

SÀNG LỌC VÀ ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HẠ ĐƯỜNG HUYẾT CỦA MỘT SỐ DƯỢC LIỆU Ở VIỆT NAM

Vũ Đức Lợi^{1*}, Nguyễn Xuân Tùng², Lê Hồng Dương²

Tóm tắt

Mục tiêu: Sàng lọc hoạt tính ức chế enzyme protein tyrosin phosphatase 1B (PTP1B) của sáu loại cây thuốc tại Việt Nam và đánh giá tác dụng hạ đường huyết *in vivo* của cao chiết dược liệu có khả năng ức chế enzyme tốt nhất.

Phương pháp nghiên cứu: Dược liệu được chiết bằng ethanol 70%. Cao chiết được đánh giá tác dụng ức chế enzyme PTP1B *in vitro*. Tác dụng hạ đường huyết *in vivo* được tiến hành trên mô hình chuột đái tháo đường gây ra bởi streptozocin.

Kết quả: Cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng thể hiện khả năng ức chế enzyme PTP1B mạnh nhất với giá trị IC₅₀ là 8,34 ± 2,36 µg/mL khi so sánh với chất đối chứng dương acid ursolic (IC₅₀ = 0,52 ± 0,04 µg/mL). Việc sử dụng cao chiết với liều 500 mg/kg và 1000 mg/kg làm giảm đáng kể nồng độ glucose máu và không ảnh hưởng đến trọng lượng, các chỉ số lipid của chuột thực nghiệm. **Kết luận:** Kết quả nghiên cứu cho thấy tiềm năng phát triển các sản phẩm hỗ trợ điều trị bệnh đái tháo đường từ cao chiết cây thài lài trắng.

Từ khóa: Hạ đường huyết; Đái tháo đường tít 2; Thài lài trắng; PTP1B.

SCREENING AND EVALUATION OF ANTIDIABETIC ACTIVITY OF SEVERAL MEDICINAL PLANTS IN VIETNAM

Abstract

Objectives: To screen the protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) enzyme inhibitory activity of six medicinal plants in Vietnam and evaluate the glucose-lowering effect *in vivo* of the medicinal plant extract with the best enzyme inhibitory activity. **Methods:** Medicinal plants were extracted with ethanol 70% and were evaluated for their PTP1B enzyme inhibitory effect *in vitro*. The *in vivo* experiment was performed in a streptozocin-induced diabetic mice model.

¹Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam

²Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Vũ Đức Lợi (ducloi82@gmail.com)

Ngày nhận bài: 14/9/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 20/10/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48.513>

Results: The extract from the aerial parts of *Commelina diffusa* showed the highest PTP1B enzyme inhibition with an IC_{50} value of $8.34 \pm 2.36 \mu\text{g/mL}$ compared to positive control (ursolic acid, $IC_{50} = 0.52 \pm 0.04 \mu\text{g/mL}$). This extract at doses of 500 mg/kg and 1000 mg/kg significantly reduced blood glucose levels and did not affect the weight and lipid profile of experimental mice. **Conclusion:** There is a high potential for developing products supporting diabetes treatment from the extract of *Commelina diffusa*.

Keywords: Hypoglycemic; Type 2 diabetes; *Commelina diffusa*; PTP1B.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường là một trong những bệnh không lây nhiễm phổ biến nhất trên toàn cầu và là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến các bệnh tim mạch, mù lòa, suy thận và cắt cụt chi [1]. Đái tháo đường týp 2, còn được gọi là đái tháo đường không phụ thuộc insulin chịu trách nhiệm cho 90 - 95% tất cả các trường hợp đái tháo đường [1]. Nhìn chung, các biện pháp điều trị đái tháo đường bằng thuốc thông thường hiện nay vẫn còn các nhược điểm như chi phí cao, gây hạ đường huyết nghiêm trọng, tăng cân, hiệu quả điều trị thấp do chế độ dùng thuốc không phù hợp hoặc không hiệu quả, nhiều tác dụng phụ do chuyển hóa thuốc, thiếu tính đặc hiệu, độ tan và tính thấm thấp [2]. Vì vậy, nghiên cứu và phát triển các loại thuốc hạ đường huyết có nguồn gốc từ thiên nhiên, đặc biệt là các cây thuốc đã được sử dụng rộng rãi trong y học cổ truyền là vô cùng cần thiết.

Từ xa xưa, tài nguyên cây thuốc đóng vai trò quan trọng trong việc chăm sóc sức khỏe, đặc biệt ở các nước có truyền thống sử dụng dược liệu. Việt Nam là một nước có nguồn thực vật phong phú với khoảng 12000 loài; trong đó, đã thống kê được 3850 loài được sử dụng làm thuốc thuộc 309 họ [3]. Đa phần các cây thuốc mọc tự nhiên, có khả năng sinh trưởng, phát triển mạnh, dễ thích nghi với điều kiện khí hậu thổ nhưỡng và cho thu hoạch nhanh chóng [3]. Do đó, tiềm năng cho việc phát triển nguồn nguyên liệu và tạo ra sản phẩm chăm sóc sức khỏe nói chung và điều trị bệnh đái tháo đường nói riêng từ dược liệu là rất lớn. Tuy nhiên, nhiều loại thảo dược chưa được nghiên cứu một cách đầy đủ, có hệ thống về mặt khoa học cũng như hoạt tính sinh học. Trên cơ sở đó, nghiên cứu này được tiến hành nhằm: *Sàng lọc hoạt tính ức chế enzyme PTP1B của cao chiết ethanol 70% từ*

sáu loại dược liệu và đánh giá tác dụng hạ đường huyết *in vivo* trên mô hình chuột mắc đái tháo đường do streptozocin của cao chiết có hoạt tính ức chế tốt nhất.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng trong nghiên cứu bao gồm phần trên mặt đất cây thài lài trắng (*Commelina diffusa* Burm.f.), lá cây xoài (*Mangifera indica* L.), lá cây dâu tằm (*Morus alba* L.), thân cây chạch chiu (*Tetracera scandens* (L.) Merr.), lá cây đũa thơm (*Pandanus amaryllifolius*) và phần trên mặt đất cây qua lâu trứng (*Trichosanthes ovigera* Blume). Các loại cây thuốc được thu hái vào tháng 10 năm 2022 tại tỉnh Nam Định. Mẫu nghiên cứu được giám định tên khoa học bởi ThS. Nghiêm Đức Trọng (Trường Đại học Dược Hà Nội) và ThS. Nguyễn Thúc Thu Hương (Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội). Các mẫu tiêu bản được lưu giữ tại Bộ môn Dược liệu và Dược học cổ truyền, Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội.

Các hóa chất, phụ liệu được sử dụng trong nghiên cứu bao gồm: Protein tyrosin phosphatase 1B (PTP1B)

(BIOMOL International, Mỹ); *p*-nitrophenyl phosphat (*p*NPP), ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), dithiothreitol, streptozocin (Sigma-Aldrich, Mỹ); dimethyl sulfoxid, natri clorid, natri hydroxid, natri citrat (Merck, Đức); gliclazid (Servier, Pháp); ethanol tuyệt đối (Shouguang, Trung Quốc); nước cất một lần.

Chuột nhắt trắng sử dụng trong thử nghiệm đánh giá tác dụng hạ đường huyết *in vivo* của cao chiết dược liệu do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp.

2. Phương pháp nghiên cứu

* Phương pháp xử lý mẫu và chiết xuất:

Quy trình xử lý mẫu và chiết xuất được tiến hành theo phương pháp đã được mô tả trong nghiên cứu trước đây của chúng tôi với một số thay đổi [4]. Cụ thể, sau khi định danh, mẫu thực vật được rửa sạch, cắt thành các đoạn nhỏ và sấy khô ở nhiệt độ 55°C. Quá trình chiết xuất được thực hiện bằng cách ngâm 1,5kg từng mẫu dược liệu trong khoảng 5,0L dung môi ethanol 70% tại nhiệt độ phòng trong vòng 24 giờ. Quy trình này được thực hiện lặp lại 3 lần. Gộp các dịch chiết, lọc và cô quay chân không dưới áp suất giảm thu

được 156,2g cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng; 114,6g cao chiết lá xoài; 108,1g cao chiết lá dâu tằm; 152,7g cao chiết thân cây chắc chùi; 117,0g cao chiết lá dứa thơm và 174,5g cao chiết phần trên mặt đất cây qua lâu trứng.

* *Phương pháp đánh giá tác dụng ức chế enzyme PTP1B:*

Trong nghiên cứu này, thử nghiệm ức chế enzyme PTP1B được thực hiện theo phương pháp được mô tả bởi Nguyen PH và CS với một số thay đổi [5]. Cụ thể, hoạt tính ức chế enzyme được tiến hành bằng cách sử dụng *p*-nitrophenyl phosphat (*p*NPP) làm cơ chất. Dung dịch đệm chứa 0,1 M NaCl, 1mM ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), 1 mM dithiothreitol (DTT) và 50mM citrat (pH 6,0) được sử dụng cho toàn bộ thử nghiệm. Mẫu thử và mẫu chứng dương được pha loãng trong dimethyl sulfoxid (DMSO) thành dãy các nồng độ khác nhau. Đối với mỗi phép thử, 10 μ L mẫu thử chứa cao chiết của các loại dược liệu ở các nồng độ khác nhau hoặc mẫu chứng dương được trộn với 20 μ L dung dịch enzyme (0,1 μ g/mL), 40 μ L dung dịch cơ chất (2mM *p*NPP) và 130 μ L dung dịch đệm trong đĩa 96 giếng. Sau đó, ủ hỗn hợp trong vòng 30 phút ở 37°C. Mẫu thử nghiệm chỉ chứa DMSO, enzyme, cơ

chất và dung dịch đệm được sử dụng làm mẫu đối chứng. Kết thúc phản ứng bằng cách thêm 10 μ L NaOH 1 M. Xác định lượng *p*-nitrophenol tạo ra do quá trình phosphoryl hóa *p*NPP bằng cách đo độ hấp thụ quang tại bước sóng 405nm bằng máy quang phổ Microplate (xMark, Bio-Rad). Tất cả các thí nghiệm được tiến hành ba lần. Acid ursolic được sử dụng làm chứng dương. Tỷ lệ phần trăm ức chế hoạt độ enzyme PTP1B được tính theo công thức:

$$I (\%) = \frac{A_C - A_T}{A_C} \times 100$$

Trong đó:

I (%): Phần trăm ức chế hoạt độ enzyme PTP1B;

A_C: Độ hấp thụ của mẫu đối chứng;

A_T: Độ hấp thụ của mẫu thử.

Giá trị IC₅₀ (nồng độ ức chế 50%) được tính toán bằng phân tích hồi quy với việc đo hoạt tính ức chế ở các nồng độ khác nhau.

* *Phương pháp đánh giá tác dụng hạ đường huyết in vivo:*

Tác dụng hạ đường huyết *in vivo* được đánh giá trên mô hình thực nghiệm gây đái tháo đường ở chuột bằng streptozocin (STZ) [6]. Chuột nhắt trắng khỏe mạnh được phân chia ngẫu nhiên thành năm nhóm gồm 10 con mỗi nhóm. Cho chuột nhịn đói qua

đêm và tiến hành lấy máu từ tĩnh mạch đuôi chuột để định lượng glucose máu lần 1 trước khi bắt đầu tham gia nghiên cứu. Chuột ở nhóm 1 được nuôi bằng chế độ ăn bình thường (NFD), trong khi chuột ở các nhóm khác được cho ăn bằng chế độ giàu chất béo (HFD) trong 8 tuần liên tục. Sau 8 tuần, tiến hành định lượng glucose máu lần 2 ở tất cả chuột thí nghiệm. Chuột ở nhóm 2 - 5 được gây tăng đường huyết bằng cách tiêm 100 mg/kg streptozocin. Trong khi đó, chuột ở nhóm 1 được tiêm dung dịch đệm natri citrat (pH 4,5). Sau 72 giờ kể từ khi tiêm STZ và dung dịch đệm, tiến hành định lượng glucose máu lần 3. Mức đường huyết được đo bằng máy đo đường huyết (ACON Biotech, Mỹ) và được biểu thị bằng mmol/L. Những con chuột mắc đái tháo đường sau khi tiêm STZ biểu hiện mức glucose huyết lúc đói bằng hoặc lớn hơn 10 mmol/L được đưa vào nghiên cứu. Sau đó, chuột được uống nước cất, thuốc chứng hoặc mẫu thử với các liều lượng khác nhau mỗi ngày một lần trong 14 ngày [7], cụ thể như sau:

Nhóm 1 (chứng sinh lý): Chế độ ăn NFD + tiêm dung dịch đệm natri citrat pH 4,5 + uống nước cất.

Nhóm 2 (chứng bệnh): Chế độ ăn HFD + tiêm STZ liều 100 mg/kg + uống nước cất.

Nhóm 3 (chứng dương): Chế độ ăn HFD + tiêm STZ liều 100 mg/kg + uống gliclazid liều 80 mg/kg/ngày.

Nhóm 4 (mẫu thử 1): Chế độ ăn HFD + tiêm STZ liều 100 mg/kg + uống cao chiết liều 500 mg/kg/ngày.

Nhóm 5 (mẫu thử 2): Chế độ ăn HFD + tiêm STZ liều 100 mg/kg + uống cao chiết liều 1000 mg/kg/ngày.

Để xác định hoạt tính hạ đường huyết của cao chiết dược liệu, sau khi nhịn ăn qua đêm, lấy máu toàn phần từ đuôi chuột và tiến hành định lượng mức đường huyết lúc đói của chuột tại thời điểm T_0 (chưa uống thuốc), T_1 (sau 1 tuần uống thuốc) và T_2 (sau 2 tuần uống thuốc). Đồng thời, tiến hành xác định các chỉ số lipid bao gồm cholesterol toàn phần, lipoprotein cholesterol tỷ trọng thấp (LDL-C), lipoprotein cholesterol tỷ trọng cao (HDL-C) và triglycerid trong máu chuột sau khi kết thúc thử nghiệm bằng bộ kit chẩn đoán (Erba, Đức).

** Xử lý số liệu:*

Các dữ liệu được biểu diễn ở dạng $\bar{X} \pm SD$ (SD: Độ lệch chuẩn). Số liệu được xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 23.0, sử dụng Test one way ANOVA, hậu kiểm Tukey. Sự khác biệt giữa các nhóm được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Hoạt tính ức chế enzyme PTP1B

Tác dụng ức chế enzyme PTP1B của sáu loại dược liệu khảo sát được trình bày cụ thể trong bảng 1.

Bảng 1. Tác dụng ức chế enzyme PTP1B của các mẫu cao chiết dược liệu.

Mẫu cao chiết	Giá trị IC ₅₀ (µg/mL)
Phần trên mặt đất cây thài lài trắng	8,34 ± 2,36
Lá xoài	> 200
Lá dâu tằm	181,82 ± 23,04
Thân cây chạch chiu	9,64 ± 2,38
Lá dứa thơm	> 200
Phần trên mặt đất cây qua lâu trứng	> 200
Acid ursolic (Chất đối chứng)	0,52 ± 0,04

Kết quả khảo sát cho thấy cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng có khả năng ức chế enzyme PTP1B mạnh nhất với giá trị IC₅₀ nhỏ nhất là 8,34 ± 2,36 µg/mL; sau đó là cao chiết thân cây chạch chiu với giá trị IC₅₀ là 9,64 ± 2,38 µg/mL. Cao lá dâu tằm thể hiện hoạt tính ức chế enzyme PTP1B trung bình (IC₅₀ = 181,82 ± 23,04 µg/mL). Trong khi đó, cao chiết lá dứa thơm, cao chiết lá xoài và cao chiết phần trên mặt đất cây qua lâu trứng hầu như không có tác dụng ức chế enzyme PTP1B tại nồng độ khảo sát với giá trị IC₅₀ > 200 µg/mL. Cùng với các mẫu thử, tiến hành với mẫu chứng dương là acid ursolic thu được giá trị IC₅₀ là 0,52 ± 0,04 µg/mL. Dựa trên các kết quả này, cao chiết phần trên mặt đất

cây thài lài trắng được lựa chọn để đánh giá tác dụng hạ đường huyết trên *in vivo*.

PTP1B là một loại enzyme nội bào được tìm thấy trong các mô nhắm mục tiêu insulin như gan, cơ và mỡ. Enzyme này đóng vai trò chính là chất điều hòa âm tính trong quá trình truyền tín hiệu insulin bằng cách vô hiệu hóa thụ thể insulin. Do đó, ức chế PTP1B là một chiến lược điều trị tiềm năng cho tình trạng kháng insulin ở những bệnh nhân mắc đái tháo đường týp 2. Bên cạnh đó, do tham gia điều hòa âm tính con đường tín hiệu leptin gây ra tình trạng rối loạn chuyển hóa và béo phì, việc ức chế enzyme PTP1B còn có thể làm giảm béo phì - một nguy cơ chủ yếu của bệnh đái tháo đường [8].

2. Tác dụng hạ đường huyết *in vivo*

Ảnh hưởng của cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng đến trọng lượng của chuột thí nghiệm được trình bày chi tiết trong bảng 2.

Bảng 2. Trọng lượng chuột ở các nhóm nghiên cứu tại các thời điểm khảo sát.

Nhóm thử nghiệm	Trọng lượng chuột (g)			
	Trước khi ăn chế độ giàu chất béo	Sau khi ăn chế độ giàu chất béo	Sau khi tiêm streptozocin	Sau khi điều trị
Nhóm chứng sinh lý (1)	180,0 ± 14,3 ^a	244,0 ± 19,6 ^{a,*}	260,7 ± 21,1 ^{a,*,#}	278,4 ± 22,2 ^{a,*,#}
Nhóm chứng bệnh (2)	179,4 ± 14,2 ^a	250,9 ± 17,3 ^{a,*}	251,4 ± 17,8 ^{a,*,#}	243,4 ± 20,2 ^{a,*,#}
Nhóm chứng dương (gliclazid 80 mg/kg) (3)	180,8 ± 15,1 ^a	249,6 ± 19,3 ^{a,*}	249,6 ± 21,1 ^{a,*,#}	250,1 ± 22,3 ^{a,*,#}
Nhóm thử 1 (cao chiết liều 500 mg/kg) (4)	182,2 ± 14,6 ^a	250,1 ± 21,0 ^{a,*}	251,3 ± 21,6 ^{a,*,#}	252,2 ± 21,3 ^{a,*,#}
Nhóm thử 2 (cao chiết liều 1000 mg/kg) (5)	180,5 ± 14,6 ^a	250,4 ± 16,7 ^{a,*}	248,9 ± 17,5 ^{a,*,#}	257,1 ± 22,3 ^{a,*,#}

* $p < 0,01$ khi so sánh với thời điểm trước khi ăn chế độ giàu chất béo;

$p > 0,05$ khi so sánh với thời điểm sau khi ăn chế độ giàu chất béo; các chữ cái khác nhau trên cùng một cột biểu diễn sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Kết quả thực nghiệm cho thấy sau chế độ ăn giàu chất béo, trọng lượng chuột ở tất cả các nhóm đều tăng rõ rệt ($p < 0,01$). Tuy nhiên, sau khi tiêm STZ và sau thời gian điều trị, trọng lượng chuột ở từng nhóm có sự thay đổi nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Bên cạnh đó, trọng lượng

chuột ở các nhóm khác nhau cũng không có sự khác biệt về mặt thống kê. Kết quả này đã chứng minh việc sử dụng cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng không ảnh hưởng đến trọng lượng của chuột thí nghiệm.

Trong nghiên cứu này, tác dụng hạ đường huyết *in vivo* của cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng được đánh giá trên mô hình chuột mắc đái tháo đường tít 2 gây ra bởi streptozocin. Đây là một mô hình thí nghiệm được sử dụng rộng rãi; trong đó, bệnh tiểu đường được phát triển trong khoảng 1 - 2 ngày. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng việc tiêm STZ làm tăng đáng kể mức glucose huyết so với bình thường. Cơ chế của

bệnh đái tháo đường do tiêm STZ có thể được giải thích là do STZ có khả năng gắn vào thụ thể vận chuyển glucose và tích tụ trong tế bào β của tụy. Sau đó, STZ có thể phá hủy tế bào β bằng cách alkyl hóa ADN và làm cạn kiệt mức nicotinamid adenin dinucleotid. Ngoài ra, STZ còn có khả năng tạo ra chất tự kháng nguyên decarboxylase gây ra phản ứng miễn dịch và viêm, dẫn đến sự xâm nhập viêm của các tế bào lympho T tự miễn dịch trong đảo tụy và làm hỏng tế bào β . Sự phá hủy tế bào β tuyến tụy sẽ làm giảm nồng độ insulin huyết thanh; từ đó, làm tăng mức glucose huyết trong mô hình chuột mắc đái tháo đường tít 2 [9].

Bảng 3. Tác dụng của cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng đối với nồng độ glucose máu (mmol/L) ở chuột mắc đái tháo đường gây ra bởi STZ.

Nhóm thử nghiệm	Nồng độ glucose máu (g)		
	Ngày 0	Ngày 7	Ngày 14
Nhóm chứng sinh lý (1)	4,6 ± 0,5 ^{a,*}	4,6 ± 0,5 ^{a,*}	4,5 ± 0,5 ^{a,*}
Nhóm chứng bệnh (2)	13,6 ± 0,6 ^{b,*}	13,6 ± 0,6 ^{b,*}	13,5 ± 1,0 ^{b,*}
Nhóm chứng dương (gliclazid 80 mg/kg) (3)	13,5 ± 1,1 ^{b,*}	11,6 ± 0,9 ^{b,*}	9,1 ± 1,3 ^{c,#}
Nhóm thử 1 (cao chiết liều 500 mg/kg) (4)	13,7 ± 1,0 ^{b,*}	12,5 ± 1,2 ^{b,*}	10,5 ± 1,0 ^{c,#}
Nhóm thử 2 (cao chiết liều 1000 mg/kg) (5)	13,2 ± 1,2 ^{b,*}	12,1 ± 0,7 ^{b,*}	9,9 ± 0,5 ^{c,#}

Các ký hiệu khác nhau trên cùng một cột hoặc một hàng biểu diễn sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3 mô tả nồng độ glucose máu của nhóm chuột không mắc đái tháo đường và các nhóm chuột mắc đái tháo đường. Có thể thấy mức glucose máu của các nhóm chuột mắc đái tháo đường do tiêm STZ cao hơn rõ rệt khi so sánh với nhóm chuột bình thường (nhóm chứng sinh lý). Bên cạnh đó, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với nồng độ glucose máu giữa các nhóm chuột mắc đái tháo đường trước khi được điều trị. Sau 7 ngày điều trị, nồng độ glucose máu của các nhóm điều trị bằng gliclazid và cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng có giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê khi so sánh với thời điểm trước khi điều trị ($p > 0,05$). Sau 14 ngày điều trị, nhóm chuột được điều trị bằng gliclazid có mức glucose máu giảm có ý nghĩa thống kê so với trước khi được điều trị ($p < 0,05$). Tương tự, việc sử dụng lặp lại mỗi ngày cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng ở cả hai liều lượng là 500 mg/kg và 1000 mg/kg (nhóm 4 và 5) đều có tác dụng làm giảm mạnh nồng độ glucose máu ở chuột mắc đái tháo đường khi so sánh với nhóm chứng bệnh (nhóm 2) ($p < 0,05$). Tuy nhiên, mức glucose huyết ở các nhóm được điều trị bằng gliclazid hoặc cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng vẫn cao hơn đáng kể so với nhóm chứng sinh lý ($p < 0,05$) tại thời điểm ngày

thứ 14. Ngoài ra, khi so sánh nồng độ glucose máu giữa nhóm chứng dương (nhóm 3) và các nhóm thử sau khi kết thúc 14 ngày điều trị, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được ghi nhận ($p > 0,05$). Trong khi đó, không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ở nồng độ glucose máu giữa các chuột trong cùng một nhóm đối với nhóm chứng sinh lý và nhóm chứng bệnh tại tất cả các thời điểm khảo sát.

Gần đây, nhóm nghiên cứu của Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội đã phân lập một số hợp chất từ phân đoạn ethyl acetat của cây thài lài trắng bao gồm: *N-trans-feruloyltyramin*, 1,2-dihydro-6,8-dimethoxy-7-hydroxy-1-(3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl)- N^1, N^2 -bis-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-2,3-naphthalen dicarboxamid, *N-trans-p-coumaroyl-3',4'*-dihydroxyphenylethylamin, lyratol F, methyl gallat có tác dụng ức chế mạnh enzyme α -amylase và α -glucosidase. Đây là hai enzyme tham gia vào quá trình thủy phân, chuyển hóa carbohydrat thành các phân tử đường glucose nhỏ hơn. Do đó, việc ức chế hai enzyme này sẽ làm chậm sự hình thành glucose và làm giảm sự thẩm thấu glucose vào máu [4]. Như vậy, các hợp chất này có thể góp phần vào tác dụng hạ đường huyết chung của cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng.

Bảng 4. Tác dụng của cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng đối với các chỉ số lipid ở chuột mắc đái tháo đường gây ra bởi STZ sau khi kết thúc 14 ngày điều trị.

Nhóm thử nghiệm	Cholesterol toàn phần (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	Triglycerid (mmol/L)
Nhóm chứng sinh lý (1)	1,4 ± 0,3 ^a	1,0 ± 0,3 ^a	0,9 ± 0,3 ^a	1,5 ± 0,4 ^a
Nhóm chứng bệnh (2)	2,7 ± 0,2 ^b	1,1 ± 0,4 ^a	0,7 ± 0,2 ^a	1,9 ± 0,5 ^b
Nhóm chứng dương (gliclazid 80 mg/kg) (3)	2,2 ± 0,4 ^b	1,1 ± 0,4 ^a	0,6 ± 0,2 ^a	1,8 ± 0,6 ^b
Nhóm thử 1 (cao chiết liều 500 mg/kg) (4)	2,2 ± 0,3 ^b	1,2 ± 0,3 ^a	0,8 ± 0,1 ^a	1,8 ± 0,5 ^b
Nhóm thử 2 (cao chiết liều 1000 mg/kg) (5)	2,5 ± 0,4 ^b	1,0 ± 0,4 ^a	0,6 ± 0,3 ^a	1,7 ± 0,4 ^b

Các chữ cái khác nhau trên cùng một cột biểu diễn sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Đối với các chỉ số lipid, sự gia tăng có ý nghĩa thống kê đối với nồng độ cholesterol toàn phần và triglycerid ở các nhóm chuột đái tháo đường khi so sánh với nhóm chuột bình thường (nhóm chứng sinh lý) ($p < 0,05$) (Bảng 4). Trong khi đó, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với 2 chỉ số LDL-C và HDL-C giữa các nhóm thử nghiệm ($p > 0,05$). Sau khi kết thúc điều trị, tất cả các chỉ số lipid (cholesterol toàn phần, LDL-C, HDL-C, triglycerid) ở nhóm chuột đái tháo đường được điều trị bằng thuốc đối chứng (gliclazid 80 mg/kg) và hai

nhóm chuột đái tháo đường được điều trị bằng cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng (liều lượng 500 mg/kg và 1000 mg/kg) đều có sự thay đổi nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô chứng bệnh ($p > 0,05$). Điều đó chứng tỏ cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng không ảnh hưởng đến các chỉ số lipid ở mô hình chuột thực nghiệm. Tuy nhiên, theo một nghiên cứu khác được thực hiện bởi Sule OJ và CS, cao chiết methanol từ cây thài lài trắng có tác dụng làm giảm đáng kể nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-C,

triglyceride và làm tăng rõ rệt nồng độ HDL-C khi so sánh với nhóm chứng bệnh trên mô hình chuột mắc bệnh cơ tim gây ra bởi doxorubicin [10]. Sự khác biệt này có thể là do sự khác nhau giữa 2 mô hình thử nghiệm, điều kiện thí nghiệm và loại cao chiết sử dụng.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã đánh giá được hoạt tính ức chế enzyme PTP1B của sáu loại dược liệu bao gồm phần trên mặt đất cây thài lài trắng, lá xoài, lá dâu tằm, thân cây chạch chùi, lá dứa thơm và phần trên mặt đất cây qua lâu trứng. Từ thực nghiệm đã xác định được cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng có hoạt tính tốt nhất với giá trị IC_{50} thu được là $8,339 \pm 2,354 \mu\text{g/mL}$. Tất cả sáu loại cây thuốc khảo sát đều đã được sử dụng từ lâu trong y học cổ truyền để điều trị bệnh đái tháo đường. Nghiên cứu này cũng cho thấy việc sử dụng cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng ở cả hai liều lượng 500 mg/kg và 1000 mg/kg có khả năng hạ đường huyết rõ rệt trên mô hình chuột đái tháo đường gây ra bởi STZ khi so sánh với chất đối chứng dương gliclazid ở liều 80 mg/kg. Ngoài ra, cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng không ảnh hưởng đến các chỉ số lipid và trọng lượng của chuột thí nghiệm. Kết quả này có ý nghĩa cho

việc nghiên cứu sâu hơn về cơ chế dược lý và thành phần hóa học của cao chiết phần trên mặt đất cây thài lài trắng để phân lập được các hoạt chất tiềm năng trong phòng, điều trị bệnh đái tháo đường. Bên cạnh đó, nghiên cứu đã cung cấp cơ sở khoa học cho việc sử dụng và làm tiền đề cho việc phát triển các sản phẩm chăm sóc sức khỏe dựa trên hoạt tính hạ đường huyết của cây thài lài trắng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 9th edition. 2019.
2. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: A review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother*. 2020; 131:110708. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708>.
3. Nguyen MH, Vu VD, Nguyen VS, Hoang VT, Nguyen HD, Pham NT, Than TH, Doan C. *Report on the review of Vietnam's wildlife trade policy*. CRES/FPD/UNEP/CITES/IUED. Hanoi, Vietnam. 2007.
4. Vu DL, Nguyen TVA, Nguyen TD, Dang VH, Le HD, Nguyen XT. Anti-diabetic effect of major compounds from *Commelina diffusa*. *Rev Bras Farmacogn*. 2023; 33(3):657-661. <https://doi.org/10.1007/s43450-023-00394-7>.

5. Nguyen PH, Yang JL, Uddin MN, Park SL, Lim SI, Jung DW, Williams DR, Oh WK. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors from *Morinda citrifolia* (Noni) and their insulin mimetic activity. *J Nat Prod.* 2013; 76(11):2080-2087. <https://doi.org/10.1021/np400533h>.
6. Hayashi K, Kojima R, Ito M. Strain differences in the diabetogenic activity of streptozotocin in mice. *Biol Pharm Bull.* 2006; 29(6):1110-1119. <https://doi.org/10.1248/bpb.29.1110>.
7. Pham QB, Nguyen DT, Vu VH, Pham TP, Pham QS, Duong VP, Phuong TT, Dinh TTH, Pham TVA. Antidiabetic activity of *Gomphogyne bonii* Gagnep. extract against high-fat diet and alloxan-induced type 2 diabetes in mice. *Evid Based Complementary Altern Med.* 2021; 8648209. <https://doi.org/10.1155/2021/8648209>.
8. Trinh BTD, Jäger AK, Staerk D. High-Resolution Inhibition Profiling Combined with HPLC-HRMS- SPE-NMR for Identification of PTP1B Inhibitors from Vietnamese Plants. *Molecules.* 2017; 22(7):1228. <https://doi.org/10.3390/molecules22071228>.
9. Furman BL. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Curr Protoc Pharmacol.* 2015; 70:5.47.1-5.47.20. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s70>.
10. Sule OJ, Arhoghro EM, Erigbali P. Cardioprotective effect of *Commelina diffusa* leaf extract on doxorubicin induced cardiomyopathy in rats. *World J Pharm Pharm Sci.* 2017; 6(9):200-211. <https://doi.org/10.20959/wjpps20179-10117>.