

CÁC CHẤT ỨC CHẾ ENZYME PTP1B PHÂN LẬP TỪ CÂY RÂU MÈO (*Orthosiphon stamineus* Benth.) Ở VIỆT NAM

PTP1B INHIBITORY CONSTITUENTS IN VIETNAM MEDICINAL PLANT *Orthosiphon stamineus* Benth.

Hoàng Đức Thuận¹, Nguyễn Phi Hùng², Nguyễn Thị Thảo³, Vũ Quốc Trung⁴, Phạm Quốc Long²

¹Trường Bồi dưỡng Cán bộ Giáo dục Hà Nội; hoangducthuan@bdhn.edu.vn

²Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam; nguyennphihung1002@gmail.com

³Trường Đại học Công nghiệp Hà Nội; nguyenthithao6895@gmail.com

⁴Trường Đại học Sư phạm Hà Nội; trungvq@hnue.edu.vn

Tóm tắt - Dịch chiết methanol tổng của phần trên mặt đất cây Râu mèo thu hái tại Thanh Trì, Hà Nội thể hiện hoạt tính ức chế enzyme Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) lên tới trên 65% tại nồng độ 30 µg/mL. Sử dụng phương pháp hoạt tính dẫn đường, bốn hợp chất bao gồm protocatechuic acid (1), *p*-hydroxybenzoic acid (2), caffeic acid (3) và methyl 3,4-dihydroxycinnamate (4) đã được phân lập và nhận dạng cấu trúc bằng các phương pháp phổ (NMR, IR, MS). Cả bốn hợp chất phân lập được được thử hoạt tính ức chế hoạt lực enzyme PTP1B in vitro, với ursolic acid được sử dụng là chất đối chứng dương. Cả bốn hợp chất (1-4) này đều thể hiện hoạt tính ức chế enzyme PTP1B với các giá trị IC₅₀ lần lượt là 29,59 ± 3,99, 24,75 ± 1,12, 27,05 ± 2,94 và 36,12 ± 0,89 µM. Ở thử nghiệm này, ursolic acid thể hiện giá trị IC₅₀ = 4,12 ± 0,09 µM.

Từ khóa - các chất ức chế enzyme PTP1B; cây Râu mèo; *Orthosiphon stamineus* Benth.; caffeic acid; ursolic acid.

1. Đặt vấn đề

Protein tyrosine phosphatase (PTP) cùng với các protein tyrosine kinases đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh hàng loạt các chức năng của tế bào, bao gồm cả sự tăng sinh, biệt hóa, và sự chết theo chu trình. PTPs khử quá trình phospho hóa dư lượng tyrosine của các protein và được coi là tác nhân điều chỉnh tiêu cực đến hoạt lực của insulin. Trong số các PTPs khác nhau, protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) đóng một vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh trọng lượng cơ thể, nội cân bằng lượng đường, bằng cách hoạt động như một bộ phận điều chỉnh ngược con đường dẫn truyền tín hiệu của insulin và leptin [1]. Sự biểu hiện quá mức của protein này dẫn tới việc ức chế các dẫn truyền tín hiệu của các cơ chất cảm thụ insulin, và việc tăng sự biểu hiện của enzyme này còn dẫn tới tình trạng kháng insulin trong cơ thể. Trong khi đó, các nghiên cứu trên cơ thể chuột đã được làm mất hoạt lực enzyme PTP1B cho thấy sự tăng đáng kể tính ứng dụng của insulin, chống lại tình trạng béo phì của cơ thể [2]. Do đó, việc tìm ra các tác nhân, đặc biệt là các tác nhân có nguồn gốc từ thiên nhiên, có khả năng ức chế hoạt lực của PTP1B hoặc làm giảm mức độ biểu hiện của enzyme này không những là một đích đến tiềm năng trong nghiên cứu phương pháp điều trị hiệu quả căn bệnh tiểu đường mà cả căn bệnh béo phì và các rối loạn về chuyển hóa [3].

Cây Râu mèo (Cat's whiskers), còn gọi là Râu mèo xoắn, cây Bông bạc, có tên khoa học là *Orthosiphon stamineus* Benth., thuộc họ Bạc hà (Lamiaceae) [4]. Ở Việt Nam, Râu mèo phân bố rải rác ở vùng đồng bằng và miền núi như: Lào Cai (Sa Pa), Cao Bằng, Thanh Hóa (Vĩnh Lộc), Hà Nội (Văn Điển, Ba Vi), Sơn La, Bắc

Abstract - The methanolic extract of the aerial part of a Vietnam medicinal plant *Orthosiphon stamineus* Benth. shows an inhibitory effect of over 65% inhibition on Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) enzyme at a concentration of 30 µg/mL. By using assay-guided isolation, four compounds including protocatechuic acid (1), *p*-hydroxybenzoic acid (2), caffeic acid (3) và methyl 3,4-dihydroxycinnamate (4) have been isolated and structurally identified through spectroscopic (NMR, IR, and MS) data analysis. All of the isolated compounds (1-4) are tested for their inhibitory effects on PTP1B enzyme activity. As a result, all of these isolated exhibited inhibitory effects on PTP1B with IC₅₀ have values of 29,59 ± 3,99, 24,75 ± 1,12, 27,05 ± 2,94, and 36,12 ± 0,89 µM, respectively. In this essay, ursolic acid shows an IC₅₀ value of 4,12 ± 0,09 µM.

Key words - PTP1B inhibitors; Cat's whiskers; *Orthosiphon stamineus* Benth.; caffeic acid; ursolic acid.

Giang, Lâm Đồng (Đà Lạt), Phú Yên (Tuy Hòa), Ninh Thuận (Phan Rang), Kiên Giang (Phước Quốc) ... [5]. Theo Đông y, Râu mèo có vị ngọt nhạt, tính mát, không độc; có tác dụng lợi tiểu, thanh nhiệt, trừ thấp, dùng làm thuốc lợi tiểu mạnh, thông mật, dùng trong bệnh sỏi thận, sỏi túi mật, viêm túi mật, dùng trị viêm thận cấp tính và mạn tính; viêm bàng quang; sỏi tiết niệu [6]. Một số các hợp chất gồm flavonoids và dẫn xuất của caffeic acid, đặc biệt là một số iso-pimarane diterpenes đã được tìm thấy là thành phần hóa học chính của loài [7].

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của các loài Râu mèo, trong đó phải kể đến các hoạt tính nổi trội như chống oxy hóa, kháng viêm, hạ huyết áp, ức chế sự phát triển của khối u, đặc biệt là tác dụng lợi tiểu sử dụng điều trị sỏi thận, sỏi tiết niệu, bàng quang [8]. Tuy nhiên, hiện chưa có bất kỳ nghiên cứu nào về thành phần hóa học liên quan đến hoạt tính ức chế enzyme PTP1B của cây Râu mèo được công bố cả ở Việt Nam và trên thế giới, các tác dụng sinh học hiện đại cũng chưa có nghiên cứu nào về loài Râu mèo của Việt Nam được công bố [9, 10]. Trong bài báo này, bốn hợp chất phân lập được từ phần trên mặt đất của cây Râu mèo được thử hoạt tính kháng PTP1B. Việc phân lập và nhận dạng cấu trúc các hợp chất bằng các phương pháp phổ cũng như việc xác định hoạt tính sinh học của các hợp chất phân lập được sẽ được thảo luận ở phần nội dung trong bài.

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên vật liệu và thiết bị nghiên cứu

Các phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H (500 MHz) và ¹³C (125 MHz) được đo trên máy quang phổ kế cộng

hường từ hạt nhân hiệu Bruker AM500 FT-NMR, với chuẩn nội TMS sử dụng các dung môi CDCl_3 , CD_3OD , và acetone- d_6 . Các phổ khối ion hóa electron được đo trên máy Agilent 1260 series single quadrupole LC/MS system. Sắc ký bản mỏng (TLC) được thực hiện trên các loại silica gel trắng trước 60 F₂₅₄ (mã số 1.05554.0001, Merck) and RP-18 F_{254S} (mã 1.15685.0001, Merck). Các loại sắc ký cột hở (Open CC) được thực hiện với loại hạt silica gel Kieselgel 60 (40-63 μm and 63-200 μm , Merck) cho pha thường và YMC RP-18 silica gel (40-75 μm , Fuji Silysia Chemical Ltd., Japan) cho pha đảo. DTT (1,4-dithiothreitol), PMSF (phenyl methyl sulfonyl fluoride), ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), cơ chất *p*-NPP (4-Nitrophenylphosphate di(tris) salt) của Sigma Aldrich. Protein tyrosine phosphatase 1B (human recombinant) của Biomol International LP, Plymouth Meeting, PA, USA.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu ở đây là toàn bộ phần trên mặt đất của cây Râu mèo (*O. stamineus* Benth.). Mẫu nguyên liệu được thu hái vào tháng 01 năm 2017 tại Trung tâm Nghiên cứu trồng và chế biến cây thuốc, Viện Dược liệu và được định danh bởi TS. Nguyễn Quốc Bình, Bảo tàng Thiên nhiên Việt Nam, Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam. Tiêu bản mẫu (OS2017.01.HN) được lưu trữ tại Phòng Hóa phân tích, Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.3. Tách chiết, phân lập và tính chế các hợp chất

Mẫu nguyên liệu tươi được phơi khô, sau đó cắt nhỏ (đoạn 2 cm) và ngâm chiết với MeOH (2 kg, 10 L x 4 lần) có sử dụng siêu âm ở nhiệt độ 40°C trong vòng 5 tiếng 1 mẻ. Lọc dịch chiết và cô quay dưới áp suất giảm, thu được cao chiết MeOH tổng (196,4 g). Cao chiết sau đó được tách phân lớp lần lượt với các dung môi *n*-Hexane, EtOAc và BuOH, cô quay dưới dung môi, thu được các phân đoạn tương ứng. Phân đoạn BuOH (58 g) được chạy sắc ký cột hở (8,0 x 25 cm) pha đảo (RP_C18, cỡ hạt 150 μm), sử dụng hệ dung môi MeOH và H₂O (từ 1:5 đến 5:1) thu được 10 phân đoạn nhỏ ký hiệu là OSB-1 đến OSB-12. Phân đoạn OSB-1 và OSB-2 được gộp lại và tiếp tục chạy sắc ký cột hở pha đảo, sử dụng hệ dung môi MeOH : H₂O = 4:6, thu được hợp chất **1** (35 mg) và hợp chất **2** (58 mg). Phân đoạn OSB-3 cũng được tiếp tục chạy sắc ký cột hở pha đảo với hệ dung môi MeOH : H₂O = 1:1, thu được hai hợp chất **3** (128 mg) và **4** (33 mg).

Protocatechuic acid (1): Bột màu trắng; CTPT: $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$; KLPT: $m/z = 154,02$; IR ν_{max} (MeOH): 3381, 2945, 2836, 1681, 1456, 1055, 1028 cm^{-1} ; ^1H NMR (MeOD, 500 MHz) δ_{H} ppm: 6,64 (1H, d, $J = 2,1$ Hz, H-2), 6,66 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, H-5), 6,52 (1H, dd, $J = 2,1$, 8,1 Hz, H-6); ^{13}C NMR (MeOD, 125 MHz) δ_{C} ppm: 124,5 (C-1), 116,5 (C-2), 146,3 (C-3), 144,7 (C-4), 116,5 (C-5), 120,6 (C-6), 171,2 (COOH).

***p*-Hydroxybenzoic acid (2):** Bột màu trắng; CTPT: $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$; KLPT: $m/z = 138,03$; ^1H NMR (MeOD, 500 MHz) δ_{H} ppm: 7,88 (2H, br, d, $J = 8,7$ Hz, H-2/ H-6), 6,80 (2H, br, d, $J = 8,7$ Hz, H-3/ H-5); ^{13}C NMR (MeOD, 125 MHz) δ_{C} ppm: 122,9 (C-1), 133,1 (C-2/ C-6), 116,2 (C-3/ C-5), 163,4 (C-4), 170,3 (COOH).

Caffeic acid (3): Bột màu trắng; CTPT: $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$; KLPT: $m/z = 180,04$; IR ν_{max} (MeOH): 3383, 2946, 2836, 1659, 1431, 1280, 1055, 799 cm^{-1} ; ^1H NMR (MeOD, 500 MHz) δ_{H} ppm: 7,03 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, H-2), 6,70 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, H-5), 6,93 (1H, dd, $J = 1,8$, 8,1 Hz, H-6), 7,53 (1H, d, $J = 15,9$ Hz, H-7), 6,25 (1H, d, $J = 15,9$ Hz, H-8); ^{13}C NMR (MeOD, 125 MHz) δ_{C} ppm: 127,9 (C-1), 123,1 (C-2), 149,5 (C-3), 146,8 (C-4), 115,0 (C-5), 115,3 (C-6), 147,2 (C-7), 116,6 (C-8), 171,2 (COOH).

Methyl 3,4-dihydroxycinnamate (4): Tinh thể màu trắng; CTPT: $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$; KLPT: $m/z = 154,02$; IR ν_{max} (MeOH): 3497, 3320, 2959, 1685, 1635, 1603, 1527, 1280, 1182, 1112, 853, 810 cm^{-1} ; ^1H NMR (MeOD, 500 MHz) δ_{H} ppm: 7,03 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, H-2), 6,70 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, H-5), 6,93 (1H, dd, $J = 1,8$, 8,1 Hz, H-6), 7,53 (1H, d, $J = 15,9$ Hz, H-7), 6,25 (1H, d, $J = 15,9$ Hz, H-8), 3,75 (3H, s, COOCH_3); ^{13}C NMR (MeOD, 125 MHz) δ_{C} ppm: 127,8 (C-1), 123,1 (C-2), 149,7 (C-3), 146,9 (C-4), 115,0 (C-5), 115,3 (C-6), 147,1 (C-7), 116,6 (C-8), 169,9 (COOH), 52,1 (COOCH_3).

2.4. Thử nghiệm tác dụng ức chế enzyme PTP1B

Phương pháp thử tác dụng ức chế hoạt lực enzyme PTP1B được thực hiện trên các phiên nuôi cấy tế bào 96 giếng theo phương pháp của Nguyen và cộng sự được mô tả như trong tài liệu [11]. Cụ thể: mỗi giếng (thể tích cuối cùng là 110 μL) được cho 2mM *p*-NPP (*p*-nitrophenyl phosphate) và 1 lượng 0,05-0,1 μg enzyme PTP1B pha trong dung dịch đệm chứa 50mM citrate (pH 6,0), 0,1M NaCl, 1mM EDTA, và 1mM dithiothreitol (DTT), có hoặc không có mẫu thử. Sau đó đem ủ ở 37°C trong 10 phút, rồi thêm 50 μL *p*-NPP trong dung dịch đệm. Sau khi ủ ở 20°C trong 20 phút, phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 10 M NaOH. Lượng *p*-nitrophenyl sinh ra bằng enzyme qua phản ứng khử photpho được tính bằng cách đo độ hấp thụ ở bước sóng 405 nm bằng máy đo quang phổ. Quá trình thủy phân không enzyme của cơ chất *p*-NPP được hiệu chỉnh bằng cách đo sự gia tăng hấp thụ ở 405 nm không có mặt của enzyme PTP1B.

Đánh giá khả năng ức chế (% inhibition) của các chất thử được tính bởi công thức $(\text{Ac} - \text{As})/\text{Ac} \times 100\%$, trong đó Ac là độ hấp thụ của chất kiểm chứng và As độ hấp thụ của mẫu thử. Trong phép thử này, ursolic acid được sử dụng làm chất đối chứng dương.

3. Kết quả nghiên cứu và thảo luận

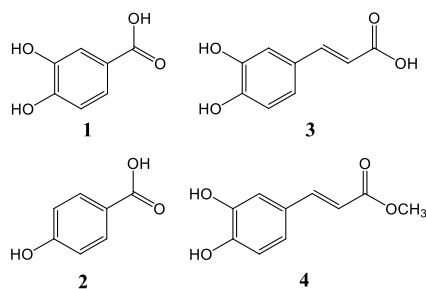
3.1. Xác định cấu trúc hóa học của các hợp chất

Hợp chất số **1** phân lập được dưới dạng bột màu trắng, có độ tinh sạch trên 95% (đánh giá bằng HPLC). Công thức phân tử là $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$, với khối lượng phân tử là 154,121 g/mol. Phổ ^1H NMR của hợp chất **1** cho thấy duy nhất ba pic đặc trưng của hệ vòng thơm ABX tại các vị trí chuyển dịch hóa học lần lượt là δ_{H} 6,66 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, H-5), 6,52 (1H, dd, $J = 1,8$, 8,1 Hz, H-6), và 6,64 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, H-2). Trên phổ ^{13}C NMR của **1** có 7 carbons, trong đó có một nhóm carboxylic tại δ_{C} 171,2 (COOH), một carbon bậc 4 (δ_{C} 124,5, C-1), ba nhóm carbon vòng thơm tương ứng với các vị trí C-2 (116,5), C-6 (120,6) và C-5 (116,5), và 2 carbon bậc bốn gắn với

nguyên tử oxy liền kề nhau, 146,3 (C-3) và 144,7 (C-4). So sánh kết quả phổ thu được với tài liệu công bố, cho phép kết luận công thức hóa học của hợp chất **1** là protocatchuic acid [12].

Hợp chất số **2** cũng thu được dưới dạng bột màu trắng, có công thức phân tử là $C_7H_6O_3$, khối lượng phân tử là 138,031 g/mol. Phổ 1H NMR của hợp chất **2** cho thấy duy nhất hai pic đặc trưng của hệ vòng thơm dạng AB tại các vị trí chuyển dịch hóa học lần lượt là δ_H 7,88 (2H, br, d, $J = 8,7$ Hz, H-2/ H-6) và 6,80 (2H, br, d, $J = 8,7$ Hz, H-3/ H-5). Phổ ^{13}C NMR của **2** cũng có 7 carbons, trong đó có một nhóm carboxylic tại δ_C 170,3 (COOH), một carbon bậc 4 (δ_C 122,9, C-1), hai nhóm carbon vòng thơm tương ứng với các vị trí C-2/ C-6 (133,1) và C-3/ C-5 (116,2) và 1 carbon bậc bốn gắn với nguyên tử oxy tại δ_C 163,4 (C-4). Các kết quả phân tích phổ này cho phép kết luận hợp chất **2** là *p*-hydroxybenzoic acid [13].

Hợp chất số **3** phân lập được dưới dạng bột màu trắng ngà, có công thức phân tử là $C_9H_8O_4$, khối lượng phân tử là 180,042 g/mol. Phổ 1H NMR của hợp chất **3** cho ba pic đặc trưng của hệ vòng thơm dạng ABX tại các vị trí chuyển dịch hóa học lần lượt là δ_H 7,03 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, H-2), 6,70 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, H-2), và 6,93 (1H, dd, $J = 1,8, 8,1$ Hz, H-6). Ngoài ra còn có hai olefin proton tại vị trí δ_H 7,53 (1H, d, $J = 15,9$ Hz, H-7) và 6,25 (1H, d, $J = 15,9$ Hz, H-8), với cùng hằng số liên kết $J = 15,9$ Hz chứng tỏ cấu hình *E* của vị trí C-7 và C-8. Trên phổ ^{13}C NMR của **3** cho thấy có 9 carbons, trong đó có một nhóm carboxylic tại δ_C 171,2 (COOH), một carbon bậc 4 (δ_C 127,9, C-1), ba nhóm carbon của vòng thơm tương ứng với các vị trí C-2 (123,1), C-6 (120,6) và C-5 (116,5), và 2 carbon bậc bốn gắn với nguyên tử oxy liền kề nhau, 146,8 (C-4) và 149,5 (C-3). Từ kết quả phân tích phổ thu được cho phép kết luận hợp chất **3** là caffeic acid [12, 14].



Hình 1. Cấu trúc hóa học của các hợp chất **1-4**

Hợp chất số **4** phân lập được có dạng hình trụ màu trắng, có công thức phân tử là $C_{10}H_{10}O_4$, với khối lượng phân tử là 194,057 g/mol. Phổ 1H và ^{13}C NMR của hợp chất **4** cho thấy sự tương đồng so với hợp chất **3**, ngoại trừ có thêm một nhóm methoxy xuất hiện tại vị trí δ_H 3,75 (3H, s) và δ_C 52,1. Hệ ABX đặc trưng của vòng thơm tại các vị trí chuyển dịch hóa học δ_H 7,03 (1H, d, $J = 1,8$ Hz, H-2), 6,70 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, H-2), và 6,93 (1H, dd, $J = 1,8, 8,1$ Hz, H-6). Hai olefin proton tại vị trí δ_H 7,53 (1H, d, $J = 15,9$ Hz, H-7) và 6,25 (1H, d, $J = 15,9$ Hz, H-8). Trên phổ ^{13}C NMR của **4** có một nhóm carboxylic tại δ_C 169,9 (COOH), một carbon bậc 4 (δ_C 127,8, C-1), ba nhóm carbon của vòng thơm tương ứng với các vị trí C-2 (123,1), C-6 (115,3) và C-5 (115,0), 2 carbon bậc 4

gắn với nguyên tử oxy liền kề nhau tại δ_C 146,9 (C-4) và 149,7 (C-3). Từ kết quả phân tích phổ của **4** cho thấy nhóm methoxy được gắn vào vị trí oxy của nhóm carboxylic tạo thành methyl ester (COOCH₃) vì độ chuyển dịch hóa học của methyl carbon là δ_C 52,1 ppm; nếu thế tại các vị trí oxy của vòng thơm sẽ có độ dịch chuyển hóa học lớn hơn 55 ppm [15]. Kết hợp với so sánh các dữ liệu thu được với tài liệu tham khảo cho phép kết luận hợp chất **4** là methyl 3,4-dihydroxycinnamate [16].

3.2. Đánh giá hoạt tính ức chế PTP1B của các hợp chất phân lập

Việc đánh giá khả năng ức chế hoạt lực enzyme PTP1B của các hợp chất phân lập được thực hiện trên đĩa nuôi cấy 96-giếng, ở phương pháp này, ursolic acid được sử dụng làm chất đối chiếu dương, các hợp chất thử được pha trong DMSO với các tỉ lệ nồng độ thích hợp trước khi sử dụng, lô đối chứng âm sử dụng DMSO [11]. Tất cả bốn hợp chất phân lập được (**1-4**) đều thể hiện hoạt tính ức chế PTP1B với các giá trị IC₅₀ tương ứng là $29,59 \pm 3,99$ (protocatchuic acid, **1**), $24,75 \pm 1,12$ (*p*-hydroxybenzoic acid, **2**), $27,05 \pm 2,94$ (caffeic acid, **3**) và $36,12 \pm 0,89$ μ M (methyl 3,4-dihydroxycinnamate, **4**), trong khi đó ursolic acid thể hiện hoạt tính ức chế giá trị với IC₅₀ là $4,12 \pm 0,09$ μ M. Ở hợp chất số **1** và **2** có sự khác nhau về cấu trúc với một nhóm OH thế ở vị trí C-3 (**1**) thể hiện hoạt tính yếu hơn ($29,59 \pm 3,99$ μ M) so với chất số **2** ($24,75 \pm 1,12$ μ M), điều này gợi ý rằng có thể việc thế nhóm OH tại vị trí *meta* làm giảm tác dụng của khung cấu trúc benzoic acid này. Tương tự như vậy, ở hai hợp chất còn lại, việc methyl hóa ở vị trí của nhóm chức carboxylic cũng làm giảm hoạt tính của hợp chất **4** ($36,12 \pm 0,89$ μ M) so với hợp chất số **3** ($27,05 \pm 2,94$ μ M).

4. Kết luận

Bốn hợp chất bao gồm protocatchuic acid (**1**), *p*-hydroxybenzoic acid (**2**), caffeic acid (**3**), và methyl 3,4-dihydroxycinnamate (**4**) đã được phân lập và nhận dạng cấu trúc hóa học từ phần trên mặt đất của cây Râu mèo (*Orthosiphon stamineus* Benth.) thu hái ở Hà Nội. Đây là lần đầu tiên các hợp chất **1**, **2** và **4** được phân lập từ chi và loài này. Cả bốn hợp chất phân lập được đều thể hiện hoạt tính ức chế hoạt lực enzyme PTP1B với các giá trị IC₅₀ trong khoảng từ 24,75 đến 36,12 μ M. Đây cũng là lần đầu tiên loài *O. stamineus* ở Việt Nam được thử nghiệm hoạt tính kháng PTP1B, kết quả cho thấy dịch chiết MeOH tổng của phần trên mặt đất loài này thể hiện khả năng ức chế trên enzyme thử nghiệm lên đến trên 65% ở nồng độ 30 μ g/mL. Lần đầu tiên các hợp chất (**1-4**) phân lập được từ loài Râu mèo được thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme PTP1B. Điều này phần nào khẳng định các tác dụng dân gian như hạ đường huyết, chống tiểu đường của dược liệu Râu mèo [4,5].

Lời cảm ơn:

Nhóm tác giả xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới Chương trình Hỗ trợ cán bộ trẻ cấp Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (mã số đề tài: VAST.DLT.06/17-18) đã hỗ trợ kinh phí để thực hiện nghiên cứu này. Ngoài ra nhóm tác giả cũng gửi lời cảm ơn tới Trung tâm Phổ

ứng dụng, Viện Hóa học (VAST) đã hỗ trợ trong việc đo các phổ cộng hưởng từ hạt nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] D. E. Moller, "New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome", *Nature*, Vol. 414, 2001, pp. 821–827.
- [2] T. O. Johnson, J. Ermolieff, M. R. Jirousek, "Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors for diabetes", *Nat. Rev. Drug Disc.*, Vol. 1, 2002, pp. 696–709.
- [3] C. Ramachandran, B. P. Kennedy, "Protein tyrosine phosphatase 1B: A novel target for type 2 diabetes and obesity", *Curr. Top. Med. Chem.*, Vol. 3, No. 7, 2003, pp. 749–757.
- [4] Phạm Hoàng Hộ, *Cây cỏ Việt Nam*, NXB Trẻ, Quyển 2, Thành phố Hồ Chí Minh, 2000.
- [5] Võ Văn Chi, *Từ điển cây thuốc Việt Nam*, NXB Y học, Tập 2, Hà Nội, 2012.
- [6] Đỗ Tất Lợi, *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB Hồng Đức, Hà Nội, Tái bản lần thứ 19, 2015, tr. 219–220.
- [7] C. L. Hsu, B. H. Hong, Y. S. Yu, G. C. Yen, "Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of *Orthosiphon aristatus* and Its Bioactive Compounds", *J. Agric. Food Chem.*, Vol. 58, 2010, pp. 2150–2156.
- [8] O. Z. Ameer, I. M. Salman, M. Z. Asmawi, Z. O. Ibraheem, M. F. Yam, "*Orthosiphon stamineus*: Traditional Uses, Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology", Vol. 15, No. 8, 2012, pp. 678–960.
- [9] Y. Tezuka, P. Stampoulis, A. H. Banskota, S. Awale, K. Q. Tran, I. Saiki, S. Kadota, "Constituents of the Vietnamese Medicinal Plant *Orthosiphon stamineus*", *Chem. Pharm. Bull.*, Vol. 48, No. 11, 2000, pp. 1711–1719.
- [10] Đặng Uy Nhân, *Khảo sát thành phần hóa học lá cây râu mèo Orthosiphon Stamineus Benth, họ hoa môi Lamiaceae được trồng ở miền Trung Việt Nam*, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG TP.HCM, 2010.
- [11] P. H. Nguyen, J. L. Yang, M. N. Uddin, S. L. Park, S. I. Lim, D. W. Jung, D. R. William, W. K. Oh, "Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors from *Morinda citrifolia* (Noni) and their insulin mimetic activity", *J. Nat. Prod.*, Vol. 76, 2013, pp. 2080–2087.
- [12] R. C. Dhakal, M. Rajbhandari, S. K. Kalauni, S. Awale, M. B. Gewali, "Phytochemical Constituents of the Bark of *Vitex negundo* L", *J. Nepal Chem. Soc.*, Vol. 23, 2009, pp. 89–92.
- [13] S. W. Chang, K. H. Kim, I. K. Lee, S. U. Choi, S. Y. Ryu, K. R. Lee, "Phytochemical Constituents of *Bistorta manshuriensis*", *Natural Product Sciences*, Vol. 15, No. 4, 2009, pp. 234–240.
- [14] C. B. Faulds, G. Williamson, "Purification and characterization of a ferulic acid esterase (FAE-III) from *Aspergillus niger*: Specificity for the phenolic moiety and binding to microcrystal I ine cellulose", *Microbiology*, Vol. 140, 1994, pp. 779–787.
- [15] E. Pretsch, P. Buhlmann, C. Afolter, *Structure determination of organic compounds*, Third completely revised and enlarged English edition, Springer-Verlag Berlin Heidelberg., 2000.
- [16] K. Ogihara, R. Iraha, M. Higa, S. Yogi, Studies on Constituents from the Twigs of *Messerschmidia argentea* II, *Bull. Coll. Sci., Univ. Ryukyus.*, No. 64, 1997, pp. 53–59.

(BBT nhận bài: 05/04/2017, hoàn tất thủ tục phản biện: 25/04/2017)