

ISSN 1859 - 4735



TẠP CHÍ DƯỢC LIỆU

JOURNAL OF MEDICINAL MATERIALS

SỐ 3 - TẬP 31
6/2026

VIỆN DƯỢC LIỆU
NATIONAL INSTITUTE OF MEDICINAL MATERIALS

3B Quang Trung, phường Cửa Nam, thành phố Hà Nội - Việt Nam
TEL: (+84-24) 38247058 FAX: (+84-24) 39348740
Email: tapchiduoclieu@nimm.org.vn; tapchiduoclieu@gmail.com

TẠP CHÍ DƯỢC LIỆU (Bản in và Bản điện tử)

BAN BIÊN TẬP (Nhiệm kỳ 2025-2030)

(Kèm theo Quyết định số 666/QĐ-VDL ngày 24/4/2025 của Viện trưởng Viện Dược liệu)

TỔNG BIÊN TẬP **PGS.TS. Đỗ Thị Hà**

I. Tiểu ban Dược liệu - Dược học cổ truyền

- **PGS.TSKH. Nguyễn Minh Khởi - Trưởng Ban**
- PGS.TS. Nguyễn Thượng Dong - Ủy viên
- GS.TS. Nguyễn Minh Đức - Ủy viên
- GS.TS. Trần Công Luận - Ủy viên
- GS.TS. Won Keun Oh - Ủy viên
- PGS.TS. Trần Hùng - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Thị Bích Thu - Ủy viên
- PGS.TS. Phương Thiện Thương - Ủy viên
- PGS.TS. Phan Minh Giang - Ủy viên
- PGS.TS. Lê Nguyễn Thành - Ủy viên
- PGS.TS. Lê Việt Dũng - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Quốc Huy - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Thu Hằng - Ủy viên
- TS. Trần Minh Ngọc - Ủy viên
- TS. Nguyễn Văn Tài - Ủy viên
- PGS.TS. Lê Đình Chi - Ủy viên
- TS. Nguyễn Tuấn Hiệp - Ủy viên.

II. Tiểu ban Dược lý - Dược lâm sàng

- **PGS.TS. Phạm Thị Nguyệt Hằng - Trưởng Ban**
- PGS.TSKH. Đỗ Trung Đàm - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Hương - Ủy viên
- GS.TS. William R. Folk - Ủy viên
- PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Thùy Dương - Ủy viên
- PGS.TS. Lê Văn Minh - Ủy viên
- TS. Trần Thị Hiền - Ủy viên.

III. Tiểu ban Nông Sinh

- **TS. Nguyễn Văn Khiêm - Trưởng Ban**
- TS. Phan Thúy Hiền - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Văn Tập - Ủy viên
- PGS.TS. Phạm Thanh Huyền - Ủy viên
- GS.TS. Trần Thế Bách - Ủy viên.

IV. Tiểu ban Thư ký - Trị sự

- **PGS.TS. Lê Nguyễn Thành - Trưởng Ban**
- TS. Lê Thị Xoan - Thư ký chuyên môn
- CN. Nguyễn Thị Minh Lộc - Thư ký trị sự.

Trang	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC	Page	SCIENTIFIC RESEARCH
163	Thành phần hóa học và tác dụng ức chế sản sinh NO của phần trên mặt đất loài cúc mùi - Nguyễn Thị Hồng Anh, Nguyễn Thị Huế, Phan Thị Trang, Phạm Văn Công, Nguyễn Văn Tài	163	Chemical Constituents and NO Inhibitory Activity of the Aerial Parts of <i>Tridax procumbens</i> - Nguyen Thi Hong Anh, Nguyen Thi Hue, Phan Thi Trang, Pham Van Cong, Nguyen Van Tai
170	Xây dựng phương pháp xác định 11 chất cấm trộn trái phép trong thực phẩm bảo vệ sức khỏe hỗ trợ giảm cân bằng sắc ký lỏng khối phổ phân giải cao - Nguyễn Quang Hưng, Trần Hồng Ngọc, Mạc Thị Thanh Hoa, Nguyễn Văn Khoa, Vũ Phương Hạnh, Trần Thúy Hạnh, Bùi Thế Kiên, Trần Cao Sơn, Nguyễn Thị Kiều Anh	170	Development of a Method for Determination of Eleven Illicit Adulterants in Weight-Loss Dietary Supplements by Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry - Nguyen Quang Hung, Tran Hong Ngoc, Mac Thi Thanh Hoa, Nguyen Van Khoa, Vu Phuong Hanh, Tran Thuy Hanh, Bui The Kien, Tran Cao Son, Nguyen Thi Kieu Anh
179	Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở vị thuốc nụ hộc sao vàng - Nguyễn Thị Hà Ly, Trần Huyền Trang, Lê Hồng Văn Anh, Phạm Thị Hiền, Đỗ Thị Hà, Nguyễn Thanh Hương, Tạ Thị Thảo	179	Establishing In-house Standards for Processed <i>Syphnolobium japonicum</i> L. Buds - Nguyen Thi Ha Ly, Tran Huyen Trang, Le Hong Van Anh, Pham Thi Hien, Do Thi Ha, Nguyen Thanh Huong, Ta Thi Thao
187	Tối ưu hóa quy trình chiết siêu âm để chiết xuất polyphenol và triterpenoid từ lá cây insulin trồng ở Việt Nam bằng phương pháp bề mặt đáp ứng - Nguyễn Lâm Hồng, Trần Văn Sang, Vũ Minh Đức, Nguyễn Bá Trung, Nguyễn Hoàng Quân, Nguyễn Tiến Trung, Dương Minh Tân	187	Optimization of Ultrasonic Extraction Process for the Extraction of Polyphenols and Triterpenoids from Insulin Leaves (<i>Costus pictus</i> D. Don) Grown in Vietnam Using the Response Surface Method - Nguyen Lam Hong, Tran Van Sang, Vu Minh Duc, Nguyen Ba Trung, Nguyen Hoang Quan, Nguyen Tien Trung, Duong Minh Tan
197	Tác dụng an thần, giải lo âu, chống trầm cảm của cao chiết từ thân rễ sâm Lai Châu - Tô Trung Kiên, Trần Bá Luân, Ngô Quỳnh Như, Trương Quang Đạt, Nguyễn Trương Lễ Nghi, Trần Thị Thảo Trần, Lê Văn Minh, Nguyễn Hoàng Minh	197	Sleep-Prolonging, Anxiolytic and Antidepressant-Like Effects of the Extract from <i>Panax vietnamensis</i> var. <i>fuscifolius</i> K.Komatsu, S.Zhu & S.Q.Cai - To Trung Kien, Tran Ba Luu, Ngo Quynh Nhu, Truong Quang Dat, Nguyen Truong Le Nghi, Tran Thi Thao Tran, Le Van Minh, Nguyen Hoang Minh
203	Bảy lá một hoa ức chế ung thư vú thực nghiệm trên chuột bằng độc tế bào và apoptosis - Phạm Thị Nguyệt Hằng, Trần Thị Hồng Vân, Phạm Minh Hiếu, Phạm Anh Tùng, Phí Đình Uy, Nguyễn Văn Hiệp, Lê Thị Xoan, Đỗ Thị Hà, Nguyễn Thị Ngọc Bích, Trần Đình Nghĩa, Hoàng Thị Tuyết Nhung	203	<i>Paripolyphylla</i> var. <i>chinensis</i> Smith Inhibits Experimental Breast Cancer in Mice via Cytotoxicity and Apoptosis - Pham Thi Nguyet Hang, Tran Thi Hong Van, Pham Minh Hieu, Pham Anh Tung, Phi Dinh Uy, Nguyen Van Hiep, Le Thi Xoan, Do Thi Ha, Nguyen Thi Ngoc Bich, Tran Dinh Nghia, Hoang Thi Tuyet Nhung
211	Nghiên cứu trên thực nghiệm tác dụng hạ đường huyết của cao chiết từ lá cây nọc xoài, họ Cúc - Nguyễn Đông Nhi, Trương Nhật Minh, Võ Thành Nhân, Trần Hoàng Khả Hân, Nguyễn Thị Thu Hương	211	Experimental Study on Hypoglycemic Effect of Leaf Extract from <i>Struchium sparganophorum</i> (L.) Kuntze (Asteraceae) - Nguyen Dong Nhi, Truong Nhat Minh, Vo Thanh Nhan, Tran Hoang Kha Han, Nguyen Thi Thu Huong
220	Đánh giá tiềm năng chống oxy hóa và độc tính tế bào HEPG2 của lá trà hoa đỏ - Nguyễn Thị Thu Hương, Trần Thanh Hào, Trần Hoàng Khả Hân, Nguyễn Trần Hoàng Anh, Lý Hải Triều	220	Evaluation of Antioxidant Potential and HepG2 Cytotoxicity of Red-Flowered <i>Camellia</i> (<i>Camellia longi</i> Orel & Lau) Leaves - Nguyen Thi Thu Huong, Tran Thanh Hao, Tran Hoang Kha Han, Nguyen Tran Hoang Anh, Ly Hai Trieu
232	Tác dụng ức chế vi khuẩn <i>Helicobacter pylori</i> của cao chiết và các diterpenoid từ khổ sâm - Vũ Thị Oanh, Lương Thùy Nhung, Trần Thị Minh Nguyệt, Phạm Bảo Yên, Nguyễn Khắc Tiếp, Phương Thiên Thương	232	Antibacterial Activity of Extracts and Isolated Compounds from <i>Croton tonkinensis</i> Gagnep. Against <i>Helicobacter pylori</i> - Vu Thi Oanh, Luong Thuy Nhung, Tran Thi Minh Nguyet, Pham Bao Yen, Nguyen Khac Tiep, Phuong Thien Thuong
239	Đánh giá đặc điểm hình thái, năng suất và chất lượng một số nguồn gen đậu mè thu thập tại Việt Nam - Trần Thị Trang, Trần Ngọc Thanh, Lô Đức Việt, Trần Thị Kim Dung, Nguyễn Thị Mai Phương, Đào Xuân Quang, Nhu Thu Nga, Nguyễn Đức Mạnh, Đào Việt Quốc, Nguyễn Văn Tài, Lê Thị Loan, Đặng Minh Tú	239	Evaluation of Morphological Characteristics, Yield, and Quality of <i>Mucuna pruriens</i> (L.) DC. Germplasm Collected in Vietnam - Tran Thi Trang, Tran Ngoc Thanh, Lo Duc Viet, Tran Thi Kim Dung, Nguyen Thi Mai Phuong, Dao Xuan Quang, Nhu Thu Nga, Nguyen Duc Manh, Dao Viet Quoc, Nguyen Van Tai, Le Thi Loan, Dang Minh Tu
246	Đánh giá đặc điểm nông sinh học và hàm lượng sinensetin của các mẫu giống rau mè tại Hà Nội - Nhu Thu Nga, Lô Đức Việt, Trần Thị Kim Dung, Trần Thị Trang, Nguyễn Thị Mai Phương, Trần Ngọc Thanh, Tô Minh Tú, Hoàng Thị Tuyết, Nguyễn Văn Hiếu, Trịnh Văn Vương, Nguyễn Đức Mạnh	246	Assessment of Agro-Biological Characteristics and Sinensetin Content of <i>Orthosiphon spiralis</i> (Lour.) Merr. in Hanoi - Nhu Thu Nga, Lo Duc Viet, Tran Thi Kim Dung, Tran Thi Trang, Nguyen Thi Mai Phuong, Tran Ngoc Thanh, To Minh Tu, Hoang Thi Tuyet, Nguyen Van Hieu, Trinh Van Vuong, Nguyen Duc Manh

TÁC DỤNG ỨC CHẾ VI KHUẨN *HELICOBACTER PYLORI* CỦA CAO CHIẾT VÀ CÁC DITERPENOID TỪ KHỔ SÂM

Vũ Thị Oanh¹, Lương Thùy Nhung¹, Trần Thị Minh Nguyệt², Phạm Bảo Yên², Nguyễn Khắc Tiệp³,
Phương Thiện Thương^{1,*}

¹Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam - Hàn Quốc;

²Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội;

³Trường Đại học Dược Hà Nội

*Email: phuongthienthuong@mst.gov.vn

Nhận bài: 23/4/2026

Chấp nhận đăng: 20/6/2026

Tóm tắt

Năm hợp chất *ent*-kauran diterpenoid đã được phân lập từ phân đoạn *n*-hexan của lá khổ sâm (*Croton tonkinensis* Gagnep.). Cấu trúc các hợp chất này được xác định thông qua phân tích phổ ¹H, ¹³C NMR kết hợp so sánh với dữ liệu trong tài liệu tham khảo, bao gồm: *ent*-1 α ,7 β -diacetoxy-14 α -hydroxykaur-16-en-15-on (1), *ent*-1 α ,14 α -diacetoxy-7 β -hydroxy kaur-16-en-15-on (2), *ent*-7 β -hydroxy-15-oxokaur-16-en-18-yl acetat (3), *ent*-7 α ,14 β -dihydroxykaur-16-en-15-on (4) và acid *ent*-11 α -acetoxykaur-16-en-18-oic (5). Các cao chiết *n*-hexan (KS-H), dichloromethan (KS-MC) và ethyl acetat (KS-EA) thể hiện hoạt tính ức chế *Helicobacter pylori* với đường kính vòng vô khuẩn trong khoảng 4,0–17,4 mm, trong đó KS-H cho hoạt tính mạnh nhất (17,4 mm trên chủng HP 2.18 và 15,1 mm trên chủng HP 3.5). Bên cạnh đó, các hợp chất 1–3 thể hiện hoạt tính ức chế *H. pylori* tương đối mạnh với giá trị MIC trong khoảng 2–10 μ g/mL. Trong số đó, hợp chất 3 có hoạt tính nổi bật nhất với giá trị MIC thấp nhất (2 μ g/mL) trên nhiều chủng (HP 2.18, HP 3.5 và HP VN-09), gợi ý vai trò đóng góp chính vào tác dụng kháng khuẩn của dược liệu. Các hợp chất 1 và 2 thể hiện hoạt tính yếu hơn với giá trị MIC lần lượt là 5–7,5 μ g/mL và 5–10 μ g/mL, trong khi hợp chất 4 và 5 không thể hiện khả năng ức chế bất kì chủng vi khuẩn *H. pylori* nào. Đây là nghiên cứu đầu tiên về hoạt tính ức chế *H. pylori* của dược liệu và các hợp chất *ent*-kauran phân lập từ khổ sâm.

Từ khóa: *Croton tonkinensis*; Khổ sâm; Ức chế vi khuẩn *H. pylori*, *ent*-kauran; *ent*-7 β -hydroxy-15-oxokaur-16-en-18-yl acetat.

Summary

Antibacterial Activity of Extracts and Isolated Compounds from *Croton tonkinensis* Gagnep.

Against *Helicobacter pylori*

Five *ent*-kaurane diterpenoids were isolated from the *n*-hexane fraction of the leaves of *Croton tonkinensis* Gagnep. Their structures were elucidated by ¹H and ¹³C NMR spectroscopic analyses in combination with comparison to reported data, including *ent*-1 α ,7 β -diacetoxy-14 α -hydroxykaur-16-ene-15-one (1), *ent*-1 α ,14 α -diacetoxy-7 β -hydroxykaur-16-ene-15-one (2), *ent*-7 α -hydroxy-15-oxokaur-16-en-18-yl acetate (3), *ent*-7 α ,14 β -dihydroxykaur-16-en-15-one (4), and *ent*-11 α -acetoxykaur-16-en-18-oic acid (5). The *n*-hexane (KS-H), dichloromethane (KS-MC), and ethyl acetate (KS-EA) extracts exhibited inhibitory activity against *Helicobacter pylori*, with inhibition zone diameters ranging from 4.0 to 17.4 mm; notably, KS-H showed the strongest activity (17.4 mm against strain HP 2.18 and 15.1 mm against HP 3.5). In addition, compounds 1–3 demonstrated relatively strong anti-*H. pylori* activity, with MIC values of 2–10 μ g/mL. Among them, compound 3 displayed the most potent activity, with the lowest MIC value (2 μ g/mL) across multiple strains (HP 2.18, HP 3.5, and HP VN-09), suggesting its major contribution to the antibacterial effect. In contrast, compounds 1 and 2 showed weaker activity, with MIC values of 5–7.5 μ g/mL and 5–10 μ g/mL, respectively, whereas compounds 4 and 5 showed no anti-*H. pylori* activities. To the best of our knowledge, this is the first report on the anti-*H. pylori* activity of extracts and isolated compounds from *C. tonkinensis*.

Keywords: *Croton tonkinensis*; Anti-*H. pylori* activity; *ent*-kaurane; *ent*-7 β -hydroxy-15-oxokaur-16-en-18-yl acetate.

1. Đặt vấn đề

Helicobacter pylori là vi khuẩn Gram âm gây nhiễm mạn tính phổ biến, ảnh hưởng đến hơn 50% dân số toàn cầu và là nguyên nhân chính của viêm dạ dày, loét dạ dày–tá tràng, đồng thời liên quan đến tăng nguy cơ ung thư dạ dày [1],[2],[3],[4],[5]. Các phác đồ điều trị hiện nay dựa trên phối hợp kháng sinh và thuốc ức chế tiết

acid, tuy nhiên, còn hạn chế do tác dụng phụ và tình trạng kháng kháng sinh ngày càng gia tăng [6]. Do đó, việc tìm kiếm các tác nhân kháng *H. pylori* mới là cần thiết. Trong bối cảnh đó, nhiều dược liệu trong y học cổ truyền đã được ghi nhận có tiềm năng hỗ trợ điều trị và ức chế vi khuẩn này [7],[8],[9].

Khô sâm hay khô sâm cho lá (*Croton tonkinensis* Gagnep., họ Euphorbiaceae) là một loài cây bụi nhiệt đới phân bố chủ yếu ở miền Bắc Việt Nam, được ghi nhận sử dụng riêng lẻ hay trong các bài thuốc dân gian điều trị viêm loét dạ dày-tá tràng. Các nghiên cứu hóa học đã chỉ ra rằng khô sâm có chứa nhiều nhóm hợp chất khác nhau, bao gồm tinh dầu, triterpenoid và đặc biệt là diterpenoid [10]. Trong đó, các diterpenoid khung *ent*-kauran được xem là thành phần chủ đạo, góp phần vào nhiều hoạt tính sinh học như kháng khuẩn, chống viêm và chống ung thư. Về hoạt tính kháng khuẩn, nghiên cứu của tác giả P. M. Giang và cs. (2005) đã đánh giá tác dụng của diterpenoid phân lập từ khô sâm trên chủng tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA), trong đó một số hợp chất cho thấy tác dụng đáng kể, điển hình là **CT1** (*ent*-7 β -hydroxy-15-oxokaur-16-en-18-yl acetat) với MIC đạt 500 μ g/mL [11]. Tuy nhiên, cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào báo cáo về tác dụng ức chế *H. pylori* của các cao chiết phân đoạn cũng như các hợp chất phân lập từ loài này. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành phân lập, xác định cấu trúc các hợp chất từ lá khô sâm và đánh giá hoạt tính ức chế *H. pylori* của các cao chiết và các hợp chất thu được để làm cơ sở khoa học tiền đề cho việc sử dụng loài này trong y học dân gian.

2. Nguyên vật liệu, phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu

Lá của cây khô sâm cho lá (*C. tonkinensis* Gagnep.) được thu hái vào tháng 4/2023 tại huyện Tam Đảo, tỉnh Vĩnh Phúc và được PGS. TS. Phương Thiện Thương – Phòng Công nghệ sinh học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam – Hàn Quốc (VKIST) – giám định lại tên khoa học. Mẫu tiêu bản KS-042023 được lưu giữ tại Phòng Công nghệ sinh học, VKIST.

2.2. Chủng vi sinh vật

Các chủng *H. pylori* lâm sàng (5 chủng: VN-09, HP 3.8, HP 2.18, HP 3.5 và HP 9) được cung cấp bởi Khoa Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội.

2.3. Dung môi, hóa chất, thiết bị

Các dung môi sử dụng là ethanol (EtOH), methanol (MeOH), dichloromethan (DCM), ethyl acetat (EA), aceton (A), *n*-hexan (H), *n*-butanol (*n*-BuOH) và nước cất (W). Phổ ^1H NMR và ^{13}C NMR được đo trên máy Bruker AM600 FT-

NMR với TMS là chất chuẩn nội. Sắc ký cột (CC) sử dụng *silica gel* (40-63 μ m) (Merck, Đức), YMC RP-18 (75-150 μ m, 75 Å, YMC, Nhật bản). Sắc ký lớp mỏng (TLC) sử dụng bản tráng sẵn *silica gel* 60 F₂₅₄ và RP-18 F₂₅₄S. Vết chất được phát hiện bằng cách phun đều thuốc thử acid H₂SO₄ 10% trong EtOH và hơi nóng từ từ đến khi hiện màu.

Môi trường nuôi cấy là Columbia blood agar (OXOID) có bổ sung 7% máu cừu, túi Gaspak EZ Campy Pouch system tạo môi trường vi hiếu khí (BD, Mỹ), amoxicillin (Merck, Đức), dimethyl sulfoxid (DMSO, Fisher, Mỹ) và Brain Heart Infusion (BHI, Himedia, Ấn Độ).

2.4. Phương pháp chiết xuất và phân lập các hợp chất

Dược liệu khô sâm (5,0 kg; độ ẩm 8,56%) được xay nhỏ, sau đó được chiết nóng (ở 80°C) bằng ethanol 80% (15 lít x 3 lần), mỗi lần 3 giờ. Các dịch chiết ethanol được gộp lại, cất loại dung môi, thu được 350,0 g cặn chiết ethanol. Cặn chiết ethanol được hòa trong 500 mL nước thành hỗn dịch rồi chiết lỏng – lỏng với các dung môi có độ phân cực tăng dần như *n*-hexan, MC, EA, *n*-BuOH theo tỷ lệ 1:3, lặp lại 3 lần. Dịch chiết các phân đoạn được thu hồi dung môi, thu được các cao phân đoạn tương ứng: 40,0 g cao *n*-hexan, 32,5 g cao MC, 25,1 g cao EA và 15,0 g *n*-BuOH.

Cao phân đoạn *n*-hexan (40,0 g) được phân tách bằng sắc ký cột *silica gel*, rửa giải bằng hệ dung môi *n*-hexan-EA ở các tỷ lệ (6:1, 4:1, 2:1, v/v). Kiểm tra các phân đoạn bằng sắc ký lớp mỏng, thu được 4 phân đoạn chính (KS-1A – KS-1D).

Phân đoạn KS-1B (20,0 g) được tiến hành sắc ký cột pha thường với hệ dung môi *n*-hexan: aceton (15:1 – 1:1, v/v), thu được 6 phân đoạn (KS-2A – KS-2F). Phân đoạn KS-2C (11,0 g) được phân lập bằng sắc ký cột pha đảo với hệ dung môi rửa giải aceton-nước (3:1, v/v) thu được hợp chất **1** (15,0 mg) và hợp chất **2** (22,0 mg). Phân đoạn KS-2D (9,0 g) được kết tinh lại trong CH₂Cl₂ và rửa tinh thể bằng aceton, thu được hợp chất **3** (1,0 g). Phân đoạn KS-2E (8,9 g) được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo với hệ dung môi aceton-nước (2,5:1, v/v), thu được hợp chất **4** (35,0 mg) và hợp chất **5** (19,7 mg).

ent-1 α ,7 β -Diacetoxyl-14 α -hydroxykaur-16-en-15-on (1): Dạng bột màu trắng; ESI-MS: *m/z* 419,4 [M+H]⁺; ^1H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ_{H} :

4,86 (1H, br s, H-1), 1,64 (1H, m, H-2), 1,98 (1H, m, H-2), 1,24 (1H, d, $J = 13,8$ Hz, H-3), 1,29 (1H, m, H-3), 1,58 (1H, m, H-5), 1,67 (1H, q, $J = 12,6$ Hz, H-6), 5,75 (1H, dd, $J = 3,6, 11,4$ Hz, H-7), 1,82 (1H, d, $J = 9,0$ Hz, H-9), 1,29 (1H, m, H-11), 1,49 (1H, m, H-11), 1,78 (1H, m, H-12), 1,98 (1H, m, H-12), 3,11 (1H, br s, H-13), 4,89 (1H, s, H-14), 5,41 (1H, s, H-16), 6,16 (1H, s, H-16), 0,97 (3H, s, H-18), 0,87 (3H, s, H-19), 1,16 (3H, s, H-20), 2,00 (3H, s, 1-OCOCH₃), 2,02 (3H, s, 7-OCOCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ_c : 72,8 (C-1), 22,8 (C-2), 35,0 (C-3), 33,2 (C-4), 47,1 (C-5), 25,2 (C-6), 76,1 (C-7), 61,0 (C-8), 47,0 (C-9), 43,0 (C-10), 16,8 (C-11), 31,1 (C-12), 45,8 (C-13), 74,4 (C-14), 205,2 (C-15), 146,8 (C-16), 118,6 (C-17), 33,1 (C-18), 21,4 (C-19), 18,4 (C-20), 21,4 (1-OCOCH₃), 170,3 (1-OCOCH₃), 21,6 (7-OCOCH₃), 168,3 (7-OCOCH₃) [12].

ent-1 α ,14 α -Diacetoxy-7 β -hydroxykaur-16-en-15-on (2): Chất rắn vô định hình; ESI-MS: m/z 419,4 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ_H : 4,86 (1H, br s, H-1), 1,62 (1H, m, H-2), 1,94 (1H, m, H-2), 1,48 (1H, m, H-3), 1,42 (1H, dd, $J = 1,8, 12,0$ Hz, H-5), 1,82 (1H, m, H-6), 4,19 (1H, dt, $J = 3,6, 12,0$ Hz, H-7), 1,82 (1H, m, H-9), 1,30 (1H, m, H-11), 1,48 (1H, m, H-11), 1,82 (1H, m, H-12), 2,12 (1H, m, H-12), 3,08 (1H, s, H-13), 6,01 (1H, s, H-14), 5,40 (1H, s, H-17), 6,17 (1H, s, H-17), 0,95 (3H, s, H-18), 0,90 (3H, s, H-19), 1,16 (3H, s, H-20), 1,99 (3H, s, 1-OCOCH₃), 1,97 (3H, s, 14-OCOCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ_c : 72,9 (C-1), 22,7 (C-2), 35,0 (C-3), 33,0 (C-4), 47,6 (C-5), 27,3 (C-6), 73,0 (C-7), 61,6 (C-8), 48,1 (C-9), 43,0 (C-10), 16,6 (C-11), 32,3 (C-12), 44,2 (C-13), 76,1 (C-14), 206,6 (C-15), 146,0 (C-16), 117,9 (C-17), 33,3 (C-18), 21,4 (C-19), 18,8 (C-20), 21,2 (1-OCOCH₃), 170,2 (1-OCOCH₃), 21,5 (14-OCOCH₃), 170,7 (14-OCOCH₃) [12].

ent-7 β -Hydroxy-15-oxokaur-16-en-18-yl acetat (3): Tinh thể không màu; ESI-MS: m/z 378,3 [M+NH₄]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ_H : 1,80 (1H, m, H-1), 0,74 (1H, dt, $J = 4,2, 13,2$ Hz, H-1), 1,64 (2H, m, H-2), 1,27 (1H, dd, $J = 2,4, 12,6$ Hz, H-5), 4,03 (1H, dd, $J = 4,2, 12,0$ Hz, H-7), 1,23 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H-9), 1,96 (1H, tdd, $J = 2,4, 6,0, 13,2$ Hz, H-12), 3,10 (1H, s, H-13), 5,28 (1H, s, H-17), 5,97 (1H, s, H-17), 3,66 (1H, d, $J = 11,4$ Hz, H-18), 3,87 (1H, d, $J = 11,4$ Hz, H-18), 0,85 (3H, s, H-19), 1,14 (3H, s, H-20),

2,09 (18-OCOCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ_c : 38,9 (C-1), 17,6 (C-2), 35,5 (C-3), 36,4 (C-4), 46,3 (C-5), 27,7 (C-6), 70,8 (C-7), 58,4 (C-8), 51,8 (C-9), 39,7 (C-10), 18,0 (C-11), 32,8 (C-12), 37,6 (C-13), 27,9 (C-14), 209,8 (C-15), 149,2 (C-16), 115,0 (C-17), 72,3 (C-18), 17,6 (C-19), 18,2 (C-20), 21,1 (18-OCOCH₃), 171,3 (18-OCOCH₃) [13].

ent-7 α ,14 β -Dihydroxykaur-16-en-15-on (4): Dạng bột màu trắng; ESI-MS: m/z 319,7 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ_H : 0,70 (1H, td, $J = 12,6, 3,0$ Hz, H-1), 1,72 (1H, m, H-1), 0,79 (1H, m, H-2), 1,43 (1H, m, H-2), 1,13 (1H, m, H-3), 0,94 (1H, d, $J = 12,0$ Hz, H-5), 1,98 (1H, m, H-6), 4,35 (1H, d, $J = 11,4$ Hz, H-7), 1,23 (1H, m, H-9), 0,93 (1H, m, H-11), 1,72 (1H, m, H-11), 1,98 (1H, m, H-12), 3,05 (1H, s, H-13), 4,88 (1H, s, H-14), 5,38 (1H, s, H-17), 6,14 (1H, s, H-17), 0,91 (3H, s, H-18), 0,85 (3H, s, H-19), 1,06 (3H, s, H-20); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ_c : 39,7 (C-1), 17,5 (C-2), 41,7 (C-3), 33,3 (C-4), 53,7 (C-5), 28,1 (C-6), 75,1 (C-7), 62,1 (C-8), 54,5 (C-9), 40,1 (C-10), 17,5 (C-11), 31,2 (C-12), 46,2 (C-13), 75,1 (C-14), 208,3 (C-15), 147,8 (C-16), 118,0 (C-17), 33,7 (C-18), 17,5 (C-19), 18,6 (C-20) [14].

Acid ent-11 α -acetoxykaur-16-en-18-oic (5): Dạng bột vô định hình; ESI-MS: m/z 375,5 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ_H : 1,97 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, H-1), 1,02 (1H, dd, $J = 3,6, 12,6$ Hz, H-2), 1,61 (1H, m, H-2), 1,76 (1H, m, H-3), 1,74 (1H, d, $J = 11,4$ Hz, H-5), 1,47 (1H, d, $J = 12,6$ Hz, H-6), 1,19 (1H, m, H-6), 1,51 (1H, d, $J = 14,4$ Hz, H-7), 1,67 (1H, m, H-7), 1,41 (1H, br s, H-9), 5,06 (1H, t, $J = 3,2$ Hz, H-11), 1,87 (1H, m, H-12), 2,63 (1H, d, $J = 3,6$ Hz, H-13), 1,92 (1H, d, $J = 2,4$ Hz, H-13), 2,04 (1H, dt, $J = 2,4, 16,8$ Hz, H-15), 2,50 (1H, d, $J = 16,8$ Hz, H-15), 4,68 (1H, s, H-17), 4,82 (1H, s, H-17), 1,16 (3H, s, H-19), 1,00 (3H, s, H-20), 1,93 (3H, s, 11-OCOCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ_c : 39,4 (C-1), 17,8 (C-2), 37,0 (C-3), 47,7 (C-4), 50,0 (C-5), 23,2 (C-6), 40,5 (C-7), 43,3 (C-8), 62,0 (C-9), 37,6 (C-10), 69,0 (C-11), 39,9 (C-12), 42,5 (C-13), 39,1 (C-14), 48,0 (C-15), 151,1 (C-16), 103,4 (C-17), 184,1 (C-18), 17,9 (C-19), 15,3 (C-20), 21,8 (11-OCOCH₃), 170,3 (11-OCOCH₃) [15].

2.5. Phương pháp nuôi cấy và đánh giá tác dụng ức chế vi khuẩn HP

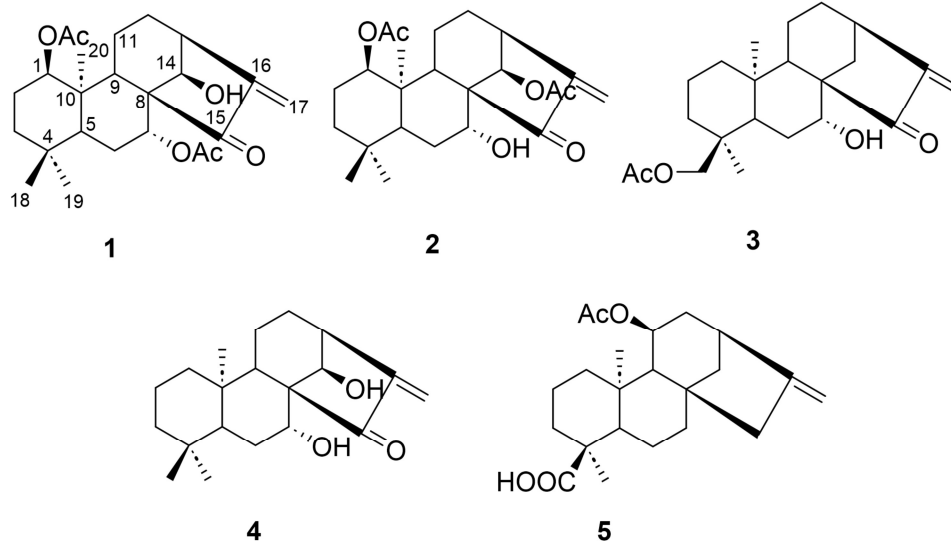
05 chủng vi khuẩn VN-09, HP 3.8, HP 2.18, HP 3.5 và HP 9 được nuôi cấy trong môi trường Columbia Blood Agar có bổ sung 7% máu cừu. Các đĩa thạch được đặt trong túi nuôi cấy vi khuẩn Gaspak EZ Campy Pouch system (BD) và ủ ở 37°C trong vòng 7 ngày. Việc đánh giá khả năng ức chế *H. pylori* của các cao chiết và các hợp chất **1–5** được thực hiện bằng phương pháp khuếch tán trên đĩa thạch. Theo đó, khả năng ức chế *H. pylori* được đánh giá bằng cách đo đường kính vòng vô khuẩn. Các mẫu cao phân đoạn, các hợp chất **1–5**, kháng sinh đối chứng (amoxicillin) được cân và hòa tan trong DMSO ($\geq 99,9\%$) để thu được dung dịch có nồng độ tương ứng là 20, 4 và 2 mg/mL. Để chuẩn bị khoanh giấy thử nghiệm, 2 μ L dịch mẫu được nhỏ lên trên khoanh giấy thấm đã khử trùng (đường kính 6 mm), để khô để thu được các khoanh giấy với lượng mẫu thử tương ứng là 40, 8 và 4 μ g và bảo quản ở 4°C. Đối chứng âm là khoanh giấy thấm chứa 2 μ L DMSO được chuẩn bị theo cùng cách. Vi khuẩn *H. pylori* được chuẩn bị có độ đục 2 McFarland (tương đương 6×10^8 vi khuẩn), 100 μ L được trải đều lên đĩa môi trường Columbia agar có bổ sung máu cừu, đợi các đĩa khô bề mặt trong tủ cấy vô khuẩn. Các khoanh giấy được đặt lên bề mặt thạch và nuôi ở điều kiện vi hiếu khí (trong

túi vi hiếu khí Gaspak EZ Campy Pouch system (BD)), 37°C trong 7 ngày. Đọc kết quả vòng kháng khuẩn bằng thước kẹp. Đường kính vòng ức chế được xác định bằng đường kính vòng vô khuẩn trừ đi đường kính khoanh giấy (6 mm). Thí nghiệm được thực hiện lặp lại 3 lần [16].

2.6. Xác định nồng độ ức chế tối thiểu *H. pylori* của các mẫu

Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum inhibitory concentration - MIC) được xác định bằng phương pháp pha loãng trên đĩa thạch. Cụ thể, môi trường Blood Agar Base sau khi tiệt trùng được bổ sung 7% máu cừu và mẫu thử ở các nồng độ khác nhau. Hỗn hợp môi trường sau đó được đổ vào đĩa Petri vô trùng nhằm tạo các đĩa thạch chứa mẫu thử với dải nồng độ lần lượt là 0; 0,5; 1; 2; 5; 7,5 và 10 μ g/mL. Vi khuẩn *H. pylori* được chuẩn bị với độ đục 0,5 McFarland, sau đó pha loãng 100 lần để thu được dung dịch làm việc $1,5 \times 10^6$ vi khuẩn/mL. Dung dịch làm việc sẽ được cấy lên dãy các đĩa thạch kể trên, với mỗi chủng cây 20 giọt/đĩa, mỗi giọt 2 μ L. Các đĩa này được nuôi cấy trong điều kiện vi hiếu khí ở 37°C trong 7 ngày. Giá trị MIC được xác định là nồng độ nhỏ nhất không quan sát thấy sự phát triển của vi khuẩn [16].

3. Kết quả và thảo luận



Hình 1. Cấu trúc của các hợp chất phân lập được (**1–5**) từ khổ sâm

Hợp chất **1** phân lập được có dạng bột vô định hình màu trắng. Dữ liệu phổ ^1H và ^{13}C NMR của **1** cho thấy các tín hiệu đặc trưng của một hợp chất thuộc khung *ent*-kauran diterpenoid với hai nhóm acetyl. Phổ ^1H NMR cho thấy tín hiệu của hai olefinic proton tại δ_{H} 5,41 (1H, s, H-17a),

6,16 (1H, s, H-17b), ba nhóm oxymethin tại δ_{H} 4,86 (1H, br s, H-1), 5,75 (1H, dd, $J = 11,4, 3,6$ Hz, H-7), 4,89 (1H, s, H-14), ba nhóm methyl tại δ_{H} 0,97 (3H, s, H-18), 0,87 (3H, s, H-19), 1,16 (3H, s, H-20), hai nhóm methyl của hai nhóm acetyl tại δ_{H} 2,00 (3H, s, 1-OCOCH₃) và 2,02 (3H,

s, 7-OCOCH₃). Phổ ¹³C NMR của **1** xuất hiện tín hiệu của 24 carbon, bao gồm ba carbon methyl bậc 4 tại δ_C 33,1 (C-18), 21,4 (C-19), 18,4 (C-20), một nhóm keton tại δ_C 205,2 (C-15), hai carbon của nối đôi tại δ_C 146,8 (C-16) và 118,6 (C-17), hai nhóm acetyl tại δ_C 21,4 (1-OCOCH₃), 170,3 (1-OCOCH₃), 21,6 (7-OCOCH₃), 168,3 (7-OCOCH₃), năm nhóm methylen, sáu nhóm methin trong đó có ba nhóm oxymethin tại δ_C 72,8 (C-1), 76,1 (C-7), 74,4 (C-14), và ba carbon bậc 4 tại δ_C 33,2 (C-4), 61,0 (C-8), 43,0 (C-10). Từ các phân tích trên, kết hợp so sánh với tài liệu tham khảo, nhận thấy dữ liệu phổ của hợp chất **1** trùng khớp hoàn toàn với dữ liệu phổ của hợp chất *ent*-1α,7β-diacetoxy-14α-hydroxykaur-16-en-15-on. Do đó, hợp chất **1** được xác định là *ent*-1α,7β-diacetoxy-14α-hydroxykaur-16-en-15-on [12].

Hợp chất **2** phân lập được có dạng chất rắn vô định hình. Phân tích dữ liệu phổ ¹H và ¹³C NMR của **2** cũng cho thấy các đặc trưng của một hợp chất thuộc khung *ent*-kauran. Phổ ¹H NMR của **2** cho thấy sự hiện diện của một nhóm exomethylen tại δ_H 5,40 (1H, s, H-17a), 6,17 (1H, s, H-17b), ba nhóm oxymethin tại δ_H 4,86 (1H, s, H-1), 4,19 (1H, dt, *J* = 4,2, 12,0 Hz, H-7), 6,01 (1H, s, H-14), ba nhóm methyl singlet tại δ_H 0,95 (3H, s, H-18), 0,90 (3H, s, H-19), 1,16 (3H, s, H-20), và hai nhóm acetyl tại δ_H 1,99 (3H, s, 1-OCOCH₃), 1,97 (3H, s, 14-OCOCH₃). Trên phổ ¹³C NMR của **2** cũng có tín hiệu của 24 carbon, bao gồm 1 carbon keton tại δ_C 206,6 (C-15), hai carbon olefinic δ_C 146,0 (C-16), 117,9 (C-17), hai nhóm acetyl tại δ_C 21,2 (1-OCOCH₃), 170,2 (1-OCOCH₃), 21,5 (14-OCOCH₃), 170,7 (14-OCOCH₃), sáu carbon methin, trong đó có ba carbon oxymethin tại δ_C 72,9 (C-1), 73,0 (C-7), 76,1 (C-14), và năm carbon methylen. So sánh dữ liệu phổ của hợp chất **2** với hợp chất *ent*-1α,14α-diacetoxy-7β-hydroxykaur-16-en-15-on [12] nhận thấy sự trùng khớp hoàn toàn, do đó, hợp chất **2** được xác định là *ent*-1α,14α-diacetoxy-7β-hydroxykaur-16-en-15-on.

Hợp chất **3** phân lập được có dạng tinh thể không màu. Các phổ ¹H và ¹³C NMR của **3** cho thấy **3** cũng là một diterpen khung hydroxy kaur-16-en-15-on. Phổ ¹H NMR của hợp chất **3** cho thấy tín hiệu của một nhóm oxymethin at δ_H 4,03 (1H, dd, *J* = 12,0, 4,2 Hz, H-7), một nhóm acetyl tại δ_H 2,10 (3H, s, 18-OCOCH₃), hai proton exo-

methylen tại δ_H 5,28 (1H, s, H-17), 5,97 (1H, s, H-17), và hai nhóm methyl tại δ_H 0,85 (3H, s, H-19), 1,14 (3H, s, H-20). Các tín hiệu ở vùng trường thấp của nhóm oxymethylen tại δ_H 3,66 (1H, d, *J* = 11,4 Hz, H-18) và 3,87 (1H, d, *J* = 11,4 Hz, H-18) cho phép xác định nhóm acetoxyl liên kết với nhóm methylen. Phổ ¹³C NMR cho thấy sự có mặt của 22 carbon, bao gồm ba carbon methyl, bảy carbon methylen, ba carbon methin, ba carbon bậc 4, một nhóm keton tại δ_C 209,8 (C-15), một carbon oxymethin, hai carbon olefinic tại δ_C 149,2 (C-16), 115,0 (C-17), một carbon oxymethylen ở δ_C 72,3 (C-18), và một nhóm acetyl tại δ_C 171,2 và 21,1. So sánh dữ liệu phổ của hợp chất **3** và hợp chất *ent*-7β-hydroxy-15-oxokaur-16-en-18-yl acetat [13], nhận thấy sự trùng khớp hoàn toàn, do đó, hợp chất **3** được xác định là *ent*-7β-hydroxy-15-oxokaur-16-en-18-yl acetat.

Hợp chất **4** có dạng bột màu trắng. Phổ NMR của hợp chất **4** khẳng định đây là một hợp chất *ent*-kauran diterpenoid. So sánh dữ liệu phổ 1D NMR cho thấy hợp chất **4** có cấu trúc tương đồng cao với hợp chất **3**, tuy nhiên điểm khác biệt cơ bản giữa hai hợp chất này sự thay thế nhóm acetoxymethylen ở vị trí C-18 của **3** bởi nhóm methyl ở **4**, điều này được chứng minh bởi sự xuất hiện thêm một nhóm methyl tại δ_H 0,91 (3H, s, H-18), cũng như sự vắng mặt của các tín hiệu proton thuộc nhóm methylen trên phổ ¹H NMR của **4**. Ngoài ra, còn một điểm khác biệt trong cấu trúc của hợp chất **4** là sự xuất hiện thêm của một nhóm oxymethin tại vị trí C-14. Độ chuyển dịch hóa học của nhóm này trên phổ ¹³C NMR trong chất **4** là δ_C 75,1 (C-14), trong khi chất **3** là δ_C 27,9. Các dữ liệu phân tích trên cho phép xác định hợp chất **4** là *ent*-7α,14β-dihydroxykaur-16-en-15-on [14].

Hợp chất **5** phân lập được dưới dạng bột vô định hình. Phổ ¹H và ¹³C NMR của **5** cho thấy đây là một hợp chất acid karenoic và không có nhóm keton tại vị trí C-15. Dữ liệu phổ ¹H NMR của **5** cho thấy tín hiệu của một nối đôi ngoài vòng tại δ_H 4,68 (1H, s, H-17), 4,82 (1H, s, H-17), một nhóm acetyl tại δ_H 1,93 (3H, s, 11-OCOCH₃), và hai nhóm methyl tại δ_H 1,16 (3H, s, H-19), 1,00 (3H, s, H-20). Phổ ¹³C NMR cho thấy tín hiệu của 23 carbon, trong đó có tín hiệu của một nhóm carboxylic tại δ_C 184,1 (COOH), một nhóm acetyl tại δ_C 21,8 (11-OCOCH₃), 170,3 (11-

OCOCH₃), một nối đôi tại δ_C 151,1 (C-16), 103,4 (C-17). Tham khảo tài liệu, xác định hợp chất 5 là acid *ent*-11-acetoxycaur-16-en-18-oic [15].

Kết quả Bảng 1 cho thấy các cao phân đoạn KS-H, KS-MC và KS-E và các hợp chất 1–3 đều có khả năng ức chế vi khuẩn *H. pylori*, với đường kính vòng vô khuẩn dao động từ 4,0 đến 17,4 mm. Trong số các cao chiết, KS-H thể hiện hoạt tính mạnh nhất, đạt 17,4 mm trên chủng HP 2.18 và 15,1 mm trên chủng HP 3.5, trong khi KS-MC và KS-E cũng có tác dụng nhưng ở mức thấp hơn (9,4–14,8 mm). Ngoài phân đoạn KS-H, các phân

đoạn phân cực hơn như KS-MC và KS-EA cũng thể hiện hoạt tính kháng *H. pylori*, tuy nhiên, mức độ yếu hơn. Kết quả này cho thấy bên cạnh các diterpenoid khung *ent*-kauran, khổ sâm cho lá có thể còn chứa các nhóm hợp chất khác góp phần vào hoạt tính kháng khuẩn, chẳng hạn như flavonoid, coumarin hoặc các diterpenoid có độ phân cực cao hơn. Đây có thể là cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo nhằm phân lập, xác định cấu trúc và đánh giá hoạt tính sinh học của các hợp chất trong các phân đoạn phân cực hơn của loài này.

Bảng 1. Đường kính vòng vô khuẩn của các mẫu phân đoạn cao chiết và hợp chất (1–5) trên các chủng *H. pylori*

STT	Tên mẫu	Đường kính vòng vô khuẩn (mm) trên các chủng vi khuẩn				
		HP 2.18	HP 3.5	HP 09	HP VN-09	HP 3.8
1	KS-H	17,4	15,1	13,2	10,3	11,9
2	KS-MC	14,0	14,8	12,2	9,4	7,7
3	KS-E	14,6	9,4	10,3	6,2	4,0
4	KS-B	-	-	-	-	-
5	KS-W	-	-	-	-	-
4	1	10,8	16,1	13,2	10,3	11,9
6	2	7,6	9,4	10,3	6,2	4,0
7	3	17,0	14,8	12,2	9,4	6,7
8	4	-	-	-	-	-
9	5	-	-	-	-	-
10	Amoxicilin	35,2	20,8	21,8	34,0	16,0

* KS-H: cao *n*-hexan, KS-MC: cao dichlometan, KS-E: cao ethyl acetat, KS-B: cao butanol, KS-W: cao nước.

Trong số các hợp chất thử nghiệm, hợp chất 1 và 3 cho thấy hoạt tính đáng chú ý; trong đó, hợp chất 3 đạt giá trị cao nhất (17,0 mm trên chủng HP 2.18), còn hợp chất 1 đạt 16,1 mm trên chủng HP 3.5. Ngược lại, hợp chất 2 biểu hiện hoạt tính yếu hơn, với đường kính vòng vô khuẩn trong khoảng 4,0–10,3 mm. Tiếp theo, các hợp chất 1–3 được đánh giá nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) bằng phương pháp pha loãng trên đĩa thạch. Kết quả (Bảng 2) cho thấy các hợp chất này đều có

khả năng ức chế *H. pylori* với giá trị MIC trong khoảng 2–10 µg/mL. Trong đó, hợp chất 3 thể hiện hoạt tính mạnh nhất với MIC thấp nhất (2 µg/mL) trên nhiều chủng (HP 2.18, HP 3.5 và HP VN-09), gợi ý vai trò đóng góp chính vào tác dụng kháng khuẩn của khổ sâm. Ngược lại, hợp chất 1 cho thấy hoạt tính thấp hơn (MIC 5–7,5 µg/mL), trong khi hợp chất 2 thể hiện tác dụng trung bình (MIC 5–10 µg/mL).

Bảng 2. Giá trị MIC của các hợp chất phân lập từ khổ sâm (1–3)

STT	Tên mẫu	Giá trị MIC (µg/mL)				
		HP 2.18	HP 3.5	HP 09	HP VN-09	HP 3.8
1	1	5	5	7,5	5	7,5
3	2	5	10	10	10	7,5
4	3	2	2	5	2	7,5
5	Amoxicillin	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1

Khổ sâm là cây thuốc được dùng trong dân gian để chữa viêm loét dạ dày, đau dạ dày, tuy nhiên chưa có nghiên cứu thực nghiệm chứng minh tác dụng này. Hợp chất số 3 (*ent*-7 β-

hydroxy-15-oxokaur-16-en-18-yl acetat) là thành phần chính của dược liệu và đã được lựa chọn làm chất đánh dấu trong phân tích định tính và định lượng [7]. Nghiên cứu này đã chứng minh

các phân đoạn của khổ sâm có tác dụng ức chế sự phát triển của vi khuẩn *H. pylori*, và chứng minh ba hợp chất diterpenoid **1–3** có tác dụng ức chế *H. pylori* tốt. Đồng thời, kết quả cho thấy hợp chất **3** có tác dụng đồng đều trên cả 3/5 chủng khảo sát, gợi ý rằng hợp chất này có phổ kháng *H. pylori* rộng. Kết quả của nghiên cứu này cung cấp cơ sở khoa học cho việc sử dụng dược liệu khổ sâm trong y học cổ truyền và việc dùng hợp chất **3** làm chất đánh dấu trong kiểm nghiệm dược liệu khổ sâm. Nghiên cứu cũng gợi ý khả năng phát triển khổ sâm thành sản phẩm theo hướng điều trị viêm loét dạ dày tá tràng do *H. pylori*.

4. Kết luận

Từ phân đoạn *n*-hexan của lá khổ sâm (*C. tonkinensis* Gagnep.), bằng việc sử dụng các phương pháp sắc ký, đã phân lập và xác định cấu trúc của năm hợp chất diterpenoid khung *ent*-kauran là *ent*-1 α ,7 β -diacetoxy-14 α -hydroxykaur-16-en-15-on (**1**), *ent*-1 α ,14 α -diacetoxy-7 β -hydroxykaur-16-en-15-on (**2**), *ent*-7 α -hydroxy-

15-oxokaur-16-en-18-yl acetat (**3**), *ent*-7 α ,14 β -dihydroxykaur-16-en-15-on (**4**) và acid *ent*-11 α -acetoxykaur-16-en-18-oic (**5**) dựa trên phân tích phổ ^1H , ^{13}C NMR và so sánh với dữ liệu tài liệu tham khảo. Các cao phân đoạn (KS-H, KS-MC và KS-EA) đều thể hiện hoạt tính ức chế *H. pylori*, trong đó phân đoạn *n*-hexan (KS-H) có tác dụng tốt nhất. Các hợp chất **1–3** cũng cho thấy hoạt tính kháng *H. pylori* đáng kể với giá trị MIC trong khoảng 2–10 $\mu\text{g/mL}$, trong đó **3** thể hiện hoạt tính mạnh nhất trên nhiều chủng vi khuẩn khảo sát. Kết quả này cho thấy các diterpenoid khung *ent*-kauran nói chung và hợp chất **3** nói riêng có thể đóng vai trò quan trọng trong tác dụng kháng *H. pylori* của khổ sâm, cung cấp bằng chứng khoa học gợi ý cho việc ứng dụng của khổ sâm trong phát triển các chế phẩm kháng *H. pylori* có nguồn gốc tự nhiên.

Lời cảm ơn: Công trình nghiên cứu được tài trợ bởi Bộ Khoa học và Công nghệ, thông qua đề tài mã số 01.2021M004.

Tài liệu tham khảo

- Owen R. (1995), Bacteriology of *Helicobacter pylori*, *Baillière's Clinical Gastroenterology*, 9(3), 415-446.
- Wang Y. (2014), Medicinal plants and *H. pylori*-induced diseases, *World Journal of Gastroenterology*, 20(30), 10368-10382.
- Kosikowska P., Berlicki L. (2011), Urease inhibitors as potential drugs for gastric and urinary tract infections: a patent review, *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 21(6), 945-957.
- Mobley H., Hu L. T., Foxal P. A. (1991), *Helicobacter pylori* urease: properties and role in pathogenesis, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 187, 39-46.
- Forman D. (1996), *Helicobacter pylori* and gastric cancer, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 215, 48-51.
- Đỗ T. T., Phạm T. V., Nguyễn H. T., Phạm V. H., Nguyễn T. T. T., Phạm T. L. H., Phạm B. Y. (2018), Đánh giá khả năng ức chế vi khuẩn *Helicobacter pylori* của một số dịch chiết thảo dược Việt Nam, *Tạp chí Khoa học Công nghệ Việt Nam*, 60(7), 23-27.
- Safavi M., Shams-Ardakani M., Foroumadi A. (2015), Medicinal plants in the treatment of *Helicobacter pylori* infections, *Pharmaceutical Biology*, 53(7), 939-960.
- Stamatis G., Kyriazopoulos P., Golegou S., Basayiannis A., Skaltsas S., Skaltsa H. (2003), *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity of Greek herbal medicines, *Journal of Ethnopharmacology*, 88, 175-179.
- Bae E. A., Han M. J., Kim N. J., Kim D. H. (1998), Anti-*Helicobacter pylori* activity of herbal medicines, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 21(9), 990-992.
- Giang P. M., Jin H. Z., Son P. T., Lee J. H., Hong Y. S., Lee J. J. (2003), *Ent*-kaurane diterpenoids from *Croton tonkinensis* inhibit LPS-induced NF- κ B activation and NO production, *Journal of Natural Products*, 66, 1217-1220.
- Giang P. M., Jin H. Z., Son P. T., Lee J. H., Hong Y. S., Lee J. J. (2005), Cytotoxic diterpenoids from Vietnamese medicinal plant *Croton tonkinensis* Gagnep., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 53, 296-300.
- Giang P. M., Son P. T., Lee J. J., Otsuka H. (2004), Four *ent*-kaurane diterpenoids from *Croton tonkinensis* Gagnep., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 52, 879-882.
- Minh P. T. H., Ngọc P. H., Taylor W. C., Cường N. M. (2004), A new *ent*-kaurane diterpenoid from *Croton tonkinensis* leaves, *Fitoterapia*, 75, 552-556.
- Kuo P. C., Shen Y. C., Yang M. L., Wang S. H., Thang T. D., Dung N. X., Chiang P. C., Lee K. H., Lee E. J., Wu T. S. (2007), Crotonkinins A and B and related diterpenoids from *Croton tonkinensis* as anti-inflammatory and antitumor agents, *Journal of Natural Products*, 70, 1906-1909.
- Bê T. T., Trương V. N. (1991), Nghiên cứu thành phần hóa học của cây khổ sâm và thăm dò tác dụng trên ký sinh trùng sốt rét thực nghiệm, *Tạp chí Dược học*, 31(5), 11-12.
- Ogata S. K., Gales A. C., Kawakami E. (2015), Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* isolates from Brazilian children and adolescents: Comparing agar dilution, E-test, and disk diffusion, *Brazilian Journal of Microbiology*, 45(4), 1439-1448.
- Bộ Y tế (2017), *Dược điển Việt Nam V*, NXB Y học, Hà Nội.