

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG ỨC CHẾ ENZYM α – GLUCOSIDASE VÀ TÁC DỤNG HẠ ĐƯỜNG HUYẾT TRÊN MÔ HÌNH OGTT CỦA CAO ĐẶC KHỔ QUA

Hoàng Thị Thanh Thảo¹, Nguyễn Thị Ngọc Oanh², Nguyễn Thị Hằng¹,
Dương Minh Tân¹, Cao Ngọc Anh¹, Nguyễn Lâm Hồng³, Lê Quang Thảo^{1*}

¹Viện Kiểm nghiệm Thuốc Trung ương

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

³Trường Đại học Dược Hà Nội

TÓM TẮT

Mướp đắng là một loại cây trồng với rất nhiều lợi ích, được trồng và sử dụng ở nhiều nước châu Á. Lá mướp đắng dùng đun nước tắm giúp giảm mụn nhọt, mẩn ngứa. Quả mướp đắng vừa được dùng như một loại rau, vừa là một dược liệu được sử dụng từ lâu đời với tên gọi khổ qua (*Fructus Momordicae charantiae*). Charantin là thành phần có tác dụng chính và đặc trưng cho khổ qua. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã đánh giá tác dụng định hướng hạ đường huyết của cao đặc khổ qua giàu hoạt chất charatin ở quy mô phòng thí nghiệm. Cao đặc khổ qua có tác dụng ức chế enzym α - glucosidase với IC_{50} là 91 $\mu\text{g/ml}$, cũng thể hiện tác dụng điều hòa đường huyết trong thử nghiệm OGTT trên chuột nuôi béo ở cả hai mức liều 200 và 400 mg/kg/ngày sau 14 ngày sử dụng. Thêm vào đó, cao đặc khổ qua không gây hạ đường huyết lúc đói.

Từ khóa: Khổ qua, mướp đắng, *Momordica charantia*., charantin, hạ đường huyết.

EVALUATION OF α - GLUCOSIDASE ENZYME INHIBITORY EFFECT AND ANTIHYPERGLYCEMIC EFFECT OF MOMORDICA CHARANTIA EXTRACT IN AN ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST (OGTT) MODEL

SUMMARY

Bitter melon (*Momordica charantia*) is a plant with many benefits, grown and used in many Asian countries. Leaves are used to boil water for bathing to help reduce acne and itching. Fruit is used both as a vegetable and as a medicinal herb that has been used for a long time under the name *Fructus Momordicae charantiae*. Charantin is the main and characteristic ingredient of *Fructus Momordicae charantiae*. In this study, we evaluated the hypoglycemic effect of charatin-rich extract, which was extracted from *Fructus Momordicae charantiae* on a laboratory scale. This extract has the effect of inhibiting the α - glucosidase enzyme with an IC_{50} of 91 $\mu\text{g/ml}$. Besides, it also shows the effect of regulating blood glucose levels in the OGTT test on obese mice at both doses of 200 and 400 mg/kg/day after 14 days of use. In addition, bitter melon extract does not cause hypoglycemia when fasting.

Keywords: *Fructus Momordicae charantiae*, *Momordica charantia*, charantin, hypoglycemia.

Chịu trách nhiệm: Lê Quang Thảo

Email: thaolq.vkn@gmail.com

Ngày nhận: 12/8/2025

Ngày phản biện: 22/8/2025

Ngày duyệt bài: 26/9/2025

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tiểu đường là bệnh rối loạn chuyển hóa đặc trưng bởi sự tăng đường huyết, gây ra do sự giảm tiết insulin hoặc/và kháng insulin. Sự tăng đường huyết mạn tính dẫn đến những tác hại lâu dài, rối loạn hoặc suy yếu chức năng các cơ quan đặc biệt là mắt, thận, hệ thần kinh, tim và mạch máu [1, 2]. Hiệp hội Đái tháo đường Thế giới (IDF) ước tính năm 2017 có 451 triệu người (18 - 99 tuổi) mắc bệnh tiểu đường trên toàn thế giới. Con số này dự kiến sẽ tăng lên 693 triệu người vào năm 2045. Chi tiêu chăm sóc sức khỏe toàn cầu cho người mắc bệnh tiểu đường ước tính là 850 tỷ USD vào năm 2017 [1].

Quả mướp đắng vừa được dùng như một loại rau, vừa là dược liệu được sử dụng lâu đời với tên gọi là khổ qua.

Trên thế giới đã có các nghiên cứu chứng minh tác dụng hạ đường huyết của khổ qua. Theo những nghiên cứu này, khổ qua được báo cáo là có tác dụng bảo vệ và phục hồi mô tiểu đảo tụy và khả năng làm giảm lượng đường trong máu. Khổ qua được cho là có tác dụng hạ đường huyết bằng cách cải thiện khả năng dung nạp glucose thông qua tăng tiết insulin từ tế bào Beta [3], giảm hấp thu glucose ở ruột, hoặc cải thiện chuyển hóa glucose [4]. Các thành phần tạo nên tác dụng hạ đường huyết của khổ qua gồm charantin (hỗn hợp của hai sterol glycosid: sitosteryl glucosid và stigmsteryl glycoside), và các alcaloid [5 - 7]. Trong đó, charantin là thành phần có tác dụng chính và đặc trưng cho khổ qua [8].

Cao đặc khổ qua chiết xuất từ quả mướp đắng (*Fructus Momordicae charantiae*) được đánh giá tác dụng ức chế enzym α - glucosidase và tác dụng hạ đường huyết trên mô hình OGTT với mong muốn góp phần tạo ra sản phẩm chăm sóc sức khỏe cho bệnh nhân tiểu đường an toàn, hiệu quả hơn.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Cao đặc khổ qua (KQ) được chiết bằng ethanol 70%, có hàm ẩm là 13,55%, hàm lượng charantin đạt 4,64 mg/g, tính theo dạng khô kiệt.

Động vật thí nghiệm sử dụng trong nghiên cứu *in vivo*: chuột nhắt trắng chủng Swiss giống đực, khỏe mạnh, cân nặng từ 20 – 25 g được Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được chia nhóm ngẫu nhiên 10 con/nhóm, nuôi trong điều kiện nhiệt độ phòng, ánh sáng tự nhiên với chu kỳ 12 giờ sáng – 12 giờ tối. Chuột được nuôi ổn định về thể chất trước nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp đánh giá tác dụng ức chế enzym α - glucosidase *in vitro*

Đánh giá tác dụng ức chế enzym α - glucosidase của các mẫu thử qua khả năng ức chế phản ứng α - glucosidase thủy phân p-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside (pNPG) thành p-nitrophenol, một chất tạo màu có thể được theo dõi ở bước sóng 405 nm [9]. 80 μ L dung dịch mẫu thử trong đệm phosphat 0,1 M (pH 6,8) được ủ với 20 μ L dung dịch glucosidase 0,2 U/ml ở 37°C trong 3 phút. Sau đó, thêm 100 μ L dung dịch pNPG 1,6 mM trong đệm phosphat 0,1 M (pH 6,8) lắc 30 giây. Phản ứng được tiến hành ở 37°C, sự giải phóng p-nitrophenol từ pNPG được theo dõi ở bước sóng 405 nm mỗi phút trong 60 phút bằng máy đọc khay vi thể đa chức năng Varioskan Lux. Acarbose (0,01 μ g/ml) được sử dụng làm đối chứng dương tính. Để loại trừ ảnh hưởng của mẫu thử, chuẩn bị đồng thời các mẫu trắng (Blank) tương ứng với từng mẫu thử theo cách tương tự mẫu thử nhưng thay 20 μ L dung dịch enzym bằng 20 μ L dung dịch đệm photphat 0,1 M (pH 6,8).

Hoạt tính α - glucosidase được xác định bằng cách đo diện tích dưới đường cong Δ OD theo thời gian cho mỗi mẫu (AUC). Khả năng ức chế enzym α - glucosidase của

từng mẫu thử (cao dược liệu hay thuốc đối chứng) được tính theo công thức:

$$\% \text{ ức chế} = (\text{AUC}_{\text{control}} - \text{AUC}_{\text{thử}}) / \text{AUC}_{\text{control}} \times 100\%$$

Phương pháp đánh giá tác dụng hạ đường huyết in vivo

* *Nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống (OGTT)*

Chuột được nhịn đói 14 giờ trước thử nghiệm. Tiến hành đo đường huyết lúc đói (G0) sau đó chuột thí nghiệm uống dung dịch glucose 20% liều 2 g/kg. Đo đường huyết ở các thời điểm 0,5 giờ (G0,5), 1 giờ (G1), 1,5 giờ (G1,5) và 2 giờ (G2) sau khi uống dung dịch đường bằng máy đo và que thử đường huyết *On call plus*^[10].

* *Tạo mô hình OGTT trên chuột*

Chuột được nuôi bằng hai chế độ khác nhau: NFD (normal fat diet) và HFD (high fat diet) trong 4 tuần. Chuột được phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm:

Nhóm NFD (n = 10): Ăn chế độ bình thường (6 g thức ăn tiêu chuẩn do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp/chuột/ngày), uống nước tự do.

Nhóm HFD: Ăn chế độ chất béo cao (2 g mỡ lợn nấu chín/chuột/ngày + 6 g thức ăn tiêu chuẩn do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp/chuột/ngày), uống nước tự do.

Kiểm tra cân nặng hàng tuần cho tới khi kết thúc thử nghiệm. Sau 4 tuần, tiến hành nghiệm pháp OGTT trên cả 2 nhóm chuột.

* *Đánh giá tác dụng ổn định đường huyết của cao khổ qua trên chuột HFD*

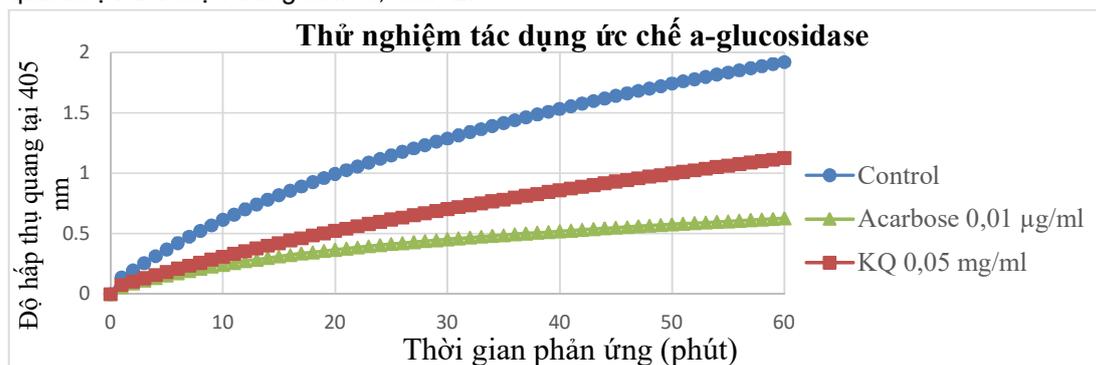
Sau 4 tuần, chuột HFD được phân nhóm ngẫu nhiên thành các nhóm, mỗi nhóm 9 – 10 con: Nhóm chứng âm (uống nước muối sinh lý liều 0,1 ml/10 g thể trọng/ngày); nhóm chứng dương (uống gliclazid liều 80 mg/kg/ngày), nhóm khổ qua 200 mg (uống cao khổ qua với liều 200 mg/kg/ngày), nhóm khổ qua 400 mg: uống cao khổ qua với liều 400 mg/kg/ngày. Hằng ngày, chuột được cho uống nước muối sinh lý/ gliclazid/ cao khổ qua trước khi cho ăn.

Các nhóm chuột được duy trì 2 chế độ ăn HFD và NFD. Sau 14 ngày uống thuốc, tiến hành thực nghiệm OGTT trên tất cả các nhóm chuột sau khi uống thuốc 2 giờ, chuột được nhịn đói 14 giờ trước khi làm OGTT.

3. KẾT QUẢ

3.1. Kết quả đánh giá tác dụng ức chế enzym α - glucosidase in vitro

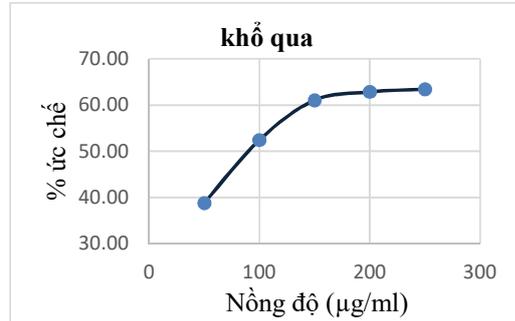
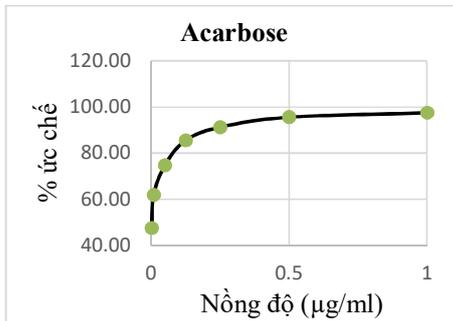
Kết quả khảo sát tác dụng ức chế enzym α - glucosidase in vitro của acarbose, cao khổ qua được thể hiện trong hình 1, hình 2.



Hình 1. Độ hấp thụ quang theo thời gian của các mẫu thử nghiệm

Từ hình 1, ta có thể thấy dung dịch acarbose 0,01 μ g/ml và dung dịch cao khổ qua 0,05 mg/ml (50 μ g/ml) thể hiện tác dụng ức chế enzym α - glucosidase một cách rõ

rệt. Để đánh giá sâu hơn, nhóm nghiên cứu đánh giá tác dụng của acarbose ở nồng độ từ 0,002 đến 1,0 μ g/ml và các mẫu cao khổ qua ở nồng độ từ 50 đến 250 μ g/ml.



Hình 2. Biểu đồ % ức chế hoạt tính enzym α - glucosidase của acarbose và cao khổ qua theo nồng độ

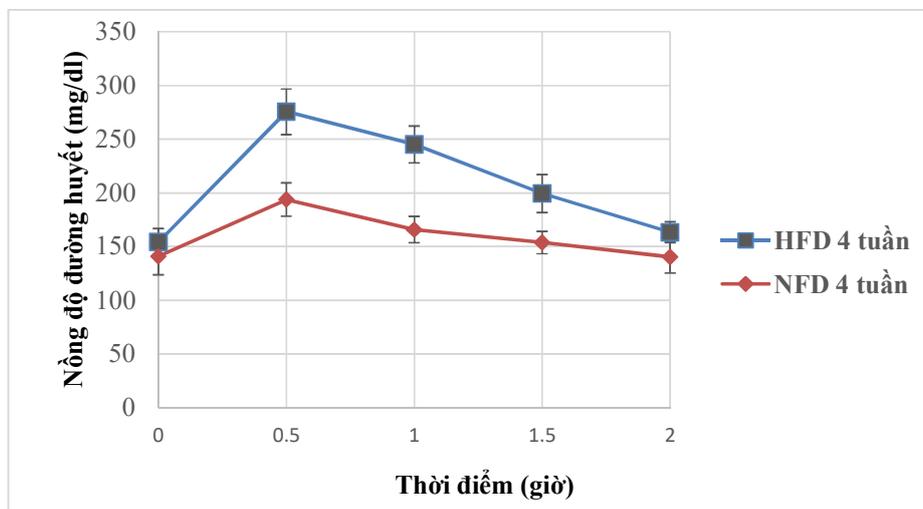
Từ kết quả trên, chúng tôi xác định được giá trị nồng độ ức chế 50% hoạt tính enzym α - glucosidase (IC_{50}) của từng mẫu thử như sau: IC_{50} của acarbose là 0,003 $\mu\text{g/ml}$, IC_{50} của cao khổ qua là 91 $\mu\text{g/ml}$.

Như vậy, cao khổ qua có tác dụng ức chế enzym α - glucosidase với $IC_{50} < 100 \mu\text{g/ml}$.

3.2. Kết quả đánh giá tác dụng hạ đường huyết trên thử nghiệm OGTT

Kết quả khảo sát mô hình gây tăng đường huyết trên chuột bằng OGTT

Sau 4 tuần, tiến hành nghiệm pháp OGTT trên cả 2 nhóm chuột. Kết quả thử nghiệm OGTT trên hai nhóm chuột được nuôi ở hai chế độ được thể hiện trong hình 3.



Hình 3. Biểu đồ đường huyết của chuột trong thử nghiệm OGTT tại thời điểm 4 tuần

Nhận xét:

Tại thời điểm bắt đầu (trước khi chuột được uống glucose), đường huyết của 2

nhóm chuột đều trong giới hạn bình thường và tương đương nhau (khác nhau không có ý nghĩa thống kê). Sau khi uống glucose,

đường huyết của nhóm chuột được nuôi với chế độ giàu chất béo (HFD) cao hơn của nhóm chuột nuôi với chế độ tiêu chuẩn (NFD) ở tất cả các thời điểm và cao hơn giới hạn bình thường (200 mg/dl) ở thời điểm 0,5 giờ, 1 giờ, khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ($p_{value} \leq 0,05$). Như vậy, nhóm chuột ăn chế độ giàu chất béo trong 4 – 6 tuần giảm khả năng dung nạp đường huyết, gây tăng đường huyết so với chuột ăn chế độ tiêu chuẩn từ thời điểm 30 phút đến khi kết thúc

thử nghiệm ở thời điểm 2 giờ sau khi làm nghiệm pháp OGTT.

Nhóm HFD được sử dụng để đánh giá tác dụng hạ đường huyết trong nghiệm pháp OGTT của các mẫu cao thử nghiệm ở giai đoạn tiếp theo của nghiên cứu.

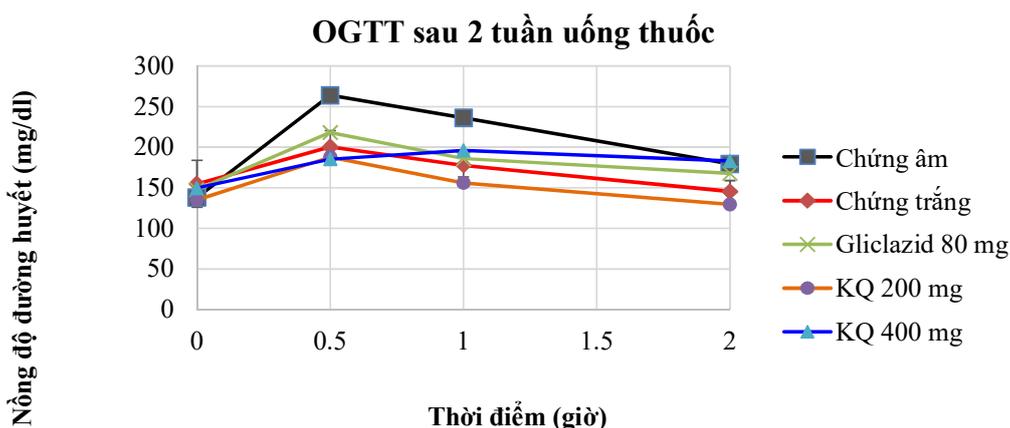
Kết quả đánh giá tác dụng hạ đường huyết

Kết quả thử nghiệm được tổng hợp trong bảng 1 và hình 4.

Bảng 1. Đường huyết của chuột trong thử nghiệm OGTT sau 2 tuần uống thuốc

Nhóm	Giá trị	Mức đường huyết trung bình \pm SD (mg/dl)			
		G0	G0,5	G1	G2
Chứng âm	TB \pm SD	137,83 \pm 7,08	263,67 \pm 26,47	236,17 \pm 30,45	179,33 \pm 22,89
Gliclazid 80 mg	TB \pm SD	147,5 \pm 15,05	217,88 \pm 20,29	185,75 \pm 16,63	167,71 \pm 20,59
	P _{value} *	0,17	0,00	0,00	0,36
KQ 200 mg	TB \pm SD	135,17 \pm 22,3	187,67 \pm 20,04	155,83 \pm 19,13	129,5 \pm 11,43
	P _{value} *	0,79	0,00	0,00	0,00
KQ 400 mg	TB \pm SD	149,5 \pm 22,5	185,13 \pm 17,73	195,86 \pm 22,61	182,88 \pm 23,89
	P _{value} *	0,25	0,00	0,02	0,78

*P_{value} khi so sánh với giá trị của nhóm chứng âm



Hình 4. Biểu đồ đường huyết của các nhóm chuột trong thử nghiệm OGTT sau 2 tuần uống thuốc

Nhận xét:

Sau 2 tuần uống thuốc gliclazid liều 80 mg/kg/ngày hoặc cao khổ qua, mức đường huyết lúc đói (G0) giữa các nhóm chuột được uống thuốc và nhóm chứng âm (không được uống thuốc) là không khác biệt. Tại thời điểm 0,5 giờ và 1 giờ, mức đường huyết của các nhóm được uống thuốc gliclazid và hai nhóm uống cao khổ qua thấp hơn của nhóm chứng âm (uống NaCl 0,9%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Như vậy, cao khổ qua ở mức liều 200 hoặc 400 mg/kg/ngày sử dụng trong 2 tuần có tác dụng điều hòa đường huyết. Tuy nhiên, chưa tìm thấy sự khác biệt giữa hai mức liều 200 mg/kg/ngày và 400 mg/kg/ngày trên tác dụng làm giảm rối loạn dung nạp glucose.

4. BÀN LUẬN

Enzym α - glucosidase là enzym xúc tác cho quá trình tiêu hóa carbohydrat, cụ thể là phân hủy carbohydrat phức tạp thành glucose. Quá trình này rất cần thiết để cơ thể hấp thụ đường từ ruột. Ức chế α - glucosidase có thể là một cách để kiểm soát lượng đường trong máu. Vì vậy, đánh giá tác dụng ức chế enzym α - glucosidase là thử nghiệm thường được sử dụng trong nghiên cứu tìm kiếm dược liệu có tác dụng hạ đường huyết. Thử nghiệm được tiến hành trên đĩa 96 giếng giúp nghiên cứu đồng thời nhiều mẫu, nhiều nồng độ khác nhau, rút ngắn thời gian nghiên cứu.

Mô hình OGTT trên chuột nuôi béo được sử dụng ngày càng nhiều do tính đơn giản và ổn định của mô hình. Trong mô hình này, khả năng dung nạp glucose của chuột nuôi béo giảm thể hiện qua nồng độ đường huyết vượt ngưỡng bình thường. Thuốc chứng gliclazid được dùng làm chứng dương đã cho thấy sự phù hợp của mô hình.

Trong nghiên cứu này, cao khổ qua thể hiện có tác dụng ức chế enzym α - glucosidase, tuy nhiên không mạnh với IC_{50} là 91 μ g/ml so với IC_{50} của acarbose là 0,003 μ g/ml. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Quách Tấn Đạt và cộng sự (2022) trên cao khổ qua^[11]. Tuy vậy, trong thử nghiệm in vivo, cao khổ qua thể hiện tác dụng điều hòa đường huyết rõ rệt trên mô hình OGTT, tác dụng của cao khổ qua ở cả hai mức liều 200 và 400 mg/kg/ngày. Mức liều 400 mg cao khổ qua/kg/ngày khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với thuốc chứng dương gliclazid liều 80 mg/kg/ngày. Các nghiên cứu trước đây cũng chỉ ra tác dụng hạ đường huyết của cao khổ qua ở các mức liều cao, thời gian sử dụng kéo dài hơn, trên một số mô hình nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Xuân Thu (2012) cho thấy cao khổ qua có tác dụng hạ đường huyết trong mô hình gây tăng đường huyết bằng streptozocin ở liều 40 g/kg/ngày, sau 20 ngày sử dụng^[12]. Nghiên cứu năm 2004 của Chaturvedi trên mô hình gây tăng đường huyết bằng alloxan cho thấy tác dụng hạ đường huyết của cao khổ qua liều 20 mg/kg/ngày trong 6 tuần^[13].

5. KẾT LUẬN

Cao đặc khổ qua có tác dụng ức chế enzym α - glucosidase với IC_{50} là 91 μ g/ml, và thể hiện tác dụng điều hòa đường huyết trong thử nghiệm OGTT trên chuột nuôi béo ở cả hai mức liều 200 và 400 mg/kg/ngày sau 14 ngày sử dụng. Thêm vào đó, cao khổ qua không gây hạ đường huyết lúc đói. Nghiên cứu này đã cung cấp thêm bằng chứng khoa học về tác dụng điều hòa đường huyết của cao khổ qua. Cao đặc khổ qua phù hợp để làm nguyên liệu, phát triển các sản phẩm chăm sóc sức khỏe bệnh nhân tiểu đường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Diabetes Association, (2019), "Standards of Medical Care in Diabetes", 40 (1), pp. 11 - 75.
2. Bộ Y tế (2017), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tiểu đường typ 2*, 2017.
3. Dong Y, Zhang H (1956), "Studies on Components With Antihyperglycemic Effect of *M. charantia* L. Polysaccharides", *Acta Nutrimenta Sinica*, 1956(01).
4. Xu X, Shan B, Liao C-H, Xie J-H, Wen P-W, Shi J-Y (2015), "Anti-diabetic properties of *M. charantia* L. polysaccharide in alloxan-induced diabetic mice", *International journal of biological macromolecules*, 2015; 81: pp. 538 - 543.
5. Ng T, Wong C, Li W, Yeung H. (1986), "Insulin-like molecules in *M. charantia* seeds", *Journal of ethnopharmacology*. 1986;15(1): pp. 107 - 117.
6. Ng T, Wong C, Li W, Yeung H (1986), "Isolation and characterization of a galactose binding lectin with insulin mimetic activities: from the seeds of the bitter gourd *M. charantia* (family Cucurbitaceae)", *International journal of peptide and protein research*. 1986;28(2): pp. 163 - 172.
7. Wong C, Ng T, Yeung H. Screening of *Trichosanthes kirilowii* (1985), "*M. charantia* AND *Cucurbita maxima* (family cucurbitaceae) for compounds with antilipolytic activity", *Journal of ethnopharmacology*. 1985;13(3): pp. 313 - 321.
8. Chen F, Nakashima N, Kimura M (1995), "Hypoglycemic activity and mechanism of extracts from mulberry leaves and *Cortex Mori Radicis* in streptozotocin induced diabetic mice", *Yakugaku Zasshi*, 1995, 115: pp. 476 - 482.
9. Hogan S, Zhang L, Li J, Sun S, Canning C, Zhou K (2010), "Antioxidant rich grape pomace extract suppresses postprandial hyperglycemia in diabetic mice by specifically inhibiting alpha-glucosidase", *Nutrition & Metabolism*, 7: pp. 71 - 79.
10. Lâm Quang Đức, Nguyễn Việt Điền, Trần Ngọc Minh, Trần Thị Hồng Quân, Huỳnh Phan Tường Vi, Đặng Duy Khánh, Cao Thị Kim Hoàng, Dương Xuân Chử (2019), "Khảo sát tác dụng ổn định đường huyết của viên nén bao phim chứa cao chiết lá sấu đầu trên chuột nhắt trắng béo phì được gây tăng đường huyết bằng nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống", *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*, Số 22-23-24-25/2019.
11. Quách Tấn Đạt, Võ Thị Thu Hà, Đoàn Thị Mỹ Duyên, Nguyễn Thị Tuyết Ngân, Nguyễn Thị Thanh Loan, Nguyễn Ngọc Quỳnh (2022). "Nghiên cứu tác dụng chống oxy hóa và tác động ức chế α - glucosidase *in vitro* của cao khô quả khổ qua (*Momordica charantia* L.)", *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*, 52, tr. 166 - 172.
12. Nguyễn Thị Xuân Thu, Đặng Đức Long, Thành Thị Thu Thủy (2019), "Nghiên cứu tác dụng đường huyết một số cao chiết thực vật", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 23(5), tr. 123 - 130.
13. Chaturvedi, P., George, S., & John, A. (2004), "Preventive and curative effect of *Momordica charantia* in alloxan-induced diabetic rats", *Indian Journal of Experimental Biology*, 42(10), pp. 981 - 986.