

TÁC DỤNG HẠ GLUCOSE MÁU CỦA CAO CHIẾT SÂM NAM NÚI DÀNH TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG BỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

Hồ Mỹ Dung¹, Phan Hồng Minh¹

Trần Thị Thu Trang² và Mai Phương Thanh^{3,✉}

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

²Trường Đại học Dược Hà Nội

³Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng hạ glucose máu của cao chiết Sâm nam núi Dành (SNND) trên chuột nhắt trắng chủng Swiss bị đái tháo đường typ 2 gây ra bởi chế độ ăn giàu chất béo kết hợp với streptozocin (STZ). Mô hình đái tháo đường dạng typ 2 trên chuột nhắt trắng được thực hiện bằng cách cho động vật ăn chế độ ăn giàu chất béo liên tục trong 8 tuần kết hợp với tiêm STZ liều duy nhất 100 mg/kg. Sau thời gian gây mô hình, chuột bị tăng đường huyết được uống cao chiết SNND liều 3,59 g/kg/ngày và 14,36 g/kg/ngày trong vòng 2 tuần. Số liệu thu được cho thấy cao chiết SNND ở cả hai mức liều thử nghiệm đều làm giảm nồng độ glucose máu, xu hướng làm giảm nồng độ TC, TG, LDL-C, kèm theo sự cải thiện mức độ tổn thương gan và tụy trên hình ảnh vi thể. Cao chiết SNND liều 14,36 g/kg thể hiện hiệu quả hạ đường huyết mạnh hơn liều 3,59 g/kg. Kết quả nghiên cứu này đã chỉ ra tác dụng hạ glucose máu theo cách phụ thuộc liều của cao chiết SNND.

Từ khóa: Sâm nam núi Dành, đái tháo đường, streptozocin, chuột nhắt.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường là bệnh không lây nhiễm quan trọng nhất xảy ra trên toàn cầu trong thiên niên kỷ hiện nay. Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới, đái tháo đường sẽ là bệnh lý gây tử vong và bệnh tật hàng đầu trên toàn thế giới vào năm 2030.¹ Mặc dù đã có nhiều bước tiến lớn trong việc hiểu biết và quản lý bệnh, đái tháo đường và các biến chứng liên quan vẫn ngày càng gia tăng do có nhiều yếu tố bị thiếu hụt trong sinh lý bệnh của bệnh. Đái tháo đường (hay bệnh tiểu đường) là kết quả của thiếu hụt về tiết insulin, hoặc giảm nhạy cảm với insulin hoặc cả hai và bao gồm một nhóm rối loạn chuyển hóa đặc trưng bởi tăng đường

huyết và những bất thường trong chuyển hóa carbohydrate, lipid và protein.²

Dược liệu đã được sử dụng từ xa xưa để điều trị bệnh tiểu đường ở nhiều nước như Trung Quốc, Ấn Độ, Đông Nam Á và các nước châu Phi.^{3,4} Thuốc có nguồn gốc từ dược liệu không chỉ đóng vai trò như một liệu pháp dược lý mà còn được coi chế độ ăn dựa trên thực vật để điều trị nhiều bệnh cho con người.^{3,4} Cho đến nay, hơn 800 loại thực vật đã được báo cáo là có tác dụng hạ đường huyết và nhiều loại thực vật trong số đó có hiệu quả điều trị rất có ý nghĩa khiến chúng được xem xét kỹ lưỡng để phân lập các phân tử có hoạt tính điều trị bệnh.⁵

Sâm nam núi Dành (*Callery speciosa*) với tên thường gọi là Dây cát sâm, một loại dược liệu quý được liệt kê vào Sách đỏ Việt Nam, được sử dụng trong y học dân gian ở một số các quốc gia để điều trị một số bệnh như ho, viêm khớp, viêm gan, kinh nguyệt không đều,

Tác giả liên hệ: Mai Phương Thanh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: maiphuongthanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 18/07/2024

Ngày được chấp nhận: 12/08/2024

tê cổ tay hoặc đầu gối, lưu lượng máu thấp, thiếu máu, bệnh lao, viêm phế quản mạn tính.⁶ Ngoài ra, rễ Sâm nam còn là nguyên liệu nấu ăn đóng vai trò quan trọng trong một số món ăn địa phương và được cho là có giá trị dinh dưỡng cao.⁶ Vào năm 2021, Cục Sở hữu trí tuệ đã cấp giấy chứng nhận chỉ dẫn địa lý cho sâm nam núi Dành thuộc khu vực xã Liên Chung và xã Việt Lập thuộc huyện Tân Yên, tỉnh Bắc Giang.⁷ Nghiên cứu về thành phần hoá học và tác dụng cải thiện quá trình chuyển hoá của dịch chiết từ cây Sâm nam núi Dành, có 86 thành phần hóa học đã được xác định tạm thời từ dịch chiết, chủ yếu bao gồm alkaloid và flavonoid với hàm lượng tương đối lần lượt là 39,71% và 11,91%. Trong các thành phần này, nhiều hợp chất có hoạt tính, chẳng hạn như trigonelline, formononetin, isoflavone fauliflower và tectorigenin, đã được báo cáo là có tác dụng hạ đường huyết tốt.^{8,9} Tuy vậy, ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về tác dụng dược lý của sâm nam núi Dành. Xuất phát từ thực tế trên, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu khảo sát tác dụng hạ glucose máu của cao chiết Sâm nam núi Dành trên chuột nhắt trắng bị đái tháo đường typ 2 gây ra bởi chế độ ăn giàu chất béo kết hợp với streptozocin.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Động vật nghiên cứu

120 con chuột nhắt trắng đực trưởng thành, chủng Swiss, khỏe mạnh, trọng lượng trung bình 28 ± 2 g do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi trong điều kiện phòng thí nghiệm Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội từ 7 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

Chế phẩm nghiên cứu

Sâm nam núi Dành (*Callery speciosa*) (viết

tắt là SNND) được thu hoạch tại tỉnh Bắc Giang, Việt Nam. Mẫu được giám định bởi TS Ngô Đức Phương, Viện Thuốc nam Việt Nam. Quy trình bào chế và thẩm định cao chiết SNND được thực hiện tại Viện Dược liệu.

Quy trình bào chế

Mẫu củ SNND (5,0kg) được rửa sạch, phơi và sấy khô ở 60°C. Sau đó mẫu được xay nhỏ và ngâm chiết với 10L EtOH 95% ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, rút lấy cao chiết lần 1. Bổ sung thêm dung môi cho ngập dược liệu khoảng 10L/lần và chiết thêm 2 lần, thu được cao chiết lần 2 và lần 3. Gộp cao chiết, lọc, cô quay thu hồi EtOH dưới áp suất giảm, thu được cao màu nâu (467g). Hiệu suất chiết 9,34%. Cao chiết được bảo quản tủ mát 2 - 8°C tại Bộ môn Dược liệu và Dược Cổ truyền, Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc Gia Hà Nội.

2. Phương pháp

Nghiên cứu được tiến hành theo hai giai đoạn:

Giai đoạn 1: Gây mô hình đái tháo đường typ 2 bằng chế độ ăn giàu chất béo và fructose theo phương pháp của Fabiola và Srinivasan.^{9,10}

Chuột nhắt được chia làm 2 nhóm. Tất cả chuột ở 2 nhóm được lấy máu đuôi, định lượng glucose máu lần 1 khi bắt đầu tham gia nghiên cứu (nhịn đói qua đêm). Phương pháp định lượng glucose máu: Dùng kéo cắt đuôi chuột, thấm giọt máu đầu, sử dụng máy đo đường huyết định lượng nồng độ glucose máu lần 1. Chuột ở nhóm 1 (n = 20) được nuôi bằng chế độ ăn thường NFD (normal fat diet), chuột ở nhóm 2 (n = 100) được nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo HFD (high fat diet) trong 8 tuần liên tục. Thành phần dinh dưỡng của chế độ ăn NFD và HFD được mô tả trong Bảng 1. Sau 8 tuần, tất cả chuột được lấy máu đuôi, định lượng glucose máu lần 2 (nhịn đói qua đêm). Tiêm màng bụng STZ liều duy nhất 100 mg/kg cho chuột ở nhóm 2, riêng chuột ở nhóm 1 được tiêm nước muối

sinh lý. 72 giờ sau tiêm STZ, định lượng glucose máu lần 3, chọn chuột ở nhóm tiêm STZ bị đái

tháo đường (có mức glucose máu lúc đói lớn hơn 11 mmol/L) đưa vào nghiên cứu.

Bảng 1. Thành phần dinh dưỡng của chế độ ăn NFD và HFD tính trên 100 g thức ăn

	Chế độ ăn thường NFD (%)	Chế độ ăn giàu chất béo HFD (%)*
Protein	28,05	18,23
Chất béo no	12,14	42,89
Carbohydrat	59,81	38,88
Tổng (gam)	100	100
Năng lượng (kcal)	467,5	614,5

**Sirô fructose 55%* (Daesang Corporation) được trộn thêm trong thức ăn của chuột nhắt có chế độ ăn HFD

Giai đoạn 2: Khảo sát tác dụng hạ glucose máu của cao chiết SNND trên chuột nhắt bị đái tháo đường typ 2.

Chuột nhóm 1 được đưa vào lô 1 (lô chứng sinh học). Các chuột đạt tiêu chuẩn đái tháo đường ở nhóm 2 được chia thành 4 lô (lô 2 đến lô 5).

- Lô 1 - Chứng sinh học (n = 10): uống nước cất.

- Lô 2 - Mô hình (n = 10): uống nước cất.

- Lô 3 - Chứng dương (n = 10): uống gliclazid 80 mg/kg/ngày.

- Lô 4 - SNND liều thấp (n = 10): uống cao chiết SNND liều 3,6 g/kg (liều tương đương với liều dự kiến 15 g/ngày đối với người 50kg, hệ số quy đổi liều là 12).

- Lô 5 - SNND liều cao (n = 10): uống cao chiết SNND liều 14,4 g/kg (liều tương đương với liều dự kiến 60 g/ngày đối với người 50kg, hệ số quy đổi liều là 12).

Chuột ở các lô được uống nước cất hoặc thuốc thử liên tục trong 2 tuần. Các chỉ số nghiên cứu được xác định bao gồm:

- Lấy máu tĩnh mạch đuôi chuột định lượng nồng độ glucose máu lúc đói tại các thời điểm T0 (chưa uống thuốc), T1 (sau 1 tuần uống thuốc), Tc (sau 2 tuần uống thuốc) bằng máy đo đường huyết.

- Các chỉ số được xác định tại thời điểm kết thúc nghiên cứu:

+ Lấy máu động mạch cảnh và ly tâm 3000 vòng/phút trong 10 phút, lấy huyết thanh và định lượng các chỉ số lipid máu tại thời điểm kết thúc 2 tuần uống thuốc bao gồm: cholesterol toàn phần (TC), triglycerid (TG), HDL-C và LDL-C.

+ Trọng lượng tương đối của gan, tụy chuột.

+ Hình ảnh vi thể của gan và tụy ở 30% số chuột được chọn ngẫu nhiên ở mỗi lô. Xét nghiệm giải phẫu bệnh được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư thuộc Liên hiệp các hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam.

Hóa chất và máy móc phục vụ nghiên cứu

Streptozotocin (STZ) lọ 1g của hãng Sigma-Aldrich, Singapore; Diamicon (gliclazid) viên nén 30 mg do hãng Servier (France) sản xuất; máy thử đường huyết On Call EZII và kit định lượng glucose On Call Plus của hãng ACON Biotech, Mỹ (công nghệ đo sử dụng glucose oxidase làm chất phản ứng trong thành phần que thử); bộ kit đo triglycerid, HDL-C, cholesterol huyết thanh của hãng DIALAB GmbH (Áo); máy sinh hóa bán tự động XC-55 của hãng Chemistry Analyzer (China); dung dịch đệm citrat pH = 4,5; các hoá chất xét nghiệm và làm

tiêu bản mô bệnh học.

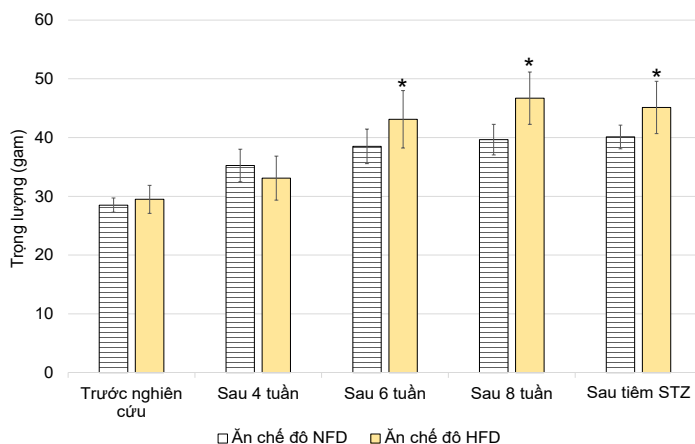
Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm

Microsoft Excel 2016 và GraphPad Prism 7.0.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ



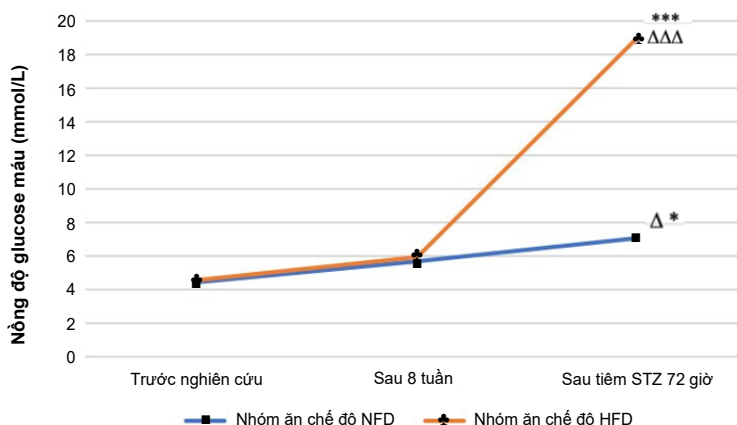
NFD: normal fat diet; HFD: high fat diet; STZ: streptozocin

* $p < 0,05$ so với nhóm ăn chế độ NFD (Student's t-test)

Biểu đồ 1. Sự thay đổi trọng lượng chuột trong giai đoạn gây mô hình đái tháo đường typ 2

Biểu đồ 1 biểu diễn sự thay đổi trọng lượng chuột trong thời gian 8 tuần gây mô hình đái tháo đường dạng typ 2 bằng chế độ ăn giàu chất béo (HFD). Quan sát biểu đồ nhận thấy, trọng lượng chuột ở tất cả các lô tại thời điểm sau 4 tuần, 6 tuần và 8 tuần đều tăng so với trước nghiên cứu. Mức tăng cân nặng của nhóm ăn chế độ NFD cao hơn nhóm ăn chế độ HFD tại thời điểm sau 4 tuần, nhưng từ thời điểm sau

6 tuần trở đi mức tăng cân nặng của nhóm ăn chế độ NFD thấp hơn nhiều so với nhóm ăn chế độ HFD. Cụ thể, mức tăng cân nặng của nhóm ăn chế độ NFD ở các thời điểm 6 tuần, 8 tuần và sau tiêm STZ lần lượt là 32,19%, 35,22%, 39,57%, trong khi đó ở nhóm ăn chế độ HFD có mức tăng này lần lượt là 45,88%, 59,05%, 54,12%, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ so với trước nghiên cứu (Paired samples t-test)

$\Delta p < 0,05$; $\Delta\Delta\Delta p < 0,001$ so với thời điểm sau 8 tuần (Paired samples t-test)

Biểu đồ 2. Sự biến đổi nồng độ glucose máu chuột sau 8 tuần ăn thức ăn giàu chất béo và tiêm STZ

Kết quả ở biểu đồ 2 cho thấy, nồng độ glucose máu tại tất cả các thời điểm nghiên cứu của chuột ở nhóm ăn chế độ NFD không có sự thay đổi đáng kể. Sau khi ăn thức ăn giàu chất béo 8 tuần, nồng độ glucose máu của chuột ở nhóm ăn béo không có sự khác biệt nhiều so với chuột ở nhóm ăn chế độ bình thường. Nhưng sau 72 giờ tiêm STZ, nồng độ

glucose máu ở lô ăn cám béo đã tăng cao rõ rệt so với lô chứng ($p < 0,001$). Cụ thể, nhóm NFD có mức tăng glucose máu là 45,66%, trong khi giá trị này là 276,01% ở nhóm HFD. Tỷ lệ % chuột ở nhóm HFD đạt tiêu chuẩn để đưa vào giai đoạn 2 của nghiên cứu (giai đoạn khảo sát tác dụng hạ glucose máu của SNND) là 68%.

Bảng 2. Ảnh hưởng của cao chiết SNND lên nồng độ glucose máu của chuột nhất bị đái tháo đường dạng typ 2 sau hai tuần uống thuốc

Lô chuột (n = 10)	Glucose máu (mmol/L) (± SD)		
	T0	T1	Tc
Lô 1: Chứng sinh học	7,21 ± 0,16	6,18 ± 0,91	6,41 ± 0,65
Lô 2: Lô mô hình	18,88 ± 5,22 ^{\$\$\$}	17,85 ± 4,15 ^{\$\$\$}	18,13 ± 2,87 ^{\$\$\$}
% thay đổi so với T0		↓ 2,07	↓ 1,07
Lô 3: Gliclazid 80 mg/kg	19,11 ± 4,97 ^{\$\$\$}	14,57 ± 4,02	12,36 ± 2,61 ^{Δ*}
% thay đổi so với T0		↓ 23,71	↓ 32,31
% thay đổi so với mô hình		↓ 18,47	↓ 31,03
Lô 4: SNND 3,6 g/kg	18,77 ± 4,90 ^{\$\$\$}	14,48 ± 4,12	14,19 ± 4,55 ^{Δ*±}
% thay đổi so với T0		↓ 20,09	↓ 21,77
% thay đổi so với mô hình		↓ 18,32	↓ 21,73
Lô 5: SNND 14,4 g/kg	19,14 ± 5,22 ^{\$\$\$}	13,16 ± 3,75	10,15 ± 2,21 ^{ΔΔΔ*}
% thay đổi so với T0		↓ 31,24	↓ 46,49
% thay đổi so với mô hình		↓ 26,27	↓ 44,01

^{\$\$\$} $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

^Δ $p < 0,05$; ^{ΔΔΔ} $p < 0,001$ so với lô mô hình (Student's t-test)

^{*} $p < 0,05$ so với thời điểm trước uống thuốc (T0) (Paired samples t-test)

[±] $p < 0,05$ so với lô uống cao chiết SNND liều cao (Student's t-test)

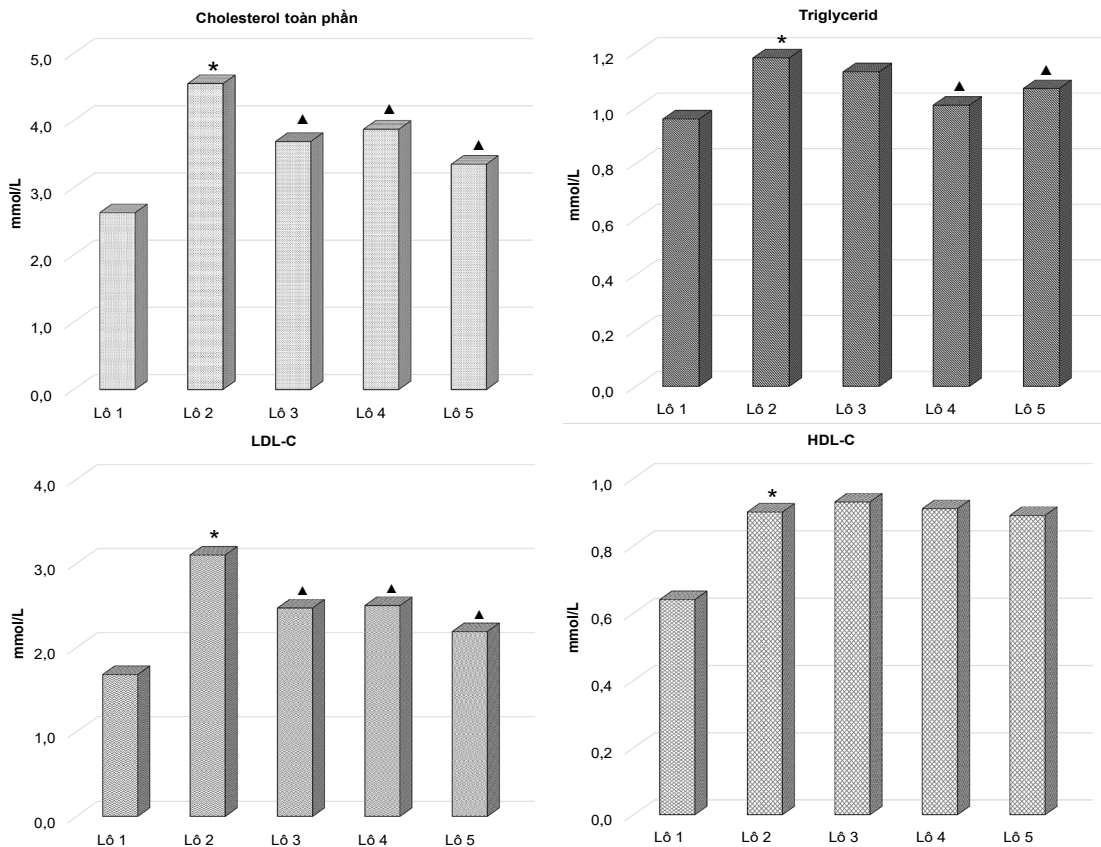
Ảnh hưởng của cao chiết SNND lên nồng độ glucose máu của chuột nhất bị đái tháo đường dạng typ 2 sau hai tuần uống thuốc được trình bày trong Bảng 2. Số liệu nghiên cứu cho thấy, gliclazid và cao chiết SNND ở cả hai mức liều đều thể hiện rõ tác dụng hạ glucose máu sau 2 tuần uống thuốc liên tục khi so sánh với thời điểm trước uống thuốc (T0) và với lô mô hình. Hiệu quả giảm glucose máu của cao chiết SNND liều cao 14,4 g/kg tốt hơn cao

chiết SNND liều thấp 3,6 g/kg; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Biểu đồ 3 mô tả sự thay đổi các chỉ số lipid máu sau 8 tuần uống cao chiết SNND. Các chỉ số TC, TG, LDL-C, HDL-C của chuột ở lô mô hình (lô 2) đều tăng cao so với lô chứng sinh học (lô 1). Gliclazid 80 mg/kg không làm thay đổi các chỉ số HDL-C và TG, nhưng làm giảm TC và LDL-C một cách rõ rệt so với lô mô hình ($p < 0,05$). Các lô uống SNND ở cả hai liều đều

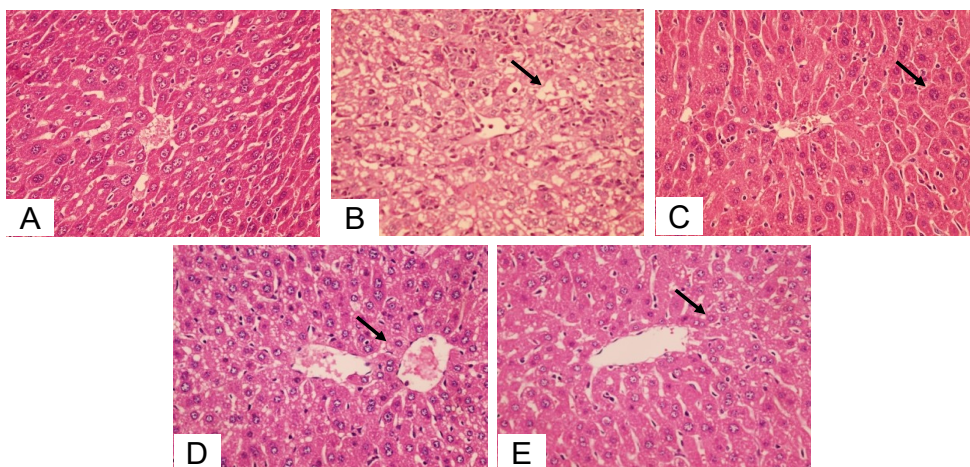
có xu hướng làm giảm các nồng độ TC, TG, LDL-C so với lô mô hình, trong đó SNND liều

cao có hiệu quả làm giảm nồng độ TC và LDL-C tốt hơn ($p < 0,05$).



* $p < 0,05$ so với lô chứng sinh học; ▲ $p < 0,05$ so với lô mô hình

Biểu đồ 3. Ảnh hưởng của cao chiết SNND lên nồng độ lipid máu của chuột nhất bị đái tháo đường typ dạng typ 2 sau hai tuần uống thuốc

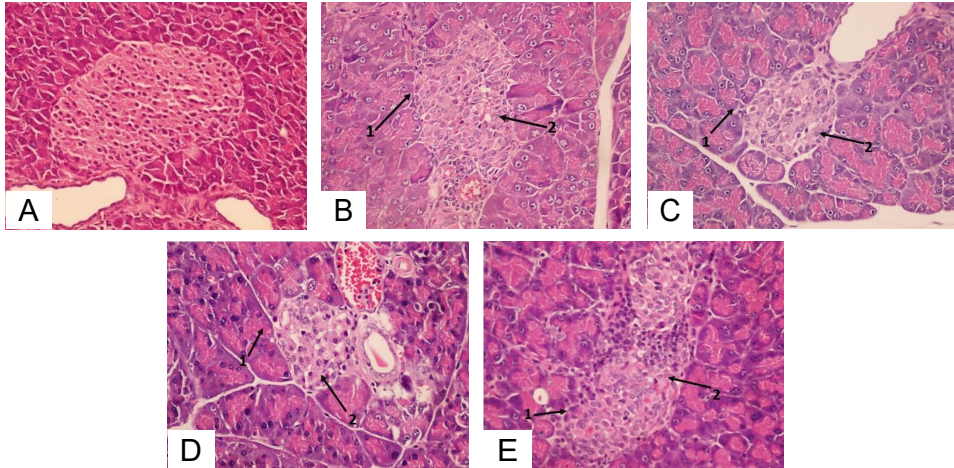


Hình 1. Hình ảnh vi thể gan ở các lô nghiên cứu (H&E, 400×)

(A) Chứng sinh học, gan bình thường; (B) Mô hình, gan thoái hoá mỡ nặng; (C) Gliclazid, gan thoái hoá mỡ nhẹ; (D) SNND liều thấp, gan thoái hoá mỡ nhẹ; (E) SNND liều cao, gan thoái hoá mỡ nhẹ

Quan sát hình ảnh vi thể gan (Hình 1) của chuột sau 2 tuần uống thuốc nhận thấy, mức độ thoái hóa mỡ của gan ở các lô uống gliclazid 80 mg/kg và SNND ở cả hai mức liều nghiên cứu đều có sự cải thiện hơn so với lô mô hình. Hình ảnh vi thể tụy (Hình 2) cũng cho

thấy mức độ tổn thương nặng ở lô mô hình với đảo tụy biến dạng, thoái hóa, teo nhỏ, trong khi đó tụy ở các lô uống thuốc có sự hồi phục với tổn thương cấu trúc nhẹ hơn, tế bào đảo tụy thoái hóa nhẹ và kích thước hồi phục gần như bình thường.



Hình 2. Hình ảnh vi thể tụy ở các lô nghiên cứu (H&E, 400×)

(A) Chứng sinh học, đảo tụy bình thường; (B) Mô hình, đảo tụy biến dạng (mũi tên 2), tế bào thoái hóa, giảm kích thước (mũi tên 1); (C) Gliclazid, (D) SNND liều thấp, (E) SNND liều cao, tế bào đảo tụy thoái hóa nhẹ (mũi tên 1), đảo tụy kích thước gần như bình thường (mũi tên 2)

IV. BÀN LUẬN

Chế độ ăn giàu chất béo kết hợp với tiêm STZ liều 100 mg/kg là mô hình được sử dụng phổ biến nhất trong các nghiên cứu để gây mô hình chuột đái tháo đường typ 2 hiện nay.¹⁰ Fructose là một loại đường đơn được chuyển hóa chủ yếu tại gan để sinh năng lượng, sự tích tụ dư thừa lượng fructose sẽ làm tăng quá trình tổng hợp TG tại gan, giảm chuyển hóa glucose và lipid, giảm sự thu nhận và sử dụng glucose ở cơ vân dẫn đến tình trạng kháng insulin.^{11,12} Mô hình tiêm STZ 100 mg/kg cho chuột được nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo thích hợp cho việc nghiên cứu các thuốc có khả năng điều trị đái tháo đường không chỉ theo cơ chế tăng sự nhạy cảm của các cơ quan với insulin mà còn theo cơ chế kích thích giải phóng insulin.¹³

Các số liệu nghiên cứu cho thấy, sau 8 tuần

ăn chế độ giàu chất béo và fructose liên tục, chuột nhất đã tăng đáng kể trọng lượng so với lô đối chứng ($p < 0,05$). Sau khi tiêm STZ liều 100 mg/kg chuột đã xuất hiện tình trạng tăng glucose máu gấp hơn 3 lần so với trước khi tiêm (Biểu đồ 2); đồng thời, chuột cũng xuất hiện tình trạng rối loạn lipid máu với các chỉ số TG, TC, LDL-C đều tăng so với lô chứng (Biểu đồ 3). Giải phẫu vi thể gan và tụy cũng cho thấy mức độ tổn thương rõ rệt ở lô mô hình với hình ảnh tế bào gan bị thoái hóa mỡ nặng, tế bào đảo tụy thoái hóa, biến dạng giảm kích thước (Hình 1 và Hình 2). Như vậy nghiên cứu đã xây dựng thành công mô hình chuột ĐTĐ typ 2 với tình trạng tăng glucose máu và béo phì gây ra kháng insulin ở ngoại vi.

Sâm nam hay cát sâm là một loại dược sử

dụng rộng rãi làm thuốc bổ và được tìm thấy chủ yếu ở các vùng Quảng Đông và Quảng Tây của Trung Quốc, và ở nhiều tỉnh của Việt Nam như Tuyên Quang, Bắc Cạn, Quảng Ninh, Phú Thọ, Bắc Giang, Hà Nội, Lạng Sơn và Hà Nam. Rễ cây sâm nam đã được sử dụng trong y học cổ truyền Việt Nam để điều trị bệnh thấp khớp, viêm phế quản mạn tính và viêm gan.¹⁴ Liều dùng trên người là 10 - 20 gam, thậm chí lên tới 40 - 50 gam một ngày.¹⁴ Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn liều trên người là 15 g/ngày, quy đổi theo hệ số 12 tương đương với mức liều 3,6 g/kg/ngày ở chuột nhất.

Kết quả cho thấy cao chiết SNND ở cả hai mức liều sau thời điểm uống thuốc 1 tuần đã có xu hướng giảm glucose máu so với lô mô hình, và mức giảm là có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 2 tuần sau khi uống thuốc. Cao chiết SNND thể hiện tác dụng hạ glucose theo cách phụ thuộc liều. Lô uống cao chiết SNND liều cao 14,4 g/kg làm giảm glucose máu tới 44,01% so với lô mô hình, cao hơn rõ rệt so với lô uống cao chiết SNND liều thấp 3,6 g/kg (giảm 21,73% so với lô mô hình). Bên cạnh tác dụng làm giảm glucose máu, cao chiết SNND cũng có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu thể hiện qua xu hướng làm giảm các nồng độ TC, TG, LDL-C, trong đó mức giảm LDL-C khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Tác dụng có lợi của cao chiết thử đối với nồng độ glucose và lipid máu cũng phù hợp với mức độ cải thiện tổn thương gan và tụy ở các lô được điều trị so với lô mô hình, thể hiện qua hình ảnh giảm mức độ nhiễm mỡ của gan, đảo tụy có mức độ thoái hoá nhẹ với kích thước gần như bình thường. Hình ảnh này cho thấy cao chiết SNND có khả năng bảo vệ mô tránh bị tổn thương khi phơi nhiễm với STZ. Hiệu quả cải thiện tình trạng tăng đường huyết và rối loạn lipid máu cũng đã được quan sát thấy với các chiết xuất Sâm nam được thu hái từ các khu vực địa lý khác. Chiết xuất Sâm

nam được thu hái tại Quảng Đông, Trung Quốc ở các mức liều 4,55; 9,10 và 13,65 mg/kg/ngày uống liên tục trong 10 tuần có tác động làm giảm các chỉ số glucose máu và lipid máu trên chuột nhất trắng.⁹ Nghiên cứu với Sâm nam được thu hái tại Hải Nam, Trung Quốc, các tác giả đã cho chuột nhất C57BL/6J béo phì do chế độ ăn HFD uống chiết xuất giàu flavonoid ở các mức liều 50 và 100 mg/kg trong 8 tuần liên tục, số liệu thu được đã chỉ ra tác dụng hạ glucose máu, giảm sự tăng trọng lượng cơ thể, giảm TG, ALT và AST cũng như các adipokine liên quan đến viêm IL-6 và TNF- α .¹⁵ Có thể thấy các mức liều thử nghiệm của chiết xuất Sâm nam trong các nghiên cứu trên có sự khác biệt và đều thấp hơn mức liều được khảo sát trong nghiên cứu của chúng tôi. Cơ sở chọn liều khác nhau có thể liên quan đến sự khác biệt này, ví dụ như dựa trên y văn, đặc điểm khí hậu và thổ nhưỡng tại nơi thu hái dược liệu, hoặc quy trình chiết xuất được áp dụng.

Cơ chế hạ glucose máu đi kèm với điều chỉnh rối loạn lipoprotein máu của cao chiết SNND đã được chỉ ra trong một số nghiên cứu khác. Zhang M và cộng sự (2021) đã tìm ra 86 hoạt chất từ dịch chiết sâm nam (*M. speciosa*), trong đó có nhiều hợp chất như trigonelline, formononetin, isoflavone fauliflower và tectorigenin đã được chứng minh có tác dụng hạ đường huyết tốt.^{9,16} Các tác giả cũng đã sơ bộ chứng minh cơ chế hạ đường huyết tiềm ẩn của *Millettia speciosa* là thông qua việc điều chỉnh tăng cường dẫn truyền tín hiệu PI3K/Akt/GLUT-4. Tác dụng của insulin chủ yếu qua trung gian con đường IRS/PI3K/Akt, con đường chính của hệ thống vận chuyển và hấp thu glucose. Sự gắn kết của insulin với thụ thể trên bề mặt tế bào sẽ kích thích hoạt động tyrosine kinase, dẫn đến sự phosphoryl tyrosine của IRS, từ đó kích hoạt con đường truyền tín hiệu PI3K và Akt. Akt xúc tác quá trình phosphoryl hóa cơ chất Akt dẫn

đến sự chuyển vị chất vận chuyển glucose-4 (GLUT-4) từ tế bào chất sang bề mặt tế bào, từ đó thúc đẩy sự hấp thu glucose từ ngoài vào trong tế bào và làm giảm glucose máu.¹⁷ Ngoài ra, chiết xuất *Millettia speciosa* cũng có tác dụng làm hạ các chỉ số lipid máu gồm TC, TG và LDL-C và làm tăng HDL-C trên động vật béo phì. Một cơ chế khác được cho là liên quan đến tác dụng hạ đường huyết của sâm nam là ức chế enzym α -glucosidase (enzym có tác dụng phân giải đường đa thành glucose ở ruột). Tuan NN và cộng sự (2022) đã chứng minh tác dụng ức chế α -glucosidase của một số thành phần có mặt trong *Millettia speciosa* như acid ursolic, rutin, do đó dược liệu này có tiềm năng trong điều trị đái tháo đường.¹⁸ Ngày càng có nhiều bằng chứng chỉ ra rằng flavonoid là thành phần chính góp phần vào hoạt tính sinh học của chiết xuất *M. speciosa*, đặc biệt trong bệnh đái tháo đường và béo phì. Wang MY và cộng sự (2021) đã xác định được tổng cộng có 35 flavonoid trong chiết xuất rễ cây *M. speciosa*. Chiết xuất giàu flavonoid của sâm nam đã ức chế sự tăng cân và cải thiện khả năng dung nạp glucose cũng như độ nhạy insulin của chuột béo phì do HFD gây ra. Cơ chế giảm cân của sâm nam có thể do ức chế quá trình tạo mỡ thông qua tăng sinh nhiệt của tế bào mỡ.¹⁵

V. KẾT LUẬN

Cao chiết SNND liều 3,6 g/kg/ngày và 14,4 g/kg/ngày có tác dụng làm giảm nồng độ glucose máu, cải thiện tình trạng rối loạn lipid máu, đồng thời làm giảm mức độ tổn thương gan và tụy trên chuột nhắt trắng bị đái tháo đường dạng typ 2 do chế độ ăn giàu chất béo và STZ. Tác dụng hạ glucose máu của cao chiết SNND là tác dụng phụ thuộc liều với liều cao 14,4 g/kg (tương đương liều dự kiến trên người là 60 g/ngày) có tác dụng tốt hơn liều thấp 3,6 g/kg (tương đương với liều dự kiến trên người 15 g/ngày).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S11-61. doi: 10.2337/dc10-S011. Erratum in: *Diabetes Care*. 2010;33(3):692.
2. Sapro A, Bhandari P. Diabetes. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
3. Fabricant DS, Farnsworth NR. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environ Health Perspect*. 2001;109 Suppl 1(Suppl 1):69-75.
4. Gilani AH, Rahman AU. Trends in ethnopharmacology. *J Ethnopharmacol*. 2005; 100(1-2):43-49.
5. Rizvi SI, Mishra N. Traditional Indian medicines used for the management of diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2013;2013:712092. doi: 10.1155/2013/712092.
6. Lam VQ, Anh H, Quan NV, et al. Cytotoxicity of Callerya speciosa Fractions against Myeloma and Lymphoma Cell Lines. *Molecules*. 2022;27(7):2322. doi: 10.3390/molecules27072322.
7. IP VIETNAM. Bảo hộ chỉ dẫn địa lý “Núi Dành” cho sản phẩm Sâm Nam. https://www.ipvietnam.gov.vn/phat-trien-chi-dan-ia-ly/-/asset_publisher/SGA9PgvmYtWl/content/bao-ho-chi-dan-ia-ly-nui-danh-cho-san-pham-sam-nam. Published August 25, 2021. Accessed July 04, 2024.
8. Vũ Đức Lợi, Nguyễn Thị Hiền, Trần Thị Hồng Nhung, và cs. Nghiên cứu thành phần hoá học của rễ củ cây Cát sâm (*Millettia speciosa* Champ.). *Tạp chí Khoa học - Khoa học Y Dược*. 2022;8(3):19-26.
9. Zhang M, Cui C, Lin Y, et al. Ameliorating effect on glycolipid metabolism and chemical profile of *Millettia speciosa* champ. extract. *J Ethnopharmacol*. 2021;279:114360. doi:10.10

16/j.jep.2021.114360

10. Kottaisamy CPD, Raj DS, Prasanth Kumar V, et al. Experimental animal models for diabetes and its related complications-a review. *Lab Anim Res.* 2021;37(1):23. doi: 10.1186/s42826-021-00101-4.

11. Lozano I, Van der Werf R, Bietiger W, et al. High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications. *Nutr Metab (Lond).* 2016;13:15. doi:10.1186/s12986-016-0074-1

12. Softic S, Stanhope KL, Boucher J, et al. Fructose and hepatic insulin resistance. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(5):308-322.

13. Lian JH, Xiang YQ, Gou L, et al. The use of high-fat/carbohydrate diet-fed and Streptozotocin-treated mice as a suitable animal model of type 2 diabetes mellitus. *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science.* 2007;34(1):22-29.

14. Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi

Xuân Chương, và cs. Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam, Tập 1. Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật. 2006.

15. Wang MY, Ma WY, Wang QL, et al. Flavonoid-enriched extract from *Millettia speciosa* Champ prevents obesity by regulating thermogenesis and lipid metabolism in high-fat diet-induced obese C57BL/6 mice. *Food Sci Nutr.* 2021;10(2):445-459.

16. Liu L, Du X, Zhang Z, et al. Trigonelline inhibits caspase 3 to protect β cells apoptosis in streptozotocin-induced type 1 diabetic mice. *Eur J Pharmacol.* 2018;836:115-121.

17. Huang X, Liu G, Guo J, et al. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *Int J Biol Sci.* 2018;14(11):1483-1496.

18. Tuan NN, Thi HN, My CLT, et al. Inhibition of α -Glucosidase, Acetylcholinesterase, and Nitric Oxide Production by Phytochemicals Isolated from *Millettia speciosa*-In Vitro and Molecular Docking Studies. *Plants (Basel).* 2022;11(3):388. doi: 10.3390/plants11030388.

Summary

A STUDY ON THE HYPOGLYCEMIC EFFECT OF *CALLERY SPECIOSA* EXTRACT IN TYPE 2 DIABETIC MICE

The study evaluated the hypoglycemic effect of *Callery speciosa* extract (SNND) on Swiss mice with type 2 diabetes mellitus induced by a high-fat diet combined with streptozocin (STZ). Swiss mice were induced with type 2 diabetes mellitus by a high-fat diet continuously for 8 weeks combined with STZ intraperitoneal injection at 100 mg/kg; subsequently mice were given SNND extract at 2 doses of 3.6 g/kg/day and 14.4 g/kg/day within 2 weeks. The results showed that SNND extract at both tested doses lowered blood glucose levels and tended to reduce blood lipid levels including TC, TG, and LDL-C, accompanied by improved liver and pancreatic damage on microscopic examination. The dose of 14.4 g/kg of SNND extract exhibited a more significant hypoglycemic impact than the dose of 3.6 g/kg. The current findings demonstrated the blood glucose-lowering effect of SNND extract in a type 2 diabetic mice model in a dose-dependent manner.

Keywords: *Callery speciosa*, diabetes, streptozocin, mice.