

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM**



**NGUYỄN THỊ HƯƠNG LAN**

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG HẠ GLUCOSE MÁU CỦA  
BÀI THUỐC “GIÁNG ĐƯỜNG THÔNG LẠC HV”  
TRÊN MÔ HÌNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2  
THỰC NGHIỆM**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI- 2023**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM**



**NGUYỄN THỊ HƯƠNG LAN**

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG HẠ GLUCOSE MÁU CỦA  
BÀI THUỐC “GIÁNG ĐƯỜNG THÔNG LẠC HV”  
TRÊN MÔ HÌNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2  
THỰC NGHIỆM**

**Chuyên ngành: Y học cổ truyền**

**Mã số : 8720115**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

- 1. PGS.TS. Trần Thị Thu Vân**
- 2. TS. Nguyễn Trường Nam**

**HÀ NỘI - 2023**

## LỜI CẢM ƠN

Hoàn thành luận văn này, với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn đến Đảng ủy, Ban Giám hiệu Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, Phòng đào tạo Sau Đại học và các Thầy Cô trong Học viện đã tạo điều kiện và tận tình giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS.TS Trần Thị Thu Vân, Phụ trách Bộ môn Phương tễ - Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam kiêm Phó trưởng khoa Nội tiết, Bệnh viện Tuệ Tĩnh và TS. Nguyễn Trường Nam là những người Thầy đã hướng dẫn trực tiếp luôn theo sát, thường xuyên giúp đỡ, cho tôi nhiều ý kiến quý báu, sát thực trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn các Thầy, Cô trong Hội đồng đã đóng góp cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình hoàn thiện luận văn.

Tôi vô cùng biết ơn gia đình, bạn bè, anh chị em đồng nghiệp và tập thể học viên lớp Cao học khóa 14 đã động viên, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận văn.

Xin trân trọng cảm ơn !

*Hà Nội, ngày 25 tháng 12 năm 2023*

**Học viên**

**Nguyễn Thị Hương Lan**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Hương Lan, học viên lớp Cao học khóa 14 chuyên ngành Y học cổ truyền, 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 PGS.TS.Trần Thị Thu Vân và TS. Nguyễn Trường Nam.
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 25 tháng 12 năm 2023*

**Người viết cam đoan**

**Nguyễn Thị Hương Lan**

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....</b>	<b>3</b>
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 ĐTĐ type 2.....	3
1.1.4. Chẩn đoán.....	5
1.1.5. Điều trị ĐTĐ type 2 .....	7
1.2. Tổng quan bệnh lý ĐTĐ 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. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh theo Y học cổ truyền.....	12
1.2.3. Phân thể lâm sàng và điều trị theo Y học cổ truyền.....	13
1.3. Tổng quan về một số mô hình gây ĐTĐ type 2 .....	14
1.4. Tổng quan về bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” .....	16
1.4.1. Xuất xứ.....	16
1.4.2. Thành phần .....	17
1.4.3. Công năng, chủ trị .....	17
1.5. Một số nghiên cứu về vị thuốc, bài thuốc Y học cổ truyền có tác dụng hạ đường huyết .....	17
1.5.1. Thế giới.....	17
1.5.2. Việt Nam.....	21
<b>CHƯƠNG 2. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>25</b>
2.1. Chất liệu nghiên cứu .....	25
2.1.1. Thuốc nghiên cứu .....	25
2.1.2. Thuốc và hóa chất sử dụng trong nghiên cứu .....	26
2.1.3. Thuốc tham chiếu .....	26

2.1.4. Trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu.....	26
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	27
2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	28
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	28
2.3.2. Quy trình nghiên cứu .....	28
2.3.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu.....	28
2.3.4. Một số kỹ thuật thực hiện trên thực nghiệm .....	29
2.4. Địa điểm nghiên cứu.....	30
2.5. Thời gian nghiên cứu.....	30
2.6. Xử lý số liệu.....	30
2.7. Đạo đức nghiên cứu .....	31
2.8 Sai số và biện pháp khống chế sai số.....	31
<b>CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>33</b>
3.1. Đánh giá tác dụng của bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” trên thể trạng và mô học tuyến tụy chuột cống gây đái tháo đường type 2.....	33
3.2. Kết quả đánh giá tác dụng của bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” lên chỉ số glucose máu chuột cống gây đái tháo đường type 2 .....	38
<b>CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....</b>	<b>46</b>
4.1. Bàn luận về lựa chọn mô hình ĐTĐ type 2 .....	46
4.2. Bàn luận về tác dụng của bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” trên thể trạng và mô bệnh học tuyến tụy của chuột cống gây đái tháo đường type 2 .....	48
4.3. Bàn luận về tác dụng của bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” lên chỉ số glucose máu chuột cống gây đái tháo đường type 2.....	50
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>58</b>
<b>KHUYẾN NGHỊ.....</b>	<b>59</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

<b>Viết tắt</b>	<b>Tiếng Việt</b>	<b>Tiếng Anh</b>
ADA	Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ	American Diabetes Association
BCTKNV	Biến chứng thần kinh ngoại vi	
BL	Bệnh lý	
D <sub>0</sub> , D <sub>7</sub> , D <sub>14</sub> , D <sub>21</sub> , D <sub>28</sub> , D <sub>35</sub>	Ngày thứ 1, 7, 14, 21, 28, 35	
ĐTĐ	Đái tháo đường	
GĐTLHV	Giáng đường thông lạc HV	
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
NC	Nghiên cứu	
PPG	Đường huyết sau ăn	Prolonged postprandial glyceimic
SL	Sinh lý	
STZ		Streptozotocin
UKST	Test sàng lọc của Vương quốc Anh	United Kingdom Screening Test
YHCT	Y học cổ truyền	
YHHĐ	Y học hiện đại	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Các loại Insulin ở Việt Nam .....	12
Bảng 2.1. Bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” .....	25
Bảng 3.1. Kết quả đánh giá cân nặng của chuột .....	33
Bảng 3.2. Kết quả đánh giá lượng thức ăn tiêu thụ của chuột .....	34
Bảng 3.3. Phân trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể. ....	35
Bảng 3.4. Kết quả đánh giá glucose máu lúc đói của chuột .....	38
Bảng 3.5. Kết quả đánh giá chỉ số glucose máu sau ăn 2h .....	40
Bảng 3.6. Kết quả đánh giá mức tăng glucose máu sau ăn 2h.....	41
Bảng 3.7. Kết quả đánh giá chỉ số nồng độ glucose máu sau uống sucrose của chuột vào ngày thứ 35 .....	43
Bảng 3.8. Kết quả đánh giá hiệu số chỉ số glucose máu trước và sau uống sucrose của chuột vào ngày thứ 35 .....	44
Bảng 3.9. Diện tích dưới đường cong đánh giá mức tăng glucose máu sau uống sucrose của chuột vào ngày thứ 35. ....	45



## **DANH MỤC SƠ ĐỒ**

Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu .....	32
---------------------------------------	----

## **DANH MỤC HÌNH**

Hình 2.1. Động vật nghiên cứu .....	27
Hình 3.1. Mô bệnh học tụy nhuộm HE. ....	37

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một bệnh mạn tính xảy ra khi tuyến tụy không sản xuất đủ Insulin hoặc cơ thể không sử dụng Insulin một cách hiệu quả. Tình trạng tăng glucose máu kéo dài dẫn đến những rối loạn chuyển hóa, gây nên những biến chứng mạn tính nguy hiểm, dẫn đến tử vong ở bệnh nhân đái tháo đường [1].

Năm 2021, trên toàn cầu, ước tính có khoảng 537 triệu người bị ảnh hưởng bởi đái tháo đường type 2, con số này dự kiến sẽ lên tới 643 triệu người vào năm 2030 và 783 triệu người vào năm 2045. Tại Việt Nam, năm 2021 có tới 3.994 triệu người mắc ĐTĐ, ước tính tăng lên 4.961 triệu người vào năm 2030 [2]. ĐTĐ là gánh nặng cho toàn xã hội, kéo theo nhiều rủi ro cho nền kinh tế, cho hệ thống y tế, cho nhân viên y tế và cho cả bệnh nhân cùng gia đình của họ.

Y học hiện đại (YHHĐ) hiện nay điều trị theo cơ chế bệnh sinh, sử dụng các nhóm thuốc như: Biguanide, Sulfonylurea, Thiazolinedione,...[3], [4]. Tuy có nhiều ưu điểm trong việc điều trị như sử dụng tiện lợi, kiểm soát đường huyết nhanh chóng, nhưng có những trường hợp phải sử dụng kết hợp 2 đến 3 nhóm thuốc hạ đường huyết để điều trị, mặt khác thuốc còn tương đối nhiều tác dụng phụ không mong muốn như: buồn nôn, mệt mỏi, rối loạn tiêu hóa, ảnh hưởng đến chức năng gan, thận...[5], [6]. Do vậy, các thuốc điều trị nhằm kiểm soát glucose máu, có thể giảm thiểu nguy cơ tiến triển của các biến chứng, hạn chế tác dụng phụ của thuốc trở thành vấn đề rất được quan tâm hiện nay.

Theo y học cổ truyền (YHCT), bệnh ĐTĐ thuộc phạm vi chứng Tiêu khát và có nhiều vị thuốc, bài thuốc có hiệu quả trong điều trị chứng này trên cả thực nghiệm và lâm sàng [7]. Tuy nhiên, để vận dụng rộng rãi những bài

thuốc kinh nghiệm hiệu quả trong quá trình điều trị lâm sàng cần phải chứng minh trên cơ sở khoa học, qua những nghiên cứu của YHHD, từ đó có thể khẳng định tính an toàn, tác dụng thực sự của bài thuốc là điều thực sự cần thiết.

“Giáng đường thông lạc HV” là bài thuốc nghiệm phương của PGS.TS Trần Thị Thu Vân đã được sử dụng nhiều năm tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh, bài thuốc đã được thử nghiệm độc tính cấp (Phụ lục 1) và đã có những nghiên cứu lâm sàng chứng minh kết quả tốt trong việc cải thiện các triệu chứng do bệnh lý ĐTĐ biến chứng thần kinh ngoại vi (BCTKNV) gây nên như tê bì, dị cảm, đau,... và tác dụng ổn định đường huyết [8], [9]. “Giáng đường thông lạc HV” dựa trên cơ sở pháp điều trị là hoạt huyết khứ ứ, thông kinh lạc để điều trị những triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 và những biến chứng ngoại vi hay gặp, nhưng hiện nay chưa có nghiên cứu khoa học độc lập để chứng minh cơ chế và tác dụng hạ đường huyết của bài thuốc.

Với mục đích chứng minh tác dụng hạ đường huyết của bài thuốc, phát huy những tinh hoa của YHCT dưới ánh sáng của YHHD, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu của bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” trên mô hình Đái tháo đường type 2 thực nghiệm”** với hai mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá tác dụng của bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” trên thể trạng và mô học tuyến tụy chuột cống gây đái tháo đường type 2.*
- 2. Đánh giá tác dụng của bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” lên chỉ số glucose máu chuột cống gây đái tháo đường type 2.*

## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. Tổng quan đái tháo đường theo y học hiện đại

##### 1.1.1. Định nghĩa

Đái tháo đường là bệnh rối loạn chuyển hóa có đặc điểm tăng glucose huyết mạn tính do khiếm khuyết về tiết Insulin, về tác động của Insulin, hoặc cả hai. Tăng glucose máu mạn tính trong thời gian dài gây nên những rối loạn chuyển hóa carbohydrat, protide, lipide, gây tổn thương nhiều cơ quan khác nhau, đặc biệt ở tim và mạch máu, thận, mắt, thần kinh [10].

##### 1.1.2. Phân loại đái tháo đường

**Đái tháo đường type 1:** Do sự phá hủy tế bào  $\beta$  của tụy, dẫn đến thiếu hụt Insulin tuyệt đối [10].

**Đái tháo đường type 2:** Do giảm chức năng của tế bào beta tụy tiến triển trên nền tảng đề kháng Insulin [10].

**Đái tháo đường thai kỳ:** Là ĐTD được chẩn đoán trong ba tháng giữa hoặc ba tháng cuối của thai kỳ và không có bằng chứng về ĐTD type 1, type 2 trước đó [10].

**Các loại ĐTD đặc biệt** do các nguyên nhân khác như: ĐTD sơ sinh hoặc ĐTD do sử dụng thuốc và hóa chất như Glucocorticoid, điều trị HIV/AIDS hoặc sau cấy ghép mô...[10].

##### 1.1.3. Cơ chế bệnh sinh ĐTD type 2

ĐTD type 2 là bệnh không đồng nhất, không là một bệnh duy nhất, là một tập hợp các hội chứng khác nhau. Bệnh có những bất thường quan trọng về sự tiết và về tác dụng của Insulin [11]. Cơ chế bệnh sinh ĐTD type 2 liên quan đến sự thiếu hụt Insulin tương đối, chủ yếu là do rối loạn tiết Insulin và hiện tượng kháng Insulin. Trong đó rối loạn tiết Insulin và kháng Insulin có

liên quan mật thiết với nhau và đều xảy ra trước khi xuất hiện các biểu hiện lâm sàng của ĐTĐ (giai đoạn tiền ĐTĐ) [11], [12]. Ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 không thừa cân biểu hiện giảm Insulin là chính, ngược lại ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 có kèm béo phì tình trạng kháng Insulin là chính.

Đa số bệnh nhân béo phì hoặc thừa cân, béo phì vùng bụng 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  $\beta$  bù trừ và tăng tiết Insulin trong máu, nếu tình trạng đề kháng Insulin kéo dài hoặc nặng dần, tế bào  $\beta$  sẽ không tiết đủ Insulin làm xuất hiện ĐTĐ type 2 trên lâm sàng [13]. Tình trạng đề kháng Insulin có thể cải thiện khi giảm cân, hoặc dùng một số thuốc nhưng không hoàn toàn trở lại bình thường.

**\* Rối loạn tiết Insulin:**

Do tế bào  $\beta$  của tuyến tụy bị rối loạn về khả năng sản xuất Insulin bình thường về mặt số lượng cũng như chất lượng để đảm bảo cho 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 tiết Insulin [11].

Ở người bình thường, khi 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. Nếu glucose máu vẫn tiếp tục tăng thì ở giai đoạn sau tiết Insulin đáp ứng với glucose sẽ giảm sút. Thiếu hụt Insulin điển hình xảy ra sau một giai đoạn tăng Insulin máu nhằm bù trừ cho tình trạng kháng Insulin.

Suy các tế bào  $\beta$  dẫn tới tiến triển bệnh theo thời gian, bệnh nhân cần phải điều trị phối hợp thuốc, thậm chí bao gồm điều trị bằng Insulin. Thiếu hụt Insulin bao gồm tình trạng khiếm khuyết khởi đầu trong tiết Insulin, là tình trạng mất phóng thích pha đầu và mất dạng tiết dao động của Insulin [14].

Thiếu hụt Insulin được thấy ở hầu hết các đối tượng bị ĐTĐ type 2 và tăng glucose máu xảy ra khi khả năng bài xuất Insulin của các tế bào  $\beta$  của tụy không đáp ứng thỏa đáng nhu cầu chuyển hóa. Ngộ độc glucose, tăng acid béo tự do mạn tính, ... có vai trò tham gia vào quá trình gây rối loạn bài tiết Insulin.

#### **\* Sự đề kháng Insulin**

Tình trạng kháng Insulin xuất hiện ở hầu hết các bệnh nhân ĐTĐ type 2 và tăng glucose máu xảy ra khi khả năng bài xuất Insulin của các tế bào  $\beta$  của tụy không đáp ứng thỏa đáng nhu cầu chuyển hóa. Tình trạng kháng Insulin tương đối ổn định ở những người trưởng thành không có tình trạng tăng cân. Kháng Insulin đặc trưng bởi tình trạng tổng số Insulin bình thường không đủ để gây ra đáp ứng Insulin từ các tế bào mỡ, cơ và tế bào gan và dẫn tới hậu quả của sự đề kháng Insulin:

- + Giảm tích trữ glucose ở gan.
- + Giảm hấp thu glucose ở cơ.
- + Tăng acid béo tự do trong huyết tương [11], [14].

### **1.1.4. Chẩn đoán**

#### **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 ĐTĐ type 2 của Bộ y tế ban hành năm 2020, dựa vào 1 trong 4 tiêu chuẩn sau đây [10], [15]:

a, Glucose huyết tương lúc đói (fasting plasma glucose: FPG)  $\geq 126$  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  $\geq 200$  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  $\geq 200$  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 [10].

#### 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 (5,6mmol/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 (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].

### **1.1.5. Điều trị ĐTĐ type 2**

#### **1.1.5.1. Mục tiêu điều trị ĐTĐ 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 (70-130mg/dL)\*

- Glucose máu sau ăn 2 giờ <10mmol/l (<180mg/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 [10], [12], [15].



### 1.1.5.2. Thuốc điều trị ĐTĐ type 2

#### a) Thuốc làm tăng tiết Insulin

##### \* *Sulfonylureas*

- Cơ chế tác dụng: Làm tăng tiết Insulin từ tế bào  $\beta$  của tiểu đảo tụy.
- Hiệu quả điều trị phụ thuộc vào chức năng của tế bào  $\beta$  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 [17].

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% [18].
- 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 [14].

## **b) 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% [18].

- 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 [14].

- 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. Hiện nay có các thuốc kết hợp như: Metaglip (Metformin HCl/ Glipizide); ActosPlus Met (Metformin HCl/ Pioglitazon); PrandiMet (Metformin HCl/ Repaglinide); Avadamet (Metformin HCl/ Rosiglitazone melete); Janumet (Metformin HCl/ Sitagliptin).

\* **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 [14].

- Hiệu quả điều trị: Giảm HbA1c từ 0,5 – 0,8 % [18].

- 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 [19].

### c) Nhóm ức chế men $\alpha$ -glucosidase

- Cơ chế tác dụng: Ức chế men  $\alpha$ -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 % [18].

- Chỉ định: Tăng glucose máu sau ăn.

- Tác dụng phụ: buồn nôn, đầy chướng, cảm giác mót đi ngoài, ỉa chảy [14].

Một số biệt dược Acarbose (Glucobay 50mg); Miglitol (Glyset 25/50mg); Voglibose (Basen 0,2mg).

### 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:

+ Exenatid (Byeta dạng bút tiêm), tiêm dưới da 5-10  $\mu$ g/ ngày, 2 lần/ ngày, trước ăn 60 phút. Thuốc có thể gây buồn nôn, nôn.

+ Liraglutis (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 [14].

#### \* 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.

#### e) Đồng đẳng amylin

- Cơ chế tác dụng: Giảm glucose máu sau ăn do ức chế tiết glucagon, làm chậm trống dạ dày, chóng no, tăng cường GLP (Glucose like peptid).
- Hiệu quả điều trị: Làm giảm HbA1c từ 0,5-0,7% [18].
- Tác dụng phụ: Buồn nôn, nôn, chán ăn, đau đầu [14].

#### f) Thuốc ức chế đồng vận chuyển Na<sup>+</sup>/ glucose ở ống thận SGLT-2

(2 sodium-glucose transport protein)

- Cơ chế tác dụng: Tái hấp thu glucose máu ở thận => tăng đào thải glucose qua nước tiểu => làm giảm glucose máu trong cơ thể.
- Hiệu quả điều trị: Giảm HbA1c từ 0,6-1,2% [18].
- Tác dụng phụ: Nhiễm trùng đường niệu- sinh dục, đa niệu, giảm thể tích [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.

**Bảng 1.1. Các loại Insulin ở Việt Nam [20]**

Các loại Insulin		Thời gian tác dụng		
Loại Insulin	Tên	Bắt đầu	Đỉnh	Kết thúc
Rất nhanh	Lispro, Aspart	10-15 phút	1-2h	4-8h
Nhanh	Actrapid	30 phút	2-4h	6-10h
Bán chậm	Insulartard, NPH	1-2h	6-12h	12-18h
Hỗn hợp	Mixtard	30 phút		12-18h
Nền	Glargine, Detemir	2-4h	Không có	20-26h

## 1.2. Tổng quan bệnh lý ĐTD type 2 theo y học cổ truyền

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

ĐTD thuộc phạm vi chứng “Tiêu khát” của YHCT. Chủ chứng: Khát uống nhiều, hay ăn mà gầy, tiểu tiện luôn đi mà nhiều hoặc nước tiểu có vị ngọt [21].

- Theo Tuệ Tĩnh: Tiêu khát là chứng trên thì muốn uống nước, dưới thì ngày đêm đi đái rất nhiều [22].

- Theo “Hải Thượng Lãn Ông: Bệnh tiêu khát phần nhiều do hỏa làm tiêu hao chân âm, năm chất dịch bị khô kiệt mà sinh ra [23].

### 1.2.2. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh theo Y học cổ truyền

Nguyên nhân gây bệnh: Đa số do nhiều nhân tố phối hợp:

- Tiên thiên thiên bất túc: Do bẩm tố, ngũ tạng hư yếu, tinh khí của ngũ tạng đưa đến tàng trữ ở thận giảm sút, dẫn tới tinh khuy dịch kiệt mà gây chứng tiêu khát.

- Ăn uống không điều độ: Ăn quá nhiều thứ béo ngọt hoặc uống quá nhiều rượu, ăn nhiều đồ xào nướng lâu ngày làm nung nấu, tích nhiệt ở tỳ vị, nhiệt tích lâu ngày thiêu đốt tân dịch mà gây chứng tiêu khát.

- Tình chí thất điều: Do suy nghĩ căng thẳng thái quá, hoặc do uất ức lâu ngày, lao tâm lao lực quá độ làm cho ngũ chí cực uất mà hóa hỏa. Hỏa thiêu đốt phế, vị thận, làm cho phế táo, vị nhiệt, thận âm hư. Thận âm hư làm tân dịch giảm, phế táo làm mất chức năng tuyên phát, không đưa tinh hoa của thủy cốc đi nuôi cơ thể được mà dồn xuống bàng quang nên người bệnh khát nước, tiểu nhiều, nước tiểu có vị ngọt.

- Phòng lao quá độ: Do đam mê tử sắc, sinh hoạt bừa bãi làm cho thận tinh khuỵ tổn, hư hỏa nội sinh lại làm thủy kiệt. Cuối cùng thận hư, phế táo, vị nhiệt, do đó xuất hiện tiêu khát.

- Dùng thuốc ôn táo kéo dài làm hại chân âm, hao tổn âm dịch sinh tiêu khát [24].

### ***1.2.3. 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 phần thang

Thiên hoa phần	20g	Mạch môn	16g
----------------	-----	----------	-----

Sinh địa	16g	Cam thảo	06g
----------	-----	----------	-----

Ngũ vị tử	08g		
-----------	-----	--	--

Sắc uống ngày 1 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 1 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 sác.

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

- Phương thuốc: Lục vị địa hoàng gia giảm

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

Sắc uống ngày 1 thang.

Châm cứu: BỔ (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 [25].

Khí công – Dưỡng sinh: luyện ý, luyện thở, luyện hình thể.

Xoa bóp bấm huyệt vùng lưng, tứ chi.

**1.3. Tổng quan về một số mô hình gây ĐTĐ type 2**

Mô hình gây ĐTĐ thực nghiệm trên động vật được xây dựng trên cơ sở nghiên cứu về cơ chế bệnh nguyên, bệnh sinh của ĐTĐ. Xây dựng mô hình thực nghiệm giúp nghiên cứu sâu hơn về cơ chế bệnh ĐTĐ, đánh giá tác dụng dược lý và tìm hiểu các cơ chế tác dụng của các loại thuốc điều trị.

Việc lựa chọn mô hình ĐTĐ trên động vật cần căn cứ vào hướng nghiên cứu, hiện nay, trên thế giới có rất nhiều mô hình gây ĐTĐ type 2 như:

- Mô hình streptozotocin: Là mô hình sử dụng STZ là hóa chất gây hủy chọn lọc tế bào  $\beta$  tuyến tụy thông qua cơ chế gây stress oxy hóa, gây tăng glucose máu. Tùy liều lượng hóa chất mà người ta có thể gây ra thiếu hụt một phần hoặc hoàn toàn Insulin, dẫn đến mức độ glucose máu tăng cao khác nhau [26].

- Mô hình streptozotocin + chế độ ăn giàu chất béo: Là mô hình được thực hiện bằng phương pháp dùng chế độ ăn giàu dinh dưỡng, đặc biệt là giàu chất béo, gây nên các rối loạn chuyển hóa gần tương đương như rối loạn chuyển hóa của ĐTD type 2, sau đó tiến hành tiêm STZ liều khác để gây ra sự thiếu hụt Insulin [26].

- Mô hình cắt tụy một phần: Là mô hình đặc trưng bởi tình trạng tăng đường huyết, giảm khối lượng tế bào  $\beta$ , giảm trọng lượng tuyến tụy, giảm số lượng Insulin [26].

Năm 2008, Ming Zhang và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu trên chuột Wistar, một nhóm ăn thức ăn thông thường (nhóm đối chứng), một nhóm cho ăn với chế độ nhiều chất béo trong 4 tuần và nhận được liều STZ khác nhau một hoặc hai lần bằng cách tiêm trong màng bụng (nhóm mô hình mắc ĐTD). Sau đó tiến hành xét nghiệm dung nạp glucose trong phúc mạc và xét nghiệm dung nạp Insulin. Kết quả cho thấy tỷ lệ thành công cao nhất (100%) ở nhóm chuột được tiêm một mũi tiêm STZ 45mg/kg, nhưng nồng độ Insulin trong huyết tương của nhóm này giảm đáng kể. Tỷ lệ thành công của nhóm tiêm STZ 30mg/kg hai lần cao đáng kể (85%) và chuột trong nhóm này biểu hiện đặc điểm điển hình của bệnh ĐTD type 2 là kháng Insulin, tăng đường huyết và rối loạn lipid máu. Kết quả này khẳng định chế độ ăn nhiều chất béo kết hợp với nhiều liều STZ thấp (30mg/kg cách nhau hàng tuần trong hai tuần) là cách tốt hơn để phát triển mô hình động vật mắc ĐTD type 2, mô hình này phù hợp để sàng lọc dược phẩm [27].



Năm 2014, nhóm sinh viên: Hà Mạnh Cường, Nguyễn Bảo Ngọc, Đinh Thanh Thường dưới sự hướng dẫn của Ths Quan Thế Dân đã tiến hành mô hình thực nghiệm ĐTD type 2 có biến chứng bằng phương pháp gây chuột có đề kháng Insulin sau đó gây ĐTD type 2. Nghiên cứu 120 con chuột cống trắng được chia làm 2 nhóm: nhóm chứng và nhóm gây đề kháng Insulin (gây béo phì). Nhóm chứng (20 con) được nuôi với chế độ có 12% là chất béo, nhóm gây béo phì (100 con) được ăn chế độ ăn giàu chất béo, có 40% calo là chất béo. Tất cả 2 nhóm chuột ăn ngày 3 lần theo nhu cầu, bổ sung rau xanh và nước uống vitamin. Ngày 150, chuột được nhịn ăn 12 giờ, sau đó tiến hành đo cân nặng và xét nghiệm glucose máu. Những chuột có glucose máu  $\geq 11.1\text{mmol/l}$  được coi là ĐTD type 2. Số chuột còn lại được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con, được tiêm STZ vào màng bụng liều từ 10-50mg/kg. Sau tiêm 48h, xét nghiệm nếu chưa đạt glucose máu  $\geq 11.1\text{mmol/l}$  sẽ tiêm lặp lại STZ và nuôi tiếp trong vòng 15 ngày. Chuột sau khi gây ĐTD sẽ được nuôi tiếp 90 ngày bằng chế độ ăn cũ và theo dõi nước tiểu tìm protein niệu. Kết quả đã gây được mô hình ĐTD, bước đầu có biến chứng thận trên chuột cống trắng bằng chế độ ăn giàu chất béo kéo dài 240 ngày và STZ liều thấp 30mg/kg [28].

#### **1.4. Tổng quan về bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV”**

##### **1.4.1. Xuất xứ**

“Giáng đường thông lạc HV” là bài thuốc nghiệm phương của PGS.TS Trần Thị Thu Vân đã được sử dụng nhiều năm tại khoa Nội tiết – Bệnh viện Tuệ Tĩnh dựa trên cơ sở biện chứng của YHCT, với công dụng hoạt huyết khử ứ thông lạc, sinh tân làm cho huyết lưu hành được thông sướng [8].

Bài thuốc đã được nghiên cứu độc tính cấp cho thấy an toàn đối với liều cao gấp 3 lần liều thông thường (Phụ lục 1).

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy, bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” có tác dụng giảm các chứng đau, tê bì, kim châm chuột rút và tác dụng hạ đường huyết trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 có BCTKNV [9].

#### **1.4.2. Thành phần**

Cao lỏng “Giáng đường thông lạc HV” gồm các thành phần: Đảng sâm 12g, hoàng kỳ 16g, hoàng tinh 10g, thiên môn 10g, mạch môn 12g, huyền sâm 12g, xuyên khung 8g, thương truật 12g, tri mẫu 6g, cát căn 12g, hoàng liên 4g, đan sâm 15g, ích mẫu thảo 10g, xích thực 12g, địa long 06g, ngư tử 12g, kê huyết đằng 30g, uy linh tiên 12g, lệ chi hạch 06g, thiên hoa phấn 12g, thủy điệt 04g.

#### **1.4.3. Công năng, chủ trị**

Công năng: Bổ khí dưỡng âm, hoạt huyết khứ ứ, thông kinh hoạt lạc.

Chủ trị: Người mệt mỏi, khí đoản, háo khát, người gầy mau đói, nóng rát, tê bì châm chích tay chân,... là những triệu chứng hay gặp ở người bệnh ĐTĐ.

### **1.5. Một số nghiên cứu về vị thuốc, bài thuốc Y học cổ truyền có tác dụng hạ đường huyết**

#### **1.5.1. Thế giới**

W Xie, L Du (2011) trong một nghiên cứu phân tích gộp các công trình nghiên cứu về thảo dược điều trị ĐTĐ type 2 đã thống kê một số vị thuốc được sử dụng với tần suất cao trong các phương thuốc điều trị chứng Tiêu khát trên lâm sàng, xếp theo mức độ hay dùng là hoàng kỳ, sinh địa, thiên hoa phấn, nhân sâm, mạch môn, sa sâm, tri mẫu, cát căn, kỷ tử, phục linh, hoàng liên, hoài sơn, hoàng tinh, đan sâm, cam thảo, hồ lô ba, mướp đắng, tỏi, lô hội, quế, nghệ, thổ phục linh, giảo cổ lam,...[29].

Một số vị thuốc YHCT được nghiên cứu dùng độc vị có tác dụng dự phòng và điều trị ĐTĐ theo cơ chế của YHHTD như cơ chế tác dụng lên quá

trình chuyển hóa đường, tác dụng gần giống với Insulin, hoặc tác dụng phục hồi tiểu đảo tụy, tăng cường sự mẫn cảm với Insulin, tác dụng ức chế anpha-glucosidase... hoặc nhiều cơ chế để đạt được mục tiêu hạ đường huyết, cơ chế tác dụng tương đối phức tạp, thông qua nhiều con đường, nhiều mục tiêu, nhiều mắt xích tổng hợp lại để phát huy tác dụng [30], [31].

**\* Tác dụng hạ đường huyết**

Rất nhiều vị thuốc YHCT độc vị có tác dụng hạ đường huyết trên thực nghiệm, như dịch khô 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 [30], [31].

**\* Tác dụng hồi phục tế bào Beta của tụy**

Các vị thuốc có tác dụng hồi phục tế bào tụy: Nhân sâm, đan sâm, đỗ trọng. Ngoài ra, còn các vị thuốc khác cùng nhóm như: Tang diệp, lệ chi hạch, hoàng kỳ, phiên bạch diệp, kỷ tử; nước sắc lá ổi đều có tác dụng hồi phục chức năng của tụy [30], [31].

**\* Tác dụng ức chế men**

- *Tác dụng ức chế men Anpha glucosidase:* Tang chi, phúc bồn tử, tang diệp.

+Râu ngô làm giảm dung nạp đường, giảm đường huyết sau ăn.

+Ngoài ra các vị thuốc khác như ngũ vị tử, hồ trượng, áp chích thảo (Cỏ chân vịt), cam thảo; chiết xuất từ lá ổi, hồ trượng ... cũng có tác dụng ức chế men Glucosidase.

- *Tác dụng ức chế men Aldose reductase*

+ Chất Quercetin trong hộc bì (kim kê thụ), Silymarin trong thủy phi kế.

+ Chiết xuất từ cam thảo, đan sâm, hoàng kỳ, long đởm thảo có tác dụng ức chế men Aldose reductase.

- *Tác dụng ức chế men Phosphodisesterase*

+ Chiết xuất từ trư linh có tác dụng kích thích làm tăng tiết Insulin.

**\* Tác dụng ức chế men Protease glycation và chống oxy hóa**

Do đường huyết cao dẫn đến tăng glycation non-enzyme của protein trong cơ thể và kích thích oxy hóa làm đường huyết cao mạn tính và phát sinh biến chứng có mối quan hệ mật thiết với nhau. Chiết xuất rượu của một số vị thuốc thường dùng như cát căn, sài hồ, địa hoàng, nhân sâm có tác dụng ức chế rõ rệt Protein glycation non enzymase trong huyết thanh, tỷ lệ ức chế tương ứng là 40%, 43%, 26%, 30%;... Nước sắc lá ổi, quả la hán, lệ chi hạch có tác dụng chống oxy hóa [30], [31].

**\* Tác dụng liên quan tới cơ chế hạ đường huyết khác**

Bệnh mạch máu, sự thay đổi về lưu biến học huyết dịch và tăng mỡ máu... có mối quan hệ mật thiết tới sự phát sinh bệnh đái tháo đường và thành các biến chứng.

Một số vị thuốc YHCT có tác dụng phòng biến chứng đái tháo đường kể trên như khương hoàng có khả năng cải thiện huyết khối rõ rệt trên mô hình thực nghiệm đái tháo đường ở chuột, ổn định nồng độ chất chuyển hóa prostaglandin, cho thấy khương hoàng có hiệu quả trong phòng bệnh lý mạch máu ở bệnh đái tháo đường [30], [31].

Chiết xuất từ kê thi đằng có khả năng làm giảm triglyceride trong huyết thanh trên chuột thực nghiệm rất rõ rệt, tỷ lệ hạ 24.67% [30], [31].

Phan thạch lựu diệp (lá ổi), sa nhân, quả la hán, hạ khô thảo, lệ chi hạch, dây thìa canh, tiên mao, cao lương khương, cát hoa, hổ trượng (cốt khí), thi diệp (lá thị)... đều là những vị thuốc có tác dụng phòng trị đái tháo đường trên thực nghiệm...[30], [31].

Năm 2012, Yuan-xiong Deng và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu bài thuốc Huanglian Wan (HLW) gồm hoàng liên 50 g và thực địa 50g, về tác dụng hạ đường huyết trên chuột mắc ĐTĐ do STZ gây ra. 40 con chuột được chia làm 5 nhóm (mỗi nhóm 8 con), nhóm 1 là nhóm chứng sinh lý và 4 nhóm còn lại cho gây ĐTĐ type 2 bằng cách tiêm STZ trong phúc mạc (liều 55mg/kg trọng lượng). Trong 4 nhóm chia ra: nhóm chứng bệnh lý, nhóm điều trị bằng Acarbose 20mg/kg trọng lượng, nhóm điều trị bằng HLW 0,75g/kg trọng lượng và nhóm điều trị bằng HLW 1,5g/kg trọng lượng. Kết quả cho thấy chiết xuất HLW có thể làm giảm mức đường huyết sau ăn của chuột mắc ĐTĐ. Hơn nữa, chiết xuất có thể ức chế hoạt động của sucrose và maltose. HLW có tác dụng chống tăng đường huyết đối với chuột mắc bệnh ĐTĐ do STZ gây ra, thông qua việc ức chế sự gia tăng hoạt động của các disaccharide trong ruột và nâng cao mức Insulin huyết tương ở chuột mắc bệnh ĐTĐ do STZ gây ra [32].

Năm 2019, Ya Liu tiến hành nghiên cứu hợp chất Shenqi viết tắt là SQC (gồm nhân sâm, hoàng kỳ, sinh địa, thiên hoa phấn, sơn thù du, hoài sơn, bạch hà, đại hoàng). Trong nghiên cứu này, hợp chất Shenqi và sitagliptin có thể cải thiện hiệu quả lipid huyết thanh, nồng độ hormone (Insulin huyết thanh (INS), Glucagon (GC) và GlucagonLike Peptide-1 (GLP) -1), làm giảm phản ứng viêm (Protein phản ứng C quá mẫn cảm (hsCRP), dao động đường huyết. Hợp chất Shenqi là một loại thuốc điều trị hiệu quả trên bệnh ĐTĐ type 2. Thể hiện khả năng ngăn ngừa dao động đường huyết, có thể bắt nguồn từ việc điều chỉnh lộ trình tín hiệu mTOR [33].

Năm 2020, Caigu He và cộng sự đã nghiên cứu về Yunvjian (YNJ) là bài thuốc YHCT của Trung Quốc gồm các vị: Sinh thạch cao, tri mẫu, sinh địa hoàng, mạch môn thu được kết quả: bài thuốc có tác dụng hạ đường huyết, bảo vệ tế bào thông qua tác dụng của sự tăng tế bào INS-1 và cơ chế bảo vệ

có thể có của huyết thanh được điều trị bằng YNJ trên các tế bào INS-1 tiếp xúc với các trường hợp tăng đường máu và tăng mỡ máu [34].

Năm 2022, Weiping Bao và cộng sự nghiên cứu kết hợp dự đoán dược lý mạng và thí nghiệm in vivo trên chuột gây ĐTĐ type 2 bằng Streptozotocin để nghiên cứu các thành phần hoạt tính, mục tiêu tiềm năng và cơ chế tiềm năng của Gegen Qinlian Decoction (GGQL) là một đơn thuốc nổi tiếng của Trung Quốc, bao gồm các vị: Cát căn, hoàng cầm, hoàng liên, cam thảo. Chuột được gây ĐTĐ type 2 bằng chế độ ăn nhiều chất béo kết hợp với STZ. Các nhóm mô hình và GGQL được tiêm dung dịch nước muối thông thường và dung dịch GGQL (10 và 20 g/kg/ngày) tương ứng trong 8 tuần. Những con chuột trong nhóm GGQL được dùng GGQL với liều tương ứng là 10 g/kg/ngày và 20 g/kg/ngày. Những thay đổi bệnh lý ở mô gan được quan sát bằng nhuộm hematoxylin-eosin. Kết quả cho thấy GGQL có tác dụng điều trị ĐTĐ type 2 bằng cách ngăn chặn sự kích hoạt đường truyền tín hiệu TNF- $\alpha$  [35].

### ***1.5.2. Việt Nam***

Năm 2010, Nguyễn Quỳnh Hương và Hứa Hoàng Oanh tiến hành khảo sát tác dụng hạ glucose huyết của hai dạng bào chế trà thuốc và viên nang gồm vỏ quả và đa búp đỏ trên chuột nhắt trắng. Kết quả cho thấy cả hai dạng thuốc đều có tác dụng làm giảm glucose huyết của 15 chuột đái tháo đường đã gây tăng glucose huyết bởi alloxan sau khi sử dụng 14 ngày đối với viên nang vỏ quả - đa búp đỏ; từ ngày điều trị thứ 21 đối với trà thuốc vỏ quả - đa búp đỏ và không ảnh hưởng đến glucose huyết của chuột bình thường. Hai dạng thuốc đều có tác dụng giảm glucose máu tương đương với gliclazide [36].

Năm 2012, nghiên cứu của Hứa Hoàng Oanh về khảo sát tương tác thuốc giữa nhân sâm và metformin trên chuột nhắt trắng gây tăng glucose huyết bằng alloxan 70mg/kg, cho thấy có dấu hiệu của sự tương tác giữa nhân sâm và metformin trên chuột bị gây đái tháo đường thực nghiệm bởi alloxan sau

14 ngày uống thuốc. Ở lô chuột uống đồng thời metformin và dịch chiết nhân sâm, nồng độ glucose huyết giảm nhiều hơn so với lô chuột chỉ uống metformin ( $p < 0,05$ ) từ ngày thứ 4 đến ngày thứ 7 [37].

Năm 2015, Dương Thị Mộng Ngọc và cộng sự đã khảo sát độc tính cấp và tác dụng hạ đường huyết thực nghiệm của cao nước chiết từ hỗn hợp 3 dược liệu (trinh nữ hoàng cung, râu mèo, mướp đắng) trên chuột nhắt trắng Swiss albino. Ở liều 1,4 g/kg thể trọng chuột/ ngày, cao chiết này có tác dụng làm giảm 33,15% nồng độ glucose trong huyết thanh chuột bị đái tháo đường bằng streptozotocin tương đương với tác dụng của gliclazid ở liều 200 mg/kg, kết quả có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng bệnh lý ( $p < 0,05$ ). Khi khảo sát độc tính cấp đường uống, không có chuột tử vong ở liều 16,45 g/kg thể trọng [38]

Năm 2019, Kiều Xuân Thy và cộng sự nghiên cứu sự tác động lên trọng lượng và đường huyết của chuột bị đái tháo đường của cao nước lá mật gấu thu thập số liệu tại tỉnh Sóc Trăng. Kết quả cho thấy, cao nước lá mật gấu uống liều 100 mg/kg và 200 mg/kg có tác động duy trì thể trạng và có tác dụng hạ đường huyết sau 15 ngày uống trên chuột bị ĐTD so với nhóm chứng sử dụng glibenclamid 5 mg/kg [39].

Năm 2021, Nguyễn Thị Thùy Trang- Nguyễn Dương Ngọc Thới nghiên cứu tác dụng hạ đường huyết của các cao chiết dược liệu bìm ba răng (*merremia tridentata* L., convolvulaceae) trên chuột nhắt trắng gây tăng đường huyết bằng alloxan. Chuột nhắt trắng khỏe mạnh được cho nhịn đói qua đêm, sau đó tiêm tĩnh mạch đuôi chuột bằng alloxan liều duy nhất 60 mg/kg. Chuột bị ĐTD được chia ngẫu nhiên thành các lô mỗi lô 6 con: lô chứng bệnh (cho uống nước cất), lô thuốc đối chứng (uống glibenclamid liều 5 mg/kg), các lô điều trị (lần lượt uống cao nước từ thân liều 100 mg/kg, cao cồi từ thân liều 100 mg/kg, cao nước từ rễ liều 100 mg/kg, cao nước từ thân

liều 50 mg/kg, cao còn từ thân liều 50 mg/kg). Kết quả cho thấy, cao thân bìm ba răng chiết bằng nước và còn 50% ở liều 100 mg/kg có tác dụng hạ đường huyết rõ rệt (đường huyết giảm 48,71% và 37,65% so với ngày đầu điều trị). Liều 50 mg/kg cao thân chiết bằng nước cũng có tác dụng hạ đường huyết (đường huyết giảm 40,04% so với ngày đầu điều trị). Cao thân chiết bằng nước ở liều 100 mg/kg có tác dụng hạ đường huyết tốt nhất [40].

Năm 2021, Thịnh Thị Minh Thu nghiên cứu tác dụng của bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” để điều trị biến chứng thần kinh ngoại vi trên bệnh nhân ĐTĐ type 2. Nghiên cứu thực hiện trên 60 bệnh nhân được chẩn đoán xác định có BCTKNV do ĐTĐ type 2. 60 bệnh nhân được chia làm 2 nhóm: một nhóm sử dụng bài thuốc GĐTLHV sắc uống ngày 1 thang, mỗi thang đóng túi 150ml/ 2 lần/ 24h, một nhóm sử dụng vitamin 3B liều 2 viên/ 2 lần/ 24h, liệu trình 30 ngày liên tục. Kết quả cho thấy “Giáng đường thông lạc HV” có tính an toàn, làm giảm mức độ đau theo thang VAS ( $p_{\text{NNC-NC}} > 0,05$ ), giảm điểm UKST ( $p_{\text{NNC-NC}} < 0,001$ ), tăng điểm SF-36 ( $p_{\text{NNC-NC}} < 0,01$ ). Cải thiện các triệu chứng tê bì (giảm 53,4%); kim châm (giảm 40%); chuột rút (23,3%) so với trước điều trị [8].

Năm 2021, Trịnh Nguyễn Thạch Thi đánh giá tác dụng hạ glucose máu của viên nang Gydenphy (gồm giao cổ lam, thạch斛 và me rừng) trên mô hình chuột gây ĐTĐ type 2 thực nghiệm. Chuột được gây ĐTĐ type 2 bằng chế độ ăn giàu năng lượng và chất béo kết hợp với tiêm STZ liều 35 mg/kg cân nặng. 50 chuột cống trắng chủng Wistar được chia làm 5 lô (mỗi lô 10 con): lô chứng không gây ĐTĐ, 4 lô còn lại gây ĐTĐ type 2 sau đó cho lần lượt uống nước cất, uống Gliclazid liều 10 mg/kg, uống Gydenphy liều 336 mg/kg và 672 mg/kg. Kết quả cho thấy liều 336mg/kg/ngày và liều 672mg/kg/ngày có tác dụng làm giảm glucose máu, tăng tiết Insulin máu, cải thiện các triệu chứng của ĐTĐ như hạn chế sự gầy sút cân, giảm lượng thức ăn tiêu



thụ, cải thiện các chỉ số đánh giá độ nhạy cảm Insulin với ngoại vi, hồi phục kích thích tiêu đảo Langerhans trên hình ảnh mô bệnh học [41].

Năm 2022, Nguyễn Phương Thảo nghiên cứu tác dụng kết hợp của bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” và thủy châm điều trị biến chứng thần kinh ngoại vi trên bệnh nhân ĐTĐ type 2. 60 bệnh nhân có BCTKNV do ĐTĐ type 2 được chia thành 2 nhóm: nhóm nghiên cứu (NNC) và nhóm đối chứng (NĐC), được kiểm soát đường huyết bằng thuốc nền YHHĐ, trong đó: NNC kết hợp sử dụng bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” và thủy châm Vitamin B12 vào huyết Thận du hoặc Túc tam lý 2 bên; NĐC dùng Acid Thiotic 600mg; đánh giá dựa trên thang điểm UKST và chỉ số đường huyết mao mạch trước và sau ăn 2h, so sánh trước và sau điều trị 21 ngày. Kết quả cho thấy, ở NNC: trước điều trị, chỉ số đường huyết trước ăn của bệnh nhân là  $10,43 \pm 2,76$  (mmol/l) giảm xuống còn  $5,79 \pm 0,40$  (mmol/l) sau 21 ngày. Đường huyết sau ăn 2h là  $13,75 \pm 3,31$  (mmol) ở ngày D0 và còn  $7,89 \pm 0,60$  (mmol/l) ở ngày D21 ( $p < 0,01$ ). Ở NĐC: Chỉ số đường huyết trước ăn và sau ăn 2h trước-sau điều trị thay đổi có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Chỉ số đường huyết trước ăn ở D0 là  $10,33 \pm 2,98$  (mmol/l) giảm xuống còn  $6,82 \pm 0,48$  (mmol/l) ở D21. Chỉ số đường huyết sau ăn 2h ở D0 là  $13,81 \pm 3,79$  (mmol/l) xuống còn  $8,88 \pm 0,72$  (mmol/l) ở ngày D21 ( $p < 0,01$ ). Sau 21 ngày điều trị sự thay đổi đường huyết của 2 nhóm NNC và NĐC có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) [9].

## 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 “Giáng đường thông lạc HV” gồm các thành phần được trình bày trong bảng 2.1.

**Bảng 2.1. Bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV”**

Tên vị thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng (g)	Tiêu chuẩn
Đảng sâm	<i>Radix Codonopsis</i>	12	Dược điển Việt Nam V
Hoàng kỳ	<i>Radix Astragali membranacei</i>	16	
Hoàng tinh	<i>Rhizoma Polygonati</i>	10	
Thiên môn đông	<i>Radix Asparagi cochinchinensis</i>	10	
Mạch môn	<i>Radix Ophiopogonis japonici</i>	12	
Huyền sâm	<i>Radix Scrophulariae</i>	12	
Xuyên khung	<i>Rhizoma Ligustici wallichii</i>	08	
Thương truật	<i>Rhizoma Atractylodis</i>	12	
Tri mẫu	<i>Rhizoma Anemarrhenae</i>	06	
Cát căn	<i>Radix Pueraria thomsoni</i>	12	
Hoàng liên	<i>Rhizoma Coptidis</i>	04	
Đan sâm	<i>Radix Salviae miltiorrhizae</i>	15	
Ích mẫu thảo	<i>Herba Leonuri japonica</i>	10	
Xích thược	<i>Radix Paeoniae</i>	12	
Địa long	<i>Pheretima</i>	06	
Ngưu tất	<i>Radix Achyranthes bidentatae</i>	12	
Kê huyết đằng	<i>Caulis Spatholobi</i>	30	
Uy linh tiên	<i>Radix et Rhizoma Clematidis</i>	12	
Lê chi hạch	<i>Litchi sinensis Radlk</i>	06	Dược điển Trung Quốc 2020
Thiên hoa phấn	<i>Radix Trichosanthis</i>	12	
Thủy điệt	<i>Hirudo medicinalis</i>	04	

**Tên các vị thuốc** được viết theo tên khoa học theo thông tư 05- Bộ Y tế, được bào chế theo tiêu chuẩn DDVN V và được điển Trung Quốc [42], [43], [44].

**Dạng bào chế** : Bài thuốc được sử dụng dưới dạng thuốc sắc, sau đó cô lại đảm bảo tỷ lệ giữa thể tích dịch chiết và lượng dược liệu bào chế là 1:1 (1g dược liệu thu được 1 ml dịch chiết) [45].

**Cách dùng:**

- Liều dùng được tính theo (g) dược liệu. Tổng bài thuốc 233 g, như vậy ước tính liều dùng trên người là 4,66 g/kg/ngày. Liều dùng trên chuột cống (qui đổi theo hệ số 7) là 32,62 g/kg/ngày.

- Thuốc nghiên cứu được cho chuột uống qua kim cong đầu tù chuyên dụng, với độ dài đưa vào đến dạ dày chuột.

**2.1.2. Thuốc và hóa chất sử dụng trong nghiên cứu**

- Streptozotocin (Sigma Aldrich, St.Louis, USA)
- Các hóa chất khác: sucrose, nước muối sinh lý.
- Các hóa chất và dụng cụ làm và đọc tiêu bản mô bệnh học.

**2.1.3. Thuốc tham chiếu**

- Acarbose 100mg.

Quy cách đóng gói 03 vỉ x 10 viên nén.

Số lô: 00221

Ngày sản xuất: 02/10/2021.

Hạn sử dụng: 02/10/2024

Đơn vị sản xuất: Công ty cổ phần xuất nhập khẩu y tế Domesco.

**2.1.4. Trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu**

- Máy xét nghiệm sinh hoá Biochemical Systems International Srl, Italia, model 3000 Evolution.

- Que thử glucose máu và máy đọc kết quả One Touch Profile Metter do hãng Johnson & Johnson sản xuất.

- Máy ly tâm lạnh Universal 320 (Hettich - Đức).

- Cân phân tích 10-4, model CP224S (Sartorius - Đức).

- Kim cong đầu tù chuyên dụng cho chuột uống thuốc (Japan).

- Bộ dụng cụ mổ động vật cỡ nhỏ và các dụng cụ thí nghiệm khác.

## **2.2. Đối tượng nghiên cứu**

Chuột cống trắng, dòng Wistar, cả 2 giống, cân nặng 180 – 200g, số lượng 50 con.



***Hình 2.1. Động vật nghiên cứu***

Động vật do Ban động vật - Học viện Quân y cung cấp, nuôi dưỡng trong điều kiện phòng thí nghiệm ít nhất 1 tuần trước khi làm thí nghiệm, ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu (do ban chăn nuôi Học viện Quân y cung cấp), nước (đun sôi để nguội) uống tự do.

## **2.3. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.3.1. Thiết kế nghiên cứu**

Thiết kế nghiên cứu trên mô hình thực nghiệm chuột cống trắng gây ĐTĐ type 2 bằng streptozotocin, nghiên cứu có đối chứng so sánh trước – sau can thiệp và có đối chứng.

### **2.3.2. Quy trình nghiên cứu**

Chuột cống trắng, chủng Wistar, cả 2 giống, được nuôi trong phòng thí nghiệm 2 tuần trước khi tiến hành nghiên cứu, được cho ăn bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho nghiên cứu, uống nước tự do.

Chuột cống trắng gây đái tháo đường bằng streptozotocin (STZ). Các chuột trước đó đã nhịn ăn trong 16 giờ, được tiêm phúc mạc một lần STZ liều 45 mg/kg thể trọng. STZ được hòa tan trong dung dịch đệm citrat 0,1 M, pH 4,5, được pha mới trước khi tiêm. Ba ngày sau khi dùng STZ, các chuột có đường huyết lúc đói trên 250 mg/dL (13.9mmol/l) được coi là chuột ĐTĐ [46].

Các chuột ĐTĐ được chia ngẫu nhiên thành 4 lô (từ lô 2 đến lô 5), mỗi lô 10 con. Các chuột không gây ĐTĐ (10 chuột) là lô chứng sinh lý (lô 1).

- Lô 1 (chứng SL): không gây ĐTĐ + uống nước cất.
- Lô 2 (chứng BL): gây ĐTĐ + uống nước cất.
- Lô 3 (Acarbose): gây ĐTĐ + uống Acarbose liều 5 mg/kg/ngày (uống trước ăn).
- Lô 4 (NC-1): gây ĐTĐ + uống Giáng đường thông lạc HV liều 32,62g/kg/ ngày (uống trước ăn).
- Lô 5 (NC-2): gây ĐTĐ + uống Giáng đường thông lạc HV liều 65,24g/kg/ngày (uống trước ăn).

Các chuột được cho uống trong 5 tuần liên tiếp.

### **2.3.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu**

- Cân nặng chuột, lượng thức ăn tiêu thụ trong ngày, đánh giá hàng tuần.

- Đường huyết lúc đói (chuột được nhịn đói qua đêm, lấy máu đuôi xác định đường máu lúc đói) và đường máu sau ăn 2h (chuột được cho uống thuốc như phân lô, sau đó chuột được cho ăn trong 2h và lấy máu xét nghiệm đường máu). Thời điểm xét nghiệm vào các ngày  $D_0$  (trước uống thuốc),  $D_7$ ,  $D_{14}$ ,  $D_{21}$ ,  $D_{28}$ ,  $D_{35}$  của quá trình dùng thuốc.

- Ngày 35, sau khi xét nghiệm đường máu lúc đói, chuột được cho uống thuốc theo phân lô, sau đó cho uống sucrose (2 g/kg, pha trong 1ml nước muối sinh lý). Xét nghiệm đường máu tại các thời điểm 30 phút, 60 phút và 120 phút sau uống sucrose để xác định đường huyết sau ăn.

- Kết thúc thí nghiệm (vào ngày 35), mổ chuột, tách nhanh lấy tụy, đánh giá các thay đổi về cân nặng tuyến tụy (% so với cân nặng cơ thể). Tụy lấy ra được cố định ngay trong dung dịch formalin 10%. Tiến hành làm tiêu bản mô bệnh học nhuộm HE (hematoxylin & eosin) tụy của chuột. Đánh giá tổn thương mô bệnh học tụy của chuột.

Tiêu bản mô bệnh học tụy của chuột được thực hiện và đọc kết quả tại khoa Giải phẫu bệnh pháp y - Bệnh viện 103.

#### ***2.3.4. Một số kỹ thuật thực hiện trên thực nghiệm***

\* **Cách pha Streptozotocin:** STZ dạng bột đông khô (Sigma Aldrich, St.Louis, USA) được bảo quản ở -30 độ C, khi sử dụng được hòa tan trong beffer sodium citrat 0.1M pH 4.5.

Vật liệu: Na- Citrat, acid citric, Streptozotocin, nước khử ion.

Các bước thực hiện:

- Hòa tan 14.71 gam Na- Citrat trong 200 ml nước.
- Hòa tan 20.1 gam axit citric trong 200 ml nước.
- Trộn 0.1 M Na- Citrat và 0.1 M axit Citric.
- Điều chỉnh pH đến 4.5 bằng axit Citric 0.1M.
- Hòa tan streptozotocin trong dung dịch đệm Na- Citrat [47].

**\* Kỹ thuật tiêm màng bụng chuột**

Giữ chuột chúc đầu xuống, hai chân sau lên cao để nội tạng dốc xuống, sát trùng da bụng bằng cồn 70 độ pha povidine, khi tiêm có thể véo da bụng chuột để tránh tiêm vào nội tạng.

**\* 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 thẳng dạ dày ruột 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 OneTouch của hãng Profile Metter do hãng Johnson & Johnson sản xuất. Sát trùng và cầm máu đuôi.

**2.4. Địa điểm nghiên cứu**

Nghiên cứu được thực hiện tại Bộ môn Dược lý – Học viện Quân y.

Cơ quan đọc tiêu bản: Khoa Giải phẫu bệnh và Pháp y – Bệnh viện Quân y 103 – Học viện Quân y.

**2.5. Thời gian nghiên cứu**

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 05/2023 đến tháng 10/2023.

**2.6. Xử lý số liệu**

Số liệu thu được đều được xử lý theo phần mềm excel 2016 và SPSS 20.0, sử dụng thuật toán T-test student và One-way anova để so sánh giá trị trung bình.

Số liệu được trình bày dưới dạng Mean  $\pm$  SD.

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

## **2.7. Đạo đức nghiên cứu**

- Đề cương nghiên cứu được thông qua Hội đồng bảo vệ đề cương Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.
- 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.
- Nghiên cứu trên động vật đã được xem xét và phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức động vật thuộc Học viện Quân y.

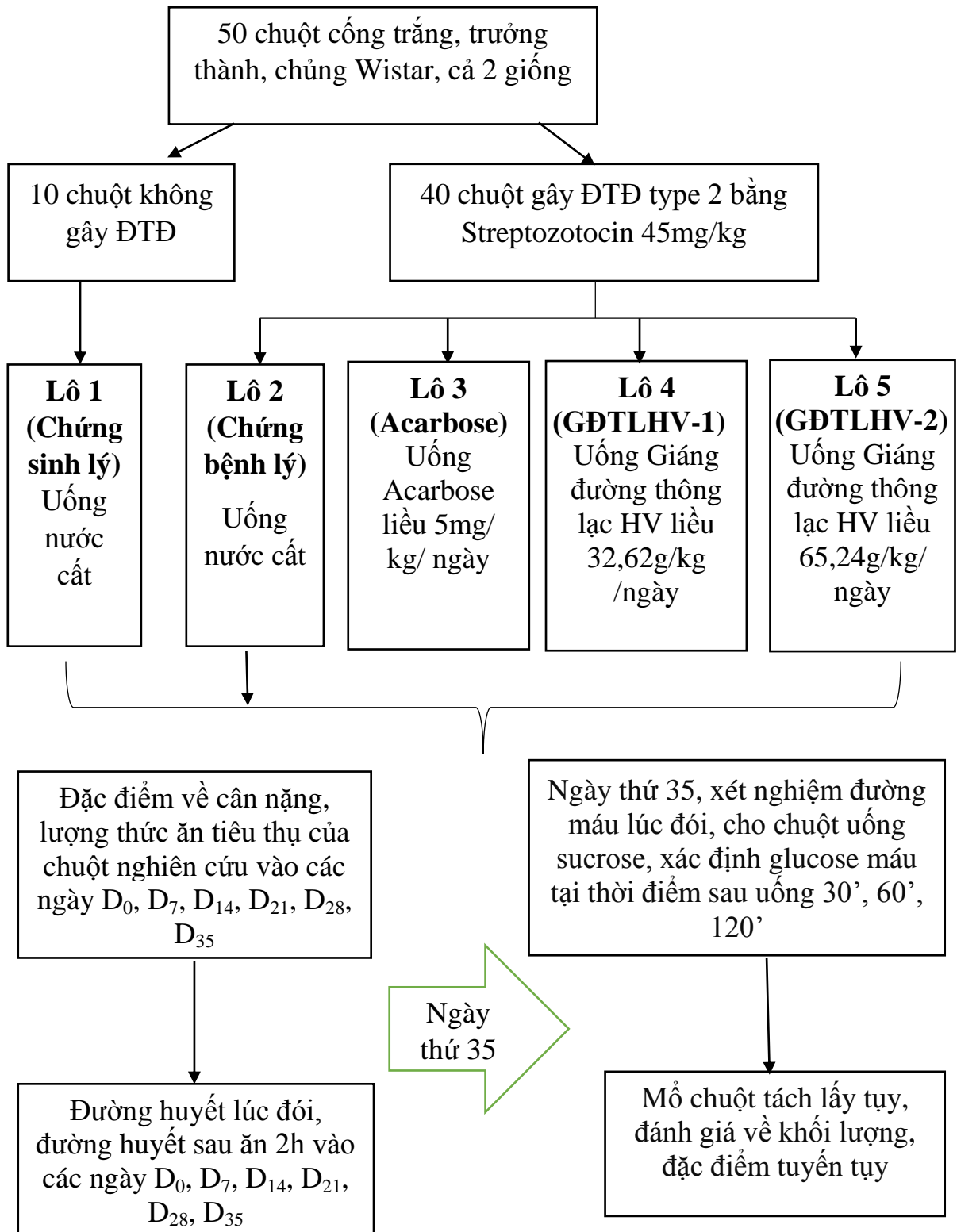
## **2.8. Sai số và biện pháp không chế sai số**

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.



**\* Sơ đồ quy trình nghiên cứu**



**Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu**





**\* Nhận xét:**

- Tại thời điểm D<sub>7</sub>, D<sub>14</sub>, D<sub>21</sub>, D<sub>28</sub>, D<sub>35</sub>: lượng thức ăn tiêu thụ của chuột ở các lô tiêm STZ (lô 2, 3, 4, 5) tăng so với ở lô chứng sinh lý, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ .

- Tại các thời điểm D<sub>28</sub>, D<sub>35</sub>: lượng thức ăn tiêu thụ của chuột ở các lô dùng Acarbose và GĐTLHV (lô 3, 4, 5) thấp hơn so với lô 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ .

- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh lượng thức ăn tiêu thụ của chuột giữa các lô 3, 4, 5.

3.1.2. Đánh giá tác dụng của bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” trên mô học tuyến tụy chuột cống gây đái tháo đường type 2

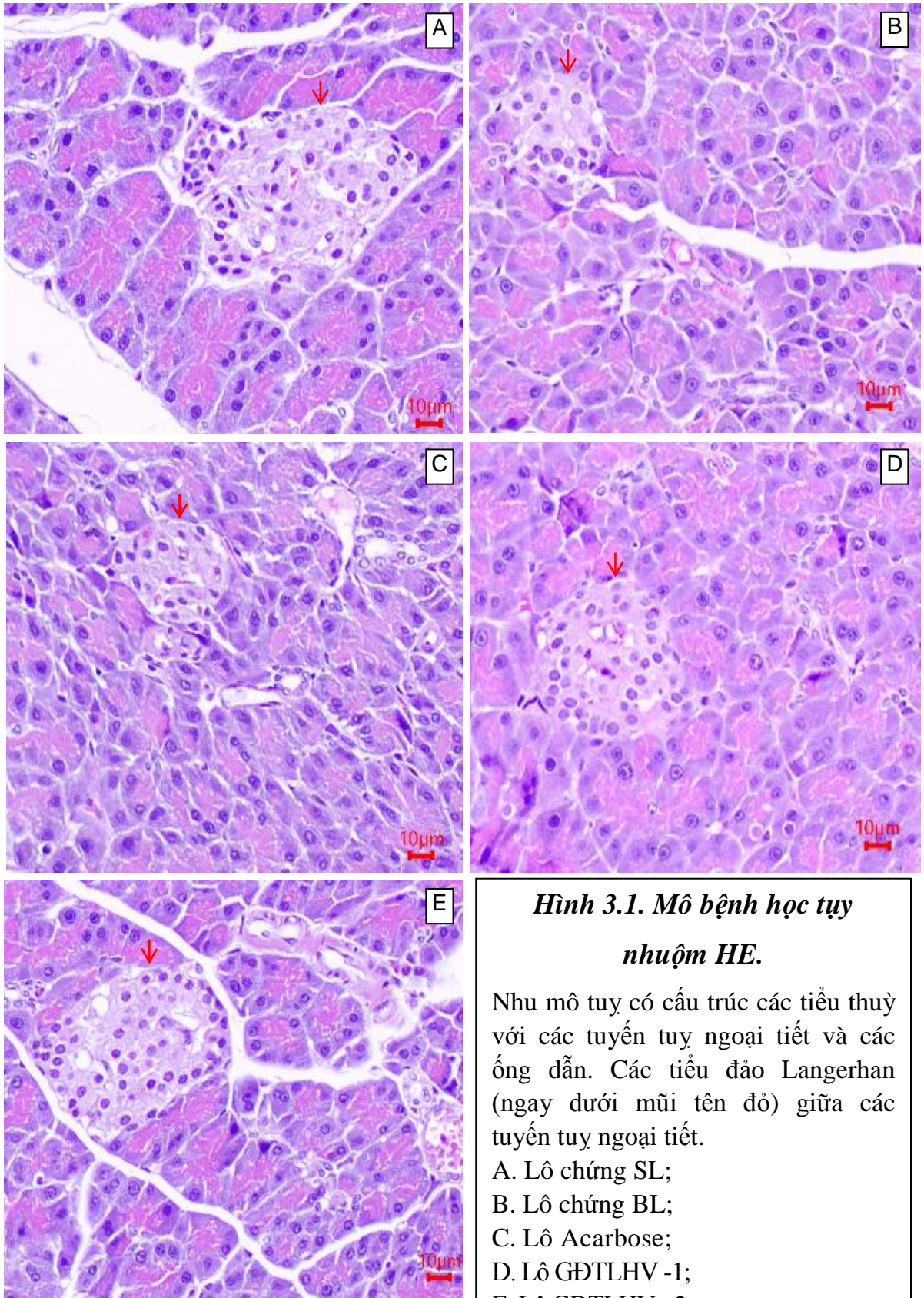
**Bảng 3.3. Phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể.**

Lô chuột NC	Phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể (%)	% giảm so với (1)	% tăng so với (2)
Chứng SL (1)	0,96 ± 0,10		
Chứng BL (2)	0,57 ± 0,08	↓40,81 %	
Acarbose (3)	0,63 ± 0,15	↓34,28 %	↑11,11 %
GĐTLHV -1 (4)	0,90 ± 0,12	↓6,35 %	↑58,34 %
GĐTLHV -2 (5)	0,91 ± 0,13	↓4,48 %	↑61,50 %
P	$p_{2-1} < 0,001$ ; $p_{4,5-2} < 0,001$ ; $p_{4,5-1} > 0,05$ ; $p_{3-2} > 0,05$ ; $p_{4,5-3} < 0,001$ ; $p_{4-5} > 0,05$	-	-

**\*Nhận xét:**

- So với lô chứng sinh lý (lô 1), chuột ở lô chứng bệnh lý (lô 2) có phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể giảm 40.81%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .
- So với lô chứng sinh lý, chuột ở lô dùng GDTLHV (lô 4, 5) có phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể giảm lần lượt là 6,35% và 4,48%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .
- So với lô chứng bệnh lý (lô 2), chuột ở lô 4 và 5 có phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể tăng tương ứng lần lượt là 58.34% và 61.50%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .
- So sánh với lô 3, chuột ở lô 4 và 5 có phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể cao hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .
- So sánh giữa các lô dùng thuốc (lô 3, lô 4, lô 5), chuột ở các lô dùng GDTLHV có phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể so với chuột ở lô dùng Acarbose chênh lệch nhau có giá trị thống kê với  $p < 0,001$ .

**\* Hình ảnh mô học tuyến tụy của chuột vào ngày thứ 35:**



**Hình 3.1. Mô bệnh học tụy  
nhuộm HE.**

Nhu mô tụy có cấu trúc các tiểu thùy với các tuyến tụy ngoại tiết và các ống dẫn. Các tiểu đảo Langerhan (ngay dưới mũi tên đỏ) giữa các tuyến tụy ngoại tiết.

- A. Lô chứng SL;
- B. Lô chứng BL;
- C. Lô Acarbose;
- D. Lô GĐTLHV -1;
- E. Lô GĐTLHV - 2.



**\* Nhận xét:**

- Tại thời điểm  $D_0, D_7, D_{14}, D_{21}, D_{28}, D_{35}$ : glucose máu lúc đói của chuột ở các lô tiêm streptozotocin (lô 2, 3, 4, 5) tăng so với lô chứng sinh lý, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Tại thời điểm  $D_{21}$ : glucose máu lúc đói của chuột ở các lô 4 và 5 giảm so với lô 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  và  $p < 0,01$ . Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh glucose máu chuột giữa các lô 3, 4, 5.

- Tại các thời điểm  $D_{28}$ : glucose máu lúc đói của chuột ở các lô 4,5 giảm so với lô 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Glucose máu lúc đói của chuột ở lô 5 giảm so với lô 3, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Tại thời điểm  $D_{35}$ : glucose máu lúc đói của chuột ở các lô 4, 5 giảm so với lô 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ . Glucose máu lúc đói của chuột ở các lô 4, 5 giảm so với lô 3, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh glucose máu lúc đói của chuột ở lô 4 và lô 5.



3.2.2. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của “Giáng đường thông lạc HV” lên glucose máu sau ăn

**Bảng 3.5. Kết quả đánh giá chỉ số glucose máu sau ăn 2h**

Lô chuột NC	Chỉ số glucose máu sau ăn 2h (mg/dL)				
	D <sub>0</sub>	D <sub>7</sub>	D <sub>14</sub>	D <sub>21</sub>	D <sub>28</sub>
<b>Chứng SL</b> <b>(1)</b>	143,40 ± 19,21	142,50 ± 10,50	143,92 ± 18,62	145,33 ± 15,56	140,68 ± 16,42
<b>Chứng BL</b> <b>(2)</b>	333,99 ± 33,33	374,29 ± 37,23	418,34 ± 40,83	459,96 ± 45,22	482,16 ± 50,72
<b>Acarbose</b> <b>(3)</b>	332,36 ± 30,52	358,91 ± 33,37	384,59 ± 35,59	420,55 ± 38,50	430,68 ± 39,83
<b>GDTLHV -1</b> <b>(4)</b>	330,04 ± 29,73	355,98 ± 27,90	370,09 ± 35,92	408,62 ± 38,58	415,13 ± 41,09
<b>GDTLHV -2</b> <b>(5)</b>	336,29 ± 30,75	351,57 ± 34,42	361,46 ± 33,30	395,68 ± 39,41	400,86 ± 38,51
<b>P<sub>2,3,4,5-1</sub></b>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>P<sub>3-2</sub></b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
<b>P<sub>4-2</sub></b>	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01
<b>P<sub>5-2</sub></b>	> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01
<b>P<sub>4-3</sub></b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
<b>P<sub>5-3</sub></b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
<b>P<sub>5-4</sub></b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

**\*Nhận xét:**

- Tại thời điểm D<sub>0</sub>, D<sub>7</sub>, D<sub>14</sub>, D<sub>21</sub>, D<sub>28</sub>: glucose máu sau ăn 2h của chuột ở các lô 2, 3, 4, 5 tăng so với lô 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,001).

- Tại thời điểm ngày D<sub>21</sub>, D<sub>28</sub>: glucose máu sau ăn 2h của chuột ở các lô 4, 5 giảm so với lô 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05 và p< 0,01.

- Tại thời điểm D<sub>35</sub>: glucose máu sau ăn 2h của chuột ở các lô 4, 5 giảm so với lô 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,01.

- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh glucose máu sau ăn 2h của chuột giữa các lô 3, 4, 5.

**Bảng 3.6. Kết quả đánh giá mức tăng glucose máu sau ăn 2h**

Lô chuột NC	Mức tăng glucose máu sau ăn 2h (mg/dL)				
	D <sub>0</sub>	D <sub>7</sub>	D <sub>14</sub>	D <sub>21</sub>	D <sub>28</sub>
<b>Chúng SL</b> (1)	45,29 ± 10,99	45,81 ± 4,84	44,94 ± 9,29	45,38 ± 4,62	44,80 ± 4,74
<b>Chúng BL</b> (2)	49,91 ± 6,05	86,25 ± 10,04	126,05 ± 15,44	163,86 ± 20,37	182,00 ± 19,14
<b>Acarbose</b> (3)	50,99 ± 4,68	76,99 ± 7,16	101,92 ± 9,43	139,20 ± 12,74	150,74 ± 13,94
<b>GĐTLHV -1</b> (4)	49,10 ± 4,42	76,95 ± 8,99	101,02 ± 10,55	143,02 ± 13,50	156,09 ± 15,45
<b>GĐTLHV -2</b> (5)	50,44 ± 4,61	74,18 ± 7,26	95,06 ± 8,76	136,23 ± 13,57	146,31 ± 14,06
<b>P<sub>2,3,4,5-1</sub></b>	> 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>P<sub>3-2</sub></b>	> 0,05	< 0,05	< 0,001	< 0,01	< 0,001
<b>P<sub>4-2</sub></b>	> 0,05	< 0,05	< 0,001	< 0,05	< 0,01
<b>P<sub>5-2</sub></b>	> 0,05	< 0,01	< 0,001	< 0,01	< 0,001
<b>P<sub>4-3</sub></b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
<b>P<sub>5-3</sub></b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
<b>P<sub>5-4</sub></b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

**\* Nhận xét:**

- Tại thời điểm  $D_7$ ,  $D_{14}$ ,  $D_{21}$ ,  $D_{28}$ : mức tăng glucose máu sau ăn 2h của chuột ở các lô 2, 3, 4, 5 tăng so với lô 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Tại thời điểm  $D_7$ : mức tăng glucose máu sau ăn 2h của chuột ở các lô 4, 5 giảm so với lô 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  và  $p < 0,01$ .

- Tại thời điểm  $D_{14}$ : mức tăng glucose máu sau ăn 2h của chuột ở các lô 3, 4, 5) giảm so với lô 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Tại thời điểm  $D_{21}$ : mức tăng glucose máu sau ăn 2h của chuột ở các lô 4, 5 giảm so với lô 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với  $p < 0,05$  và  $p < 0,01$ .

- Tại thời điểm  $D_{28}$  : mức tăng glucose máu sau ăn 2h của chuột ở các lô 4, 5 giảm so với lô 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ . Mức tăng glucose máu sau ăn 2h của chuột ở lô dùng Acarbose (lô 3) giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh với  $p < 0,001$ . Mức tăng glucose máu sau ăn 2h của chuột ở lô dùng GĐTLHV (lô 4,5) giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh với  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ .

- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh mức tăng glucose máu sau ăn 2h của chuột giữa các lô 3, 4, 5.

3.2.3. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của Giảm đường thông lặc HV lên glucose máu sau uống sucrose

**Bảng 3.7. Kết quả đánh giá chỉ số nồng độ glucose máu sau uống sucrose của chuột vào ngày thứ 35**

Lô chuột NC	Chỉ số nồng độ glucose máu sau uống sucrose (mg/dL)		
	30 phút sau uống sucrose	60 phút sau uống sucrose	120 phút sau uống sucrose
<b>Chứng SL (1)</b>	157,36 ± 16,34	125,93 ± 14,06	100,89 ± 12,62
<b>Chứng BL (2)</b>	568,65 ± 58,12	514,67 ± 52,60	421,75 ± 43,10
<b>Acarbose (3)</b>	496,97 ± 48,11	439,85 ± 42,86	368,53 ± 37,95
<b>GĐTLHV-1 (4)</b>	473,61 ± 48,68	412,56 ± 42,40	343,43 ± 35,30
<b>GĐTLHV-2 (5)</b>	450,62 ± 42,99	400,77 ± 36,72	332,98 ± 30,51
<b>P<sub>2,3,4,5-1</sub></b>	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>P<sub>3-2</sub></b>	< 0,01	< 0,01	< 0,01
<b>P<sub>4-2</sub></b>	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>P<sub>5-2</sub></b>	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>P<sub>4-3</sub></b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05
<b>P<sub>5-3</sub></b>	< 0,05	< 0,05	< 0,05
<b>P<sub>5-4</sub></b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05

**\* Nhận xét:**

- Tại thời điểm sau 30 phút sau khi uống sucrose: glucose máu của chuột ở các lô 4, 5 giảm so với lô 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Glucose máu của chuột ở lô 5 giảm so với lô 3, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Tại thời điểm sau 60 phút và 120 phút sau khi uống sucrose: glucose máu của chuột ở các lô 4, 5 giảm so với lô 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Glucose máu của lô chuột dùng GĐTLHV-2 (lô 5) giảm so với lô dùng Acarbose, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh glucose máu của chuột sau uống sucrose tại thời điểm 30 phút, 60 phút, 90 phút.

**Bảng 3.8. Kết quả đánh giá hiệu số chỉ số glucose máu trước và sau uống sucrose của chuột vào ngày thứ 35**

Lô chuột NC	Hiệu số chỉ số glucose máu trước và sau uống sucrose(mg/dL)		
	30 phút sau khi uống sucrose	60 phút sau khi uống sucrose	120 phút sau khi uống sucrose
<b>Chứng SL (1)</b>	58,26 ± 5,96	26,83 ± 2,81	1,79 ± 0,82
<b>Chứng BL (2)</b>	264,99 ± 58,12	211,02 ± 21,57	118,09 ± 12,07
<b>Acarbose (3)</b>	215,41 ± 20,31	158,29 ± 14,94	86,97 ± 8,95
<b>GĐTLHV-1 (4)</b>	219,47 ± 22,56	158,42 ± 16,28	89,29 ± 9,18
<b>GĐTLHV-2 (5)</b>	199,74 ± 20,36	149,89 ± 13,73	82,10 ± 7,52
<b>P<sub>2,3,4,5-1</sub></b>	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>P<sub>3,4,5-2</sub></b>	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>P<sub>4,5-3</sub></b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05
<b>P<sub>5-4</sub></b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05

**\* Nhận xét:**

- Tại thời điểm sau 30 phút, 60 phút và 120 phút uống sucrose: mức tăng glucose máu của chuột ở các lô 3, 4, 5 giảm so với lô 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh mức tăng glucose máu của chuột ở các lô 3, 4, 5 tại các thời điểm sau 30 phút, 60 phút, 120 phút uống sucrose ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.9. Diện tích dưới đường cong đánh giá mức tăng glucose máu sau uống sucrose của chuột vào ngày thứ 35.**

Lô chuột NC	Diện tích dưới đường cong (mg/dL x giờ)
Chứng SL (1)	58,26 ± 5,96
Chứng BL (2)	264,99 ± 58,12
Acarbose (3)	215,41 ± 20,31
GĐTLHV -1 (4)	219,47 ± 22,56
GĐTLHV -2 (5)	199,74 ± 20,36
<b>P<sub>2,3,4,5-1</sub></b>	< 0,001
<b>P<sub>3,4,5-2</sub></b>	< 0,001
<b>P<sub>4,5-3</sub></b>	> 0,05
<b>P<sub>5-4</sub></b>	> 0,05

**\* Nhận xét:**

- Mức tăng glucose máu sau uống sucrose của chuột vào ngày thứ 35 ở các lô 3,4,5 giảm so với lô 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .
- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh mức tăng glucose máu sau uống sucrose của chuột vào ngày thứ 35 ở lô 3,4,5 ( $p > 0,05$ ).

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Bàn luận về lựa chọn mô hình ĐTD type 2

Đái tháo đường (ĐTD) là một bệnh rối loạn chuyển hóa mạn tính, bệnh đang có xu hướng ngày càng tăng với tốc độ đáng báo động, bởi trên nền phát triển khoa học kỹ thuật và kinh tế dẫn đến lối sống ít vận động, cũng như chế độ dinh dưỡng không phù hợp ở một số bộ phận không nhỏ dân cư ngày càng gia tăng. Việt Nam cũng không nằm ngoài quỹ đạo này, với những khảo sát về dịch tễ bệnh ĐTD ở Việt Nam trong năm 2021 có tới 3.994 triệu người mắc ĐTD, ước tính tăng lên 4.961 triệu người vào năm 2030 [2]. Trong đó ĐTD type 2 là thể ĐTD hay gặp nhất, chiếm tới 90 - 95% các thể ĐTD và thường gặp ở người trên 35 tuổi, lứa tuổi đóng góp sức lao động cho phát triển xã hội quan trọng nhất. Bệnh thường tiến triển âm thầm trong nhiều năm, vì vậy khi bệnh được phát hiện thì thường đã muộn và kèm theo nhiều biến chứng nguy hiểm như: tai biến mạch não, nhồi máu cơ tim, biến chứng mắt, thần kinh ngoại vi, bệnh lý bàn chân.

Trong lĩnh vực điều trị của y học hiện đại đối với bệnh ĐTD, đặc biệt đối với ĐTD type 2, người ta phải kết hợp với nhiều liệu pháp điều trị từ chế độ ăn uống, sinh hoạt cho bệnh nhân tới kết hợp các phương pháp luyện tập thể lực hằng ngày và dùng thuốc, tùy mức độ bệnh và thể trạng người bệnh người ta có thể chọn dùng các loại thuốc khác nhau và phối hợp thuốc. Tất cả những liệu pháp trị liệu này đã đem lại những hiệu quả lớn cho người bệnh trên phương diện đảm bảo chất lượng cuộc sống và hạn chế những biến chứng. Bên cạnh đó, các nước phương Đông với một kho tàng thuốc YHCT phong phú và với một bề dày kinh nghiệm thực tiễn trị liệu trên lâm sàng về chứng Tiêu khát, một chứng bệnh có những nét tương đồng biểu hiện trên lâm

sàng như bệnh ĐTĐ, đã được các nhà y học đương đại nghiên cứu sàng lọc để xây dựng những chế phẩm thuốc YHCT, có thể tham gia điều trị bệnh ĐTĐ type 2 trên cơ sở kết hợp với luyện tập thể lực và thực hiện chế độ ăn uống, sinh hoạt dành cho người bệnh ĐTĐ. Điều này mở ra một hy vọng có thể đóng góp như một phương pháp trị liệu hỗ trợ đối với bệnh ĐTĐ typ 2 ở mức độ trung bình. Tất cả nhằm một mục đích nâng cao hiệu quả điều trị bệnh ĐTĐ typ 2, trên cơ sở kết hợp YHHĐ với YHCT.

Với hy vọng bổ sung một bài thuốc YHCT vào điều trị ĐTĐ type 2 và góp phần làm sáng tỏ lý luận của Y học cổ truyền trong điều trị chứng tiêu khát, chúng tôi tiến hành nghiên cứu tác dụng hạ đường huyết của bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” trên thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu của đề tài là đóng góp mới về cơ sở khoa học cho việc ứng dụng bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” trong điều trị bệnh nhân ĐTĐ type 2. Kết quả nghiên cứu còn là đóng góp thiết thực về việc kết hợp YHHĐ và YHCT trong nghiên cứu và điều trị bệnh ĐTĐ type 2 nói riêng, góp phần từng bước hiện đại hóa YHCT nói chung.

ĐTĐ type 2 được đặc trưng bởi tình trạng tăng glucose máu. Tăng glucose máu kéo dài gây tổn thương nhiều hệ thống trong cơ thể, vì vậy giảm glucose máu là một tiêu chí bắt buộc đối với các thuốc điều trị ĐTĐ cho dù là tân dược hay đông dược. Để đánh giá tác dụng của một thuốc điều trị ĐTĐ, cần đánh giá tác dụng của thuốc trên mô hình ĐTĐ thực nghiệm là cần thiết. Mô hình gây ĐTĐ 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 [48].



Mô hình động vật của ĐTD type 2 có xu hướng bao gồm mô hình kháng Insulin và/ hoặc mô hình gây suy tế bào  $\beta$ . Mô hình sử dụng streptozotocin tiêm dưới màng bụng chuột trưởng thành, làm cho tuyến tụy sưng lên, gây thoái hóa tế bào  $\beta$  đảo Langerhans gây ĐTD. Từ quan điểm phúc lợi động vật và phù hợp cho nghiên cứu động vật, liều STZ 45mg/kg phù hợp với phạm vi 30-50 mg/kg dẫn đến hiệu quả trao đổi chất nhất quán ở tất cả động vật và không có động vật chết [49].

Trên thế giới đã nghiên cứu rất nhiều mô hình gây ĐTD ở chuột. Nhưng mô hình gây ĐTD bằng streptozotocin là mô hình được dùng phổ biến hơn cả. Các mô hình chuột mắc bệnh tiểu đường do STZ gây bệnh ĐTD do chất tương tự glucose gây độc tế bào STZ gây độc cho tế bào  $\beta$  của tuyến tụy và gây thiếu Insulin. STZ methyl hóa DNA, gây ra sự phân mảnh DNA và tiêu diệt tế bào  $\beta$  tuyến tụy, làm thiếu hụt sự tiết ra Insulin, dẫn đến giảm chuyển hóa glucose trong máu [48]. Đây là mô hình được áp dụng rất phổ biến trên thế giới, phù hợp thực hiện ở Việt Nam, chính vì vậy, trong phạm vi nghiên cứu của đề tài, chúng tôi sử dụng mô hình này.

Nghiên cứu lựa chọn Acarbose là một thuốc ức chế  $\alpha$ -glucosidase được sử dụng rộng rãi trên thị trường [50]. Các chất ức chế  $\alpha$ -glucosidase làm chậm quá trình phân hủy carbohydrate ở ruột non và làm giảm sự chênh lệch đường huyết sau bữa ăn ở những người mắc bệnh tiểu đường và do đó có tác dụng làm giảm lượng đường trong máu [51].

#### **4.2. Bàn luận về tác dụng của bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” trên thể trạng và mô bệnh học tuyến tụy của chuột cống gây đái tháo đường type 2**

Kết quả đánh giá tác dụng hạ glucose máu của GĐTLHV trên mô hình ĐTD type 2 cho thấy: Các lô có dùng thuốc (lô 3,4,5) cân nặng của chuột tăng có ý nghĩa thống kê vào ngày 28, 35 so với lô chứng bệnh lý với  $p < 0.05$ .

Lượng thức ăn tiêu thụ ở các lô dùng thuốc (lô 3,4,5) giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chuột bệnh lý (lô 2) với  $p < 0.05$ . Từ đó chứng tỏ GĐTLHV có tác dụng cải thiện các triệu chứng của ĐTĐ type 2 như: Hạn chế sự gây sút cân, giảm lượng thức ăn tiêu thụ. Nhờ đó cải thiện chỉ số đường huyết, phòng ngừa những biến chứng của ĐTĐ type 2.

Tuyến tụy là một tuyến đóng vai trò quan trọng trong bệnh lý ĐTĐ type 2. Nó giữ vai trò duy trì mức đường huyết không đổi. Khi lượng đường trong máu quá cao, tuyến tụy sẽ tiết ra Insulin. Ngược lại, khi mức đường huyết quá thấp thì tuyến tụy tiết ra glucagon. Các tế bào tuyến tụy giúp duy trì lượng đường trong máu (cân bằng nội môi). Các tế bào thực hiện nhiệm vụ này nằm trong tiểu đảo tụy có mặt khắp tuyến tụy. Khi nồng độ glucose trong máu thấp, các tế bào  $\alpha$  tiết ra glucagon làm tăng mức đường huyết. Khi nồng độ glucose trong máu cao, các tế bào  $\beta$  sẽ tiết ra Insulin để giảm glucose trong máu. Các tế bào Delta trong đảo cũng tiết ra somatostatin để giảm sự giải phóng Insulin và glucose.

Glucagon hoạt động để tăng mức glucose bằng cách thúc đẩy tạo ra glucose và phân hủy glycogen thành glucose trong gan. Nó cũng làm giảm sự hấp thu glucose trong chất béo và cơ bắp. Sự giải phóng glucagon được kích thích bởi đường huyết hoặc Insulin thấp và trong khi tập thể dục. Insulin có tác dụng làm giảm lượng đường trong máu bằng cách tạo điều kiện cho các tế bào (đặc biệt là cơ xương) hấp thụ và thúc đẩy việc sử dụng nó trong việc tạo ra protein, chất béo và carbohydrate. Insulin ban đầu được tạo ra như một dạng tiền chất gọi là preproinsulin. Điều này được chuyển đổi thành proInsulin và được cắt bằng C-peptide thành Insulin sau đó được lưu trữ trong các hạt trong các tế bào  $\beta$ . Glucose được đưa vào các tế bào  $\beta$  và bị thoái hoá. Tác dụng cuối cùng của quá trình này là gây khử cực màng tế bào và kích thích giải phóng Insulin.

Kết quả thực nghiệm đánh giá tác dụng của bài thuốc GĐTLHV trên tuyến tụy của chuột gây ĐTD type 2 cho thấy: Bằng quan sát đại thể, chúng tôi không phát hiện thấy tổn thương của tụy ở các lô chuột. Trên kết quả vi thể, ở các lô sử dụng thuốc GĐTLHV liều 32,62g/kg/ngày và liều 65,24g/kg/ngày, trên mẫu bệnh phẩm tụy có cấu trúc, kích thước tuyến tụy tương đương với lô sinh lý. Trong khi ở lô bệnh lý (lô 2), mẫu tụy có hiện tượng giảm kích thước, tế bào tiểu đảo thoái hóa và bị teo lại. Ở lô chuột sử dụng Acarbose, kích thước tuyến tụy tương đương so với mẫu tụy ở lô bệnh lý và nhỏ hơn hẳn so với mẫu tụy ở lô sử dụng GĐTLHV. Chứng tỏ bài thuốc GĐTLHV có tác dụng duy trì kích thước ổn định của tiểu đảo Langerhans, đảm bảo sự bài tiết bình thường của tuyến tụy, giúp giữ ổn định nồng độ đường huyết trong máu, phòng hiện tượng giảm bài tiết, giảm kích thước của tuyến tụy nội tiết.

#### **4.3. Bàn luận về tác dụng của bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” lên chỉ số glucose máu chuột cống gây đái tháo đường type 2**

Những người mắc bệnh tiểu đường có nguy cơ cao phát triển các biến chứng vi mạch (bệnh võng mạc, bệnh thận và bệnh lý thần kinh) và bệnh tim mạch. Những bất thường trong bài tiết Insulin và glucagon ở gan và hấp thu glucose ở ngoại biên góp phần làm tăng đường huyết sau bữa ăn (PPG) cao hơn và kéo dài hơn so với những người không mắc bệnh tiểu đường. PPG tăng cao ngay cả khi không tăng đường huyết lúc đói là tăng nguy cơ mắc các bệnh tim mạch và là nguyên nhân gây tử vong phổ biến nhất ở những người mắc bệnh tiểu đường. Sự tăng đột biến đường huyết sau bữa ăn có thể dẫn đến tổn thương vi mạch thông qua quá trình oxy hóa lipoprotein mức độ thấp và các cơ chế gây xơ vữa động mạch khác [52]. Chế độ ăn giàu carbohydrat gây ra sự gia tăng mạnh về mức đường huyết vì carbohydrat phức tạp trong thực phẩm được hấp thu nhanh chóng trong ruột nhờ sự hỗ trợ của enzym  $\alpha$ -

glucosidase giúp thủy phân thành glucose có thể hấp thụ. Chất ức chế  $\alpha$ -glucosidase ức chế quá trình tiêu hóa disacarit và cản trở quá trình di chuyển glucose sau bữa ăn để tạo ra cấu trúc glucose tổng thể trơn tru [53].

Theo kết quả nghiên cứu cho thấy, nồng độ glucose máu lúc đói của chuột ở các lô dùng GĐTLHV-1 và GĐTLHV-2 so với chuột bệnh lý giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Vào ngày thứ 35 nồng độ glucose máu lúc đói của chuột dùng GĐTLHV giảm so với chuột dùng Acarbose có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , điều đó chứng tỏ tác dụng hạ glucose máu lúc đói của GĐTLHV trên chuột gây ĐTĐ type 2. Tác dụng này của GĐTLHV liều 32,62 g/kg/ngày và liều 65,24g/kg/ngày là như nhau.

**\* Cơ sở lý luận của bài thuốc:**

YHCT không có bệnh danh đái tháo đường, nhưng những biểu hiện của bệnh lý này thuộc chứng “Tiêu khát”. Bản chất của chứng tiêu khát là âm hư-táo nhiệt, làm ảnh hưởng trực tiếp đến các tạng phủ là phế, tỳ, vị, thận. Pháp điều trị thường dùng là: thanh nhuận phế nhiệt – dưỡng âm thanh vị – tư bổ thận âm – sinh tân chỉ khát. Bệnh lý chứng tiêu khát rất phức tạp nên trong điều trị thường gia giảm cho phù hợp với chứng và gọi là: “Biện chứng luận trị” hoặc “đôi pháp lập phương”.

“Giáng đường thông lạc HV” là bài thuốc nghiệm phương của PGS.TS. Trần Thị Thu Vân, được xây dựng cơ sở biện chứng luận trị chứng tiêu khát, gồm 21 vị thuốc có tác dụng tư âm, sinh tân, chỉ khát. Bài thuốc đã được ứng dụng điều trị nhiều năm nay cho bệnh nhân ĐTĐ type 2 tại bệnh viện Tuệ Tĩnh, 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 thần kinh ngoại vi do ĐTĐ type 2 [8], [9]. 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.

**\*Theo dược lý học hiện đại:**

Nghiên cứu dược lí của YHHĐ cho thấy bài thuốc GĐTLHV có 13 vị thuốc được nghiên cứu có tác dụng hạ đường huyết như: Xích thực, đan sâm, hoàng kỳ, hoàng tinh, thiên môn, mạch môn, lệ chi hạch, thiên hoa phấn, cát căn, thương truật, tri mẫu, hoàng liên [54], [55], [56].

**Hoàng kỳ:** Các thành phần hóa học chính của cây hoàng kỳ bao gồm: polysaccharid, saponin, flavonoid, axit amin, v.v. Trong đó, polysaccharid, saponin và flavonoid đều có tác dụng hạ đường huyết. Trong một nghiên cứu gần đây của Zhang và cộng sự đã phát hiện ra rằng polysaccharide có thể cải thiện độ nhạy Insulin bằng cách kích hoạt AMPK trong tế bào mỡ 3T3-L1, do đó tăng cường hấp thu glucose, astragaloside IV trong hoàng kỳ có thể làm giảm mức đường huyết, chất béo trung tính và Insulin ở chuột mắc ĐTĐ type 2 [57]. Qua đó, giúp cải thiện hiệu quả chỉ số đường huyết cả trước và sau ăn trên người bệnh ĐTĐ type 2. Ngoài ra, các thành phần hóa học có trong hoàng kỳ còn có thể sửa chữa, phục hồi các tế bào và gen bị tổn thương do tác động của tình trạng glucose cao, giúp điều chỉnh stress oxy hóa và tác dụng chống viêm, cải thiện chức năng nội mô mạch máu, tác động vào quá trình trao đổi chất, v.v., qua đó giúp cải thiện các triệu chứng của bệnh ĐTĐ và các biến chứng của nó, trong đó bao gồm cả BCTKNV [58].

**Cát căn:** Nghiên cứu dược lí của YHHĐ đã chỉ ra rằng, Puerarin có tác dụng thúc đẩy tái tạo tế bào  $\beta$ , giúp tăng cường sản xuất Insulin và cải thiện tình trạng tăng đường huyết ở chuột mắc bệnh ĐTĐ, cải thiện sức đề kháng Insulin, bảo vệ các đảo nhỏ, ức chế viêm, giảm stress oxy hóa và cải thiện một loạt các biến chứng của bệnh ĐTĐ [59].

**Hoàng liên:** Coptisine và berberine là tác nhân hạ đường huyết chính của Hoàng liên. Trong đó, berberine là thành phần hạ đường huyết tiêu biểu và quan trọng nhất với hàm lượng 5% –8% và đã được chứng minh lâm sàng

là an toàn và hiệu quả trong điều trị ĐTĐ type 2 [60]. Các nghiên cứu hiện đại đã chỉ ra rằng berberin có thể làm giảm lượng glucose trong máu ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 bằng cách tăng biểu hiện của thụ thể Insulin và tăng hiệu quả của glucose hoặc làm giảm sự tăng đường huyết bằng cách ức chế con đường glucagon ở gan ở chuột bị tiểu đường.

**Thiên hoa phấn:** Kết quả nghiên cứu dược lí của YHHĐ chỉ ra rằng Thiên hoa phấn có thể cải thiện lượng đường trong máu huyết tương và chỉ số HbA1c [61].

**Tri mẫu:** Nghiên cứu của tác giả Jun Han và cộng sự cho thấy dịch chiết của Tri mẫu giúp tăng cường tác dụng hạ đường huyết, làm giảm đáng kể lượng đường huyết lúc đói, và nồng độ Insulin huyết thanh, đồng thời làm tăng rõ rệt kích thước và số lượng tế bào beta sản xuất Insulin ở chuột [62].

**Đảng sâm** có tác dụng chống mệt mỏi và tăng sự thích nghi trên động vật thực nghiệm trong môi trường nhiệt độ cao. Trên thực nghiệm cũng chứng minh Đảng sâm có tác dụng trên cả hai mặt hưng phấn và ức chế của vỏ não. Đảng sâm cũng có tác dụng có tác dụng làm tăng khả năng miễn dịch của cơ thể. Dịch tiêm đảng sâm tăng nhanh khả năng máu đông mà lại không có tác dụng tán huyết. Tiêm tĩnh mạch dung dịch đảng sâm 20% (4ml/kg cân nặng) hoặc cho uống (mỗi ngày 20g) đều thấy hồng cầu tăng lên, bạch cầu giảm xuống [54].

**Hoàng tinh** có tác dụng hạ áp, tăng lưu lượng máu động mạch vành, hạ lipid huyết và làm giảm xơ cứng mạch vành. Cho thỏ uống cao lỏng hoàng tinh, đường huyết lúc đầu cao sau hạ. Thuốc có tác dụng tăng miễn dịch cơ thể, thúc đẩy sự tổng hợp DNA, RNA và protid, polysaccharit của Hoàng tinh có tác dụng chuyển dạng lympho bào, làm giảm hàm lượng cAMP và cGMP trong huyết tương [11].

**Mạch môn** có tác dụng hạ đường huyết trên thực nghiệm khi tiến hành tiêm bắp cho thỏ nước sắc của thuốc này [54].

**Huyền sâm** có tác dụng cường tim nhẹ, giãn mạch hạ áp, an thần, chống co giật, giải nhiệt, hạ đường huyết, kháng khuẩn, còn chiết xuất Huyền sâm có tác dụng làm tăng lưu lượng máu của mạch vành làm cho sức chịu đựng trạng thái thiếu oxy của tim tốt hơn.

**Xuyên khung** làm giãn mạch ngoại vi và hạ áp (do có alkaloid trong thành phần). Đơn độc dùng xuyên khung không có tác dụng hạ áp rõ rệt, nhưng làm gia tăng tác dụng hạ áp của reserpin. Hoạt chất xuyên khung còn có tác dụng làm giảm sức cản của huyết quản ngoại vi, tăng lưu lượng máu của động mạch chủ, tăng số lượng hoạt động mao mạch và tăng tốc độ tuần hoàn; có tác dụng ức chế sự ngưng tập của tiểu cầu và sự hình thành máu cục. xuyên khung làm tăng lưu lượng máu ở não, làm giảm phù não, do đó có tác dụng phòng thiếu máu não và chứng đau nửa đầu, phòng được sự hình thành máu cục sau khi cấy da; tác dụng an thần rõ rệt khi dùng nước sắc xuyên khung thụt vào dạ dày chuột nhắt và chuột cống.

**Thương truật** có tác dụng hạ đường huyết (do glycosid). Khi gây tăng đường huyết trên thực nghiệm ở thỏ, chế phẩm Thương truật lúc đầu làm tăng nhưng tiếp theo làm hạ nhẹ đường huyết. Khi thuốc được cho đều trong 10 ngày thì hạ đường huyết có ý nghĩa (từ mức 401mg% xuống 160mg%), nếu theo dõi trong 17 ngày mức đường huyết vẫn thấp hơn lúc bắt đầu thí nghiệm.

**Dan sâm** có tác dụng làm giãn động mạch vành, khiến lưu lượng máu của động mạch vành tăng rõ, cải thiện chức năng tim, hạn chế nhồi máu cơ tim. Trên thực nghiệm chuột nhắt hay chuột cống, thuốc đều có tác dụng tăng hoặc kéo dài tỷ lệ sống trong điều kiện thiếu oxy. Thuốc cũng có tác dụng cải thiện tuần hoàn ngoại vi, chống đông máu, hạ huyết áp. Trên thực nghiệm thỏ gây xơ mỡ mạch, thuốc có tác dụng làm giảm triglycerid của gan và máu.

**Ích mẫu thảo** có tác dụng tăng lưu lượng máu động mạch vành, làm chậm nhịp tim, cải thiện vi tuần hoàn bị rối loạn, ức chế tiểu cầu ngưng tập, nâng cao hoạt tính của fibrinogen, có tác dụng làm tan huyết khối trong phổi động vật thực nghiệm.

**Xích thược** có tác dụng làm giãn động mạch vành, chống ngưng tập tiểu cầu, chống hình thành huyết khối, làm tăng lưu lượng máu cho động mạch vành, chống thiếu máu cơ tim. Trên thực nghiệm cũng chứng minh thuốc có tác dụng làm giảm áp lực tĩnh mạch cửa.

**Địa long** làm tăng hoạt tính dung giải của fibrin, chống hình thành huyết khối, tác dụng phá huyết mạnh.

**Ngưu tất** có tác dụng lợi tiểu, làm hạ đường huyết, cải thiện chức năng gan, hạ cholesterol máu.

**Lệ chi hạch** khi chiết xuất hoạt chất để tiêm dưới da (Alpha-methylenecyclo-propyl glycine 60 - 400mg/kg) cho chuột nhắt nhện đái 24 giờ làm cho đường huyết hạ, lượng glycogen ở gan giảm rõ [54].

**\* Phân tích theo phối ngũ lập phương:**

Đảng sâm vị ngọt bình quy kinh tỳ, phế, có tác dụng bổ trung ích khí, sinh tân, dưỡng huyết. Chủ trị chứng trung khí bất túc, phế khí hư nhược, khí tân lưỡng hư, huyết hư hoặc khí huyết lưỡng hư.

Hoàng kỳ vị ngọt hơi ôn có tác dụng bổ khí, thăng dương, ích vệ khí, cố biểu, thác sang, sinh cơ, lợi thủy tiêu thũng. Dùng trị các chứng tỳ khí hư nhược, các chứng khí bất nhiếp huyết, trung khí huyết hạ hãm, tỳ phế khí hư, khí huyết lưỡng suy, khí hư phát nhiệt, cơ thể hư nhiều mồ hôi, ung thư lở loét khó lành miệng vết thương, khí hư thủy thũng, huyết tỳ tê dại chân tay, di chứng trúng phong, chứng tiêu khát.



Hoàng tinh vị ngọt tính bình, quy kinh tỳ phế, có tác dụng tư âm nhuận phế, bổ tỳ ích khí. Chủ trị chứng ho do phế táo âm hư, thận hư tinh tổn, chứng tiêu khát, tỳ vị hư nhược.

Thiên môn đông vị ngọt đắng, tính rất lạnh, quy kinh phế thận, có tác dụng thanh phế giáng hỏa, tư âm nhuận táo. Trị các chứng ho hư lao, phế táo, nhiệt bệnh thương âm, tiêu khát, hầu họng sưng đau, đại tiện táo bón. Mạch môn đông vị ngọt, hơi đắng, hơi hàn, quy kinh tỳ vị tâm, tác dụng nhuận phế, dưỡng âm, ích vị, sinh tân, thanh tâm trừ phiền, nhuận tràng.

Huyền sâm vị đắng mặn, tính hàn, qui kinh phế, vị, thận, tác dụng tả hỏa giải độc, dưỡng âm sinh tân, tán kết, chỉ khát, lợi yết hầu, nhuận táo. Xuyên khung vị cay tính ôn, qui kinh can đờm, tâm bào, có tác dụng hoạt huyết hành khí, khu phong chỉ thống. Chủ trị các chứng rối loạn kinh nguyệt, bế kinh thống kinh, khó sinh, sau sinh đau bụng, ngực sườn đau tức, chân tay tê dại, mụn nhọt đau nhức, chấn thương té ngã, đau đầu, chứng phong thấp tý.

Thương truật vị cay đắng tính ôn, quy kinh tỳ vị, có tác dụng táo thấp kiện tỳ, phát hãn, trừ phong thấp, minh mục.

Tri mẫu vị đắng, tính hàn quy kinh tỳ, vị, thận. có tác dụng thanh nhiệt, tư âm, nhuận phế, sinh tân.

Cát căn vị ngọt nhạt tính mát, tác dụng tán nhiệt giải cảm, tuyên độc thấu chân, giải kinh (chống co giật), sinh tân chỉ khát.

Hoàng liên vị đắng tính hàn, quy kinh tâm, tỳ, vị, có tác dụng thanh nhiệt táo thấp, thanh tâm trừ phiền, giải độc, thanh can sáng mắt.

Đan sâm vị đắng, tính hơi hàn, quy kinh tâm, tâm bào, can, có tác dụng hoạt huyết hóa ứ, lương huyết tiêu ung, dưỡng huyết an thần, thanh nhiệt trừ phiền. Ích mẫu thảo hơi hàn, vị đắng cay, quy kinh tâm, can, bàng quang, có tác dụng hoạt huyết khu ứ, lợi tiểu tiêu phù, thanh nhiệt giải độc.

Xích thược vị chua đắng, tính hơi hàn quy kinh can, tỳ, có tác dụng lương huyết, hoạt huyết, giải độc tiêu ung chỉ thống.

Địa long vị mặn tính hàn, qui kinh can, tỳ, bàng quang, tác dụng thanh nhiệt tức phong, bình suyễn, thông lạc, lợi tiểu.

Ngưu tất vị đắng, chua, bình. Quy kinh can, thận, có tác dụng hoạt huyết khu ứ, bổ can thận dưỡng gân cốt, lợi niệu thông lâm, làm sứ đờm dẫn huyết và hỏa xuống phần dưới cơ thể.

Kê huyết đằng vị đắng, hơi ngọt, tính âm, quy kinh can, thận, có tác dụng hoạt huyết, thư gân, thông kinh lạc, cố thận, bổ xương cốt, bổ huyết.

Uy linh tiên vị cay mặn, ôn. Quy kinh bàng quang, có tác dụng trừ phong thấp, thông kinh lạc, chỉ tý thống.

Lệ chi hạch vị ngọt, tính ôn. Qui kinh can, vị, tác dụng lý khí chỉ thống, khu hàn tán trệ.

Thiên hoa phấn vị đắng, hơi ngọt và lạnh, có tác dụng sinh tân chỉ khát, quy kinh phế, vị.

Thủy điệt vị mặn đắng tính bình, vào kinh can, tác dụng phá huyết trục ứ [63].

Như vậy, toàn phương gồm những vị thuốc vừa có tác dụng thanh nhiệt, sinh tân, chỉ khát, vừa có tác dụng bổ thận thông kinh lạc, hoạt huyết. “Giáng đường thông lạc HV” với sự kết hợp của nhiều dược liệu nên có nhiều cơ chế tác dụng khác nhau. Nước sắc xích thược; Hoàng kỳ; Cát căn; Hoàng liên; Mạch môn; Hoàng tinh có tác dụng hạ đường huyết. Đan sâm, lệ chi hạch, hoàng kỳ có tác dụng phục hồi tế bào  $\beta$  của tiểu đảo tụy [30], [31]. Chính sự cộng hưởng của những tác dụng đã góp phần làm giảm glucose máu lúc đói, giảm glucose máu sau ăn, giảm hấp thụ đường, bảo vệ tuyến tụy nội tiết, nhờ đó kiểm soát được đường huyết và phòng ngừa một số biến chứng của ĐTD type 2.

## KẾT LUẬN

### **1. Tác dụng của bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” trên thể trạng và mô học tuyến tụy chuột cống gây đái tháo đường type 2.**

- Dịch chiết từ bài thuốc Giáng đường thông lạc HV liều 32,62g/kg/ngày và liều 65,24g/kg/ngày cho chuột uống trong 35 ngày có tác dụng: hạn chế sự gầy sút cân, giảm lượng thức ăn tiêu thụ so với lô chứng bệnh ( $p < 0,05$ ).

- Dịch chiết từ bài thuốc Giáng đường thông lạc HV hồi phục kích thước của tiểu đảo Langerhans trên hình ảnh mô bệnh học nhuộm HE tuyến tụy về tương đương so với lô chứng. Tác dụng này của liều 32,62g/kg/ngày và liều 65,24g/kg/ngày là tương đương.

### **2. Tác dụng của bài thuốc “Giáng đường thông lạc HV” lên chỉ số glucose máu chuột cống gây đái tháo đường type 2.**

- Bài thuốc Giáng đường thông lạc HV có tác dụng làm giảm glucose máu lúc đói ở chuột gây ĐTĐ type 2 tốt hơn so với lô sử dụng Acarbose ( $p < 0,05$ ).

- Bài thuốc Giáng đường thông lạc HV có tác dụng làm giảm glucose máu sau ăn 2h ở chuột gây ĐTĐ type 2 tốt hơn so với lô sử dụng Acarbose ( $p < 0,05$ ).

- Bài thuốc Giáng đường thông lạc HV có tác dụng làm giảm glucose máu sau uống sucrose của chuột gây ĐTĐ type 2 ở các thời điểm 30 phút, 60 phút, 120 phút ( $p < 0,05$ ).

## **KHUYẾN NGHỊ**

Tác dụng hạ đường huyết của bài thuốc GĐTLHV bước đầu đã được so sánh với đối chứng là Acarbose cho kết quả đáng khích lệ, từ đó có thể vận dụng nghiên cứu bước tiếp theo với những nhóm thuốc hạ đường huyết khác để minh chứng thêm tác dụng hạ đường huyết của bài thuốc này theo những cơ chế khác, từ đó có thể vận dụng bài thuốc vào lâm sàng sẽ tăng thêm nhiều ý nghĩa.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization** (2016), *IDF Diabetes Atlas: Global report on diabetes*, pp: 11.
2. **K. Ogurtsova; J.D. da Rocha Fernandes; Y. Huang** (2021), “IDF Diabetes Atlas: Global picture Diabetescprevalence in 2021 and projections to 2030 and 2045”, *Diabetes research and clinical practice*. 128, pp: 32-37.
3. **BỘ Y TẾ** (2014), “*Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Nội tiết - Chuyển hóa*”, (Ban hành kèm theo Quyết định số 3879/QĐ-BYT ngày 30 tháng 09 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế, tr. 174-187.
4. **BỘ Y TẾ** (2017), “*Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Đái tháo đường type 2*”, (Ban hành kèm theo Quyết định số 3319/QĐ-BYT ngày 19/7/2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế), tr. 8.
5. **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.
6. **Tạ Văn Bình** (2006), *Bệnh đái tháo đường – tăng glucose máu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
7. **Bộ môn Nội khoa Đông y** (2022), *Bệnh học và điều trị Nội Khoa kết hợp Đông Tây Y*, Giáo trình giảng dạy đại học trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Nhà xuất bản Y học chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh.
8. **Thịnh Thị Minh Thu** (2021), Đánh giá tác dụng của “Giáng đường thông lạc HV” điều trị đái tháo đường typ 2 biến chứng thần kinh ngoại vi trên một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng, *Tạp chí y dược học*, số 21, tháng 5/2021. tr. 140-144.

9. **Trần Thị Thu Vân, Nguyễn Thị Hồng Loan, và Nguyễn Phương Thảo**, (2022). “Đánh giá tác dụng kết hợp của bài thuốc ‘Giáng đường thông lạc HV’ và thủy châm điều trị biến chứng thần kinh ngoại vi trên người bệnh đái tháo đường type 2,” *Tạp chí Y dược cổ truyền Việt Nam*, 5(46), tr. 72–78.
10. **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”*, Quyết định số 5481/QĐ- BYT ngày 30 tháng 12 năm 2020, tr. 8.
11. **Thái Hồng Quang** (2012), *Thực hành lâm sàng bệnh đái tháo đường*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 63.
12. **Americal Diabetes Association** (2022), “Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes -2022”, *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S17-S38.
13. **Davidson M. B.** (2015), “Insulin Therapy: A Personal Approach”, *The American Diabetes Association*. 33(3), pp: 123-135.
14. **Đại học Y Hà** (2020), *Bệnh học Nội khoa*, tập 2, Nhà xuất bản Y học, tr. 360.
15. **Americal Diabetes Association** (2023), “Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes -2023”, *Diabetes Care*; 46(Suppl. 1):S19-S40.
16. **Đỗ Trung Quân** (2015), *Chẩn đoán đái tháo đường và điều trị*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
17. **Umesh Masharam** (2022), Current medical diagnosis and treatment: *Diabetes mellitus & Hypoglycemia*, pp: 1221-1234.
18. **Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, et al** (2010), The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 33(8):1859-64. doi: 10.2337/dc09-1727. Epub 2010 May 18. PMID: 20484130; PMCID: PMC2909079.

19. **Chilcott J, Tappenden P, Jones ML, Wight JP** (2001). A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 23(11):1792-823; discussion 1791. doi: 10.1016/s0149-2918(00)80078-8. PMID: 11768834.
20. **ADA-VADE** (2015), *Khởi trị và điều trị insullin tích cực*, Chương trình đào tạo quốc tế về đái tháo đường ISTEP-D, Sanofi Diabetes.
21. **Đại học Y Hà Nội** (2018), “*Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền*”, Nhà xuất bản Y học, tr. 208-211.
22. **Nguyễn Bá Tĩnh** (2004), “*Tuệ Tĩnh toàn tập*”, Nhà xuất bản Y học. 5, tr. 9- 10.
23. **Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác** (2001), *Hải Thượng y tông tâm lĩnh*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 109 – 112.
24. **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.
25. **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.
26. **Islam MS, Loots du T** (2009). Experimental rodent models of type 2 diabetes: a review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009 May; 31(4): 249-61. doi: 10.1358/mf.2009.31.4.1362513. PMID: 19557203.
27. **Zhang M, Lv XY, Li J, et al.** (2008), The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Exp Diabetes Res.* 2008:704045. doi: 10.1155/ 2008/ 704045. Epub 2009 Jan 4. PMID: 19132099; PMCID: PMC2613511.
28. **Hà M. C., và cộng sự** (2014). *Mô hình thực nghiệm đái tháo đường tít 2 trên động vật. Hội nghị khoa học công nghệ trẻ tuổi các trường Đại học, Cao đẳng Y - Dược Việt Nam lần thứ*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Hà Nội.

29. **Xie W, Du L** (2011). Diabetes is an inflammatory disease: evidence from traditional Chinese medicines. *Diabetes Obes Metab.* 13(4): 289-301. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01336.x. PMID: 21205111.
30. **林兰** (2008). 现代中医糖尿病学. 中国卫生人民出版社, 2008: 170-173.  
**Lin Lan** (2008). *Hiện đại Trung y đái tháo đường học* – NXB Vệ sinh nhân dân Trung Quốc, 2008: 170 – 173.
31. **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.
32. **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”, *Journal of ethnopharmacology.* 144(2), pp: 425-432
33. **Ya Liu, Jian Kang, Hong Gao et al** (2019), “Exploration of the Effect and Mechanism of ShenQi Compound in a Spontaneous Diabetic Rat Model”, *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets.* 19(5), pp: 622-631.
34. **He C, Zheng X, Lin X, et al** (2020). Yunvjian-Medicated Serum Protects INS-1 Cells against Glucolipototoxicity-Induced Apoptosis through Autophagic Flux Modulation. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020 Dec 14;2020:8878259. doi: 10.1155/2020/8878259. PMID: 33414841; PMCID: PMC7752277.
35. **Bao W, Sun H, Wu X, et al** (2022). Exploring Anti-Type 2 Diabetes Mellitus Mechanism of Gegen Qinlian Decoction by Network Pharmacology and Experimental Validation. *Dis Markers.* 2022 Oct 15; 2022: 1927688. doi: 10.1155/2022/1927688. PMID: 36284987; PMCID: PMC9588339.



36. **Nguyễn Quỳnh Hương, Hứa Hoàng Oanh** (2010), “Khảo sát tác dụng hạ glucose huyết của hai dạng bào chế trà thuốc và viên nang khô qua - đa búp đỏ trên chuột nhất trắng”, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 14(2), tr. 174-183.
37. **Hứa Hoàng Oanh** (2012), “Khảo sát tương tác thuốc giữa nhân sâm và metformin trên chuột nhất trắng gây tăng glucose huyết bằng alloxan”, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 16(1), tr. 180-185.
38. **Dương Thị Mộng Ngọc, Nguyễn Thị Ngọc Đan, Phạm Thị Nguyệt Hằng và cộng sự** (2015), “Khảo sát độc tính cấp và tác dụng hạ glucose huyết thực nghiệm của cao hỗn hợp trinh nữ hoàng cung, râu mèo và mướp đắng”, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 19(5), tr. 91-95.
39. **Kiều Xuân Thy, Bùi Phạm Minh Mẫn, Nguyễn Văn Đán và cộng sự** (2019), “Tác động lên trọng lượng và đường huyết của chuột bị Đái tháo đường của cao nước lá mật gấu thu thập tại tỉnh Sóc Trăng”, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 23(4), 185-191.
40. **Nguyễn Thị Thùy Trang, Nguyễn Dương Ngọc Thới** (2020), Nghiên cứu tác dụng hạ đường huyết của các cao chiết dược liệu bìm ba răng (*Merremia tridentata* L., Convolvulaceae) trên chuột nhất trắng gây tăng đường huyết bằng alloxan, *Tạp chí khoa học Lạc Hồng*.
41. **Nguyễn Trịnh Thạch Thi** (2021), *Đánh giá tác dụng hạ glucose máu của viên nang gydenphy trên động vật thực nghiệm*, Luận văn thạc sĩ y học, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.
42. **Bộ Y tế** (2015). Thông tư 05/2015/TT-BYT Ban hành các danh mục thuốc đông y, thuốc từ dược liệu và vị thuốc y học cổ truyền thuộc phạm vi thanh toán của bảo hiểm y tế, Thông tư 05/2015/TT-BYT.
43. **Bộ Y tế** (2018). *Dược điển Việt Nam, lần xuất bản thứ năm*, tập 2, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

44. **国家药典委员会主编** (2020)。中华人民共和国药典 2020 年版。中国中药科技出版社:56, 83, 244  
**Ủy ban Dược điển Quốc gia** (2020). *Dược điển Cộng hòa nhân dân Trung Quốc* (Phiên bản 2020), Nhà xuất bản Khoa học và công nghệ YHCT Trung Quốc: 56, 83, tr. 244.
45. **Đại học Y Hà Nội** (2005), *Bào chế đông dược*, Nhà xuất bản Y học, tr. 25-26).
46. **Hussain S., Ahmed Z. , Mahwi T. et al.** (2012). Effect of quercetin on postprandial glucose excursion after mono- and disaccharides challenge in normal and diabetic rats. *Journal of Diabetes Mellitus*, 2, 82-87.
47. **Jason Kim** (2013), "STZ-induced type 1 diabetes model ", *National Mouse Metabolic Phenotyping* .
48. **Al-Achi A, Greenwood R** (2001). A brief report on some physiological parameters of streptozocin-diabetic rat. *Drug Dev Ind Pharm.* 2001 May;27(5):465-8. doi: 10.1081/ddc-100104322. PMID: 11448054.
49. **Robert J. Gasperini Dino Premilovac, Sarah Sawyer** (2017), “A New Method for Targeted and Sustained Induction of Type 2 Diabetes in Rodents”, *Scientific Reports.* 7, pp: 14158.
50. **Van de Laar F.A., Lucassen P.L., Akkermans R.P., et al.** (2005) Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: Results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 28, 154-163.
51. **Van de Laar, F.A.** (2008) Alpha-glucosidase inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes. *Vascular Health Risk Management*, 4, 1189-1195.
52. **Aryangat A.V. and Gerich J.E.** (2010) Type 2 diabetes: Postprandial hyperglycemia and increased cardiovascular risk. *Vascular Health Risk Management*, 6, 145-155.

53. **Hogan S, Zhang L, Li J, et al** (2010). Antioxidant rich grape pomace extract suppresses postprandial hyperglycemia in diabetic mice by specifically inhibiting alpha-glucosidase. *Nutr Metab (Lond)*. 2010 Aug 27;7:71. doi: 10.1186/1743-7075-7-71. PMID: 20799969; PMCID: PMC 2939653.
54. **Đỗ Tất Lợi** (2009), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
55. **Võ Văn Chi** (2012). *Từ điển cây thuốc Việt Nam tập I,II,III* , Nhà xuất bản y học.
56. **Xie W., Zhao, et al** (2011). Traditional chinese medicines in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2011, 726723.
57. **Zhang R., Qin, X. et al** (2018). Astragalus Polysaccharide Improves Insulin Sensitivity via AMPK Activation in 3T3-L1 Adipocytes. *Molecules* (Basel, Switzerland), 23(10), .2711.
58. **Shi Y., Zhou B., et al** (2022). Understanding of Diabetes in Tibetan, Mongolian, Miao, Dai, Uygur, and Yi Medicine and Collation of Prevention and Cure Medicines. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2022, 9308598.
59. **Wang C., Yao J., et al** (2020). Puerarin ameliorates hyperglycemia in HFD diabetic mice by promoting  $\beta$ -cell neogenesis via GLP-1R signaling activation. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 70, 153222.
60. **Yin J., Xing H., & Ye, J.** (2008). Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental*, 57(5), 712–717.

61. **China Medical University Hospital** (2016). *The Effects of Trichosanthes Root on Blood Sugar in Patients with Diabetes Mellitus*. (Links: [The Effects of Trichosanthes Root on Blood Sugar in Patients with Diabetes Mellitus - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#))
62. **Han J., Yang N., Zhang, et al** (2015). Rhizoma Anemarrhenae extract ameliorates hyperglycemia and insulin resistance via activation of AMP-Activated protein kinase in diabetic rodents. *Journal of ethnopharmacology*, 172, 368–376.
63. **Trần Văn Kỳ** (2013), *Dược học cổ truyền*, Nhà xuất bản Đà Nẵng, Đà Nẵng, tr. 361.

**PHỤ LỤC 1**  
**KẾT QUẢ ĐỘC TÍNH CẤP CỬA CỦA BÀI THUỐC**  
**“GIÁNG ĐƯỜNG THÔNG LẠC HV”**

**BẢN SAO**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**  
**Bộ môn Dược lý**

**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP**  
**CỦA CAO LỎNG GIÁNG ĐƯỜNG THÔNG LẠC HV**  
**TRÊN THỰC NGHIỆM**

**Nơi tiến hành nghiên cứu:** Bộ môn Dược lý- Trường Đại học Y Hà Nội

**Cán bộ tham gia nghiên cứu:**

1. BS. Thịnh Thị Minh Thu
2. PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh
3. KTV. Nguyễn Kiều Vân
4. KTV. Nguyễn Thành Long

**Hà Nội - 2018**

## 1. Nguyên liệu và đối tượng nghiên cứu

### 1.1. Nguyên liệu nghiên cứu

*Thuốc nghiên cứu:* Cao lỏng Giáng đường thông lạc HV.

**Công thức bài thuốc Giáng đường thông lạc HV**

TT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Số lượng (g)	Tiêu chuẩn
1.	Dảng sâm	<i>Radix Codonopsis</i>	12	Dược điển Việt Nam IV
2.	Hoàng kỳ	<i>Radix Astragali membranacei</i>	16	
3.	Hoàng tinh	<i>Rhizoma Polygonati</i>	10	
4.	Thiên đông	<i>Radix Asparagi cochinchinensis</i>	10	
5.	Mạch đông	<i>Radix Ophiopogonis japonici</i>	12	
6.	Huyền sâm	<i>Radix Scrophulariae</i>	12	
7.	Xuyên khung	<i>Rhizoma Ligustici wallichii</i>	08	
8.	Thương truật	<i>Rhizoma Atractylodis</i>	12	
9.	Tri mẫu	<i>Rhizoma Anemarrhenae</i>	06	
10.	Cát căn	<i>Radix Pueraria thomsoni</i>	12	
11.	Hoàng liên	<i>Rhizoma Coptidis</i>	04	
12.	Đan sâm	<i>Radix Salviae miltiorrhizae</i>	15	
13.	Ích mẫu thảo	<i>Herba Leonuri japonici</i>	10	
14.	Xích thược	<i>Radix Paeoniae</i>	12	
15.	Địa long	<i>Pheretima</i>	06	
16.	Ngưu tất	<i>Radix Achyranthes bidentatae</i>	12	
17.	Kê huyết đằng	<i>Caulis Spatholobi</i>	30	
18.	Uy linh tiên	<i>Radix et Rhizoma Clematidis</i>	12	
19.	Lê chi hạch	<i>Litchi sinensis Radlk</i>	06	Dược điển Trung Quốc
20.	Thiên hoa phấn	<i>Radix Trichosanthis</i>	12	
21.	Thủy điệt	<i>Hirudo medicinalis</i>	04	

VĂN  
CỔ  
TH  
ANH

Bài thuốc cao lỏng Giáng đường thông lạc HV cứ 1 thang chứa 233 gam dược liệu.

**Bào chế:** Bài thuốc được bào chế thành cao lỏng, dung môi là nước. 1 thang tương ứng 300 ml.

**Cách dùng dự kiến lâm sàng:** Mỗi ngày bệnh nhân uống 1 thang, chia 2 lần sáng và chiều.

- **Tiêu chuẩn cơ sở:** Các vị thuốc dùng dạng khô đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV và Dược điển Trung Quốc.

- **Chuẩn bị mẫu làm nghiên cứu độc tính cấp:**

Dùng 5 thang (1165 gam dược liệu) tương ứng 1500 ml, cô cách thủy thu được 250 ml. Như vậy ml tương ứng 4,66 gam dược liệu. Đây là dung dịch đậm đặc nhất có thể cho chuột nhất trắng uống bằng kim chuyên dụng. Dung dịch đậm đặc này dùng để nghiên cứu cấp tính và xác định LD<sub>50</sub> của cao lỏng Giáng đường thông lạc HV.

### **1.1.2. Đối tượng nghiên cứu**

Chuột nhất trắng chủng Swiss, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 – 22g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý 5-10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột (do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp), uống nước tự do.

### **1.2. Máy móc phục vụ nghiên cứu**

- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.
- Kim đầu tù cho chuột uống.
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.

### **1.3. Phương pháp nghiên cứu**

**Nghiên cứu độc tính cấp của cao lỏng Giáng đường thông lạc HV theo đường uống trên chuột nhất trắng**

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD<sub>50</sub> của cao lỏng Giáng đường thông lạc HV trên chuột nhất trắng theo đường uống [1], [2], [3].



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 cao lỏng Giáng đường thông lạc HV 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 LD<sub>50</sub> của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống cao lỏng Giáng đường thông lạc HV.

#### 1.4. Xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý thống kê theo thuật toán thống kê T-test Student bằng phần mềm Microsoft Excel.

## 2. Kết quả nghiên cứu

Chuột nhắt trắng được uống cao lỏng Giáng đường thông lạc HV 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 nhất, theo dõi thấy các liều cao lỏng Giáng đường thông lạc HV không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc thử.

Kết quả được trình bày ở bảng 1.

**Bảng 1: Độc tính cấp của cao lỏng Giáng đường thông lạc HV**

Lô chuột	n	Liều (ml/kg)	Liều (g được liệu/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	30	139,8	0	Không
Lô 2	10	45	209,7	0	Không
Lô 3	10	60	279,6	0	Không
Lô 4	10	75	349,5	0	Không

Kết quả bảng 1 cho thấy: các lô chuột uống cao lỏng Giáng đường thông lặc HV ở liều từ 30 ml/kg tương đương 139,8g dược liệu/kg đến liều tối đa 75ml/kg tương đương 349,5 g dược liệu/kg không có biểu hiện độc tính cấp.

Từ bảng 1 tính được liều dung nạp tối đa (Luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của cao lỏng Giáng đường thông lặc HV là: 75ml/kg tương đương 349,5 g dược liệu/kg.

### 3. Kết luận:

- Chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng của cao lỏng Giáng đường thông lặc HV trên đường uống.

- Cao lỏng Giáng đường thông lặc HV không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 349,5 g dược liệu/kg.

- Cao lỏng Giáng đường thông lặc HV ở liều gấp 6,25 lần liều 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 1 thang hay 233 g dược liệu/người/ngày).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gerhard Vogel H.** (2012), *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer.
2. **OECD (2001)**, *Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation, acute oral toxicity*, Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No 19.
3. **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

**CHỨNG THỰC BẢN SAO ĐÚNG VỚI BẢN CHÍNH**  
Số chứng thực:.....Quyển số:.....SCT/BS

Ngày: 3 5 2 7 6 0 4  
Hà Nội, ngày 1 4 1 2 - 2 0 2 3 năm 2018

**Trưởng bộ môn**

*PM*  
**PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh**

**Trường Đại học Y Hà Nội xác nhận chữ ký  
trên của PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh là đúng**

**P. Trưởng phòng Tổ chức Cán bộ.**



*Hoàng Quốc Bảo*



**CÔNG CHỨNG VIÊN**

*Hoàng Thủy Tiên*

## PHỤ LỤC 2

### CÁC VỊ THUỐC SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

#### 1. Đẳng sâm

*Tên khoa học: Radix Codonopsis*

*Tên gọi khác:* Đẳng sâm, ngân đằng, cây đũa gà, cỏ nhà dòi, mần rày cáy

*Bộ phận dùng:* Rễ phơi hoặc sấy khô của nhiều loài Codonopsis

*Công dụng:* Có vị ngọt, tính bình. Vào 2 kinh phế, tỳ có tác dụng bổ trung ích khí, sinh tân, chỉ khát. Dùng để chữa tỳ hư, ăn không tiêu, chân tay mỏi yếu, phế hư sinh ho, phiền khát. Công dụng gần như nhân sâm nhưng thiên về bổ trung. Có thể dùng thay thế nhân sâm trong các bệnh thiếu máu, da vàng, bệnh bạch huyết, viêm thượng thận, chân phù đau. Dùng làm thuốc bổ dạ dày, chữa ho, tiêu đờm, lợi tiểu tiện. Người ta còn gọi đẳng sâm là nhân sâm cho người nghèo vì tác dụng gần như nhân sâm nhưng lại rẻ hơn [54], [55].

#### 2. Nguru tất

*Tên khoa học: Radix Achyranthes bidentatae*

*Tên khác:* Thiết nguru tất, thổ nguru tất, hoài nguru tất.

*Bộ phận dùng:* Rễ phơi hay sấy khô của cây Nguru tất .

*Công năng chủ trị:* Vị chua, đắng, tính bình, không độc, vào hai kinh can thận. Bổ can thận, mạnh gân cốt (chế biến chín), phá huyết, hành ứ, tiêu ung lợi thấp (khi dùng sống). Trong nhân dân, nguru tất dạng sống chữa cổ họng sưng đau, mụn nhọt, đái buốt, đái ra máu hoặc sỏi, bế kinh, sau đẻ ứ huyết gây đau bụng, chân thương, đầu gối nhức mỏi. Nguru tất sao tẩm chữa can thận hư, ù tai, đau lưng, mỏi gối, tay chân co quắp hoặc bại liệt. Người có thai không được dùng [54], [55].

#### 3. Huyền sâm

*Tên khoa học: Radix Scrophulariae*

*Tên khác:* Hắc sâm, nguyên sâm, giác sâm

*Bộ phận dùng:* Rễ phơi hay sấy khô của cây Huyền sâm.

*Công năng chủ trị:* Huyền sâm có vị đắng, ngọt, hơi mặn, tính mát, vào hai kinh phế, thận. Có tác dụng tư âm, giáng hỏa, sinh tân dịch, chống khô khát, lương huyết, giải độc, nhuận táo, hoạt trường. Thường dùng làm thuốc chữa sốt nóng, nóng âm ỉ, sốt về chiều, khát nước, chống viêm, điều trị bệnh tinh hồng nhiệt, viêm họng, viêm thanh quản, viêm miệng, viêm lợi, viêm kết mạc, ho khan. Còn được dùng trị táo bón, mẩn ngứa, mụn nhọt, lở loét [54], [55].

#### **4. Hoàng kỳ**

*Tên khoa học:* *Radix Astragali membranacei*

*Bộ phận dùng:* Rễ phơi hay sấy khô của cây Hoàng kỳ

*Công năng chủ trị:* Hoàng kỳ vị ngọt, tính ôn, vào hai kinh phế, tỳ. Có tác dụng bổ khí, thăng dương, liễm hãm, cố biểu, lợi tiểu, giải độc. Tầm mật sao (trích kỳ): Bổ tỳ thăng dương, chữa tỳ hư sinh ỉa lỏng, sa trực tràng, khí huyết hư nhược. Dùng sống: Chữa biểu hư ra nhiều mồ hôi, mồ hôi trộm, phù do viêm thận, suy dinh dưỡng, bài nung sinh cơ (chữa mụn nhọt lở loét nhiều mủ, lâu ngày không liền miệng), trị tiêu khát (giảm đường huyết), huyết tỳ (tê dại chân tay) [54], [55].

#### **5. Thiên hoa phấn**

*Tên khoa học:* *Radix Trichosanthis*

*Tên khác:* Qua lâu căn

*Bộ phận dùng:* Rễ phơi hay sấy khô của cây qua lâu.

*Công năng chủ trị:* Vị ngọt, chua, tính hàn, quy kinh phế, vị. Có tác dụng thanh nhiệt, dưỡng âm, sinh tân, chỉ khát, giáng hỏa, nhuận táo, bài nung tiêu thũng. Chữa sốt nóng, hoàng đản, miệng khô, hơi ngắn, trị tiêu khát [54], [55].

## 6. Thương truật

*Tên khoa học: Rhizoma Atractylodis*

*Tên khác:* Mao truật, xích truật, nam thương truật.

*Bộ phận dùng:* Thân, rễ phơi hay sấy khô của cây thương truật.

*Công năng chủ trị:* Thương truật vị ngọt, the, mùi thơm, tính ấm, vào hai kinh tỳ và vị. Có tác dụng kiện tỳ, táo thấp phát hãn. Được dùng trị khó tiêu, tiêu chảy, trị phù (vì có tác dụng lợi tiểu và phát hãn). Có khả năng làm giảm đường huyết, dùng trong triệu chứng tinh thần không còn phấn khởi, chân tay không có lực. Dùng ngoài trị nấm da [54], [55].

## 7. Hoàng tinh

*Tên khoa học: Rhizoma Polygonati*

*Tên khác:* Củ cây cơm nếp, kim thị hoàng tinh, cứu hoang thảo.

*Bộ phận dùng:* Thân, rễ phơi hay sấy khô hoặc chế biến rồi phơi hay sấy khô của cây cơm nếp hay cây hoàng tinh.

*Công năng chủ trị:* Hoàng tinh ngọt, tính bình quy ba kinh phế, tỳ, thận. Có tác dụng bổ khí, dưỡng âm, kiện tỳ, nhuận phế, sinh tân, ích thận. Dùng để chữa chứng tỳ vị hư nhược, suy kiệt, mệt mỏi, phế hư sinh ho, tiêu khát. Người tỳ hư thấp thịnh, ăn không tiêu không dùng được [54], [55].

## 8. Thiên môn

*Tên khoa học: Radix Asparagi cochinchinensis*

*Tên khác:* Thiên môn đông, thiên đông, dây tóc tiên

*Bộ phận dùng:* Rễ khô của cây thiên môn đông

*Công năng chủ trị:* Thiên môn vị ngọt, đắng, tính đại hàn vào hai kinh phế và thận. Cam hàn có tác dụng dưỡng âm, nhuận táo, sinh tân. Khổ hàn thanh nhiệt giáng hỏa. Dùng để chữa phế ung hư lao, thổ huyết, tiêu khát, nhiệt bệnh tân dịch hao tổn, tiện bí. Người ỳ vị hư hàn, tiết tả thì không được dùng [54], [55].

## 9. Tri mẫu

*Tên khoa học: Rhizoma Anemarrhenae*

*Bộ phận dùng:* Thân, rễ phơi hay sấy khô của cây tri mẫu

*Công năng chủ trị:* Tri mẫu có vị đắng, hàn không độc, quy kinh phế, thận, vị. Có tác dụng tư thận, bổ thủy, tả hỏa, trừ phiền, chỉ khát, sinh tân, ích khí, nhuận táo, hoạt trường. Thường được dùng chữa bệnh tiêu khát, hạ thủy, ích khí. Chữa ho khan, nhức xương, triều nhiệt, mồ hôi trộm, đại tiểu tiện không lợi [54], [55].

## 10. Mạch môn

*Tên khoa học: Radix Ophiopogonis japonici*

*Tên khác:* Mạch đông, tóc tiên, cây lan tiên.

*Bộ phận dùng:* Củ, rễ phơi hay sấy khô.

*Công năng chủ trị:* Mạch môn có vị ngọt, hơi đắng, tính hàn, quy vào kinh tâm, phế, vị. Có tác dụng thanh tâm, nhuận phế, dưỡng vị, sinh tân, hóa đờm, chỉ ho. Chữa ho lao, ho ra máu, miệng khô khát, bệnh nhiệt tân dịch khô. Chữa sốt cao khát nước, sốt cao gây chảy máu, táo bón do âm hư, lợi tiểu, lợi sữa [54], [55].

## 11. Cát căn

*Tên khoa học: Radix Pueraria thomsoni*

*Tên khác:* Sắn dây, phần cát, cam cát căn.

*Bộ phận dùng:* Rễ phơi hay sấy khô của cây sắn dây

*Công năng chủ trị:* Cát căn có vị ngọt, cay, tính bình quy vào hai kinh tỳ, vị. Có tác dụng giải cơ, thoái nhiệt, sinh tân dịch chỉ khát. Chữa ngoại cảm phong nhiệt có sốt cao, phiền khát, đau đầu; đặc biệt đau vùng sau đầu, vùng chẩm và vùng gáy, hoặc cứng gáy, cổ gáy đau, khó quay cổ. Giải độc, làm mọc ban chẩn, sinh tân chỉ khát trong các bệnh biểu chứng miệng khát [54], [55].

## 12. Đan sâm

*Tên khoa học: Radix Salviae miltiorrhizae*

*Tên khác:* Huyết sâm, xích sâm, huyết căn.

*Bộ phận dùng:* Dùng rễ phơi hoặc sấy khô của cây đan sâm.

*Công năng chủ trị:* Đan sâm có vị đắng, tính hàn, quy vào kinh tâm, can. Có tác dụng bổ huyết, hoạt huyết, khử ứ, chỉ huyết điều kinh, tiêu sưng, giảm đau, thanh nhiệt, trừ phiền. Chữa các bệnh tâm hư phiền nhiệt, hồi hộp khó chịu, kinh nguyệt không đều, đau bụng, phụ nữ trước và sau sinh nở, các khớp sưng đau. Còn có tác dụng chữa ung thũng, mẩn ngứa [54], [55].

## 13. Hoàng liên

*Tên khoa học: Rhizoma Coptidis*

*Tên khác:* Hoàng liên chân gà, xuyên liên, phàng linh.

*Bộ phận dùng:* Thân rễ phơi khô của nhiều loài hoàng liên.

*Công năng chủ trị:* Hoàng liên vị đắng, tính hàn, quy vào kinh tâm, can, vị, đại trường. Có tác dụng thanh nhiệt tả hỏa, táo thấp, giải độc, sát trùng. Chữa tiêu hóa kém, viêm loét dạ dày, sốt, tả lỵ, tâm phiền, nôn ra máu, tiêu khát, đau mắt đỏ, loét miệng, ngộ độc do ba đậu, kinh phẩn [54], [55].

## 14. Ích mẫu thảo

*Tên khoa học: Leonurus artemisia (Lour.) S.Y.Hu.*

*Tên khác:* Ích mẫu, sung úy, chói đèn.

*Bộ phận dùng:* Toàn bộ phận trên mặt đất phơi hay sấy khô của cây ích mẫu thảo.

*Công năng chủ trị:* Ích mẫu có vị cay, đắng, tính hơi hàn, quy kinh can, tâm bào. Có tác dụng hoạt huyết, điều kinh, khử ứ, tiêu thủy. Chữa kinh nguyệt không đều, bế kinh, thống kinh, sau khi sinh ứ huyết gây đau bụng. Còn chữa huyết áp cao, các bệnh về tuần hoàn cơ tim, thần kinh tim. Dùng đắp ngoài chữa sưng vú, chốc đầu, lở ngứa [54], [55].



## 15.Xích thước

*Tên khoa học: Radix Paeoniae*

*Tên khác: Mẫu đơn đỏ.*

*Bộ phận dùng: Rễ phơi hay sấy khô của cây.*

*Công năng chủ trị: Thuộc có vị đắng, tính bình, quy kinh phế, can tỳ. Có tác dụng hoạt huyết, thông mạch, làm tan máu ứ tụ, có tác dụng chống viêm, giảm đau. Dùng để chữa các bệnh băng huyết bạch đới, kinh nguyệt không đều, thống kinh, chảy máu cam. Chữa đau vùng ngực, bụng, sườn, mồ hôi trộm, âm hư phát sốt [54], [55].*

## 16.Kê huyết đằng

*Tên khoa học: Caulis Spatholobi.*

*Tên khác: Hồng đằng, thuyết đằng, đại huyết đằng.*

*Bộ phận dùng: Thân phơi hay sấy khô của cây kê huyết đằng.*

*Công năng chủ trị: Kê huyết đằng có vị đắng, tính ôn, quy vào kinh can, thận. Có tác dụng bổ huyết, hành huyết, thông kinh lạc, khỏe gân cốt. Dùng chữa đau lưng, đau mình, chân tay đau nhức, tê bại, kinh nguyệt không đều [54], [55].*

## 17.Thủy điệt

*Tên khoa học: Hirudo medicinalis L.*

*Tên khác: Đĩa xám.*

*Bộ phận dùng: Toàn con đĩa phơi hay sấy khô.*

*Công năng chủ trị: Đĩa có vị mặn, đắng, tính bình, có độc. Có tác dụng tiêu tích, thông kinh, giải độc, lợi tiểu. Chữa chứng trúng phong, hàn gân [44].*

## 18.Uy linh tiên

*Tên khoa học: Radix et Rhizoma Clematidis*

*Tên khác: Dây mộc thông, dây ruột gà.*

*Bộ phận dùng:* Rễ phơi hoặc sấy khô

*Công năng chủ trị:* Rễ uy linh tiên có vị cay, mặn, tính âm, ít độc, quy kinh bàng quang. Có tác dụng khu phong, trừ thấp, hành khí, thông kinh lạc, chỉ thống. Dùng để chữa phong thấp, đau nhức gân xương, tiêu hóa kém, tiểu tiện khó, ít sữa [54], [55].

## **19.Lệ chi hạch**

*Tên khoa học:* *Litchi sinensis Radlk.*

*Tên khác:* Hạt quả vải.

*Bộ phận dùng:* Hạt của quả vải thái mỏng phơi hay sấy khô.

*Công năng chủ trị:* Lệ chi hạch có vị ngọt, chát, tính ôn, không có độc. Quy kinh can, thận. Có tác dụng ôn trung, lý khí, tán kết, chỉ thống. Chữa âm nang sưng đau, ỉa chảy trẻ em, chữa nấc, dạ dày lạnh đau, thoát vị bẹn [44].

## **20.Xuyên khung**

*Tên khoa học:* *Rhizoma Ligustici wallichii*

*Tên khác:* Khung cùg, tang ky.

*Bộ phận dùng:* Thân, rễ phơi hay sấy khô của cây xuyên khung.

*Công năng chủ trị:* Xuyên khung có vị cay, mùi thơm, tính ôn, quy vào kinh can, đờm và tâm bào. Có tác dụng đuổi phong, giảm đau, lý khí hoạt huyết. Dùng chữa kinh nguyệt không đều, đau đầu, hoa mắt, cảm mạo, phong thấp nhức mỏi, ngực bụng đầy trướng, bán thân bất toại, chân tay co quắp [54], [55].

## **21.Địa long**

*Tên khoa học:* *Pheretima*

*Tên khác:* Giun đất, khâu dẫn, câu vắn.

*Bộ phận dùng:* Toàn con giun đất để nguyên hoặc mổ bỏ đất ở ruột rồi phơi hay sấy khô.

*Công năng chủ trị:* Giun đất có vị mặn, hơi tanh, tính hàn, không độc, quy vào kinh tỳ, vị, thận. Có tác dụng thanh nhiệt, bình can, chỉ suyễn, thông kinh lạc, lợi tiểu, hạ áp. Dùng chữa bệnh về nhiệt phát cuồng, sốt rét, ho suyễn, cao huyết áp, kinh phong mãn và cấp, bán thân bất toại, tiểu tiện khó khăn, dùng ngoài đắp mụn nhọt [54], [55].

## GIẤY XÁC NHẬN

Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y xác nhận:

Nội dung nghiên cứu thực nghiệm của Đề tài luận văn "Nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu của bài thuốc "Giáng đường thông lạc HV" trên mô hình đái tháo đường type 2 thực nghiệm" của Học viên Nguyễn Thị Hương Lan được thực hiện tại Bộ môn Dược lý - Học viện Quân y.

Chủ nhiệm Bộ môn



PGS. TS. Nguyễn Hoàng Ngân

Học viện Quân y xác nhận chữ ký trên của PGS. TS. Nguyễn Hoàng Ngân là đúng.

GIÁM ĐỐC  
CHỖN VĂN PHÒNG





Đại tá Chu Đức Thành