Tạp chí Phát triển Khoa học và Công nghệ – Natural Sciences 2024, 8(3):3034-3049

Open Access Full Text Article

Bài nghiên cứu

Sàng lọc hoạt tính ức chế enzyme urease của một số loài thực vật thu hái tại Tây Nguyên và Nam Bộ

Lê Hữu Thọ[1,2,3], Nguyễn Xuân Hải[1,2,3], Lê Minh Khang[1,2], Trương Thành Nhân[1,2], Đỗ Văn Nhật Trường[1,2,3], Nguyễn Trung Nhân[1,2,3], Nguyễn Thị Thanh Mai[1,2,3,*]

TÓM TẮT

Trong hướng nghiên cứu điều trị bệnh viêm loét dạ dày do vi khuẩn *Helicobacter pylori*, tác dụng ức chế enzyme urease là một mục tiêu quan trọng. Trong nghiên cứu này, 44 loài thực vật từ Tây Nguyên và Nam Bộ đã được thu thập dựa trên ba phương pháp lựa chọn thử nghiệm sàng lọc hoạt tính ức chế enzyme urease. Tại nồng độ thử nghiệm 250 μg/mL, 15 mẫu cây có khả năng ức chế hơn 50% enzyme. Tiếp đó, 5 loài cây có hoạt tính ức chế urease tốt nhất được xác định là củ Nghệ trắng (*Curcuma aromatica*), thân Trâm bầu (*Combretum quadrangulare*), thân Sến đỏ (*Shorea roxburghii*), lá Chè xanh (*Camellia sinensis*) và hạt Móc mèo (*Caesaipinia bonducella*) có khả năng ức chế enzyme urease mạnh với giá trị IC_{50} lần lượt là 22,5, 58,5, 80,8, 86,6 và 97,7 μg/mL, so với chất đối chứng dương hydroxyurea (IC_{50} = 6,5 μg/mL). Trong đó, củ Nghệ trắng có hoạt tính mạnh nhất, có tiềm năng phát triển thành thuốc hỗ trợ và điều trị bệnh viêm loét dạ dày do vi khuẩn *H. pylori* gây ra. Nghiên cứu này nhằm góp phần bổ sung dữ liệu cơ sở về các cây thuốc Việt Nam có khả năng điều trị các căn bệnh liên quan đến bệnh viêm loét dạ dày theo cơ chế ức chế vi khuẩn *H. pylori*.

Từ khoá: enzyme urease, viêm loét dạ dày, Helicobacter pylori, cây thuốc Việt Nam

[1]*Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, Việt Nam*

[2]*Phòng thí nghiệm Phát hiện và Phát triển thuốc, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, Việt Nam*

[3]*Phòng thí nghiệm Phát hiện và Phát triển thuốc, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, Việt Nam*

Liên hệ

Nguyễn Thị Thanh Mai, Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, Việt Nam

Phòng thí nghiệm Phát hiện và Phát triển thuốc, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, Việt Nam

Phòng thí nghiệm Phát hiện và Phát triển thuốc, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, Việt Nam

Email: nttmai@hcmus.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 20-10-2023
- Ngày sửa đổi: 25-3-2024
- Ngày chấp nhận: 30-8-2024
- Ngày đăng: 30-9-2024

DOI :

https://doi.org/10.32508/stdjns.v8i3.1321

Check for updates

MỞ ĐẦU

Viêm loét dạ dày – tá tràng là hiện tượng lớp niêm mạc dạ dày bị tổn thương do enzyme pepsin và acid được tiết ra từ tế bào thành dạ dày. Đây là căn bệnh mãn tính, có diễn biến chu kỳ, thường tái phát và dễ gây biến chứng nguy hiểm như chảy máu hay loét dạ dày thậm chí có thể phát triển thành ung thư dạ dày dẫn đến ảnh hưởng chất lượng cuộc sống và công việc của người mắc bệnh [1]. Tỉ lệ mắc bệnh loét dạ dày – tá tràng chiếm khoảng 10 - 15% dân số thế giới, hằng năm tăng thêm khoảng 0,2% và có khuynh hướng xảy ra ở người trẻ ngày càng nhiều. Bệnh loét tá tràng thường gặp theo tỷ lệ giới tính 3 nam:1 nữ. Mỗi năm có từ 60.000 đến 80.000 ca loét dạ dày mới, trong khi loét tá tràng vào khoảng 200.000 đến 400.000 người/năm và trong 90% các ca bệnh, vi khuẩn *Helicobacter pylori* được phát hiện có trong niêm mạc dạ dày của bệnh nhân [2].

Vi khuẩn *H. pylori* được xem là nguyên nhân chính của bệnh viêm loét dạ dày tá tràng. Chúng thường nằm dưới lớp chất nhầy của niêm mạc dạ dày, bám lên trên mặt hoặc chui sâu vào khe giữa các tế bào biểu mô dạ dày. Chúng phát triển trong môi trường pH 5,5 - 8,0 và phát triển tối ưu ở pH trung tính [3]. Thông thường dạ dày tiết ra acid để tiêu hóa thức ăn đồng thời cũng có một lớp nhày để bảo vệ lớp niêm mạc. Nhưng khi acid dịch vị tăng lên nhiều hoặc lớp nhầy được tiết ra ít hơn nên không đủ bảo vệ niêm mạc thì yếu tố bên ngoài rất dễ tấn công. Khi *H. pylori* xâm nhập vào dạ dày, sẽ chui qua lớp nhầy, "đánh chiếm" và dễ dàng đi vào lớp niêm mạc dạ dày. Sau đó vi khuẩn sẽ phá hủy bằng cách tiết ra các enzyme và một số độc tố tế bào, từ đó làm tổn thương lớp niêm mạc và gây viêm loét dạ dày. *H. pylori* có thể tồn tại trong môi trường acid dạ dày, xâm nhập và cư trú ở niêm mạc dạ dày nhờ enzyme urease [2,4].

Enzyme urease (EC 3.5.1.5, urea amidohydrolase) là một loại enzyme thủy phân có chứa ion Ni^{2+} trong cấu trúc. Enzyme này xúc tác quá trình thủy phân urea thành amoniac và carbon dioxide. Trong cơ thể, amoniac được tạo ra để kiềm hóa môi trường bao bọc xung quanh vi khuẩn để kháng acid của dạ dày và giúp chúng tồn tại được trong môi trường acid dạ dày. Đồng thời, chúng cũng kích thích dạ dày tăng tiết acid làm phá vỡ niêm mạc dạ dày dẫn đến tình trạng viêm loét ngày càng trầm trọng hơn. Vi khuẩn *H. pylori* có thể tồn tại trong vật chủ hàng chục năm thậm chí suốt cả đời. Quá trình này kéo dài dẫn đến viêm dạ dày mãn tính, loét dạ dày – tá tràng và có nguy cơ gây ung thư dạ dày [2,4].

Nhiều công trình nghiên cứu tìm kiếm thuốc điều trị bệnh viêm loét dạ dày do *H. pylori* theo các cơ chế

Trích dẫn bài báo này: Thọ L H, Hải N X, Khang L M, Nhân T T, Trường D V N, Nhân N T, Mai N T T. **Sàng lọc hoạt tính ức chế enzyme urease của một số loài thực vật thu hái tại Tây Nguyên và Nam Bộ** . *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.* 2024; 8(3):3034-3049.

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.

nghiên cứu khác nhau đã được thực hiện. Một số chiết xuất từ các dược liệu tự nhiên được báo cáo rất tiềm năng như lá Chè xanh[5], lá Dâu tằm[6], cây Cần tây[7],... Bên cạnh đó, các hoạt chất là thành chất chính như hợp chất pinostropin từ củ Ngải bún[8] và curcumin từ củ Nghệ vàng[9] được báo cáo có khả năng điều trị vết loét dạ dày rất khả quan. Nghiên cứu này thực hiện chọn lựa và sàng lọc hoạt tính ức chế enzyme urease của 46 cao chiết của 44 loài cây được thu hái tại các tỉnh thành ở Tây Nguyên và Nam Bộ Việt Nam để tìm ra các cây thuốc tiềm năng trong điều trị bệnh viêm loét dạ dày do *H. pylori*.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Sàng lọc chọn lựa và thu thập đối tượng nghiên cứu

Đến nay, rất ít công trình nghiên cứu về hoạt tính ức chế enzyme urease của các dược liệu Việt Nam. Quy trình chọn lựa mẫu dược liệu Việt Nam phụ thuộc vào các tiêu chí chọn đặc thù riêng. Yếu tố lựa chọn đầu tiên (PPLC1) là tham khảo các nghiên cứu khoa học trước đây về dược liệu có hoạt tính ức chế enzyme urease, ức chế sự phát triển của vi khuẩn *H. pylori* và các nghiên cứu *in vivo* về khả năng chống loét dạ dày ở động vật thực nghiệm. Dựa theo phương pháp chọn lựa này, 17 loài đã được tìm thấy gồm Cần tây (*Apium graveolens*), Chè xanh (*Camellia sinensis*), Dâu tằm (*Morus alba*), Cà dại hoa trắng (*Solanum torvum*), Dã quỳ (*Tithonia diversifolia*), Đậu phộng (*Arachis hypogaea*), Khế chua (*Averrhoa carambola*), Trâu cổ (*Ficus pumila*), Sung (Ficus racemosa), Trứng cá (*Muntingia calabura*), Diệp hạ châu (*Phyllanthus urinaria*), Riềng (*Alpinia officinarum*), Ngải bún (*Boesenbergia pandurata*), Nghệ vàng (*Curcuma longa*), Ngải đen (*Kaempferia parviflora*), Mã đề (*Plantago major*) và Gừng gió (*Zingiber zerumbet*). Ngoài sự chọn lựa cây thuốc dựa theo các nghiên cứu khoa học liên quan, phương pháp sàng lọc dược liệu theo công dụng dân gian điều trị các bệnh đau dạ dày – tá tràng, các bệnh liên quan đến đường tiêu hóa như rối loạn tiêu hóa, lợi tiểu, các bệnh liên quan đến gan, thận (PPLC2). Dựa vào phương pháp sàng lọc này, 15 loài được tìm thấy gồm Cà phê (*Coffea arabica*), Xáo tam phân (*Paramignya trimera*), Rau má (*Centella asiatica*), Vối (*Cleistocalyx operculatus*), Mật gấu (*Gymnanthemun amygdalinum*), Keo ong dú (*Trigona minor*), Chùm lé (*Azima sarmentosa*), Ngành ngạnh (*Cratoxylum prunifolium*), Nghệ trắng (*Curcuma aromatica*), Nghệ lầu (*Curcuma xanthorrhiza*), Nghệ đen (*Curcuma zedoaria*), Mướp đắng (*Momordica charantia*), Gừng dại (*Zingiber cassumunar*), Đinh lăng (*Polyscias fruticosa*) và Gùi đỏ (*Willughbeia cochinchinensis*). Ngoài ra, phương pháp lựa chọn ngẫu nhiên (PPLC3) cũng được thực hiện góp phần làm phong phú mẫu thử. Các loài thực vật được lựa chọn theo phương pháp này gồm nấm Ngọc cẩu (*Cynomorium songarium*), Thông đỏ (*Taxus wallichiana*), Xấu hổ (*Mimosa pudica*), Thuốc dòi (*Pouzolzia zeylanica*), Sao đen (*Hopea odorata*), Móc mèo (*Caesaipinia bonducella*), Săng mã (*Carallia brachiata*), Trâm bầu (*Combretum quadrangulare*), Gắm (*Gnetum montanum*), Cò ke (*Microcos paniculata*), Duối ô rô (*Streblus ilicifolia*) và Sến đỏ (*Shorea roxburghii*) (Bảng 1).

44 loài thực vật được lựa chọn và thu hái ở các khu vực bao gồm Thành phố Đà Lạt, Tỉnh Lâm Đồng; Thành phố Buôn Ma Thuột, Tỉnh Đắk Lắk; Huyện Trảng Bom, Tỉnh Đồng Nai; Thành phố Thủ Đức, Thành phố Hồ Chí Minh; Huyện Giồng Trôm, Tỉnh Bến Tre; Huyện Tịnh Biên, Tỉnh An Giang; Huyện U Minh Thượng, Tỉnh Cà Mau và Thành phố Phú Quốc, Tỉnh Kiên Giang từ tháng 6 đến tháng 12 năm 2022. Trong đó có 2 loài sử dụng 2 bộ phận dùng khác nhau. Các mẫu cây nghiên cứu được định danh bởi GS.TS. Trần Công Luận, Trường Đại học Tây Đô, Cần Thơ. Các mẫu được mã hóa và lưu giữ tại Bộ môn Hóa Dược, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM (Bảng 1).

Hóa chất và thiết bị

Enzyme urease chiết xuất từ Đậu rựa (*Canavalia ensiformis*) (9002-13-5), urea (57-13-6, >99,5%) và hydroxyurea (127-07-1, 98%) được mua từ Sigma – Aldrich. Phenol đỏ được cung cấp bởi Scharlau, $Na_2HPO_4.2H_2O$, $NaH_2PO_4.12H_2O$, DMSO, **methanol và** ethanol xuất xứ từ Trung Quốc, độ tinh khiết > 99%. Cuvette thủy tinh 1,5 mL của Hellma (Đức), máy quang phổ UV-1800 của SHIMADZU (Nhật Bản).

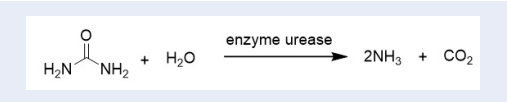
Điều chế mẫu cao chiết

Các mẫu cây tươi sau khi thu hái được tiến hành phơi khô tự nhiên và cắt nhỏ. Tiến hành trích Soxhlet khoảng 100 g mẫu dược liệu khô với 500 mL dung môi methanol trong 8 h liên tục. Dịch chiết được cô quay dưới áp suất kém thu hồi dung môi, sau đó tiến hành đông khô đến khối lượng không đổi thu được các mẫu cao chiết dùng cho thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme urease.

Nguyên tắc thử hoạt tính ức chế enzyme urease

Thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme urease được thực hiện bằng phương pháp trắc quang. Chất nền

urea bị enzyme urease thủy phân sinh ra ammoniac (Hình 1). Hàm lượng ammoniac sinh ra này được xác định bằng cách sử dụng thuốc thử phenol đỏ để xác định hoạt tính của mẫu thử. Phenol đỏ (phenolsulfonphthalein – $C_{19}H_{14}O_5S$) là một chất chỉ thị acid base và là một acid yếu, có màu vàng trong môi trường acid với bước sóng hấp thu cực đại tại 433 nm và màu hồng trong môi trường base với bước sóng hấp thu cực đại tại 556 nm. Lượng ammoniac sinh ra tạo môi trường base và sẽ làm thuốc thử phenol đỏ chuyển hoá thành dạng base liên hợp. Khi mẫu thử có khả năng ức chế enzyme urease sẽ làm giảm hàm lượng ammoniac sinh ra và làm giảm cường độ màu của thuốc thử phenol đỏ của dung dịch. Dựa vào cường độ màu của dung dịch khi có và không có chất ức chế sẽ tính được giá trị phần trăm ức chế enzyme urease của mẫu thử tại nồng độ khảo sát.



Scheme 1: Phản ứng thủy phân urea với xúc tác enzyme urease

Quy trình thử hoạt tính ức chế enzyme urease

Thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme urease được thực hiện dựa trên quy trình tham khảo[10] và được tối ưu hóa các điều kiện phòng thí nghiệm. Cụ thể, mẫu cao chiết tại các nồng độ thử nghiệm khác nhau được ủ với 50 μL enzyme urease 30 U/mL trong môi trường đệm phosphate pH 7,0 (0,01 M) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch sau đó được thêm tiếp 500 μL urea 60 mM và tiếp tục ủ 20 phút. Sau đó, cho 30 μL thuốc thử phenol đỏ (1 mg/mL) vào hỗn hợp sau phản ứng, lắc đều, ủ trong 10 phút và đo độ hấp thu quang ở bước sóng 556 nm. Mẫu trắng được thực hiện tương tự như mẫu thử nhưng không có enzyme. Mẫu đối chứng được thực hiện tương tự như trên nhưng không cho mẫu thử. Mỗi mẫu cao chiết được được hòa tan trong đệm phosphate pH 7,0 (0,01 M) chứa 0,03% DMSO và pha loãng tại các nồng độ thử nghiệm 250, 100, 50, 25 và 10 μg/mL, thực hiện khảo sát mỗi nồng độ được đo 3 lần. Kết quả được đánh giá thông qua giá trị phần trăm ức chế I (%) và giá trị IC_{50}. Trong quy trình này, hydroxyurea được sử dụng làm chất đối chứng dương.

Đánh giá hoạt tính ức chế

Khả năng ức chế của mẫu khảo sát được tính dựa trên phần trăm ức chế I (%) theo công thức:

I (%) = (A đối chứng - A mẫu thử)x100%/A đối chứng

Trong đó, A đối chứng là giá trị mật độ quang của dung dịch không chứa mẫu khảo sát và A mẫu thử là giá trị mật độ quang của dung dịch chứa mẫu khảo sát. Dựa vào giá trị phần trăm ức chế I tại các nồng độ thử nghiệm sẽ tìm được giá trị nồng độ ức chế được 50% enzyme urease trong thí nghiệm này, gọi là giá trị IC_{50}.

Tất cả các thí nghiệm được thực hiện lặp lại 3 lần và hoàn toàn ngẫu nhiên. 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.

Bảng 1: Danh mục các cây thuốc được chọc lựa và tính chất dược lý của chúng

TT	Tên khoa học	Tên địa phương	Bộ phận dùng	Họ	Tính chất dược lý	Nơi thu hái	Mã lưu trữ
PPLC1: Lựa chọn theo công bố khoa học về hoạt tính sinh học liên quan đến enzyme urease, vi khuẩn H. pylori và khả năng chống loét dạ dày							
1	*Apium graveolens*	Cần tây	Toàn cây	Cần tây (Apiaceae)	Dịch chiết ethanol có hoạt tính chống loét dạ dày do indomethacin ở chuột thử nghiệm.[7]	Đà Lạt, Lâm Đồng	SL9001
2	*Camellia sinensis*	Chè xanh	Lá	Chè (Theaceae)	Dịch chiết lá có khả năng ức chế enzyme urease và H. *pylori*.[5]	Đà Lạt, Lâm Đồng	SL9002
3	*Morus alba*	Dâu tằm	Lá	Dâu tằm (Moraceae)	Chiết xuất EtOH 80% từ lá có khả năng ức chế sự phát triển H. *pylori*.[6]	Đà Lạt, Lâm Đồng	SL9003
4	*Solanum torvum*	Cà dại hoa trắng	Quả chưa chín	Cà (Solanaceae)	Cao chiết $CHCl_3$ ức chế sự phát triển H .*pylori*.[11]	Đà Lạt, Lâm Đồng	SL9004
5	*Tithonia diversifolia*	Dã quỳ	Lá	Cúc (Asteraceae)	Dịch chiết CH_2Cl_2 và hoạt chất chính tagitinin C có khả năng chống loét dạ dày do ethanol ở chuột thử nghiệm.[12]	Đà Lạt, Lâm Đồng	SL9005
6	*Arachis hypogaea*	Đậu phộng	Vỏ hạt	Đậu (Fabaceae)	Vỏ phôi hạt chứa gen UreB như một loại vaccine ăn được nhằm kiểm soát hoặc ngăn chặn nhiễm H. *pylori*.[13]	Trảng Bàng, Tây Ninh	SL9006
7	*Averrhoa carambola*	Khế chua	Lá	Chua me	Các dịch chiết của lá có hoạt tính chống loét dạ	Thủ Đức, Hồ Chí	SL9007A
8			Hoa				SL9007B
9	*Ficus pumila*	Trâu cổ	Thân	Dâu tằm (Moraceae)	Dịch chiết ethanol từ lá có khả năng chống loét dạ dày trên các mô hình thử nghiệm khác nhau	Thủ Đức, Hồ Chí Minh	SL9008A
10			Quả				SL9008B
11	*Ficus racemosa*	Sung	Quả chưa chín	Dâu tằm (Moraceae)	Dịch chiết lá có khả năng chống loét dạ dày do ethanol ở chuột thử nghiệm.[16]	Thủ Đức, Hồ Chí Minh	SL9009
12	*Muntingia calabura*	Trứng cá	Lá	Trứng cá (Muntingiaceae)	Dịch chiết methanol của lá bảo vệ dạ dày hiệu quả trong thí nghiệm thắt môn vị gây loét dạ dày ở chuột.[17]	Thủ Đức, Hồ Chí Minh	SL9010

Continued on next page

Table 1 continued

13	*Phyllanthus urinaria*	Diệp hạ châu	Toàn cây	Diệp hạ châu (Phyllanthaceae)	Cao chiết $CHCl_3$ có khả năng ức chế, ngăn chặn sự bám dính thành dạ dày của H. pylori, làm giảm mức độ sản xuất interleukin (IL)-8 trong tế bào AGS.[18]	Thủ Đức, Hồ Chí Minh	SL9011
14	*Alpinia officinarum*	Riềng	Củ	Gừng (Zingiberaceae)	Dịch chiết EtOAc làm giảm khả năng sản xuất IL-8, chống viêm loét dạ dày do H. pylori.[19]	Tịnh Biên, An Giang	SL9012
15	*Boesenbergia pandurata*	Ngải bún	Củ	Gừng (Zingiberaceae)	Cao chiết methanol và hoạt chất chính pinostropin có khả năng chống loét dạ dày do ethanol ở chuột thử nghiệm.[8]	Tịnh Biên, An Giang	SL9013
16	*Curcuma longa*	Nghệ vàng	Củ	Gừng (Zingiberaceae)	Chiết xuất curcumin từ củ Nghệ ức chế sự phát triển H. pylori, làm giảm mức độ sản xuất interleukin (IL)-8, IL-1β, (TNF)-α và cyclooxygenase (COX)-2 ở niêm mạc dạ dày của bệnh nhân viêm dạ dày do nhiễm H. *pylori*.[9,20]	Tịnh Biên, An Giang	SL9014
17	*Kaempferia parviflora*	Ngải đen	Củ	Gừng (Zingiberaceae)	Chiết xuất EtOAc có khả năng ức chế sự phát triển H. *pylori*.[21]	Tịnh Biên, An Giang	SL9015
18	*Plantago major*	Mã đề	Toàn cây	Mã Đề (Plantaginaceae)	Dịch chiết ethanol có hoạt tính chống loét dạ dày do indomethacin ở chuột thử nghiệm.[22]	Tịnh Biên, An Giang	SL9016
19	*Zingiber zerumbet*	Gừng gió	Củ	Gừng (Zingiberaceae)	Hợp chất zerumbone từ củ có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày khỏi tác động của viêm loét dạ dày do ethanol và ức chế sự phát triển H. *pylori*.[23]	Tịnh Biên, An Giang	SL9017
PPLC2: Lựa chọn theo công dụng dân gian có khả năng điều trị các bệnh liên quan đến dạ dày-tá tràng							
20	*Coffea arabica*	Cà phê	Hạt chưa chín	Thiến thảo (Rubiaceae)	Dùng trị bệnh tiêu chảy, thận hư, viêm gan.[24,25]	Buôn Ma Thuột, Đắk Lắk	SL9101

Continued on next page

Table 1 continued

21	*Paramignya trimera*	Xáo tam phân	Rễ	Cam (Rutaceae)	Dùng trị bệnh xơ gan cổ trướng, ung thư gan, đại tràng [26]	Trảng Bom, Đồng Nai	SL9102
22	*Centella asiatica*	Rau má	Toàn cây	Hoa tán (Apiaceae)	Dùng trị bệnh đau dạ dày, viêm thấp khớp [27]	Bình Chánh, Hồ Chí Minh	SL9103
23	*Cleistocalyx operculatus*	Vối	Nụ hoa	Sim (Myrtaceae)	Dùng kháng viêm, trị khó tiêu và rối loạn tiêu hóa [28]	Thủ Đức, Hồ Chí Minh	SL9104
24	*Gymnanthemun amygdalinum*	Mật gấu	Lá	Cúc (Asteraceae)	Dùng trị bệnh viêm gan, đau dạ dày, nhuận tràng [29,30]	Thủ Đức, Hồ Chí Minh	SL9105
25	*Trigona minor*	Keo ong dú	Keo	Ong mật (Apidae)	Dùng trị bệnh đau dạ dày [31]	Giồng Trôm, Bến Tre	SL9106
26	*Azima sarmentosa*	Chùm lé	Thân	Thứ mạt (Salvadoraceae)	Dùng trị đau bao tử, lợi tiểu. [32]	Tịnh Biên, An Giang	SL9107
27	*Cratoxylum prunifolium*	Ngành ngạnh	Thân	Ban (Hypericaceae)	Dùng trị viêm ruột, tiêu chảy [33]	Tịnh Biên, An Giang	SL9108
28	*Curcuma aromatica*	Nghệ trắng	Củ	Gừng (Zingiberaceae)	Dùng trị bệnh viêm gan, tiêu chảy và các vấn đề về dạ dày. [33,34]	Tịnh Biên, An Giang	SL9109
29	*Curcuma xanthorrhiza*	Nghệ lẩu	Củ	Gừng (Zingiberaceae)	Dùng trị các bệnh về dạ dày, tiêu chảy, gan và thận. [35]	Tịnh Biên, An Giang	SL9110
30	*Curcuma zedoaria*	Nghệ đen	Củ	Gừng (Zingiberaceae)	Dùng trị bệnh về dạ dày. [36]	Tịnh Biên, An Giang	SL9111

Continued on next page

Table 1 continued

31	*Momordica charantia*	Mướp đắng	Quả	Bầu bí (Cucurbitaceae)	Dùng trị đau dạ dày.[37]	Tịnh Biên, An Giang	SL9112
32	*Zingiber cassumunar*	Gừng dại	Củ	Gừng (Zingiberaceae)	Dùng trị bệnh loét dạ dày – tá tràng, tiêu chảy và rối loạn đường ruột[38]	Tịnh Biên, An Giang	SL9113
33	*Polyscias fruticosa*	Đinh lăng	Củ	Cuống (Araliaceae)	Dùng làm thuốc bổ chữa tiêu hóa kém, trị bệnh trị sỏi thận và khó tiểu[33]	Phú Quốc, Kiên Giang	SL9114
34	*Willughbeia cochinchinensis*	Gùi đỏ	Thân	Trúc đào (Apocynaceae)	Dùng trị tiêu chảy, lợi tiểu.[39]	Phú Quốc, Kiên Giang	SL9115
PPLC3: Lựa chọn ngẫu nhiên							
35	*Cynomorium songarium*	Nấm ngọc cẩu	Củ	Nấm Malta (Cynomoriaceae)	Dùng để tăng cường sinh lý, trị nhức mỏi, viêm khớp và bổ thận[40]	Đà Lạt, Lâm Đồng	SL9201
36	*Taxus wallichiana*	Thông đỏ	Vỏ thân	Thanh tùng (Taxaceae)	Dùng trị bệnh hen suyễn[33]	Đà Lạt, Lâm Đồng	SL9202
37	*Mimosa pudica*	Xấu hổ	Lá	Legumes (Họ Đậu)	Dùng trị bệnh đái tháo đường, chống co giật và trầm cảm[41]	Thủ Đức, Hồ Chí Minh	SL9203
38	*Pouzolzia zeylanica*	Thuốc dòi	Lá	Tầm ma (Urticaceae)	Dùng trị đau họng, ho khan, tiêu viêm và viêm mủ da[42]	Thủ Đức, Hồ Chí Minh	SL9204
39	*Hopea odorata*	Sao đen	Quả	Dầu (Dipterocarpaceae)	Dùng trị vết thương và tiểu không tự chủ[43]	Quận 2, Hồ Chí Minh	SL9205

Continued on next page

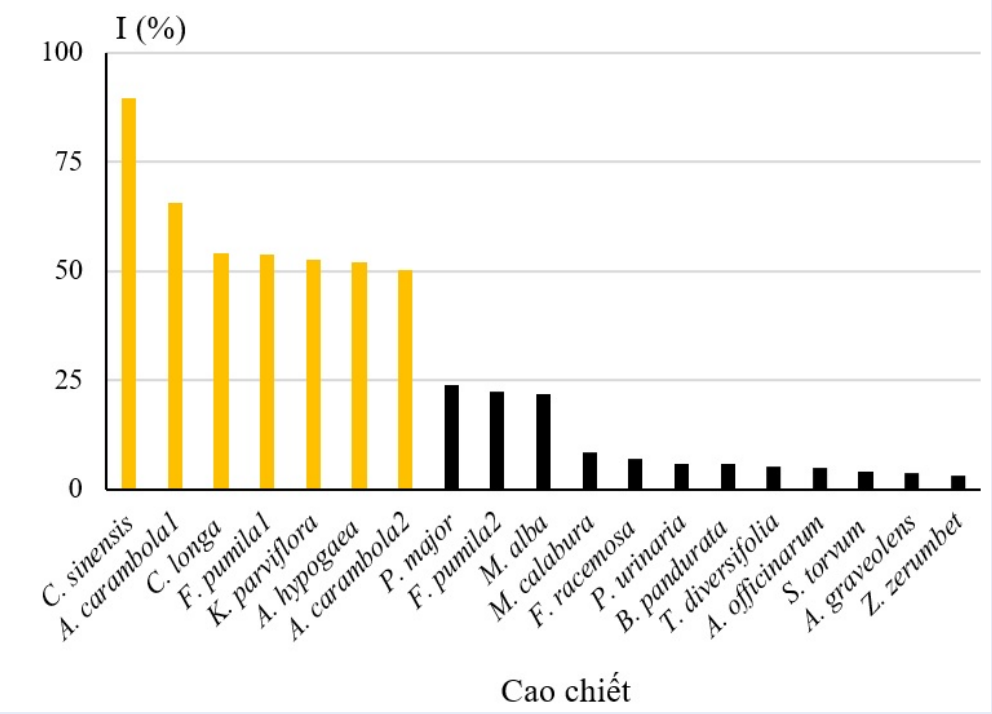
Table 1 continued

40	*Caesaipinia bonducella*	Móc mèo	Hạt	Vang (Caesalpiniaceae)	Dùng trị các chứng viêm nhiễm, bệnh đái tháo đường, rối loạn tim mạch và ung thư[44]	Tịnh Biên, An Giang	SL9206
41	*Carallia brachiata*	Săng mã	Thân	Đước (Rhizophoraceae	Dùng chữa lành vết thương, trị loét miệng và viêm họng[45]	Tịnh Biên, An Giang	SL9207
42	*Combretum quadrangulare*	Trâm bầu	Thân	Trâm bầu (Combretaceae)	Dùng để tẩy giun và trị tiêu chảy[46]	Tịnh Biên, An Giang	SL9208
43	*Gnetum montanum*	Gắm	Lá	Dây gắm (Gnetaceae)	Dùng trị bệnh viêm khớp, gút và viêm phế quản[47]	Tịnh Biên, An Giang	SL9209
44	*Microcos paniculata*	Cò ke	Thân	Đay (Tiliaceae)	Dùng trị bệnh cảm lạnh, sổ mũi và cầm máu[33]	Tịnh Biên, An Giang	SL9210
45	*Streblus ilicifolia*	Duối ô rô	Thân	Dâu tằm (Moraceae)	Dùng chữa mụn nhọt, tiêu độc và làm đẹp da[48]	Tịnh Biên, An Giang	SL9211
46	*Shorea roxburghii*	Sến đỏ	Thân	Dầu (Dipterocarpaceae)	Dùng trị bệnh kiết lỵ[49]	Phú Quốc, Kiên Giang	SL9212

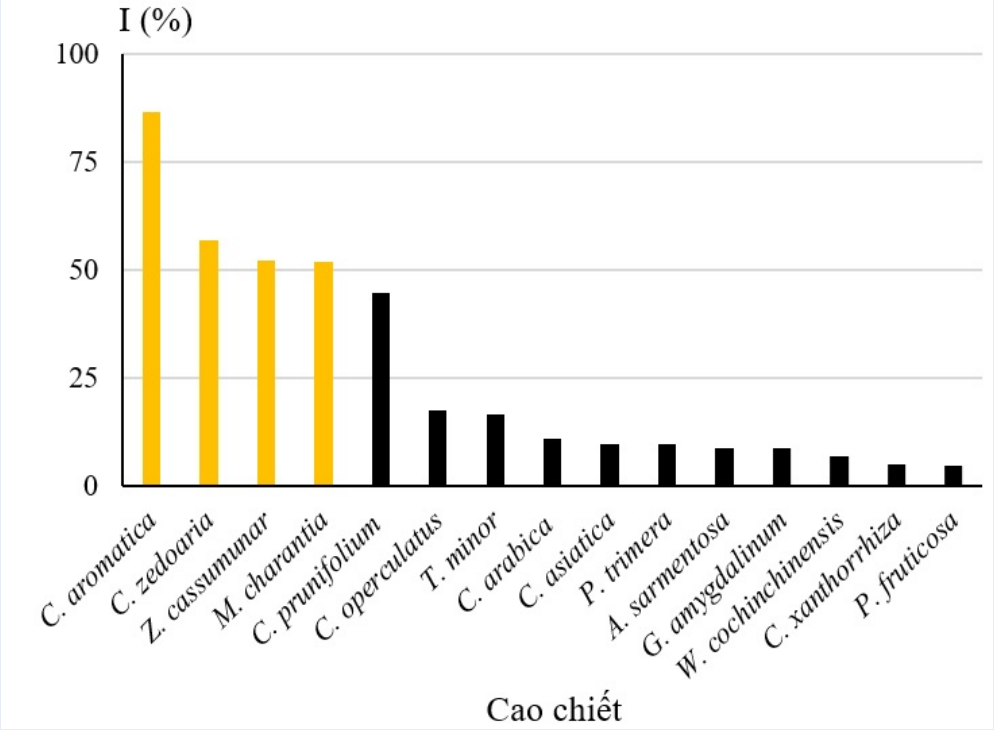
KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Thử nghiệm sàng lọc hoạt tính ức chế enzyme urease

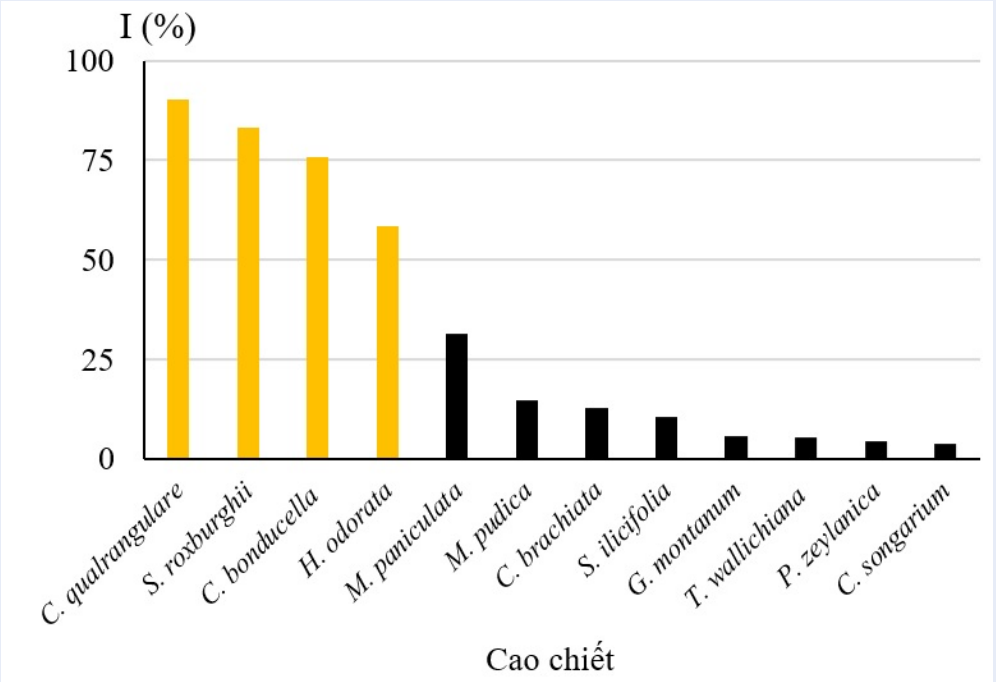
Tất cả các cao chiết methanol của 44 loài thực vật được thử hoạt tính ức chế enzyme urease tại nồng độ 250 μg/mL. Trong 19 cao chiết của 17 loài được lựa chọn theo PPCL1, có 7 cao chiết (chiếm 37,8%) có khả năng ức chế hơn 50 % enzyme (Hình 1, Bảng 2). Cao chiết lá Chè xanh (*C. sinensis)* ức chế enzyme mạnh nhất với 89,5%, điều này chứng minh phương pháp nghiên cứu này phù hợp với công bố trước đây[5]. Theo PPCL2, đã tìm thấy 4/15 loài (chiếm 26,7%) có khả năng ức chế 50% enzyme. Hoạt tính ức chế enzyme urease của củ Nghệ trắng (*C. aromatica*) thể hiện tốt nhất, ở nồng độ 250 μg/mL ức chế 86,5%. (Hình 2, Bảng 2) cho thấy tiềm năng của củ Nghệ trắng trong các nghiên cứu tiếp theo liên quan đến khả năng điều trị bệnh viêm loét dạ dày do vi khuẩn *H. pylori* gây ra. Đối với PPLC3, 4/12 cao chiết (chiếm 33,3%) có khả năng ức chế hơn 50% enzyme. Thân Trâm bầu (*C. quadrangulare*) và thân Sến đỏ (*S. roxburghii*) có tiềm năng ức chế enzyme này rất tốt với giá trị phần trăm ức chế lần lượt là 90,4 và 83,2% (Hình 3, Bảng 2). Tóm lại, thử nghiệm sàng lọc khả năng điều trị bệnh viêm loét dạ dày do *H. pylori* thông qua mô hình thử nghiệm ức chế enzyme urease của 44 loài đã tìm thấy 15 loài có tiềm năng ức chế hơn 50% enzyme urease ở nồng độ 250 μg/mL để thử nghiệm đánh giá sâu hơn.



Hình 1: Phần trăm ức chế (I) enzyme urease của cao chiết từ các loài được lựa chọn theo PPLC1 tại nồng độ thử nghiệm 250 μg/mL



Hình 2: Phần trăm ức chế (I) enzyme urease của cao chiết từ các loài được lựa chọn theo PPLC2 tại nồng độ thử nghiệm 250 μg/mL



Hình 3: Phần trăm ức chế (I) enzyme urease của cao chiết từ các loài được lựa chọn theo PPLC3 tại nồng độ thử nghiệm 250 μg/mL

Bảng 2: Phần trăm ức chế (I) enzyme urease của 46 cao chiết tại nồng độ thử nghiệm 250 μg/mL

TT	Mẫu cao chiết sàng lọc		I (%)
Các loài được lựa chọn theo PPCL1			
1	Chè xanh	Lá	89,5 ± 2,9
2	Khế chua	Lá	65,8 ± 1,0
3	Nghệ vàng	Củ	54,0 ± 1,6
4	Trâu cổ	Thân	53,8 ± 4,2
5	Ngải đen	Củ	52,6 ± 1,3
6	Đậu phộng	Vỏ hạt	55,2 ± 1,3
7	Khế chua	Hoa	50,2 ± 2,6
8	Mã đề	Toàn cây	23,9 ± 2,9
9	Trâu cổ	Quả	22,5 ± 1,0
10	Dâu tằm	Lá	21,9 ± 2,7
11	Trứng cá	Lá	8,6 ± 1,4
12	Sung	Quả chưa chín	7,2 ± 3,4
13	Diệp hạ châu	Toàn cây	5,9 ± 0,8
14	Ngải bún	Củ	5,8 ± 1,7
15	Dã quỳ	Lá	5,2 ± 1,1
16	Riềng	Củ	5,0 ± 3,0
17	Cà dại hoa trắng	Quả chưa chín	4,1 ± 2,6
18	Cần tây	Toàn cây	3,8 ± 2,8
19	Gừng gió	Củ	3,1 ± 1,2
Các loài được lựa chọn theo PPCL2			
20	Nghệ trắng	Củ	86,5 ± 1,8
21	Nghệ đen	Củ	56,9 ± 2,5
22	Gừng dại	Củ	52,1 ± 3,5
23	Mướp đắng	Quả	52,0 ± 2,6
24	Ngành ngạnh	Thân	44,7 ± 5,4
25	Vối	Nụ hoa	17,5 ± 1,5
26	Keo ong dú	Keo	16,5 ± 1,8
27	Cà phê	Hạt chưa chín	10,9 ± 1,5
28	Rau má	Toàn cây	9,9 ± 1,2
29	Xáo tam phân	Rễ	9,8 ± 0,1
30	Chùm lé	Thân	8,9 ± 3,5
31	Mật gấu	Lá	8,8 ± 3,9
32	Gùi đỏ	Thân	7,0 ± 2,1
33	Nghệ lầu	Củ	5,1 ± 1,8
34	Đinh lăng	Củ	4,8 ± 1,7
Các loài được lựa chọn theo PPCL3			
35	Trâm bầu	Thân	90,4 ± 1,0
36	Sến đỏ	Thân	83,2 ± 1,9
37	Móc mèo	Hạt	75,9 ± 3,5
38	Sao đen	Quả	58,5 ± 1,6
39	Cò ke	Thân	31,5 ± 0,9
40	Xẩu hổ	Lá	14,7 ± 2,8
41	Săng mã	Thân	12,6 ± 2,8
42	Duối ô rô	Thân	10,6 ± 1,1
43	Gắm	Lá	5,6 ± 2,2
44	Thông đỏ	Vỏ thân	5,2 ± 1,3
45	Thuốc dòi	Lá	4,2 ± 3,1
46	Nấm ngọc cẩu	Củ	3,6 ± 0,5
	Hydroxyurea*		92,9 ± 0,3

*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 trong một mẫu thử nghiệm có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). *Chất đối chứng dương.*

Các cao chiết tiềm năng được thử nghiệm ở nồng độ thấp hơn 100, 50, 25 và 10 μg/mL. Tại nồng độ 100 μg/mL, 15 cao chiết này đều có khả năng ức chế enzyme và 5/15 mẫu ức chế hơn 50% enzyme urease. Tại nồng độ 50 và 25 μg/mL, 15 cao chiết đều có khả năng ức chế enzyme và có 1 mẫu ức chế hơn 50% enzyme urease. Tại nồng độ 10 μg/mL, có 6/15 mẫu cây có khả năng ức chế enzyme này (Bảng 3). Kết quả đánh giá cho thấy cao chiết methanol của củ Nghệ trắng (*C. aromatica*) có hoạt tính mạnh nhất với giá trị IC_{50} là 22,5 μg/mL, so với chất đối chứng dương hydroxyurea (IC_{50} = 6,5 μg/mL). Tiếp theo đó là các cao chiết methanol của thân Trâm bầu (*C. quadrangulare*), thân Sến đỏ (*S. roxburghii*), lá Chè xanh (*C. sinensis*) và hạt Móc mèo (*C. bonducella*) với IC_{50} lần lần là 58,5, 80,8, 86,6 và 97,7 μg/mL. Trong khi đó, 10/15 mẫu cây còn lại có hoạt tính trung bình với giá trị IC_{50} từ 170 - 240 μg/mL. Kết quả hoạt tính này kết hợp với PPLC1 cho phép đề nghị củ Nghệ trắng, vỏ hạt Đậu phộng, lá và hoa Khế chua, thân Trâu cổ, củ Nghệ vàng và củ Ngải đen ức chế sự phát triển vi khuẩn *H. pylori* theo cơ chế phụ thuộc vào enzyme urease. Theo PPLC2, quả Sao đen, củ Gừng dại và quả Mướp đắng được lựa chọn có thể điều trị bệnh về viêm loét dạ dày và các bệnh liên quan đường tiêu hóa có thể theo cơ chế ức chế enzyme urease. Đối với PPLC3, thân Trâm bầu, thân Sến đỏ và hạt Móc mèo là ba loài cây mới lần đầu tiên được phát hiện có khả năng ức chế enzyme urease.

Tìm hiểu thành phần hóa học các dược liệu có tác dụng ức chế enzyme urease mạnh (IC_{50} < 100 μg/mL) cho thấy các dược liệu Trâm bầu, củ Nghệ trắng, hạt Móc mèo có thành phần chính là terpenoid[50–56]. Lá Chè xanh chứa hàm lượng lớn các hợp chất flavonoid[46,57] và diarylheptanoid được tìm thấy rất nhiều trong củ Nghệ vàng (*C. longa*)[58] và củ Nghệ trắng (*C. aromatica*)[52,53]. Các hợp chất này được dự đoán rất có tiềm năng trong việc hỗ trợ và điều trị các bệnh viêm loét dạ dày do nhiễm khuẩn *H. pylori*. Điển hình, hợp chất diarylheptanoid (-)-hannokinol từ củ Nghệ trắng (*C. aromatica*) đã được báo cáo ức chế enzyme urease với giá trị IC_{50} 244,4 μM[59]. Bên cạnh đó, cây Sến đỏ chưa được nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học. Trong số các loài được tìm thấy có hoạt tính, ngoài lá Chè xanh đã được chứng minh có tác dụng ức chế urease trong các nghiên cứu trước đây, bốn loài còn lại là lần đầu tiên được đánh giá tác dụng ức chế enzyme urease cũng như ức chế vi khuẩn *H .pylori*.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu thực hiện sàng lọc hoạt tính ức chế enzyme urease đã tìm thấy 15/46 mẫu cao chiết tiềm năng từ 44 loài được chọn lựa thu hái ở các tỉnh thành Tây Nguyên và Nam Bộ. Thử nghiệm tiếp theo đã xác định 5 loài thực vật có tác dụng ức chế mạnh enzyme urease với giá trị IC_{50} nhỏ hơn 100 μg/mL là củ Nghệ trắng (*C. aromatica*), thân Trâm bầu (*C. quadrangulare*), thân Sến đỏ (*S. roxburghii*), lá Chè xanh (*C. sinensis*) và hạt Móc mèo (*C. bonducella*). Trong đó, củ Nghệ trắng có hoạt tính mạnh nhất với giá trị IC_{50} là 22,5 μg/mL, so với chất đối chứng dương hydroxyurea (IC_{50} = 6,5 μg/mL), có tiềm năng trong điều trị bệnh viêm loét dạ dày do vi khuẩn *H.pylori* gây ra. Ngoại trừ lá Chè xanh, đây là công bố mới nhất về khả năng ức chế enzyme urease của các dược liệu còn lại. Cây Trâm bầu, Sến đỏ và Móc mèo lần đầu tiên được tìm thấy tác dụng ức chế enzyme urease, đây là tiền đề cho những nghiên cứu tiếp theo giúp tìm ra dược liệu có khả năng điều trị bệnh viêm loét dạ dày do *H. pylori*.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được tài trợ bởi Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh (ĐHQG-HCM) trong khuôn khổ Chương trình mã số NCM 2020-18-01.

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

H.pylori **:** *Helicobacter pylori*

IC_{50}: là nồng độ mà tại đó ức chế 50% hoạt tính của enzyme

PPLC1: Phương pháp lựa chọn dược liệu theo các nghiên cứu trước đây về ức chế enzyme urease và vi khuẩn *H.pylori*

PPLC2: Phương pháp lựa chọn dược liệu theo công dụng dân gian liên quan đến bệnh viêm loét dạ dày và các bệnh liên quan

PPLC3: Phương pháp lựa chọn dược liệu theo ngẫu nhiên

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

Lê Hữu Thọ thử nghiệm hoạt tính sinh học, xử lý số liệu và viết bản thảo. Nguyễn Xuân Hải định hướng sàng lọc và thu thập nguyên vật liệu nghiên cứu. Lê Minh Khang và Trương Thành Nhân thử nghiệm hoạt tính sinh học. Đỗ Văn Nhật Trường điều chế cao chiết. Nguyễn Thị Thanh Mai và Nguyễn Trung Nhân phân bố cục và chỉnh sửa bản thảo chi tiết. Tất cả các tác giả đã đọc và chấp nhận bản thảo cuối cùng.

Bảng 3: Kết quả hoạt tính ức chế enzyme urease của 15 cao chiết từ cây thuốc Việt Nam

TT	Mẫu cao chiết sàng lọc		Phần trăm ức chế (I%)					IC50 (μg/mL)
			250 μg/mL	100 μg/mL	50 μg/mL	25 μg/mL	10 μg/mL	
1	Nghệ trắng	Củ	86,5 ± 1,8	66,1 ± 2,4	59,3 ± 1,7	50,7 ± 3,6	38,0 ± 4,4	22,5
2	Trâm bầu	Thân	90,4 ± 1,0	56,5 ± 1,3	48,6 ± 1,4	40,5 ± 1,1	31,1 ± 1,4	58,5
3	Sến đỏ	Thân	83,2 ± 1,9	54,2 ± 1,9	43,2 ± 1,1	30,9 ± 1,9	13,6 ± 1,6	80,8
4	Chè xanh	Lá	89,5 ± 2,9	56,3 ± 3,2	22,5 ± 0,9	15,5 ± 2,6	2,9 ± 0,7	86,6
5	Móc mèo	Hạt	75,9 ± 3,5	51,2 ± 0,4	23,6 ± 1,2	15,5 ± 0,7	2,4 ± 0,8	97,7
6	Khế chua	Lá	65,8 ± 1,0	36,8 ± 3,6	24,2 ± 0,6	16,6 ± 2,4	6,6 ± 3,0	173,4
7	Sao đen	Quả	58,5 ± 1,6	34,2 ± 5,2	21,7 ± 2,5	8,1 ± 1,8	–	184,5
8	Trâu cổ	Thân	53,8 ± 4,2	33,3 ± 1,0	15,2 ± 1,8	4,3 ± 2,0	–	219,1
9	Nghệ đen	Củ	56,9 ± 2,5	20,3 ± 3,8	14,6 ± 3,1	5,6 ± 2,4	–	221,2
10	Đậu phộng	Vỏ hạt	55,2 ± 1,3	25,1 ± 1,0	10,5 ± 3,5	1,8 ± 1,0	–	223,2
11	Ngải đen	Củ	52,6 ± 1,3	28,0 ± 2,3	16,3 ± 3,0	6,0 ± 0,4	–	232,5
12	Khế chua	Hoa	50,2 ± 2,6	24,1 ± 1,7	11,9 ± 1,5	1,7 ± 3,4	–	234,1
13	Gừng dại	Củ	52,1 ± 3,5	23,8 ± 1,6	15,2 ± 0,6	6,5 ± 3,6	–	237,1
14	Nghệ vàng	Củ	54,0 ± 1,6	21,4 ± 3,8	11,9 ± 2,7	3,1 ± 2,7	–	238,1
15	Mướp đắng	Quả	52,0 ± 2,6	21,7 ± 4,3	9,04 ± 2,1	3,4 ± 0,7	–	238,4
	Hydroxyurea*							6,5

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 có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

–Không thể hiện hoạt tính ức chế.

*Chất đối chứng dương

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mortelé KJ, Rocha TC, Streeter JL, Taylor A. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. Radiographics. 2006;26(3):715-731;Available from: https://doi.org/10.1148/rg.263055164.
2. Thắng HT. Bệnh loét dạ dày-tá tràng. Huế: Nhà xuất bản Đại Học Huế; 2014;.
3. Kusters JG, Van Vliet AH, Kuipers E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clinical Microbiology Reviews. 2006;19(3):449-490;Available from: https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05.
4. Amtul Z, Siddiqui R, Choudhary M. Chemistry and mechanism of urease inhibition. Current Medicinal Chemistry. 2002;9(14):1323-1348;Available from: https://doi.org/10.2174/0929867023369853.
5. Hassani AS, Ordouzadeh N, Ghaemi A, Amirmozafari N, Hamdi K, Nazari R. In vitro inhibition of Helicobacter pylori urease with non and semi fermented Camellia sinensis. Indian Journal of Medical Microbiology. 2009;27(1):30-34;Available from: https://doi.org/10.1016/S0255-0857(21)01749-7.
6. Cho Y-J, Ju I-S, Kim B-O, Kim J-H, Lee B-G, An B-J, Choo J-W. The antimicrobial activity against Helicobacter pylori and antioxidant effect from the extracts of mulberry leaves (Morus alba L.). Applied Biological Chemistry. 2007;50(4):334-343;.
7. Kacho HA, Masoumi M, Farhadi P. Evaluation of the antibacterial potential of essential oil and extract of Apium graveolens l. As an environmentally friendly technology against Helicobacter pylori. Avicenna Journal of Environmental Health Engineering. 2021;8(1):28-32;Available from: https://doi.org/10.34172/ajehe.2021.05.
8. Abdelwahab SI, Mohan S, Abdulla MA, Sukari MA, Abdul AB, Taha MME, Syam S, Ahmad S, Lee K-H. The methanolic extract of Boesenbergia rotunda (L.) Mansf. and its major compound pinostrobin induces anti-ulcerogenic property in vivo: possible involvement of indirect antioxidant action. Journal of ethnopharmacology. 2011;137(2):963-970;Available from: https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.07.010.
9. Koosirirat C, Linpisarn S, Changsom D, Chawansuntati K, Wipasa J. Investigation of the anti-inflammatory effect of Curcuma longa in Helicobacter pylori-infected patients. International immunopharmacology. 2010;10(7):815-818;Available from: https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.04.021.
10. Tanaka T, Kawase M, Tani S. α-Hydroxyketones as inhibitors of urease. Biorg Med Chem. 2004;12(2):501-505;Available from: https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.10.017.
11. Hsu Y-M, Weng J-R, Huang T-J, Lai C-H, Su C-H, Chou C-H. Solanum torvum inhibits Helicobacter pylori growth and mediates apoptosis in human gastric epithelial cells. Oncology Reports. 2010;23(5):1401-1405;Available from: https://doi.org/10.3892/or_00000777.
12. Sánchez-Mendoza ME, Reyes-Ramírez A, Cruz Antonio L, Martínez Jiménez L, Rodríguez-Silverio J, Arrieta J. Bioassay-guided isolation of an anti-ulcer compound, tagitinin C, from Tithonia diversifolia: role of nitric oxide, prostaglandins and sulfhydryls. Molecules. 2011;16(1):665-674;Available from: https://doi.org/10.3390/molecules16010665.
13. Yang C-y, Chen S-y, Duan G-cJCm. Transgenic peanut (Arachis hypogaea L.) expressing the urease subunit B gene of Helicobacter pylori. Current microbiology. 2011;63:387-391;Available from: https://doi.org/10.1007/s00284-011-9991-4.
14. Pal A, Chinnaiyan S, Mallik A, Bhattacharjee C. Anti-ulcer activity of leaves of Averrhoa carambola Linn. International Journal of Pharmacological Research. 2019;9(05):e5209;.
15. Ashraf MV, Thamotharan G, Sengottuvelu S, Sherief HS, Sivakumar T. Evaluation of anti ulcer activity of Ficus pumila L. leaf extract in albino rats. Global Journal of Research on Medicinal Plants Indigenous Medicine. 2012;1(8):340;.
16. Fatima S, Haider N, Begum MJ, Salman M, Khan H, Sana G, Ahmad S, Siddiqi A, Shamim M. Study of anitulcer activity of leaves extract of Ficus racemosa linn in various solvents on experimental animals. HIV Nursing. 2023;23(3):2061-2067;.
17. Zakaria ZA, Balan T, Suppaiah V, Ahmad S, Jamaludin F. Mechanism (s) of action involved in the gastroprotective activity of Muntingia calabura. Journal of Ethnopharmacology. 2014;151(3):1184-1193;Available from: https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.12.045.
18. Lai C-H, Fang S-H, Rao YK, Geethangili M, Tang C-H, Lin Y-J, Hung C-H, Wang W-C, Tzeng Y-M. Inhibition of Helicobacter pylori-induced inflammation in human gastric epithelial AGS cells by Phyllanthus urinaria extracts. Journal of Ethnopharmacology. 2008;118(3):522-526;Available from: https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.05.022.
19. Ma X, You P, Xu Y, Ye X, Tu Y, Liu Y, Yang M, Liu D. Anti-Helicobacter pylori-associated gastritis effect of the ethyl acetate extract of Alpinia officinarum Hance through MAPK signaling pathway. Journal of Ethnopharmacology. 2020;260:113100;Available from: https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113100.
20. Ali NJIMJ. In vitro studies of antimicrobial activity of (Curcuma longa L.) rhizomes against helicobacter pylori. Iraq Medical Journal. 2017;1(1):7-9;.
21. Chaichanawongsaroj N, Amonyingcharoen S, Saifah E, Poovorawan YJAJoB. The effects of Kaempferia parviflora on anti-internalization activity of Helicobacter pylori to HEp-2 cells. African Journal of Biotechnology. 2010;9(30):4796-4801;.
22. Paseban M, Mousavi Fayzabadi V, Tayyebi Meibodi N, Yousefi M, Hosseini A, Rakhshandeh H. The effect of hydro-alcoholic extract of Plantago major on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. Internal Medicine Today. 2019;25(1):16-21;.
23. Sidahmed HMA, Hashim NM, Abdulla MA, Ali HM, Mohan S, Abdelwahab SI, Taha MME, Fai LM, Vadivelu J. Antisecretory, gastroprotective, antioxidant and anti-Helicobcter pylori activity of zerumbone from Zingiber zerumbet (L.) Smith. PloS one. 2015;10(3):e0121060;Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121060.
24. Alemu MA, Birhanu Wubneh Z, Adugna Ayanaw M. Antidiarrheal effect of 80% methanol extract and fractions of the roasted seed of Coffea arabica Linn (rubiaceae) in Swiss albino mice. Evidence-Based Complementary Alternative Medicine. 2022;2022:1-12;Available from: https://doi.org/10.1155/2022/9914936.
25. Bisht S, Sisodia S. Coffea arabica: A wonder gift to medical science. Journal of Natural Pharmaceuticals. 2010;1(1):58-65;Available from: https://doi.org/10.4103/2229-5119.73595.
26. Cuong NM, Huong TT, Khanh PN, Van Tai N, Ha VT, Tai BH, Kim YH. Paratrimerins A and B, two new dimeric monoterpene-linked coumarin glycosides from the roots and stems of Paramignya trimera. Chemical Pharmaceutical Bulletin. 2015;63(11):945-949;Available from: https://doi.org/10.1248/cpb.c15-00336.
27. Das AJ. Review on nutritional, medicinal and pharmacological properties of Centella asiatica (Indian pennywort). Journal of Biologically Active Products from Nature. 2011;1(4):216-228;Available from: https://doi.org/10.1080/22311866.2011.10719089.
28. Mai TT, Yamaguchi K, Yamanaka M, Lam NT, Otsuka Y, Chuyen NV. Protective and anticataract effects of the aqueous extract of Cleistocalyx operculatus flower buds on β-Cells of streptozotocin-diabetic rats. Journal of Agricultural Food Chemistry. 2010;58(7):4162-4168;Available from: https://doi.org/10.1021/jf904304w.
29. Das AK, Sivaperuman C. Gymnanthemum amygdalinum (Delile) Sch. Bip. ex Walp (Asteraceae)-A new report to the flora of Andaman and Nicobar Islands, India. Journal on New Biological Reports. 2021;10(1):13-15;.
30. Erukainure OL, Chukwuma CI, Sanni O, Matsabisa MG, Islam MS. Histochemistry, phenolic content, antioxidant, and antidiabetic activities of Vernonia amygdalina leaf extract. Journal of Food Biochemistry. 2019;43(2):e12737;Available from: https://doi.org/10.1111/jfbc.12737.
31. Nguyen HX, Nguyen MTT, Nguyen NT. Some epoxylig-

nans from the Vietnamese propolis of stingless Bee Trigona minor and their bioactivities. Vietnam Journal of Chemistry. 2023;61(S2);Available from: https://doi.org/10.1002/vjch.202300074.
32. Chopra RN, Nayar SL. Glossary of Indian medicinal plants: Council of Scientific and Industrial Research; 1956;.
33. Bích ĐH, Chung ĐQ, Chương BX, Dong NT, Đàm ĐT, Hiển PV, Lộ VN, Mai PD, Mãn PK, Nhu ĐT. Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam. Hà Nội: NXB Khoa học và kỹ thuật Hà Nội; 2004;.
34. Dhiman A, Sharma M, Sharma M. Ethnopharmacological profile of Curcuma aromatica Salisb. Journal of Mountain Research. 2023;18(1):267-279;Available from: https://doi.org/10.51220/jmr.v18i1.29.
35. Rahmat E, Lee J, Kang Y. Javanese turmeric (Curcuma xanthorrhiza Roxb.): Ethnobotany, phytochemistry, biotechnology, and pharmacological activities. Evidence-Based Complementary Alternative Medicine. 2021;2021:1-15;Available from: https://doi.org/10.1155/2021/9960813.
36. Khare CP. Indian medicinal plants: an illustrated dictionary. Germany: Springer Science & Business Media; 2008;Available from: https://doi.org/10.1007/978-0-387-70638-2.
37. Kumar KS, Bhowmik D. Traditional medicinal uses and therapeutic benefits of Momordica charantia Linn. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review Research. 2010;4(3):23-28;.
38. Lim TK. Edible medicinal and non-medicinal plants. New York: Springer; 2012;Available from: https://doi.org/10.1007/978-94-007-2534-8.
39. Itharat A, Houghton PJ, Eno-Amooquaye E, Burke P, Sampson JH, Raman A. In vitro cytotoxic activity of Thai medicinal plants used traditionally to treat cancer. Journal of Ethnopharmacology. 2004;90(1):33-38;Available from: https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.09.014.
40. Tian F-z, Chang H-s, Liu J-x, Zheng J, Cheng D, Lu Y. Cynomorium songaricum extract alleviates memory impairment through increasing CREB/BDNF via suppression of p38MAPK/ERK pathway in ovariectomized rats. Evidence-Based Complementary Alternative Medicine. 2019;2019:1-10;Available from: https://doi.org/10.1155/2019/9689325.
41. Ahmad H, Sehgal S, Mishra A, Gupta R. Mimosa pudica L.(Laajvanti): an overview. Pharmacognosy Reviews. 2012;6(12):115-124;Available from: https://doi.org/10.4103/0973-7847.99945.
42. Nguyen DT, Vo TXT. Investigation of toxicity, antimicrobial activity and cough treatment of products produced from Pouzolzia zeylanica plants growing in Vietnam. Malaysian Applied Biology. 2020;49(3):43-51;Available from: https://doi.org/10.55230/mabjournal.v49i3.1540.
43. Hafez Kabir MS, Hossain MM, Kabir MI, Ahmad S, Chakrabarty N, Rahman MA, Rahman MM. Antioxidant, antidiarrheal, hypoglycemic and thrombolytic activities of organic and aqueous extracts of leaves Hopea odorata and in silico PASS prediction of its isolated compounds. BMC Complementary Alternative Medicine. 2016;16(474);Available from: https://doi.org/10.1186/s12906-016-1461-x.
44. Kandasamy V, Balasundaram U. Caesalpinia bonduc (L.) Roxb. as a promising source of pharmacological compounds to treat Poly Cystic Ovary Syndrome (PCOS): A review. Journal of Ethnopharmacology. 2021;279:114375;Available from: https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114375.
45. Patil PD, Chavan N. A comparative study of nutrients and mineral composition of Carallia brachiata (Lour.) Merill. International Journal of Advanced Science Research. 2015;1(2):90-92;Available from: https://doi.org/10.7439/ijasr.v1i2.1783.
46. Ferrara L, Montesano D, Senatore A. The distribution of minerals and flavonoids in the tea plant (Camellia sinensis). Il farmaco. 2001;56(5-7):397-401;Available from: https://doi.org/10.1016/S0014-827X(01)01104-1.
47. Xiang W, Jiang B, Li X-M, Zhang H-J, Zhao Q-S, Li S-H, Sun H-D. Constituents of Gnetum montanum. Fitoterapia. 2002;73(1):40-42;Available from: https://doi.org/10.1016/S0367-326X(01)00370-7.
48. Nguyen NT, Dang PH, Nguyen HX, Do TN, Le TH, Le TQ, Nguyen MT. Tyrosinase Inhibitors from the Stems of Streblus Ilicifolius. Evidence-Based Complementary Alternative Medicine. 2021;2021:1-7;Available from: https://doi.org/10.1155/2021/5561176.
49. Zhao LL, Makinde EA, Olatunji OJ. Protective effects of ethyl acetate extract from Shorea roxburghii against diabetes induced testicular damage in rats. Environmental Toxicology. 2021;36(3):374-385;Available from: https://doi.org/10.1002/tox.23043.
50. Banskota AH, Tezuka Y, Tran KQ, Tanaka K, Saiki I, Kadota S. Thirteen novel cycloartane-type triterpenes from Combretum quadrangulare. Journal of Natural Products. 2000;63(1):57-64;Available from: https://doi.org/10.1021/np990336q.
51. Nguyen HH, Duong TH, Truong Nguyen H, Vo TS, Mai DT, Nguyen Thi Thuong H, Bui XH, Nguyen NH, Do THT. α-Glucosidase Inhibitory cycloartanes from the Vietnamese Combretum quadrangulare. Chemistry & Biodiversity. 2022;19(10):e202200562;Available from: https://doi.org/10.1002/cbdv.202200562.
52. Pintatum A, Maneerat W, Logie E, Tuenter E, Sakavitsi ME, Pieters L, Berghe WV, Sripisut T, Deachathai S, Laphookhieo S. In vitro anti-inflammatory, anti-oxidant, and cytotoxic activities of four curcuma species and the isolation of compounds from Curcuma aromatica rhizome. Biomolecules. 2020;10(5):799-813;Available from: https://doi.org/10.3390/biom10050799.
53. Umar NM, Parumasivam T, Aminu N, Toh S-M. Phytochemical and pharmacological properties of Curcuma aromatica Salisb (wild turmeric). Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2020;10(10):180-194;.
54. Dang PH, Nguyen MTT, Nguyen HX, Vu DTT, Van Truong S, Nguyen NT. Three new cassane-type furanoditerpenes from the seed of Vietnamese Caesalpinia bonducella. Phytochemistry Letters. 2015;13:99-102;Available from: https://doi.org/10.1016/j.phytol.2015.05.018.
55. Nguyen NT, Vu DTT, Nguyen MTT. The study on chemical constituents from the seed of Caesalpinia bonducella Flem (Caesalpiniaceae). VNUHCM Journal of Science and Technology Development. 2011;14(2):5-11;Available from: https://doi.org/10.32508/stdj.v14i2.1937.
56. Peter S, Tinto WF, McLean S, Reynolds WF, Yu M. Cassane diterpenes from Caesalpinia bonducella. Phytochemistry. 1998;47(6):1153-1155;Available from: https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)80090-3.
57. Bạch DPB, Ái MNN, Nghinh XNT, Chiếm TĐ, Xuân PNT. Ứng dụng hỗ trợ vi sóng trong chiết xuất polyphenol từ lá chè Việt Nam (Camellia sinensis (L.)). Tạp Chí Khoa Học Trường Đại Học Quốc Tế Hồng Bàng. 2022:79-88;.
58. Rafatullah S, Tariq M, Al-Yahya MA, Mossa JS, Ageel AM. Evaluation of turmeric (Curcuma longa) for gastric and duodenal antiulcer activity in rats. Journal of Ethnopharmacology. 1990;29(1):25-34;Available from: https://doi.org/10.1016/0378-8741(90)90094-A.
59. Le TH, Bui TQ, Dang PH, Nguyen HX, Van Do TN, Nguyen MTT, Nguyen NT. Chemical properties and inhibitory activities of tyrosinase, α-glucosidase, and urease from chloroform extract of Curcuma aromatica Salisb. rhizomes. Vietnam Journal of Chemistry. 2023;61(S2);Available from: https://doi.org/10.1002/vjch.202300062.

Science & Technology Development Journal – Natural Sciences 2024, 8(3):3034-3049

Open Access Full Text Article

Research Article

A screening study on the urease inhibitory activity of plants collected in Central Highland and Southern Vietnam

Tho Huu Le[1,2,3], Hai Xuan Nguyen[1,2,3], Khang Minh Le[1,2], Nhan Thanh Truong[1,2], Truong Nhat Van Do[1,2,3], Nhan Trung Nguyen[1,2,3], Mai Thanh Thi Nguyen[1,2,3,*]

ABSTRACT

In research on treating gastric ulcers induced by *H. pylori* bacteria, urease inhibition has proven to be a practical therapeutic approach. In this investigation, 44 medicinal plant species collected from Central Highlands and Southern Vietnam were meticulously selected through three distinct methods to screen their anti-urease activities. At a concentration of 250 μg/mL, fifteen plants exhibited more than 50% inhibition of the enzyme. Subsequently, further assessment of the urease inhibition capability was conducted at many different concentrations, revealing that rhizomes of *C. aromatica*, stems of *C. quadrangulare* and *S. roxburghii*, seeds of *C. bonducella*, and green tea leaves (*C. sinensis*) demonstrated the ability to potently inhibit urease with IC_{50} values of 22.5, 58.5, 80.8, 86.6, and 97.7 μg/mL, respectively, compared to the positive control, hydroxyurea (IC_{50} = 6.5 μg/mL). Among them, *C. aromatica* rhizomes exhibited the highest level of inhibition, suggesting a promising prospect for development into a pharmaceutical agent to support the treatment of *H. pylori*-induced stomach ulcers. The primary objective of this study is to contribute essential data on Vietnamese medicinal plants capable of treating gastric ulcer-related ailments by targeting *H. pylori* inhibition.

Key words: urease, gastric ulcers, H.pylori, Vietnamese medicinal plants

[1]*Faculty of Chemistry, University of Science, Ho Chi Minh City, Vietnam*

[2]*Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam*

[3]*Research Lab for Drug Discovery and Development, University of Science, Ho Chi Minh City, Vietnam*

Correspondence

Mai Thanh Thi Nguyen, Faculty of Chemistry, University of Science, Ho Chi Minh City, Vietnam

Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

Research Lab for Drug Discovery and Development, University of Science, Ho Chi Minh City, Vietnam

Email: nttmai@hcmus.edu.vn

History

- Received: 20-10-2023
- Revised: 25-3-2024
- Accepted: 30-8-2024
- Published Online: 30-9-2024

DOI :https://doi.org/10.32508/stdjns.v8i3.1321

Check for updates

Cite this article : Le T H, Nguyen H X, Le K M, Truong N T, Do T N V, Nguyen N T, Nguyen M T T. **A screening study on the urease inhibitory activity of plants collected in Central Highland and Southern Vietnam**. *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.* 2024, 8(3):3034-3049.