

TÁC DỤNG CỦA TRITERPENOID CHIẾT XUẤT TỪ LÁ HỒNG (*DIOSPYROS KAKI* L.F.) TRÊN CHUỘT GÂY MÔ HÌNH BIẾN CHỨNG THẬN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 BẰNG STREPTOZOTOCIN

Nguyễn Văn Hưng^{1,2}, Nguyễn Thị Hoài², Lê Trọng Nhân², Mai Phương Thanh¹

Trần Quỳnh Trang¹, Phạm Thị Vân Anh¹ và Nguyễn Thị Thu Hà^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

*Biến chứng thận đái tháo đường là một biến chứng thường gặp ở bệnh nhân đái tháo đường, đặc trưng bởi tình trạng suy giảm chức năng thận. Nghiên cứu nhằm đánh giá tác dụng chống biến chứng thận của chiết xuất triterpenoid từ lá Hồng (*Diospyros kaki* L.f.) (Tri DKL) ở chuột nhắt chủng Swiss đái tháo đường type 2 do streptozotocin (STZ). Độ độc trên thận do đái tháo đường được gây ra ở chuột khỏe mạnh thông qua tiêm STZ (50 mg/kg). Chuột được điều trị bằng Tri DKL với liều 250 mg/kg/ngày và 750 mg/kg/ngày hoặc Dapagliflozin (1 mg/kg/ngày) trong 28 ngày. Các xét nghiệm đã được tiến hành và các mẫu máu, nước tiểu, tuyến tụy và thận đã được phân tích. Kết quả cho thấy Tri DKL ở cả hai liều làm tăng lượng nước tiểu, tăng bài tiết glucose niệu và độ thanh thải creatinin, giảm protein niệu, albumin niệu, cải thiện mô bệnh học thận. Những phát hiện này cho thấy Tri DKL có tác dụng chống biến chứng thận trên chuột đái tháo đường type 2 do STZ gây ra.*

Từ khóa: Biến chứng thận đái tháo đường, Triterpenoid, lá Hồng (*Diospyros kaki* L.f.), streptozotocin, chuột nhắt.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường là tình trạng tăng đường huyết mạn tính, đặc trưng bởi rối loạn chuyển hóa carbohydrate, do giảm tuyệt đối hoặc tương đối tác dụng sinh học của insulin và/hoặc tiết insulin.¹ Bệnh thận, bệnh thần kinh và bệnh võng mạc là những biến chứng của bệnh đái tháo đường, chiếm phần lớn tỷ lệ tử vong liên quan đến bệnh đái tháo đường. Khoảng 50% bệnh nhân đái tháo đường trên toàn thế giới dự kiến sẽ tiến triển bệnh thận đái tháo đường (Diabetic nephropathy - DN) theo thời gian.² Các cơ chế cho sự khởi phát và tiến triển của tổn thương thận trên bệnh nhân đái

tháo đường hiện nay vẫn chưa rõ ràng. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy rằng các quá trình gây bệnh chính của DN có thể là viêm và tổn thương oxy hóa.³ Do tình trạng tăng đường huyết mạn tính và dai dẳng, đái tháo đường dẫn đến stress oxy hóa cao trong các đảo tụy. Do đó, hệ thống chống oxy hóa của cơ thể kém hoạt động hơn, làm tăng sản xuất gốc tự do. Tổn thương thận do bệnh đái tháo đường là do tăng tiết các cytokine tiền viêm IL-18, IL-1β và làm trầm trọng thêm tình trạng viêm và xơ hóa thận.⁴

Hiện nay phương pháp điều trị ĐTD tập trung vào việc kiểm soát đường huyết và giảm thiểu trong việc ngăn ngừa các biến chứng ảnh hưởng đến các cơ quan khác nhau. Bên cạnh đó, các tác dụng phụ của thuốc điều trị ĐTD cũng đã được ghi nhận.⁵ Vì vậy, việc tìm kiếm

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thu Hà

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenthithuha@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 08/05/2025

Ngày được chấp nhận: 11/06/2025

các sản phẩm có nguồn gốc tự nhiên có đặc tính chống đái tháo đường đang trở nên phổ biến hơn, mặc dù một số loại thuốc hạ đường huyết dạng uống có sẵn để điều trị bệnh đái tháo đường. Do đó, các loại thuốc thảo dược đang được chú ý nhiều hơn để điều trị bệnh đái tháo đường nhờ vào các lợi ích tiềm năng của chúng như chi phí hợp lý, tính khả dụng cao, hiệu quả và ít tác dụng phụ nghiêm trọng.⁶

Mô hình đái tháo đường trên động vật thực nghiệm sử dụng STZ đã được các tác giả trên thế giới nghiên cứu.^{7,8} STZ có khả năng gây viêm đảo tụy gây phá huỷ một phần hoặc toàn bộ tế bào β của đảo tụy. Theo các nghiên cứu, với liều thấp STZ 50 mg/kg có thể gây ra tình trạng đái tháo đường type 2 trên chuột.⁸

Cây Hồng (*Diospyros kaki* L.f.), có nguồn gốc từ Trung Quốc, thuộc họ Ebenaceae và phân bố rộng rãi ở các nước Đông Á như Hàn Quốc, Nhật Bản và Việt Nam.⁹ Y học cổ truyền (YHCT) đã sử dụng lá Hồng để điều trị nhiều bệnh lý khác nhau, bao gồm ho, loét dai dẳng, đột quỵ, táo bón, bong, tê liệt và xuất huyết.¹⁰ Lá Hồng có các thành phần chủ yếu gồm flavonoid, tannin, ionone, naphthoquinone và triterpenoid. Các nghiên cứu về chiết xuất và hoạt tính sinh học đã chỉ ra nhiều hoạt động dược lý của lá Hồng như chống oxy hóa, hạ lipid máu, chống đái tháo đường, kháng khuẩn, cầm máu và tác động đến hệ thống tim mạch. Lá Hồng còn có thể được sử dụng trong điều trị để ngăn ngừa và điều trị xơ vữa mạch máu não, đái tháo đường và tăng huyết áp.¹⁰ Tuy nhiên cho đến nay, rất ít các nghiên cứu về tác dụng của chiết xuất lá Hồng đối với chức năng thận, đặc biệt là ở những người bị ảnh hưởng bởi bệnh đái tháo đường type 2. Do đó, nghiên cứu của chúng tôi nhằm đánh giá tác dụng bảo vệ thận của triterpenoid chiết xuất từ lá Hồng (*Diospyros kaki* L.f.) (Tri DKL) ở chuột biến chứng thận đái tháo đường type 2 do streptozotocin (STZ) gây ra.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Thuốc thử

Lá cây Hồng (*Diospyros kaki* L.f.) được thu thập tại Thành phố Huế, Việt Nam, vào tháng 9/2023. Việc định danh cây đã được xác minh bởi Tiến sĩ Bùi Hồng Quang từ Viện Sinh thái và Tài nguyên sinh vật, Việt Nam. Triterpenoid từ lá cây Hồng (Tri DKL) được chiết xuất và tinh chế tại Khoa Y học cổ truyền và Khoa Dược, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.⁹ Hiệu suất chiết xuất Tri DKL 8,26%.⁹ Liều dùng trên chuột là 250 mg/kg trọng lượng cơ thể/ngày.

Động vật thí nghiệm

Chuột nhắt trắng giống đực khỏe mạnh, tám tuần tuổi, nặng 32 ± 2 gam, được cung cấp bởi Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương (Hà Nội, Việt Nam). Chuột được nuôi trong môi trường phòng thí nghiệm tiêu chuẩn với chu kỳ sáng/tối 12 giờ đều đặn, nhiệt độ $24 \pm 1^\circ\text{C}$ và độ ẩm 50%. Tất cả chuột được cho ăn thức ăn thông thường, uống nước tự do và được thích nghi trong một tuần trước khi bắt đầu thí nghiệm. Các hướng dẫn liên quan về chăm sóc và sử dụng động vật thí nghiệm tuân thủ đạo đức trong nghiên cứu trên động vật trong suốt quá trình nghiên cứu.¹¹ Động vật được nuôi và nghiên cứu tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

2. Phương pháp

Mô hình nghiên cứu

Đái tháo đường thực nghiệm ở chuột được gây ra bằng cách tiêm phúc mạc 50 mg/kg Streptozotocin (STZ, Sigma Aldrich, MO, Hoa Kỳ), hòa tan trong dung dịch đệm natri citrat 0,1M (pH = 4,5). Mỗi con chuột được tiêm một lần một ngày, trong 5 ngày liên tiếp. Những con chuột lô chứng sinh học chỉ được tiêm dung dịch đệm. Năm ngày sau lần tiêm cuối cùng, những con chuột có lượng đường trong máu lúc đói $\geq 11,1$ mmol/L được xem là bị đái tháo

đường type 2 và đưa vào nghiên cứu.¹²

Những con chuột bình thường được chia thành nhóm 1 và những con chuột mắc bệnh đái tháo đường sau đó được phân ngẫu nhiên thành bốn nhóm (n = 10 - 12):

- Lô 1 (chứng sinh học): tiêm màng bụng đệm natri citrat + uống nước.

- Lô 2 (mô hình): tiêm màng bụng STZ + uống nước.

- Lô 3 (chứng dương): tiêm màng bụng STZ + uống Dapagliflozin 1 mg/kg/ngày.

- Lô 4 (Tri DKL liều thấp): tiêm màng bụng STZ + uống Tri DKL liều 250 mg/kg/ngày.

- Lô 5 (Tri DKL liều cao): tiêm màng bụng STZ + uống Tri DKL liều 750 mg/kg/ngày.

Dapagliflozin và Tri DKL được uống một lần mỗi ngày sau khi gây đái tháo đường trong 28 ngày. Liều Tri DKL cho chuột được ước tính từ liều lâm sàng được khuyến cáo (hệ số chuyển đổi liều là 12), tương đương với 250 mg/kg/ngày. Liều cao gấp ba lần liều lâm sàng (750 mg/kg/ngày) cũng được sử dụng để đánh giá. Chuột được uống nước tự do. Trong thời gian nghiên cứu, chuột tiếp tục được tiêm phúc mạc STZ với liều hàng tuần là 50 mg/kg trong 3 tuần đầu tiên của quá trình can thiệp. Nồng độ glucose trong máu lúc đói được đo hàng tuần bằng máy đo đường huyết On Call EZ II (ACON Biotech, Hoa Kỳ).

Các chỉ số nghiên cứu

Vào cuối ngày thứ 28, chuột được nhốt riêng trong lồng trong 24 giờ để thu thập nước tiểu 24 giờ. Tiếp theo, máu được lấy từ động mạch cảnh và ly tâm ở tốc độ 5000 vòng/phút trong 10 phút ở nhiệt độ phòng để thu thập huyết thanh.

Tất cả các mẫu máu và nước tiểu thu thập được đều được sử dụng để đo các thông số

sau: nồng độ glucose trong nước tiểu, tổng protein, albumin và creatinine, Tỷ lệ Albumin niệu/Creatinine (UACR) và Độ thanh thải Creatinin (Ccr).

Đánh giá mô bệnh học

Thận và tuyến tụy (50% số chuột trên mỗi nhóm, cho mỗi cơ quan) được thu thập vào cuối thời gian can thiệp sau 28 ngày và được giữ trong 10% formalin trong 24 giờ. Các khối parafin được chuẩn bị theo các giao thức mô học tiêu chuẩn, cắt lát ở độ dày 5µ và nhuộm hematoxylin và eosin (H&E) đối với tuyến tụy hoặc periodic acid-Schiff (PAS) đối với thận. Phân tích mô bệnh học là điểm số của các thay đổi bệnh lý hoặc tổn thương ở các đảo tụy và mức độ của các thay đổi bệnh lý hoặc tổn thương ở thận.¹³ Đánh giá mô bệnh học được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện E, Hà Nội.

Xử lý số liệu

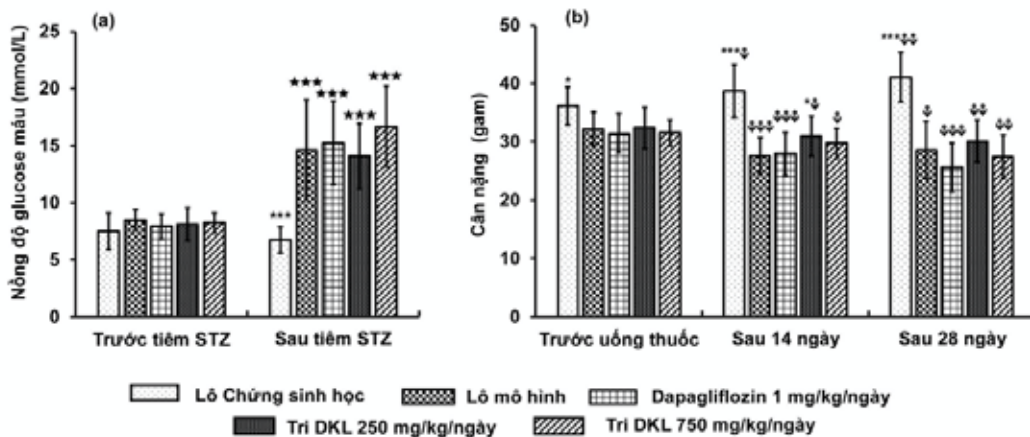
Dữ liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Hoa Kỳ) và SPSS Phiên bản 22.0 (IBM Corp, New York, Hoa Kỳ). Kết quả được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (SD). Kiểm định t của Student và phân tích phương sai một chiều (ANOVA) được áp dụng. Giá trị p ≤ 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức Động vật của Đại học Huế chấp thuận (Số chứng nhận: HUVN0033 ngày 15 tháng 04 năm 2024).

III. KẾT QUẢ

1. Tác dụng của Tri DKL lên trọng lượng cơ thể chuột, nồng độ glucose trong nước tiểu ở chuột sau 28 ngày uống thuốc



Biểu đồ 1. Sự thay đổi về nồng độ glucose máu sau tiêm STZ và trọng lượng cơ thể chuột sau 28 ngày uống thuốc

(a) Nồng độ Glucose máu trước và sau khi tiêm STZ; (b) Trọng lượng chuột sau 28 ngày uống thuốc; *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ so với lô mô hình. *** $p < 0,001$ so với trước tiêm STZ; $\Delta\Delta\Delta p < 0,001$; $\Delta\Delta p < 0,01$; $\Delta p < 0,05$ so với trước uống thuốc

Kết quả **Biểu đồ 1** cho thấy STZ 50 mg/kg/ ngày tiêm phúc mạc trong năm ngày liên tiếp đã gây ra bệnh đái tháo đường thực nghiệm hiệu quả ở chuột, được chứng minh bằng mức đường huyết cao hơn đáng kể ở những con chuột được tiêm STZ ($> 11,1$ mmol/L), so với trước khi tiêm và so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$; **Biểu đồ 1a**).

Trong suốt quá trình nghiên cứu, tất cả các chuột đều phản ứng tốt với các biện pháp can

thiệp và không có thay đổi nào, hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, phân khô. Tuy nhiên, so với trước khi điều trị, trái ngược với sự gia tăng dần dần về trọng lượng cơ thể của nhóm đối chứng ($p < 0,001$; **Biểu đồ 1b**), tất cả các chuột được tiêm STZ đều giảm đáng kể trọng lượng của chúng sau 14 và 28 ngày. Không có sự khác biệt đáng kể nào về trọng lượng cơ thể được quan sát thấy giữa các nhóm được tiêm STZ.

Bảng 1. Tác dụng của Tri DKL lên nồng độ glucose trong nước tiểu sau 28 ngày uống thuốc

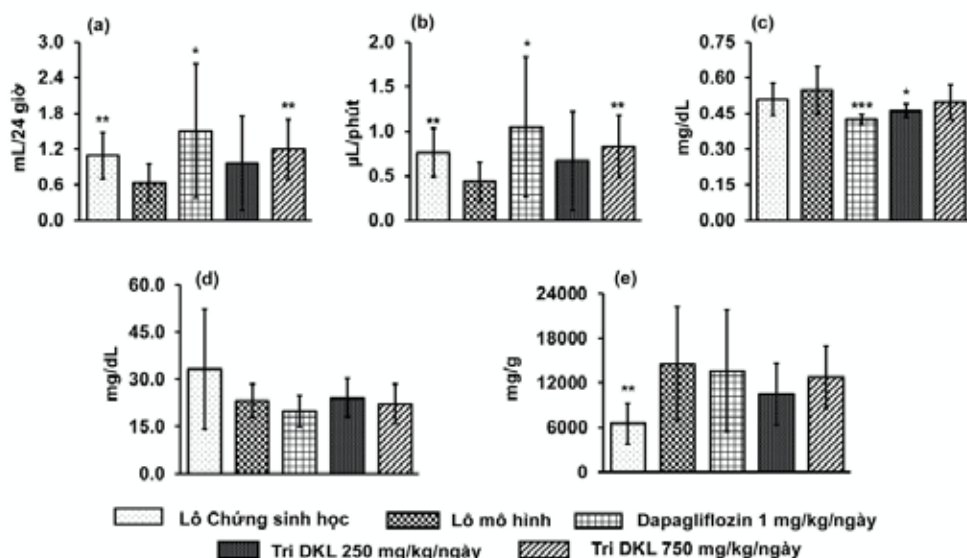
Lô nghiên cứu	Nồng độ glucose niệu (mg/dL) ($\bar{X} \pm SD$)
Chứng sinh học	----
Mô hình	156,25 $\pm$ 77,63
Dapagliflozin 1 mg/kg/ngày	250,00 $\pm$ 0,00 **
Tri DKL 250 mg/kg/ngày	185,71 $\pm$ 80,18
Tri DKL 750 mg/kg/ngày	178,57 $\pm$ 90,63

** $p < 0,01$ so với lô mô hình.

Kết quả từ **Bảng 1** cho thấy, trong các nhóm tiêm STZ, glucose được phát hiện trong các mẫu nước tiểu, trong khi không tìm thấy glucose niệu ở lô chứng sinh học. Nồng độ glucose niệu của những con chuột được cho dùng Tri DKL ở

cả hai liều và Dapagliflozin cao hơn so với lô mô hình, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm Dapagliflozin.

2. Tri DKL làm giảm biến chứng thận do STZ gây ra ở chuột



Biểu đồ 2. Tác dụng của Tri DKL lên các thông số thận của chuột sau 28 ngày uống thuốc

(a) Thể tích nước tiểu sau 24 giờ; (b): Lưu lượng nước tiểu; (c): Nồng độ Creatinin huyết thanh; (d): Nồng độ Creatinin nước tiểu; (e): Tỷ lệ albumin/creatinin nước tiểu.

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ so với lô mô hình.

Kết quả ở **Biểu đồ 2a-b** cho thấy: thể tích nước tiểu 24 giờ và lưu lượng nước tiểu ở lô mô hình giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học, ở lô

uống Tri DKL 750 mg/kg/ngày và Dapagliflozin có xu hướng tăng so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 2. Tác dụng của Tri DKL đến độ thanh thải creatinin sau 28 ngày uống thuốc

Lô nghiên cứu	Độ thanh thải creatinin ($\mu\text{L/phút}$) ($\bar{X} \pm \text{SD}$)
Chứng sinh học	43,10 $\pm$ 15,08***
Mô hình	18,75 $\pm$ 9,75
Dapagliflozin 1 mg/kg/ngày	50,72 $\pm$ 44,10*
Tri DKL 250 mg/kg/ngày	36,61 $\pm$ 38,08
Tri DKL 750 mg/kg/ngày	35,17 $\pm$ 12,78**

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ so với lô mô hình

Kết quả ở **Bảng 2** và **Biểu đồ 2c-d** cho thấy: Độ thanh thải creatinin của chuột nhất tại lô mô hình giảm đáng kể so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$). Độ thanh thải creatinin của chuột tại các

lô uống Tri DKL và dapagliflozin có xu hướng tăng so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở lô uống Tri DKL liều cao và Dapagliflozin.

Bảng 3. Tác dụng của Tri DKL lên nồng độ albumin và protein ở chuột sau 28 ngày uống thuốc

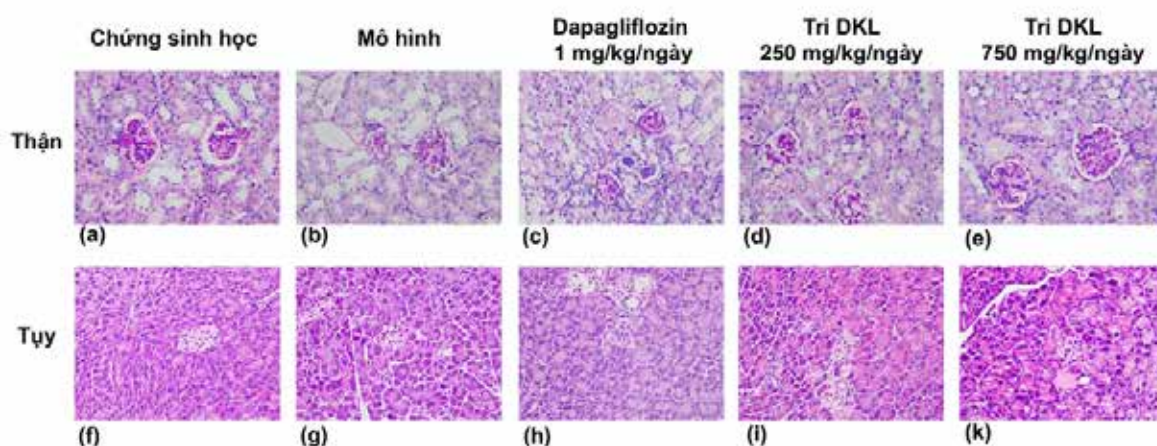
Lô nghiên cứu	Albumin (g/dL) ($\bar{X} \pm SD$)		Nồng độ protein nước tiểu (mg/dL) ($\bar{X} \pm SD$)
	Huyết tương	Nước tiểu	
Chứng sinh học	$3,41 \pm 0,18^{***}$	$0,18 \pm 0,06^{**}$	$79,00 \pm 33,81^{**}$
Mô hình	$2,66 \pm 0,23$	$0,31 \pm 0,11$	$213,00 \pm 114,12$
Dapagliflozin 1 mg/kg/ngày	$2,50 \pm 0,22$	$0,25 \pm 0,12$	$141,82 \pm 105,15$
Tri DKL 250 mg/kg/ngày	$2,83 \pm 0,25$	$0,24 \pm 0,08$	$172,73 \pm 100,90$
Tri DKL 750 mg/kg/ngày	$2,63 \pm 0,17$	$0,27 \pm 0,06$	$153,64 \pm 119,61$

$***p < 0,001$; $**p < 0,01$ so với lô mô hình

Kết quả của **Bảng 3** và **Biểu đồ 2e** cho thấy chuột lô mô hình có mức albumin huyết tương giảm đáng kể nhưng nồng độ albumin niệu và tổng mức protein niệu tăng so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ albumin/creatinine nước tiểu của lô mô hình

cao hơn đáng kể so với lô chứng sinh học (**Biểu đồ 2e**). Tri DKL ở cả hai liều và Dapagliflozin đều có xu hướng làm giảm mức protein niệu và albumin niệu so với lô mô hình.

3. Đánh giá mô bệnh học



Hình 1. Hình ảnh giải phẫu bệnh của thận và tuyến tụy chuột trong mỗi nhóm

(HE x 400 hoặc PAS x 400)

Nhuộm bằng Hematoxylin – Eosin hoặc PAS, độ phóng đại 400 lần)

Phân tích giải phẫu bệnh cho thấy tất cả các nhóm sau tiêm STZ đều bị tổn thương ở thận và tuyến tụy, thể hiện qua điểm số bệnh lý cao hơn so với lô chứng sinh học (**Hình 1**). Dapagliflozin và Tri DKL ở cả hai liều (**Hình 1c-d-e, 3h-i-k**) có xu hướng cải thiện trên hình ảnh vi thể các biến chứng thận liên quan đến STZ.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu trên *in vitro* của chúng tôi đã công bố, chiết xuất triterpenoid từ lá hồng có tác dụng kháng α – glucosidase.⁹ Nghiên cứu hiện tại chúng tôi sử dụng mô hình chuột mắc bệnh đái tháo đường do STZ, đánh giá tác dụng chống biến chứng thận trên bệnh đái tháo đường type 2 của chiết xuất triterpenoid từ lá Hồng (*Diospyros kaki* L.f.). Kết quả nghiên cứu cho thấy, sau 28 ngày sử dụng Tri DKL đã tăng lượng glucose bài tiết qua nước tiểu. Hơn nữa, Tri DKL cũng có thể cải thiện một số biến chứng thận do STZ gây ra như giảm creatinin trong huyết tương, tăng lượng nước tiểu trong 24 giờ, tăng lưu lượng nước tiểu và độ thanh thải creatinin so với khi không điều trị.

STZ là một tác nhân alkyl hóa được sử dụng rộng rãi để gây ra bệnh đái tháo đường thực nghiệm ở chuột do nó có khả năng phá hủy có chọn lọc các tế bào β của tuyến tụy.¹⁴ STZ có cấu trúc tương tự như glucose, có thể xâm nhập vào các tế bào thông qua các chất vận chuyển (Glucose Transporter 2 - GLUT2) và tác động đến DNA (acid deoxyribonucleic), dẫn đến gia tăng stress oxy hóa với hoại tử tế bào β tuyến tụy cấp tính và hậu quả là bệnh đái tháo đường.¹⁵ Trong nghiên cứu của chúng tôi, tiêm STZ 50 mg/kg cùng với việc tiêm STZ bổ sung hàng tuần trong 3 tuần đầu đã gây thành công bệnh đái tháo đường type 2 ở chuột. Những con chuột đái tháo đường biểu hiện giảm cân cùng với các triệu chứng đái tháo đường như tăng đường huyết dai dẳng. Trọng lượng thận không khác nhau giữa tất cả các chuột nghiên cứu.

Giảm trọng lượng cơ thể đã được báo cáo trước đây trong nhiều nghiên cứu về bệnh đái tháo đường, có thể là do mất nước và tăng phân hủy protein và chất béo.¹⁶ Bệnh thận đái tháo đường do STZ gây ra đã được chứng minh trong nghiên cứu của chúng tôi bằng việc tăng creatinin huyết tương và protein niệu, nhưng lượng nước tiểu và độ thanh thải creatinin giảm. Những thay đổi này cho thấy tổn thương thận tiến triển, có thể làm thay đổi chức năng thận.¹⁶ Ngoài ra, một số bất thường về mô bệnh học đã được quan sát thấy ở chuột sau khi sử dụng STZ, chẳng hạn như xơ cứng cầu thận, giãn nở gian mạch cầu thận, xơ hóa ống thận và giảm kích thước tiểu đảo tụy. Những phát hiện này phù hợp với các nghiên cứu trước đây đánh giá biến chứng thận đái tháo đường liên quan đến STZ.¹⁶

Dapagliflozin thuộc nhóm thuốc ức chế natri-glucose cotransporter-2 (SGLT-2), ngăn chặn sự tái hấp thu glucose ở thận thông qua SGLT-2, tạo điều kiện bài tiết glucose qua nước tiểu và do đó làm giảm mức đường huyết.¹⁷ Dapagliflozin thường được đưa vào điều trị đái tháo đường và đã được chứng minh tiền lâm sàng và lâm sàng không chỉ kiểm soát tình trạng tăng đường huyết mà còn ngăn ngừa đợt cấp của bệnh thận và các biến cố tim mạch.¹⁷ Những tác dụng có lợi này cũng đã được chứng minh trong nghiên cứu của chúng tôi, thông qua đó củng cố hiệu quả của Dapagliflozin để so sánh với hiệu quả của Tri DKL đối với DN.

Sau 28 ngày can thiệp, Tri DKL ở cả hai liều 250 mg/kg/ngày và 750 mg/kg/ngày làm tăng lượng glucose trong nước tiểu. Từ đó có thể đưa ra giả thuyết rằng một số cơ chế chống tăng đường huyết khác thông qua bài tiết nước tiểu. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, Tri DKL có thể cần thời gian sử dụng lâu hơn trên những con chuột mắc bệnh đái tháo đường type 2 để tăng cường khả năng dung nạp glucose.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu sơ bộ về tác dụng dự phòng tổn thương thận do đái tháo đường của Tri DKL ở các mức liều cao (750 mg/kg/ngày) và liều thấp (250 mg/kg/ngày) trên động vật thực nghiệm cho thấy sản phẩm thử nghiệm có tác dụng cải thiện mức độ tổn thương thận do đái tháo đường type 2, cụ thể: tăng thể tích nước tiểu 24 giờ và lưu lượng nước tiểu, giảm nồng độ creatinin huyết thanh kèm theo tăng độ thanh thải creatinin, giảm protein niệu, albumin niệu và tỷ lệ albumin/creatinin, có xu hướng cải thiện trên hình ảnh vi thể thận.

TUYÊN BỐ VỀ XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả tuyên bố rằng họ không có bất kỳ lợi ích tài chính cạnh tranh hoặc mối quan hệ cá nhân nào có thể ảnh hưởng đến công việc được báo cáo trong bài báo này.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được Đại học Huế tài trợ trong đề tài Khoa học và Công nghệ cấp Đại học Huế mã số DHH2024-04-210.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* Jan 2010; 87(1): 4-14. <https://doi.org/10.1016/j.diabetes.2009.10.007>.
2. Callaghan BC, Kerber KA, Lisabeth LL, et al. Role of neurologists and diagnostic tests on the management of distal symmetric polyneuropathy. *JAMA Neurol.* Sep 2014; 71(9): 1143-9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1279>.
3. Agarwal R. Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *Compendia.* 2021; 2021(1): 2-7. <https://doi.org/10.2337/db20211-2>.
4. Han Y, Xu X, Tang C, et al. Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic

nephropathy: The role of the mitochondrial ros-txnip-nlrp3 biological axis. *Redox Biol.* Jun 2018; 16:32-46. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.02.013>.

5. Powers AC, D'Alessio D. Endocrine Pancreas and Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus and Hypoglycemia. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13e. McGraw-Hill Education; 2017.

6. Dsouza P, Holla R, Swamy G. Amelioration of Diabetic Nephropathy in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats by Acacia catechu Leaves Extract. *Journal of Health and Allied Sciences NU.* 07/01 2019; 09: 116-120. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402084>.

7. Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc Pharmacol.* Sep 1 2015; 70: 5.47.1-5.47.20. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s70>.

8. Tesch GH, Allen TJ. Rodent models of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Nephrology (Carlton).* Jun 2007; 12(3): 261-6. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00796.x>.

9. Nguyen VH, Le TN, Le NTN, et al. Extraction, purification, and evaluation of bioactivities of total triterpenoids from Persimmon (*Diospyros kaki* L.f.) Leaves. *Process Biochemistry.* 2024/04/01/ 2024; 139: 70-80. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2024.01.025>.

10. Xie C, Xie Z, Xu X, Yang D. Persimmon (*Diospyros kaki* L.) leaves: A review on traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties. *Journal of Ethnopharmacology.* 2015/04/02/ 2015; 163: 229-240. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.01.007>.

11. Council NR. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition.* The National Academies Press; 2011: 246.

12. Kong L, Wang Y, Luo M, Tan Y, Cui W, Miao L. Prevention of Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy by MG132: Possible Roles of Nrf2 and IκB. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 3671751. <https://doi.org/10.1155/2017/3671751>.
13. Widyatmaka M, Ismail A. The Effect of Antlion (*Myrmeleon sp.*) Extract Towards Histopathology Image of Pancreas in Diabetic Mice. *Sains Medika*. 01/04 2021; 11: 48. 10.30659/sainsmed.v11i2.7656.
14. Noshahr ZS, Salmani H, Khajavi Rad A, Sahebkar A. Animal Models of Diabetes-Associated Renal Injury. *Journal of Diabetes Research*. 2020; 2020(1): 9416419. <https://doi.org/10.1155/2020/9416419>.
15. Khandelwal P, Khanna S. Chapter 4 - Diabetic peripheral neuropathy: An insight into the pathophysiology, diagnosis, and therapeutics. In: Bagchi D, Das A, Roy S, eds. *Wound Healing, Tissue Repair, and Regeneration in Diabetes*. Academic Press; 2020: 49-77.
16. Guo L, Jiang B, Li D, Xiao X. Nephroprotective Effect of Adropinin Against Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy in Rats: Inflammatory Mechanism and YAP/TAZ Factor. *Drug Des Devel Ther*. 2021; 15: 589-600. <https://doi.org/10.2147/dddt.S294009>.
17. Albarrán OG, Ampudia-Blasco FJ. [Dapagliflozin, the first SGLT-2 inhibitor in the treatment of type 2 diabetes]. *Med Clin (Barc)*. Sep 2013; 141 Suppl 2:36-43. Dapagliflozina, el primer inhibidor SGLT 2 en el tratamiento de la diabetes tipo 2. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(13\)70062-9](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(13)70062-9).

Summary

NEPHROPROTECTIVE EFFECTS OF TRITERPENOID EXTRACTED FROM PERSIMMON LEAVES (*DIOSPYROS KAKI* L.f.) AGAINST STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC NEPHROPATHY IN TYPE 2 DIABETIC MICE

Diabetic nephropathy (DN) is a common complication in diabetic patients, characterized by a decline in kidney function. This study evaluated the nephroprotective effects of triterpenoid extract from persimmon leaves (*Diospyros kaki* L.f.) (Tri DKL) in type 2 diabetic mice with streptozotocin (STZ)-induced DN. Diabetic nephrotoxicity was induced in healthy Swiss mice through STZ injections (50 mg/kg). Mice were treated with Tri DKL at 250 mg/kg body weight (BW)/day or 750 mg/kg BW/day or dapagliflozin (1 mg/kg BW/day) for 28 days. Blood, urine, pancreas, and kidney samples were analyzed at the end of the study. The results showed that Tri DKL at 250 mg/kg BW/day and 750 mg/kg BW/day significantly increased urine output, glucose excretion, and creatinine clearance while slightly reducing urine protein and urine albumin and improving kidney histopathology. These findings suggest that Tri DKL exerts nephroprotective effects against STZ-induced DN.

Keywords: Diabetic nephropathy, triterpenoid, persimmon leaves (*Diospyros kaki* L.f.), streptozotocin, mice.