

DOI:10.22144/ctu.jos.2025.083

NGHIÊN CỨU TIỀM NĂNG KHÁNG UNG THƯ CỦA CAO CHIẾT NẤP ẨM HOA ĐÔI (*Nepenthes mirabilis*)

Nguyễn Quốc Châu Thanh^{1,2*}, Trương Gia Tuệ^{1,2}, Tạ Thị Diễm Huỳnh^{1,2}, Võ Ngọc Thanh^{1,2},
Nguyễn Hữu Khiêm^{1,2}, Võ Thành Khang^{1,2} và Tạ Thanh Hồng¹

¹Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ, Việt Nam

²Phòng thí nghiệm Thử nghiệm Sinh học, Tòa nhà Công nghệ cao, Trường Đại học Cần Thơ, Việt Nam

*Tác giả liên hệ (Corresponding author): nqcthanh@ctu.edu.vn

Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 18/10/2024

Sửa bài (Revised): 24/10/2024

Duyệt đăng (Accepted): 23/01/2025

Title: Study on investigation of the anti-cancer activity of *Nepenthes mirabilis* extract on various human cancer cell lines

Author: Nguyen Quoc Chau Thanh^{1,2},
Truong Gia Tue^{1,2}, Ta Thi Diem
Huynh^{1,2}, Vo Ngoc Thanh^{1,2}, Nguyen
Huu Khiem^{1,2}, Vo Thanh Khang^{1,2} and
Ta Thanh Hong¹

Affiliation(s): ¹College of Natural Sciences, Can Tho University, Viet Nam; ²Bioassay Laboratory, CTU Hi-tech Building, Can Tho University, Viet Nam

TÓM TẮT

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá tiềm năng kháng ung thư của cao chiết Nắp ẩm hoa đôi (*Nepenthes mirabilis*) trên một số dòng tế bào ung thư thử nghiệm. Kết quả cho thấy, cao chiết có khả năng ức chế sự phát triển của các dòng tế bào ung thư biểu mô cổ tử cung ($IC_{50} = 151,35$ và $158,49 \mu\text{g/mL}$, chỉ số chọn lọc $SI = 1,86$ và $1,26$, sau 24 và 48 giờ điều trị) và ung thư biểu mô đại trực tràng ($IC_{50} = 141,25$ và $SI = 1,41$ ở 48 giờ điều trị). Ngoài ra, hàm lượng polyphenol và flavonoid toàn phần trong cao chiết Nắp ẩm hoa đôi được xác định trong nghiên cứu lần lượt là $538,20 \text{ mgGAE/g}$ và $367,08 \text{ mgQE/g}$ cao chiết. Những kết quả này không chỉ bổ sung tài liệu khoa học về các loài thực vật ở Việt Nam mà còn mở ra những cơ hội mới trong việc phát triển các liệu pháp điều trị ung thư hiệu quả hơn từ thảo dược.

Từ khóa: Chỉ số chọn lọc, kháng ung thư, Nắp ẩm hoa đôi, ung thư biểu mô

ABSTRACT

This study evaluates the potential anti-cancer activity of the *Nepenthes mirabilis* extract using human cancer cell lines. The results indicated that the extract can inhibit the growth of cervical carcinoma cells (HeLa) with IC_{50} values of 151.35 and $158.49 \mu\text{g/mL}$, representing the selectivity index (SI) values of 1.86 and 1.26 for 24 and 48 hours of treatment, respectively. Additionally, the extract showed inhibitory effects on colorectal adenocarcinoma cells (HT-29) with an IC_{50} value of $141.25 \mu\text{g/mL}$ within an SI value of 1.41 for 48 hours of treatment. Furthermore, the total polyphenol and flavonoid content exhibited high values of 538.20 mgGAE/g and 367.08 mgQE/g of dried extract. Our findings enhance the scientific understanding of Vietnamese flora and pave the way for developing potent herbal cancer therapies.

Keywords: Anti-cancer, carcinoma, *Nepenthes mirabilis*, selectivity index

1. GIỚI THIỆU

Ung thư là một nhóm bệnh lý vô cùng phức tạp, đặc trưng bởi sự tăng sinh không kiểm soát của các tế bào bất thường. Những tế bào này có khả năng xâm nhập và phá hủy các mô bình thường, làm rối loạn các hoạt động tự nhiên của cơ thể (Susanne et al., 2011). Đáng lo ngại, tỷ lệ mắc bệnh ung thư đang có xu hướng gia tăng mạnh và đây cũng là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới (Tufail et al., 2024). Trong năm 2008, đã có 7,6 triệu ca tử vong do ung thư gây ra và con số này được dự đoán sẽ tăng gấp đôi vào năm 2030 (Arome et al., 2014). Đáng chú ý, tình trạng suy thoái các chức năng gan đã được báo cáo do nhiều nguyên nhân. Trong đó, quá trình hình thành khối u ở đại trực tràng hay cổ tử cung đã được báo cáo là những nguyên nhân dẫn đến ung thư gan (Engstrand et al., 2018; Kundumadam et al., 2020).

Trong những năm gần đây, các phương pháp điều trị ung thư đã trở thành một lĩnh vực nghiên cứu quan trọng và đầy triển vọng. Các kỹ thuật truyền thống như hóa trị, xạ trị và phẫu thuật vẫn được áp dụng rộng rãi, song song đó, nhiều phương pháp hiện đại cũng đang được phát triển và thử nghiệm trên lâm sàng (Susanne et al., 2011). Mặc dù đã có sự đầu tư đáng kể và đạt được một số tiến bộ, tỷ lệ sống sót của bệnh nhân ung thư vẫn chưa được cải thiện một cách đáng kể (Safavi et al., 2012). Theo nhiều báo cáo, không có một phương pháp điều trị ung thư nào đạt hiệu quả hoàn toàn mà không gây ra

tác dụng phụ (Prakash et al., 2013; Arome et al., 2014; Rahmani-Nezhad et al., 2014). Do đó, việc phát triển các chiến lược mới để phòng ngừa và điều trị ung thư là rất cần thiết nhằm giảm thiểu tỷ lệ tử vong do nhóm bệnh này gây ra. Cụ thể, các loại thuốc mới có khả năng ức chế các tác nhân gây ung thư và khắc phục các vấn đề liên quan đến trị liệu hiện tại cần được khám phá. Điều này đặc biệt quan trọng trong bối cảnh hiện nay, khi mà nhu cầu tìm kiếm các liệu pháp điều trị ung thư an toàn và hiệu quả ngày càng tăng cao.

Dược liệu thiên nhiên từ lâu đã đóng vai trò quan trọng trong việc cung cấp các chất chống ung thư và cải thiện điều trị ung thư (Adedapo et al., 2016). Hơn 60% các loại thuốc chống ung thư được phê duyệt hiện nay là sản phẩm tự nhiên hoặc dẫn xuất của chúng (Newman et al., 2003; Zhuo et al., 2015). Các hợp chất từ thảo dược không chỉ có hiệu quả trong việc ức chế sự phát triển của tế bào ung thư mà còn ít gây ra tác dụng phụ, mang lại nhiều hứa hẹn trong lĩnh vực nghiên cứu và phát triển thuốc mới (Elisha et al., 2014). Trong nghiên cứu này, cao chiết từ loài Nắp ấm hoa đôi (*Nepenthes mirabilis*) sẽ được thử nghiệm hoạt tính kháng ung thư trên các dòng tế bào ung thư ở người như ung thư biểu mô cổ tử cung (Hela và C-33A), ung thư biểu mô gan (HepG2), ung thư biểu mô đại trực tràng (HT-29) và đánh giá độ an toàn với dòng tế bào bình thường phôi thận người (HEK293).



Hình 1. Ảnh chụp thực tế cây Nắp ấm hoa đôi thu hái tại đảo Phú Quốc, Kiên Giang

Nắp ấm hoa đôi (*Nepenthes mirabilis*) hay còn gọi là Trư lung thảo hay Bình nước kì quan, thuộc họ Nepenthaceae (họ Nắp ấm). Loài này có khả năng thích nghi cao với nhiều môi trường sống khác nhau, từ vùng đầm lầy đến các khu vực ven biển ở Đông Nam Á, Trung Quốc và Úc. Trong đồng y,

Nắp ấm hoa đôi là một vị thuốc có công dụng thanh nhiệt, lợi thủy, hóa đàm, tiêu viêm. Trong một số nghiên cứu gần đây, các thành phần có hoạt tính kháng viêm, kháng oxy hóa, chống loãng xương đã được xác định trong loài này (Nguyen et al., 2015a; Nguyen et al., 2015b; Nguyen et al., 2015c). Mặc dù

chưa có nghiên cứu cụ thể về hoạt tính kháng ung thư của loài Nắp ấm hoa đôi, nhưng qua các quá trình sàng lọc và đánh giá, kết quả từ nghiên cứu này đã cho thấy, Nắp ấm hoa đôi có tiềm năng kháng ung thư rất đáng kỳ vọng. Đây là những phát hiện đầu tiên mở ra nhiều triển vọng cho các nghiên cứu sâu hơn trong tương lai, nhằm khai thác và phát triển tiềm năng từ loài Nắp ấm hoa đôi để ứng dụng trong điều trị ung thư. Điều này không chỉ góp phần vào việc mở rộng kho tàng dược liệu thiên nhiên mà còn mang lại hy vọng mới cho những phương pháp điều trị ung thư hiệu quả hơn.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Hóa chất

Các hóa chất được sử dụng gồm: Dimethyl sulfoxide (DMSO) (Sigma-Aldrich, Hoa Kỳ), Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) (Sigma-Aldrich, Hoa Kỳ), Fetal Bovine Serum (FBS) (Hyclone, Mỹ), Penicillin-streptomycin (Sigma-Aldrich, Hoa Kỳ), CCK-8 Kit (Dojindo Molecular Technologies Inc., Mỹ), Folin-Ciocalteu Reagent (Sigma-Aldrich, Hoa Kỳ), Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) (Duchefa Biochemie, Hà Lan). Các dung môi hữu cơ của Chemsol, Việt Nam. Các dòng tế bào HeLa (CCL-2), HEK293 (CRL-1573), C-33A (HTB-31), HepG2 (HB-8065), HT-29 (HTB-38) được cung cấp bởi ATCC, Mỹ. Một số hóa chất khác của Xilong, Trung Quốc.

2.2. Điều chế cao chiết

Cây Nắp ấm hoa đôi tươi được thu hái vào tháng 6 năm 2024, tại đảo Phú Quốc, tỉnh Kiên Giang, Việt Nam. Mẫu được định danh bởi TS. Nguyễn Thị Kim Huê, Bộ môn Sinh học, Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ.

Nguyên liệu tươi được xử lý và sấy ở nhiệt độ 55°C đến khi khô hoàn toàn. Sau đó, nó được nghiền nhuyễn thành bột và bảo quản ở nhiệt độ dưới 4°C. Dược liệu được xác định độ ẩm theo hướng dẫn của Dược điển Việt Nam V (Ministry of Health, 2017), kết quả là $8,66 \pm 0,42\%$.

Bột khô (200 g) được tiến hành ngâm dầm trong dung môi methanol trong 24 giờ. Dịch chiết được cô quay dưới áp suất kém, thu được 15,5 g cao chiết methanol Nắp ấm hoa đôi (Do et al., 2011; Huynh et al., 2023).

2.3. Định tính thành phần hóa học

Định tính sơ bộ các nhóm hợp chất tự nhiên trong cao chiết Nắp ấm hoa đôi bằng các phản ứng hóa học và hiện tượng đặc trưng (Kancherla et al., 2019; Junaid et al., 2020):

- Tinh dầu: Dịch chiết được để bốc hơi đến cạn, nếu cần có mùi thơm nhẹ, thêm cồn cao độ và bốc hơi lại. Nếu có tinh dầu thì cần sẽ có mùi thơm đặc trưng.

- Chất béo: Dịch chiết được nhỏ vài giọt lên giấy mỏng, sấy nhẹ. Nếu có vết trong mờ thì chứng tỏ dịch chiết có chất béo.

- Triterpenoid: Cao chiết được hòa tan với anhydric acetic và chloroform, thêm sulfuric acid đặc. Bề mặt tiếp xúc giữa hai lớp dung dịch có màu đỏ nâu hay đỏ đến tím, lớp trên chuyển màu xanh lục hay tím, chứng tỏ có triterpenoid.

- Alkaloid: Thuốc thử Mayer, Dragendoff và Bouchardat được sử dụng. Nếu có alkaloid, dung dịch đục hơn hoặc có kết tủa màu trắng nhạt-vàng (Mayer), cam (Dragendoff) hoặc nâu (Bouchardat).

- Acid hữu cơ: Natri cacbonat được sử dụng. Nếu có bọt khí nhỏ xuất hiện, chứng tỏ có acid hữu cơ.

- Flavonoid: Phản ứng Cyanidin được sử dụng. Dung dịch có màu từ hồng đến đỏ, chứng tỏ có flavonoid.

- Saponin: nếu có saponin mẫu sẽ tạo bọt ổn định khi được lắc trộn với cồn 25%.

- Tannin: phản ứng với dung dịch FeCl_3 5%. Dung dịch chuyển màu xanh đậm hoặc xanh rêu, chứng tỏ có tannin.

- Polyuronid: 2 mL dịch chiết nước được thêm vào 10 mL cồn tuyệt đối. Nếu có polyuronid thì tủa bông xuất hiện.

2.4. Định lượng polyphenol toàn phần (TPC)

Thuốc thử Folin-Ciocalteu được sử dụng để xác định hàm lượng polyphenol tổng. Quy trình thực hiện như sau: thêm 200 μL cao chiết (hoặc gallic acid) ở các nồng độ khác nhau vào 200 μL nước cất và 200 μL thuốc thử Folin-Ciocalteu, sau đó lắc đều và để yên trong 5 phút để ổn định. Tiếp theo, 200 μL dung dịch Na_2CO_3 10% được thêm vào, lắc đều và ủ trong 30 phút ở 40°C. Sau đó, độ hấp thụ quang được đo ở bước sóng 765 nm. Hàm lượng polyphenol được biểu thị dưới dạng hàm lượng tương đương gallic acid (mg GAE/g) (Huynh et al., 2022a; Huynh et al., 2022b).

2.5. Định lượng flavonoids toàn phần (TFC)

Dựa trên nguyên tắc đo màu phức màu của AlCl_3 với các flavonoids. Quy trình thực hiện như sau: thêm 200 μL cao chiết (hoặc quercetin) ở các nồng độ khác nhau vào 200 μL nước cất và 40 μL dung dịch NaNO_2 5%. Hỗn hợp được lắc đều và để yên trong 5 phút. Tiếp theo, 40 μL dung dịch AlCl_3 10%

được thêm vào, lắc đều và để yên trong 6 phút. Sau đó, 400 μ L dung dịch NaOH 1M và 120 μ L nước cất được thêm và lắc đều. Độ hấp thụ quang được đo ở bước sóng 510 nm. Hàm lượng flavonoid được biểu thị dưới dạng hàm lượng tương đương quercetin (mgQE/g) (Dibacto et al., 2021; Le et al., 2022).

2.6. Môi trường nuôi cấy các dòng tế bào

Tất cả các dòng tế bào HEK293, HeLa, C-33A, HepG2, và HT-29 (ATCC, Mỹ) được nuôi cấy trong Môi trường Modified Eagle's Medium (DMEM) với 10% FBS, có bổ sung thêm penicillin-streptomycin 1% cùng các phụ phẩm cần thiết, ở 37°C, CO₂ 5%, và độ ẩm 95%. Các tế bào được nuôi đến khi đảm bảo 80 – 90% mật số cho các quy trình thí nghiệm tiếp theo (Nguyen et al., 2020; Beheshti et al., 2021).

2.7. Khảo sát khả năng kháng ung thư

Tất cả các dòng tế bào được cấy với mật độ 1x10⁵ tế bào/giếng trong các đĩa 96 giếng. Sau đó, được xử lý bằng chiết xuất ở các nồng độ khác nhau trong 24 và 48 giờ. Sau đó, môi trường được loại bỏ và thêm vào 100 μ L môi trường được hòa tan với CCK-8 kit. Khả năng sống của tế bào được đánh giá thông qua giá trị IC₅₀ – được hiểu là nồng độ chất thử nghiệm mà tại đó 50% tế bào sống sót, được đo tại bước sóng 450 nm (Beheshti et al., 2021).

Chỉ số chọn lọc (selectivity index – SI) có thể được định nghĩa là tỷ lệ giữa nồng độ độc hại của mẫu so với nồng độ hiệu quả sinh học của nó. Để đánh giá hoạt tính kháng ung thư, độc tính tế bào của cao chiết đối với các dòng tế bào không ác tính phải được xác định để tính giá trị của chỉ số chọn lọc (SI) (trong nghiên cứu này, dòng tế bào thường của phổi thận ở người được sử dụng – HEK293) (Gunawan et al., 2021). Chỉ số SI được tính theo công thức:

SI = (IC₅₀ – gây độc trên tế bào bình thường) / (IC₅₀ – gây độc trên tế bào ung thư)

2.8. Phân tích thống kê dữ liệu

Tất cả các thí nghiệm được lặp lại ba lần. Phương pháp phân tích phương sai một chiều (ANOVA) với Prism phiên bản 9.0 (GraphPad Software Inc., Mỹ) được sử dụng để xử lý thống kê.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Định tính sơ bộ thành phần hóa học, định lượng TPC và TFC

Kết quả định tính sơ bộ thành phần hóa học được trình bày trong Bảng 1 cho thấy rằng Nắp ấm hoa đôi chứa các nhóm hợp chất tự nhiên chính như chất béo, acid hữu cơ, flavonoid, tanin và polyuronid.

Đặc biệt, bằng cách sử dụng phản ứng Cyanidin, dung dịch được thử nghiệm có màu từ đỏ đậm, cho thấy cao chiết Nắp ấm hoa đôi có lượng flavonoid rất cao. Flavonoid đã được chứng minh có nhiều tác dụng chống ung thư đáng kể (De Luna et al., 2023). Chúng thúc đẩy quá trình apoptosis và autophagy, đồng thời ngăn chặn sự tăng sinh và xâm lấn của tế bào ung thư. Những đặc tính này khiến flavonoid trở thành nhóm hợp chất tiềm năng cho các nghiên cứu sâu hơn trong việc phát triển các phương pháp điều trị ung thư mới (Kopustinskiene et al., 2020).

Bảng 1. Kết quả định tính sơ bộ thành phần hóa học của loài Nắp ấm hoa đôi

Nhóm hợp chất	Nhận diện
Tinh dầu	-
Chất béo	++
Triterpenoid	+
Alkaloid	-
Acid hữu cơ	++
Flavonoid	+++
Saponin	+
Tanin	++
Polyuronid	++

Ghi chú: –: không hiện diện, +: có hiện diện rất ít, ++: có hiện diện, +++: có hiện diện nhiều.

Hàm lượng polyphenol và flavonoid toàn phần trong cao chiết methanol của loài Nắp ấm hoa đôi lần lượt là 538,20 ± 8,05 mgGAE/g (y = 0,0531x – 0,0018; R² = 0,9993) và 367,08 ± 7,22 mgQE/g (y = 0,004x – 0,0017; R² = 0,9968). Kết quả này cho thấy Nắp ấm hoa đôi có hàm lượng TPC và TFC rất cao, vượt trội so với nhiều loài thực vật khác. Cụ thể, trong một nghiên cứu trên lá trà xanh (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) – loài này vốn giàu polyphenol và mang lại nhiều lợi ích cho sức khỏe, hàm lượng TPC và TFC chỉ ở mức 321,25 mgGAE/g và 126,88 mgQE/g (Laxman et al., 2018). Ở một kết quả nghiên cứu khác, hàm lượng TPC và TFC lần lượt là 356,35 mgGAE/g cao chiết và 37,28 mgQE/g cao chiết ở vỏ quả lựu – bộ phận chứa phần lớn hàm lượng hoạt chất sinh học tốt cho sức khỏe con người của loài này (Grillo et al., 2023). Hàm lượng polyphenol và flavonoid cao không chỉ phản ánh khả năng kháng oxy hóa mạnh mẽ của Nắp ấm hoa đôi mà còn cho thấy tiềm năng kháng ung thư đáng mong đợi (Niedzwiecki et al., 2016; Kopustinskiene et al., 2020).

3.2. Khảo sát độc tính đối với tế bào ung thư

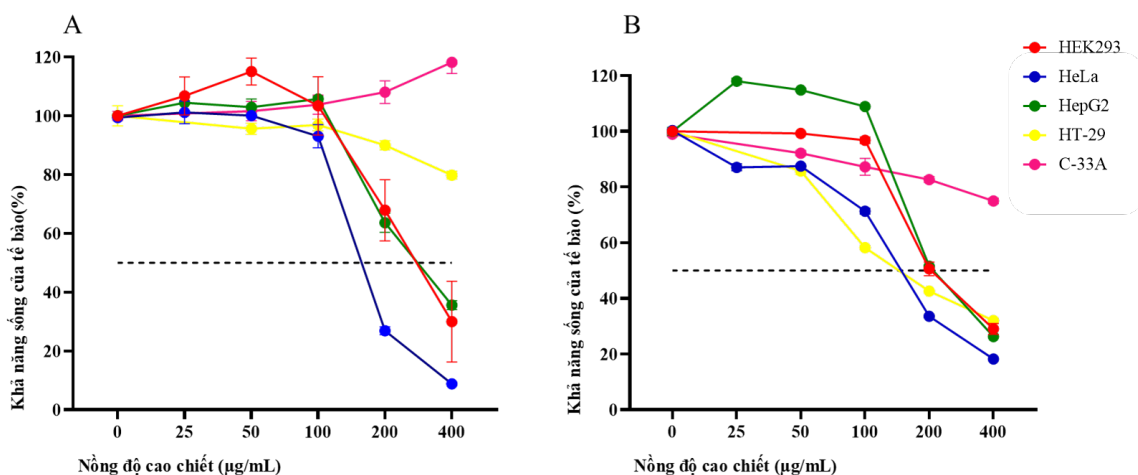
Trong nghiên cứu này, cao chiết từ loài Nắp ấm hoa đôi đã được thử nghiệm về khả năng kháng ung thư trên các dòng tế bào ung thư ở người, bao gồm

ung thư biểu mô cổ tử cung (HeLa và C-33A), ung thư biểu mô gan (HepG2) và ung thư biểu mô đại trực tràng (HT-29) trong 24 và 48 giờ điều trị. Đồng thời, độ an toàn của cao chiết này cũng được đánh giá trên dòng tế bào bình thường phôi thận người (HEK293). Kết quả được đánh giá dựa trên giá trị của chỉ số chọn lọc (Selectivity Index – SI) (De Oliveira et al., 2015; Gunawan et al., 2021). Các giá trị SI lớn hơn 1 cho thấy khả năng chọn lọc đối với tế bào ung thư (Lica et al., 2021).

Khả năng gây độc tế bào của cao chiết Nắp ấm hoa đôi được đánh giá trên dòng tế bào bình thường phôi thận người (HEK293) với giá trị IC_{50} lần lượt là $281,84 \pm 32,35 \mu\text{g/mL}$ và $199,53 \pm 35,95 \mu\text{g/mL}$ trong 24 và 48 giờ điều trị (Bảng 2). Ở các kết quả nghiên cứu khác, giá trị IC_{50} gây độc trên dòng tế bào này là $56,52 \mu\text{g/mL}$ ở vỏ cây hoa Lài tây

(*Tabernaemontana Divaricata* (L.)) (Mrinal et al., 2018), trên lá cây Chà là biển (*Phoenix paludosa* Roxb) giá trị này lần lượt là $66,83 \mu\text{g/mL}$ và $60,34 \mu\text{g/mL}$ ở 24 và 48 giờ điều trị (Sameera et al., 2016), ở cây Bán hạ nam (*Typhonium blumei*) là $251,1 \mu\text{g/mL}$ (Hsu et al., 2011). Kết quả này cho thấy độ an toàn của Nắp ấm hoa đôi trên tế bào bình thường tương đối tốt hơn so với một số loại dược liệu có hoạt tính kháng ung thư khác.

Trong thử nghiệm gây độc trên dòng tế bào C-33A, giá trị SI ở cả hai mốc thời gian khảo sát đều nhỏ hơn 1 (Bảng 2). Bên cạnh đó, trên dòng tế bào HepG2, giá trị SI sấp xỉ hoặc bằng 1 ở hai mốc thời gian thử nghiệm. Điều này cho thấy Nắp ấm hoa đôi không có tác dụng ức chế sự phát triển của các dòng tế bào ung thư này.



Hình 2. Khả năng sống của tế bào ở các nồng độ khác nhau cao chiết Nắp ấm hoa đôi sau 24 giờ (A) và 48 giờ (B) điều trị với cao chiết Nắp ấm hoa đôi

Thử nghiệm đánh giá độc tính trên dòng tế bào HeLa khi được điều trị bằng cao chiết ở các nồng độ và thời gian khác nhau được thể hiện ở Hình 3. So với nghiệm thức tế bào bình thường, số lượng tế bào được quan sát giảm đáng kể, nhiều tế bào bị vỡ màng và chết. Giá trị IC_{50} ở thử nghiệm này không có sự khác biệt lớn ở 24 và 48 giờ điều trị, cụ thể là $151,35 \pm 41,58 \mu\text{g/mL}$ và $158,49 \pm 31,00 \mu\text{g/mL}$ (Bảng 2). Các giá trị này tương ứng với giá trị SI là 1,86 và 1,26. Đáng chú ý, chỉ số SI trong thử nghiệm này tốt hơn so với của Doxorubicin (SI=1,31, so với dòng tế bào HEK293), đây là một loại thuốc hóa trị liệu phổ biến dùng trong điều trị ung thư (Badmus et al., 2019). Mặt khác, ở các nghiên cứu trên cao chiết thực vật đối với dòng tế bào HeLa (so với dòng tế bào HEK293), giá trị SI của cây Kơ nia (*Irvingia malayana*) là 1,1 (Nguyen-Pouplin et al., 2007), cây

Sao là 1,44 (Prajuabjinda et al., 2012). Điều này cho thấy tiềm năng của Nắp ấm hoa đôi trong việc điều trị ung thư cổ tử cung. Đáng ngạc nhiên, hai dòng tế bào C-33A và HeLa đều là tế bào ung thư biểu mô cổ tử cung ở người nhưng chúng khác nhau về chủng tộc và độ tuổi của người hiến tặng. Sự khác biệt ở kết quả của nghiên cứu này cho thấy cơ chế chọn lọc gây độc đối với tế bào ung thư biểu mô cổ tử cung trên những đối tượng khác nhau của Nắp ấm hoa đôi, bởi chỉ số SI gây độc trên dòng tế bào HeLa lý tưởng hơn nhiều so với C-33A.

Trên dòng tế bào ung thư HT-29, cao chiết Nắp ấm hoa đôi cho giá trị IC_{50} là $141,25 \pm 26,97 \mu\text{g/mL}$ với giá trị SI là 1,41 ở 48 giờ điều trị. Tuy nhiên, ở 24 giờ điều trị, tác dụng dường như không rõ rệt do giá trị IC_{50} lớn hơn $400 \mu\text{g/mL}$. Khác với dòng tế bào HeLa, dòng tế bào HT-29 bị ảnh hưởng mạnh

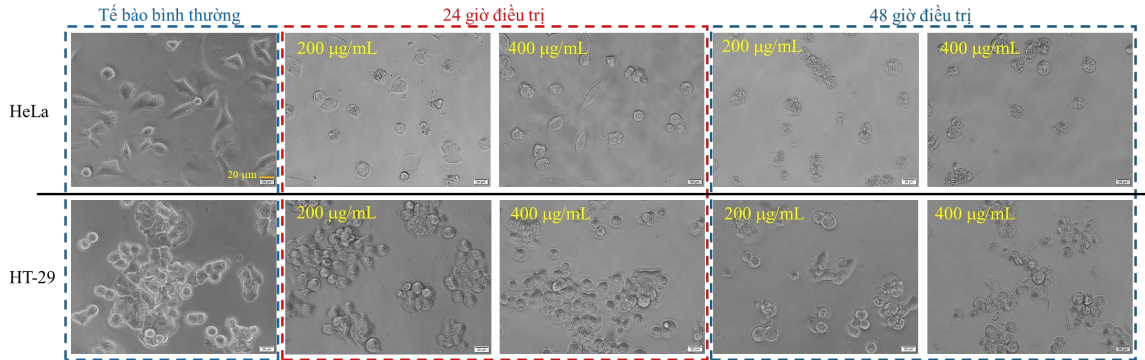
bởi thời gian điều trị. Nói cách khác, để đạt được hiệu quả ức chế trên dòng tế bào này, ta cần một khoảng thời gian điều trị dài hơn. Điều này có thể là do tốc độ tăng sinh và chu kỳ nhân đôi của chúng khác nhau (Coudray et al., 1989; Tang et al., 2019). Hình dạng của tế bào HT-29 khi được điều trị bằng cao chiết với nồng độ 200 µg/mL và 400 µg/mL ở 24 giờ (Hình 3), so với tế bào bình thường, số lượng tế bào không giảm, hình dạng vẫn bình thường. Tuy nhiên, ở thời gian điều trị 48 giờ, nhiều tế bào chết, số lượng tế bào giảm, màng tế bào bị vỡ và không có sự nhân đôi tế bào (Hình 3). Trên một số thử nghiệm khác, IC₅₀ gây độc tế bào HT-29 ở cây Đu đủ đực (*Carica papaya* L.) là 1,88 ± 0,15 mg/mL đối

với lá tươi (SI=1,18; so với dòng tế bào HEK293) và 6,81 ± 0,25 mg/mL đối với lá khô (SI=1,31; so với dòng tế bào HEK293) (Tran et al., 2020), ở lá cây Xuyên tâm liên (*Andrographis paniculata*) IC₅₀ khoảng 200 µg/mL (Rajeshkumar et al., 2015). Có thể thấy, so với một số kết quả nghiên cứu khác, cao chiết Nắp ấm hoa đôi cho thấy hiệu quả điều trị tương đối vượt trội. Điều này bước đầu khẳng định tiềm năng của Nắp ấm hoa đôi trong việc điều trị ung thư đại trực tràng. Tuy nhiên, các nghiên cứu cần được tiến hành thêm để hiểu rõ hơn về cơ chế tác động của cao chiết, cũng như xác định thời gian điều trị tối ưu trên dòng tế bào ung thư này.

Bảng 2. Giá trị IC₅₀ gây độc trên tế bào và chỉ số SI của cao chiết Nắp ấm hoa đôi

v	IC50 (µg/mL)		SI	
	24 giờ	48 giờ	24 giờ	48 giờ
HEK293	281,84 ± 32,35	199,53 ± 35,95	-	-
HeLa	151,35 ± 41,58	158,49 ± 31,00	1,86	1,26
C-33A	>400	602,56 ± 30,96	<0,70	0,33
HepG2	281,84 ± 27,43	208,93 ± 38,29	1,00	0,96
HT-29	>400	141,25 ± 26,97	<0,70	1,41

Ghi chú: Các giá trị được trình bày dưới dạng ± SD, n=3.



Hình 3. Hình ảnh tế bào HeLa và HT-29 được điều trị với cao chiết Nắp ấm hoa đôi

4. KẾT LUẬN

Khả năng kháng ung thư của cao chiết Nắp ấm hoa đôi (*Nepenthes mirabilis*) cho thấy cao chiết này có khả năng kháng ung thư tốt trên một số dòng tế bào. Cụ thể, sau 24 và 48 giờ được điều trị, chỉ số chọn lọc (SI) lần lượt đạt 1,86 và 1,26 (với IC₅₀ là 151,35 ± 41,58 và 158,49 ± 31,00 µg/mL) trên dòng tế bào ung thư biểu mô cổ tử cung (HeLa), dưới 0,7 và 1,41 (với IC₅₀ là 141,25 ± 26,97 µg/mL) trên dòng tế bào ung thư biểu mô đại trực tràng (HT-29). Bên cạnh đó, độ an toàn của Nắp ấm hoa đôi trên tế bào bình thường được đánh giá dựa trên khả năng gây độc dòng tế bào phôi thận người (HEK293), kết quả giá trị IC₅₀ thu được là 281,84 ± 32,35 µg/mL

và 199,53 ± 35,95 µg/mL sau 24 và 48 giờ điều trị. Ngoài ra, hàm lượng polyphenol toàn phần và flavonoid toàn phần có trong Nắp ấm hoa đôi được xác định trong nghiên cứu lần lượt là 538,20 ± 8,05 mgGAE/g cao chiết và 367,08 ± 7,22 mgQE/g cao chiết. Kết quả nghiên cứu này đã góp phần mang lại hy vọng mới cho việc phát triển các phương pháp điều trị ung thư dựa trên dược liệu tự nhiên một cách hiệu quả hơn.

LỜI CẢM ƠN

Đề tài này được tài trợ bởi Trường Đại học Cần Thơ, Mã số: TSV2024-32.

TÀI LIỆU THAM KHẢO (REFERENCES)

- Adedapo, A. A., Oyagbemi, A. A., Fagbohun, O. A., Omobowale, T. O., & Yakubu, M. A. (2016). Evaluation of the anti-cancer properties of the methanol leaf extract of *Chromolaena odorata* on HT-29 cell line. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 5(2), 52–57. https://doi.org/10.1096/fasebj.30.1_supplement.1193.6
- Arome, D., & Amarachi, A. (2014). A review on herbal plants with anti-tumour properties. *Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, 2(2), 43–58.
- Badmus, J. A., Ekpo, O. E., Hussein, A. A., Meyer, M., & Hiss, D. C. (2019). Cytotoxic and cell cycle arrest properties of two steroidal alkaloids isolated from *Holarrhena floribunda* (G. Don) T. Durand & Schinz leaves. *BMC complementary and alternative medicine*, 19, 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2521-9>
- Beheshti, F., Shabani, A. A., Akbari Eidgahi, M. R., Kookhaei, P., Vazirian, M., & Dmus, J. A. (2021). Anti-cancer activity of *Ipomoea purpurea* leaves extracts in monolayer and three-dimensional cell culture. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 14.
- Coudray, A. (1989). Proliferation of the Human colon carcinoma cell line HT29: Autocrine growth and deregulated expression of the *c-myc* Oncogene. *Cancer Research*, 49(23), 6566–6571.
- De Luna, F. C. F., Ferreira, W. A. S., Casseb, S. M. M., & De Oliveira, E. H. C. (2023). Anti-cancer potential of flavonoids: An overview with an emphasis on Tangeretin. *Pharmaceuticals*, 16, 1229. <https://doi.org/10.3390/ph16091229>
- De Oliveira, P. F., Alves, J. M., Damasceno, J. L., Oliveira, R. A., Dias, H. J., Crotti, A.E., & Tavares, D. C. (2015). Cytotoxicity screening of essential oils in cancer cell lines. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 25, 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.02.009>
- Dibacto, R. E. K., Tchuenté, B. R. T., Nguedjo, M. W., Tientcheu, Y. M. T., Nyobe, E. C., Edoun, F. L. E., Kamini, M. F. G., Dibanda, D. F., & Medoua, G. N. (2021). Total Polyphenol and Flavonoid Content and Antioxidant capacity of some varieties of *Persea americana* peels consumed in Cameroon. *Scientific World Journal*, 21, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2021/8882594>
- Do, T. X., Nguyen, N. H., Phung, V. T., & Tran, V. Q. (2011). Isolation of two pure compounds from mangosteen peel (*Garcinia Mangostana* L.) and evaluation of their biological activities. *Can Tho University Journal of Science*, 18a, 153-160 (in Vietnamese).
- Elisha, S., Michal, L., Sarah, S., Helena, P., Elaine, S., & Lorberboum-Galski, H. (2014). Evaluating medicinal plants for anti-cancer activity. *The Scientific World Journal*. <https://doi.org/10.1155/2014/721402>
- Engstrand, J., Nilsson, H., Strömberg, Jonas, E., & Freedman, J. (2018). Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*, 18, 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3925-x>
- Gunawan, I., Galih, S. P., & Farida, S. (2021). Validation of *in vitro* bioassay methods: Application in herbal drug research. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, 46, 273-307. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2020.07.005>
- Grillo, G., Capaldi, G., Radošević, K., Jakopović, Ž., Markov, K., Brncic, M., Gallina, L., Calcio Gaudino, E., & Cravotto, G. (2023). Unlocking the Bioactive Potential of Pomegranate Peels: A Green Extraction Approach. *Antioxidants*, 12, 1796. <https://doi.org/10.3390/antiox12101796>
- Le, H. P., Nguyen, N. V., Nguyen, H. T. T., Le, H. T. T., Nguyen, O. T. K., Tran, T. T., Nguyen, P. T. M., & Nguyen, H. T. M. (2022). Total phenolic, flavonoid contents and antioxidant activity of tamarind seed and pulp extracts. *Vietnam Journal of Biotechnology*, 20(2), 305–316. <https://doi.org/10.15625/1811-4989/15930>
- Huynh, D. N. T., Ha, H. D., Nguyen, A. N., Nguyen, Q. P., & Pham, V. D. (2022a). Investigation of polyphenol, flavonoid content and biological activity of rambutan peel extract (*Nephelium lappaceum* L.). *Can Tho University Journal of Science*, 58, 74-82 (in Vietnamese). <https://doi.org/10.22144/ctu.jvn.2022.122>
- Huynh, C. V., & Dinh, V. T. T. (2022b). Total phenolic content and antioxidant activity assessed using coffee grounds at Daklak. *Dong Thap University Journal of Science*, 11(2), 33-38 (in Vietnamese). <https://doi.org/10.52714/dthu.11.2.2022.935>
- Huynh, Y. K., Nguyen, T. T., Nguyen, T. Q. C., & Tran, M. T. (2023). Chemical composition of *Syzygium jambos* (L.) leaves, Myrtaceae family. *Can Tho University Journal of Science*, 59(5), 1-5. (in Vietnamese). <https://doi.org/10.22144/ctujos.2023.192>
- Hsu, H. F., Huang, K. H., Lu, K. J., Chiou, S. J., Yen, J. H., Chang, C. C., & Hwang, J. Y. (2011). *Typhonium blumei* extract inhibits proliferation of human lung adenocarcinoma A549 cells via

- induction of cell cycle arrest and apoptosis. *Journal of ethnopharmacology*, 135(2), 492-500. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.03.048>
- Junaid, R. S., & Patil, M. K. (2020). Qualitative tests for preliminary phytochemical screening: An overview. *International Journal of Chemical Studies*, 8(2), 603-608. <http://dx.doi.org/10.22271/chemi.2020.v8.i2i.8834>
- Kancherla, N., Dhakshinamoothi, A., Chitra, K., & Komaram, R. B. (2019). Preliminary analysis of phytoconstituents and evaluation of anthelmintic property of *Cayratia auriculata* (In Vitro). *MÆDICA – a Journal of Clinical Medicine*, 14(4), 350-356. <https://doi.org/10.26574%2Fmaedica.2019.14.4.350>
- Nguyen, T. V., Nguyen, T. P., Phan, H. T. T., Lee, S. H., Jang, H. D., Nguyen, C. X., Nguyen, N. H., Phan, K. V., Kim, Y. H., & Chau, M. V. (2015a). Naphthoquinone and flavonoid constituents from the carnivorous plant *Nepenthes mirabilis* and their anti-osteoporotic and antioxidant activities. *Phytochemistry Letters*, 11, 254-259. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2015.01.009>
- Kopustinskiene, D. M., Jakstas, V., Savickas, A., & Bernatoniene, J. (2020). Flavonoids as Anti-cancer Agents. *Nutrients*, 12(2), 457. <https://doi.org/10.3390%2Fnu12020457>
- Kundumadam, S., Laharwani, H., Azhikkalayil, S., & Das, G. (2020). Metastatic Mucinous Adenocarcinoma of the Cervix Presenting as Acute Hepatitis. *Cureus*, 12(1), 1-5. doi: 10.7759/cureus.6620
- Laxman, B., Madan, R. B., & Rajeswar, R. (2018). Phytochemicals, polyphenols and antioxidant activity of *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (Tea Leaf) from Ilam District, Nepal. *Journal of Plant Resources*, 16(1), 78-83.
- Lica, J. J., Wiczór, M., Grabe, G.J., Heldt, M., Jancz, M., Misiak, M., Gucwa, K., Brankiewicz, W., Maciejewska, N., Stupak, A., Bagiński, M., Rolka, K., Hellmann, A., & Składanowski, A. (2021). Effective drug concentration and selectivity depends onf of primitive cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 4931. <https://doi.org/10.3390/ijms22094931>
- Ministry of Health. (2017). *Vietnamese Pharmacopoeia V (in Vietnamese)*.
- Mrinal, K. B., Kandarpa, K. S., Naba K. H., & Debabrat, B. D. J. D. (2018). Antimicrobial potential and *in vitro* cytotoxicity of *Tabernaemontana divaricata* (L.) stem bark extract against HEK293 cell line. *IOSR Journal of Pharmacy*, 8(3), 11-18.
- Newman, D. J., Cragg, G. M., & Snader K. M., (2003). Natural products as sources of new drugs over the period 1981–2002. *Journal of Natural Products*, 66(7), 1022–1037.
- Nguyen-Pouplin, J., Tran, H., Tran, H., Phan, T. A., Dolecek, C., Farrar, J., Tran, T. H., Caron, P., Bodo, B., & Grellier, P. (2007). Antimalarial and cytotoxic activities of ethnopharmacologically selected medicinal plants from South Vietnam. *Journal of Ethnopharmacology*, 109(3), 417-427. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.08.011>
- Niedzwiecki, A., Roomi, M. W., Kalinovskiy, T., & Rath, M. (2016). Anti-cancer efficacy of polyphenols and their combinations. *Nutrients*, 8(9), 552. <https://doi.org/10.3390/nu8090552>
- Prakash, O., Kumar, A., Kumar, P., & Ajeet, A. (2013). Anti-cancer potential of plants and natural products: a review. *American Journal of Pharmacological Sciences*, 1(6), 104–115.
- Prajuabjinda, O., & Itharat, A. (2012). Cytotoxic, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Thai Medicinal preparation of Khampramong temple used for cancer treatment. *Doctoral dissertation, Thammasat University*.
- Rahmani-Nezhad, S., Safavi, M., Pordeli, M., Ardestani, S. K., Khosravani, L., Pourshojaei, Y., Mahdavi, M., Emami, S., Foroumadi, A., & Shafiee, A. (2014). Synthesis, *in vitro* cytotoxicity and apoptosis inducing study of 2-aryl-3-nitro-2H-chromene derivatives as potent anti-breast cancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 86, 562–569. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.017>
- Rajeshkumar, S., Nagalingam, M., Ponnaniakajamideen, M., Vanaja, M., & Malarkodi, C. (2015). Anti-cancer activity of *Andrographis paniculata* leaves extract against neuroblastoma (IMR-32) and human colon (HT-29) cancer cell line. *World journal of Pharmacy and Pharmaceutical sciences*, 4(6), 1667-1675.
- Safavi, M., Esmati, N., Ardestani, S. K., Emami, S., Ajdari, S., Davoodi, J., Shafiee, A., & Foroumadi, A. (2012). Halogenated flavanones as potential apoptosis-inducing agents: synthesis and biological activity evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 573–580. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.043>
- Sameera, R. S., Chanthirika, S., Meran, K. E., Kamani, H. T., Poorna, P., Ira, T., & de Silva, E. D. (2016). *In vitro* cytotoxic and antioxidant activity of leaf extracts of mangrove plant, *Phoenix paludosa* Roxb. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research January*, 15(1), 127-132. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v15i1.18>
- Susanne, N., Pascal, B., Jean-Luc, V., & Sandrine, F. (2011). Analysis of anti-cancer drugs: A review. *Talanta*, 85(5), 2265-2289. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.08.034>

- Tang, L. (2019). Investigating heterogeneity in HeLa cells. *Nature Methods*, 16, 281.
<https://doi.org/10.1038/s41592-019-0375-1>
- Nguyen, T. Q. C., Tran, B. D., Ryo, K., Pham, T. L. A., Nguyen, Y. D. H., Nguyen, T. T., Kanaori, K., & Kamei, K. (2020). Effects of *Launaea sarmentosa* extract on Lipopolysaccharide-Induced inflammation via suppression of NF- κ B/MAPK signaling and Nrf2 activation. *Nutrients*, 12, 1-16.
<https://doi.org/10.3390/nu12092586>
- Nguyen, T. V., Nguyen, T. P., Le, D. D., Phan, H. T. T., Lee, S. H., Jang, H. D., Nguyen, C. X., Nguyen, N. H., Phan, K. V., Chau, M. V., & Kim, Y. H. (2015b). Two new naphthalene glucosides and other bioactive compounds from the carnivorous plant *Nepenthes mirabilis*. *Archives of Pharmacal Research*, 38(10), 1-9.
<https://doi.org/10.1007/s12272-015-0576-9>
- Nguyen, T. P., Bui, L. T. T., Koo, J. E., Kim, S., Koh, Y. S., Nguyen, T. V., Nguyen, C. X., Phan, K. V., Chau, M. V., & Kim, Y. H. (2015c). *In vitro* anti-inflammatory components isolated from the carnivorous plant *Nepenthes mirabilis* (Lour.) Rafarin. *Pharmaceutical Biology*, 54(4), 588-594.
<https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1067234>
- Tran, P. T., Phan, B. L., & Pham, T. T (2020). Study on the anti-cancer ability of fresh leaf extract of male papaya (*Carica papaya* L.) in Ha Tinh. *Journal of Biotechnology*, 18(1), 127-134 (in Vietnamese).
- Tufail, M., Jiang, C. H., & Li, N. (2024). Altered metabolism in cancer: insights into energy pathways and therapeutic targets. *Molecular Cancer*, 23, 203-243.
<https://doi.org/10.1186/s12943-024-02119-3>
- Zhuo, Z., Hu, J., Yang, X., Chen, M., Lei, X., Deng, L., Yao, N., Peng, Q., Chen, Z., Ye, W., & Zhang, D. (2015). Ailanthone inhibits Huh7 cancer cell growth via cell cycle arrest and apoptosis *in vitro* and *in vivo*. *Scientific Reports*, 5(1), 1-14.
<https://doi.org/10.1038/srep16185>