

Bước đầu đánh giá tác dụng hạ glucose huyết của dịch chiết cây bông ổi (*Lantana camara* L.) trên chuột nhắt trắng

Nguyễn Minh Hà¹, Nguyễn Trung Quân¹

Hoàng Thị Mỹ Nhung²

¹ Viện Y học Cổ truyền Quân đội

² Trường đại học Khoa học Tự nhiên

Đặt vấn đề

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một trong những bệnh nội tiết và rối loạn chuyển hóa có tốc độ tăng nhanh trong thời gian gần đây. Từ những năm 90 của thế kỷ 20 các chuyên gia y tế đã dự báo "Thế kỷ 21 là thế kỷ của các bệnh nội tiết và rối loạn chuyển hóa"^[1].

Với nhu cầu điều trị ĐTĐ, hàng loạt các thuốc tổng hợp đã được các tập đoàn, các công ty dược phẩm nghiên cứu và sản xuất như sulfonylurea, các biguanid, thiazolidindion. Tuy nhiên các thuốc có nguồn gốc tổng hợp có giá thành điều trị cao, thường gây ra tác dụng không mong muốn. Thuốc có nguồn gốc thảo mộc đang được nhiều nước quan tâm với ưu điểm là nguồn dược liệu sẵn có, dễ sử dụng, giá thành rẻ, ít tác dụng phụ nên được cộng đồng chấp nhận, đặc biệt là ở các nước đang phát triển như Việt Nam.

Cây bông ổi (*Lantana camara* L.) đã được sử dụng chữa ĐTĐ theo kinh nghiệm dân gian, nhưng chưa được nghiên cứu sử dụng một cách khoa học trên thực nghiệm và lâm sàng để đánh giá tác dụng điều trị^[2, 4, 6]. Theo quy chế của Bộ Y tế chúng tôi bắt đầu bằng thực nghiệm về tính an toàn và hiệu lực hạ glucose huyết của cây bông ổi. Chúng tôi đã tiến hành công trình nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá tác dụng hạ glucose huyết trên thực nghiệm và tìm hiểu cơ chế gây hạ glucose huyết của dịch chiết bông ổi*.

Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

Vật liệu

- Cây bông ổi được thu hái tại vườn mẫu cây thuốc - Viện Y học cổ truyền Quân đội.

- Chuột nhắt trắng (CNT) *Mus musculus* chủng Swiss cả hai giống, có trọng lượng 18-22g đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, được mua tại Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

- Hóa chất: Streptozocin (STZ) mua của Hãng Sigma- Aldrich.

- Thuốc đối chứng Diamicon MR (gliclazid 80mg) của hãng Servier (Pháp).

- Máy đo đường huyết tự động và bộ kit thử One touch Ultra Easy (Johnson & Johnson) của Lifescan (Mỹ).

- Bộ chiết ngấm kiệt, nồi cách thủy.

Phương pháp nghiên cứu

Chiết xuất dịch chiết từ cây bông ổi

- Thu dịch chiết nước (DN): Thân, lá cây bông ổi khô 1kg ngâm nước cất 2h trước khi sắc. Thân, lá cây được sắc 3 lần chiết theo tỷ lệ thu được: lần 1 (4:1), lần 2 (3:1), lần 3 (2:1). Gộp dịch chiết cả 3 lần lọc bằng giấy Whatman, cô cao tới tỷ lệ 3:1 (1ml tương ứng 3g dược liệu khô). Cao được pha loãng bằng nước cất cho chuột uống.

- Thu dịch chiết cồn (DC): Thân, lá cây bông ổi khô 1kg nghiền nhỏ ngâm cồn 70° trong 24 giờ. Dùng bình ngấm kiệt thu dịch chiết bằng phương pháp nhỏ giọt và bổ sung cồn 70° liên tục. Dịch chiết thu hồi lọc bằng giấy lọc Whatman và cô cao cách thủy bay hơi cồn. Sau đó sấy khô ở 60°C thu cần. Pha cần trong nước cất với tỷ lệ 1 ml tương ứng 3g dược liệu khô.

Thử tác dụng hạ glucose huyết của dịch chiết bông ổi trên CNT bình thường

CNT được cho ăn bữa cuối cùng 16 giờ trước khi cho uống DN (liều 3; 6; 10; 15 g/kg) và DC (liều

6; 12; 24; 48 g/kg). Định lượng glucose huyết vào: 0; 1; 2; 3; 4 giờ sau khi uống dịch chiết. Chọn liều có tác dụng hạ glucose huyết cao nhất của DN và DC để sử dụng cho nghiên cứu tiếp theo.

Các nghiên cứu tiếp theo chúng tôi sử dụng 4 lô nghiên cứu sau để đánh giá trên các mô hình: Lô 1 (nước cất); Lô 2 (gliclazid 19,2mg/kg); Lô 3 (DN 6g/kg); Lô 4 (DC 24g/kg).

Thử tác dụng trên khả năng dung nạp glucose của dịch chiết bông ổi trên CNT bình thường

CNT được chia thành 4 lô (mỗi lô 10 con) được cho dịch chiết nghiên cứu trước 3h, sau đó uống glucose liều 3g/kg. Định lượng glucose huyết vào -3; 0; 1/2; 1; 2 giờ sau khi uống glucose. Tỷ lệ % thay đổi glucose huyết ở thời điểm 0; 1/2; 1; 2 được so sánh với thời điểm -3 giờ.

Đánh giá ảnh hưởng của dịch chiết bông ổi trên CNT gây tăng glucose huyết bằng STZ

CNT được gây mô hình bệnh lý tăng glucose huyết bằng STZ (150mg/kg) sau 72 giờ bằng đường tiêm màng bụng^[3, 4]. Định lượng glucose huyết lúc đói chọn chuột có glucose huyết $\geq$

11,1 mmol/l chia đều 4 lô nghiên cứu (mỗi lô 10 con). Định lượng glucose huyết vào 0; 4 giờ.

Đánh giá ảnh hưởng của dịch chiết bông ổi trên CNT gây tăng glucose huyết bằng chế độ dinh dưỡng cao và STZ

CNT được ăn thức ăn tổng hợp do Viện Vệ sinh dịch tễ cung cấp và chế độ dinh dưỡng cao (mỗi con uống 0,5 ml mỡ động vật vào buổi sáng, uống sữa 50 ml/10 con/ngày) trong vòng 4 tuần. Sau 4 tuần chọn chuột ≥ 35 g/kg tiêm STZ liều (80mg/kg) gây tăng glucose huyết theo mô hình của Srinivasan^[7]. Định lượng glucose huyết lúc đói vào ngày 0 và ngày 7. Kết quả gây mô hình bệnh lý có chuột tăng glucose huyết $\geq 11,1$ mmol/l và glucose huyết tăng có ý nghĩa thống kê của ngày 7 so với ngày 0. Chuột được gây tăng glucose huyết chia đều 4 lô nghiên cứu (mỗi lô 10 con) và cho uống thuốc nghiên cứu. Định lượng glucose huyết vào 0; 2; 4; 6 giờ.

Số liệu được thống kê theo phần mềm Microsoft Excel 2007. Sự khác biệt có ý nghĩa khi $P < 0,05$. Kết quả thí nghiệm được biểu thị bằng $\bar{X} \pm SE$ và tỷ lệ % thay đổi glucose huyết.

Kết quả

Tác dụng hạ glucose huyết của dịch chiết bông ổi trên CNT bình thường

Bảng 1: Kết quả tác dụng hạ glucose huyết trên CNT bình thường của DN

Lô thử nghiệm	Chỉ số glucose huyết trung bình (mmol/l)				
	0h	1h	2h	3h	4h
Lô 1 (ĐC)	7,73 $\pm$ 0,79	7,46 $\pm$ 0,91 -3,49%	7,27 $\pm$ 0,78 -5,95%	6,96 $\pm$ 0,73 -9,96%	6,83 $\pm$ 0,82 -11,6%
Lô 2 (3g/kg)	7,78 $\pm$ 0,88	7,32 $\pm$ 1,24 -5,91%	6,3 $\pm$ 1,00* -19,02%*	5,68 $\pm$ 1,05* -26,99%*	5,06 $\pm$ 1,07* -34,9%*
Lô 3 (6g/kg)	7,55 $\pm$ 0,95	7,01 $\pm$ 1,22 -7,15%	5,88 $\pm$ 0,99* -22,12%*	3,7 $\pm$ 0,82* -50,99%*	3,27 $\pm$ 0,53* -56,68%*
Lô 4 (10g/kg)	8,16 $\pm$ 0,86	8,01 $\pm$ 1,18 -1,83%	6,53 $\pm$ 0,66* -19,98%*	5,83 $\pm$ 0,91* -28,55%*	5,23 $\pm$ 0,88* -35,91%*
Lô 5 (15g/kg)	7,13 $\pm$ 0,68	6,61 $\pm$ 0,91 -7,29%	5,81 $\pm$ 0,33* -18,51%*	5,20 $\pm$ 0,76* -27,06%*	3,83 $\pm$ 0,82* -46,28%*

* $P < 0,05$ của chỉ số glucose huyết thời điểm nghiên cứu so với 0h.

* $P < 0,05$ của tỷ lệ % hạ glucose huyết của các lô 2,3,4,5 so với lô 1 ở cùng thời điểm.

Thời điểm 2h, CNT ở các lô uống DN đều hạ glucose huyết so với 0h ($P < 0,05$); so với lô ĐC sự khác biệt này cũng có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$). Tỷ lệ % hạ glucose huyết giảm dần ở các lô uống DN vào giờ thứ 3,4 ($P < 0,05$), giữa các lô uống dịch chiết và lô đối chứng sự khác biệt cũng rõ

hơn ($P < 0,05$). Tỷ lệ % hạ glucose huyết mạnh nhất vào thời điểm 4 giờ với liều 6g/kg có mức hạ thấp nhất. Tỷ lệ % hạ glucose huyết của lô này là 56,68% hạ nhiều nhất trong tất cả các lô. Do đó liều 6g/kg được chọn cho các nghiên cứu trên mô hình được gây tăng glucose huyết.

Bảng 2: Kết quả tác dụng hạ glucose huyết trên CNT bình thường của DC

Lô thử nghiệm	Chỉ số glucose huyết trung bình (mmol/l)				
	0h	1h	2h	3h	4h
Lô 1 (ĐC)	7,63 ± 1,01	7,52 ± 1,05 -1,44%	7,28 ± 0,97 -4,59%	7,13 ± 0,85 -6,65%	6,85 ± 0,95 -10,22%
Lô 2 (6g/kg)	8,28 ± 0,67	7,76 ± 0,54 -6,28%	7,28 ± 0,68* -12,08%	6,88 ± 0,81* -16,91%	6,33 ± 0,99* -23,55%*
Lô 3 (12g/kg)	7,57 ± 0,86	7,20 ± 0,63 -4,88%	6,53 ± 0,65* -13,74%	5,67 ± 0,95* -25,09%*	5,23 ± 0,97* -30,91%*
Lô 4 (24g/kg)	8,07 ± 0,98	7,18 ± 0,91 -11,03%	6,42 ± 1,08* -20,44%*	5,35 ± 0,83* -33,71%*	4,63 ± 0,78* -42,62%*
Lô 5 (48g/kg)	8,11 ± 0,53	6,72 ± 0,34* -17,14%*	6,14 ± 0,69* -24,39%*	5,28 ± 0,62* -34,89%*	4,42 ± 0,56* -45,59%*

* $P < 0,05$ của chỉ số glucose huyết thời điểm nghiên cứu so với 0h.

* $P < 0,05$ của tỷ lệ % hạ glucose huyết của các lô 2,3,4,5 so với lô 1 ở cùng thời điểm

Thời điểm 1, 2 giờ, tỷ lệ % hạ glucose huyết so với 0 giờ ở lô 2, 3, 4 và giữa các lô uống DC so với lô chứng không có sự khác biệt ($P > 0,05$). Sau 3, 4 giờ các lô uống DC có tỷ lệ % hạ glucose huyết mạnh nhất ($P < 0,05$). Thời điểm 4 giờ, lô 4 (-42,62%), lô 5 (-45,59%) có tỷ lệ % hạ glucose huyết cao nhất. So với lô 5 mức độ hạ đường huyết ở lô 4 không có sự khác biệt ($P > 0,05$). Do đó chúng tôi chọn liều 24g/kg cho

các nghiên cứu trên mô hình gây tăng glucose huyết.

Tác dụng trên khả năng dung nạp glucose của dịch chiết bông ổi trên CNT bình thường

Thử tác dụng trên khả năng dung nạp glucose là một nghiệm pháp thường được dùng trong các nghiên cứu gần đây ở Việt Nam và trên thế giới để đánh giá tác dụng của thuốc điều trị ĐTĐ.

Bảng 3: Kết quả thử tác dụng của DC bông ổi trên khả năng dung nạp glucose ở CNT

Lô thử nghiệm	Chỉ số glucose huyết trung bình (mmol/l)				
	-3h	0h	1/2h	1h	2h
Lô 1 (ĐC)	6,51 ± 0,51	6,28 ± 0,74 -3,53%	9,18 ± 1,04* 41,01%	7,76 ± 0,85* 19,21%	6,65 ± 0,66 2,15%
Lô 2 Gliclazid (19,2 mg/kg)	7,4 ± 0,62	3,7 ± 0,51* -50,0%	8,56 ± 1,11* 15,67%*	5,35 ± 1,21* -27,70%*	4,78 ± 1,09* -35,41%*
Lô 3 DC nước (6g/kg)	6,78 ± 0,59	5,67 ± 0,83* -16,37%	7,5 ± 0,95* 10,61%*	5,26 ± 0,93* -22,42%*	4,31 ± 1,09* -34,42%*
Lô 4 DC cồn (24g/kg)	6,38 ± 0,78	5,18 ± 1,14* -18,80%	7,25 ± 0,82* 13,63%*	5,07 ± 1,04* -20,53%*	4,03 ± 1,25* -36,83%*

* $P < 0,05$ của chỉ số glucose huyết thời điểm nghiên cứu so với -3h.

* $P < 0,05$ của tỷ lệ % hạ glucose huyết của các lô 2,3,4 so với lô 1 ở cùng thời điểm

Thời điểm 1/2 giờ sau khi cho chuột uống glucose (3g/kg), tỷ lệ % glucose huyết tăng ở tất cả các lô (glucose đạt nồng độ cao nhất trong máu). Sau đó tỷ lệ % glucose huyết giảm dần vào thời điểm 1 và 2 giờ. Các thời điểm nghiên

cứu 0; 1/2; 1; 2 giờ chỉ số glucose huyết của các lô uống dịch chiết thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô uống nước cất ($P < 0,05$), và không khác biệt so với lô uống gliclazid với liều 19,2 mg/kg ($P > 0,05$).

Tác dụng của dịch chiết bông ổi trên CNT được gây tăng glucose huyết bằng STZ

Bảng 4: Kết quả tác dụng của dịch chiết bông ổi trên CNT được gây tăng glucose huyết bằng STZ

Lô thử nghiệm	Chỉ số glucose huyết trung bình (mmol/l)			
	0h	4h	Tỷ lệ % hạ glucose huyết	p tỷ lệ % hạ glucose huyết
Lô 1 (ĐC)	17,80 ± 2,01	17,28 ± 1,48	-2,92%	
Lô 2 Glyclazid (19,2 mg/kg)	18,08 ± 2,47	14,81 ± 1,50*	-18,08%	$P_{2-1} < 0,05$

Lô 3 DN (6g/kg)	17,22 ± 1,87	12,33 ± 1,43•	-27,04%*	P ₃₋₁ <0,05
Lô 4 DC (24g/kg)	18,50 ± 2,14	13,97 ± 1,29•	-25,09%*	P ₄₋₁ <0,05

• P<0,05 của chỉ số glucose huyết thời điểm nghiên cứu so với 0h.

* P>0,05 của tỷ lệ % hạ glucose huyết của lô 3,4 so với lô 2.

Sau 4 giờ cho uống thuốc, các lô chuột thí nghiệm đều có glucose huyết hạ so với 0 giờ. Lô uống DN 6g/kg và DC 24g/kg đều có glucose huyết hạ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô uống nước cất (P<0,05), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa so với lô uống gliclazid 19,2 mg/kg (P>0,05).

Tác dụng của dịch chiết cây bông ổi trên CNT được gây tăng glucose huyết bằng chế độ ăn và STZ

Bảng 5: Kết quả của dịch chiết cây bông ổi trên CNT được gây tăng glucose huyết bằng chế độ ăn và STZ

Lô thử nghiệm	Chỉ số glucose huyết trung bình (mmol/l)			
	0h	2h	4h	6h
Lô 1 (ĐC)	13,55 ± 2,71	13,23 ± 1,85 -2,36%	12,81 ± 2,13 -5,46%	12,7 ± 2,18 -6,27%
Lô 2 Gliclazid (19,2 mg/kg)	13,72 ± 1,68	11,3 ± 1,85• -17,63%*	10,07 ± 1,79• -26,60%*	9,20 ± 1,05• -32,94%*
Lô 3 DN (6g/kg)	13,47 ± 1,29	11,52 ± 1,23• -11,47%	10,76 ± 1,47• -20,11%*	9,88 ± 1,32• -26,65%*
Lô 4 DC (24g/kg)	13,80 ± 2,84	12,15 ± 2,74• -11,96%	10,42 ± 1,69• -24,49%*	9,65 ± 1,63• -30,70%*

• P<0,05 của chỉ số glucose huyết thời điểm nghiên cứu so với 0h

* P<0,05 (ở thời điểm 2h; 4h; 6h) của tỷ lệ % hạ glucose huyết ở các lô 2;3;4 so với lô 1

Sau 2 giờ, chỉ số glucose huyết ở các lô thấp hơn so với 0 giờ (P<0,05). Chỉ số glucose huyết tiếp tục hạ sau 4 giờ và các lô 2,3,4 có tỷ lệ % hạ glucose huyết khác biệt so với lô 1 (P<0,05). Ở 6 giờ, chỉ số glucose huyết tiếp tục hạ ở các lô, lô uống DN 6g/kg (-26,65%) và DC 24g/kg (-30,7%) thấp hơn có ý nghĩa so với lô uống nước cất; nhưng không có sự khác biệt so với lô uống gliclazid 19,2 mg/kg (-32,94%).

Thảo luận

Kết quả trên đã chứng minh dịch chiết nước bông ổi (liều 6g/kg) và dịch chiết cồn bông ổi (24g/kg) có khả năng làm tăng sự dung nạp glucose ở các tế bào. Có 2 giả thiết đặt ra giải thích cho khả năng này là: sự dung nạp glucose xảy ra ở tế bào não, gan, hồng cầu (các tế bào không cần insulin vẫn thu nhận được glucose); hoặc có sự kích thích tiết insulin, tăng nhạy cảm insulin với mô đích của 2 dịch chiết dẫn tới sự dung nạp glucose của các tế bào đích (tế bào gan, tế bào cơ, tế bào mô mỡ...). Gliclazid được sử dụng trong nghiên cứu này thuộc nhóm sulfonylurea thế hệ thứ 2 có tác dụng kích thích tế bào tuyến tụy tiết insulin. Gliclazid (thuốc

thường dùng điều trị ĐTĐ typ 2) được dùng làm thuốc đối chứng dương để nghiên cứu trên mô hình gây tăng glucose huyết bằng STZ (150mg/kg) với cơ chế gây ĐTĐ typ 1. Tuy nhiên khi sử dụng gliclazid trong trường hợp này cho thấy vẫn có tác dụng với tỷ lệ % hạ glucose huyết (-18,08%), sự khác biệt đó có ý nghĩa thống kê so với lô uống nước cất (P<0,05). Chứng tỏ rằng STZ liều 150mg/kg chuột bằng đường tiêm màng bụng chưa phá hủy hoàn toàn tế bào beta đảo tụy và chuột vẫn đáp ứng tốt với gliclazid.

Những kết quả trên chứng minh dịch chiết nước và dịch chiết cồn đều có tác dụng làm hạ glucose huyết trên chuột được gây tăng glucose huyết bằng STZ (150mg/kg bằng đường tiêm màng bụng). Cơ chế tác dụng của 2 dịch chiết bông ổi có thể tương tự như gliclazid (kích thích tiết insulin).

Nhiều nghiên cứu trên lâm sàng đã chứng minh ở bệnh nhân bị ĐTĐ typ 2 có hiện tượng phá hủy 50% tế bào beta đảo tụy, đa số các trường hợp này bệnh nhận trong tình trạng thừa cân. Với chế độ nuôi giàu dinh dưỡng gây béo phì ở CNT

trong thời gian 4 tuần kết hợp với tiêm màng bụng STZ (80 mg/kg) sẽ phá hủy tế bào β đảo tụy với số lượng nhỏ đủ để gây tăng glucose huyết kết hợp với béo phì ảnh hưởng đến kháng insulin ở các mô đích. Dịch chiết nước liều (6g/kg) và dịch chiết cồn (24g/kg) có tác dụng hạ glucose huyết trên chuột được gây mô hình gây tăng glucose huyết bằng chế độ ăn và STZ liều 80mg/kg. Cơ chế kích thích tiết insulin ở dịch chiết nước và dịch chiết cồn bông ổi được bổ sung bằng kết quả của nghiên cứu trên mô hình này.

Kết luận

Dịch chiết nước của thân lá bông ổi với liều 6g/kg và dịch chiết cồn với liều 24g/kg có tác dụng hạ glucose huyết trên các mô hình: gây tăng glucose huyết bằng glucose ngoại sinh với liều 3g/kg; gây tăng glucose huyết bằng STZ với liều 150mg/kg; gây tăng glucose huyết bằng chế độ ăn giàu dinh dưỡng kết hợp với STZ liều 80mg/kg. Khả năng hạ glucose huyết của dịch chiết nước 6g/kg và dịch chiết cồn 24g/kg tương đương với gliclazid (19,2mg/kg) trên cả 3 mô hình gây tăng glucose huyết. Sơ bộ bước đầu nhận thấy cơ chế tác dụng của 2 dịch chiết này tương tự gliclazid nghĩa là dịch chiết bông ổi đã kích thích tiết insulin ở tế bào β đảo tụy. Cần có thí nghiệm chuẩn mực hơn để khẳng định giả thuyết này. Nếu chế phẩm dịch chiết an toàn có thể nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng theo các quy chế của Bộ Y tế.

Summary

Aqueous and ethanolic extracts of the leaves and stems of Lantana camara L. were screened for hypoglycemic activity in mice (Mus musculus). The aqueous extracts and ethanolic extracts, both administered orally, lowered the glycemia best at dose of 6g/kg and 24g/kg bw., respectively. Oral treatment with these extracts showed hypoglycemic effects on the hyperglycemia induced by exogenous glucose

(3g/kg) in comparison with the initial levels and the control group ($P<0.05$), by streptozocin (STZ 150mg/kg, intraperitoneal) and combination of fat-rich diet and Streptozocin (STZ 80mg/kg, intraperitoneal). For the bioequivalence to gliclazid (19.2mg/kg), the difference between the aqueous and ethanolic extracts was insignificant ($P>0.05$).

Tài liệu tham khảo

1. Tạ Văn Bình, Những nguyên lý nền tảng bệnh đái tháo đường, tăng glucose máu, *Nhà xuất bản Y học*, Hà Nội (2007).
2. Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Trung, Bùi Xuân Chương, Nguyễn Thượng Đông, Đỗ Trung Đàm, Phạm Văn Hiến, Vũ Ngọc Lộ, Phạm Duy Mai, Phạm Kim Mẫn, Đoàn Thị Nhu, Nguyễn Tập, Trần Toàn, Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam tập 1, *NXB Khoa học và kỹ thuật*, (2006) tr. 260-262.
3. Phùng Thanh Hương, Đỗ Thị Hà Phương, Nguyễn Xuân Thắng, Đỗ Ngọc Liên, "Tác dụng hạ glucose huyết của cao chiết lá bằng lãg nước (*Lagerstroemia speciosa* (L.) Pers.) trên chuột tăng glucose huyết thực nghiệm", *Tạp chí Dược học*, (2007) 377, tr. 11-17.
4. Vũ Ngọc Lộ, "Những dược liệu có tác dụng hạ đường huyết và trị tiểu đường", *Tạp chí Dược học*, (2005) 353, tr. 7-8.
5. Đỗ Thị Nguyệt Quế, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, Nguyễn Duy Thuần, Nguyễn Viết Thân, Nguyễn Thị Kim Huế, "Bước đầu đánh giá tác dụng hạ glucose huyết của rễ cây chóc máu (*Salacia cochinchinensis*) trên chuột nhắt bị tăng glucose huyết bằng streptozocin", *Tạp chí Dược học*, (2009) 399, tr. 28-32.
6. Edwin Jarald, Siddaheswar Balakrishnan Joshi and Dharam Chandra Jain, Diabetes and Herbal Medicines, *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*, (2008) 7(1), pp 97 - 106.
7. Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P, Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening, *Pharmacol Res.*, (2005) 52(4), pp. 313-320.

Kết quả... (Tiếp theo trang 38)

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2007), *Dược thư quốc gia Việt Nam* (dùng cho tuyến y tế cơ sở), Hà Nội: NXB Y học.
2. Ngô Huy Hoàng, Hoàng Kim Huyền (2009), Khảo sát thực trạng kê đơn kháng sinh tại các trạm y tế xã Mỹ Lộc tỉnh Nam Định, *Tạp chí Dược học*, số 394, trang 2-7.
3. Bryman, A. (2008), *Social Research Methods*, Oxford University Press

4. Cars. O. & Nordberg, P. (2004), Antibiotic resistance – The faceless threat, A Multidisciplinary Meeting at the Dag Hamarskjöld Foundation, Uppsala, Sweden, May 5-7.
5. Jarvis, P. (2004), *Adult Education & Lifelong Learning Theory and Practice*, 3rd ed. London: Routledge Falmer
6. World Health Organization (1997), *Guide to Good Prescribing - A practical manual, Action Programme on Essential Drugs* Geneva, WHO/DAP/94.11