Vietnam Journal of Food Control

A Scientific Journal of National Institute for Food Control
Journal homepage: http://vjfc.vn/

Research Article

Coumarin in cinnamon *(Cinnamomum cassia)* in Vietnam: Analysis of content and evaluation of influencing factors

Bui Thi Lan Phuong[1,2], Tran Hong Ngoc[3], Tran Le Hoa[4], Phi Thi Tuyet Nhung[5], Nguyen Thi Hong Nhung[5], Vu Tung Lam[2], Ngo Quang Trung[1], Nguyen Thi Kieu Anh[2*]

[1]*National Institute of Pharmaceutical Technology, Hanoi University of Pharmacy, Vietnam*
[2]*Faculty of Analytical Chemistry and Drug Quality Control, Hanoi University of Pharmacy, Vietnam*
[3]*Hanoi University of Pharmacy, Vietnam*
[4]*Lao Cai Drug Quality Control center, Lao Cai Vietnam*
[5]*Institute of Medicine and Pharmacy, Thanh Do University, Hanoi, Vietnam*

(Received: 01 Dec 2025; Revised: 04 Apr 2026; Accepted: 13 Apr 2026)

Abstract

Cinnamon is a precious medicinal herb and a widely used spice, has great economic value and is exported to many countries. Cinnamon contains many chemical components with effects such as phenylpropanoids, terpenoids, etc. However, the coumarin component in cinnamon is of interest, and some countries its use because of concerns about the potential risk of liver toxicity. Therefore, determining the coumarin content in cinnamon and evaluating influencing factors helps to use cinnamon safely and prevent risk factors. The study used 233 cinnamon bark samples harvested in March and August (lunar calendar) in some major cinnamon-growing areas, including Lao Cai (formerly Yen Bai province), Thanh Hoa, Quang Ninh, Da Nang (formerly Quang Nam province), with different thicknesses and processing methods. Determine the coumarin content in the sample by HPLC-PDA, compare the differences between data groups, and analyze ANOVA using SPSS software to evaluate the influence of factors. The results showed that the coumarin content in cinnamon bark samples ranged from 0.01 – 0.91% (95% Confidence Interval for Mean). The origin and harvest season had a statistically significant effect on the coumarin content in the samples, while the thickness and initial processing method did not affect it. Quang Ninh and Thanh Hoa cinnamon samples had low coumarin content from 0.018 – 0.092% and 0.038 – 0.090% respectively (95% Confidence Interval for Mean), the highest in Lao Cai cinnamon samples from 0.529 – 0.859% (95% Confidence Interval for Mean). Da Nang (formerly Quang Nam province) cinnamon harvested in March had a lower content of coumarin than cinnamon harvested in August. From the results obtained, it is necessary to clearly indicate the origin and harvest season in product management to contribute to ensuring food safety, as well as appropriate export orientation.

Keywords: *Coumarin, cinnamon, growing area, harvest, food safety.*

* *Corresponding author:Nguyen Thi Kieu Anh (E-mail: anhnguyenkieu@gmail.com)*
https://doi.org/10.47866/2615-9252/vjfc.4756
Copyright © 2026 The author(s). This article is licensed under CC BY-NC 4.0

Coumarin trong quế *(Cinnamomum cassia)* tại Việt Nam: Phân tích hàm lượng và đánh giá các yếu tố ảnh hưởng

Bùi Thị Lan Phương[1,2], Trần Hồng Ngọc[3], Trần Lệ Hoa[4], Phí Thị Tuyết Nhung[5], Nguyễn Thị Hồng Nhung[5], Vũ Tùng Lâm[2], Ngô Quang Trung[1], Nguyễn Thị Kiều Anh[2]

[1]Viện Công nghệ Dược phẩm Quốc gia, Trường Đại học Dược Hà Nội, Việt Nam

[2]Khoa Hóa phân tích và Kiểm nghiệm thuốc, Trường Đại học Dược Hà Nội, Việt Nam

[3]Trường Đại học Dược Hà Nội, Việt Nam

[4]Trung tâm Kiểm nghiệm tỉnh Lào Cai, Lào Cai, Việt Nam

[5]Viện Y - Dược, Trường Đại học Thành Đô, Hà Nội, Việt Nam

Tóm tắt

Quế là một dược liệu quý, đồng thời là một gia vị được dùng rộng rãi trong đời sống có giá trị kinh tế lớn và được xuất khẩu đi nhiều nước. Quế chứa nhiều thành phần hóa học có tác dụng như các phenylpropanoid, terpenoid, glycosid, … Tuy nhiên, thành phần coumarin trong quế được quan tâm và nhiều nước khuyến cáo vì lo ngại nguy cơ gây độc trên gan. Do đó, xác định và đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến hàm lượng coumarin trong quế giúp người dùng sử dụng an toàn, ngăn ngừa các yếu tố nguy cơ. Nghiên cứu sử dụng 233 mẫu vỏ quế thu hoạch tháng 3 và tháng 8 (âm lịch - ÂL) tại một số vùng trồng lớn gồm Lào Cai (Yên Bái cũ), Thanh Hóa, Quảng Ninh, Đà Nẵng (Quảng Nam cũ) với độ dày mẫu và cách sơ chế ban đầu khác nhau. Xác định hàm lượng coumarin trong mẫu bằng HPLC-PDA, so sánh sự khác biệt của nhóm dữ liệu và phân tích ANOVA bằng phần mềm SPSS để đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố đến hàm lượng coumarin trong mẫu nghiên cứu. Kết quả cho thấy, hàm lượng coumarin trong mẫu vỏ quế dao động từ 0,01 – 0,91% (Khoảng tin cậy (KTC): 95%). Vùng trồng và mùa thu hoạch ảnh hưởng đến hàm lượng coumarin trong mẫu có ý nghĩa thống kê, độ dày và cách sơ chế ban đầu không ảnh hưởng. Mẫu quế Quảng Ninh và Thanh Hóa có hàm lượng coumarin thấp từ 0,018 – 0,092% và 0,038 – 0,090% tương ứng (KTC 95%), cao nhất mẫu quế Lào Cai (Yên Bái cũ) từ 0,529 – 0,859% (KTC 95%), quế thu hoạch tháng 3 (ÂL) hàm lượng coumarin thấp hơn quế tháng 8 (ÂL) với quế Đà Nẵng (Quảng Nam cũ). Từ kết quả thu được cho thấy chỉ dẫn rõ nguồn gốc và mùa thu hoạch của sản phẩm quế là cần thiết nhằm giúp đảm bảo sử dụng thực phẩm an toàn cũng như định hướng xuất khẩu phù hợp.

Từ khóa: *coumarin, quế, vùng trồng, mùa thu hoạch, an toàn thực phẩm.*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Quế được sử dụng từ lâu đời, trong Y học cổ truyền là một trong bốn vị thuốc quý "Sâm nhung quế phụ", quế được xếp vào vị thuốc bổ; tính vị: ngọt cay, đại nhiệt; tác dụng vào cả 5 kinh: tâm, phế, thận, can, tỳ [1]. Y học hiện đại đã có rất nhiều công trình nghiên cứu tác dụng của quế và phát hiện vai trò của quế trong việc phòng chống rất nhiều bệnh như: an thần [2], chống nấm, diệt khuẩn [3], hạ đường huyết [4] ... Trong chế biến thực phẩm, quế được sử dụng với mục đích tạo mùi thơm cho món ăn, là gia vị của các món phở, nước sốt, thành phần ngũ vị hương để ướp khi chế biến một số món hầm, món nướng. Bột vỏ quế được sử dụng trong công nghiệp làm bánh để tạo hương vị. Quế ống điếu được sử dụng trong các đồ uống về mùa đông với vị ngọt tính ấm, cay dịu nhẹ. Các nghiên cứu cho thấy có nhiều thành phần hóa học có tác dụng được phân lập từ các bộ phận vỏ thân, lá, cành của cây quế. Trong đó, terpenoid là nhóm có nhiều chất nhất trong quế, phenylpropanoid là thành phần có hoạt tính sinh học với sự xuất hiện của hợp chất chính như cinnamaldehyd, acid cinnamic, eugenol … [5, 6]. Ngoài ra, trong cây còn có các hợp chất thuộc nhóm glycoside, nhóm lignan, nhóm lacton, coumarin (CM) và các hợp chất khác [5, 6].

Trong đó, CM là đối tượng được quan tâm nhiều do các lo ngại nguy cơ độc tính trên gan. Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm cho thấy độc tính ở gan do CM gây là do sự hình thành chất trung gian 3,4-epoxide qua quá trình hydroxyl hóa CM. CM tăng hoạt động của enzyme alamine aminotransferase và aspartate amino transferase trong huyết tương [7]. Ở người, quá trình hydroxyl hóa CM ở 7-hydroxyl hóa được xúc tác bởi một enzyme gan CYP2A6 có ái lực cao, đây là enzyme duy nhất chuyển hóa phản ứng này ở gan người [8, 9]. Dù cơ chế gây độc trên gan của CM chưa rõ ràng nhưng các bằng chứng thực nghiệm đã chỉ ra nguy cơ tổn thương gan rõ rệt hơn trên những đối tượng có bệnh lý nền về gan hoặc đang điều trị phối hợp nhiều loại thuốc [8, 9]. Hiện nay, an toàn thực phẩm ngày càng được quan tâm và thắt chặt quy định, các quốc gia trên thế giới đã ban

hành một số quy định về hàm lượng CM trong thực phẩm, tiêu biểu là Liên minh Châu Âu (EU) với giới hạn tối đa dao động từ 5 mg/kg đến 50 mg/kg tùy loại thực phẩm nhằm bảo vệ sức khỏe người tiêu dùng trước các độc tính trên gan [11] hay trong báo cáo của Viện Đánh giá Rủi ro Liên bang Đức (BfR) năm 2023 lại nêu ra mức tiêu thụ hàm lượng tiêu thụ CM hàng ngày có thể được chấp nhận (Tolerable Daily Intake- TDI) 0,1 mg/kg cân nặng/ ngày [12].

Tại Việt Nam, quế là cây công nghiệp có giá trị xuất khẩu cao, được canh tác trải dài từ Bắc vào Nam [1]. Do có sự chênh lệch về vĩ độ và đặc điểm độ cao so với mực nước biển nên đặc điểm khí hậu thổ nhưỡng Việt Nam có sự khác biệt giữa các vùng, khí hậu nhiệt đới ở miền Nam và gió mùa ở miền Bắc cùng với độ ẩm không khí cao. Những sự khác biệt đó ảnh hưởng đến hàm lượng CM trong vỏ quế. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu hệ thống nào đánh giá cụ thể mức độ ảnh hưởng của từng yếu tố (vùng trồng, mùa vụ, độ dày, cách sơ chế) để đưa ra khuyến cáo cho sản xuất và tiêu dùng. Xuất phát từ thực tế đó, nghiên cứu này là tiến hành với mục tiêu cụ thể: 1 – Xác định hàm lượng CM trong các mẫu vỏ quế (*Cinnamomum cassia*) bằng phương pháp HPLC-PDA; 2 – Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến hàm lượng CM trong vỏ quế gồm: cách sơ chế, mùa thu hoạch, độ dày vỏ và mùa thu hoạch. Kết quả nghiên cứu sẽ cung cấp cơ sở khoa học để định hướng quy trình thu hoạch và chế biến tối ưu, giúp kiểm soát hiệu quả rủi ro độc hại và nâng cao giá trị thương mại cũng như độ an toàn của dược liệu quế trên thị trường.

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng/Nguyên liệu nghiên cứu

233 mẫu vỏ quế thương phẩm được thu mua đúng mùa thu hoạch (tháng 3 và tháng 8 âm lịch các năm 2021, 2022, 2023) từ 4 địa phương: Lào Cai (Yên Bái cũ), Quảng Ninh, Thanh Hóa và Đà Nẵng (Quảng Nam cũ) với độ dày mẫu và cách sơ chế ban đầu khác nhau. Mẫu sau khi được thu thập, đóng gói khoảng 100 g trong túi PE kín, ghi nhãn rõ ràng, bảo quản nơi khô thoáng, tránh ánh sáng. Mẫu nghiên cứu được thực hiện một số xác nhận gồm: Mã hóa mẫu, đo bề dày mẫu. Chi tiết đặc điểm mẫu nghiên cứu được trình bày ở **Bảng 1.**

Bảng 1. *Thống kê mẫu nghiên cứu theo các mục tiêu*

Mục tiêu		Cỡ mẫu	Đặc điểm khác
Tổng số mẫu		233	
Cách sơ chế	Quế đen	48	Mẫu quế Lào Cai (Yên Bái cũ) thu hoạch tháng 8 (ÂL)
	Quế bào	30	
Mùa thu hoạch	Mùa xuân (tháng 3 ÂL)	53	Mẫu quế Đà Nẵng (Quảng Nam cũ)
	Mùa thu (tháng 8 ÂL)	49	
Vùng trồng	Lào Cai (Yên Bái cũ)	48	Mẫu vỏ quế thu hoạch tháng 8 (ÂL) của 4 vùng
	Quảng Ninh	21	
	Đà Nẵng (Quảng Nam cũ)	50	
	Thanh Hóa	32	
Độ dày		118	Mẫu vỏ quế thu hoạch tháng 8 (ÂL) của 4 vùng

2.2. Hóa chất, thiết bị

Chất chuẩn coumarin ($C_9H_6O_2$) 99,99% (H2508272, Aladdin Scientific corporation, CAS 91-64-5).

Dung môi: acetonitril (HPLC-Merck, Đức), methanol (MeOH) (HPLC-Fisher, Mỹ), acid phosphoric (PA-Merck, Đức) và nước (H_2O) siêu lọc (Trường Đại học Dược Hà Nội).

Thiết bị, dụng cụ: Các thiết bị, dụng cụ đã được hiệu chuẩn, đáp ứng yêu cầu GLP gồm: Hệ thống HPLC-PDA Shimadzu LC-40D XR (Nhật Bản) trang bị hệ thống bơm cao áp 4 kênh dung môi và detector PDA, phần

mềm Labsolution; Cột sắc ký Inertsil ODS (250 × 4,6 mm; 5 µm) (GL Sciences, Nhật Bản). Cân phân tích Mettler Toledo GF-244A, độ chính xác 0,1 mg, cân phân tích Mettler Toledo XPE105, độ chính xác 0,01 mg (Mettler Toledo, Thụy Sỹ) và các thiết bị, dụng cụ phân tích phụ trợ khác.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Chuẩn bị mẫu trước phân tích

Mẫu nghiên cứu sau khi thu thập, được làm sạch bụi bẩn và các tạp cơ học có thể có trên bề mặt mẫu. Sau khi được xác nhận và mã hóa, mẫu vỏ quế được đo độ dày và đồng nhất.

Độ dày mẫu: được đo bằng thước kẹp, mỗi mẫu được đo 3 ở vị trí trên – giữa – dưới theo chiều dọc cách đều 2 bên mép, tính kết quả trung bình. Mẫu sử dụng đánh giá độ dày phải có chiều dài hơn 10 cm và sử dụng được thước kẹp ở 3 vị trí.

Đồng nhất mẫu: Xay thô mẫu vỏ quế đã được bẻ nhỏ bằng máy xay Philip với công suất 700W. Tiếp tục xay mẫu quế trên bằng máy xay bột với công suất 850W, tốc độ quay của lưỡi dao 2800 vòng/ phút. Xay 20 giây nghỉ 30 giây. Xay đến khi toàn bộ mẫu ở dạng bột, rây qua rây số 250. Bột quế sau khi xay và rây được đóng túi hút chân không bảo quản trong tủ âm sâu ở –30°C.

2.3.2. Phương pháp định lượng coumarin trong mẫu

Nghiên cứu tham khảo phương pháp định lượng CM trong mẫu vỏ quế đã được thẩm định theo các hướng dẫn của ICH và AOAC 2016 [13], cụ thể:

Điều kiện sắc ký: Cột sắc ký Inertsil C18 (250 × 4,6 mm; 5 µm). Nhiệt độ cột 25°C. Pha động gồm acid phosphoric 0,05% (kênh A) và acetonitril (kênh B) theo chương trình gradient: 0 - 15 phút, 15 → 25% B, 15 - 21 phút: 25 → 38% B, 21 - 38 phút: 38 → 40% B, 38 - 39 phút: 40 → 15% B, 39 - 45 phút: 15% B , tốc độ dòng pha động 1,0 mL/phút. Thể tích tiêm mẫu 10 µL. Bước sóng phân tích 280 nm.

Mẫu chuẩn: dung dịch chuẩn gốc CM nồng độ chính xác khoảng 1 mg/mL được chuẩn bị trong MeOH, bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8°C, tránh ánh sáng. Dung dịch chuẩn định lượng được chuẩn bị bằng cách pha loãng chính xác dung dịch chuẩn gốc bằng hỗn hợp dung môi MeOH-H_2O (7:3) được dung dịch có nồng độ thích hợp và sử dụng ngay sau khi pha.

Mẫu thử: Cân chính xác khoảng 0,25 g bột dược liệu, cho vào bình định mức 25 mL. Thêm khoảng 20 mL hỗn hợp dung môi MeOH-H_2O (7:3), lắc nhẹ 1 phút, siêu âm 30 phút, để nguội, định mức thể tích bằng dung môi pha mẫu. Lấy khoảng 5 mL hỗn hợp thu được vào ống ly tâm và ly tâm 3000 vòng/ phút trong 5 phút. Lọc lớp dịch trong phía trên qua màng lọc 0,45 µm, tiêm sắc ký. Xác định độ ẩm của các mẫu thử: Sử dụng phương pháp Karl Fisher theo USP 2022, chuyên luận *C. cassia* Bark [14].

Hàm lượng phần trăm (HL%) CM trong mẫu thử khô kiệt được tính theo công thức sau:

$$HL\% = \frac{S_t \times V_t \times m_{ch} \times P}{S_{ch} \times V_{ch} \times m_t \times (100 - B)} \times 100\%$$

Trong đó: S_t, S_{ch} - Diện tích pic CM trên sắc ký đồ dung dịch thử và dung dịch chuẩn (mAu.s); m_t, m_{ch} - Khối lượng mẫu thử và mẫu chuẩn (mg); V_t, V_{ch} - Thể tích pha mẫu thử và mẫu chuẩn (mL); P - Hàm lượng chuẩn (%); B - Độ ẩm mẫu thử (%).

2.3.3. Phương pháp phân tích thống kê đánh giá các yếu tố ảnh hưởng

Sử dụng phần mềm SPSS 27 để thực hiện các phân tích thống kê các dữ liệu đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố đến hàm lượng CM trong mẫu vỏ quế. Đặt giả thiết H_0: khác biệt hàm lượng giữa các yếu tố không có ý nghĩa thống kê; $p > 0,05$: Chấp nhận giả thiết H_0, tức là hàm lượng không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố phân tích (khác biệt không có ý nghĩa thống kê); $p < 0,05$: Bác bỏ giả thiết H_0, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Cách lấy mẫu: Để đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố đến hàm lượng thành phần chính trong mẫu nghiên cứu, cố định các yếu tố chỉ thay đổi yếu tố đánh giá. Cụ thể mẫu dùng đánh giá các yếu tố như sau:- Cách sơ chế ban đầu: sử dụng các mẫu quế đen và quế bào của Lào Cai (Yên Bái cũ) thu hoạch vụ tháng 8 (ÂL); - Mùa thu hoạch: sử dụng các mẫu quế đen Đà Nẵng (Quảng Nam cũ) thu hoạch vụ tháng 3 (ÂL) và vụ tháng 8 (ÂL); - Độ dày vỏ: sử dụng mẫu quế vụ tháng 8 (ÂL) của 4 vùng riêng biệt; - Vùng trồng: chỉ sử dụng các mẫu quế

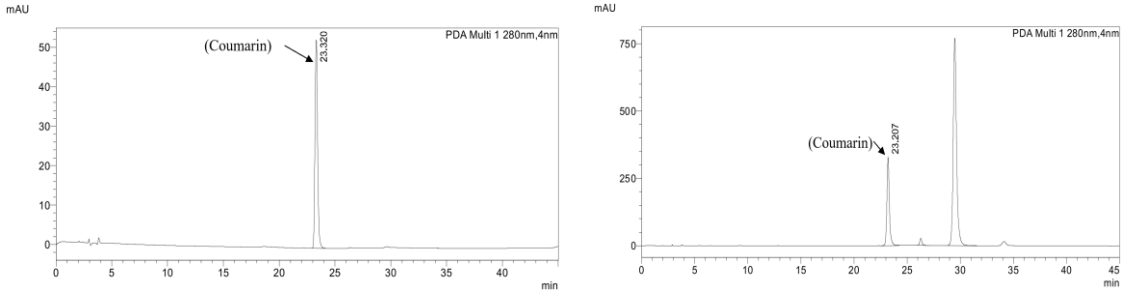
thu hoạch vụ tháng 8 (ÂL) của 4 địa phương gồm Lào Cai (Yên Bái cũ), Quảng Ninh, Thanh Hóa và Đà Nẵng (Quảng Nam cũ) (chi tiết mẫu trình bày ở **Bảng 1**).

Cách đánh giá: Ảnh hưởng của mùa thu hoạch và cách sơ chế đến hàm lượng CM trong mẫu vỏ quế: So sánh sự khác biệt trung bình nhóm dữ liệu. Ảnh hưởng của vùng trồng đến hàm lượng CM trong mẫu vỏ quế: Sử dụng phân tích phương sai ANOVA để so sánh phương sai của các nhóm dữ liệu. Ảnh hưởng của vùng trồng đến độ dày mẫu vỏ sử dụng phân tích phương sai ANOVA, sử dụng phân tích tương quan để tìm mối quan hệ giữa độ dày và hàm lượng CM trong mẫu vỏ quế. Để kiểm tra phân phối chuẩn cho các nhóm có cỡ mẫu không đồng nhất, nghiên cứu sử dụng phép kiểm Kolmogorov-Smirnov (N > 50) và Shapiro-Wilk (N < 50).

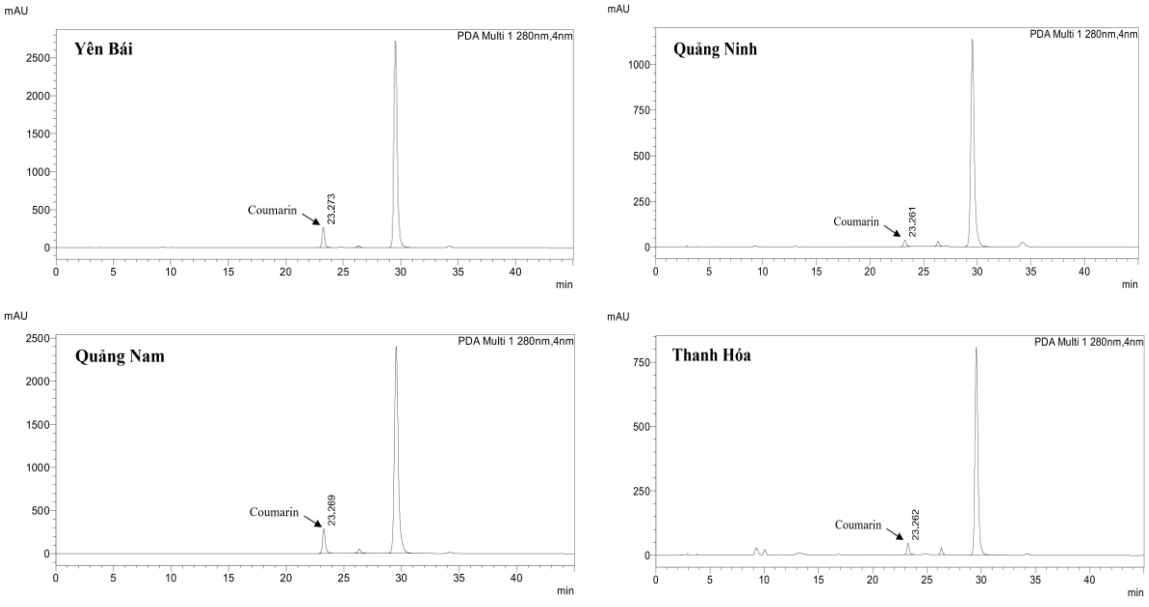
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Hàm lượng coumarin trong vỏ quế

Mẫu nghiên cứu được tiến hành phân tích theo các điều kiện ở mục 2.3. Kết quả được trình bày tóm tắt ở **Bảng 2**, **Hình 1** là sắc ký đồ của dung dịch chuẩn CM, dung dịch thử thêm chuẩn và một số mẫu thử và **Hình 2** là sắc ký đồ phân tích một số mẫu quế thu thập từ các địa phương.



Hình 1. *Sắc ký đồ dung dịch chuẩn CM (A) và mẫu quế thêm chuẩn (B)*



Hình 2. *Sắc ký đồ phân tích một số mẫu quế thu thập từ các địa phương*

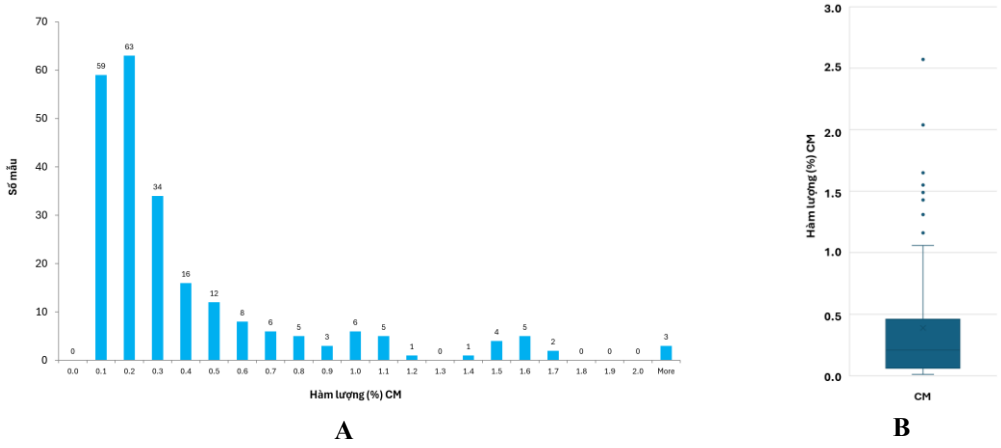
***Bảng 2**: Tóm tắt kết quả định lượng CM trong các mẫu nghiên cứu*

			Toàn bộ	**Cách sơ chế**	**Mùa thu hoạch**		**Vùng trồng**				
				Quế đen	Quế bào	Tháng 3 (ÂL)	Tháng 8 (ÂL)	Lào Cai (Yên Bái cũ)	Quảng Ninh	Đà Nẵng (Quảng Nam cũ)	Thanh Hóa
Cỡ mẫu			**233**	48	30	53	49	48	21	50	32
Hàm lượng (%) CM	Trung bình		**0,356**	0,694	0,642	0,176	0,366	0,694	0,055	0,364	0,064
	Khoảng tin cậy 95%	Mức thấp	**0,300**	0,529	0,448	0,155	0,263	0,529	0,018	0,264	0,038
		Mức cao	**0,413**	0,858	0,835	0,197	0,469	0,858	0,092	0,465	0,090
	Trung vị		**0,190**	0,550	0,524	0,166	0,216	0,550	0,030	0,220	0,040
	Phương sai		**0,189**	0,321	0,269	0,006	0,128	0,321	0,007	0,125	0,005
	Độ lệch chuẩn (SD)		**0,435**	0,567	0,518	0,076	0,357	0,567	0,081	0,354	0,072
	Giá trị nhỏ nhất		**0,010**	0,021	0,033	0,012	0,082	0,020	0,010	0,080	0,010
	Giá trị lớn nhất		**2,570**	2,570	2,150	0,364	1,660	2,570	0,370	1,660	0,350
	Khoảng tứ phân vị (IQR - Interquartile range)		**0,330**	0,715	0,749	0,107	0,199	0,718	0,030	0,168	0,073

Phân tích biểu đồ phân bố hàm lượng (**Hình 3**) các thành phần trong 233 mẫu quế trên thị trường nhận thấy hàm lượng CM dao động nhiều điều này cho thấy chất lượng dược liệu không đồng đều. 75% mẫu nghiên cứu có hàm lượng CM < 0,5%, hơn 90% mẫu có hàm lượng < 1,0% và chỉ có chưa đến 5% mẫu có hàm lượng CM > 1,5% (**Hình 3A** và thống kê ở **Bảng 3**). Kết quả phân tích biểu đồ boxplot của 233 mẫu này (**Hình 3B**) sẽ thấy sự phân bố hàm lượng CM trong mẫu vỏ quế rõ hơn. Kết quả hàm lượng CM mẫu vỏ quế tương đối tập trung vùng hàm lượng thấp, phân bố lệch phải với một số giá trị ngoại lai, khoảng tứ phân vị hẹp (IQR - Interquartile range) IQR = 0,32%, với dao động từ 0,01 - 0,91% với một số mẫu ngoại lai (khoảng 11% tổng số mẫu) đặc biệt lên đến 2,57%.

***Bảng 3**. Thống kê phần trăm số mẫu theo hàm lượng CM*

			Phần trăm (%)						
			5	10	25	50	75	90	95
Hàm lượng % CM	Toàn bộ mẫu		0,017	0,024	0,100	0,190	0,430	0,992	1,490
	Vùng trồng	Lào Cai (Yên Bái cũ)	0,069	0,130	0,265	0,545	0,985	1,523	1,670
		Quảng Ninh	0,010	0,012	0,020	0,030	0,055	0,152	0,349
		Đà Nẵng (Quảng Nam cũ)	0,090	0,100	0,140	0,200	0,253	0,457	0,956
		Thanh Hóa	0,010	0,010	0,013	0,040	0,070	0,172	0,246
	Mùa thu hoạch	Mùa tháng 3 ÂL	0,047	0,090	0,120	0,170	0,230	0,286	0,313
		Mùa tháng 8 ÂL	0,105	0,130	0,175	0,220	0,370	0,960	1,285



***Hình 3.** Biểu đồ phân bố mẫu quế theo hàm lượng CM (A) và boxplot hàm lượng CM trong mẫu nghiên cứu (B)*

3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến hàm lượng coumarin trong vỏ quế

Với mục tiêu đánh giá nguy cơ và đảm bảo an toàn thực phẩm, nghiên cứu tiến hành đánh giá các yếu tố có thể ảnh hưởng đến hàm lượng CM trong vỏ quế gồm: Cách sơ chế ban đầu, mùa thu hoạch, vùng trồng và độ dày vỏ. Để đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố đến hàm lượng thành phần chính trong mẫu nghiên cứu, cố định các yếu tố chỉ thay đổi yếu tố đánh giá. Với việc thiết kế thí nghiệm thay đổi tuần tự các yếu tố cần đánh giá, cố định các yếu tố còn lại cho thấy rõ sự khác biệt giữa các mẫu (Thiết kế thí nghiệm đơn biến - One-Variable Experiment Design). Các phân tích thống kê sử dụng trong nghiên cứu đảm bảo tính khách quan của dữ liệu. Để kiểm tra phân phối chuẩn cho các nhóm có cỡ mẫu không đồng nhất, nghiên cứu sử dụng phép kiểm Kolmogorov-Smirnov (N > 50) và Shapiro-Wilk (N < 50). Kết quả phân tích thống kê ảnh hưởng của cách sơ chế, mùa thu hoạch, vùng trồng được trình bày ở **Bảng 4**.

Bảng 4. *Kết quả phân tích thống kê ảnh hưởng các yếu tố đến hàm lượng CM*

Biến định lượng	Yếu tố ảnh hưởng		Cỡ mẫu	$P_{phân phối chuẩn}$	$P_{phi tham số}$	Phép kiểm phi tham số
Hàm lượng (%) CM	Cách sơ chế	Quế đen	48	0,000	0,797	Mann - Whitney U
		Quế bào	30	0,007		
	Mùa thu hoạch	Vụ tháng 3 (ÂL)	53	0,200	0,001	
		Vụ tháng 8 (ÂL)	49	0,000		
	4 Vùng trồng	Lào Cai (Yên Bái cũ)	48	0,000	0,000	Kruskal - Wallis
		Quảng Ninh	21	0,000		
		Đà Nẵng (Quảng Nam cũ)	50	0,000		
		Thanh Hóa	32	0,000		
	2 vùng	Quảng Ninh	21	0,000	0,706	Mann - Whitney U
		Thanh Hóa	32	0,000		
Độ dày vỏ	4 Vùng trồng	Lào Cai (Yên Bái cũ)	47	0,002	0,000	Kruskal - Wallis
		Quảng Ninh	20	0,086		
		Đà Nẵng (Quảng Nam cũ)	21	0,583		
		Thanh Hóa	30	0,044		

3.2.1. Ảnh hưởng của cách thức sơ chế

Quế thương phẩm lưu hành trên thị trường hiện nay, dạng quế thanh, có 2 loại là quế đen (vẫn nguyên lớp bần, xù xì, thường có màu xám) và quế bào (vỏ quế đã được cạo sạch lớp bần ngay sau khi thu hoạch, thường có màu nâu đặc trưng). Nghiên cứu này sử dụng 48 mẫu quế đen và 30 mẫu quế bào thu hoạch ở Lào Cai (Yên Bái cũ) vụ tháng 8 (ÂL) để đánh giá ảnh hưởng của khâu sơ chế ban đầu đến hàm lượng CM. Biểu đồ phân bố mẫu vỏ quế đen và quế bào theo hàm lượng CM được trình bày ở **Hình 4**.

Để đánh giá ảnh hưởng của cách sơ chế đến hàm lượng CM, sử dụng phương pháp so sánh 2 nhóm dữ liệu. Hàm lượng % CM trong các mẫu vỏ quế không có phân phối chuẩn (**Bảng 2**, $P_{PPC} < 0,05$) nên đánh giá sự khác biệt thông qua phép kiểm phi tham số Mann - Whitney U. Kết quả cho thấy hàm lượng CM giữa các mẫu quế bào và quế đen khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

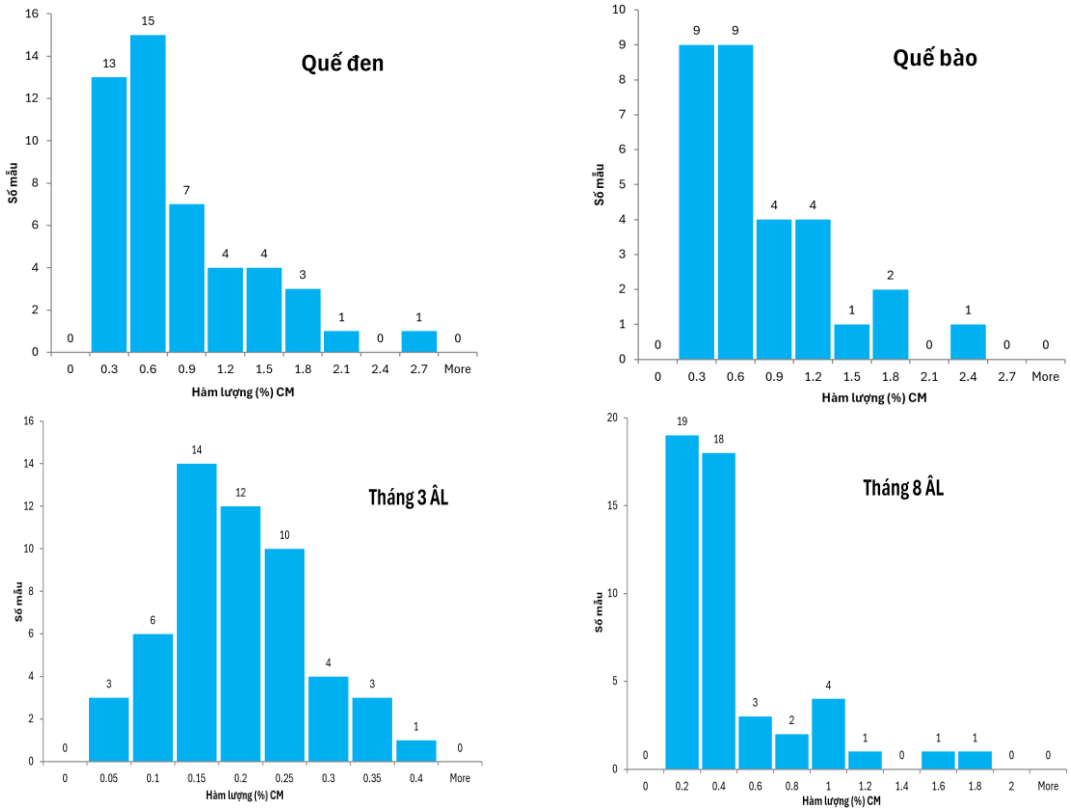
Việc sơ chế là quá trình thay đổi hình thái cảm quan và loại bỏ lớp biểu bì bên ngoài. CM là hợp chất chuyển hóa thứ cấp bền vững, được tích lũy chủ yếu trong mô mềm vỏ quế nên hành động bào vỏ hay để nguyên lớp vỏ đen không làm phát sinh phản ứng hóa học hay bay hơi hoạt chất [15]. Hàm lượng CM có thể bị ảnh hưởng bởi việc thay đổi khối lượng tổng thể của vỏ quế, tuy nhiên theo kết quả nghiên cứu việc này không ảnh hưởng đến hàm lượng CM. Điều này cho thấy khối lượng vỏ quế bị bào đi không đáng kể, và CM chủ yếu nằm ở phần mô mềm vỏ quế.

3.2.2. Ảnh hưởng của mùa thu hoạch

Quế có 2 mùa thu hoạch là tháng 3 và tháng 8 âm lịch hàng năm. Lúc này vỏ quế dễ róc ra khỏi thân cây nên việc bóc vỏ được thực hiện rất thuận lợi. Nghiên cứu sử dụng 102 mẫu vỏ quế đen của Đà Nẵng (Quảng Nam cũ) thu hoạch vào tháng 3 (ÂL) (53 mẫu) và tháng 8 (ÂL) (49 mẫu) để so sánh ảnh hưởng của mùa thu hoạch đến hàm lượng các thành phần chính trong vỏ. **Hình 4** biểu diễn phân bố mẫu vỏ quế thu hoạch mùa tháng 3 (ÂL) và tháng 8 (ÂL) theo hàm lượng CM.

Dữ liệu hàm lượng CM mẫu quế vụ tháng 3 (ÂL) (53 mẫu), $P_{PPC} > 0,05$ tuân theo phân phối chuẩn. Với vụ tháng 8 (ÂL) (49 mẫu), hàm lượng CM có $P_{PPC} \leq 0,05$ không có phân phối chuẩn (**Bảng 3**). Xét về tổng thể tập dữ liệu không có phân phối chuẩn do đó, sử dụng phép kiểm phi tham số Mann - Whitney U để kiểm tra sự khác biệt trung bình 2 nhóm. Kết quả phép kiểm cho thấy hàm lượng CM bị ảnh hưởng bởi mùa thu hoạch khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Mùa thu hoạch ảnh hưởng đến hàm lượng CM trong mẫu, với mẫu quế thu hoạch tháng 3 (ÂL) có 95% mẫu có hàm lượng CM < 0,313% trong khi mẫu quế thu hoạch tháng 8 (ÂL) chỉ có chưa đến 75% mẫu có hàm lượng CM < 0,340% và gần 10% mẫu có hàm lượng > 0,960% (**Bảng 3**, **Hình 4**).

Nghiên cứu lựa chọn mẫu quế Đà Nẵng (Quảng Nam cũ) là địa phương có sự khác biệt tương đối rõ giữa 2 mùa thu hoạch vì Đà Nẵng (Quảng Nam cũ) nằm ở khu vực Nam Trung Bộ, chịu ảnh hưởng kiểu khí hậu miền Bắc xen lẫn đặc điểm miền Nam tạo thành 2 mùa khí hậu rõ ràng. Mùa mưa thường kéo dài từ tháng 10 đến tháng 12 (dương lịch) tương đương với mùa thu hoạch vụ thu (tháng 8 ÂL), mùa khô kéo dài từ tháng 2 đến tháng 8 (ÂL) tương đương với mùa thu hoạch vụ xuân (tháng 3 ÂL). Kết quả nghiên cứu cho thấy, hàm lượng CM bị ảnh hưởng bởi mùa thu hoạch (**Bảng 2**).



Hình 4. *Biểu đồ phân bố phân bố mẫu vỏ quế theo hàm lượng CM*

3.2.3. Ảnh hưởng của vùng trồng

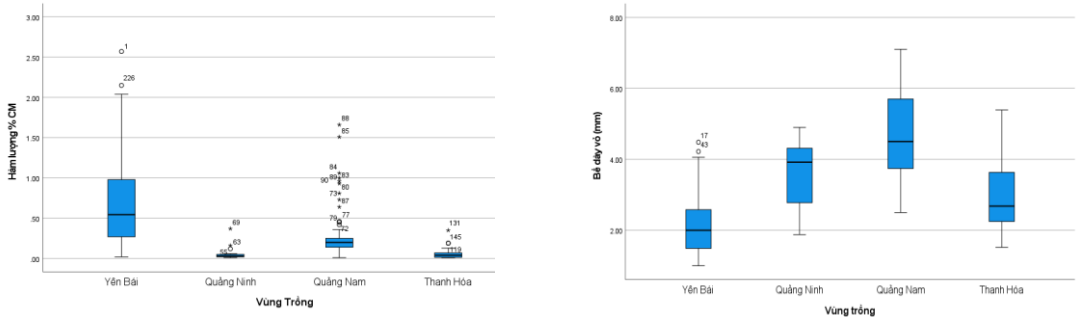
Sử dụng dữ liệu của 151 mẫu quế thu hoạch vụ tháng 8 âm lịch của 4 địa phương gồm Lào Cai (Yên Bái cũ), Quảng Ninh, Thanh Hóa và Đà Nẵng (Quảng Nam cũ). **Hình 5** biểu diễn phân bố hàm lượng các thành phần chính trong mẫu vỏ quế tại 4 vùng thu hoạch. Sử dụng phân tích thống kê phương sai ANOVA để xác định ảnh hưởng của vùng trồng đến hàm lượng các thành phần có trong vỏ quế.

Xem xét hàm lượng CM trong mẫu vỏ quế cho thấy mẫu quế Lào Cai (Yên Bái cũ) có hàm lượng CM cao nhất, hơn hẳn 3 vùng còn lại và có sự dao động lớn (**Hình 5A**). Xét trên tổng thể các mẫu tiêu chuẩn hóa, hơn 90% số mẫu có hàm lượng CM dưới 1%, tiếp theo đến quế Đà Nẵng (Quảng Nam cũ). Quế Quảng Ninh và Thanh Hóa có hàm lượng CM thấp nhất, hơn 90% số mẫu dưới mức 0,2% (**Bảng 3**). Đánh giá chất lượng quế của 2 vùng Quảng Ninh và Thanh Hóa, cho thấy mẫu quế của 2 vùng này khác nhau không có ý nghĩa thống kê (**Bảng 4**).

Kết quả đánh giá thống kê dữ liệu hàm lượng mẫu quế các vùng trồng được trình bày ở **Bảng 4** cho thấy, hàm lượng CM có $P_{PPC} < 0,05$ không có phân phối chuẩn. Phân tích dữ liệu theo phân tích phương sai ANOVA với phép kiểm phi tham số Kruskal - Walliss, kết quả hàm lượng CM của cả 4 vùng đều có $p < 0,05$ cho thấy hàm lượng các thành phần khác nhau theo vùng trồng có ý nghĩa thống kê.

Mẫu nghiên cứu được sử dụng từ 4 vùng trồng lớn gồm Lào Cai (Yên Bái cũ), Quảng Ninh, Thanh Hóa và Đà Nẵng (Quảng Nam cũ). Đây là những địa phương có diện tích vùng trồng quế lớn nhất và lâu đời trong cả nước. Các địa phương này có đặc điểm khí hậu, thổ nhưỡng khác nhau đặc trưng cho 4 vùng khí hậu của Việt Nam, cụ thể: Lào Cai (Yên Bái cũ) (Tây Bắc Bộ) có khí hậu miền núi ấm áp chịu ảnh hưởng của gió lạnh và

lũ quét; Quảng Ninh (Đông Bắc Bộ) vùng đồng bằng có thời tiết lạnh hơn với khí hậu gió mùa ẩm và thường xuyên có bão nhiệt đới; Thanh Hóa (Bắc Trung Bộ) có mùa đông ôn hòa, lượng mưa cao và mùa hè nóng bức chịu ảnh hưởng của gió phơn; Đà Nẵng (Quảng Nam cũ) (Nam Trung Bộ) có khí hậu khô với mùa đông ôn hòa và lượng mưa thấp. Những khác biệt về môi trường này ảnh hưởng đáng kể hàm lượng CM của quế (**Bảng 2**). Đặc biệt đối với mẫu quế Quảng Ninh và Thanh Hóa, hàm lượng CM thấp (**Bảng 3** và **Hình 4**), tương đương với hàm lượng CM trong các mẫu *Cinnamomum verum* đã công bố [5, 16]. Điều này cho thấy hàm lượng các thành phần không chỉ ảnh hưởng bởi loài mà còn bởi vùng trồng và phương thức canh tác (gồm lựa chọn thời điểm thu hoạch và mức độ chiếu sáng, năm trồng để thu hoạch có độ dày mong muốn).

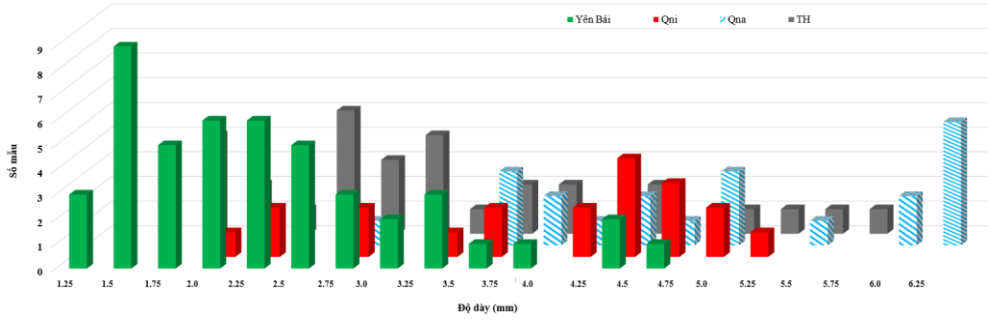


A B

Hình 5. *Biểu đồ boxplot HL % CM (A) và độ dày (B) mẫu quế theo vùng trồng*

3.2.4. Ảnh hưởng của độ dày

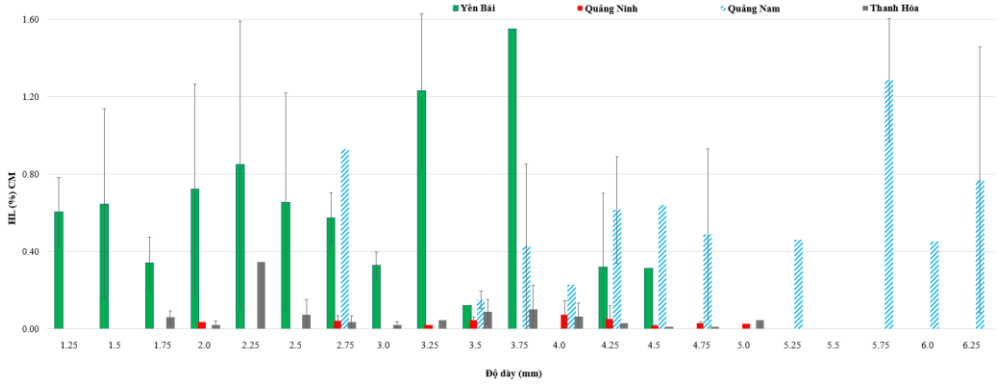
Độ dày vỏ quế phản ánh một phần tuổi cây và mức độ sinh trưởng của cây, với các cây nhiều tuổi được tiếp xúc ánh nắng nhiều thì có độ dày vỏ cao. Còn những cây ít tuổi và cây tỉa hoặc vỏ cành thì có độ dày mỏng. Ngoài ra, độ dày của vỏ còn do điều kiện sinh trưởng của từng địa phương. Đồng thời, độ dày vỏ còn phụ thuộc vào vị trí của vỏ trên cây, phần gốc cây vỏ dày, càng lên cao vỏ cây càng mỏng. Nghiên cứu sử dụng 118 mẫu vỏ quế Lào Cai (Yên Bái cũ) (47), Quảng Ninh (20), Đà Nẵng (Quảng Nam cũ) (21) và Thanh Hóa (30) thu hoạch tháng 8 âm lịch để xem xét sự liên quan giữa độ dày vỏ và hàm lượng CM. Mẫu vỏ quế của các địa phương có độ dày khác nhau. Mẫu vỏ quế Lào Cai (Yên Bái cũ) có độ dày thấp nhất, thường dao động quanh khoảng từ 1,5 - 2,5 mm, trong khi mẫu Quảng Ninh thường dao động từ 3 - 4,5 mm, quế Đà Nẵng (Quảng Nam cũ) dày nhất, dao động quanh khoảng từ 3,8 - 5,8 mm (**Hình 5B** và **Hình 6**). Độ dày mẫu vỏ quế Lào Cai (Yên Bái cũ) có $p = 0,002 < 0,05$ và Thanh hóa $p = 0,044 < 0,05$ cho thấy tập dữ liệu không có phân phối chuẩn, do đó tiến hành phân tích phương sai ANOVA với phép kiểm Kruskal - Wallis. Kết quả phân tích trình bày ở **Bảng 3** cho thấy có sự khác nhau giữa độ dày mẫu vỏ quế các vùng (khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$).



Hình 6. *Thống kê số lượng mẫu các vùng theo độ dày*

Kết quả đánh giá có sự tương quan giữa độ dày và hàm lượng CM trong mẫu vỏ quế từng vùng không nhận thấy có sự tương quan nào. Kết quả được trình bày ở **Hình 7**, cụ thể: Các mẫu vỏ quế Lào Cai (Yên Bái cũ) có độ dày nhỏ hơn 3,75 mm, hàm lượng CM tập trung chủ yếu trong khoảng từ 0,03 - 1,0%. Các mẫu quế Đà Nẵng (Quảng Nam cũ) có độ dày lớn nhất, chủ yếu trên 3,75 mm, hàm lượng CM dao động từ 0,4 - 1,2%. Các mẫu vỏ quế Quảng Ninh có độ dày chủ yếu nằm từ 3,25 - 4,75 mm. Hàm lượng CM tập trung chủ yếu mức

dưới 0,05%, việc tăng độ dày có thể làm tăng nhẹ hàm lượng CM, nhưng với các mẫu có độ dày hơn 4,00 mm có xu hướng giảm dần. Các mẫu quế Thanh Hóa có độ dày dao động khoảng 70% từ 1,50 mm đến 3,00 mm. Hàm lượng CM chủ yếu dao động quanh mức 0,05%, không nhìn thấy xu hướng. Như vậy có thể thấy, việc tăng độ dày vỏ không có xu hướng nhất định với hàm lượng CM trong mẫu. Độ dày mẫu quế thương phẩm của các địa phương cũng có sự khác biệt có ý nghĩa. Đặc biệt, vỏ quế thương phẩm Lào Cai (Yên Bái cũ) mỏng hơn hẳn so với các vùng. Khi phân tích tương quan giữa độ dày và hàm lượng CM thì không có sự tương quan giữa 2 yếu tố này, nên không thể sử dụng độ dày là một chỉ tiêu đánh giá chất lượng vỏ quế.



Hình 7. *Biểu đồ biểu diễn HL (%) CM theo độ dày trong các mẫu vỏ quế*

Kết quả nghiên cứu cho thấy hàm lượng CM phụ thuộc vào vùng trồng và mùa thu hoạch, với các mẫu tại Quảng Ninh, Thanh Hóa và thu hoạch vào tháng 3 (ÂL) hàm lượng CM thấp hơn. Theo quy định của EFSA (2008, 2012), TDI của CM là 0,1 mg/kg thể trọng [12]. Một mẫu quế có hàm lượng CM cao vẫn đảm bảo an toàn nếu được sử dụng làm gia vị với lượng nhỏ (dưới ngưỡng TDI), trong khi mẫu có hàm lượng thấp vẫn có thể gây rủi ro nếu lạm dụng trong các sản phẩm thực phẩm chức năng dài ngày. Ví dụ với một mẫu vỏ quế có hàm lượng CM 0,06% (xấp xỉ hàm lượng trung bình mẫu quế Quảng Ninh), một người trưởng thành nặng 60 kg có thể tiêu thụ an toàn khoảng 10 g bột quế mỗi ngày, trong khi mẫu quế có hàm lượng CM 0,7% (xấp xỉ hàm lượng trung bình mẫu quế Lào Cai (Yên Bái cũ)) người đó chỉ tiêu thụ khoảng 0,86 g bột quế mỗi ngày thì vẫn an toàn. Thay vì lo ngại về độc tính, người tiêu dùng có thể dựa trên dữ liệu minh bạch này để điều chỉnh lượng gia vị hoặc dược liệu trong chế độ ăn uống hàng ngày, đảm bảo không vượt quá ngưỡng tích lũy gây hại cho gan.

Việc xác định các yếu tố ảnh hưởng như mùa vụ và vùng trồng đóng vai trò là giải pháp kỹ thuật giúp nâng cao giá trị kinh tế cho chuỗi cung ứng quế Việt Nam, đặc biệt là trong việc đáp ứng các rào cản kỹ thuật của thị trường Châu Âu. Theo Chỉ thị 1334/2008/EC, EU áp đặt các giới hạn nghiêm ngặt về hàm lượng CM trong thực phẩm chế biến (từ 5 mg/kg đến 50 mg/kg tùy loại sản phẩm), dựa trên việc kiểm soát nguyên liệu đầu vào để bảo vệ người dùng khỏi việc vượt ngưỡng TDI [11]. Dữ liệu từ nghiên cứu cung cấp cơ sở để các doanh nghiệp chủ động lựa chọn thời điểm thu hoạch (ưu tiên vụ tháng 3 (ÂL)) và vùng nguyên liệu có hàm lượng thấp nhằm đảm bảo sản phẩm cuối cùng tuân thủ các quy định của thị trường định hướng xuất khẩu. Tuy nhiên, do số lượng mẫu khảo sát còn hạn chế và chưa đại diện hoàn toàn cho tính đa dạng sinh học của quế Việt Nam, các kết luận của nghiên cứu nên được xem là tài liệu tham khảo định hướng. Trong tương lai, cần có những khảo sát diện rộng và các đánh giá về phơi nhiễm thực tế tại Việt Nam để xây dựng các hướng dẫn liều dùng cụ thể, giúp dược liệu quế vừa phát huy giá trị kinh tế, vừa đảm bảo tối đa an toàn sức khỏe cộng đồng.

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã sử dụng phương pháp HPLC-PDA xác định được hàm lượng CM trong các mẫu vỏ quế (*Cinnamomum cassia*) ở Việt Nam với hơn 90% mẫu có hàm lượng CM ít hơn 1% tính theo dược liệu khô kiệt. Kết quả trên các mẫu nghiên cứu cho thấy hàm lượng CM có sự khác biệt theo nguồn gốc địa lý và mùa thu hoạch. Trong đó các mẫu thu hoạch vào tháng 3 (ÂL) và mẫu tại Quảng Ninh, Thanh Hóa ghi nhận hàm lượng CM thấp hơn so với các nhóm còn lại. Tuy nhiên, cần nhấn mạnh rằng tính an toàn khi sử dụng quế không chỉ phụ thuộc vào hàm lượng CM trong vỏ mà còn quyết định bởi liều dùng và tần suất sử dụng của người dùng cuối. Việc minh bạch thông tin vùng trồng và mùa vụ là cơ sở dữ liệu quan trọng giúp người tiêu dùng và nhà sản xuất chủ động điều chỉnh kế hoạch sử dụng, từ đó nâng cao mức độ an toàn sức khỏe. Do số

lượng mẫu trong nghiên cứu còn hạn chế và chưa đại diện hoàn toàn cho toàn bộ quần thể tại các vùng trồng, kết quả này nên được xem là tài liệu tham khảo để định hướng canh tác và sản xuất, đặc biệt là cho các lô hàng định hướng xuất khẩu sang các thị trường có tiêu chuẩn CM khắt khe như Châu Âu. Nghiên cứu trong tương lai cần mở rộng quy mô lấy mẫu để có cái nhìn tổng thể và khách quan hơn về dược liệu quế trên diện rộng

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1]. Viện Dược liệu, *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*. Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, 2006.

[2]. D. K. Pandey, R. Chaudhary, A. Dey, S. Nandy, R. M. Banik, T. Malik, and P. Dwivedi, "Current Knowledge of Cinnamomum Species: A Review on the Bioactive Components, Pharmacological Properties, Analytical and Biotechnological Studies," in *Bioactive Natural products in Drug Discovery*, J. Singh, V. Meshram, and M. Gupta Eds. Singapore: Springer Singapore, 2020, pp. 127-164.

[3]. M. Vangalapati, N. Satya, D. V. Prakash, and S. Avanigadda, "A review on pharmacological activities and clinical effects of Cinnamon species," *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences,* vol. 3, pp. 653-663, 2012.

[4]. Xuting Hao, Ziheng Jin, Ruiyu Gao, Shiming Li, Changqin Li, Lijun Liu, and Jinmei Wang, "The quality control and hypoglycemic effect of *Cinnamomi Cortex* aqueous extract," *Journal of Future Foods,* vol. 4, no. 2, pp. 167-172, 2024.

[5]. Ravindran P. N., K. Nirmal Babu, and M. Shylaja, *Cinnamon and Cassia : The genus Cinnamomum*. United State: CRC Press, 2003.

[6]. Chunling Zhang *et al.*, "*Cinnamomum cassia* Presl: A Review of Its Traditional Uses, Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology," (in e), *Molecules,* vol. 24, no. 19, 2019.

[7]. B. G. Lake, J. G. Evans, D. F. V. Lewis, and R. J. Price, "Comparison of the hepatic effects of coumarin, 3,4-dihydrocoumarin and 6-methylcoumarin in the rat," (in e), *Fd. Chem. Toxic.,* vol. 32, no. 8, pp. 743-751, 1994.

[8]. K. Abraham, F. Wöhrlin, O. Lindtner, G. Heinemeyer, and A. Lampen, "Toxicology and risk assessment of coumarin: focus on human data," *Mol Nutr Food Res,* vol. 54, no. 2, pp. 228-39, 2010.

[9]. Naohiro Iwata *et al.*, "The Relation between Hepatotoxicity and the Total Coumarin Intake from Traditional Japanese Medicines Containing Cinnamon Bark," *Front. Pharmacol,* vol. 7, p. 9, 2016.

[10]. K. Abraham, M. Pfister, F. Wöhrlin, and A. Lampen, "Relative bioavailability of coumarin from cinnamon and cinnamon-containing foods compared to isolated coumarin: A four-way crossover study in human volunteers," *Molecular Nutrition & Food Research,* vol. 55, no. 4, pp. 644-653, 2011.

[11]. *Regulation (EC) No 1334/2008 of 16 December 2008 on flavourings and certain food ingredients with flavouring properties for use in and on foods,* Official Journal of the European Union, 2008.

[12]. German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), "Cassia cinnamon with high coumarin contents: Health risk for heavy consumers," Berlin, Germany, 2023.

[13]. Bùi Thị Lan Phương *et al.*, "Định lượng đồng thời cinnamaldehyd, acid cinnamic và coumarin trong vỏ thân quế, định hướng tiêu chuẩn hoá dược liệu quế nhục," *Tạp chí Dược liệu,,* vol. 29, no. 4, pp. 222-228, 2024.

[14]. United State Pharmacopoeia, *USP 2022, Cinnamomum cassia bark*. 2022.

[15]. Y.-H. Wang, B. Avula, N. P. D. Nanayakkara, J. Zhao, and I. A. Khan, "Cassia Cinnamon as a Source of Coumarin in Cinnamon-Flavored Food and Food Supplements in the United States," *Journal of Agricultural and Food Chemistry,* vol. 61, no. 18, pp. 4470-4476, 2013.

[16]. C. Liu *et al.*, "Quantitative and fingerprint analysis of proanthocyanidins and phenylpropanoids in *Cinnamomum verum* bark, *Cinnamomum cassia* bark, and *Cassia* twig by UPLC combined with chemometrics," *European Food Research and Technology,* vol. 247, no. 11, pp. 2687-2698, 2021.