

## HIỆU QUẢ HẠ GLUCOSE HUYẾT, ĐIỀU HÒA LIPID HUYẾT VÀ CHỐNG HUYẾT KHỐI TRÊN CHUỘT BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG CỦA LÁ XOÀI (*Mangifera indica* L.)

Nguyễn Thị Ái Lan, Đái Thị Xuân Trang

Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ, Việt Nam

**TÓM TẮT:** Nghiên cứu này khảo sát hiệu quả hạ glucose huyết và điều hòa lipid huyết của lá xoài non (LXN) (*Mangifera indica* L.) *in vivo* trên chuột bị gây bệnh đái tháo đường (BĐTĐ) bằng alloxan monohydrate. Trong nghiên cứu này, hiệu quả hạ glucose huyết, điều hòa lipid huyết, chống huyết khối của LXN được khảo sát dựa trên các thông số glucose huyết, cholesterol tổng (TC), triglyceride (TG), cholesterol tốt (high density lipoprotein cholesterol, HDL\_C), cholesterol xấu (low density lipoprotein cholesterol, LDL\_C) và chỉ số động mạch. Dịch chiết LXN được khảo sát khả năng gây độc tính cấp trên chuột nhắt trắng (*Mus musculus* L.) ở các nồng độ 1000, 2500 và 5000 mg/kg khối lượng. Bệnh đái tháo đường cảm ứng bởi alloxan monohydrate (AM) được dùng thử nghiệm trong 28 ngày. Chuột BDTĐ được điều trị bằng dịch chiết ở các nồng độ 150, 300 và 450 mg/kg khối lượng/lần  $\times$  2 lần/ ngày. Kết quả cho thấy, dịch chiết không gây độc tính cấp trên chuột nhắt trắng. Sau 28 ngày khảo sát, kết quả cho thấy rằng, dịch chiết LXN có khả năng hạ glucose huyết ở chuột bệnh đái tháo đường ( $p < 0,05$ ). Bên cạnh đó, dịch chiết được chứng minh có khả năng giảm khác biệt có ý nghĩa thống kê chỉ số cholesterol tổng, triglyceride, LDL\_C, chỉ số động mạch và tăng khác biệt có ý nghĩa thống kê HDL\_C ở nhóm chuột BDTĐ so với nhóm đối chứng bệnh lý ( $p < 0,05$ ). Từ những kết quả này, dịch chiết LXN được kết luận là có khả năng hạ glucose huyết, điều hòa lipid huyết và chống huyết khối ở chuột BDTĐ. Điều này chứng minh rằng, dịch chiết LXN có tiềm năng được sử dụng hỗ trợ ngăn chặn rối loạn lipid huyết ở bệnh nhân bệnh đái tháo đường.

*Từ khóa:* *Mangifera indica*, *Mus musculus*, bệnh đái tháo đường, cholesterol, HDL\_C, lá xoài non, LDL\_C.

### MỞ ĐẦU

Hiện nay, các sản phẩm có nguồn gốc tự nhiên đóng vai trò quan trọng trong việc tổng hợp các loại thực phẩm chức năng và thuốc mới để phục vụ cho nhu cầu chăm sóc sức khỏe của con người. Xoài, *Mangifera indica* L., là một trong những loài cây ăn quả được trồng ở nhiều vùng của Việt Nam. Dịch chiết lá và vỏ thân cây xoài có khả năng oxy hóa, kháng khuẩn, kháng nấm, chống co thắt, điều hòa miễn dịch, kháng viêm, bảo vệ gan, kháng hoạt động của ký sinh trùng và điều trị bệnh đái tháo đường (Garrido et al., 2001; Rodeiro et al., 2007; Shah et al., 2010).

Lá xoài có chứa nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học quan trọng như mangiferin, acid mangiferonic, hydroxymangiferin, polyphenol. Trong đó, mangiferin chiết xuất từ lá xoài đã được chứng minh có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường, ngăn ngừa các biến chứng do bệnh gây ra như tim mạch, giảm lipid huyết, giảm

LDL\_C (low\_density lipoprotein cholesterol) và tăng HDL\_C (high\_density lipoprotein cholesterol) ở chuột bị bệnh đái tháo đường với nồng độ 10–20 mg/kg khối lượng sau 14 ngày (Gururaja et al., 2014). Quá trình tăng LDL\_C và giảm lipoprotein có lợi HDL\_C là nguyên nhân gây ra quá trình xơ vữa động mạch, hình thành các huyết khối động mạch gây ra tình trạng tắc nghẽn mạch máu. Huyết khối động mạch có thể dẫn đến tình trạng tử vong nếu không được xử lý kịp thời, vì vậy, có thể xem đây là biến chứng nghiêm trọng của bệnh đái tháo đường (Muruganandan et al., 2005).

Ngoài ra, các hợp chất chiết xuất từ lá xoài được chứng minh có khả năng ức chế enzyme cholesterol esterase. Cholesterol esterase là enzyme tụy và ruột, có tác dụng chuyển hóa cholesteryl este thành cholesterol và acid béo (Gururaja et al., 2014). Mangiferin là hợp chất chính được chiết xuất từ lá xoài và hàm lượng mangiferin trong lá xoài non được chứng minh

hiều khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lá xoài già ( $p < 0,05$ ) (Ramírez et al., 2016). Nồng độ mangiferin được chứng minh có khả năng gây ra độc tính cấp trên chuột là  $> 1000$  mg/kg khối lượng/ngày, đây là một hàm lượng có khả năng gây độc rất thấp (Ramírez et al., 2016). Vì vậy, nghiên cứu này thực hiện nhằm chứng minh dịch chiết từ lá xoài non có khả năng kiểm soát glucose huyết, điều hòa lipid huyết và chống huyết khối ở chuột bệnh đái tháo đường.

#### VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Lá xoài non được thu hái ở huyện Cầu Kè, tỉnh Trà Vinh vào lúc vào sáng sớm từ 7 đến 9 giờ ở những vườn không phun thuốc hóa học. Lá được thu có vị trí từ số 1 đến 15 của đỉnh sinh trưởng cành. Theo nghiên cứu của Ramírez et al., (2016) lá xoài non được miêu tả có màu nâu đỏ và xanh nhạt. Những lá có màu xanh đậm hơn được xem là lá già (Ramírez et al., 2016).

Nguồn chuột nhắt trắng (*Mus musculus* L.) sử dụng trong nghiên cứu được lấy từ Viện Pasteur, thành phố Hồ Chí Minh.

#### Điều chế dịch chiết methanol lá xoài non

Lá xoài non sau khi thu về được rửa sạch và sấy khô ở nhiệt độ  $45^{\circ}\text{C}$ . Mẫu sau khi khô được xay nhuyễn thành bột nguyên liệu. Bột nguyên liệu được cho vào túi vải và ngâm dầm trong methanol 24 giờ. Phần dịch sau khi lọc qua giấy lọc được cô quay (evaporation) dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Dung môi methanol sau khi thu hồi được sử dụng ngâm trở lại mẫu lần 2 và tiếp tục thực hiện qui trình tương tự để thu dịch lọc và quay li tâm nhằm loại bỏ dung môi, quá trình chiết được được lặp lại 4 lần. Toàn bộ mẫu sau các lần quay li tâm được gộp lại chung với nhau và để ở nhiệt độ  $4^{\circ}\text{C}$  cho đến khi dung môi bay hơi hoàn toàn, mẫu ở dạng cao mềm gọi là cao methanol (Nguyễn Kim Phi Phụng, 2007).

Dịch chiết lá xoài non ở các liều khảo sát là lượng cao mềm tương ứng với liều sử dụng của từng thí nghiệm. Sau khi cân chính xác lượng cao mềm cho từng cá thể chuột thí nghiệm, 200  $\mu\text{L}$  dung dịch nước muối sinh lý được thêm vào và đánh siêu âm để hòa tan hoàn toàn các cao mềm dạng dịch lỏng, từ đây được gọi là dịch chiết.

#### Xác định độc tính cấp và liều hiệu quả của dịch chiết đối với chuột thí nghiệm

Độc tính cấp của dịch chiết được tiến hành

khảo sát trên chuột nhắt trắng *in vivo* như sau: chuột nhắt trắng đực, khỏe mạnh được cho uống dịch chiết một liều duy nhất với nồng độ 1000, 2500 và 5000 mg/kg/lần. Sau khi uống dịch chiết, chuột được quan sát liên tục trong 6 giờ/ngày để ghi nhận các chỉ tiêu về trạng thái sinh lý (màu lông, khả năng di chuyển, tình trạng ăn uống, hô hấp, bài tiết). Sau 14 ngày, chuột thí nghiệm được giải phẫu lấy máu tim xét nghiệm chỉ số sinh hóa về chức năng gan như: aspartate transamine (AST) và alanin amino transferase (ALT). Bên cạnh đó, khối lượng và glucose huyết chuột thí nghiệm cũng được khảo sát. Chỉ số  $\text{LD}_{50}$  (Lethal Dose = liều gây chết 50% số lượng động vật thí nghiệm) của dịch chiết được xác định sau khi kết thúc thí nghiệm (Muruganandan et al., 2007).

#### Gây bệnh đái tháo đường trên chuột nhắt trắng bằng alloxan monohydrate (AM)

Chuột nhắt trắng (*Mus musculus* L.) bị nhện đói trong 12 giờ. Sau đó, chuột được tiến hành lấy máu ở tĩnh mạch đuôi để xác định hàm lượng glucose huyết. Nếu lượng glucose huyết chuột đạt giá trị glucose huyết bình thường ( $< 200$  mg/dL) thì tiến hành tiêm alloxan monohydrate (AM) vào phúc mạc liên tục 3 ngày để gây bệnh đái tháo đường. Nồng độ AM được pha riêng trong dung dịch nước muối sinh lý 0,9% cho từng đối tượng thí nghiệm với nồng độ 135 mg/kg khối lượng. Sau 7 ngày ủ bệnh, chuột thí nghiệm được kiểm tra glucose huyết lúc đói. Chỉ số glucose huyết đạt chỉ tiêu bệnh đái tháo đường (BĐTĐ) là khoảng  $\geq 200$  mg/dL (Zhao et al., 2013).

#### Khảo sát khả năng hạ glucose huyết của dịch chiết LXN trên chuột nhắt trắng bệnh đái tháo đường

Chuột nhắt trắng thí nghiệm được chia thành 9 công thức, mỗi công thức 6 con. Thời gian thí nghiệm được tiến hành cùng lúc, kéo dài 28 ngày, trong cùng điều kiện chăm sóc. Chuột được cho uống thuốc bằng kim đầu tù, qua đường uống với thể tích 0,2 mL. Các công thức thí nghiệm được bố trí gồm: nhóm đối chứng sinh lý (chuột bình thường uống nước cất), nhóm đối chứng bệnh lý (chuột BĐTĐ không điều trị), chuột BĐTĐ uống thuốc biệt được glucophage (850 mg) nồng độ 170 mg/kg lần  $\times 2 \times$  lần/ngày. Nồng độ dịch chiết LXN dùng để khảo sát hiệu quả hạ glucose huyết trên chuột bệnh đái tháo đường được tính toán sau

khi thí nghiệm thử độc tính cấp kết thúc. Nồng độ glucophage dùng cho thử nghiệm được tính toán dựa trên phương pháp xác định liều hiệu quả của thuốc giữa người và chuột nhất trắng là 1/12 (Nguyễn Thượng Dong, 2014).

Kết thúc thí nghiệm, chuột được cân khối lượng và lấy máu từ tĩnh mạch đuôi để xác định glucose huyết bằng máy Accu-chek® Active.

**Khảo sát khả năng điều hòa lipid huyết trên chuột bệnh đái tháo đường của dịch chiết lá xoài non**

Sau khi chuột thí nghiệm được lấy máu tĩnh mạch đuôi để xác định hàm lượng glucose huyết, giải phẫu lấy máu tim để xét nghiệm các chỉ tiêu sinh hóa về hàm lượng lipid huyết gồm: TC, TG, HDL\_C tại trung tâm Bảo vệ sức khỏe Lao động & Môi trường Cần Thơ.

Chỉ số LDL\_C và chỉ số động mạch được tính toán theo công thức của Kayamori và Igarashi (1994), Noda et al. (2000), Muruganandan et al. (2007).

$$LDL\_C = \text{cholesterol tổng} - (\text{HDL\_C} + \text{triglyceride}/5)$$

$$\text{Chỉ số động mạch} = (\text{cholesterol tổng} - \text{HDL\_C}) / \text{HDL\_C}$$

**Thống kê phân tích số liệu**

Số liệu được trình bày bằng MEAN ± SEM. Kết quả được xử lý thống kê theo phương pháp ANOVA bằng phần mềm Excel và Minitab 16.0.

**KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN**

Kết quả thử độc tính cấp của dịch chiết lá xoài non trên chuột n = 6, HGB (Hemoglobin): huyết sắc tố, HCT (Hematocrit): dung tích hồng cầu; MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin): lượng Hemoglobin trung bình của hồng cầu; MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration): nồng độ hemoglobin trung bình của hồng cầu, MCV (Mean Corpuscular Volume): thể tích trung bình của hồng cầu; WBC (White Blood Cell): tế bào bạch cầu; PLT (platelet): tiểu cầu, RBC (Red blood cell): hồng cầu.

*Đối chứng sinh lý:* chuột bình thường uống nước muối sinh lý; BT + 1000: chuột bình thường uống 1000 mg/kg khối lượng dịch chiết lá xoài non (LXN); BT + 2500: chuột bình thường uống 2500 mg/kg khối lượng dịch chiết LXN; BT + 5000: chuột bình thường uống 5000 mg/kg khối lượng dịch chiết LXN.

**Bảng 1.** Ảnh hưởng của dịch chiết lá xoài non đến khối lượng, glucose huyết và thông số huyết học của chuột bình thường

Thông số huyết học	Công thức			
	Đối chứng sinh lý	BT + 1000 (mg/kg)	BT + 2500 (mg/kg)	BT + 5000(mg/kg)
Glucose huyết (mg/dL)	142,8 ± 19,2	150,3 ± 18,0	158,0 ± 17,24	146,0 ± 20,3
Khối lượng (g)	35,0 ± 0,9	35,0 ± 1,2	35,0 ± 2,5	33,9 ± 2,7
AST (U/L)	137,0 ± 33,5	114,7 ± 26,9	75,2 ± 22,5	110,8 ± 33,8
ALT (U/L)	40,5 ± 9,8	30,5 ± 6,3	31,5 ± 3,7	32,5 ± 8,6
WBC (10 <sup>3</sup> /μL)	11,6 ± 3,6	5,2 ± 1,0	4,2 ± 1,3	5,9 ± 1,3
RBC (10 <sup>6</sup> /μL)	9,3 ± 1,3	7,3 ± 0,4	7,3 ± 1,0	7,9 ± 0,6
HGB (g/dL)	12,4 ± 1,6	11,2 ± 0,6	11,0 ± 1,6	11,7 ± 1,0
HCT (%)	47,9 ± 6,8	40,5 ± 2,0	40,9 ± 6,8	42,5 ± 2,2
MCV (fl)	51,6 ± 1,9	55,5 ± 2,3	54,4 ± 2,1	54,1 ± 2,2
MCH (pg)	14,0 ± 0,5	15,3 ± 0,3	15,0 ± 0,5	14,8 ± 0,4
MCHC (g/dL)	27,2 ± 0,9	27,6 ± 0,9	27,4 ± 1,2	27,4 ± 1,3
PLT (10 <sup>3</sup> /μL)	841,8 ± 474,4	845,3 ± 277,8	666,8 ± 298,7	792,2 ± 149,5

Để khẳng định cơ sở khoa học về độ an toàn của dịch chiết từ lá xoài non đối với chuột thí nghiệm, dịch chiết đã được khảo sát khả năng gây độc tính cấp. Sau 72 giờ uống 1 liều duy nhất dịch chiết với các nồng độ 1.000, 2.500 và 5.000 mg/kg khối lượng, chuột thí nghiệm đều sống và không có các biểu hiện co giật, tiêu

chảy, xù lông, thở gấp. Bên cạnh đó, chuột ăn uống và di chuyển bình thường trong suốt thời gian thí nghiệm. Sau 14 ngày, chuột không có biểu hiện bất thường. Khi kết thúc thử nghiệm, chuột được tiến hành cân khối lượng, đo glucose huyết và giải phẫu lấy máu tim. Các giá trị khối lượng, glucose huyết, thông số huyết

học và chức năng gan được trình bày trong bảng 1.

Kết quả từ bảng 1 cho thấy, glucose huyết và khối lượng chuột thí nghiệm uống dịch chiết lá xoài non (1000, 2500, 5000 mg/kg khối lượng) khác biệt không rõ rệt so với nhóm chuột bình thường sau 14 ngày khảo sát ( $p > 0,05$ ). Điều này chứng minh, dịch chiết không gây tăng hay giảm glucose huyết ở chuột bình thường.

Enzyme AST (Aspartate transamine) có nhiệm vụ chuyển hóa alanine (cơ tim, cơ vân, gan, thận, phổi, bạch cầu và hồng cầu). Enzyme ALT (Alanin amino transferase) hiện diện chủ yếu ở thận, cơ vân và tim người. Enzyme ALT có chức năng chuyển hóa thức ăn thành năng lượng. Ở cơ thể khỏe mạnh, bình thường nồng độ AST và ALT thường thấp nhưng khi gan bị tổn thương lượng AST và ALT được giải phóng vào máu dẫn đến tình trạng nồng độ AST và ALT huyết cao. Vì vậy, chỉ số sinh hóa AST và ALT đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá ảnh hưởng của dịch chiết LXN đến chức năng gan của chuột thí nghiệm (Nguyễn Mạnh Cường và nnk., 2013). Sau khi được phân tích và so sánh với nhóm đối chứng sinh lý, thông số sinh hóa chức năng gan ở các nhóm chuột uống dịch chiết LXN (1000, 2500 và 5000 mg/kg khối lượng) khác biệt không rõ rệt ( $p > 0,05$ ). Từ kết quả này cho thấy, dịch chiết LXN được khẳng định không ảnh hưởng đến các thông số sinh hóa chức năng gan AST và ALT.

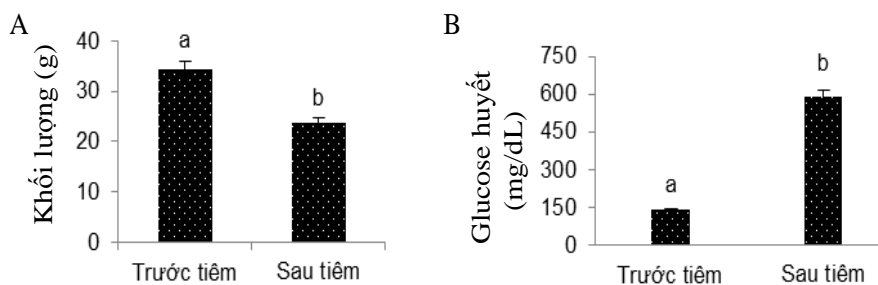
Kết quả xét nghiệm máu tìm cho thấy các thông số về công thức máu gồm: HGB (huyết sắc tố), MCH (lượng hemoglobin trung bình của hồng cầu), MCHC (nồng độ hemoglobin trung

bình của hồng cầu), MCV (thể tích trung bình của hồng cầu), WBC (tế bào bạch cầu) của chuột uống dịch chiết LXN (1000, 2500 và 5000 mg/kg khối lượng) vẫn nằm trong khoảng các thông số sinh lý bình thường ở chuột. Như vậy, dịch chiết LXN không ảnh hưởng đến sự phát triển bình thường của chuột, không có dấu hiệu của nhiễm trùng cũng như không ảnh hưởng đến chức năng tạo máu trên chuột (Nguyễn Mạnh Cường và nnk., 2013).

Từ những kết quả trên cho thấy, dịch chiết lá xoài non không gây ra độc tính cấp cho chuột thí nghiệm ở các nồng độ 1000, 2500 và 5000 mg/kg khối lượng. Khi nồng độ dịch chiết 5000 mg/kg không gây chết ở chuột thí nghiệm, điều này có nghĩa là giá trị LD<sub>50</sub> ở khoảng cao hơn 5000 mg/kg khối lượng. Tuy nhiên, nồng độ 5000 mg/kg là liều rất cao. Theo Muruganandan et al., (2005) thì liều hiệu quả được tính bằng khoảng 1/10 nồng độ cao nhất không gây chết chuột thí nghiệm. Vì vậy, nồng độ dịch chiết được sử dụng để khảo sát ở thí nghiệm tiếp theo là 150, 300 và 450 mg/kg khối lượng.

#### Hiệu quả gây bệnh đái tháo đường trên chuột bằng alloxan monohydrate (AM)

Chuột nhắt trắng đực, sạch bệnh có khối lượng trung bình  $34,2 \pm 3,6$  g và glucose huyết  $139,6 \pm 16,6$  mg/dL được tiêm alloxan monohydrate (AM) với nồng độ 135 mg/kg khối lượng/ ngày vào phúc mạc trong 3 ngày. Sau 7 ngày ủ bệnh, chuột thí nghiệm bị bỏ đói 12 giờ, tiến hành cân khối lượng và lấy máu ở tĩnh mạch đuôi để kiểm tra nồng độ glucose huyết. Kết quả ảnh hưởng của AM đến chuột thí nghiệm được thể hiện ở hình 1.



Hình 1. Ảnh hưởng của alloxan monohydrate đến khối lượng (A) và glucose huyết (B) chuột thí nghiệm

Kết quả trình bày ở hình 1 cho thấy, khi chuột thí nghiệm được tiêm AM khối lượng chuột ( $23,5 \pm 3,0$  g) giảm khác biệt có ý nghĩa thống kê so với khối lượng trước tiêm. Bên

cạnh đó, nồng độ glucose huyết chuột thí nghiệm ( $588,1 \pm 26,8$  mg/dL) tăng khác biệt có ý nghĩa thống kê so với glucose huyết trước tiêm và đạt tiêu chuẩn chuột bệnh đái tháo

đường (Zhao et al., 2013). Điều này chứng minh, alloxan monohydrate ở nồng độ 135 mg/kg khối lượng làm giảm khối lượng và tăng glucose huyết ở chuột bình thường. Điều này có nghĩa là AM có khả năng gây bệnh đái tháo đường ở chuột nhắt trắng.

**Hiệu quả hạ glucose huyết của dịch chiết trên chuột bệnh đái tháo đường**

Chuột bệnh đái tháo đường có khối lượng  $23,1 \pm 3,0$  g và glucose huyết  $586,2 \pm 28,8$  mg/dL được bố trí ngẫu nhiên gồm các nhóm chuột uống glucophage, dịch chiết lá xoài non (150, 300 và 450 mg/kg khối lượng). Sau 28 ngày thí nghiệm, chuột thí nghiệm được cân khối lượng và đo glucose huyết so sánh với nhóm chuột bình thường uống nước cất. Kết quả thí nghiệm được trình bày ở bảng 2.

Nhóm đối chứng bệnh lý có khối lượng giảm, glucose huyết luôn cao hơn rõ rệt so với nhóm đối chứng sinh lý ( $p < 0,05$ ). Chuột BĐTĐ có biểu hiện tiêu nhiều, uống nhiều, lười vận động, xù lông, biếng ăn. Nhóm đối chứng bệnh lý xuất hiện tượng chuột chết sau 2 ngày. Sau 7 ngày chuột bệnh đái tháo đường chết hoàn toàn. Chuột bệnh đái tháo đường được điều trị bằng thuốc biệt dược glucophage có hàm lượng glucose huyết giảm khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối chứng bệnh lý và khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối chứng sinh lý. Điều này có nghĩa là glucophage

đã hạ glucose huyết ở chuột BĐTĐ và đạt trị số glucose huyết trong giới hạn bình thường. Tuy nhiên, khối lượng của chuột BĐTĐ uống glucophage giảm đáng kể so với chuột bình thường ( $p < 0,05$ ). Đây là một trong những hạn chế của thuốc hóa dược hiện nay. Ngược lại, chuột BĐTĐ được điều trị bằng dịch chiết LXN có khối lượng khác biệt không đáng kể so với chuột bình thường ( $p > 0,05$ ). Nhóm chuột bệnh đái tháo đường được điều trị bằng dịch chiết LXN ở các nồng độ đều có glucose huyết giảm khác biệt rõ rệt so với chuột BĐTĐ và khác biệt không đáng kể so với chuột bình thường. Tuy nhiên, ở nhóm chuột uống dịch chiết LXN nồng độ 150 mg/kg khối lượng xuất hiện chuột chết từ 3–7 ngày và tổng số chuột chết khi kết thúc thí nghiệm là 50%. Điều này có nghĩa là nồng độ 150 mg/kg khối lượng có khả năng hạ glucose huyết ở chuột BĐTĐ nhưng liều còn khá thấp để ổn định và duy trì glucose huyết của chuột trong khoảng thời gian 7 ngày đầu. Công thức chuột BĐTĐ uống dịch chiết LXN nồng độ 300 mg/kg và 450 mg/kg khối lượng có tỷ lệ sống sót 100%. Bên cạnh đó, khối lượng và glucose huyết chuột bình thường uống dịch chiết LXN nồng độ 450 mg/kg khối lượng khác biệt không đáng kể so với nghiệm thức đối chứng sinh lý ( $p > 0,05$ ). Điều này có nghĩa là ở nồng độ 450 mg/kg khối lượng, dịch chiết LXN không gây ảnh hưởng đến khối lượng và glucose huyết chuột bình thường.

**Bảng 2.** Ảnh hưởng của dịch chiết lá xoài non đến khối lượng và glucose huyết ở chuột bệnh đái tháo đường

Công thức	Thông số		
	Glucose huyết (mg/dL)	Khối lượng (g)	Tỷ lệ sống (%)
Đối chứng sinh lý	$153,3^{bc} \pm 25,7$	$36,1^a \pm 3,8$	100
Đối chứng bệnh lý	$586,2^a \pm 28,8$	$23,1^d \pm 3,0$	0
BĐTĐ + Glucophage	$117,7^{de} \pm 8,6$	$28,1^c \pm 5,4$	100
BT + 450 LXN	$112,7^e \pm 8,6$	$31,1^{bc} \pm 3,4$	100
BĐTĐ + 150 LXN	$148,3^{cd} \pm 15,4$	$34,8^{ab} \pm 3,5$	50
BĐTĐ + 300 LXN	$171,8^b \pm 19,5$	$31,8^{abc} \pm 3,7$	100
BĐTĐ + 450 LXN	$134,7^{cde} \pm 28,6$	$36,2^a \pm 2,7$	100

Các số liệu có chữ cái trong cùng một cột chỉ khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở mức  $p = 0,05$ ;  $n = 6$ ; Đối chứng sinh lý: chuột bình thường uống nước muối sinh lý; Đối chứng bệnh lý: chuột bệnh đái tháo đường uống nước muối sinh lý; BĐTĐ + Glucophage: chuột bệnh đái tháo đường uống 170 mg/kg khối lượng thuốc biệt dược glucophage; BT + 450 LXN: chuột bình thường uống 450 mg/kg khối lượng LXN; BĐTĐ + 150 LXN: chuột bệnh đái tháo đường uống 150 mg/kg khối lượng LXN; BĐTĐ + 300 LXN: chuột bệnh đái tháo đường uống 300 mg/kg khối lượng LXN; BĐTĐ + 450 LXN: chuột bệnh đái tháo đường uống 450 mg/kg khối lượng LXN

Từ những kết quả trên cho thấy, dịch chiết LXN (300, 450 mg/kg khối lượng) có khả năng hạ glucose huyết chuột bệnh đái tháo đường sau

28 ngày thí nghiệm. Ngoài ra, dịch chiết LXN có khả năng phục hồi khối lượng chuột BĐTĐ, khắc phục được một trong những nhược điểm

của thuốc hóa dược.

**Hiệu quả điều hòa lipid huyết trên chuột bệnh đái tháo đường của dịch chiết lá xoài non**

Hiệu quả điều hòa lipid huyết trên chuột

bệnh đái tháo đường của lá xoài non sau 28 ngày thí nghiệm được khảo sát trên các chỉ số cholesterol, triglyceride, HDL\_C, LDL\_C và chỉ số động mạch trình bày trong bảng 3.

**Bảng 3.** Ảnh hưởng của dịch chiết LXN đến lipid huyết ở chuột bệnh đái tháo đường

Công thức	Thông số sinh hóa				
	Cholesterol (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)	LDL_C (mg/dL)	HDL_C (mg/dL)	Chỉ số động mạch (units)
Đối chứng sinh lý	144,1 <sup>b</sup> ± 25,3	134,2 <sup>b</sup> ± 24,0	24,0 <sup>c</sup> ± 15,6	93,3 <sup>ab</sup> ± 17,0	0,56 <sup>b</sup> ± 0,16
Đối chứng bệnh lý	268,3 <sup>a</sup> ± 112,6	783,3 <sup>a</sup> ± 429,9	265,1 <sup>a</sup> ± 41,4	28,3 <sup>c</sup> ± 44,0	11,7 <sup>a</sup> ± 1,6
BĐTĐ + Glucophage	145,4 <sup>b</sup> ± 35,1	153,8 <sup>b</sup> ± 21,9	32,3 <sup>c</sup> ± 43,0	82,4 <sup>ab</sup> ± 24,5	0,89 <sup>b</sup> ± 0,79
BĐTĐ + 150 LXN	158,3 <sup>b</sup> ± 19,3	113,9 <sup>b</sup> ± 13,5	113,9 <sup>b</sup> ± 13,6	103 <sup>ab</sup> ± 2,7	0,60 <sup>b</sup> ± 0,39
BĐTĐ + 300 LXN	129,3 <sup>b</sup> ± 11,7	75,2 <sup>b</sup> ± 4,8	75,2 <sup>b</sup> ± 4,9	92,0 <sup>ab</sup> ± 9,3	0,42 <sup>b</sup> ± 0,16
BĐTĐ + 450 LXN	136,4 <sup>b</sup> ± 29,5	92,2 <sup>b</sup> ± 19,6	92,2 <sup>b</sup> ± 19,6	95,2 <sup>ab</sup> ± 17,2	0,42 <sup>b</sup> ± 0,07

Các số liệu có chữ cái khác nhau trong cùng 1 cột chỉ khác biệt có ý nghĩa thống kê ở mức  $p = 0,05$ ;  $n = 6$ ; Đối chứng sinh lý: chuột bình thường uống nước muối sinh lý; Đối chứng bệnh lý: chuột bệnh đái tháo đường uống nước muối sinh lý; BĐTĐ + Glucophage: chuột bệnh đái tháo đường uống 170 mg/kg khối lượng thuốc biệt dược glucophage; BĐTĐ + 150 LXN: chuột bệnh đái tháo đường uống 150 mg/kg khối lượng LXN; BĐTĐ + 300 LXN: chuột bệnh đái tháo đường uống 300 mg/kg khối lượng LXN; BĐTĐ + 450 LXN: chuột bệnh đái tháo đường uống 450 mg/kg khối lượng LXN

Kết quả từ bảng 3 cho thấy, các chỉ số lipid huyết là nguyên nhân gây xơ vữa động mạch, bệnh tim như cholesterol tổng, triglyceride, LDL\_C và chỉ số động mạch ở nhóm đối chứng bệnh lý cao, khác biệt đáng kể so với nhóm đối chứng sinh lý ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, thông số lipid có lợi HDL\_C ở nhóm bệnh lý lại giảm khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối chứng sinh lý. Điều này phù hợp với nghiên cứu cho rằng, BĐTĐ gây ra các biến chứng như xơ vữa động mạch, rối loạn nhịp tim (Sena & Chandel, 2012).

Chuột bệnh đái tháo đường được điều trị bằng dịch chiết lá xoài non (150, 300 và 450 mg/kg khối lượng) có các thông số TC, TG thấp khác biệt đáng kể so với nhóm đối chứng bệnh lý ( $p < 0,05$ ) và khác biệt rõ rệt so với chuột BĐTĐ uống glucophage và nhóm đối chứng sinh lý ( $p > 0,05$ ). Kết quả này cho thấy rằng, dịch chiết LXN có hiệu quả hạ TC, TG ở chuột BĐTĐ tương đương thuốc biệt dược glucophage và đạt trị số bình thường khi so với nhóm chuột đối chứng sinh lý. Bên cạnh đó, chuột BĐTĐ uống dịch chiết LXN ở các nồng độ có thông số HDL\_C cao khác biệt rõ rệt so với nhóm chuột BĐTĐ uống glucophage và nhóm đối chứng bệnh lý ( $p < 0,05$ ). Điều này cho thấy rằng, dịch chiết LXN có khả năng tăng lipoprotein có lợi HDL\_C tốt hơn so với thuốc glucophage.

Ngoài ra, dịch chiết LXN còn có khả năng điều hòa chỉ số động mạch ở chuột BĐTĐ tốt hơn so với chuột BĐTĐ uống glucophage và nhóm đối chứng bệnh lý ( $p < 0,05$ ). Kết quả trình bày ở bảng 3 cho thấy, khi chuột BĐTĐ không được điều trị chỉ số động mạch (11,7 ± 1,6) cao gấp 2 lần so với nhóm đối chứng sinh lý (0,56 ± 0,16). Sau khi chuột BĐTĐ được điều trị khỏi bệnh, các chỉ số động mạch giảm khác biệt rõ rệt so với nhóm đối chứng bệnh lý, và khác biệt không rõ rệt so với nhóm chuột bình thường. Như vậy, có nghĩa là dịch chiết LXN có khả năng điều hòa chỉ số động mạch ở chuột giúp ngăn ngừa các biến chứng của bệnh đái tháo đường.

Từ những kết quả về khả năng hạ glucose huyết, phục hồi khối lượng, điều hòa lipid huyết và chỉ số động mạch ở chuột bệnh đái tháo đường, dịch chiết LXN ở nồng độ 450 mg/kg khối lượng được kết luận có hiệu quả tốt nhất trong việc điều trị bệnh đái tháo đường.

**THẢO LUẬN**

Trong nghiên cứu này, liều gây chết 50% (LD<sub>50</sub>) số lượng chuột nhắt trắng *Mus musculus* L. của dịch chiết LXN được xác định lớn hơn 5000 mg/kg khối lượng cơ thể. Theo phân loại độc tính của GHS (Globally Harmonised

System for Classification of Chemicals), những chất có giá trị độc tính cấp LD<sub>50</sub> trong khoảng > 5000 mg/kg khối lượng cơ thể, được coi là chất gần như không độc. Vì vậy, lá xoài non được kết luận không gây độc.

Dịch chiết lá xoài non có khả năng hạ glucose huyết ở chuột bệnh đái tháo đường tốt hơn so với rễ cây Vác (*Cayratia trifolia* (L.) Domino) (500 mg/kg khối lượng) (Batra et al., 2013). Bên cạnh đó, khả năng gây độc tính của rễ cây vác (2.000 mg/kg khối lượng) cao hơn so với lá xoài non (> 5.000 mg/kg).

Kết quả nghiên cứu này cho thấy, các chỉ số cholesterol tổng, triglyceride, LDL\_C và chỉ số động mạch ở công thức chuột bệnh đái tháo đường không điều trị lần lượt cao gấp 1,86; 5,83; 11,0 và 20,9 lần so với công thức chuột bình thường ( $p < 0,05$ ). Bên cạnh đó, HDL\_C là một lipoprotein có lợi, giảm 3,3 lần so với công thức chuột bình thường ( $p < 0,05$ ). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Muruganandan et al. (2005); Sena & Chandel (2012). Điều này chứng minh sự tăng glucose huyết là nguyên nhân gây ra tăng cholesterol tổng, triglyceride, LDL\_C, chỉ số động mạch và làm giảm HDL\_C ở chuột bệnh đái tháo đường.

Rối loạn chuyển hóa lipid huyết, tăng huyết áp và huyết khối đã được chứng minh là những biến chứng nguy hiểm do bệnh đái tháo đường gây ra (Zimmet et al., 2016). Khi lượng cholesterol trong máu quá cao sẽ dẫn đến các bệnh về tim mạch như: cao huyết áp, xơ vữa động mạch, mạch vành, tai biến mạch máu não. Triglyceride và LDL\_C được biết như là những yếu tố gây ra xơ vữa động mạch. HDL\_C là một lipoprotein chống lại quá trình xơ vữa động mạch bằng cách mang cholesterol dư thừa ứ đọng từ trong thành mạch máu trở về gan. Chỉ số động mạch là một trong những thông số dự đoán khả năng xuất hiện khối huyết gây tắc nghẽn mạch máu. Vì vậy, thực vật có khả năng điều hòa các thông số lipid huyết có tiềm năng trở thành nguồn dược liệu hỗ trợ điều trị biến chứng do BĐTĐ gây ra. Kết quả trong nghiên cứu này đã chứng minh, sau 28 ngày, lá xoài non có khả năng điều hòa lipid huyết bằng cách giảm TC, TG, LDL\_C, chỉ số động mạch và cũng làm tăng HDL\_C ở chuột BĐTĐ. Kết quả này cũng cho thấy, dịch chiết LXN có tiềm năng trở thành nguồn dược liệu hỗ trợ điều trị bệnh đái tháo đường trong tương lai.

Nồng độ glucose huyết ở chuột bệnh đái tháo đường giảm sau khi được uống dịch chiết LXN có thể là do quá trình chuyển hóa lipid huyết được cải thiện. Theo chu trình chuyển hóa glucose-acid béo của Randle (1963), tăng lượng triglyceride huyết tương sẽ dẫn đến tăng acid béo, tăng quá trình oxy hóa, làm giảm tác dụng của insulin và kết quả là tăng glucose huyết (Muruganandan et al., 2004). Vì vậy, dịch chiết LXN có khả năng điều hòa lipid huyết sẽ hỗ trợ cho quá trình oxy hóa, sử dụng glucose, làm giảm glucose huyết.

Trong các nồng độ dịch chiết lá xoài non được khảo sát, nồng độ 450 mg/kg khối lượng chuột thí nghiệm có hiệu quả tốt nhất so với thuốc biệt dược glucophage và nồng độ 150, 300 mg/kg khối lượng. Ở công thức chuột BĐTĐ uống 450 mg/kg khối lượng, dịch chiết LXN có hàm lượng cholesterol tổng, triglyceride, chỉ số động mạch giảm lần lượt 50%, 88,2% và 96,4% so với chuột bệnh đái tháo đường và đạt chỉ số khác biệt không rõ rệt so với chuột bình thường. Riêng đối với LDL\_C, chuột BĐTĐ có chỉ số cao khác biệt rõ rệt so với nhóm chuột bình thường, tuy nhiên, dịch chiết LXN ở nồng độ 450 mg/kg có khả năng giảm 65,2% so với chuột BĐTĐ. Ngoài ra, ở công thức này, chuột có khả năng tăng chỉ số lipoprotein có lợi HDL\_C là 75,5% so với nhóm đối chứng bệnh lý và tốt hơn 13,4% so với thuốc biệt dược glucophage. Vì vậy, nồng độ 450 mg/kg khối lượng cơ thể chuột thí nghiệm được kết luận là có khả năng điều hòa lipid huyết, giảm chỉ số động mạch tăng khả năng chống huyết khối tốt nhất ở chuột bệnh đái tháo đường.

## KẾT LUẬN

Kết quả của nghiên cứu này đã chứng minh dịch chiết lá xoài non không gây ra độc tính cấp cho chuột nhắt trắng. Ngoài ra, dịch chiết LXN có khả năng hạ glucose huyết, phục hồi khối lượng, điều hòa lipid huyết và chống huyết khối ở chuột bệnh đái tháo đường, vì vậy, có thể ứng dụng trong lĩnh vực dược liệu hỗ trợ điều trị rối loạn lipid huyết, bệnh tim mạch do đái tháo đường gây ra.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

Batra S., Batra N., Nagori B. P., 2013. Preliminary Phytochemical Studies and

- Evaluation of Antidiabetic Activity of Roots of *Cayratia trifolia* (L.) Domin in Alloxan Induced Diabetic Albino Rats. *J. Ap. Pharm. Sci.*, 3(03): 97–100.
- Garrido G., González D., Delporte C., Backhouse N., Quintero G., Núñez-Sellés A. J., Morales M. A., 2001. Anagelsic and anti-inflammatory effects of *Mangifera indica* L. extract (VIMANG). *Phytother Res*, 15: 18–21.
- Gururaja G. M., Mundkinajeddu D., Dethé S. M., Sangli G. K., Abhilash K., Agarwal A., 2015. Cholesterol esterase inhibitory activity of bioactives from leaves of *Mangifera indica* L. *Pharmacognosy Res*, 7(4): 355–362.
- Kayamori F., Igarashi K., 1994. Effects of dietary nasunin on the serum cholesterol level in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 58: 570–571.
- Muruganandan S., Srinivasan K., Gupta S., Gupta P. K., Lal J., 2005. Effect of mangiferin on hyperglycemia and atherogenicity in streptozotocin diabetic rats. *J. Ethnopharmacol*, 97: 497–501.
- Nguyễn Kim Phi Phụng, 2007. Phương pháp cô lập hợp chất hữu cơ. Nxb. Đại học Quốc gia Tp. Hồ Chí Minh. Tp. Hồ Chí Minh, 80–147.
- Nguyễn Thượng Đông, 2014. Phương pháp xác định độc tính của thuốc. Nxb. Y học, 355–368.
- Nguyễn Mạnh Cường, Phạm Ngọc Khanh, Trần Thu Hường, Nguyễn Ngọc Hiếu, Hồ Việt Đức, Vũ Thị Hà, Nguyễn Văn Tài, Nguyễn Thị Hồng Vinh, 2013. Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của indirubin-3'-oxime và viên nang vindoxim hỗ trợ điều trị bệnh ung thư. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ*, 51(3): 343–352.
- Noda Y., Kneyuki T., Igarashi K., Mori A., Packer L., 2000. Antioxidant activity of nasunin, an anthocyanin in eggplant peels. *Toxicology*, 148: 119–123.
- Ramírez N. M., Farias L. M., Santana F. A., Paulo J., Leite V., Dantas D. S., Toledo R. C. L., Queiroz J. H. D., Martino H. S. D., Ribeiro S. M. R., 2016. Extraction of Mangiferin and Chemical Characterization and Sensorial Analysis of Teas from *Mangifera indica* L. Leaves of the Ubá Variety. *Beverages*, 2–33.
- Randle P. J., Garland P. B., Hales C. N., Newsholme E. A., 1963. The glucose-fatty acid cycle, its role in insulin sensitivity and metabolic disturbances in diabetes mellitus. *Lancet*, 1: 785–789.
- Rodeiro I., Donato M. T., Jiménez N., Garrido G., Delgado R., Gómez-Lechón M. J., 2007. Effects on *Mangifera indica* L. aqueous extract (Vimang) on primary culture of rat hepatocytes. *Food Chem. Toxicol.*, 45: 2506–2512.
- Sena L. A., Chandel N. S., 2012. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol. Cell*, 48: 158–167.
- Shah K. A., Patel M. B., Patel R. J., Parmar P. K., 2010. *Mangifera Indica* (Mango). *Pharmacogn Rev*, 4(7): 42–48.
- Zhao H., Li Z., Tian G., Gao K., Li Z., Zhao B., Wang J., Luo L., Pan Q., Zhang W., Wu Z., Chen J., Wang W., 2013. Effect of traditional Chinese medicine on rats with type II diabetes induced by high-fat diet and streptozocin: a urine metabonomic study. *Afr. Health Sci.*, 13: 673–81.



**EFFECT OF *Mangifera indica* L. ON HYPERGLYCEMIA, HYPERLIPIDEMIA AND ATHEROGENICITY IN DIABETIC MICE**

**Nguyen Thi Ai Lan, Dai Thi Xuan Trang**

Can Tho University

**SUMMARY**

In this study, the antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of *Mangifera indica* L. (MIL) young leaves extract were investigated using diabetic mice models. Male *Mus musculus* L. mice were intraperitoneally injected by Alloxan monohydrate (AM) to induce diabetes and were observed for 28 days. The blood glucose, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL\_C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL\_C) and atherogenic index were evaluated. The acute toxicity of MIL was determined at the dose of 1000, 2500, 5000 mg/kg body weight of normal mice. Diabetic mice were orally administrated with extract of MIL (150, 300, 450 mg/kg body weight/ twice a day). The results showed that the MIL significantly decreased the plasma glucose, TC, TG, LDL\_C levels and atherogenic index and greatly elevated the HDL\_C level in diabetic mice ( $p < 0.05$ ). The methanol extract of young leaves showed the antidiabetic and antihyperlipidemic potential. Altogether, *Mangifera indica* L. leaves could be considering as a promising therapy in preventing the complications of diabetes.

*Keywords:* *Mangifera Indica* L alloxan monohydrate, antihyperlipidemic, atherogenic, diabetes.

*Citation:* Nguyen Thi Ai Lan, Dai Thi Xuan Trang, 2018. Effect of *Mangifera Indica* L. on hyperglycemia, hyperlipidemia and atherogenicity in diabetic mice. Tap chí Sinh học, 40(2): 168–176. <https://doi.org/10.15625/0866-7160/v40n2.11617>.

\*Corresponding author email: dtxtrang@ctu.edu.vn

Received 3 May 2018, accepted 30 June 2018



