Tạp chí Công nghệ Sinh học 9(4): 397-410, 2011

BÀI TỔNG QUAN

TỔNG QUAN CÁC NGHIÊN CỨU VỀ HOẠT TÍNH SINH HỌC VÀ CÁC HỢP CHẤT TRAO ĐỔI THỨ CẤP CỦA CÂY GỪA *FICUS MICROCARPA*

Nguyễn Xuân Cường[1], Nguyễn Xuân Nhiệm[1], Nguyễn Phương Thảo[1], Hoàng Lê Tuấn Anh[1], Phạm Hải Yến[1], Nguyễn Hoài Nam[1], Phan Văn Kiệm[1], Ninh Khắc Bản[1], Châu Văn Minh[1], Trương Nam Hải[2]

[1]*Viện Hóa sinh Biển*
[2]*Viện Công nghệ sinh học*

TÓM TẮT

Cây gừa có tên khoa học là *Ficus microcarpa* thuộc họ dâu tằm Moraceae. Đây là một loài cây rất phổ biến thường được trồng làm cảnh, làm cây bóng mát và cũng được dùng làm thuốc chữa bệnh trong y học cổ truyền ở nước ta cũng như nhiều nước trong khu vực. Bài báo này trình bày tổng quan các nghiên cứu trên thế giới đã được công bố về hoạt tính sinh học và thành phần các hợp chất trao đổi thứ cấp cũng như một số kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả về cây gừa. Thành phần các hợp chất trao đổi thứ cấp chính của cây gừa bao gồm lớp chất triterpene, phenypropanoid, flavonoid, lignan, chlorin... trong đó một số hợp chất có cấu trúc hóa học rất độc đáo và hiếm gặp trong thiên nhiên. Hoạt tính sinh học đáng chú ý của cây gừa là chống oxy hóa, kháng khuẩn, bảo vệ gan, ha lipid máu và gây độc tế bào. Các nghiên cứu bước đầu của nhóm tác giả đã phân lập được mười bốn hợp chất từ cặn chiết methanol của lá cây gừa trong đó có một flavonoid *C*-glycoside mới là ficuflavoside (**113**) và một megastigman glucoside mới là ficumegasoside (**114**). Sáu flavonoid phân lập được thể hiện hoạt tính chống oxy hóa mạnh ở phương pháp ORAC (oxygen radical absorbance capacity). Kết quả cho thấy, các nhóm hydroxyl tại C-3 và C-4 ở vòng B của các flavonoid có thể giữ vai trò tạo nên hoạt tính chống oxy hóa bằng cách cho tương ứng nguyên tử hydrogen hoặc electron sang các gốc tự do peroxide và ion đồng Cu^{2+}.

Từ khóa: *Antibacterial activity, antioxidant activity, cytotoxic activity, Ficus microcarpa, Moraceae*

MỞ ĐẦU

Chi đa (*Ficus* L.) là một chi lớn gồm rất nhiều loài. Hiện nay, ước tính trên thế giới có khoảng 1000 loài, phân bố rộng rãi ở tất cả các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới của hai bán cầu. Tuy nhiên, Malaysia được coi là trung tâm phân bố lớn nhất bởi sự có mặt của 50% tổng số loài. Ở Việt Nam, hiện có 98 loài và 36 thứ đã được ghi nhận (Nguyễn Tiến Bân *et al.*, 2003). Trong đó, gừa (*Ficus microcarpa*) thuộc nhóm cây gỗ nhỏ hoặc trung bình, phân bố rải rác ở khắp các tỉnh miền núi, trung du, đồng bằng và các đảo. Gừa thường được trồng làm cảnh, làm cây bóng mát và cũng được dùng làm thuốc chữa bệnh trong y học cổ truyền ở nước ta cũng như nhiều nước trong khu vực.

Trong khuôn khổ đề tài nghiên cứu cơ bản của nhóm tác giả về các loài *Ficus* của Việt Nam, dịch chiết methanol của lá cây gừa *Ficus microcarpa* thể hiện hoạt tính chống oxy hóa mạnh khi đánh giá bằng phương pháp ORAC (oxygen radical absorbance capacity). Các nghiên cứu tiếp theo của nhóm tác giả về loài cây này đã thu được một số kết quả đáng quan tâm. Bài báo này trình bày tổng quan các nghiên cứu đã được công bố trên thế giới về hoạt tính sinh học và thành phần các hợp chất trao đổi thứ cấp cũng như một số kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả về cây gừa, nhằm đem đến cho độc giả một cái nhìn khái quát về cây gừa, đồng thời góp phần định hướng sử dụng, khai thác một cách hợp lý và bảo tồn loài cây cảnh và cây thuốc quý này.

MÔ TẢ, PHÂN BỐ VÀ SINH THÁI

Gừa là cây gỗ nhỏ hoặc trung bình, thường xanh, cao 15 - 20(25) m, có hệ rễ khí sinh phát triển mạnh; vỏ ngoài màu xám. Lá mọc cách, phiến lá hình bầu dục - trứng hoặc gần hình trứng - bầu dục, kích thước 3 - 12 × 1,5 - 9 cm; gốc lá hình nêm, chóp lá tù hoặc hơi nhọn, mép lá nguyên, 5 - 9 đôi gân bên, thường nhẵn. Sung mọc ở nách lá, thường từng đôi một, không cuống, gần hình cầu, đường kính chừng 8 - 12 mm, nhẵn, khi chín có màu tím hoặc thẫm (Hình 1). Cả hoa đực và hoa cái đều không cuống, bao hoa 3(4) mảnh, hoa đực chỉ có 1 nhị.

Gừa có vùng phân bố rộng từ Sri Lanka, Ấn Độ đến Đông Dương, Thái Lan, khu vực Malesia, miền Nam Trung Quốc, quần đảo Ryukyu, quần đảo

Solomon, Australia, quần đảo Caroline và Mariana, New Caledonia, quần đảo Loyalty và Palau. Ở nước ta, loài này mọc hoang hoặc được trồng tại các tỉnh Hà Tây cũ, Hoà Bình, Hà Nội, Ninh Bình, Thừa Thiên - Huế, Đà Nẵng, Quảng Nam, Bình Dương, Bình Phước, Đồng Nai, Thành phố Hồ Chí Minh, Bà Rịa - Vũng Tàu (Lã Đình Mỡi *et al*., 2005).

Cửa sinh tương trong nhiều điều kiện sinh thái khác nhau từ các hốc đá ven bờ biển đến đồi núi đá, từ các khu vực đầm lầy ven biển đến vùng rừng núi. Thường gặp mọc ven theo sông suối, kênh rạch, vùng có triều. Cây ra hoa kết quả hầu như quanh năm.

Hình 1 Cây sưa *Ficus microcarpa*. (A) cành mang lá - quả, (B) rễ khí sinh, (C) mặt dưới lá, mặt quả và mặt cắt ngang quả.

CÔNG DỤNG VÀ HOẠT TÍNH SINH HỌC

Nhựa lá, rễ, vỏ cây sưa được dùng làm thuốc chữa trị đau đầu, đau nhức răng, các chỗ sưng đau. Rễ khí sinh dùng sắc uống chữa cam mạo, viêm amygdal, đau nhức khớp xương, đòn ngã đau. Nhựa từ lá và vỏ được dùng làm thuốc chữa bệnh đau viêm gan và tiêu chảy. Nước sắc từ lá dùng làm thuốc uống chữa cam cúm, ho gà, viêm khí quản, viêm ruột cấp, sốt rét. Tại quần đảo Admiralty, người ta dùng lá già non nấu nước xông để chữa cảm và đau nhức đầu (Lã Đình Mỡi *et al*., 2005).

Kết quả đánh giá hoạt tính sinh học cho thấy, dịch chiết methanol của vỏ, quả và lá cây sưa *Ficus microcarpa* thể hiện hoạt tính chống oxy hóa rất mạnh. Trong đó, cặn chiết methanol của vỏ cây sưa thể hiện hoạt tính chống oxy hóa mạnh hơn cặn chiết methanol của lá và quả trên hệ thống ABTS$^{\bullet+}$, PMS-NADH và *β*-carotene/linoleic acid. Tuy nhiên không có sự khác biệt nào đáng kể được phát hiện trên phương pháp DPPH. Do thể hiện hoạt tính cao hơn các phân khác, dịch chiết methanol vỏ cây sưa tiếp tục được chiết phân bố thành các cặn chiết tan trong hexane (BH), ethyl acetate (BE) và nước (BW). Trong ba phân đoạn chiết thu được, phân đoạn BE thể hiện hoạt tính thu dọn gốc tự do DPPH, ABTS$^{\bullet+}$ và thu dọn gốc $O_2^{\bullet-}$ (superoxide) sinh ra ở hệ thống PMS-NADH mạnh nhất (Bảng 1). Giá trị EC_{50} của nó ở ba phương pháp đánh giá này lần lượt là 4,8, 1,6 và 63,2 µg/ml. Chất đối chứng dương được sử dụng là trolox có giá trị EC_{50} tương ứng là 4,4, 0,5 và 181 µg/ml. Như vậy, hoạt tính chống oxy hóa của phân đoạn chiết ethyl acetate mạnh tương đương so với hoạt tính của chất chuẩn dương trolox. Phân tích thành phần hóa học của phân đoạn chiết ethyl acetate của cặn chiết methanol vỏ cây sưa bằng phương pháp GC-MS và HPLC-MS đã xác định sự có mặt của 12 hợp chất là catechol, coumaran, *p*-vinylguaiacol, syringol, *p*-propylphenol, vanillin, *p*-propylguaiacol, isovanillic acid, 4-*n*-propylresorcinol, syringaldehyde, protocatechuic acid và oleanolic acid. Catechol thể hiện hoạt tính chống oxy hóa mạnh hơn trolox (Ao *et al*., 2008).

Ngoài ra, cặn chiết methanol của vỏ cây sưa còn thể hiện hoạt tính kháng khuẩn trên cả các chủng vi khuẩn Gram (−) (*Escherichia coli* và *Achromobacter polymorph*) và Gram (+) (*Bacillus brevis*, *B. cereus* và *B. subtilis*) khi thử nghiệm bằng phương pháp khuếch tán đĩa thạch. Tương tự như ở hoạt tính chống oxy hóa, cặn chiết methanol của vỏ cây sưa thể hiện hoạt tính kháng khuẩn mạnh hơn so với cặn chiết của quả và lá. Các cặn chiết methanol từ vỏ, lá và quả cây sưa đều không thể hiện hoạt tính kháng chung vi khuẩn *Mycobacterium avium*. Tuy nhiên, phân đoạn chiết ethyl acetate của cặn chiết methanol vỏ cây sưa (BE) lại thể hiện hoạt tính mạnh trên tất cả các chủng vi khuẩn được thử nghiệm, kể cả chủng *M. avium* (Bảng 2). Các kết quả trên cho thấy, phân đoạn chiết ethyl acetate của cặn chiết methanol vỏ cây sưa thể hiện hoạt tính chống oxy hóa và kháng khuẩn cao có thể do nó có chứa hàm lượng cao các hợp chất phenol (436 mg gallic acid tương đương/1g cặn chiết) (Ao *et al*., 2008).

Bảng 1. Hoạt tính chống oxy hóa của các dịch chiết cây gừa cùng với một số hợp chất và hàm lượng tổng các hợp chất phenol trong các cặn chiết (Ao *et al.*, 2008)

Dịch chiết	EC_{50} (µg/ml)			Hàm lượng tổng các hợp chất phenol (mg gallic acid tương đương/1 g cặn chiết)
	DPPH	ABTS*	PMS-NADH	
Vỏ	7,9 ± 0,1	4,0 ± 0,0	97,5 ± 2,8	237 ± 0 6
Quả	7,3 ± 0,0	9,2 ± 0,1	179 ± 2,8	179 ± 6.8
Lá	21,4 ± 0,1	10,2 ± 0,0	223 ± 2,2	128 ± 1.2
BH	379 ± 13,0	265 ± 10,1	> 1000	41.7 ± 1.0
BE	4,8 ± 0,0	1,6 ± 0,0	63,2 ± 1,3	436 ± 2.1
BW	11,6 ± 0,1	4,0 ± 0,0	83,9 ± 2,8	194 ± 0.8
Trolox	4,4 ± 0,0	0,5 ± 0,0	181 ± 5,8	
Catechol	1,3 ± 0,0		114 ± 7,9	
Vanillin	>1000		425 ± 23,3	
Syringaldehyde	74,1 ± 0,7		274 ± 26,9	
p-Propylphenol	320 ± 3,0		>1000	
p-Vinylguaiacol	8,8 ± 0,0		>1000	
Syringol	5,4 ± 0,0		>1000	

Mỗi giá trị trong bảng được thể hiện bằng trị số trung bình ± sai số chuẩn (n = 3)

Bảng 2. Hoạt tính kháng khuẩn của các dịch chiết cây gừa và ampicillin (Ao *et al.*, 2008).

Chủng vi khuẩn	Đường kính vòng vô khuẩn (mm)				
	Vỏ	Quả	Lá	BE	Ampicillin
Bacillus brevis	17,5 ± 2,5	11,3 ± 0,0	11,9 ± 1,4	18,2 ± 2,4	34,5 ± 0,5
Bacillus cereus	14,7 ± 1,2	13,8 ± 1,0	10,9 ± 0,1	15,5 ± 2,5	
Bacillus subtilis	15,3 ± 1,3	12,9 ± 0,1	12,0 ± 0,5	16,8 ± 1,8	30,0 ± 0,0
Eschenchia coli	17,8 ± 0,8	11,2 ± 0,4	7,5 ± 0,0	16,0 ± 0,5	27,0 ± 0,5
Mycobactenum avium				7,3 ± 0,8	34,5 ± 0,5
Achromobacter polymorph	8,0 ± 1,0	–	–	7,3 ± 0,8	21,0 ± 2,5

Mỗi giá trị trong bảng được thể hiện bằng trị số trung bình ± sai số chuẩn (n = 2) Các cặn chiết được thử ở nồng độ 400 µg/đĩa, kháng sinh appicillin thử ở 1 µg/đĩa.

Bảng 3. Hoạt tính chống oxy hóa của các dịch chiết rễ khí sinh cây gừa cùng với một số hợp chất và hàm lượng tổng các hợp chất phenol trong các cặn chiết (Ao *et al.*, 2009).

Dịch chiết	EC_{50} (µg/ml)			Hàm lượng tổng các hợp chất phenol (mg gallic acid tương đương/1g cặn chiết)
	DPPH	ABTS*	PMS-NADH	
Methanol	6,8 ± 0,1	5,6 ± 0,1	137,5 ± 6.4	240,3 ± 4,3
Hexan	173,0 ± 5,8	75,1 ± 0,8	>1000	45,2 ± 1,3
Ethyl acetate	6,0 ± 0,0	1,8 ± 0,0	89,7 ± 2,6	391,9 ± 2,5
n-Butanol	11,2 ± 0,1	3,0 ± 0,0	115,2 ± 3,2	286,9 ± 5,1
Nước	36,5 ± 0,2	12,4 ± 0,3	211,1 ± 10,7	92,0 ± 2,5
Trolox	4,4 ± 0,0	0,5 ± 0,0	180,7 ± 5,8	

Mỗi giá trị trong bảng được thể hiện bằng trị số trung bình ± sai số chuẩn (n = 3).

Các nghiên cứu tiếp theo của nhóm tác giả Ao và đồng tác giả (2009) về hoạt tính chống oxy hóa và kháng khuẩn của các cặn chiết của rễ khí sinh cây gừa cho thấy: Phân đoạn chiết ethyl acetate có chứa hàm lượng các hợp chất phenol cao nhất và cũng thể hiện hoạt tính chống oxy hóa cao nhất (Bảng 3). Ngoài ra, các dịch chiết có hàm lượng các hợp chất phenol cao (dịch chiết ethyl acetate, methanol và *n*-butanol) cũng thể hiện hoạt tính kháng khuẩn cao hơn các dịch chiết có hàm lượng các hợp chất phenol thấp (dịch chiết nước và hexane) trên bốn chủng vi khuẩn thử nghiệm là *Bacillus brevis, B. cereus, B. subtilis* và *Escherichia coli*. Tuy nhiên, tất cả các cặn chiết không thể hiện hoạt tính trên hai chủng vi khuẩn *Mycobacterium avium* và *Achromobacter polymorph* (Bảng 4). Các hợp chất protocatechuic acid, catechol, *p*-vinylguaiacol, syringol, *p*-propylphenol, vanillin, *p*-propylguaiacol, isovanillic acid, 4-*n*-propylresorcinol, syringaldehyde và oleanolic acid được xác định có mặt trong phân đoạn chiết ethyl acetate của cặn chiết methanol rễ khí sinh cây gừa bằng phương pháp HPLC-MS.

Gần đây, các nghiên cứu của nhóm tác giả Ấn Độ cho thấy cặn chiết ethyl acetate của vỏ cây gừa thể hiện hoạt tính chống oxy hóa (thu dọn gốc tự do DPPH, $ABTS^{+}$ và thu dọn gốc $O_2^{\bullet-}$) và bảo vệ gan mạnh (thể hiện ở mức độ làm giảm sự thay đổi các chỉ số sinh hóa ở chuột khi được kích thích bằng CCl_4 và paracetamol). Nghiên cứu hóa thực vật đã chứng minh sự có mặt của hợp chất phenol là catechin, một hợp chất có thể đóng vai trò tạo nên hoạt tính chống oxy hóa và bảo vệ gan (Kalaskar, Surana, 2011). Tiếp theo, các nghiên cứu của nhóm tác giả người Ai Cập cho thấy, cặn chiết *n*-hexane của lá cây gừa ở liều 500 mg/kg thể trọng và sử dụng 5 lần/tuần liên tục trong 9 tuần có tác dụng cải thiện tốt thành phần lipid, thể hiện hoạt tính chống oxy hóa, các enzyme chức năng gan và hình thái mô bệnh học gan ở chuột đã được làm tăng cholesterol máu. Các kết quả cho thấy dịch chiết *n*-hexane cây gừa có tác dụng chống oxy hóa và làm giảm lipid máu ở chuột gây tăng cholesterol máu do nó có tác dụng làm giảm sự oxy hóa LDL (low-density lipoprotein), tăng cường tổng hợp HDL (high-density lipoprotein) và ức chế sự peoxy hóa lipid (Awad *et al*., 2011).

Bảng 4 Hoạt tính kháng khuẩn của các dịch chiết của rễ khí sinh cây gừa và ampicillin (Ao *et al*., 2009).

Dịch chiết	Đường kính vòng vô khuẩn (mm)					
	B. brevis	*B. cereus*	*B. subtilis*	*E. coli*	*M. avium*	*A. polymorph*
Methanol	12,8 ± 0,5	13,1 ± 0,2	11,6 ± 0,9	11,0 ± 0,8	–	–
Hexan	11,9 ± 0,3	11,4 ± 0,5	10,5 ± 0,2	11,3 ± 0,3		
Ethyl acetate	13,4 ± 0,7	14,5 ± 0,4	12,5 ± 0,5	12,0 ± 0,1		
n-Butanol	13,0 ± 0,3	14,0 ± 0,4	12,0 ± 0,1	9,0 ± 0,1		
Nước	10,0 ± 0,2	10,5 ± 0,3	10,5 ± 0,4			
Ampicillin	34,3 ± 0,7	6,5 ± 0,3	30,0 ± 0,0	34,5 ± 0,3	34,5 ± 0,3	21,0 ± 1,4
DMSO	8,5 ± 0,2	–	6,8 ± 0,5	6,5 ± 0,0	6,5 ± 0,0	–

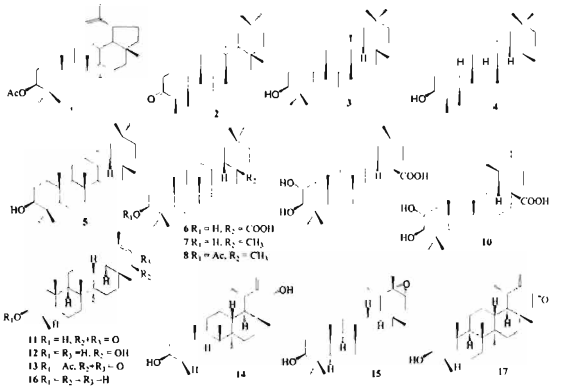
Mỗi giá trị trong bảng được thể hiện bằng trị số trung bình ± sai số chuẩn (n = 3). Các cặn chiết được thử ở nồng độ 200 µg/đĩa, kháng sinh appicillin thử ở 1 µg/đĩa.

THÀNH PHẦN CÁC HỢP CHẤT TRAO ĐỔI THỨ CẤP ĐÃ ĐƯỢC NGHIÊN CỨU

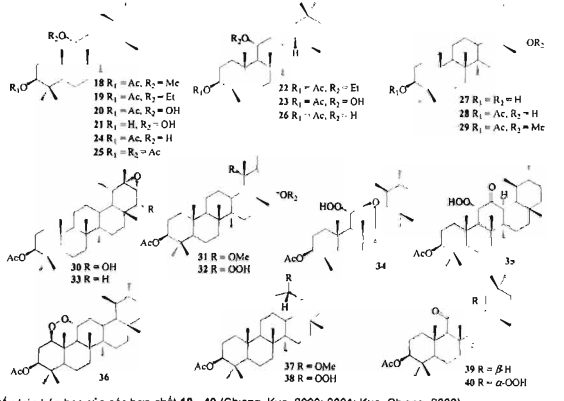
Theo các tài liệu đã công bố, các hợp chất trao đổi thứ cấp chủ yếu của cây gừa là các triterpene. Ngoài ra, một số hợp chất thuộc nhóm flavonoid, lignan, phenylpropanoide, chlorin, monotecpen, dẫn xuất của tocopherol và một số hợp chất khác.

Các hợp chất triterpene

Thành phần triterpene của cây gừa được các nhà khoa học nghiên cứu khá sớm. Năm 1987, sáu hợp chất triterpene là lupenyl acetate (**1**), friedelin (**2**), glutinol (**3**), epifriedelinol (**4**), taraxerol (**5**) và oleanolic acid (**6**) đã được phân lập và xác định từ lá cây gừa (Higa *et al*., 1987). Đến năm 1996, nhóm nghiên cứu của tác giả này tiếp tục công bố β-amyrin (**7**), β-amyrin acetate (**8**), maslinic acid (**9**) và 2α-hydroxyursolic acid (**10**) (Hình 2) từ quả cây gừa (Higa *et al*., 1996).

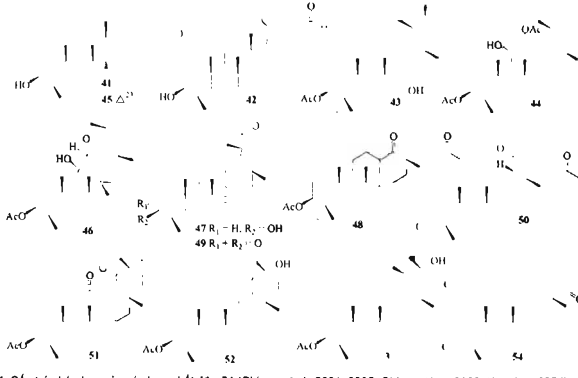


Hình 2. Cấu trúc hóa học của các hợp chất **1 - 17** (Higa *et al.*, 1996, Kuo, Chiang, 1999).



Hình 3. Cấu trúc hóa học của các hợp chất **18 - 40** (Chiang, Kuo, 2000; 2001; Kuo, Chiang, 2000).

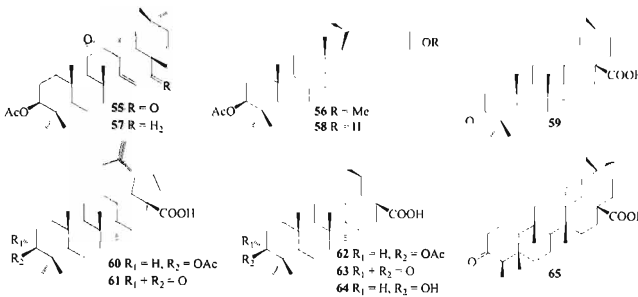
Năm 1999, năm hợp chất triterpene dạng khung taraxastan mới 22-oxo-20-taraxasten-3β-ol (**11**), 20-taraxastene-3β,22β-diol (**12**), 3β-acetoxy-20-taraxasten-22-one (**13**), 20(30)-taraxastene-3β,21α-diol (**14**), 20α,21α-epoxytaraxastan-3β-ol (**15**), cùng với 20-taraxasten-3β-ol (**16**) và ptilocpoxide (**17**) (hình 2) được phân lập và xác định cấu trúc từ rễ khí sinh cây gừa *F. microcarpa* (Kuo, Chiang, 1999). Sau đó, nhóm nghiên cứu này tiếp tục công bố thêm bốn hợp chất triterpene dạng khung ursan mới, 3β-acetoxy-11α-methoxy-12-ursene (**18**), 3β-acetoxy-11α-ethoxy-12-ursene (**19**), 3β-acetoxy-11α-hydroperoxy-12-ursene (**20**), 3β-hydroxy-11α-hydroperoxy-12-ursene (**21**), và hai triterpene dạng khung olean mới, 3β-acetoxy-11α-ethoxy-12-oleanene (**22**), 3β-acetoxy-11α-hydroperoxy-12-oleanene (**23**), cùng với 3β-acetoxy-11α-hydroxy-12-ursene (**24**), 3β,11α-diacetoxy-12-ursene (**25**), 3β-acetoxy-11α-hydroxy-12-oleancne (**26**) (hình 3), từ rễ khí sinh loài cây này (Kuo, Chiang, 2000). Cũng trong năm 2000, nhóm nghiên cứu này tiếp tục công bố thêm bảy hợp chất triterpene dạng khung taraxestan mới là 20-taraxastenc-3β,22α-diol (**27**), 3β-acetoxy-20-taraxasten-22α-ol (**28**), 3β-acetoxy-22α-methoxy-20-taraxastene (**29**), 3β-acetoxy-20α,21α-epoxytaraxastan-22α-ol (**30**), 3β-acetoxy-19α-methoxy-20-taraxastene (**31**), 3β-acetoxy-19α-hydroperoxy-20-taraxastene (**32**), 3β-acetoxy-20α,21α-epoxytaraxastane (**33**) (Hình 3), từ rễ khí sinh loài *F microcarpa* (Chiang, Kuo, 2000).



Hình 4. Cấu trúc hóa học của các hợp chất **41** - **54** (Chiang *et al.*, 2001; 2005; Chiang, Kuo, 2002, Kuo, Lin, 2004).

Năm 2001, sáu hợp chất triterpene mới, 3β-acetoxy-12β,13β-epoxy-11α-hydroperoxyursane (**34**), 3β-acetoxy-11α-hydroperoxy-13αH-ursan-12-one (**35**), 3β-acetoxy-1β,11α-epidioxy-12-ursene (**36**), (20*S*)-3β-acetoxy-lupan-29-oic acid (**37**), (20*S*)-3β-acetoxy-20-hydroperoxy-30-norlupane (**38**), 3β-acetoxy-18α-hydroperoxy-12-oleanen-11-one (**39**), cùng với 3β-acetoxy-12-oleanen-11-one (**40**) (Hình 3) tiếp tục được công bố từ rễ khí sinh của loài này. Cấu trúc hóa học của các hợp chất **36** và **39** được khẳng định bằng kết quả phổ X-ray (Chiang, Kuo, 2001). Cũng trong năm 2001, nhóm nghiên cứu của tác giả Chiang YM lại tiếp tục công bố thêm bốn hợp chất cyclopropyl triterpene mới là 27-nor-3β-hydroxy-25-oxocycloartane (**41**), (22*E*)-25,26,27-trinor-3β-hydroxycycloart-22-en-24-al (**42**), 3β-acetoxy-15α-hydroxy-13,27-cyclours-11-ene (**43**), 3β-acetoxy-12α-formyloxy-13,27-cycloursan-11α-ol

(**44**), cùng với (23*E*)-27-nor-3β-hydroxycycloart-23-en-25-one (**45**) (Hình 4) từ rễ khí sinh của loài này. Trong đó các hợp chất **43** và **44** có cấu trúc 13,27-cycloursan rất hiếm gặp (Chiang *et al.*, 2001).



Hình 5. Cấu trúc hóa học của các hợp chất **55** - **65** (Chiang *et al*., 2005)

Năm 2002, nhóm nghiên cứu của tác giả Chiang tiếp tục công bố thêm ba hợp chất triterpene mới và hiếm là 3β-acetoxy-11α-hydroxy-11(12→13) abeooleanan-12-al (**46**), 3β-hydroxy-20-oxo-29(20→19)abeolupane (**47**) và 29,30-dinor-3β-acetoxy-18,19-dioxo-18,19-secolupane (**48**) (Hình 4). Cấu trúc hóa học của các hợp chất được xác định bằng các phương pháp phổ NMR và X-Ray. Các hợp chất **47** và **48** có cấu trúc độc đáo có thể bắt nguồn từ khung lupan với cùng con đường sinh tổng hợp (Chiang, Kuo, 2002). Tiếp theo vào năm 2004, các tác giả Kuo YH và Lin HY công bố hai hợp chất triterpene mới và hiếm là 29(20→19)abeolupane-3,20-dione (**49**) và 19,20-secoursane-3,19,20-trione (**50**), cùng với **47** (Hình 4) từ lá loài *F. microcarpa*. Tại thời điểm công bố, hợp chất **49** là dẫn xuất 29(20→19)abeolupane thứ hai được phát hiện (Kuo, Lin, 2004). Năm 2005, nhóm nghiên cứu của tác giả Chiang công bố sáu hợp chất triterpene mới, 3β-acetoxy-12,19-dioxo-13(18)-oleanene (**51**), 3β-acetoxy-19(29)-taraxasten-20α-ol (**52**), 3β-acetoxy-21α,22α-epoxytaraxastan-20α-ol (**53**), 3,22-dioxo-20-taraxastene (**54**), 3β-acetoxy-11α,12α-epoxy-16-oxo-14-taraxerene (**55**), 3β-acetoxy-25-methoxylanosta-8,23-diene (**56**), cùng với chín hợp chất đã biết là 3β-acetoxy-11α,12α-epoxy-14-taraxerene (**57**), 3β-acetoxy-25-hydroxylanosta-8,23-diene (**58**), oleanonic acid (**59**), acetylbetulinic acid (**60**), betulonic acid (**61**), acetylursolic acid (**62**), ursonic acid (**63**), ursolic acid (**64**) và 3-oxofriedelan-28-oic acid (**65**) (Hình 4 và 5) từ rễ khí sinh cây gừa. Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào trên ba dòng tế bào ung thư là HONE-1 (nasopharyngeal carcinoma), KB (oral epidermoid carcinoma), HT29 (colorectal carcinoma) cho thấy, các hợp chất **59** - **65** có chứa nhóm axít ở vị trí C-28 thể hiện hoạt tính mạnh (Bảng 5) với giá trị IC_{50} nằm trong khoảng 4,0 - 9,4 µM (Chiang *et al.*, 2005).

Gần đây, 12,20(30)-ursadien-3α-ol, epifriedelanol, α-amyrin acetate, β-sitosterol, β-daucosterol được công bố từ rễ khí sinh cây gừa (Wang *et al.*, 2009). Sang năm 2010, β-amyrone, lupeol, lupeol acetate, maslinic acid, epifriedelinol (Li *et al*., 2010), friedelin, friedelinol, betulinic acid và stigmast-4-en-6β-ol-3-one(8) (Ya *et al.*, 2010), tiếp tục được công bố từ cây gừa.

Bảng 5. Hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất **58-65** (Chiang *et al.*, 2005).

Hợp chất	IC_{50} (μM)		
	HONE-1	KB	HT29
58	>10	>10	9,3 ± 1,6
59	7,2 ± 1,9	6,3 ± 1,6	>10
60	4,7 ± 1,9	6,7 ± 2,6	>10
61	4,9 ± 2,1	8,2 ± 1,8	>10
62	>10	8,4 ± 2,9	>10
63	5,2 ± 0,7	4,0±2,1	6,3 ± 1,8
64	8,8 ± 1,5	8,2 ± 2,7	4,7 ± 1,5
65	9,4 ± 2,8	8,3 ± 2,4	>10

Mỗi giá trị trong bảng được thể hiện bằng trị số trung bình ± sai số chuẩn (n = 3).

Các hợp chất flavonoid và lignan

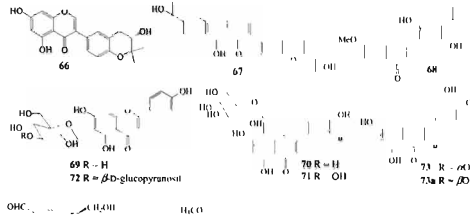
Năm 1997, hai hợp chất isoflavon là ficusoflavone (**66**) và isolupinisoflavone E (**67**) (Hình 6), được phân lập từ vỏ thân cây *Ficus microcarpa*. Cấu trúc hóa học của chúng được xác định bằng các phương pháp phổ (Li *et al.*, 1997). Năm 2008, (-)-epiafzelechin từ lá cây gừa được nghiên cứu định tính và định lượng bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC) và sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) (Wu *et al.*, 2008). Gần đây, một hợp chất flavonoid dạng khung chancon mới là 4-(2-methylbut-3-en-2-yl)-4′-methoxy-2,5-dihydroxy-chalcone (**68**) (Hình 6) được phân lập và xác định cấu trúc từ rễ khí sinh cây gừa. Hợp chất này thể hiện hoạt tính yếu ức chế sự sản sinh khí NO và gây độc đối với các dòng tế bào ung thư K562 và PC3 (Xu *et al.*, 2009). Năm 2010, isovitexin (**69**), vitexin (**70**), orientin (**71**), isovitexin-3′′-*O*-glucopyranoside (**72**) (Hình 6), được xác định có trong lá cây gừa bằng phương pháp HPLC-MS (Wang *et al.*, 2010). Cùng năm này, catechin (**73**) và epicatechin (**73a**) được công bố từ vỏ cây gừa (Ao *et al.*, 2010) và (+)(2*R*,3*S*) afzelechin, (-)(2*R*,3*R*) epiafzelechin, (-)(2*R*,3*S*) afzelechin(4α-8) (2R,3S) afzelechin và (-)(2R,3S) afzelechin-(4α-8) (2R,3R) epiafzelechin (4) từ lá cây gừa (Hu *et al.*, 2010). Hai hợp chất **73** và **73a** thể hiện hoạt tính chống oxy hóa và ức chế enzyme hyaluronidase rất tốt (enzyme xúc tác thủy phân hyaluronic acid và được cho là giữ vai trò quan trọng trong quá trình di căn của các tế bào ung thư) (Ao *et al.*, 2010). (+)(2*R*,3*S*) afzelechin, (-)(2*R*,3*R*) epiafzelec hin thể hiện hoạt tính kháng virus HSV-1 yếu với giá trị IC50 tương ứng là 0,49 và 0,55 mg/ml (Hu *et al.*, 2010). Ba hợp chất lignan mới là ficusal (**74**), ficusesquilignan A (**75**) và ficusesquilignan B (**76**) (Hình 6) được phát hiện từ gỗ cây gừa vào năm 2000 (Li, Kuo, 2000).

Các hợp chất phenyl propanoide

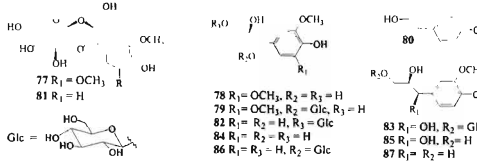
Năm 2006, một phenylpropanoid mới ficuscarpanoside H (**77**) cùng với ba chất đã biết là (7*S*,8*R*)-syringoylglycerol (**78**), (7*S*,8*R*)-syringoylglycerol-7-*O*-β-D-glucopyranoside (**79**) và icariside D_2 (**80**) (Hình 7) được phân lập từ rễ khí sinh cây gừa (Ouyang, Kuo, 2006). Sau đó, ba phenylpropanoide mới, ficuscarpanoside A (**81**), guaiacylglycerol 9-*O*-β-D-glucopyranoside (**82**), erythro-guaiacylglycerol 9-*O*-β-D-glucopyranoside (**83**), cùng với guaiacylglycerol (**84**), erythro-guaiacylglycerol (**85**), 4-methoxy guaiacylglycerol 7-*O*-β-D-glucopyranoside (**86**), và 3-(4-hydroxy-3-methoxy phenyl) propan-1,2-diol (**87**) tiếp tục được nhóm tác giả này phân lập và xác định cấu trúc từ rễ khí sinh cây gừa vào năm 2007 (Ouyang *et al.*, 2007).

Các hợp chất sắc tố chlorin

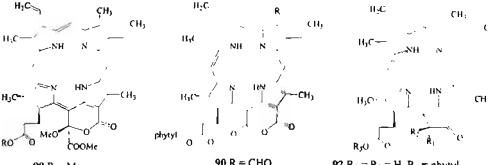
Gần đây nhất, ba hợp chất sắc tố chlorin mới là ficusmicrochlorin A (**88**), ficusmicrochlorin B (**89**) và ficusmicrochlorin C (**90**), cùng với aristophyll-C (**91**), pyropheophytin a (**92**), $13^2(S)$-pheophyton a (**93**), $13^2(R)$-pheophyton a (**94**), $13^2(R)$-hydroxypheophytin a (**95**), $13^2(S)$-hydroxypheophytin a (**96**), $13^2(R)$-hydroxypheophyton a (**97**) và $13^2(S)$-hydroxypheophyton a (**98**) (Hình 8) được phân lập và xác định cấu trúc từ lá cây gừa. Một điều đáng quan tâm là các hợp chất neophytin mới rất hiếm gặp trong tự nhiên. Trong suốt 10 năm trở lại đây, chỉ có ba hợp chất neophytin tự nhiên có cấu trúc mới được xác định. Các nghiên cứu tiếp theo về hoạt tính sinh học của lớp chất này sẽ hứa hẹn nhiều kết quả đáng quan tâm (Lin *et al.*, 2011).



Hình 6. Cấu trúc hóa học của các hợp chất **66 - 76** (Li *et al*., 1997; Li, Kuo, 2000; Wang *et al*., 2010, Xu *et al*., 2009).



Hình 7. Cấu trúc hóa học của các hợp chất **77 - 87** (Ouyang, Kuo, 2006; Ouyang *et al*., 2007)

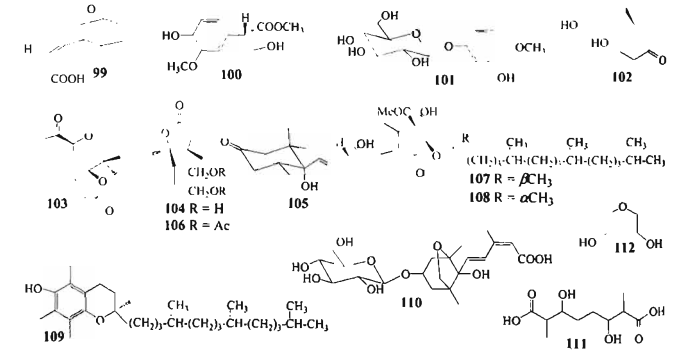


Hình 8. Cấu trúc hóa học của các hợp chất **88 -98** (Lin *et al*., 2011).

Các hợp chất khác

Ngoài thành phần các hợp chất trao đổi thứ cấp chính là các triterpene, flavonoid, lignan và phenylpropanoid, một số lớp chất khác cũng được phân lập và xác định cấu trúc từ cây gừa. Năm 1998, một monoterpen, ficusic acid (**99**), và hai hợp chất phenol mới, ficusol (**100**) và ficuglucoside (**101**) (Hình 9), được phân lập và xác định cấu trúc từ dịch chiết methanol của gỗ cây gừa (Li, Kuo, 1998). Tiếp theo, một hợp chất apocarotenoid, ficusone (**102**), và hai dẫn xuất γ-lacton mới, ficuspirolide (**103**) và ficusolide (**104**), cùng với 4,5-dihydroblumenol A (**105**) tiếp tục được hai tác giả này công bố vào năm 1999 (Kuo, Li, 1999) và một γ-lacton mới, ficuspirolide diacetate (**106**) (Hình 9), vào năm 2000 (Li, Kuo, 2000).

Năm 2002, hai mươi ba hợp chất có khả năng bay hơi là 4-methylbenzaldehyde, methyl salicylate, myrcene, (*E*)-β-ocimene, linalool, α-pinene, sabinene, β-pinen, limonene, dendrolasine, cyclosativene, α-copaene, β-cubebene, β-elemene, β-caryophyllene, β-copaene, aromadendrene, α-humulene, germacrene D, bicyclogermacrene, α-muurolene, germacrene A và δ-cadinene, được xác định từ cây gừa bằng GC-MS (Laure et a., 2002). Nghiên cứu tiếp theo cho thấy, phytol (32,74%), 6,10,14-trimethyl-2-pentadecanone (13,18%), (*E,E*)-6,10,14-trimethyl-5,9,13-pentadecatrien-2-one, patchoulic alcohol (4,05%) và 6,10-dimethyl-5,9-undecadien-2-one (3,67%) là thành phần chính của tinh dầu thu được bằng phương pháp cất lôi cuốn hơi nước của cây gừa (Li *et al.*, 2008). Hai dẫn xuất α-tocopheroit mới, α-tocospirol A (**107**) và B (**108**), cùng với α-tocopherol (**109**) được công bố từ rễ khí sinh cây gừa. Các cơ chế phản ứng và chuyển hóa sinh học của **107** và **108** đã được đưa ra (Chiang, Kuo, 2003). Hai hợp chất mới (7*E*,9*Z*)-dihydrophaseic acid 3-*O*-β-D-glucopyranoside (**110**) và ficuscarpanic acid (**111**), cùng với 2,2'-dihydroxyl ether (**112**) (Hình 9) tiếp tục được công bố từ rễ khí sinh của cây gừa (Ouyang, Kuo, 2006). Gần đây, một hợp chất mới (2*S*,3*S*,4*R*)-2-[(2'*R*)-2'-hydroxypentracosanoylamino]-heptadecane-1,3,4-triol cùng với hexacosanoic acid, heneicosanoic acid (Wang *et al.* 2009), stearic acid (Li *et al.*, 2010) và 1-pentatriacontanol (Ya *et al.*, 2010) được công bố từ rễ khí sinh cây gừa.

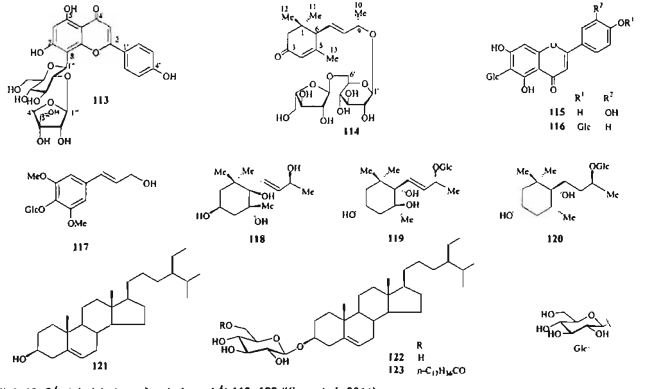


Hình 9. Cấu trúc hóa học của các hợp chất **99** -**112** (Kuo, Li, 1999; Li, Kuo, 1998; 2000; Ouyang, Kuo, 2006).

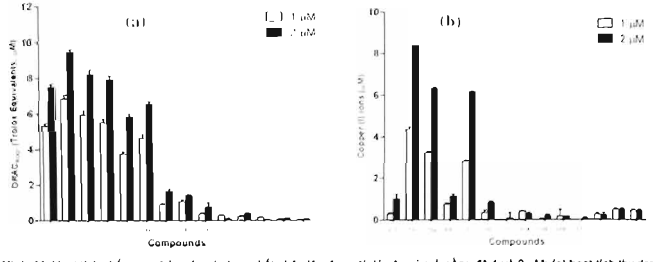
MỘT SỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRONG NƯỚC VỀ THÀNH PHẦN CÁC HỢP CHẤT TRAO ĐỔI THỨ CẤP VÀ HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA CÂY GỪA

Ở Việt Nam, hiện mới chỉ có nhóm nghiên cứu của tác giả thực hiện các nghiên cứu về hoạt tính sinh học và thành phần các hợp chất trao đổi thứ cấp của cây gừa. Các nghiên cứu bước đầu đã thu được một số kết quả đáng khích lệ. Đánh giá sàng lọc hoạt tính chống oxy hóa bằng phương pháp ORAC (oxygen radical absorbance capacity) cho thấy, dịch chiết methanol, ethyl acetate và nước của lá cây gừa *F. microcarpa* thể hiện hoạt tính mạnh. Các nghiên cứu tiếp theo đã phân lập và xác định cấu trúc được mười bốn hợp chất thuộc các nhóm flavonoid, megastigman, phenylpropanoid và sterol. Một điều đáng quan tâm là ficuflavoside (**113**) là một flavonoid *C*-glycoside có cấu trúc mới và ficumegasoside (**114**) là một megastigman glucoside có cấu trúc mới. Các hợp chất còn lại được xác định là isovitexin (**69**), (+)-catechin (**73**), (−)-epicatechin (**73a**), luteolin 6-*C*-β-D-glucopyranoside (**115**), isosaponarin (**116**), syringin (**117**), (3*S*,5*R*,6*R*,7*E*,9*S*)-megastigman-7-ene-3,5,6,9-tetraol (**118**), bridelionoside B (**119**), dihydroalangionoside A (**120**), β-sitosterol (**121**), daucosterol (**122**), và β-sitosterol 3-*O*-(6′-octadecanoyl)-β-D-glucopyranoside (**123**) (Hình 6 và 10) (Kiem *et al.*, 2011).

Kết quả đánh giá hoạt tính chống oxy hóa bằng phương pháp ORAC của các hợp chất phân lập được ở nồng độ 1 và 2 µM (Hình 11) cho thấy: sáu flavonoid ở nồng độ 2 µM thể hiện hoạt tính thu dọn gốc peroxide mạnh (tương đương từ 5,85 ± 0,17 đến 9,47 ± 0,16 µM trolox) trong khi các hợp chất phenylpropanoide, megastigman và sterol thể hiện hoạt tính yếu hoặc không có hoạt tính khi so sánh với chất chuẩn dương, trolox. Ngoài ra ở nồng độ 2 µM, các hợp chất (+)-catechin (**73**), (−)-epicatechin (**73a**), luteolin 6-*C*-β-D-glucopyranoside (**115**) thể hiện khả năng khử ion đồng Cu^{2+} mạnh thể hiện bằng việc tạo ra nồng độ cao ion Cu^{1+} đạt tương ứng là 8,43 ± 0,00, 6,33 ± 0,06 và 6,16 ± 0,06 µM. Xem xét hoạt tính của các hợp chất cho thấy các nhóm hydroxyl (OH) trên vòng thơm có thể giữ vai trò tạo nên hoạt tính chống oxy hóa bằng cách cho tương ứng nguyên tử hydro hoặc electron sang các gốc tự do peroxide và ion đồng Cu^{2+} (Kiem *et al.*, 2011).



Hình 10. Cấu trúc hóa học của các hợp chất **113**-**123** (Kiem *et al.*, 2011).



Hình 11. Hoạt tính chống oxy hóa của các hợp chất phân lập được từ lá cây gừa ở nồng độ 1 và 2 µM: (a) hoạt tính thu dọn gốc tự do ROO· (µM trolox tương đương), (b) khả năng khử ion đồng Cu^{2+} (µM ion Cu^{+} tạo ra). Số liệu được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình ± sai số chuẩn thu được từ 3 lần thực nghiệm (Kiem *et al.*, 2011)

KẾT LUẬN

Thành phần các hợp chất trao đổi thứ cấp của cây gừa *Ficus microcarpa* đã được các nhà khoa học, đặc biệt là nhóm các nhà khoa học người Đài Loan, quan tâm nghiên cứu khá toàn diện. Đến nay, hơn 100 hợp chất trao đổi thứ cấp (chủ yếu thuộc nhóm chất triterpene, flavonoid, lignan, phenylpropanoide và chlorin) đã được phân lập và xác định cấu trúc từ cây gừa. Trong đó, một số hợp chất có cấu trúc hóa học độc đáo và hiếm gặp trong tự nhiên. Tuy nhiên, về hoạt tính sinh học của cây thuốc này chưa được nghiên cứu nhiều. Các công trình đã công bố cho thấy, cặn chiết methanol và một số phân đoạn chiết của vỏ, rễ khí, quả và lá cây gừa thể hiện hoạt tính chống oxi hóa, bảo vệ gan và kháng khuẩn tốt. Mới có một số hợp chất triterpene có nhóm axit ở vị trí C-28 (**59-65**) được phát hiện có hoạt tính gây độc tế bào trên 3 dòng tế bào ung thư là HONE-1, KB và HT29; một chancon 4-(2-methylbut-3-en-2-yl)-4′-methoxy-2,5-dihydroxychalcone (**68**) thể hiện hoạt tính yếu ức chế sự sản sinh khí NO và gây độc đối với các dòng tế bào ung thư K562 và PC3; hai flavonoid catechin (**73**) và epicatechin (**73a**) thể hiện hoạt tính chống oxy hóa và ức chế enzyme hyaluronidase tốt.

Các nghiên cứu bước đầu của nhóm tác giả về thành phần các hợp chất trao đổi thứ cấp và hoạt tính sinh học của lá cây gừa đã phân lập và xác định cấu trúc hóa học được 14 hợp chất trong đó có một flavonoid và một megastigman có cấu trúc mới. Sáu hợp chất flavonoid phân lập được, trong đó có catechin (**73**) và epicatechin (**73a**), thể hiện hoạt tính chống oxy hóa mạnh khi đánh giá bằng phương pháp ORAC. Điều này đã thể hiện sự thống nhất về kết quả giữa các nghiên cứu trong nước và các nghiên cứu trên thế giới. Tiếp tục nghiên cứu triệt để về thành phần các hợp chất trao đổi thứ cấp của lá, vỏ và rễ khí sinh cây gừa theo định hướng hoạt tính chống oxi hóa, gây độc tế bào và kháng khuẩn sẽ có triển vọng thu được nhiều kết quả tốt, góp phần làm sáng tỏ tác dụng dược lý trong y học cổ truyền cũng như định hướng khai thác, sử dụng và bảo tồn loài cây thuốc quý này ở nước ta nhằm tạo ra các sản phẩm được phẩm có giá trị phục vụ cuộc sống.

Lời cảm ơn: *Công trình được hoàn thành với sự tài trợ kinh phí của đề tài nghiên cứu cơ bản - NAFOSTED (mã số: 104.01.31.09).*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Ao C, Deba F, Tako M, Tawata S (2009) Biological activity and composition of extract from aerial root of *Ficus microcarpa* L. fil. *Int J Food Sci Technol* 44(2): 349-358.

Ao C, Higa T, Ming H, Ding YT, Tawata S (2010) Isolation and identification of antioxidant and hyaluronidase inhibitory compounds from *Ficus microcarpa* L. fil. bark. *J Enzym Inhib Med Ch* 25(3): 406-413.

Ao C, Li A, Elzaawely AA, Xuan TD, Tawata S (2008)

Evaluation of antioxidant and antibacterial activities of *Ficus microcarpa* L. fil. extract. *Food Control* 19(10): 940-948.

Awad NE, Seida AA, Hamed MA, Elbatanony MM (2011) Hypolipidaemic and antioxidant activities of *Ficus microcarpa* (L.) in hypercholesterolemic rats. *Nat Prod Res* 25(12): 1202-1207.

Nguyễn Tiến Bân, Trần Thị Phương Anh, Lê Kim Biên, Nguyễn Quốc Bình, Hà Thị Dung, Nguyễn Văn Dư, Trần Đình Đại, Nguyễn Kim Đào, Nguyễn Thị Đỏ, Nguyễn Hữu Hiến, Nguyễn Tiến Hiệp, Vũ Văn Hợp, Dương Đức Huyến, Trần Công Khánh, Nguyễn Đăng Khôi, Nguyễn Khắc Khôi, Trần Kim Liên, Phan Kế Lộc, Trần Đình Lý, Trần Ngọc Ninh, Vũ Xuân Phương, Hà Minh Tâm, Nguyễn Nghĩa Thìn, Đỗ Thị Xuyến, Arnautov NN, Averyanov LV, Budantsev AL, Dorofeev VI, Mikhailova M, Serov VP, Skvortsova NT (2003) *Danh lục các loài thực vật Việt Nam*. Tập II. Nhà xuất bản Nông nghiệp. 180-203.

Chiang YM, Chang JY, Kuo CC, Chang CY, Kuo YH (2005) Cytotoxic triterpenes from the aerial roots of *Ficus microcarpa*. *Phytochemistry* 66(4): 495-501.

Chiang YM, Kuo YH (2000) Taraxastane-type triterpenes from the aerial roots of *Ficus microcarpa*. *J Nat Prod* 63(7): 898-901

Chiang YM, Kuo YH (2001) New peroxy triterpenes from the aerial roots of *Ficus microcarpa*. *J Nat Prod* 64(4): 436-439.

Chiang YM, Kuo YH (2002) Novel triterpenoids from the aerial roots of *Ficus microcarpa*. *J Org Chem* 67(22). 7656-7661.

Chiang YM, Kuo YH (2003) Two novel α-tocopherols from the aerial roots of *Ficus microcarpa*. *Tetrahedron Lett* 44(27): 5125-5128.

Chiang YM, Su JK, Liu YH, Kuo YH (2001) New cyclopropyl-triterpenoids from the aerial roots of *Ficus microcarpa*. *Chem Pharm Bull* 49(5): 581-583.

Higa M, Yogi S, Hokama K (1987) Studies on the constituents of *Ficus microcarpa* L.f. I. Triterpenoids from the leaves. *Bull Coll Sci, University of the Ryukyu* 44: 75-86.

Higa M, Yokota K, Ogihara K, Yogi S (1996) Studies on the constituents of *Ficus microcarpa* L. f. II *Bull Coll Sci, University of the Ryukyu* 62: 45-52.

Hu Y, Wu X, Liu N, Zhang F, Lu Y, Zhang Y, Fu L (2010) Flavans with anti-HSV activity from leaves of *Ficus microcarpa* L. *Redai Yaredai Zhiwu Xuebao* 18(5): 559-563.

Kalaskar MG, Surana SJ (2011) Free radical scavenging and hepatoprotective potential of *Ficus microcarpa* L. fil. bark extracts. *J Nat Med* 65: 633-640.

Kiem PV, Cuong NX, Nhiem NX, Thu VK, Ban NK, Minh CV, Tai BH, Hai TN, Lee SH, Jang HD, Kim YH (2011) Antioxidant activity of a new *C*-glycosylflavone from the leaves of *Ficus microcarpa*. *Bioorg Med Chem Lett* 21(2): 633-637.

Kuo YH, Chiang YM (1999) Five new taraxastane-type triterpenes from the aerial roots of *Ficus microcarpa*. *Chem Pharm Bull* 47(4). 498-500.

Kuo YH, Chiang YM (2000) Six new ursane- and oleanane-type triterpenes from the aerial roots of *Ficus microcarpa*. *Chem Pharm Bull* 48(5): 593-596.

Kuo YH, Li YC (1999) Three new compounds, ficusone, ficuspirolide, and ficusolide from the heartwood of *Ficus microcarpa*. *Chem Pharm Bull* 47(3): 299-301.

Kuo YH, Lin HY (2004) Two novel triterpenes from the leaves of *Ficus microcarpa*. *Helv Chim Acta* 87(5): 1071-1076.

Lã Đình Mỗi, Trần Minh Hợi, Dương Đức Huyến, Trần Huy Thái, Ninh Khắc Bản (2005) *Tài nguyên thực vật Việt Nam - Những cây chứa các hợp chất có hoạt tính sinh học*, tập I, Nhà xuất bản Nông nghiệp: 127-129.

Laure GP, Martine HM, Greeff JM, Bessiere JM (2002) Fig volatile compounds - A first comparative study *Phytochemistry* 61(1): 61-71.

Li YC, Kuo YH (1997) Two new isoflavones from the bark of *Ficus microcarpa*. *J Nat Prod* 60(3). 292-293.

Li YC, Kuo YH (1998) A monoterpenoid and two simple phenols from heartwood of *Ficus microcarpa*. *Phytochemistry* 49(8): 2417-2419.

Li YC, Kuo YH (2000) Four new compounds, ficusal, ficusesquilignan A, B, and ficusolide diacetate from the heartwood of *Ficus microcarpa*. *Chem Pharm Bull* 48(12): 1862-1865.

Li YW, Sun ZR, Li ZY, Jin JX, Wang WQ, Yan YN (2010) Studies on the chemical constituents of *Ficus microcarpa*. *Zhong Yao Cai* 33(6): 918-920.

Li Y, Wang W, Sun Z, Bai Y, Yan Y, Jin J, Chen M (2008) Study on the chemical constituents of essential oil from *Ficus microcarpa*. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 33(1): 87-88.

Lin HY, Chiu HL, Lu TL, Tzeng CY, Lee TH, Lee CK, Shao YY, Chen CR, Chang CI, Kuo YH (2011) Ficusmicrochlorin A-C, two new methoxy lactone chlorins and an anhydride chlorin from the leaves of *Ficus microcarpa*. *Chem Pharm Bull* 59(1): 113-116

Ouyang MA, Chen PQ, Wang SB (2007) Water-soluble phenylpropanoid constituents from aerial roots of *Ficus microcarpa*. *Natural Product Research, Part A: Structure and Synthesis* 21(9): 769-774.

Ouyang MA, Kuo YH (2006) Water-soluble constituents from aerial roots of *Ficus microcarpa*. *J Asian Nat Prod Res* 8(7): 625-630.

Wang X, Liang Y, Zhu L, Xie H, Li H, He J, Pan M, Zhang T, Ito Y (2010) Preparative isolation and purification of flavone *C*-glycosides from the leaves of *Ficus microcarpa* L.f. by medium-pressure liquid chromatography, high-speed countercurrent chromatography, and preparative liquid chromatography. *J Liq Chromatogr R T* 33(4): 462-480.

Wang X, Liu K, Xu H (2009) Studies on chemical constituents of aerial roots of *Ficus microcarpa*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 34(2): 169-171.

Wu X, Hu Y, Lu Y, Zhang Y, Fu L (2008) Study on assay of the bioactive constituent (-)-epiafzelechin in the leaves of *Ficus microcarpa* L.. *Yaowu Fenxi Zazhi* 28(6): 992-995.

Xu H, Wang XM, Wei X, Li JY, Liu K (2009) new chalcone from the aerial roots of *Ficus microcarpa*. *Chin Chem Lett* 20(5): 576-578.

Ya Q, Lu W, Chen J, Tan X (2010) Chemical constituents of active part from *Ficus microcarpa*. *Tianran Chanwu Yanjiu Yu Kaifa* 22(6): 995-997.

A REVIEW OF BIOLOGICAL ACTIVITIES AND SECONDARY METABOLITES OF *FICUS MICROCARPA*

Nguyen Xuan Cuong[1], Nguyen Xuan Nhiem[1], Nguyen Phuong Thao[1], Hoang Le Tuan Anh[1], Pham Hai Yen[1], Nguyen Hoai Nam[1], Phan Van Kiem[1,*], Ninh Khac Ban[1], Chau Van Minh[1], Truong Nam Hai[2]

[1]*Institute of Marine Biochemistry*
[2]*Institute of Biotechnology*

SUMMARY

Ficus microcarpa L. f. (Vietnamese name: gừa) belongs to mulberry family - Moraceae. This is a common plant cultivated for ornament, shading and also used as traditional medicine in Vietnam and many other Asian countries. This review covers main investigations on secondary metabolites and biological activities worldwide as well as the authors' works on *F. microcarpa*. The main secondary metabolites of this plant are triterpenes (lupane, ursane, oleane, taraxastane, taraxerane, friedelane and other skeletons), phenylpropanoids, flavonoids (flavone, isoflavone, chalcone, and flavan), lignans, chlorins *etc* with some compounds having quite rare and unique structures. The main biological activities of this plant are antioxidant (DPPH radical scavenging, total antioxidant activity - ABTS, PMS–NADH system superoxide-radical scavenging, and β-carotene/linoleic acid system antioxidant assays), antibacterial (against *Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *B. brevis*, *Achromobacter polymorph*, *Mycobacterium avium*, and *Escherichia coli*), hepatoprotective (against carbon tetrachloride- and paracetamol-induced hepatotoxicities in rats), hypolipidaemic (in hypercholesterolemic rats), and cytotoxic (against human nasopharyngeal carcinoma HONE-1, oral epidermoid carcinoma KB, and colorectal carcinoma HT29 cells) activities. The authors' initial investigations resulted in the isolation and elucidation of fourteen compounds from the methanol extract of *F. microcarpa* leaves, including one new *C*-glucosylflavone, ficuflavoside (113), and one new megastigmane glycoside, ficumegasoside (114). Six isolated flavonoids exhibited significant antioxidant activity evaluating by ORAC (oxygen radical absorbance capacity) method. From the results of antioxidant activities of all compounds, it can be concluded that flavonoids having two hydroxyl groups at C-3 and C-4 in B ring appear as a strong antioxidant to donate their hydrogens or electrons to peroxyl radicals and Cu (II) ions, respectively.

Keywords *Antibacterial activity, antioxidant activity, cytotoxic activity, Ficus microcarpa, Moraceae*

* *Author for correspondence:* Tel: *84-4-37560793;* Fax: *84-4-37917054;* E-mail: *phankiem@vast.ac.vn*