

## Khảo sát nồng độ của nước sắc hoa đu đủ đực lên dạ dày chuột đái tháo đường

### Investigation of male *Carica papaya* L. flower infusion concentration on the gastric histology of mice

Lâm Thị Khánh Phương<sup>1</sup>, Trương Huy Bửu<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thương Huyền<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

\*Tác giả liên hệ, Email: huyenntth@hcmue.edu.vn

#### THÔNG TIN

DOI:10.46223/HCMCOUJS.  
tech.vi.20.2.4056.2025

Ngày nhận: 17/02/2025

Ngày nhận lại: 08/04/2025

Duyệt đăng: 23/04/2025

Từ khóa:

biến chứng đái tháo  
đường; hoa đu đủ đực; mô  
dạ dày; nicotinamide;  
nước sắc; streptozotocin

#### TÓM TẮT

Nghiên cứu nhằm khảo sát nồng độ của nước sắc hoa đu đủ đực lên cấu trúc mô học dạ dày của chuột bị đái tháo đường do Streptozotocin. Tiến hành gây mô hình chuột đái tháo đường bằng streptozotocin (100 mg/kg thể trọng) và nicotinamide (120 mg/kg thể trọng). Thí nghiệm được thực hiện trên 72 chuột, chia thành 06 nhóm gồm nhóm đối chứng, nhóm mô hình bệnh và các nhóm điều trị bằng Metformin hoặc nước sắc hoa đu đủ ở hai nồng độ khác nhau. Nước sắc hoa đu đủ đực được thu bằng phương pháp thủy phân nước ở 60°C, sau đó pha loãng thành 02 nồng độ là 12.4 và 22.22 mg/mL. Kết quả cho thấy nước sắc hoa đu đủ đực (22.22 mg/mL) thể hiện tác dụng bảo vệ dạ dày chuột nhất trắng cái bị đái tháo đường do Streptozotocin, tương đương với Metformin. Tác dụng này được ghi nhận qua việc cải thiện hình thái đại thể (giảm tích khí/nước) và cấu trúc mô học (tăng sinh niêm mạc, giảm thoái hoá tế bào). Kết quả này cung cấp cơ sở khoa học để tiếp tục nghiên cứu sâu về cơ chế và tiềm năng ứng dụng của nước sắc hoa đu đủ đực trong hỗ trợ điều trị các bệnh lý dạ dày liên quan đến đái tháo đường.

#### ABSTRACT

This study aimed to investigate the effects of male *Carica papaya* L. flower infusion on the gastric histology of female mice induced with diabetes by streptozotocin. Diabetes was induced using streptozotocin (100 mg/kg BW) and nicotinamide (120 mg/kg BW). The experiment was conducted on 72 mice, divided into six groups, including control, diabetic model, and treatment groups receiving Metformin or male papaya flower infusion at two concentrations. The male papaya flower infusion was obtained via aqueous hydrolysis at 60°C and then diluted to concentrations of 12.4 and 22.22 mg/mL. The results showed that male papaya flower infusion (22.22 mg/mL) exhibits a gastroprotective effect in Streptozotocin-induced diabetic female mice, comparable to Metformin. This effect was observed through improved macroscopic

**Keywords:**

complication of diabetes;  
*Carica papaya* L. male flower;  
 gastric histology; nicotinamide;  
 infusion; streptozotocin

morphology (reduced gas/fluid accumulation) and histological structure (increased mucosal proliferation, decreased cell degeneration). These findings provide a scientific basis for further investigation into the mechanisms and potential applications of *Carica papaya* L. male flower infusion in the adjunctive treatment of diabetes-related gastric pathologies.

## 1. Giới thiệu

Bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) là một rối loạn chuyển hoá phổ biến, đặc trưng bởi tình trạng gia tăng glucose máu mạn tính, gây ra những bất thường trong chuyển hoá carbohydrate, lipid và protein dẫn đến tổn thương đa cơ quan (Baynest, 2015). Trong bối cảnh tỷ lệ mắc bệnh gia tăng nhanh chóng, các biến chứng liên quan, đặc biệt là những ảnh hưởng tiêu cực đến hệ tiêu hoá như viêm loét dạ dày và tá tràng, ngày càng trở thành thách thức lớn trong việc điều trị và quản lý bệnh (Owu & ctg., 2012). Các biến chứng tiêu hoá ở bệnh nhân đái tháo đường bắt nguồn từ sự kết hợp của nhiều yếu tố: rối loạn thần kinh phế vị, bất thường tế bào kẽ Cajal và suy giảm hoạt tính Nitric Oxide Synthase (nNOS) trong tế bào thần kinh, dẫn đến liệt dạ dày và chậm làm rỗng dạ dày (Young & ctg., 2020). Bên cạnh đó, rối loạn bài tiết acid dạ dày làm tăng nguy cơ viêm loét niêm mạc, tạo điều kiện cho tổn thương tiến triển (Osama & ctg., 2023). Nghiên cứu của Yaseen và cộng sự (2022) chỉ ra rằng 55% bệnh nhân ĐTĐ tuýp 2 nhiễm *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) có biểu hiện loét dạ dày - tá tràng, cao hơn đáng kể so với nhóm không mắc đái tháo đường (42%) (Osama & ctg., 2023; Yaseen & ctg., 2022). Đáng chú ý, mức độ tổn thương niêm mạc và tần suất tái phát ở nhóm đái tháo đường cũng nghiêm trọng hơn, phản ánh mối liên hệ giữa tăng đường huyết, suy giảm miễn dịch và độc lực của vi khuẩn. Mặc dù kiểm soát đường huyết tối ưu là nền tảng để phòng ngừa biến chứng, việc đạt được mục tiêu này gặp nhiều trở ngại do cơ chế bệnh lý phức tạp của đái tháo đường. Các phương pháp điều trị hiện tại cần đồng thời giải quyết rối loạn thần kinh tự chủ, bất thường bài tiết acid, và nhiễm khuẩn *H. pylori*. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị thường bị hạn chế do sự đa dạng trong đáp ứng của bệnh nhân và thiếu các liệu pháp đặc hiệu nhắm vào cơ chế bệnh sinh.

Trong bối cảnh đó, việc nghiên cứu và ứng dụng các dược liệu tự nhiên để hỗ trợ điều trị đái tháo đường ngày càng thu hút sự quan tâm của cộng đồng khoa học trên toàn thế giới. Cây đu đủ ( *Carica papaya* L.) là một trong những dược liệu truyền thống được biết đến với nhiều tiềm năng sinh học. Nhiều nghiên cứu trước đây đã chứng minh các bộ phận như lá và hạt có nhiều tác dụng dược lý, bao gồm khả năng hạ glucose máu, kháng khuẩn, kháng viêm và chống oxy hoá. Đặc biệt, các hoạt chất sinh học như flavonoid, saponin, tannin, alkaloid và glycoside trong đu đủ đã được chứng minh có vai trò quan trọng trong việc kiểm soát glucose máu, bảo vệ tế bào khỏi tổn thương do gốc tự do và ức chế các enzyme liên quan đến quá trình tiêu hoá carbohydrate (Owu & ctg., 2012). Mặc dù các công trình nghiên cứu trước đây chủ yếu tập trung vào lá và hạt đu đủ, trong khi hoa đu đủ (một phần quan trọng của cây - chưa được khai thác đầy đủ về tác dụng dược lý tiềm năng). Trong y học cổ truyền, hoa đu đủ cũng được sử dụng với nhiều mục đích khác nhau. Tuy nhiên vẫn còn thiếu các nghiên cứu khoa học có hệ thống để chứng minh một cách rõ ràng cơ chế và tác động của hoa đu đủ lên các biến chứng do đái tháo đường gây ra, đặc biệt là trên hệ tiêu hoá.

Vì vậy, nghiên cứu này không chỉ bổ sung thông tin quan trọng về tác dụng của hoa đu đủ mà còn mở ra hướng đi mới trong việc sử dụng các dược liệu tự nhiên để hỗ trợ

điều trị đái tháo đường và ngăn ngừa các biến chứng tiêu hoá. Kết quả từ nghiên cứu này hứa hẹn mang lại những giá trị thực tiễn, góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân mắc đái tháo đường.

## 2. Cơ sở lý thuyết

Hiện nay việc sử dụng các hợp chất tự nhiên có tác dụng cân bằng glucose máu đang nhận được nhiều sự quan tâm. Trong đó người ta đã phát hiện flavonoid, polyphenol và saponin có tác dụng hạ glucose trong huyết tương bằng cách ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase là một trong những enzyme chịu trách nhiệm phân hủy carbohydrate thành các loại đường đơn như glucose làm cho quá trình hấp thụ glucose vào cơ thể chậm lại (Le & ctg., 2019). Các loại flavonoid như hesperidin và quercetin góp phần cải thiện bệnh đái tháo đường tuýp 2 bằng cách làm giảm stress oxy hoá thông qua việc làm tăng lượng glutathione, tăng hoạt động của GPx, GST và SOD và giảm quá trình peroxy hoá lipid gan (Ali & ctg., 2020). Ngoài ra Flavonoid và Saponin có vai trò ngăn chặn sự tổng hợp các chất trung gian gây viêm như IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , NO và COX-2 (Ferraz & ctg., 2020; Shi & ctg., 2023) góp phần giảm phản ứng viêm và stress oxy hoá, từ đó giảm mức độ tổn thương mô ruột và dạ dày do bệnh đái tháo đường tuýp 1 và tuýp 2 gây ra (Pegah & ctg., 2021; Piyachaturawat & ctg., 1991). Cây đu đủ (*Carica papaya* L.) là một loại thảo dược quen thuộc trong y học cổ truyền với nhiều tác dụng sinh học tiềm năng. Theo kết quả xét nghiệm định tính cho thấy trong dịch chiết hoa đu đủ có chứa lượng lớn Flavonoid, saponin và tanin và một số vitamin như thiamine (B1), riboflavin (B2), niacin (B3) và axit ascorbic (C) thể hiện tiềm năng chống oxy hoá và kháng khuẩn (Dwivedi & ctg., 2020).

Ở chuột, dạ dày được chia ra thành hai phần chính: phần thượng vị (forestomach) và phần dạ dày tuyến, trong đó dạ dày tuyến lại được chia thành hai vùng là thân vị và hạ vị. Giữa phần dạ dày trước và dạ dày tuyến có sự ngăn cách nhau bởi gờ giới hạn (Boorman & Everitt, 2006; Di Natale & ctg., 2022). Phần thượng vị thực hiện chức năng lưu trữ và trộn đều thức ăn thấm đều nước bọt trong khoảng thời gian từ 01 đến 03 giờ, tùy vào nhu cầu tiêu hoá. Quá trình này giúp duy trì chế độ tiêu hóa ổn định theo thời gian và ngăn ngừa sự gia tăng đột ngột glucose máu, tương tự như ở người (Gärtner, 2002). Trong khi đó, phần dạ dày tuyến không có khả năng giãn nở đáng kể, ngay cả khi chuột tiêu thụ một lượng lớn thức ăn. Điều này là do phần thượng vị có khả năng giãn nở đáng kể, giúp cân bằng áp suất trong dạ dày (Gärtner, 2002). Phần dạ dày tuyến có chứa các tuyến dạ dày được cấu tạo bởi lớp biểu mô trụ đơn, hình thành các hố dạ dày. Vùng chính của dạ dày tuyến có các tuyến đáy với các tế bào thành sản xuất acid clohydric và các tế bào chính ở góc tuyến sản xuất zymogen. Vùng môn vị của dạ dày tuyến chứa các tuyến môn vị nhầy. Cấu trúc cơ của dạ dày bao gồm một lớp chéo bên trong, một lớp cơ vòng ở giữa và một lớp dọc bên ngoài (Krinke & Weber, 2012).

Nghiên cứu năm 2012 đã chỉ ra rằng chiết xuất nước hạt đu đủ có tác dụng bảo vệ dạ dày, ngăn ngừa và điều trị loét dạ dày (Abisola & Oyeyemi, 2012). Thêm vào đó, một nghiên cứu khác đã khảo sát tác dụng của protease cysteine trong đu đủ đối với nhu động dạ dày, cho thấy vai trò quan trọng của nó trong hỗ trợ tiêu hoá (Annaházi & ctg., 2021).

Việc sử dụng các vùng thượng vị, thân vị và hạ vị làm tiêu chí đánh giá trong nghiên cứu này cho phép phân tích về cấu trúc mô học của tiêu hoá và tác động của các yếu tố bên ngoài đến chức năng dạ dày của chuột, từ đó cung cấp những hiểu biết quý giá cho các nghiên cứu tiếp theo về hệ tiêu hoá.

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng mô hình đái tháo đường thực nghiệm bằng streptozotocin và nicotinamide, dựa trên kết quả nghiên cứu của Trương và cộng sự (Trương & ctg., 2008). Mô hình này được sử dụng để đánh giá tác động của nước sắc hoa đu đủ đực lên dạ dày chuột mắc đái tháo đường do streptozotocin.

### **3. Phương pháp nghiên cứu**

#### **3.1. Hoá chất**

Streptozotocin (Stanta, Mỹ), Nicotinamide (HiMedia, Trung Quốc), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Scharlab S.L, Tây Ban Nha), NaCl (Scharlab S.L, Tây Ban Nha), Formaldehyde (Xilong, Trung Quốc), Kali dihydrogen phosphate (Merck, Đức), Di-Natri hydrogen phosphate (Merck, Đức), Natri citrate dihydrate (Scharlab S.L, Tây Ban Nha), Citric acid (Alpha, Ấn Độ).

#### **3.2. Động vật thí nghiệm**

Chuột nhắt trắng cái ICR (Institute of Cancer Research) 04 tuần tuổi được mua từ Trung tâm Công nghệ Sinh học Thành phố Hồ Chí Minh. Để đảm bảo điều kiện nuôi dưỡng ổn định, chuột được nuôi trong lồng kính có kích thước 30×19×19 cm<sup>3</sup> trong 02 tuần trước khi tiến hành thí nghiệm. Lồng kính được lót trấu và che đậy bằng nắp lưới inox tạo điều kiện thông thoáng cho chuột. Chế độ ánh sáng được thiết lập với chu kỳ 10 giờ sáng và 14 giờ tối, trong khi nhiệt độ môi trường được duy trì từ 26 - 28°C và độ ẩm từ 75 - 80%. Các chuột đạt điều kiện để thực hiện thí nghiệm là 20 - 21g.

Chế độ ăn uống của chuột được thiết lập với tần suất 02 lần/ngày vào lúc 07 giờ sáng và 16 giờ 30 phút. Nguồn nước uống cho chuột là nước máy, được sử dụng tại Phòng thí nghiệm Giải phẫu - Sinh lí người & động vật, Trường Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh và nước uống được bổ sung vào lúc 16 giờ hàng ngày. Để đảm bảo môi trường sống sạch sẽ và an toàn cho chuột, chuồng nuôi được vệ sinh định kỳ mỗi 02 đến 03 ngày. Việc thực hiện các biện pháp này nhằm đảm bảo sức khỏe và trạng thái sinh lí ổn định cho chuột trước khi tiến hành các thí nghiệm tiếp theo.

#### **Cơ sở sử dụng số lượng chuột cho thí nghiệm:**

Cỡ mẫu chuột được xác định dựa trên tra bảng power với mức chênh lệch trung bình 25% và độ mạnh 15. Thí nghiệm gồm sáu nhóm (năm nhóm nghiệm thức và một nhóm đối chứng), với một phác đồ xử lý (streptozotocin + nicotinamide) và hai thời điểm đánh giá (04 và 06 tuần). Kết quả tính toán cho thấy mỗi nghiệm thức cần tối thiểu 10 chuột, tương đương 60 chuột cho toàn thí nghiệm. Tuy nhiên, để đảm bảo số lượng chuột cho hai đợt thí nghiệm, chúng tôi sử dụng 06 chuột/nghiệm thức cho mỗi lần mổ, nâng tổng số chuột lên 72.

#### **3.3. Bố trí thí nghiệm**

Thí nghiệm gồm 72 chuột, phân bố vào 06 nghiệm thức (12 chuột/nhóm). Nghiệm thức 1 - Đối Chứng (ĐC): chuột bình thường khỏe mạnh. Nghiệm thức 2 - đối chứng âm (STZ+NA): chuột mô hình (Nakamura & ctg., 2006; Trương & ctg., 2008). Nghiệm thức 3 - đối chứng dương (STZ+NA+M): chuột mô hình uống dung dịch Metformin (200 mg/kg thể trọng) (Juárez-Rojop et al., 2012). Nghiệm thức 4 - nước sắc hoa đu đủ ở nồng độ 1 (NS): chuột bình thường khỏe mạnh uống nước sắc hoa đu đủ ở nồng độ 1. Nghiệm thức 5 - điều trị 1 (STZ+NA+NS1): chuột mô hình uống nước sắc hoa đu đủ ở nồng độ 12.4 mg/mL. Nghiệm thức 6 - điều trị 2 (STZ+NA+NS2): chuột mô hình uống nước sắc hoa đu đủ ở nồng độ 22.22 mg/mL.

### **3.4. Phương pháp xử lý hoa đu đủ đực (*Carica papaya L.*)**

Hoa đu đủ đực sau khi được thu hái ở Phú Yên (Tân Bình, xã Sơn Phước, huyện Sơn Hoà, tỉnh Phú Yên; toạ độ 13°07'29.5"N; 124°48'57, 108°57'02.1"E) sẽ được vận chuyển về phòng thí nghiệm Giải phẫu - Sinh lí người - Động vật để tiến hành phân loại. Chỉ những bông hoa còn non và trưởng thành không có sâu bệnh, dập nát được giữ lại cho quá trình nghiên cứu. Những hoa này được rửa sạch để loại bỏ bụi bẩn và tạp chất. Hoa sau khi rửa sẽ được để ráo nước và cân khối lượng tươi. Tiếp theo, hoa được phơi khô dưới ánh nắng nhẹ trong khoảng từ 01 - 02 ngày nhằm loại bỏ nước. Quá trình này giúp bảo quản hoa và chuẩn bị cho bước sấy tiếp theo. Cuối cùng, hoa được sấy trong tủ sấy ở nhiệt độ trung bình 60°C cho đến khi khối lượng không đổi, đảm bảo rằng hoa đạt được độ khô cần thiết cho việc thu nước sắc.

### **3.5. Phương pháp thu nước sắc hoa đu đủ đực (*Carica papaya L.*)**

Một lượng hoa đu đủ đực đã được sấy khô ở trên được cân chính xác và ngâm trong nước cất trong 20 phút trước khi tiến hành nấu. Sau khi loại bỏ nước ngâm, thêm 300mL nước cất hai lần và đun sôi. Sau đó, giảm nhiệt độ xuống còn khoảng 70 - 80°C và nấu trong vòng 90 phút để thu nước sắc lần 1. Tiếp theo, thêm 200mL nước cất hai lần và tiếp tục nấu ở nhiệt độ 70 - 80°C trong 90 phút để thu nước sắc lần 2. Hai lần thu nước sắc được gộp chung, sau đó hỗn hợp được li tâm để loại bỏ cặn. Cuối cùng, nước sắc được cô đặc để đạt được tỷ lệ giữa mẫu và thể tích là 1:1 (g/mL), tương ứng với nồng độ 100% (Nguyen & Ho, 2016). Dùng mẫu nước sắc này để pha thành hai nồng độ thí nghiệm (kế thừa kết quả nghiên cứu của phòng thí nghiệm).

### **3.6. Phương pháp gây mô hình chuột đái tháo đường**

Trong nghiên cứu này, chúng tôi áp dụng phương pháp gây mô hình chuột đái tháo đường thông qua việc sử dụng Streptozotocin (STZ) kết hợp với Nicotinamide (NA) (Nakamura & ctg., 2006; Truong & ctg., 2008). Sau khi nuôi ổn định và đạt khối lượng cơ thể 19 - 21g, ngày trước khi tiến hành gây đái tháo đường chuột được cho ăn bữa chiều và thức ăn còn dư được lấy hết ra sau 60 phút, để đảm bảo chuột nhịn đói qua đêm (08 - 12 giờ). Việc nhịn đói này là cần thiết để tối ưu hóa sự nhạy cảm của các tế bào beta trong tuyến tụy đối với tác động của Streptozotocin. Nicotinamide được pha vào trong dung dịch nước muối sinh lí 0.9% để có được nồng độ là 120 mg/kg thể trọng. Sau đó, dung dịch này được tiêm vào phúc mạc các con chuột 15 phút trước khi tiêm Streptozotocin (100 mg/kg thể trọng) đã được hoà tan trong dung dịch đệm citrate (pH = 4.5). Việc tiêm Streptozotocin này nhằm mục đích gây tổn thương cho các tế bào beta trong tuyến tụy, dẫn đến tình trạng thiếu insulin và tăng glucose máu. Sau 72 giờ kể từ khi tiêm Streptozotocin, tiến hành kiểm tra mức glucose máu chuột bằng máy đo glucose máu cá nhân (Optium Eceed) (Nguyen & Vo, 2019). Những con chuột nào có mức glucose máu cao hơn 180 mg/dL được đưa vào chuẩn bị thí nghiệm, xác nhận rằng chúng đã bị đái tháo đường (Cruz & ctg., 2021; Yan, 2022). Để đảm bảo các chuột này tiểu đường, lấy ngẫu nhiên 03 chuột trong số này để thu máu tim (sau khi đã gây mê bằng ketamine kết hợp với xylazine (0.1 mL/10g thể trọng)) cho vào ống đựng thí nghiệm có dung dịch EDTA để xác định HbA1c bằng phương pháp HPLC tại Khoa xét nghiệm của Trung tâm Y khoa Medic, Quận 10, Thành phố Hồ Chí Minh.

### 3.7. Phương pháp cho chuột uống nước sắc hoa đu đủ đực và dung dịch Metformin

Thực hiện pha loãng nước sắc hoa đu đủ thành hai nồng độ khảo sát là 12.4 mg/mL và 22.22 mg/mL (kế thừa kết quả nghiên cứu của phòng thí nghiệm). Chuột được cho uống nước sắc hoặc dung dịch Metformin bằng cách bơm dung dịch tương ứng với các nồng độ cần khảo sát vào từng chuột của từng nghiệm thức tương ứng bởi kim tiêm 1mL gắn với đầu kim chuyên dụng đầu tròn xuống thực quản. Kỹ thuật này cho phép đưa dung dịch vào cơ thể chuột một cách an toàn và hiệu quả, đồng thời giảm thiểu sự khó chịu cho động vật thí nghiệm. Sau khi cho chuột uống dung dịch nước sắc các biểu hiện bên ngoài của chuột được theo dõi và ghi nhận vào sổ nhật ký trong khoảng thời gian 30 phút. Thực hiện cho chuột uống vào mỗi 9h00 từ thứ Hai đến thứ Sáu hàng tuần, kéo dài trong 06 tuần.

### 3.8. Phương pháp đánh giá dạ dày

Sau 04 và 06 tuần thí nghiệm, chuột được gây chết nhân đạo bằng phương pháp kéo dẫn đốt sống cổ. Sau đó, thực hiện giải phẫu khoang bụng, thu nhận dạ dày đánh giá đại thể. Tiến hành đánh giá cấu trúc đại thể thông qua độ phình, tích nước và khí. Các mẫu dạ dày chuột sau đó được cố định trong dung dịch trong dung dịch formalin 10% bổ sung  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.0294M) và  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (0.0458M) và gửi mẫu đến phòng Giải phẫu bệnh của Phòng khám Đa khoa Đại Phước, Quận 11, Thành phố Hồ Chí Minh để nhuộm H&E. Mỗi nghiệm thức chọn ngẫu nhiên 03 dạ dày để thực hiện nhuộm mẫu mô, mỗi mẫu đánh giá trên 03 lát cắt. Đánh giá mức độ tổn thương các vùng dạ dày: vùng thượng vị, thân vị và hạ vị dưới kính hiển vi đảo ngược có gắn camera quan sát (Nikon, TiU). Kích thước độ dày cơ ở các vùng thượng vị, thân vị và hạ vị của các nghiệm thức được xác định bằng phần mềm S-EYE (Truong & ctg., 2024). Mỗi vùng trên mỗi lát cắt đo 10 vị trí khác nhau. Kết quả được xuất ra bởi file Excel.

### 3.9. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu ghi nhận được xử lý theo các thuật toán xác suất thống kê bằng phần mềm GraphPad Prism. Các số liệu trung bình được trình bày ở dạng Mean (trung bình)  $\pm$  SD (độ lệch chuẩn). Phân tích phương sai một và hai yếu tố (Anova) bởi thử nghiệm Tukey với độ tin cậy 95%.

## 4. Kết quả nghiên cứu và thảo luận

### 4.1. Kết quả nghiên cứu

#### 4.1.1. Kết quả gây chuột đái tháo đường

#### Bảng 1

Kết Quả Xét Nghiệm Chỉ Số HbA1c ở Mẫu Máu Chuột được Gây Đái Tháo Đường

	HbA1c (%A1C)		HbA1c (mmol/mol)	
	Kết quả nghiên cứu	Khoảng tham chiếu	Kết quả nghiên cứu	Khoảng tham chiếu
<b>Trung bình</b>	6.66 $\pm$ 0.017	4.0 - 6.5	49.290 $\pm$ 0.191	20.0 - 47.5

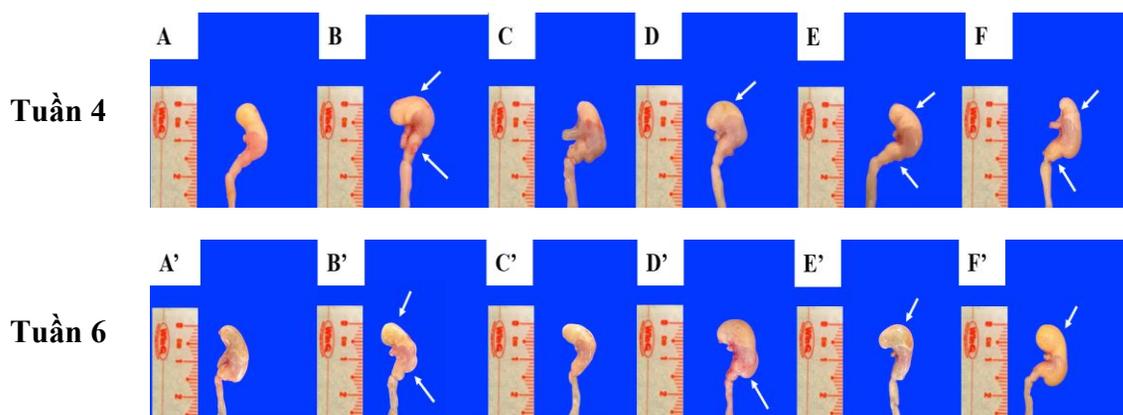
Ghi chú: Kết quả xử lý từ dữ liệu điều tra

Kết quả phân tích cho thấy chỉ số HbA1c trung bình của máu chuột thí nghiệm đều vượt quá ngưỡng tham chiếu. Điều này khẳng định tính hiệu quả của quy trình gây mô hình chuột đái tháo đường được áp dụng trong nghiên cứu này.

#### 4.1.2. Kết quả đại thể dạ dày chuột sau 04 và 06 tuần thí nghiệm

### Hình 1

Ảnh Đại Thể Dạ Dày Chuột sau 04 và 06 Tuần Thí Nghiệm



Ghi chú: A, A': Đối chứng; B, B': Streptozocin + Nicotinamide; C, C': Streptozocin + Nicotinamide + Metformin; D, D': Nước sắc hoa đu đủ đực nồng độ 12.4 mg/mL; E, E': Streptozocin + Nicotinamide + nước sắc hoa đu đủ đực nồng độ 12.4 mg/mL; F, F': Streptozocin + Nicotinamide + nước sắc hoa đu đủ đực nồng độ 22.22 mg/mL. Kết quả xử lý từ dữ liệu điều tra

### Bảng 2

Mức Độ Phình và Tích Khí/Nước trong Dạ Dày Chuột sau 04 và 06 Tuần Thí Nghiệm

Nghiệm thức	Tình trạng phình dạ dày	Mức độ tích khí/nước
A, A' (Đối chứng)	-	-
B, B' (Tiểu đường)	++++	++++
C, C' (Tiểu đường + Metformin)	++	++
D, D' (Nước sắc 12.4 mg/mL)	+	+
E, E' (Tiểu đường + Nước sắc 12.4 mg/mL)	++	++
F, F' (Tiểu đường + Nước sắc 22.22 mg/mL)	+	+

Ghi chú: Dấu “+” thể hiện mức độ phình và tích khí/nước, số lượng dấu “+” tăng theo mức độ nghiêm trọng (“-” không có, “+” thấp nhất, “++++” cao nhất). Mũi tên màu trắng: Vị trí tích khí/nước. Kết quả xử lý từ dữ liệu điều tra

Kết quả đại thể dạ dày chuột (Hình 1 và Bảng 2) cho thấy: chuột bị đái tháo đường xuất hiện hiện tượng phình dạ dày và tích khí/nước. Sau 06 tuần, nhóm chuột bị đái tháo đường (B, B') có mức độ phình và tích khí/nước cao nhất. Điều trị bằng Metformin (C, C') giúp giảm độ phình và tích khí/nước so với nhóm B. Nước sắc hoa đu đủ đực (D, D'; E, E'; F, F') có tác dụng bảo vệ dạ dày, trong đó nồng độ 22.22 mg/mL (F, F') hiệu quả tốt nhất, gần bằng Metformin. Mô hình chuột đái tiểu đường bằng Streptozocin và Nicotinamide gây tổn thương dạ dày, nhưng nước sắc hoa đu đủ đực có tiềm năng bảo vệ tốt, đặc biệt ở nồng độ cao.

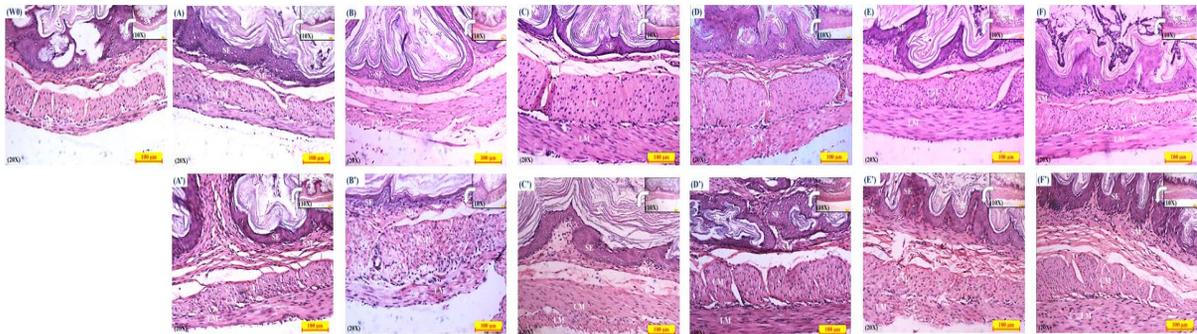
### 4.1.3. Kết quả cấu trúc mô học dạ dày chuột sau 04 và 06 tuần thí nghiệm

#### Vùng thượng vị dạ dày

Hình 2 trình bày chi tiết các thay đổi cấu trúc quan sát được giữa các nhóm thí nghiệm. Ở nghiệm thức đối chứng (Hình 2A, A'), cấu trúc mô học vùng thượng vị hoàn toàn nguyên vẹn, các lớp cấu trúc được xác định rõ ràng, bao gồm: lớp cơ gồm lớp cơ dọc (LM) ở ngoài và cơ vòng (CM) ở trong; lớp dưới niêm mạc (SM); lớp biểu mô vảy (SE) và lớp sừng (dấu hoa thị). Cấu trúc mô học vùng thượng vị của nghiệm thức đầu vào (Hình 2W0) và nghiệm thức bị đái tháo đường không được điều trị (Hình 2B) đều cho thấy những thay đổi đáng kể trong cấu trúc mô học. Lớp biểu mô vảy có xu hướng mỏng hơn so với nhóm đối chứng và có dấu hiệu bong tróc ở lớp cơ. Mức độ tổn thương cao nhất được ghi nhận ở nhóm chuột bị đái tháo đường không được điều trị sau 6 tuần (Hình 2B, B'). Ở nghiệm thức được điều trị bằng Metformin (Hình 2C, C') và nghiệm thức được điều trị bằng nước sắc hoa đu đủ nồng độ (Hình 2E, E' và F, F') cho thấy có những cải thiện đáng kể so với nhóm đái tháo đường không điều trị. Cụ thể, lớp cơ có xu hướng dày hơn, lớp biểu mô vảy tăng sinh và dày hơn. Hiệu ứng này phụ thuộc vào nồng độ nước sắc hoa đu đủ được, với nồng độ 22.22 mg/mL cho thấy mức độ tăng sinh biểu mô vảy cao hơn nồng độ 12.4 mg/mL.

#### Hình 2

##### Cấu Trúc Mô Học Vùng Thượng Vị



*Ghi chú:* A, B, C, D: Sau 04 tuần thí nghiệm; A', B', C', D': Sau 06 tuần thí nghiệm; A, A': Đối chứng; B, B': Streptozocin + Nicotinamide; C, C': Streptozocin + Nicotinamide + Metformin; D, D': Nước sắc hoa đu đủ; E, E': Streptozocin + Nicotinamide + nước sắc hoa đu đủ nồng độ 12.4 mg/mL; F, F': Streptozocin + Nicotinamide + nước sắc hoa đu đủ nồng độ 22.22 mg/mL; SM: Submucosa (Lớp dưới niêm mạc), CM: Circular Muscle (cơ vòng); LM: Longitudinal Muscle (Cơ dọc); Dấu hoa thị: lớp sừng; SE (Squamous Epithelium): biểu mô vảy. Kết quả xử lý từ dữ liệu điều tra

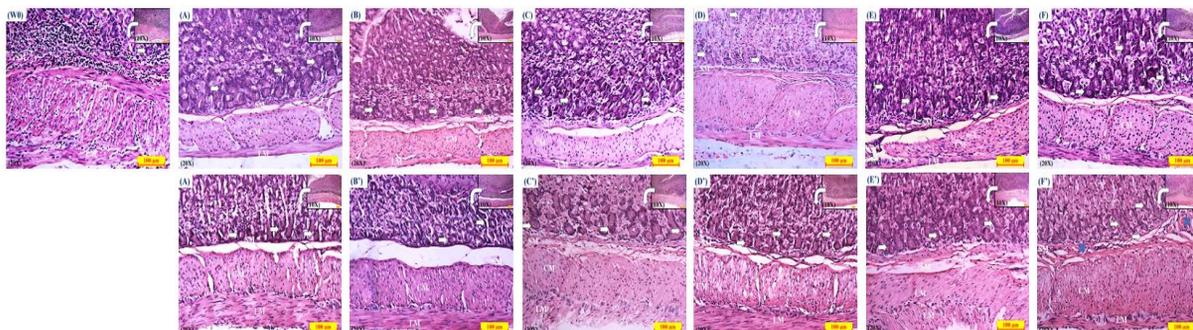
#### Vùng thân vị dạ dày

Hình 3 trình bày chi tiết các thay đổi cấu trúc quan sát được giữa các nhóm thí nghiệm. Ở nhóm đối chứng (Hình 3A, A'), cấu trúc mô học vùng thân vị hoàn toàn nguyên vẹn. Các lớp cấu trúc được xác định rõ ràng bao gồm: lớp cơ với lớp cơ dọc (LM) bên ngoài và lớp cơ vòng (CM) bên trong, lớp dưới niêm mạc (SM). Các tế bào chính (chief cells, biểu thị bằng mũi tên trắng) có vai trò tiết pepsinogen và các tế bào thành (parietal cells, biểu thị bằng mũi tên đen) có chức năng tiết acid HCl được xác định rõ và phân bố đều. Ở nhóm đầu vào (Hình 3W0) và nhóm chuột bị đái tháo đường (Hình 3B, B'), cấu trúc lớp cơ dạ dày có dấu hiệu lỏng lẻo. Ngoài ra, lớp dưới niêm mạc (SM) có dấu hiệu viêm nhiễm. Sau 04 và 06 tuần, ở nhóm không được điều trị (Hình 3B, B'), lớp cơ có xu hướng mỏng hơn so với nhóm đối chứng, và độ dày lớp niêm mạc dạ dày giảm dần. Đáng chú ý, sau 06 tuần, các tế bào chính có xu hướng sậm màu hơn, gợi ý dấu hiệu hoại tử tế bào. Ở nhóm điều trị bằng Metformin (Hình 3C, C') và nhóm điều trị bằng nước sắc hoa đu đủ (Hình 3E, E' và Hình 3F,

F'), lớp cơ dày hơn so với nhóm không được điều trị và số lượng tế bào chính có xu hướng nhiều hơn. Ở nhóm chỉ sử dụng nước sắc hoa đu đủ (Hình 3D, D'), độ dày thành dạ dày cao hơn so với nhóm đối chứng.

### Hình 3

#### Cấu Trúc Mô Học Vùng Thân Vị



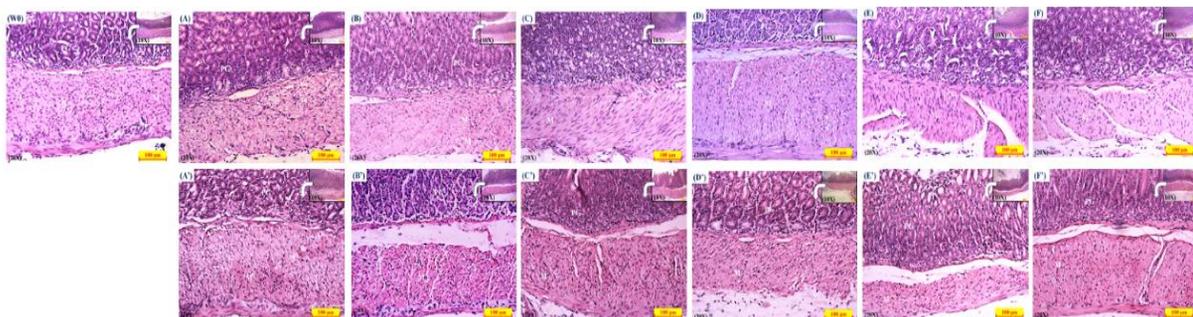
Ghi chú: A, B, C, D: Sau 04 tuần thí nghiệm; A', B', C', D': Sau 06 tuần thí nghiệm; A, A': Đối chứng; B, B': Streptozocin + Nicotinamide; C, C': Streptozocin + Nicotinamide + Metformin; D, D': Nước sắc hoa đu đủ; E, E': Streptozocin + Nicotinamide + nước sắc hoa đu đủ nồng độ 12.4 mg/mL; F, F': Streptozocin + Nicotinamide + nước sắc hoa đu đủ nồng độ 22.22 mg/mL; mũi tên nét đứt: Tế bào thành; mũi tên màu trắng: Tế bào chính. Kết quả xử lý từ dữ liệu điều tra

#### Vùng hạ vị dạ dày

Hình 4 trình bày chi tiết các thay đổi cấu trúc quan sát được giữa các nhóm thí nghiệm. Ở nhóm đối chứng (Hình 4A, A'), cấu trúc mô học vùng hạ vị được bảo tồn. Các cấu trúc được xác định bao gồm lớp cơ (M) và lớp tế bào vòng môn vị (pyloric sphincter cells, PS). Ở nhóm đầu vào (Hình 4W0), lớp tế bào vòng môn vị (PS) có dấu hiệu giảm về số lượng và lớp niêm mạc lỏng lẻo hơn so với nhóm đối chứng. Sau 04 và 06 tuần, ở nhóm không được điều trị (Hình 4B, B'), lớp cơ có xu hướng mỏng hơn so với nhóm đối chứng. Đáng chú ý, sau 06 tuần, các tuyến môn vị (pyloric glands, PS) có nhân bị teo lại, thậm chí hoại tử, và số lượng tế bào trong tuyến môn vị giảm so với thời điểm 04 tuần. Các nhóm được điều trị bằng Metformin (Hình 4C, C') và nước sắc hoa đu đủ ở cả hai nồng độ 12.4 mg/mL và 22.22 mg/mL (Hình 4E, E' và Hình 4F, F') cho thấy sự giảm đáng kể số lượng tế bào thoái hoá và lớp cơ dày hơn so với nhóm không được điều trị và nhóm đối chứng.

### Hình 4

#### Cấu Trúc Mô Học Vùng Hạ Vị



Ghi chú: A, B, C, D: Sau 04 tuần thí nghiệm; A', B', C', D': Sau 06 tuần thí nghiệm; A, A': Đối chứng; B, B': Streptozocin + Nicotinamide; C, C': Streptozocin + Nicotinamide + Metformin; D, D': Nước sắc hoa đu đủ; E, E': Streptozocin + Nicotinamide + nước sắc hoa đu đủ nồng độ 12.4 mg/mL; F, F': Streptozocin + Nicotinamide + nước sắc hoa đu đủ nồng độ 22.22 mg/mL; PG: (Pyloric Gland): tuyến môn vị. Kết quả xử lý từ dữ liệu điều tra

Tóm lại, dựa trên phân tích mô học 03 vùng dạ dày cho thấy đái tháo đường gây ra những tổn thương cấu trúc đáng kể với dạ dày chuột, trong khi điều trị bằng Metformin và nước sắc hoa đu đủ có thể cải thiện tình trạng này, với nước sắc hoa đu đủ cho thấy tiềm năng bảo vệ ngay cả khi sử dụng độc lập.

4.1.4. *Kết quả độ dày thành dạ dày sau 04 và 06 tuần thí nghiệm*

**Bảng 3**

*Ảnh Hưởng của Nước Sắc Hoa Đu Đủ Đực lên Độ Dày Thành Dạ Dày Chuột ( $\mu\text{m}$ ) sau 04 và 06 Tuần Thí Nghiệm*

Các vùng dạ dày chuột	Nghiệm thức	Các mốc thời gian đánh giá (tuần)		
		W0	W4	W6
Thượng vị	Đối chứng	115.759 $\pm$ 8.655 <sup>Aa</sup>	115.088 $\pm$ 20.386 <sup>Aa</sup>	118.699 $\pm$ 12.392 <sup>Aa</sup>
	STZ+NA	166.312 $\pm$ 2.902 <sup>Ab</sup>	107.745 $\pm$ 8.420 <sup>Ba</sup>	132.277 $\pm$ 13.810 <sup>Ca</sup>
	STZ+NA+Metformin	165.807 $\pm$ 2.573 <sup>Ab</sup>	119.736 $\pm$ 8.352 <sup>Ba</sup>	135.569 $\pm$ 13.822 <sup>Ca</sup>
	NS 12.4 mg/mL	110.807 $\pm$ 4.172 <sup>Aa</sup>	196.930 $\pm$ 6.087 <sup>Bb</sup>	204.083 $\pm$ 8.762 <sup>Bb</sup>
	STZ+NA+NS 12.4 mg/mL	163.775 $\pm$ 2.231 <sup>Ab</sup>	164.629 $\pm$ 4.231 <sup>Ac</sup>	202.935 $\pm$ 7.382 <sup>Bb</sup>
	STZ+NA+NS 22.22 mg/mL	165.632 $\pm$ 4.373 <sup>Ab</sup>	189.301 $\pm$ 14.945 <sup>Bd</sup>	204.872 $\pm$ 14.935 <sup>Cb</sup>
Thân vị	Đối chứng	116.187 $\pm$ 9.138 <sup>Aa</sup>	113.186 $\pm$ 9.694 <sup>Aa</sup>	115.369 $\pm$ 18.490 <sup>Aa</sup>
	STZ+NA	171.589 $\pm$ 5.505 <sup>Ab</sup>	102.244 $\pm$ 8.042 <sup>Bb</sup>	92.925 $\pm$ 3.931 <sup>Cb</sup>
	STZ+NA+Metformin	168.606 $\pm$ 11.070 <sup>Ab</sup>	103.331 $\pm$ 6.590 <sup>Bb</sup>	100.116 $\pm$ 6.849 <sup>Bc</sup>
	NS 12.4 mg/mL	111.592 $\pm$ 5.700 <sup>Aa</sup>	164.068 $\pm$ 5.941 <sup>Bc</sup>	155.579 $\pm$ 6.666 <sup>Cd</sup>
	STZ+NA+NS 12.4 mg/mL	168.589 $\pm$ 6.298 <sup>Ab</sup>	91.904 $\pm$ 5.065 <sup>Bd</sup>	118.868 $\pm$ 7.490 <sup>Ca</sup>
	STZ+NA+NS 22.22 mg/mL	160.209 $\pm$ 4.750 <sup>Ac</sup>	118.868 $\pm$ 7.490 <sup>Be</sup>	120.069 $\pm$ 5.804 <sup>Ba</sup>
Hạ vị	Đối chứng	260.921 $\pm$ 10.513 <sup>Aa</sup>	260.292 $\pm$ 5.292 <sup>Aa</sup>	269.157 $\pm$ 10.348 <sup>Aa</sup>
	STZ+NA	203.219 $\pm$ 12.743 <sup>Ab</sup>	155.241 $\pm$ 16.929 <sup>Bb</sup>	140.979 $\pm$ 11.064 <sup>Cb</sup>
	STZ+NA+Metformin	209.871 $\pm$ 5.552 <sup>Ab</sup>	271.411 $\pm$ 15.364 <sup>Ba</sup>	231.618 $\pm$ 7.010 <sup>Cc</sup>

Các vùng dạ dày chuột	Nghiệm thức	Các mốc thời gian đánh giá (tuần)		
		W0	W4	W6
	NS 12.4 mg/mL	254.019 ± 12.247 <sup>Aa</sup>	235.194 ± 8.538 <sup>Bc</sup>	254.790 ± 14.157 <sup>Ad</sup>
	STZ+NA+NS 12.4 mg/mL	206.505 ± 6.722 <sup>Ab</sup>	165.045 ± 5.359 <sup>Bd</sup>	167.126 ± 9,771 <sup>Be</sup>
	STZ+NA+NS 22.22 mg/mL	208.952 ± 6.142 <sup>Ab</sup>	245.229 ± 26.650 <sup>Bc</sup>	251.580 ± 18.494 <sup>Bd</sup>

*Ghi chú:* a, b, c, d, e, f: thể hiện sự khác biệt theo cột với độ tin cậy 95%; A, B, C: thể hiện sự khác biệt theo hàng ở độ tin cậy 95%; W0: thời điểm các chuột bị đái tháo đường và bắt đầu đưa vào thí nghiệm điều trị; W4 và W6: sau 04 và 06 tuần điều trị. Kết quả xử lý từ dữ liệu điều tra

Kết quả đo độ dày thành dạ dày của chuột trong nghiên cứu này (Bảng 3) cho thấy sự khác biệt rõ rệt giữa các nhóm chuột bị đái tháo đường và không bị đái tháo đường. Cụ thể, ở tuần 0, độ dày thành dạ dày của nhóm đối chứng và nhóm chuột không bị đái tháo đường chỉ uống nước sắc tương đương nhau, dao động từ 110 - 115 $\mu$ m ở vùng thượng vị, 111 - 116 $\mu$ m ở vùng thân vị và 254 - 260 $\mu$ m ở vùng hạ vị ( $p > 0.05$ ). Ngược lại, các nhóm chuột bị đái tháo đường được điều trị bằng nước sắc hoặc Metformin cho thấy độ dày thành dạ dày cao hơn, với các giá trị tương ứng là 163 - 165 $\mu$ m, 160 - 168 $\mu$ m và 203 - 209 $\mu$ m ( $p < 0.05$ ). Sự khác biệt này cho thấy rằng độ dày thành dạ dày ở chuột bị đái tháo đường lớn hơn so với nhóm không bị đái tháo đường ( $p < 0.001$ ).

Theo dõi qua các tuần khảo sát (tuần 04 và tuần 06), nhóm đối chứng duy trì độ dày ổn định tương đương với tuần 0 ( $p > 0.05$ ). Trong khi đó, nhóm chuột bị đái tháo đường không điều trị (STZ+NA) cho thấy sự giảm đáng kể độ dày ở vùng thân vị và hạ vị ( $p < 0.0001$ ), trong khi vùng thượng vị có sự biến động với độ dày giảm vào tuần 04 và tăng vào tuần 06 nhưng vẫn chưa đạt mức độ dày của tuần 0. Đối với nhóm chuột không bị đái tháo đường chỉ uống nước sắc (NS12.4 mg/mL), độ dày ở vùng thượng vị và thân vị tăng đáng kể so với tuần 04 ( $p < 0.0001$ ) và duy trì ở tuần 06 ( $p > 0.05$ ), trong khi vùng hạ vị không có sự thay đổi so với tuần 0.

Đối với nhóm điều trị bằng Metformin, độ dày ở vùng thượng vị không có sự khác biệt so với nhóm không điều trị ( $p > 0.05$ ), trong khi vùng thân vị có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở tuần 04 nhưng tăng nhẹ có ý nghĩa thống kê ở tuần 06 so với nhóm không điều trị. Đặc biệt, nhóm chuột được điều trị bằng nước sắc hoa đu đủ với nồng độ 22.22 mg/mL cho thấy sự tăng độ dày ở vùng hạ vị ( $p < 0.0001$ ), tương đương với nhóm điều trị bằng Metformin. Cả hai nồng độ nước sắc đều cải thiện độ dày các vùng khảo sát so với nhóm không điều trị ( $p < 0.0001$ ).

Tóm lại, nghiên cứu đã chứng minh mô hình gây đái tháo đường bằng Streptozotocin và Nicotinamide gây ra những tổn thương đáng kể trên dạ dày chuột, biểu hiện qua sự thay đổi hình thái đại thể (phình dạ dày, tích khí/nước), cấu trúc mô học (mỏng lớp cơ, tổn thương tế bào niêm mạc) và giảm độ dày thành dạ dày. Ngược lại, việc sử dụng nước sắc hoa đu đủ được, đặc biệt ở nồng độ 22.22 mg/mL, cho thấy tác dụng bảo vệ dạ dày, thể hiện qua việc giảm mức độ phình và tích khí/nước, cải thiện cấu trúc mô học ở cả ba vùng (thượng vị, thân vị, hạ vị) và phục hồi độ dày thành dạ dày.

#### 4.2. Thảo luận

Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát khả năng làm giảm tổn thương dạ dày và cải thiện hệ thống tiêu hoá của nước sắc hoa đu đủ lên chuột bị đái tháo đường do streptozocin. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về ảnh hưởng của đái tháo đường lên dạ dày dày chuột tương đồng với các nghiên cứu đã được công bố trước đó: sự suy giảm lớp niêm mạc dạ dày (Raafat & Hamam, 2019) bao gồm: giảm số lượng tế bào chính và tế bào thành (Baimai & ctg., 2023; Bastaki & ctg., 2010). Nguyên nhân làm giảm lớp niêm mạc dạ dày có thể do mức glucose máu tăng cao thúc đẩy cơ chế như tự oxy hoá glucose, kích hoạt con đường polyol và phát triển các sản phẩm cuối cùng của quá trình glycation nâng cao (AGE) (Zhao & ctg., 2021). Ngoài ra, sự tăng glucose máu gây rối loạn chức năng ti thể dẫn đến tăng ROS làm giải phóng ra các gốc tự do, peroxide và peroxide lipid gây tổn thương màng tế bào và các bào quan (Baimai & ctg., 2023). Ngoài ra nghiên cứu cũng đã ghi nhận được sự tổn thương cơ dạ dày ở chuột đái tháo đường. Hiện nay, bệnh liệt dạ dày là một biến chứng phổ biến của bệnh đái tháo đường. Bệnh được đặc trưng bởi tình trạng chậm làm rỗng dạ dày khi không có tắc nghẽn cơ học. Glucose máu cao mạn tính gây ra sự căng thẳng với lưới nội chất nhám, kích hoạt quá trình chết theo chu trình của tế bào, dẫn đến làm giảm số lượng tế bào cơ trong của thành dạ dày từ đó gây tổn thương cơ dạ dày (Chen, 2014). Điều này được ghi nhận đối với nhóm không được điều trị ở tuần 0, 04 và 06, tuy nhiên, mức độ giảm dần độ dày thành dạ dày giảm dần qua các tuần thí nghiệm.

Flavonoid làm giảm sự stress oxy hoá (Khaleel & ctg., 2015), giảm sản xuất cytokine tiền viêm như IL-6 và TNF- $\alpha$  trong huyết tương, những yếu tố có vai trò quan trọng trong cơ chế gây viêm và tổn thương tế bào dạ dày (Ferraz & ctg., 2020). Điều này giúp giảm mức độ thoái hoá tế bào và tổn thương niêm mạc dạ dày do đái tháo đường gây ra. Flavonoid kích thích sản xuất chất nhầy và bicarbonate, từ đó bảo vệ niêm mạc dạ dày khỏi tác động của acid HCl (Bandyopadhyay & Chattopadhyay, 2006). Trong khi đó, Saponin cũng là một thành phần quan trọng trong hoa đu đủ đực có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày thông qua việc thúc đẩy sự tăng sinh tế bào biểu mô niêm mạc dạ dày, từ đó giúp cải thiện độ dày của thành dạ dày trên chuột bị đái tháo đường (Shahzad & ctg., 2024).

Metformin, một loại thuốc phổ biến trong điều trị đái tháo đường tuýp 2 (LaMoia & Shulman, 2021), có tác động kích hoạt AMPK (adenylate-activated protein kinase), giúp tăng số lượng tế bào niêm mạc dạ dày và chức năng của tế bào thành, dẫn đến tăng tiết acid HCl (Lo & ctg., 2017). Theo kết quả xét nghiệm định tính cho thấy trong dịch chiết hoa đu đủ có chứa lượng lớn flavonoid, saponin và tanin (Dwivedi & ctg., 2020). Các nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng cả flavonoid và saponin đều có khả năng ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase, giúp làm chậm quá trình phân hủy carbohydrate thành glucose, giảm sự gia tăng đột ngột của glucose máu sau ăn, từ đó làm giảm biến chứng do đái tháo đường gây ra trên dạ dày (Le & ctg., 2019). Khi kết hợp với nước sắc hoa đu đủ đực, flavonoid có thể giúp cân bằng lại tác động này bằng cách: Ổn định chức năng tế bào thành: Flavonoid có khả năng bảo vệ tế bào thành khỏi tổn thương do stress oxy hoá và viêm nhiễm, từ đó giúp duy trì sự cân bằng giữa bài tiết acid và yếu tố bảo vệ niêm mạc (Bandyopadhyay & Chattopadhyay, 2006). Điều hòa AMPK: Một số nghiên cứu cho thấy flavonoid có thể tương tác với AMPK, góp phần điều hòa hoạt động của con đường này và làm giảm mức độ tổn thương do tăng tiết acid dạ dày (Li & ctg., 2025)

Nước sắc hoa đu đủ đực trong nghiên cứu này cho thấy có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày trên chuột đái tháo đường nhờ các cơ chế chống oxy hoá, chống viêm và ổn định chức năng tiết acid của dạ dày. Các hợp chất chính tham gia vào quá trình này là flavonoid và saponin, giúp giảm tổn thương tế bào, duy trì độ dày của lớp niêm mạc và giảm nguy cơ

viêm loét dạ dày. Kết quả nghiên cứu mở ra tiềm năng phát triển các phương pháp điều trị tự nhiên giúp giảm tổn thương dạ dày ở bệnh nhân đái tháo đường, nhưng cần có thêm nghiên cứu chuyên sâu để làm rõ cơ chế tác động chính xác cũng như tính an toàn và hiệu quả trên người.

### 5. Kết luận và gợi ý

Nước sắc hoa đu đủ đực, đặc biệt ở nồng độ 22.22 mg/mL, thể hiện tác dụng bảo vệ dạ dày chuột nhắt trắng cái bị đái tháo đường do Streptozotocin, tương đương với Metformin. Tác dụng này được ghi nhận qua việc cải thiện hình thái đại thể (giảm tích khí/nước) và cấu trúc mô học (tăng sinh niêm mạc, giảm thoái hoá tế bào). Kết quả này cung cấp cơ sở khoa học để tiếp tục nghiên cứu sâu về cơ chế và tiềm năng ứng dụng của nước sắc hoa đu đủ đực trong hỗ trợ điều trị các bệnh lý dạ dày liên quan đến đái tháo đường.

### LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Nguồn ngân sách khoa học và công nghệ Trường Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh trong đề tài NCKH của sinh viên năm học 2024 - 2025.

### TUYÊN BỐ KHÔNG CÓ XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả cam kết, tuyên bố không có bất kỳ xung đột lợi ích nào liên quan đến việc công bố bài báo này.

---

### Tài liệu tham khảo

- Abisola, O. T., & Oyeyemi, W. A. (2012). Gastro-protective activity of aqueous Carica papaya seed extract on ethanol induced gastric ulcer in male rats. *African Journal of Biotechnology*, 11(34). <https://doi.org/10.5897/AJB12.034>
- Ali, A. M., Gabbar, M. A., Abdel-Twab, S. M., Fahmy, E. M., Ebaid, H., Alhazza, I. M., & Ahmed, O. M. (2020). Antidiabetic potency, antioxidant effects, and mode of actions of citrus reticulata fruit peel hydroethanolic extract, hesperidin, and quercetin in nicotinamide/streptozotocin-induced wistar diabetic rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020(1), Article 1730492. <https://doi.org/10.1155/2020/1730492>
- Annaházi, A., Schröder, A., & Schemann, M. (2021). Region-specific effects of the cysteine protease papain on gastric motility. *Neurogastroenterology and Motility*, 33(7), Article e14105. <https://doi.org/10.1111/nmo.14105>
- Baimai, S., Sricharoenvej, S., Lanlua, P., & Choompoo, N. (2023). Altered chief cell morphology in the gastric gland of streptozotocin-diabetic rats. *International Journal of Morphology*, 41(4), 1043-1052. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022023000401043>
- Bandyopadhyay, D., & Chattopadhyay, A. (2006). Reactive oxygen species-induced gastric ulceration: Protection by melatonin. *Current Medicinal Chemistry*, 13(10), 1187-1202. <https://doi.org/10.2174/092986706776360842>
- Bastaki, S. M. A., Adeghate, E., Chandranath, I. S., Amir, N., Tariq, S., Hameed, R. S., & Adem, A. (2010). *Effects of streptozotocin-induced long-term diabetes on parietal cell function and morphology in rats.* <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=77954968518&partnerID=8YFLogxK>

- Baynest, H. W. (2015). Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 6(5), 2-9. <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000541>
- Boorman, G. A., & Everitt, J. I. (2006). Chapter 14-Neoplastic disease. In M. A. Suckow, S. H. Weisbroth, & C. L. Franklin (Eds.), *The laboratory rat (Second Edition)* (2nd ed., pp. 479-511). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-012074903-4/50017-0>
- Chen, X. (2014). ER stress and ER stress-induced apoptosis are activated in gastric SMCs in diabetic rats. *World Journal of Gastroenterology*, 20(25), Article 8260. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8260>
- Cruz, P. L., Moraes-Silva, I. C., Ribeiro, A. A., Machi, J. F., de Melo, M. D. T., Dos Santos, F., da Silva, M. B., Strunz, C. M. C., Caldini, E. G., & Irigoyen, M.-C. (2021). Nicotinamide attenuates streptozotocin-induced diabetes complications and increases survival rate in rats: Role of autonomic nervous system. *BMC Endocrine Disorders*, 21(1), Article 133. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00795-6>
- Di Natale, M. R., Patten, L., Molero, J. C., Stebbing, M. J., Hunne, B., Wang, X., Liu, Z., & Furness, J. B. (2022). Organisation of the musculature of the rat stomach. *Journal of Anatomy*, 240(4), 711-723. <https://doi.org/10.1111/joa.13587>
- Dwivedi, M. K., Sonter, S., Mishra, S., Patel, D. K., & Singh, P. K. (2020). Antioxidant, antibacterial activity, and phytochemical characterization of *Carica papaya* flowers. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 9(1), Article 23. <https://doi.org/10.1186/s43088-020-00048-w>
- Ferraz, C. R., Carvalho, T. T., Manchope, M. F., Artero, N. A., Rasquel-Oliveira, F. S., Fattori, V., Casagrande, R., & Verri, W. A. (2020). Therapeutic potential of flavonoids in pain and inflammation: Mechanisms of action, pre-clinical and clinical data, and pharmaceutical development. *Molecules*, 25(3), Article 762. <https://doi.org/10.3390/molecules25030762>
- Gärtner, K. (2002). The forestomach of rats and mice, an effective device supporting digestive metabolism in muridae (review). *Journal of Experimental Animal Science*, 42(1), 1-20. [https://doi.org/10.1016/S0939-8600\(02\)80002-5](https://doi.org/10.1016/S0939-8600(02)80002-5)
- Gerazova-Efremova, K., Kjovkarovska, S. D., Domazetovska, S., & Miova, B. (2020). Nicotinamide and heat preconditioning - Effects on hepatic HSP70, carbohydrate and oxidative disturbances in STZ-induced diabetic rats. *Journal of Thermal Biology*, 91, Article 102645. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2020.102645>
- Juárez-Rojop, I. E., Díaz-Zagoya, J. C., Ble-Castillo, J. L., Miranda-Osorio, P. H., Castell-Rodríguez, A. E., Tovilla-Zárate, C. A., Rodríguez-Hernández, A., Aguilar-Mariscal, H., Ramón-Frías, T., & Bermúdez-Ocaña, D. Y. (2012). Hypoglycemic effect of *Carica papaya* leaves in streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12(1), Article 236. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-236>
- Khaleel, E., & Mostafa, D., & Ahmed, G. (2015). Gastroprotective effect of flavonoid quercetin and coenzyme Q10 in indomethacin-induced gastric ulcers in normal and diabetic rats EF Khaleel, DG Mostafa, GA Abdel-Aleem. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 14(12), 58-71.

- Krinke, G. J., & Weber, K. (2012). Histology. In *The laboratory mouse* (pp. 161-192). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382008-2.00008-8>
- LaMoia, T. E., & Shulman, G. I. (2021). Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocrine Reviews*, 42(1), 77-96. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa023>
- Le, T. T., Nguyen, D. P. T., Pham, T. T. N., Quach, H. T., Le, V. N. T., Nguyen, T. T., Lam, T. D., Nguyen, T. V., & Le, D. T. (2019). Saponin, polyphenol, flavonoid content and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity, antioxidant potential of launaea sarmentosa leaves grown in Ben Tre province, Vietnam. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 542(1), Article 012036. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/542/1/012036>
- Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216-226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>
- Li, M., Ding, L., Cao, L., Zhang, Z., Li, X., Li, Z., Xia, Q., Yin, K., Song, S., Wang, Z., Du, H., Zhao, D., Li, X., & Wang, Z. (2025). Natural products targeting AMPK signaling pathway therapy, diabetes mellitus and its complications. *Frontiers in Pharmacology*, 16, Article 1534634. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1534634>
- Lo, H.-Y. G., Jin, R. U., Sibbel, G., Liu, D., Karki, A., Joens, M. S., Madison, B. B., Zhang, B., Blanc, V., Fitzpatrick, J. A. J., Davidson, N. O., Konieczny, S. F., & Mills, J. C. (2017). A single transcription factor is sufficient to induce and maintain secretory cell architecture. *Genes & Development*, 31(2), 154-171. <https://doi.org/10.1101/gad.285684.116>
- Nakamura, T., Terajima, T., Ogata, T., Ueno, K., Hashimoto, N., Ono, K., & Yano, S. (2006). Establishment and pathophysiological characterization of type 2 diabetic mouse model produced by streptozotocin and nicotinamide. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29(6), 1167-1174. <https://doi.org/10.1248/bpb.29.1167>
- Nguyen, H. T. T., & Vo, T. V. (2019). *Thực hành Sinh lý học người và động vật* [Human and animal physiology practice]. NXB Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh.
- Nguyen, N. M., & Ho, D. H. T. (2016). Selective cytotoxicity of a Vietnamese traditional formula, Nam Dia long, against MCF-7 cells by synergistic effects. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), Article 220. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1212-z>
- Osama, M., Ikram, R., Wei, C. R., Khan, N., Shaikh, S., Siyal, F. J., Masood, S., Farooqui, M. U., & Memon, A. A. Q. (2023). A preclinical study to evaluate hypolipidemic effects of aerial parts of carica papaya plant. *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences*, 24(5), 311-319. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10206079>
- Owu, D. U., Obembe, A. O., Nwokocha, C. R., Edoho, I. E., & Osim, E. E. (2012). Gastric ulceration in diabetes mellitus: Protective role of vitamin C. *ISRN Gastroenterology*, 2012, Article 362805. <https://doi.org/10.5402/2012/362805>
- Pegah, A., Abbasi-Oshaghi, E., Khodadadi, I., Mirzaei, F., & Tayebinai, H. (2021). Probiotic and resveratrol normalize GLP-1 levels and oxidative stress in the intestine of diabetic rats. *Metabolism Open*, 10(12), Article 100093. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100093>

- Piyachaturawat, P., Poprasit, J., & Glinsukon, T. (1991). Gastric mucosal secretions and lesions by different doses of streptozotocin in rats. *Toxicology Letters*, 55(1), 21-29. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(91\)90023-y](https://doi.org/10.1016/0378-4274(91)90023-y)
- Raafat, M., & Hamam, G. G. (2019). The possible role of bee venom on gastric fundic mucosa in streptozotocin induced diabetes mellitus in rats. A histological study. *Egyptian Journal of Histology*, 42(4), 1029-1043. <https://doi.org/10.21608/ejh.2019.13985.1134>
- Shahzad, N., Ibrahim, I. A. A., Alzahrani, A. R., Al-Ghamdi, S. S., Alanazi, I. M. M., Ahmad, Md. P., Singh, A. K., Alruqi, M. A., Shahid, I., Equbal, A., & Azlina, M. F. N. (2024). A comprehensive review on phytochemicals as potential therapeutic agents for stress-induced gastric ulcer. *Journal of Umm Al-Qura University for Applied Sciences*, 10(4), 793-808. <https://doi.org/10.1007/s43994-024-00140-2>
- Shi, Z., Long, X., Li, Y., Jin, J., Li, J., Yuan, C., & Jin, R. (2023). Protective effect of tea saponins on alcohol-induced gastric mucosal injury in mice. *ACS Omega*, 8(1), 673-681. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05880>
- Truong, B. H., Lam, P. T. K., & Nguyen, H. T. T. (2024). Xây dựng mô hình chuột nhiễm độc cấp tính cadmium qua đường uống và đánh giá tác động lên dạ dày [Establishment of an acute cadmium toxicity model in albino mice via oral administration and evaluation of its effects on the stomach]. *Báo cáo Khoa học Hội nghị Khoa học toàn quốc về Công nghệ Sinh học 2024*, 1235-1240.
- Truong, N. H., Nguyen, T. T. T., Pham, P. V., & Phan, N. K. (2008). Xây dựng mô hình bệnh lí tiểu đường trên chuột và khảo sát khả năng ổn định đường huyết của trái Bí đao non [Creating diabetic mouse (*Mus musculus* var. *Albino*) model and investigating glycemia stabilizing of fuzzy melon (*Benincasa hispida*)]. *Proceedings The 6<sup>th</sup> Scientific Conference November*, 2008.
- Yan, L.-J. (2022). The nicotinamide/streptozotocin rodent model of type 2 diabetes: Renal pathophysiology and redox imbalance features. *Biomolecules*, 12(9), Article 1225. <https://doi.org/10.3390/biom12091225>
- Yaseen, M. M., Alkubaisy, S. A., Mohammad, W. T., Jalil, A. T., & Dilfy, S. H. (2022). Cancer and complications of peptic ulcer in type 2 diabetes mellitus patients at Wasit Province, Iraq. *Journal of Medicinal and Chemical Sciences*, 6(2), 335-345. <https://doi.org/10.26655/JMCHEMSCI.2023.2.14>
- Young, C. F., Moussa, M., & Shubbrook, J. H. (2020). Diabetic gastroparesis: A review. *Diabetes Spectrum*, 33(3), 290-297. <https://doi.org/10.2337/ds19-0062>
- Zhao, M., Wang, S., Zuo, A., Zhang, J., Wen, W., Jiang, W., Chen, H., Liang, D., Sun, J., & Wang, M. (2021). HIF-1 $\alpha$ /JMJD1A signaling regulates inflammation and oxidative stress following hyperglycemia and hypoxia-induced vascular cell injury. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 26(1), Article 40. <https://doi.org/10.1186/s11658-021-00283-8>

