

# NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG HẠ ĐƯỜNG HUYẾT CỦA VIÊN NANG ĐTH (KHỔ QUA, DỪA CẠN, NGHỆ, ĐẬU ĐEN, SÂM ĐẠI HÀNH, CAM THẢO DÂY) TRÊN MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM GÂY ĐÁI THÁO ĐƯỜNG BẰNG STREPTOZOTOCIN Ở CHUỘT NHẮT TRẮNG

DƯƠNG NGỌC NHI<sup>1</sup>,  
TĂNG KHÁNH HUY<sup>2</sup>, NGUYỄN PHƯƠNG DUNG<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Khoa Y - Trường Đại học Văn Lang  
<sup>2</sup>Khoa Y học Cổ truyền - Trường Đại học Y Dược TP. HCM

## TÓM TẮT

**Mở đầu:** Tình trạng tăng glucose máu mạn tính là nguyên nhân hàng đầu gây tàn tật và suy giảm chức năng cho người bệnh đái tháo đường (ĐTĐ). Do đó điều hòa đường huyết trở thành mối quan tâm hàng đầu. Chế phẩm viên ĐTH (phối hợp các dược liệu khổ qua, dứa cạn, nghệ, Đậu đen, sâm đại hành, cam thảo dây) được chọn để nghiên cứu tác dụng trên thực nghiệm gây tăng đường huyết nhằm cung cấp các dữ liệu khoa học cho ứng dụng chế phẩm này trong hỗ trợ điều trị ĐTĐ và các bệnh lý tăng đường huyết liên quan.

**Mục tiêu:** Đánh giá tác dụng điều hòa đường huyết của bột thuốc ĐTH trên mô hình thực nghiệm gây đái tháo đường bằng streptozotocin ở chuột nhắt trắng.

**Phương pháp nghiên cứu:** Chuột thử nghiệm được gây tăng đường huyết bằng cách tiêm tĩnh mạch dung dịch streptozotocin (pha trong nước muối sinh lý 0,9%) liều 170 mg/kg. Một tuần sau tiêm tiến hành định lượng glucose máu. Những chuột có nồng độ đường huyết đói  $\geq 126$  mg/dl được xem là chuột đái tháo đường. Chia lô và cho uống viên ĐTH (lô thử) hay glibenclamid 5 mg/kg (lô đối chiếu). Theo dõi đường huyết của chuột mỗi 5 ngày trong 15 ngày. Lấy máu tĩnh mạch đuôi chuột (sau khi cho nhịn đói 18 giờ) và định lượng glucose theo nguyên tắc điện hóa.

**Kết quả:** Viên nang ĐTH (liều 0,83 g/kg và 1,25 g/kg) có tác dụng làm giảm glucose huyết trên mô hình gây tăng đường huyết bằng streptozotocin sau 14 ngày điều trị lần lượt là 59,9%; 55,1%. Không có sự khác nhau có ý

nghĩa thống kê giữa trọng lượng của hai lô điều trị bằng viên nang ĐTH ĐTH (liều 0,83 g/kg và liều 1,25 g/kg) so với lô glibenclamid ( $p > 0,05$ ).

**Kết luận:** Bột thuốc ĐTH có tác dụng tác dụng hạ đường huyết trên thực nghiệm. Với liều  $1/20 D_{max}$  1,25 g/kg và  $1/30 D_{max}$  0,83 g/kg bột thuốc thể hiện tác dụng hạ đường huyết tương đương với thuốc chứng glibenclamid uống liều 5 mg/kg trên mô hình chuột nhắt trắng gây đái tháo đường bằng streptozotocin (iv) liều 170 mg/kg.

**Từ khóa:** Viên ĐTH, khổ qua, dứa cạn, nghệ, đậu đen, sâm đại hành, cam thảo dây, điều hòa đường huyết, glucose.

## SUMMARY

INVESTIGATION OF HYPOGLYCEMIC EFFECTS OF ĐTH CAPSULES (MOMORDICA CHARANTIA, CATHARANTHUS ROSEUS, CURCUMA LONGA, VIGNA CYLINDRICA, ELEUTHERINE SUBAPHYLLA, ABRUS PRECATORIUS) IN STREPTOZOTOCIN INDUCED DIABETIC MICE

**Background:** Chronic hyperglycemia is the leading cause of disability and impaired function in people with diabetes. Treatment for dysglycemia has become a prime concern. "ĐTH" capsules (combined from Momordica charantia, Catharanthus roseus, Curcuma longa, Vigna cylindrica, Eleutherine subaphylla and Abrus precatorius) were subjected to study its medicinal effects on experimentally-induced prediabetic model of mice in order to provide scientific data for the application of this preparation in the treatment of diabetes mellitus and related hyperglycemia diseases.

**Aims of study:** Evaluate the effectiveness of "ĐTH" capsules in regulating in streptozotocin induced diabetic mice.

**Methods:** Experimentally-induced prediabetic model of mice was conducted as follows: mice

Chịu trách nhiệm: Dương Ngọc Nhi  
Email: nhi.dn@vlu.edu.vn  
Ngày nhận: 16/12/2020  
Ngày phản biện: 14/01/2021  
Ngày duyệt bài: 25/01/2021

were intraperitoneally injected with streptozotocin solution (diluted in saline 0.9%) at the dose of 170 mg/kg body weight. After 1 week of glucose administration, blood samples were taken and the mice that had fasting plasma glucose levels  $\geq 126$  mg/dl were considered diabetic mice. Mice were randomly divided into groups: test groups (“ĐTH” capsules with different doses) and a control group (glibenclamid 5 mg/kg) for treatment protocol. Monitoring plasma glucose of mice every 5 days for 15 days. Venous blood of tail was collected (18 hours after fasting) and determined plasma glucose by electrochemical method.

**Results:** “ĐTH” capsules (dose 0.83 g/kg and 1.25 g/kg) have the effect of reducing plasma glucose in the streptozotocin induced diabetic after 14 days of treatment respectively 59.9% and 55.1%. There was no statistically significant difference between the weight of two groups treated with “ĐTH” capsules (dose 0.83 g/kg and dose 1.25 g/kg) compared with the control group ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** “ĐTH” powder has the experimental hypoglycemic effect. Doses of 1/20  $D_{max}$  1.25 g/kg and 1/30  $D_{max}$  0.83 g/kg of drug powder exhibit a hypoglycemic effect equivalent to that of oral glibenclamide at a dose of 5 mg/kg on induced diabetic mice caused by streptozotocin (iv) 170 mg/kg.

**Keywords:** “ĐTH” capsules, *Momordica charantia*, *Catharanthus roseus*, *Curcuma longa*, *Vigna cylindrica*, *Eleutherine subaphylla*, *Abrus precatorius*, dysglycemia treatment, glucose.

#### **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một bệnh rối loạn chuyển hóa nguy hiểm, có mức tăng nhanh chóng trong thời gian gần đây cả về số lượng cũng như chi phí điều trị, là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong, tàn tật và chi phí điều trị tốn kém. Tại Việt Nam, theo điều tra tại một số thành phố lớn thấy tỷ lệ mắc ĐTĐ khá cao và cũng đang gia tăng nhanh chóng. Bên cạnh đó, các nhóm thuốc điều trị ĐTĐ đang được sử dụng rộng rãi trên thế giới như insulin, sulfonylure, biguanid,... hầu hết là các thuốc tổng hợp đều có phản ứng phụ hoặc tác dụng không mong muốn.

Trên thế giới những năm gần đây, việc sử dụng thuốc YHCT ngày càng phổ biến trong điều trị tăng đường huyết dựa trên rất nhiều bằng chứng nghiên cứu về hiệu quả và tính an toàn của các dược thảo như lá na, lá vối, ổi, sen, đậu bắp, khổ qua, dứa cựa. Ngoài sử dụng dược liệu đơn lẻ trong điều trị ĐTĐ, nhiều

nghiên cứu ở Ấn Độ, Trung Quốc, Hàn Quốc và một số quốc gia khác đã chứng minh vai trò của sự phối hợp nhiều loại thảo dược dưới dạng công thức (polyherbal formulation), giúp tăng hiệu quả điều trị bệnh ĐTĐ. Kết quả nghiên cứu cho thấy, các công thức thảo dược với sự kết hợp nhiều nhóm hoạt chất khác nhau, giúp hạ glucose máu với cơ chế tác dụng hiệp đồng, đem lại hiệu quả điều trị tốt hơn kèm với tính an toàn cao. Viên nang cứng ĐTH chứa khổ qua, dứa cựa, nghệ, đậu đen, sâm đại hành, cam thảo dây đã được cấp phép lưu hành tại Việt Nam dưới dạng thực phẩm chức năng hỗ trợ điều hòa đường huyết. Căn cứ thành phần dược liệu, chế phẩm này có tiềm năng ứng dụng với bệnh cảnh âm hư nội nhiệt. Để bổ sung cơ sở khoa học cho việc triển khai đánh giá tác dụng hạ đường huyết trên lâm sàng, trong phạm vi đề tài này chúng tôi tiến hành nghiên cứu tác dụng hạ đường huyết của viên nang ĐTH trên chuột nhắt trắng. Mục tiêu nghiên cứu là đánh giá tác dụng điều hòa đường huyết của bột thuốc ĐTH trên mô hình thực nghiệm gây đái tháo đường bằng streptozotocin ở chuột nhắt trắng.

#### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

##### **1. Đối tượng nghiên cứu**

Viên nang TTH do Công ty TNHH Đông Nam Dược Hồng Vượng cung cấp, đóng vỉ 10 viên, cùng lô sản xuất, ngày sản xuất 15/01/2015 và hạn dùng 15/01/2018, đạt tiêu chuẩn cơ sở, số đăng ký 070-B-19N-09. Thành phần chính trong mỗi viên cao khô gồm khổ qua (*momordica charantia*) 30%, dứa cựa (*catharanthus roseus*) 20%, nghệ (*curcuma longa*) 20%, đậu đen (*vigna cylindrica*) 15%, sâm đại hành (*eleutherine subaphylla*) 10%, cam thảo dây (*abrus precatorius*) 5% và tá dược vừa đủ 500 mg. Khi sử dụng trong nghiên cứu, bỏ vỏ nang, cân trọng lượng bột viên của 10 viên và lấy khối lượng trung bình của 01 viên. Khối lượng trung bình của 01 viên là  $500 \pm 10$  mg. Bột thuốc trong viên được hòa trong nước cất và cho chuột uống hàng ngày vào thời điểm 9 giờ sáng. Liều thử nghiệm gồm hai liều, bằng 1/20  $D_{max}$  (Lô 3) và 1/30  $D_{max}$  (Lô 4) của bột thuốc.  $D_{max}$  của bột thuốc ĐTH là 25 g bột thuốc/kg chuột.

##### **2. Phương tiện**

Hóa chất: Streptozotocin (STZ) (Sigma - Aldrich Co - Hoa Kỳ).

Thuốc đối chiếu: glibenclamide 5mg (Glibenclamide STADA, Domesco - Việt Nam).

Động vật nghiên cứu; Chuột nhắt trắng chủng Swiss albino, khỏe mạnh, đồng đều về

giới, 6-8 tuần tuổi, trọng lượng  $20 \pm 2g$  do Viện Pasteur TP. Hồ Chí Minh cung cấp. Trong suốt quá trình thử nghiệm chuột được nuôi với thức ăn viên và điều kiện môi trường ổn định.

### 3. Phương pháp nghiên cứu

Chuột được cho nhịn đói 18 giờ và gây tăng đường huyết bằng cách tiêm tĩnh mạch dung dịch streptozocin (pha trong nước muối sinh lý 0,9 %) liều 170 mg/kg [2,3,4,5]. Tiến hành song song lô chứng sinh lý là chuột khỏe mạnh bình thường, được tiêm tĩnh mạch dung dịch nước muối sinh lý. Một tuần sau tiêm tiến hành định lượng glucose máu (sau khi cho chuột nhịn đói 18 giờ). Những chuột có nồng độ đường huyết đói  $\geq 126$  mg/dl được xem là chuột đái tháo đường và được chia thành các lô thử nghiệm như sau <sup>(0)</sup>:

Lô 1 (n=8) (Chứng bệnh): Chuột đái tháo đường uống nước cất hằng ngày.

Lô 2 (n=8) (Chứng dương): Chuột đái tháo đường, điều trị bằng glibenclamid 5mg/kg hằng ngày.

Lô 3 (n=8) (ĐTH 1/20 D<sub>max</sub> 1,25 g/kg): Chuột đái tháo đường, điều trị bằng viên nang ĐTH 1/20 D<sub>max</sub> liều 1,25 g/kg hằng ngày.

Lô 4 (n=8) (ĐTH 1/30 D<sub>max</sub> 0,83 g/kg): Chuột đái tháo đường, điều trị bằng viên nang ĐTH 1/30 D<sub>max</sub> liều 0,83 g/kg hằng ngày.

Thể tích cho uống trong thử nghiệm là 10 ml/kg thể trọng chuột. Thời điểm cho chuột uống khoảng 8-10 giờ sáng.

Theo dõi đường huyết của chuột mỗi 5 ngày trong 15 ngày. Lấy máu tĩnh mạch đuôi chuột (sau khi cho nhịn đói 18 giờ) và định lượng glucose theo nguyên tắc điện hóa.

Mức độ glucose được đo bằng máy OGCare (Italia).

Tiến hành cân, kiểm tra trọng lượng chuột ở tất cả các lô tại thời điểm trước, sau tiêm STZ và sau 15 ngày.

### 4. Phương pháp xử lý thống kê số liệu

Bảng 2. Đường huyết trung bình của lô sinh lý và 4 lô chuột ở ngày 0, 5, 10 và 15

Lô (n=8)	Đường huyết (mg/dl) (Mean $\pm$ SEM)			
	Ngày 0	Ngày 5	Ngày 10	Ngày 15
Lô sinh lý	82,25 $\pm$ 3,47			
Lô 1 (Chứng bệnh)	232,88 $\pm$ 19,96	226,00 $\pm$ 21,44	213,25 $\pm$ 17,54	195,75 $\pm$ 13,55
Lô 2 (Glibenclamid 5mg/kg)	224,50 $\pm$ 38,30	156,38 $\pm$ 19,71 <sup>#</sup>	117,25 $\pm$ 9,18 <sup>#</sup>	109,38 $\pm$ 8,47 <sup>#</sup>
Lô 3 (ĐTH 1/20 D <sub>max</sub> 1,25 g/kg)	236,63 $\pm$ 27,95	165,63 $\pm$ 17,05 <sup>#</sup>	111,25 $\pm$ 12,72 <sup>#</sup>	95,00 $\pm$ 11,80 <sup>#</sup>
Lô 4 (ĐTH 1/30 D <sub>max</sub> 0,83 g/kg)	235,88 $\pm$ 39,68	171,75 $\pm$ 16,22 <sup>#</sup>	120,50 $\pm$ 10,64 <sup>#</sup>	106,00 $\pm$ 5,93 <sup>#</sup>

Ghi chú: \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$  so với lô chứng bệnh ở cùng thời điểm khảo sát; #:  $p < 0,05$  so với đường huyết trước khi điều trị của cùng một lô.

Kết quả theo dõi đường huyết cho thấy vào ngày 5 sự giảm đường huyết của lô chuột đái tháo đường được điều trị bằng glibenclamid 5 mg/kg và ĐTH 1/20 D<sub>max</sub> 1,25 g/kg có ý nghĩa thống kê so

### thực nghiệm

Các dữ liệu được trình bày dưới dạng Mean  $\pm$  SD. Việc xử lý thống kê trong đề tài này dùng phần mềm SPSS phiên bản 22. Số liệu phân tích thống kê sử dụng phép kiểm Kruskal-Wallis, Wilcoxon signed-rank và Mann-Whitney. Sự khác nhau được xem là có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% khi giá trị  $p < 0,05$  so với lô chứng.

### KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

#### 1. Kết quả theo dõi đường huyết

Kết quả cho thấy 7 ngày sau khi tiêm tĩnh mạch (IV) streptozocin liều 170 mg/kg, 50/60 chuột sống, trong đó 32 chuột có nồng độ glucose huyết lớn hơn hoặc bằng 126 mg/dl được xem là chuột bị đái tháo đường với giá trị đường huyết trung bình  $232,47 \pm 15,46$  mg/dl so với  $82,25 \pm 3,47$  mg/dl của lô sinh lý; tăng 2,8 lần ( $p < 0,05$ ). Kết quả này phù hợp với các báo cáo trước đây [2,3,5]. Chuột đái tháo đường được phân vào 4 lô (lô chứng bệnh và ba lô điều trị với mẫu thử hoặc thuốc đối chiếu) theo nồng độ đường huyết đói đảm bảo không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

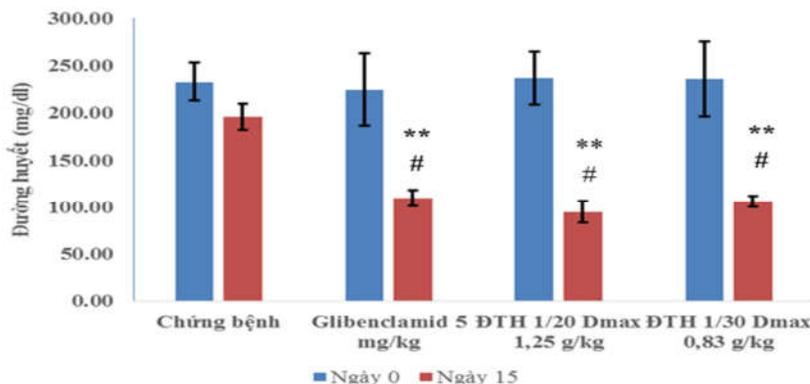
Bảng 1. Đường huyết trung bình của 4 lô chuột trước và sau tiêm STZ

Lô (n = 8)	Đường huyết (mg/dl) (Mean $\pm$ SEM)	
	Trước tiêm STZ	Sau tiêm STZ
Lô 1 (Chứng bệnh)	101,75 $\pm$ 5,36	232,88 $\pm$ 19,96
Lô 2 (Glibenclamid 5mg/kg)	106,63 $\pm$ 5,47	224,50 $\pm$ 38,30
Lô 3 (ĐTH 1/20 D <sub>max</sub> 1,25 g/kg)	100,25 $\pm$ 5,52	236,63 $\pm$ 27,95
Lô 4 (ĐTH 1/30 D <sub>max</sub> 0,83 g/kg)	101,13 $\pm$ 4,37	235,88 $\pm$ 39,68

Kết quả khảo sát nồng độ glucose huyết của chuột ở các lô thử nghiệm được trình bày trong Bảng 2.

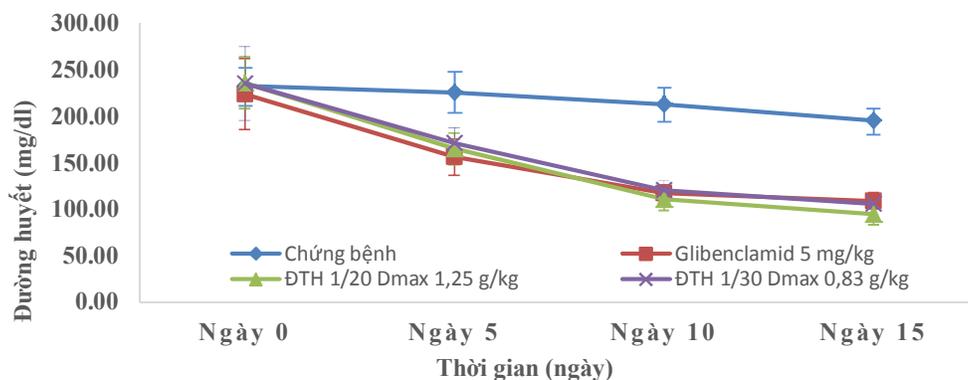
với lô chứng bệnh tại cùng thời điểm và so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ); đường huyết ở lô chuột điều trị bằng ĐTH 1/30  $D_{max}$  0,83 g/kg giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ) và thấp hơn lô chứng bệnh nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Vào ngày 10 và ngày 15, đường huyết của cả ba lô điều trị bằng ĐTH liều 1/20  $D_{max}$  1,25 g/kg và 1/30  $D_{max}$  0,83 g/kg và thuốc đối chứng glibenclamid liều 5 mg/kg giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh tại cùng thời điểm khảo sát ( $p < 0,01$ ) và so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Sau 14 ngày điều trị, đường huyết giảm lần lượt 59,9%; 55,1% và 51,3% so với trước khi điều trị bằng ĐTH liều 1/20  $D_{max}$  1,25 g/kg và 1/30  $D_{max}$  0,83 g/kg, và glibenclamid liều 5 mg/kg ( $p < 0,05$ ).



Hình 1. Đường huyết trung bình của 4 lô chuột đái tháo đường trước (ngày 0) và sau 14 ngày điều trị (ngày 15)

Ghi chú: \*\*:  $p < 0,01$  so với lô chứng bệnh cùng ngày; #:  $p < 0,05$  so với đường huyết ban đầu của cùng 1 lô.



Hình 2. Đường huyết trung bình của 4 lô chuột đái tháo đường các ngày 0, 5, 10 và 15

Ngoài ra, kết quả cho thấy không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa đường huyết của hai lô điều trị bằng viên nang ĐTH so với lô glibenclamid 5 mg/kg ( $p > 0,05$ ). Đường huyết giữa hai lô điều trị bằng viên nang ĐTH ở liều 1/20  $D_{max}$  1,25 g/kg và 1/30  $D_{max}$  0,83 g/kg khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Như vậy, viên nang ĐTH với liều 1/20  $D_{max}$  1,25 g/kg và 1/30  $D_{max}$  0,83 g/kg thể hiện tác dụng hạ đường huyết tương đương với thuốc chứng glibenclamid liều 5 mg/kg trên mô hình chuột nhất trắng gây đái tháo đường bằng STZ liều 170 mg/kg.

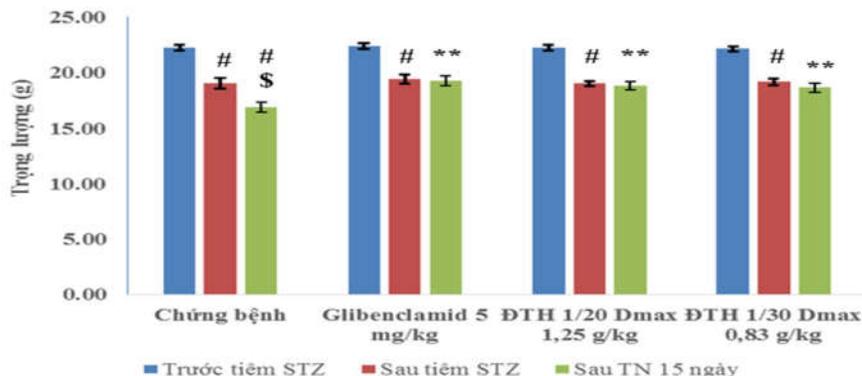
## 2. Kết quả theo dõi trọng lượng

Kết quả trọng lượng (Mean  $\pm$  SEM) của chuột trước tiêm STZ, sau tiêm STZ (ngày 0) và sau 14 ngày điều trị (ngày 15) được trình bày trong bảng 3 và biểu diễn ở hình 3.

Bảng 3. Trọng lượng chuột trước, sau tiêm STZ và sau 14 ngày điều trị

Lô (n=8)	Trước tiêm STZ (g)	Sau tiêm STZ (g)	Sau 14 ngày điều trị (g)
Lô 1 (Chứng bệnh)	22,23 ± 0,25	19,05 ± 0,47 <sup>#</sup>	16,94 ± 0,43 <sup>#s</sup>
Lô 2 (Glibenclamid 5mg/kg)	22,41 ± 0,24	19,45 ± 0,40 <sup>#</sup>	19,28 ± 0,43 <sup>**</sup>
Lô 3 (ĐTH 1/20 D <sub>max</sub> 1,25 g/kg)	22,24 ± 0,25	19,09 ± 0,22 <sup>#</sup>	18,88 ± 0,37 <sup>**</sup>
Lô 4 (ĐTH 1/30 D <sub>max</sub> 0,83 g/kg)	22,15 ± 0,25	19,20 ± 0,29 <sup>#</sup>	18,69 ± 0,40 <sup>**</sup>

Ghi chú: \*\*:  $p < 0,01$  so với lô chứng bệnh ở cùng thời điểm khảo sát; #:  $p < 0,05$  so với trọng lượng trước khi tiêm STZ của cùng một lô; \$:  $p < 0,05$  so với trọng lượng ngày 0 của cùng một lô.



Hình 3. Trọng lượng trung bình của 4 lô chuột đái tháo đường trước, sau khi tiêm STZ và sau 14 ngày điều trị (ngày 15)

Ghi chú: \*\*:  $p < 0,01$  so với lô chứng bệnh ở cùng thời điểm khảo sát; #:  $p < 0,05$  so với trọng lượng trước khi tiêm STZ của cùng một lô; \$:  $p < 0,05$  so với trọng lượng ngày 0 của cùng một lô.

Kết quả cho thấy trọng lượng của các chuột trong các lô trước khi tiêm STZ khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Sau 7 ngày kể từ khi tiêm tĩnh mạch STZ liều 170 mg/kg, các chuột bị đái tháo đường có mức đường huyết lớn hơn hoặc bằng 126 mg/dl có trọng lượng trung bình  $19,20 \pm 0,17$  g giảm 13,7% so với  $22,26 \pm 0,12$  g là trọng lượng trung bình của chuột trước khi tiêm STZ ( $p < 0,001$ ).

Vào ngày 15 trọng lượng chuột ở ba lô điều trị bằng ĐTH liều 1/20 D<sub>max</sub> 1,25 g/kg và 1/30 D<sub>max</sub> 0,83 g/kg hoặc thuốc đối chứng glibenclamid liều 5 mg/kg thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với ngày 0 trong cùng một lô ( $p > 0,05$ ). Trong khi đó, trọng lượng của chuột vào ngày 15 của lô chứng bệnh tiếp tục giảm 11,1% so với ngày 0 trong cùng lô ( $p < 0,05$ ) và giảm có ý nghĩa thống kê so với ba lô được điều trị tại cùng thời điểm khảo sát ( $p < 0,01$ ).

Ngoài ra, kết quả cho thấy tại cùng thời điểm khảo sát, không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa trọng lượng của hai lô điều trị bằng viên nang ĐTH so với lô glibenclamid 5 mg/kg ( $p > 0,05$ ); trọng lượng giữa hai lô điều trị bằng viên nang ĐTH ở liều 1/20 D<sub>max</sub> 1,25 g/kg và 1/30 D<sub>max</sub> 0,83 g/kg khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3. Nồng độ glucose huyết

Chuột được gây ĐTD bằng STZ. Khi được hấp thụ vào các tế bào beta, STZ được phân cắt thành glucose và một nửa còn lại là methylnitrosourea. Vì có tính alkyl hóa nên tác động tới các đại phân tử sinh học (ADN) dẫn tới phá hủy tế bào  $\beta$ . Đích hướng tới là các ADN ty thể, qua đó tác động đến các chức năng tín hiệu quá trình trao đổi chất trong ty thể của tế bào  $\beta$ , điều này cũng giải thích STZ có khả năng ức chế tiết insulin và gây bệnh.

Sau khi gây mô hình ĐTD trên chuột bằng STZ thì trị số glucose huyết của chuột ở các lô đều  $\geq 126$  mg/dl. Kết quả thu được phù hợp với lý thuyết về cơ chế tác dụng đã biết, đồng thời góp phần khẳng định một lần nữa cơ chế gây tăng glucose huyết của STZ với liều 170 mg/kg, STZ gây phá hủy một phần tế bào  $\beta$  của tụy. Do đó, chuột có những biểu hiện tương tự như ĐTD typ II ở người (glucose huyết tăng cao, tiểu nhiều, uống nhiều...). và được chia vào 4 lô khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) nên có tình trạng bệnh đồng nhất.

Glybenclamid (liều 5 mg/kg) được chọn làm thuốc đối chứng đã được chứng minh có tác dụng hạ đường huyết nhằm so sánh hiệu quả hạ đường huyết của viên nang ĐTH (liều 0,83 g/kg và liều 1,25 g/kg) với thuốc này.

Glybenclamid (liều 5 mg/kg) có tác dụng làm hạ glucose huyết vào ngày thứ 5 và liên tục giảm cho tới ngày 15 của thử nghiệm. ĐTH (liều 0,83 g/kg và liều 1,25 g/kg) cũng có tác dụng hạ glucose huyết từ ngày thứ 5 và liên tục giảm cho tới ngày 15 của thử nghiệm. Ở ngày 5 thì mức độ giảm glucose huyết của ĐTH ở 2 lô ít hơn so với glybenclamid, nhưng đến ngày 10, 15 thì mức độ hạ glucose huyết của ĐTH ở 2 lô tăng lên hơn so với glybenclamid nhưng đều khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Chứng tỏ viên nang ĐTH (liều 0,83 g/kg và liều 1,25 g/kg) có tác dụng hạ glucose huyết tương đương với glybenclamid (liều 5 mg/kg). Kết quả về tác động hạ đường huyết của viên nang ĐTH phù hợp với báo cáo của Rammal H và cộng sự (2009) đánh giá tác dụng hạ đường huyết của mướp đắng liều 200 và 400 mg/kg so với glibenclamid 10 mg/kg [10].

Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoàng Diễm và cộng sự về viên nang khổ qua (500 mg/kg) (khổ qua chiếm 80% tương đương 400mg, sinh địa 20%) trên chuột gây ĐĐT bằng alloxan có đường huyết trung bình sau 15 ngày điều trị là 158,85 mg/dl [8], so với viên nang ĐTH (1,25 g/kg, khổ qua chiếm 375 mg/kg) có đường huyết giảm trung bình là 95,00 mg/dl cao gấp 1,67 lần, so với viên nang ĐTH (0,83 g/kg, Khổ qua chiếm 249 mg/kg) có đường huyết giảm trung bình là 106,00 mg/dl cao gấp 1,49 lần. Thuốc đối chứng là gliclazide (80mg) sau 15 ngày điều trị có đường huyết giảm trung bình là 150,23 mg/dl so với thuốc đối chứng trên mô hình này là glibenclamid 5 mg/kg có đường huyết giảm trung bình là 109,38 cao gấp 1,37 lần. Điều này chứng tỏ viên nang ĐTH cải thiện đường huyết tốt hơn.

Theo nghiên cứu của Nguyễn Thanh Tâm và cộng sự về hoạt tính hạ đường huyết của cây dứa cạn có hoạt chất ursolic acid trên chuột bị đái tháo đường bằng alloxan. Kết quả cho thấy ursolic acid liều 200 và 300 mg/kg/ngày đã thể hiện tác dụng hạ đường huyết trên chuột gây đái tháo đường bằng alloxan monohydrate, làm giảm nồng độ glucose trong huyết thanh 45,75% và 51,31% so với đối chứng ở mức có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [6]. Trong nghiên cứu này viên nang ĐTH (liều 1,25 g/kg và 0,83 g/kg, trong đó dứa cạn chiếm 250 mg/kg và 166 mg/kg) có trị số đường huyết giảm là 59,9%; 55,1% cao hơn so với dùng dứa cạn đơn thuần.

Theo nghiên cứu của Al-Achi (2005) thì mướp đắng làm tăng sử dụng glucose ở gan và ức chế quá trình tân tạo glucose, ngăn chặn đề kháng insulin bằng cách tăng tốc độ vận chuyển

glucose qua màng [1].

Nhiều loại cao chiết thực vật cũng đã được chứng minh là hạ đường huyết trên chuột gây bệnh ĐĐT. Trong đó khả năng hạ đường huyết của mướp đắng (giảm 51,2%), cỏ ca ri (giảm 55,2%) [12], cây lá dứa (*Pandanus amaryllifolius* R.) (giảm 73,2% khi sử dụng nồng độ 400 mg/kg trọng lượng chuột) [9].

Viên nang ĐTH (liều 0,83 g/kg) và ĐTH (liều 1,25 g/kg) ở mô hình gây tăng đường huyết bằng STZ đều có mức độ hạ glucose huyết khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) nên có tác dụng hạ đường huyết tương đương nhau, so với mô hình dung nạp glucose thì viên nang ĐTH ở 2 liều đều có tác dụng hạ glucose huyết ở 90 và 120 phút. Điều này chứng tỏ viên nang ĐTH không thể hiện rõ tác dụng hạ glucose huyết tức thời mà có tác dụng hạ glucose huyết theo thời gian phù hợp điều trị trên bệnh ĐĐT mạn tính.

Trọng lượng chuột: Sau 7 ngày kể từ khi tiêm tĩnh mạch STZ (liều 170 mg/kg), các chuột bị đái tháo đường có mức đường huyết lớn hơn hoặc bằng 126 mg/dl có trọng lượng trung bình 19,20 g giảm 13,7% so với 22,26g là trọng lượng trung bình của chuột trước khi tiêm STZ ( $p < 0,001$ ) là do STZ là thuốc gây độc tế bào  $\beta$  của tuyến tụy, khiến lượng insulin được sản xuất giảm, do insulin kích thích sự tổng hợp protein ở ribo thể nên làm giảm tổng hợp protein làm chuột giảm cân.

Trọng lượng của chuột vào ngày 15 của lô chứng bệnh tiếp tục giảm 11,1% so với ngày 0 trong cùng lô ( $p < 0,05$ ) và giảm có ý nghĩa thống kê so với ba lô được điều trị tại cùng thời điểm khảo sát ( $p < 0,01$ ) là do không được điều trị.

Ở 2 lô điều trị bằng ĐTH (liều 0,83 g/kg và liều 1,25 g/kg) vào ngày 15 trọng lượng chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ), có khả năng do thuốc có tác dụng trên sự tổng hợp, chế tiết insulin.

Vậy không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa trọng lượng của hai lô điều trị bằng viên nang ĐTH (liều 0,83 g/kg và liều 1,25 g/kg) so với lô glibenclamid ( $p > 0,05$ ), chứng tỏ tác dụng điều trị của viên nang ĐTH tương đương so với glibenclamid (liều 5 mg/kg).

Theo YHCT, các triệu chứng lâm sàng của bệnh ĐĐT được YHCT mô tả trong một số chứng trạng của chứng tiêu khát (khát nước nhiều, uống nhiều, tiểu nhiều, cảm giác đói, thèm ăn, gầy,...) và hư lao (mệt mỏi, uể oải, kém linh hoạt, da lông khô thưa...).

Tất cả các chuột được gây bệnh ĐĐT bằng STZ sau 7 ngày cũng có các biểu hiện như trên khi quan sát và cân trọng lượng chuột. Điều này

chứng tỏ các chuột cũng mắc chứng hư lao và ma mộc theo YHCT.

Bệnh tiêu khát, hư lao, ma mộc nguyên nhân chủ yếu là do âm hư và táo nhiệt, hai nguyên nhân này tác động nhân quả với nhau làm tiêu hao tân dịch ở phế vị và âm tinh ở thận, ảnh hưởng các tạng tâm, can, tỳ [7]. Tuy nhiên ở mô hình này chưa quan sát được biểu hiện lâm sàng liên quan đến các tạng trên. Hầu hết các vị thuốc và bài thuốc ở các mô hình nghiên cứu trước đây đều tác động đến cơ chế này, nghĩa là có tác dụng bồi bổ chân âm và/ hoặc thanh trừ hư nhiệt.

Viên nang ĐTH gồm khổ qua có vị đắng tính hàn tác dụng chính là tả hỏa ở kinh tâm, tỳ, vị giúp thanh nhiệt nhuận tràng, bổ thận, giải phiền khát, lợi tiểu; nghệ và dứa cựa có tác dụng chủ yếu của là hành khí, hoạt huyết, thông kinh, chỉ thống; đậu đen, sâm đại hành, cam thảo dây có tác dụng bổ can thận, lợi tiểu, kháng khuẩn, sát trùng tiêu viêm. Từ đó cho thấy tác dụng dưỡng âm, thanh nhiệt từ viên nang ĐTH theo nghiên cứu của chúng tôi thì có tác dụng hạ đường huyết (trên chuột gây ĐTĐ bằng STZ) tương tự như một số vị thuốc có tác dụng dưỡng âm, thanh nhiệt khác.

Như vậy, cơ chế tác dụng của viên nang ĐTH theo YHCT phù hợp với việc ứng dụng điều trị ĐTĐ typ 2 giống như cơ chế của các vị thuốc khác đã được chứng minh là có tác dụng hạ glucose huyết.

Từ kết quả nghiên cứu đạt được cho thấy viên nang ĐTH có tác dụng hạ đường huyết ở chuột dung nạp glucose, chuột gây ĐTĐ bằng STZ cũng như có tác dụng chống oxi hóa. Điều này cho thấy hiệu quả của việc sử dụng viên nang ĐTH như liệu pháp hỗ trợ trong điều trị bệnh ĐTĐ. Đây chính là thông tin khoa học hữu ích cho các bệnh nhân bệnh ĐTĐ lựa chọn viên nang ĐTH để hỗ trợ điều trị bệnh. Nghiên cứu này cũng góp phần bổ sung cơ sở khoa học cho y học cổ truyền kết hợp những dược liệu liên quan để điều trị bệnh ĐTĐ.

#### KẾT LUẬN

Viên nang ĐTH có tác dụng hạ glucose máu trên mô hình thực nghiệm gây đái tháo đường bằng STZ ở chuột, với liều 0,83 g/kg và 1,25 g/kg, bột thuốc có tác dụng làm giảm glucose huyết trên mô hình gây tăng đường huyết bằng STZ sau 14 ngày điều trị lần lượt là 59,9%; 55,1%.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Al-Achi A** (2005). "Herbs that affect blood glucose levels". *Women's Health in Primary Care*, 8(7): 325-330.

2. **Huỳnh Ngọc Trinh, Nguyễn Bảo Yến, Vũ Thị Thanh Thảo, Trần Thủy Tiên, Mai Phương Mai** (2014). "Tác dụng dược lý của các phân đoạn chiết từ thân cây đậu bắp *Abelmoschus Esculentus L.* Malvaceae trên chuột nhắt". *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 18(2): 429-433.

3. **Lý Hồng Hương Hạ, Phạm Phương Lan, Đỗ Thị Hồng Tươi, Trần Thị Vân Anh** (2017). "Phân tích sơ bộ thành phần hóa học, khảo sát độc tính cấp đường uống và tác động hạ đường huyết của cao chiết từ lá na (*Annona squamosa L.*)". *Tạp chí Y học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 21(1): 581-587.

4. **MC Deeds, JM Anderson, AS Armstrong, DA Gastineau, HJ Hiddinga, A Jahangir, NL Eberhardt and YC Kudva** (2011). "Single Dose Streptozotocin Induced Diabetes: Considerations for Study Design in Islet Transplantation Models". *Lab Anim*, 45(3): 131-140.

5. **Ngô Thị Nga, Mai Thị Cúc, Đỗ Thị Hồng Tươi** (2017). "Khảo sát tác dụng hạ lipid huyết và hạ đường huyết của cao cồn 50% từ trà thảo mộc Panas Karantina trên chuột nhắt". *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 21(2): 7-15.

6. **Nguyễn Thanh Tâm, Đào Đức Thiện, Trần Văn Sung** (2014). "Nghiên cứu phát hiện các chất có hoạt tính hạ đường huyết từ cây Dứa cựa (*catharanthus roseus*) của Việt Nam". *Tạp chí Hóa học Việt Nam*, 52 (5): 626-628.

7. **Nguyễn Thị Bay** (2007), *Bệnh học và điều trị nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, tr. 327-364.

8. **Nguyễn Thị Hoàng Diễm, Võ Phùng Nguyên, Nguyễn Thị Bay** (2008). "Tác động hạ glucose huyết của hai bài thuốc khổ qua và lục vị tri bá trên chuột nhắt đái tháo đường". *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 12(1): 196-200.

9. **Phạm Thị Lan Anh** (2011). *Hiệu quả kiểm soát glucose máu, cải thiện một số chỉ tiêu hóa sinh của thực phẩm chức năng chiết xuất từ lá vối - ôi - sen (VOSCAP) trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 tại Hà Nội*, Luận án Tiến sĩ, tr. 24-31.

10. **Rammal H, Bouayed J, Desor F, Younos C, Soulamani R** (2009). "Validation et contribution à l'étude de l'effet antiglycémique d'une plante médicinale, le *Momordica charantia*". *Phytotherapie*, 7: 191-196.

11. **Srinivasan K, Ramarao K** (2007). "Animal models in type 2 diabetes research: An overview", *Indian J Med Res*, 125: 451-472.

12. **Tripathi U.N and D.Chandra** (2009). "The plant extracts of *Momordica charantia* and *Trigonella foenum graecum* have antioxidant and anti - hyperglycemic properties for cardiac tissue during diabetes mellitus". *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(5): 290-296.