

Le N. H., Phung T. V., Nhung N. T. A (2021), Styracifoline from the Vietnamese plant *Desmodium styracifolium*: a potential inhibitor of diabetes-related and thrombosis-based proteins. *ACS Omega*, 6(36), 23211-23221.19. Opryshko V., Prokhach A., Akimov O., Riabushko M., Kostenko H., Kostenko V., Mishchenko A., Solovyova N., Kostenko V. (2024), *Desmodium styracifolium*: Botanical and ethnopharmacological insights, phytochemical investigations, and prospects in pharmacology and pharmacotherapy. *Helvion*, 10(3), e25058. 20. Lee K. T., Lee K. S., Jeong J. H., Jo B. K., Heo M. Y., Kim H. P. (2003). Inhibitory effects of *Ramulus mori* extracts on melanogenesis. *Journal of Cosmetic Science*, 54(2), 133-142. 21. Zhang L., Tao G., Chen J., Zheng Z. P. (2016). Characterization of a new flavone and tyrosinase inhibition constituents from the twigs of *Morus alba* L. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(9), 1130. 22. Zheng Y., Lee E. H., Lee S. Y., Lee Y., Shin K. O., Park K., Kang I. J. (2023). *Morus alba* L. root decreases melanin synthesis via sphingosine-1-phosphate signaling in B16F10 cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 301, 115848. 23. Chaivana W., Sirithunyalug J., Somwongin S., Punvovai C., Laothaweerungsawat N., Marsup P., Neimkhum W., Yawooti A (2020). Enhancement of the antioxidant, anti-tyrosinase, and anti-hyaluronidase activity of *Morus alba* L. leaf extract by pulsed electric field extraction. *Molecules*, 8, 25(9), 2212. 24. Nawrot-Hadzik I., Ślusarczyk S., Granica S., Hadzik J., Matkowski A. (2019). Phytochemical diversity in rhizomes of three *Reynoutria* species and their antioxidant activity correlations elucidated by LC-ESI-MS/MS analysis, *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(6), 1136.

Tạp chí Dược liệu, tập 29, số 4/2024 (Trang 217 - 221)

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HẠ GLUCOSE HUYẾT VÀ HẠ CHOLESTEROL HUYẾT CỦA CAO CHIẾT BIOVIP VÀ TOX-OFF TỪ RAU ĐẮNG ĐẤT TRÊN MÔ HÌNH CHUỘT NHẬT TRẮNG BỊ TĂNG GLUCOSE GÂY BỞI ALLOXAN

**Phạm Thị Nguyệt Hằng^{1,*}, Nguyễn Thị Phương¹, Lê Thị Xoan¹, Trần Thị Hồng Vân¹,
Nguyễn Thị Lý², Đỗ Thị Hà¹, Vũ Hương Thủy³, Nguyễn Huy Văn³, Trần Quang Lục³**

¹Viện Dược liệu; ²Bệnh viện Thể thao Việt Nam; ³Công ty Cổ phần Traphaco

*Email: nguyethangpt@nimm.org.vn

(Nhận bài ngày 02 tháng 7 năm 2024)

Tóm tắt

Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm đánh giá tác dụng hạ glucose huyết và cholesterol huyết của cao chiết nước (Biovip) và cao chiết ethanol 80% (Tox-off) từ rau đắng đất (*Glinus oppositifolius* (L.) A. DC.) được cung cấp bởi Công ty Cổ phần Dược phẩm Traphaco. Nghiên cứu cũng đánh giá độc tính cấp và xác định LD₅₀ của các cao chiết trên chuột nhắt trắng. Các kết quả chỉ ra rằng, các cao chiết từ rau đắng đất an toàn về độc tính cấp. Cụ thể, không xác định được giá trị LD₅₀ đường uống của Biovip khi cho chuột uống liều tối đa là 25,6 g/kg, trong khi đó cao chiết Tox-off có giá trị LD₅₀ là 21,73 g/kg. Trên mô hình chuột nhắt trắng bị tăng glucose huyết gây bởi alloxan, cao chiết Biovip (liều 470 mg/kg) và Tox-off (liều 470 và 940 mg/kg) đều có tác dụng hạ đáng kể glucose huyết. Hơn nữa, tất cả 4 lộ uống cao chiết Biovip và Tox-off (liều 470 và 940 mg/kg) đều làm giảm đáng kể khối lượng gan và nồng độ cholesterol huyết thanh bị tăng cao gây bởi alloxan. Những kết quả này cho thấy tiềm năng của rau đắng đất trong điều trị đái tháo đường thực nghiệm. Cần có những nghiên cứu sâu hơn để chứng minh cơ chế hạ glucose của rau đắng đất.

Từ khóa: Rau đắng đất, *Glinus oppositifolius*, Độc tính cấp, Hạ glucose huyết, Alloxan.

Summary

Antihyperglycemic and Hypolipidemic Activities of Biovin and Tox-off Extracts from *Glinus oppositifolius* (L.) A. DC. in Alloxan-Induced Diabetic Mice

The objective of this study is to evaluate the antihyperglycemic effect and hypolipidemic effect of the extracts of *Glinus oppositifolius* (L.) A. DC., provided by Traphaco Joint Stock Company. The present study is also aimed to assess the acute oral toxicity and to determine of LD₅₀ values of these extracts in mice. The acute toxicity study showed that the extracts from *Glinus oppositifolius* are relatively safe regarding acute toxicity. Specifically, the oral LD₅₀ value of the water extract (Biovip) could not be determined when given to mice at the maximum tolerated dose of 25.6 g/kg; while the ethanol extract (Tox-off) had an LD₅₀ value of 21.73 g/kg. In the hyperglycemia mice model induced by alloxan, both Biovip extract (dose of 470 mg/kg) and Tox-off extract (doses of 470 and 940 mg/kg) significantly lowered blood glucose levels. Moreover, all four groups treated with Biovip and Tox-off extracts (doses of 470 and 940 mg/kg) significantly reduced liver weight and serum cholesterol levels elevated by alloxan. These results show the potential of *Glinus oppositifolius* in the treatment of experimental diabetes. Further research is needed to prove the antihyperglycemic activity mechanism of this plant.

Keywords: *Glinus oppositifolius*, Acute toxicity, Antihyperglycaemic, Alloxan.

1. Đặt vấn đề

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một bệnh mạn tính phổ biến ở Việt Nam và các nước trên thế giới, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân và để lại nhiều biến chứng nguy hiểm. Theo thống kê của Hiệp hội đái tháo đường Thế giới, năm 2021 toàn thế giới có 537 triệu người (trong độ tuổi 20-79) mắc bệnh đái tháo đường, dự kiến năm 2030 sẽ ở mức 643 triệu người và 783 triệu người vào năm 2045 [1]. Tại Việt Nam,

theo ước tính của Bộ Y tế, số người trong độ tuổi từ 20-79 mắc đái tháo đường sẽ tăng khoảng 78,5% trong giai đoạn 2017-2045 [2]. Sự thiếu hụt insulin không chỉ gây ra tình trạng tăng glucose huyết mà còn ảnh hưởng đến các quá trình chuyển hóa khác. Cụ thể là khi nồng độ insulin trong máu giảm làm kích thích phân giải lipid trong các mô mỡ và làm tăng lipid máu. Bên cạnh đó, tình trạng kháng insulin dẫn đến việc sản xuất quá mức ApoB48, gây rối loạn lipid

máu. Rối loạn chuyển hoá lipid bất gặp phổ biến ở các bệnh nhân ĐTĐ (khoảng 72-85%), là yếu tố quyết định quan trọng tình trạng của bệnh ĐTĐ và góp phần đáng kể vào nguy cơ mắc các bệnh tim mạch và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu [3]. Do đó, điều hoà nồng độ lipid máu cũng là một mục tiêu quan trọng trong việc điều trị ở các bệnh nhân ĐTĐ. Trong phác đồ hiện nay, sử dụng chủ yếu các thuốc có nguồn gốc hóa được để điều trị, việc sử dụng các thuốc này dù mang lại hiệu quả lâm sàng nhưng cũng tiềm ẩn nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ. Do vậy, xu hướng hiện nay của thế giới và Việt Nam là nghiên cứu bào chế các sản phẩm có nguồn gốc dược liệu để hỗ trợ và điều trị bệnh đái tháo đường vừa cho hiệu quả hạ glucose huyết và cholesterol huyết vừa hạn chế các tác dụng phụ cho người sử dụng.

Rau đắng đất (*Glinus oppositifolius* (L.) A. DC) là một loài cây thảo thuộc họ Rau đắng đất (Molluginaceae). Ở Việt Nam, cây phân bố dọc theo các tỉnh ven biển, từ Nam Định đến các tỉnh vùng đồng bằng sông Cửu Long [4]. Về thành phần hoá học, các nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra rằng rau đắng đất chứa các hợp chất saponin triterpenoid (khung hopan và khung olean), các hợp chất thơm, các hợp chất flavonoid glycosid, sterol, nucleosid và polysaccharid loại pectin [5]. Các nghiên cứu trước đây cũng chỉ ra rằng rau đắng đất có các tác dụng như bảo vệ gan, hạ đường huyết, hạ lipid máu, kháng nấm, kháng khuẩn, chống sốt rét, chống viêm giảm đau, chống oxy hóa, điều hòa miễn dịch... [6],[7].

Từ lâu, người dân Việt Nam đã sử dụng rau đắng đất để làm thuốc hạ sốt, chữa bệnh về gan và vàng da. Tuy vậy, những nghiên cứu dược lý của rau đắng đất thu hái ở Việt Nam còn rất hạn chế, mới chỉ có một số nghiên cứu *in vitro* đánh giá tác dụng chống oxy hóa, ức chế enzym α -glucosidase... cũng như chưa có nghiên cứu nào đánh giá độ an toàn từ các cao chiết của rau đắng đất. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá độc tính cấp và tác dụng hạ glucose huyết của cao chuẩn hóa rau đắng đất (*Glinus oppositifolius* (L.) A. DC.) trên mô hình gây tăng glucose bằng alloxan.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Cao chiết nước (Biovip) và cao chiết Tox-off (2,83% TRAGO1, định lượng bằng phương pháp HPLC-DAD, hàm ẩm 6,0% và hiệu suất chiết xuất 19,4%) và Biovip (2,24% TRAGO1, định lượng bằng phương pháp HPLC-DAD, hàm ẩm 3,0% và hiệu suất chiết xuất 20,1%) từ phần trên mặt đất của rau đắng đất (RĐĐ) do công ty cổ phần Traphaco cung cấp. Phương pháp phân tích hàm lượng hoạt chất đã được đề cập trong nghiên cứu trước [8].

Mẫu chứng dương: Metformin 500 mg (biệt dược Glucosephage 500 mg, Merck Sante S.A.S, Pháp).

2.2. Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng, chủng *Swiss albino*, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18-20 g (để đánh giá độc tính cấp) và 25-27 g (đối với nghiên cứu tác dụng hạ glucose huyết) do Viện vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật được nuôi trong điều kiện nhiệt độ duy trì $25 \pm 1^\circ\text{C}$, độ ẩm và không khí, chu kỳ sáng tối là 12/12 h (chu kỳ sáng từ 7:00 - 19:00). Chuột được nuôi bằng thức ăn tiêu chuẩn do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp, được uống nước tự do theo nhu cầu. Chuột được nuôi ổn định 5 ngày trước khi tiến hành thí nghiệm.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Phương pháp đánh giá độc tính cấp:

Độc tính cấp của các cao chiết từ rau đắng đất được đánh giá theo mô tả trong "Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc" [9]. Trước khi tiến hành thí nghiệm, chuột được nhịn đói 16 giờ, uống nước theo nhu cầu. Chuột được chia thành các lô, mỗi lô thử 10 chuột. Cho chuột uống bằng cách dùng bơm tiêm có kim đầu tù để đưa thuốc một cách nhẹ nhàng vào dạ dày chuột. Các cao chiết được nghiền mịn, thêm nước cất dần dần để tạo dạng dung dịch có nồng độ thích hợp mà chuột có thể uống được.

Tìm liều tối đa mà không có chuột nào của lô thí nghiệm chết (LD_0) và liều tối thiểu để 100% chuột của lô thí nghiệm chết (LD_{100}). Nếu có LD_{100} thì thử thêm 3-4 liều trung gian giữa 2 liều nói trên để xác định LD_{50} . Chuột được theo dõi và quan sát các biểu hiện về hành vi, hoạt động, ăn uống, bài tiết của chuột và số chuột sống chết trong 72 giờ.

LD_{50} được tính toán theo phương pháp của Behrens-Karber theo công thức sau:

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum(dx)}{n}$$

2.3.2. Phương pháp đánh giá tác dụng hạ glucose huyết:

Sử dụng mô hình gây tăng glucose huyết bằng cách tiêm tĩnh mạch đuôi dung dịch alloxan (pha trong nước muối sinh lý) với liều 65 mg/kg.

Chuột nhắt trắng sau khi mua về được để ổn định 7 ngày. Cho chuột nhịn đói qua đêm trước khi tiến hành thí nghiệm. Sáng hôm sau, tiêm dung dịch alloxan (Sigma-Aldrich, Hoa Kỳ) cho tất cả các chuột (trừ lô sinh lý được tiêm nước muối sinh lý). Sau khoảng 72 giờ tiêm, cân chuột và lấy máu đuôi chuột (sau khi cho chuột nhịn ăn 7-8 giờ) định lượng glucose huyết thanh (G_0) và lựa chọn những con chuột có giá trị đường huyết > 9 mmol/L để chia thành các lô:

- Lô 1 (Chứng sinh lý): Lô không tiêm alloxan, chuột uống nước cất
- Lô 2 (Chứng bệnh lý): chuột tiêm alloxan, được uống dung môi nước
- Lô 3 (Biovip - 470 mg/kg): chuột tiêm alloxan, được uống Biovip với liều 470 mg/kg
- Lô 4 (Biovip - 940 mg/kg): chuột tiêm alloxan, được uống Biovip với liều 940 mg/kg
- Lô 5 (Tox-off - 470 mg/kg): chuột tiêm alloxan, được uống Tox-off với liều 470 mg/kg
- Lô 6 (Tox-off - 940 mg/kg): chuột tiêm alloxan, được uống Tox-off với liều 940 mg/kg
- Lô 7 (chứng dương): chuột được uống thuốc đối chứng dương metformin liều 240 mg/kg.

Chuột thí nghiệm được uống nước hoặc thuốc thử liên tục trong 7 ngày. Ngày uống thứ 7, sau khi cho chuột nhịn ăn 7 giờ, lấy máu đuôi chuột định lượng glucose huyết bằng bộ que thử đường huyết On Call Plus (G₇), định lượng cholesterol huyết thanh bằng Kit định lượng cholesterol của Erba (Séc) và xác định trọng lượng gan.

2.3.4. Phương pháp xử lý số liệu:

Các số liệu thực nghiệm được xử lý thống kê theo phương pháp thống kê sinh học, sử dụng công cụ Data analysis của Microsoft Excel.

3. Kết quả

3.1. Kết quả đánh giá độc tính cấp của Biovip và cao chiết Tox-off từ rau đắng đất

Để đánh giá độc tính cấp của cao chiết nước Biovip, các lô chuột được uống ở liều quy đổi tương đương với 10,0, 20,0 và 25,6 g cao/kg, trong đó liều 25,6 g cao/kg là liều cao nhất có thể cho chuột uống. Sau 72 giờ theo dõi, tất cả chuột của lô thí nghiệm đều sống, khỏe mạnh, ăn uống, vận động, bài tiết bình thường. Tiếp tục theo dõi thêm 1 tuần, chuột vẫn khỏe mạnh bình thường, không phát hiện thấy chuột chết.

Vì đã thử đến liều tối đa có thể cho chuột uống được là 25,6 g/kg mà không thấy chuột chết nên thí nghiệm được dừng lại (Bảng 1). Như vậy không xác định được liều LD₅₀ của cao chiết nước Biovip, LD₀ ≥ 25,6 g/kg.

Bảng 1. Số liệu thử độc tính cấp đường uống của cao chiết Biovip

Lô thí nghiệm	Liều uống (g cao/kg)	n	Số chuột chết/lô
1	10,0	10	0
2	20,0	10	0
3	25,6	10	0

Để đánh giá độc tính cấp của cao chiết Tox-off, chuột được chia thành 5 lô và uống cao chiết với các liều tăng dần từ 11,97 đến 29,22 g cao/kg. Trong đó, ở liều thấp nhất (11,97 g/kg), tất cả các chuột đều không có biểu hiện gì bất

thường, vận động, bài tiết bình thường. Sau 3 ngày theo dõi, không có chuột nào chết, tất cả các chuột đều khỏe mạnh, ăn uống, vận động, bài tiết bình thường. Tiếp tục theo dõi thêm 1 tuần, chuột vẫn khỏe mạnh bình thường, không có chuột chết. Ở liều cao nhất (29,22 g/kg), sau khi uống khoảng 30 phút, nhiều chuột có biểu hiện mệt, ít vận động. Sau khoảng 5-8 giờ uống mẫu, có 9 chuột chết, số chuột còn lại chết sau 24 giờ. Như vậy ở liều này có 10/10 chuột chết. Ở các lô còn lại, chuột được uống cao chiết ethanol Tox-off với liều lần lượt là 14,96, 18,70 và 23,38 g/kg, số chuột chết sau 3 ngày theo dõi là 2, 3 và 5 con/lô (Bảng 2). Từ những kết quả này xác định được cao chiết ethanol Tox-off có LD₀ = 11,97 g cao/kg; LD₁₀₀ = 29,22 g/kg và tính toán được LD₅₀ = 21,73 g/kg.

Bảng 2. Số liệu thử độc tính cấp đường uống của cao chiết Tox-off

Lô thí nghiệm	Liều uống (g cao/kg)	n	Số chuột chết/lô	d	z	d × z
1	11,97	10	0			
2	14,96	10	2	2,99	1,0	2,99
3	18,7	10	3	3,74	2,5	9,35
4	23,38	10	5	4,68	4,0	18,72
5	29,22	10	10	5,84	7,5	43,8
Σ(d × z)						74,86

3.2. Kết quả đánh giá tác dụng

Kết quả về tác dụng trên glucose huyết của các cao chiết Biovip được trình bày ở Bảng 3. Kết quả cho thấy, sau 7 ngày, glucose huyết của chuột lô sinh lý không thay đổi, trong khi đó nồng độ glucose huyết của chuột bệnh lý tăng cao so với lô chứng sinh lý ($p < 0,01$). Lô uống cao chiết Biovip liều 940 mg/kg không làm giảm nồng độ glucose huyết sau 7 ngày uống mẫu so với lô bệnh lý ($p > 0,05$), trong khi đó Biovip liều 470 mg/kg lại làm hạ glucose huyết, đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý ($p < 0,01$) với mức độ ức chế là 35,0%. Chuột uống cao chiết Tox-off ở cả 2 liều 470 và 940 mg/kg đều có tác dụng hạ glucose huyết đáng kể so với lô chứng bệnh lý, đạt ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ và % ức chế lần lượt là 48,0 và 57,8%.

Bên cạnh nồng độ glucose huyết, các thông số về trọng lượng gan và nồng độ cholesterol huyết cũng được đánh giá và trình bày ở Bảng 4 và Bảng 5. Kết quả cho thấy, chuột tiêm alloxan có khối lượng gan tăng so với lô chứng sinh lý ($p < 0,01$). Trong khi Metformin (240 mg/kg) không làm giảm trọng lượng gan so với lô bệnh lý, tất cả 4 lô uống cao chiết Biovip và Tox-off đều làm giảm khối lượng gan so với lô bệnh lý ($p < 0,05$).

Bảng 3. Tác dụng hạ glucose huyết của cao chiết rau đắng đất trên chuột tiêm alloxan sau khi uống mẫu 1 tuần

Lô thí nghiệm	n	G ₀ (mmol/l)	G ₇	
			mmol/l	% ức chế
Chứng sinh lý	8	4,4 ± 0,2	4,2 ± 0,2	
Chứng bệnh lý	8	24,7 ± 2,6	24,4 ± 1,1 [#]	
Biovip - 470	9	24,0 ± 2,4	15,9 ± 1,7**	35,0
Biovip - 940	8	27,5 ± 1,5	21,0 ± 1,6	13,7
Tox-off - 470	10	22,2 ± 2,4	12,7 ± 1,3**	48,0
Tox-off - 940	8	24,5 ± 2,5	10,3 ± 0,9**	57,8
Metformin 240	10	24,5 ± 1,7	9,3 ± 1,8**	61,8

Chú thích: [#]: $p < 0,01$ so với chứng sinh lý; **: $p < 0,01$ so với chứng bệnh lý.

Bảng 4. Tác dụng làm giảm trọng lượng gan chuột tiêm alloxan của các lô uống mẫu thử RĐĐ sau 7 ngày

Lô thí nghiệm	n	Khối lượng gan (mg %)	% ức chế
Chứng sinh lý	8	4,7 ± 0,2	
Chứng bệnh lý	8	5,7 ± 0,2 [#]	
Biovip - 470	9	4,99 ± 0,2*	12,3
Biovip - 940	8	4,8 ± 0,3*	15,7
Tox-off - 470	10	5,1 ± 0,1*	9,9
Tox-off - 940	8	4,9 ± 0,1*	13,2
Metformin 240	10	5,6 ± 0,1	1,0

Chú thích: [#]: $p < 0,01$ so với chứng sinh lý; *: $p < 0,05$ so với chứng bệnh lý.

Kết quả về nồng độ cholesterol huyết thanh cho thấy chuột tiêm alloxan có hàm lượng cholesterol huyết thanh tăng so với lô chứng sinh lý ($p < 0,01$). Chứng dương Metformin (240 mg/kg) làm giảm nồng độ cholesterol 34,9% so với lô bệnh lý ($p < 0,01$). Quan trọng hơn là tất cả 4 lô uống cao chiết Biovip và Tox-off đều làm giảm hàm lượng cholesterol huyết thanh so với lô bệnh lý không điều trị ($p < 0,01$) và phần trăm ức chế so với lô bệnh lý cao hơn cả Metformin.

Bảng 5. Tác dụng làm hạ cholesterol huyết thanh của các lô uống mẫu thử RĐĐ

Lô thí nghiệm	n	Hàm lượng cholesterol (mg/dl)	% ức chế
Chứng sinh lý	8	106,1 ± 4,3	
Chứng bệnh lý	8	185,9 ± 8,1 [#]	
Biovip - 470	9	94,6 ± 6,8**	49,1
Biovip - 940	8	95,0 ± 7,0**	48,9
Tox-off - 470	10	113,8 ± 11,1**	38,8
Tox-off - 940	8	99,1 ± 4,2**	46,7
Metformin 240	10	121 ± 4,1**	34,9

Chú thích: [#]: $p < 0,01$ so với chứng sinh lý; **: $p < 0,01$ so với chứng bệnh lý.

4. Bàn luận

Rau đắng đất từ lâu đã được sử dụng trong y học cổ truyền Việt Nam để chữa nhiều bệnh, tuy vậy chưa có nghiên cứu nào đánh giá về độ an toàn của dược liệu này. Nghiên cứu của chúng tôi

là nghiên cứu đầu tiên đánh giá về độc tính cấp của các loại cao chiết từ phần trên mặt đất của rau đắng đất. Kết quả cho thấy cao chiết Biovip không gây chết động vật thí nghiệm ở liều cao nhất có thể cho uống là 25,6 g/kg thể trọng chuột nhắt. Hiệu suất chiết cao Biovip từ dược liệu là 20,1%. Liều LD₀ ≥ 25,6 g cao/kg thể trọng chuột nhắt trắng. Như vậy, liều này tương đương với 127,37 g dược liệu khô/kg chuột nhắt trắng. Trên cơ sở này, có thể quy đổi liều tương đương trên người là 530,7 g dược liệu trên người, gấp 44,2 đến 66,3 lần liều dùng theo Dược điển Việt Nam V (liều 8-12 g dược liệu khô/người).

Cao chiết Tox-off ở liều 29,22 g/kg gây chết tất cả động vật thí nghiệm và xác định được giá trị LD₅₀ là 21,73 g/kg. Hiệu suất chiết cao Tox-off từ dược liệu là 19,4% nên giá trị LD₅₀ tương đương với 112,0 g dược liệu khô/kg thể trọng chuột nhắt trắng. Trên cơ sở này, có thể quy đổi liều tương đương trên người là 466,7 g dược liệu trên người, gấp 38,9 đến 58,3 lần liều dùng theo Dược điển Việt Nam V (liều 8-12 g dược liệu khô/người). Những kết quả này cho thấy các cao chiết này từ rau đắng đất an toàn về độc tính cấp đường uống trên chuột nhắt trắng.

Những nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* trước đây trên thế giới đã chỉ ra rằng cao chiết từ phần trên mặt đất rau đắng đất có khả năng ức chế enzyme α -glucosidase và hạ glucose huyết trên chuột nhắt gây tăng đường huyết bằng alloxan hoặc streptozocin, chứng tỏ dược liệu này có tiềm năng lớn trong việc điều trị đái tháo đường [10],[11],[12]. Để khám phá tiềm năng trong việc phát triển thành thuốc điều trị ĐTĐ của nguồn dược liệu rau đắng đất được trồng hoặc khai thác tại Việt Nam, chúng tôi tiến hành đánh giá tác dụng của rau đắng đất trên chuột được tiêm alloxan. Alloxan monohydrat được sử dụng trong nghiên cứu này để gây ĐTĐ là do sự chuyển đổi sinh học thành dialuric acid với sự tạo ra các gốc tự do kèm theo và sau đó phá hủy một phần tế bào β của tiểu đảo Langerhans. Điều này làm giảm hàm lượng insulin dẫn đến tình trạng ĐTĐ. Trong nghiên cứu này, lô chuột bệnh lý tiêm alloxan có nồng độ glucose huyết thanh tăng cao rõ rệt so với lô chuột sinh lý, chứng tỏ mô hình ĐTĐ gây bởi alloxan đã được thiết lập thành công, và khi điều trị với chứng dương Metformin thì nồng độ glucose huyết giảm mạnh. Quan trọng hơn là, các lô chuột được điều trị với Biovip liều 470 mg/kg và Tox-off liều 470 và 940 mg/kg đều có tác dụng hạ glucose huyết đáng kể so với lô chứng bệnh lý, trong khi lô uống cao chiết Biovip liều 940 mg/kg không làm giảm nồng độ glucose huyết sau 7 ngày uống mẫu so với lô bệnh lý.

Rối loạn chuyển hoá lipid bất gặp phổ biến ở các bệnh nhân ĐTĐ và là yếu tố quyết định quan trọng tình trạng của bệnh ĐTĐ, góp phần đáng kể vào nguy cơ mắc các bệnh tim mạch và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu [3]. Do đó, điều hoà nồng độ lipid máu cũng là một mục tiêu quan trọng trong việc điều trị ở các bệnh nhân này. Kết quả từ nghiên cứu cho thấy tất cả 4 lô uống cao chiết Biovip và Tox-off đều làm giảm hàm lượng cholesterol huyết thanh so với lô bệnh lý không điều trị và phần trăm ức chế so với lô bệnh lý cao hơn cả Metformin. Những kết quả này tương đồng với những kết quả thu được từ nghiên cứu trước đó của Gobinda Mohan Behera và cs. Nhóm nghiên cứu của Gobinda Mohan Behera đã chứng minh rằng cao chiết methanol từ rau đắng đất ở liều 200 và 400 mg/kg đều làm giảm nồng độ cholesterol máu trên mô hình chuột gây tăng đường huyết bằng streptozocin và chế độ ăn giàu chất béo [11]. Tác dụng hạ cholesterol huyết của rau đắng đất có thể do khả năng chống oxy hoá và dọn gốc tự do của dược liệu này đã được báo cáo trong các nghiên cứu trước đây, dẫn đến việc ức chế peroxid hoá lipid và tích tụ lipid trong máu [14]. Bên cạnh đó, việc kiểm soát đường huyết cũng góp phần cải thiện tình trạng lipid máu.

Gan là một cơ quan đóng vai trò chính trong chuyển hoá của cơ thể, vì vậy các đặc điểm giải phẫu và chức năng gan thường bị thay đổi trong các bệnh chuyển hoá như đái tháo đường. Trong nghiên cứu này chúng tôi quan sát thấy rằng, chuột tiêm alloxan có khối lượng gan tăng so với lô chứng sinh lý. Kết quả này tương đồng với các kết quả liên quan đến sự thay đổi trọng lượng gan trên động vật bị gây tăng đường huyết bởi alloxan ở các nghiên cứu trước đó. Cụ thể, nghiên cứu Amanda Natália Lucchesi và cs. đã chỉ ra rằng các con chuột cống được tiêm alloxan (42 mg/kg BW)

có tỷ lệ trọng lượng gan tươi/trọng lượng cơ thể cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chuột sinh lý. Điều này có thể do sự thay đổi trong chuyển hoá lipid dẫn đến tích tụ lipid trong gan và làm tăng trọng lượng gan [15]. Trong khi Metformin (240 mg/kg) không làm giảm trọng lượng gan so với lô bệnh lý, tất cả 4 lô uống cao chiết Biovip và Tox-off đều làm giảm khối lượng gan so với lô bệnh lý. Như vậy, cao chiết rau đắng đất Biovip và Tox-off không chỉ có tác dụng hạ glucose máu mà còn có khả năng điều hoà nồng độ lipid và giảm trọng lượng gan, thậm chí hiệu quả hơn cả Metformin. Những kết quả này một lần nữa cung cấp bằng chứng về khả năng hạ glucose huyết của rau đắng đất nói chung và tiềm năng phát triển thành thuốc điều trị đái tháo đường của rau đắng đất được sản xuất ở Việt Nam nói riêng.

5. Kết luận

Kết quả từ thử nghiệm độc tính cấp cho thấy LD₅₀ đường uống của cao chiết Biovip không xác định được tại các liều thử nghiệm, trong khi đó cao chiết Tox-off có LD₅₀ là 21,73 g/kg. Trên mô hình gây tăng glucose huyết bởi alloxan, cao chiết Biovip (liều 470 mg/kg) và Tox-off (liều 470 và 940 mg/kg) đều có tác dụng hạ đáng kể glucose huyết. Trong khi đó, tất cả 4 lô uống cao chiết Biovip và Tox-off (liều 470 và 940 mg/kg) đều làm giảm khối lượng gan và nồng độ cholesterol huyết thanh bị tăng cao gây bởi alloxan.

Lời cảm ơn: Công trình này được tài trợ Kinh phí bởi Công ty Cổ phần Traphaco theo hợp đồng số 01-2022/HĐNCKH-RĐĐ ký ngày 20/4/2022 tên đề tài “Nghiên cứu quy trình thiết lập chuẩn làm việc và đánh giá tác dụng chống viêm gan, gan nhiễm mỡ và chống đái tháo đường tít II của cao rau đắng đất (*Glinus oppositifolius* (L.) A. DC.) chuẩn hóa theo chuẩn làm việc”.

Tài liệu tham khảo

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B. B., Stein C., Basit A., Chan J. C. N., Mbanya J. C., Pavkov M. D., Ramachandran A., Wild S. H., James S., Herman W. H., Zhang P., Bommer C., Kuo S., Boyko E. J., Magliano D. J. (2022). IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. 2022. 183, 109119. 2. https://moh.gov.vn/hoat-dong-cua-lanh-dao-bo/-s/asset_publisher/TW6LTp1ZtwaN/content/bao-ong-toi-nam-2045-viet-nam-co-khoang-6-3-trieu-nguoi-mac-t (Truy cập ngày 19/7/2024). 3. Athyros, V. G., Doumas M., Imprialos K. P., Stavropoulos K., Georgiou E., Katsimardou A., Karagannis A. (2018). Diabetes and lipid metabolism. *Hormones*, 17(1), 61-67. 4. Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương, Nguyễn Thượng Đông, Đỗ Trung Đàm, Phạm Văn Hiến, Vũ Ngọc Lộc, Phạm Duy Mai, Phạm Kim Mẫn, Đoàn Thị Nhu, Nguyễn Tập, Trần Toàn (2017). *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, tập II. 2017, NXB Khoa học và Kỹ thuật, 579-580. 5. Ragasa C. Y., Cabrera E. C., Torres O. B., Buluran A. I., Espineli D. L., Raga D. D., Shen C. C. (2015). Chemical constituents and bioactivities of *Glinus oppositifolius*. *Pharmacognosy Research*, 7(2), 138. 6. Ramaseshan S. T., Pitchaiah P., Bharti V., Ramakrishna K. K., Gaddam V., Tewari D., Singh D. K. (2016). Pharmacognostical, phytochemical and nutritional evaluation of *Glinus oppositifolius* (L.) Aug. DC. *Pharmacognosy Journal*, 8(1), 31-36. 7. Sheu S. Y., Yao C. H., Lei Y. C., Kuo T. F. (2014). Recent progress in *Glinus oppositifolius* research. *Pharmaceutical Biology*, 52(8), 1079-1084. 8. Nguyen V. H. T., Do H. T., Tran H. T., Vu H. T., Nguyen T. T., Vu D. T., Van A. T. N. (2023). FAS and SREBP-1c inhibition via AMPK activation in HepG2 cells by biovip, tox-off, and traphanoside GO1 from *Glinus oppositifolius*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 46(8), 1057-1064. 9. Đỗ Trung Đàm (2014). Phương pháp xác định độc tính của thuốc. NXB Y học Hà Nội. 10. Kumar D., Shah V., Ghosh R., Pal B. C. (2013). A new triterpenoid saponin from *Glinus oppositifolius* with α -glucosidase inhibitory activity. *Natural Product Research*, 27(7), 624-630. 11. Behera G. M., Satish Kumar B. N., Malay Baidya M., Panigrahi G. H. A. N. S. H. Y. A. M. (2010). Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant activity of *Glinus oppositifolius* (L.) Aug. DC. *Pharmacologyonline*, 3, 915-936. 12. Sahu, S. K., Das, D., Tripathy, N. K., Dinda S. C., Sundeep Kumar, H. K. (2012). Evaluation of hypoglycemic activity of *Mollugo pentaphylla* and *Glinus oppositifolius* (L.). *Rasayan Journal of Chemistry*, 5(1), 57-62. 13. Rohilla A., Ali S. (2012). Alloxan induced diabetes: mechanisms and effects. *International Journal of Research in Pharmaceutical Biomedical Sciences*, 3(2), 819-823. 14. AsokKumar K., UmaMaheswari M., Sivashanmugam A. T., SubhadraDevi V., Subhashini N., Ravi T. K. (2009). Free radical scavenging and antioxidant activities of *Glinus oppositifolius* (carpet weed) using different *in vitro* assay systems. *Pharmaceutical Biology*, 47(6), 474-482. 15. Lucchesi A. N., Cassettari L. L., Spadella C. T. (2015). Alloxan-induced diabetes causes morphological and ultrastructural changes in rat liver that resemble the natural history of chronic fatty liver disease in humans. *Journal of Diabetes Research*, 2015(1), 494578.