

ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC TỰ NHIÊN

PHẠM THỊ VUI

**SÀNG LỌC MỘT SỐ HỢP CHẤT TỪ THẢO DƯỢC
CÓ KHẢ NĂNG TIÊU DIỆT VI KHUẨN *HELICOBACTER PYLORI*
GÂY VIÊM LOÉT DẠ DÀY**

LUẬN VĂN THẠC SĨ KHOA HỌC

Hà Nội – 2016

ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC TỰ NHIÊN

Phạm Thị Vui

**SÀNG LỌC MỘT SỐ HỢP CHẤT TỪ THẢO DƯỢC
CÓ KHẢ NĂNG TIÊU DIỆT VI KHUẨN *HELICOBACTER PYRLORI*
GÂY VIÊM LOÉT DẠ DÀY**

Chuyên ngành: Sinh học thực nghiệm

Mã số: 60420114

LUẬN VĂN THẠC SĨ KHOA HỌC
HƯỚNG DẪN KHOA HỌC: TS. Phạm Bảo Yên

Hà Nội - 2016

Lời cảm ơn

Lời đầu tiên, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc nhất tới TS. Phạm Bảo Yên, Phòng thí nghiệm trọng điểm Công nghệ Enzyme và Protein, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội đã định hướng nghiên cứu, trực tiếp hướng dẫn, giúp đỡ và động viên tôi trong suốt thời gian thực hiện luận văn này.

Tiếp đó, tôi xin gửi lời cảm ơn tới các thầy cô giáo và cán bộ Khoa Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, đặc biệt các thầy cô trong Bộ môn Sinh lý thực vật và Hóa sinh đã nhiệt tình giảng dạy và trang bị cho tôi những kiến thức quý báu trong quá trình học tập tại trường.

Ngoài ra, trong quá trình học tập và nghiên cứu, tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ. Tôi xin gửi lời cảm ơn tới tập thể cán bộ Trung tâm Xét nghiệm-Trường Đại học Y Tế Công cộng, Khoa Vi sinh-Bệnh viện Đa khoa Bắc Giang đã tạo điều kiện thuận lợi về trang thiết bị và cơ sở vật chất giúp tôi hoàn thành đề tài.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành tới các thành viên phòng Enzyme học và Phân tích hoạt tính sinh học-Phòng thí nghiệm trọng điểm Công nghệ Enzyme và Protein, Phòng thí nghiệm Vi tảo đã giúp đỡ tôi hoàn thành đề tài nghiên cứu này.

Nghiên cứu được thực hiện có sự hỗ trợ kinh phí của đề tài (mã số 106-NN.02-2013.55) do TS. Phạm Bảo Yên chủ trì được tài trợ bởi quỹ KH-CN Quốc gia (Nafosted), tôi xin trân trọng cảm ơn sự giúp đỡ quý báu đó.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn đến gia đình, bạn bè, những người đã luôn ở bên cổ vũ, động viên và tạo điều kiện tốt nhất để tôi hoàn thành đề tài nghiên cứu.

Hà Nội, ngày tháng 01 năm 2016
Học viên

Phạm Thị Vui

MỞ ĐẦU

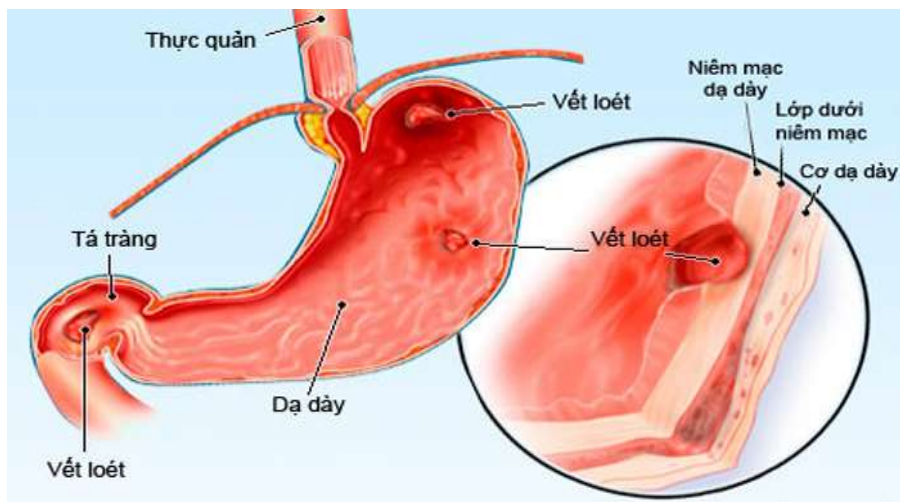
Ngày nay, các bệnh về dạ dày, bao gồm cả ung thư dạ dày ngày càng phổ biến trên thế giới và ở Việt Nam. Năm 1982, Marshall và Warren phát hiện một loại vi khuẩn hiện diện ở niêm mạc dạ dày đặt tên là *Campylobacter pylori*, sau đặt tên là *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Vi khuẩn này được xác định là nguyên nhân chính gây ra phần lớn các bệnh lý liên quan đến dạ dày-tá tràng, do vậy tiết trừ *H. pylori* được xem là liệu pháp quan trọng trong điều trị các bệnh dạ dày. Phần lớn các phác đồ điều trị bệnh dạ dày do *H. pylori* sử dụng kết hợp nhiều loại kháng sinh như amoxycillin, tetracycline, metronidazole và thuốc chống tiết acid hoặc thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày. Các phác đồ điều trị sử dụng kháng sinh trước đây là hiệu quả, tuy nhiên số liệu thống kê gần đây cho thấy khả năng kháng thuốc của vi khuẩn ngày càng tăng. Chính vì vậy, việc nghiên cứu thuốc mới, đặc biệt từ các hợp chất thiên nhiên nhằm khắc phục tình trạng này, đồng thời hạn chế tác dụng phụ của thuốc có bản chất tổng hợp hóa học là nhu cầu cấp thiết. Mặt khác, Việt Nam có nguồn thảo dược phong phú, được dùng trong nhiều bài thuốc cổ truyền để chữa đau dạ dày, từ đây có thể tìm thấy các chất ức chế tự nhiên đối với *H. pylori*.

Với mục tiêu tìm ra hợp chất tự nhiên ức chế vi khuẩn *H. pylori* nhằm bước đầu ứng dụng trong nghiên cứu tìm ra thuốc mới chữa bệnh dạ dày, chúng tôi tiến hành nghiên cứu **“Sàng lọc một số hợp chất từ thảo dược có khả năng tiêu diệt vi khuẩn *Helicobacter pylori* gây viêm loét dạ dày”**.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Bệnh dạ dày

Ngày nay, các bệnh về dạ dày, bao gồm cả ung thư dạ dày ngày càng phổ biến trên thế giới và ở Việt Nam. Bệnh lý thường gặp nhất trong số các bệnh này là viêm loét dạ dày hay còn gọi là bệnh dạ dày thường đi kèm với sự xuất hiện những tổn thương ở hệ thống ống tiêu hóa đặc biệt là phần đầu ruột non (Hình 1.1). Đặc điểm chính của bệnh là mãn tính, diễn biến có chu kỳ, thường tái phát và dễ gây biến chứng nguy hiểm như chảy máu hay thủng dạ dày thậm chí tiến triển thành ung thư dạ dày gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và công việc của người bệnh.



Hình 1.1. Một số vị trí tổn thương ở người mắc bệnh dạ dày [78]

1.1.1. Thực trạng bệnh dạ dày ở Việt Nam và trên thế giới

Bệnh dạ dày là căn bệnh có từ lâu và phổ biến trên thế giới [47] với khoảng 4 % người mắc bệnh. Riêng ở các nước phát triển tần suất mắc bệnh cao hơn gần gấp đôi (7-10 %) [58]. Theo thống kê, mỗi năm khoảng 0,1-0,2 % dân số được chẩn đoán mắc mới, tỷ lệ những người nhập viện do mắc mới từ 0,03-0,17 % (Bảng 1.1). Tại Mỹ, bệnh dạ dày ảnh hưởng tới 5.000.000 người, mỗi năm có khoảng 500.000 người mới mắc bệnh [37]. Ở các nước châu Âu và Australia, từ năm 1992-1999 tỷ lệ mắc bệnh dạ dày giảm từ 205 xuống còn 7,7 người mắc bệnh/100.000 người [47]. Bệnh dạ dày có thể gặp ở mọi lứa tuổi và giới tính, tuy nhiên ở trẻ em ít phổ biến hơn, thường được phát hiện lần đầu trong độ tuổi 30-50 và phát triển thành viêm dạ dày ở độ tuổi trên 60 tuổi [24]. Những người có nguy cơ mắc bệnh cao nhất là nam

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT

1. Bộ Y tế (2015), Niên giám thống kê y tế năm 2013, Nhà xuất bản Y học, tr. 207.
2. Phạm Quang Cử (2008), “*Helicobacter pylori*, Vi khuẩn gây bệnh dạ dày-tá tràng”, Nhà xuất bản Y Học Hà Nội.
3. Võ Thị Mỹ Dung (1997), “Đánh giá thử nghiệm huyết thanh chẩn đoán nhiễm *Helicobacter pylori*”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 1, tr. 35-40.
4. Nguyễn Thị Hồng Hạnh (2003), “Các protein trong các thể tiết của vi khuẩn *Helicobacter pylori*”, *Tạp chí Y học dự phòng*, 13 (2+3), tr. 21-24.
5. Vũ Minh Hoàn (2014), *Nghiên cứu tác dụng của cao lỏng Vị quân khang trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính Helicobacter pylori dương tính*, luận án tiến sĩ y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Bùi Hữu Hoàng (2009), “Cập nhật thông tin về *Helicobacter pylori*”, *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, 4(17), tr.1109-1112.
7. Hội khoa học tiêu hóa Việt Nam (2013), *Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị Helicobacter pylori tại Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, tr. 6-22.
8. Hội y học Thành phố Hồ Chí Minh (2011), “Ung thư dạ dày, nhiễm *Helicobacter pylori* và các yếu tố nguy cơ khác”, *Tạp chí Thời sự y học*, 60.
9. Đặng Ngọc Quý Huệ, Trần Văn Huy, Nguyễn Sĩ Tuấn, Lê Nguyễn Đăng Khoa, Nguyễn Thị Minh Thi, Phạm Thị Thu Hằng, Phạm Thị Hiền, Bùi Nam Trân (2014), “Đánh giá *Helicobacter pylori* đề kháng với clarithromycin và levofloxacin bằng Epsilometer test tại Đồng Nai, năm 2013”, *Tạp chí Y học thực hành*, 903(1).
10. Nguyễn Ngọc Lanh (1999), *Cơ chế bệnh sinh loét dạ dày tá tràng*, Bài giảng sau đại học, Bộ môn miễn dịch-Sinh lý bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội.
11. Đỗ Tất Lợi (2004), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học.
12. Tạ Long (2003), *Bệnh lý dạ dày-tá tràng và vi khuẩn Helicobacter pylori*, Nhà xuất bản Y học.

13. Tạ Long, Trịnh Tuấn Dũng và cs (2010), “Nhiễm *Helicobacter pylori*, loét dạ dày-tá tràng và ung thư dạ dày ở Việt Nam”, *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, 5(20), tr. 1317-1334.
14. Đinh Cao Minh và Bùi Hữu Hoàng (2013), “Đánh giá đề kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* trên bệnh nhân viêm loét dạ dày-tá tràng đã điều trị thất bại”, *Tạp chí khoa học tiêu hoá Việt Nam*, VIII(33), tr. 2139- 2140.
15. Vũ Nam (1995), *Góp phần nghiên cứu tác dụng của Chè Dây trong điều trị loét hành tá tràng*, luận án phó tiến sĩ khoa học y dược, Trường Đại học Y Hà Nội.
16. Vũ Nam (2000), *Bước đầu nghiên cứu tác dụng diệt Helicobacter pylori bằng hoạt chất toàn phần của lá tràu không trên thực nghiệm và trong viêm dạ dày mạn tính*, kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học, Viện Y học cổ truyền Việt Nam.
17. Trần Thị Nga (2005), *Đánh giá hiệu quả điều trị VDDMT bằng trà tan BVT gia giảm*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
18. Nguyễn Thái Sơn (2002), *Nghiên cứu xây dựng, hoàn thiện và ứng dụng kỹ thuật huỳnh quang gián tiếp chẩn đoán H.P trong bệnh lý dạ dày tá tràng*, Luận án tiến sĩ y học, Học viện quân y, Hà Nội.
19. Nguyễn Văn Thịnh (2009), “Tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* trong viêm dạ dày mạn tính qua kết hợp nhiều phương pháp phát hiện”, *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, 4(17), tr. 1113-1119.
20. Phạm Bá Tuyên (2014), *Nghiên cứu tác dụng của chế phẩm HPmax trong điều trị loét tá tràng có Helicobacter pylori*, luận án tiến sĩ y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội.
21. Đào Thị Vui (2007), *Nghiên cứu thành phần hóa học và tác dụng dược lý theo hướng điều trị loét dạ dày của rễ củ Sâm Báo*, Luận án tiến sĩ dược học, Viện Dược Liệu, Hà Nội.

TÀI LIỆU TIẾNG ANH

22. Aguemon B., Struelens M., Devière J., Denis O., Golstein P., Salmon I., Nagy N.(2005), “Primary antibiotic resistance and effectiveness of *Helicobacter pylori* triple therapy in ulcero-inflammatory pathologies of the upper digestive tract”, *Acta. Gastroenterol. Belg.*, 68(3), pp 287-93.
23. Alm R. A., Ling L. L., Moir D. T., King B. L., Brown E. D., Jiang Q., Doig P. C., Smith D. R., Noonan B., Guild B. C., deJonge B. L., Carmel G., Tummino P. J., Caruso A., Uria-Nickelsen M., Mills D. M., Ives C., Merberg D., Mills S. D., Taylor D. E., Vovis G. F. and Trust T. J. (1999), “Genomic sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*”, *Nature*, 397, pp. 186-190.
24. Anderson J. and Gonzalez J. (2000), “*H. pylori* infection: review of the guideline for diagnosis and treatment”, *Geriatrics*, 55(6), pp. 44-49.
25. Bae E. A., Han M. J., Kim N. J. and Kim D. H. (1998), “Anti-*Helicobacter pylori* activity of herbal medicines”, *Biol Pharm Bull*, 21(9), pp. 990-2.28.
26. Bartholomew J. W. and Mittwer T. (1952), “The Gram Stain”, *Microbiol. Mol Biol. Rev.*, 16(1), pp. 1-29.
27. Bing L., Wen W. J., Lin L., Ling C. and Xi L. X. (2005), “Extraction of Quercetin from Onion”, *Food Sci.*, 26(4), pp. 137-141.
28. Binh T. T., Shiota S, Tung N. L., Dung D. Q. H., Hai H. H., Long T., Dung T. T., Fujioka T. and Yamaoka Y. (2013), “The incidence of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Vietnam”, *J. Clin. Gastroenterol.*, 47(3), pp. 233-238.
29. Bladt and Sabine (1996), *Plant drug analysis a thin layer chromatography atlas*, Springer.
30. Blaser and David A. (2006), “Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3), pp. 732-737.

31. Bondarenco V. M., Chervinets V. M. and Vorobyev A. A. (2003), “Role of persisting opportunistic bacteria in the pathogenesis of the gastric and duodenal ulcer”, *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.*, 4, pp. 11-16.
32. Boyanova L., Mitov I. (2010), “Geographic map and evolution of primary *Helicobacter pylori* resistance to antibacterial agents”, *Expert. Rev. Anti. Infect Ther.*, 8(1), pp. 59-70.
33. Brown J. C., Wang J., Kasman L., Jiang X. and Heley-Zitlin V. (2011), “Activities of muscadine grape skin and quercetin against *Helicobacter pylori* infection in mice”, *Appl. Microbiol.*, 110(1), pp. 139-46.
34. Caliskan R., Tokman H. B., Erzin Y., Saribas S., Yuksel P., Bolek B. K., Sevuk E. O., Demirci M., Yilmazli O., Akgul O., Kalayci F., Cakan H., Salih B., Bal K. and Kocazeybek B. (2015), “Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey”, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 48(3), pp. 278-84.
35. Castillo J. I., González V., Jaime H. A., Martínez G., Linares E., Bye R. and Romero I. (2009), “Anti-*Helicobacter pylori* activity of plants used in Mexican traditional medicine for gastrointestinal disorders”, *J. Ethnopharmacol.*, 122(2), pp. 402-405.
36. Cave D. R. (1999), “*Helicobacter pylori*: Epidemiology and pathogenesis, clinical practice of gastroenterology”, *Curr. Medicine*, 36(1), pp. 249-254.
37. Chalya P. L., Mabula J. B., Koy M., McHembe M. D., Jaka H. M., Kabangila R., Chandika A. B. and Gilyoma J. M. (2011), “Clinical profile and outcome of surgical treatment of perforated peptic ulcers in Northwestern Tanzania: A tertiary hospital experience”, *World J. Emer. Surg.*, 26, pp 6-31.
38. Chung J. G. (1998) “Inhibitory actions of glycyrrhizic acid on arylamine N-acetyltransferase activity in strains of *Helicobacter pylori* from peptic ulcer patients”, *Drug. Chem. Toxicol.*, 21(3), pp. 355-70.

39. Farshad S., Japoni A., Shahidi M. A., Hosseini M. and Alborzi A. (2011), “An improvement in isolation and preservation of clinical strains of *Helicobacter pylori*”, *Trop. Gastroenterol.*, 32(1), pp 36-40.
40. Francesco V. D., Giorgio F., Hassan C., Manes G., Vannella L., Panella C., Lerardi E. and Zullo A. (2010), “Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review”, *J. Gastrointestin. Liver. Dis.*, 19(4), pp. 409-414.
41. Fukai T., Marumoa A., Kaitoub K., Kanda T., Teradab S. and Nomura T., (2002), “Anti-*Helicobacter pylori* flavonoids from licorice extract”, *Life Sci.*, 71(12), pp. 1449–146
42. Geis G., Suerbaum S., Forsthoff B., Lying H. and Opferkuch W. (1993), “Ultrastructure and biochemical studies of the flagellar sheath of *Helicobacter pylori*”, *J. Med. Microbiol.*, 38(5), pp. 371–377.
43. Ghotaslou R., Leylabadlo H. E., Asl Y. M. (2015), “Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review”, *World J. Methodol.*, 5(3), pp. 164-174.
44. Goodwin C. S., Armstrong J. A., Chilvers T., Peters M., Collins M. D., Sly L., Mc Connel W. and Harper W. E. S. (1989), “Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. Nov. and *Helicobacter mustelae* comb. Nov., respectively”, *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 39, pp. 397-405.
45. Gribbon E. M., Cunliffe W. J. and Holland K. T. J. (1993), “Interaction of *Propionibacterium acnes* with skin lipids in vitro”, *Gen. Microbiol.*, 139(8), pp. 1745-51.
46. Gupta H., Jyothi Y., Vamsee V. A. and Deepika B. (2015), “Pharmacodynamic interaction of *Coccinia indica* with omeprazole in experimentally induced ulcers in rats”, *RJPBCS*, 6(4), pp.735-748.
47. Jemal A., Bray F., Center M. M., Ferlay J., Ward E. and Forman D. (2011). “Global cancer statistics”, *CA: A Cancer J. Clin.*, 61(2), pp. 69-90.

48. Jung J., Choi J. S. and Jeong C. S. (2014), “Inhibitory activities of palmatine from *Coptis chinensis* against *Helicobacter pylori* and gastric damage”, *Toxicol. Res.*, 30(1), pp. 45-48.
49. Kelley S. M., Crampton J. R. and Hunter J. O. (1993), “*Helicobacter pylori* increases gastritis antral mucosa pH”, *Dig. Dis. Sci.*, 38(1), pp. 129-31.
50. Koido S., Odahara S., Mitsunaga M., Aizawa M., Itoh S., Uchiyama K., Komita H., Satoh K., Kuniyasu Y., Yamane T. and Ohkusa T. (2008), “Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Comparison with gold standard”, *Rinsho. Byori.*, 56(11), pp. 1007-1013.
51. Kulkarni S. J., Maske K. N., Budre M. P. and Mahajan R. P. (2012), “Extraction and purification of curcuminoids from Turmeric (*curcuma lonnga L.*), *Int. J. Pharmacol. Pharmaceutic. Technol.*, 1(2), pp 2277-3436.
52. Kurata J. H. and Nogawa A. N. (1997), “Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori* and smoking”, *J. Clin. Gastroenterol.*, 24, pp. 2-17.
53. Lam S. K. and Talley N. J. (1998), “*Helicobacter pylori* consensus: Report of the 1997 Asia Pasific consesus conference on management of *Helicobacter pylori* infection”, *Gastroenterol. Hepatol.*, 13, pp. 1-12.
54. Lui S. Y., Yeoh K. G. and Ho B. (2003), “Metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* is more prevalent in patients with nonulcer dyspepsia than in peptic ulcer patients in a multiethnic Asian population”, *J. Clin. Microbiol.*, 41(11), pp. 5011-4.
55. Ma F., Chen Y., Li J., Qing H. P., Wang J. D., Zhang Y. L., Long B. G. and Bai Y. (2010), “Screening test for anti-*Helicobacter pylori* activity of traditional Chinese herbal medicines”, *World J. Gastroenterol.*, 16(44), pp. 5629-5634.
56. Mahady G. B., Bhamarapravati S., Bolanle A. A., Doyle B., Locklear T., Slover C. and Susan L. P. (2006), “Traditional Thai Medicines inhibit *Helicobacter pylori* in vitro and in vivo: Support for ethnomedical use”, *Ethn. Res. Appl.*, 4, pp. 159-165.

57. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A., Atherton J., Axon A. T., Bazzoli F., Gensini G. F., Gisbert J. P., Graham D. Y., Rokkas T., El-Omar E. M., Kuipers E. J. and European Helicobacter Study Group (2012), "Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report", *Gut.*, 61(5), pp. 646-664.
58. Mancheno J. M., Pernas M. A., Martinez M. J., Ochoa B., Rua M. L. and Hermoso J. A. (2003), "Structural insights into the lipase/esterase behavior in the *Candida rugosa* lipases family: crystal structure of the lipase 2 isoenzyme at 1.97Å resolution", *J. Mol. Biol.*, 332(5), pp. 1059-1069.
59. Marshall B. and Warren J. R. (1984), "Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration", *Lancet*, 1(8390), pp. 1311-15.
60. Mathers C. and Pinto C. B. (2006), *Global burden of cancer in the year 2000: Version 1 estimates*, Global Burden of Disease 2000.
61. O'Connor A., Taneike I., Nami A., Fitzgerald N., Ryan B., Breslin N., O'Connor H., McNamara D., Murphy P. and O'Morain C. (2013), "*Helicobacter pylori* resistance rates for levofloxacin, tetracycline and rifabutin among Irish isolates at a reference centre", *Ir. J. Med. Sci.*, 182(4), pp. 693-5.
62. Pignatalli. B, Bancel. J, Malaveille C., Calmels S., Correa P., Patricot L.M., Laval M., Lyandrat N., Ohshima H. (1998), "Inducible nitric oxide synthase anti-oxidant enzymes and *Helicobacter pylori* infection in gastritis and gastric precancerous lesions in humans", *Eur. J. Cancer Prev.*, 7(6), pp. 437-47.
63. Ruiz C. R. (2005), *Microbial lipases with interest in biotechnology and infectious diseases: isolation, characterization and inhibition by natural substances*, Thesis Doctoral, Barcelona University.
64. Ruiz C. R., Falcocchio S., Pastor FI., Sas L. and Diaz P. (2007), "*Helicobacter pylori* EstV: identification, cloning, and characterization of the first lipase

- isolated from an epsilon-proteobacterium”, *Appl. Environ. Microbiol.*, 73(8), pp. 2423-31.
65. Siegel R., Ma. J., Zou Z. and Jemal A. (2014), “Cancer statistics”, *CA: A Cancer J. Clin.*, 64(1), pp. 9-29.
 66. Slomiany B. L., Nishikawa H., Piotrowski J., Okazaki K. and Slomiany A. (1989), “Lipolytic activity of *Campylobacter pylori*: effect of sofalcon”, *Digestion*, 43(1-2), pp. 33-40.
 67. Sonnenberg A. (2007), “Time trends of ulcer mortality in Europe”, *Gastroenterology*, 132(7), pp. 2320-7.
 68. Suerbaum S. and Michetti P. (2002), “*Helicobacter pylori* infection”, *N. Engl. J. Med.*, 347(15), pp. 1175-1186
 69. Sugimoto M., Wu J. Y., Abudayyeh S., Hofman J., Brahem H., Al-Khatib K., Yamaoka Y. and Gramham D. Y. (2009) “Unreliability of result of PCR detection of *Helicobacter pylori* in clinical or environmental samples”, *J. Clin. Microbiol.*, 47(3), pp. 738-42.
 70. Sung J. J. Y., Kuipers E. J. and El-Serag H. B. (2009), “Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease”, *Alimenta. Pharmacol. & Therapeutics*, 29(9), pp. 9938-946
 71. Vakil N.(2005), “*Helicobacter pylori*: factors affecting eradication and recurrence”, *Am. J. Gastroenterol.*, 100(11), pp. 2393-4.
 72. Wang Y. C. and Huang T. L. (2005), “Screening of anti-*Helicobacter pylori* herbs deriving from Taiwanese of medicinal plants”, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 43(2), pp. 295-300.
 73. Warren J. R. and Marshall B. (1983), “Unidentified curved bacilli on gastric eithelium in active chronic gastritis”, *Lancet*, 1(8336), pp. 1273-5.
 74. World Health Organization (2011), *The World medicines situation 2011: Traditional medicines: global situation, issues and challenges*, Geneva.
 75. Wu H., Shi X. D., Wang H. T. and Liu J. X. (2000), “Resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole, tetracycline and amoxycillin”, *J. Antimicrob. Chemothe.r.*, 46(1), pp. 121-3.

76. Zaidi S. F., Muhammad J. S., Usmanhani K. and Sugiyama T. (2015),
“Review: Pharmacological ins and outs of medicinal plants against
Helicobacter pylori: A review”, *Pak J. Pharm. Sci.*, 28(3), pp. 11171-6.
77. Zaidi S. F., Yamada K., Kadowaki K., Usmanhani K., Sugiyama T. (2009),
“Bactericidal activity of medicinal plants, employed for the treatment of
gastrointestinal ailments, against *Helicobacter pylori*”, *J. Ethnopharmacol.*,
121(2), pp. 286-291.

WEBSITE

78. <http://benhdaudaday.vn/>
79. <http://www.cdd.com.au/pages/disease/>
80. <http://www.dreamstime.com/>
81. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
82. <http://www.hopkinsmedicine.org/>
83. <http://www.suckhoedoisong.vn/>

