

# NGHIÊN CỨU HỢP CHẤT FLAVONOID TỪ CAO ETHYL ACETAT CHIẾT TỪ CÂY LÁ ĐẮNG (*VERNONIA AMYGDALINA DELILE*) MỘC Ở ĐỒNG NAI

## STUDY ON FLAVONOIDS OF ETHYL ACETATE EXTRACT FROM *VERNONIA AMYGDALINA DELILE* IN DONG NAI

Đinh Diệu Quyên<sup>1</sup>, Hoàng Thúy Hiền<sup>2</sup>, Đoàn Văn Viên<sup>3</sup>, Ngô Văn Cường<sup>4\*</sup>

Khoa Dược, Trường Đại học Lạc Hồng, Đồng Nai, Việt Nam

<sup>1</sup>dieuquyen116@gmail.com, <sup>2</sup>hoangthuyhien.bhdn@gmail.com, <sup>3</sup>vanviendoan@gmail.com,

<sup>4</sup>vancuong283@gmail.com

Received: 13<sup>th</sup> August 2020; Accepted: 29<sup>th</sup> September 2020

**TÓM TẮT.** Lá của *Vernonia amygdalina* Delile, mọc ở Đồng Nai, Việt Nam (tên bản ngữ là “Lá đắng”). Theo dân gian, chúng được dùng chữa giun sán, sốt rét, nhuận tràng và điều trị vết thương). Khoảng 5 kg lá khô này đã được chiết ngấm kiệt với cồn 70%. Cao cồn toàn phần thu được được lắ phân bố với các dung môi tăng dần độ phân cực như *n*-hexan; cloroform; ethyl acetat và *n*-butanol. Các nghiên cứu định tính hóa học từ cao chiết ethyl acetat cho thấy có anthranoid, flavonoid, chất khử, polyphenol và các chất saponin. Sau đó, dịch chiết ethyl acetat này được tách qua sắc ký cột và thu được hai hợp chất VA-1 và VA-2. Các chất này đã được xác định cấu trúc hóa học bằng cách so sánh dữ liệu MS và dữ liệu phổ NMR của chúng với dữ liệu được công bố trên các tạp chí khoa học, VA-1 và VA-2 đã được xác định tương ứng là apigenin và luteolin.

**TỪ KHOÁ:** Lá đắng, *Vernonia amygdalina*, flavonoid, apigenin, luteolin

**SUMMARY.** The leaves of *Vernonia amygdalina* Delile, grow in Dong Nai, Vietnam (the native name is “La dang.” Traditionally, they are used as an anti-helminth, anti-malarial, laxative, and for the topical treatment of wounds). About 5 kg of these dried leaves have been percolated with 70% alcohol. The resulting total alcohol extract is partitioned by distributed solvents of increasing polarization such as *n*-hexane; chloroform; ethyl acetate and *n*-butanol. Chemical qualitative studies from ethyl acetate extract showed that there are anthranoids, flavonoids, reducing agents, polyphenols and saponins. This ethyl acetate extract was then separated by column chromatography and two compounds VA-1 and VA-2 were obtained. These substances have been chemically determined by comparing MS data and their NMR spectral data with data published in scientific journals, VA-1 and VA-2 have been identified as apigenin and luteolin, respectively.

**KEY WORDS:** *Vernonia amygdalina*, flavonoid, apigenin, luteolin

### 1. GIỚI THIỆU

Lá đắng *Vernonia amygdalina* Delile tại Nigeria và một số nước châu Phi được sử dụng để chữa giun sán, sốt rét, nhuận tràng và điều trị vết thương...<sup>[1]</sup>. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy trong cây có sự hiện diện của các hợp chất flavonoid, steroid, saponin...<sup>[2]</sup>. Cây vốn có nguồn gốc từ châu Phi<sup>[1,2]</sup> và được du nhập vào nước ta. Tại Đồng Nai cây sinh trưởng rất nhanh, được trồng nhiều trở thành một cây thuốc quen thuộc. Đề tài được thực hiện nhằm góp phần làm sáng tỏ thành phần hóa học cao ethyl acetat của cây Lá đắng ở Đồng Nai.

### 2. ĐỐI TƯỢNG – PHƯƠNG PHÁP

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nguyên liệu thử nghiệm: lá của cây Lá đắng được thu hái tại Biên Hòa, tỉnh Đồng Nai vào tháng 8 năm 2019. Mẫu được lưu trữ PGS.TS. Trương Thị Đẹp định danh có tên khoa học là *Vernonia amygdalina* Delile thuộc họ Cúc - Asteraceae. Mẫu nghiên cứu được lưu giữ tại Bộ môn Dược liệu, Khoa Dược, Đại học Lạc Hồng với mã số LDVA.01.19.

Đối tượng nghiên cứu: phân đoạn ethyl acetat của dịch chiết cồn 70% từ lá cây Lá đắng Đồng Nai.

Trang thiết bị nghiên cứu: gồm 2 thiết bị chính là phổ khối (*ESI-MS*) được thực hiện trên máy ALIGENT 1100

MC-LSD Trap của Viện Công nghệ hóa học. Và phổ cộng hưởng từ hạt nhân: <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-CPD, DEPT, HSQC, HMBC, COSY được đo trong dung môi DMSO-d<sub>6</sub> trên máy Bruker AM 500 FT-NMR spectrometer của Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

#### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

##### Chiết xuất và tách phân đoạn các cao toàn phần

Lá cây sau khi thu hái được rửa sạch, phơi âm can 48 giờ rồi tiếp tục sấy ở nhiệt độ 70 °C trong 8 giờ. Lá khô được xay thành bột thô.

5 kg bột dược liệu được chiết bằng phương pháp ngấm kiệt với 70 lít cồn 70%, cô thu hồi dung môi thu được cao lỏng toàn phần. Cao toàn phần (TP) được hòa tan với một lượng nước cất vừa đủ sau đó lắ phân bố lần lượt với các dung môi: *n*-hexan, chloroform, ethyl acetat, *n*-butanol. Thu hồi dung môi thu được: cao *n*-hexan (cao Hex), cao cloroform (cao CF), cao ethyl acetat (cao EA), cao *n*-butanol (cao nBu) và phần cao nước. Hiệu suất chiết được trình bày trong Bảng 2.

##### Định tính sơ bộ

Định tính sơ bộ các nhóm chất trong cao ethyl acetat Lá đắng bằng các phản ứng hóa học thường quy<sup>[3]</sup> được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1.** Định tính các nhóm hợp chất trong cao

STT	Nhóm chất	Phản ứng/Thuốc thử
		Tạo tủa với các thuốc thử
1	Alcaloid	Mayer, Dragendorff, Bouchardat
2	Coumarin	Tăng huỳnh quang trong kiểm ở UV 365 nm
3	Anthranoid	Phản ứng Borntrager
4	Flavonoid ( $\gamma$ -pyrol)	Phản ứng Cyanidin
5	Anthocyanosid	HCl/KOH
6	Proanthocyanidin	HCl/t <sup>o</sup>
7	Chất khử	Phản ứng với TT Fehling
8	Polyphenol	Màu xanh với FeCl <sub>3</sub> 1%
9	Tanin	Tạo tủa với gelatin muối
10	Saponin	Tạo bọt khi lắc
11	Acid hữu cơ	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> khan

### Phân lập các hợp chất tinh khiết

Mẫu thử: 30 g cao từ phân đoạn ethyl acetat (độ ẩm 18,67%) được phân lập bằng sắc ký cột cổ điển.

Điều kiện sắc ký: cột sắc ký bằng thủy tinh 6 cm x 65 cm; pha tĩnh: 450 g silica gel pha thuận (Merck – Đức), cỡ hạt 0,040 - 0,060 mm; dung môi pha động: cloroform - ethyl acetat với độ phân cực tăng dần.

Các phân đoạn rửa giải được kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng trên bản mỏng trắng sẵn silica gel F254 (Merck), phát hiện vết bằng cách soi đèn UV 2 bước sóng 254 nm, 365 nm, nhúng thuốc thử vanillin sulphuric (TT VS), nhúng thuốc thử FeCl<sub>3</sub> 5%/cồn. Các phân đoạn có thành phần tương tự nhau được gom lại. Ở các phân đoạn xuất hiện tủa, tách riêng phần dịch và phần tủa. Các tủa thu được được tinh chế bằng phương pháp hòa tan trong dung môi thích hợp rồi để kết tinh lại ở ngăn mát tủ lạnh ở 5 °C. Tiến hành quá trình hòa tan - kết tinh lại nhiều lần để thu được hợp chất tinh khiết.

Độ tinh khiết của chất được kiểm tra sơ bộ bằng sắc ký lớp mỏng. Chất được đánh giá sơ bộ là tinh khiết nếu chỉ cho một vết trên sắc ký đồ.

#### Xác định cấu trúc của các hợp chất phân lập:

Cấu trúc các hợp chất được xác định bằng các phương pháp phổ nghiệm MS và NMR. Dữ liệu phổ được đối chiếu với các công trình khoa học đã được công bố. Nếu có sự trùng khớp, cấu trúc các chất sẽ được xác định. Nếu chưa trùng khớp, sẽ tiến hành biện giải và kết luận.

### 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

#### 3.1. Kết quả chiết xuất và tách phân đoạn các cao chiết toàn phần:

**Bảng 2.** Hiệu suất chiết cao toàn phần và các cao phân đoạn Lá đắng

	Khối lượng (g)	Độ ẩm (%)	Hiệu suất (%)
<b>Dược liệu</b>	5000	11,32	
<b>Cao TP</b>	4200	69,42	28,96
<b>Cao Hex</b>	73,96	50,43	3,06
<b>Cao CF</b>	48,70	27,70	2,89
<b>Cao EA</b>	44,11	18,67	2,95
<b>Cao nBu</b>	109,43	11,05	7,98
<b>Cao nước</b>	1008,05	3,56	79,81

#### 3.2 Kết quả định tính thành phần cao EA bằng phản ứng hóa học

Kết quả sơ bộ định tính thành phần hóa học của cao EA cho thấy trong cao có những hợp chất như anthranoid, flavonoid, chất khử, các polyphenol và saponin.

#### 3.3. Phân lập các hợp chất tinh khiết từ cao EA

Các phân đoạn của quá trình sắc ký cột sau khi được kiểm tra, gộp các phân đoạn có phản tương tự, thu được 6 phân đoạn chính, được đặt tên tương ứng từ P1 đến P6 (Bảng 3). Hình 1 là sắc ký đồ minh họa kết quả kiểm tra thành phần của mỗi phân đoạn.

**Bảng 3.** Các phân đoạn thu được từ sắc ký cột

Phân đoạn	Pha động	Khối lượng (g)	Ghi chú
P1	CF-EA 10:0	1,1	Dịch vàng nhạt
P2	CF-EA 9:1	1,2	Dịch vàng nhạt, có tủa trắng
P3	CF-EA 7:3	2,3	Dịch màu vàng, có tủa trắng
P4	CF-EA 5:5	4,3	Dịch màu vàng
P5	CF-EA 3:7	5,2	Dịch vàng nâu
P6	CF-EA 0:10	5,7	Dung vàng nâu

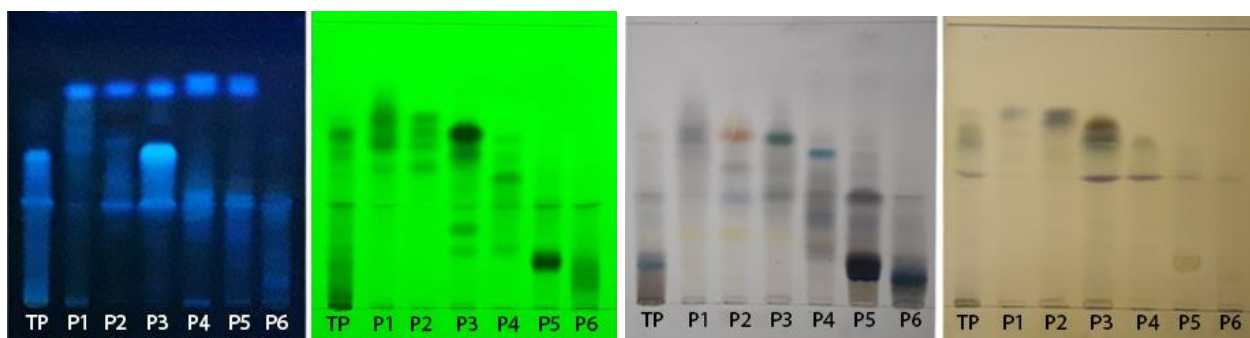
Ở P2 và P3 đều xuất hiện kết tủa màu trắng, các kết tủa này dương tính với thuốc thử FeCl<sub>3</sub> 5%/cồn trên sắc ký lớp mỏng.

Các tủa được hòa tan hoàn toàn trong dung môi methanol (có gia nhiệt 50 °C), sau đó để nguội rồi làm lạnh trong ngăn mát tủ lạnh (5 °C) cho kết tinh lại. Lặp lại nhiều lần để thu được hợp chất tinh khiết.

Sau quá trình kết tinh, thu được 2 hợp chất:

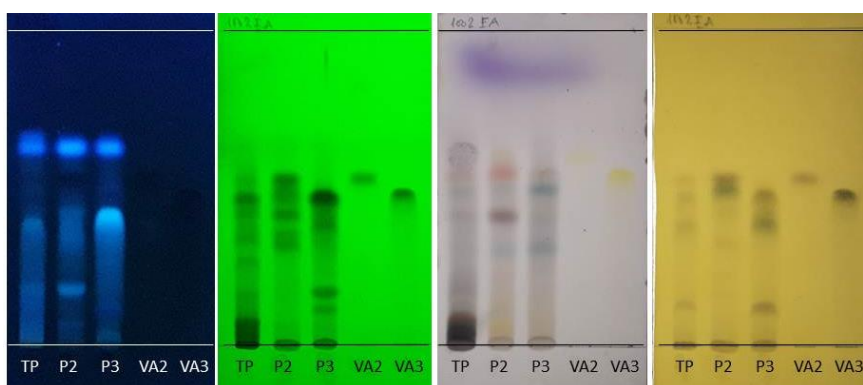
- Hợp chất 1 thu được từ P2 với khối lượng khoảng 9 mg, được đặt tên là VA-1. VA-1 là kết tinh hình kim không màu, tan tốt trong methanol nóng, kém tan trong methanol ở nhiệt độ thấp, không tan trong chloroform, *n*-hexan. Dự đoán VA-1 là hợp chất flavonoid dạng aglycon vì cho màu xanh với thuốc thử sắt và xuất hiện trong phân đoạn phân cực trung bình.

- Hợp chất 2 thu được từ P3 với khối lượng khoảng 12 mg, được đặt tên là VA-2. VA-2 là kết tinh hình kim màu vàng nhạt, tan tốt trong methanol nóng, kém tan trong methanol ở nhiệt độ thấp, không tan trong chloroform, *n*-hexan. Dự đoán VA-2 cũng là hợp chất flavonoid dạng aglycon vì cho màu xanh với thuốc thử sắt và xuất hiện trong phân đoạn phân cực trung bình.

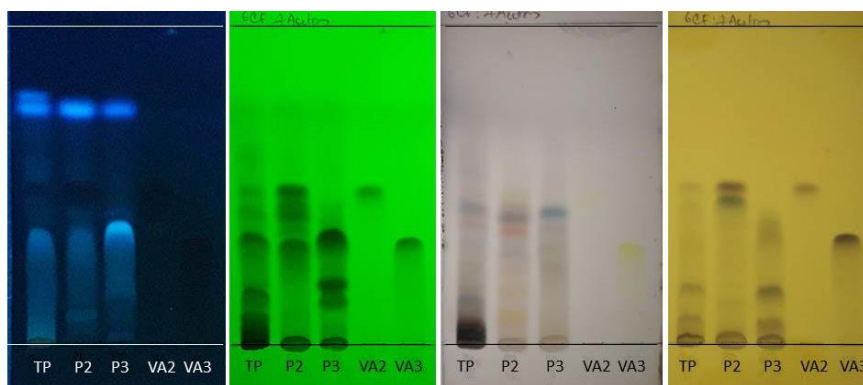


Từ trái qua: UV 365 nm, UV 254 nm, TT VS, TT FeCl<sub>3</sub> 5%/cồn  
 Hệ dung môi: ethyl acetat – methanol – acid formic (95: 4,5: 0,5)

**Hình 1.** Kết quả sắc ký lớp mỏng 6 phân đoạn thu được từ sắc ký cột



Hệ dung môi 100% ethyl acetat



Hệ dung môi: ethyl acetat – acetone (6 : 4)  
 Từ trái qua: UV 365 nm, UV 254 nm, TT VS, TT FeCl<sub>3</sub> 5%/cồn

**Hình 2.** Kết quả kiểm tra độ tinh khiết bằng sắc ký lớp mỏng

Kết quả kiểm tra độ tinh khiết bằng sắc ký lớp mỏng thể hiện ở Hình 2. VA-1 và VA-2 đều cho vết duy nhất trên sắc ký đồ.

**Hợp chất VA-1:** Phổ *ESI-MS*  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> 269,29, tương ứng với phân tử khối 270 đvC, công thức phân tử C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>. Phổ <sup>13</sup>C-CPD (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz) của VA-1 có 13 tín hiệu carbon. Trong số đó, 2 tín hiệu có độ dịch chuyển tại δ<sub>C</sub> 128,4 và 115,9 ppm có cường độ tăng gấp đôi so với các tín hiệu còn lại; 2 tín hiệu này là tín hiệu của carbon bậc 3 trên phổ DEPT. Tuy nhiên trên HSQC, trên mỗi tín hiệu của 2 carbon lại ứng với 2 proton. Dữ liệu phổ HSQC này chứng minh các vị trí này có 2 carbon chồng lên nhau. Có thể kết luận, VA-1 có tổng cộng 15 carbon. Tín hiệu carbon ở dịch chuyển tại δ<sub>C</sub> 181,7 ppm đặc trưng của nhóm carbonyl vị trí C-4 của khung flavon. Ở vị trí δ<sub>C</sub> 98,8 và

93,9 ppm là 2 tín hiệu đặc trưng C-6 và C-8 flavonoid. Phổ proton <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) quan sát thấy tín hiệu sắc nhọn tại 12,95 ppm đặc trưng cho proton của nhóm OH-5. Tín hiệu proton thơm tại δ<sub>H</sub> 6,19 ppm (*d*, *J* = 2 Hz, H-6) ghép cặp *meta* với proton thơm δ<sub>H</sub> 6,48 ppm (*d*; *J* = 2 Hz, H-8). Tín hiệu 2 proton thơm tại δ<sub>H</sub> 6,92 ppm (*d*; *J* = 9 Hz; 2H) ghép cặp *ortho* với 2 proton thơm δ<sub>H</sub> 7,92 ppm (*d*; *J* = 8,5 Hz; 2H). Tại δ<sub>H</sub> 6,77 ppm có 1 tín hiệu proton singlet sắc nhọn dấu hiệu đặc trưng của H-3. Tiến hành biện giải phổ và đối chiếu với tài liệu, xác định VA-1 là apigenin (Bảng 4).

**Hợp chất VA-2:** Phổ *ESI-MS*  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> 285,18, tương ứng với phân tử khối 286 đvC, công thức phân tử C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub>. Phổ <sup>13</sup>C-CPD (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz) của VA-2 xuất hiện 15 tín hiệu. Tín hiệu carbon ở dịch chuyển tại δ<sub>C</sub> 181,6 ppm

đặc trưng của nhóm carbonyl vị trí C-4 của khung flavon. Ở vị trí  $\delta_C$  98,8 và 93,8 ppm là 2 tín hiệu đặc trưng C-6 và C-8 flavonoid. Phổ proton  $^1H-NMR$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz) quan sát thấy tín hiệu tại 12,96 ppm đặc trưng cho proton của nhóm OH-5. Tín hiệu proton thơm tại  $\delta_H$  6,17 ppm ( $d$ ,  $J = 2$  Hz, H-6) ghép cặp *meta* với proton thơm  $\delta_H$  6,43 ppm ( $d$ ;  $J = 2$  Hz, H-8). Tín hiệu proton thơm tại  $\delta_H$  7,40 ppm

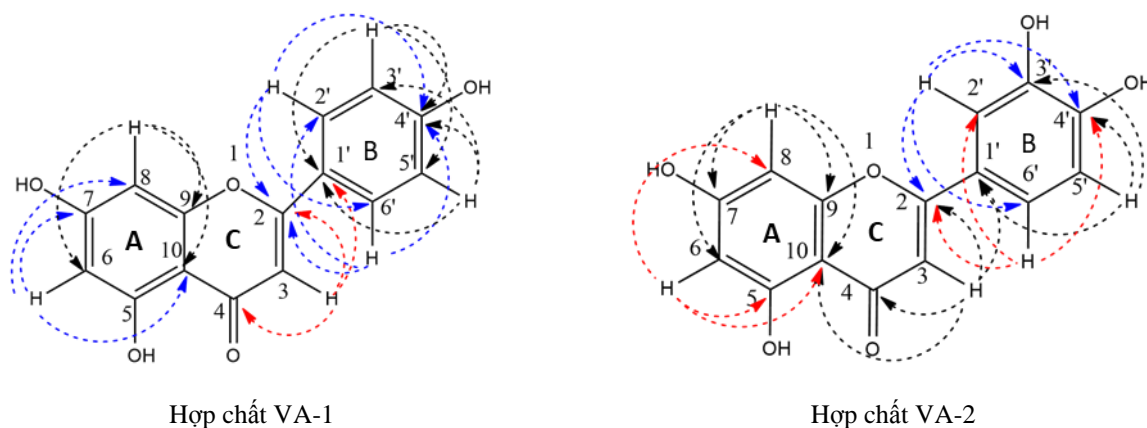
( $dd$ ,  $J = 8$  Hz và 2 Hz, H-6') vừa ghép cặp *ortho* với proton thơm tại  $\delta_H$  6,88 ppm ( $d$ ,  $J = 8,5$  Hz, H-5') vừa ghép cặp *meta* với proton thơm  $\delta_H$  7,38 ppm ( $d$ ,  $J = 2$  Hz, H-2'). Tại  $\delta_H$  6,65 ppm có 1 tín hiệu proton singlet sắc nhọn dấu hiệu đặc trưng của H-3. Tiến hành biện giải phổ và so sánh với tài liệu tham khảo, xác định VA-2 là luteolin (Bảng 5).

**Bảng 4.** So sánh dữ liệu phổ  $NMR$  của VA1 (DMSO- $d_6$ ) và apigenin (DMSO- $d_6$ )

Vị trí C	VA-1 (500 MHz, DMSO- $d_6$ )			Apigenin <sup>[4]</sup> (500 MHz, DMSO- $d_6$ )	
	$\delta_C$ (ppm)	$\delta_H$ , (m, J Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)	$\delta_C$ (ppm)	$\delta_H$ (m, J Hz)
2	163,7			163,7	
3	102,8	6,77 (s, 1H)	1',2,4	102,8	6,75 (s, 1H)
4	181,7			181,7	
5	161,4			161,3	
6	98,8	6,19 (d, 1H, $J = 2$ Hz)	7,8,10	98,9	6,15 (d, 1H, $J = 1,95$ Hz)
7	164,4			164,6	
8	93,9	6,48 (d, 1H, $J = 2$ Hz)	6,9,10	94,1	6,44 (d, 1H, $J = 1,95$ Hz)
9	157,3			157,4	
10	103,6			103,6	
1'	121,1			121,2	
2' & 6'	128,4	7,92 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz)	2,4',6'/2'	128,5	7,91 (d, 2H, $J = 9,05$ Hz)
3' & 5'	115,9	6,92 (d, 2H, $J = 9$ Hz)	1',4',5'/3'	116,0	6,90 (d, 2H, $J = 9,05$ Hz)
4'	161,1			161,5	
OH-5		12,95 s			

**Bảng 5.** So sánh dữ liệu phổ  $NMR$  của VA-2 (DMSO- $d_6$ ) và luteolin (DMSO- $d_6$ )

Vị trí C	VA-2 (500 MHz, DMSO- $d_6$ )			Luteolin <sup>[5]</sup> (500 MHz, DMSO- $d_6$ )	
	$\delta_C$ (ppm)	$\delta_H$ , m, (J, Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)	$\delta_C$ (ppm)	$\delta_H$ , m, (J, Hz)
2	163,9			163,92	
3	102,8	6,65 (s, 1H)	1',2,4,10	102,91	6,67 s
4	181,6			181,7	
5	161,4			161,52	
6	98,8	6,17 (d, 1H, $J = 2$ Hz)	5,8,10	98,87	6,19 (d, 1H, $J = 2$ Hz)
7	164,2			164,16	
8	93,8	6,43 (d, 1H, $J = 2$ Hz)	6,7,9,10	93,88	6,45 (d, 1H, $J = 2$ Hz)
9	157,3			157,32	
10	103,6			103,74	
1'	121,4			121,56	
2'	113,3	7,38 (d, 1H, $J = 2$ Hz)	2,3',4',6'	113,4	7,42 (m, 1H)
3'	145,7			145,77	
4'	149,8			149,73	
5'	116,0	6,88 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz)	1',3',4'	116,05	6,90 (d, 1H, $J = 8$ Hz)
6'	118,9	7,40 (dd, 1H, $J = 2$ và 8 Hz)	2,2',4'	119,02	7,42 (m, 1H)
5-OH		12,96 s			



**Hình 3.** Cấu trúc các hợp chất VA-1 và VA-2

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về thành phần hóa học của cây Lá đắng. Tại Việt Nam đã có một số báo cáo về phân lập được luteolin trong cây Lá đắng ở Thừa Thiên Huế<sup>[6]</sup>, hay bằng phân tích HPLC so sánh với chất chuẩn đã xác định trong cây Lá đắng ở Cù Chi, thành phố Hồ Chí Minh có cả apigenin và luteolin<sup>[7]</sup> nhưng chưa thấy có các nghiên cứu thành phần hóa học và phân lập các chất trên cây Lá đắng mọc ở Đồng Nai. Apigenin và luteolin đã được chứng minh nhiều tác dụng như chống oxy hóa, kháng viêm, trị ung thư...<sup>[8, 9]</sup>. Đề tài tạo cơ sở cho việc định

## 5. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Ifeoma I. Ijeh; Chukwunonso E. C. C. Ejike. Current perspectives on the medicinal potentials of *Vernonia amygdalina* Del.. *Journal of medicinal plant research*, **2011**, 5(7), 1051-1061.
- [2] Usunobun Usunomena; Okolie P. Ngozi. Phytochemical analysis and proximate composition of *Vernonia amygdalina*. *International Journal of Advances in Scientific Research*, **2016**, 4(1), 11-14.
- [3] Nguyễn Kim Phi Phụng, *Phương pháp cô lập hợp chất hữu cơ*, NXB Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh, **2007**, 73-78.
- [4] Sofa Fajriah, Megawati; Akhmad Darmawan. "Apigenin, an Anticancer Isolated from *Macaranga gigantifolia* Leaves", *The journal of tropical life science*, **2016**, 6(1), 7-9
- [5] Mohamed Ali A. Alwahsh; Melati Khairuddean; Wong Keng Chong. Chemical constituents and antioxidant activity of *Teucrium barbeyanum* Aschers, *Rec. Nat. Prod.*, **2015**, 9(1), 159-163.

hướng tiếp tục thử nghiệm các tác dụng dược lý của dược liệu Lá đắng mọc ở Đồng Nai.

## 4. KẾT LUẬN

Phân đoạn ethyl acetat của cây Lá đắng thu hái ở Đồng Nai đã được xác định sơ bộ có các nhóm chất: anthranoid, flavonoid, polyphenol, chất khử và saponin. Qua phân lập đã thu được 2 hợp chất. Phân tích dữ liệu phổ và so sánh với tài liệu tham khảo xác định được các hợp chất là apigenin và luteolin.

- [6] Hoang Le Tuan Anh; Le Thi Lien; Pham Viet Cuong; Masayoshi Arai; Tran Phuong Ha; Ton That Huu Dat; Le Canh Viet Cuong. "Sterols and flavone from the leaves of *Vernonia amygdalina* Del. Growing in Thua Thien Hue. Vietnam Journal of Science and Technology, **2018**, 56(6), 681-687.
- [7] Đinh Chung Duong; Ngọc Yên Nguyễn Thị; Hung Lam Hoa. Effect of extraction conditions on the antioxidant activity of *Vernonia amygdalina* Del. (Asteraceae), *Tạp chí phát triển khoa học và công nghệ - kỹ thuật & công nghệ*, **2018**, TẬP 1, SỐ 3, 37-46 Tiếng Anh hay tiếng Việt?
- [8] Megumi Funakoshi-Tago; Kei Nakamura; Kenji Tago; Tadahiko Mashino; Tadashi Kasahara; Anti-inflammatory activity of structurally related flavonoids, Apigenin, Luteolin and Fisetin. *International Immunopharmacology*, **2011**, Volume 11, Issue 9, 1150-1159.
- [9] Junli Hong et al. Apigenin and luteolin attenuate the breaching of MDA-MB231 breast cancer spheroids through the lymph endothelial barrier in vitro. *Frontiers in Pharmacology*, **2018**, 9(20), 1-10.