

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Ngọc Ân**, (1998) Bệnh thấp khớp. Nhà XB Y học Hà Nội.
2. **Reid, D.M., et al.**, Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*, 2009.
3. **Nguyễn Thị Ngọc Lan**, (2011) "Loãng xương". "Viêm khớp dạng thấp", in *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa*: Nhà xuất bản Giáo Dục.
4. **John A. K.**, Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Innovation in skeletal medicine*, 2008:
5. **Jaap Fransen, P.**, The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2009.
6. **Nguyễn Văn Quý**, (2011) Nghiên cứu mật độ xương ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, Y Hà Nội.
7. **Richard Eastell, Clifford J, Rosen, Dennis M.**...Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal women: An Endocrine Society, 2019.

KHẢO SÁT ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HẠ ĐƯỜNG HUYẾT CỦA CAO HOA TRÀ HOA VÀNG (*Camellia flava*) TRÊN MÔ HÌNH GÂY TĂNG ĐƯỜNG HUYẾT TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG BẰNG ALLOXAN

Nguyễn Quốc Thái¹, Nguyễn Hữu Lạc Thủy¹, Hà Thị Thu Phương¹,
Khuu Minh Hiền¹, Trương Minh Nhựt¹, Trương Văn Đạt¹, Mai Huỳnh Như¹,

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu khảo sát độc tính cấp và đánh giá tác dụng hạ đường huyết của cao hoa trà hoa vàng (*Camellia flava*) trên mô hình gây tăng đường huyết ở chuột nhắt trắng cái bằng alloxan (Triton WR1339, 60 mg/kg, i.v.). **Đối tượng và phương pháp:** Cao đặc được chiết xuất từ hoa trà hoa vàng (THV) *Camellia flava* (Pitard) Sealy, họ Trà (Theaceae) cung cấp bởi công ty CPĐTTM Trường Dương. Độc tính cấp trên chuột được đánh giá theo hướng dẫn của quyết định 141/QĐ-K2ĐT. Tác dụng hạ đường huyết của cao hoa THV được khảo sát trên mô hình chuột nhắt trắng cái gây tăng đường huyết bằng alloxan tiêm tĩnh mạch (IV). Các chuột sau khi tiêm alloxan liều 60 mg/kg có chỉ số đường huyết ≥ 200 mg/dL được chia ngẫu nhiên vào 7 nhóm, bao gồm: nhóm sinh lý, nhóm bệnh, nhóm chứng dương và 4 nhóm điều trị với các liều 0,22; 0,66; 1,09 và 2,19 (g/kg). **Kết quả:** Các nhóm chuột uống cao chiết hoa THV liều 0,66; 1,09 và 2,19 (g/kg) cho tác dụng hạ đường huyết rõ rệt. **Kết luận:** Cao chiết hoa THV *Camellia flava* có tác dụng hạ đường huyết trên mô hình chuột nhắt trắng cái gây tăng đường huyết bằng alloxan. **Từ khóa:** đái tháo đường, cao hoa trà hoa vàng *Camellia flava*, alloxan, chuột nhắt trắng, tiêm tĩnh mạch.

SUMMARY

EVALUATE ACUTE TOXICITY AND HYPOGLYCEMIC EFFECT OF GOLDEN CAMELLIA FLOWER EXTRACT (*Camellia flava*) ON ALLOXAN-INDUCED DIABETIC MODEL

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quốc Thái

Email: nqthai@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 16.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 8.5.2023

Ngày duyệt bài: 25.5.2023

Objectives: Evaluating the acute toxicity and the hypoglycemic effect of *Camellia flava* flower extract on alloxan-induced hyperglycemia in mice. **Subjects and Methods:** Concentrated flower extract was prepared from *Camellia flava* (Pitard) Sealy, Theaceae provided by Truong Duong Trading Investment Joint Stock Company. The acute toxicity of flower extract was evaluated according to the guidance of decision 141/QĐ-K2ĐT. The hypoglycemic effect of flower extract was investigated in a female mice model of hyperglycemia with intravenous injection of alloxan. Mice after injection of alloxan 60 mg/kg with glycemic index ≥ 200 mg/dL were randomly divided into 7 groups, including: sham group, disease group, positive control group, and 4 treatment groups with different doses of 0.22; 0.66; 1.09 and 2.19 (g/kg). **Results:** Groups of mice administrating flower extract at dose of 0.66; 1.09 and 2.19 (g/kg) had markedly hypoglycemic effects. **Conclusion:** Based on the results, it can be concluded that the extract has potential as a natural anti-diabetic agent. The *Camellia flava* flower extract observed to lower blood glucose levels in female mice with alloxan-induced hyperglycemia, with the best results seen in the groups treated with higher doses of the extract. Overall, these findings contribute to the growing interest in natural compounds as potential treatments for diabetes mellitus.

Key words: diabetes, *Camellia flava* flower extract, alloxan, Swiss albino, intravenous injection.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường là một bệnh lý mãn tính ảnh hưởng đến 8,5 % dân số thế giới đặc trưng bởi sự suy giảm sản xuất insulin, có thể do di truyền hoặc mắc phải và do sự giảm nhạy cảm của các cơ quan đối với insulin. Theo ước tính của IDF năm 2021, có khoảng 537 triệu người trên toàn thế giới hiện đang sống chung với bệnh đái tháo

đường [2].

Mô hình mô phỏng tình trạng tăng đường huyết của người trên động vật được gây bởi alloxan (Triton WR1339), là một phương pháp đáng tin cậy, dễ thực hiện và chi phí hợp lý để gây ra tình trạng tăng đường huyết. Hóa chất này được sử dụng để gây chết tế bào beta và kết quả là tăng đường huyết do thiếu tổng hợp insulin. Do có cấu trúc giống với glucose, alloxan được ưu tiên tích lũy trong các tế bào beta thông qua chất vận chuyển GLUT2 [3, 6]. Trong lĩnh vực nghiên cứu các biện pháp điều trị bệnh tiểu đường, các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu được quan tâm vì ít tác dụng phụ hơn các thuốc hoá dược và cho kết quả hỗ trợ điều trị vượt trội.

Trà hoa vàng (THV) là một phân nhóm của họ trà phân bố chủ yếu ở những nước châu Á như Trung Quốc, Ấn Độ và đặc biệt là Việt Nam với hơn 40 loài được tìm thấy và công bố. THV được biết đến với tên gọi "nữ hoàng của loài trà" bởi các hợp chất trong loài dược liệu này như polyphenol, flavonoid, tanin, ... thể hiện nhiều tác dụng quý như chống oxy hóa, kháng khuẩn, giải lo âu, ... [4, 5].

Trong những năm gần đây, THV đang được quan tâm và phát triển mạnh mẽ ở nhiều khu vực tại Việt Nam. Một số khu vực có sản lượng THV lớn như Ba Chẽ (Quảng Ninh), Tam Đảo (Vĩnh Phúc), Cúc Phương (Ninh Bình). Tây Nguyên hiện nay cũng là một khu vực có số lượng THV lớn bởi các điều kiện khí hậu, thổ nhưỡng ở Tây Nguyên thích hợp cho sự sinh trưởng của THV. Hiện nay, chưa có nghiên cứu nào được thực hiện về tác dụng hạ đường huyết của hoa loài trà hoa vàng *Camellia flava*. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục đích sử dụng nguồn nguyên liệu dồi dào này phát triển thành các sản phẩm định hướng tác dụng hạ đường huyết, hỗ trợ điều trị bệnh đái tháo đường.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Nguyên liệu nghiên cứu: hoa của loài THV *Camellia flava* (Pitard) Sealy được cung cấp bởi công ty CPĐTTM Trường Dương vào tháng 01/2022.

Đối tượng nghiên cứu: Cao chiết hoa THV *Camellia flava* được chiết xuất theo phương pháp ngâm kiệt với dung môi ethanol được dụng và thu hồi dung môi thành cao đặc có độ ẩm 19,75%.

Cao hoa được pha mới mỗi ngày trong nước cất theo các liều 0,22; 0,66; 1,09 và 2,19 (g/kg) với thể tích cho uống 0,1 ml/10 g chuột.

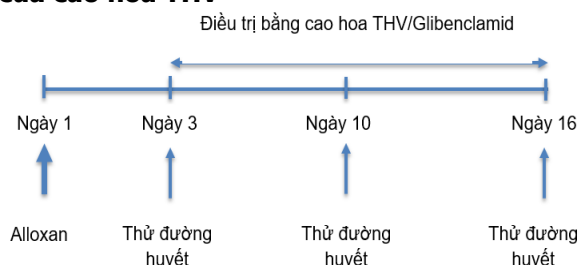
Hóa chất: Alloxan (Triton WR1339) do công ty Sigma-Aldrich cung cấp, được pha trong đệm citrat - acid citric đạt pH 5,4.

Động vật thử nghiệm: Chuột nhắt trắng cái chủng Swiss albino khỏe mạnh, khối lượng từ 20 ± 2 (g) được cung cấp bởi Viện Pasteur thành phố Hồ Chí Minh. Chuột được nuôi ổn định một tuần trước khi tiến hành thí nghiệm. Thức ăn và nước uống được cung cấp đầy đủ.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Khảo sát độc tính cấp. Thử nghiệm đánh giá độc tính cấp được tiến hành bằng phương pháp liều tối đa qua kim theo quyết định 141/QĐ-K2ĐT về thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu nhằm giảm thiểu số lượng chuột sử dụng [1].

2.2. Khảo sát tác dụng hạ đường huyết của cao hoa THV



Hình 1. Sơ đồ thực hiện khảo sát tác dụng hạ đường huyết của cao hoa THV

Giai đoạn 1: Gây tăng đường huyết ở chuột bằng cách tiêm alloxan (60 mg/kg, i.v.). Sau khi tiêm 3 ngày, chuột được đo đường huyết bằng máy đo đường huyết (Glucó Dr. Auto, AGM-4000, Republic of Korea). Chuột có đường huyết đói trên 200 mg/dL được lựa chọn cho giai đoạn thử nghiệm tiếp theo.

Giai đoạn 2: Khảo sát tác dụng làm hạ đường huyết trên chuột đã được gây tăng đường huyết ở giai đoạn 1: chuột được chia ngẫu nhiên thành 7 nhóm, mỗi nhóm 8 – 10 chuột.

Bảng 1: Các nhóm chuột trong thử nghiệm khảo sát tác dụng hạ đường huyết của cao hoa THV

Nhóm	Nội dung thí nghiệm
Sinh lý	Chuột khỏe mạnh được tiêm nước muối sinh lý NaCl 0,9 %, thể tích 0,1 ml/10 g chuột vào ngày 1 (Hình 1) và từ ngày 3 đến ngày 16, chuột được uống nước cất 1 lần/ngày.
Bệnh	Chuột đã gây bệnh được uống nước cất 1 lần/ngày
Điều trị 1	Chuột đã gây bệnh, uống cao hoa THV liều 0,22 g/kg x 1 lần/ngày.
Điều trị 2	Chuột đã gây bệnh, uống cao hoa THV

2	liều 0,66 g/kg x 1 lần/ngày.
Điều trị 3	Chuột đã gây bệnh, uống cao hoa THV liều 1,09 g/kg x 1 lần/ngày.
Điều trị 4	Chuột đã gây bệnh, uống cao hoa THV liều 2,19 g/kg x 1 lần/ngày.
Chứng dương	Chuột đã gây bệnh, uống glibenclamid liều 10 mg/kg x 1 lần/ngày.

Các thông số đánh giá bao gồm:

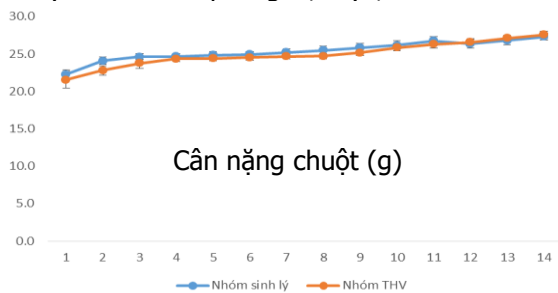
- Cân nặng chuột: Tất cả chuột được kiểm tra cân nặng mỗi 3 ngày trong suốt thời gian thí nghiệm.

- Chỉ số đường huyết đói kiểm tra vào ngày 3, 10 và 16 bằng máy đo đường huyết cá nhân, máu được lấy từ đuôi chuột.

2.3. Xử lý số liệu. Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0. Các biến được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn. Sử dụng ANOVA để so sánh các giá trị trung bình và hậu kiểm Tukey để so sánh khác biệt giữa các nhóm, P < 0,05 được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả độc tính cấp của cao hoa THV. Chuột được cho uống cao hoa THV *Camellia flava* với liều tối đa qua kim là 1,175 g/ml với thể tích 0,1 ml/10 g chuột (hay 11,75 g/kg thể trọng chuột). Theo dõi trong 14 ngày tiếp theo, chuột được uống cao vẫn vận động bình thường, tiêu tiểu, màu sắc lông, cân nặng chuột không có khác biệt với nhóm sinh lý. Sau 14 ngày, mỗi chuột quan sát đại thể, không phát hiện có bất thường về đại thể các cơ quan gan, thận,

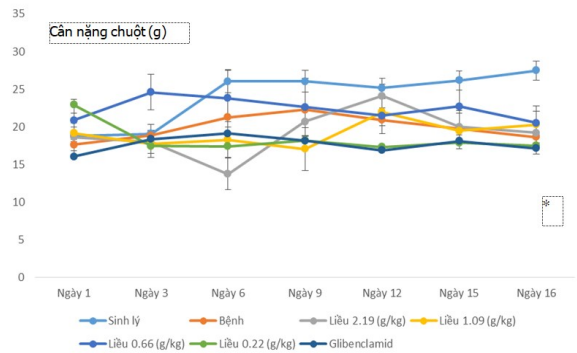


Hình 2. Cân nặng chuột trong thử nghiệm độc tính cấp

Kết luận: Cao chiết hoa THV *Camellia flava* ở liều 11,75 g/kg không gây chết cũng như không gây bất thường về vận động, màu sắc lông, cân nặng, ... của chuột so với nhóm sinh lý sau 14 ngày theo dõi. Vậy cao chiết hoa THV không gây độc tính cấp trên mô hình thử nghiệm độc tính cấp trên chuột [1].

3.2. Kết quả khảo sát tác dụng hạ đường huyết của cao hoa THV

3.2.1. Ảnh hưởng của cao hoa THV đến cân nặng chuột

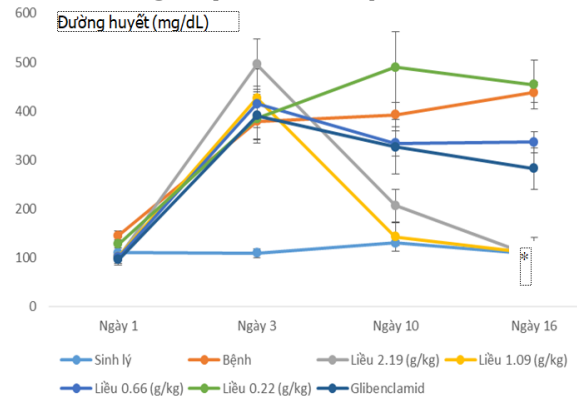


* P < 0,05 so với nhóm sinh lý

Hình 3. Cân nặng chuột trong thử nghiệm

Cân nặng của chuột ở nhóm sinh lý tăng đều trong thời gian thử nghiệm. Các nhóm còn lại có xu hướng giảm khối lượng so với nhóm sinh lý và tất cả các nhóm đều khác biệt có ý nghĩa thống kê vào ngày 16 của thí nghiệm (p < 0,05). Cân nặng của chuột trong mô hình gây tăng đường huyết bằng alloxan có xu hướng giảm [7]. Cao hoa trà và glibeclamid chưa thể hiện tác dụng bảo vệ trong việc giảm cân nặng được gây bởi alloxan, tuy nhiên về mặt thể chất, chuột có biểu hiện khỏe mạnh và vận động tốt hơn so với nhóm bệnh và không khác biệt với nhóm sinh lý, gợi ý về hướng nghiên cứu tác dụng giảm cân của cao trà hoa vàng.

3.2.2. Ảnh hưởng của cao hoa THV đến chỉ số đường huyết của chuột



* P < 0,05 so với nhóm bệnh

Hình 4. Chỉ số đường huyết của chuột ở các nhóm thử nghiệm

Chỉ số đường huyết của chuột ở các nhóm tiêm alloxan tăng cao sau 3 ngày. Nhóm chuột điều trị bằng cao chiết hoa THV liều 0,22 g/kg trong 2 tuần không thể hiện hoạt tính hạ đường huyết. Ở nhóm chuột sử dụng cao hoa THV liều 1,12 g/kg thể hiện hoạt tính hạ đường huyết và

có khác biệt có ý nghĩa thống kê ở ngày thứ 16 của thí nghiệm và thể hiện tương đương với nhóm glibenclamid ($p < 0,05$).

Ở mức liều cao hơn, 1,09 g/kg và 2,19 g/kg, cao chiết hoa THV thể hiện hoạt tính hạ đường huyết rõ rệt từ ngày thứ 10 và tiếp tục có tác dụng đến hết ngày 16 của thí nghiệm.

IV. BÀN LUẬN

Cao chiết hoa THV *Camellia flava* không thể hiện độc tính cấp, được chứng minh theo phương pháp liều tối đa qua kim và theo quyết định 141/QĐ-K2ĐT (1). Cao hoa THV thể hiện hoạt tính hạ đường huyết khác nhau ở những liều điều trị khác nhau. Cao hoa THV liều 0,66 g/kg thể hiện tác dụng hạ đường huyết ở ngày 16 của thí nghiệm. Liều cao hoa 1,09 và 2,19 (g/kg) có tác dụng hạ đường huyết từ ngày 10 của thí nghiệm. Ở liều thấp, cao chiết ở liều 0,22 g/kg không thể hiện hoạt tính hạ đường huyết trong suốt thời gian thử nghiệm.

Sau khi gây tăng đường huyết bằng alloxan, chuột có xu hướng giảm khối lượng cơ thể. Cao chiết hoa THV chưa thể hiện hoạt tính kiểm soát cân nặng chuột ở tất cả các liều. Hoa loài THV *Camellia flava* có nhiều thành phần hóa thực vật có tiềm năng thể hiện hoạt tính hạ đường huyết như polyphenol, flavonoid, Nghiên cứu này là nghiên cứu đầu tiên về tác dụng hạ đường huyết của hoa THV *Camellia flava* trên mô hình gây tăng đường huyết bằng alloxan ở chuột nhắt trắng cái.

V. KẾT LUẬN

Cao chiết từ hoa loài trà hoa vàng *Camellia flava* thể hiện tác dụng hạ đường huyết trong mô hình gây tăng đường huyết bởi alloxan trên chuột nhắt trắng cái với hiệu quả rõ rệt ở các nhóm chuột sử dụng liều cao của cao hoa.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin được cảm ơn Công ty Cổ phần Đầu tư Thương mại Trường Dương, 160 Trường Công Định, Phường 14, Quận Tân Bình đã tài trợ nguyên liệu là hoa của cây Trà Hoa vàng cho nghiên cứu này

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bộ Y tế.** Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu, Quyết định số 141, ngày 27 tháng 10 năm 2015.
- International Diabetes Federation.** IDF Diabetes Atlas 10th Ed. International Diabetes Federation. 2021.
- Lenzen S.** The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2007;51(2):216-226.
- Naotoshi Hakoda, Tran Ninh.** *Camellia flava* Theaceae. *Curtis botanical magazine*. 2001;18(4):190-193.
- Song L., Wang X., Zheng X. et al.** Polyphenolic antioxidant profiles of yellow camellia. *Food Chem*. 2010;129(2):351-357.
- T. Szkudelski.** The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol*. 2001;50(6):536-546.
- P. Muthuraman, R. Senthikumar, K. Srikumar.** Alterations in beta-islets of Langerhans in alloxan-induced diabetic rats by marine *Spirulina platensis*. 2009; 24(6):1253-1256

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH THALASSEMIA Ở TRẺ EM ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Phạm Ngọc Linh¹, Nguyễn Ngọc Hà¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nhận xét các đặc điểm sau truyền máu ở bệnh nhi Thalassamie. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang đã được tiến hành trên 53 bệnh nhi điều trị tại khoa HHLS Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ 1/2022 đến 1/2023. Tất cả bệnh nhân nghiên cứu đều được tiến hành khám lâm sàng kỹ

theo mẫu nghiên cứu, được làm siêu âm và xét nghiệm đầy đủ về huyết học. **Kết quả:** Nữ (56,6%) nhiều hơn nam; Đa số người bệnh là dân tộc ít người (81,1%); Lứa tuổi 6-10 chiếm tỷ lệ cao nhất (56,6%), tuổi trung bình của trẻ là $7,9 \pm 0,83$. Biểu hiện lâm sàng lúc vào là: xạm da (69,8%), vàng da - vàng mắt (73,6%), gan to (86,8%), lách to chiếm 56,6% và có 20/53 bệnh nhân đã cắt lách (37,7%). Xét nghiệm cho thấy: số lượng hồng cầu trung bình của bệnh nhân là $3,06 \pm 1,02$ T/l, lượng huyết sắc tố của bệnh nhân thấp (Hb trung bình là $69,13 \pm 23,66$ g/l); nồng độ ferritin huyết thanh trung bình cao ($1436,07 \pm 369,24$). Sau khi điều trị truyền máu số lượng hồng cầu, nồng độ huyết sắc tố, nồng độ ferritin huyết thanh trong máu người bệnh đều tăng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

¹Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Ngọc Linh

Email: phamngoclinh@tnmc.edu.vn

Ngày nhận bài: 20.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 10.5.2023

Ngày duyệt bài: 25.5.2023