

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



PHẠM VĂN GIÁP

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG
HẠ GLUCOSE MÁU CỦA BÀI THUỐC GLU - NK
TRÊN MÔ HÌNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2**

LUẬN VĂN THẠC SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



PHẠM VĂN GIÁP

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG
HẠ GLUCOSE MÁU CỦA BÀI THUỐC GLU - NK
TRÊN MÔ HÌNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học: 1. TS. Trần Thị Hồng Ngải

2. TS. Chu Dũng Sĩ

HÀ NỘI – 2025

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận văn tốt nghiệp này, tôi đã nhận được sự hướng dẫn, giúp đỡ và động viên quý báu từ rất nhiều cá nhân và tập thể. Với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn tới:

- Đảng ủy, Ban Giám đốc, Phòng Đào tạo Sau đại học cùng toàn thể Quý Thầy Cô trong Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội đã luôn tạo mọi điều kiện thuận lợi, truyền đạt những kiến thức quý báu và tận tình hỗ trợ tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu tại trường.

- Tôi xin chân thành cảm ơn tới Lãnh đạo Bệnh viện Nội Tiết Trung Ương, tập thể khoa Y học cổ truyền nơi tôi công tác đã nhiệt tình giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập để nâng cao trình độ chuyên môn.

- Đặc biệt, tôi xin dành lời tri ân chân thành và sâu sắc nhất tới TS. Trần Thị Hồng Ngải và TS. Chu Dũng Sĩ. Thầy cô không chỉ là những người hướng dẫn khoa học mà còn là những người Thầy tận tâm, đã luôn theo sát, chỉ bảo và cho tôi những định hướng khoa học quý báu cùng những lời khuyên sát thực để tôi có thể hoàn thành tốt nhất luận văn của mình.

- Tôi cũng xin trân trọng cảm ơn Quý Thầy, Cô trong Hội đồng chấm luận văn đã dành thời gian đọc và đóng góp những ý kiến sâu sắc, giúp tôi hoàn thiện hơn nữa công trình nghiên cứu này.

- Sau cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn vô hạn tới gia đình, bạn bè và các anh chị em của tôi, mọi người chính là điểm tựa tinh thần vững chắc, đã luôn ở bên cạnh động viên, chia sẻ và giúp đỡ tôi vượt qua mọi khó khăn trong suốt chặng đường học tập vừa qua.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày tháng năm

Học viên

Phạm Văn Giáp

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phạm Văn Giáp, học viên lớp Cao học khóa 16, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của Ts. Trần Thị Hồng Ngải và Ts. Chu Dũng Sĩ.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm

Học viên

Phạm Văn Giáp

PHỤ LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Tổng quan đái tháo đường theo Y học hiện đại.....	3
1.1.1. Định nghĩa.....	3
1.1.2. Phân loại đái tháo đường	3
1.1.3. Cơ chế bệnh sinh.....	4
1.1.4. Chẩn đoán đái tháo đường	5
1.1.5. Điều trị Đái tháo đường type 2	7
1.2. Tổng quan bệnh đái tháo đường type 2 theo Y học cổ truyền.....	12
1.2.1. Quan niệm đái tháo đường theo Y học cổ truyền.....	12
1.2.2. Phân thể lâm sàng và điều trị theo Y học cổ truyền	14
1.3. Tổng quan về bài thuốc Glu – NK.....	15
1.3.1. Xuất xứ bài thuốc.....	15
1.3.2. Thành phần bài thuốc.....	15
1.3.3. Phân tích bài thuốc và các vị thuốc	15
1.4. Một số nghiên cứu trong nước và quốc tế về các vị thuốc, bài thuốc Y học cổ truyền có tác dụng hạ đường huyết	18
1.4.1. Nghiên cứu tại Việt Nam	18
1.4.2. Nghiên cứu trên thế giới	19
1.5. Tổng quan một số mô hình đái tháo đường type 2	20
1.5.1. Gây đái tháo đường type 2 trên động vật bằng chế độ dinh dưỡng kết hợp với hóa chất.....	20
1.5.2. Gây Đái tháo đường type 2 trên động vật bằng phương pháp di truyền	21
1.5.3. Một số kỹ thuật thực hiện trên thực nghiệm.....	22

CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	24
2.1. Chất liệu nghiên cứu	24
2.1.1. Thuốc nghiên cứu	24
2.1.2. Hóa chất và dụng cụ trong nghiên cứu	24
2.2. Đối tượng nghiên cứu	25
2.3. Phương pháp nghiên cứu	25
2.3.1. Nghiên cứu độc tính cấp	25
2.3.2. Nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu trên mô hình đái tháo đường type 2	26
2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	28
2.5. Xử lý số liệu	28
2.6. Đạo đức nghiên cứu	29
2.7. Sai số và biện pháp không chế sai số	29
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ	30
3.1. Nghiên cứu độc tính cấp của bài thuốc Glu – NK	30
3.2. Đánh giá tác dụng hạ glucose máu của bài thuốc Glu - NK trên mô hình đái tháo đường type 2	31
3.2.1. Sự thay đổi cân nặng và nồng độ glucose máu của chuột trong thời gian gây mô hình đái tháo đường typ 2	31
3.2.2. Tác dụng của GLU-NK lên nồng độ glucose máu và các chỉ số lipid máu của chuột nhắt trắng ĐTD typ 2 sau 2 tuần dùng thuốc	33
3.2.3. Tác dụng của GLU-NK lên chỉ số đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan và chỉ số đánh giá mức độ oxy hóa ở gan và tụy chuột nhắt trắng ĐTD typ 2 sau 2 tuần dùng thuốc	36
3.2.4. Tác dụng của GLU-NK đến chức năng thận của chuột nhắt trắng ĐTD typ 2 sau 2 tuần dùng thuốc	39

3.2.5. Tác dụng của GLU-NK lên trọng lượng gan và tụy của chuột nhắt trắng ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần dùng thuốc.....	40
3.2.6. Tác dụng của GLU-NK đến mô bệnh học gan và tụy của chuột nhắt trắng ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần dùng thuốc.....	42
Chương 4: BÀN LUẬN	54
4.1. Về lựa chọn mô hình thực nghiệm đái tháo đường type 2.....	54
4.2. Tác dụng của bài thuốc Glu – NK lên nồng độ glucose máu và các chỉ số lipid máu của chuột nhắt trắng ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần dùng thuốc	55
KẾT LUẬN.....	71
KHUYẾN NGHỊ.....	72
TÀI LIỆU THAM KHẢO	

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

VIẾT TẮT	TÊN TIẾNG VIỆT	TÊN TIẾNG ANH
ADA	Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ	American Diabetes Association
D ₀ , D ₇ , D ₁₄	Ngày thứ 1, 7, 14	
ĐTĐ	Đái tháo đường	
IDF	Liên đoàn đái tháo đường quốc tế	International Diabetes Federation
IFG	Rối loạn dung nạp glucose lúc đói	Impaired Fasting Glucose
IGT	Rối loạn dung nạp glucose	Impaired Glucose Tolerance
PPG	Đường huyết sau ăn	Prolonged postprandial glycemic
STZ		Streptozotocin
YHCT	Y học cổ truyền	
YHHĐ	Y học hiện đại	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1. 1.	Phân loại Insulin và thời gian tác dụng	11
Bảng 2. 1.	Bài thuốc Glu - NK.....	24
Bảng 3. 1.	Độc tính cấp của bài thuốc Glu - NK	30
Bảng 3. 2.	Sự thay đổi trọng lượng chuột trong 8 tuần ăn thức ăn giàu chất béo.....	31
Bảng 3. 3.	Sự biến đổi nồng độ glucose máu của chuột sau 8 tuần ăn thức ăn giàu chất béo	32
Bảng 3. 4.	Tác dụng của GLU-NK lên nồng độ glucose máu của chuột nhắt trắng ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần uống thuốc.....	33
Bảng 3. 5.	Tác dụng của GLU-NK lên nồng độ lipid máu của chuột nhắt trắng đái tháo đường typ 2 sau 2 tuần uống thuốc.....	34
Bảng 3. 6.	Tác dụng của GLU-NK đến hoạt độ AST (GOT) và ALT (GPT) trong máu chuột nhắt trắng đái tháo đường typ 2 sau 2 tuần uống thuốc.....	36
Bảng 3. 7.	Tác dụng của GLU-NK đến nồng độ GSH và MDA trong gan chuột nhắt trắng đái tháo đường typ 2 sau 2 tuần uống thuốc..	37
Bảng 3. 8.	Tác dụng của GLU-NK đến nồng độ GSH và MDA trong tụy chuột nhắt trắng đái tháo đường typ 2 sau 2 tuần uống thuốc..	38
Bảng 3. 9.	Tác dụng của GLU-NK đến nồng độ creatinin và ure trong máu chuột nhắt trắng đái tháo đường typ 2 sau 2 tuần uống thuốc..	39
Bảng 3. 10.	Trọng lượng gan của chuột ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần uống thuốc	40
Bảng 3. 11.	Trọng lượng tụy của chuột ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần uống thuốc.	41

DANH MỤC HÌNH

Hình 3. 1.	Hình ảnh đại thể gan chuột lô chứng	43
Hình 3. 2.	Hình ảnh đại thể gan chuột lô mô hình	43
Hình 3. 3.	Hình ảnh đại thể gan chuột lô uống glibenclamid 15 mg/kg/ngày ...	43
Hình 3. 4.	Hình ảnh đại thể gan chuột lô uống GLU-NK 96 ml/kg/ngày	43
Hình 3. 5.	Hình ảnh đại thể gan chuột lô uống GLU-NK 48 ml/kg/ngày	44
Hình 3. 6.	Hình thái vi thể gan chuột lô chứng	45
Hình 3. 7.	Hình thái vi thể gan chuột lô mô hình	45
Hình 3. 8.	Hình thái vi thể gan chuột lô uống glibenclamid liều 15 mg/kg/ngày	46
Hình 3. 9.	Hình thái vi thể gan chuột lô uống GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày ...	46
Hình 3. 10.	Hình thái vi thể gan chuột lô uống GLU-NK liều 48 ml/kg/ngày ..	47
Hình 3. 11.	Hình ảnh tụy chuột lô chứng	49
Hình 3. 12.	Hình ảnh tụy chuột lô mô hình	49
Hình 3. 13.	Hình ảnh đại thể tụy chuột lô uống glibenclamid 15mg/kg/ngày	49
Hình 3. 14.	Hình ảnh đại thể tụy chuột lô uống GLU-NK 96 ml/kg/ngày	49
Hình 3. 15.	Hình ảnh đại thể tụy chuột lô uống GLU-NK 48 ml/kg/ngày	49
Hình 3. 16.	Hình thái vi thể tụy chuột lô chứng	51
Hình 3. 17.	Hình thái vi thể tụy chuột lô mô hình	51
Hình 3. 18.	Hình thái vi thể tụy chuột lô uống glibenclamid 15 mg/kg/ngày ...	52
Hình 3. 19.	Hình thái vi thể tụy chuột lô uống	52
Hình 3. 20.	Hình thái vi thể tụy chuột lô uống	53

ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 2025, theo thông báo mới nhất của Liên đoàn Đái tháo đường thế giới, có khoảng 589 triệu người trưởng thành đang sống chung với bệnh đái tháo đường, trong đó gần một nửa chưa được chẩn đoán. Thêm vào đó, khoảng 1,1 tỷ người khác đang gặp phải tình trạng rối loạn dung nạp glucose hoặc tăng đường huyết lúc đói, đối mặt với nguy cơ cao phát triển thành bệnh đái tháo đường type 2. Dự đoán, con số này có thể đạt 853 triệu người vào năm 2050 nếu không có các biện pháp can thiệp hiệu quả. [1], [2]

Việt Nam đang trải qua sự phát triển mạnh mẽ về kinh tế và xã hội, kèm theo những thay đổi trong lối sống, điều này đã góp phần làm gia tăng tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường type 2 không chỉ ở trong nước mà còn trên toàn cầu. Theo nghiên cứu của Bệnh viện Nội tiết Trung ương năm 2020, tỷ lệ mắc ĐTĐ trong độ tuổi từ 30 đến 69 trên cả nước là 7,3%, trong khi tỷ lệ này tại Hà Nội và TP. Hồ Chí Minh lên đến 8,3%. [3]

Với sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật, hiện nay có nhiều nhóm thuốc mới được sử dụng trong điều trị bệnh đái tháo đường, bao gồm: Insulin, Sulfonylurea, Metformin, ức chế DPP-4, ức chế SGLT-2 và đồng vận GLP-1. Những liệu pháp này mang lại nhiều lợi ích, như tính tiện dụng và khả năng kiểm soát đường huyết nhanh chóng. Tuy nhiên, việc áp dụng trong thực tế lâm sàng vẫn gặp nhiều thách thức để đạt mục tiêu điều trị đồng thời tiềm ẩn nguy cơ gây ra các tác dụng phụ không mong muốn (hạ đường huyết, rối loạn tiêu hóa, ảnh hưởng chức năng gan, thận). Vì vậy, một trong những vấn đề đáng chú ý hiện nay là tìm ra phương pháp điều trị vừa giúp kiểm soát tốt glucose máu, vừa hạn chế tác dụng phụ và giảm nguy cơ biến chứng. [4], [5]

Trước những thách thức của Y học hiện đại, Y học cổ truyền (YHCT) cung cấp một hướng giải quyết đầy hứa hẹn. Theo YHCT, bệnh đái tháo đường được mô tả qua chứng Tiêu khát và được điều trị hiệu quả bằng nhiều

vị thuốc, bài thuốc qua cả thực nghiệm và lâm sàng. Đặc biệt, các nghiên cứu tại nhiều quốc gia như Ấn Độ, Trung Quốc, và Hàn Quốc đã chứng minh rằng việc phối hợp nhiều loại thảo dược dưới dạng một công thức (polyherbal formulation) mang lại hiệu quả cao hơn so với việc sử dụng dược liệu đơn lẻ. Kết quả cho thấy, các hoạt chất đa dạng từ nguồn gốc tự nhiên khi được kết hợp có thể tạo ra tác dụng hiệp đồng, giúp hạ glucose máu qua nhiều cơ chế khác nhau, từ đó không chỉ tăng cường hiệu quả điều trị mà còn đảm bảo tính an toàn cao hơn cho người bệnh [6], [7], [8].

Để có thể áp dụng rộng rãi các bài thuốc dân gian hiệu quả trong điều trị lâm sàng, việc chứng minh chúng trên cơ sở khoa học thông qua các nghiên cứu y học hiện đại là điều cần thiết. Quá trình này sẽ giúp xác thực tính an toàn và hiệu quả thực sự của các bài thuốc, từ đó tạo niềm tin và khẳng định giá trị của chúng trong việc điều trị bệnh. Bài thuốc nam Glu - NK đã được sử dụng trên một số bệnh nhân mắc đái tháo đường type 2, cho thấy tác dụng thanh nhiệt, hạ tiêu, sinh tân chỉ khát, dưỡng tinh tủy và mang lại hiệu quả điều trị tốt. Tuy nhiên, hiện nay vẫn thiếu các nghiên cứu khoa học độc lập để làm sáng tỏ cơ chế và tác dụng hạ đường huyết của bài thuốc này.

Nhằm chứng minh hiệu quả của bài thuốc và phát huy những giá trị quý báu của Y học cổ truyền dưới góc nhìn của Y học hiện đại, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: *“Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng hạ glucose máu của bài thuốc Glu - NK trên mô hình đái tháo đường type 2”* với 2 mục tiêu chính:

1. *Nghiên cứu độc tính cấp của bài thuốc Glu - NK.*
2. *Đánh giá tác dụng hạ glucose máu của bài thuốc Glu – NK và một số chỉ số liên quan trên mô hình đái tháo đường type 2 thực nghiệm.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan đái tháo đường theo Y học hiện đại

1.1.1. Định nghĩa

Đái tháo đường là một bệnh lý rối loạn chuyển hóa đặc trưng bởi tình trạng tăng glucose huyết mạn tính, xảy ra do sự khiếm khuyết trong việc tiết Insulin, tác động của Insulin, hoặc cả hai yếu tố này. Mức glucose máu cao kéo dài có thể gây ra những rối loạn chuyển hóa đối với carbohydrate, protid và lipid, từ đó dẫn đến tổn thương ở nhiều cơ quan trong cơ thể, đặc biệt là tim, mạch máu, thận, mắt và hệ thần kinh. [5], [9]

1.1.2. Phân loại đái tháo đường

- Đái tháo đường type 1: Thường gọi là đái tháo đường phụ thuộc insulin hoặc đái tháo đường tuổi vị thành niên, là một bệnh tự miễn. Hệ thống miễn dịch của cơ thể đã sinh ra các kháng thể chống lại và phá hủy tế bào beta của tiểu đảo tụy sản xuất ra insulin dẫn đến tăng glucose máu và thường dẫn đến những biến chứng lâu dài. [10]

- Đái tháo đường type 2: Do kháng insulin với thiếu insulin tương đối hoặc sai sót về tiết insulin, dẫn tới tăng sản xuất glucose ở gan, giảm sử dụng glucose ở tế bào ngoại vi dẫn tới tăng đường máu.

- Đái tháo đường thai kỳ: Là sự giảm dung nạp glucose hoặc ĐTĐ được phát hiện lần đầu trong lúc mang thai (không loại trừ khả năng bệnh nhân có giảm dung nạp glucose hoặc đái tháo đường từ trước nhưng chưa được phát hiện). Với ĐTĐ thai kỳ tỷ lệ phát hiện cao ở giai đoạn muộn của thai kỳ hơn là giai đoạn sớm. Phần lớn các trường hợp sau sinh đường máu có thể bình thường trở lại. Tuy nhiên, những trường hợp có tiền sử ĐTĐ thai kỳ này có nguy cơ phát triển thành ĐTĐ type 2 trong tương lai.

- Bệnh lý khác của tuyến tụy: Các phẫu thuật do chấn thương, viêm tụy

cấp phải cắt bỏ tụy, các khối u lành tính và ác tính, các bệnh xơ sỏi tụy, tụy đa nang, nhiễm sắt huyết thanh... [9], [11]

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh

ĐTĐ type 2 không phải là một bệnh đơn lẻ mà là một nhóm các hội chứng phức tạp, không đồng nhất, đặc trưng bởi hai khiếm khuyết chính: Rối loạn tiết insulin và đề kháng insulin. Cả hai cơ chế này có mối liên hệ mật thiết và đều khởi phát từ giai đoạn tiền ĐTĐ, trước khi các triệu chứng lâm sàng xuất hiện. Ở người bệnh ĐTĐ type 2 không béo phì biểu hiện giảm Insulin là chính, ngược lại ở người bệnh ĐTĐ type 2 có kèm thừa cân tình trạng kháng Insulin là chính. Đa số người bệnh béo phì hoặc thừa cân có liên quan với tăng acid béo trong máu, mô mỡ tiết ra một số hormon làm giảm tác dụng của Insulin ở các cơ quan đích như gan, tế bào mỡ, tế bào cơ (đề kháng Insulin tại các cơ quan đích). Do tình trạng đề kháng Insulin, ở giai đoạn đầu tế bào β bù trừ và tăng tiết Insulin trong máu, nếu tình trạng đề kháng Insulin kéo dài hoặc nặng dần, tế bào β sẽ không tiết đủ Insulin làm xuất hiện ĐTĐ type 2 trên lâm sàng. Tình trạng đề kháng insulin có thể được cải thiện khi giảm cân hoặc dùng thuốc, nhưng hiếm khi trở lại bình thường hoàn toàn. [11], [12]

Rối loạn tiết Insulin: Cơ chế này bắt nguồn từ sự suy giảm chức năng của tế bào β tuyến tụy, không thể sản xuất đủ insulin cả về số lượng lẫn chất lượng để duy trì chuyển hóa glucose bình thường. Những rối loạn có thể là:

- Bất thường về nhịp tiết và động học bài tiết Insulin.
- Bất thường về chất lượng của những peptid có liên quan đến Insulin trong máu.
- Bất thường về số lượng insulin được tiết ra.

Ở người khỏe mạnh, nồng độ Glucose máu tăng sẽ xuất hiện tiết Insulin sớm và đủ để có thể kiểm soát nồng độ glucose máu. Khi mới bị ĐTĐ type 2,

Insulin có thể bình thường hoặc tăng lên nhưng tốc độ tiết Insulin chậm (không có pha sớm, xuất hiện pha muộn) và không tương xứng với mức tăng của glucose máu. Khi bệnh tiến triển, khả năng tiết insulin đáp ứng với glucose sẽ giảm sút dần. Sự thiếu hụt insulin điển hình thường xảy ra sau một giai đoạn tăng insulin máu kéo dài. [9], [11]

Sự suy giảm chức năng của tế bào β là yếu tố cốt lõi khiến bệnh tiến triển theo thời gian, đòi hỏi người bệnh phải phối hợp nhiều loại thuốc, thậm chí là liệu pháp insulin. Tình trạng thiếu hụt insulin này bao gồm các khiếm khuyết như mất pha phóng thích đầu và mất nhịp tiết dao động. Các vấn đề như ngộ độc glucose, tăng acid béo tự do mạn tính, ... cũng góp phần làm trầm trọng thêm rối loạn bài tiết insulin.

Sự đề kháng Insulin: Đề kháng insulin là tình trạng các mô đích (gan, cơ, mỡ) không đáp ứng hiệu quả với nồng độ insulin bình thường trong máu. Đây là đặc điểm xuất hiện ở hầu hết bệnh nhân ĐTD type 2 và tương đối ổn định ở người trưởng thành nếu không tăng cân. Sự đề kháng Insulin dẫn tới hậu quả như:

- Giảm tích trữ glucose ở gan.
- Giảm hấp thu và sử dụng glucose ở cơ.
- Tăng nồng độ acid béo tự do trong huyết tương. [4], [9]

1.1.4. Chẩn đoán đái tháo đường

1.1.4.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường

Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường (theo Hiệp Hội Đái tháo đường Mỹ - ADA) năm 2023 và theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ĐTD type 2 của Bộ y tế ban hành năm 2020, dựa vào 1 trong 4 tiêu chuẩn sau đây:

a, Glucose huyết tương lúc đói (fasting plasma glucose: FPG) ≥ 126 mg/dL (hay 7 mmol/L) hoặc:

b, Glucose huyết tương ở thời điểm sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung

nạp glucose đường uống ≥ 200 mg/dL (hay 11,1 mmol/L).

c, HbA1c $\geq 6,5\%$ (48mmol/mol). Xét nghiệm HbA1c phải thực hiện bằng phương pháp đã chuẩn hóa theo tiêu chuẩn quốc tế.

d, Bệnh nhân có triệu chứng kinh điển của tăng glucose huyết hoặc của cơn tăng glucose huyết cấp kèm theo mức glucose huyết tương ở thời điểm bất kỳ ≥ 200 mg/dL (hay 11,1 mmol/L).

Chẩn đoán xác định nếu có 2 kết quả trên ngưỡng chẩn đoán trong cùng 1 mẫu máu xét nghiệm hoặc ở 2 thời điểm khác nhau đối với tiêu chí a, b hoặc c; riêng tiêu chí d chỉ cần một lần xét nghiệm duy nhất.

Lưu ý:

- Glucose lúc đói được đo khi bệnh nhân nhịn ăn (không uống nước ngọt, có thể uống nước lọc, nước đun sôi để nguội) ít nhất 8 giờ (thường phải nhịn đói qua đêm từ 8 - 14 giờ).

- Nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống phải thực hiện theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới: Bệnh nhân nhịn đói từ nửa đêm trước khi làm nghiệm pháp, dùng một lượng 75g glucose, hòa trong 250-300ml nước, uống trong 5 phút; trong 3 ngày trước đó bệnh nhân ăn khẩu phần có khoảng 150-200 gam carbohydrat mỗi ngày, không mắc các bệnh lý cấp tính và không sử dụng các thuốc làm tăng glucose huyết. Định lượng glucose huyết tương tĩnh mạch. [5], [12], [13]

1.1.4.2. Chẩn đoán tiền đái tháo đường

Chẩn đoán tiền ĐTĐ khi có một trong các tiêu chuẩn sau đây:

- IFG: Định lượng từ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) đến 125 mg/dL (6,9 mmol/L), hoặc

- IGT: Glucose huyết tương ở thời điểm 2 giờ sau khi làm nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống 75 g từ 140 mg/dL (7,8 mmol/L) đến 199 mg/dL (11 mmol/L), hoặc

- HbA1c từ 5,7% (39 mmol/mol) đến 6,4% (47 mmol/mol).

=> Những tình trạng này chưa đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán ĐTĐ nhưng có nguy cơ xuất hiện các biến chứng mạch máu lớn của ĐTĐ, gọi là tiền ĐTĐ (pre-diabetes). [4], [5], [14]

1.1.5. Điều trị Đái tháo đường type 2

1.1.5.1. Mục tiêu điều trị Đái tháo đường type 2

ĐTĐ type 2 liên quan đến sự thiếu Insulin tương đối và hiện tượng kháng Insulin, ngoài ra ĐTĐ type 2 còn liên quan đến các yếu tố như tăng cân, béo phì, di truyền, ít vận động..., do đó mục tiêu kiểm soát đường huyết theo ADA 2023 và bộ Y tế 2020 là:

- HbA1c < 7% (53mmol/mol) được coi là mục tiêu chung cho cả ĐTĐ type 1 và ĐTĐ type 2.

- Glucose máu lúc đói duy trì ở mức 3,9 - 7,2 mmol/l (70-130 mg/dL)

- Glucose máu sau ăn 2 giờ < 10mmol/l (<180 mg/dL)

- Điều trị các yếu tố nguy cơ đi kèm: tăng huyết áp, rối loạn lipid máu.

* Mục tiêu điều trị ở các cá thể khác nhau có thể khác nhau.

- Mục tiêu có thể thấp hơn (HbA1c < 6,5%) ở bệnh nhân trẻ, mới chẩn đoán, không có các bệnh lý tim mạch, nguy cơ hạ đường máu thấp.

- Ngược lại, mục tiêu có thể cao hơn (HbA1c từ 7,5 - 8%) ở những bệnh nhân lớn tuổi, mắc bệnh ĐTĐ đã lâu, có nhiều bệnh lý đi kèm, có tiền sử hạ glucose máu nặng trước đó.

- Cần chú ý mục tiêu glucose huyết sau ăn (sau khi bắt đầu ăn 1 - 2 giờ) nếu đã đạt được mục tiêu glucose huyết lúc đói nhưng chưa đạt được mục tiêu HbA1c. [5], [13], [14], [15]

1.1.5.2. Thuốc điều trị Đái tháo đường type 2

a, Thuốc làm giảm đề kháng Insulin

* Nhóm biguanid:

Thuốc duy nhất còn sử dụng là Metformin (Glucophage viên 0,5g; 0,85g và 1g).

- Tác dụng: Giảm đề kháng Insulin, giảm tân tạo glucose ở gan, ức chế hấp thu glucose ở đường tiêu hóa và làm tăng bắt giữ glucose ở cơ vân.

- Hiệu quả điều trị: Làm giảm HbA1c từ 1 – 1,5%. [16]

- Chống chỉ định: Bệnh gan, suy thận, suy tim, ĐTĐ type 1, nhiễm toan ceton, thiếu oxy tổ chức ngoại vi, có thai, trước và sau phẫu thuật.

- Tác dụng phụ: Các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa như: Chán ăn, buồn nôn, đầy bụng, ỉa chảy ... gặp ở 20% các bệnh nhân. Thiếu vitamin B₁₂ khi sử dụng kéo dài.

- Liều dùng từ 500 - 2500 mg/ ngày, uống ngay sau bữa ăn chính. Thuốc có thể sử dụng đơn thuần hoặc kết hợp với các nhóm thuốc hạ glucose máu khác và Insulin. [5], [9]

* Nhóm thiazolidinediones (TZDs)

- Tác dụng: Làm tăng chất vận chuyển glucose (GLUT-1 và GLUT-4), giảm các acid béo tự do, giảm tân tạo glucose ở gan, tăng biệt hóa các tiền acid béo thành các acid béo.

- Hiệu quả điều trị: Giảm HbA1c từ 0,5 – 0,8 % [16].

- Chỉ định: ĐTĐ type 2, ưu tiên có rối loạn mỡ máu.

- Chống chỉ định: Bệnh gan, suy tim.

- Tác dụng phụ: Phù, tăng cân.

Hiện nay nhóm này ít sử dụng vì một số thuốc nhóm này có xu hướng gây tăng cân và tràn dịch màng ngoài tim, làm tăng tỷ lệ mắc suy tim. Ngoài ra, thuốc làm tăng nguy cơ gãy xương, chủ yếu ở phụ nữ. [11], [17]

b) Thuốc làm tăng tiết Insulin

* Sulfonylureas

- Cơ chế tác dụng: Làm tăng tiết Insulin từ tế bào β của tiểu đảo tụy.

- Hiệu quả điều trị phụ thuộc vào chức năng của tế bào β tiểu đảo tụy. Thuốc làm giảm HbA1c từ 1 – 1,5%. [16]

- Chỉ định: ĐTĐ type 2 khi chế độ ăn và luyện tập không có kết quả.

- Chống chỉ định: ĐTĐ type 1, ĐTĐ nhiễm toan ceton, suy gan, suy thận nặng, có thai hoặc dị ứng với sulfonylurea.

- Tác dụng phụ: Hạ glucose máu, rối loạn tiêu hóa, dị ứng, tăng men gan. [4], [9]

Chế phẩm: Gliclazid (Diamicron MR 30 mg, Diamicron MR 80 mg) 30 - 120 mg/ngày; Glimepirid (Amaryl 1/2/4 mg) 1-8 mg/ngày; Glibenclamid (Glibenhexal 2,5 mg) 5-15 mg/ngày.

*Nhóm glinid (nhóm kích thích tiết Insulin không phải là sulfonylureas)

Nateglinid và Meglitinid

- Cơ chế tác dụng: Kích thích tụy sản xuất Insulin, tăng Insulin trong thời gian ngắn.

- Hiệu quả điều trị: Giảm HbA1c khoảng 0,7-1,5%.

- Chỉ định: ĐTĐ type 2 kết hợp với chế độ ăn và luyện tập ở những bệnh nhân không kiểm soát tốt glucose máu bằng chế độ ăn và luyện tập đơn thuần.

Liều bắt đầu là 0,5 mg x 3 lần/ ngày, uống trước bữa ăn. Liều tối đa 16 mg/ngày. Có thể dùng cho bệnh nhân suy thận, bệnh nhân có tuổi hoặc kết hợp với nhóm biguanid.

- Tác dụng phụ: Hạ glucose máu ít hơn sulfonylureas, có thể gây tăng cân [5], [9], [11]

c) Nhóm ức chế men α - glucosidase

- Cơ chế tác dụng: Ức chế men α - glucosidase ở niêm mạc ruột => Giảm hấp thu glucose tại ruột => Hạn chế tăng glucose máu sau ăn.

- Hiệu quả điều trị: Làm giảm HbA1c khoảng 0,5 %.
 - Chỉ định: Tăng glucose máu sau ăn.
 - Tác dụng phụ: Buồn nôn, đầy chướng, cảm giác mót đi ngoài, ỉa chảy.
- Một số biệt dược Acarbose (Glucobay 50mg); Miglitol (Glyset 25/50mg); Volglibose (Basen 0,2mg). [5], [9]

d) Nhóm các thuốc incretin

- * Các thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 (Glucagon-like Peptide 1)
 - Cơ chế tác dụng: Kích thích tiết Insulin khi nồng độ glucose máu cao, GLP-1 làm giảm tiết glucagon, làm chậm trống dạ dày, giảm cảm giác ngon miệng và giảm glucose máu sau ăn.
 - Chỉ định: ĐTĐ type 2, tăng glucose máu sau ăn.
 - Liều lượng và cách dùng:
 - + Exenatide (Byeta dạng bút tiêm), tiêm dưới da 5-10 µg/ ngày, 2 lần/ ngày, trước ăn 60 phút. Thuốc có thể gây buồn nôn, nôn.
 - + Liraglutide (Victoza): Tiêm 01 lần/ ngày, bơm tiêm định liều 0,6g; 1,2g; 1,8g.
 - Tác dụng phụ: Buồn nôn, hạ đường máu khi sử dụng cùng thuốc kích thích tiết Insulin.
- * Thuốc ức chế DDP-4 (dipeptidyl peptidase-4)
 - Cơ chế tác dụng: Ức chế enzym phân hủy GLP-1 là DDP-4 (Dipeptidyl peptidase-4) nhờ đó làm tăng nồng độ và tác dụng của các GLP-1 nội sinh.
 - Chống chỉ định: Viêm tụy
 - Tác dụng phụ: Buồn nôn, đau đầu, đau họng.

Một số thuốc hiện nay sử dụng như: Sitagliptin (Januvia) 50-100mg; Vidagliptin (Galvus) 50-100mg; Linagliptin (Trajenta) 5mg; Alogliptin (Nesina) 25mg. [4], [5], [11]
- e) Đồng đẳng amylin**
 - Cơ chế tác dụng: Giảm glucose máu sau ăn do ức chế tiết glucagon, làm chậm trống dạ dày, chống no, tăng cường GLP (Glucose like peptid).
 - Hiệu quả điều trị: Làm giảm HbA1c từ 0,5 - 0,7%.

- Tác dụng phụ: Buồn nôn, nôn, chán ăn, đau đầu. [5], [14]

f) Thuốc ức chế đồng vận chuyển Na^+ / glucose ở ống thận SGLT-2 (2 sodium-glucose transport protein)

- Cơ chế tác dụng: Tái hấp thu glucose máu ở thận $\Rightarrow$ tăng đào thải glucose qua nước tiểu $\Rightarrow$ làm giảm glucose máu trong cơ thể.

- Hiệu quả điều trị: Giảm HbA1c từ 0,6 - 1,2%.

- Tác dụng phụ: Nhiễm trùng đường tiết niệu - sinh dục, đa niệu, giảm thể tích. [5], [14]

g) Insulin

- Chỉ định điều trị ĐTĐ type 1, ĐTĐ type 2, ĐTĐ thai kì khi:

+ Thất bại với các thuốc uống hạ glucose máu

+ Mắc các bệnh cấp tính: Chấn thương, nhiễm khuẩn, nhồi máu cơ tim

+ Cần kiểm soát glucose máu tích cực hơn

+ Có chống chỉ định dùng thuốc đường uống (có bệnh gan, thận)

+ Khi có glucose máu quá cao HbA1c > 9%, nhiễm toan ceton, tăng áp lực thẩm thấu. [5], [18], [19]

Bảng 1. 1. Phân loại Insulin và thời gian tác dụng

Các loại Insulin		Thời gian tác dụng		
Loại Insulin	Tên	Bắt đầu	Đỉnh tác dụng	Kết thúc
Rất nhanh	Lispro, Aspart, Glulisine	5 - 15 phút	30 – 90p	3 – 4 h
Nhanh	Actrapid, Scilin R	30 – 60 phút	2 - 4h	6 - 8h
Bán chậm	Insulartard, NPH	2 - 4h	6 -7h	10 - 20h
Hỗn hợp	Mixtard, Scilin M	30 phút		12 -18h
Nền	Glargine, Detemir	30 – 60 phút	Không có	20 - 26h

1.2. Tổng quan bệnh đái tháo đường type 2 theo Y học cổ truyền

1.2.1. Quan niệm đái tháo đường theo Y học cổ truyền

Theo y học cổ truyền, đái tháo đường thuộc phạm vi chứng “Tiêu khát”. Chủ chứng: Khát uống nhiều, hay ăn mà gầy, tiểu tiện luôn đi mà nhiều hoặc nước tiểu có vị ngọt. [20], [21]

1.2.1.1. Lịch sử chứng tiêu khát

Trong kho tàng y lý của Y học cổ truyền, chứng Tiêu khát đã được ghi nhận và luận trị từ rất sớm với những quan điểm về nguyên nhân và phương pháp điều trị. Trong đó:

- Hoàng đế Nội kinh (Thế kỷ 2 trước CN), thiên Kỳ bệnh luận đã chỉ ra mối liên hệ chặt chẽ giữa nguyên nhân gây bệnh và chế độ ăn uống, đặc biệt là việc tiêu thụ quá nhiều thực phẩm béo và ngọt: “Bệnh đó do ăn nhiều thứ béo ngọt mà sinh ra”. Phàm chất béo khiến người sinh chứng nội nhiệt, vị ngọt khiến người sinh chứng trung mãn. Đến khi khí đó tràn lên sẽ chuyển thành chứng Tiêu khát. [22]

- Danh y Trương Trọng Cảnh trong tác phẩm Kim Quỹ Yếu Lược đã đi sâu vào phương pháp chẩn đoán qua mạch tượng và mô tả các triệu chứng lâm sàng điển hình như uống nhiều, tiểu nhiều: “Mạch thốn khẩu phù mà trì, phù tức là hư, trì tức là lao. Hư thì vệ khí không đủ, lao thì dinh khí kiệt. Mạch phu dương (vị khí) phù mà sắc, phù tức là khí, sắc tức là tiêu cơm mà đại tiện rắn, khí thịnh thì tiểu đi luôn, tiểu đi luôn thì đại tiện rắn, đại tiện rắn và tiểu đi luôn cạnh tranh nhau nên thành chứng Tiêu khát”. Tác phẩm cũng đề xuất phương thuốc đặc trị là "Thận khí hoàn" cho thể bệnh này. [23]

- Tại Việt Nam, vào thế kỷ XIV, Thiền sư - Danh y Tuệ Tĩnh đã có những đóng góp quan trọng trong việc hệ thống hóa kiến thức về chứng Tiêu khát. Ông không chỉ phân chia các thể bệnh một cách rõ ràng mà còn là người tiên phong mô tả về biến chứng nhiễm trùng của bệnh. Trong những vị thuốc điều

trị Tiêu khát của Tuệ Tĩnh đưa ra có củ Kim cang - Một dược liệu mà y học hiện đại đã chứng minh qua thực nghiệm là có tác dụng hạ glucose máu. [24]

- Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác trong “Hải Thượng Y Tông Tâm Lĩnh” cho rằng chứng Tiêu khát có gốc bệnh là do Thận âm hư tổn, còn biểu hiện là Táo nhiệt ở Phế và Vị. Nguyên nhân chủ yếu do ăn uống béo ngọt, tình chí uất kết và lao lực quá độ. Ông phân bệnh thành Thượng, Trung, Hạ tiêu tương ứng với các triệu chứng uống nhiều, ăn nhiều và tiểu nhiều. Pháp điều trị cốt lõi là “Tư bổ Thận âm”, kết hợp thanh nhiệt, sinh tân và đặc biệt nhấn mạnh tầm quan trọng của việc kiêng kỵ trong ăn uống, sinh hoạt.

1.2.1.2. Bệnh nguyên, bệnh cơ

Từ những ghi chép của y văn cổ qua các thời đại thấy có nhiều yếu tố liên quan tới bệnh tiêu khát. Thứ nhất là do tiên thiên bất túc, tức nguyên khí bị hư. Thứ 2 là do hậu thiên: Do ăn uống thất điều, quá no hay quá đói, ăn nhiều chất béo, ngọt, tinh thần không ổn định, tình chí thất điều làm ảnh hưởng đến công năng của các tạng phủ. Bệnh thường xảy ra ở người cao tuổi. Các nhân tố gây bệnh thường phối hợp với nhau gây ra những chứng trạng bệnh trong tiêu khát.

- Tiên thiên bất túc: Bệnh có thể khởi phát do thể trạng vốn hư yếu từ khi sinh ra. Tình trạng này khiến tinh khí của ngũ tạng không đủ để tàng trữ tại Thận, lâu ngày dẫn đến tinh khuy dịch kiệt – nền tảng cho sự phát sinh của bệnh.

- Hậu thiên (các tác nhân mắc phải trong đời sống)

+ Chế độ ăn uống không điều độ: Việc dung nạp quá nhiều thực phẩm béo ngọt, cay nóng hoặc uống rượu bia trong thời gian dài sẽ gây tích nhiệt tại Tỳ Vị làm hao tổn tân dịch gây bệnh.

+ Tình chí thất điều: Các trạng thái căng thẳng, lo âu, uất ức kéo dài (lao tâm lao lực) khiến ngũ chí uất kết và hóa hỏa. Nội hỏa này thiêu đốt tân dịch của các tạng Phế, Vị và đặc biệt là Thận, gây ra tình trạng Phế táo, Vị nhiệt và Thận âm hư gây bệnh.

- Phòng lao quá độ: Sinh hoạt tình dục không điều độ làm hao tổn trực tiếp Thận tinh, từ đó phát sinh hư hỏa. Hỏa này càng làm tân dịch thêm khuy kiệt, góp phần làm nặng thêm tình trạng bệnh.

- Lạm dụng các vị thuốc có tính ôn táo trong thời gian dài cũng là một nguyên nhân làm tổn hại chân âm và hao tổn tân dịch. [20], [25]

1.2.2. Phân thể lâm sàng và điều trị theo Y học cổ truyền

a) Thể thượng tiêu

- Triệu chứng: Khát nhiều, miệng khô, thích uống nước mát, chất lưỡi đỏ, không rêu hoặc ít rêu, mạch sắc.

- Pháp: Dưỡng âm nhuận phế, sinh tân chỉ khát.

- Phương thuốc: Thiên hoa phấn thang

Thiên hoa phấn	20g	Mạch môn	16g
Sinh địa	16g	Cam thảo	06g
Ngũ vị tử	08g		

Sắc uống ngày 01 thang.

b) Thể trung tiêu

- Triệu chứng: Ăn nhiều, mau đói, gầy nhiều, khát, tiểu nhiều, chất lưỡi đỏ, rêu vàng, đại tiện táo, mạch hoạt sắc.

- Pháp: Dưỡng vị, sinh tân, chỉ khát.

- Phương thuốc: Tăng dịch thang

Huyền sâm	16g	Mạch môn	12g
Sinh địa	16g	Hoàng liên	06g
Thiên hoa phấn	16g		

Sắc uống ngày 01 thang.

c) Thể hạ tiêu

- Triệu chứng: Tiểu nhiều, gầy nhiều, miệng khát, hồi hộp, ngũ tâm phiền nhiệt, chất lưỡi đỏ không rêu, mạch tế sắc.

- Pháp: Dưỡng âm sinh tân, nhuận táo nhanh nhiệt.

- Phương thuốc: Lục vị địa hoàng gia giảm

Sinh địa	20g	Hoài sơn	20g
Sơn thù	08g	Đan bì	12g
Kỷ tử	12g	Thiên hoa phấn	08g
Thạch斛	12g	Sa sâm	08g

Sắc uống ngày 01 thang.

- Châm cứu: Bô (thận du, cách du, thái khê, phục lưu, thủy tuyền, tam âm giao, vị du, phục lưu). Tả (thái xung, túc tam lý, phong long).

- Nhĩ châm (phế, vị, nội tiết, thận, bàng quang). Mai hoa châm gõ dọc kinh bàng quang hai bên cột sống từ tỳ du đến bàng quang du.

- Khí công – dưỡng sinh: Luyện ý, luyện thở, luyện hình thể.

- Xoa bóp bấm huyệt vùng lưng, tứ chi. [26], [27]

1.3. Tổng quan về bài thuốc Glu – NK

1.3.1. Xuất xứ bài thuốc

Bài thuốc Glu – NK là bài thuốc nam do Tiến sĩ Trần Thị Hồng Ngải dựa trên cơ sở biện chứng của Y học cổ truyền, đã được sử dụng nhiều năm trên các bệnh nhân mắc đái tháo đường type 2 với công dụng thanh nhiệt hạ tiêu, sinh tân chỉ khát, dưỡng tinh tủy.

1.3.2. Thành phần bài thuốc

- Phương dược: Hà thủ ô, Mướp đắng, Thổ phục linh, Cỏ mực, Chua me lá me, Dây thìa canh, Thảo quyết minh, Rau má.

- Các vị thuốc sử dụng ở dạng khô

- Dạng bào chế: Bài thuốc được sử dụng dưới dạng cao lỏng, tỷ là 1:1 (1g dược liệu thu được 1 ml dịch chiết)

1.3.3. Phân tích bài thuốc và các vị thuốc

Trong phương, Hà thủ ô vị khổ, cam, sáp, ôn quy kinh can, thận có tác

dụng dưỡng huyết, bổ can thận. Cây chua me lá me có vị chua, tính mát dùng để thanh nhiệt làm quân dược. Cỏ mực vị cam, toan, hàn quy kinh can, thận có tác dụng lương huyết, bổ can thận. Rau má vị khổ, tân, hàn quy kinh can, tỳ. thận có tác dụng thanh nhiệt trừ thấp, giải độc, lợi tiểu. Mướp đắng vị đắng, tính hàn quy kinh tỳ, phế, thận có tác dụng thanh nhiệt, nhuận tràng, giải hạo khát, lợi tiểu đều làm thần dược hợp với quân dược mà có tác dụng tư bổ can thận, thanh nhiệt sinh tân. Thổ phục linh vị cam, đạm, bình quy kinh can, vị tác dụng trừ thấp, giải độc, lợi niệu, thông lợi các khớp. Thảo quyết minh tính hàn, bình quy kinh can, thận, đại tràng có tác dụng tả can minh mục, an thần. Dây thìa canh vị đắng, tính hàn quy kinh phế, tỳ, thận có tác dụng lợi tiểu, nhuận tràng, hạ đường huyết. Vỏ cây gạo có chứa chất nhầy làm tá, sứ. [24], [28]

✓ **Thổ phục linh (Thân rễ): *Rhizoma Smilacis glabrae***

Tính vị, quy kinh: Cam, đạm, bình. Vào các kinh can, vị.

Công năng, chủ trị: Trừ thấp, giải độc, lợi niệu, thông lợi các khớp.

Chủ trị: Tràn nhạc, lở ngứa, giang mai, tiêu đục, xích bạch đới, đau nhức xương khớp, trúng độc thủy ngân.

✓ **Cỏ mực: *Herba Ecliptae***

Tính vị, quy kinh: Cam, toan, hàn. Vào hai kinh can, thận.

Công năng, chủ trị: Lương huyết, chỉ huyết, bổ can thận.

Chủ trị: Can, thận âm hư, các chứng huyết nhiệt, chứng ho ra máu, nôn ra máu, đại tiện và tiểu tiện ra máu, chảy máu cam, chảy máu dưới da, băng huyết, rong huyết.

✓ **Rau má: *Herba Centellae asiaticae***

Tính vị, quy kinh: Khổ, tân, hàn. Vào các kinh can, tỳ. thận.

Công năng, chủ trị: Thanh nhiệt trừ thấp, giải độc, tiêu sưng.

Chủ trị: Hoàng đản thấp nhiệt, tiêu chảy, thổ huyết, chảy máu cam. nhọt độc sưng. Tiểu tiện rất buốt

✓ **Hà thủ ô: *Radix Fallopiae multiflorae***

Tính vị, quy kinh: Khổ, cam, sáp, ôn. Vào các kinh can, thận.

Công năng, chủ trị: Dưỡng huyết, bổ can thận, nhuận tràng thông tiện, làm xanh tóc. Chủ trị: Huyết hư thiếu máu, da xanh, gầy, đau lưng, di tinh, tóc bạc sớm, táo bón.

✓ **Mướp đắng: *Fructus Momordicae charantiae***

Tính vị, quy kinh: Đắng, tính hàn. Vào các kinh tỳ, phế, thận.

Công năng, chủ trị: Thanh nhiệt, nhuận tràng, giải khát, lợi tiểu. Chủ trị: Ho do tính nhiệt, sốt, táo bón, tiểu buốt, đái, tiểu đường. Dùng ngoài tắm, rửa khi bị mụn nhọt, lở ngứa.

✓ **Thảo quyết minh: *Semen Sennae torae***

Tính vị, quy kinh: Hàn, bình.

Quy vào các kinh can, thận, đại tràng. Công năng, chủ trị: Tả can minh mục, an thần, nhuận tràng.

Chủ trị: Đau mắt đỏ, sợ ánh sáng, mắt mờ, chảy nước mắt (sao vàng), đại tiện bí kết (dùng sống), mất ngủ (sao đen).

✓ **Cây chua me lá me**

Còn gọi là lá chua me.

Tên khoa học *Biophytum sensitivum* (Lour.) DC. (*Oxalis sensiriva* Lour., *Biophytum candolleanum* Wight).

Thuộc họ Chua me đất Oxalidaceae.

Theo Garcia E. (1944 Philipin J Sci. 76: 6-8). Trong cây này có một chất giống như insulin và có thể dùng điều trị những trường hợp mắc bệnh đái đường. Trong lá cũng có kali oxalat axit.

Theo Đông y, chua me lá me có vị chua, tính mát dùng để thanh nhiệt, lợi tiểu rất tốt. Ngoài ra, người ta còn dùng loại cây này để tiêu viêm, cầm máu, chữa nóng ruột, ho hoặc tiểu ra máu, tiêu chảy ...

Tại Philippin, đây là loài cây nổi tiếng trong việc hỗ trợ căn bệnh đái tháo đường. Còn tại Ấn Độ loài cây này được dùng để tiêu giảm mụn nhọt, trị lậu, trị sỏi thận, lợi tiêu hóa. Tại Trung Quốc, chua me lại được dùng để trị mụn lở chảy nước vàng, trị thần kinh suy nhược, mất ngủ, sa tử cung, thoát gang, hecpet mọc vòng. Trong khi đó ở Việt Nam, loài cây này vẫn chưa được sử dụng trong việc điều trị bệnh do còn quá ít tài liệu nghiên cứu và chưa có công trình khoa học đi sâu vào vấn đề này.

✓ **Vỏ cây gạo**

Cây gạo còn được gọi là mộc miên, gòn, roca (Campuchia), ngiou (Lào), kapokier du Tonkin, Kapokier du Malabar.

Tên khoa học: *gossampinus malabarica* (D.C.) Merr., (*Bombax malabaricum* DC., *Bombax heptaphylla* Cav.)

Thuộc họ Gạo *Bombacaceae*.

Người ta dùng vỏ cây tươi, bóc về cạo bỏ vỏ thô và gai, rửa sạch, thái nhỏ phơi hay sấy khô sắc uống hay giã nát dùng tươi.

Thành phần hóa học: Trong vỏ cây gạo có chất nhầy

✓ **Dây thìa canh: *Caulis et folium Gymnema sylvestris*.**

Cành và lá phơi hay sấy khô của cây Dây thìa canh [*Gymnema sylvestre* (Retz.) R. Br. ex Schult.], họ Thiên lý (*Asclepiadaceae*).

Tính vị, quy kinh: Vị đắng, tính hàn. Vào kinh phế, tỳ, thận.

Công năng, chủ trị: Lợi tiểu, nhuận tràng, hạ đường huyết.

Chủ trị: Tiểu tiện bí dật, tiểu vàng đỏ, tiểu đường, táo bón do nhiệt.

1.4. Một số nghiên cứu trong nước và quốc tế về các vị thuốc, bài thuốc Y học cổ truyền có tác dụng hạ đường huyết

1.4.1. Nghiên cứu tại Việt Nam

- Năm 2004, Đào Văn Phan với nghiên cứu: “Nghiên cứu tác dụng hạ đường huyết của Thổ phục linh (*Smilax glabra* Roxb) trên động vật thực

nghiệm” sử dụng chiết côn, chế phẩm gọi là “SG1” cho kết quả: Khi tiêm tĩnh mạch “SG1” liều 100 mg/kg hoặc 200 mg/kg vào chuột nhắt bình thường - gây giảm glucose máu rõ rệt; hạ glucose bắt đầu khoảng giờ thứ 2, đạt đỉnh khoảng giờ thứ 4 và tác dụng kéo dài hơn 4 giờ [29].

- Năm 2015, Dương Thị Mộng Ngọc với nghiên cứu: “Khảo sát độc tính cấp và tác dụng hạ glucose huyết thực nghiệm của cao hỗn hợp mắc cỡ, râu mèo và mướp đắng” cho kết quả: Cao chiết hỗn hợp từ dược liệu Mướp đắng và Râu mèo, Mắc cỡ với liều 1,4 g/ kg thể trọng có tác dụng hạ glucose huyết trên mô hình bệnh cảnh chuột đái tháo đường gây bởi streptozocin, tương đương với tác dụng của gliclazid ở liều 200 mg/kg [30].

- Năm 2023, Đỗ Đình Tùng với nghiên cứu: “Nghiên cứu tác dụng hỗ trợ điều trị giảm glucose, HbA1c và lipid máu của cao dây thìa canh ở người tiền đái tháo đường” cho kết quả: Cao dây thìa canh có tác dụng hạ đường máu lúc đói, đường máu sau 2h và HbA1c, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng; tỉ lệ đối tượng tiền đái tháo đường về đường máu bình thường chiếm 74.5%, cao hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Có tác dụng làm giảm chỉ số trung bình Cholesterol và LDL_c có ý nghĩa thống kê so nhóm chứng. Giảm chỉ số trung bình cả hạ huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương có ý nghĩa thống kê [31].

1.4.2. Nghiên cứu trên thế giới

- Hiện nay, một số nước trên thế giới như Trung Quốc, Hàn Quốc, Ấn Độ đã có những nghiên cứu về những vị thuốc độc vị có tác dụng hạ đường huyết trên thực nghiệm, như dịch khổ qua 20ml/kg cân nặng, tương đương với liều 30g/kg/ ngày... Nước sắc hoàng liên; tang diệp; nhân sâm; bạch thược; xích thược; cát căn; hoàng kỳ; sinh địa; hồ trượng; hoàng tinh; kỷ tử; mạch môn; tiên hạc thảo; địa cốt bì; đương quy; sơn tra; hồng khúc; lá ổi, lệ chi hạch, hạ khô thảo, sa nhân, cát căn, tiên mao, ... đều có tác dụng hạ đường huyết. [32], [33]

- Nghiên cứu của Wang et al. (2018): Khảo sát tác dụng và cơ chế của 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside (THSG), hoạt chất chính trong Hà thủ ô, trên chuột gây đái tháo đường type 2 bằng chế độ ăn giàu chất béo kết hợp tiêm STZ liều thấp. Kết quả: Việc điều trị bằng THSG đã làm giảm đáng kể nồng độ glucose máu lúc đói, HbA1c, và cải thiện rõ rệt khả năng dung nạp glucose. Phân tích sâu hơn cho thấy THSG đã ức chế quá trình tân tạo glucose ở gan (gluconeogenesis) bằng cách giảm biểu hiện của các enzyme then chốt như G6Pase và PEPCK. Đồng thời, THSG cũng cải thiện tình trạng kháng insulin thông qua việc hoạt hóa con đường tín hiệu IRS-1/PI3K/Akt ở gan [34].

- Nghiên cứu của Ahmed et al. (2004): So sánh tác dụng hạ glucose máu của dịch chiết mướp đắng với thuốc glibenclamide trên chuột gây đái tháo đường bằng Alloxan. Kết quả: Cả dịch chiết mướp đắng và glibenclamide đều làm giảm đáng kể nồng độ glucose máu. Đáng chú ý, nhóm sử dụng mướp đắng còn cho thấy sự cải thiện về cân nặng và giảm các chỉ số tổn thương gan, thận so với nhóm không điều trị [35].

1.5. Tổng quan một số mô hình đái tháo đường type 2

1.5.1. Gây đái tháo đường type 2 trên động vật bằng chế độ dinh dưỡng kết hợp với hóa chất

Nguyên lý cốt lõi của phương pháp này là tái tạo một cách trung thực hai cơ chế bệnh sinh chính của ĐTĐ type 2 – đề kháng insulin và thiếu hụt insulin tương đối. Trên các mô hình động vật thí nghiệm, phổ biến là sử dụng chuột cống và chuột nhắt. Quy trình này thường được thực hiện qua hai giai đoạn: Giai đoạn gây đề kháng insulin và giai đoạn gây thiếu hụt insulin: Động vật được cho ăn theo một khẩu phần giàu năng lượng và lipid trong khoảng 4 đến 8 tuần. Chế độ này nhằm mục đích gây ra các rối loạn chuyển hóa, dẫn tới tình trạng đề kháng insulin tại các mô đích. Tiếp theo, một tác nhân hóa học

có đặc tính gây độc chọn lọc cho tế bào beta tuyến tụy, thường là STZ sẽ được tiêm với liều thấp. Việc này gây tổn thương một phần tế bào beta, dẫn đến tình trạng thiếu hụt insulin tương đối, hoàn thiện mô hình bệnh lý. [36], [37]

- **Hoá chất streptozocin (STZ)**

Streptozotocin (STZ) là một hợp chất gây độc có tính chọn lọc cao trên tế bào beta của đảo tụy, với cơ chế tác động thông qua nhiều con đường phức tạp. Về bản chất, STZ là một chất đồng đẳng nitrosourea, trong đó gốc hoạt tính (N-methyl-N-nitrosourea) được gắn với một phân tử glucose. Khác với các nitrosourea thông thường tan trong lipid, cấu trúc này làm cho STZ ít tan trong lipid hơn. Chính đặc điểm này buộc phân tử phải xâm nhập vào tế bào beta thông qua kênh vận chuyển glucose ái lực thấp GLUT2, vốn có mật độ cao trên màng của các tế bào này, từ đó tạo nên sự tích lũy chọn lọc. Tính độc của STZ còn được biểu hiện ở con đường thứ 2 khi STZ tạo ra nitric oxide (NO) làm tổn thương ADN và ức chế chu trình Krebs. [38], [39], [40]

- **Mô hình streptozotocin + chế độ ăn giàu chất béo**

Đây là mô hình được tạo ra bằng cách kết hợp một chế độ ăn giàu lipid để gây ra tình trạng đề kháng insulin, sau đó tiêm một liều streptozotocin (STZ) thấp nhằm gây suy giảm một phần chức năng tế bào beta, dẫn đến thiếu hụt insulin tương đối. Sự kết hợp này mô phỏng một cách trung thực cơ chế bệnh sinh của ĐTĐ type 2. [39], [40]

- **Mô hình cắt tụy một phần**

Là mô hình đặc trưng bởi tình trạng tăng đường huyết, giảm khối lượng tế bào β , giảm trọng lượng tuyến tụy, giảm số lượng Insulin. [39]

1.5.2. Gây Đái tháo đường type 2 trên động vật bằng phương pháp di truyền

Về lý thuyết, mô hình ĐTĐ type 2 trên động vật bằng con đường di truyền được đánh giá là ưu việt hơn so với phương pháp sử dụng hóa chất. Sự ưu việt

này đến từ hai lý do chính: lô chuột nghiên cứu giống nhau về mặt di truyền nên các đáp ứng với các thử nghiệm sinh học đồng đều hơn. Mặt khác các chủng chuột này đã được biết trước về kiểu loại khiếm khuyết di truyền do đó sẽ tạo điều kiện nghiên cứu sâu về cơ chế tác dụng của thuốc.

Tuy nhiên, do các giống chuột mang gen ĐTĐ này hiện chưa có sẵn tại Việt Nam, việc tiếp cận và sử dụng chúng là bất khả thi. Vì vậy, trong khuôn khổ đề tài này, chúng tôi lựa chọn sử dụng mô hình ĐTĐ type 2 được thiết lập bằng phương pháp kết hợp chế độ dinh dưỡng giàu chất béo và hóa chất streptozotocin (STZ), một phương pháp đã được chuẩn hóa và phù hợp với điều kiện thực tiễn. [38], [41], [42]

1.5.3. Một số kỹ thuật thực hiện trên thực nghiệm

* Chuẩn bị dung dịch Streptozotocin: Dung dịch STZ được chuẩn bị mới ngay trước mỗi lần tiêm. Bột STZ đông khô (Sigma Aldrich, St.Louis, USA) được lấy từ điều kiện bảo quản -30°C và hòa tan hoàn toàn trong dung dịch đệm natri citrate 0.1M (pH 4.5).

Dung dịch đệm này được pha chế bằng cách phối hợp dung dịch natri citrate 0.1M (14.71g/200ml) và acid citric 0.1M (20.1g/200ml), sau đó điều chỉnh đến độ pH mục tiêu là 4.5 bằng acid citric 0.1M.

* Kỹ thuật tiêm màng bụng: Cá thể chuột được cố định chắc chắn ở tư thế đầu dốc xuống. Vùng da bụng được sát khuẩn bằng dung dịch cồn povidine 70°. Kim tiêm được đưa vào khoang phúc mạc, thao tác vén nhẹ da bụng được thực hiện nhằm tránh gây tổn thương cho các cơ quan bên trong.

* Kỹ thuật cho chuột uống cưỡng bức

- Cố định chuột bằng một tay.

- Tay còn lại dùng bơm tiêm có gắn kim đầu tù cho vào miệng chuột, bơm nước cất hoặc thuốc nghiên cứu vào thực quản và xuống đến dạ dày trước khi bơm dung dịch thuốc hoặc nước cất theo liều lượng đã định theo liều đã xác định.

* Kỹ thuật xét nghiệm glucose máu chuột: Cố định chuột vào dụng cụ chuyên biệt, đuôi chuột được lau bằng nước ấm 30-40 độ C để gây giãn mạch, sau đó lau khô và sát khuẩn bằng cồn 70 độ. Dùng dao phẫu thuật chích dọc theo đuôi chuột 2 mm, lấy giọt máu thứ 2 bằng máy thử glucose máu. Vị trí lấy máu sau đó được sát trùng và cầm máu cẩn thận. [43], [44]

CHƯƠNG 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Thuốc nghiên cứu

Thuốc nghiên cứu là bài thuốc Glu - NK gồm có các vị thuốc:

Bảng 2. 1. Bài thuốc Glu - NK

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng (gam)
1	Cây chua me lá me	<i>Biophytum sensitivum</i>	20 g
2	Hà thủ ô	<i>Radix Fallopiae multiflorae</i>	15 g
3	Cỏ mực	<i>Herba Ecliptae</i>	05 g
4	Rau má	<i>Herba Centellae asiaticae</i>	05 g
5	Mướp đắng	<i>Fructus Momordicae charantiae</i>	15 g
6	Thỏ phục linh	<i>Rhizoma Smilacis glabrae</i>	10 g
7	Thảo quyết minh	<i>Semen Sennae torae</i>	10 g
8	Dây thìa canh	<i>Caulis et folium Gymnema sylvestris</i>	10 g
9	Vỏ cây gạo	<i>Gossampinus malabarica (D.C.)</i>	10 g

Tên các vị thuốc được viết theo tên khoa học theo thông tư 05 – Bộ Y tế, được bào chế theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V và tiêu chuẩn cơ sở.

Cách dùng: Tổng bài thuốc 100 g, sắc thành 200 ml/1 thang. Liều dùng trên người: 1 thang/ngày, tương đương 200 ml/ngày

Liều dùng trên chuột nhắt (hệ số chuyển đổi 12): 48 ml/kg chuột/ngày.

2.1.2. Hóa chất và dụng cụ trong nghiên cứu

- Streptozotocin lọ 1g của hãng Sigma-Aldrich, Singapore
- Glibenclamid viên nén 5 mg do hãng Domesco (Việt Nam) sản xuất.
- Dung dịch đệm Citrat pH 4,5

- Máy thử đường huyết On Call EZII của hãng ACON Biotech, Mỹ
- Kit định lượng glucose On Call Plus của hãng ACON Biotech, Mỹ
- Bộ kit đo triglycerid, HDL-C, cholesterol huyết thanh của hãng Erba (Đức)
- Máy sinh hóa bán tự động Erba của Đức.
- Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.
- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.
- Kim đầu tù cho chuột uống.
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giới, khoẻ mạnh, trọng lượng trung bình 30 ± 2 g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi riêng đực, cái trong điều kiện phòng thí nghiệm 7 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Nghiên cứu độc tính cấp

- Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của bài thuốc Glu - NK thử trên chuột nhắt trắng theo đường uống. [43], [44]
- Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm.
- Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống Glu - NK với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀ của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống Glu - NK.

2.3.2. Nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu trên mô hình đái tháo đường type 2

Nghiên cứu gồm có 2 giai đoạn: Gây mô hình ĐTĐ type 2 và đánh giá tác dụng của thuốc chứng và thuốc thử trên mô hình ĐTĐ type 2. [45], [46]

* **Gây mô hình ĐTĐ type 2:** Theo phương pháp của Fabiola và Srinivasan [47], [48]

Bảng 2. 2. Chế độ ăn NFD và HFD tính trên 100g thức ăn

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

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

Chuột được chia làm 2 nhóm:

- Nhóm 1: Nuôi chế độ ăn NFD (Normal fat diet);
- Nhóm 2: Nuôi chế độ ăn HFD (High fat diet).

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). Chuột được nuôi bằng chế độ ăn tương ứng trong 8 tuần liên tục. Sau 8 tuần, tất cả chuột được lấy máu đuôi, định lượng glucose máu lần 2 (nhịn đói qua đêm).

Tiêm STZ liều 100mg/kg cho các chuột ở nhóm 2, riêng chuột ở nhóm 1 được tiêm dung dịch đệm citrat pH 4.5 là dung môi pha STZ. 72 giờ sau tiêm màng bụng STZ và dung dịch đệm, định lượng glucose máu lần 3, chọn các

chuột ở nhóm tiêm STZ bị đái tháo đường (có mức glucose lúc đói trên 8 mmol/l) để tham gia nghiên cứu.

*** *Đánh giá tác dụng hạ glucose máu của thuốc chứng và thuốc thử:***

Chuột ở 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. Các lô thí nghiệm cụ thể như sau:

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

Lô 2 (n = 10): Mô hình, uống nước cất

Lô 3 (n = 10): Chứng dương, uống glibenclamide liều 15 mg/kg

Lô 4 (n = 10): Uống cao lỏng GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày (Liều cao gấp 2 lần liều dùng dự kiến trên chuột nhắt)

Lô 5 (n=10): Uống cao lỏng GLU-NK liều 48 ml/kg/ngày (Liều dùng dự kiến trên chuột nhắt)

- *Tiến hành:*

Chuột lô 1 và 2 được uống nước cất liên tục trong 2 tuần.

Chuột lô 3 đến 5 uống thuốc chứng và thuốc thử liên tục trong 2 tuần.

Chuột được nhin ăn qua đêm, lấy máu toàn phần từ đuôi chuột, tiến hành định lượng glucose máu tại các thời điểm t_0 (chưa uống thuốc), t_1 (sau 1 tuần uống thuốc), t_2 (sau 2 tuần uống thuốc), và chỉ số lipid máu tại thời điểm t_2 (sau 2 tuần uống thuốc), đồng thời mổ chuột lấy gan, tụy để đánh giá cân nặng, đánh giá tác dụng chống oxy hóa của thuốc, quan sát đại thể, làm tiêu bản cấu trúc vi thể 50% số chuột mỗi lô.

Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Khoa giải phẫu bệnh – Bệnh viện E (Do TS Nguyễn Công Trung đọc kết quả phân tích).

Các chỉ số đánh giá gồm:

1. Cân nặng tại các thời điểm nghiên cứu
2. Nồng độ glucose máu lúc đói tại các thời điểm nghiên cứu

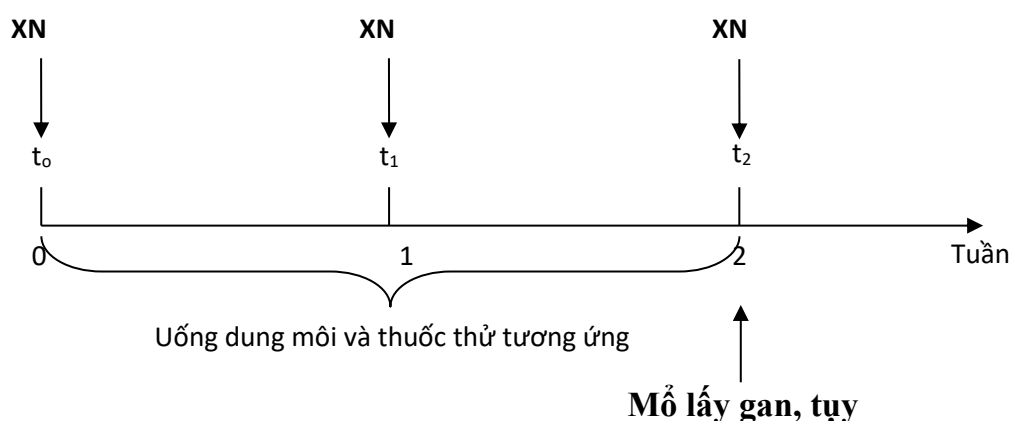
3. Các chỉ số đánh giá tại thời điểm kết thúc:

- Lipid máu (cholesterol toàn phần – TC; Triglycerides – TG; HDL-Cholesterol – HDL-C; LDL-Cholesterol – LDL-C);
- Mức độ hủy hoại tế bào gan (định lượng hoạt độ enzyme AST, ALT trong máu);
- Chức năng thận (nồng độ creatinin, ure huyết thanh).

4. Các chỉ số đánh giá tác dụng chống oxy hóa:

- Nồng độ malondialdehyd (MDA) trong gan, tụy
- Nồng độ glutathion (GSH) trong gan, tụy

5. Vi thể gan, tụy (60% mẫu) khi kết thúc cho điểm



Sơ đồ 2. 1. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu của Thuốc thử trên chuột nhắt ĐTĐ type 2

2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 7/2025 đến tháng 10/2025 và được thực hiện tại Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội

2.5. Xử lý số liệu

- Số liệu thu được đều được xử lý theo phần mềm excel 2016 và SPSS 22.0, sử dụng thuật toán T-test student và One-way anova để so sánh trước sau.
- Số liệu được trình bày dưới dạng Số liệu được biểu diễn dưới dạng: $\bar{X} \pm SD$.
- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu được triển khai theo đúng đề cương đã được phê duyệt.
- Nghiên cứu được thực hiện trên chuột cống trắng, số lượng động vật sử dụng trong các mô hình thí nghiệm được hạn chế ở mức tối thiểu, đủ để thu được kết quả đảm bảo độ tin cậy và đủ xử lý thống kê.
- Những chuột chết trong quá trình làm thí nghiệm (nếu có) và số chuột sau khi thí nghiệm hoàn thành đều được xử lý theo đúng quy định.
- Trung thực trong xử lý số liệu.

2.7. Sai số và biện pháp khống chế sai số

Các phương pháp được áp dụng để hạn chế tối đa các sai số có thể xảy ra trong quá trình thu thập, phân tích và xử lý số liệu:

- Động vật nghiên cứu được lựa chọn tương đối đồng đều, khỏe mạnh, không có dị tật hay dấu hiệu bất thường.
- Thời gian thực hiện các bước thí nghiệm giữa các lô chuột là thống nhất cùng một thời điểm.
- Số liệu được đo đạc cẩn thận và chính xác bằng các dụng cụ, máy móc tại phòng thí nghiệm. Lưu trữ số liệu, thông tin bằng sổ ghi chép, chụp ảnh.
- Xử lý số liệu bằng phần mềm chuyên dụng trên máy tính.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ

3.1. Nghiên cứu độc tính cấp của bài thuốc Glu – NK

Chuột nhắt trắng được uống Chế phẩm Glu-NK từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 0,25 ml/10 g, 3 lần trong 24 giờ dung dịch đậm đặc, theo dõi thấy các liều Chế phẩm Glu-NK không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống.

Bảng 3. 1. Độc tính cấp của bài thuốc Glu - NK

Lô chuột	n	Liều (mg/kg)	Liều (g được liệu/kg)	Tỷ lệ chuột chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	25	100	0	Không
Lô 2	10	50	200	0	Không
Lô 3	10	75	300	0	Không

Nhận xét: Kết quả bảng 3.2 cho thấy: các lô chuột uống Chế phẩm Glu-NK liều từ 100 gam được liệu/kg đến liều tối đa 300 gam được liệu/kg không có biểu hiện độc tính cấp.

Từ đó, tính được liều dung nạp tối đa (Luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của Chế phẩm Glu-NK là: 300 gam được liệu/kg.

3.2. Đánh giá tác dụng hạ glucose máu của bài thuốc Glu - NK trên mô hình đái tháo đường type 2.

3.2.1. Sự thay đổi cân nặng và nồng độ glucose máu của chuột trong thời gian gây mô hình đái tháo đường typ 2

Bảng 3. 2. Sự thay đổi trọng lượng chuột trong 8 tuần ăn thức ăn giàu chất béo

Thời gian	Trọng lượng (g)		P so với lô chứng
	Lô chứng sinh học	Lô ăn chế độ HFD	
Trước nghiên cứu	28,30 ± 1,34	29,87 ± 3,71	> 0,05
Sau 4 tuần	28,70 ± 1,25	34,13 ± 7,60***	< 0,05
% tăng	↑1,41	↑14,3	
Sau 6 tuần	31,80 ± 2,66**	38,20 ± 8,65***	< 0,05
% tăng	↑12,4	↑27,9	
Sau 8 tuần	41,00 ± 2,79***	47,22 ± 7,49***	< 0,05
% tăng	↑44,9	↑58,1	

, *: p < 0,01; p < 0,001: So sánh với thời điểm trước nghiên cứu

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy:

- Sau 6 tuần và 8 tuần, trọng lượng của chuột ở các lô đều tăng so với trước nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,01 và p < 0,001. Đặc biệt, chuột ở lô ăn chế độ béo (chế độ ăn 40% năng lượng là lipid + 55% fructose) có sự tăng trọng lượng rõ rệt từ thời điểm sau 4 tuần (p < 0,001).

- Sau 4 tuần, 6 tuần và sau 8 tuần, mức tăng cân nặng của chuột ở lô ăn chế độ béo đều cao hơn so với lô chứng ở cùng thời điểm, sự khác biệt giữa 2 lô có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

Bảng 3. 3. Sự biến đổi nồng độ glucose máu của chuột sau 8 tuần ăn thức ăn giàu chất béo

<i>Thời gian</i>	Glucose máu (mmol/l) ($\bar{X} \pm SD$)		P so với lô 1
	Lô 1 (Chứng sinh học)	Lô 2 (Ăn chế độ HFD)	
Trước nghiên cứu	5,40 $\pm$ 0,47	5,13 $\pm$ 0,88	> 0,05
Sau 8 tuần	5,25 $\pm$ 0,44	6,86 $\pm$ 1,14***	< 0,05
% tăng so với trước nghiên cứu		$\uparrow 33,7$	
Sau tiêm STZ 72 ^h	5,98 $\pm$ 0,85	15,77 $\pm$ 5,23*** ($\Delta\Delta\Delta$)	< 0,001
% tăng so với trước tiêm STZ	$\uparrow 10,7$	$\uparrow 207,4$	

***: $p < 0,001$: p so với trước nghiên cứu; ($\Delta\Delta\Delta$): $p < 0,001$: p so với thời điểm sau 8 tuần

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy:

- Tại tất cả các thời điểm của nghiên cứu, nồng độ glucose máu của chuột ở lô chứng không có sự đổi rõ rệt so với trước nghiên cứu ($p > 0,05$).
- Sau khi ăn thức ăn giàu chất béo trong 8 tuần, nồng độ glucose máu của chuột ở lô 2 (ăn chế độ ăn giàu chất béo) có tăng cao rõ rệt so với chuột ở nhóm chứng ($p < 0,05$), và so với chính lô 2 ở thời điểm trước nghiên cứu ($p < 0,001$).
- Sau tiêm STZ 72 giờ, nồng độ glucose máu ở lô 2 tiếp tục tăng cao rõ rệt so với lô chứng ($p < 0,001$) và so với trước khi tiêm STZ (tăng 207,4%; $p < 0,001$).

3.2.2. Tác dụng của GLU-NK lên nồng độ glucose máu và các chỉ số lipid máu của chuột nhắt trắng ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần dùng thuốc

Bảng 3. 4. Tác dụng của GLU-NK lên nồng độ glucose máu của chuột nhắt trắng ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần uống thuốc

Lô chuột	Nồng độ glucose máu (mmol/l; $\bar{X} \pm SD$)		
	T₀	T₁	T₂
Lô 1: Chứng sinh học Nước cất	5,98 ± 0,85	5,55 ± 0,40	5,39 ± 0,58
Lô 2: Chuột ĐTĐ Nước cất	16,39 ± 5,30 <i>p2-1 < 0,001</i>	19,23 ± 5,68 <i>p2-1 < 0,001</i>	20,14 ± 4,01 <i>p2-1 < 0,001</i>
% thay đổi so với T ₀		↑17,3	↑22,9
Lô 3: Chuột ĐTĐ Glibenclamid liều 15 mg/kg	15,50 ± 5,22 <i>p3-1 < 0,001</i>	17,64 ± 6,44 <i>p3-2 > 0,05</i>	15,05 ± 4,33 <i>p3-2 < 0,05</i>
% thay đổi so với T ₀		↑13,8	↓2,9
% thay đổi so với mô hình		↓8,3	↓25,3
Lô 4: Chuột ĐTĐ GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày	15,97 ± 4,82 <i>p4-1 < 0,001</i>	16,31 ± 5,38 <i>p4-2 > 0,05</i> <i>p4-3 > 0,05</i>	12,02 ± 4,30 <i>p4-2 < 0,001</i> <i>p4-3 > 0,05</i>
% thay đổi so với T ₀		↑2,1	↓24,7
% thay đổi so với mô hình		↓7,8	↓40,3
Lô 5: Chuột ĐTĐ GLU-NK liều 48 ml/kg/ngày	15,59 ± 4,06 <i>p5-1 < 0,001</i>	18,46 ± 5,36 <i>p5-2 > 0,05</i> <i>p5-3 > 0,05</i> <i>p5-4 > 0,05</i>	16,32 ± 3,80 <i>p5-2 < 0,05</i> <i>p5-3 > 0,05</i> <i>p5-4 > 0,05</i>
% thay đổi so với T ₀		↑18,4	↑4,7
% thay đổi so với mô hình		↑4,65	↓19,0

Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy:

- Glibenclamid liều 15 mg/kg/ngày, ở thời điểm sau 1 tuần có xu hướng giảm nồng độ glucose máu ở chuột so với lô mô hình ($\downarrow 8,3\%$; $p > 0,05$). Đến thời điểm sau 2 tuần dùng thuốc, chỉ số này giảm xuống thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với chuột ở lô mô hình tại cùng thời điểm ($\downarrow 25,3\%$; $p < 0,05$).

- Sau 1 tuần uống thuốc, GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày chưa thể hiện tác dụng làm giảm nồng độ glucose máu ở chuột so với lô mô hình ($p > 0,05$).

- Tuy nhiên, đến sau 2 tuần, GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày đều làm hạ rõ rệt chỉ số này so với lô mô hình (lần lượt mức giảm $\downarrow 40,3\%$ và $19,0$; $p < 0,001$ và $p < 0,05$). Tác dụng gần tương đương glibenclamid liều 15 mg/kg/ngày ở thời điểm kết thúc nghiên cứu ($p > 0,05$).

Bảng 3. 5. Tác dụng của GLU-NK lên nồng độ lipid máu của chuột nhắt trắng đái tháo đường typ 2 sau 2 tuần uống thuốc

<i>Lô chuột</i>	Nồng độ lipid máu (mmol/l; $\bar{X} \pm SD$)			
	TC	TG	HDL-C	LDL-C
Lô 1: Chuột bình thường Nước cất	1,69 $\pm$ 0,30	0,011 $\pm$ 0,001	0,48 $\pm$ 0,09	1,20 $\pm$ 0,22
Lô 2: Chuột ĐTĐ Nước cất	2,82 $\pm$ 0,57 ***	0,015 $\pm$ 0,004 **	0,82 $\pm$ 0,27 **	1,99 $\pm$ 0,36 ***
Lô 3: Chuột ĐTĐ Glibenclamid liều 15 mg/kg	2,65 $\pm$ 0,51 ***	0,015 $\pm$ 0,003 **	0,77 $\pm$ 0,27 **	1,87 $\pm$ 0,50 **
p so lô mô hình	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Lô 4: Chuột ĐTD GLU-NK liều 96 ml /kg/ngày	1,97 ± 0,56	0,014 ± 0,003 **	0,75 ± 0,27 **	1,21 ± 0,46
p so lô mô hình	<i>p < 0,01</i>	p > 0,05	p > 0,05	<i>p < 0,01</i>
Lô 5: Chuột ĐTD GLU-NK liều 48 ml/kg/ngày	1,95 ± 0,54	0,014 ± 0,003 **	0,68 ± 0,22 *	1,27 ± 0,45
p so lô mô hình	<i>p < 0,05</i>	p > 0,05	p > 0,05	<i>p < 0,01</i>
P so liều thấp	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

*: p < 0,05: p so với lô chứng; **: p < 0,01: p so với lô chứng;

***: p < 0,001: p so với lô chứng

Kết quả ở bảng 3.5 cho thấy:

- Sau 8 tuần, nồng độ cholesterol toàn phần, triglycerid, HDL-C và LDL-C trong máu của chuột ở các lô có chế độ ăn giàu lipid (HFD) tăng cao rõ rệt so với chuột ở lô chứng (p < 0,01 và p < 0,001).

- Glibenclamid liều 15 mg/kg/ngày uống liên tục trong 2 tuần chưa thể hiện rõ tác dụng điều chỉnh rối loạn nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C so với lô mô hình (p > 0,05).

- GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày và liều 48 ml/kg/ngày uống liên tục trong 2 tuần làm hạ rõ rệt nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C (p < 0,05 và p < 0,01) và có xu hướng điều chỉnh nồng độ HDL-C so với lô mô hình (p > 0,05).

3.2.3. Tác dụng của GLU-NK lên chỉ số đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan và chỉ số đánh giá mức độ oxy hóa ở gan và tụy chuột nhắt trắng ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần dùng thuốc

Bảng 3. 6. Tác dụng của GLU-NK đến hoạt độ AST (GOT) và ALT (GPT) trong máu chuột nhắt trắng đái tháo đường typ 2 sau 2 tuần uống thuốc

<i>Lô chuột</i>	Hoạt độ AST (UI/l)	Hoạt độ ALT (UI/l)
Lô 1: Chuột bình thường Nước cất	104,70 ± 21,62	55,70 ± 12,29
Lô 2: Chuột ĐTĐ Nước cất	133,90 ± 33,81 *	76,00 ± 11,79 **
Lô 3: Chuột ĐTĐ Glibenclamid liều 15 mg/kg	142,80 ± 47,01 *	82,80 ± 12,94 ***
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05
Lô 4: Chuột ĐTĐ GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày	128,90 ± 27,66 *	76,80 ± 11,13 ***
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05
Lô 5: Chuột ĐTĐ GLU-NK liều 48 ml/kg/ngày	136,80 ± 25,20 **	79,80 ± 19,33 **
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05
P so liều thấp	p > 0,05	p > 0,05

*: p < 0,05: p so với lô chứng; **: p < 0,01: p so với lô chứng;

***: p < 0,001: p so với lô chứng

Kết quả ở bảng 3.6 cho thấy:

- Hoạt độ enzym gan AST và ALT của các chuột ở lô mô hình, lô uống glibenclamid liều 15 mg/kg/ngày và lô uống GLU-NK cả 2 liều đều cao hơn rõ rệt so với lô chứng sinh học (p < 0,05).

- Không có sự khác biệt về hai chỉ số này giữa các lô chuột đái tháo đường (p > 0,05).

Bảng 3. 7. Tác dụng của GLU-NK đến nồng độ GSH và MDA trong gan chuột nhắt trắng đái tháo đường typ 2 sau 2 tuần uống thuốc

<i>Lô chuột</i>	Nồng độ GSH ($\mu\text{mol}/50 \text{ mg gan}$)	Nồng độ MDA ($\text{nmol}/50 \text{ mg gan}$)
Lô 1: Chuột bình thường Nước cất	40,00 $\pm$ 12,21	0,54 $\pm$ 0,13
Lô 2: Chuột ĐTĐ Nước cất	27,85 $\pm$ 4,97 *	0,76 $\pm$ 0,22 *
Lô 3: Chuột ĐTĐ Glibenclamid liều 15 mg/kg	42,87 $\pm$ 7,80	0,65 $\pm$ 0,17
p so lô mô hình	p < 0,001	p > 0,05
Lô 4: Chuột ĐTĐ GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày	50,95 $\pm$ 13,43	0,64 $\pm$ 0,15
p so lô mô hình	p < 0,001	p > 0,05
Lô 5: Chuột ĐTĐ GLU-NK liều 48 ml/kg/ngày	42,98 $\pm$ 8,96	0,73 $\pm$ 0,15 *
p so lô mô hình	p < 0,001	p > 0,05
P so liều thấp	p > 0,05	p > 0,05

*: p < 0,05: p so với lô chứng

Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy khi xét các chỉ số oxy hóa ở gan chuột:

- So với lô chứng sinh học, chuột ở lô mô hình có nồng độ MDA cao hơn và nồng độ GSH thấp hơn có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).
- Glibenclamid liều 15 mg/kg/ngày và GLU-NK ở liều 96 ml/kg/ngày đều có xu hướng làm giảm nồng độ MDA ở gan chuột so với lô mô hình, tuy nhiên mức giảm chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).
- Glibenclamid liều 15 mg/kg/ngày và GLU-NK ở cả 2 liều đều làm tăng rõ rệt nồng độ GSH ở gan chuột so với lô mô hình (p < 0,001).

Bảng 3. 8. Tác dụng của GLU-NK đến nồng độ GSH và MDA trong tụy chuột nhắt trắng đái tháo đường typ 2 sau 2 tuần uống thuốc

<i>Lô chuột</i>	Nồng độ GSH ($\mu\text{mol}/50 \text{ mg}$ tụy)	Nồng độ MDA ($\text{nmol}/50 \text{ mg}$ tụy)
Lô 1: Chuột bình thường Nước cất	42,56 $\pm$ 5,25	0,16 $\pm$ 0,08
Lô 2: Chuột ĐTĐ Nước cất	27,23 $\pm$ 5,66 ***	0,38 $\pm$ 0,11 **
Lô 3: Chuột ĐTĐ Glibenclamid liều 15 mg/kg	33,77 $\pm$ 9,80	0,39 $\pm$ 0,12 **
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05
Lô 4: Chuột ĐTĐ GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày	30,81 $\pm$ 7,28 *	0,37 $\pm$ 0,08 **
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05
Lô 5: Chuột ĐTĐ GLU-NK liều 48 ml/kg/ngày	26,07 $\pm$ 7,29 **	0,35 $\pm$ 0,07 ***
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05
P so liều thấp	p > 0,05	p > 0,05

*: p < 0,05: p so với lô chứng; **: p < 0,01: p so với lô chứng;

***: p < 0,001: p so với lô chứng

Kết quả ở bảng 3.8 cho thấy khi xét các chỉ số oxy hóa ở tụy chuột:

- So với lô chứng sinh học, tụy chuột ở lô mô hình có nồng độ MDA cao hơn và nồng độ GSH thấp hơn có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

- Glibenclamid liều 15 mg/kg/ngày và GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày có xu hướng làm tăng nồng độ GSH ở tụy chuột so với lô mô hình (p > 0,05). Tuy nhiên, các thuốc đều chưa thể hiện tác dụng cải thiện chỉ số MDA ở tụy chuột so với lô mô hình.

3.2.4. Tác dụng của GLU-NK đến chức năng thận của chuột nhắt trắng ĐTD typ 2 sau 2 tuần dùng thuốc

Bảng 3. 9. Tác dụng của GLU-NK đến nồng độ creatinin và ure trong máu chuột nhắt trắng đái tháo đường typ 2 sau 2 tuần uống thuốc

<i>Lô chuột</i>	Creatinin (mg/dl)	Ure (mmol/l)
Lô 1: Chuột bình thường Nước cất	$0,37 \pm 0,06$	$6,92 \pm 1,66$
Lô 2: Chuột ĐTD Nước cất	$0,40 \pm 0,03$	$6,60 \pm 2,03$
Lô 3: Chuột ĐTD Glibenclamid liều 15 mg/kg	$0,43 \pm 0,07$	$6,88 \pm 2,15$
p so lô mô hình	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Lô 4: Chuột ĐTD GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày	$0,43 \pm 0,09$	$6,75 \pm 1,65$
p so lô mô hình	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Lô 5: Chuột ĐTD GLU-NK liều 48 ml/kg/ngày	$0,42 \pm 0,08$	$6,40 \pm 1,96$
p so lô mô hình	$p > 0,05$	$p > 0,05$
p so liều thấp	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Kết quả ở bảng 3.9 cho thấy:

- Nồng độ creatinin và ure trong máu chuột nhắt ở lô mô hình, lô uống glibenclamid liều 15 mg/kg/ngày và GLU-NK cả 2 liều đều không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

3.2.5. Tác dụng của GLU-NK lên trọng lượng gan và tụy của chuột nhất trắng ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần dùng thuốc

Bảng 3. 10. Trọng lượng gan của chuột ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần uống thuốc

<i>Lô chuột</i>	Trọng lượng gan (g) ($\bar{X} \pm SD$)	% tính theo cân nặng ($\bar{X} \pm SD$)	P so với lô 1
Lô 1: Chuột bình thường Nước cất	1,43 $\pm$ 0,13	3,65 $\pm$ 0,27	
Lô 2: Chuột ĐTĐ Nước cất	1,82 $\pm$ 0,28	4,88 $\pm$ 0,60	p < 0,001
Lô 3: Chuột ĐTĐ Glibenclamid liều 15 mg/kg	1,86 $\pm$ 0,31	4,89 $\pm$ 0,63	p < 0,001
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05	
Lô 4: Chuột ĐTĐ GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày	1,72 $\pm$ 0,43	4,56 $\pm$ 1,01	p < 0,05
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05	
Lô 5: Chuột ĐTĐ GLU-NK liều 48 ml/kg/ngày	1,59 $\pm$ 0,25	4,74 $\pm$ 0,57	p < 0,001
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05	
P so liều thấp	p > 0,05	p > 0,05	

Kết quả ở bảng 3.10 cho thấy:

- Trọng lượng gan tương đối (tính theo % cân nặng) của chuột ở lô mô hình, lô uống glibenclamid liều 15 mg/kg/ngày và GLU-NK cả 2 liều đều cao hơn rõ rệt so với chuột ở lô chứng sinh học (p < 0,05 và p < 0,001).

Bảng 3. 11. Trọng lượng tụy của chuột ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần uống thuốc

<i>Lô chuột</i>	Trọng lượng tụy (g) ($\bar{X} \pm SD$)	% tính theo cân nặng ($\bar{X} \pm SD$)	P so với lô 1
Lô 1: Chuột bình thường Nước cất	0,19 $\pm$ 0,03	0,47 $\pm$ 0,06	
Lô 2: Chuột ĐTĐ Nước cất	0,16 $\pm$ 0,05	0,42 $\pm$ 0,07	p > 0,05
Lô 3: Chuột ĐTĐ Glibenclamid liều 15 mg/kg	0,16 $\pm$ 0,05	0,41 $\pm$ 0,09	p > 0,05
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05	
Lô 4: Chuột ĐTĐ GLU-NK liều 96 ml /kg/ngày	0,16 $\pm$ 0,06	0,43 $\pm$ 0,12	p > 0,05
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05	
Lô 5: Chuột ĐTĐ GLU-NK liều 48 ml/kg/ngày	0,15 $\pm$ 0,04	0,45 $\pm$ 0,08	p > 0,05
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05	
P so liều thấp	p > 0,05	p > 0,05	

Kết quả ở bảng 3.11 cho thấy:

- Trọng lượng tụy tương đối (tính theo % cân nặng) ở các lô mô hình, lô uống glibenclamid liều 15 mg/kg/ngày, và GLU-NK cả 2 liều đều thấp hơn không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học (p > 0,05).

- Trọng lượng tụy tương đối của chuột ở các lô uống glibenclamid và GLU-NK cả 2 liều đều không khác biệt so với lô mô hình (p > 0,05).

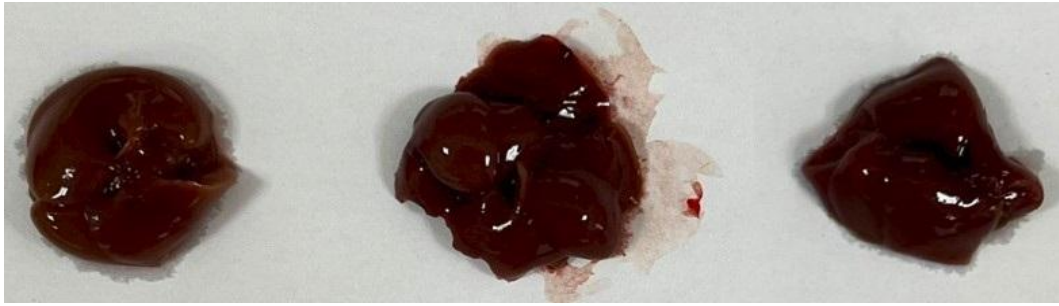
3.2.6. Tác dụng của GLU-NK đến mô bệnh học gan và tụy của chuột nhắt trắng ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần dùng thuốc

Song song với so sánh trọng lượng gan và tụy của các lô chuột thực nghiệm, nghiên cứu tiến hành đánh giá đại thể và mô bệnh học của gan và tụy của chuột ở các lô khác nhau.

*** Về gan:**

+ Đại thể:

Lô nghiên cứu	Đại thể gan sau 2 tuần uống thuốc
Lô chứng (NFD + nước cất)	Màu hồng sẫm , đồng đều về màu sắc. Mật độ mô mềm và đồng đều.
Lô mô hình (HFD + STZ 100 mg/kg)	So với lô chứng sinh học: Màu bạc hơn và kém đồng đều hơn, mật độ mô lỏng lẻo hơn.
Lô chứng dương (HFD + STZ 100mg/kg + glibenclamid 15 mg/kg/ngày)	So với lô chứng sinh học: Màu hơi bạc hơn, màu sắc kém đồng đều hơn, mật độ mô lỏng lẻo hơn, tuy nhiên chắc hơn lô mô hình.
Lô trị 1 (HFD + STZ 100 mg/kg + GLU-NK 2 g/kg/ngày)	So với lô chứng sinh học: Màu hơi bạc hơn, màu sắc kém đồng đều hơn, mật độ mô lỏng lẻo hơn, tuy nhiên chắc hơn lô mô hình.
Lô trị 2 (HFD + STZ 100 mg/kg + GLU-NK 48 ml/kg/ngày)	So với lô chứng sinh học: Màu hơi bạc hơn, màu sắc kém đồng đều hơn, mật độ mô lỏng lẻo hơn, tuy nhiên chắc hơn lô mô hình.



Hình 3. 1. Hình ảnh đại thể thể gan chuột lô chứng



Hình 3. 2. Hình ảnh đại thể thể gan chuột lô mô hình



Hình 3. 3. Hình ảnh đại thể thể gan chuột lô uống glibenclamid 15 mg/kg/ngày

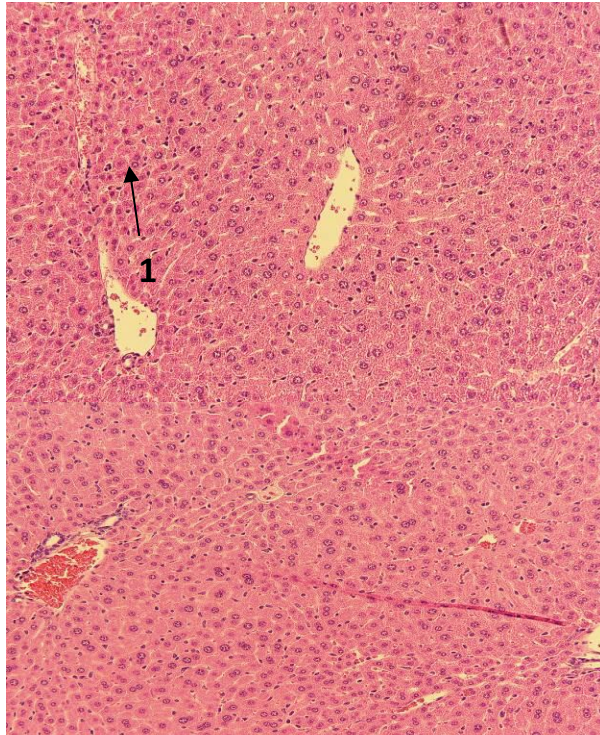


Hình 3. 4. Hình ảnh đại thể thể gan chuột lô uống GLU-NK 96 ml/kg/ngày



**Hình 3. 5. Hình ảnh đại thể gan chuột lô uống GLU-NK 48 ml/kg/ngày
+ Vi thể:**

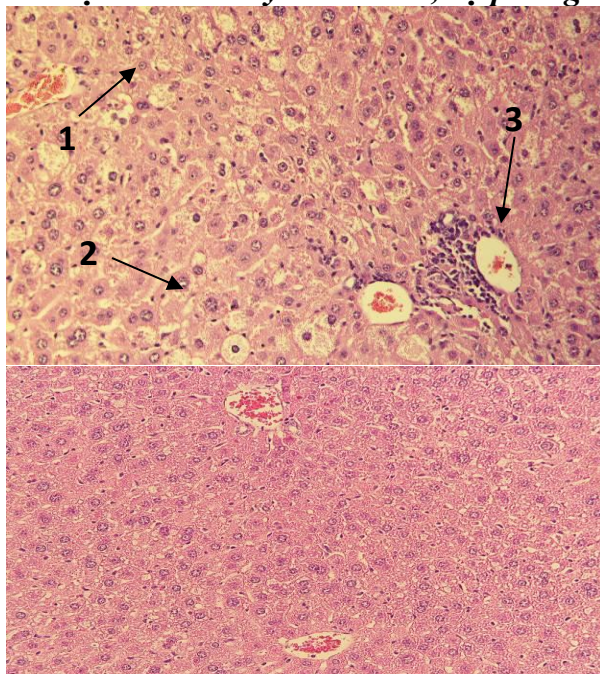
Lô nghiên cứu	Vi thể gan sau 2 tuần uống thuốc
Lô chứng (NFD + nước cất)	100% các mẫu gan có cấu trúc trong giới hạn bình thường với cấu trúc mô học rõ ràng: Không thấy tăng xâm nhập viêm ở khoảng cửa hoặc tiểu thùy. Không thấy xơ gan hoặc hoại tử, không sung huyết, không nhiễm mỡ, không ứ mật.
Lô mô hình (HFD + STZ 100 mg/kg)	Các mẫu gan có cấu trúc mô học rõ ràng. Không thấy xơ gan, không ứ mật, không hoại tử. 2/6 mẫu có rải rác ổ xâm nhập viêm ở khoảng cửa và tiểu thùy, hoặc ổ tế bào gan thoái hóa dạng hạt .
Lô chứng dương (HFD + STZ 100mg/kg + glibenclamid 15 mg/kg/ngày)	Các mẫu gan có cấu trúc mô học rõ ràng. Không thấy xơ gan, không ứ mật, không hoại tử. 1/6 mẫu có rải rác ổ xâm nhập viêm ở khoảng cửa và tiểu thùy, kèm thoái hóa bóng tế bào gan ở hầu hết tiểu thùy.
Lô trị 1 (HFD + STZ 100 mg/kg + GLU-NK 96 ml/kg/ngày)	Các mẫu gan có cấu trúc mô học rõ ràng. Không thấy xơ gan, không ứ mật, không hoại tử. 2/6 mẫu có rải rác ổ xâm nhập viêm ở khoảng cửa và tiểu thùy, kèm thoái hóa bóng tế bào gan ở hầu hết tiểu thùy.
Lô trị 2 (HFD + STZ 100 mg/kg + GLU-NK 48 ml/kg/ngày)	Các mẫu gan có cấu trúc mô học rõ ràng. Không thấy xơ gan, không ứ mật, không hoại tử. 1/6 mẫu có rải rác ổ xâm nhập viêm ở khoảng cửa và tiểu thùy, kèm thoái hóa bóng tế bào gan ở hầu hết tiểu thùy.



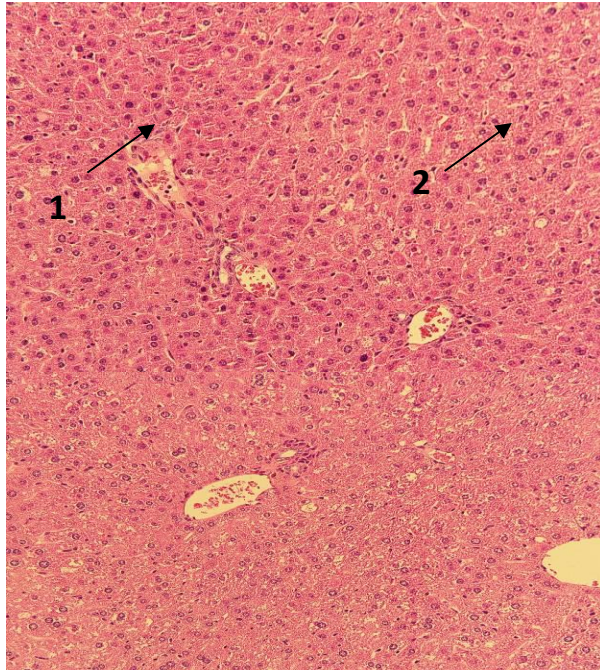
1. Tế bào gan bình thường

Hình 2.6.

Hình 3. 6. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng (chuột số 9 và 10) (HE x 200)
(HE x 200: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 200 lần)



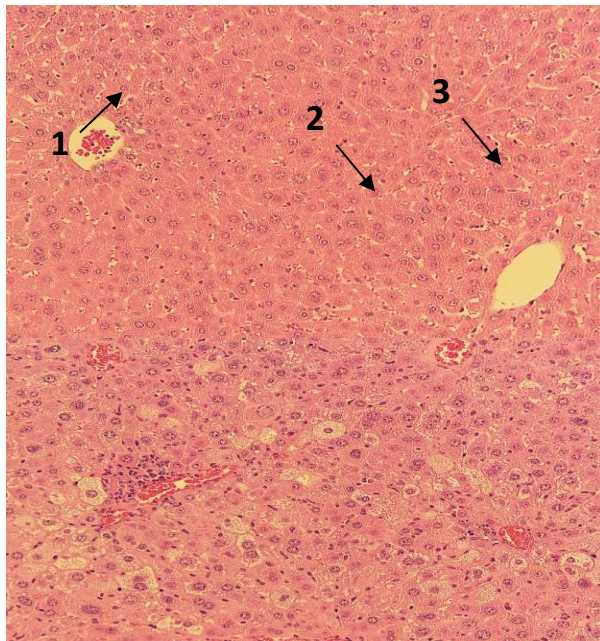
1. Tế bào gan bình thường 2. Tế bào viêm xâm nhập 3. Thoái hóa dạng hạt
Hình 3. 7. Hình thái vi thể gan chuột lô mô hình (chuột số 13 và 16) (HE x 200)



1. Tế bào gan bình thường 2. Thoái hóa dạng bóng tế bào gan

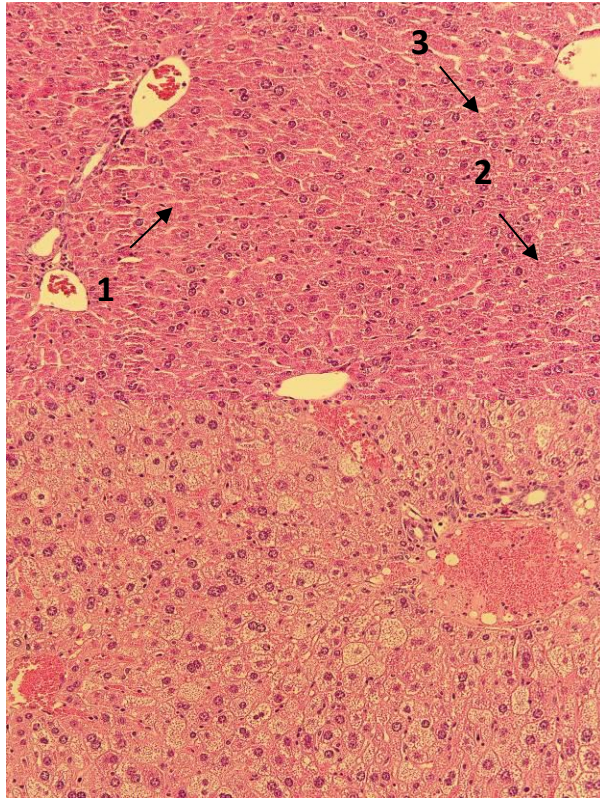
Hình 3. 8. Hình thái vi thể gan chuột lô uống glibenclamid liều 15 mg/kg/ngày (chuột số 21 và 24) (HE x 200)

(b) Tế bào gan thoái hóa nhẹ, hoạt hóa tế bào Kupffer



1. Tế bào gan bình thường 2. Tế bào viêm xâm nhập 3. Thoái hóa bóng

Hình 3. 9. Hình thái vi thể gan chuột lô uống GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày (chuột số 62 và 65) (HE x 200)



1. Tế bào gan bình thường 2. Tế bào viêm xâm nhập 3. Thoái hóa bóng

Hình 2.10.

Hình 3. 10. Hình thái vi thể gan chuột lô uống GLU-NK liều 48 ml/kg/ngày (chuột số 73 và 78) (HE x 200)

*** Về tụy:**

+ Đại thể:

Lô nghiên cứu	Đại thể tụy sau 2 tuần uống thuốc
Lô chứng (NFD + nước cất)	Màu hồng nhạt, mật độ dai và chắc. Không sung huyết, không thấy tổn thương đại thể
Lô mô hình (HFD + STZ 100 mg/kg)	Màu hồng nhạt, mật độ dai và chắc. Không sung huyết, không thấy tổn thương đại thể.
Lô chứng dương (HFD + STZ 100mg/kg + glibenclamid 15 mg/kg/ngày)	Màu hồng nhạt, mật độ dai và chắc. Không sung huyết, không thấy tổn thương đại thể.
Lô trị 1 (HFD + STZ 100 mg/kg + GLU-NK 2 g/kg/ngày)	Màu hồng nhạt, mật độ dai và chắc. Không sung huyết, không thấy tổn thương đại thể.
Lô trị 2 (HFD + STZ 100 mg/kg + GLU-NK 48 ml/kg/ngày)	Màu hồng nhạt, mật độ dai và chắc. Không sung huyết, không thấy tổn thương đại thể.



Hình 3. 11. Hình ảnh tụy chuột lô chứng



Hình 3. 12. Hình ảnh tụy chuột lô mô hình



Hình 3. 13. Hình ảnh đại thể tụy chuột lô uống glibenclamid 15mg/kg/ngày



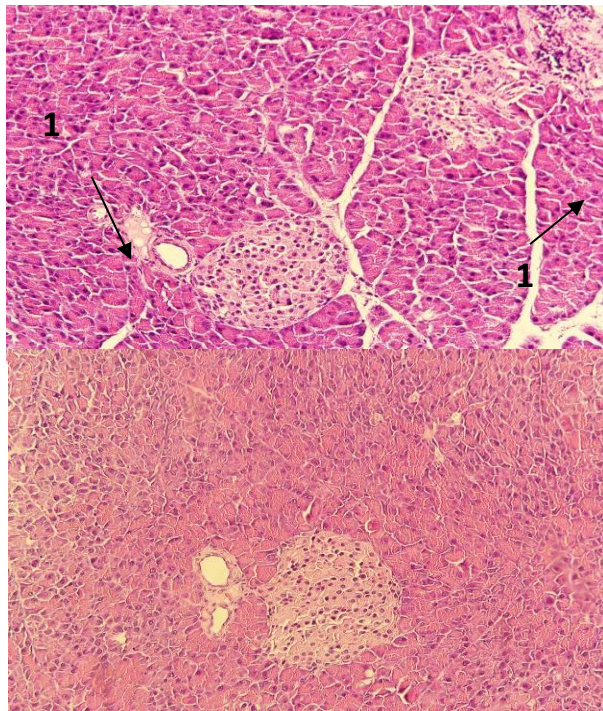
Hình 3. 14. Hình ảnh đại thể tụy chuột lô uống GLU-NK 96 ml/kg/ngày



Hình 3. 15. Hình ảnh đại thể tụy chuột lô uống GLU-NK 48 ml/kg/ngày

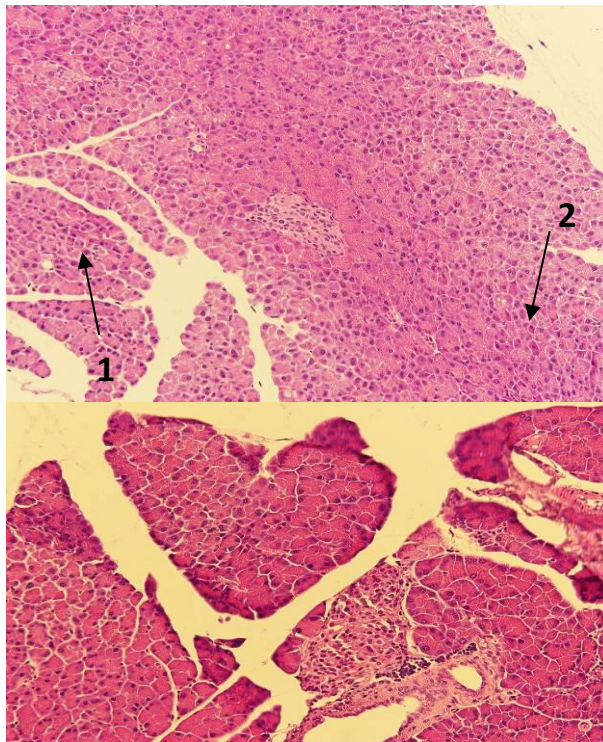
+ Vi thể:

Lô nghiên cứu	Vi thể tụy sau 2 tuần uống thuốc
Lô chứng (NFD + nước cất)	Các mẫu tụy có hình thái trong giới hạn bình thường: Mật độ tiểu đảo tụy bình thường. Các tế bào tiểu đảo có hình thái và kích thước bình thường, không teo, phân bố đều. Không có ổ thoái hóa hay xâm nhập viêm. → Tổng điểm tổn thương: 0
Lô mô hình (HFD + STZ 100 mg/kg)	Các mẫu tụy đều có hình thái tụy ngoại tiết trong giới hạn bình thường, không nhiễm mỡ; 5/6 các mẫu tụy có đảo tụy nội tiết teo nhỏ kích thước, tế bào beta giảm nhẹ số lượng; tụy có xâm nhập viêm đảo tụy. → Tổng điểm tổn thương: 6
Lô chứng dương (HFD + STZ 100mg/kg + glibenclamid 15 mg/kg/ngày)	Các mẫu tụy đều có hình thái tụy ngoại tiết trong giới hạn bình thường, không nhiễm mỡ; 5/6 các mẫu tụy có đảo tụy nội tiết teo nhỏ kích thước, tế bào beta giảm nhẹ số lượng; tụy có xâm nhập viêm đảo tụy. → Tổng điểm tổn thương: 5
Lô trị 1 (HFD + STZ 100 mg/kg + GLU-NK 96 ml/kg/ngày)	Các mẫu tụy đều có hình thái tụy ngoại tiết trong giới hạn bình thường, không nhiễm mỡ; 5/6 các mẫu tụy có đảo tụy nội tiết teo nhỏ kích thước, tế bào beta giảm nhẹ số lượng; tụy có xâm nhập viêm đảo tụy. → Tổng điểm tổn thương: 5
Lô trị 2 (HFD + STZ 100 mg/kg + GLU-NK 48 ml/kg/ngày)	Các mẫu tụy đều có hình thái tụy ngoại tiết trong giới hạn bình thường, không nhiễm mỡ, không có xâm nhập viêm; 4/6 các mẫu tụy có đảo tụy nội tiết teo nhỏ kích thước, tế bào beta giảm nhẹ số lượng; → Tổng điểm tổn thương: 4



1. Tế bào đảo tụy bình thường, đảo tụy kích thước bình thường

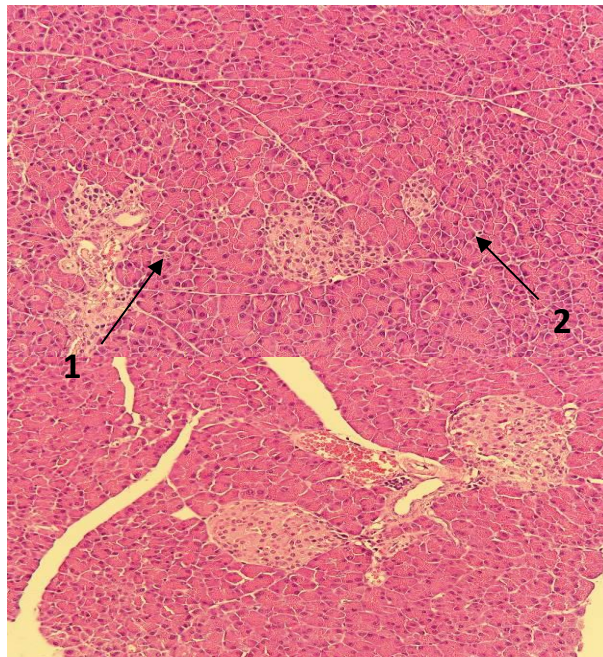
Hình 3. 16. Hình thái vi thể tụy chuột lô chứng (chuột số 3 và 6) (HE x 200)
(HE x 200: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 200 lần)



1. Đảo tụy teo nhỏ

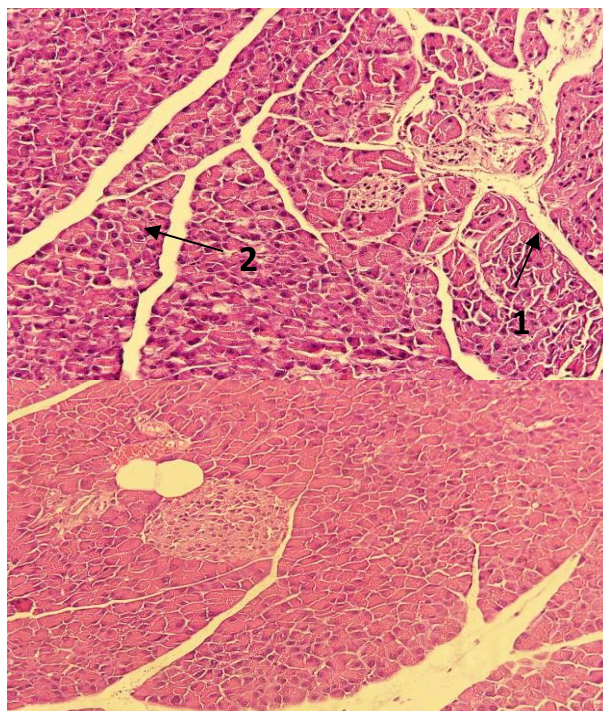
2. Xâm nhập tế bào viêm

Hình 3. 17. Hình thái vi thể tụy chuột lô mô hình (chuột số 17 và 19) (HE x 200)



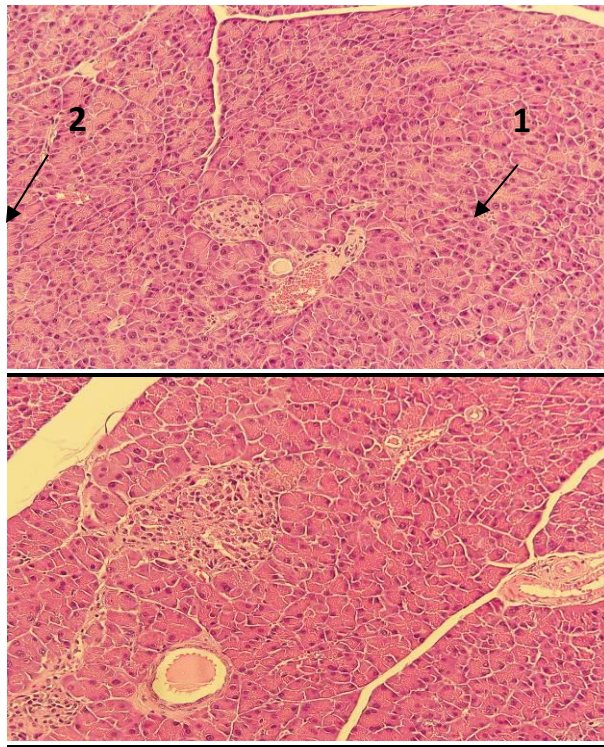
1. Đảo tụy teo nhỏ 2. Đảo tụy kích thước bình thường

Hình 3. 18. Hình thái vi thể tụy chuột lô uống glibenclamid 15 mg/kg/ngày (chuột số 23 và 30) (HE x 200)



1. Đảo tụy kích thước bình thường 2. Đảo tụy teo nhỏ

Hình 3. 19. Hình thái vi thể tụy chuột lô uống GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày(chuột số 61 và 62) (HE x 200)



1. Đảo tụy kích thước bình thường 2. Đảo tụy teo nhỏ

**Hình 3. 20. Hình thái vi thể tụy chuột lô uống
GLU-NK liều 48 ml/kg/ngày (chuột số 77 và 81) (HE x 200)**

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Về lựa chọn mô hình thực nghiệm đái tháo đường type 2

Đái tháo đường typ 2 là một trong các bệnh rối loạn chuyển hóa phổ biến hiện nay, cơ chế bệnh sinh liên quan chủ yếu đến sự giảm nhạy cảm của các tế bào với hormon insulin. Tình trạng tăng glucose máu mạn tính trên bệnh nhân sẽ kéo theo sự tăng các gốc tự do, tăng glycosyl hóa các protein, dẫn đến oxy hóa DNA, tổn thương tế bào, mạch máu, gây nên các biến chứng nguy hiểm [5]. Do đó, việc làm hạ glucose máu là một tiêu chí bắt buộc đối với các thuốc điều trị đái tháo đường. Để đánh giá tác dụng của một thuốc điều trị, chúng ta cần đánh giá tác dụng của thuốc trên mô hình thực nghiệm là cần thiết và mô hình gây ĐTĐ type 2 thực nghiệm trên động vật được xây dựng trên cơ sở dựa trên cơ sở nghiên cứu về cơ chế bệnh nguyên, bệnh sinh của ĐTĐ. Xây dựng mô hình trên thực nghiệm giúp nghiên cứu sâu hơn về cơ chế bệnh của ĐTĐ, cũng như đánh giá tác dụng dược lý của các loại thuốc điều trị và tìm hiểu các cơ chế tác dụng của chúng.

Hiện nay, trên thế giới đã nghiên cứu rất nhiều mô hình gây ĐTĐ ở chuột, tuy nhiên mô hình gây đái tháo đường typ 2 sử dụng chế độ ăn béo kết hợp tiêm STZ liều thấp ở chuột nhất là mô hình được sử dụng phổ biến nhất trong các nghiên cứu thực nghiệm. Mô hình có ưu điểm mô phỏng được sự rối loạn bài tiết insulin và tình trạng kháng insulin tương tự trên người, có độ lặp lại và tính tin cậy được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Mô hình này cũng thích hợp với việc đánh giá tác dụng của thuốc điều trị đái tháo đường theo cơ chế giảm kháng insulin và kích thích giải phóng insulin [45].

Thuốc đối chứng: Nghiên cứu sử dụng Glibenclamide là một thuốc điều trị đái tháo đường thuộc nhóm Sulfonylurea thế hệ thứ hai, đã và đang được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng trong nhiều thập kỷ. Glibenclamide là

một trong những thuốc hạ đường huyết với hiệu quả đã được chứng minh qua vô số các nghiên cứu thực nghiệm và thử nghiệm lâm sàng [9]. Việc sử dụng Glibenclamide làm chứng dương là một thực hành rất phổ biến trong các nghiên cứu thực nghiệm về tác dụng hạ đường huyết của dược liệu trên toàn thế giới. Điều này giúp kết quả của nghiên cứu chúng tôi có thể dễ dàng so sánh và đối chiếu với các công trình đã được công bố trước đây, làm tăng giá trị khoa học và tính hội nhập của đề tài. Chính vì vậy, trong phạm vi nghiên cứu của đề tài, chúng tôi sử dụng mô hình này.

4.2. Tác dụng của bài thuốc Glu – NK lên nồng độ glucose máu và các chỉ số lipid máu của chuột nhắt trắng ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần dùng thuốc

*** Tác dụng lên nồng độ Glucose máu**

ĐTĐ 2 là một bệnh lý rối loạn chuyển hóa phức tạp, đòi hỏi một chiến lược điều trị đa mô thức và toàn diện. Theo các hướng dẫn ADA 2023 có đưa ra quy trình quyết định kiểm soát đái tháo đường type 2 lấy bệnh nhân làm trung tâm với 7 nội dung chính: Đánh giá đặc điểm con người, cân nhắc yếu tố đặc trưng ảnh hưởng đến lựa chọn điều trị, chia sẻ quyết định điều trị để xây dựng kế hoạch điều trị, đồng thuận trong kế hoạch kiểm soát, thực hiện kế hoạch điều trị, hỗ trợ và theo dõi, xem xét và đồng thuận về kế hoạch điều trị. Các phác đồ dùng thuốc, từ đơn trị liệu đến phối hợp nhiều nhóm thuốc khác nhau, đã mang lại hiệu quả đáng kể trong việc kiểm soát đường huyết, qua đó cải thiện chất lượng cuộc sống và làm chậm sự tiến triển của các biến chứng [12].

Bên cạnh đó, cùng với những tiến bộ của YHHĐ, kho tàng tri thức của YHCT, đặc biệt là kinh nghiệm điều trị chứng Tiêu khát đã và đang mở ra những hướng tiếp cận bổ sung đầy tiềm năng. Dựa trên nền tảng lý luận và kinh nghiệm lâm sàng phong phú, các nhà khoa học đang đẩy mạnh việc nghiên cứu và sàng lọc các bài thuốc YHCT nhằm phát triển thành các chế phẩm an toàn, hiệu quả, có thể tích hợp vào phác đồ điều trị ĐTĐ. Hướng đi

này không chỉ hứa hẹn mang lại một liệu pháp hỗ trợ quý giá, đặc biệt cho bệnh nhân ở giai đoạn nhẹ và trung bình, mà còn thể hiện rõ xu thế kết hợp YHHĐ và YHCT trong quản lý các bệnh mạn tính.

Theo kết quả nghiên cứu cho thấy, Glibenclamid liều 15 mg/kg/ngày, ở thời điểm sau 1 tuần có xu hướng giảm nồng độ glucose máu ở chuột so với lô mô hình ($\downarrow 8,3\%$; $p > 0,05$). Đến thời điểm sau 2 tuần dùng thuốc, chỉ số này giảm xuống thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với chuột ở lô mô hình tại cùng thời điểm ($\downarrow 25,3\%$; $p < 0,05$).

Sau 1 tuần uống thuốc, GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày chưa thể hiện tác dụng làm giảm nồng độ glucose máu ở chuột so với lô mô hình ($p > 0,05$).

GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày uống liên tục trong 2 tuần thể hiện tác dụng làm hạ rõ rệt nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C so với lô mô hình. Ngoài ra, thuốc thử ở cả hai liều còn có xu hướng điều chỉnh nồng độ HDL-C so với chuột tiểu đường không dùng thuốc.

Tuy nhiên, đến sau 2 tuần, GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày đều làm hạ rõ rệt chỉ số này so với lô mô hình (lần lượt mức giảm $\downarrow 40,3\%$ và $19,0$; $p < 0,001$ và $p < 0,05$). Tác dụng gần tương đương glibenclamid liều 15 mg/kg/ngày ở thời điểm kết thúc nghiên cứu ($p > 0,05$).

*** Tác dụng lên chỉ số lipid máu**

Rối loạn chuyển hóa lipid là một đặc điểm bệnh lý cố hữu và là một trong những yếu tố nguy cơ tim mạch chính ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Tình trạng kháng insulin và tăng đường huyết mạn tính thường dẫn đến một bộ ba rối loạn lipid điển hình, bao gồm tăng nồng độ Triglyceride (TG), giảm nồng độ HDL-C và sự gia tăng của các hạt LDL-C nhỏ, đậm đặc, dễ bị oxy hóa. Do đó, một liệu pháp điều trị ĐTĐ lý tưởng không chỉ kiểm soát được đường huyết mà còn phải có tác động tích cực lên chỉ số lipid máu.

Kết quả từ Bảng 3.5 cho thấy, sau 8 tuần ăn chế độ ăn giàu chất béo và gây đái tháo đường, lô mô hình (Lô 2) cho nồng độ Cholesterol toàn phần (TC), TG, và LDL-C tăng cao một cách có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học khỏe mạnh. Điều này khẳng định tính hợp lệ của mô hình trong việc đánh giá tác dụng điều hòa lipid máu của các can thiệp. Ngoài ra, GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày và liều 48 ml/kg/ngày uống liên tục trong 2 tuần làm hạ rõ rệt nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C ($p < 0,05$ và $p < 0,01$) và có xu hướng điều chỉnh nồng độ HDL-C so với lô mô hình ($p > 0,05$). Kết quả của chúng tôi hoàn toàn tương đồng với xu hướng chung của các nghiên cứu về các bài thuốc YHCT đa thành phần về khả năng cải thiện đồng thời cả đường huyết và các chỉ số lipid máu. Ngoài ra, các nghiên cứu về các vị thuốc trong bài thuốc như Cỏ mực, thổ phục linh, thảo quyết minh, vỏ gạo, dây thìa canh đều có tác dụng lên chỉ số lipid máu. Hiệu quả này cho thấy tiềm năng to lớn của bài thuốc trong việc quản lý toàn diện bệnh nhân ĐTĐ type 2, không chỉ giúp kiểm soát đường huyết mà còn góp phần giảm thiểu các yếu tố nguy cơ tim mạch, một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở nhóm bệnh nhân này.

*** Cơ sở lý luận về bài thuốc Glu – NK**

Bài thuốc Glu – NK là bài thuốc nam do TS. Trần Thị Hồng Ngải xây dựng trên cơ sở biện chứng luận trị chứng tiêu khát, gồm 9 vị thuốc có tác dụng thanh nhiệt hạ tiêu, sinh tân chỉ khát, dưỡng tinh tủy. Bài thuốc đã được ứng dụng điều trị nhiều năm nay cho bệnh nhân ĐTĐ type 2 trên lâm sàng, bước đầu đã thu được kết quả hết sức khả quan: thuốc có tính an toàn, có tác dụng hạ glucose máu và cải thiện một số biến chứng. Trên cơ sở lý luận của YHCT để xây dựng bài thuốc ứng dụng trên lâm sàng, dựa vào cơ sở khoa học YHHĐ để đánh giá bước đầu tác dụng của bài thuốc đã cho thấy có sự tương đồng cả trong lý luận và thực tiễn của YHCT về chứng tiêu khát với ĐTĐ của YHHĐ.

Cây Chua me lá me (*Biophytum sensitivum*.) là một loại thảo dược được sử dụng rộng rãi trong y học cổ truyền ở nhiều nước, đặc biệt là Ấn Độ, để điều trị nhiều bệnh lý, trong đó có đái tháo đường. Chúng tôi có thực hiện khảo sát một số chỉ tiêu chất liệu của dược liệu dựa theo tiêu chuẩn chung về dược liệu trong dược điển Việt Nam V về vị thuốc Cây chua me lá me, nhận thấy: Dược liệu là cây thân thảo, không phân nhánh, rễ chùm. Phía dưới thân không lông, gần đầu ngọn thân có ít lông cứng. Thân cây có màu nâu, lá có màu xanh khi khô ngả vàng. Lá và hoa mọc thành cụm. Lá kép lông chim chẵn dài từ 3-13,5cm gồm 5-13 cặp lá chét. Lá chét hình trứng chiều dài từ 0,3-1,6cm, chiều rộng từ 0,2-0,7cm và chua me lá me có phản ứng dương tính với chất flavonoid. Các nghiên cứu hóa thực vật đã xác định được hoạt chất chính có tiềm năng hạ glucose máu trong cây này là Amentoflavone, một loại biflavonoid, cùng với các hợp chất phenolic và flavonoid khác [49]. Tác dụng hạ glucose máu của dược liệu này đã được khảo sát qua nhiều nghiên cứu thực nghiệm

- Nghiên cứu của DK Patel (2012): Đây là một trong những nghiên cứu nền tảng và được trích dẫn nhiều nhất với mục tiêu: Đánh giá tác dụng hạ glucose máu của dịch chiết nước từ toàn cây *B. sensitivum* trên chuột cống gây đái tháo đường bằng STZ. Kết quả: Dịch chiết cho thấy tác dụng hạ glucose máu một cách phụ thuộc vào liều lượng. Ở liều cao nhất, hiệu quả hạ đường huyết của dịch chiết gần tương đương với thuốc điều trị đái tháo đường Glibenclamide. Nghiên cứu cũng ghi nhận sự gia tăng nồng độ insulin trong huyết thanh ở nhóm được điều trị bằng dịch chiết. Kết quả này cho thấy *B. sensitivum* không chỉ có tác dụng hạ đường huyết mà cơ chế của nó còn có thể liên quan đến việc kích thích các tế bào beta còn sót lại của đảo tụy tăng cường tổng hợp và giải phóng insulin (tác dụng giống nhóm Sulfonylurea) [50]

Ngoài ra, các nghiên cứu thực nghiệm trên mô hình động vật đã cung cấp những bằng chứng thuyết phục về hiệu quả hạ glucose máu của *Biophytum sensitivum*. Để lý giải các tác dụng này, các nhà khoa học đã tiến hành các nghiên cứu sâu hơn ở cấp độ tế bào và phân tử, làm sáng tỏ các cơ chế tác dụng tinh vi của dược liệu này, chủ yếu tập trung vào hai hướng chính: tác động lên quá trình tiết insulin và tác động lên quá trình hấp thu carbohydrate.

Tác dụng kích thích tiết insulin phụ thuộc glucose (Insulin-secretagogue effect) của hoạt chất Amentoflavone. Đây được xem là cơ chế tác dụng quan trọng và mạnh mẽ nhất của *B. sensitivum*, với hoạt chất trung tâm là Amentoflavin, một biflavonoid tự nhiên. Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện trên các mô hình in vitro như dòng tế bào beta của đảo tụy (ví dụ: dòng tế bào INS-1, MIN6) hoặc trên các đảo tụy được phân lập từ động vật thí nghiệm. Khi các tế bào này được nuôi cấy trong môi trường có nồng độ glucose cao (kích thích) và được cho tiếp xúc với Amentoflavone, các nhà khoa học quan sát thấy lượng insulin được giải phóng vào môi trường nuôi cấy tăng lên một cách đáng kể và phụ thuộc vào liều lượng Amentoflavone. Điều quan trọng là tác dụng này yếu hơn nhiều trong môi trường có nồng độ glucose thấp, cho thấy đây là một cơ chế kích thích tiết insulin phụ thuộc vào glucose (glucose-dependent). Đặc tính này có ý nghĩa lâm sàng rất lớn, vì nó gợi ý nguy cơ gây hạ đường huyết quá mức sẽ thấp hơn so với các thuốc kích thích tiết insulin không phụ thuộc glucose.

Cơ chế tác dụng phân tử:

Cơ chế kích thích tiết insulin của Amentoflavone được cho là tác động trực tiếp lên chuỗi sự kiện điện sinh lý của tế bào beta, tương tự như cơ chế của nhóm thuốc Sulfonylurea:

1. Ức chế kênh KATP: Bình thường, kênh Kali nhạy cảm với ATP (KATP) trên màng tế bào beta ở trạng thái mở. Amentoflavone được cho là có khả năng tương tác và làm đóng kênh KATP này lại.

2. Khử cực màng tế bào: Việc đóng kênh KATP ngăn cản dòng ion K^+ đi ra ngoài, làm cho điện thế bên trong màng tế bào trở nên dương hơn (khử cực).

3. Mở kênh Canxi và giải phóng Insulin: Sự khử cực màng sẽ kích hoạt các kênh Canxi nhạy cảm với điện thế (VGCCs) mở ra, cho phép dòng ion Ca^{2+} ồ ạt đi từ ngoài vào trong tế bào. Nồng độ Ca^{2+} nội bào tăng cao chính là tín hiệu khởi phát quá trình hòa màng và xuất bào của các túi dự trữ chứa insulin, giải phóng insulin vào dòng máu. Ngoài ra, một số nghiên cứu còn gợi ý Amentoflavone có thể hoạt động như một chất chủ vận của thụ thể GPR40 (còn gọi là FFAR1), một thụ thể màng tế bào có vai trò quan trọng trong việc tăng cường tiết insulin khi được kích thích bởi các axit béo.

Việc xác định được hoạt chất chính là Amentoflavone và làm sáng tỏ cơ chế tác dụng ở cấp độ phân tử đã nâng cao giá trị khoa học của *B. sensitivum* một cách vượt bậc. Nó không chỉ giải thích được các quan sát trên mô hình động vật mà còn biến dược liệu này từ một phương thuốc kinh nghiệm thành một nguồn tiềm năng để sàng lọc và phát triển các thuốc điều trị đái tháo đường mới, với cơ chế tác dụng tương tự như nhóm Sulfonylurea nhưng có thể có một hồ sơ an toàn tốt hơn do đặc tính phụ thuộc vào glucose [49], [51].

• Hà thủ ô (*Fallopia multiflora* (Thunb.) Haraldson) là một vị thuốc quý trong Y học cổ truyền. Các thành phần hóa học chính có hoạt tính sinh học trong Hà thủ ô bao gồm stilbene glycosides (đặc biệt là 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside - THSG), anthraquinones (như emodin, physcion), flavonoid và tannin [52].

Mặc dù nổi tiếng với tác dụng chống lão hóa, các nghiên cứu thực nghiệm đã cung cấp nhiều bằng chứng về tiềm năng hạ glucose máu và điều trị các biến chứng của bệnh đái tháo đường. Nghiên cứu về các cơ chế tác dụng phân tử cho thấy Hà thủ ô có tác dụng hoạt hóa con đường tín hiệu AMP-activated protein kinase (AMPK): AMPK được coi là một "công tắc chính" điều hòa chuyển hóa năng lượng trong tế bào. Khi được hoạt hóa, AMPK sẽ thúc đẩy các quá trình tạo năng lượng (như thu nhận và oxy hóa glucose, oxy hóa axit béo) và ức chế các quá trình tiêu thụ năng lượng (như tổng hợp lipid, protein và tân tạo glucose). Đây cũng là cơ chế tác dụng chính của Metformin, một thuốc điều trị đái tháo đường type 2 hàng đầu. [53]

Tác dụng trên các biến chứng của bệnh đái tháo đường: Ngoài tác dụng hạ glucose máu trực tiếp, các nghiên cứu còn cho thấy Hà thủ ô có tiềm năng trong việc điều trị các biến chứng của đái tháo đường. Tác dụng bảo vệ thận (chống biến chứng thận do đái tháo đường): Nghiên cứu của Zuo et al. (2020): Trên mô hình chuột đái tháo đường, hoạt chất THSG từ Hà thủ ô đã được chứng minh có khả năng làm giảm đáng kể albumin niệu, giảm xơ hóa cầu thận và ống thận. Cơ chế được cho là liên quan đến khả năng chống oxy hóa, chống viêm và ức chế con đường tín hiệu TGF- β 1/Smad, một con đường chính gây xơ hóa trong bệnh thận mạn tính [54].

- Cỏ mực (*Eclipta prostrata* L.) là một vị thuốc dân gian được sử dụng rộng rãi. Các nghiên cứu hóa thực vật đã xác định được nhiều nhóm hợp chất có hoạt tính sinh học trong Cỏ mực, bao gồm coumestans (như wedelolactone, demethylwedelolactone), terpenoids, flavonoids, alkaloids và polypeptides. Các nghiên cứu thực nghiệm đã cung cấp những bằng chứng ban đầu về tiềm năng hạ glucose máu và cải thiện các rối loạn chuyển hóa của dược liệu này [55].

- Nghiên cứu của Ananthi et al. (2003): Đánh giá tác dụng hạ glucose máu của dịch chiết ethanol từ lá cây Cỏ mực trên chuột cống gây đái tháo đường bằng Alloxan. Kết quả: Việc cho chuột đái tháo đường uống dịch chiết Cỏ mực trong 60 ngày đã làm giảm đáng kể nồng độ glucose máu và HbA1c. Đồng thời, nồng độ insulin trong huyết tương của nhóm được điều trị đã tăng lên đáng kể so với nhóm chứng đái tháo đường. Phân tích mô bệnh học cũng cho thấy có sự phục hồi một phần cấu trúc của các đảo Langerhans trong tuyến tụy [56].

- Nghiên cứu về cơ chế tác dụng cụ thể: Ức chế các enzyme tiêu hóa carbohydrate (α -amylase và α -glucosidase): Đây là một cơ chế quan trọng giúp làm giảm sự tăng vọt đường huyết sau ăn. Kết quả cho thấy dịch chiết có khả năng ức chế mạnh mẽ cả hai enzyme này, với hiệu quả phụ thuộc vào nồng độ.

- Tác dụng chống oxy hóa và bảo vệ cơ quan đích: Tình trạng tăng đường huyết mạn tính gây ra stress oxy hóa, dẫn đến tổn thương nhiều cơ quan như gan, thận, và hệ thần kinh. Cỏ mực rất giàu các hợp chất flavonoid và coumestans, vốn là những chất chống oxy hóa mạnh. Nghiên cứu của Kumari et al. (2006): Trên mô hình chuột đái tháo đường, việc điều trị bằng Cỏ mực đã giúp cải thiện đáng kể các chỉ số tổn thương gan (giảm hoạt độ enzyme ALT, AST) và phục hồi hoạt động của các enzyme chống oxy hóa nội sinh (SOD, CAT, GPx) trong gan.

- Tác dụng trên chuyển hóa lipid: Bệnh nhân đái tháo đường thường bị rối loạn lipid máu, làm tăng nguy cơ tim mạch. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy Cỏ mực có khả năng cải thiện tình trạng này. Dịch chiết Cỏ mực giúp làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL-c (cholesterol "xấu") và tăng nồng độ HDL-c (cholesterol "tốt") trong máu của động vật thực

nghiệm. Cơ chế có thể liên quan đến việc điều hòa các enzyme tham gia vào quá trình tổng hợp và chuyển hóa cholesterol [56], [57].

- Rau má (*Centella asiatica* (L.) Urb.) là một dược liệu có lịch sử sử dụng lâu đời. Thành phần hóa học chính và có hoạt tính sinh học nổi bật nhất trong Rau má là nhóm các triterpenoid saponins, bao gồm asiaticoside, madecassoside, asiatic acid và madecassic acid. Ngoài ra, Rau má còn chứa các flavonoid, axit phenolic, và các hợp chất khác [58]. Trong đó, nghiên cứu của Kabir et al. (2014): Đánh giá tác dụng của dịch chiết methanol từ lá Rau má trên chuột cống gây đái tháo đường bằng STZ. Kết quả: Sau 21 ngày điều trị, nhóm chuột được cho uống dịch chiết Rau má có nồng độ glucose máu giảm đáng kể so với nhóm chứng đái tháo đường. Đáng chú ý, nghiên cứu này cũng phân tích các chỉ số stress oxy hóa và cho thấy dịch chiết đã làm giảm đáng kể mức độ peroxy hóa lipid (lipid peroxidation) và tăng hoạt độ của các enzyme chống oxy hóa nội sinh (superoxide dismutase - SOD, catalase - CAT, glutathione peroxidase - GPx) trong mô gan [59].

Tác dụng bảo vệ thần kinh (chống biến chứng thần kinh do đái tháo đường): Biến chứng thần kinh ngoại biên là một trong những biến chứng sớm và phổ biến nhất của đái tháo đường. Nghiên cứu trên chuột đái tháo đường đã cho thấy việc điều trị bằng dịch chiết Rau má giúp cải thiện các thông số chức năng thần kinh (tăng tốc độ dẫn truyền thần kinh), giảm các dấu hiệu đau thần kinh, và bảo vệ cấu trúc sợi thần kinh khỏi quá trình thoái hóa. Cơ chế được cho là liên quan đến khả năng chống oxy hóa, chống viêm và tăng cường yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF) [60].

- Mướp đắng (*Momordica charantia* L.) từ lâu đã được sử dụng trong y học cổ truyền ở nhiều quốc gia để điều trị bệnh đái tháo đường. Các hợp chất hoạt tính sinh học chính được cho là có tác dụng hạ glucose máu trong mướp đắng bao gồm: Charantin: Một hỗn hợp các saponin steroid, Polypeptide-p

(hay p-insulin): Một polypeptide có cấu trúc và tác dụng tương tự insulin, Vicine: Một loại glycoside, các hợp chất khác như oleanolic acid glycosides, các alkaloid và các hợp chất phenolic.

- Nghiên cứu của Raman & Lau (1996): Đánh giá tác dụng của dịch chiết quả mướp đắng trên chuột công gây đái tháo đường bằng STZ. Kết quả: Nghiên cứu cho thấy sau khi cho uống dịch chiết mướp đắng, nồng độ glucose máu của chuột đái tháo đường giảm đáng kể. Các tác giả cũng nhận thấy sự cải thiện khả năng dung nạp glucose sau khi cho uống glucose (thí nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống - OGTT) [61].

- Nghiên cứu của Chen & Hsieh (2008): Khảo sát tác dụng của dịch chiết mướp đắng lên tình trạng kháng insulin ở chuột được cho ăn chế độ ăn giàu fructose. Kết quả: Việc bổ sung dịch chiết mướp đắng đã cải thiện đáng kể độ nhạy insulin, được thể hiện qua việc giảm nồng độ insulin máu lúc đói và cải thiện chỉ số HOMA-IR (chỉ số đánh giá kháng insulin). Đồng thời, nồng độ glucose máu, triglyceride và cholesterol cũng giảm.

Nghiên cứu về các cơ chế tác dụng cụ thể:

- Tác dụng giống insulin (Insulin-mimetic effect): Nghiên cứu về Polypeptide-p: Nhiều nghiên cứu đã tập trung vào Polypeptide-p, một hợp chất trong mướp đắng có cấu trúc tương tự insulin ở bò. Khi tiêm dưới da cho chuột đái tháo đường, Polypeptide-p đã cho thấy tác dụng hạ glucose máu tương tự như tiêm insulin, cho thấy nó có thể hoạt động độc lập với insulin nội sinh của cơ thể [62].

- Bảo vệ và tái tạo tế bào beta của đảo tụy: Một số nghiên cứu trên mô hình STZ cho thấy việc điều trị bằng mướp đắng trong thời gian dài không chỉ giúp hạ glucose máu mà còn giúp phục hồi một phần cấu trúc và chức năng của các tế bào beta bị tổn thương. Tác dụng này có thể liên quan đến khả năng

chống oxy hóa mạnh mẽ của mướp đắng, giúp bảo vệ tế bào beta khỏi sự tấn công của các gốc tự do [63].

- Thổ phục linh (*Smilax glabra Roxb.*) là một dược liệu có lịch sử sử dụng lâu đời trong y học cổ truyền các nước châu Á. Các nghiên cứu hóa thực vật đã chỉ ra rằng thành phần hoạt chất chính trong Thổ phục linh là các saponin steroid (như smilaxin, dioscin), flavonoid (đặc biệt là astilbin, neoastilbin, engeletin), và các hợp chất khác như stilbenes và axit phenolic [64].

- Nghiên cứu của Zhao et al. (2012): Đánh giá tác dụng của Astilbin, một flavonoid chính trong Thổ phục linh, trên chuột gây đái tháo đường type 2 bằng chế độ ăn giàu chất béo kết hợp tiêm STZ liều thấp. Kết quả: Việc điều trị bằng Astilbin đã làm giảm đáng kể nồng độ glucose máu, HbA1c, insulin máu và cải thiện tình trạng rối loạn lipid máu (giảm triglyceride, cholesterol toàn phần). Đáng chú ý, Astilbin đã cải thiện đáng kể độ nhạy insulin, được thể hiện qua việc tăng cường phosphoryl hóa của thụ thể insulin (IR) và protein Akt trong mô cơ và mô mỡ [65].

- Tác dụng chống viêm: Viêm hệ thống mức độ thấp là một yếu tố quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của kháng insulin và đái tháo đường type 2. Các đại thực bào trong mô mỡ của người béo phì thường tiết ra các cytokine tiền viêm như TNF- α và IL-6. Nghiên cứu in vitro cho thấy các flavonoid từ Thổ phục linh có khả năng ức chế mạnh mẽ sự sản xuất các cytokine tiền viêm (TNF- α , IL-1 β , IL-6) từ các đại thực bào bị kích thích.

- Ức chế các enzyme tiêu hóa carbohydrate: Nghiên cứu của Wang et al. (2013): Nghiên cứu in vitro đã sàng lọc khả năng ức chế enzyme α -glucosidase của nhiều loại dược liệu và phát hiện rằng dịch chiết Thổ phục linh có hoạt tính ức chế đáng kể [66], [67].

- Hạt Thảo quyết minh (*Semen Sennae torae*) là một dược liệu được sử dụng rộng rãi trong y học cổ truyền các nước châu Á. Thành phần hóa học

chính có hoạt tính sinh học trong Thảo quyết minh bao gồm anthraquinones (như chrysophanol, emodin, rhein), naphthopyrone glycosides (như toralactone, cassiaside), flavonoids, và polysaccharides. Các nghiên cứu thực nghiệm đã cung cấp những bằng chứng khoa học quan trọng về tiềm năng hạ glucose máu và cải thiện các rối loạn chuyển hóa liên quan đến đái tháo đường [68].

- Nghiên cứu đánh giá tác dụng hạ glucose máu của dịch chiết ethanol từ hạt Thảo quyết minh trên chuột cống gây đái tháo đường bằng STZ. Kết quả: Việc cho chuột đái tháo đường uống dịch chiết Thảo quyết minh trong 8 tuần đã làm giảm đáng kể nồng độ glucose máu và HbA1c. Đồng thời, nghiên cứu cũng ghi nhận sự cải thiện rõ rệt các chỉ số lipid máu (giảm cholesterol toàn phần, triglyceride, LDL-c) và giảm tổn thương ở thận so với nhóm chứng đái tháo đường [68].

- Tác dụng chống oxy hóa: Hạt Thảo quyết minh rất giàu các hợp chất phenolic và flavonoid, vốn là những chất chống oxy hóa mạnh. Các nghiên cứu đã chứng minh dịch chiết từ dược liệu này có khả năng dọn dẹp các gốc tự do hiệu quả, giúp bảo vệ các tế bào (bao gồm cả tế bào beta của tụy) và các cơ quan khỏi tổn thương do stress oxy hóa gây ra bởi tình trạng tăng đường huyết.

• Dây thìa canh (*Gymnema sylvestre* (Retz.) R.Br. ex Sm.) là một loại dược liệu kinh điển trong điều trị đái tháo đường theo y học Ayurveda của Ấn Độ và y học cổ truyền nhiều nước khác. Hoạt chất chính chịu trách nhiệm cho các tác dụng dược lý của Dây thìa canh là một nhóm các triterpenoid saponins được gọi chung là axit gymnemic. Ngoài ra, dược liệu này còn chứa các hợp chất khác như gymnemasaponins, gurmarin, và các flavonoid [69]. Vô số các nghiên cứu thực nghiệm đã được tiến hành để chứng minh và làm sáng tỏ cơ chế tác dụng đa dạng của Dây thìa canh.

- Nghiên cứu của Shanmugasundaram et al. (1990): Đây là một trong những nghiên cứu kinh điển và có ảnh hưởng lớn: Đánh giá tác dụng của một phân đoạn chiết từ lá Dây thìa canh (tên mã GS4) trên chuột cống gây đái tháo đường bằng STZ. Kết quả: Việc điều trị bằng GS4 không chỉ làm giảm đáng kể nồng độ glucose máu và HbA1c, mà còn dẫn đến một phát hiện đột phá: số lượng tế bào đảo tụy và tế bào beta ở nhóm được điều trị đã tăng lên gần gấp đôi so với nhóm chứng đái tháo đường [70].

- Ức chế hấp thu glucose và chất béo ở ruột: Các phân tử axit gymnemic có cấu trúc tương tự như phân tử glucose. Do đó, chúng có thể cạnh tranh với glucose để gắn vào các thụ thể tương ứng trên vi nhung mao ruột non.

Cơ chế: Khi axit gymnemic chiếm lấy các vị trí gắn kết này, glucose từ thức ăn sẽ không thể được hấp thu vào máu một cách hiệu quả. Cơ chế này giúp làm giảm sự tăng vọt đường huyết sau ăn. Tương tự, nó cũng có thể ức chế hấp thu axit béo, góp phần cải thiện lipid máu [71].

- Tăng cường hoạt động của các enzyme sử dụng glucose: Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng dịch chiết Dây thìa canh có khả năng tăng cường hoạt độ của các enzyme tham gia vào con đường đường phân và các con đường phụ thuộc insulin khác.

- Điều hòa quá trình tân tạo glucose ở gan (Gluconeogenesis): Gan là cơ quan chính sản xuất glucose trong lúc đói. Ở bệnh nhân đái tháo đường, quá trình này thường hoạt động quá mức, góp phần làm tăng đường huyết lúc đói. Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy Dây thìa canh có thể làm giảm hoạt động của các enzyme then chốt trong quá trình tân tạo glucose tại gan như glucose-6-phosphatase (G6Pase) và phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), từ đó giúp giảm sản xuất glucose từ gan

* Tác dụng đặc biệt: Ưc chế cảm giác ngọt: Đây là một tác dụng độc đáo và được nghiên cứu rất kỹ của Dây thìa canh.

- Cơ chế: Phân tử gurmarin trong lá Dây thìa canh có khả năng tương tác và khóa các thụ thể cảm nhận vị ngọt trên nụ vị giác của lưỡi. Kết quả: Khi nhai lá Dây thìa canh tươi, người dùng sẽ tạm thời mất khả năng cảm nhận vị ngọt của đường và các chất làm ngọt khác trong một khoảng thời gian.

Ứng dụng tiềm năng: Tác dụng này có thể giúp giảm sự thèm đồ ngọt của bệnh nhân đái tháo đường và béo phì, từ đó giúp họ tuân thủ chế độ ăn kiêng tốt hơn, góp phần vào việc kiểm soát cân nặng và đường huyết một cách gián tiếp.

Vỏ thân cây Gạo (*Bombax ceiba* L.) là một vị thuốc đã được sử dụng trong các hệ thống y học cổ truyền như Ayurveda và y học dân gian Trung Quốc. Chúng tôi có thực hiện khảo sát một số chỉ tiêu chất liệu của dược liệu dựa theo tiêu chuẩn chung về dược liệu trong dược điển Việt Nam V về vị thuốc Vỏ cây gạo, nhận thấy: Dược liệu là các lát cắt ngang của vỏ thân, vỏ cuộn lại thành hình ống hay hình cung, dày 0,5 cm đến 2,0 cm, dài ngắn không nhất định. Mặt ngoài màu trắng xám đến xám đen, nhẵn nhéo, có nhiều đường vân dọc, ngang. Mặt trong nhẵn, màu vàng nâu đến đỏ. Mặt bẻ ngang có lớp bần mỏng. Trong cùng có lớp sợi dễ tách theo chiều dọc. Vi phẫu vỏ thân cây Gạo có các đặc điểm sau: lớp bần rất dày, gồm 25 đến 35 lớp tế bào hình chữ nhật xếp tương đối đều đặn, có nhiều chỗ lớp bần nứt rách sâu. Tầng phát sinh bần lục bì gồm 1 hàng tế bào ngăn cách giữa bần và lục bì. Tiếp đó là lớp lục bì với 2-4 lớp tế bào xếp sát nhau. Mô mềm vỏ thành mỏng chiếm phần lớn diện tích, gồm nhiều tế bào hình tròn đến đa giác. Libe kết tầng, các bó sợi xen kẽ trong libe. Tia ruột gồm nhiều tế bào kích thước lớn, thành mỏng. Các nghiên cứu hóa thực vật đã chỉ ra rằng vỏ cây Gạo chứa nhiều nhóm hợp chất có hoạt tính sinh học đa dạng như flavonoids (ví dụ:

shamimicin), lupeol (một loại triterpenoid), mangiferin, phenolic glycosides, và tannins. Các nghiên cứu thực nghiệm đã cung cấp những bằng chứng ban đầu đầy hứa hẹn về tác dụng hạ glucose máu của dược liệu này.

- Phân tích HPLC-ESI-Q/TOF-MS/MS chỉ ra rằng thành phần hóa học của BCE chủ yếu chứa mangiferin, isoorientin, vitexin, isomangiferin, isovitexin, quercetin hexoside, 2'-trans- O -cumaroyl mangiferin và nigricanside. BCE làm giảm đáng kể nồng độ glucose máu lúc đói, hemoglobin glycosyl hóa, cholesterol toàn phần, triglyceride, cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp, insulin huyết thanh và malondialdehyde, đồng thời làm tăng khả năng dung nạp glucose đường uống, cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao và superoxide dismutase ở chuột mô hình T2DM. Hơn nữa, có thể quan sát thấy tác dụng bảo vệ tế bào β tuyến tụy đáng kể và kích thích tiết insulin từ các tế bào β tuyến tụy còn lại sau khi điều trị bằng BCE. Kết quả cho thấy BCE thể hiện hoạt tính hạ đường huyết tuyệt vời và làm giảm rối loạn lipid máu liên quan đến T2DM. Hoạt tính chống oxy hóa và bảo vệ tế bào β tuyến tụy là những cơ chế có thể có trong hoạt tính chống tiểu đường của BCE [72].

- Tác dụng chống oxy hóa: Vỏ cây Gạo rất giàu các hợp chất phenolic và flavonoid, là những chất có khả năng chống oxy hóa mạnh mẽ. Stress oxy hóa là một yếu tố then chốt trong sự phát triển của bệnh đái tháo đường và các biến chứng của nó. Các nghiên cứu đã chứng minh dịch chiết vỏ cây Gạo có khả năng dọn dẹp các gốc tự do (như DPPH) hiệu quả. Tác dụng chống oxy hóa này giúp bảo vệ các tế bào, đặc biệt là tế bào beta của đảo tụy, khỏi sự tấn công của các gốc tự do, từ đó duy trì chức năng tiết insulin. Nó cũng giúp bảo vệ các cơ quan khác như gan, thận khỏi tổn thương do tăng đường huyết mạn tính.

- Kích thích tiết insulin từ tế bào beta: Như đã đề cập trong nghiên cứu của Saleem et al., tác dụng hạ đường huyết mạnh mẽ và tương đương với glibenclamide gợi ý một cơ chế quan trọng có thể là kích thích tuyến tụy tăng tiết insulin. Các hợp chất như flavonoid hoặc lupeol trong vỏ cây Gạo có thể tác động trực tiếp lên các kênh KATP trên màng tế bào beta, gây khử cực màng và giải phóng insulin. Tuy nhiên, cơ chế này cần thêm các nghiên cứu phân tử chi tiết hơn để xác nhận [73].

Chính vì vậy, nhờ sự kết hợp tác dụng của từng vị thuốc đã góp phần làm giảm hấp thụ đường, kích thích tuyến tụy tăng tiết insulin, bảo vệ tuyến tụy nội tiết, nhờ đó kiểm soát được đường huyết và phòng ngừa một số biến chứng của ĐTĐ typ 2.

KẾT LUẬN

1. Nghiên cứu độc tính cấp của bài thuốc Glu - NK.

- Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của Chế phẩm Glu-NK theo đường uống.

- Chế phẩm Glu-NK không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 300 gam được liệu/kg.

- Chế phẩm Glu-NK ở liều gấp 12,5 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống (Tính người lớn trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, liều tối đa 100 gam được liệu/ngày/người).

2. Đánh giá tác dụng hạ glucose máu của bài thuốc Glu – NK và một số chỉ số liên quan trên mô hình đái tháo đường type 2 thực nghiệm.

- GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày có tác dụng hạ glucose máu trên chuột nhắt trắng được gây mô hình đái tháo đường dạng typ 2 khi cho uống liên tục trong 2 tuần. Liều 96 ml/kg/ngày có mức giảm nhiều hơn gần có ý nghĩa so với glibenclamid liều 15 mg/kg/ngày tại thời điểm kết thúc nghiên cứu.

- GLU-NK liều 96 ml/kg/ngày và 48 ml/kg/ngày uống liên tục trong 2 tuần thể hiện tác dụng làm hạ rõ rệt nồng độ cholesterol toàn phần và LDL-C so với lô mô hình. Ngoài ra, thuốc thử ở cả hai liều còn có xu hướng điều chỉnh nồng độ HDL-C so với chuột tiểu đường không dùng thuốc.

- GLU-NK ở cả hai liều uống liên tục trong 2 tuần không làm thay đổi các chỉ số đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan (hoạt độ AST, ALT) và các chỉ số đánh giá chức năng thận (nồng độ creatinin, ure) so với lô mô hình.

- GLU-NK ở cả hai liều uống liên tục trong 2 tuần làm tăng rõ rệt nồng độ glutathion (GSH) tại gan chuột so với lô mô hình, tuy nhiên chưa thể tác dụng lên chỉ số này ở tụy chuột, và nồng độ MDA tại gan-tụy chuột.

KHUYẾN NGHỊ

Tác dụng hạ glucose máu của bài thuốc Glu – NK bước đầu đã cho kết quả tốt, từ đó có thể tiếp tục nghiên cứu bước tiếp theo để minh chứng thêm tính an toàn, tác dụng hạ glucose máu của bài thuốc này theo những cơ chế khác, từ đó có thể sử dụng bài thuốc vào lâm sàng sẽ tăng thêm nhiều ý nghĩa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Home, Resources, diabetes L with, et al. IDF Diabetes Atlas 11th Edition - 2025 | diabetesatlas.org. Accessed June 4, 2024. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
2. Magliano DJ, Boyko EJ, Committee IDA 10th edition scientific. Global picture. In: *IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th Edition*. International Diabetes Federation; 2021. Accessed June 23, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581940/>
3. Phan Hường Dương (2020). *Điều Tra Tỷ Lệ Đái Tháo Đường, Tiền Đái Tháo Đường và Một Số Yếu Tố Liên Quan Tại Việt Nam Năm 2020*.
4. Ngô Quý Châu (2020). *Bệnh Học Nội Khoa Tập 2*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội
5. Bộ Y tế (2020). Quyết định về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường type 2”, (Ban hành kèm theo Quyết định số 5481/QĐ-BYT ngày 30 tháng 12 năm 2020).
6. Sujatha S, Shalin JJ. Complementary Therapeutic Potential: A Focus on Polyherbal Products for Hyperglycemia. *Asian J Sci Res*. 2012;5(1):1-13. doi:10.3923/ajsr.2012.1.13
7. Karou SD, Tchacondo T, Ilboudo D, Simpore J. Sub-Saharan Rubiaceae: A Review of Their Traditional Uses, Phytochemistry and Biological Activities. *Pak J Biol Sci PJBS*. 2011;14:149-169. doi:10.3923/pjbs.2011.149.169
8. A Review on the Recent Advances in Pharmacological Studies on Medicinal Plants; Animal Studies are Done but Clinical Studies Needs Completing. doi:10.3923/ajava.2011.867.883
9. Đỗ Trung Quân (2015). *Chẩn Đoán Đái Tháo Đường và Điều Trị*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

10. Bộ Y tế (2024). *Quyết Định về Việc Ban Hành Tài Liệu Chuyên Môn: “Hướng Dẫn Chẩn Đoán và Điều Trị Bệnh Đái Tháo Đường Type 1 ở Trẻ Em và Thanh Thiếu Niên” (Ban Hành Kèm Theo Quyết Định Số 1760/QĐ-BYT Ngày 21 Tháng 06 Năm 2024).*
11. Thái Hồng Quang (2012), *Thực Hành Lâm Sàng Bệnh Đái Tháo Đường*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 63.
12. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022 | Diabetes Care | American Diabetes Association. Accessed June 22, 2024. https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S17/138925/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes
13. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022;46(Supplement_1):S19-S40. doi:10.2337/dc23-S002
14. Hội nội tiết, đái tháo đường Việt Nam (2018), *Khuyến Cáo Chẩn Đoán và Điều Trị Bệnh Đái Tháo Đường*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
15. Masharani U. Diabetes Mellitus. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR, eds. *Current Medical Diagnosis & Treatment 2022*. McGraw-Hill Education; 2022. Accessed June 23, 2024. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1184162513
16. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1859-1864. doi:10.2337/dc09-1727
17. Chilcott J, Tappenden P, Jones ML, Wight JP. A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2001;23(11):1792-1823; discussion 1791. doi:10.1016/s0149-2918(00)80078-8

18. ADA-VADE (2020), *Khởi Trị và Điều Trị Insullin Tích Cực*. Chương trình đào tạo quốc tế về đái tháo đường ISTEP-D, Sanofi Diabetes.
19. Davidson MB. Insulin Therapy: A Personal Approach. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc*. 2015;33(3):123-135. doi:10 .2337/diaclin.33.3.123
20. Đại học Y Hà Nội (2018). *Bệnh Học Nội Khoa Y Học Cổ Truyền*. Nhà xuất bản Y học, tr. 208-211.
21. Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam (2015). *Bài Giảng Điều Trị Học Nội Khoa y Học Cổ Truyền*. Nhà xuất bản Y học, tr.158-160.
22. Nguyễn Tử Siêu dịch (2001). *Hoàng Đế Nội Kinh Tố Vấn*. Nhà xuất bản văn hóa thông tin
23. Học viện Trung y Hồ Bắc (1964). *Kim Quỹ Yếu Lược Giảng Nghĩa*. Quan Đông Hoa dịch, Bản chép tay, Thư viện gia đình.
24. Nguyễn Bá Tĩnh (2004). *Tuệ Tĩnh Toàn Tập*. Nhà xuất bản Y học. 5, tr. 9- 10.
25. Trần Quốc Bảo (2020). *Bệnh Học Nội Khoa Y Học Cổ Truyền và Ứng Dụng Lâm Sàng*. Học viện Quân y, Nhà xuất bản Y học, tr. 583-594.
26. Đào Pha, Nguyễn Văn Hà (2014). *Đông Tây y Điều Trị Đái Tháo Đường và Biến Chứng Đái Tháo Đường*. Nhà xuất bản Quân y, số 4.
27. Hoàng Bảo Châu (1997). *Nội Khoa Học Cổ Truyền*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội
28. Đỗ Tất Lợi (2001),. *Những Cây Thuốc và vị Thuốc Việt Nam*.
29. Đào Văn Phan (2004). Nghiên cứu tác dụng hạ đường huyết của Thổ phục linh (*Smilax glabra* Roxb) trên động vật thực nghiệm” sử dụng chiết cón, chế phẩm gọi là “SG1.”
30. Dương Thị Mộng Ngọc, Nguyễn Thị Ngọc Đan, Phạm Thị Nguyệt Hằng, Phí Thị Xuyến (2015), "Khảo sát độc tính cấp và tác dụng hạ glucose huyết thực nghiệm của cao hỗn hợp mắc cỡ, râu mèo và mướp đắng", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Phụ bản tập 19, số 5, năm 2015,.

31. Tùng ĐĐ, Bình TV: "Nghiên cứu tác dụng hỗ trợ điều trị giảm glucose, hba1c và lipid máu của cao dây thìa canh ở người tiền đái tháo đường". *Tạp Chí Học Việt Nam*. 2023;525(1B). doi:10.51298/vmj.v525i1B.5114
32. 李乐愚 (2015). 糖尿病中西医诊治。中国中医药出版社：83-97., Li Le Yu (2015). *Trung Tây y Chẩn Trị Đái Tháo Đường*. Nhà xuất bản Trung Y Dược Trung Quốc: 83-97
33. Yuan-xiong Deng, Xiao-jie Zhang, Qun-zhi Shi et al (2012), Anti_hyperglycemic effects and mechanism of traditional Chinese medicine Huanglian Wan in streptozocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 1442 Pp 425-432.
34. Wang X, Zeng J, Wang X, et al. 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside induces autophagy of liver by activating PI3K/Akt and Erk pathway in prediabetic rats. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20:177. doi:10.1186/s12906-020-02949-w
35. Ahmed I, Lakhani MS, Gillett M, John A, Raza H. Hypotriglyceridemic and hypocholesterolemic effects of anti-diabetic Momordica charantia (karela) fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;51(3):155-161. doi:10.1016/s0168-8227(00)00224-2
36. Hans Gerhard Vogel (2008). *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays, 3rd Edition*. Springer, NewYork, 1323-1607.
37. Viện dược liệu (2006). *Phương Pháp Nghiên Cứu Tác Dụng Dược Lý Của Thuốc Từ Dược Thảo*. Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, Hà Nội
38. Quan Thế Dân. *Nghiên Cứu Tác Dụng Của Bài Thuốc Bổ Dương Hoàn Ngũ Điều Trị Đái Tháo Đường Type 2 Có Biến Chứng Thận Trong Thực Nghiệm và Trên Lâm Sàng*". Nghiên cứu sinh. Đại học Y Hà Nội; 2021.
39. Islam MS, Loots DT. Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009;31(4):249-261. doi:10.1358/mf.2009.31.4.1362513

40. Graham ML, Janecek JL, Kittredge JA, Hering BJ, Schuurman HJ. The Streptozotocin-Induced Diabetic Nude Mouse Model: Differences between Animals from Different Sources. *Comp Med*. 2011;61(4):356-360.
41. Aileen JF King (2012). *The Use of Animal Models in Diabetes Research*. British Journal of Pharmacology, 166, 877–894
42. Harwood HJ, Listrani P, Wagner JD. Nonhuman Primates and Other Animal Models in Diabetes Research. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(3):503-514.
43. World Health Organization (2013). *Working Group on the Safety and Efficacy of Herbal Medicine, Report of Regional Office for the Western Pacific of the World Health Organization*.
44. Gerhard Vogel H. (2016). *Drug Discovery and Evaluation Pharmacological Assays*, Springer.
45. Lian JH, Xiang YQ, Gou L, Hu WR, Ji W, Gong BQ. *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;34:21-9.
46. Thuy TT, Anh PTV, Huyen PT, Ky PT, Ha NTT (2022). Tác Dụng Hạ Glucose Máu Của Giảo Cổ Lam Quả Dệt Trên Chuột Nhắt Đái Tháo Đường Typ 2. Tạp chí Nghiên cứu Y học. 2022;156(8):157-63.
47. Srinivasan K, Ramarao P. *Animal Models in Type 2 Diabetes Research: An Overview*. *Indian J Med Res*. 2007;125(3):451-72.
48. Rivera-Ramírez F, Escalona-Cardoso GN, Garduño-Siciliano L, Galaviz-Hernández C, Paniagua-Castro N. *Antiobesity and Hypoglycaemic Effects of Aqueous Extract of Ibervillea Sonorae in Mice Fed a High-Fat Diet with Fructose*. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:968984.

49. Siveen KS, Kuttan G. Effect of amentoflavone, a phenolic component from *Biophytum sensitivum*, on cell cycling and apoptosis of B16F-10 melanoma cells. *J Environ Pathol Toxicol Oncol Off Organ Int Soc Environ Toxicol Cancer*. 2011;30(4):301-309. doi: 10.1615/jenvironpatholtoxiconcol.v30.i4.30
50. Patel D, Prasad S, Kumar R, Hemalatha S. An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2(4):320-330. doi:10.1016/S2221-1691(12)60032-X
51. Bharati AC, Sahu AN. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Biophytum sensitivum* DC. *Pharmacogn Rev*. 2012;6(11):68-73. doi:10.4103/0973-7847.95893
52. Lin L, Ni B, Lin H, et al. Traditional usages, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Polygonum multiflorum* Thunb.: a review. *J Ethnopharmacol*. 2015;159:158-183. doi:10.1016/j.jep.2014.11.009
53. Park CE, Kim MJ, Lee JH, et al. Resveratrol stimulates glucose transport in C2C12 myotubes by activating AMP-activated protein kinase. *Exp Mol Med*. 2007;39(2):222-229. doi:10.1038/emm.2007.25
54. Li C, Cai F, Yang Y, et al. Tetrahydroxystilbene glucoside ameliorates diabetic nephropathy in rats: involvement of SIRT1 and TGF- β 1 pathway. *Eur J Pharmacol*. 2010;649(1-3):382-389. doi:10.1016/j.ejphar.2010.09.004
55. (PDF) A review on phytochemistry and pharmacology of *Eclipta alba* L.: A valuable medicinal plant. *ResearchGate*. doi:10.25303/1703rjbt134139
56. Jaiswal N, Bhatia V, Srivastava SP, Srivastava AK, Tamrakar AK. Antidiabetic effect of *Eclipta alba* associated with the inhibition of alpha-glucosidase and aldose reductase. *Nat Prod Res*. 2012;26(24):2363-2367. doi:10.1080/14786419.2012.662648

57. Kumari CS, Govindasamy S, Sukumar E. Lipid lowering activity of *Eclipta prostrata* in experimental hyperlipidemia. *J Ethnopharmacol.* 2006;105(3):332-335. doi:10.1016/j.jep.2005.10.031
58. Gohil KJ, Patel JA, Gajjar AK. Pharmacological Review on *Centella asiatica*: A Potential Herbal Cure-all. *Indian J Pharm Sci.* 2010; 72(5):546-556. doi:10.4103/0250-474X.78519
59. Kabir AU, Samad MB, D'Costa NM, Akhter F, Ahmed A, Hannan JMA. Anti-hyperglycemic activity of *Centella asiatica* is partly mediated by carbohydrase inhibition and glucose-fiber binding. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:31. doi:10.1186/1472-6882-14-31
60. Sari L, Mawardi P, Subchan P. Protective Effects of *Centella Asiatica* Leaf Extract Cream on IL-1 α Expression and Sunburn Cells in BALB/c Mice Induced by UVB. *Scr Med (Brno).* 2025;56(2):265-273. doi:10.5937/scriptamed56-54319
61. Raman A, Lau C. Anti-diabetic properties and phytochemistry of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae). *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* 1996;2(4):349-362. doi:10.1016/S0944-7113(96)80080-8
62. Khanna P, Jain SC, Panagariya A, Dixit VP. Hypoglycemic activity of polypeptide-p from a plant source. *J Nat Prod.* 1981;44(6):648-655. doi:10.1021/np50018a002
63. Singh N, Gupta M. Regeneration of beta cells in islets of Langerhans of pancreas of alloxan diabetic rats by acetone extract of *Momordica charantia* (Linn.) (bitter gourd) fruits. *Indian J Exp Biol.* 2007; 45(12):1055-1062.
64. Wu H, Wang Y, Zhang B, et al. *Smilax glabra* Roxb.: A Review of Its Traditional Usages, Phytochemical Constituents, Pharmacological Properties, and Clinical Applications. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:3621-3643. doi:10.2147/DDDT.S374439

65. Astilbin from *Smilax glabra* Roxb. alleviates high-fat diet-induced metabolic dysfunction | Request PDF. *ResearchGate*. doi:10.1039/D2FO00060A
66. Lu C li, Zhu W, Wang M, Xu X jie, Lu C jian. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Phenolic-Enriched Extracts of *Smilax glabra*. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2014;2014:910438. doi:10.1155/2014/910438
67. Dou F, Xi M, Wang J, et al. alpha-Glucosidase and alpha-amylase inhibitory activities of saponins from traditional Chinese medicines in the treatment of diabetes mellitus. *Pharm*. 2013;68(4):300-304.
68. Ta'awu. EFFECTS OF CASSIA TORA LEAF EXTRACTS ON BLOOD GLUCOSE AND LIPID PROFILE OF ALLOXAN-INDUCED DIABETIC RATS. In: 2017. Accessed October 2, 2025. <https://www.semanticscholar.org/paper/EFFECTS-OF-CASSIA-TORA-LEAF-EXTRACTS-ON-BLOOD-AND-Ta%E2%80%99awu/ec725b651e13d96740e578255df0da60c5d63b13>
69. Khan F, Sarker MdMR, Ming LC, et al. Comprehensive Review on Phytochemicals, Pharmacological and Clinical Potentials of *Gymnema sylvestre*. *Front Pharmacol*. 2019;10:1223. doi:10.3389/fphar.2019.01223
70. Shanmugasundaram ER, Rajeswari G, Baskaran K, Rajesh Kumar BR, Radha Shanmugasundaram K, Kizar Ahmath B. Use of *Gymnema sylvestre* leaf extract in the control of blood glucose in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol*. 1990;30(3):281-294. doi:10.1016/0378-8741(90)90107-5
71. Shimizu K, Iino A, Nakajima J, et al. Suppression of glucose absorption by some fractions extracted from *Gymnema sylvestre* leaves. *J Vet Med Sci*. 1997;59(4):245-251. doi:10.1292/jvms.59.245

72. Xu GK, Qin XY, Wang GK, et al. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant effects of standard ethanol extract of *Bombax ceiba* leaves in high-fat-diet- and streptozotocin-induced Type 2 diabetic rats. *Chin J Nat Med*. 2017;15(3):168-177. doi:10.1016/S1875-5364(17)30033-X
73. Bhargava S, Shah MB. Evaluation of efficacy of *Bombax ceiba* extract and its major constituent, mangiferin in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *J Complement Integr Med*. 2020;18(2):311-318. doi:10.1515/jcim-2020-0027

