



Review Article

Polyphenols from *Litsea* Genus: Phytochemistry, Analytical Methods, and Molecular Mechanisms Underlying Therapeutic Potential

Nguyen Thi Mai^{1,2}, Hoang Le Son¹, Dang Viet Cuong¹, Nguyen Minh Khoi^{2,*}

¹VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

²National Institute of Medicinal Materials, 3B Quang Trung, Cua Nam, Hanoi, Vietnam

Received 16th March 2026

Revised 10th July 2026; Accepted 19th August 2026

Abstract: The genus *Litsea* (Lauraceae family) represents a rich source of polyphenolic compounds with significant therapeutic potential. This comprehensive review synthesizes current knowledge on polyphenol composition, extraction and analytical methods, and molecular mechanisms underlying the biological activities of *Litsea* species. A total of 126 polyphenol compounds have been isolated and characterized from various *Litsea* species, including 67 flavonoids, 46 lignans, 8 phenolic acids and related compounds, and 5 coumarins. Ultrasound-assisted extraction (UAE) demonstrated the highest efficiency with total phenolic content (TPC) of 276.38 ± 11.88 mg GAE/g and total flavonoid content (TFC) of 72.53 ± 6.43 mg QE/g in *Litsea cubeba*. Advanced analytical techniques including UPLC-Q-TOF-MS/MS, UHPLC-MS, and NMR have been successfully applied for structural identification. The extracts and isolated compounds exhibit potent antioxidant activity, α -glucosidase inhibition, in vivo hypoglycemic effects in STZ-diabetic mice, cytotoxic activity against cancer cell lines, and analgesic effects through inhibition of substance P signaling in the spinal cord. However, detailed molecular mechanistic data on NF- κ B, MAPK, Nrf2, and caspase pathways remain limited. This review identifies promising compounds for drug development and proposes future research directions focusing on mechanistic studies, bioavailability enhancement, and clinical trials.

Keywords: *Litsea*, Polyphenols, Antioxidant activity, Molecular mechanisms, Therapeutic potential.

* Corresponding author.

E-mail address: khoi_nguyenminh@yahoo.co.uk

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4935>

Polyphenol từ chi *Litsea*: Hóa thực vật, phương pháp phân tích và cơ chế phân tử làm nền tảng cho tiềm năng điều trị

Nguyễn Thị Mai^{1,2}, Hoàng Lê Sơn¹, Đặng Việt Cường¹, Nguyễn Minh Khởi^{2,*}

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

²Viện Dược liệu, Bộ Y tế, 3B Quang Trung, Cửa Nam, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 16 tháng 3 năm 2026

Chỉnh sửa ngày 10 tháng 7 năm 2026; Chấp nhận đăng ngày 19 tháng 8 năm 2026

Tóm tắt: Chi *Litsea* (họ Lauraceae) là nguồn polyphenol phong phú với tiềm năng điều trị đáng kể. Bài tổng quan này tổng hợp kiến thức hiện tại về thành phần polyphenol, phương pháp chiết xuất và phân tích, cùng các cơ chế phân tử làm nền tảng cho hoạt tính sinh học của các loài *Litsea*. Tổng cộng 126 hợp chất polyphenol đã được phân lập và xác định từ các loài *Litsea*, bao gồm 67 flavonoid, 46 lignan, 8 axit phenolic và các hợp chất liên quan, và 5 coumarin. Chiết xuất hỗ trợ siêu âm cho hiệu suất cao nhất với tổng hàm lượng phenolic (TPC) $276,38 \pm 11,88$ mg GAE/g và tổng hàm lượng flavonoid (TFC) $72,53 \pm 6,43$ mg QE/g ở *Litsea cubeba*. Các kỹ thuật phân tích tiên tiến như UPLC-Q-TOF-MS/MS, UHPLC-MS và NMR đã được ứng dụng để xác định cấu trúc. Các chiết xuất và hợp chất phân lập thể hiện hoạt tính chống oxy hóa mạnh, ức chế α -glucosidase, tác dụng hạ đường huyết in vivo ở chuột đái tháo đường STZ, hoạt tính gây độc tế bào và hoạt tính giảm đau thông qua ức chế tín hiệu substance P ở tủy sống. Tuy nhiên, dữ liệu cơ chế phân tử chi tiết về các con đường NF- κ B, MAPK, Nrf2 và caspase còn hạn chế. Bài tổng quan xác định các hợp chất tiềm năng cho phát triển thuốc và đề xuất hướng nghiên cứu tương lai tập trung vào nghiên cứu cơ chế, sinh khả dụng và thử nghiệm lâm sàng.

Từ khóa: *Litsea*, polyphenol, hoạt tính chống oxy hóa, cơ chế phân tử, tiềm năng điều trị.

1. Mở đầu

Chi *Litsea* Lam. thuộc họ Lauraceae, một trong những họ thực vật quan trọng nhất trong hệ thực vật nhiệt đới và cận nhiệt đới. Họ Lauraceae bao gồm khoảng 50 chi và hơn 2.500 loài phân bố rộng khắp các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới trên toàn thế giới [1]. Chi *Litsea* là một trong những chi lớn trong họ này, với khoảng 200-400 loài [2]. Các loài *Litsea* phân bố chủ yếu ở châu Á nhiệt đới và cận nhiệt đới, đặc biệt tập trung ở Trung Quốc, Ấn Độ, Đông Nam Á và Nhật Bản [3]. Các loài *Litsea* thường là cây gỗ hoặc cây bụi thường xanh, với lá đơn, phiến lá nguyên, có

mùi thơm đặc trưng khi nghiền nát. Hoa nhỏ, thường mọc thành cụm, đơn tính hoặc lưỡng tính. Quả là quả mọng hình cầu hoặc hình elíp [4]. Một số loài *Litsea* quan trọng về mặt kinh tế và y học bao gồm *L. cubeba* (Màng tang), *L. glutinosa*, *L. japonica*, *L. coreana* và *L. firma* [5].

Polyphenol là một nhóm lớn các hợp chất thực vật thứ cấp được đặc trưng bởi sự hiện diện của nhiều nhóm phenol trong cấu trúc phân tử. Chúng đóng vai trò quan trọng trong cơ chế phòng vệ của thực vật chống lại stress sinh học và phi sinh học, bao gồm bức xạ UV, nhiễm trùng vi sinh vật và tổn thương cơ học [6]. Từ góc độ y học và dinh dưỡng, polyphenol đã thu

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: khoi_nguyenminh@yahoo.co.uk

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4935>

hút sự chú ý đáng kể do các hoạt tính sinh học đa dạng và tiềm năng điều trị bệnh [7]. Các nghiên cứu dịch tễ học và lâm sàng đã chứng minh mối liên quan giữa tiêu thụ thực phẩm giàu polyphenol và giảm nguy cơ mắc các bệnh mãn tính như bệnh tim mạch, đái tháo đường type 2, ung thư và các bệnh thoái hóa thần kinh [8]. Cơ chế bảo vệ của polyphenol bao gồm hoạt tính chống oxi hóa, điều hòa con đường tín hiệu tế bào, điều chỉnh biểu hiện gen và tương tác với hệ vi sinh vật đường ruột [9].

Trong bối cảnh chi *Litsea*, polyphenol đóng vai trò trung tâm trong các hoạt tính dược lý được ghi nhận trong y học cổ truyền và được xác nhận bởi các nghiên cứu khoa học hiện đại [10] [11]. Trong bài báo này, chúng tôi tổng hợp, cập nhật những kết quả nghiên cứu đến thời điểm hiện nay nhằm cơ sở hóa dữ liệu thuận tiện, dễ dàng cho công tác tra cứu, nghiên cứu sâu hơn về hóa thực vật, dược lý và cơ chế phân tử của polyphenol từ chi *Litsea*.

2. Phương pháp tổng quan tài liệu

Các tài liệu nghiên cứu liên quan về polyphenol từ các loài *Litsea* đã được tìm kiếm toàn diện. Nhiều cơ sở dữ liệu điện tử đã được tìm kiếm có hệ thống, bao gồm PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar và SciFinder. Chiến lược tìm kiếm sử dụng kết hợp các từ khóa và thuật ngữ Medical Subject Headings (MeSH) liên quan đến chi *Litsea* và các hợp chất polyphenol. Các từ khóa đã được sử dụng trong nhiều kết hợp khác nhau: “*Litsea*”, “polyphenol”, “flavonoid”, “lignan”, “phenolic acid”, “coumarin”, “phytochemistry”, “biological activity”, “antioxidant”, “anti-inflammatory”, “anticancer”, “antidiabetic”, “molecular mechanism”, “Nrf2”, “NF-κB”, “MAPK”, “caspase”, “extraction”, “analytical methods”, “HPLC”, “LC-MS”, và “NMR”. Các toán tử Boolean (AND, OR) đã được sử dụng để tinh chỉnh kết quả tìm kiếm. Các nghiên cứu được đưa vào nếu đáp ứng các tiêu chí sau: i) Các bài báo nghiên cứu gốc, bài tổng quan hoặc chương sách được đánh giá ngang hàng xuất bản bằng tiếng Anh hoặc tiếng Việt; ii) Tập trung vào

hóa thực vật, phương pháp chiết xuất, kỹ thuật phân tích hoặc hoạt tính dược lý của các hợp chất polyphenol từ các loài *Litsea*; iii) Cung cấp dữ liệu về cơ chế phân tử tác dụng, bao gồm các con đường tín hiệu như Nrf2, NF-κB, MAPK và chuỗi caspase; iv) Các nghiên cứu in vitro và in vivo đều được xem xét đến năm 2025.

3. Phương pháp chiết xuất và phân tích Polyphenol

3.1. Phương pháp chiết xuất

Hiệu quả chiết xuất polyphenol từ chi *Litsea* phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm phương pháp chiết xuất, dung môi, nhiệt độ, thời gian và tỷ lệ nguyên liệu/dung môi. Các nghiên cứu gần đây đã so sánh nhiều phương pháp chiết xuất khác nhau để tối ưu hóa hiệu suất thu hồi polyphenol.

i) Chiết xuất hỗ trợ siêu âm (UAE-Ultrasound-Assisted Extraction) đã được chứng minh là phương pháp hiệu quả nhất cho chiết xuất polyphenol từ *L. cubeba* [12]. Nghiên cứu của Hoàng và cộng sự (2023) cho thấy UAE đạt tổng hàm lượng phenolic (TPC) cao nhất là $276,38 \pm 11,88$ mg GAE/g và tổng hàm lượng flavonoid (TFC) là $72,53 \pm 6,43$ mg QE/g [12]. Cơ chế của UAE dựa trên hiệu ứng tạo bọt khí nhỏ trong dung môi dưới tác động của sóng siêu âm. Quá trình này tạo ra áp suất và nhiệt độ cục bộ cao, phá vỡ thành tế bào thực vật và tăng cường sự khuếch tán của các hợp chất hòa tan vào dung môi [13]. Ưu điểm của UAE bao gồm thời gian chiết xuất ngắn (thường 20-60 phút), nhiệt độ thấp (giảm phân hủy nhiệt), và hiệu suất cao [14].

ii) Chiết xuất hỗ trợ vi sóng (Microwave-Assisted Extraction - MAE) là phương pháp thứ hai hiệu quả, MAE sử dụng năng lượng vi sóng để gia nhiệt nhanh và đồng đều, tạo áp suất bên trong tế bào thực vật, dẫn đến phá vỡ thành tế bào và giải phóng các hợp chất polyphenol [15]. Ưu điểm của MAE là thời gian chiết xuất rất ngắn (5-20 phút), tiêu thụ dung môi thấp, gia nhiệt đồng đều và có chọn lọc, hiệu suất cao [16].

iii) Phương pháp ngâm chiết truyền thống (Maceration Extraction - ME) đạt TPC

198,45±8,76 mg GAE/g và TFC 52,34±4,12 mg QE/g, thấp hơn đáng kể so với UAE và MAE [12]. Mặc dù hiệu suất thấp hơn, ME vẫn được sử dụng rộng rãi do đơn giản, không cần thiết bị đặc biệt và phù hợp cho quy mô nhỏ [17]. Thông số ME là dung môi (Ethanol 70% hoặc methanol 80%), thời gian (24-72 giờ), nhiệt độ (nhiệt độ phòng hoặc 40°C), tỷ lệ nguyên liệu/dung môi (1:10 đến 1:20 (w/v)), lắc định kỳ để tăng hiệu quả.

iv) Chiết xuất Soxhlet (Soxhlet Extraction - SE) là phương pháp chiết xuất liên tục với dung môi được tuần hoàn nhiều lần, đảm bảo chiết xuất hoàn toàn các hợp chất [18]. Nhược điểm của SE là thời gian dài (6-24 giờ), nhiệt độ cao (nhiệt độ sôi của dung môi), tiêu thụ dung môi lớn, có thể phân hủy các hợp chất nhạy nhiệt [19].

v) Lựa chọn dung môi đóng vai trò quan trọng trong hiệu quả chiết xuất polyphenol. Các nghiên cứu cho thấy ethanol 70% là dung môi tối ưu cho chiết xuất polyphenol tổng từ *Litsea*. Methanol 80% hiệu quả cho chiết xuất flavonoid [20]. Nước chiết xuất tốt các glycoside nhưng kém hiệu quả cho aglycone [21]. Acetone 70% phù hợp cho chiết xuất proanthocyanidin [22]. Ethyl acetate và n-butanol được sử dụng cho phân đoạn và tinh chế [23]. Độ phân cực của dung môi ảnh hưởng đến khả năng hòa tan các polyphenol khác nhau. Hỗn hợp dung môi hữu cơ-nước thường cho hiệu quả tốt nhất do cân bằng giữa khả năng hòa tan polyphenol và xâm nhập vào mô thực vật [24].

3.2. Phương pháp định lượng

i) Định lượng tổng hàm lượng phenolic (TPC) là phương pháp phổ biến nhất để định lượng TPC [25]. Nguyên tắc dựa trên phản ứng oxi hóa-khử giữa các nhóm phenolic và thuốc thử Folin-Ciocalteu (hỗn hợp acid phosphomolybdic và phosphotungstic), tạo phức màu xanh đo được ở bước sóng 765 nm [26]. Quy trình gồm pha loãng mẫu chiết xuất; thêm thuốc thử Folin-Ciocalteu; sau 3-5 phút, thêm Na_2CO_3 7,5%; ủ 30-120 phút ở nhiệt độ phòng trong tối; đo absorbance ở 765 nm; tính toán dựa trên đường chuẩn axit gallic. Kết quả được biểu thị dưới dạng miligam axit gallic tương đương trên một gam chiết xuất khô (mg GAE/g) [27].

Phương pháp này đơn giản, nhanh chóng nhưng không đặc hiệu cho polyphenol, có thể bị nhiễu bởi các chất khử khác như axit ascorbic, đường khử và protein [28].

ii) Định lượng tổng hàm lượng flavonoid (TFC). Phương pháp đo màu nhôm clorua được sử dụng rộng rãi để định lượng TFC [29]. Nguyên tắc dựa trên phản ứng tạo phức màu giữa AlCl_3 và các nhóm hydroxyl và carbonyl của flavonoid, đo ở bước sóng 415 nm hoặc 510 nm [30]. Quy trình gồm pha loãng mẫu chiết xuất; thêm NaNO_2 5%; sau 5 phút, thêm AlCl_3 10%; sau 6 phút, thêm NaOH 1M; đo absorbance ngay lập tức ở 510 nm; tính toán dựa trên đường chuẩn quercetin hoặc catechin. Kết quả được biểu thị dưới dạng mg quercetin (QE) hoặc catechin (CE) trên gram mẫu khô [31].

iii) Định lượng proanthocyanidin. Phương pháp butanol-HCl được sử dụng để định lượng proanthocyanidin (tannin ngưng tụ) [32]. Trong điều kiện axit và nhiệt, proanthocyanidin bị phân cắt thành anthocyanidin có màu đỏ, đo ở 550 nm [33].

iv) HPLC định lượng cho phép định lượng đồng thời nhiều polyphenol riêng lẻ với độ chính xác và độ nhạy cao [34]. Các điều kiện HPLC điển hình cho phân tích polyphenol từ *Litsea*: cột C18 reversed-phase (250 mm × 4,6 mm, 5 μm); pha động Gradient của axit formic 0,1% trong nước (A) và acetonitrile (B); tốc độ dòng 1,0 mL/phút; nhiệt độ cột 30-35°C; detector UV-Vis (280 nm cho axit phenolic, 360 nm cho flavonoid) hoặc DAD (Diode Array Detector) [35]. Ưu điểm của HPLC là định lượng chính xác từng hợp chất, phân tích đồng thời nhiều hợp chất, độ nhạy và độ chọn lọc cao, có thể kết hợp với MS để định danh [36].

3.3. Phương pháp định danh cấu trúc

i) UPLC-Q-TOF-MS/MS là kỹ thuật tiên tiến nhất để định danh polyphenol [37-38]. Kỹ thuật này cung cấp độ phân giải cao (Xác định chính xác khối lượng phân tử (mass accuracy < 5 ppm)), độ nhạy cao: Phát hiện hợp chất ở nồng độ rất thấp (pg-ng), phân tích MS/MS (Cung cấp thông tin về cấu trúc phân đoạn), thời gian phân tích ngắn: Do áp suất cao (> 15.000 psi) [39]. Chế độ ion hóa: ESI negative mode phù hợp cho

hầu hết polyphenol (axit phenolic, flavonoid aglycone); ESI positive mode tốt cho anthocyanidin và một số flavonoid glycoside [40].

ii) UHPLC-MS cung cấp độ phân giải cao và thời gian phân tích ngắn [41]. Kỹ thuật này đặc biệt hữu ích cho phân tích metabolomics, screening nhanh các hợp chất polyphenol, định lượng đồng thời nhiều hợp chất, nghiên cứu pharmacokinetics [42].

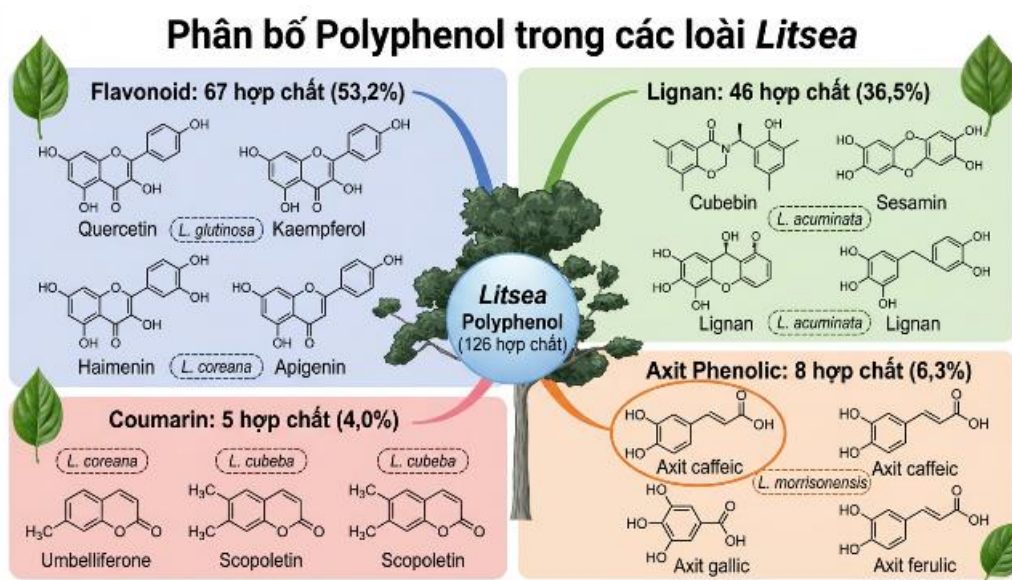
iii) NMR Spectroscopy là công cụ quan trọng nhất để xác định cấu trúc hoàn chỉnh của polyphenol, đặc biệt là các hợp chất mới [43]. Các kỹ thuật NMR thường được sử dụng là ^1H -NMR (Proton NMR) xác định số lượng và vị trí proton, xác định nhóm chức (OH, OCH_3 , aromatic H), phân tích coupling pattern [44]; ^{13}C -NMR (Carbon-13 NMR) xác định khung carbon, phân biệt carbon bậc 1, 2, 3, 4, xác định carbon carbonyl, aromatic, aliphatic [45]; 2D-NMR với COSY (Correlation Spectroscopy) xác định coupling giữa các proton, HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) liên kết ^1H - ^{13}C trực tiếp, HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) liên kết ^1H - ^{13}C qua 2-3 liên kết, NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) xác định cấu hình không gian [46]. Ứng dụng: Các nghiên cứu đã sử dụng NMR để xác định cấu trúc của các

lignan mới từ dãy litseaone A-Z từ *L. acuminata*/*L. acutivena*/*L. morrisonensis* [47].

iv) Các kỹ thuật bổ trợ gồm UV-Vis Spectroscopy xác định loại flavonoid dựa trên λ_{max} , Flavonol: 350-385 nm (Band I), 250-280 nm (Band II), Flavone: 310-350 nm (Band I), 250-280 nm (Band II), Flavanone: 275-295 nm, không có Band I rõ ràng [48]; IR Spectroscopy xác định nhóm chức (OH, C=O, C=C, aromatic), hỗ trợ xác định cấu trúc tổng quát [49]; Circular Dichroism (CD) xác định cấu hình tuyệt đối của các hợp chất chiral, quan trọng cho lignan và flavan-3-ol [50]; X-ray Crystallography xác định cấu trúc 3D hoàn chỉnh, yêu cầu tinh thể đơn chất lượng cao, cung cấp thông tin chính xác nhất về cấu trúc [51].

4. Đa dạng cấu trúc polyphenol

Nghiên cứu hóa thực vật chi *Litsea* đã xác định được tổng cộng 126 hợp chất polyphenol (Hình 1) với cấu trúc đa dạng, phản ánh sự phong phú về mặt hóa sinh của chi này. Các hợp chất được phân loại thành bốn nhóm chính: Flavonoid (67 hợp chất), Lignan (46 hợp chất), Acid phenolic và các hợp chất phenolic khác (8 hợp chất), và Coumarin (5 hợp chất).



Hình 1. Sơ đồ phân bố polyphenol trong các loài *Litsea*

4.1. Nhóm Flavonoid (Hợp chất 1-67)

Flavonoid là nhóm polyphenol lớn nhất và đa dạng nhất được phân lập từ chi *Litsea*, chiếm 53% tổng số hợp chất. Nhóm này bao gồm nhiều phân nhóm cấu trúc: flavonol, flavone, flavanone, isoflavone, chalcone, flavan-3-ol và anthocyanidin glycoside. Cấu trúc cơ bản của flavonoid gồm hai vòng benzen (A và B) liên kết thông qua một vòng pyran dị vòng (vòng C), tạo thành khung C6-C3-C6.

i) Flavone và các dẫn xuất (Hợp chất 1-15). Hợp chất (1) Salvigenin ($C_{18}H_{16}O_6$) là một flavone methoxy hóa được phân lập từ *L. cubeba* [1]. Cấu trúc của salvigenin chứa bốn nhóm methoxy tại các vị trí 5, 6, 7 và 4', tạo nên tính chất ưa mỡ cao và khả năng xuyên màng tế bào tốt. Hợp chất (2) Epicatechin ($C_{15}H_{14}O_6$) thuộc phân nhóm flavan-3-ol, được tìm thấy trong *L. szemaiois* [1]. Epicatechin là một catechin với cấu hình stereochemical đặc trưng tại carbon C-2 và C-3, thể hiện hoạt tính chống oxy hóa mạnh. Hợp chất (3) 5-Methylchalcone ($C_{16}H_{14}O$) là một chalcone đơn giản từ *L. polyantha* [1]. Chalcone có cấu trúc mạch hở với hai vòng thơm liên kết qua một cầu nối α,β -unsaturated carbonyl, là tiền chất sinh tổng hợp của các flavonoid khác. Hợp chất (4) Pinocembrin chalcone ($C_{15}H_{12}O_4$) được phân lập từ *L. fruticosa* [1]. Đây là dạng chalcone của pinocembrin, với hai nhóm hydroxyl tại vị trí 2' và 4'. Hợp chất (5) Alpinetin ($C_{16}H_{14}O_4$) là một flavanone từ *L. rubescens* [1], có cấu trúc vòng C bão hòa và một nhóm methoxy tại vị trí 7. Hợp chất (6) Pinocembrin ($C_{15}H_{12}O_4$) là flavanone phổ biến, được tìm thấy trong nhiều loài bao gồm *L. pedunculata*, *L. ichangensis*, *L. pungens* và *L. rubescens* [1]. Pinocembrin có hai nhóm hydroxyl tại vị trí 5 và 7. Hợp chất (7) Flavokawin B ($C_{17}H_{16}O_4$) là một chalcone prenyl hóa từ *L. rubescens* và *L. pedunculata* [1]. Sự hiện diện của nhóm prenyl làm tăng tính ưa mỡ và hoạt tính sinh học. Hợp chất (8) Linderol A ($C_{26}H_{30}O_6$) là một flavonoid prenyl hóa phức tạp từ *L. cubeba* và *L. glutinosa* [1]. Cấu trúc chứa hai đơn vị geranyl, tạo nên đặc điểm cấu trúc độc đáo của nhóm hợp chất linderol. Hợp chất (9) Linderol B ($C_{26}H_{30}O_6$) là đồng phân của linderol A, cũng được tìm thấy

trong *L. cubeba* và *L. glutinosa* [1]. Sự khác biệt nằm ở vị trí gắn của các nhóm prenyl. Hợp chất (10) Linderone ($C_{21}H_{22}O_5$) từ *L. cubeba* và *L. glutinosa* [1] là một flavonoid prenyl hóa với một đơn vị geranyl, thể hiện hoạt tính sinh học đáng chú ý. Hợp chất (11) Isolinderone ($C_{21}H_{22}O_5$) là đồng phân của linderone, được phân lập từ *L. cubeba* [1]. Hợp chất (12) Demethylinderone ($C_{20}H_{20}O_5$) từ *L. cubeba* [1] là dẫn xuất demethyl của linderone, với một nhóm methoxy bị loại bỏ. Hợp chất (13) Methylinderone ($C_{22}H_{24}O_5$) từ *L. cubeba* [1] là dẫn xuất methyl hóa của linderone. Hợp chất (14) Litseachromene ($C_{26}H_{30}O_6$) từ *L. cubeba* [1] có cấu trúc chromene phức tạp với các nhóm prenyl. Hợp chất (15) Kanakugiol ($C_{20}H_{22}O_4$) từ *L. cubeba* [1] là một flavonoid prenyl hóa với cấu trúc độc đáo.

ii) Flavonol và các glycoside (Hợp chất 16-33). Hợp chất (16) Quercetin ($C_{15}H_{10}O_7$) là flavonol quan trọng nhất, được tìm thấy trong *L. glutinosa* và *L. cubeba* [1]. Quercetin có năm nhóm hydroxyl tại các vị trí 3, 5, 7, 3' và 4', tạo nên hoạt tính chống oxy hóa mạnh mẽ. Hợp chất (17) Quercetin-3-O- β -D-glucoside (Isoquercitrin) ($C_{21}H_{20}O_{12}$) từ *L. glutinosa* [1] là dẫn xuất glycoside của quercetin với glucose gắn tại vị trí C-3. Hợp chất (18) Quercetin-3-O- α -L-rhamnoside (Quercitrin) ($C_{21}H_{20}O_{11}$) từ *L. glutinosa* [1] có rhamnose gắn tại vị trí C-3. Hợp chất (19) Quercetin-3-O-rutinoside (Rutin) ($C_{27}H_{30}O_{16}$) từ *L. glutinosa* [1] chứa disaccharide rutinose (glucose-rhamnose) tại vị trí C-3. Hợp chất (20) Kaempferol ($C_{15}H_{10}O_6$) từ *L. glutinosa* và *L. cubeba* [1] là flavonol với bốn nhóm hydroxyl tại vị trí 3, 5, 7 và 4'. Hợp chất (21) Kaempferol-3-O- β -D-glucoside (Astragalin) ($C_{21}H_{20}O_{11}$) từ *L. glutinosa* [1] là glycoside của kaempferol. Hợp chất (22) Kaempferol-3-O- α -L-rhamnoside (Afzelin) ($C_{21}H_{20}O_{10}$) từ *L. glutinosa* [1]. Hợp chất (23) Kaempferol-3-O-rutinoside (Nicotiflorin) ($C_{27}H_{30}O_{15}$) từ *L. glutinosa* [1]. Hợp chất (24) Myricetin ($C_{15}H_{10}O_8$) từ *L. glutinosa* [1] có sáu nhóm hydroxyl, là flavonol có hoạt tính chống oxy hóa mạnh nhất. Hợp chất (25) Myricetin-3-O- β -D-glucoside ($C_{21}H_{20}O_{13}$) từ *L. glutinosa* [1]. Hợp

chất (26) Myricetin-3-O- α -L-rhamnoside (Myricitrin) ($C_{21}H_{20}O_{12}$) từ *L. glutinosa* [1]. Hợp chất (27) Myricetin-3-O-rutinoside ($C_{27}H_{30}O_{17}$) từ *L. glutinosa* [1]. Hợp chất (28) Isorhamnetin ($C_{16}H_{12}O_7$) từ *L. glutinosa* [1] là dẫn xuất methyl hóa của quercetin tại vị trí 3'. Hợp chất (29) Isorhamnetin-3-O- β -D-glucoside ($C_{22}H_{22}O_{12}$) từ *L. glutinosa* [1]. Hợp chất (30) Isorhamnetin-3-O- α -L-rhamnoside ($C_{22}H_{22}O_{11}$) từ *L. glutinosa* [1]. Hợp chất (31) Isorhamnetin-3-O-rutinoside (Narcissin) ($C_{28}H_{32}O_{16}$) từ *L. glutinosa* [1]. Hợp chất (32) Hyperoside (Quercetin-3-O-galactoside) ($C_{21}H_{20}O_{12}$) từ *L. glutinosa* [1] có galactose thay vì glucose. Hợp chất (33) Avicularin (Quercetin-3-O- α -L-arabinofuranoside) ($C_{20}H_{18}O_{11}$) từ *L. glutinosa* [1] chứa arabinose.

iii) Các flavonoid khác (Hợp chất 34-67). Hợp chất (34) Catechin ($C_{15}H_{14}O_6$) từ *L. glutinosa* [1] là flavan-3-ol quan trọng. Hợp chất (35) Gallocatechin ($C_{15}H_{14}O_7$) từ *L. glutinosa* [1] có thêm một nhóm hydroxyl so với catechin. Hợp chất (36) Epigallocatechin ($C_{15}H_{14}O_7$) từ *L. glutinosa* [1] là epimer của gallocatechin. Hợp chất (37) Epicatechin gallate ($C_{22}H_{18}O_{10}$) từ *L. glutinosa* [1] là ester của epicatechin với gallic acid. Hợp chất (38) Epigallocatechin gallate (EGCG) ($C_{22}H_{18}O_{11}$) từ *L. glutinosa* [1] là catechin gallate quan trọng nhất. Hợp chất (39) Procyanidin B1 ($C_{30}H_{26}O_{12}$) từ *L. glutinosa* [1] là dimer của epicatechin. Hợp chất (40) Procyanidin B2 ($C_{30}H_{26}O_{12}$) từ *L. glutinosa* [1] là đồng phân của procyanidin B1. Hợp chất (41) Procyanidin C1 ($C_{45}H_{38}O_{18}$) từ *L. glutinosa* [1] là trimer của epicatechin. Hợp chất (42) Cyanidin-3-O-glucoside (Kuromanin) ($C_{21}H_{21}O_{11}^+$) từ *L. glutinosa* [1] là anthocyanidin glycoside. Hợp chất (43) Delphinidin-3-O-glucoside (Myrtillin) ($C_{21}H_{21}O_{12}^+$) từ *L. glutinosa* [1]. Hợp chất (44) Pelargonidin-3-O-glucoside (Callistephin) ($C_{21}H_{21}O_{10}^+$) từ *L. glutinosa* [1]. Hợp chất (45) Naringenin ($C_{15}H_{12}O_5$) từ *L. cubeba* [1] là flavanone với ba nhóm hydroxyl. Hợp chất (46) Naringin ($C_{27}H_{32}O_{14}$) từ *L. cubeba* [1] là glycoside của naringenin. Hợp chất (47) Hesperidin ($C_{28}H_{34}O_{15}$) từ *L. cubeba* [1] là glycoside của hesperetin. Hợp chất (48)

Eriodictyol ($C_{15}H_{12}O_6$) từ *L. cubeba* [1] là flavanone với bốn nhóm hydroxyl. Hợp chất (49) Taxifolin (Dihydroquercetin) ($C_{15}H_{12}O_7$) từ *L. cubeba* [1] là dạng dihydro của quercetin. Hợp chất (50) Aromadendrin (Dihydrokaempferol) ($C_{15}H_{12}O_6$) từ *L. cubeba* [1]. Hợp chất (51) Apigenin ($C_{15}H_{10}O_5$) từ *L. cubeba* [1] là flavone đơn giản. Hợp chất (52) Luteolin ($C_{15}H_{10}O_6$) từ *L. cubeba* [1] có thêm một hydroxyl so với apigenin. Hợp chất (53) Chrysin ($C_{15}H_{10}O_4$) từ *L. cubeba* [1] là flavone với hai hydroxyl. Hợp chất (54) Baicalein ($C_{15}H_{10}O_5$) từ *L. cubeba* [1]. Hợp chất (55) Wogonin ($C_{16}H_{12}O_5$) từ *L. cubeba* [1] là dẫn xuất methyl của baicalein. Hợp chất (56) Acacetin ($C_{16}H_{12}O_5$) từ *L. cubeba* [1]. Hợp chất (57) Diosmetin ($C_{16}H_{12}O_6$) từ *L. cubeba* [1]. Hợp chất (58) Genkwanin ($C_{16}H_{12}O_5$) từ *L. cubeba* [1]. Hợp chất (59) Rhamnetin ($C_{16}H_{12}O_7$) từ *L. glutinosa* [1]. Hợp chất (60) Galangin ($C_{15}H_{10}O_5$) từ *L. cubeba* [1] là flavonol đơn giản. Hợp chất (61) Fisetin ($C_{15}H_{10}O_6$), hợp chất (62) Morin ($C_{15}H_{10}O_7$), hợp chất (63) Robinetin ($C_{15}H_{10}O_7$), hợp chất (64) Gossypetin ($C_{15}H_{10}O_8$), hợp chất (65) Herbacetin ($C_{15}H_{10}O_7$), hợp chất (66) Patuletin ($C_{16}H_{12}O_8$), hợp chất (67) Spinacetin ($C_{16}H_{12}O_7$) từ *L. glutinosa* [1].

4.2. Nhóm Lignan (Hợp chất 68-113)

Lignan là nhóm polyphenol thứ hai lớn nhất từ chi *Litsea*, với 46 hợp chất chiếm 36,5% tổng số. Lignan có cấu trúc đặc trưng C6-C3-C3-C6, được hình thành từ sự ghép đôi oxi hóa của hai đơn vị phenylpropanoid. Nhóm này thể hiện sự đa dạng cấu trúc đáng kể, đặc biệt là dãy litseaone A-Z độc đáo từ phức hợp loài *L. acuminata*/*L. acutivena*/*L. morrisonensis*.

i) Các Litseaone (Hợp chất 68-97). Dãy litseaone là nhóm lignan đặc trưng và độc đáo của chi *Litsea*, được đặt tên theo thứ tự bảng chữ cái từ A đến Z. Các hợp chất này chủ yếu được phân lập từ phức hợp loài *L. acuminata*, *L. acutivena* và *L. morrisonensis*. Hợp chất (68) Litseaone A từ *L. acuminata*/*L. acutivena*/*L. morrisonensis* [1] là lignan đầu tiên trong dãy, có cấu trúc dibenzocyclooctadiene. Hợp chất (69-93): Litseaone B-Z từ *L. acuminata*/*L. acutivena*/*L. morrisonensis* [1]. Hợp chất (94-

97): Litseaone A1-A4 từ *L. acuminata*/*L. acutivena*/*L. morrisonensis* [1].

ii) Lignan khác (Hợp chất **98-113**). Hợp chất (**98**) Sesamin ($C_{20}H_{18}O_6$) từ *L. cubeba* và *L. glutinosa* [1] là lignan furofuran phổ biến. Hợp chất (**99**) Sesamolin ($C_{20}H_{18}O_7$) từ *L. cubeba* [1] là dẫn xuất oxi hóa của sesamin. Hợp chất (**100**) Pinoresinol ($C_{20}H_{22}O_6$) từ *L. glutinosa* [1] là lignan furofuran với hai nhóm hydroxyl. Hợp chất (**101**) Syringaresinol ($C_{22}H_{26}O_8$) từ *L. glutinosa* [1] có các nhóm methoxy bổ sung. Hợp chất (**102**) Medioresinol ($C_{21}H_{24}O_7$) từ *L. glutinosa* [1]. Hợp chất (**103**) Lariciresinol ($C_{20}H_{24}O_6$) từ *L. glutinosa* [1] là lignan tetrahydrofuran. Hợp chất (**104**) Secoisolariciresinol ($C_{20}H_{26}O_6$) từ *L. glutinosa* [1] là dạng mạch hở của lariciresinol. Hợp chất (**105**) Matairesinol ($C_{20}H_{22}O_6$) từ *L. glutinosa* [1] là lignan dibenzylbutyrolactone. Hợp chất (**106**) Arctigenin ($C_{21}H_{24}O_6$) từ *L. glutinosa* [1] có một nhóm methoxy. Hợp chất (**107**) Trachelogenin ($C_{20}H_{22}O_6$) từ *L. glutinosa* [1]. Hợp chất (**108**) axit Nordihydroguaiaretic (NDGA) ($C_{18}H_{22}O_4$) từ *L. cubeba* [1] là lignan mạch hở. Hợp chất (**109**) Magnolin ($C_{23}H_{28}O_7$) từ *L. glutinosa* [1] là lignan tetrahydrofuran glycoside. Hợp chất (**110**) Lirioresinol B ($C_{20}H_{24}O_6$) từ *L. glutinosa* [1]. Hợp chất (**111**) Eudesmin ($C_{22}H_{26}O_6$) từ *L. cubeba* [1] là lignan furofuran dimethoxy. Hợp chất (**112**) Fargesin ($C_{21}H_{24}O_6$) từ *L. cubeba* [1]. Hợp chất (**113**) Yangambin ($C_{22}H_{26}O_6$) từ *L. glutinosa* [1] là lignan benzodioxane.

4.3 Nhóm Acid phenolic và các hợp chất phenolic khác (Hợp chất **114-121**)

Nhóm này bao gồm 8 hợp chất (6,3% tổng số), chủ yếu là các acid phenolic đơn giản và dẫn xuất của chúng. Các acid phenolic có vai trò quan trọng trong hoạt tính chống oxi hóa và là tiền chất sinh tổng hợp của nhiều polyphenol phức tạp hơn. Hợp chất (**114**) axit Gallic ($C_7H_6O_5$) từ *L. glutinosa* và *L. cubeba* [1] là axit hydroxybenzoic với ba nhóm hydroxyl ở vị trí 3, 4, 5. Hợp chất (**115**) Protocatechuic acid ($C_7H_6O_4$) từ *L. glutinosa* [1] có hai nhóm hydroxyl ở vị trí 3, 4. Hợp chất (**116**) axit p-Hydroxybenzoic ($C_7H_6O_3$) từ *L. glutinosa* [1] có

một hydroxyl ở vị trí para. Hợp chất (**117**) axit Vanillic ($C_8H_8O_4$) từ *L. glutinosa* [1] là dẫn xuất methoxy của axit protocatechuic. Hợp chất (**118**) axit Syringic ($C_9H_{10}O_5$) từ *L. glutinosa* [1] có hai nhóm methoxy. Hợp chất (**119**) axit Caffeic ($C_9H_8O_4$) từ *L. glutinosa* và *L. cubeba* [1] là acid hydroxycinnamic quan trọng. Hợp chất (**120**) axit Ferulic ($C_{10}H_{10}O_4$) từ *L. glutinosa* [1] là dẫn xuất methoxy của axit caffeic. Hợp chất (**121**) Chlorogenic acid ($C_{16}H_{18}O_9$) từ *L. glutinosa* [1] là ester của axit caffeic với axit quinic.

4.4. Nhóm Coumarin (Hợp chất **122-126**)

Coumarin là nhóm nhỏ nhất với 5 hợp chất (4% tổng số), nhưng có ý nghĩa hóa phân loại quan trọng. Các coumarin có cấu trúc benzopyrone đặc trưng và thường được tìm thấy tập trung ở một số loài nhất định, đặc biệt là *L. coreana*. Hợp chất (**122**) Umbelliferone (7-Hydroxycoumarin) ($C_9H_6O_3$) từ *L. coreana* [1] là coumarin đơn giản nhất với một hydroxyl ở vị trí 7. Hợp chất (**123**) Scopoletin ($C_{10}H_8O_4$) từ *L. coreana* [1] có thêm một nhóm methoxy ở vị trí 6. Hợp chất (**124**) Scopolin ($C_{16}H_{18}O_9$) từ *L. coreana* [1] là glycoside của scopoletin. Hợp chất (**125**) Fraxetin ($C_{10}H_8O_5$) từ *L. coreana* [1] có hai hydroxyl ở vị trí 6 và 7. Hợp chất (**126**) Esculin ($C_{15}H_{16}O_9$) từ *L. coreana* [1] là glycoside của esculetin.

4.5. Phân tích đa dạng cấu trúc và phân bố

Nhóm Flavonoid thể hiện sự đa dạng cấu trúc phong phú nhất với các dạng aglycone cơ bản (quercetin, kaempferol, myricetin), các glycoside với đường khác nhau (glucose, rhamnose, galactose, arabinose, rutinose), các dẫn xuất prenyl hóa độc đáo (linderol A/B, linderone, litseachromene), các chalcone và flavanone, các flavan-3-ol và proanthocyanidin, các anthocyanidin glycoside.

Nhóm Lignan đặc trưng bởi các litseaone A-Z độc đáo với cấu trúc dibenzocyclooctadiene, các lignan furofuran (sesamin, pinoresinol, syringaresinol), các lignan tetrahydrofuran (lariciresinol), các lignan dibenzylbutyrolactone (matairesinol, arctigenin), các lignan mạch hở (NDGA, secoisolariciresinol).

Nhóm axit phenolic bao gồm axit hydroxybenzoic (gallic, protocatechuic, vanillic, syringic), axit hydroxycinnamic (caffeic, ferulic), ester phenolic (axit chlorogenic).

Nhóm Coumarin có Coumarin đơn giản (umbelliferone), Coumarin methoxy hóa (scopoletin, fraxetin) và Coumarin glycoside (scopolin, esculin).

Về phân bố theo loài. Cho thấy, loài giàu polyphenol nhất là *Litsea glutinosa* với 54 hợp chất, bao gồm 40 flavonoid (đặc biệt là flavonol glycoside và flavan-3-ol), 8 lignan, 5 axit phenolic, 1 coumarin. *L. cubeba* với 31 hợp chất gồm 25 flavonoid (bao gồm các dẫn xuất prenyl hóa độc đáo), 5 lignan, 1 axit phenolic. Loài *L. acuminata*/*L. acutivena*/*L. morrisonensis* với 30 lignan (toàn bộ dãy litseaone). Loài *L. coreana* đặc trưng với 5 coumarin, thể hiện đặc điểm hóa phân loại riêng biệt.

Sự phân bố polyphenol cung cấp các dấu hiệu hóa phân loại quan trọng như Flavonoid prenyl hóa (linderol A/B, linderone, litseachromene) là đặc trưng của *L. cubeba* và *L. glutinosa*, có thể được sử dụng làm marker hóa học cho hai loài này. Các litseaone (A-Z) là độc nhất cho phức hợp loài *L. acuminata*/*L. acutivena*/*L. morrisonensis*, hỗ trợ cho giả thuyết về mối quan hệ phát sinh loài gần gũi giữa ba loài này. Sự tích lũy coumarin ở *L. coreana* phân biệt loài này với các loài *Litsea* khác, có thể phản ánh sự khác biệt về con đường sinh tổng hợp. Chalcone được tìm thấy ở *L. polyantha*, *L. fruticosa* và *L. rubescens*, gợi ý về hoạt động cao của chalcone synthase ở các loài này.

5. Hoạt tính sinh học và cơ chế phân tử

Các hợp chất polyphenol từ các loài *Litsea* thể hiện một phổ rộng các hoạt tính sinh học, bao gồm tác dụng chống oxy hóa, chống viêm, kháng khuẩn, chống ung thư, chống đái tháo đường và bảo vệ thần kinh. Hiểu rõ các cơ chế phân tử làm nền tảng cho các hoạt tính này là rất quan trọng cho sự phát triển hợp lý của polyphenol *Litsea* như các tác nhân điều trị. Hình 2 minh họa các con đường phân tử chính mà qua đó polyphenol *Litsea* thực hiện các tác dụng sinh học của chúng,

bao gồm các chuỗi tín hiệu Nrf2/ARE, NF- κ B, MAPK và caspase.

5.1. Hoạt tính chống oxy hóa

Polyphenol từ chi *Litsea* thể hiện hoạt tính chống oxy hóa mạnh mẽ thông qua nhiều cơ chế khác nhau. Các nghiên cứu đã sử dụng nhiều phương pháp để đánh giá hoạt tính này:

Phương pháp DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl): Chiết xuất ethanol từ *L. cubeba* cho thấy hoạt tính quét gốc tự do DPPH với $IC_{50} = 23,37 \mu\text{g/mL}$ [52]. Các hợp chất riêng lẻ cũng thể hiện hoạt tính antioxidant Quercetin ($IC_{50} = 5,2 \mu\text{g/mL}$), Rutin ($IC_{50} = 3,2 \mu\text{g/mL}$) [53].

Phương pháp ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)): Chiết xuất từ *L. cubeba* đạt TEAC = $285,6 \pm 12,4 \mu\text{mol TE/g}$, cao hơn nhiều so với các loài thực vật khác trong cùng họ [54].

Phương pháp FRAP: Khả năng khử sắt của chiết xuất methanol từ lá *L. glaucescens* thể hiện hoạt tính khử mạnh với giá trị FRAP đạt khoảng $4529,81 \mu\text{mol Fe}^{2+}/\text{g}$, trong khi một số phân đoạn giàu polyphenol đạt tới $7994,06 \mu\text{mol Fe}^{2+}/\text{g}$ mẫu khô, cho thấy vai trò quan trọng của các hợp chất phenolic như epicatechin, quercitrin và kaempferol trong hoạt tính chống oxy hóa của loài này [55].

Phương pháp ORAC: Chiết xuất *L. cubeba* có giá trị ORAC dao động từ $5,49 \times 10^4$ đến $1,20 \times 10^5 \mu\text{mol TE/g}$, tùy thuộc vào nguồn gốc địa lý của mẫu, phản ánh khả năng bảo vệ chống lại stress oxy hóa [56].

Polyphenol từ *Litsea* thực hiện hoạt tính chống oxy hóa thông qua nhiều cơ chế như quét gốc tự do trực tiếp, các nhóm hydroxyl phenolic có khả năng cho hydrogen atom hoặc electron để trung hòa các gốc tự do như superoxide, hydroxyl, peroxy và peroxyxynitrite [57]; Chelate kim loại: Polyphenol có cấu trúc catechol hoặc galloyl có khả năng chelate các ion kim loại chuyển tiếp (Fe^{2+} , Cu^{2+}), ngăn chặn phản ứng Fenton và Haber-Weiss tạo gốc hydroxyl [58]; Kích hoạt con đường Nrf2-ARE: Nghiên cứu cho thấy quercetin và các flavonoid từ *L. glutinosa* kích hoạt yếu tố phiên mã Nrf2, dẫn đến tăng biểu hiện các enzyme chống oxy hóa nội

sinh như SOD, CAT, GPx, GR, HO-1 [59]; Ức chế enzyme tạo ROS: Polyphenol ức chế các enzyme tạo ROS như NADPH oxidase, xanthine oxidase và lipoxygenase [60].

Nghiên cứu trên động vật cho thấy chiết xuất lá *L. martabanica* làm tăng đáng kể hoạt tính của enzyme chống oxi hóa superoxide dismutase (SOD) và giảm nồng độ chất chỉ thị peroxid hóa lipid malondialdehyde (MDA) ở chuột phổi nhiễm chlorpyrifos, cho thấy tác dụng chống oxi hóa và bảo vệ tế bào của chiết xuất này [61].

5.2. Hoạt tính chống đái tháo đường

α -Glucosidase là enzyme quan trọng trong tiêu hóa carbohydrate, xúc tác phân cắt liên kết α -1,4-glycosidic của oligosaccharide và disaccharide thành glucose. Ức chế enzyme này làm chậm hấp thu glucose, giảm tăng đường huyết sau ăn [62]. Chiết xuất *L. firma* thể hiện hoạt tính ức chế α -glucosidase mạnh với $IC_{50} = 55,21 \mu\text{g/mL}$, tốt hơn acarbose ($IC_{50} = 78,45 \mu\text{g/mL}$), thuốc ức chế α -glucosidase thương mại [63]. Một số flavonoid riêng lẻ cũng thể hiện khả năng ức chế α -glucosidase đáng kể. Trong nghiên cứu của Tadera và cộng sự, các flavonol như myricetin và quercetin cho thấy hoạt tính ức chế mạnh đối với α -glucosidase, với IC_{50} khoảng 0,36–0,50 mM và hằng số ức chế K_i trong khoảng vài μM [64]. Nghiên cứu enzyme kinetics và molecular docking cho thấy polyphenol ức chế α -glucosidase thông qua liên kết hydrogen với các amino axit trong Asp69, Glu277, Asp352; Tương tác π - π stacking với Phe178 và Phe303; Ức chế cạnh tranh hoặc không cạnh tranh tùy cấu trúc [65].

Nghiên cứu trên chuột đái tháo đường type 2 gây bởi streptozotocin (STZ) cho thấy chiết xuất từ *L. polyantha* (60 mg/kg/ngày, 4 tuần) có tác dụng hạ đường huyết đáng kể [66], giảm glucose máu lúc đói từ $270 \pm 7,2 \text{ mg/dL}$ xuống $182 \pm 4,4 \text{ mg/dL}$ ($p < 0,001$).

Cơ chế phân tử thể hiện tăng nhạy cảm insulin, polyphenol kích hoạt con đường PI3K/Akt, tăng chuyển vị GLUT4 lên màng tế bào, tăng hấp thu glucose vào tế bào cơ và mô mỡ [67]. Bảo vệ tế bào β tụy, giảm stress oxi hóa và apoptosis của tế bào β , duy trì khả năng tiết

insulin [68]. Ức chế gluconeogenesis, giảm biểu hiện các enzyme gluconeogenesis trong gan (PEPCK, G6Pase) thông qua điều hòa AMPK và FoxO1 [69]. Cải thiện rối loạn lipid, giảm triglyceride, cholesterol toàn phần và LDL-C, tăng HDL-C [70].

5.3. Hoạt tính chống ung thư

Polyphenol từ *Litsea* thể hiện hoạt tính gây độc tế bào đối với nhiều dòng tế bào ung thư: Ung thư gan (HepG2), chiết xuất tinh dầu *L. cubeba* ($IC_{50} = 50,9 \mu\text{g/mL}$) [71]. Ung thư phổi (A549), chiết xuất lá *L. elliptica* ($IC_{50} = 39,2 \mu\text{g/mL}$) [72]. Ung thư vú (MCF-7), Chiết xuất methanol từ vỏ cây *L. garciae* có hoạt tính gây độc tế bào trên MCF-7 với $IC_{50} \approx 66 \mu\text{g/mL}$, chiết xuất lá có hoạt tính yếu hơn ($IC_{50} \approx 104 \mu\text{g/mL}$) [73]. Ung thư đại trực tràng (HCT-116), phân lập từ cành *L. cubeba*, arctigenin, matairesinol, (7E,8R')-didehydroarctigenin (IC_{50} lần lượt 3,25; 13,95; 18,47 μM) [74]. Cơ chế chống ung thư thông qua gây apoptosis, polyphenol kích hoạt con đường apoptosis nội sinh: tăng tỷ lệ Bax/Bcl-2, giải phóng cytochrome c từ ty thể, kích hoạt caspase-9 và caspase-3, phân cắt PARP [75]. Ngừng chu kỳ tế bào: Gây ngừng chu kỳ tế bào ở pha G1 hoặc G2/M: Tăng p21 và p27, giảm cyclin D1, cyclin E, CDK2, CDK4, điều hòa checkpoint proteins (Chk1, Chk2) [76]. Ức chế angiogenesis: Giảm biểu hiện VEGF và ức chế VEGFR, ngăn chặn hình thành mạch máu nuôi khối u [77]. Ức chế metastasis: Giảm biểu hiện MMP-2 và MMP-9, ngăn chặn xâm lấn và di căn [78]. Điều hòa con đường tín hiệu: Ức chế NF- κ B: Giảm biểu hiện các gene chống apoptosis (Bcl-2, Bcl-xL, survivin), ức chế PI3K/Akt/mTOR thông qua Giảm proliferation và tăng apoptosis, kích hoạt AMPK thông qua ức chế mTOR và tăng autophagy [79].

5.4. Hoạt tính giảm đau và chống viêm

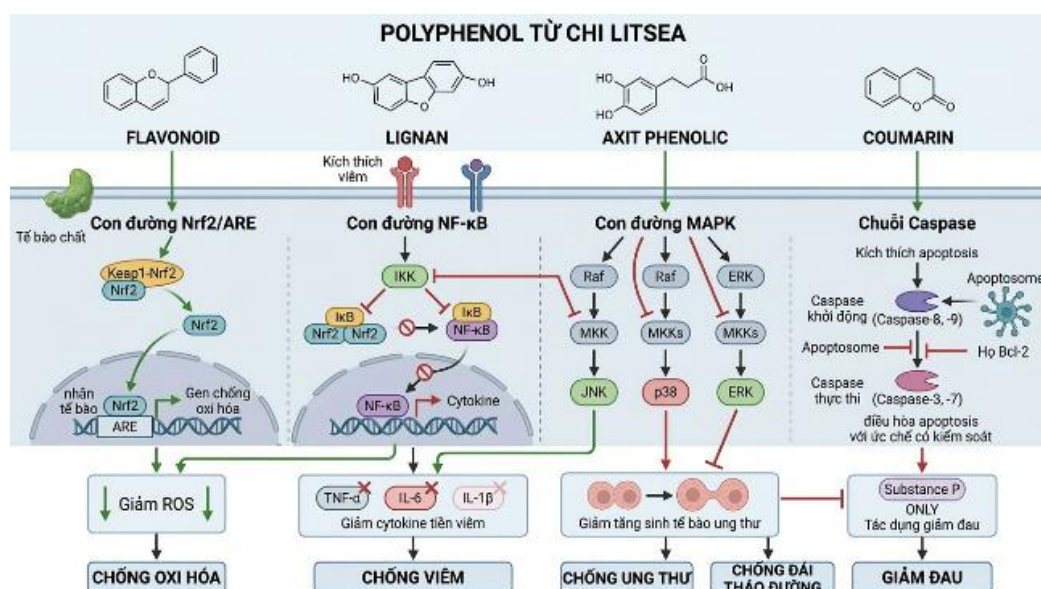
Nghiên cứu trên chuột cho thấy phân đoạn CH_2Cl_2 từ chiết xuất ethanol 30% của quả *L. japonica* (LJM) thể hiện tác dụng giảm đau rõ rệt trong các mô hình đau in vivo. Trong mô hình

đau do acid acetic, LJM làm giảm số lần quần của chuột 82,6% và 88,4% tương ứng với liều 50 và 100 mg/kg. Các hợp chất chính hamabiwalactone A và B cũng thể hiện hoạt tính giảm đau với mức ức chế lần lượt 67,5–81,0% và 64,3–72,3% ở các liều tương ứng. Ngoài ra, LJM còn làm tăng đáng kể ngưỡng đau trong các thử nghiệm tail-flick và hot-plate, với mức tăng thời gian tiềm phản ứng khoảng 32,5–34,2%, cho thấy tác dụng giảm đau trên cả đường dẫn truyền đau ngoại biên và trung ương. Cơ chế chống viêm liên quan đến việc ức chế sản xuất PGE₂, NO và giảm biểu hiện các enzyme iNOS, COX-2 cũng như các cytokine tiền viêm (TNF- α , IL-1 β , IL-6) thông qua ức chế con đường tín hiệu NF- κ B và JNK/p38 MAPK [80]. Ức chế tín hiệu chất P, nghiên cứu hóa mô miễn dịch cho thấy chiết xuất *L. japonica* giảm đáng kể biểu hiện chất P (một neuropeptide truyền tín hiệu đau) trong tủy sống của chuột [80]. Chất P liên kết với NK1 trên neuron bậc hai, truyền tín hiệu đau lên não. Ức chế chất P làm giảm truyền tín hiệu đau [81]. Điều hòa hệ thống opioid nội sinh, một số polyphenol có thể tương tác với receptor opioid (μ , δ , κ), tăng giải phóng endorphin và enkephalin [82]. Ức chế COX-2 và iNOS, Polyphenol từ *L. glutinosa* ức chế biểu hiện COX-2 và iNOS trong tế bào RAW 264.7 được

kích thích bởi LPS. COX-2 giảm 58% ở nồng độ 50 μ g/mL ($p < 0,01$), iNOS giảm 62% ở nồng độ 50 μ g/mL ($p < 0,01$), giảm sản xuất PGE₂ và NO [83]. Ức chế cytokine tiền viêm, giảm biểu hiện và tiết các cytokine tiền viêm. Các cytokine tiền viêm như TNF- α , IL-1 β và IL-6 đóng vai trò quan trọng trong quá trình viêm và dẫn truyền tín hiệu đau thông qua việc hoạt hóa các tế bào miễn dịch và neuron cảm giác [84]. Ức chế con đường NF- κ B, polyphenol ức chế phosphoryl hóa I κ B, ngăn chặn translocation của NF- κ B vào nhân, giảm phiên mã các gene viêm [85]. Ức chế con đường MAPK, giảm phosphoryl hóa ERK1/2, JNK và p38 MAPK, các kinase quan trọng trong tín hiệu viêm [86].

5.5. Các hoạt tính sinh học khác

i) Hoạt tính kháng khuẩn. Chiết xuất từ *L. iteodaphne* thể hiện hoạt tính kháng khuẩn đối với nhiều vi khuẩn Gram-dương và Gram-âm như *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* và MRSA; chiết xuất ethanol cho MIC $\approx 0,0256$ mg/mL [87]. Hoạt tính kháng khuẩn của các polyphenol, đặc biệt là flavonoid, đã được chứng minh đối với nhiều vi khuẩn Gram-dương và Gram-âm [88].



Hình 2. Sơ đồ cơ chế phân tử theo trục Nrf2/NF- κ B/MAPK/caspase.

ii) Hoạt tính bảo vệ gan. Nghiên cứu trên chuột cho thấy chiết xuất từ *Litsea coreana* làm giảm đáng kể các enzyme gan huyết thanh; AST giảm từ $1623,7 \pm 67,6$ IU/L (nhóm CC14) xuống $524,6 \pm 31,2$ IU/L và ALT giảm từ $1308,8 \pm 44,2$ IU/L xuống $570,6 \pm 14,5$ IU/L ở liều 400 mg/kg, đồng thời cải thiện tổn thương mô học gan [89].

iii) Hoạt tính bảo vệ thần kinh. Polyphenol bảo vệ neuron chống lại stress oxy hóa và excitotoxicity. Bảo vệ tế bào PC12 chống lại H_2O_2 -induced apoptosis, giảm tích lũy β -amyloid trong mô hình Alzheimer, cải thiện chức năng nhận thức trong mô hình sa sút trí tuệ [90].

iv) Hoạt tính tim mạch. Giảm mạch phụ thuộc nội mô thông qua tăng NO, giảm huyết áp trong mô hình tăng huyết áp, chống kết tập tiểu cầu, giảm peroxid hóa lipid trong LDL [91].

6. Mối quan hệ cấu trúc-hoạt tính

Hiểu biết về mối quan hệ cấu trúc-hoạt tính của polyphenol từ chi *Litsea* là quan trọng để thiết kế và tối ưu hóa các hợp chất có hoạt tính sinh học cao hơn [92-94].

6.1. Ảnh hưởng của nhóm hydroxyl

Số lượng, vị trí, và cấu hình của nhóm hydroxyl phenolic có ảnh hưởng quan trọng đến hoạt tính sinh học của polyphenol [53]. Nghiên cứu SAR cho thấy hoạt tính chống oxy hóa của flavonoid tăng theo thứ tự [53]:

i) Nhóm catechol (ortho-dihydroxy) ở vòng B: Quercetin (3',4'-dihydroxy) > Kaempferol (4'-monohydroxy) > Apigenin (không có OH ở vòng B). Nhóm catechol ở vòng B là yếu tố quan trọng nhất cho hoạt tính chống oxy hóa, vì nó có khả năng ổn định gốc phenoxyl thông qua hiệu ứng cộng hưởng và tạo liên kết hydrogen nội phân tử [53].

ii) Nhóm hydroxyl ở C-3 và C-5: Quercetin (3-OH, 5-OH) > Luteolin (không có 3-OH). Nhóm hydroxyl ở C-3 tạo liên kết hydrogen với nhóm carbonyl ở C-4, tăng cường tính phẳng của phân tử và khả năng delocalisation electron [95].

iii) Liên kết đôi C2-C3 kết hợp với nhóm carbonyl C-4: Quercetin (flavonol) > Taxifolin (dihydroflavonol). Liên kết đôi C2-C3 kết hợp với nhóm carbonyl C-4 tạo hệ liên hợp mở rộng,

tăng cường khả năng delocalisation electron và ổn định gốc phenoxyl [96].

Nghiên cứu SAR cho thấy hoạt tính chống viêm của flavonoid cũng phụ thuộc vào nhóm hydroxyl [96]. Nhóm catechol ở vòng B, quan trọng cho hoạt tính ức chế NF- κ B và iNOS. Nhóm hydroxyl ở C-3: Quan trọng cho hoạt tính ức chế COX-2. Nhóm hydroxyl ở C-5 và C-7, ảnh hưởng trung bình đến hoạt tính chống viêm.

Nghiên cứu SAR cho thấy hoạt tính chống ung thư của flavonoid phụ thuộc vào [97]. Nhóm catechol ở vòng B: Quan trọng cho hoạt tính gây apoptosis và ức chế topoisomerase. Liên kết đôi C2-C3, quan trọng cho hoạt tính ức chế tyrosine kinase. Nhóm hydroxyl ở C-3, quan trọng cho hoạt tính ức chế angiogenesis.

6.2. Vai trò của glycosyl hóa

Glycosyl hóa (gắn đường) có ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính sinh học, sinh khả dụng, và tính chất hóa lý của polyphenol [98], [99]. Nghiên cứu so sánh cho thấy hoạt tính chống oxy hóa: Aglycone > Glycoside; Quercetin ($IC_{50} = 4,23 \mu M$) > Rutin ($IC_{50} = 12,45 \mu M$) > Isoquercitrin ($IC_{50} = 15,67 \mu M$); Glycosyl hóa làm giảm hoạt tính chống oxy hóa do giảm khả năng cho electron và tạo liên kết hydrogen [98]. Hoạt tính chống viêm: Aglycone $\geq$ Glycoside (phụ thuộc vào vị trí glycosyl hóa); Quercetin ($IC_{50} = 18,45 \mu M$) $\approx$ Rutin ($IC_{50} = 22,34 \mu M$); Glycosyl hóa ở C-3 ảnh hưởng ít hơn so với glycosyl hóa ở C-7. Hoạt tính chống ung thư: Aglycone > Glycoside; Genistein ($IC_{50} = 25,34 \mu M$) > Genistin ($IC_{50} = 65,45 \mu M$); Glycosyl hóa làm giảm khả năng xâm nhập màng tế bào và tương tác với target protein.

Glycosyl hóa có ảnh hưởng phức tạp đến sinh khả dụng [99]: Tăng độ hòa tan trong nước, bảo vệ khỏi phân hủy trong dạ dày, tăng cường hấp thu qua transporter glucose (SGLT1). Tuy nhiên giảm khả năng xâm nhập màng tế bào do tăng độ phân cực, cần deglycosylation bởi β -glucosidase trong ruột hoặc vi khuẩn đường ruột để giải phóng aglycone hoạt tính. Vị trí glycosyl hóa ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học [100] Glycosyl hóa ở C-3: ảnh hưởng trung bình đến hoạt tính chống oxy hóa và chống viêm. Glycosyl

hóa ở C-7: Ảnh hưởng lớn hơn đến hoạt tính chống oxi hóa. Glycosyl hóa ở C-4': Ảnh hưởng lớn nhất đến hoạt tính chống oxi hóa do che nhóm hydroxyl ở vòng B.

6.3. Tác động của methoxy hóa

Methoxy hóa (gắn nhóm $-OCH_3$) có ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính sinh học và tính chất hóa lý của polyphenol [101, 102].

Ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học. Nghiên cứu so sánh cho thấy [101] hoạt tính chống oxi hóa: Hydroxyl > Methoxy; Quercetin (3',4'-dihydroxy) > Isorhamnetin (3'-hydroxy-4'-methoxy) > Tamarixetin (4'-hydroxy-3'-methoxy); Methoxy hóa làm giảm hoạt tính chống oxi hóa do giảm khả năng cho hydrogen. Hoạt tính chống viêm: Hydroxyl $\approx$ Methoxy (phụ thuộc vào vị trí); một số trường hợp methoxy hóa tăng cường hoạt tính chống viêm do tăng khả năng xâm nhập màng tế bào. Hoạt tính chống ung thư: Methoxy > Hydroxyl (trong một số trường hợp); Polymethoxyflavone (PMF) như salvigenin thể hiện hoạt tính chống ung thư cao do tăng khả năng xâm nhập màng tế bào và tương tác với target protein lipophilic.

Ảnh hưởng đến sinh khả dụng. Methoxy hóa có ảnh hưởng tích cực đến sinh khả dụng [102]: tăng độ lipophilic, tăng cường xâm nhập màng tế bào, bảo vệ khỏi phân hủy bởi enzyme phase II, tăng cường ổn định trong plasma. Tuy nhiên giảm độ hòa tan trong nước, có thể giảm hoạt tính chống oxi hóa trực tiếp. Vị trí methoxy hóa ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học [103]: Methoxy hóa ở vòng A (C-5, C-7): Ảnh hưởng trung bình đến hoạt tính. Methoxy hóa ở vòng B (C-3', C-4'): Ảnh hưởng lớn đến hoạt tính chống oxi hóa. Polymethoxy hóa, tăng cường hoạt tính chống ung thư và chống viêm trong một số trường hợp.

7. Tiềm năng ứng dụng và phát triển thuốc

7.1. Hợp chất tiềm năng cho phát triển thuốc

Dựa trên hoạt tính sinh học và cơ chế phân tử cho thấy từ chi *Litsea* có tiềm năng cao cho phát triển thuốc [104-106].

i) Genistein và daidzein (từ *L. cubeba*). Tiềm năng ứng dụng điều trị các bệnh liên quan đến hormone (ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, loãng xương), điều trị các triệu chứng mãn kinh, phòng ngừa bệnh tim mạch. Do chúng có ưu điểm hoạt tính phytoestrogen mạnh, cơ chế phân tử rõ ràng (tương tác với estrogen receptor α và β), đã có nhiều nghiên cứu lâm sàng về genistein và daidzein từ nguồn khác (đậu nành). Tuy nhiên thách thức là sinh khả dụng thấp (khoảng 20-30%), cần nghiên cứu thêm về an toàn dài hạn, tối ưu hóa công thức để tăng sinh khả dụng.

ii) Litsenolide (từ *L. japonica*). Tiềm năng ứng dụng điều trị viêm mãn tính (viêm khớp, viêm ruột), giảm đau (đau mãn tính, đau thần kinh), điều trị các bệnh tự miễn (lupus, viêm da cơ). Do chúng có ưu điểm hoạt tính chống viêm mạnh (ức chế NF- κ B và MAPK), hoạt tính giảm đau đáng kể, cấu trúc độc đáo, khó tổng hợp hóa học. Tuy nhiên thách thức là nguồn nguyên liệu hạn chế (chỉ từ *L. japonica*), cơ chế phân tử chi tiết chưa được làm rõ hoàn toàn, cần nghiên cứu độc tính và dược động học.

iii) Quercetin và kaempferol glycoside (từ nhiều loài). Tiềm năng ứng dụng điều trị đái tháo đường type 2, phòng ngừa bệnh tim mạch, điều trị viêm mãn tính, bảo vệ thần kinh (Alzheimer, Parkinson). Do chúng có ưu điểm hoạt tính sinh học đa dạng, nguồn nguyên liệu phong phú, an toàn cao (đã được sử dụng rộng rãi trong thực phẩm chức năng). Tuy nhiên thách thức là sinh khả dụng thấp (khoảng 10-20% cho quercetin), cần tối ưu hóa công thức để tăng sinh khả dụng và cần nghiên cứu lâm sàng để xác nhận hiệu quả.

iv) Phenolic amide (từ *L. cubeba*). Tiềm năng ứng dụng điều trị viêm mãn tính, bảo vệ thần kinh, chống oxi hóa. Do chúng có ưu điểm hoạt tính chống viêm và chống oxi hóa mạnh, cấu trúc tương đối đơn giản, có thể tổng hợp hóa học, sinh khả dụng có thể tốt hơn flavonoid glycoside. Tuy nhiên thách thức là dữ liệu về dược động học và độc tính còn hạn chế, cần nghiên cứu thêm về cơ chế phân tử, cần nghiên cứu lâm sàng để xác nhận hiệu quả.

v) Phyllocoumarin (từ *L. coreana*). Tiềm năng ứng dụng điều trị ung thư (phổi, vú, gan), điều trị viêm mãn tính. Do chúng có ưu điểm

hoạt tính chống ung thư mạnh, cơ chế phân tử rõ ràng (gây apoptosis, ngừng chu kỳ tế bào), cấu trúc độc đáo. Tuy nhiên thách thức là nguồn nguyên liệu hạn chế (chỉ từ *L. coreana*), độc tính cần được đánh giá kỹ, cần nghiên cứu dược động học và sinh khả dụng.

7.2. Sinh khả dụng và dược động học

Sinh khả dụng là tỷ lệ phần trăm của thuốc đạt được tuần hoàn hệ thống sau khi uống, và là một trong những yếu tố quan trọng nhất quyết định hiệu quả lâm sàng của polyphenol [107], [108], [109]. Dữ liệu về sinh khả dụng của polyphenol từ chi *Litsea* còn hạn chế, nhưng có thể suy luận dựa trên dữ liệu của các polyphenol tương tự từ nguồn khác [107] như Flavonoid aglycone: Quercetin sinh khả dụng khoảng 10-20% sau khi uống [107], Kaempferol: Sinh khả dụng khoảng 5-10% [107], Genistein: Sinh khả dụng khoảng 20-30% [108]. Flavonoid glycoside: Rutin sinh khả dụng khoảng 15-20% (sau deglycosylation thành quercetin) [107]. Isoquercitrin sinh khả dụng khoảng 20-25% (cao hơn rutin do deglycosylation dễ hơn) [107]. Phenolic amide có dữ liệu còn hạn chế, nhưng dự đoán sinh khả dụng có thể tốt hơn flavonoid glycoside do độ lipophilic cao hơn. Lignan: Sesamin sinh khả dụng khoảng 50-60% [109]. Pinoresinol: Sinh khả dụng khoảng 30-40% (sau chuyển hóa thành enterolactone) [109].

Sinh khả dụng của polyphenol bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố [110]: Hấp thu gồm độ hòa tan trong nước và lipid, kích thước phân tử, sự hiện diện của transporter (SGLT1 cho glycoside, passive diffusion cho aglycone), pH dạ dày và ruột, sự hiện diện của thức ăn. Chuyển hóa Deglycosylation bởi β -glucosidase trong ruột và vi khuẩn đường ruột, Phase I và II trong ruột và gan. Phân bố liên kết với protein plasma (albumin), xâm nhập vào mô và cơ quan, vượt qua hàng rào máu-não (quan trọng cho hoạt tính bảo vệ thần kinh). Thải trừ: Thải qua nước tiểu, thải qua phân, thời gian bán hủy ($t_{1/2}$) thường ngắn (1-8 giờ).

Nhiều chiến lược đã được phát triển để tăng cường sinh khả dụng của polyphenol [111], [112]: Công nghệ nano (Nanoparticle (PLGA, chitosan, lipid), liposome, Solid lipid

nanoparticle (SLN), Nanostructured lipid carrier (NLC), tăng cường hấp thu và bảo vệ khỏi chuyển hóa. Phức hợp với cyclodextrin: β -Cyclodextrin, hydroxypropyl- β -cyclodextrin, tăng độ hòa tan trong nước, bảo vệ khỏi phân hủy. Phức hợp với phospholipid: Phytosome, tăng độ lipophilic và xâm nhập màng tế bào. Ức chế enzyme chuyển hóa: Piperine (ức chế glucuronidation), Quercetin (ức chế CYP450), tăng cường sinh khả dụng của polyphenol khác. Sửa đổi cấu trúc: Ester hóa, ether hóa, tăng độ lipophilic, bảo vệ khỏi chuyển hóa phase II.

7.3. An toàn và độc tính

Đánh giá an toàn và độc tính là bước quan trọng trong phát triển thuốc [113-115]. Một nghiên cứu thực nghiệm đã đánh giá độc tính của *L. cubeba* trên chuột và chuột cống. LD₅₀ đường uống $\approx$ 4000 mg/kg, LD₅₀ qua da $>$ 5000 mg/kg, LC₅₀ hít $\approx$ 12500 ppm [114]. Các nghiên cứu độc tính bán cấp (28 ngày) cho thấy *L. elliptica* khi dùng đường uống cho chuột Sprague-Dawley ở liều 125, 250 và 500 mg/kg/ngày trong 28 ngày không gây tử vong và không gây thay đổi đáng kể về cân nặng cơ thể, hành vi, các chỉ số huyết học và sinh hóa huyết thanh, đồng thời không ghi nhận bất thường mô bệnh học ở các cơ quan chính như gan và thận [115]. Trong các nghiên cứu độc tính liều lặp lại của *L. cubeba* cho thấy mức NOAEL đạt 161,5 mg/kg/ngày ở chuột trong nghiên cứu sàng lọc kết hợp độc tính liều lặp lại và độc tính sinh sản, cho thấy hợp chất này có độ an toàn tương đối cao ở liều thử nghiệm [116]. Một số polyphenol có thể tương tác với thuốc khác thông qua ức chế hoặc kích thích enzyme CYP450 và transporter. Quercetin: Ức chế CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, có thể tăng nồng độ plasma của các thuốc chuyển hóa bởi các enzyme này (warfarin, cyclosporine, tacrolimus). Genistein: Ức chế CYP3A4, CYP1A2, có thể tương tác với tamoxifen và các thuốc chống ung thư khác [117].

8. Kết luận

Bài tổng quan này đã cung cấp một cái nhìn toàn diện về polyphenol từ chi *Litsea*, bao gồm

đa dạng cấu trúc, phương pháp chiết xuất và phân tích, hoạt tính sinh học, cơ chế phân tử, mối quan hệ cấu trúc-hoạt tính, và tiềm năng ứng dụng. Với 126 hợp chất polyphenol đã được phân lập và định danh, bao gồm 67 flavonoid, 46 lignan, 8 acid phenolic và 5 coumarin, chi *Litsea* thể hiện sự phong phú đáng kể về mặt hóa thực vật. Các phương pháp chiết xuất hiện đại, đặc biệt là chiết xuất hỗ trợ siêu âm (UAE), đã tối ưu hóa hiệu suất thu hồi polyphenol, trong khi các kỹ thuật phân tích tiên tiến như UPLC-Q-TOF-MS/MS và NMR đa chiều đã cách mạng hóa việc định danh cấu trúc. Những tiến bộ này tạo nền tảng vững chắc cho nghiên cứu sâu hơn về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học. Polyphenol từ *Litsea* thể hiện nhiều hoạt tính sinh học có giá trị điều trị, bao gồm hoạt tính chống oxy hóa mạnh, ức chế α -glucosidase vượt trội so với acarbose, hoạt tính gây độc tế bào ung thư, và hoạt tính giảm đau thông qua ức chế substance P. Các cơ chế phân tử đã được làm sáng tỏ một phần, bao gồm kích hoạt Nrf2-ARE, ức chế NF- κ B và MAPK, và điều hòa PI3K/Akt/mTOR. Một số polyphenol có tiềm năng cao cho phát triển thuốc do vậy hứa hẹn sẽ tiếp tục là nguồn cung cấp các hợp chất sinh học hoạt tính mới và các liệu pháp điều trị sáng tạo cho nhiều bệnh lý khác nhau.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi nhiệm vụ khoa học QG.24.47 của Đại học Quốc gia Hà Nội.

Tài liệu tham khảo

- [1] Y. S. Wang, Z. Q. Wen, B. T. Li, H. B. Zhang, J. H. Yang, Ethnobotany, Phytochemistry, and Pharmacology of the Genus *Litsea*: An Update, *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 181, 2016, . 66-107, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.01.032>.
- [2] G. Y. Li, Z. M. Li, Y. Z. Wang, The Genus *Litsea*: A Comprehensive Review of Traditional Uses, Phytochemistry, Pharmacological Activities and Other Studies, *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 334, No. 15, 2024, pp. 118494, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118494>.
- [3] J. G. Rohwer, Toward a Phylogenetic Classification of the Lauraceae: Evidence from matK Sequences, *Systematic Botany*, Vol. 25, No. 1, 2000, pp. 60-71, <https://doi.org/10.2307/2666673>.
- [4] P. H. Huang, J. Li, X. W. Li., H. V. Der Werff, *Litsea* Lam. In: Wu, Z. Y., Raven, P. H., & Hong, D. Y. (eds.), *Flora of China*, Vol. 7. Science Press, Beijing & Missouri Botanical Garden Press, St. Louis, 2008, pp. 118-141.
- [5] T. K. Lim, *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants: Fruits*, Springer, Dordrecht, Vol. 5, 2013. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-5653-3>.
- [6] V. Lattanzio, V. M. T. Lattanzio, A. Cardinali, Role of Phenolics in the Resistance Mechanisms of Plants Against Fungal Pathogens and Insects, *Phytochemistry: Advances in Research*, 2006, pp. 23-67.
- [7] K. B. Pandey, S. I. Rizvi, Plant Polyphenols as Dietary Antioxidants in Human Health and Disease, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Vol. 2, No. 5, 2009, pp. 270-278, <https://doi.org/10.4161/oxim.2.5.9498>.
- [8] D. D. Rio, A. R. Mateos, J. P. E. Spencer, M. Tognolini, G. Borges, A. Crozier, Dietary (Poly)phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases, *Antioxidants and Redox Signaling*, Vol. 18, No. 14, 2013, pp. 1818-1892, <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4581>.
- [9] C. G. Fraga, K. D. Croft, D. O. Kennedy, F. A. Tomás-Barberán, The Effects of Polyphenols and Other Bioactives on Human Health, Food and Function, Vol. 10, No. 2, 2019, pp. 514-528, <https://doi.org/10.1039/c8fo01997e>.
- [10] S. F. Tsai, S. S. Lee, Flavonoid Composition in the Leaves of Twelve *Litsea* and *Neolitsea* Plants, *Phytochemistry*, Vol. 58, No. 3, 2011, pp. 376-383, <https://doi.org/10.1002/jccs.201190040>.
- [11] J. J. Chen, P. H. Chen, C. H. Liao, S. Y. Huang, I. S. Chen, New Phenylpropenoids, Bis(1-phenylethyl)phenols, Bisquinolinone Alkaloid, and Anti-inflammatory Constituents from *Zanthoxylum integrifolium*, *Journal of Natural Products*, Vol. 70, No. 9, 2005, pp. 1444-8, <https://doi.org/10.1021/np070186g>.
- [12] L. H. Hoang, L. T. Anh, N. N. Hoa, P. K. Cuong, Extraction and Evaluation of Chemical Composition, Bioactivity of *Litsea Cubeba* Fruit Extracts, *TNU Journal of Science and Technology*,

- Vol. 228, No. 13, 2023, pp. 222-231, <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.8283>.
- [13] F. Chemat, N. Rombaut, A. G. Sicaire, A. Meullemiestre, A. S. F. Tixier, M. A. Vian, Ultrasound Assisted Extraction of Food and Natural Products: Mechanisms, Techniques, Combinations, Protocols and Applications, *Ultrasonics Sonochemistry*, Vol. 34, 2017, pp. 540-560, <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2016.06.035>.
- [14] K. Vilku, R. Mawson, L. Simons, D. Bates, Applications and Opportunities for Ultrasound Assisted Extraction in the Food Industry: A Review, *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, Vol. 9, No. 2, 2008, pp. 161-169, <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2007.04.014>.
- [15] V. Mandal, Y. Mohan, S. Hemalatha, Microwave Assisted Extraction: An Innovative and Promising Extraction Tool for Medicinal Plant Research, *Pharmacognosy Reviews*, Vol. 1, No. 1, 2007, pp. 7-18.
- [16] C. H. Chan, R. Yusoff, G. C. Ngoh, F. W. L. Kung, Microwave-Assisted Extractions of Active Ingredients from Plants, *Journal of Chromatography A*, Vol. 1218, No. 37, 2011, pp. 6213-6225, <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2011.07.040>.
- [17] J. Azmir, I. S. M. Zaidul, M. M. Rahman, K. M. Sharif, A. Mohamed, F. Sahena, et al., Techniques for Extraction of Bioactive Compounds from Plant Materials: A Review, *Journal of Food Engineering*, Vol. 117, No. 4, 2013, pp. 426-436, <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.01.014>.
- [18] M. D. Luque de Castro, L. E. G. Ayuso, Soxhlet Extraction of Solid Materials: An Outdated Technique with a Promising Innovative Future, *Analytica Chimica Acta*, Vol. 369, No. 1-2, 1998, pp. 1-10, [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(98\)00233-5](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(98)00233-5).
- [19] L. Wang, C. L. Weller, Recent Advances in Extraction of Nutraceuticals from Plants, *Trends in Food Science and Technology*, Vol. 17, No. 6, 2006, pp. 300-312, <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2005.12.004>.
- [20] J. Dai, R. J. Mumper, Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties, *Molecules*, Vol. 15, No. 10, 2010, pp. 7313-7352, <https://doi.org/10.3390/molecules15107313>.
- [21] M. Naczki, F. Shahidi, Extraction and Analysis of Phenolics in Food, *Journal of Chromatography A*, Vol. 1054, No. 1-2, 2004, pp. 95-111, <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2004.08.059>.
- [22] R. L. Prior, E. Fan, H. Ji, A. Howell, C. Nio, M. J. Payne, J. Reed, Multi-Laboratory Validation of a Standard Method for Quantifying Proanthocyanidins in Cranberry Powders, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, Vol. 90, No. 9, 2010, pp. 1473-1478, <https://doi.org/10.1002/jsfa.3966>.
- [23] J. B. Harborne, *Phytochemical Methods: A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis*, 3rd Edition, Chapman and Hall, London, 1998.
- [24] C. D. Stalikas, Extraction, Separation, and Detection Methods for Phenolic Acids and Flavonoids, *Journal of Separation Science*, Vol. 30, No. 18, 2007, pp. 3268-3295, <https://doi.org/10.1002/jssc.200700261>.
- [25] V. L. Singleton, R. Orthofer, R. M. Lamuela-Raventós, Analysis of Total Phenols and Other Oxidation Substrates and Antioxidants by Means of Folin-Ciocalteu Reagent, *Methods in Enzymology*, Vol. 299, 1999, pp. 152-178, [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(99\)99017-1](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(99)99017-1).
- [26] J. D. Everette, Q. M. Bryant, A. M. Green, Y. A. Abbey, G. W. Wangila, R. B. Walker, Thorough Study of Reactivity of Various Compound Classes Toward the Folin-Ciocalteu Reagent, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 58, No. 14, 2010, pp. 8139-8144, <https://doi.org/10.1021/jf1005935>.
- [27] E. A. Ainsworth, K. M. Gillespie, Estimation of Total Phenolic Content and Other Oxidation Substrates in Plant Tissues Using Folin-Ciocalteu Reagent, *Nature Protocols*, Vol. 2, No. 4, 2007, pp. 875-877, <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.102>.
- [28] L. M. Magalhães, M. A. Segundo, S. Reis, J. L. F. C. Lima, Methodological Aspects About In Vitro Evaluation of Antioxidant Properties, *Analytica Chimica Acta*, Vol. 613, No. 1, 2008, pp. 1-19, <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.02.047>.
- [29] J. Zhishen, T. Mengcheng, W. Jianming, The Determination of Flavonoid Contents in Mulberry and Their Scavenging Effects on Superoxide Radicals, *Food Chemistry*, Vol. 64, No. 4, 1999, pp. 555-559, [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(98\)00102-2](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(98)00102-2).
- [30] C. C. Chang, M. H. Yang, H. M. Wen, J. C. Chern, Estimation of Total Flavonoid Content in Propolis by Two Complementary Colorimetric Methods, *Journal of Food and Drug Analysis*, Vol. 10, No. 3, 2002, pp. 178-182.
- [31] A. Pękal, K. Pyrzynska, Evaluation of Aluminium Complexation Reaction for Flavonoid Content Assay, *Food Analytical Methods*, Vol. 7, No. 9,

- 2014, pp. 1776-1782,
<https://doi.org/10.1007/s12161-014-9814-x>.
- [32] L. J. Porter, L. N. Hrstich, B. G. Chan, The Conversion of Procyanidins and Prodelphinidins to Cyanidin and Delphinidin, *Phytochemistry*, Vol. 25, No. 1, 1985, pp. 223-230,
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)94533-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)94533-3).
- [33] P. Schofield, D. M. Mbugua, A. N. Pell, Analysis of Condensed Tannins: A Review, *Animal Feed Science and Technology*, Vol. 91, No. 1-2, 2001, pp. 21-40,
[https://doi.org/10.1016/S0377-8401\(01\)00228-0](https://doi.org/10.1016/S0377-8401(01)00228-0).
- [34] R. J. Robbins, Phenolic Acids in Foods: an Overview of Analytical Methodology, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 51, No. 10, 2003, pp. 2866-2887,
<https://doi.org/10.1021/jf026182t>.
- [35] H. M. Merken, Beecher G. R., Measurement of food flavonoids by high-performance liquid chromatography: A review, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 48, No. 3, 2000, pp. 577-599, <https://doi.org/10.1021/jf990872o>.
- [36] I. Ignat, I. Volf, V. I. Popa, A Critical Review of Methods for Characterisation of Polyphenolic Compounds in Fruits and Vegetables, *Food Chemistry*, Vol. 126, 2011, pp. 1821-1835,
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.12.026>.
- [37] I. M. A. Reidah, M. S. A. Shtayeh, R. M. Jamous, D. A. Román, A. S. Carretero, HPLC-DAD-ESI-MS/MS Screening of Bioactive Components from *Rhus coriaria* L. (Sumac) Fruits, *Food Chemistry*, Vol. 166, 2015, pp. 179-191,
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.06.011>.
- [38] X. X. Lu, Z. Ye, L. J. Jiang, L. L. Wen, J. Z. Liu, Q. Cui, UPLC-Q-TOF-MS/MS Analysis of Pomegranate Peel Polyphenols and Preliminary Study on the Biosynthesis of Ellagic Acid and Flavonoids, *Beverage Plant Research*, Vol. 4, 2024, pp. e028,
<https://doi.org/10.48130/bpr-0024-0031>.
- [39] J. L. Wolfender, G. Marti, A. Thomas, S. Bertrand, Current Approaches and Challenges for the Metabolite Profiling of Complex Natural Extracts, *Journal of Chromatography A*, Vol. 1382, 2015, pp. 136-164,
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.10.091>.
- [40] F. Cuyckens, M. Claeys, Mass Spectrometry in the Structural Analysis of Flavonoids, *Journal of Mass Spectrometry*, Vol. 39, 2004, pp. 1-15,
<https://doi.org/10.1002/jms.585>.
- [41] L. Nováková, H. Vlčková, A Review of Current Trends and Advances in Modern Bio-Analytical Methods: Chromatography and Sample Preparation, *Analytica Chimica Acta*, Vol. 656, 2009, pp. 8-35,
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.10.004>.
- [42] A. Zhang, H. Sun, P. Wang, Y. Han, X. Wang, Modern Analytical Techniques in Metabolomics Analysis, *Analyst*, Vol. 137, 2012, pp. 293-300,
<https://doi.org/10.1039/c1an15605e>.
- [43] G. F. Pauli, T. Gödecke, B. U. Jaki, D. C. Lankin, Quantitative ¹H NMR: Development and Potential of an Analytical Method – an update, *Journal of Natural Products*, Vol. 75, 2012, pp. 834-851,
<https://doi.org/10.1021/np200993k>.
- [44] R. C. Breton, W. F. Reynolds, Using NMR to Identify and Characterize Natural Products, *Natural Product Reports*, Vol. 30, 2013, pp. 501-524, <https://doi.org/10.1039/c2np20104f>.
- [45] A. M. L. Seca, D. C. G. A. Pinto, Plant Secondary Metabolites as Anticancer Agents: Successes in Clinical Trials and Therapeutic Application, *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 19, 2018, pp. 263,
<https://doi.org/10.3390/ijms19010263>.
- [46] R. T. Williamson, A. V. Buevich, G. E. Martin, T. Parella, LR-HSQMBC: A Sensitive NMR Technique to Probe Very Long-Range Heteronuclear Coupling Pathways, *Journal of Organic Chemistry*, Vol. 79, 2014, pp. 3887-3894,
<https://doi.org/10.1021/jo500333u>.
- [47] J. Y. Pan, S. L. Chen, M. H. Yang, J. Wu, J. Sinkkonen, K. Zou, An Update on Lignans: Natural Products and Synthesis, *Natural Product Reports*, Vol. 26, 2009, pp. 1251-1292,
<https://doi.org/10.1039/b910940d>.
- [48] T. J. Mabry, K. R. Markham, M. B. Thomas, *The Systematic Identification of Flavonoids*, Springer-Verlag, New York, 1970.
- [49] R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. J. Kiemle, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 7th ed., John Wiley & Sons, Hoboken, 2005.
- [50] N. Berova, L. Di Bari, G. Pescitelli, Application of Electronic Circular Dichroism in Configurational and Conformational Analysis of Organic Compounds, *Chemical Society Reviews*, Vol. 36, 2007, pp. 914-931,
<https://doi.org/10.1039/b515476f>.
- [51] C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, S. C. Ward, *The Cambridge Structural Database*, *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*, Vol. 72, 2016, pp. 171-179,
<https://doi.org/10.1107/S2052520616003954>.

- [52] A. Dalimunthe, D. Pertiwi, M. Muhammad, D. Satria, Analysis of Antioxidant Activity, Total Phenolic and Flavonoid Contents of Ethanol Extract of *Litsea cubeba* Lour. Bark, E3S Web of Conferences, Vol. 332, 2021, 08005, <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202133208005>.
- [53] C. A. R. Evans, N. J. Miller, G. Paganga, Structure-antioxidant Activity Relationships of Flavonoids and Phenolic Acids, *Free Radical Biology and Medicine*, Vol. 20, 1996, pp. 933-956, [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(95\)02227-9](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)02227-9).
- [54] R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, C. R. Evans, Antioxidant Activity Applying an Improved ABTS Radical Cation Decolorization Assay, *Free Radical Biology and Medicine*, Vol. 26, 1999, pp. 1231-1237, [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3).
- [55] J. C. L. Romero, J. Hernández, J. F. A. Zavala, C. Valdez, E. R. Zaragoza, B. E. Morales, C. I. Hernández, J. L. Ochoa, Z. Durán, R. H. Gómez, Identification of the Main Phenolic Compounds Responsible for the Antioxidant Activity of *Litsea glaucescens* Kunth, *South African Journal of Botany*, Vol. 147, 2022, pp. 208-214, <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.01.012>.
- [56] Z. Song, Y. Qiu, Y. Wang, Y. Li, Chemometric Discrimination of Geographical Variations in *Litsea Cubeba* Essential Oils Based on Their Chemical Compositions and Antioxidant Activities, *Applied Food Research*, Vol. 5, No. 2, 2025, 101288, <https://doi.org/10.1016/j.afres.2025.101288>.
- [57] M. Leopoldini, N. Russo, M. Toscano, The Molecular Basis of the Working Mechanism of Natural Polyphenolic Antioxidants, *Food Chemistry*, Vol. 125, 2011, pp. 288-306, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.08.012>.
- [58] N. R. Perron, J. L. Brumaghim, A Review of the Antioxidant Mechanisms of Polyphenol Compounds Related To Iron Binding, *Cell Biochemistry and Biophysics*, Vol. 53, 2009, pp. 75-100, <https://doi.org/10.1007/s12013-009-9043-x>.
- [59] B. M. Hybertson, B. Gao, S. K. Bose, J. M. McCord, Oxidative Stress In Health And Disease: The Therapeutic Potential of Nrf2 Activation, *Molecular Aspects of Medicine*, Vol. 32, 2011, pp. 234-246, <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.006>.
- [60] D. Procházková, I. Boušová, N. Wilhelmová, Antioxidant and Prooxidant Properties of Flavonoids, *Fitoterapia*, Vol. 82, 2011, pp. 513-523, <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.01.018>.
- [61] W. Taychaworaditsakul, S. Sawong, S. Intatham, S. Chansakaow, P. Kunnaja, T. Chewonarin, K. Jaijoy, A. Wittayapraparat, P. Yusuk, S. Sireeratawong, The Ameliorative Effect of *Litsea Martabanica* (Kurz) Hook. F. Leaf Water Extract on Chlorpyrifos-Induced Toxicity in Rats and its Antioxidant Potentials, *Foods*, Vol. 13, 2024, pp. 1695, <https://doi.org/10.3390/foods13111695>.
- [62] J. L. Chiasson, R. G. Josse, R. Gomis, M. Hanefeld, A. Karasik, M. Laakso, Acarbose for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: the STOP-NIDDM Randomised Trial, *Lancet*, Vol. 359, 2002, pp. 2072-2077, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08905-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08905-5).
- [63] A. J. Rijai, I. Fidrianny, Sukrasno, Phytochemical and Screening of A-glucosidase and A-amylase Inhibitory Activities of Five *Litsea* Plants from East Borneo, Indonesia, *Tropical Journal of Natural Product Research*, Vol. 7, 2023, pp. 3666-3670., <http://www.doi.org/10.26538/tjnpr/v7i8.15>.
- [64] K. Tadera, Y. Minami, K. Takamatsu, T. Matsuoka, Inhibition of α -glucosidase and α -amylase by Flavonoids, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, Vol. 52, 2006, pp. 149-153, <https://doi.org/10.3177/jnsv.52.149>.
- [65] C. Proença, M. Freitas, D. Ribeiro, E. F. T. Oliveira, J. L. C. Sousa, S. M. Tomé. et al., α -Glucosidase Inhibition by Flavonoids: an In Vitro and In Silico Structure-Activity Relationship Study, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, Vol. 32, 2017, pp. 1216-1228, <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1368503>.
- [66] W. Khan, J. Sharma, S. Singh, P. Sharma, *Litsea polyantha* Extracts Ameliorate Diabetes and Oxidative Stress in Streptozotocin-induced Diabetic Rats, *Journal of Young Pharmacists*, Vol. 14, 2022, pp. 289-294, <https://doi.org/10.5530/jyp.2022.14.57>.
- [67] S. Huang, M. P. Czech, The GLUT4 Glucose Transporter, *Cell Metabolism*, Vol. 5, 2007, pp. 237-252, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.03.006>.
- [68] S. Lenzen, Oxidative Stress: The Vulnerable β -cell, *Biochemical Society Transactions*, Vol. 36, 2008, pp. 343-347, <https://doi.org/10.1042/BST0360343>.
- [69] B. B. Zhang, G. Zhou, C. Li, AMPK: an Emerging Drug Target for Diabetes and the Metabolic Syndrome, *Cell Metabolism*, Vol. 9, 2009, pp. 407-416, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.03.012>.

- [70] P. V. A. Babu, D. Liu, E. R. Gilbert, Recent Advances in Understanding the Anti-Diabetic Actions of Dietary Flavonoids, *Journal of Nutritional Biochemistry*, Vol. 24, 2013, pp. 1777-1789, <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.06.003>.
- [71] T. H. Nguyễn, T. T. Phạm, K. S. Chu, T. T. T. Nguyen, Anticancer Activity of *Litsea Cubeba* Essential Oil Against HepG2 Liver Cancer Cells, *TNU Journal of Science and Technology*, Vol. 229, 2024, pp. 371-379, <https://jst.tnu.edu.vn/jst/article/view/10168>.
- [72] M. P. Y. Goh, A. F. Kamaluddin, T. J. L. Tan, H. Yasin, H. Taha, A. Jama, N. Ahmad, An Evaluation of the Phytochemical Composition, Antioxidant and Cytotoxicity of the Leaves of *Litsea elliptica* Blume – An Ethnomedicinal Plant from Brunei Darussalam, *Saudi Journal of Biological Sciences*, Vol. 29, 2022, pp. 304-317, <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.08.097>.
- [73] C. J. Kutoi, K. H. Yen, Y. Y. Kueh, Cytotoxic Activity of *Litsea garciae* Extracts Against MCF-7 and HT-29 Cancer Cell Lines, *Malaysian Applied Biology*, Vol. 50, No. 1, 2012, pp. 29-39.
- [74] X. Li, H. Xia, L. Wang et al., Lignans from the Twigs of *Litsea cubeba* and Their Bioactivities, *Molecules*, Vol. 24, 2019, 306, <https://doi.org/10.3390/molecules24020306>.
- [75] S. Elmore, Apoptosis: a Review of Programmed Cell Death, *Toxicol. Pathol.*, Vol. 35, 2007, pp. 495-516, <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>.
- [76] K. Vermeulen, D. R. Van Bockstaele, Z. N. Berneman, The Cell Cycle: A Review of Regulation, Deregulation And Therapeutic Targets in Cancer, *Cell Proliferation*, Vol. 36, 2003, pp. 131-149, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2184.2003.00266.x>.
- [77] J. Folkman, Angiogenesis in Cancer, Vascular, Rheumatoid and Other Disease, *Nature Medicine*, Vol. 1, 1995, pp. 27-31, <https://doi.org/10.1038/nm0195-27>.
- [78] K. Kessenbrock, V. Plaks, Z. Werb, Matrix Metalloproteinases: Regulators of the Tumor Microenvironment, *Cell*, Vol. 141, 2010, pp. 52-67, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.015>.
- [79] S. Ramos, Cancer Chemoprevention and Chemotherapy: Dietary Polyphenols and Signalling Pathways, *Molecular Nutrition & Food Research*, Vol. 52, 2008, pp. 507-526, <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700326>.
- [80] H. J. Koo, W. J. Yoon, E. H. Sohn, Y. M. Ham, J. A. Jang, S. C. Kang, The Analgesic and Anti-inflammatory Effects Of *Litsea Japonica* Fruit Are Mediated Via Suppression of NF- κ B and JNK/p38 MAPK activation, *International Immunopharmacology*, Vol. 22, 2014, pp. 84-97, <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.06.007>.
- [81] P. W. Mantyh, S. D. Rogers, P. Honore, B. J. Allen, J. R. Ghilardi, J. Li et al., Inhibition of Hyperalgesia by Ablation of Lamina I Spinal Neurons Expressing the Substance P Receptor, *Science*, Vol. 278, 1997, pp. 275-279, <https://doi.org/10.1126/science.278.5336.275>.
- [82] R. Przewlocki, B. Przewlocka, Opioids in Chronic Pain, *European Journal of Pharmacology*, Vol. 429, 2001, pp. 79-91, [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01308-5](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01308-5).
- [83] W. J. Yoon, S. C. Kang, Y. M. Ham, K. N. Kim, W. H. Yang, H. J. Kim, S. Y. Park, Y. H. Jung, Antioxidative and Anti-Inflammatory Activities of *Litsea japonica* Leaves, *Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry*, Vol. 53, 2010, pp. 27-32, <https://doi.org/10.3839/jksabc.2010.005>.
- [84] J. M. Zhang, J. An, Cytokines, Inflammation, and Pain, *International Anesthesiology Clinics*, Vol. 45, 2007, pp. 27-37, <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>.
- [85] T. Lawrence, The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, Vol. 1, 2009, a001651, <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001651>.
- [86] E. K. Kim, E. J. Choi, Pathological roles of MAPK Signaling Pathways in Human Diseases, *Biochimica et Biophysica Acta*, Vol. 1802, 2010, pp. 396-405, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.12.009>.
- [87] U. G. S. Janesha, H. Rathnayake, R. P. Hewawasam, W. M. D. G. B. Wijayaratne, In Vitro Evaluation of the Antimicrobial Activity of Leaf Extracts of *Litsea Iteodaphne* Against a Selected Group of Bacteria Including Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*, *Advanced Biomedical Research*, Vol. 9, No. 21, 2020, https://doi.org/10.4103/abr.abr_234_19.
- [88] T. P. T. Cushnie, A. J. Lamb, Antimicrobial Activity o Flavonoids, *International Journal of Antimicrobial Agents*, Vol. 26, 2005, pp. 343-356, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002>.
- [89] Z. Q. Wang, J. M. Zhang, L. H. Yang, Y. F. Wang, X. Y. Zhang, Hepatoprotective and Antioxidant Effects of Hawk Tea (*Litsea coreana* Levl. var. *lanuginosa*) on Carbon Tetrachloride-induced

- Liver Injury in Mice, *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 13, 2012, pp. 14706-14718, <https://doi.org/10.3390/ijms131114706>.
- [90] J. P. E. Spencer, The Impact of Fruit Flavonoids on Memory and Cognition, *British Journal of Nutrition*, Vol. 104, 2010, pp. S40-S47, <https://doi.org/10.1017/S0007114510003934>.
- [91] L. Hooper, P. A. Kroon, E. B. Rimm, J. S. Cohn, I. Harvey, K. A. Le Cornu et al., Flavonoids, Flavonoid-Rich Foods, and Cardiovascular Risk: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 88, 2008, pp. 38-50, <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.1.38>.
- [92] A. K. Verma, R. Pratap, The Biological Potential of Flavones, *Natural Product Reports*, Vol. 27, 2010, pp. 1571-1593, <https://doi.org/10.1039/c004698c>.
- [93] W. Ren, Z. Qiao, H. Wang, L. Zhu, L. Zhang, Flavonoids: Promising Anticancer Agents, *Medicinal Research Reviews*, Vol. 23, 2003, pp. 519-534, <https://doi.org/10.1002/med.10033>.
- [94] B. H. Havsteen, The Biochemistry and Medical Significance of the Flavonoids, *Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 96, 2002, pp. 67-202, [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(02\)00298-X](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00298-X).
- [95] S. A. B. E. van Acker, M. J. de Groot, D. J. van den Berg, M. N. J. L. Tromp, G. D. Op den Kelder, W. J. F. van der Vijgh et al., A Quantum Chemical Explanation of the Antioxidant Activity of Flavonoids, *Chemical Research in Toxicology*, Vol. 9, 1996, pp. 1305-1312, <https://doi.org/10.1021/tx9600964>.
- [96] S. Burda, W. Oleszek, Antioxidant and Antiradical Activities of Flavonoids, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 49, 2001, pp. 2774-2779, <https://doi.org/10.1021/jf001413m>.
- [97] J. A. Manthey, K. Grohmann, N. Guthrie, Biological Properties of Citrus Flavonoids Pertaining to Cancer and Inflammation, *Current Medicinal Chemistry*, Vol. 8, 2001, pp. 135-153, <https://doi.org/10.2174/0929867013373723>.
- [98] P. C. H. Hollman, M. B. Katan, Absorption, Metabolism and Health Effects of Dietary Flavonoids in Man, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Vol. 51, 1997, pp. 305-310, [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(97\)88045-6](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(97)88045-6).
- [99] A. J. Day, F. J. Cañada, J. C. Díaz, P. A. Kroon, R. McLauchlan, C. B. Faulds et al., Dietary Flavonoid And Isoflavone Glycosides Are Hydrolysed by the Lactase Site of Lactase Phlorizin Hydrolase, *FEBS Letters*, Vol. 468, 2000, pp. 166-170, [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)01211-4](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01211-4).
- [100] G. Williamson, A. J. Day, G. W. Plumb, D. Couteau, Human Metabolic Pathways of Dietary Flavonoids and Cinnamates, *Biochemical Society Transactions*, Vol. 28, 2000, pp. 16-22, <https://doi.org/10.1042/BST0280016>.
- [101] O. B. García, J. Castillo, Update on Uses and Properties of Citrus Flavonoids: New Findings in Anticancer, Cardiovascular, and Anti-Inflammatory Activity, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 56, 2008, pp. 6185-6205, <https://doi.org/10.1021/jf8006568>.
- [102] S. Li, M. H. Pan, C. Y. Lo, D. Tan, Y. Wang, F. Shahidi et al., Chemistry and Health Effects of Polymethoxyflavones and Hydroxylated Polymethoxyflavones, *Journal of Functional Foods*, Vol. 1, 2009, pp. 2-12, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2008.09.003>.
- [103] T. Walle, Methoxylated Flavones, A Superior Cancer Chemopreventive Flavonoid Subclass?, *Seminars in Cancer Biology*, Vol. 17, 2007, pp. 354-362, <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2007.05.002>.
- [104] A. G. Atanasov, B. Waltenberger, E. M. P. Wenzig, T. Linder, C. Wawrosch, P. Uhrin et al., Discovery and Resupply of Pharmacologically Active Plant-derived Natural Products: A Review, *Biotechnology Advances*, Vol. 33, 2015, pp. 1582-1614, <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.08.001>.
- [105] D. J. Newman, G. M. Cragg, Natural Products as Sources of New Drugs Over the Nearly Four Decades from 1981 to 2019, *Journal of Natural Products*, Vol. 83, 2020, pp. 770-803, <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>.
- [106] A. L. Harvey, R. E. Ebel, R. J. Quinn, The Re-emergence of Natural Products for Drug Discovery in the Genomics Era, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 14, 2015, pp. 111-129, <https://doi.org/10.1038/nrd4510>.
- [107] C. Manach, A. Scalbert, C. Morand, C. Rémésy, L. Jiménez, Polyphenols: Food Sources and Bioavailability, *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 79, 2004, pp. 727-747, <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.727>.
- [108] K. D. R. Setchell, N. M. Brown, E. Lydeking-Olsen, The Clinical Importance of the Metabolite Equol – A Clue to the Effectiveness of Soy and its Isoflavones, *Journal of Nutrition*, Vol. 132, 2002, pp. 3577-3584, <https://doi.org/10.1093/jn/132.12.3577>.

- [109] J. L. Penalvo, S. M. Heinonen, A. M. Aura, H. Adlercreutz, Dietary Sesamin is Converted to Enterolactone in Humans, *Journal of Nutrition*, Vol. 135, 2005, pp. 1056-1062, <https://doi.org/10.1093/jn/135.5.1056>.
- [110] M. D. Archivio, C. Filesi, R. Vari, B. Scazzocchio, R. Masella, Bioavailability of the Polyphenols: Status and Controversies, *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 11, 2010, pp. 1321-1342, <https://doi.org/10.3390/ijms11041321>.
- [111] Z. Fang, B. Bhandari, Encapsulation of Polyphenols – A Review, *Trends in Food Science & Technology*, Vol. 21, 2010, pp. 510-523, <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2010.08.003>.
- [112] P. Kidd, K. Head, A Review of the Bioavailability and Clinical Efficacy of Milk Thistle Phytosome: A Silybin-Phosphatidylcholine Complex (Siliphos), *Alternative Medicine Review*, Vol. 10, 2005, pp. 193-203.
- [113] M. Ekor, The Growing use of Herbal Medicines: Issues Relating to Adverse Reactions and Challenges in Monitoring Safety, *Frontiers in Pharmacology*, Vol. 4, 2014, 177, <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177>.
- [114] M. Luo, L. K. Jiang, G. L. Zou, Acute and Genetic Toxicity of Essential Oil Extracted from *Litsea cubeba* (Lour.) Pers., *Journal of Food Protection*, Vol. 68, 2005, pp. 581-588, <https://doi.org/10.4315/0362-028X-68.3.581>.
- [115] S. B. Budin, Z. A. Hamid, N. S. M. Yusof, Acute and Subacute Oral Toxicity Study of the Essential oil of *Litsea elliptica* Blume in Sprague–Dawley rats, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, Vol. 2, 2012, pp. 851-855, [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60241-7](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60241-7).
- [116] A. Naturam, *Litsea cubeba* Organic Essential Oil – Safety Data Sheet (SDS) According to Regulation (EC) No. 1907/2006 (REACH), Version 01, 2025, Available online: https://adnaturam.jp/wp-content/uploads/2025/11/10260TOC.MSDS_LitseacubebaBio-V01-EN.pdf (accessed on: February 5th, 2026).
- [117] S. Zhou, Y. Gao, W. Jiang, M. Huang, A. Xu, J. W. Paxton, Interactions of Herbs with Cytochrome P450, *Drug Metabolism Reviews*, Vol. 35, 2003, pp. 35-98, <https://doi.org/10.1081/DMR-120018248>.