Tạp chí Khoa học Đại học Cần Thơ
Số chuyên đề: Khoa học tự nhiên Đồng bằng sông Cửu Long
ISSN 1859-2333 | e-ISSN 2815-5599

DOI:10.22144/ctujos.2026.184

KHẢO SÁT HOẠT TÍNH KHÁNG KHUẨN VÀ ẢNH HƯỞNG LÊN VI KHUẨN CÓ LỢI TRONG ĐƯỜNG TIÊU HÓA CỦA CAO CHIẾT LÁ SA KÊ (*Artocarpus altilis* (PARK) FORB.)

Huỳnh Thanh Duy*, Trần Lê Việt Hà, Nguyễn Thị Hồng Hiếu, Tô Lý Cường, Chung Thị Mỹ Duyên, Trương Minh Nhựt, Lê Kiều An và Trần Nguyễn Minh Duy
Khoa Y học cổ truyền, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam
**Tác giả liên hệ (Corresponding author): htduy@ump.edu.vn*

Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 04/05/2026
Sửa bài (Revised): 02/06/2026
Duyệt đăng (Accepted): 24/08/2026

Title: *Investigation of antibacterial activity and effects on beneficial gut microbiota of breadfruit (Artocarpus altilis (Park.) Forb.) leaf extracts*

Author(s): *Huynh Thanh Duy*, Tran Le Viet Ha, Nguyen Thi Hong Hieu, To Ly Cuong, Chung Thi My Duyen, Truong Minh Nhut, Le Kieu An and Tran Nguyen Minh Duy*

Affiliation(s): *Faculty of Traditional Medicine, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, Viet Nam*

TÓM TẮT

Sa kê (Artocarpus altilis, Moraceae) được ghi nhận có tiềm năng kháng khuẩn và bảo vệ niêm mạc tiêu hóa. Nghiên cứu này nhằm khảo sát thành phần hóa học, độc tính tế bào và hoạt tính kháng khuẩn trên đường tiêu hóa của cao chiết ethanol 96% và cao nước từ lá vàng sa kê đã rụng. Kết quả cho thấy cả hai cao chiết đều chứa các nhóm hợp chất khảo sát. Các cao chiết không ghi nhận độc tính trên tế bào L929 (tỉ lệ sống trên 85% sau 48 giờ). Cao ethanol có khả năng ức chế Helicobacter pylori (vòng kháng khuẩn đạt 20,1 - 27,3 mm), trong khi cao nước không có tác dụng. Không quan sát thấy vòng vô khuẩn đối với vi khuẩn Salmonella typhimurium và Vibrio parahaemolyticus. Đồng thời, các cao chiết không ảnh hưởng đến Bacillus clausii và Lactobacillus acidophilus. Giá trị MIC ghi nhận ở cao ethanol là 50 mg/mL ở H. pylori và V. parahaemolyticus, 100 mg/mL ở S. typhimurium. Kết quả bước đầu cho thấy tiềm năng hỗ trợ kiểm soát H. pylori và không ghi nhận độc tế bào của cao chiết ethanol lá sa kê.

Từ khóa: *Artocarpus altilis, đường ruột, Helicobacter pylori, sa kê, viêm loét dạ dày*

ABSTRACT

Breadfruit (Artocarpus altilis, Moraceae) has been reported to possess antibacterial properties and protective effects on the gastrointestinal mucosa. This study aimed to evaluate phytochemical composition, cytotoxicity, and antibacterial activity against gastrointestinal pathogens of 96% ethanol and aqueous extracts from yellow fallen breadfruit leaves. Phytochemical screening revealed the presence of alkaloids, flavonoids, coumarins, phenols, tannins, triterpenoids, and free sugars in both extracts. Neither extract exhibited significant cytotoxicity, maintaining L929 cell viability above 85% after 48 hours (MTT assay). Using the agar disk diffusion method, the ethanol extract showed moderate activity against Helicobacter pylori (inhibition zones ranged 20.1 – 27.3 mm), whereas the aqueous extract was inactive at the tested concentrations. Both extracts showed no inhibitory effects against Salmonella typhimurium and Vibrio parahaemolyticus, and did not affect beneficial bacteria (Bacillus clausii and Lactobacillus acidophilus). However, the MIC of the ethanol extract was 50 mg/mL for H. pylori and V. parahaemolyticus, and 100 mg/mL for S. typhimurium. These findings suggest potential for supporting H. pylori management and showed no detectable cytotoxicity under the experimental conditions.

Keywords: *Artocarpus altilis, breadfruit, gastric ulcer, gastrointestinal tract, Helicobacter pylori*

1. GIỚI THIỆU

Trong bối cảnh tình trạng kháng kháng sinh ngày càng gia tăng, vai trò thiết yếu của hệ vi sinh vật đường ruột được quan tâm hơn. Bên cạnh đó, các hợp chất tự nhiên có nguồn gốc thực vật, với đặc tính kháng khuẩn, chống oxy hóa và ít độc tính, đang là một hướng tiếp cận tiềm năng trong y học hiện đại (Ugboko et al., 2020). Tại Việt Nam, các bệnh lý đường tiêu hóa do *Helicobacter pylori*, *Salmonella typhimurium* và *Vibrio parahaemolyticus* ngày càng phổ biến và khó kiểm soát do sự lan rộng của kháng thuốc (Nhung, 2020; Quach et al., 2023; Al-Garadi et al., 2025). Trên thế giới, *H. pylori* là tác nhân gây nhiễm phổ biến, liên quan đến viêm dạ dày mạn tính, loét và ung thư dạ dày (Yu et al., 2022), trong khi *S. typhimurium* và *V. parahaemolyticus* là nguyên nhân chính của viêm dạ dày, ruột và ngộ độc thực phẩm (Perez-Sepulveda & Hinton, 2025; Al-Garadi et al., 2025).

Hệ vi khuẩn có lợi như *Bacillus clausii* và *Lactobacillus acidophilus* đóng vai trò quan trọng trong duy trì cân bằng vi sinh và hỗ trợ điều trị nhiều rối loạn tiêu hóa. Từ đó, nhu cầu về các tác nhân kháng khuẩn có tính chọn lọc sinh học, không gây ảnh hưởng bất lợi đến hệ vi sinh được đặt ra (Mazziotta et al., 2023; Sadrimovahed & Ulusoy, 2024; Gao et al., 2022). Trong Y học cổ truyền, sa kê (*Artocarpus altilis*) được sử dụng với công dụng hỗ trợ điều trị bệnh tiêu hóa; kết quả một số nghiên cứu gần đây đã ghi nhận tiềm năng kháng khuẩn, bảo vệ dạ dày và độc tính thấp của các loài thuộc họ Moraceae (Ha & Vo, 2016; Duyên và ctv., 2020; Husori, 2024; Fitrya et al., 2022).

Tuy nhiên, các bằng chứng khoa học hiện có vẫn chưa đầy đủ. Việc đánh giá đồng thời hoạt tính kháng khuẩn, ảnh hưởng lên vi khuẩn có lợi và độc tính tế bào của lá sa kê còn hạn chế. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định thành phần hóa học thực vật và đánh giá hoạt tính kháng khuẩn của cao chiết lá sa kê; đồng thời, việc khảo sát tác động của lá sa kê đối với hệ vi sinh đường ruột cũng đã được tiến hành. Kết quả của nghiên cứu góp phần cung cấp cơ sở khoa học cho việc phát triển các sản phẩm hỗ trợ điều trị viêm loét dạ dày an toàn và hiệu quả.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguồn dược liệu

Dược liệu được dùng cho nghiên cứu là lá sa kê vàng, lá đã rụng tự nhiên được thu gom trong vòng 24 giờ sau khi rụng và không có dấu hiệu phân hủy hoặc nhiễm nấm mốc tại phường Hiệp Bình (Thành phố Thủ Đức, trước ngày 1/7/2025), Thành phố Hồ Chí Minh. Sau đó, lá được rửa sạch, sấy ở 60°C trong tủ sấy chân không cho đến khi độ ẩm dưới 10% và xay thành bột thô dùng để nghiên cứu. Mẫu dược liệu được bảo quản trong túi polyme, để nơi khô thoáng, tránh ẩm mốc. Tên khoa học của cây sa kê (*Artocarpus altilis* (Park) Forb.) được xác định bởi Trung tâm Sâm và Dược liệu Thành phố Hồ Chí Minh.

Trong đó, độ ẩm (phụ lục 9.6) được đo bằng cân sấy ẩm hồng ngoại và tro toàn phần (phụ lục 9.8) theo Dược điển Việt Nam (DĐVN) V (Bộ Y tế [BYT], 2017).

2.2. Nguyên vật liệu, thiết bị nghiên cứu

Nguyên vật liệu và thiết bị được sử dụng trong nghiên cứu bao gồm: dung môi ethanol (Chemsol, Việt Nam), nước cất, cân sấy ẩm hồng ngoại Mettler Toledo, cân phân tích Sartorius CP 224S (Sartorius, Đức), MRS agar (Himedia, Ấn Độ), môi trường thạch máu ngựa và thạch máu cừu (Công ty Nam Khoa Biotek, Việt Nam).

2.3. Nguồn tế bào và vi khuẩn

Tế bào nguyên bào sợi chuột (L929) được cung cấp bởi phòng Công nghệ Sinh học Động vật, Trung tâm Công nghệ Sinh học Thành phố Hồ Chí Minh. Chủng *H. pylori*, *S. typhimurium* và *V. parahaemolyticus* được cung cấp bởi Công ty Nam Khoa Biotek, Việt Nam. Chủng *L. acidophilus* (Probio IMP) và *B. clausii* (LiveSpo CLAUSY).

2.4. Khảo sát sơ bộ thành phần hóa học thực vật

Cao chiết được xác định có chứa các thành phần hóa học alkaloid, flavonoid, coumarin, phenol và tannin, triterpenoid và đường tự do theo DĐVN V (phụ lục 12.2).

2.5. Khảo sát và đánh giá độc tính tế bào

Độc tính gây độc tế bào của cao chiết lá sa kê được đánh giá trên các tế bào L929 phương pháp MTT ((3-4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide) tuân thủ các hướng dẫn của Tiêu chuẩn Việt Nam 7391-5:2020 (Phụ lục C, International Organization for Standardization - ISO 10993-5:2009). Đầu tiên, các tế bào được nuôi với mật độ 10^4 tế bào/giếng trên đĩa 96 giếng và nuôi cấy trong 24 giờ, ở điều kiện 37°C, 5% CO_2. Sau đó, môi trường cũ được loại bỏ và môi trường được thay bằng 100 µL môi trường DMEM được bổ sung 2% FBS đã pha với cao chiết theo dãy nồng độ khác nhau lần lượt ở nhóm cao chiết nước là 0,78 - 25

mg/mL, ở nhóm cao chiết ethanol lần lượt là 1,56 - 50 µg/mL và tiếp tục ủ ở 37°C, 5% CO_2 trong 48 giờ. Thực hiện đồng thời với đối chứng âm là môi trường như trên không có cao chiết và đối chứng dương gồm môi trường DMEM với FBS 7,5%. Thí nghiệm được thực hiện với 3 lần lặp lại và lấy giá trị trung bình. Tỉ lệ sống của tế bào được đánh giá thông qua giá trị OD 570 nm từ máy đọc đa năng Multimode Plate Readers (Promega, Hoa Kỳ). Ngoài ra, hình thái tế bào được quan sát bằng kính hiển vi soi ngược (Nikon TE-300, Hoa Kỳ) với mật độ tế bào ban đầu là 10^4 tế bào/giếng.

Tỉ lệ sống của tế bào được tính theo công thức:

% TB sống = 100 - [(giá trị OD mẫu chứng âm - giá trị OD nhóm thử)/(giá trị OD mẫu chứng âm)] x 100.

Trong đó: Giá trị OD mẫu chứng âm là giá trị OD mẫu tế bào được nuôi bằng môi trường DMEM + 2% FBS, giá trị OD mẫu nhóm thử là giá trị OD mẫu tế bào được nuôi bằng môi trường DMEM + 2% FBS + cao chiết theo dãy nồng độ.

2.6. Phương pháp xác định hoạt tính kháng khuẩn trên đĩa thạch

Thí nghiệm được thực hiện dựa trên phương pháp nghiên cứu của Ruangpan and Tendencia (2004) có hiệu chỉnh. Bên cạnh đó, phương pháp khuếch tán trên đĩa thạch được sử dụng như một phép thử sàng lọc ban đầu để đánh giá hoạt tính kháng khuẩn của các cao chiết. Các chủng *H. pylori*, *V. parahaemolyticus*, *S. typhimurium*, *B. clausii* và *L. acidophilus* được hoạt hóa trên môi trường thích hợp (thạch máu ngựa ly giải 10% cho *H. pylori*; thạch máu cừu cho các chủng hiếu khí; MRS agar cho *L. acidophilus*) và ủ ở 37°C trong điều kiện tương ứng (vi hiếu khí 72 giờ đối với *H. pylori*, hiếu khí 24 giờ, kỵ khí 48 giờ đối với *L. acidophilus*). Huyền dịch vi khuẩn được chuẩn hóa đạt mật độ 10^7 CFU/mL.

Cao chiết được hòa tan trong dung môi thích hợp (đệm HP – glycerol/đệm phosphate đối với *H. pylori*; nước cất vô trùng đối với các chủng còn lại) để tạo dãy nồng độ 12,5; 25; 50 và 100 mg/mL. Huyền dịch vi khuẩn được trải đều trên bề mặt thạch tương ứng (thạch máu ngựa ly giải 10%, Mueller–Hinton hoặc MRS agar), tạo giếng 6 mm và bổ sung 50 µL chứng âm, chứng dương (metronidazole 100 µg/mL đối với *H. pylori*; ampicillin 100 µg/mL đối với các chủng khác) và các nồng độ cao chiết. Sau thời gian ủ phù hợp, đường kính vòng vô khuẩn được đo, mỗi thử nghiệm được lặp lại ba lần.

Hoạt tính kháng khuẩn được đánh giá qua đường kính vòng vô khuẩn (ĐKVVK) với công thức:

$$ĐKVVK = D-D0$$

Trong đó:

D là đường kính vòng vô khuẩn,

D0 là đường kính giếng thạch (6 mm).

2.7. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC)

Thí nghiệm được thực hiện theo mô tả của Ruangpan and Tendencia (2004) có hiệu chỉnh. Chủng *H. pylori* được nuôi cấy trên thạch máu ngựa ly giải 10% trong điều kiện vi hiếu khí ở 37°C trong 72 giờ; sau đó, sinh khối và huyền phù trong môi trường chuyên chở *H. pylori* được thu. Hai dòng vi khuẩn *V. parahaemolyticus* và *S. typhimurium* được nuôi cấy trên thạch máu cừu ở 37°C trong 24 giờ hiếu khí, sau đó chuẩn hóa về độ đục 0,5 McFarland (10^7–10^8 CFU/mL). Mẫu cao chiết ethanol lá vàng sa kê được hòa tan trong 0,5 mL môi trường thích hợp (môi trường chuyên chở đối với *H. pylori*; Mueller–Hinton broth đối với các chủng khác), để thu các nồng độ 100, 50, 25 và 12,5 mg/mL. Đối với thử nghiệm trên *H. pylori*, 50 µL huyền dịch vi khuẩn được thêm vào mỗi nồng độ mẫu, ủ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và 1 giờ. Sau đó, việc cấy trải 50 µL lên thạch máu ngựa ly giải và ủ vi hiếu khí ở 37°C trong 72 giờ được thực hiện, hoạt tính được đánh giá dựa trên sự phát triển khuẩn lạc so với mẫu chứng. Đối với các chủng vi khuẩn khác, nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) được xác định bằng phương pháp vi pha loãng trong môi trường lỏng bằng cách thêm 10 µL huyền dịch vi khuẩn vào 90 µL dung dịch mẫu, với các đối chứng thích hợp, ủ ở 37°C trong 24 giờ. Nồng độ MIC được xác định bằng cách cấy lại lên thạch tryptic soy agar, ủ ở 37°C trong 24 giờ và đếm số lượng khuẩn lạc. Thử nghiệm được thực hiện với 3 lần lặp lại. Đối chứng âm được sử dụng môi trường và dịch cao chiết, chứng dương chứa môi trường và dịch vi khuẩn thử nghiệm.

2.8. Phân tích thống kê

Các số liệu được trình bày ở dạng số trung bình ± độ lệch chuẩn (Mean ± SD) với 3 lần lặp lại. Việc phân tích thống kê được thực hiện bằng phép kiểm Tukey với phần mềm Minitab 16, với $p < 0,05$ được cho là khác biệt có ý nghĩa thống kê. Số liệu được xử lý và biểu đồ được vẽ bằng phần mềm Excel 2022.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Điều chế và khảo sát thành phần hóa học có trong cao chiết

Đầu tiên, 500 g bột thô lá vàng sa kê được tiến hành chiết xuất bằng hai dung môi là ethanol 96° và nước. Dịch chiết sau khi thu được được cô cách thủy đến thể chất cao đặc, thu được lần lượt 40,32 g cao ethanol và 67,46 g cao nước. Cao sa kê thu được có màu nâu đỏ, mịn, thể chất đặc sệt, mùi thơm đặc trưng. Hiệu suất chiết, độ ẩm và độ tro toàn phần của từng cao chiết được xác định và trình bày tại Bảng 1. Kết quả đánh giá các chỉ tiêu chất lượng cho thấy cả hai loại cao chiết đều đáp ứng các yêu cầu theo quy định của DĐVN, đủ điều kiện sử dụng cho các nghiên cứu thực nghiệm tiếp theo.

Bảng 1. Hiệu suất, độ ẩm, độ tro toàn phần

Chỉ tiêu	Hiệu suất chiết (%)	Độ ẩm (%)	Tro toàn phần (%)
Lá sa kê	ND	8,40 ± 0,10	14,88 ± 0,38
Cao ethanol	8,06	7,45 ± 0,61	6,69 ± 0,34
Cao nước	13,49	15,25 ± 0,92	5,81 ± 0,82
Yêu cầu		≤ 20%	≤ 10%

Ghi chú: "ND": không xác định.

Cao chiết lá sa kê được tiến hành khảo sát sự hiện diện của các hợp chất thực vật quan trọng bằng phương pháp so màu cùng với thuốc thử tương ứng. Kết quả được trình bày tại Bảng 2.

Bảng 2. Kết quả định tính các hợp chất thực vật bằng phương pháp so màu

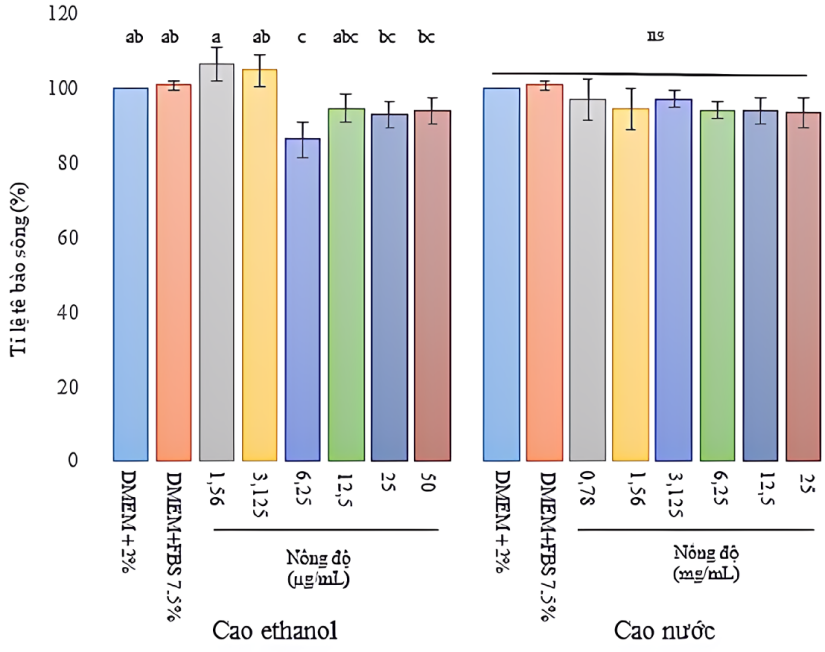
Nhóm hợp chất	Thuốc thử	Kết quả	Kết luận	
			Cao ethanol	Cao nước
Alkaloid	Dragendorff	Kết tủa đỏ cam	++	+++
Flavonoid	Bột Mg/HCl đđ (phản ứng Cyanidin)	Dung dịch có màu đỏ	++	+++
Phenol và tannin	Dung dịch FeCl3	Kết tủa xanh đen	+++	++
Coumarin	Phản ứng mở đóng vòng lacton	Dung dịch có màu vàng	+++	+++
Triterpenoid	Liebermann-Burchard	Vòng sậm, lớp trên màu xanh lục	+++	+
Đường tự do	Fehling	Kết tủa đỏ gạch	+++	+++

Ghi chú: Mức độ có mặt của nhóm hoạt chất trong cao chiết: ít (+), vừa (++) và nhiều (+++).

Nhìn chung, cao chiết ethanol có xu hướng chứa các hợp chất kém phân cực, điển hình như triterpenoid và một số hợp chất phenol, trong khi cao chiết nước thể hiện sự hiện diện của các hợp chất có tính phân cực cao như alkaloid và flavonoid. Sự khác biệt về thành phần hóa thực vật giữa hai loại cao chiết phản ánh đặc tính hòa tan chọn lọc của từng dung môi. Theo nghiên cứu của Duyên và ctv. (2020), lá bánh tẻ sa kê được thu hái tại tỉnh Ninh Thuận phát hiện trong dịch chiết ethanol và dịch chiết nước có sự xuất hiện của flavonoid, nghi ngờ có alkaloid, tannin chỉ phát hiện có trong dịch chiết nước. Bên cạnh đó, các hợp chất như triterpenoid, coumarin không được tìm thấy trong 2 dịch chiết này. Sự khác biệt hợp chất thực vật có trong loài sa kê có thể liên quan đến sự khác nhau về loại mẫu thực vật, giai đoạn sinh trưởng, điều kiện thu mẫu hoặc các yếu tố môi trường. Kết quả nghiên cứu của Hồng và ctv. (2018) cũng xác định rằng các hợp chất flavonoid, tannin, triterpenoid có trong chiết xuất lá vàng sa kê bằng ethanol 96% khi thu hái mẫu tại Nha Trang.

3.2. Đánh giá độc tính tế bào

Phương pháp đánh giá độc tính tế bào *in vitro* là bước cần thiết để xác định các cao chiết không chứa những thành phần gây hại đến tế bào. Trong phép thử MTT, các tế bào sống tiếp xúc với cao chiết sẽ khử muối tetrazolium nhờ enzyme dehydrogenase, tạo thành tinh thể formazan màu tím (Nguyen et al., 2022), qua đó phản ánh tỉ lệ tế bào sống và độc tính của cao chiết. Các dữ liệu này được giải thích theo các hướng dẫn được quốc tế công nhận, trong đó xác định khả năng sống sót của tế bào trên 75% là không gây độc tế bào (International Organization for Standardization, 2009). Kết quả thử nghiệm từ cao chiết lá sa kê được trình bày tại Hình 1.

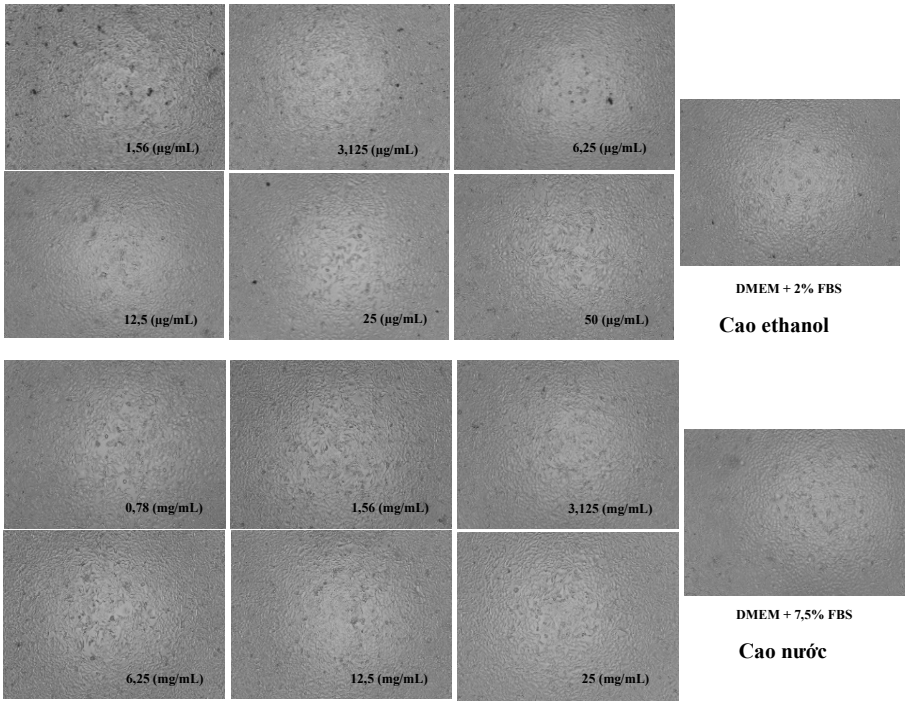


Hình 1. Kết quả tỉ lệ sống của tế bào (%) ở các nồng độ khảo sát từ cao chiết ethanol và nước lá Sa kê trên tế bào L929 sau 48 giờ

Ghi chú: Đối chứng âm: DMEM + 2% FBS; đối chứng dương: DMEM + 7,5% FBS. Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (mean ± SD, n = 3). Trong mỗi nhóm, các cột có cùng chữ cái thì khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05) theo kiểm định Tukey. "ns" biểu thị sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Trong nghiên cứu này, cả chiết xuất ethanol và nước từ lá sa kê đều không gây độc tế bào trên tế bào được thử nghiệm, với khả năng sống sót của tế bào duy trì trên 85% ở tất cả các nồng độ. Đáng chú ý, cao chiết ethanol ghi nhận hiện tượng tăng sinh nhẹ ở nồng độ thấp (1,56 và 3,125 µg/mL), lần lượt tăng 6,4% và 4,7%, cho thấy khả năng kích thích hoạt động trao đổi chất tế bào. Phân tích thống kê cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các nồng độ khảo sát của chiết xuất ethanol ($p < 0,05$), nhưng không quan sát thấy xu hướng phụ thuộc vào liều lượng rõ ràng. Ngược lại, cao chiết nước cho thấy khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở tất cả các nồng độ được thử nghiệm ($p > 0,05$), thể hiện rằng ảnh hưởng này có thể không liên quan trực tiếp đến nồng độ. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đó, với chiết xuất từ hạt *Artocarpus heterophyllus* có khả năng ức chế tế bào khối u, nhưng không gây độc đáng kể trên dòng tế bào L929. Cụ thể, các dịch chiết ethanol, hexan, chloroform và ethyl acetat đều ghi nhận giá trị IC_{50} > 1000 µg/mL, cho thấy độc tính tế bào rất thấp (Burci et al., 2019). Tương tự, lá *Ficus carica* L. (họ Moraceae) được chiết xuất từ dung môi methanol và nước cũng thể hiện là an toàn trong khoảng nồng độ từ 0,0625 đến 1 mg/mL trên dòng tế bào này (Ergül et al., 2019).

Tuy nhiên, kết quả cũng cho thấy cao chiết ethanol có xu hướng gây ảnh hưởng đến tế bào mạnh hơn so với cao chiết nước. Điều này có thể liên quan đến khả năng chiết xuất các hợp chất khác nhau bởi hai dung môi, do ethanol có khả năng hòa tan các hợp chất ít phân cực không được chiết xuất hiệu quả trong nước. Bên cạnh đó, việc quan sát hình thái (Hình 2) cho thấy không có sự thay đổi hình thái tế bào khi xử lý với các chiết xuất ethanol và nước của lá sa kê ở các nồng độ khác nhau so với đối chứng âm. Vì vậy, có thể nhận thấy rằng tế bào L929 tương thích sinh học với các chiết xuất này sau 48 giờ.



Hình 2. Hình ảnh tế bào được đánh giá ở thời điểm 48 giờ được quan sát dưới kính hiển vi đảo ngược (Nikon TE-300, Hoa Kỳ)

Ghi chú: Thang đo = 100 µm

3.3. Khả năng ức chế các vi khuẩn có hại trong đường tiêu hóa

Khả năng kháng khuẩn của các cao chiết lá sa kê được xác định dựa trên sự hình thành vòng vô khuẩn xung quanh giếng thạch có chứa cao chiết và các đối chứng. Kết quả được thể hiện ở Bảng 3 và Hình 3.

Bảng 3. Kết quả đường kính vòng vô khuẩn (DKVVK) trên vi sinh vật có hại trên đường tiêu hóa

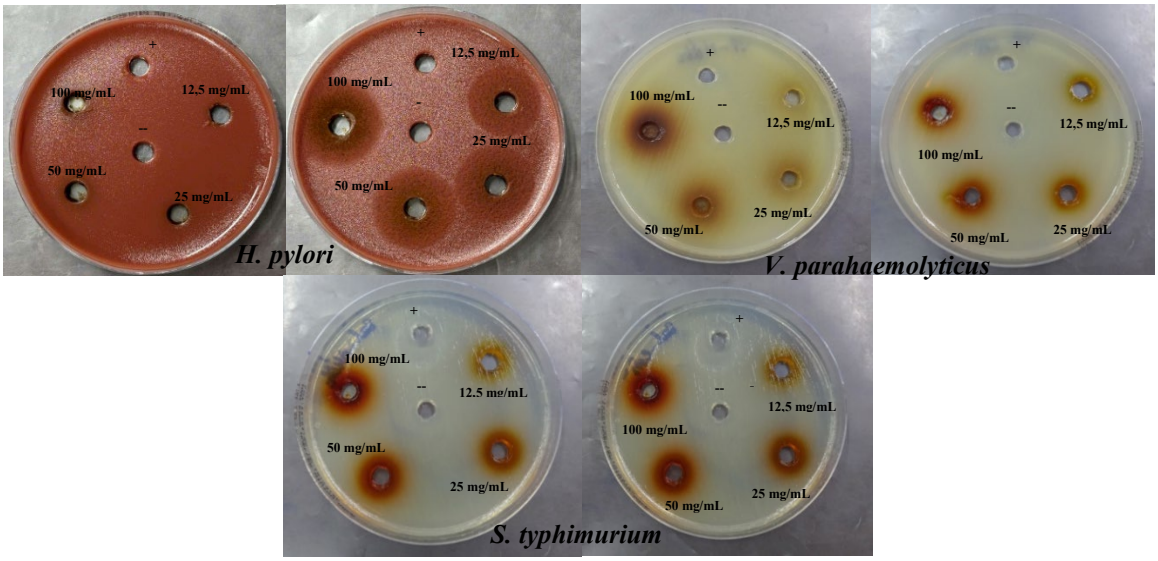
Vi khuẩn	Đường kính vòng vô khuẩn (mm)					
	H. pylori		*V. parahaemolyticus*		*S. typhimurium*	
Nồng độ	Cao ethanol	Cao nước	Cao ethanol	Cao nước	Cao ethanol	Cao nước
12,5 mg/mL	20,1 ± 0,13^{d}	0	0	0	0	0
25 mg/mL	22,1 ± 0,13^{c}	0	0	0	0	0
50 mg/mL	24,2 ± 0,13^{b}	0	0	0	0	0
100 mg/mL	27,3 ± 0,94^{a}	0	0	0	0	0
Đối chứng âm	0	0	0	0	0	0
Metronidazole 100 µg/mL	0	0	ND	ND	ND	ND
Ampicillin 100 µg/mL	ND	ND	0	0	10,2 ± 0,22	10,4 ± 0,17

Ghi chú: DKVVK là kết quả trung bình của 3 lần lặp lại (trung bình ± độ lệch chuẩn). Dữ liệu trong cùng một cột có cùng chữ cái thì khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05) theo kiểm định Tukey. "ND" biểu thị không khảo sát.

Đối với *H. pylori*, cao chiết ethanol thể hiện hoạt tính ức chế và phụ thuộc nồng độ. Ở nồng độ 12,5 mg/mL, đường kính vòng vô khuẩn đạt 20,1 ± 0,13 mm. Khi tăng nồng độ lên 25 mg/mL, 50 mg/mL và 100 mg/mL, đường kính vòng vô khuẩn tăng tương ứng lên 22,1 ± 0,13 mm; 24,2 ± 0,13 mm và 27,3 ± 0,94 mm. Ngược lại, cao chiết nước không ghi nhận hoạt tính ức chế đối với *H. pylori* tại tất cả các nồng độ khảo sát. Metronidazole (100 µg/mL) không tạo

vòng vô khuẩn đối với *H. pylori* trong điều kiện thí nghiệm này.

Đối với *V. parahaemolyticus* và *S. typhimurium*, cả cao chiết ethanol và cao chiết nước đều không tạo vòng vô khuẩn ở tất cả các nồng độ thử nghiệm. Ampicillin (100 µg/mL) không thể hiện hoạt tính đối với *V. parahaemolyticus*, nhưng ghi nhận vòng vô khuẩn đối với *S. typhimurium*, với đường kính lần lượt là 10,2 ± 0,22 mm và 10,4 ± 0,17 mm.



Hình 3. Hình ảnh thử nghiệm trên mẫu cao chiết nước (bên trái) và cao chiết ethanol (bên phải) trên các dòng vi khuẩn có hại trong đường tiêu hóa

3.4. Tác động đến các vi khuẩn có lợi trong đường tiêu hóa

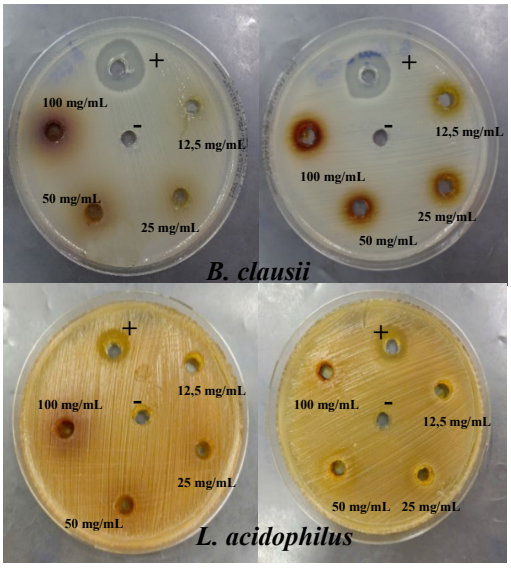
Cả cao chiết ethanol và cao chiết nước đều không tạo vòng vô khuẩn đối với *B. clausii* và *L. acidophilus* ở tất cả các nồng độ khảo sát (12,5 – 100 mg/mL), kết quả được thể hiện ở Hình 4. Đường kính vòng vô khuẩn được ghi nhận bằng 0 mm trong toàn bộ các thí nghiệm. Ampicillin (100 µg/mL) thể hiện hoạt tính kháng khuẩn rõ rệt đối với cả hai chủng. Cụ thể, đường kính vòng vô khuẩn đối với *B. clausii* lần lượt là 14,3 ± 0,14 mm và 14,1 ± 0,09 mm trong các điều kiện thử nghiệm tương ứng. Đối với *L. acidophilus*, giá trị này là 6,13 ± 0,09 mm và 6,17 ± 0,05 mm.

3.5. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC)

Hoạt tính kháng khuẩn của cao chiết ethanol đối với *H. pylori*, *V. parahaemolyticus* và *S. typhimurium* được đánh giá bằng phương pháp pha loãng. Kết quả được trình bày ở Bảng 4 cho thấy các nồng độ thấp (12,5 và 25 mg/mL), cả ba chủng vi khuẩn đều còn khả năng phát triển. Tại nồng độ 50 mg/mL, sự phát triển của *H. pylori* và *V. parahaemolyticus* bị ức chế hoàn toàn, trong khi *S. typhimurium* vẫn còn phát triển. Ở nồng độ khảo sát cao nhất (100 mg/mL), cao chiết đã ức chế hoàn toàn sự phát triển của cả ba chủng vi khuẩn.

Dựa trên các kết quả này, giá trị MIC được xác định (Bảng 4). Cao chiết ethanol thể hiện hoạt tính ức chế tương đương đối với *H. pylori* và *V. parahaemolyticus* với MIC đều là 50 mg/mL. Trong khi đó, *S. typhimurium* có mức độ nhạy cảm thấp hơn, với giá trị MIC là 100 mg/mL.

Kết quả nghiên cứu cho thấy cao chiết ethanol có hoạt tính ức chế và phụ thuộc nồng độ đối với *H. pylori*, trong khi không ghi nhận vòng vô khuẩn trên *V. parahaemolyticus* và *S. typhimurium* bằng phương pháp khuếch tán trên đĩa thạch. Bên cạnh đó, sự không xuất hiện vòng kháng khuẩn ở metronidazole trong điều kiện thí nghiệm có thể phản ánh khả năng đề kháng của chủng vi khuẩn hoặc sự khác biệt trong điều kiện nuôi cấy *in vitro*. Việc không ghi nhận hoạt tính ức chế của cao chiết bằng phương pháp khuếch tán trên đĩa thạch trên *V. parahaemolyticus* và *S. typhimurium* cho thấy mức độ đáp ứng thấp của cao chiết đối với một số vi khuẩn Gram âm đường ruột. Điều này có thể liên quan đến sự khác biệt về cấu trúc thành tế bào, đặc biệt là lớp lipopolysaccharide ở màng ngoài, vốn có thể làm giảm khả năng thẩm thấu của các hợp chất sinh học (Romano & Hung, 2023).



Hình 4. Hình ảnh thử nghiệm trên mẫu cao chiết nước (bên trái) và cao chiết ethanol (bên phải) trên các dòng vi khuẩn có lợi trong đường tiêu hóa

Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu trước đây của Wang et al. (2023) đã ghi nhận hoạt tính kháng *H. pylori* của các cao chiết giàu polyphenol hoặc flavonoid. Điều này phù hợp với kết quả khi chiết xuất lá sa kê, đặc biệt về hiệu quả vượt trội của dung môi hữu cơ so với dung môi nước, có thể liên quan đến các hợp chất có hoạt tính chủ yếu thuộc nhóm có độ phân cực trung bình hoặc kém phân cực như flavonoid, polyphenol, terpenoid hoặc alkaloid. Thật vậy, các hợp chất tự nhiên, đặc biệt là polyphenol và flavonoid, có khả năng ức chế *H. pylori* bằng cách giảm sự bám dính của vi khuẩn lên tế bào biểu mô trong cả *in vitro* và *in vivo* (Tandoro et al., 2023; Pastene et al., 2010). Nhiều nhóm hợp chất như terpenoid, alkaloid, phenol và flavonoid được xem là ứng viên tiềm năng trong điều trị viêm dạ dày liên quan đến *H. pylori* (Chen et al., 2025), trong đó flavonoid nổi bật nhờ mối liên hệ chặt chẽ giữa cấu trúc và hoạt tính (González et al., 2021). Các hợp chất hóa học thực vật như apigenin, luteolin, quercetin và β-carotene không chỉ ức chế *H. pylori* mà còn góp phần ngăn ngừa tiến triển bệnh lý dạ dày, bao gồm ung thư (Liang et al., 2023). Cụ thể, quercetin tác động đến con đường p38MAPK và các protein BCL-2, BAX, góp phần điều hòa quá trình viêm và apoptosis của tế bào biểu mô dạ dày bị tổn thương niêm mạc do nhiễm *H. pylori* (Zhang et al., 2017), trong khi apigenin ức chế tiến triển từ viêm dạ dày liên quan đến *H. pylori* sang ung thư (Kuo et al., 2014). Ngoài ra, việc phân tích docking cho thấy Artocarpin là chất ức chế *H. pylori* tiềm năng với đặc tính dược động học thuận lợi, mở ra hướng nghiên cứu mới trong điều trị loét dạ dày (Yadav & Pandey, 2024).

Bảng 4. Kết quả thử nghiệm MIC của cao chiết ethanol lá sa kê

Vi khuẩn	Đối chứng âm	Đối chứng dương	12,5 mg/mL	25 mg/mL	50 mg/mL	100 mg/mL	MIC (mg/mL)
H. pylori	-	+	+	+	-	-	50
V. parahaemolyticus	-	+	+	+	-	-	50
S. typhimurium	-	+	+	+	+	-	100

Ghi chú: (+): vi khuẩn phát triển. (-): vi khuẩn bị ức chế.

Sự khác biệt về kết quả từ phương pháp khuếch tán trên đĩa thạch và việc xác định MIC bằng phương pháp pha loãng có thể liên quan đến khả năng khuếch tán hạn chế của các hợp chất trong cao chiết, đặc biệt là các thành phần kém phân cực, vốn không phân tán tốt trong môi trường agar, dẫn đến việc không hình thành vòng vô khuẩn mặc dù vẫn có hoạt tính ức chế trong môi trường lỏng (Klančnik et al., 2010; Eloff, 2019). Do đó, khuếch tán trên đĩa thạch được xem là chủ yếu mang tính sàng lọc ban đầu, trong khi việc thử nghiệm MIC cho phép đánh giá chính xác hơn về hoạt tính kháng khuẩn (Klančnik et al., 2010).

Kết quả MIC ở nghiên cứu này cho thấy cao chiết ethanol có hoạt tính kháng khuẩn khác nhau trên các chủng khảo sát. Cụ thể, *H. pylori* và *V. parahaemolyticus* có cùng mức độ nhạy cảm với giá trị MIC là 50 mg/mL, trong khi *S. typhimurium* kém nhạy hơn (MIC = 100 mg/mL). Sự kém nhạy cảm của *S. typhimurium* có thể liên quan đến các cơ chế đề kháng đặc trưng của vi khuẩn Gram âm. Cụ thể, hệ thống bơm tống thuốc (đặc biệt AcrB) giúp giảm tích lũy hoạt chất trong tế bào, trong khi lớp màng ngoài giàu lipopolysaccharide hạn chế sự xâm nhập của các hợp chất, đặc biệt là các chất ưa lipid (Yamasaki et al., 2013). Sự kết hợp của hai cơ chế này có thể góp phần làm giảm hiệu quả của cao chiết đối với *S. typhimurium* so với các chủng vi khuẩn khác. Kết quả này cho thấy hoạt tính ức chế ở cao chiết ethanol đối với *H. pylori* và mức độ đáp ứng giữa các chủng vi khuẩn khảo sát, đồng thời gợi ý

tính chọn lọc nhất định giữa các chủng vi khuẩn, là cơ sở để tiếp tục nghiên cứu cơ chế tác động và ứng dụng trong điều trị nhiễm khuẩn đường tiêu hóa.

Pyranocycloartobiloxanthone A được thử nghiệm trên 2 chủng *H. pylori* là NCTC 11637 (ATCC 43504) và J99 (ATCC 700824) với giá trị MIC lần lượt là > 250 µg/mL và 62,5 µg/mL (Arriffin et al., 2015). Các chiết xuất ethanol 80% từ chi *Artocarpus* ở Philippines cho thấy hoạt tính kháng khuẩn không đáng kể đối với vi khuẩn gây bệnh. Cụ thể, chiết xuất quả của *A. blancoi* và chiết xuất vỏ cây của *A. camansi* đều không ức chế được *V. parahaemolyticus* và *S. typhimurium* trong khoảng nồng độ khảo sát, với giá trị MIC đều > 512 µg/mL. Điều này cho thấy hai chủng vi khuẩn này, đặc biệt là *S. typhimurium*, có mức độ đề kháng cao đối với các chiết xuất thực vật được thử nghiệm (Kudera et al., 2021). Tương tự, hai chủng vi khuẩn này trong nghiên cứu hiện tại cũng cho thấy mức độ đề kháng cao hơn so với *H. pylori*.

Đáng chú ý, cao chiết không gây ức chế trên *B. clausii* và *L. acidophilus*, trong khi kháng sinh ampicillin lại tạo vòng vô khuẩn rõ rệt trên hai chủng này. Điều này cho thấy khả năng cao chiết có thể duy trì hệ vi sinh có lợi trong khi vẫn thể hiện tác dụng trên vi khuẩn đích. Kết quả này có ý nghĩa tiềm năng trong định hướng phát triển các chế phẩm hỗ trợ điều trị nhiễm *H. pylori* mà hạn chế rối loạn hệ vi sinh đường ruột. Một số polyphenol, như stilben, có khả năng ức chế nhiều vi khuẩn có hại trong hệ vi sinh đường ruột mà không ảnh hưởng đáng kể đến sự phát triển của vi khuẩn có lợi (Requena et al., 2010). Do đó, có thể cho rằng các hợp chất này cũng góp phần vào hoạt tính kháng khuẩn chọn lọc của sa kê được ghi nhận trong nghiên cứu hiện tại.

Theo kết quả nghiên cứu của Kudera et al. (2021), chiết xuất từ quả *A. blancoi* cho thấy khả năng ức chế mạnh và đồng đều trên cả 6 chủng vi khuẩn có lợi, bao gồm *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium animalis* spp. *lactis*, Lactobacillus *casei*, *Lactobacillus reuteri* và *Lactobacillus rhamnosus*, với MIC đều ở mức thấp (16 µg/mL). Trong khi đó, chiết xuất từ vỏ cây *A. camansi* thể hiện hoạt tính yếu hơn, chỉ ức chế một số chủng nhất định với MIC dao động từ 256 đến 512 µg/mL và không có hoạt tính đối với một số chủng khác (MIC > 512 µg/mL).

Các sản phẩm có nguồn gốc từ thực vật được quan tâm nhằm hỗ trợ điều trị tiêu chảy nhiễm khuẩn và phòng ngừa các bệnh liên quan ung thư đường ruột (Palombo, 2006). Bên cạnh đó, các hợp chất hóa học thực vật còn được ghi nhận có hoạt tính kháng nhiễm và khả năng điều biến tình trạng kháng kháng sinh (Sibanda & Okoh, 2007). Do đó, trong các nghiên cứu tiếp theo cần tập trung phân lập hợp chất, thử nghiệm trên hệ vi sinh với điều kiện tối ưu, làm rõ cơ chế tác động (như ức chế urease, ảnh hưởng màng tế bào); đồng thời, việc mở rộng trên mô hình *in vivo* cũng cần được thực hiện để đánh giá hiệu quả và tiềm năng ứng dụng. Bên cạnh đó, việc kết hợp y học dân tộc với định hướng phân loại hóa học có thể giúp phát hiện thêm các loài thực vật giàu hoạt tính sinh học và làm sáng tỏ mối liên hệ giữa nhiễm trùng đường ruột và các bệnh liên quan, chẳng hạn như bệnh thoái hóa thần kinh.

4. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu đã giúp xác định cao chiết ethanol và nước từ lá sa kê chứa nhóm hợp chất sinh học quan trọng như alkaloid, flavonoid, coumarin, phenol, tannin và triterpenoid. Cả hai cao chiết không ghi nhận độc tính đáng kể trên tế bào thử nghiệm, với tỷ lệ sống duy trì trên 85% ở tất cả các nồng độ khảo sát. Cao chiết ethanol (12,5 – 100 mg/mL) thể hiện hoạt tính đối với *H. pylori* trong phép thử khuếch tán trên thạch, với đường kính vòng vô khuẩn từ 20,1 đến 27,3 mm và giá trị MIC là 50 mg/mL, trong khi cao chiết nước không ghi nhận hoạt tính ở các nồng độ khảo sát. Đối với *V. parahaemolyticus* và *S. typhimurium*, không ghi nhận vòng vô khuẩn trong phép thử khuếch tán trên thạch; tuy nhiên, cao chiết ethanol vẫn cho thấy khả năng ức chế trong phép thử MIC với giá trị lần lượt là 50 mg/mL và 100 mg/mL. Đồng thời, cả hai cao chiết không ảnh hưởng đến các chủng vi khuẩn có lợi được khảo sát như *B. clausii* và *L. acidophilus*, cho thấy tính chọn lọc sinh học nhất định. Những kết quả này bước đầu cho thấy cao chiết ethanol lá vàng sa kê có khả năng ức chế *H. pylori* và chưa ghi nhận độc tính đáng kể. Tuy nhiên, cần có thêm các nghiên cứu *in vivo*, trên hệ vi sinh với điều kiện tối ưu và phân lập hợp chất hoạt tính để làm rõ cơ chế tác động và đánh giá khả năng ứng dụng thực tiễn.

LỜI CẢM TẠ

Nghiên cứu này được tài trợ kinh phí bởi Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh theo Hợp đồng số 468/2025/HĐ-ĐHYD, ngày 30 tháng 9 năm 2025.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Al-Garadi, M.A., Almashhadany, D.A., Aziz, R.N., Al-Qabili, D.M.A., Alhumaidan, O.S., Alnuwaysir, H., Ali, A.M., Sayed, E., & Alabsi, A.M. (2025). The role of sea fish meat in the transmission of *Vibrio parahaemolyticus* to humans: An in-depth analysis of seasonal and species-specific variations, *Veterinary World*, *18*(2), 348–354. https://doi.org/10.14202/vetworld.2025.348-354

Arriffin, N.M., Jamil, S., Basar, N. (2015). Antioxidant activities of extracts from the leaves and stem bark of *Artocarpus scortechinii* King. *Jurnal Teknologi (Sciences & Engineering)*, *77*(2), 1-5. https://doi.org/10.11113/jt.v77.5977

Bộ Y tế. (2017). *Dược điển Việt Nam V* (Tập 2). Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. https://duocdienvietnam.com/

Burci, L. M., da Silva, C. B., Rondon, J. N., da Silva, L. M., de Andrade, S. F., Miguel, O. G., de Fátima Gaspari Dias, J. & Miguel, M. D. (2019). Acute and subacute (28 days) toxicity, hemolytic and cytotoxic effect of *Artocarpus heterophyllus* seed extracts. *Toxicology Reports*, 6, 1304-1308. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.02.006

Chen, D., Wang, W., Chen, X., Liang, N., Li, J., Ding, W., Zhang, H., Yang, Z., Zhao, H. & Liu, Z. (2025). Plant-derived extracts or compounds for *Helicobacter*-associated gastritis: a systematic review of their anti-*Helicobacter* activity and anti-inflammatory effect in animal experiments. *Chinese Medicine*, *20*(1), 53. https://doi.org/10.1186/s13020-025-01093-2

Duyên, N. T. K., Yên, N. T. H., Trang, N. T. T., Việt, N. L., & Hạnh, N. Đ. (2020). Khảo sát thành phần hóa thực vật và độc tính cấp của cao chiết lá sa kê (*Artocarpus altilis* Moraceae). *Journal of Science and Technology*, *3*(3), 5-5. https://doi.org/10.55401/84tajx80

Eloff, J. N. (2019). Avoiding pitfalls in determining antimicrobial activity of plant extracts and publishing the results. *BMC complementary and alternative medicine*, *19*(1), 106. https://doi.org/10.1186/s12906-019-2519-3

Ergül, M., Ergül, M., Eruygur, N., Ataş, M., & Ucar, E. (2019). *In vitro* evaluation of the chemical composition and various biological activities of *Ficus carica* leaf extracts. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, *16*(4), 401. https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2018.70037

Fitrya, F., Amriani, A., Novita, R. P., Salsabila, A., Siregar, S. M., & Anafisya, Y. (2022). Evaluation of ethanol extracts from three species of *Artocarpus* as natural gastroprotective agents: *in vivo* and histopathological studies. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, *19*(4), 967-974. https://doi.org/10.1515/jcim-2022-0105

Gao, H., Li, X., Chen, X., Hai, D., Wei, C., Zhang, L., & Li, P. (2022). The functional roles of *Lactobacillus acidophilus* in different physiological and pathological processes. *Journal of microbiology and biotechnology*, *32*(10), 1226. https://doi.org/10.4014/jmb.2205.05041

González, A., Casado, J., & Lanas, Á. (2021). Fighting the antibiotic crisis: Flavonoids as promising antibacterial drugs against *Helicobacter pylori* infection. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 709749. https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.709749

Ha, S. T. T., & Vo, M. T. B. (2016). Effect of benzyl adenine on the *in vitro* culture of young female flowers of Breadfruit (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg). *Science and Technology Development Journal*, *19*(3), 32-42. https://doi.org/10.32508/stdj.v19i3.465

Hồng, N. T. Á., Tươi, Đ. T. H., & Vân Anh, T. T. (2018). Nghiên cứu thành phần hóa học hướng tác dụng ức chế-Glucosidase của lá sa kê *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg, Moraceae. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Tập, 22, 499-505.

Husori, D. I. (2024). *Kajian Mekanisme Efek Gastroprotektif Ekstrak Etanol Daun Sukun (Artocarpus altilis (Parkinson) Fosberg) pada Tukak Lambung Tikus yang Diinduksi dengan Pyloric Ligation dan Mucosal Damage* (Doctoral dissertation). Universitas Sumatera Utara.

International Organization for Standardization (2009). *ISO 10993-5:2009-Biological evaluation of medical devices-Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity*. Geneva, Switzerland: ISO. https://www.iso.org/standard/36406.html

Klančnik, A., Piskernik, S., Jeršek, B., & Možina, S. S. (2010). Evaluation of diffusion and dilution methods to determine the antibacterial activity of plant extracts. *Journal of microbiological methods*, *81*(2), 121-126. https://doi.org/10.1016/j.mimet.2010.02.004

Kudera, T., Fiserova, B., Korytakova, M., Doskocil, I., Salmonova, H., Tulin, E. E., Nguon, S., Bande M. M. & Kokoska, L. (2021). *In vitro* selective antibacterial and antiproliferative effects of ethanolic extracts from Cambodian and Philippine plants used in folk medicine for diarrhea treatment. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 746808. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.746808

Kuo, C. H., Weng, B. C., Wu, C. C., Yang, S. F., Wu, D. C., and Wang, Y. C. (2014). Apigenin

has anti-atrophic gastritis and anti-gastric cancer progression effects in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Journal of Ethnopharmacology*, *151*(3), 1031–1039. https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.11.040

Liang, Z., Xu, Y., Zhang, Y., Zhang, X., Song, J., Qian, H., & Jin, J. (2023). Anticancer applications of phytochemicals in gastric cancer: Effects and molecular mechanism. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1078090. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1078090

Mazziotta, C., Tognon, M., Martini, F., Torreggiani, E., & Rotondo, J. C. (2023). Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health. *Cells*, *12*(1), 184. https://doi.org/10.3390/cells12010184

Nguyen, M. T. N., Phan, N. H. T., Lam, H. M., & Tran, H. B. L. (2022). *In vitro* antithrombogenicity and endothelialization evaluation of heparin immobilized bovine pericardial scaffold. *VNUHCM Journal of Natural Sciences*, *6*(3), 2251-2259. https://doi.org/10.32508/stdjns.v6i3.1159

Nhung, T. T. H. (2020). Nghiên cứu các tổn thương đường tiêu hóa trên và tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân đến nội soi tại bệnh viện Trường Đại học Y dược Cần Thơ năm 2019. *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*, *10*(1), 72-77.

Palombo, E. A. (2006). Phytochemicals from Traditional Medicinal Plants Used in the Treatment of Diarrhoea: Modes of Action and Effects on Intestinal Function. *Phytother Res*, *20*(9), 717–724. https://doi.org/10.1002/ptr.1907

Pastene, E., Speisky, H., García, A., Moreno, J., Troncoso, M., & Figueroa, G. (2010). *In vitro* and *in vivo* effects of apple peel polyphenols against *Helicobacter pylori*. *Journal of agricultural and food chemistry*, *58*(12), 7172-7179. https://doi.org/10.1021/jf100274g

Perez-Sepulveda, B. M., & Hinton, J. C. (2025). Microbe Profile: *Salmonella Typhimurium*: the master of the Sepulveda art of adaptation. *Microbiology*, *171*(1), 001521. https://doi.org/10.1099/mic.0.001521

Quach, D. T., Mai, B. H., Tran, M. K., Dao, L. V., Tran, H. V., Vu, K. T., ... & Ta, L. (2023). Vietnam Association of Gastroenterology (VNAGE) consensus on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Frontiers in Medicine*, 9, 1065045. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1065045

Requena, T., Monagas, M., Pozo-Bayón, M. A., Martín-Álvarez, P. J., Bartolomé, B., Del Campo, R., Ávila, M., Martínez-Cuesta, M. C., Peláez, C. & Moreno-Arribas, M. V. (2010). Perspectives of the potential implications of wine polyphenols on human oral and gut microbiota. *Trends in Food Science & Technology*, *21*(7), 332-344. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2010.04.004

Romano, K. P., & Hung, D. T. (2023). Targeting LPS biosynthesis and transport in gram-negative bacteria in the era of multi-drug resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, *1870*(3), 119407. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2022.119407

Ruangpan, L., & Tendencia, E. A. (2004). *Laboratory manual of standardized methods for antimicrobial sensitivity tests for bacteria isolated from aquatic animals and environment* (p. 13). Tigbauan, Iloilo, Philippines: Southeast Asian Fisheries Development Center, Aquaculture Department.

Sadrimovahed, M., & Ulusoy, B. H. (2024). *Bacillus clausii*: A Review into Story of Its Probiotic Success and Potential Food Applications. *Fermentation*, *10*(10), 522. https://doi.org/10.3390/fermentation10100522

Sibanda, T., & Okoh, A. I. (2007). The Challenges of Overcoming Antibiotic Resistance: Plant Extracts as Potential Sources of Antimicrobial and Resistance Modifying Agents. *African Journal of Biotechnology, 6*(25), 2886–2896

Tandoro, Y., Chen, B. K., Ali, A., & Wang, C. K. (2023). Review of phytochemical potency as a natural anti-*Helicobacter pylori* and neuroprotective agent. *Molecules*, *28*(20), 7150. https://doi.org/10.3390/molecules28207150

Ugboko, H. U., Nwinyi, O. C., Oranusi, S. U., Fatoki, T. H., & Omonhinmin, C. A. (2020). Antimicrobial importance of medicinal plants in Nigeria. The Scientific World Journal, *2020*(1), 7059323. https://doi.org/10.1155/2020/7059323

Wang, Q., Yao, C., Li, Y., Luo, L., Xie, F., Xiong, Q., & Feng, P. (2023). Effect of polyphenol compounds on *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review with meta-analysis. *BMJ open*, *13*(1), e062932. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062932

World Health Organization. (2022). *WHO international standard terminologies on traditional Chinese medicine*. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789240042322

Yadav, S., & Pandey, A. (2024). Anti-*Helicobacter pylori* Activity of Phytochemicals from *Artocarpus* spp.: *In Silico* Analysis. *Chemistry*

Proceedings, *16*(1), 17. https://doi.org/10.3390/ecsoc-28-20200

Yamasaki, S., Nagasawa, S., Fukushima, A., Hayashi-Nishino, M., & Nishino, K. (2013). Cooperation of the multidrug efflux pump and lipopolysaccharides in the intrinsic antibiotic resistance of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *68*(5), 1066-1070. https://doi.org/10.1093/jac/dks528

Yu, Z., Sheng, W. D., Yin, X., & Bin, Y. (2022). *Coptis*, *Pinellia*, and *Scutellaria* as a promising new drug combination for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *World Journal of Clinical Cases*, *10*(34), 12500. https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i34.12500

Zhang, S., Huang, J., Xie, X., He, Y., Mo, F., and Luo, Z. (2017). Quercetin from polygonum capitatum protects against gastric inflammation and apoptosis associated with *Helicobacter pylori* infection by affecting the levels of p38MAPK, BCL-2 and BAX. *Molecules, 22*(5), 744. https://doi.org/10.3390/molecules22050744