

## TÁC DỤNG HẠ GLUCOSE MÁU CỦA PHẦN HOA RONG BIỂN TRÊN CHUỘT NHẮT GÂY MÔ HÌNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Nguyễn Thị Hoa<sup>1</sup>, Lê Văn Quân<sup>1</sup>, Cấn Văn Mão<sup>1\*</sup>

**TÓM TẮT:** *Mục tiêu:* Đánh giá tác dụng của phần hoa rong biển lên nồng độ glucose máu và cân nặng trên động vật gây đái tháo đường. *Đối tượng và phương pháp:* 48 chuột nhắt chủng Swiss được gây đái tháo đường bằng tiêm phúc mạc liều cao duy nhất 140mg/Kg streptozotocin (STZ). Sau khi gây đái tháo đường, chuột được chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm nghiên cứu; mỗi nhóm được cho uống liên tục 1 tuần bột phần hoa rong biển với các liều 0,36g/kg, 0,48 g/kg, 0,72g/kg và 0,9 g/kg. *Kết quả:* Sau điều trị bằng bột phần hoa rong biển liều 0,72 g/Kg và liều 0,9 g/Kg, có giảm glucose máu và tăng trọng lượng có ý nghĩa thống kê so với trước khi điều trị ( $p < 0,05$ ). *Kết luận:* Nghiên cứu này đã cung cấp bằng chứng về tác dụng giảm glucose của bột phần hoa rong biển và là cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo để sử dụng phần hoa rong biển trên lâm sàng.

**Từ khóa:** phần hoa rong biển, cân nặng, mô hình chuột nhắt đái tháo đường

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường đang ngày càng tăng ở cả Việt Nam và trên thế giới. Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), bệnh đái tháo đường đã tăng từ 4,7% (năm 1998) lên 8,5% (2014) trên phạm vi toàn thế giới [1]. Và xu hướng này còn có thể tiếp tục gia tăng. Tại Việt Nam, đái tháo đường có xu hướng tăng nhanh trong những năm gần đây. Tỷ lệ bệnh đái tháo đường đã tăng hai lần từ 2,7 % (năm 2002) lên 5,4% năm 2014 [2]. Vì vậy, bệnh đái tháo đường đang dần dần trở thành gánh nặng y tế và là mối quan tâm của toàn xã hội.

Tình trạng tăng đường huyết kéo dài trong bệnh đái tháo đường là nguyên nhân gây ra nhiều biến chứng nặng nề như suy tim, đột quỵ, nhiễm trùng... Vì vậy, điều trị đái tháo đường chủ yếu là kiểm soát đường huyết và dự phòng và điều trị các biến chứng của bệnh tiểu đường. Trên lâm sàng hiện nay, người ta chủ yếu sử dụng các nhóm thuốc tây y như các thuốc Metformin, Sulfonilurea, Insulin... Do đặc điểm của bệnh đái tháo đường nên việc sử dụng các thuốc này kéo dài có nguy cơ làm tăng tỷ lệ các biến chứng và các tác dụng

không mong muốn [3]. Vì vậy, hiện nay, người ta có xu hướng sử dụng các nguồn thảo dược tự nhiên để điều trị các bệnh mạn tính như đái tháo đường. Những nguồn thảo dược này vừa giúp kiểm soát được đường máu vừa giảm được các biến chứng và ít tác dụng phụ không mong muốn.

Một số nghiên cứu gần đây của các tác giả trên thế giới cho thấy rong biển có nhiều tác dụng có lợi như chống oxy hóa, chống viêm, ức chế và đặc biệt có tác dụng giảm đường máu [4,5]. Việt Nam có đường bờ biển dài. Vì vậy, nguồn rong biển khá phong phú với nhiều chủng loài khác nhau. Do đó, rong biển có thể trở thành một dược phẩm quan trọng có thể ứng dụng điều trị bệnh tiểu đường tại Việt Nam. Trước khi ứng dụng điều trị trên người, nghiên cứu tác dụng giảm đường máu của rong biển trên động vật gây mô hình đái tháo đường là một bước quan trọng và cần thiết.

Xuất phát từ những cơ sở nêu trên, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục đích: *Đánh giá tác dụng của phần hoa rong biển lên nồng độ Glucose máu và cân nặng trên chuột nhắt gây đái tháo đường.*

### 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

36 chuột nhắt trắng chủng Swiss (cân nặng 20-30 g) do trung tâm động vật Học Viện Quân Y cung cấp, được sử dụng trong nghiên cứu

<sup>1</sup> Học viện Quân y

\* Tác giả chịu trách nhiệm chính:

Cấn Văn Mão

Email: canvanmao@yahoo.com

Ngày nhận bài: 2/8/2017

Ngày phản biện: 5/8/2017

Ngày chấp nhận đăng: 9/8/2017

này. Chuột được nuôi tại bộ môn Sinh lý học, Học Viện Quân Y hai ngày trước khi bắt đầu thực hiện thí nghiệm. Chuột được nuôi trong điều kiện thoáng mát với chu kỳ sáng tối là 12/12 giờ, được cung cấp đầy đủ thức ăn và nước uống. Mọi qui trình thí nghiệm tuân thủ chặt chẽ hướng dẫn chăm sóc và sử dụng động vật trong thí nghiệm của Học Viện Quân Y.

## 2.2. Phương pháp gây đái tháo đường thực nghiệm.

Chuột được gây mô hình đái tháo đường bằng cách tiêm phúc mạc một liều duy nhất STZ. STZ được mua từ công ty Sigmall, Mỹ. Chuột được tiêm vào khoảng 8 giờ sáng trong ngày nghiên cứu. Sự thành công của mô hình được đánh giá bằng các chỉ tiêu nghiên cứu: thứ nhất, tỷ lệ chuột chết sau khi tiêm STZ một tuần; thứ hai, sự thay đổi glucose máu giữa trước và sau khi tiêm STZ một tuần; thứ ba, sự thay đổi cân nặng trước và sau khi tiêm STZ một tuần. Sự thành công của mô hình đái tháo đường được xác định khi có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê về cân nặng, chỉ số glucose máu  $>7\text{mmol/l}$  và không gây chết chuột khi được gây mô hình.

## 2.3. Phương pháp chia nhóm nghiên cứu

Ở ngày thứ 8 sau khi tiêm STZ để gây mô hình đái tháo đường thực nghiệm, chuột được chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm nghiên cứu: nhóm 1 ( $n=8$ ): chuột được uống phần hoa rong biển liều 0,36g/Kg; nhóm 2 ( $n=8$ ): nhóm 2 ( $n=8$ ): chuột được uống phần hoa rong biển liều 0,48g/Kg; nhóm 3: chuột được uống phần hoa rong biển liều 0,72g/kg; nhóm 4: chuột

được uống phần hoa rong biển liều 0,9g/kg.

## 2.4. Đánh giá tác dụng của phần hoa rong biển trên chuột gây đái tháo đường thực nghiệm

Phần hoa rong biển dưới dạng bột được cung cấp bởi Trung tâm Y Dược học Quân Sự - Học Viện Quân Y. Bột phần hoa rong biển được pha loãng bằng nước cất và sử dụng máy khuấy từ để trộn đều bột phần hoa rong biển với nước cất thành dung dịch đồng nhất.

Chuột được cho uống dịch phần hoa rong biển sau 1 ngày gây đái tháo đường thực nghiệm, mỗi ngày 1 lần liên tiếp trong 1 tuần vào khoảng 8 giờ sáng bằng dụng cụ chuyên dụng. Sau khi uống thuốc một tuần, chúng tôi đánh giá hiệu quả điều trị của phần hoa rong biển dựa trên các chỉ tiêu nghiên cứu:

- Sự thay đổi glucose máu trước và sau điều trị 1 tuần.

- Sự thay đổi cân nặng chuột trước và sau điều trị 1 tuần.

## 2.5. Phân tích số liệu

Sự thay đổi glucose máu và cân nặng chuột trước và sau tiêm STZ được phân tích bằng phương pháp Student's T test. Sự thay đổi glucose máu và cân nặng chuột trước và sau uống phần hoa rong biển được phân tích bằng phương pháp phân tích phương sai hai nhân tố (thời điểm nghiên cứu và nhóm nghiên cứu). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được xác định với giá trị  $p<0,05$ . Tất cả số liệu được biểu diễn dưới dạng  $X \pm \text{SEM}$ .

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Tỷ lệ chuột chết sau tiêm STZ một tuần

Bảng 1. Tỷ lệ chuột chết sau tiêm STZ một tuần

| Tổng số chuột | Số chuột sống | Số chuột chết | Tỷ lệ sống (%) |
|---------------|---------------|---------------|----------------|
| 32            | 32            | 0             | 100            |

Bảng 1 thể hiện số chuột sống và chết sau tiêm STZ một tuần. Kết quả cho thấy, sau khi tiêm STZ liều 140mg/kg không có chuột chết. Kết quả này cho thấy tiêm STZ liều 140mg/kg chuột có thể dùng là liều gây mô hình.

### 3.2. Sự thay đổi glucose máu và cân nặng trước và sau tiêm STZ

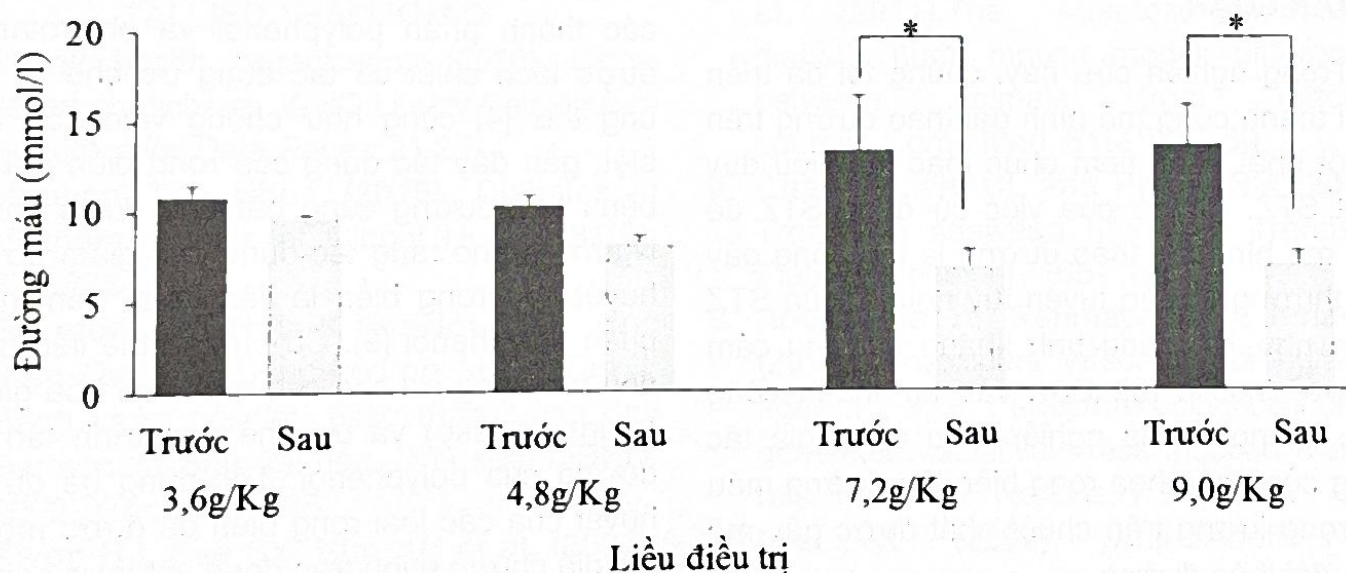
Bảng 2 thể hiện sự thay đổi glucose máu và cân nặng của chuột trước và sau khi tiêm phúc mạc STZ liều 140mg/Kg một tuần. Kết quả cho thấy sau khi tiêm STZ có sự tăng glucose máu và giảm cân nặng có ý nghĩa thống kê so với trước khi tiêm STZ ( $p<0,001$  và  $p<0,01$ ). Kết quả này cho thấy chúng tôi đã thành công

trong việc gây mô hình đái tháo đường thực nghiệm trên chuột nhắt trắng.

**Bảng 2.** Glucose máu và cân nặng trước và sau tiêm STZ

| Chỉ tiêu    | Trước      | Sau         | P       |
|-------------|------------|-------------|---------|
| Glucose máu | 5,5±0,62   | 13,48± 2,17 | p<0,001 |
| Cân nặng    | 26,46±0,77 | 22,75±0,91  | p<0,01  |

### 3.3. Sự thay đổi glucose máu sau uống phân hoa rong biển

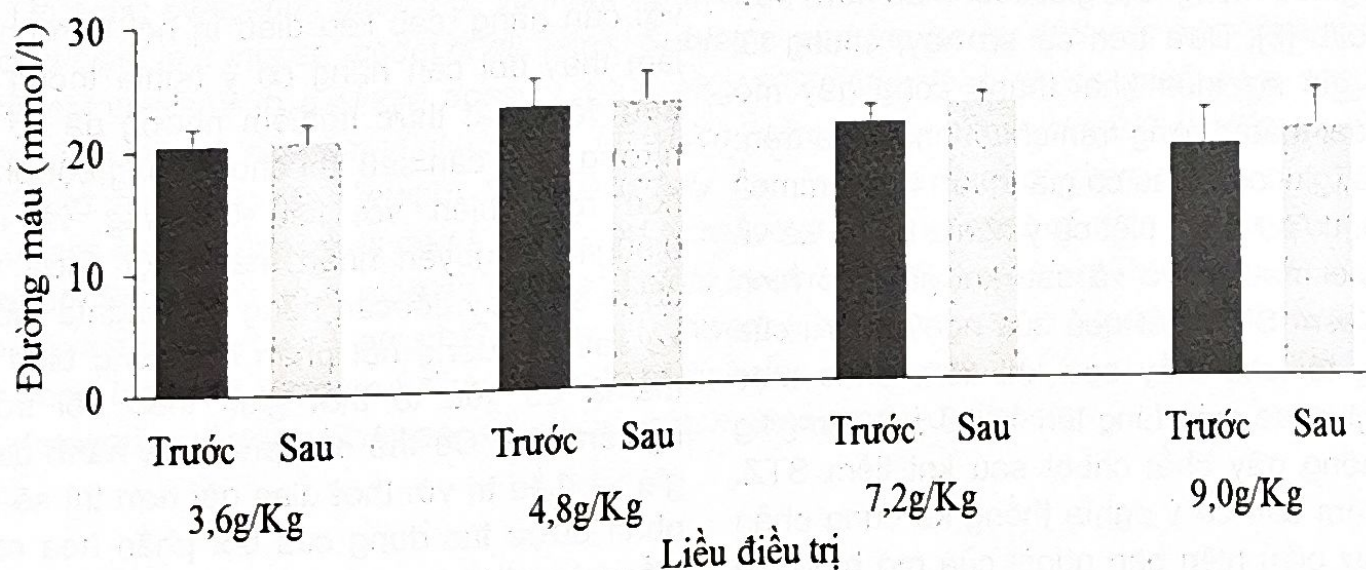


**Biểu đồ 1.** Glucose máu trước và sau điều trị bằng phân hoa rong biển

Cho chuột được gây mô hình đái tháo đường uống phân hoa rong biển với các liều 0,36 g/Kg; 0,48 g/Kg; 0,72 g/Kg và 0,90 g/Kg. Sử dụng phương pháp phân tích phương sai với hai nhân tố cho kết quả được thể hiện ở biểu đồ 1. Kết quả cho thấy nhóm uống phân hoa rong biển với

liều 0,72 g/Kg và 0,90 g/Kg có sự giảm đường huyết có ý nghĩa thống kê sau khi uống thuốc so với trước khi uống thuốc ( $p < 0,05$ ) trong khi không có sự khác biệt về chỉ số đường huyết giữa trước và sau khi uống thuốc ở các nhóm chuột uống phân hoa rong biển với liều 0,36 g/Kg và 0,48 g/Kg ( $p > 0,05$ ).

### 3.4. Sự thay đổi cân nặng uống phân hoa rong biển



**Biểu đồ 2.** Cân nặng của chuột trước và sau điều trị bằng phân hoa rong biển

Biểu đồ 2 thể hiện sự thay đổi cân nặng trước và sau khi điều trị phân hoa rong biển. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa trước và sau uống phân hoa rong biển ở tất cả các nhóm nghiên cứu ( $p>0,05$ ). Tuy nhiên, dường như xu hướng tăng cân đã bắt đầu thể hiện ở các nhóm uống phân hóa rong biển liều 0,72 g/Kg và 0,90 g/Kg.

#### 4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã triển khai thành công mô hình đái tháo đường trên chuột nhắt bằng tiêm phúc mạc một liều duy nhất STZ. Cơ sở của việc sử dụng STZ để gây mô hình đái tháo đường là tác động gây tổn thương tế bào tuyến tụy nội tiết của STZ cũng như làm tăng tính kháng của thụ cảm thể với Insulin [6]. Dựa vào sự thành công này, chúng tôi đã nghiên cứu đánh giá tác dụng của phân hoa rong biển lên đường máu và trọng lượng trên chuột nhắt được gây mô hình đái tháo đường.

##### 4.1. Gây đái tháo đường thực nghiệm trên chuột nhắt

Trong nghiên cứu này, chúng tôi gây mô hình chuột nhắt đái tháo đường bằng tiêm phúc mạc một liều duy nhất STZ 140mg/Kg. Chúng tôi sử dụng các liều này dựa trên sự tham khảo các nghiên cứu trước đây của các tác giả trên thế giới. Bình thường, đường huyết của chuột cống là từ  $3.95 \pm 1.31$ mmol/L đến  $5.65 \pm 1.63$ mmol/L. Vì vậy, theo một số tác giả, chuột nhắt được xác định là đái tháo đường khi nồng độ glucose máu lớn hơn 7mmol/L [8]. Dựa trên cơ sở này, chúng tôi đánh giá sự triển khai thành công gây mô hình đái tháo đường trên chuột nhắt dựa trên: một là, glucose máu có giá trị lớn hơn 7mmol; hai là, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về glucose máu trước và sau khi gây mô hình bằng tiêm STZ. Kết quả của nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau khi tiêm phúc mạc STZ, glucose máu tăng lên  $13,48 \pm 2,17$ mg/kg và không gây chết chuột sau khi tiêm STZ. Sự giảm cân có ý nghĩa thống kê cũng phản ánh sự biểu hiện bên ngoài của mô hình đái tháo đường. Đặc điểm này là tương đồng với những biểu hiện trên lâm sàng của người

bệnh đái tháo đường. Với kết quả này, chúng tôi có đủ cơ sở khẳng định sự thành công của mô hình đái tháo đường thực nghiệm và có thể làm cơ sở cho nghiên cứu tiếp theo

##### 4.2. Tác dụng hạ đường huyết của phân hoa rong biển.

Người ta thấy rằng rong biển có chứa nhiều thành phần có lợi có thể ứng dụng trong hỗ trợ điều trị như các chất chống oxy hóa hay các thành phần polyphenol và phlorotannin được tách chiết có tác dụng ức chế tế bào ung thư [4] cũng như chống viêm [5]. Đặc biệt, gần đây tác dụng của rong biển đối với bệnh tiểu đường cũng bắt đầu được chú ý. Người ta cho rằng tác dụng làm giảm đường huyết của rong biển là liên quan đến thành phần polyphenol [9]. Cơ chế có thể liên quan đến tác dụng ức chế các men tiêu hóa glucid (men amylase) và ức chế quá trình tân tạo đường của polyphenol. Tác dụng hạ đường huyết của các loại rong biển đã được một số tác giả chứng minh trên động vật thực nghiệm [9, 10]. Dựa trên các nghiên cứu này, chúng tôi tin tưởng rằng phân hoa rong biển từ vùng biển Việt Nam có thể có tác dụng hạ đường máu. Dựa trên việc đánh giá độc tính và dò liều sơ bộ, chúng tôi lựa chọn 4 liều để nghiên cứu là liều 0,36g/Kg; liều 0,48g/Kg; liều 0,72g/Kg và liều 0,90g/Kg. Nghiên cứu 4 liều này trên chuột nhắt được gây mô hình đái tháo đường đã cho kết quả đúng như dự đoán. Với liều 0,72g/kg và liều 0,90g/kg đã cho thấy sự giảm đường máu có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc. Mặc dù với cân nặng, các liều điều trị nói trên chưa làm thay đổi cân nặng có ý nghĩa thống kê trên động vật thực nghiệm nhưng đã có xu hướng tăng cân sau khi chuột uống bột phân hoa rong biển với liều 0,72g/kg và liều 0,90g/kg. Nguyên nhân mà chuột chưa đạt được sự thay đổi cân nặng có ý nghĩa thống kê sau khi uống bột phân hoa rong biển có thể là do yếu tố thời gian theo dõi trong nghiên cứu. Có thể cần phải tiến hành đánh giá và điều trị với thời gian dài hơn thì sẽ ghi nhận được tác dụng của bột phân hoa rong biển trên cân nặng.

Những kết quả từ nghiên cứu là cơ sở quan trọng để thực hiện các bước nghiên cứu

tiếp theo để có thể sản xuất được liệu từ bột phần hoa rong biển để ứng dụng trong điều trị đái tháo đường trên lâm sàng.

## 5. KẾT LUẬN

Chúng tôi đã bước đầu chứng minh được tác dụng gây hạ đường máu và tăng cân nặng của bột phần hoa rong biển trên chuột được gây mô hình đái tháo đường.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World health organization (2016). Global report on diabetes. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Pages: 21-25
2. Nguyen Thy Khue (2015). Diabetes in Vietnam. Annals of Global Health, 81(6): 870-873.
3. Bộ môn Tim-Thận-Khớp-Nội tiết – Học Viện Quân Y. Bệnh học nội khoa. Tập II: Bệnh khớp nội tiết. Giáo trình giảng dạy Đại học và Sau đại học. Nhà xuất QĐND. 2002. Trang 127-135.
4. Kwon HJ, Bae SY, Kim KH et al. (2007). Induction of apoptosis in HeLa cells by ethanolic extract of *Corallina pilulifera*. Food Chemistry, 104, 196–201.
5. Nwosu F, Morris J, Lund VA et al. (2010). Anti-proliferative and potential anti-diabetic effects of phenolic-rich extracts from edible marine algae. Food Chemistry 126 (2011): 1006-1012.
6. Szkudelski T (2001) The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. Physiol Res. 50(6):537-46..
7. Graham ML, Janecek JL, Kittredge JA et al (2011).The streptozotocin-induced diabetic nude mouse model: differences between animals from different sources.Comp Med. 61(4):356-60.
8. Chan CX, Ho CL and Phang SM (2006). Trends in seaweed research. Trends in Plant Science, 11, 165–166.
9. Aboonabia A, Rahmata A, Othman F (2014). Antioxidant effect of pomegranate against streptozotocin-nicotinamide generated oxidative stress induced diabetic rats. Toxicology Reports. 1: 915: 922.
10. Iwai K (2008). Anti-diabetic and antioxidant effects of polyphenols in brown alga *Ecklonia stolonifera* in genetically diabetic KK-Ay mice. Plant Foods and Human Nutrition, 63, 163–169.

## SUMMARY

### EFFECTS OF VIETNAM SEAWEEDS TO LOWERING BLOOD GLUCOSE IN EXPERIMENTAL DIABETES ANIMALS

Nguyen Thi Hoa<sup>1</sup>, Le Van Quan<sup>1</sup>, Can Van Mao<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Vietnam Military Medical University

**Objects:** evaluating effects of Vietnam Seaweeds to decrease serum glucoses and increase body weight in a mouse model of diabetes. **Subjects and methods:** 48 Swiss mice were injected intraperitoneally with a single dose of 140mg/Kg STZ. After then, these mice were separated randomly into 4 experimental groups in which mice were administered 0,36g/Kg; 0,48g/Kg; 0,72g/kg and 0,9g/Kg Vietnam Seaweeds daily for 7 days. **Results:** there were a significant decrease in blood glucoses and a significant increase in body weights of mice after treatments by Vietnam Seaweeds, in compared to these before treatments. **Conclusion:** These results provided a evidence of effects of Vietnam Seaweeds to lowering blood glucose in experimental animals and are basic for using Vietnam Seaweeds to treat diabetes in humans.

**Keywords:** Vietnam Seaweeds, body weight, mouse model of diabetes.