

# TÁC DỤNG HẠ GLUCOSE MÁU CỦA HỖN HỢP DỊCH CHIẾT TRÀ HOA VÀNG, GIẢO CỔ LAM, DÂY THÌA CANH LÁ TO, XẠ ĐEN TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG GÂY ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

Nguyễn Hồng Hạnh<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Ngân<sup>2</sup> và Nguyễn Thị Thanh Tú<sup>3,✉</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện E Trung ương

<sup>2</sup>Học viện Quân y

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá tác dụng hạ glucose máu của hỗn hợp dịch chiết lá Trà hoa vàng, Giảo cổ lam, Dây thìa canh lá to và Xạ đen trên chuột nhắt trắng gây đái tháo đường type 2 bằng nicotinamide (NA) và streptozotocin (STZ). Chuột nhắt trắng chủng Swiss được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con. Lô 1 (không gây đái tháo đường), lô 2, 3, 4, 5 (gây đái tháo đường type 2 bằng cách tiêm màng bụng NA và STZ theo quy trình nghiên cứu). Lô 1 và lô 2 (uống nước cất); lô 3 (uống Metformin liều 200 mg/kg/ngày); lô 4 và lô 5 (uống dịch chiết liều 24 g/kg/ngày và 48 g/kg/ngày), thời gian uống nước cất hoặc thuốc thử 14 ngày. So sánh giữa các lô về nồng độ glucose máu, insulin máu và các chỉ số đánh giá sự kháng insulin. Kết quả cho thấy, hỗn hợp dịch chiết ở cả hai liều có tác dụng hạ glucose máu, giảm chỉ số HOMA-IR, tăng các chỉ số HOMA- $\beta$ , chỉ số QUICKI, chỉ số DI và tăng phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể (so với lô 2,  $p < 0,05$ ) và tương đương với lô 3 ( $p > 0,05$ ).

**Từ khóa:** Trà hoa vàng, Giảo cổ lam, Dây thìa canh lá to, Xạ đen, đái tháo đường.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh tăng đường huyết mạn tính gây tác động đến hầu hết các cơ quan trong cơ thể. Bệnh gia tăng hàng năm theo sự phát triển của đời sống kinh tế xã hội. Theo thống kê của Hiệp hội đái tháo đường quốc tế năm 2015, thế giới có 415 triệu người mắc bệnh ĐTĐ type 2 và dự đoán sẽ tăng lên 642 triệu người mắc ĐTĐ trong năm 2040.<sup>1</sup> Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc ĐTĐ đang tăng ở mức báo động. Ước tính cứ 20 người Việt Nam thì có một người mắc bệnh ĐTĐ. Ngoài ra, số người tiền ĐTĐ cao gấp 3 lần số người mắc bệnh ĐTĐ.<sup>2</sup> ĐTĐ là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tim mạch, mù lòa, suy thận

và cắt cụt chi dưới. Ước tính hàng năm có 1,4% đến 4,7% người trung niên mắc ĐTĐ có biến cố tim mạch.<sup>3,4</sup> Do đó, việc phòng bệnh, phát hiện bệnh sớm và điều trị có một ý nghĩa quan trọng nhằm đề phòng các biến chứng do bệnh gây ra.

Điều trị ĐTĐ chủ yếu sử dụng các thuốc y học hiện đại kết hợp với việc thay đổi lối sống. Tuy nhiên, hầu hết các thuốc này khi dùng lâu dài có nhiều tác dụng không mong muốn. Do đó, một trong những xu hướng hiện nay là nghiên cứu và sử dụng các thảo dược có hiệu quả điều trị để hạn chế tác dụng không mong muốn của thuốc y học hiện đại.

Tại Việt Nam, nhiều thảo dược được ghi nhận có khả năng kiểm soát được đường huyết, hạ lipid máu, hạ huyết áp và ít tác dụng phụ, trong đó nhiều cây đã được nghiên cứu như Dây thìa canh lá to, Giảo cổ lam, Trà hoa vàng, Xạ đen...<sup>5-7</sup> Các thành phần polyphenols trong thực vật đã được các nhà khoa học minh chứng tác

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Tú

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: thanhtu@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 27/07/2022

Ngày được chấp nhận: 23/08/2022

dụng ức chế men  $\alpha$  - glucosidase ở tế bào biểu mô ruột non, giúp hạn chế tăng glucose máu sau ăn. Ngoài ra, polyphenols còn có tác dụng cải thiện hoạt động và bài tiết insulin và chống oxy hóa.<sup>8,9</sup>

Với mong muốn tìm ra công thức dược liệu tốt cho bệnh lý ĐTĐ type 2 và kỳ vọng thêm các tác dụng khác như hạ lipid máu, hạ huyết áp, chống oxy hóa... cũng là những tác dụng có lợi trong điều trị ĐTĐ. Chúng tôi phối hợp các dược liệu Trà hoa vàng, Giảo cổ lam, Dây thìa canh lá to và Xạ đen với mục tiêu: *Đánh giá tác dụng hạ glucose máu của hỗn hợp dịch chiết lá Trà hoa vàng, Giảo cổ lam, Dây thìa canh lá to và Xạ đen trên chuột nhắt trắng gây đái tháo*

*đường type 2.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Chất liệu nghiên cứu

Lá Trà hoa vàng (mẫu NHN-0021), Giảo cổ lam (mẫu NHN-0022), Dây thìa canh lá to (mẫu NHN-0023), Xạ đen (mẫu NHN-0024) tại Yên Phong, Bắc Ninh. Thực vật được nhận dạng bởi PGS.TS. Nguyễn Hoàng Ngân, mẫu thực vật được lưu trữ tại Khoa Dược, Viện Đào tạo Dược, Học viện Quân Y.

Các dược liệu được chiết riêng, tiến hành tại Bộ môn Dược lý, Viện Đào tạo Dược, Học viện Quân y. Thông số quy trình chiết các dược liệu như sau:

**Bảng 1. Thông số quy trình chiết các dược liệu**

| STT | Tên thông số                 | Thông số chiết |
|-----|------------------------------|----------------|
| 1   | Phương pháp chiết            | Chiết nóng     |
| 2   | Dung môi chiết xuất          | Nước           |
| 3   | Tỷ lệ dung môi/dược liệu/lần | 10/1           |
| 4   | Số lần chiết                 | 2 lần          |
| 5   | Nhiệt độ chiết               | 100°C          |
| 6   | Thời gian chiết              | 90 phút/lần    |

Dịch chiết được lọc rồi cô cách thủy đến tỷ lệ 1:1 (1g dược liệu thu được 1ml dịch chiết). Theo kinh nghiệm dân gian, cũng như một số nghiên cứu cho thấy liều dùng của lá Trà hoa vàng là 20 g/người/ngày, liều dùng của Giảo cổ lam, Dây thìa canh lá to và Xạ đen là 60 g/người/ngày. Vì vậy, nghiên cứu tiến hành phối hợp 4 dược liệu với tỷ lệ lá Trà hoa vàng : Giảo cổ lam : Dây thìa canh lá to : Xạ đen là 1 : 3 : 3 : 3. Hỗn hợp dịch chiết lá được cô tiếp đến tỷ lệ 2:1 (2g dược liệu thu được 1ml dịch chiết), được bảo quản kín, trong ngăn mát tủ lạnh. Tổng 4 dược liệu khi kết hợp lại là 200 g/người/ngày. Khi kết hợp cho phép giảm liều của

các dược liệu thành phần, do đó nhóm nghiên cứu dùng liều 100 g/người/ngày, tức 2 g/kg/ngày được xem là liều dự kiến dùng trên người để làm cơ sở quy đổi tính liều trên chuột. Liều dùng trên chuột nhắt trắng gấp 12 lần liều dùng trên người, tức 24 g/kg/ngày. Trong nghiên cứu nên sử dụng nhiều hơn 1 mức liều để đảm bảo tính khách quan. Vì vậy, chúng tôi lựa chọn mức liều 2 cao gấp đôi mức liều 1 (là 48 g/kg/ngày).<sup>10</sup>

### 2. Hóa chất

Nicotinamide (St.Louis); streptozotocin lọ 1g của hãng Sigma-Aldrich (Hoa Kỳ); dung dịch đệm Citrat 0,1M với pH 4,5 để pha thuốc streptozotocin; metformin hydroclorid

(Glucophage), dạng viên nén 500mg do công ty MerckLipha Sante (Đức) sản xuất. Insulin Mouse ELISA Kit (Invitrogen).

### 3. Đối tượng

Chuột nhất trắng đực trưởng thành, chủng Swiss, 50 con, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, cân nặng trung bình mỗi con 18 - 20g.<sup>11,12</sup> Chuột do Ban động vật - Học viện Quân y cung cấp, nuôi dưỡng trong phòng nuôi động vật thí nghiệm ít nhất một tuần trước khi tiến hành thí nghiệm.

### 4. Phương pháp

Nghiên cứu được tiến hành tại Bộ môn Dược lý, Viện Đào tạo Dược - Học viện Quân y từ tháng 12/2020 đến tháng 6/2021.

Gây mô hình tăng đường máu bằng chế độ ăn giàu chất béo và nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu theo phương pháp được mô tả bởi Golshan Arzani Birgani và cộng sự (2018), có sửa đổi.<sup>12</sup>

Tiến hành gây đái tháo đường type 2 trên chuột nhất trắng. Chuột được cho nhịn đói qua đêm. Sáng hôm sau, chuột được tiêm phúc mạc NA liều 120 mg/kg (hòa tan trong nước muối sinh lý), sau đó 15 phút tiêm phúc mạc STZ liều 70 mg/kg (hòa tan trong buffer citrate, pH 4,5). Các thuốc được pha ngay trước khi tiêm. Sau 72 giờ tiêm STZ-NA, định lượng glucose máu và những chuột có nồng độ glucose máu cao hơn 11 mmol/L được xem là chuột đái tháo đường (type 2) và được sử dụng trong nghiên cứu.

Chuột nhất trắng, giống đực, chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (lô chứng): chuột không gây ĐTĐ type 2, uống nước cất.

- Lô 2 (lô mô hình): chuột gây ĐTĐ type 2, uống nước cất.

- Lô 3 (lô dùng Metformin): chuột gây ĐTĐ type 2, uống Metformin 200 mg/kg/ngày.

- Lô 4 (Liều dùng 1): chuột gây ĐTĐ type 2,

uống dịch chiết liều 24 g/kg/ngày.

- Lô 5 (Liều dùng 2): chuột gây ĐTĐ type 2, uống dịch chiết liều 48 g/kg/ngày.

Chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử 14 ngày.

Sau 14 ngày uống thuốc, lấy máu chuột (chuột nhịn đói qua đêm) xét nghiệm glucose máu và insulin máu (insulin máu được đo bằng ELISA). Sau khi lấy máu xét nghiệm glucose và insulin, mổ chuột, tách nhanh lấy tụy. Đánh giá thay đổi về cân nặng tuyến tụy (% so với cân nặng cơ thể). So sánh giữa các lô về nồng độ glucose máu, insulin máu và các chỉ số đánh giá sự kháng insulin.

*Các chỉ số đánh giá sự kháng insulin*

- Đánh giá cân bằng nội môi của sự kháng insulin - homeostatic model assessment of insulin-resistance (HOMA - IR) theo công thức:

$$\text{HOMA - IR} = \frac{\text{glucose máu (mmol/L)} \times \text{insulin máu } (\mu\text{IU/mL})}{22,5}$$

- Đánh giá cân bằng nội môi của chức năng tế bào  $\beta$  tụy tạng - homeostatic model assessment of pancreatic  $\beta$ -cell function (HOMA- $\beta$ ) theo công thức:

$$\text{HOMA-}\beta = \frac{20 \times \text{insulin máu } (\mu\text{IU/mL})}{(\text{glucose máu (mmol/L)} - 3,5)}$$

- Đánh giá ảnh hưởng của hỗn hợp dịch chiết lên chỉ số đánh giá độ nhạy insulin - quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) theo công thức:

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{(\log \text{ glucose máu (mmol/L)} + \log \text{ insulin máu } (\mu\text{IU/mL}))}$$

- Đánh giá ảnh hưởng của hỗn hợp dịch chiết lên chỉ số thải loại insulin - insulin disposition index (DI) theo công thức:

$$\text{DI} = \text{HOMA - } \beta / \text{HOMA-IR}$$

### 5. Xử lý số liệu

Kết quả được phân tích thống kê bằng phần mềm SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## III. KẾT QUẢ

Bảng 2. Ảnh hưởng của hỗn hợp dịch chiết lên glucose máu và insulin máu chuột (n = 10)

| Lô chuột | Lượng Glucose máu (mmol/L)   |                   |                     | Hàm lượng Insulin máu ( $\mu$ IU/ml)                                 |                     |                   |
|----------|--|-------------------|---------------------|--|---------------------|-------------------|
|          | Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )  | % tăng so với (1) | % giảm so với (2)   | Trung bình ( $\bar{X} \pm SD$ )                                      | % giảm so với (1)   | % tăng so với (2) |
| Lô 1 (1) | 6,19 $\pm$ 0,89  | -                 | -                   | 15,36 $\pm$ 1,82   | -                   | -                 |
| Lô 2 (2) | 10,77 $\pm$ 1,11   | $\uparrow$ 73,99% | -                   | 13,28 $\pm$ 1,61   | $\downarrow$ 15,66% | -                 |
| Lô 3 (3) | 7,06 $\pm$ 0,69  | $\uparrow$ 14,05% | $\downarrow$ 52,55% | 13,83 $\pm$ 1,54   | $\downarrow$ 11,06% | $\uparrow$ 4,14%  |
| Lô 4 (4) | 7,32 $\pm$ 0,90  | $\uparrow$ 18,26% | $\downarrow$ 47,13% | 13,90 $\pm$ 1,47   | $\downarrow$ 10,50% | $\uparrow$ 4,67%  |
| Lô 5 (5) | 6,84 $\pm$ 0,87  | $\uparrow$ 10,50% | $\downarrow$ 57,46% | 13,94 $\pm$ 1,65   | $\downarrow$ 10,19% | $\uparrow$ 4,97%  |
| p        | $p_{2-1} < 0,05$<br>$p_{3,4,5-1} > 0,05$<br>$p_{5,4,3-2} < 0,05$<br>$p_{3-4-5} > 0,05$ | -                 | -                   | $p_{5,4,3,2-1} > 0,05$<br>$p_{3,4,5-2} > 0,05$<br>$p_{3-4-5} > 0,05$ | -                   | -                 |

Nồng độ glucose máu ở lô 2 cao hơn lô 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ ; nồng độ glucose ở các lô 3, lô 4 và lô 5 không có sự thay đổi so với lô 1 ( $p > 0,05$ ). Khi so sánh với lô 2, nồng độ glucose máu ở lô 3, lô 4, lô 5

giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ); nồng độ glucose của các lô 3, lô 4 và lô 5 không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ). Nồng độ insulin máu ở các lô 1, lô 2, lô 3, lô 4 và lô 5 thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Bảng 3. Ảnh hưởng của hỗn hợp dịch chiết lên chỉ số HOMA - IR (n = 10)

| Lô chuột | HOMA-IR ( $\bar{X} \pm SD$ )   | % tăng so với (1) | % giảm so với (2)   |
|----------|--|-------------------|---------------------|
| Lô 1 (1) | 4,32 $\pm$ 0,56  | -                 | -                   |
| Lô 2 (2) | 6,36 $\pm$ 0,91  | $\uparrow$ 47,22% | -                   |
| Lô 3 (3) | 4,45 $\pm$ 0,64  | $\uparrow$ 3,01%  | $\downarrow$ 42,92% |
| Lô 4 (4) | 4,47 $\pm$ 0,60  | $\uparrow$ 3,47%  | $\downarrow$ 42,28% |
| Lô 5 (5) | 4,38 $\pm$ 0,53  | $\uparrow$ 1,39%  | $\downarrow$ 45,21% |
| p        | $p_{2-1} < 0,05$<br>$p_{3,4,5-1} > 0,05$<br>$p_{5,4,3-2} < 0,05$<br>$p_{3-4-5} > 0,05$ | -                 | -                   |

So với lô 1, chỉ số HOMA-IR ở lô 2 cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ); lô 3, lô 4 và lô 5 thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). So với lô 2, chỉ số HOMA-IR ở lô 3, lô 4 và lô 5

giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ); tuy nhiên, không có sự khác biệt về chỉ số HOMA-IR giữa các lô 3, lô 4 và lô 5 ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 4. Ảnh hưởng của hỗn hợp dịch chiết lên chỉ số HOMA- $\beta$  (n = 10)**

| Lô chuột | HOMA- $\beta$<br>( $\bar{x} \pm SD$ )  | % giảm so với (1) | % tăng so với (2) |
|----------|--|-------------------|-------------------|
| Lô 1 (1) | 109,83 $\pm$ 16,58   | -                 | -                 |
| Lô 2 (2) | 37,92 $\pm$ 5,74   | ↓189,64%          | -                 |
| Lô 3 (3) | 77,06 $\pm$ 10,65  | ↓42,53%           | ↑103,22%          |
| Lô 4 (4) | 74,68 $\pm$ 9,19   | ↓47,07%           | ↑96,94%           |
| Lô 5 (5) | 79,12 $\pm$ 9,88   | ↓38,81%           | ↑108,65%          |
| p        | $p_{2-1} < 0,05$<br>$p_{3,4,5-1} > 0,05$<br>$p_{5,4,3-2} < 0,05$<br>$p_{3,4-5} > 0,05$ | -                 | -                 |

So với lô 1, chỉ số HOMA- $\beta$  ở lô 2 thấp hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ); lô 3, lô 4 và lô 5 thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). So với lô 2, chỉ số HOMA- $\beta$  ở lô 3, lô 4 và lô 5

tăng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ); tuy nhiên, không có sự khác biệt về chỉ số HOMA- $\beta$  giữa các lô 3, lô 4 và lô 5 ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 5. Ảnh hưởng của hỗn hợp dịch chiết lên chỉ số đánh giá độ nhạy insulin và độ thải loại insulin (n = 10)**

| Lô chuột | QUICKI   |                      |                      | Insulin disposition index (DI)                                       |                      |                      |
|----------|--|----------------------|----------------------|--|----------------------|----------------------|
|          | Trung bình<br>( $\bar{x} \pm SD$ )   | % giảm so<br>với (1) | % tăng so<br>với (2) | Trung bình<br>( $\bar{x} \pm SD$ )                                   | % giảm<br>so với (1) | % tăng so<br>với (2) |
| Lô 1 (1) | 0,310 $\pm$ 0,004  | -                    | -                    | 25,24 $\pm$ 3,84   | -                    | -                    |
| Lô 2 (2) | 0,294 $\pm$ 0,005  | ↓5,44%               | -                    | 6,02 $\pm$ 0,96  | ↓319,27%             | -                    |
| Lô 3 (3) | 0,308 $\pm$ 0,003  | ↓0,65%               | ↑4,76%               | 17,41 $\pm$ 2,58   | ↓44,97%              | ↑189,2%              |
| Lô 4 (4) | 0,306 $\pm$ 0,004  | ↓1,31%               | ↑4,08%               | 16,68 $\pm$ 2,32   | ↓51,32%              | ↑177,08%             |
| Lô 5 (5) | 0,309 $\pm$ 0,003  | ↓0,32%               | ↑5,10%               | 18,03 $\pm$ 2,61   | ↓39,99%              | ↑199,5%              |
| p        | $p_{2-1} < 0,05$<br>$p_{3,4,5-1} > 0,05$<br>$p_{5,4,3-2} < 0,05$<br>$p_{5-4-3} > 0,05$ | -                    | -                    | $p_{5,4,3,2-1} < 0,05$<br>$p_{3,4,5-2} < 0,05$<br>$p_{5-4-3} > 0,05$ | -                    | -                    |

So với lô 1, chỉ số QUICKI ở lô 2 thấp hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). So với lô 2, chỉ số QUICKI ở lô 3, lô 4, lô 5 tăng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt về chỉ số QUICKI giữa các lô 3, lô 4 và lô 5 ( $p >$

0,05). So với lô 1, chỉ số DI ở lô 2, lô 3, lô 4 và lô 5 thấp hơn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . So với lô 2, chỉ số DI ở lô 3, lô 4 và lô 5 tăng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ); tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa các lô 3, lô 4 và lô 5 ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 6. Phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể (n = 10)**

| Lô chuột | Phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể (%) ( $\bar{x} \pm SD$ )             | % giảm so với (1) | % tăng so với (2) |
|----------|--|-------------------|-------------------|
| Lô 1 (1) | 0,953 $\pm$ 0,089  | -                 | -                 |
| Lô 2 (2) | 0,524 $\pm$ 0,046  | ↓81,87%           | -                 |
| Lô 3 (3) | 0,914 $\pm$ 0,083  | ↓4,27%            | ↑74,43%           |
| Lô 4 (4) | 0,898 $\pm$ 0,065  | ↓6,12%            | ↑71,37%           |
| Lô 5 (5) | 0,921 $\pm$ 0,074  | ↓3,47%            | ↑75,76%           |
| p        | $p_{2-1} < 0,05$<br>$p_{3,4,5-1} > 0,05$<br>$p_{5,4,3-2} < 0,05$<br>$p_{5-4-3} > 0,05$ | -                 | -                 |

So với lô 1, phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể ở lô 2 thấp hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). So với lô 2, phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể ở lô 3, lô 4 và lô 5 có tăng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể giữa các lô 3, lô 4 và lô 5 không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

Đái tháo đường type 2 là bệnh đặc trưng bởi sự kháng insulin và sự suy giảm khả năng bài tiết insulin của tế bào  $\beta$  đảo tụy.<sup>13</sup> Dựa trên cơ sở này, để nghiên cứu về tác dụng hạ glucose máu trên thực nghiệm, có nhiều mô hình gây ĐTD type 2 được xây dựng theo xu hướng gây mô hình kháng insulin và/hoặc mô hình giảm chức năng của tế bào  $\beta$  đảo tụy.<sup>14</sup> Mô hình ĐTD type 2 có thể xuất hiện do tự phát hoặc được gây ra bởi hóa chất (thường dùng là STZ hoặc alloxan), bởi chế độ dinh dưỡng, phẫu thuật cắt bỏ tuyến tụy.<sup>15</sup> Trong nghiên cứu này, để đánh giá tác dụng hạ glucose máu của hỗn hợp dịch chiết lá Trà hoa vàng, Giảo cổ lam, Dây thìa canh lá to và Xạ đen trên chuột nhất trắng gây ĐTD type 2, chúng tôi lựa chọn mô

hình gây ĐTD type 2 theo phương pháp của Golshan Arzani Birgani và cộng sự (2018), có sửa đổi sử dụng hóa chất STZ và NA.<sup>12</sup> STZ xâm nhập vào tế bào  $\beta$  đảo tụy thông qua chất vận chuyển glucose - GLUT2 và gây ra sự alkyl hóa axit deoxyribonucleic (DNA). Ngoài ra, STZ còn gây kích hoạt sự ribosyl hóa poly adenosin diphosphat và giải phóng nitric oxid. Kết quả là tế bào tụy bị phá hủy do hoại tử.<sup>16</sup> Trong khi đó, NA là một chất chống oxy hóa có tác dụng bảo vệ bằng cách làm sạch các gốc tự do và do đó bảo vệ được một phần tế bào  $\beta$  khỏi tác động gây độc tế bào của STZ.<sup>17</sup> Một số tác giả trước đây sử dụng hóa chất STZ hoặc Alloxan gây tổn thương tế bào tụy tạng, liều cao làm tổn thương nặng tế bào gây ĐTD type 1, liều thấp làm tổn thương nhẹ tế bào  $\beta$  tụy tạng gây ĐTD type 2. Tuy nhiên, ở liều thấp tổn thương tế bào  $\beta$  tụy đôi khi không ổn định, hiệu quả gây ĐTD kém. Trong mô hình phối hợp nicotinamid và STZ, nicotinamid sử dụng trước khi dùng STZ có tác dụng bảo vệ 1 phần tế bào  $\beta$  tụy, chống lại việc gây tổn thương hoàn toàn tế bào  $\beta$  tụy, đồng thời với việc STZ dùng liều cao giúp hiệu quả hơn trong gây ĐTD, mô hình ổn định hơn. Mặt khác, sử dụng nicotinamid phối hợp còn

được chứng minh là có tác dụng làm giảm các tác dụng phụ trên tim mạch như suy giảm phản xạ baroreflex, rối loạn chức năng phó giao cảm mà mô hình sử dụng STZ gây đái tháo đường gặp phải. Để mô hình gây ĐTĐ type 2 sát với thực tế lâm sàng hơn, các chuột được nuôi bởi chế độ ăn giàu chất béo hoặc cho uống fructose và đã được chứng minh là có tác dụng kháng insulin. Để so sánh tác dụng hạ glucose máu của hỗn hợp dịch chiết lá Trà hoa vàng, Giảo cổ lam, Dây thìa canh lá to và Xạ đen trên chuột nhất trắng gây ĐTĐ type 2, chúng tôi đã chọn thuốc đối chiếu là Metformin với mức liều 200 mg/kg để so sánh. Kết quả nghiên cứu cho thấy, glucose máu chuột tăng cao ( $p < 0,05$ , bảng 2), phần trăm khối lượng tụy giảm so với khối lượng cơ thể ( $p < 0,05$ , bảng 6) nhưng insulin máu chuột chỉ giảm nhẹ, thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ , bảng 2). Đồng thời hỗn hợp dịch chiết ở 2 mức liều 24 g/kg/ngày và 48 g/kg/ngày đã thể hiện tác dụng giảm chỉ số HOMA-IR, tăng chỉ số HOMA- $\beta$ , chỉ số DI và chỉ số QUICKI so với lô mô hình ( $p < 0,05$ , bảng 3, 4 và 5). Kết quả này tương đương với lô dùng Metformin liều 200 mg/kg/ngày.

Một số nghiên cứu trên thực nghiệm và trên lâm sàng cũng cho thấy tác dụng hạ đường huyết khi sử dụng các dược liệu Giảo cổ lam, Dây thìa canh lá to và Trà hoa vàng. Vũ Thị Thanh Huyền và cộng sự (2011), nghiên cứu trên 65 bệnh nhân tiểu đường type 2 tại Bệnh viện Lão Khoa Trung ương cho thấy trà Giảo cổ lam liều 6 g/ngày làm giảm đường huyết xuống 3 mmol/L sau 12 tuần sử dụng.<sup>18</sup> Năm 2020, Vương Đồng Tráng và cộng sự nghiên cứu tác dụng hạ đường huyết của chiết xuất lá Giảo cổ lam trên chuột mắc ĐTĐ do STZ. Chiết xuất lá Giảo cổ lam liều cao làm giảm đáng kể lượng đường huyết lúc đói của chuột mắc ĐTĐ.<sup>19</sup> Nghiên cứu ba chất chiết khác nhau của Trà Hoa vàng cũng cho thấy chiết xuất ethyl acetate/

dichloromethane là chất hạ đường huyết hiệu quả nhất.<sup>20</sup> Bên cạnh đó, nghiên cứu từ năm 2016 đến 2020 cho thấy có 27 hợp chất hoạt tính dược lý thuộc ba loài thuộc chi Dây thìa canh, trong đó có Dây thìa canh lá to nhận thấy nhiều hợp chất dị vòng có tác dụng chống bệnh tiểu đường.<sup>21</sup> Đồng thời, 8 hợp chất phenolic được phân lập từ chiết xuất methanol 50% từ lá khô của cây Xạ đen được chứng minh là có các hoạt động chống oxy hóa. Hoạt tính chống oxy hóa có thể giúp làm giảm các gốc tự do trong cơ thể và ngăn ngừa tổn thương tế bào  $\beta$  tuyến tụy, giúp sản xuất insulin để quản lý glucose tốt hơn.<sup>22</sup> Như vậy, cũng như các kết quả nghiên cứu trước đây, hỗn hợp dịch chiết các dược liệu trong nghiên cứu có tác dụng giảm glucose máu, hồi phục tế bào  $\beta$  đảo tụy và hồi phục độ nhạy của insulin, là những cơ chế quan trọng trong điều trị đái tháo đường type 2.

## V. KẾT LUẬN

Hỗn hợp dịch chiết lá Trà hoa vàng : Giảo cổ lam: Dây thìa canh lá to : Xạ đen tỷ lệ 1 : 3 : 3 : 3 liều 24 g/kg/ngày và 48 g/kg/ngày, trong 2 tuần, có tác dụng: 1) Hạ glucose máu so với lô mô hình ( $p < 0,05$ ), tương đương với lô dùng Metformin liều 200 mg/kg/ngày ( $p > 0,05$ ) và đưa glucose máu về mức tương đương với lô chứng ( $p > 0,05$ ). 2) Hồi phục tế bào  $\beta$  đảo tụy và hồi phục độ nhạy của insulin: giảm chỉ số HOMA-IR, tăng các chỉ số HOMA- $\beta$ , chỉ số QUICKI và DI, tăng phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể (so với lô 2,  $p < 0,05$ ) và tương đương với lô dùng Metformin liều 200 mg/kg/ngày.

## Lời cảm ơn

Nhóm tác giả xin được bày tỏ sự cảm ơn chân thành tới Bộ môn Dược lý - Học viện Quân y đã cung cấp trang thiết bị để chúng tôi tiến hành nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation; 2015. <https://diabetesatlas.org/>.
2. WHO. The growing burden of diabetes in Viet Nam. Accessed July 25, 2022. <https://www.who.int/vietnam/news/feature-stories/detail/the-growing-burden-of-diabetes-in-viet-nam>
3. Patoulias D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, Zografou I, Doumas M, Karagiannis A. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* 2020;22(4):562-571. doi: 10.1111/jch.13831.
4. Liakopoulos V, Franzén S, Svensson AM, et al. Pros and cons of gastric bypass surgery in individuals with obesity and type 2 diabetes: Nationwide, matched, observational cohort study. *BMJ Open.* 2019;9(1):e023882. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023882.
5. Viện Dược liệu. Cây thuốc và động vật làm thuốc Việt Nam. Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật; 2006.
6. Manh TD, Thang NT, Son HT, et al. Golden camellias: A review. *Arch Curr Res Int.* Published online February 20, 2019:1-8. doi: 10.9734/acri/2019/v16i230085.
7. Ninh T, Ninh LNH. The yellow camellias of the tam dao national park. *Internal Camellia Journal.* 2013;45:122-128. [https://internationalcamellia.org/public/downloads/THNPh/ICJ\\_2013\\_The\\_Yellow\\_Camellias\\_of\\_the\\_Tam\\_Dao\\_National\\_Park.pdf](https://internationalcamellia.org/public/downloads/THNPh/ICJ_2013_The_Yellow_Camellias_of_the_Tam_Dao_National_Park.pdf).
8. Ghasemi K, Ghasemi Y, Ebrahimzadeh MA. Antioxidant activity, phenol and flavonoid contents of 13 citrus species peels and tissues. *Pak J Pharm Sci.* 2009;22(3):277-281.
9. Li P, Huo L, Su W, et al. Free radical-scavenging capacity, antioxidant activity and phenolic content of *Pouzolzia zeylanica*. *Journal of the Serbian Chemical Society.* 2011;76(5):709-717. Published online 2011. doi:10.2298/JSC100818063L.
10. Viện Dược liệu. Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo. Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật; 2006.
11. Hans GV. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays.* Spinger. Accessed July 25, 2022. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-540-70995-4>.
12. Birgani GA, Ahangarpour A, Khorsandi L, Moghaddam HF. Anti-diabetic effect of betulinic acid on streptozotocin-nicotinamide induced diabetic male mouse model. *Braz J Pharm Sci.* 2018;54. doi: 10.1590/s2175-97902018000217171.
13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc.* 2017;35(1):5-26. doi: 10.2337/cd16-0067.
14. King AJF. The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol.* 2012;166(3):877-894. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x.
15. Srinivasan K, Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: An overview. *Indian J Med Res.* 2007;125(3):451-472.
16. Swanston-Flatt SK, Day C, Bailey CJ, Flatt PR. Traditional plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetologia.* 1990;33(8):462-464. doi: 10.1007/BF00405106.
17. Masiello P, Broca C, Gross R, et al. Experimental NIDDM: Development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide. *Diabetes.* 1998;47(2):224-229. doi: 10.2337/diab.47.2.224.



18. Huyen VTT, Phan DV, Thang P, Ky PT, Hoa NK, Ostenson CG. Antidiabetic effects of add-on gynostemma pentaphyllum extract therapy with sulfonylureas in type 2 diabetic patients. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2012;2012:452313. doi: 10.1155/2012/452313.

19. Trương Lê Dung, Vương Kiến Vỹ, Vương Đồng Tráng, Vương Thượng, Mã Bằng, Diêu Linh, Vương Mạnh. Nghiên cứu tác dụng hạ đường huyết của chiết xuất nước lá Giảo cổ lam trên chuột mắc bệnh đái tháo đường. *Trung thảo dược*. 2020;51(10):2828-2834.

20. Wang L, Roy D, Lin SS, Yuan ST, Sun L. Hypoglycemic effect of *Camellia chrysantha*

extract on type 2 diabetic mice model. *Bangladesh J Pharmacol*. 2017;12(4):359-363.

21. Kahksha, Alam O, Naaz S, et al. Recent developments made in the assessment of the antidiabetic potential of gymnema species - From 2016 to 2020. *J Ethnopharmacol*. 2022;286:114908. doi: 10.1016/j.jep.2021.114908.

22. Ly TN, Shimoyamada M, Yamauchi R. Isolation and characterization of rosmarinic acid oligomers in *Celastrus hindsii* Benth leaves and their antioxidative activity. *J Agric Food Chem*. 2006;54(11):3786-3793. doi: 10.1021/jf052743f.

## Summary

### HYPOGLYCEMIC EFFECT OF THE HERBAL MIXTURE EXTRACTION OF CAMELLIA CHRYSANTHA, GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM, GYMNEMA LATIFOLIUM AND CELASTRUS HINDSIION TYPE 2 DIABETIC MICE MODELS

The purpose of this study was to evaluate the hypoglycemic effect of a mixture extraction of *C.chrysantha*, *G.pentaphyllum*, *G.latifolium* and *C.hindsii* on streptozotocin - nicotinamide - induced type 2 diabetes mice. Swiss white mice were randomly allocated into 5 groups, 10 mice per group. Group 1: non-induced diabetes mice. Group 2, 3, 4, 5: diabetes was induced in mice by intraperitoneal injection of nicotinamide (NA) and streptozotocin (STZ). Mice in group 1 and group 2 were administered distilled water; in group 3, administered Metformin at a dose of 200 g/kg b.w./day; in group 4 and group 5, administered the mixture extraction at a dose of 24 g/kg b.w./day and 48 g/kg b.w./day, respectively. The total period of distilled water or reagent administration was 14 days. Data of serum glucose levels, serum insulin levels and insulin resistance indices were compared between groups. The results showed that the mixture extraction at both two doses significantly reduced the serum glucose levels, the HOMA-IR index and significantly increased the HOMA- $\beta$  index, QUICKI index, DI index and the percentage of pancreas out of total body weight (compared to group 2,  $p < 0.05$ ) and equivalent to group 3 ( $p > 0.05$ ).

**Keywords:** *Camellia chrysantha*, *Gynostemma pentaphyllum*, *Gymnema latifolium*, *Celastrus hindsii*, *Diabete*.