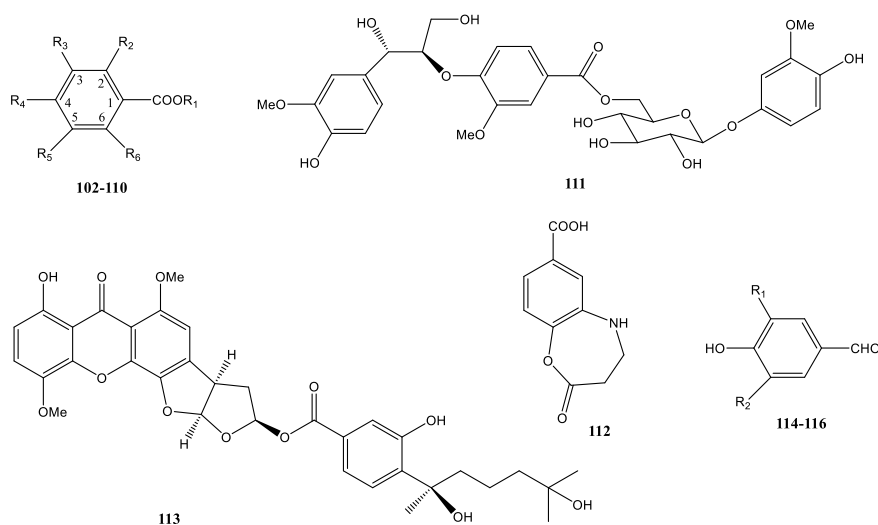
15 dẫn xuất của acid benzoic (**102-116**) được phân lập từ loài *L. japonica* được báo cáo thống kê. Nhân benzene được oxy hóa với mức độ khác nhau (1 đến 3 nhóm OH tự do hoặc kết hợp), đa

số tồn tại dưới dạng acid hoặc ester. 3 hợp chất (**114-116**) tồn tại dưới dạng aldehyd. Argaminolic A (**112**) là amino phenolic duy nhất được báo cáo đến thời điểm hiện tại có mặt trong KNH (Bảng 5, Hình 5).

Bảng 5. Cấu trúc hóa học và nguồn gốc của các dẫn xuất acid benzoic phân lập từ KNH

| Số chất | Tên chất | Các nhóm thế | Loài | TLTK |
|---------|---|--|--------------------|------------------|
| 102 | Acid <i>p</i> -hydroxybenzoic | R ₁ =R ₂ = R ₃ = R ₅ =R ₆ =H, R ₄ =OH | <i>L. japonica</i> | [20, 39] |
| 103 | Acid vanilic | R ₁ =R ₂ =R ₅ = R ₆ =H, R ₃ = MeO, R ₄ =OH | <i>L. japonica</i> | [20] |
| 104 | Acid protocatechuic | R ₁ =R ₂ =R ₅ = R ₆ =H, R ₃ = R ₄ =OH | <i>L. japonica</i> | [18, 19, 21, 25] |
| 105 | Acid isovanillic | R ₁ =R ₂ =R ₅ = R ₆ =H, R ₃ =OH, R ₄ = MeO | <i>L. japonica</i> | [31] |
| 106 | Acid [(6- <i>O</i> -benzoyl-β-D-glucopyranosyl)oxy]-3-methoxybenzoic [Acid vanillic 4- <i>O</i> -β-D-(6- <i>O</i> -benzoyl)glucopyranoside] | R ₁ =R ₂ =R ₅ = R ₆ =H, R ₃ =OMe, R ₄ =OGlc-6-Bz | <i>L. japonica</i> | [28] |
| 107 | 6-hydroxy-benzyl-benzoate-2- <i>O</i> -β-D-glucoside (benzyl 2- <i>O</i> -β-D-glucopyranosyl-2,6-dihydroxybenzoate) | R ₁ =C ₆ H ₅ CH ₂ , R ₂ =OGlc, R ₃ =R ₄ =H, R ₅ =H, R ₆ =OH | <i>L. japonica</i> | [22], [26] |
| 108 | Acid gentisic 2- <i>O</i> -β-D-glucopyranoside | R ₁ =R ₂ =R ₄ =R ₅ =H, R ₃ =OH, R ₆ =OGlc | <i>L. japonica</i> | [26] |
| 109 | Acid (-)-2-hydroxy-5-methoxybenzoic 2- <i>O</i> -β-D-(6- <i>O</i> -benzoyl)-glucopyranoside | R ₁ =R ₃ =R ₄ =R ₆ =H, R ₂ =OH, R ₅ =OMe, R ₆ =OGlc-6- <i>O</i> -Bz | <i>l. japonica</i> | [40] |
| 110 | Acid (-)-4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoic 4- <i>O</i> -β-D-(6- <i>O</i> -benzoyl)-glucopyranoside | R ₁ =R ₂ = R ₆ =H, R ₃ =R ₅ =OMe, R ₄ =OGlc-6- <i>O</i> -Bz | <i>l. japonica</i> | [40] |
| 111 | (-)-4-Hydroxy-3-methoxyphenol β-D-{6- <i>O</i> -[4- <i>O</i> -(7 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)glycerol-8-yl]-3-methoxybenzoyl}-glucopyranoside | | <i>l. japonica</i> | [40] |
| 112 | Argaminolic A | | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 113 | Asptenol B | | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 114 | Aldehyde syringic | R ₁ =R ₂ =MeO | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 115 | <i>p</i> -Hydroxy benzaldehyde | R ₁ =R ₂ =H | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 116 | 3,4-Dihydroxybenzaldehyde | R ₁ =H, R ₂ =OH | <i>L. japonica</i> | [31] |

* Ghi chú: Bz=benzoyl.



Hình 5. Cấu trúc hóa học của dẫn xuất acid benzoic phân lập từ KNH.

2.4. Các hợp chất phenolic khác

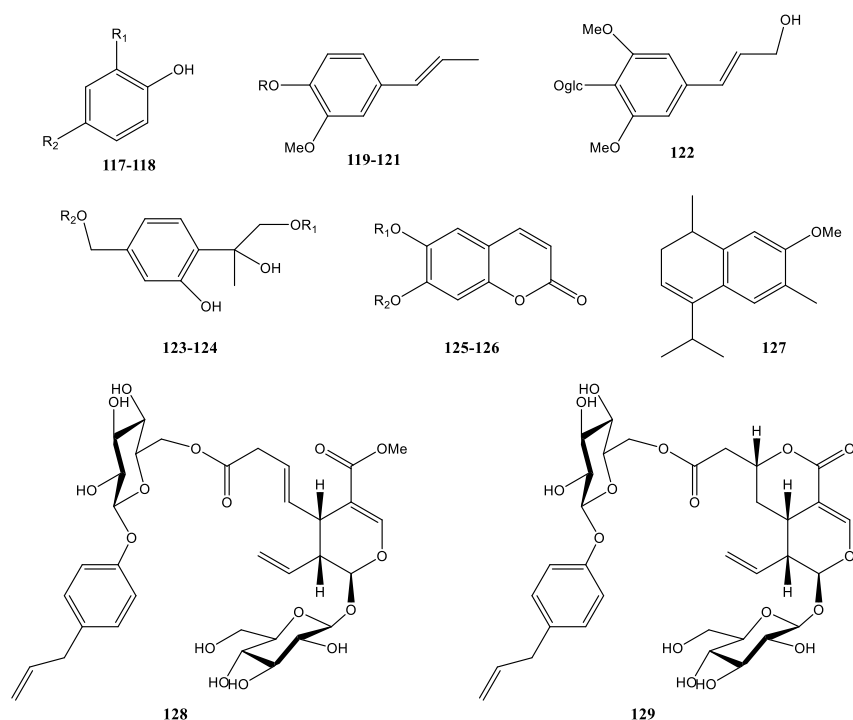
13 hợp chất phenolic có cấu trúc khác nhau (**117-129**) phân lập từ nụ hoa loài *L. japonica* được báo cáo. Các hợp chất (**117-124**) là dẫn xuất của benzene được oxy hóa với mức độ khác nhau và/hoặc gắn với các nhóm thế khác; 2 hợp

chất (**125-126**) được xếp vào nhóm coumarin hay 1-benzopyran-2-one; hợp chất (**127**) là một sesquiterpene có cấu trúc 1,2-dihydrocadalene; 2 hợp chất (**128-129**) là sự ghép đôi của phenolic glycoside và secoiridoid glycoside (Bảng 6, Hình 6).

Hình 6. Cấu trúc hóa học và nguồn gốc của các hợp chất phenolic khác phân lập từ KNH

| Số chất | Tên chất | Các nhóm thế | Loài | TLTK |
|---------|---|---------------------------------------|--------------------|-------------|
| 117 | <i>p</i> -Hydroxyphenol (hydroquinon) | R ₁ =H, R ₂ =OH | <i>L. japonica</i> | [25] |
| 118 | Pyrocatechol | R ₁ =OH, R ₂ =H | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 119 | Eugenyl β-D-glucopyranoside | R=Glc | <i>L. japonica</i> | [5, 23, 26] |
| 120 | Eugenyl β-D-xylopyranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranoside (Forsythenside L) | R= β-D-Glc-(6→1)- β-D-Xyl | <i>L. japonica</i> | [5, 23, 30] |
| 121 | 4-Allyl-2-methoxyphenyl 6-O-β-D-Apiosyl (1 → 6)-β-D-glucoside | R= O-β-D-Glc-(6→1)-O-β-D - Api | <i>L. japonica</i> | [23] |
| 122 | Syringin | | <i>L. japonica</i> | [38] |
| 123 | 7-Acetyl-8,9-dihydroxy thymol | R ₁ =H, R ₂ =Ac | <i>L. japonica</i> | [41] |
| 124 | 7,8-Dihydroxy-9-buyryl thymol | R ₁ =Ac, R ₂ =H | <i>L. japonica</i> | [41] |
| 125 | Esculetin | R ₁ =R ₂ =H | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 126 | Scopoletin | R ₁ =Me, R ₂ =H | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 127 | 7-Methoxy-1,2-dihydrocadalene | | <i>L. japonica</i> | [22] |
| 128 | Lonicerjaponin A | | <i>L. japonica</i> | [42] |
| 129 | Lonicerjaponin B | | <i>L. japonica</i> | [42] |

* Ghi chú: Ac= acetyl; Xyl= xylosyl; Api= apinosyl.



Hình 6. Cấu trúc hóa học của các hợp chất phenolic khác phân lập từ KNH.

3. Tác dụng sinh học của các hợp chất phenolic trong kim ngân hoa

3.1. Tác dụng kháng vi sinh vật

3.1.1. Tác dụng kháng khuẩn

Lonicerin (**24**) được chứng minh ức chế hiệu quả nhiễm *Pseudomonas aeruginosa* trong tế bào A549 [43]. J. Yang et al., (2018) đánh giá tác dụng kháng khuẩn của 7-acetyl-8,9-dihydroxy thymol (**123**), 7,8-dihydroxy-9-butyl thymol (**124**) - là dẫn xuất monoterpenoid. Hai chất này có tác dụng kháng khuẩn trên các chủng vi khuẩn *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus cereus* với IC_{50} trong khoảng từ $27,64 \pm 2,26$ đến $128,58 \pm 13,26$ $\mu\text{g/mL}$ [41].

3.1.2. Tác dụng kháng virus

Theo báo cáo của L. Ge et al., (2018), hầu hết trong số 18 dẫn xuất của acid caffeoylquinic phân lập từ nụ hoa loài *L. japonica* có tác dụng ức chế bài tiết HbsAg, HBeAg và ức chế sự sao

chép DNA của virus viêm gan B (HBV). Đặc biệt, acid 4-*O*-caffeoylquinic ethyl ester (**81**) là acid monocaffeoylquinic ở nồng độ 100 $\mu\text{g/ml}$ có tác dụng ức chế HbsAg, HBeAg và ức chế sự sao chép DNA của HBV so với chất đối chứng lần lượt là 83,82, 70,76 và 39,36%. Liên quan cấu trúc và tác dụng thấy acid caffeoylquinic chứa một nhóm caffeoyl tác dụng tốt hơn chứa nhiều nhóm caffeoyl [31]. Tuy nhiên, nghiên cứu của H. Wan et al., (2020) cho biết, một acid tricaffeoylquinic là acid 3,4,5-tri-*O*-caffeoylquinic methyl ester (**85**) phân lập từ nụ hoa loài *L. japonica* thúc đẩy quá trình sao chép HBV và biểu hiện kháng nguyên *in vitro*. Mặt khác, hiện nay dẫn xuất của acid caffeoylquinic được sử dụng rộng rãi trong y học cổ truyền, nguy cơ sử dụng dược liệu chứa acid caffeoylquinic điều trị HBV cần đánh giá và nghiên cứu thêm [44].

Y. Yu et al., (2015) sàng lọc tác dụng kháng virus Coxsackie B3 trên *in vitro* cho thấy methyl caffeate (**96**) có tác dụng ức chế virus này với $IC_{50}=3,70$ $\mu\text{mol/L}$, $SI=7,8$ [37]. Acid

chlorogenic (**64**) cũng được chỉ ra tác dụng tiềm năng chống lại COVID-19 [45].

3.1.3. Tác dụng chống amip

Nghiên cứu tác dụng diệt amip và chống đóng kén trên *Acanthamoeba triangularis* của T. Mahboob et al., (2016) chỉ ra rằng phân đoạn ethylacetat của cao chiết nụ hoa *L. japonica* ở nồng độ 1,5 mg/ml là phân đoạn có tác dụng mạnh nhất và thành phần chính của nó là acid chlorogenic (**64**) có tác dụng ức chế mạnh đóng kén ở 1 mg/ml [46].

3.2. Tác dụng chống oxy hóa

Japoflavone D (**48**) được chứng minh có tác dụng chống oxy hóa mạnh và đóng vai trò kép điều chỉnh quá trình chết theo chương trình (apoptosis) dưới điều kiện oxy hóa khác nhau trong tế bào SMMC-7721 [47]. G. J. Cai et al., (2019) phân tích các hợp chất chống oxy hóa và tác dụng chống oxy hóa của 3 thứ thuộc loài *L. japonica*. Kết quả phân tích cho biết, trong cao chiết nụ hoa chứa hàm lượng cao các chất chống oxy hóa là phenolic toàn phần, flavonoid, acid chlorogenic (**64**) và cao chiết có tác dụng chống oxy hóa dọn gốc tự do DPPH, O_2^* , OH^* [48]. Năm 2020, R. R. Zhou et al., so sánh tác dụng chống oxy hóa và hàm lượng phenolic của cao chiết nụ hoa của 5 loài thuộc chi *Lonicera* (*L. japonica*, *L. macranthoides*, *L. fulvotomentosa*, *L. confusa*, *L. hypoglauca*) bởi phương pháp HPLC-DAD/MS-DPPH và chemometrics cho thấy mẫu có hàm lượng phenolic cao có khả năng chống oxy hóa cao hơn theo thứ tự *L. macranthoides* > *L. fulvotomentosa* > *L. japonica* > *L. hypoglauca* > *L. confusa*. Các dẫn xuất của acid caffeoylquinic như acid 5-*O*-caffeoylquinic (**72**), acid 5-*O*-caffeoyl quinic methyl ester (**77**), acid 1,4-di-*O*-caffeoylquinic (**83**), acid 3,4,5-tri-*O*-caffeoylquinic (**85**) được sàng lọc như là ứng viên có tác dụng chống oxy hóa mạnh [49].

3.3. Tác dụng chống viêm

Một số hợp chất phân lập được từ KNH có tác dụng chống viêm theo nhiều cơ chế khác

nhau. Loniceralanside A (**54**), forsythialanside C (**58**) là hai neolignan phân lập từ hoa loài *L. japonica* thể hiện tác dụng chống viêm có ý nghĩa bởi ức chế giải phóng β -glucuronidase gây ra bởi yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF) trong bạch cầu đa nhân của chuột (PMNs) với IC_{50} lần lượt là 3,05 và 4,31 μ M; (7*S*, 8*S*)-3-methoxy-3',7-epoxy-8,4'-oxyneoligna-4,9,9'-triol (**59**) có tác dụng chống viêm yếu hơn với IC_{50} = 13,53 μ M [30]. Chrysoeriol (**35**) có tác dụng cải thiện viêm da cấp trên mô hình phù tai chuột gây ra do 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate và ức chế con đường NF- κ B và STAT3 [50]. 8,4'-di-*O*-methylquercetin-3'-*O*- β -galactosyl-3-*O*- β -glucopyranoside (**15**) phân lập từ nụ hoa loài *L. japonica* có tác dụng chống viêm khớp dạng thấp trên chuột viêm khớp gây ra bởi collagen do làm giảm có ý nghĩa sự đáp ứng viêm trên mô khớp [24]. E. J. Lee et al., (2010) chỉ ra luteolin (**23**) có tác dụng ức chế mạnh 5-lipoxygenase (5-LOX) trên tế bào chuột RBL-1 với IC_{50} = 0,8 μ M. Leucotriene là chất trung gian hóa học gây viêm được tổng hợp từ acid arachidonic nhờ enzym 5-LOX xúc tác. Kết quả này, góp phần chứng minh tác dụng chống viêm của KNH [19]. IL-8 đóng vai trò trung tâm sự khởi đầu và duy trì đáp ứng viêm trong bệnh viêm ruột mạn tính, luteolin (**23**) được J. A. Kim et al., (2005) chứng minh có hiệu quả ức chế sản xuất IL-8 cảm ứng bởi TNF- α trên tế bào biểu mô ruột người thông qua ngăn chặn quá trình phosphoryl hóa MAPKs và con đường I κ B/NF- κ B [51]. Thêm vào đó, luteolin (**23**) được chỉ ra là tác nhân di truyền ngoại sinh chống viêm và đề xuất trực EZH2/ATG5/NLRP3 có thể là phương pháp mới phòng bệnh viêm loét đại tràng cũng như các bệnh viêm khác [52].

3.4. Tác dụng độc với tế bào, chống khối u

E. C. H. Yip et al., (2006) đánh giá tác dụng độc với tế bào của 3 chất có trong loài *L. japonica* là luteolin (**23**) acid chlorogenic (**64**), acid protocatechuic (**104**), kết quả cho thấy cả 3 chất đều có hiệu quả làm chết tế bào HepG2 ở nồng độ 100 μ mol/l. Trong số đó chỉ có acid protocatechuic (**104**) có khả năng gây chết tế bào

HepG2 qua cơ chế phụ thuộc c-Jun-N-terminal kinase [53]. L. Ge et al., (2018) đánh giá tác dụng chống ung thư gan và bảo vệ gan *in vitro* của 14 flavonoid phân lập từ nụ hoa loài *L. japonica* chỉ ra thấy hai flavone là japo flavone C (**42**), luteolin (**23**) có tác dụng đáng kể chống ung thư gan trên dòng tế bào SMMC-7721 với IC₅₀ lần lượt là 13,01 ± 2,62 và 16,69 ± 0,35 µg/ml [17]. Bên cạnh đó, hiệu quả của luteolin (**23**) làm chết theo chương trình tế bào ung thư biểu mô phổi CH27 do làm hư hại DNA và biểu hiện enzym sửa chữa DNA [54]. Năm 2019, L. Ge et al., đánh giá độc với tế bào trên các dòng tế bào ung thư gan HepG 2 và SMMC-7721, naringenin (**17**) và 3,5-dihydroxy-7-methoxyflavone (**13**) chỉ ra có tác dụng tiềm năng với IC₅₀ lần lượt là 26,54 ± 1,95, 26,54 ± 1,95 µg/ml đối với HepG 2 và 8,72 ± 1,57, 12,35 ± 1,43 µg/ml với SMMC-7721 [22].

3.5. Tác dụng bảo vệ gan

Japo flavone D (**48**) là một biflavonoid, có tác dụng bảo vệ gan tốt chống lại tổn thương trên tế bào SMCC 7721 và HepG2 gây ra bởi H₂O₂ [17]. Acid 4,5-di-*O*-caffeoylquinic methyl ester (**74**) được phân lập từ nụ hoa loài *L. japonica* có tác dụng bảo vệ tế bào HepG2 chống lại tổn thương tế bào do stress oxy hóa (H₂O₂), hiệu quả của tác dụng này ít nhất một phần do điều hòa con đường Keap1/Nrf2 [55].

3.6. Tác dụng chống đái tháo đường

Công trình nghiên cứu của L. Zhou et al., (2016) chỉ ra dịch chiết nước của nụ hoa loài *L. japonica* làm giảm bệnh võng mạc đái tháo đường trên chuột gây ra do streptozotocin bởi ức chế tạo mạch võng mạng, trong đó acid chlorogenic (**64**) là chất chính trong KNH góp phần vào tác dụng này [56]. Cao chiết giàu polyphenol của nụ hoa loài *L. japonica* có tác dụng ức chế mạnh α -glucosidase đường ruột của chuột, với đường maltose là cơ chất định lượng enzym. Nghiên cứu này cũng chỉ ra, acid 3,5-dicaffeoylquinic (**66**) ức chế mạnh maltase, trong khi đó rutin (**4**), acid chlorogenic (**64**) tác dụng yếu hơn. Kết quả của nghiên cứu này đề

xuất sử dụng cao chiết KNH cho người bệnh đái tháo đường [57].

3.7. Tác dụng bảo vệ tim

Tác dụng bảo vệ tim của acid chlorogenic (**64**) dùng đường uống với các liều 10, 20, 40 mg/kg thể trọng chuột được P. Akila et al., (2007) đánh giá tác dụng bảo vệ tim trên mô hình nhồi máu cơ tim gây ra do isoproterenol ở chuột đực chủng albino Wistar. Kết quả, với liều 40 mg/kg thể trọng chuột có tác dụng bảo vệ cơ tim tốt nhất bởi duy trì được các thông số hóa sinh và mô bệnh học. Tác dụng này có thể do tác dụng chống oxy hóa của acid chlorogenic (**64**) [58]. Rutin (**4**) phân lập từ nụ hoa loài *L. japonica* có tác dụng ức chế sự chết tế bào theo chương trình trên mô hình tổn thương do thiếu máu cục bộ - tái tưới máu cơ tim chuột *in vivo* và bảo vệ tế bào H9c2 chống lại tổn thương do H₂O₂ qua tín hiệu Erk1/2 và PI3K/Akt *in vitro* [59].

3.8. Các tác dụng khác

J. X. Ding et al., (2021) nghiên cứu xác định các hợp chất có tác dụng hạ sốt và chống nội độc tố LPS (lipopolysaccharide) trên chuột cống của ba loài thuộc chi *Lonicera*. Kết quả của nghiên cứu cho thấy các dẫn xuất của acid caffeoylquinic gồm có acid neochlorogenic (**72**), acid chlorogenic (**64**), acid cryptochlorogenic (**80**), acid isochlorogenic A (**66**), acid isochlorogenic B (**84**), acid isochlorogenic C (**73**) trong KNH đóng vai trò hiệp đồng hạ sốt và chống nội độc tố LPS [36].

Tác dụng chống dị ứng của KNH được Y. Inami et al., (2014) nghiên cứu trên mô hình ức chế sản xuất histamin và L-histidin decarboxylase trên tế bào sừng của người bởi dùng natri laurat, thấy rằng KNH và thành phần chính của nó là acid chlorogenic (**64**) có tác dụng ức chế chống lại biểu hiện của 53-kDA L-histidin decarboxylase và sản xuất histamin. Tuy nhiên acid chlorogenic (**64**) tác dụng ức chế sản xuất histamin yếu hơn KNH. Do đó, ngoài acid chlorogenic (**64**) còn có những thành phần khác có tác dụng này [60].

Nghiên cứu của T. Kaneda et al., (2018) cho thấy (**64**) có tác dụng ức chế co thắt bàng quang chuột gây ra cho carbachol [61]. Các polyphenol chiết xuất từ loài *L. japonica* như luteolin (**23**), acid 3,4-di-*O*-caffeoylquinic (**84**), acid 3,4-di-*O*-caffeoylquinic methyl ester (**70**), methyl caffeate (**96**), acid protocatechuic (**104**) đóng vai trò ức chế hoạt hóa tiêu cầu và bảo vệ tế bào chống lại tổn thương tế bào gây ra do H₂O₂ [62].

4. Bàn luận

Chuyên luận KNH trong ĐĐVN V là nụ hoa có lẫn hoa của 4 loài thuộc chi *Lonicera*, bao gồm *L. japonica*, *L. dasystyla*, *L. confusa*, *L. cambodiana* [3]. Tuy nhiên về phân loại thực vật theo *The plantlist* thì loài *L. dasystyla* có danh pháp khác (synonym) là *L. confusa*, và danh pháp loài *L. cambodiana* là chưa được chấp nhận (unresolved) [63]. Như vậy, trong 4 loài của chi *Lonicera* làm thuốc ở Việt Nam thực chất chỉ có 3 loài (taxon), trong đó có 2 taxon được định danh rõ ràng, một taxon đồng danh và một taxon danh pháp chưa rõ ràng. Ngoài ra, theo các tác giả ở Viện Dược liệu, ở Việt Nam còn sử dụng nụ hoa loài *L. macrantha* để làm KNH [64]. Trong ChP 2015, dược liệu có nguồn gốc từ nụ hoa, hoa một số loài thuộc chi *Lonicera* được chia ra 2 chuyên luận là *Lonicerae japonicae Flos* (KNH, Jinyinhua) và *Lonicerae Flos* (Sơn ngân hoa, Shanyinhua) [10]. Về công năng hai dược liệu trên đều giống nhau, có tác dụng thanh nhiệt, giải độc, phát tán phong nhiệt [10]. Các nghiên cứu về hóa học cho thấy trong *Lonicerae japonicae Flos* và *Lonicerae Flos* chứa một số chất có cấu trúc, hàm lượng khác nhau [6, 8].

Qua thu thập các nghiên cứu về thành phần hóa học của nụ hoa, hoa các loài thuộc chi *Lonicera* sử dụng làm thuốc theo ĐĐVN V cho thấy có 129 hợp chất phenolic đã phân lập và xác định cấu trúc, gồm flavonoid, lignan và neolignan, acid phenolic và các hợp chất phenolic khác. Trong các hợp chất phenolic phân lập được từ KNH, dẫn xuất của acid caffeoylquinic là thành phần chính, chiếm hàm

lượng khá cao, lần lượt ở các loài *L. japonica*, *L. confusa* là 5,0%, 7,1% [9]. Mặt khác, acid chlorogenic (**64**) chiếm nhiều nhất đến 3,5%, 4,8% lần lượt ở loài *L. japonica* và *L. confusa* [9]. Do đó, ĐĐVN V và ChP 2015 sử dụng acid chlorogenic (**64**) làm chất marker để đánh giá chỉ tiêu định lượng KNH [3, 10]. Flavonoid cũng được báo cáo là nhóm chất chính trong KNH, trong số đó luteolin-7-*O*- β -D-glucopyranoside (**26**) chiếm tới 0,156% trong nụ hoa *L. japonica*, và cũng được sử dụng làm chất marker đánh giá chất lượng *Lonicerae japonicae Flos* [10]. Các nghiên cứu tập trung vào loài *L. japonica*, còn các loài *L. dasystyla*, *L. confusa* rất ít kết quả được công bố, thậm chí loài *L. cambodiana* (kim ngân lông) chưa thấy có nghiên cứu báo cáo về thành phần hóa học, tác dụng sinh học từ nụ hoa, hoa của chúng. Duy nhất trong chuyên luận KNH của ĐĐVN V có chỉ tiêu về hàm lượng acid chlorogenic (**64**), trong đó có loài *L. cambodiana* [3].

Về tác dụng sinh học của các chất phân lập được từ KNH, hầu hết nghiên cứu công bố từ loài *L. japonica*. Các nghiên cứu chỉ ra rằng hợp chất phenolic trong KNH có tác dụng kháng khuẩn [41, 43], kháng virus [31, 44-45], chống oxy hóa [47-49], chống viêm [19, 24, 30, 36], độc với tế bào, chống ung thư [17, 22, 53], bảo vệ gan [17, 55], hạ sốt, chống nội độc tố vi khuẩn [36], chống dị ứng [60], chống đái tháo đường [56-57], bảo vệ tim [58-59],... Các tác dụng sinh học này đa số là các polyphenol như dẫn xuất của acid caffeoylquinic, flavonoid. Cùng với tác dụng sinh học của các nhóm hợp chất khác có trong KNH [6, 8], đã góp phần chứng minh tác dụng, công dụng của KNH sử dụng trong y học cổ truyền.

Bài báo này đã cung cấp những thông tin hữu ích, gợi ý cho các nhà khoa học tiếp tục nghiên cứu sâu hơn về hóa học, tác dụng sinh học, cũng như về phân loại thực vật của các loài thuộc chi *Lonicera* sử dụng làm thuốc tại Việt Nam, đặc biệt là loài *L. cambodiana*. Đồng thời, cũng góp phần chuẩn hóa, nâng cao chất lượng KNH lưu hành trên thị trường nước ta.

5. Kết luận

Từ các nghiên cứu trong những năm gần đây về hóa học và tác dụng sinh học của các chất phân lập được từ nụ hoa, hoa của 4 loài thuộc chi *Lonicera* (*L. japonica*, *L. dasystyla*, *L. confusa*, *L. cambodiana*) sử dụng làm thuốc theo ĐĐVN, chúng tôi đã tổng hợp và hệ thống hóa được 129 hợp chất phenolic, gồm 48 flavonoid, 13 lignan và neolignan, 55 dẫn xuất acid phenolic và 13 hợp chất phenolic khác. Các hợp chất này thể hiện các tác dụng sinh học có giá trị như: kháng khuẩn, kháng virus, chống oxy hóa, chống viêm, chống ung thư, bảo vệ gan, chống nội độc tố vi khuẩn, chống dị ứng, chống đái tháo đường, bảo vệ tim, chống dị ứng,... Đặc biệt, acid chlorogenic chiếm hàm lượng cao, có nhiều tác dụng sinh học và được sử dụng làm chất marker để đánh giá chất lượng KNH trong ĐĐVN và Trung Quốc.

Tài liệu tham khảo

- [1] Z. Wu, P. H. Raven, D. Hong, Flora of China. Science Press, Beijing, and Missouri Botanical Garden Press, St. Louis, Vol. 19, 2011.
- [2] P. H. Ho, An Illustrated Flora of Vietnam, Tre Publishing House, Ho Chi Minh City, Vol. 3, 2003 (in Vietnamese).
- [3] Vietnam's Ministry of Health, Vietnamese Pharmacopoeia V, Medical Publishing House, Hanoi, Vol. 2, 2017 (in Vietnamese).
- [4] Y. R. Tang, T. Zeng, S. Zafar, H. W. Yuan, B. Li, C. Y. Peng, S. C. Wang, Y. Q. Jian, Y. Qin, M. I. Choudhary, W. Wang, *Lonicerae Flos*: A Review of Chemical Constituents and Biological Activities, Digital Chinese Medicine, Vol. 1, No. 2, 2018, pp. 173-188.
- [5] L. Wang, Q. Jiang, J. Hu, Y. Zhang, J. Li, Research Progress on Chemical Constituents of *Lonicerae japonicae Flos*, BioMed Research International, Vol. 2016, 2016, pp. 8968940.
- [6] Z. Fang, J. Li, R. Yang, L. Fang, Y. Zhang, A Review: The Triterpenoid Saponins and Biological Activities of *Lonicera* Linn, Molecules, Vol. 25, No. 17, 2020.
- [7] W. S. Schlotzhauer, S. D. Pair, R. J. Horvat, Volatile Constituents from the Flowers of Japanese Honeysuckle (*Lonicera japonica*), Journal of Agricultural and Food Chemistry, Vol. 44, No. 1, 1996, pp. 206-209.
- [8] Y. Li, W. Li, C. Fu, Y. Song, Q. Fu, *Lonicerae japonicae Flos* and *Lonicerae Flos*: A Systematic Review of Ethnopharmacology, Phytochemistry and Pharmacology, Phytochemistry Reviews, Vol. 19, No. 1, 2020, pp. 1-61.
- [9] Y. Li, D. Kong, H. Wu, Comprehensive Chemical Analysis of the Flower Buds of Five *Lonicera* Species by ATR-FTIR, HPLC-DAD, and Chemometric Methods, Revista Brasileira De Farmacognosia, Vol. 28, No. 5, 2018, pp. 533-541.
- [10] Pharmacopoeia Commission of the People's Republic of China, Chinese Pharmacopoeia 2015, Chemical Industry Press, 2015.
- [11] Y. Luo, L. Huijun, P. Li, L. Zhang, Z. Bi, Study on Chemical Constituents of *Lonicera dasystyla* Rehd, Chemistry and Industry of Forest Products, Vol. 30, pp. 73-76, 2010.
- [12] X. Y. Chai, L. Wang, Y. Song, J. Chen, P. Li, Study on the Flavonoids from *Lonicera confusa* DC, Journal of Chinese Pharmaceutical University, Vol. 35, No. 4, 2004, pp. 299-302.
- [13] X. Y. Chai, P. Li, L. Y. Tang, Studies on Chemical Constituents in Dried Buds of *Lonicera confusa*, Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, Vol. 29, No. 9, 2004, pp. 865-867.
- [14] H. Lu, L. Zhang, H. Huang, Study on the Isolation of Active Constituents in *Lonicera japonica* and the Mechanism of their Anti-Upper Respiratory Tract Infection Action in Children, African Health Sciences, Vol. 15, No. 4, 2015, pp. 1295-1301.
- [15] J. B. Xin, H. J. Li, P. Li, Y. Liu, Studies on Chemical Constituents in Dried Buds of *Lonicera japonica* Thunb, Chinese New Drugs Journal, Vol. 11, No. 11, 2002, pp. 856-859.
- [16] L. Ge, J. Li, H. Wan, K. Zhang, W. Wu, X. Zou, S. Wu, B. Zhou, J. Tian, X. Zeng, NMR Data for Novel Flavonoids from *Lonicera japonica* Flower Buds, Data in Brief, Vol. 21, 2018, pp. 2192-2207.
- [17] L. Ge, J. Li, H. Wan, K. Zhang, W. Wu, X. Zou, S. Wu, B. Zhou, J. Tian, X. Zeng, Novel Flavonoids from *Lonicera japonica* Flower Buds and Validation of their Anti-Hepatoma and Hepatoprotective Activity *In vitro* Studies, Industrial Crops and Products, Vol. 125, 2018, pp. 114-122.
- [18] N. H. Jiang, Study on Chemical Constituents of *Lonicera japonica* Bud, Zhong Yao Cai, Vol. 38, No. 2, 2015, pp. 315-317.
- [19] E. J. Lee, J. S. Kim, H. P. Kim, J. H. Lee, S. S. Kang, Phenolic Constituents from the Flower Buds of *Lonicera japonica* and their 5-Lipoxygenase

- Inhibitory Activities, Food Chemistry, Vol. 120, No. 1, 2010, pp. 134-139.
- [20] F. Y. Ni, J. H. Wen, M. Li, Y. W. Zhao, Z. Z. Wang, W. Xiao, Chemical Constituents from Flower Buds of *Lonicera japonica*, Chinese Traditional and Herbal Drugs, Vol. 48, 2017, pp. 3689-3692.
- [21] C. W. Choi, H. A. Jung, S. S. Kang, J. S. Choi, Antioxidant Constituents and a New Triterpenoid Glycoside from *Flos Lonicerae*, Archives of Pharmacal Research, Vol. 30, No. 1, 2007, pp. 1-7.
- [22] L. Ge, L. Xiao, H. Wan, J. Li, K. Lv, S. Peng, B. Zhou, T. Li, X. Zeng, Chemical Constituents from *Lonicera japonica* Flower Buds and Their Anti-hepatoma and Anti-HBV Activities, Bioorganic Chemistry, Vol. 92, 2019, pp. 103-198.
- [23] Z. Liu, Z. Cheng, Q. He, B. Lin, P. Gao, L. Li, Q. Liu, S. Song, Secondary Metabolites from the Flower Buds of *Lonicera japonica* and their *In Vitro* Anti-diabetic Activities, Fitoterapia, Vol. 110, 2016, pp. 44-51.
- [24] Y. Xiao, B. Li, J. Liu, A New Constituent Against Rheumatoid Arthritis from the Flower Buds of *Lonicera japonica*, Phytochemistry Letters, Vol. 29, 2019, pp. 160-164.
- [25] W. S. Feng, X. Chen, X. K. Zheng, C. L. Zhang, D. D. Li, Study on Chemical Constituents of *Lonicerae japonicae Flos*, Chinese Pharmaceutical Journal, Vol. 46, 2011, pp. 338-340.
- [26] F. Wang, Y. P. Jiang, X. L. Wang, S. Lin, P. B. Pu, C. G. Zhu, S. J. Wang, Y. C. Yang, J. G. Shi, Chemical Constituents from Flower Buds of *Lonicera japonica*, Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, Vol. 38, No. 9, 2013, pp. 1378-1385.
- [27] X. Yao, G. Gongyu, G. Chen, Determination of Active Constituents in *Lonicera confusa* DC, by Capillary Electrophoresis with Amperometric Detection, Biomedical Chromatography, Vol. 20, No. 11, 2006, pp. 1192-1199.
- [28] W. Ge, H. B. Li, H. Fang, B. Yang, W. Z. Huang, W. Xiao, Z. Z. Wang, A New Dimeric Secoiridoids Derivative, Japonicaside E, from the Flower Buds of *Lonicera japonica*, Natural Product Research, Vol. 33, No. 1, 2019, pp. 53-58,
- [29] X. Wang, H. L. Zhou, R. Rong, Chemical Constituents of *Lonicerae japonicae Flos*, Zhong Yao Cai, Vol. 39, No. 9, 2016, pp. 2030-2032.
- [30] R. Yang, L. Fang, J. Li, Y. Q. Zhang, A New Anti-inflammatory Lignan from *Lonicerae japonicae Flos*, Natural Product Research, Vol. 35, No. 4, 2021, pp. 587-592.
- [31] L. Ge, H. Wan, S. Tang, H. Chen, J. Li, K. Zhang, B. Zhou, J. Fei, S. Wu, X. Zeng, Novel Caffeoylquinic Acid Derivatives from *Lonicera japonica* Thunb. Flower Buds Exert Pronounced Anti-HBV Activities, RSC Advances, Vol. 8, No. 62, 2018, pp. 35374-35385.
- [32] R. S. Huang, Z. L. Lu, D. J. Qin, Y. K. Liao, Z. N. Liang, Research on Quality Standards of Zhuang Medicine *Lonicerae dasystylae Flos*, Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, Vol. 38, 2013, pp. 762-767.
- [33] C. Xing, Studies on the Phenolic Acid Compounds from *Lonicera confusa* DC, Chinese Journal of Natural Medicines, 2004.
- [34] L. M. Lin, X. G. Zhang, J. J. Zhu, H. M. Gao, Z. M. Wang, W. H. Wang, Two New Triterpenoid Saponins from the Flowers and Buds of *Lonicera japonica*, Journal of Asian Natural Products Research, Vol. 10, No. 9-10, 2008, pp. 925-929.
- [35] L. Y. Peng, S. X. Mei, B. Jiang, H. Zhou, H. D. Sun, Constituents from *Lonicera japonica*, Fitoterapia, Vol. 71, No. 6, 2000, pp. 713-715.
- [36] J. X. Ding, C. Liu, X. W. Liu, W. N. Yan, W. P. Li, H. Shi, J. X. Li, C. L. Tang, Y. Zhou, Identification of Compounds with Antipyretic Effects and Anti-Endotoxin Activity in Different Species of *Lonicera japonica* Using Spectrum-effect Correlation, Experimental and Therapeutic Medicine, Vol. 22, No. 1, 2021, pp. 665.
- [37] Y. Yu, Z. Jiang, W. Song, Y. Yang, Y. Li, J. Jiang, J. Shi, Glucosylated Caffeoylquinic Acid Derivatives from the Flower Buds of *Lonicera japonica*, Acta Pharmaceutica Sinica B, Vol. 5, No. 3, 2015, pp. 210-214.
- [38] Y. Yu, W. X. Song, Q. L. Guo, S. Lin, S. J. Wang, Y. C. Yang, J. G. Shi, Studies on Chemical Constituents of Aqueous Extract of *Lonicera japonica* Flower Buds, Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, Vol. 40, No. 17, 2015, pp. 3496-504.
- [39] H. J. Li, P. Li, Chemical Constituents in Flower Buds of *Lonicera japonica* Thunb, Chemistry and Industry of Forest Products, Vol. 25, No. 3, 2005, pp. 29-32.
- [40] F. Wang, Y. P. Jiang, X. L. Wang, S. J. Wang, P. B. Bu, S. Lin, C. G. Zhu, J. G. Shi, Aromatic Glycosides from the Flower Buds of *Lonicera japonica*, Journal of Asian Natural Products Research, Vol. 15, No. 5, 2013, pp. 492-501.
- [41] J. Yang, Y. C. Li, X. R. Zhou, X. J. Xu, Q. Y. Fu, C. Z. Liu, Two Thymol Derivatives from the Flower Buds of *Lonicera japonica* and their Antibacterial Activity, Natural Product Research, Vol. 32, No. 18, 2018, pp. 2238-2243.
- [42] Y. Kashiwada, Y. Omichi, S. I. Kurimoto, H. Shibata, Y. Miyake, T. Kirimoto, Y. Takaishi, Conjugates of a Secoiridoid Glucoside with A

- Phenolic Glucoside from the Flower Buds of *Lonicera japonica* Thunb, *Phytochemistry*, Vol. 96, 2013, pp. 423-429.
- [43] Z. Xu, K. Li, T. Pan, J. Liu, B. Li, C. Li, S. Wang, Y. Diao, X. Liu, Lonicerin, an Anti-alge Flavonoid Against *Pseudomonas aeruginosa* Virulence Screened from Shuanghuanglian Formula by Molecule Docking Based Strategy, *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 239, 2019, pp. 111909.
- [44] H. Wan, L. Ge, L. Xiao, J. Li, W. Wu, S. Peng, J. Huang, B. Zhou, X. Zeng, 3,4,5-Tri-O-Caffeoylquinic Acid Methyl Ester Isolated from *Lonicera japonica* Thunb, Flower Buds Facilitates Hepatitis B Virus Replication in HepG2.2.15 Cells, *Food and Chemical Toxicology*, Vol. 138, 2020, pp. 111250.
- [45] W. X. Wang, Y. R. Zhang, S. Y. Luo, Y. S. Zhang, Y. Zhang, C. Tang, Chlorogenic Acid, A Natural Product As Potential Inhibitor of COVID-19: Virtual Screening Experiment Based on Network Pharmacology and Molecular Docking, *Natural Product Research*, Vol. 36, No. 10, 2022, pp. 2580-2584.
- [46] T. Mahboob, A. M. Azlan, T. C. Tan, C. Samudi, S. D. Sekaran, V. Nissapatorn, C. Wiart, Anti-encystment and Amoebicidal Activity Of *Lonicera japonica* Thunb, and its Major Constituent Chlorogenic Acid *In vitro*, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, Vol. 9, No. 9, 2016, pp. 866-871.
- [47] H. Wan, L. Ge, J. Li, K. Zhang, W. Wu, S. Peng, X. Zou, H. Zhou, B. Zhou, X. Zeng, Effects of a Novel Biflavonoid of *Lonicera japonica* Flower Buds on Modulating Apoptosis Under Different Oxidative Conditions in Hepatoma Cells, *Phytomedicine*, Vol. 57, 2019, pp. 282-291.
- [48] G. Cai, Q. Deng, D. Li, L. Wang, Y. Sun, Analysis of Antioxidant Compounds and Antioxidant Activities From Three Materials of *Lonicera*, *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, Vol. 237, 2019, pp. 052026.
- [49] R. R. Zhou, X. H. Liu, L. Chen, J. H. Huang, X. J. Liang, D. Wan, S. H. Zhang, L. Q. Huang, Comparison of the Antioxidant Activities and Phenolic Content of Five *Lonicera* Flowers by HPLC-DAD/MS-DPPH and Chemometrics, *International Journal of Analytical Chemistry*, Vol. 2020, 2020, pp. 2348903.
- [50] Y. Wu, Y. J. Chen, L. Bai, Y. X. Liu, X. Q. Fu, P. L. Zhu, J. K. Li, J. Y. Chou, C. L. Yin, Y. P. Wang, J. X. Bai, Y. Wu, Z. Z. Wu, Z. L. Yu, Chrysoeriol Ameliorates TPA-Induced Acute Skin Inflammation in Mice and Inhibits NF-Kb and STAT3 Pathways, *Phytomedicine*, Vol. 68, 2020, pp. 153173.
- [51] J. A. Kim, D. K. Kim, O. H. Kang, Y. A. Choi, H. J. Park, S. C. Choi, T. H. Kim, K. J. Yun, Y. H. Nah, Y. M. Lee, Inhibitory Effect of Luteolin on TNF-Alpha-Induced IL-8 Production in Human Colon Epithelial Cells, *International Immunopharmacology*, Vol. 5, No. 1, 2005, pp. 209-217.
- [52] Q. Lv, Y. Xing, J. Liu, D. Dong, Y. Liu, H. Qiao, Y. Zhang, L. Hu, Lonicerin Targets EZH2 to Alleviate Ulcerative Colitis by Autophagy-mediated NLRP3 Inflammasome Inactivation, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, Vol. 11, No. 9, 2021, pp. 2880-2899.
- [53] E. C. Yip, A. S. Chan, H. Pang, Y. K. Tam, Y. H. Wong, Protocatechuic Acid Induces Cell Death in Hepg2 Hepatocellular Carcinoma Cells Through A C-jun N-terminal Kinase-dependent Mechanism, *Cell Biology and Toxicology*, Vol. 22, No. 4, 2006, pp. 293-302.
- [54] H. W. Leung, C. H. Wu, C. H. Lin, H. Z. Lee, Luteolin Induced DNA Damage Leading to Human Lung Squamous Carcinoma CH27 Cell Apoptosis, *European Journal of Pharmacology*, Vol. 508, No. 1-3, 2005, pp. 77-83.
- [55] L. Xiao, S. Liang, L. Ge, H. Wan, W. Wu, J. Fei, S. Wu, B. Zhou, X. Zeng, 4,5-di-O-caffeoylquinic Acid Methyl Ester Isolated from *Lonicera japonica* Thunb, Targets the Keap1/Nrf2 Pathway to Attenuate H₂O₂-induced Liver Oxidative Damage in HepG2 Cells, *Phytomedicine*, Vol. 70, 2020, pp. 153219.
- [56] L. Zhou, T. Zhang, B. Lu, Z. Yu, X. Mei, P. Abulizi, L. Ji, *Lonicerae japonicae* Flos Attenuates Diabetic Retinopathy by Inhibiting Retinal Angiogenesis, *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 189, 2016, pp. 117-25.
- [57] Z. Zhang, A. Luo, K. Zhong, Y. Huang, Y. Gao, J. Zhang, H. Gao, Z. Xu, X. Gao, α -Glucosidase Inhibitory Activity by the Flower Buds of *Lonicera japonica* Thunb, *Journal of Functional Foods*, Vol. 5, No. 3, 2013, pp. 1253-1259.
- [58] P. Akila, L. Vennila, Chlorogenic Acid A Dietary Polyphenol Attenuates Isoproterenol Induced Myocardial Oxidative Stress in Rat Myocardium: An *In vivo* Study, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Vol. 84, 2016, pp. 208-214.
- [59] J. J. Jeong, Y. M. Ha, Y. C. Jin, E. J. Lee, J. S. Kim, H. J. Kim, H. G. Seo, J. H. Lee, S. S. Kang, Y. S. Kim, K. C. Chang, Rutin from *Lonicera japonica* Inhibits Myocardial Ischemia/Reperfusion-induced Apoptosis *In Vivo*

- and Protects H9c2 Cells Against Hydrogen Peroxide-Mediated Injury Via ERK1/2 and PI3K/Akt Signals *In vitro*, Food and Chemical Toxicology, Vol. 47, No. 7, 2009, pp. 1569-1576.
- [60] Y. Inami, Y. Matsui, T. Hoshino, C. Murayama, H. Norimoto, Inhibitory Activity of the Flower Buds of *Lonicera japonica* Thunb, Against Histamine Production and L-histidine Decarboxylase in Human Keratinocytes, Molecules, Vol. 19, No. 6, 2014, pp. 8212-8219.
- [61] T. Kaneda, N. Sasaki, N. Urakawa, K. Shimizu, Effects of Chlorogenic Acid on Carbachol-Induced Contraction of Mouse Urinary Bladder, Journal of Pharmacological Sciences, Vol. 136, No. 1, 2018, pp. 26-30.
- [62] W. C. Chang, F. L. Hsu, Inhibition of Platelet Activation and Endothelial Cell Injury by Polyphenolic Compounds Isolated From *Lonicera japonica* Thunb, Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, Vol. 45, No. 4, 1992, pp. 307-312.
- [63] The Plantlist, <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=lonicera> (accessed on: July 14th, 2022).
- [64] D. H. Bich, D. Q. Trung, B. X. Chuong, N. T. Dong, D. T. Dam, P. V. Hien, V. N. Lo, P. D. Mai, P. K. Man, D. T. Nhu, N. V. Tap, T. Toan, Medicinal Plants and Animals in Vietnam, Medical Publishing House, Hanoi, Vol. 2, 2006 (in Vietnamese).