

ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH KHÁNG UNG THƯ MÁU CỦA MỘT SỐ DƯỢC LIỆU

Hoàng Thành Chí⁽¹⁾

(1) Trường Đại học Thủ Dầu Một

Ngày nhận bài 10/4/2022; Ngày phản biện 20/4/2022; Chấp nhận đăng 25/5/2022

Liên hệ Email: chiht@tdmu.edu.vn

<https://doi.org/10.37550/tdmu.VJS/2022.02.299>

Tóm tắt

Mục đích của nghiên cứu này là nhằm tìm kiếm những cây dược liệu có hoạt tính kháng tế bào ung thư máu tại Việt Nam. Chúng tôi đã tiến hành thu thập 17 loại cây dược liệu dựa trên kết quả tổng hợp thông tin của các nghiên cứu trước đó. Sau đó tiến hành tách chiết và thu nhận cao chiết thô của 17 cây này và tiếp tục đánh giá tác động ức chế sự tăng sinh của chúng trên dòng tế bào ung thư máu TCCY sử dụng phương pháp nhuộm trypan blue. Kết quả sàng lọc so sánh với nhóm đối chứng (mặc định là 100%) cho thấy các cao chiết cho ảnh hưởng khác nhau lên dòng tế bào TCCY mang đi thử nghiệm. Tác động của cao chiết ngải cứu ($14,93 \pm 1,58\%$) và sài đất ba thuỳ ($30,55 \pm 2,35\%$) cho tác động ức chế mạnh nhất lên sự tăng sinh của tế bào TCCY so với lô đối chứng ($P < 0,0001$). Cao chiết xay nhung ($P = 0,65$) và kim ngân hoa ($P = 0,02$) không thể hiện độc tính lên tế bào TCCY ở nồng độ 100 $\mu\text{g/ml}$. Các cao chiết dược liệu còn lại thể hiện độc tính rõ ràng lên sự tăng sinh tế bào ở mức độ từ 52% đến 87% tế bào sống sót theo thử nghiệm.

Từ khóa: dược liệu, kháng ung thư máu, ngải cứu, TCCY, trypan blue

Abstract

ASSESSMENT OF HERBAL MEDICINES FOR ANTI - LEUKEMIA EFFICACY

In this research, we're looking for medicinal plants in Vietnam that have anti-cancer activity. Based on information synthesis from previous studies, we've compiled a list of 17 different medicinal plant species. Afterwards, extract and collect the crude extracts from these 17 plants and conduct further research on their ability to inhibit the proliferation of TCCY leukemia cell using the trypan blue staining technique. When compared to the control group (100%), the screening results indicated that the extracts had distinct effects on the TCCY cell line tested. The effects of *Artemisia vulgaris* extract ($14,93 \pm 1,58\%$) and *Sphagneticola trilobata* extract ($30,55 \pm 2,35\%$) on the proliferation of TCCY cells were significantly inhibited when compared to the control group ($P < 0.0001$). At a concentration of 100 $\mu\text{g/ml}$, *Dialium cochinchinensis* extract ($P = 0.65$) and *Lonicera japonica* extract ($P = 0.02$) exhibited no cytotoxicity toward TCCY cells. The remaining herbal extracts were found to be cytotoxic to cells at concentrations ranging from 52 to 87% of the tested cells.

1. Đặt vấn đề

Ung thư là một trong những vấn đề nghiêm trọng về sức khỏe mà cả thế giới phải đối mặt. Theo thống kê năm 2020 trên 36 loại ung thư khác nhau từ 185 quốc gia và vùng lãnh thổ cho thấy có khoảng 19,3 triệu ca ung thư mắc mới và hơn 10 triệu ca tử vong, con số này được cơ quan nghiên cứu ung thư - International Agency for Research on Cancer ước tính sẽ tăng lên 34 triệu ca mắc trong vòng 50 năm tới (Soerjomataram và *nnk.*, 2021). Trong đó, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư da và ung thư trực tràng là năm loại ung thư phổ biến nhất với số ca mắc mới dẫn đầu và chiếm tổng 42,6% trên tổng số ca mắc của 36 loại ung thư thống kê (Sung và *nnk.*, 2021). Số ca tử vong do ung thư tại châu Á dẫn đầu thế giới chiếm tỉ lệ 58,3% và 49,3% đối với số ca mắc mới (Sung và *nnk.*, 2021). Ung thư máu là loại ung thư phổ biến thứ 15 về số ca mắc mới. Số ca mắc tính trong 2020 là 474.519 ca tương đương 2,5% trong tổng số ca mắc mới và 311.594 ca tử vong trên toàn thế giới tương đương với tỷ lệ là 3,1% (Sung và *nnk.*, 2021). Khoảng 70% trường hợp tử vong do ung thư xảy ra ở các nước có thu nhập thấp và trung bình. Ung thư không chỉ ảnh hưởng đến sức khỏe của người bệnh mà còn ảnh hưởng đến kinh tế của gia đình, xã hội, gánh nặng đối với y tế và những tác động gián tiếp khác mà nó gây ra. Các nước có thu nhập thấp, điều kiện chăm sóc y tế còn nhiều khó khăn thường có tỷ lệ bệnh nhân ung thư phát hiện ở giai đoạn cuối cao hơn và tỷ lệ tử vong cũng cao hơn so với các nước phát triển. Vì vậy, Tổ chức Y tế Thế giới cũng ngày càng ưu tiên phát triển và triển khai các hoạt động phòng ngừa, kiểm soát ung thư.

Nhờ các liệu pháp điều trị như xạ trị, hóa trị, liệu pháp miễn dịch, liệu pháp tế bào gốc... mà bệnh nhân ung thư ngày nay có cơ hội kéo dài thời gian sống. Hóa trị thường được sử dụng rộng rãi nhất. Thuốc được sử dụng trong hóa trị cũng được tổng hợp hóa học hoặc bán tổng hợp. Tuy nhiên, các tác dụng phụ của những loại thuốc này vẫn còn là một vấn đề cần được giải quyết. Hiện nay ngày càng có nhiều nghiên cứu sàng lọc các hợp chất tự nhiên có hoạt tính chống ung thư.

Việc sử dụng thuốc thảo dược ở các nước phương Đông đã từ rất lâu khoảng 60.000 năm trước ở Iraq và 8.000 năm trước tại Trung Quốc (Pan và *nnk.*, 2014). Với sự ra đời của y học phương Tây, thảo dược đã bị thách thức bởi các nhà y học chính thống vì thiếu bằng chứng khoa học trong bối cảnh y học đương đại, mặc dù có lịch sử sử dụng hiệu quả lâu đời. Tuy nhiên trong những năm gần đây, ở cả các nước đang phát triển và các nước công nghiệp phát triển, việc sử dụng các loại thảo mộc đang được tập trung nghiên cứu do tác dụng phụ của thuốc hóa học, thiếu các liệu pháp điều trị hiện đại đối với một số bệnh mạn tính (Pan và *nnk.*, 2010).

Cũng như nhiều quốc gia khác, Việt Nam cũng có hệ thống y học cổ truyền của riêng mình có nguồn gốc từ xa xưa, gồm thuốc nam và thuốc bắc. Tuy nhiên, các liệu pháp sử dụng thuốc thảo dược này cần được xác nhận về mặt sinh học và lâm sàng với các phương pháp hiện đại để có cơ sở khoa học khi sử dụng thuốc. Việt Nam có hơn 12.000 loài thực vật và trên 2.500 loài đã được sử dụng trong y học dân tộc (Chi, 1997; Lợi, 2004). Nhưng

đa số các đề tài nghiên cứu thành phần hóa thực vật hoặc một số hoạt tính sinh học như kháng oxy hóa, kháng khuẩn,... (Banskota và nnk., 2003; Le Anh Dao và nnk., 2020; Nguyen và nnk., 2019). Những năm gần đây, ở Việt Nam đã có nhiều nhóm nghiên cứu về hoạt tính chống ung thư nhưng chưa có nhiều cây thuốc nam ở nước ta được sàng lọc hay đánh giá về các hoạt tính chống ung thư máu. Tiến sĩ Trần Thị Vân Anh và cộng sự đã sàng lọc về hoạt tính ức chế NF- κ B của 17 loại cây được sử dụng trong y học cổ truyền Việt Nam để điều trị các rối loạn viêm nhiễm (Tran và nnk., 2015). Trong một nghiên cứu khác, các hoạt chất gây độc tế bào của dịch chiết metanol và hexan của 9 loài thực vật thu tại một số tỉnh phía Bắc Việt Nam đã được nghiên cứu trên dòng tế bào HaCaT (Phuong và nnk., 2020). Nhóm nghiên cứu thuộc Viện Dược liệu đã khảo sát thành phần hóa thực vật, hoạt tính kháng oxy hóa và gây độc tế bào ung thư trên dòng tế bào HepG2 của một số dược liệu tại phía nam Việt Nam (lá trâm móc, lá trâm bầu, củ gừng gió và phần trên mặt đất cây mảnh cọng) (Lý Hải Triều và nnk., 2019). Năm 2020, khả năng gây độc tế bào ung thư của lá, rễ và hạt cây trâm bầu thu nhận tại tỉnh An Giang đã được đánh giá trên tế bào ung thư phổi A549 và ung thư máu K562 (Nguyễn Thị Phương và nnk., 2020). Tiềm năng điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy mang tổ hợp gene *BCR-ABL* kháng Imatinib của tinh chất trà xanh Epigallocatechin-3-gallate đã được nghiên cứu và cho kết quả khả quan, các polyphenol trong trà xanh có thể dùng làm thuốc thử để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh bạch cầu cấp dòng tủy chứa đột biến *FLT3* (Bui Thi Kim Ly, 2017; B. T. Ly và nnk., 2013). Việc đánh giá tác động gây độc của các hợp chất tự nhiên cũng được nhiều nhóm nghiên cứu thực hiện trên các dòng tế bào ung thư máu khác như THP-1 (Choi và nnk., 2011; Hsieh và nnk., 2013), HL-60, K562, Jurkat (Alenad và nnk., 2013; Bhargava và nnk., 2015; Jasamai và nnk., 2016), tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu trên các dòng tế bào kháng thuốc điều trị (Solmaz và nnk., 2014). Hiện nay, ở Việt Nam, người bệnh không còn được bảo hiểm y tế hỗ trợ miễn phí thuốc điều trị Imatinib nên càng gia tăng chi phí chữa bệnh và có nguy cơ nhiều người không đủ điều kiện điều trị tiếp. Do đó, việc tìm ra các dược liệu có khả năng điều trị ung thư hiệu quả giúp cho nhiều bệnh nhân có thể tiếp cận điều trị hơn.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Dược liệu sử dụng

Tiêu chí lựa chọn dược liệu tham gia trong đề tài bao gồm:

- Dược liệu có bằng chứng khoa học về khả năng kháng ung thư trên mô hình *in vitro*, *in vivo* hoặc các hoạt tính khác liên quan như kháng viêm, kháng oxy hóa.
- Dược liệu được chứng minh có khả năng ức chế protein tyrosine kinase.
- Dược liệu dùng làm thuốc điều trị ung thư hoặc các bệnh liên quan mà chưa có bằng chứng khoa học xác thực.

2.2. Phương pháp chuẩn bị cao chiết từ dược liệu

Dược liệu (phần 3.1) sau khi thu hái được rửa sạch và sấy khô trong tủ sấy ở 40°C đến khi khô hoàn toàn, tiếp đó cho mẫu cây khô vào máy xay thành bột mịn.

Bột được ngâm trong dung môi ethanol với tỷ lệ (1:10) và đặt trên máy lắc liên tục trong 4 ngày ở nhiệt độ phòng. Sau đó lọc qua giấy lọc Whatman, tiến hành cô quay chân không ở 40°C cho bay hơi hết dung môi và thu cao chiết thô. 17 cao chiết ethanol đã được thu nhận và tiến hành cân khối lượng mỗi cao chiết để hòa tan cao chiết với ethanol sao cho nồng độ là 200mg/ml, lọc qua màng lọc 0,22µm và lưu trữ ở -20°C để thực hiện các thí nghiệm tiếp theo.

2.3. Dòng tế bào thử nghiệm

Dòng tế bào ung thư máu TCCY được thu nhận từ bệnh nhân bạch cầu lymphocytic B cấp tính dương tính Ph (pre-B acute lymphoblastic leukemia - Pre-B ALL) (Kano và nnk., 2001; Parsi và nnk., 2020; Wu và nnk., 2017).

2.4. Phương pháp nuôi cấy tế bào

Dòng tế bào ung thư máu TCCY được nuôi cấy trong các đĩa có chứa môi trường Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 có bổ sung 10% huyết thanh phôi bò (fetal bovine serum) và kháng sinh 5% penicillin/streptomycin, sau đó đem nuôi cấy ở 37°C trong điều kiện được cấp ẩm và nạp CO₂ liên tục ở mức 5%.

2.5. Thử nghiệm độc tính của cao chiết trên tế bào

Tế bào được cấy vào giếng ở mật độ 10⁵ tế bào/ml và được tiếp xúc với thuốc thử trong vòng 72 giờ trong điều kiện nuôi cấy được mô tả ở trên. Hoạt tính kháng ung thư của cao chiết được đánh giá bằng phương pháp nhuộm trypan blue để xác định khả năng tồn tại của tế bào. Sau khi tế bào được xử lý với cao chiết trong các giếng đối chứng và giếng thí nghiệm, lấy 10µl dịch tế bào trong giếng trộn với trypan blue 0,4% (theo tỷ lệ 1:1), tiếp đó hút dịch cho vào buồng đếm tế bào và tiến hành đếm số lượng tế bào sống dưới kính hiển vi. Tế bào sống có hình tròn và trong suốt, trong khi tế bào chết có màu xanh lam.

Mật độ tế bào được xác định bằng cách đếm trong buồng đếm hồng cầu Neubauer với diện tích ô vuông màu xanh là 1mm², bề sâu buồng đếm là 0,1mm, suy ra thể tích là 0,1mm³ = 10⁻⁴ml. Từ đó mật độ tế bào được tính theo công thức:

$$\text{Mật độ tế bào} = A \times n \times 10^4 \text{ (tế bào/ml)}$$

Với A là trung bình số tế bào đếm được ở 10 ô trong buồng đếm hồng cầu, n là độ pha loãng với trypan blue và pha loãng mẫu ban đầu (nếu có).

2.6. Phương pháp phân tích số liệu

Thí nghiệm được lặp lại ít nhất ba lần. Kết quả thí nghiệm được xử lý bằng phần mềm Graphpad Prism 7.

3. Kết quả nghiên cứu và thảo luận

3.1. Kết quả lựa chọn dược liệu tham gia vào thử nghiệm

3.1.1. Ngải cứu

Ngải cứu có tên khoa học là *Artemisia vulgaris*. Ngải cứu có nhiều hoạt tính sinh

học quan trọng như tính kháng oxi hoá, tính kháng vi sinh vật, kháng viêm, kháng ung thư (Ekiert và nnk., 2020; Lee, 2011; Li và nnk., 2016; Tsimogiannis và nnk., 2004). Năm 2013, Sharmila và cộng sự đã nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư của ngải cứu trên dòng tế bào ung thư gan (Sharmila và nnk., 2013). Chiết xuất methanol của các bộ phận trên mặt đất từ cây ngải cứu đã được các nhà nghiên cứu ở Thổ Nhĩ Kỳ thử nghiệm để phân tích tác dụng gây độc tế bào đối với một số dòng tế bào ung thư ở người và các dòng tế bào bình thường. Saleh và cộng sự đã đánh giá độc tính của tinh dầu chiết xuất từ chồi và lá của cây ngải cứu về tác dụng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư. Các kết quả đã chứng minh rằng quá trình apoptosis do tinh dầu gây ra ở dòng tế bào bạch cầu HL-60 qua các con đường phụ thuộc caspase, liên quan đến caspase-3, -9 và -8, được bắt đầu bởi Bcl-2/Bax/Bid, dẫn đến giải phóng cytochrome c ra tế bào chất để hoạt hóa caspase. Kết quả của 2 nghiên cứu đều cho thấy khả năng gây độc trên các dòng tế bào ung thư khác nhau. Dựa trên những quan sát này, các tác giả cho rằng ngải cứu có thể là một nguồn đầy hứa hẹn của các chất chống ung thư mới (Erel và nnk., 2011; Saleh và nnk., 2014). Năm 2020, nhóm nghiên cứu Serbia đã chứng minh chiết xuất metanol của cây ngải cứu có khả năng gây độc tế bào, thực hiện trên dòng tế bào ung thư ruột kết SW-480. Các nhà nghiên cứu chỉ ra rằng hoạt tính này được gây ra bởi các flavonoid và các hợp chất phenol khác có trong cây (Jakovljević và nnk., 2020).

3.1.2. Sài đất ba thùy

Sài đất ba thùy có tên khoa học là *Sphagneticola trilobata* (L.) Pruski, thuộc họ Cúc, có tên đồng danh khoa học khác là *Wedelia trilobata* (L.) Hitchc. Hoạt chất eudesmanolid từ hoa sài đất ba thùy cũng cho thấy hoạt tính chống tăng sinh đối với các dòng tế bào HeLa, HepG2 và SGC-7901 với tính chọn lọc tốt (Sun và nnk., 2020). Năm 2020, Mardina và cộng sự đã nghiên cứu các hoạt động chống oxy hóa và gây độc tế bào của chiết xuất ethyl acetate của sài đất ba thùy trên tế bào ung thư vú MCF-7. Dịch chiết đã chứng minh hoạt tính chống oxy hóa với giá trị $IC_{50} = 127,43\mu g/ml$. Nghiên cứu gây độc tế bào được thực hiện trên phạm vi nồng độ $1-200\mu g/ml$ và kết quả cho thấy hoạt động ức chế mạnh nhất chống lại MCF-7 với $LC_{50} = 58,143\mu g/ml$. Hoạt động gây độc tế bào của chiết xuất có tỷ lệ apoptosis là 78,80% (Mardina và nnk., 2020). Các eudesmanolid từ hoa sài đất ba thùy cho thấy hoạt tính chống tăng sinh đối với các dòng tế bào HeLa, HepG2 và dòng tế bào khối u SGC-7901 với tính chọn lọc tốt (Sun và nnk., 2020). Dịch chiết methanol của sài đất ba thùy cho thấy có tiềm năng ức chế tăng sinh đối với dòng tế bào ung thư máu MEG-01 và có khả năng kết hợp với các liệu pháp khác để điều trị ung thư máu hiệu quả hơn. Nghiên cứu đã cung cấp cơ sở hợp lý cho việc sử dụng dân gian của chiết xuất methanol của sài đất ba thùy. Sự ức chế tăng sinh tế bào là bằng cách cảm ứng quá trình apoptosis và dịch chiết này có tác dụng trung tính đối với dòng tế bào bình thường HEK-293 (Venkatesh và nnk., 2016). Hoạt chất sesquiterpene lactone cô lập từ sài đất ba thùy cho thấy có khả năng ức chế rất mạnh sự tăng sinh của các dòng tế bào HL-60, K-562, SI80, HepG2 và MCF-7 với giá trị IC_{50} tương ứng lần lượt là $4\mu g/ml$; $6,5\mu g/ml$; $8\mu g/ml$; $24\mu g/ml$ và $36\mu g/ml$. Đồng thời, hoạt

chất cũng không gây độc đáng kể đối với dòng tế bào thường L-02 và Vero (Nga-lam, 2002). Chưa có nhiều nghiên cứu về khả năng ức chế tăng sinh của sài đất ba thù đối với các dòng tế bào ung thư máu, nhất là dòng tế bào kháng thuốc điều trị. Các công bố trong nước hiện nay chỉ tập trung về phân tích thành phần hóa học từ lá của cây sài đất ba thù, hầu như không có nghiên cứu về hoạt tính sinh học của cây sài đất ba thù (Nguyen Thanh Hoang và nnk., 2006).

3.1.3. Thiên môn

Thiên môn có tên khoa học là *Asparagus cochinchinensis* phân bố nhiều tại khu vực Đông Á, rễ cây được sử dụng trong y học cổ truyền trong hơn 2.000 năm để chữa táo bón, sốt, ho, tiểu đường, lợi tiểu và nhiều triệu chứng sức khoẻ thông thường khác. Các nghiên cứu khoa học cho thấy chiết xuất từ cây thiên môn cho tác dụng kháng khối u và tác dụng mạnh lên ung thư phổi bên cạnh đó còn có chức năng kích thích hệ miễn dịch và kháng viêm (Choi và nnk., 2018; Zhang và nnk., 2016).

3.1.4. Sâm đất

Cây sâm đất có tên khoa học là *Boerhavia diffusa* L được sử dụng rộng rãi trong y học truyền thống ở Ấn Độ để điều trị chứng khó tiêu, vàng da, đau bụng và giảm căng thẳng (Srivastava và nnk., 2011a). Tác dụng chống tăng sinh trên tế bào HeLa cũng như chương xâm nhiễm virus đã được chứng minh (Awasthi và nnk., 1986; Srivastava và nnk., 2011a).

3.1.5. Mật nhân

Eurycoma longifolia (Mật nhân) là thảo dược được sử dụng với hoạt tính linh hoạt từ kháng khuẩn, kháng oxi hoá, kháng viêm và kháng tế bào ung thư bằng con đường apoptosis. Nhiều người còn sử dụng cây thuốc này cho cải thiện chức năng sinh lý, kiểm soát tiểu đường, giảm căng thẳng (Thu và nnk., 2018).

3.1.6. Diệp cá

Ngoài việc sử dụng như thực phẩm, trong y học dân gian diếp cá (*Phyllanthus emblica*) còn được biết đến với nhiều công dụng hữu ích điều hòa tiêu hóa như giảm các triệu chứng khó tiêu, viêm loét dạ dày, tá tràng. Nhiều hợp chất thứ cấp quan trọng được tìm thấy bên trong loài rau này bao gồm axit gallic, axit ellagic và pyrogallol. Các nghiên cứu trước đây trên diếp cá cho thấy khả năng điều hòa miễn dịch, kháng oxi hoá, kháng viêm và ngăn khả năng tăng sinh của tế bào ung thư (Kumnerdkhonkaen và nnk., 2018).

3.1.7. Thanh táo

Thanh táo, *Justicia gendarussa*, là đối tượng nghiên cứu của một số bài nghiên cứu gần đây cho thấy tác dụng ức chế tăng sinh trên một số dòng tế bào thuộc nhiều loại ung thư khác nhau như ung thư đại tràng, ung thư vú, ung thư cổ tử cung và ung thư tụy (Ayob và nnk., 2014).

3.1.8. Xay nhung

Xay nhung là một loại trái cây ăn vặt phổ biến tại Việt Nam có tên khoa học là *Dialium cochinchinensis*. Đây là đối tượng chưa có nhiều nghiên cứu được tiến hành,

trong nghiên cứu trước đây của nhóm đã phát hiện ra nhiều thành phần hoá học quan trọng trong cao chiết ethanol từ hạt xay đồng thời hoạt tính kháng oxi hoá, kháng vi khuẩn Gram dương và độc tính trên dòng tế bào Vero cũng đã được ghi nhận (Ly và nnk., 2019).

3.1.9. Mã đề

Plantago major (Mã đề) là loài cây phân bố rộng khắp thế giới với nhiều công dụng dược lý được ghi nhận như kháng khuẩn và kháng ung thư. Tác dụng điều hoà miễn dịch thông qua điều hoà các cytokine rất được quan tâm (Kartini và nnk., 2017).

3.1.10. Cây cỏ mực

Cây cỏ mực (*Eclipta alba*) từ lâu đã được dân gian sử dụng để điều trị các trường hợp viêm, nhiễm, dị ứng và các vấn đề về da khác. Hợp chất wedelolactone chiết xuất từ cây cho thấy tác dụng kháng ung thư mạnh đang là mục tiêu của nhiều nhóm nghiên cứu trên thế giới (Nehybová và nnk., 2017).

3.1.11. Cây ngũ gia bì gai

Cây ngũ gia bì gai có tên khoa học là *Acanthopanax senticosus*, là cây thuốc có tính mát dùng để thanh nhiệt, giải độc và bồi bổ cơ thể. Còn khá ít nghiên cứu trên loài cây này, một số nghiên cứu chỉ ra tác động ức chế ung thư của cây (Li và nnk., 2016).

3.1.12. Kim thất tai

Kim thất tai được biết tới với công dụng kiểm soát đường huyết trong người mắc đái tháo đường, các vấn đề về tiêu hoá như đau bụng, tả lỵ, giúp tăng cường miễn dịch cơ thể. Trong y học dân gian, cây thuốc này cũng dùng để điều trị các loại ung thư bao gồm cả ung thư máu (Tan và nnk., 2016).

3.1.13. Cây hoa ngũ sắc

Cây ngũ sắc, một số địa phương gọi là cây trâm ôi (*Lantana camara*), là loài cây được biết là có tác dụng hạ đường huyết. Tác dụng sinh học của cây cũng được nghiên cứu nhiều bao gồm cả tác dụng kháng ung thư máu (Badakhshan và nnk., 2009). Nghiên cứu năm 2015 trên tế bào ung thư vú cho thấy cao chiết của cây gây apoptosis tế bào theo con đường tín hiệu nội bào (Han và nnk., 2015).

3.1.14. Cam thảo

Cam thảo, hay cam thảo nam (*Scoparia dulcis*) được dùng thường xuyên trong các bài thuốc dân gian nhằm mục đích hạ nhiệt, chống viêm, lợi tiểu, kinh nguyệt không đều, cảm cúm và nhiều bệnh khác. Khả năng kháng oxi hoá và hoạt tính hạ đường huyết của cây đã được chứng minh. Các nghiên cứu kháng ung thư của đối tượng này còn hạn chế (Mishra và nnk., 2013).

3.1.15. Nghệ trắng

Nghệ được sử dụng trong đời sống với mục đích phong phú từ làm gia vị, làm thuốc đến các công dụng làm đẹp khác. Curcumin là hợp chất chiết xuất nổi tiếng với nhiều công dụng sinh học đã được chứng minh trong đó có cả ức chế UTBCMTDT (Shanbhag,

2017). Nghệ trắng (*Curcuma aromatica*) là loài ít được quan tâm khảo sát hơn so với nghệ vàng thông thường. Trong đề tài này nghệ trắng được lựa chọn làm mục tiêu cho sàng lọc tính kháng tế bào ung thư máu.

3.1.16. Kim ngân hoa

Trong đông y, kim ngân hoa (*Lonicera japonica*) được dùng để trị mụn nhọt, mẩn ngứa và các trường hợp dị ứng thông thường. Dược liệu này cũng được dùng cho bệnh nhân viêm gan mạn tính cũng như các trường hợp viêm, nhiễm khác. Hoạt động kháng ung thư của hoa được ghi nhận thông qua các hợp chất polyphenol gây ra sự apoptosis trên tế bào ung thư phổi bằng cách hoạt hoá pro-caspase và con đường tín hiệu qua AKT (Park và nnk., 2017).

3.1.17. Rau tần dày lá

Rau tần dày lá (*Plectranthus amboinicus*) hay gọi là húng chanh nổi tiếng với công dụng chữa ho, long đờm trong y học dân gian. Cải thiện tiêu hoá, hạ sốt, giảm đau cũng là các tác dụng khác của loài cây này. Trong những nghiên cứu gần đây, húng chanh được dùng để tiến hành thử nghiệm hoạt tính kháng ung thư và cho nhiều kết quả hứa hẹn (Mothana và nnk., 2019).

3.2. Kết quả sàng lọc độc tính của 17 cao chiết dược liệu trên dòng tế bào TCCY

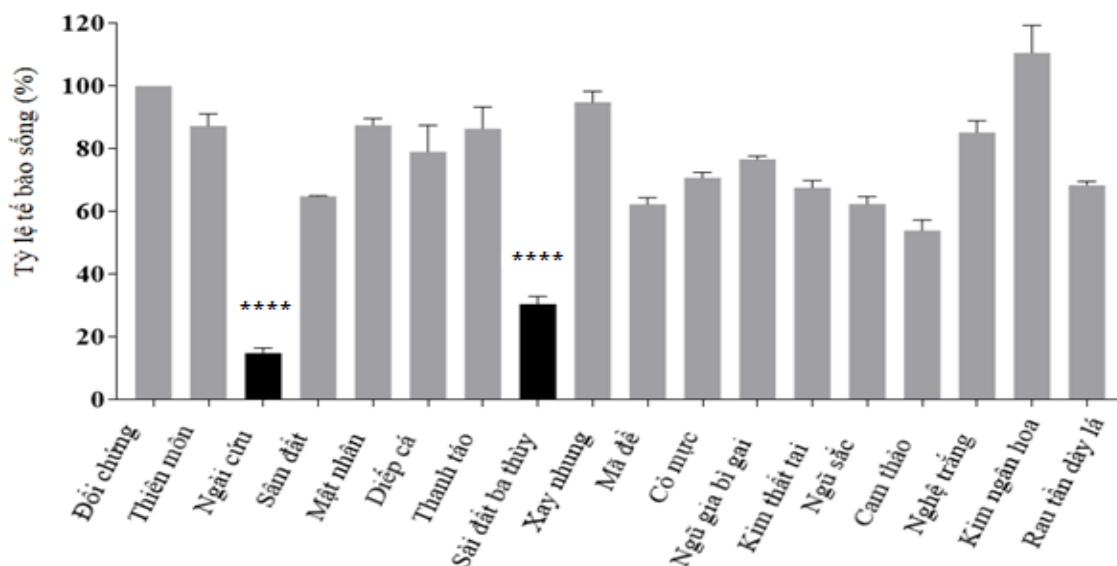
Bảng 1. Phần trăm tế bào sống so với đối chứng của 17 cao chiết dược liệu trên dòng tế bào TCCY

Cao chiết	Phần trăm tế bào sống so với đối chứng (%)
Thiên môn	87,25 ± 3,88
Ngải cứu	14,93 ± 1,58
Sâm đất	64,83 ± 0,15
Mật nhân	87,47 ± 2,19
Diệp cá	79,02 ± 8,38
Thanh táo	86,35 ± 6,94
Sài đất ba thù	30,55 ± 2,35
Xay nhung	94,81 ± 3,50
Mã đề	62,28 ± 2,11
Cỏ mực	70,70 ± 1,71
Ngũ gia bì gai	76,65 ± 0,95
Kim thất tai	67,56 ± 2,24
Ngũ sắc	62,43 ± 2,30
Cam thảo	53,91 ± 3,32
Nghệ trắng	85,16 ± 3,80
Kim ngân hoa	110,57 ± 8,67
Rau tần dày lá	68,38 ± 1,12

Nhằm mục đích tìm kiếm những cao chiết dược liệu có tiềm năng điều trị bệnh ung thư máu, chúng tôi sử dụng dòng tế bào ung thư bạch cầu mạn dòng tủy TCCY làm mô hình thử nghiệm. Theo đó, 17 cao chiết dược liệu ở nồng độ 100µg/ml được ủ với tế bào

TCCY. Sau 72 giờ tế bào tiếp xúc với cao chiết, tiến hành nhuộm với trypan blue (theo tỷ lệ 1:1) để xác định phần trăm số tế bào sống. Thí nghiệm được lặp lại 3 lần. Kết quả tỷ lệ phần trăm tế bào sống tương ứng với mỗi cao chiết ở các giếng thử nghiệm so với giếng đối chứng được thể hiện qua *bảng 1* và *hình 1*.

Kết quả sàng lọc so sánh với nhóm đối chứng (tính là 100%) cho thấy các cao chiết cho ảnh hưởng khác nhau lên dòng tế bào TCCY mang đi thử nghiệm. Tác động của cao chiết ngải cứu ($14,93 \pm 1,58\%$) và sài đất ba thùy ($30,55 \pm 2,35\%$) cho tác động ức chế mạnh nhất lên sự tăng sinh của tế bào TCCY so với lô đối chứng ($P < 0,0001$).



Hình 1. Độc tính của 17 cao chiết dược liệu trên dòng tế bào TCCY

Cao chiết xay nhung ($P = 0,65$) và kim ngân hoa ($P = 0,02$) không thể hiện độc tính lên tế bào TCCY ở nồng độ 100mg/ml. Các cao chiết dược liệu còn lại thể hiện độc tính rõ ràng lên sự tăng sinh tế bào ở mức độ từ 52% đến 87% tế bào sống sót theo thử nghiệm.

Từ rất lâu, những dược liệu trên đã được sử dụng để chữa nhiều bệnh khác nhau, trong đó có ung thư. Đã có các nghiên cứu về khả năng gây độc lên các dòng tế bào ung thư khác của các dược liệu này hoặc các họ thực vật của các dược liệu này. Theo nghiên cứu của Guanghui Lian và cộng sự (2018), cao chiết methanol của ngải cứu có khả năng gây độc trên dòng tế bào ung thư ruột kết HCT-15 (với giá trị IC_{50} là $50\mu\text{g/ml}$) (Lian và *nnk.*, 2018). Năm 2011, Mikyung Park và cộng sự đã nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư ở các phân đoạn thu được từ cao chiết ethanol 70% của thiên môn trên tế bào ung thư biểu mô gan HepG2. Kết quả cho thấy phân đoạn ethylacetate của thiên môn hiệu quả hơn các phân đoạn khác, gây ra apoptosis của HepG2 ($IC_{50} = 72,33 \pm 0,34\mu\text{g/ml}$) (Park và *nnk.*, 2011). Cũng trong năm 2011, Rakhi Srivastava và cộng sự đã chứng minh cao chiết từ rễ sâm đất có tác dụng chống tăng sinh trên tế bào ung thư cổ tử cung HeLa. Sau 48 giờ tiếp xúc, phân đoạn chloroform ở nồng độ $200\mu\text{g/ml}$ làm giảm đáng kể sự tăng sinh tế bào với những thay đổi hình thái có thể quan sát được ở tế bào HeLa (Srivastava và *nnk.*, 2011b).

Trong các nghiên cứu đánh giá sàng lọc tác dụng của thuốc hay cao chiết trên các mô hình thử nghiệm in vitro, giá trị nồng độ ức chế một nửa IC_{50} được sử dụng để đánh giá độ hoạt động của tác nhân thử nghiệm. Đối với các chiết xuất thô giá trị IC_{50} trên ngưỡng 100 $\mu\text{g/ml}$ được xem là không có tác động trên mô hình thử nghiệm (Indrayanto và nnk., 2020). Từ tỉ lệ tế bào sống sót, chúng tôi lựa chọn các cao chiết có tỉ lệ tế bào sống thấp hơn 50% để tiếp tục thực hiện các nghiên cứu tiếp theo về cơ chế tác động ở mức sinh học phân tử của cao chiết, bao gồm ngải cứu và sài đất ba thuỳ với tỉ lệ tế bào sống sau 72 giờ tác động của dược liệu ở nồng độ 100 $\mu\text{g/ml}$ là 14,93% và 30,55%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Alenad, A. M., Al-Jaber, N. A., Krishnaswamy, S., Yakout, S. M., Al-Daghri, N. M., & Alokail, M. S. (2013). Achillea fragrantissima extract exerts its anticancer effect via induction of differentiation, cell cycle arrest and apoptosis in chronic myeloid leukemia (CML) cell line K562. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(21), 1561-1567.
- [2] Awasthi, L. P., & Menzel, G. (1986). Effect of root extract from Boerhaavia diffusa L., containing an antiviral principle upon plaque formation of RNA bacteriophages. *Zentralbl Mikrobiol*, 141(5), 415-419.
- [3] Ayob, Z., Mohd Bohari, S. P., Abd Samad, A., & Jamil, S. (2014). Cytotoxic Activities against Breast Cancer Cells of Local Justicia gendarussa Crude Extracts. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2014, 732980-732980. doi: 10.1155/2014/732980
- [4] Badakhshan, M., Sasidharan, S., Jegathambigai, R., & Ramanathan, S. (2009). Anti-leukemia Activity of Methanolic Extracts of Lantana camara. *Phcog Res*, 1, 274-279.
- [5] Banskota, A. H., Tezuka, Y., Le Tran, Q., & Kadota, S. (2003). Chemical constituents and biological activities of Vietnamese medicinal plants. *Curr Top Med Chem*, 3(2), 227-248. doi: 10.2174/1568026033392516
- [6] Bhargava, S., Malhotra, H., Rathore, O. S., Malhotra, B., Sharma, P., Batra, A., . . . Chiplunkar, S. V. (2015). Anti-leukemic activities of alcoholic extracts of two traditional Indian medicinal plants. *Leuk Lymphoma*, 56(11), 3168-3182. doi: 10.3109/10428194.2015.1026813
- [7] Bui Thi Kim Ly, a. H. T. C. (2017). The potential effects of green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate on overcoming imatinib-resistance in chronic myeloid leukemia bearing BCR-ABL. *Science - Ho Chi Minh City University Of Education*, 14(9), 134 - 142.
- [8] Chi, V. V. (1997). *Từ điển cây thuốc việt nam* (Vol. Tập 1): Nhà xuất bản Y học.
- [9] Choi, J. Y., Kim, J. E., Park, J. J., Lee, M. R., Song, B. R., Park, J. W., . . . Hwang, D. Y. (2018). The Anti-Inflammatory Effects of Fermented Herbal Roots of Asparagus cochinchinensis in an Ovalbumin-Induced Asthma Model. 7(10), 377.
- [10] Choi, Y.-J., Yoon, J.-H., Cha, S.-W., & Lee, S.-G. (2011). Ginsenoside Rh1 inhibits the invasion and migration of THP-1 acute monocytic leukemia cells via inactivation of the MAPK signaling pathway. *Fitoterapia*, 82(6), 911-919.
- [11] Ekiert, H., Pajor, J., Klin, P., Rzepiela, A., Ślesak, H., & Szopa, A. (2020). Significance of Artemisia vulgaris L.(Common Mugwort) in the History of Medicine and Its Possible

- Contemporary Applications Substantiated by Phytochemical and Pharmacological Studies. *Molecules*, 25(19), 4415.
- [12] Erel, Ş. B., Şenol, S. G., Köse, F. A., & Ballar, P. (2011). In vitro cytotoxic properties of six *Artemisia* L. species. *Turk J Pharm Sci*, 8(3), 247-252.
- [13] Han, E. B., Chang, B. Y., Jung, Y. S., & Kim, S. Y. (2015). Lantana camara Induces Apoptosis by Bcl-2 Family and Caspases Activation. *Pathol Oncol Res*, 21(2), 325-331. doi: 10.1007/s12253-014-9824-4
- [14] Hsieh, Y. J., Chang, C. J., Wan, C. F., Chen, C. P., Chiu, Y. H., Leu, Y. L., & Peng, K. C. (2013). Euphorbia formosana root extract induces apoptosis by caspase-dependent cell death via Fas and mitochondrial pathway in THP-1 human leukemic cells. *Molecules*, 18(2), 1949-1962. doi: 10.3390/molecules18021949
- [15] Indrayanto, G., Putra, G., & Suhud, F. (2020). Validation of in-vitro bioassay methods: Application in herbal drug research (Vol. 46).
- [16] Jakovljević, M. R., Grujičić, D., Vukajlović, J. T., Marković, A., Milutinović, M., Stanković, M., . . . Milošević-Djordjević, O. (2020). In vitro study of genotoxic and cytotoxic activities of methanol extracts of *Artemisia vulgaris* L. and *Artemisia alba* Turra. *South African Journal of Botany*, 132, 117-126.
- [17] Jasamai, M., Hui, C., Azmi, N., & Kumolosasi, E. (2016). Effect of *Allium sativum* (Garlic) methanol extract on viability and apoptosis of human leukemic cell lines. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15, 1479-1485. doi: 10.4314/tjpr.v15i7.18
- [18] Kano, Y., Akutsu, M., Tsunoda, S., Mano, H., Sato, Y., Honma, Y., & Furukawa, Y. (2001). In vitro cytotoxic effects of a tyrosine kinase inhibitor STI571 in combination with commonly used antileukemic agents. *Blood*, 97(7), 1999-2007. doi: 10.1182/blood.V97.7.1999
- [19] Kartini, Piyaviriyakul, S., Thongpraditchote, S., Siripong, P., & Vallisuta, O. (2017). Effects of *Plantago major* Extracts and Its Chemical Compounds on Proliferation of Cancer Cells and Cytokines Production of Lipopolysaccharide-activated THP-1 Macrophages. *Pharmacognosy magazine*, 13(51), 393-399. doi: 10.4103/pm.pm_406_16
- [20] Kumnerdkhonkaen, P., Saenglee, S., Asgar, M. A., Senawong, G., Khongsukwiwat, K., & Senawong, T. (2018). Antiproliferative activities and phenolic acid content of water and ethanolic extracts of the powdered formula of *Houttuynia cordata* Thunb. fermented broth and *Phyllanthus emblica* Linn. fruit. *BMC complementary and alternative medicine*, 18(1), 130-130. doi: 10.1186/s12906-018-2185-x
- [21] Le Anh Dao, N., Phu, T. M., Douny, C., Quetin-Leclercq, J., Hue, B. T. B., Bach, L. T., . . . Scippo, M.-L. (2020). Screening and comparative study of in vitro antioxidant and antimicrobial activities of ethanolic extracts of selected Vietnamese plants. *International Journal of Food Properties*, 23(1), 481-496. doi: 10.1080/10942912.2020.1737541
- [22] Lee, J. K. (2011). Anti-inflammatory effects of eriodictyol in lipopolysaccharide-stimulated raw 264.7 murine macrophages. *Arch Pharm Res*, 34(4), 671-679. doi: 10.1007/s12272-011-0418-3
- [23] Li, C.-z., Jin, H.-h., Sun, H.-x., Zhang, Z.-z., Zheng, J.-x., Li, S.-h., & Han, S.-h. (2016). Eriodictyol attenuates cisplatin-induced kidney injury by inhibiting oxidative stress and inflammation. *European journal of pharmacology*, 772, 124-130. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.12.042

- [24] Li, T., Ferns, K., Yan, Z. Q., Yin, S. Y., Kou, J. J., Li, D., . . . Liu, S. L. (2016). *Acanthopanax senticosus*: Photochemistry and Anticancer Potential. *Am J Chin Med*, 44(8), 1543-1558. doi: 10.1142/s0192415x16500865
- [25] Lian, G., Li, F., Yin, Y., Chen, L., & Yang, J. (2018). Herbal extract of *Artemisia vulgaris* (mugwort) induces antitumor effects in HCT-15 human colon cancer cells via autophagy induction, cell migration suppression and loss of mitochondrial membrane potential. *J buon*, 23(1), 73-78.
- [26] Lợi, Đ. T. (2004). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*: NXB Y Học.
- [27] Ly, B., Nguyen, Q., Dao, L., Nguyen, H., Lam, M., & Hoang, C. (2019). Evaluation of Antimicrobial, Antioxidant and Cytotoxic Activities of *Dialium cochinchinensis* Seed Extract. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81. doi: 10.36468/pharmaceutical-sciences.594
- [28] Ly, B. T., Chi, H. T., Yamagishi, M., Kano, Y., Hara, Y., Nakano, K., . . . Watanabe, T. (2013). Inhibition of FLT3 expression by green tea catechins in FLT3 mutated-AML cells. *PLoS One*, 8(6), e66378. doi: 10.1371/journal.pone.0066378
- [29] Lý Hải Triều, Trương Triệu Minh, Phan Phượng Ngân, Phạm Nguyễn Minh Trang, Lê Văn Minh, & Hương, N. T. T. (2019). Hoạt tính kháng oxy hóa và độc tế bào trên dòng tế bào ung thư gan HepG2 của các cao chiết ethanol từ một số dược liệu thu hái tại phía nam Việt Nam. *Dược liệu*, 24(6), 356 - 362.
- [30] Mardina, V., Ilyas, S., Harmawan, T., Halimatussakdiah, H., & Tanjung, M. (2020). Antioxidant and cytotoxic activities of the ethyl acetate extract of *Sphagneticola trilobata* (L.) J.F. Pruski on MCF-7 breast cancer cell. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 11(3), 123-127. doi: 10.4103/japtr.JAPTR_31_20
- [31] Mishra, M. R., Mishra, A., Pradhan, D. K., Panda, A. K., Behera, R. K., & Jha, S. (2013). Antidiabetic and Antioxidant Activity of *Scoparia dulcis* Linn. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75(5), 610-614.
- [32] Mothana, R. A., Khaled, J. M., El-Gamal, A. A., Noman, O. M., Kumar, A., Alajmi, M. F., . . . Al-Said, M. S. (2019). Comparative evaluation of cytotoxic, antimicrobial and antioxidant activities of the crude extracts of three *Plectranthus* species grown in Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(2), 162-170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsps.2018.09.010>
- [33] Nehybová, T., Šmarda, J., Daniel, L., Stiborek, M., Kanický, V., Spasojevič, I., . . . Beneš, P. (2017). Wedelolactone Acts as Proteasome Inhibitor in Breast Cancer Cells. *International journal of molecular sciences*, 18(4), 729. doi: 10.3390/ijms18040729
- [34] Nga-lam, Y. (2002). Antitumor Activities of Extracts and Fractions from *Wedelia trilobata*. *Thesis of Master of Philosophy (The Chinese University of Hong Kong)*.
- [35] Nguyen, T., & Nguyen, H. (2019). STUDY ON ANTIBACTERIAL EFFECTS OF SEVERAL VIETNAMESE MEDICINE PLANTS AND THEIR RELATIONSHIPS WITH POLYPHENOL CONTENTS. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12, 257-265. doi: 10.22159/ajpcr.2019.v12i4.32290
- [36] Nguyen Thanh Hoang, Huynh Ngoc Vinh, Ton That Quang, & Phung, N. T. K. (2006). Contribution to the Study on Chemical Constituents of the Leaves of *Wedelia Trilobata* (L.) Hitch (Asteraceae). *Journal of Chemistry*, 44(1), 91 - 95.
- [37] Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Hữu Hùng, & Minh, B. L. (2020). Khảo sát hoạt tính gây độc tế bào ung thư của các cao chiết cây Trâm Bầu *Combretum quadrangulare* Kurz. *Khoa học và Công nghệ - Trường ĐH Nguyễn Tất Thành*, 3(3), 74 - 79.

- [38] Pan, S.-Y., Litscher, G., Gao, S.-H., Zhou, S.-F., Yu, Z.-L., Chen, H.-Q., . . . Ko, K.-M. (2014). Historical perspective of traditional indigenous medical practices: the current renaissance and conservation of herbal resources. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2014, 525340-525340. doi: 10.1155/2014/525340
- [39] Pan, S. Y., Pan, S., Yu, Z. L., Ma, D. L., Chen, S. B., Fong, W. F., . . . Ko, K. M. (2010). New perspectives on innovative drug discovery: an overview. *J Pharm Pharm Sci*, 13(3), 450-471. doi: 10.18433/j39w2g
- [40] Park, K. I., Park, H., Nagappan, A., Hong, G. E., Yumnam, S., Lee, H. J., . . . Kim, G. S. (2017). Polyphenolic compounds from Korean *Lonicera japonica* Thunb. induces apoptosis via AKT and caspase cascade activation in A549 cells. *Oncology letters*, 13(4), 2521-2530. doi: 10.3892/ol.2017.5771
- [41] Park, M., Cheon, M. S., Kim, S. H., Chun, J. M., Lee, A. Y., Moon, B. C., . . . Kim, H. K. (2011). Anticancer activity of *Asparagus cochinchinensis* extract and fractions in HepG2 cells. *Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry*, 54(2), 188-193.
- [42] Parsi, M., & Budak-Alpdogan, T. (2020). Promyelocytic Blast Crisis of Chronic Myeloid Leukemia in a Patient Undergoing Therapy with a Tyrosine Kinase Inhibitor. *Cureus*, 12(3), e7217-e7217. doi: 10.7759/cureus.7217
- [43] Phuong, N., Boger, C., & Lindequist, U. (2020). Cytotoxicity and antioxidant activity of plant extracts from Vietnam. *TAP CHI SINH HOC*, 42. doi: 10.15625/0866-7160/v42n1.14418
- [44] Saleh, A. M., Aljada, A., Rizvi, S. A., Nasr, A., Alaskar, A. S., & Williams, J. D. (2014). In vitro cytotoxicity of *Artemisia vulgaris* L. essential oil is mediated by a mitochondria-dependent apoptosis in HL-60 leukemic cell line. *BMC complementary and alternative medicine*, 14(1), 1-15.
- [45] Shanbhag, V. K. L. (2017). Curcumin in chronic lymphocytic leukemia – A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(6), 505-512. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.05.003>
- [46] Sharmila, K., & Padma, P. (2013). Anticancer activity of *Artemisia vulgaris* on hepatocellular carcinoma (HepG2) cells. *Int J Pharm Pharmaceut Sci*, 5(3), 479-483.
- [47] Soerjomataram, I., & Bray, F. (2021). Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020-2070. *Nat Rev Clin Oncol*, 18(10), 663-672. doi: 10.1038/s41571-021-00514-z
- [48] Solmaz, S., Adan Gokbulut, A., Cincin, B., Ozdogu, H., Boga, C., Cakmakoglu, B., . . . Baran, Y. (2014). Therapeutic potential of apigenin, a plant flavonoid, for imatinib-sensitive and resistant chronic myeloid leukemia cells. *Nutr Cancer*, 66(4), 599-612. doi: 10.1080/01635581.2014.894099
- [49] Srivastava, R., Saluja, D., Dwarakanath, B. S., & Chopra, M. (2011a). Inhibition of Human Cervical Cancer Cell Growth by Ethanolic Extract of *Boerhaavia diffusa* Linn. (Punarnava) Root. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 427031. doi: 10.1093/ecam/nep223
- [50] Srivastava, R., Saluja, D., Dwarakanath, B. S., & Chopra, M. (2011b). Inhibition of human cervical cancer cell growth by ethanolic extract of *Boerhaavia diffusa* Linn.(punarnava) root. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011.
- [51] Sun, L., Wang, Z., Wang, Y., Xu, J., & He, X. (2020). Anti-proliferative and anti-neuroinflammatory eudesmanolides from *Wedelia* (*Sphagneticola trilobata* (L.) Pruski). *Fitoterapia*, 142, 104452. doi: 10.1016/j.fitote.2019.104452

- [52] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [53] Tan, H.-L., Chan, K.-G., Pusparajah, P., Lee, L.-H., & Goh, B.-H. (2016). *Gynura procumbens*: An Overview of the Biological Activities. *Frontiers in pharmacology*, 7, 52-52. doi: 10.3389/fphar.2016.00052
- [54] Thu, H. E., Hussain, Z., Mohamed, I. N., & Shuid, A. N. (2018). *Eurycoma longifolia*, A Potential Phytomedicine for the Treatment of Cancer: Evidence of p53-mediated Apoptosis in Cancerous Cells. *Curr Drug Targets*, 19(10), 1109-1126. doi: 10.2174/1389450118666170718151913
- [55] Tran, T. V. A., Malainer, C., Schwaiger, S., Hung, T., Atanasov, A. G., Heiss, E. H., . . . Stuppner, H. (2015). Screening of Vietnamese medicinal plants for NF- κ B signaling inhibitors: assessing the activity of flavonoids from the stem bark of *Oroxylum indicum*. *Journal of ethnopharmacology*, 159, 36-42. doi: 10.1016/j.jep.2014.10.012
- [56] Tsimogiannis, D. I., & Oreopoulou, V. (2004). Free radical scavenging and antioxidant activity of 5,7,3',4'-hydroxy-substituted flavonoids. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 5(4), 523-528. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2004.05.006>
- [57] Venkatesh, U., Prasad, S., Javarashetty, C., Jayarama, S., & Murari, S. (2016). Methanolic Extract of *Wedelia trilobata* in Antiproliferation and Apoptotic Activity. *Natural Products Chemistry & Research*, 04. doi: 10.4172/2329-6836.1000210
- [58] Wu, J., Pi, X.-L., & Ye, Z.-B. (2017). Pre-B acute lymphoblastic leukemia with t(1;19) in an adult initially presenting as hematuria and bilateral renal enlargement: a case report and literature review. *Clinical nephrology. Case studies*, 5, 60-65. doi: 10.5414/CNCS109113
- [59] Zhang, W., & Jin, L. H. (2016). *Asparagus cochinchinensis* Extract Alleviates Metal Ion-Induced Gut Injury in *Drosophila*: An In Silico Analysis of Potential Active Constituents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 7603746. doi: 10.1155/2016/7603746