

Hoạt tính ức chế α -glucosidase của một số flavone từ lá Trứng cá (*Muntingia calabura* L.)

Lê Hữu Thọ*, Trần Thị Thanh Tâm, Đỗ Văn Nhật Trường, Nguyễn Xuân Hải, Lê Thành Phúc, Nguyễn Anh Thy, Nguyễn Thị Thanh Mai



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

TÓM TẮT

Bệnh đái tháo đường loại 2 là một trong những bệnh rối loạn chuyển hóa hay gặp nhất, và gây ra nhiều biến chứng nguy hiểm. Việc ức chế α -glucosidase bằng thuốc có nguồn gốc tự nhiên là một trong những phương pháp điều trị được sử dụng rộng rãi để ổn định lượng đường huyết sau bữa ăn. Đặc biệt, thành phần flavonoid đã được chứng minh có tiềm năng trong điều trị bệnh đái tháo đường loại 2. Trong nghiên cứu này, khảo sát thành phần hóa học cao chiết methanol của lá Trứng cá (*Muntingia calabura* L.) đã phân lập được 4 hợp chất flavone gồm izalpinin (**1**), 5-hydroxyl-3,7-dimethoxyflavone (**2**), techtochrysin (**3**) và methylgnaphaliin (**4**) đã được phân lập bằng các phương pháp sắc ký. Cấu trúc hóa học của các hợp chất này được xác định dựa vào phân tích dữ liệu phổ NMR kết hợp so sánh tài liệu tham khảo. Tất cả 4 hợp chất đều có khả năng ức chế α -glucosidase phụ thuộc vào nồng độ thử nghiệm. Trong đó hợp chất izalpinin (**1**) và 5-hydroxyl-3,7-dimethoxyflavone (**2**) có hoạt tính ức chế α -glucosidase với giá trị IC_{50} lần lượt là 61,4 và 156,1 μ M, mạnh hơn chất đối chứng dương acarbose ($IC_{50} = 214.5 \mu$ M). Dựa vào mối tương quan cấu trúc của các hợp chất flavone và hoạt tính ức chế α -glucosidase cho thấy sự có mặt nhóm thế hydroxyl hoặc methoxyl tại vị trí carbon olefin C-3 có khả năng làm tăng hoạt tính trong khi sự xuất hiện nhóm methoxyl tại vị trí carbon thơm C-8 làm giảm mạnh hoạt tính. Nghiên cứu này đã góp phần bổ sung vào bộ dữ liệu hợp chất tự nhiên và hoạt tính sinh học về cây thuốc Việt Nam có khả năng điều trị bệnh đái tháo đường.

Từ khoá: Trứng cá, *Muntingia calabura* L., flavone, α -glucosidase

MỞ ĐẦU

Đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh về rối loạn chuyển hóa mãn tính của tuyến tụy, đặc trưng bởi mức đường huyết tăng cao với rối loạn chuyển hóa carbohydrate, chất béo và protein. Bệnh có thể dẫn đến các biến chứng nghiêm trọng ảnh hưởng đến các cơ quan chính trong cơ thể như mắt, thận, thần kinh, tim và mạch máu, cuối cùng có thể dẫn đến tử vong.¹ Một trong những phương pháp điều trị bệnh (chủ yếu là ĐTĐ loại 2) hiệu quả hiện nay là sử dụng thuốc ức chế quá trình phân hủy carbohydrate trong thức ăn thành đường để giảm thiểu sự tăng cao đường huyết thông qua việc ức chế α -glucosidase.² α -Glucosidase thuộc nhóm enzyme xúc tác các phản ứng thủy phân được tìm thấy trong biểu mô của ruột non.³ Enzyme này xúc tác quá trình cắt đứt liên kết 1,4- α -D-glucoside khỏi chất nền để tạo thành α -D-glucose. Bằng cách ức chế α -glucosidase, quá trình thủy phân các oligosaccharide giảm dẫn tới sự trì hoãn tốc độ hấp thu glucose vào máu. Điều này giúp giảm sự gia tăng glucose trong máu sau bữa ăn và tránh các biến chứng đái tháo đường về sau.⁴ Việc tìm kiếm các hoạt

chất ức chế α -glucosidase từ tự nhiên được quan tâm lớn, đặc biệt là nhóm hợp chất flavonoid có hoạt tính ức chế α -glucosidase rất mạnh, mạnh hơn hoạt chất acarbose – là thuốc điều trị bệnh ĐTĐ hiện nay.^{5,6} Nghiên cứu trước đây cho thấy lá Trứng cá (*Muntingia calabura* L.) chứa hàm lượng flavonoid cao,⁷⁻¹⁰ và chiết xuất từ loài này có khả năng điều trị bệnh đái tháo đường rất hiệu quả.^{11,12} Tuy nhiên, các nghiên cứu sâu tìm hiểu về thành phần hoạt chất có khả năng ức chế α -glucosidase còn rất hạn chế.

Cây Trứng cá có tên khoa học là *Muntingia calabura* L., thuộc họ Côm, còn có tên khác là Mật sâm.¹³ Đây là loài duy nhất trong chi *Muntingia* và được trồng phổ biến ở những vùng nhiệt đới, ở Ấn Độ và Đông Nam Á như Malaysia, Indonesia, Philippine và Việt Nam.¹⁴ Trong y học cổ truyền một số nước trên thế giới, lá Trứng cá được dùng để điều trị các bệnh loét dạ dày, ĐTĐ, giảm sưng tuyến tiền liệt và giảm đau đầu.^{14,15} Một số nghiên cứu cao ethanol lá Trứng cá an toàn với liều lên tới 5000 mg/kg,¹⁶ và có nhiều hoạt tính sinh học nổi bật như kháng oxy hoá, kháng viêm, chống lại hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS-CoV-2) và gây độc một số tế bào ung thư như ung thư đại tràng (P-

Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, Việt Nam

Liên hệ

Lê Hữu Thọ, Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, Việt Nam

Email: lhtho@hcmus.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 30-8-2021
- Ngày chấp nhận: 04-01-2022
- Ngày đăng: 09-02-2022

DOI: 10.32508/stdjns.v6i1.1118



Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Trích dẫn bài báo này: Thọ L H, Tâm T T T, Trường D V N, Hải N X, Phúc L T, Thy N A, Mai N T T. **Hoạt tính ức chế α -glucosidase của một số flavone từ lá Trứng cá (*Muntingia calabura* L.).** *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 6(1):1856-1863.

388 và HT-29), ung thư tuyến giáp vú (MCF-7) và ung thư máu (HL-60).^{8-10,17} Tại Việt Nam, ba hợp chất flavonoid gồm kaempferol, tiliroxid, kaempferol 3-O-(6''-O-galloyl)- β -D-glucopyranosid đã được phân lập cùng với các nghiên cứu về khả năng kháng khuẩn, kháng nấm và kháng oxy hóa của chúng.^{18,19} Nghiên cứu này định hướng phân lập các hợp chất flavonoid từ lá Trứng cá (*M. calabura*) và đánh giá khả năng điều trị hoạt tính ức chế α -glucosidase của chúng.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu

Lá Trứng cá trưởng thành được thu hái tại thành phố Hồ Chí Minh vào tháng 05/2017 và được định danh bởi bởi TS. Đặng Lê Anh Tuấn, khoa Sinh học – Công Nghệ Sinh Học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM. Mẫu lá Trứng cá (MDC-9002) được lưu giữ tại Bộ môn Hóa dược, khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM. Sau khi thu hái, mẫu lá được phơi khô, xay nhỏ thu được 3,0 kg. Độ ẩm sau khi phơi là 10.2%.

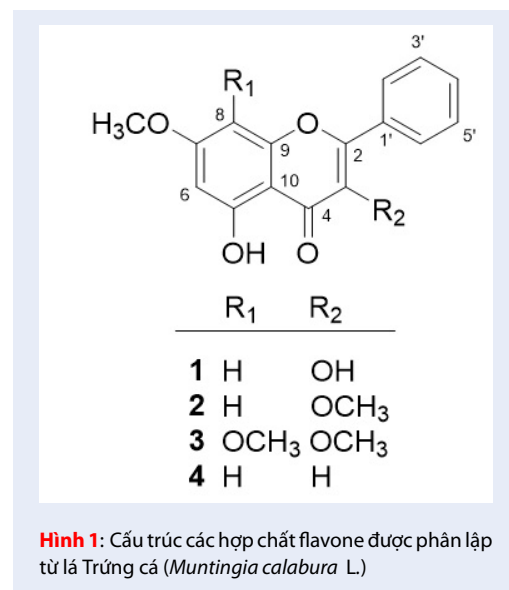
Hóa chất và thiết bị

Máy ghi phổ cộng hưởng từ hạt nhân Bruker-500 MHz với dung môi $CDCl_3$, CD_3COCD_3 có chứa chất nội chuẩn TMS. Máy quang phổ hấp thụ phân tử UV-VIS Shimadzu 1800. Silica gel pha thường, bản mỏng silica gel pha thường từ Merck. Các dung môi *n*-hexane, toluene, chloroform, ethyl acetate, ethanol và methanol từ Scharlau với độ tinh khiết > 99%. α -Glucosidase from *Saccharomyces cerevisiae*, 4-nitrophenyl β -D-glucopyranoside (NP-G), Na_2CO_3 , Na_2HPO_4 và NaH_2PO_4 từ Sigma-Aldrich.

Chiết xuất và phân lập

Từ 3,0 kg mẫu lá Trứng cá khô, tiến hành cắt nhỏ và chiết Soxhlet lần lượt với các dung môi có độ phân cực tăng dần *n*-hexane, ethyl acetate, methanol. Các dịch trích được cô quay dưới áp suất kém thu hồi dung môi thu được các cao thô *n*-hexane (143,8 g), ethyl acetate (139,1 g) và methanol (286,0 g). Cao EtOAc được tiến hành sắc ký cột pha thường với hệ dung môi giải ly là *n*-hexane-acetone (0–100% acetone) thu được 13 cao phân đoạn lần lượt là A (15,7 g), B (9,2 g), C (1,4 g), D (3,0 g), E (447,5 mg), F (2,5 g), G (2,8 g), H (9,7 g), I (7,2 g), J (3,2 g), K (2,7 g), L (30,2 g), M (17,9 g). Tiến hành kỹ thuật sắc ký lớp mỏng kết hợp khả năng hiện hình bằng thuốc thử H_2SO_4 20% cho thấy phân đoạn C và E tách tốt và có xuất hiện vết màu vàng đặc trưng của hợp chất flavonoid nên được chọn để khảo sát thành phần hóa học. Phân đoạn C tiến hành sắc ký cột hấp phụ trên silica gel pha thường với hệ

dung môi giải ly *n*-hexane- $CHCl_3$ (0–100% $CHCl_3$) thu được 7 phân đoạn gồm C1 (219,9 mg), C2 (28,9 mg), C3 (48,8 mg), C4 (322,6 mg), C5 (527,4 mg), C6 (206,8 mg), C7 (191,2 mg). Từ phân đoạn C5 (527,4 mg) tiến hành sắc ký cột silica gel pha thường với hệ dung môi giải ly *n*-hexane- $CHCl_3$ (0–80% $CHCl_3$) thu được hợp chất 2 (280,3 mg). Phân đoạn C4 tiến hành sắc ký cột silica gel pha thường với hệ dung môi giải ly *n*-hexane-EtOAc (0–80% EtOAc) và tiếp tục sắc ký bản mỏng điều chế với hệ dung môi giải ly toluene- $CHCl_3$ (5:5) thu được hợp chất 1. Phân đoạn C6 tiến hành sắc ký cột silica gel pha thường với hệ dung môi giải ly *n*-hexane-acetone (0–80% acetone) nhiều lần thu được hợp chất 4 (22,4 mg). Phân đoạn E được tiến hành sắc ký cột hấp phụ trên silica gel pha thường với hệ dung môi giải ly *n*-hexane-EtOAc (0–80% EtOAc) thu được 5 phân đoạn gồm E1 (59,2 mg), E2 (116,6 mg), E3 (52,9 mg), E4 (57,2 mg), E5 (106,1 mg). Tiến hành sắc ký cột silica gel pha thường phân đoạn E2 với hệ dung môi giải ly *n*-hexane-EtOAc (0–60% EtOAc) và sau đó là *n*-hexane- $CHCl_3$ (0–60% EtOAc) thu được hợp chất 3 (3,4 mg) (Hình 1).



Quy trình thử hoạt tính ức chế α -glucosidase

Quy trình thử hoạt tính ức chế α -glucosidase được thực hiện bằng phương pháp trắc quang dựa trên mô hình của Kim et al.²⁰ Các mẫu thử nghiệm được pha trong dung môi DMSO với nồng độ 0,1 g/mL và pha loãng bằng dung dịch đệm thành các nồng độ (μ M) thử nghiệm. Thêm 25 mL α -glucosidase 0,2 U/mL vào 525 mL mẫu được pha trong dung dịch đệm phosphate 0,01 M, pH 7, lắc đều, ủ trong 5 phút tại nhiệt

độ 37⁰C. Tiếp tục thêm 25 mL dung dịch chất nền - nitrophenyl- α -D-glucopyranoside 3 mM và ủ trong 30 phút tại 37⁰C để phản ứng xảy ra. Sau khi ủ, thêm 375 mL Na₂CO₃ 0,1 M để ngừng phản ứng và đo mật độ quang tại bước sóng 401 nm. Mỗi mẫu thử được thực hiện tại 5 nồng độ khảo sát 250, 100, 50, 25 và 10 μ M. Khả năng ức chế α -glucosidase được đánh giá thông qua giá trị phần trăm ức chế I (%).

$$I(\%) = \frac{A_{control} - A_{test}}{A_{control}} \times 100$$

Trong đó:

$A_{control}$: Giá trị mật độ quang của dung dịch không chứa mẫu khảo sát.

A_{test} : Giá trị mật độ quang của dung dịch chứa mẫu khảo sát.

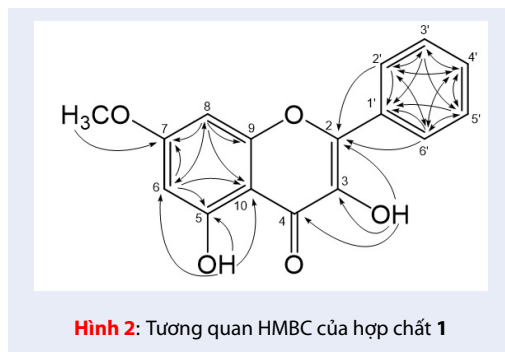
Dựa trên phần trăm ức chế tại các nồng độ khác nhau của mẫu thử, đánh giá khả năng ức chế α -glucosidase của mẫu thử thông qua giá trị IC₅₀. Giá trị IC₅₀ được định nghĩa là nồng độ của một mẫu thử mà tại đó nó có thể ức chế được 50% α -glucosidase. Quy trình sử dụng acarbose là chất đối chứng dương.

Tất cả các thí nghiệm được thực hiện hoàn toàn ngẫu nhiên, lặp lại 3 lần. Phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm Microsoft Excel 365. Sử dụng phương pháp phân tích phương sai một chiều (ANOVA), kết quả được tính dựa trên giá trị trung bình với độ lệch chuẩn $p < 0,05$ cho thấy ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Hợp chất **1** có dạng hình kim, màu vàng nhạt, tan tốt trong dung môi CHCl₃. Phổ ¹H-NMR của hợp chất **1** ở vùng trường thấp xuất hiện tín hiệu của 7 proton thơm trong đó có 2 proton thơm ghép *meta* [δ_H 6,49 (1H; d; $J = 2,2$ Hz; H-8)] và [δ_H 6,36 (1H; d; $J = 2,2$ Hz; H-6)]; 5 proton thơm ghép cặp với nhau [δ_H 8,20 (2H; dd; $J = 1,4$ và 8,7 Hz; H-2' và H-6')], [δ_H 7,53 (2H; m; H-3' và H-5')] và [δ_H 7,47 (1H; like-t; $J = 7,3$ Hz H-4')]. Vậy hợp chất **1** có sự xuất hiện của 1 vòng benzene bốn nhóm thế và 1 vòng benzene một nhóm thế. Ngoài ra còn có sự xuất hiện tín hiệu của 1 nhóm hydroxyl kiềm nổi [δ_H 12,70 (1H; s, 5-OH)] và 1 nhóm hydroxyl tự do [δ_H 6,69 (1H; s; 3-OH)]. Ở vùng trường cao có sự xuất hiện tín hiệu proton của một nhóm methoxyl [δ_H 3,87 (3H; s, 7-OCH₃)] (Bảng 1). Phổ ¹³C-NMR của hợp chất **1** xuất hiện tín hiệu của 16 carbon. Trong đó ở vùng trường thấp có 1 carbon carbonyl của ketone [δ_C 175,6; C-4]; 3 carbon thơm tứ cấp gắn oxygen [δ_C 166,2; C-7], [δ_C 161,1; C-5], [δ_C 157,2; C-9]; 2 carbon thơm tứ cấp [δ_C 130,9; C-1'] và [δ_C 104,2; C-10]; 7 carbon thơm tam cấp [δ_C 130,4; C-4'], [δ_C 128,8; C-3'; C-5'], [δ_C

127,8; C-2'; C-6'], [δ_C 98,2; C-6], [δ_C 92,4; C-8]; 2 carbon olefin gắn oxygen [δ_C 145,4; C-2] và [δ_C 136,8; C-3]. Ngoài ra, ở vùng trường cao xuất hiện tín hiệu 1 carbon methoxyl [δ_C 56,0; 7-OCH₃] (Bảng 2). Từ dữ liệu phổ ¹H-NMR và ¹³C-NMR cho thấy hợp chất **1** có cấu trúc của một flavone với 1 nhóm methoxyl và 2 nhóm hydroxyl. Phân tích dữ liệu phổ HSQC và HMBC của hợp chất **1** cho thấy nhóm hydroxyl tự do được xác định tại vị trí C-3 thông qua tương quan HMBC của 3-OH với C-4, C-3 và C-2; nhóm hydroxyl kiềm nổi được xác định tại vị trí C-5 thông qua tương quan HMBC của 5-OH với C-5, C-6 và C-10; nhóm methoxyl được xác định tại vị trí C-7 thông qua tương quan HMBC của 7-OCH₃ với C-7 (Hình 2). Tiến hành tra cứu dữ liệu phổ của hợp chất **1** với tài liệu tham khảo hợp chất 3,5-dihydroxyl-7-methoxyflavone cho thấy có sự tương đồng²¹. Vì vậy, cấu trúc của hợp chất **1** được xác định là 3,5-dihydroxyl-7-methoxyflavone.



Hợp chất **2** có dạng hình kim, màu vàng nhạt, tan tốt trong dung môi acetone và CHCl₃. Phổ ¹H-NMR của hợp chất **2** ở vùng trường thấp xuất hiện tín hiệu của 7 proton thơm gồm 2 proton thơm ghép *meta* [δ_H 6,67 (1H; d; $J = 2,2$ Hz; H-8)] và [δ_H 6,34 (1H; d; $J = 2,2$ Hz; H-6)]; 5 proton thơm ghép cặp theo với nhau [δ_H 8,10 (2H; m; H-2'; H-6')] và [δ_H 7,58 (3H; m; H-3'; H-4' và H-5')]. Điều này xác nhận hợp chất **2** có sự xuất hiện của 1 vòng benzene bốn nhóm thế và 1 vòng benzene một nhóm thế. Ngoài ra còn có sự xuất hiện tín hiệu của 1 nhóm hydroxyl kiềm nổi [δ_H 12,63 (1H; s, 5-OH)]. Ở vùng trường cao xuất hiện tín hiệu 6 proton của 2 nhóm methoxyl [δ_H 3,89 (3H; s; 3-OCH₃)] và [δ_H 3,92 (3H; s; 7-OCH₃)] (Bảng 1). Phổ ¹³C-NMR của hợp chất **2** xuất hiện tín hiệu của 17 carbon. Trong đó ở vùng trường thấp có 1 carbon carbonyl nhóm ketone [δ_C 178,9; C-4]; 3 carbon thơm tứ cấp gắn oxygen [δ_C 165,9; C-7], [δ_C 161,9; C-5], [δ_C 157,1; C-9]; 2 carbon thơm tứ cấp [δ_C 131,0; C-1'] và [δ_C 105,9; C-10]; 7 carbon thơm tam cấp [δ_C 130,6; C-4'], [δ_C 128,6; C-3'; C-5'], [δ_C 128,4; C-2'; C-6'], [δ_C

97,8; C-6], [δ_C 92,1; C-8]; 2 carbon olefin gắn oxygen [δ_C 155,9; C-2] và [δ_C 139,5; C-3]. Ngoài ra ở vùng trường cao xuất hiện tín hiệu 2 carbon methoxyl [δ_C 59,7; 3-OCH₃] và [δ_C 55,6; 7-OCH₃] (Bảng 2). Phân tích dữ liệu phổ 1D-NMR của hợp chất 2 cho thấy cũng có cấu trúc của một flavone tương tự hợp chất 1 ở nhiều tín hiệu. Ngoại trừ có sự mất đi của 1 tín hiệu của proton nhóm hydroxyl (δ_H 6,69 ppm, 3-OH) ở hợp chất 1 và thay vào đó là sự xuất hiện thêm tín hiệu proton của 1 nhóm methoxyl (δ_H 3,89 ppm, 3-OCH₃ và δ_C 59,7 ppm, 3-OCH₃). Tiến hành tra cứu dữ liệu phổ của hợp chất 2 với tài liệu tham khảo của hợp chất izalpinin cho thấy có sự tương đồng.^{22,23} Vì vậy, cấu trúc của hợp chất 2 được xác định là izalpinin.

Hợp chất 3 có dạng hình kim, màu vàng nhạt, tan tốt trong dung môi CHCl₃. Phổ ¹H-NMR của hợp chất 3 ở vùng trường thấp xuất hiện tín hiệu của 5 proton thơm ghép cặp với nhau [δ_H 8,15 (2H; m; H-2', H-6')], [δ_H 7,53 (3H; m; H-3', H-4' và H-5')]; 1 proton thơm cô lập [δ_H 6,43 (1H; s; H-6)]. Điều này cho phép xác nhận hợp chất 3 có sự xuất hiện 1 vòng benzene năm nhóm thế và 1 vòng benzene một nhóm thế. Ngoài ra còn có sự xuất hiện tín hiệu proton của một hydroxyl kiềm nối [δ_H 12,42 (1H; s; 5-OH)]. Ở vùng trường cao có sự xuất hiện tín hiệu 9 proton của 3 nhóm methoxyl [δ_H 3,88 (3H; s; 3-OCH₃)], [δ_H 3,95 (3H; s; 7-OCH₃)] và [δ_H 3,91 (3H; s; 8-OCH₃)] (Bảng 1). Phổ ¹³C-NMR của hợp chất 3 xuất hiện tín hiệu của 18 carbon. Trong đó ở vùng trường thấp có 1 carbon carbonyl nhóm ketone [δ_C 179,3; C-4]; 4 carbon thơm tứ cấp gắn oxygen [δ_C 148,7; C-9], [δ_C 157,4; C-5], [δ_C 158,5; C-7], [δ_C 129,0; C-8]; 2 carbon thơm tứ cấp [δ_C 105,5; C-10] và [δ_C 130,7; C-1']; 6 carbon thơm tam cấp, [δ_C 95,5; C-6], [δ_C 128,4; C-2', C-6'], [δ_C 131,0; C-4'], [δ_C 128,7; C-3', C-5']; 2 carbon olefin [δ_C 155,8; C-2] và [δ_C 139,5; C-3]. Ngoài ra ở vùng trường cao xuất hiện tín hiệu 3 carbon methoxyl [δ_C 60,4; 3-OCH₃], [δ_C 61,7; 8-OCH₃] và [δ_C 56,4; 7-OCH₃] (Bảng 2). Phân tích dữ liệu phổ 1D-NMR của hợp chất 3 cũng có cấu trúc của một flavone tương tự hợp chất 2 ở nhiều tín hiệu. Ngoại trừ có sự mất đi một tín hiệu proton thơm (δ_H 6,67 ppm, H-8; δ_C 92,1 ppm, C-8) ở hợp chất 2 và thay vào đó là sự xuất hiện thêm tín hiệu 3 proton của 1 nhóm methoxyl (δ_H 3,91 ppm, 8-OCH₃; δ_H 61,7 ppm, 8-OCH₃ và δ_C 129,0 ppm, C-8) ở hợp chất 3. Tiến hành tra cứu dữ liệu phổ của hợp chất 3 với tài liệu tham khảo của hợp chất methylgnaphaliin cho thấy có sự tương đồng.²⁴ Vì vậy, cấu trúc của hợp chất 3 được xác định là methylgnaphaliin.

Hợp chất 4 có dạng hình kim, màu vàng nhạt, tan tốt trong dung môi CHCl₃. Phổ ¹H-NMR của hợp chất 4 ở vùng trường thấp xuất hiện tín hiệu của 7 proton

thơm gồm 2 proton thơm ghép *meta* với nhau [δ_H 6,49 (1H; d; $J = 2,3$ Hz; H-8)] và [δ_H 6,36 (1H; d; $J = 2,3$ Hz; H-6)]; 5 proton thơm ghép cặp mới nhau [δ_H 7,87 (2H; m; H-2'; H-6') và [δ_H 7,51 (3H; m; H-3'; H-4'; H-5')]. Điều này cho phép xác nhận hợp chất 4 có sự xuất hiện 1 vòng benzene bốn nhóm thế và 1 vòng benzene một nhóm thế. Ngoài ra còn có sự xuất hiện tín hiệu proton olefin cô lập [δ_H 6,65 (1H; s; H-3)]; 1 tín hiệu proton nhóm hydroxyl kiềm nối [δ_H 12,70 (1H; s; 5-OH)]. Ở vùng trường cao có sự xuất hiện tín hiệu proton của một nhóm methoxyl [δ_H 3,87 (3H; s; 7-OCH₃)] (Bảng 1). Phổ ¹³C-NMR của hợp chất 4 xuất hiện tín hiệu của 16 carbon. Trong đó ở vùng trường cao có 1 carbon carbonyl nhóm ketone [δ_C 182,6; C-4]; 3 carbon thơm tứ cấp gắn oxygen [δ_C 162,3; C-9], [δ_C 164,1; C-5], [δ_C 165,7; C-7]; 2 carbon thơm tứ cấp [δ_C 105,9; C-10] và [δ_C 131,9; C-1']; 7 carbon thơm tam cấp [δ_C 92,8; C-8], [δ_C 98,3; C-6], [δ_C 126,4; C-2', C-6'], [δ_C 131,4; C-4'], [δ_C 129,2; C-3', C-5']; 2 carbon olefin [δ_C 157,9; C-2] và [δ_C 105,8; C-3]. Ngoài ra ở vùng trường cao xuất hiện tín hiệu 1 carbon methoxyl [δ_C 55,9; 7-OCH₃]. Phân tích dữ liệu phổ 1D-NMR của hợp chất 4 cho thấy cũng có cấu trúc của một flavone tương tự hợp chất 1 ở nhiều tín hiệu. Ngoại trừ có sự mất đi 1 tín hiệu proton của nhóm hydroxyl tự do (δ_H 6,69 ppm, 3-OH và δ_C 136,8 ppm, C-3) ở hợp chất 1 và thay vào đó là sự xuất hiện thêm tín hiệu của proton olefin (δ_H 6,65 ppm, H-3 và δ_C 105,8 ppm, C-3) ở hợp chất 4. Tiến hành tra cứu dữ liệu phổ của hợp chất 4 và tài liệu tham khảo của hợp chất techtochrysin cho thấy có sự tương đồng.²⁵ Vì vậy, cấu trúc của hợp chất 4 được xác định là techtochrysin.

Tiến hành thử hoạt tính ức chế α -glucosidase của 4 hợp chất phân lập được từ cao EtOAc của lá Trứng cá. Kết quả được cho thấy cả bốn hợp chất đều có hoạt tính phụ thuộc vào nồng độ thử nghiệm từ 250-50 μ g/mL, trong đó hợp chất 1, 2 có hoạt tính ức chế α -glucosidase mạnh với giá trị IC₅₀ lần lượt là 61,4 và 156,1 μ M, mạnh hơn chất đối chứng dương acarbose (IC₅₀ = 214,5 μ M). Trong khi đó, hợp chất 4 có hoạt tính ức chế với giá trị IC₅₀ 219,5 μ M và hợp chất 3 có hoạt tính yếu (IC₅₀ > 250 μ M). Bên cạnh đó, hợp chất 4 có hoạt tính mạnh tương đương với chất đối chứng dương và hợp chất 3 có hoạt tính yếu tại các nồng độ thử nghiệm (Bảng 3). Nghiên cứu cho thấy sự hiện diện các nhóm thế hydroxyl hoặc methoxyl tại vị trí C-3 có khả năng làm tăng hoạt tính. Đặc biệt, nhóm hydroxyl tại vị trí C-3 làm tăng mạnh hoạt tính so với nhóm methoxyl (1 >> 2 > 3). Trong khi đó, sự xuất hiện nhóm methoxyl tại vị trí C-8 làm giảm mạnh hoạt tính (3 < 4) (Hình 3).

Bảng 1: Dữ liệu phổ ¹H-NMR (500 MHz; δ_H (J tính bằng Hz)) của hợp chất 1-4

Vị trí	Hợp chất			
	1 ^a	2 ^b	3 ^a	4 ^a
3				6,65 (s)
6	6,39 (d; 2,2)	6,34 (d; 2,2)	6,43 (s)	6,36 (d; 2,3)
8	6,51 (d; 2,2)	6,67 (d; 2,2)		6,49 (d; 2,3)
2', 6'	8,20 (dd; 1,4 và 8,7)	8,10 (m)	8,15 (m)	7,87 (m)
3', 5'	7,53 (m)	7,58 (m)	7,53 (m)	7,51 (m)
4	7,47 (like-t; 7,3)	7,58 (m)	7,53 (dd; 2,0 và 7,25)	7,51 (m)
3-OH	6,69 (s)			
5-OH	11,66 (s)	12,63 (s)	12,42 (s)	12,70 (s)
3-OCH ₃		3,92 (s)	3,88 (s)	
7-OCH ₃	3,89 (s)	3,89 (s)	3,95 (s)	3,87 (s)
8-OCH ₃			3,91 (s)	

^a: Phổ đo trong dung môi CDCl₃

^b: Phổ đo trong dung môi CD₃COCD₃

Bảng 2: Dữ liệu phổ ¹³C-NMR (125 MHz; δ_C (J tính bằng Hz)) của hợp chất 1-4

Vị trí	Hợp chất				Vị trí	Hợp chất			
	1 ^a	2 ^b	3 ^a	4 ^a		1 ^a	2 ^b	3 ^a	4 ^a
2	145,4	155,9	155,8	157,9		127,8	128,4	128,4	126,4
3	136,8	139,5	139,5	105,8	3	128,8	128,6	128,7	129,2
4	175,6	178,9	179,3	182,6	4	130,4	130,6	131,0	131,4
5	161,1	161,9	157,4	164,1	5	128,8	128,6	128,7	129,2
6	98,2	97,8	95,5	98,3	6	127,8	128,4	128,4	126,4
7	166,2	165,9	158,5	165,7	3-OCH ₃		55,6	60,4	
8	92,4	92,1	129,0	92,8	7-OCH ₃	56,0	59,7	56,4	55,9
9	157,2	157,1	148,7	162,3	8-OCH ₃			61,7	
10	104,2	105,9	105,5	105,9					
1	130,9	131,0	130,7	131,9					

^a: Phổ đo trong dung môi CDCl₃

^b: Phổ đo trong dung môi CD₃COCD₃

KẾT LUẬN

Bảng phương pháp sắc ký cột kết hợp sắc ký bản mỏng trên cao EtOAc của lá Trứng cá, chúng tôi đã phân lập được 4 hợp chất flavone là izalpinin (1), 5-hydroxyl-3,7-dimethoxyflavone (2), techtochrysin (3) và methylgnaphaliin (4). Cấu trúc hóa học của các hợp chất này được xác định dựa vào phân tích phổ NMR kết hợp so sánh tài liệu tham khảo. Kết quả thử hoạt tính sinh học cho thấy 4 hợp chất đều có khả năng ức chế α-glucosidase phụ thuộc nồng độ thử nghiệm. Trong đó hợp chất 1, 2 có hoạt tính ức chế α-glucosidase mạnh hơn chất đối chứng dương

acarbose với giá trị IC₅₀ lần lượt là 61,4 và 156,1 μM. Dựa vào thực nghiệm cho thấy sự có mặt nhóm thế hydroxyl hoặc methoxyl tại vị trí C-3 có khả năng làm tăng hoạt tính trong khi sự xuất hiện nhóm methoxyl tại vị trí C-8 làm giảm mạnh hoạt tính. Nghiên cứu này đã bổ sung thêm dữ liệu quốc gia về cây thuốc Việt Nam có khả năng điều trị bệnh đái tháo đường loại 2.

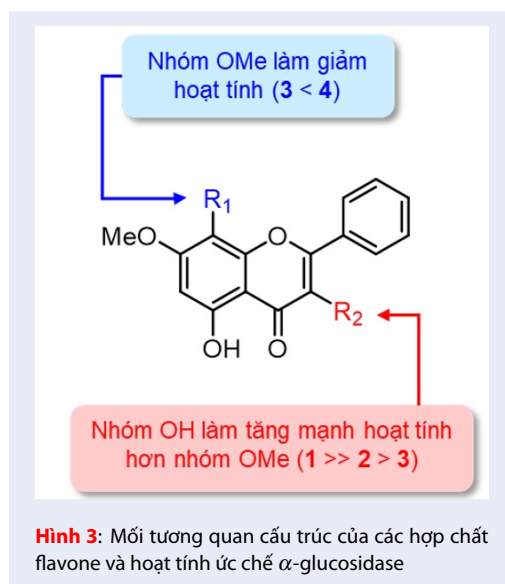
LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được tài trợ bởi Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh (ĐHQG-HCM) trong khuôn khổ

Bảng 3: Kết quả thử hoạt tính ức chế α -glucosidase các hợp chất flavone (1-4) từ lá Trứng cá

Hợp chất	Phần trăm ức chế I (%)					IC50 (μ M)
	250 (μ M)	100 (μ M)	50 (μ M)	25 (μ M)	10 (μ M)	
Izalpinin (1)	*	69,6 \pm 1,0	43,6 \pm 1,6	30,8 \pm 2,2	25,7 \pm 1,7	61,4
5-hydroxyl-3,7-dimethoxyflavone (2)	74,34 \pm 0,70	41,54 \pm 0,89	14,9 \pm 1,2	13,1 \pm 1,5	10,0 \pm 2,0	156,1
Methylgnaphaliin (3)	42,36 \pm 0,70	39,07 \pm 1,3	16,6 \pm 1,1	–	–	> 250
Techtochrysin (4)	54,8 \pm 1,6	31,18 \pm 0,76	8,4 \pm 1,8	–	–	219,5
Acarbose ^a	59,8 \pm 1,2	21,2 \pm 2,2	9,8 \pm 1,4	3,2 \pm 1,7	–	214,5

Kết quả I (%) được tính dựa trên giá trị trung bình với độ lệch chuẩn n = 3, cho thấy sự khác biệt các giá trị phần trăm ức chế giữa các nồng độ trong một mẫu thử nghiệm ý nghĩa thống kê (p < 0,05).
 – Không thể hiện hoạt tính ức chế.
 * Không thử nghiệm, kết quả này không ảnh hưởng đến giá trị IC50.
^a Chất đối chứng dương.



Chương trình mã số NCM2020-18-01

DANH MỤC VIẾT TẮT

- ¹H-NMR: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của ¹H.
- ¹³C-NMR: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của ¹³C.
- ĐTĐ: Đái tháo đường
- HSQC: Phổ tương quan hạt nhân giữa ¹³C và ¹H thông qua 1 liên kết.
- HMBC: Phổ tương quan hạt nhân giữa ¹³C và ¹H thông qua 2, 3 liên kết.
- NP-G: 4-Nitrophenyl β -D-glucopyranoside

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả cam đoan không có bất kỳ xung đột lợi ích nào trong bài nghiên cứu này.

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Đỗ Văn Nhật Trường và Lê Thành Phúc thu hái mẫu và điều chế cao chiết, Trần Thị Minh Tâm phân lập các hợp chất, Lê Hữu Thọ giải cấu trúc các hợp chất và viết bản thảo bài báo, Nguyễn Xuân Hải, Nguyễn Anh Thy thử hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase, Nguyễn Thị Thanh Mai phân bố cực và chỉnh sửa bản thảo chi tiết. Tất cả các tác giả đã đọc và chấp nhận bản thảo cuối cùng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sonia TA, Sharma CP. Oral delivery of insulin. Netherlands: Elsevier; 2014;
2. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2014;37(Supplement 1):S81-S90;PMID: 24357215. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>.
3. Chiba S. Molecular mechanism in α -glucosidase and glucoamylase. Bioscience, biotechnology, and biochemistry. 1997;61(8):1233-1239;PMID: 9301101. Available from: <https://doi.org/10.1271/bbb.61.1233>.
4. Kumar S, Narwal S, Kumar V, Prakash O. α -Glucosidase inhibitors from plants: A natural approach to treat diabetes. Pharmacognosy reviews. 2011;5(9):19-24;PMID: 22096315. Available from: <https://doi.org/10.4103/0973-7847.79096>.
5. Tadera K, Minami Y, Takamatsu K, Matsuoka T. Inhibition of α -glucosidase and α -amylase by flavonoids. Journal of nutritional science and vitaminology. 2006;52(2):149-153;PMID: 16802696. Available from: <https://doi.org/10.3177/jnsv.52.149>.
6. Proença C, Freitas M, Ribeiro D, Oliveira EF, Sousa JL, Tomé SM, et al. α -Glucosidase inhibition by flavonoids: an in vitro and in silico structure-activity relationship study. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry. 2017;32(1):1216-1228;PMID: 28933564. Available from: <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1368503>.
7. Buhian WPC, Rubio RO, Valle DL, Martin-Puzon JJ. Bioactive metabolite profiles and antimicrobial activity of ethanolic extracts from Muntingia calabura L. leaves and stems.

- Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2016;6(8):682-685; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.06.006>.
8. Su B-N, Park EJ, Vigo JS, Graham JG, Cabieses F, Fong HH, et al. Activity-guided isolation of the chemical constituents of *Muntingia calabura* using a quinone reductase induction assay. *Phytochemistry*. 2003;63(3):335-341; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(03\)00112-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(03)00112-2).
 9. Chen J-J, Lee H-H, Duh C-Y, Chen I-S. Cytotoxic chalcones and flavonoids from the leaves of *Muntingia calabura*. *Planta medica*. 2005;71(10):970-973; PMID: 16254834. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-2005-871223>.
 10. Ayesha S, Premakumari K, Roukiya S. Antioxidant activity and estimation of total phenolic content of *Muntingia calabura* by colorimetry. *International Journal of ChemTech Research*. 2010;2(1):205-208;
 11. Syahara S, Harahap U, Widyawati T. Activity of *Muntingia calabura* leaves ethanolic extract on glucose and insulin blood levels in streptozotocin-induced rat. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 2019;7(4):8-11; Available from: <https://doi.org/10.22270/ajprd.v7i4.552>.
 12. Aligita W, Susilawati E, Sukmawati IK, Holidayanti L, Riswanti J. Antidiabetic activities of *Muntingia calabura* L. leaves water extract in type 2 diabetes mellitus animal models. *The Indonesian Biomedical Journal*. 2018;10(2):165-70; Available from: <https://doi.org/10.18585/inabj.v10i2.405>.
 13. Hồ PH. Cây cỏ Việt Nam. TP. Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Trẻ; 2003. 432-461 p;
 14. Zakaria ZA, Sulaiman MR, Jais AMM, Somchit MN, Jayaraman KV, Balakhrisnan G, et al. The antinociceptive activity of *Muntingia calabura* aqueous extract and the involvement of l-arginine/nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway in its observed activity in mice. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2006;20(4):365-372; PMID: 16867020. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2006.00412.x>.
 15. Zakaria ZA, Mustapha S, Sulaiman MR, Jais AMM, Somchit MN, Abdullah FC. The antinociceptive action of aqueous extract from *Muntingia calabura* leaves: the role of opioid receptors. *Medical Principles and Practice*. 2007;16(2):130-136; PMID: 17303949. Available from: <https://doi.org/10.1159/000098366>.
 16. Ibrahim IAA, Abdulla MA, Abdelwahab SI, Al-Bayaty F, Majid N. Leaves extract of *Muntingia calabura* protects against gastric ulcer induced by ethanol in Sprague-dawley rats. *Clinical and Experimental Pharmacology*. 2012;5:2161-1459; Available from: <https://doi.org/10.4172/2161-1459.S5-004>.
 17. Ansori ANM, Kharisma VD, Solikhah TI. Medicinal properties of *Muntingia calabura* L.: A Review. *Research Journal of Pharmacy Technology*. 2021;14(8):4509-4512; Available from: <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.00784>.
 18. Bích DT, Dung HNT, Ngọc TK, Hiệp LP, Bá NV. Khảo sát hoạt tính chống oxy hóa và ức chế vi khuẩn gây bội nhiễm mụn trứng cá của lá trứng cá (*Muntingia calabura* L.). *Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ*. 2019;91-97; Available from: <https://doi.org/10.22144/ctu.jsi.2019.012>.
 19. Hồng LTT, Lẹo VV. Chiết xuất, phân lập một số flavonoid từ lá Trứng cá (*Muntingia calabura* L., Muntingiaceae). *Tạp chí Dược học*. 2018;58(9):54-56;
 20. Kim K, Nam K, Kurihara H, Kim S. Potent α -glucosidase inhibitors purified from the red alga *Grateloupia elliptica*. *Phytochemistry*. 2008;69(16):2820-2825; PMID: 18951591. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.09.007>.
 21. Tashmatov Z, Eshbakova K, Bobakulov KM. Chemical components of the aerial part of *Scutellaria schachristanica*. *Chemistry of Natural Compounds*. 2011;47(3):440-441; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9955-8>.
 22. Iinuma M, Kakuto Y, Tanida N, Tanaka T, Lang FA. Unusual biflavonoids in the farinose exudate of *Pentagramma triangularis*. *Phytochemistry*. 1997;44(4):705-710; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(96\)00597-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(96)00597-3).
 23. Reinecke MG, Minter DE, Jia Q. Carbon NMR assignment for gnaphaliin 7-methyl ether. *Magnetic Resonance in Chemistry*. 1994;32(12):788-789; Available from: <https://doi.org/10.1002/mrc.1260321214>.
 24. Phụng NKP. Phương pháp cô lập hợp chất hữu cơ. TP. Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Đại học Quốc gia TP. Hồ Chí Minh; 2007;
 25. Guzmán-Gutiérrez SL, Nieto-Camacho A, Castillo-Arellano JI, Huerta-Salazar E, Hernández-Pasteur G, Silva-Miranda M, et al. Mexican propolis: A source of antioxidants and anti-inflammatory compounds, and isolation of a novel chalcone and ϵ -caprolactone derivative. *Molecules*. 2018;23(2):334-339; PMID: 29415430. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules23020334>.

α -glucosidase inhibitory effect of flavones from the leaves of *Muntingia calabura* L.

Tho Huu Le*, Tam Thanh Thi Tran, Truong Nhat Van Do, Hai Xuan Nguyen, Phuc Thanh Le, Thy Anh Nguyen, Mai Thanh Thi Nguyen



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is one of the most common metabolic disorders and causes dangerous complications. The inhibition of α -glucosidase by drugs of natural origin is one of the therapeutic methods that has been used widely for stabilizing postprandial hyperglycemia. Especially, the potential effects of flavonoids in diabetes mellitus have been studied. In this study, the composition investigation of the methanol extract of the leaves of *Muntingia calabura* L. led to four flavone compounds, including izalpinin (**1**), 5-hydroxyl-3,7-dimethoxyflavone (**2**), techtochrysin (**3**), and methylgnaphaliin (**4**). The chemical structures of these compounds were determined based on analysis of NMR spectral data and reference comparisons. Four compounds exhibited the α -glucosidase inhibitory effect in a concentration-dependent manner. Compounds izalpinin (**1**) and 5-hydroxyl-3,7-dimethoxyflavone (**2**) have the α -glucosidase inhibitory activity with IC_{50} values of 61.4 and 156.1 μM , respectively, that is more potent than acarbose ($IC_{50} = 214.5 \mu M$). The relationship of the flavone structural and α -glucosidase inhibitory activity showed that a hydroxyl or methoxyl substituent at the olefinic carbon C-3 is likely to increase the activity. In contrast, the presence of methoxyl at the aromatic carbon C-8 strongly reduces the activity. This study has contributed to the natural ingredient and bioactive dataset of Vietnamese medicinal plants for diabetic treatment.

Key words: Trung ca, *Muntingia calabura* L., flavone, α -glucosidase

Faculty of Chemistry, University of Science, VNU-HCM, Vietnam

Correspondence

Tho Huu Le, Faculty of Chemistry, University of Science, VNU-HCM, Vietnam

Email: lhtho@hcmus.edu.vn

History

- Received: 30-8-2021
- Accepted: 04-01-2022
- Published: 09-02-2022

DOI : 10.32508/stdjns.v6i1.1118



Copyright

© VNUHCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Cite this article : Le T H, Tran T T T, Do T N V, Nguyen H X, Le P T, Nguyen T A, Nguyen M T T. α -glucosidase inhibitory effect of flavones from the leaves of *Muntingia calabura* L.. *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 6(1):1856-1863.

Tạp chí Phát triển Khoa học và Công nghệ Đại học Quốc gia Tp. Hồ Chí Minh



Tạp chí Phát triển Khoa học và Công nghệ

ISSN: 1859-0128

Hình thức xuất bản: In và trực tuyến

Hình thức truy cập: Truy cập mở (Open Access)

Ngôn ngữ bài báo: Tiếng Anh

Tỉ lệ chấp nhận đăng 2021: 72%

Phí xuất bản: Miễn phí

Thời gian phản biện: 43 ngày

Lập chỉ mục (Indexed): Google Scholar, Scilit



SCAN ME



**Tạp chí Phát triển Khoa học và Công nghệ -
Khoa học Tự nhiên**

ISSN: 2588-106X

Hình thức xuất bản: In & trực tuyến

Hình thức truy cập: Truy cập mở

Ngôn ngữ bài báo: Tiếng Việt

Tỉ lệ chấp nhận đăng 2021: 75%

Phí xuất bản: Miễn phí

Thời gian phản biện: 30-45 ngày

Lập chỉ mục (Indexed): Google Scholar, Scilit



SCAN ME



**Tạp chí Phát triển Khoa học và Công nghệ -
Kỹ thuật và Công nghệ**

ISSN: 2615-9872

Hình thức xuất bản: In & trực tuyến

Hình thức truy cập: Truy cập mở

Ngôn ngữ bài báo: Tiếng Việt

Tỉ lệ chấp nhận đăng 2021: 61%

Phí xuất bản: Miễn phí

Thời gian phản biện: 50 ngày

Lập chỉ mục (Indexed): Google Scholar, Scilit



SCAN ME



**Tạp chí Phát triển Khoa học và Công nghệ -
Kinh tế-Luật và Quản lý**

ISSN: 2588-1051

Hình thức xuất bản: In & trực tuyến

Hình thức truy cập: Truy cập mở

Ngôn ngữ bài báo: Tiếng Việt

Tỉ lệ chấp nhận đăng 2021: 65%

Phí xuất bản: Miễn phí

Thời gian phản biện: 45 ngày

Lập chỉ mục (Indexed): Google Scholar, Scilit



SCAN ME



**Tạp chí Phát triển Khoa học và Công nghệ -
Khoa học Xã hội và Nhân văn**

ISSN: 2588-1043

Hình thức xuất bản: In & trực tuyến

Hình thức truy cập: Truy cập mở

Ngôn ngữ bài báo: Tiếng Việt

Tỉ lệ chấp nhận đăng 2021: 62%

Phí xuất bản: Miễn thu phí đối với tác giả là CBVC của ĐHKHXHNV, ĐHQG-HCM; Tác giả khác: 500.000 VNĐ/bài

Thời gian phản biện: 75 ngày

Lập chỉ mục (Indexed): Google Scholar, Scilit



SCAN ME



**Tạp chí Phát triển Khoa học và Công nghệ -
Khoa học Trái đất và Môi trường**

ISSN: 2588-1078

Hình thức xuất bản: In & trực tuyến

Hình thức truy cập: Truy cập mở

Ngôn ngữ bài báo: Tiếng Việt và tiếng Anh

Tỉ lệ chấp nhận đăng 2021: 87%

Phí xuất bản: liên hệ tòa soạn

Thời gian phản biện: 45 ngày

Lập chỉ mục (Indexed): Google Scholar, Scilit



SCAN ME



**Tạp chí Phát triển Khoa học và Công nghệ -
Khoa học Sức khỏe**

ISSN: 2734-9446

Hình thức xuất bản: In & trực tuyến

Hình thức truy cập: Truy cập mở

Ngôn ngữ bài báo: Tiếng Việt

Tỉ lệ chấp nhận đăng 2021: 70%

Phí xuất bản: Miễn phí

Thời gian phản biện: 30 ngày

Lập chỉ mục (Indexed): Google Scholar, Scilit



SCAN ME

Tạp chí Phát triển Khoa học và Công nghệ, Đại học Quốc gia Tp.HCM

25 năm xuất bản học thuật (1997-2022)

Tòa soạn: Nhà điều hành Đại học Quốc gia Tp.HCM, P. Linh Trung, TP. Thủ Đức, TP. HCM

Email: stgj@vnuhcm.edu.vn; tcptkcn@vnuhcm.edu.vn; Website: <http://www.scienceandtechnology.com.vn>