

TÁC ĐỘNG HẠ GLUCOSE HUYẾT CỦA HAI BÀI THUỐC KHỔ QUUA VÀ LỤC VỊ TRI BÁ TRÊN CHUỘT NHẮT ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Nguyễn Thị Hoàng Diễm*, Võ Phùng Nguyễn*, Nguyễn Thị Bay*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Hai bài thuốc cổ phương Khổ qua và Lục vị tri bá đã được sử dụng rộng rãi trong dân gian để điều trị bệnh đái tháo đường. Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá tác động hạ đường huyết của hai bài thuốc Khổ qua và Lục vị Tri Bá trên chuột nhắt gây tăng đường huyết bằng alloxan.

Phương pháp: Tác động hạ đường huyết của những bài thuốc cổ truyền này được đánh giá trên chuột nhắt gây đái tháo đường bởi alloxan cũng như chuột nhắt bình thường. Ảnh hưởng của những bài thuốc trên thể trạng cũng được xem xét.

Kết quả: Cả hai bài thuốc đều có tác dụng làm giảm đường huyết của chuột đái tháo đường gây bởi alloxan sau khi sử dụng 4 ngày đối với thuốc bột B và từ ngày điều trị thứ 7 và không ảnh hưởng đến đường huyết của chuột bình thường. Trong đó, thuốc bột B cho tác dụng rõ hơn đối với thuốc bột A. Tác động này tương tự với tác động của gliclazide. Hai bài thuốc cũng giúp cải thiện thể trạng trên chuột gây đái tháo đường bởi alloxan.

Kết luận: Tác động hạ đường huyết của Khổ qua và Lục vị tri bá đã được xác định trên mô hình chuột nhắt đái tháo đường. Các kết quả cho thấy hai bài thuốc khảo sát có thể dùng để cải thiện tình trạng tăng đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường.

ABSTRACT

THE HYPOGLYCEMIA EFFECT OF TWO TRADITIONAL REMEDIES "KHO QUA" AND "LUC VI TRI BA" ON ALLOXAN INDUCED DIABETES IN MICE

Nguyen Thi Hoang Diem, Vo Phung Nguyen, Nguyen Thi Bay

* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol. 12 - No 4 – 2008: 196 - 200

Objectives: Two traditional remedies "Kho qua" and "Luc Vi Tri Ba" were commonly used in the treatment of diabetes mellitus in Vietnam. These are Vietnamese national medicine formula comprising many medicinal plants such as *Momordica charantia* L., *Rhemannia glutinosa*, *Dios corea*, *Anemarrhena asphodelides*,... were prepared by traditional methods. In this study, the efficacy of 2 these traditional remedies in type 2 diabetes mellitus is evaluated on alloxan induced diabetes in mice.

Methods: The hypoglycemia effect of these traditional remedies was evaluated in the alloxan induced diabetic mice. The body weight of mice were also evaluated.

Results: Both of two traditional remedies Luc vi Tri Ba and Kho Qua reduced glycemia concentration of all mice after 4 and 7-day administration, respectively. This effect is similar to the effect of glyclazide. Luc Vi Tri Ba and Kho Qua also improved the loss of weight in alloxan induced diabetic mice.

Conclusions: The hypoglycemia effect of Kho Qua and Luc Vi Tri Ba is determined in the diabetic mice models. These traditional remedies are able to improve hyperglycemia condition in diabetic patients.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường là một bệnh về chuyển hóa đang gia tăng theo sự nâng cao mức sống của cuộc sống hiện đại. Ủy ban chuyên gia của WHO về đái tháo đường đã khuyến khích nghiên cứu phát triển các thuốc có tác dụng hạ đường huyết có nguồn gốc thực vật, đặc biệt là những cây thuốc, bài thuốc đã được sử dụng phổ biến trong dân gian và các sách y học cổ truyền nhằm tìm các thuốc có giá trị⁽⁴⁾.

Trong định hướng nghiên cứu đó, chúng tôi tiến hành sàng lọc đánh giá tác dụng hạ đường

huyết của 2 thuốc đang được sử dụng rộng rãi trong dân gian được bào chế dưới dạng thuốc bột trên chuột nhắt trắng gây đái tháo đường bằng alloxan⁽²⁾. Tác động của các bài thuốc trên đường huyết chuột nhắt trắng bình thường cũng được khảo sát.

NGUYÊN LIỆU, ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nguyên liệu nghiên cứu

02 thuốc có nguồn gốc dược liệu ở dạng thuốc

bột có thể dùng để đóng viên.

Thuốc bột A: Sau khi thu hái lá và dây khổ qua *Momordica charantia* được đem rửa sạch, để ráo, cắt nhỏ khoảng 5 cm, sắc với nước tỉ lệ 1:1 để thu cao. Quả khổ qua được cắt nhỏ, xay nhuyễn và ép lấy nước. Trộn cao của dây, lá khổ qua với nước ép quả khổ qua theo tỉ lệ 1:1 rồi đem cô và sấy chân không để thu được bột nguyên liệu dùng làm cốt bột dùng cho các thử nghiệm.

Thuốc bột B: thành phần là bài thuốc cổ phương Lục vị tri bá dùng chữa bệnh đái tháo đường trong y học cổ truyền gồm có những vị thuốc là Thục địa 30%, Hoài sơn 10%, Đơn bì 10%, Bạch linh 10%, Trạch tả 10%, Sơn thù 10%, Tri mẫu 10%, Hoàng Bá 10%. Dược liệu được thu mua đem nấu cao. Cao được đem cô và sấy chân không để thu bột nguyên liệu dùng làm cốt bột dùng cho thử nghiệm tác động dược lý.

Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt đực và cái, khỏe mạnh, trọng lượng 23 – 25 g, giống ddY do Viện Pasteur TP.HCM cung cấp. Chuột được cho uống nước và ăn đầy đủ thực phẩm viên trong điều kiện phòng thí nghiệm bộ môn Dược lý – Khoa Dược – Đại học Y Dược TP.HCM trong 2-4 ngày trước thử nghiệm ở nhiệt độ phòng và chu kỳ tối sáng 12/12 giờ.

Phương pháp nghiên cứu

Tác động của các bài thuốc trên đường huyết của chuột nhắt bình thường

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 3 lô, mỗi lô 8 con, được cho sử dụng hoặc nước cất, hoặc một trong 2 thuốc bột nghiên cứu với liều lượng 0,1 ml/10g chuột x 2 lần/ngày trong 7 ngày. Đường huyết của chuột được theo dõi vào các ngày 1, 2, 4 và 7 của thử nghiệm bằng phương pháp so màu glucose oxidase.

Tác động của các bài thuốc trên đường huyết của chuột nhắt đái tháo đường gây bằng alloxan

Phương pháp gây đái tháo đường thực nghiệm, điều trị và đánh giá tác động hạ đường huyết được tiến hành theo các nghiên cứu trước đây^(1,3).

Phương pháp gây đái tháo đường thực nghiệm: chuột được gây bệnh bằng cách tiêm tĩnh mạch đuôi dung dịch alloxan pha trong nước muối sinh lý với liều 70 mg/kg. Các chuột bệnh đáp ứng đủ 3 điều kiện đường huyết trong khoảng 250 - 400 mg/dl, glucose niệu dương tính

và ceton niệu âm tính được chọn đưa vào thử nghiệm.

Phương pháp đánh giá tác động hạ đường huyết

Đánh giá tác động hạ đường huyết của các thuốc bằng cách định lượng đường huyết của chuột theo phương pháp so màu glucose oxidase, định tính glucose niệu và ceton niệu bằng que thử. Đường huyết và glucose niệu được xác định vào buổi sáng trước khi ăn mỗi 4 ngày và ceton niệu được xác định vào ngày kết thúc điều trị.

Phương pháp điều trị

Các chuột bệnh được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 8 chuột và được điều trị trong 15 ngày hoặc nước cất, hoặc bằng gliclazide - thuốc đối chứng và bằng một trong 2 thuốc bột trị đái tháo đường đường nghiên cứu với liều lượng 0.9 mg/0.1 ml/10 g chuột x 2 lần/ngày trong 15 ngày.

Lô 1: chứng, uống nước cất

Lô 2: điều trị bằng gliclazide, 200mg/kg/ngày

Lô 3: điều trị bằng thuốc bột A

Lô 4: điều trị bằng thuốc bột B

Thống kê phân tích số liệu

Số liệu được trình bày bằng MEAN± SEM. Kết quả được xử lý thống kê theo phương pháp ANOVA bằng phần mềm SPSS 14.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Tác động của 2 thuốc bột trên đường huyết của chuột bình thường

Sau 7 ngày dùng các bài thuốc thử nghiệm, chúng tôi nhận thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các lô thử nghiệm (uống cao thuốc) và lô chứng (uống nước cất).

Mặt khác, trong từng lô thử nghiệm cũng chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các thời điểm định lượng đường huyết. Kết quả trên cho phép kết luận 2 thuốc bột nghiên cứu không ảnh hưởng đến nồng độ đường huyết trên chuột bình thường sau 7 ngày theo dõi.

Bảng 1. Nồng độ đường huyết trung bình của chuột bình thường qua 7 ngày uống các bài thuốc thử nghiệm

Glucose (mg/dl)	n	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 4	Ngày 7
Chứng	8	104,70 ± 3,18	102,64 ± 2,57	104,96 ± 5,13	105,14 ± 4,10
Thuốc bột A	8	99,47 ± 1,54	106,90 ± 4,03	103,16 ± 2,42	99,62 ± 3,10
Thuốc bột B	8	102,85 ± 4,38	98,63 ± 4,00	101,99 ± 2,94	99,61 ± 3,10

n: số chuột trong mỗi lô

Tác dụng hạ đường huyết của các bài thuốc trên chuột gây đái tháo đường bằng alloxan

Sau khi gây bệnh, các lô chuột được điều trị bằng các thuốc bột thử nghiệm, kết quả thực nghiệm được đánh giá dựa trên sự thay đổi nồng độ đường huyết của các lô trong suốt quá trình điều trị.

Bảng 2. Tỷ lệ đường huyết trung bình tăng sau khi tiêm

alloxan ở các lô

Glucose (mg/dl)	n	Trước tiêm	Sau tiêm	Tỷ lệ tăng (%)(*)
Chứng	8	96,80 ± 1,82	360,9 ± 9,33	272,80
Gliclazide	8	95,84 ± 0,94	398,02 ± 26,31	315,30
Thuốc bột A	8	90,79 ± 2,78	351,45 ± 24,85	287,10
Thuốc bột B	8	89,96 ± 2,60	343,65 ± 28,19	282,00

n: số chuột trong mỗi lô thử nghiệm. (*): so sánh với lô chứng trước khi gây bệnh bằng alloxan

Bảng 3. Nồng độ đường huyết trung bình của các lô trong quá trình điều trị

Glucose (mg/dl)	N	Ngày 1	Ngày 4	Ngày 7	Ngày 11	Ngày 15
Chứng	8	360,9 ± 9,33	422,09 ± 31,42	458,28 ± 6,00	428,72 ± 1,36	397,72 ± 19,83
Gliclazide	8	398,02 ± 26,31	299,24 (**) ± 13,59	260,15 (***) ± 10,70	198,23 (***) ± 10,6	150,23 (***) ± 5,57
Thuốc bột A	8	351,45 ± 24,85	333,85 ± 25,72	351,74(*) ± 18,43	260,31(***) ± 11,32	167,73(***) ± 9,85
Thuốc bột B	8	343,65 ± 28,19	322,34(*) ± 18,62	242,51(*) ± 14,09	185,76(***) ± 7,57	158,85(***) ± 6,15

n: số chuột trong mỗi lô thử nghiệm (*): $P < 0,05$; (**): $P < 0,01$; (***): $P < 0,001$ so với chứng

Vào ngày điều trị thứ nhất (lần định lượng đường huyết đầu tiên sau khi tiêm alloxan), chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa của nồng độ đường huyết trung bình giữa các lô đã chọn để điều trị. Sau khi gây bệnh, các chuột được chọn vào thử nghiệm đều có tình trạng bệnh đồng nhất, mức đường huyết giữa các nhóm sau khi tiêm alloxan không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. (Bảng 2).

So với lô chứng (không điều trị)

Vào ngày điều trị thứ 7, các lô chuột thử nghiệm (được điều trị) đều giảm đường huyết có ý nghĩa thống kê so với lô chứng không điều trị. Tuy nhiên, vào ngày điều trị thứ 4, chúng tôi nhận thấy có 2 lô thử nghiệm (Gliclazide, thuốc bột B) đã làm giảm mức đường huyết có ý nghĩa thống kê với mức p lần lượt là $P < 0,01$, $P < 0,05$ so với lô chứng. Trong khi đó, lô còn lại (thuốc bột A) chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng (Bảng 3).

điều trị

- Từ ngày 11 đến ngày 15: tất cả các lô được điều trị (gliclazide, các thuốc bột) đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức đường huyết so với lô chứng ($p < 0,001$). Có thể thấy rằng tác dụng làm giảm đường huyết của gliclazide (Diamicon, Servier) khá nhanh và hiệu quả trên mô hình đái tháo đường gây bởi alloxan trên chuột nhắt.

So với lô đối chứng (lô uống gliclazide)

- Vào ngày điều trị thứ 7 và 11, mặc dù các lô điều trị có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng (không điều trị), nhưng tác dụng làm hạ đường huyết của thuốc bột A vẫn chưa tương đương với gliclazide (tác dụng yếu hơn so với gliclazide, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,01$).

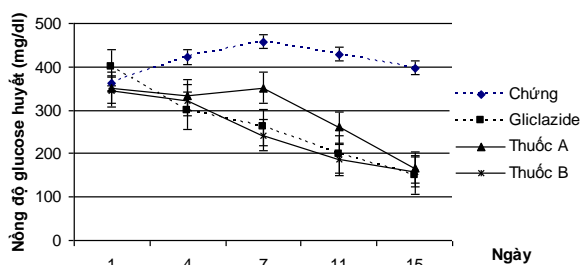
- Vào ngày kết thúc điều trị, cả 2 lô điều trị bằng 2 thuốc bột thử nghiệm đều có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, nghĩa là tác dụng hạ đường huyết của 2 thuốc bột tương đương với gliclazide, kết quả này cho thấy sau 15 ngày điều trị, cả 2 thuốc bột được nghiên cứu có hiệu quả làm giảm đường huyết tương đương với gliclazide.

So với các thời điểm trước khi điều trị

Kết quả cho thấy:

- Ở lô chứng, nồng độ đường huyết trung bình tăng dần đến ngày điều trị thứ 11, sau đó có sự giảm, nhưng sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê trong suốt thời gian 15 ngày theo dõi.

- Ở lô uống gliclazide, đường huyết giảm có ý



Hình 1. Sự thay đổi nồng độ đường huyết trong 15 ngày

ngừa ngay sau 2 ngày điều trị ($p < 0,001$) và vào ngày điều trị cuối cùng thì mức $p < 0,001$.

- Ở lô uống thuốc bột A, tác dụng làm hạ đường huyết có ý nghĩa thống kê bắt đầu từ ngày điều trị thứ 11 ($p < 0,01$), vào ngày 15 thì đạt $P < 0,001$.

- Ở lô uống thuốc bột B, sự giảm đường huyết có ý nghĩa chỉ từ ngày điều trị thứ 7 ($p < 0,05$).

Bảng 4. So sánh hiệu quả điều trị giữa các lô sau 15 ngày điều trị

Lô	trước tiêm alloxan	Sau 15 ngày	Tỉ lệ tăng so với bình thường	Tỉ lệ giảm so với chứng
Chứng	96,80 ± 1,82	397,72 ± 19,83	310,80	
Gliclazide	95,84 ± 0,94	150,23 ± 5,57	56,70	81,80
Thuốc bột A	90,79 ± 2,78	167,73 ± 9,85	84,70	72,70
Thuốc bột B	89,96 ± 2,60	158,85 ± 6,15	76,60	75,40

Có sự giảm mức đường huyết đáng ghi nhận ở cả 3 lô được điều trị so với lô chứng (uống nước cất). Trong đó, lô uống gliclazide, 2 lô uống thuốc bột A, B làm giảm mức tăng glucose lần lượt là 81,80 %, 72,70 %, 75,40 %.

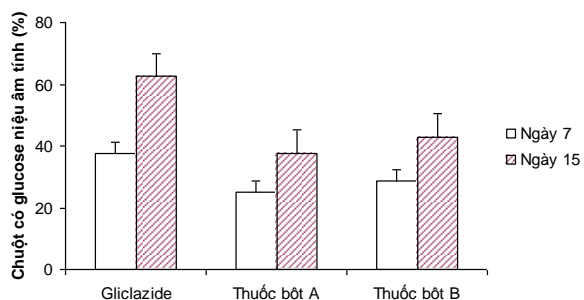
Tác dụng của các bài thuốc trên glucose niệu của chuột gây đái tháo đường bằng alloxan

Vào ngày điều trị thứ 7, bắt đầu có sự xuất hiện glucose niệu âm tính ở các lô chuột điều trị bằng gliclazide và các thuốc bột A, B và tỉ lệ này gia tăng vào ngày kết thúc nghiên cứu ở tất cả các lô được điều trị với thuốc ngoại trừ lô chứng không có chuột nào có glucose niệu âm tính (xem bảng 5).

Bảng 5. Tỉ lệ chuột có glucose niệu âm tính sau 7 và 15 ngày điều trị

Lô	n	Ngày 7	Ngày 15
Chứng	8	0%	0%
Gliclazide	8	37,5% (3/8)	62,5% (5/8)
Thuốc bột A	8	25% (2/8)	37,5% (3/8)
Thuốc bột B	7	28,6% (2/7)	42,85% (3/7)

(/): số chuột có glucose niệu âm tính / số chuột trong lô.



Hình 3. Tỉ lệ chuột có glucose niệu âm tính ở các lô sau 7 và 15 ngày điều trị.

Thể trạng chung của chuột

Những ngày điều trị đầu tiên, tình trạng bệnh đái tháo đường còn nặng. Chuột di chuyển chậm chạp, ít linh hoạt và lông bết dính lại. Vào cuối đợt điều trị, nồng độ đường huyết trở về gần giá trị bình thường, thể trạng nói chung có cải thiện so với lúc trước khi điều trị. Tuy nhiên, thể trạng chuột vẫn chưa được phục hồi hoàn toàn như lúc ban đầu chưa gây bệnh.

KẾT LUẬN

Các kết quả thu được đã chứng minh:

1. Hai thuốc bột nghiên cứu có tác dụng làm giảm đường huyết trên chuột đái tháo đường gây bởi alloxan. Sự giảm glucose huyết bắt đầu có ý nghĩa thống kê từ ngày điều trị thứ 4 trở đi ở lô sử dụng thuốc bột B và cả các lô còn lại từ ngày điều trị thứ 7. Trong đó, thuốc bột B cho tác dụng rõ hơn đối với thuốc bột A (Bảng 4). Kết quả này cũng tương ứng với tỉ lệ glucose niệu âm tính vào cuối quá trình điều trị. Sau 15 ngày điều trị, chúng tôi nhận thấy khả năng cải thiện thể trạng của các thuốc bột A, B và của gliclazide là như nhau.

2. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã chọn gliclazide để làm thuốc đối chứng, nhằm so sánh hiệu quả hạ glucose huyết của các bài thuốc thử nghiệm. Sau 15 ngày điều trị, cả 2 thuốc bột đều có tác dụng hạ glucose huyết tương đương gliclazide với sự khác biệt không có nghĩa thống kê.

3. Trên chuột bình thường không gây bệnh, được cho uống các thuốc bột thử nghiệm trong 7 ngày, nồng độ glucose huyết không thay đổi có ý nghĩa. Do vậy, chúng tôi có thể kết luận các bài thuốc này không ảnh hưởng đến glucose huyết của chuột bình thường sau khi uống trong 7 ngày.

Trong y học cổ truyền, bệnh tiêu khát liên quan đến 3 hệ tạng: phế, thận và vị có các biểu hiện đặc trưng là ăn nhiều, uống nhiều và tiểu nhiều là những dấu hiệu liên hệ đến bệnh đái tháo đường trong y học hiện đại. Hai bài thuốc chứa trong 2 thuốc bột A, B đã được sử dụng hiệu quả trong chữa trị chứng tiêu khát trong y học cổ truyền nhưng chưa được khẳng định tác dụng hạ glucose huyết cũng như sử dụng thực tế trong y học hiện đại. Với nghiên cứu này, chúng tôi đã bước đầu khẳng định tác dụng của các bài thuốc trên chuột

nhất gây bệnh đái tháo đường bằng alloxan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Hoàng Diễm, Võ Phùng Nguyên, Mai Phương Mai. Sàng lọc các bài thuốc dân gian có tác dụng hạ đường huyết trên mô hình chuột nhất đái tháo đường gây bằng alloxan. Tạp chí Y học TP.HCM, Tập 12, Phụ bản số 01, 2008, trang 88
2. Pierre D.M - Le diabete alloxanique - Masson et Cie Editeurs,

Paris, 1953

3. Võ P. Nguyên, Mai P. Mai, Lê TT Hương. Góp phần nghiên cứu, đánh giá một bài thuốc trị đái tháo đường theo kinh nghiệm dân gian. Tạp chí Y học TP.HCM Tập 6, phụ bản số 1, 2002, trang 37

Who expert Committee: Diabetes mellitus, 2nd rep. Geneva World Health Org. 1980 (Tech. Rep. Ser. 646)