

ẢNH HƯỞNG CỦA CAO UP1 LÊN CHỨC NĂNG GAN, THẬN THỎ THỰC NGHIỆM VÀ TẾ BÀO TCD4, TCD8 TRÊN CHUỘT MANG U

Trần Thị Thu Trang^{1,✉}, Trần Quang Minh²

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam

Cao UP1 được xây dựng dựa trên bài thuốc Tiên ngư thang, với tác dụng hỗ trợ điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Nghiên cứu nhằm đánh giá ảnh hưởng của cao UP1 lên chức năng gan, thận thỏ thực nghiệm và dòng tế bào TCD4, TCD8 trong hạch bạch huyết của chuột mang u phổi không tế bào nhỏ. Phương pháp: 30 thỏ chủng Newzealand White, chia 3 lô: Lô chứng uống dung môi (nước) 3ml/kg/ngày; Lô trị 1 uống cao UP1 liều 3,4mg/kg/ngày; Lô trị 2 uống cao UP1 liều 10,2mg/kg/ngày. 30 chuột dòng Swiss mang u phổi không tế bào nhỏ, chia 3 lô. Lô 1: uống cao UP1 1,48g/lần; Lô 2: uống 6MP (Mercaptopurine) 0,64 mg/lần. Lô 3: uống dung môi. Kết quả, sau 8 tuần thỏ được uống cao UP1 không thấy ảnh hưởng đến chức năng gan, thận; không gây tổn thương về hình thái khi quan sát đại thể và vi thể các cơ quan gan, thận thỏ; Cao UP1 làm tăng tỷ lệ tế bào TCD8, không có tác dụng làm tăng tỷ lệ tế bào TCD4 so với lô đối chứng không được điều trị và lô dùng 6MP với $p < 0,05$. Kết luận: Cao UP1 không ảnh hưởng đến chức năng gan, thận thỏ thực nghiệm; làm tăng tỷ lệ tế bào TCD8, không có tác dụng làm tăng tỷ lệ tế bào TCD4.

Từ khóa: Cao UP1, ung thư phổi không tế bào nhỏ, chức năng gan, thận thỏ, TCD4, TCD8.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh lý ác tính thường gặp nhất và là nguyên nhân tử vong hàng đầu do ung thư ở nhiều nước trên thế giới. Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới, 80 - 85% bệnh nhân là ung thư phổi không tế bào nhỏ, và 80% trong số đó được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa (IIIB-IV).¹ Giai đoạn này, phương pháp điều trị chủ yếu là hóa trị, điều trị nhắm trúng đích và liệu pháp miễn dịch. Hóa trị là phương pháp điều trị chính, ngoài tác động lên khối u còn ảnh hưởng đến các tế bào lành, gây ra nhiều tác dụng không mong muốn như giảm hemoglobin, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, rối loạn tiêu hóa, suy gan, suy thận... ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống và thời gian sống thêm của

người bệnh.^{2,3} Bài thuốc Tiên ngư thang được xây dựng dựa trên bệnh sinh của ung thư phổi không tế bào nhỏ theo y học cổ truyền, với thành phần gồm các vị thuốc có tác dụng thanh nhiệt giải độc, hoạt huyết, trừ đàm, tán kết. Qua nhiều công trình nghiên cứu, thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng tại Trung Quốc, bài thuốc Tiên ngư thang đã chứng tỏ hiệu quả rất tốt trong điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ: giảm kích thước khối u, kéo dài thời gian sống thêm, cải thiện chất lượng cuộc sống...^{4,5} Tại Việt Nam, số lượng bệnh nhân Ung thư phổi không tế bào nhỏ ngày càng nhiều, chủ yếu phát hiện bệnh ở giai đoạn tiến xa, nên nhu cầu sử dụng các chế phẩm y học cổ truyền để hỗ trợ điều trị là rất lớn. Vì vậy, với thành phần chính là bài Tiên ngư thang, dựa trên các triệu chứng bệnh chủ yếu ở bệnh nhân Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn cuối, nhóm nghiên cứu đã gia giảm một số vị thuốc, và xây dựng lên bài thuốc UP1, chế ở dạng cao lỏng. Cao

Tác giả liên hệ: Trần Thị Thu Trang

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranthithutrang@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 26/07/2022

Ngày được chấp nhận: 06/09/2022

UP1 đã được nghiên cứu không có độc tính cấp, chưa tìm được liều LD₅₀ trên thực nghiệm. Để tiếp tục nghiên cứu tính an toàn và cơ chế tác dụng của cao UP1, đề tài được tiến hành trên mô hình thực nghiệm với mục tiêu:

(1) Đánh giá mức độ ảnh hưởng của cao UP1 trên chức năng gan, thận thỏ.

(2) Đánh giá tác dụng của cao UP1 lên tế bào TCD4, TCD8 trên chuột mang u phổi không tế bào nhỏ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Chất liệu nghiên cứu

Cao UP1 chai 90 ml, dạng cao lỏng, sản xuất tại Khoa Dược - Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội. Thuốc đạt tiêu chuẩn cơ sở sau giai đoạn nghiên cứu bào chế.

Thành phần các vị thuốc trong 90ml cao UP1:

Đảng sâm	25g	Phục linh	25g
Ngưu tinh thảo	20g	Tỳ bà diệp	10g
Chỉ xác	15g	Mạch môn	15g
Tiên hạc thảo	15g	Thủ cung	05g
Trích cam thảo	06g	Thỏ bối mẫu	15g
Tam thất phiến	10g	Miêu thảo thảo	10g

- Dòng tế bào ung thư phổi không tế bào nhỏ 3LL (Lewis lung): Do ATCC (American Type Culture Collection - Bảo tàng giống chuẩn vi sinh vật Mỹ) cung cấp, bảo quản và hoạt hóa tại Phòng thí nghiệm ung thư học thực nghiệm - Bộ môn Sinh học tế bào - Khoa Sinh - Đại học Khoa học tự nhiên.

- Thuốc 6MP (Mercaptopurin): Thuốc điều trị ung thư, do công ty Glaxo Smith Kline sản xuất.

Đối tượng nghiên cứu

- Thỏ chủng Newzealand White, 30 con, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 2 - 2,5kg, do

Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương cung cấp.

- Chuột nhắt trắng (*Mus musculus*) chủng Swiss: 30 con, 5 tuần tuổi, trọng lượng trung bình 20 g/con, nuôi dưỡng theo quy trình chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới, do Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương cung cấp.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thực nghiệm, có đối chứng.

Thời gian nghiên cứu

4/2015 - 8/2015.

Địa điểm nghiên cứu

- Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

- Khoa Sinh - Đại học Khoa học tự nhiên.

Quy trình tiến hành nghiên cứu

- Nghiên cứu ảnh hưởng của cao UP1 đến chức năng gan, thận thỏ thực nghiệm: 30 thỏ chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con:

+ Lô chứng: uống dung môi (nước) 3ml/kg/ngày.

+ Lô trị 1: uống cao UP1 liều 1,8ml/kg/ngày ~ 3,4mg/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dự kiến trên người, tính theo hệ số 3).

+ Lô trị 2: uống cao UP1 liều 5,4ml/kg/ngày ~ 10,2mg/kg/ngày (gấp 3 lần lô trị 1).

Thỏ được uống trong 8 tuần, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

- Chỉ tiêu nghiên cứu và phương pháp đánh giá

+ Chức năng gan: Định lượng ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

+ Chức năng thận: Định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

- Các thông số được kiểm tra vào 3 thời điểm: Trước nghiên cứu, sau 4 tuần và sau 8 tuần.

+ Mô bệnh học: Sau 8 tuần uống thuốc, thỏ được mổ để quan sát đại thể các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận

của 30% số thỏ ở mỗi lô.

- Nghiên cứu ảnh hưởng của cao UP1 lên dòng tế bào TCD4, TCD8 trên chuột mang u phổi không tế bào nhỏ: 30 chuột được tiêm 0,2ml huyền dịch tế bào 3LL (tương ứng $1,5 \times 10^6$ tế bào) dưới da vùng ngực trái để tạo u rắn dưới da. Sau 06 ngày, quan sát khối u rắn đã xác định rõ, chia 03 lô, mỗi lô 10 con:

+ 01 lô đối chứng ung thư (Lô ĐCUT): Uống dung môi.

+ 01 lô đối chứng sinh học (Lô ĐCSH), Uống 6MP 0,64 mg/con/lần.

+ 01 lô thực nghiệm (Lô UP1): Uống cao UP1 1,48g dược liệu/con/lần tương ứng 0,78ml/con/lần.

Chuột uống vào ngày thứ 7 sau cấy truyền

u, uống liên tục 5 ngày nghỉ 1 ngày trong vòng 35 ngày.

- Chỉ tiêu nghiên cứu và phương pháp đánh giá

- Tỷ lệ TCD4 và TCD8 trong hạch bạch huyết chuột.

So sánh tỷ lệ TCD4 và TCD8 ở lô UP1 với lô đối chứng sinh học và lô đối chứng ung thư. Tỷ lệ tế bào lympho càng cao thuốc có khả năng kích thích miễn dịch càng lớn.

3. Xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê theo phương pháp t-test Student. Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

1 Ảnh hưởng của cao UP1 lên chức năng gan, thận thỏ thực nghiệm

Bảng 1. Ảnh hưởng của cao UP1 đến hoạt độ AST, ALT trong máu thỏ

Chỉ tiêu	Thời điểm nghiên cứu	n	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p
AST (U/l)	Trước uống	10	39,60 ± 12,04	39,20 ± 11,68	44,30 ± 12,72	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	10	46,40 ± 8,72	47,50 ± 8,98	42,70 ± 9,41	
	Sau uống 8 tuần	10	42,60 ± 9,77	43,70 ± 16,10	44,70 ± 13,33	
	p trước - sau		> 0,05	> 0,05	> 0,05	
ALT (U/l)	Trước uống	10	49,90 ± 10,84	50,20 ± 10,65	54,10 ± 7,78	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	10	57,00 ± 15,08	57,70 ± 11,02	60,20 ± 17,42	
	Sau uống 8 tuần	10	60,40 ± 11,31	59,50 ± 16,45	60,60 ± 18,33	
	p trước - sau		> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Hoạt độ AST, ALT trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa

so với lô chứng và giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 2. Ảnh hưởng của cao UP1 đến hàm lượng albumin, cholesterol toàn phần và bilirubin trong máu thỏ

Chỉ tiêu	Thời điểm nghiên cứu	n	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p
Albumin (g/dl)	Trước uống	10	4,81 ± 0,73	4,36 ± 0,40	4,81 ± 0,67	
	Sau uống 4 tuần	10	4,78 ± 0,38	4,58 ± 0,37	4,95 ± 0,55	
	Sau uống 8 tuần	10	4,80 ± 0,33	4,70 ± 0,36	4,87 ± 0,41	
	p trước - sau		> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Cholesterol (mmol/l)	Trước uống	10	3,27 ± 1,03	3,28 ± 1,73	3,09 ± 1,04	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	10	3,18 ± 0,98	3,36 ± 1,50	2,86 ± 0,95	
	Sau uống 8 tuần	10	3,34 ± 1,10	3,88 ± 1,20	4,01 ± 1,25	
	p trước - sau		> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Bilirubin (mmol/l)	Trước uống	10	12,30 ± 0,32	12,31 ± 0,29	12,23 ± 0,33	
	Sau uống 4 tuần	10	12,23 ± 0,31	12,16 ± 0,44	12,25 ± 0,38	
	Sau uống 8 tuần	10	12,70 ± 0,49	12,57 ± 0,20	12,54 ± 0,66	
	p trước - sau		> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 4 tuần và 8 tuần uống UP1, các xét nghiệm đánh giá chức năng gan ở lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so

với lô chứng và giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 3. Ảnh hưởng của cao UP1 đến nồng độ creatinin trong máu thỏ

Thời gian	Creatinin (mg/dl)			p
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	1,05 ± 0,05	1,05 ± 0,05	1,06 ± 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	1,04 ± 0,05	1,05 ± 0,05	1,06 ± 0,05	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	1,06 ± 0,05	1,04 ± 0,05	1,06 ± 0,05	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nồng độ creatinin trong máu thỏ ở cả 2 lô trị đều không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc ($p > 0,05$).

Kết quả xét nghiệm đại thể và vi thể gan thận: Không có sự khác biệt rõ rệt nào giữa 2 lô uống cao UP1 và lô chứng.

2. Ảnh hưởng của cao UP1 lên dòng tế bào TCD4, TCD8 trên chuột mang u phổi không tế bào nhỏ**Bảng 4. So sánh tỉ lệ tế bào TCD4 ở các lô chuột**

Lô	n	TCD4 (%)	p
Đối chứng sinh học (1)	10	55,6 ± 7,9	$p_{1-2} < 0,05$
Đối chứng ung thư (2)	10	49,3 ± 6,1	$p_{1-3} < 0,05$
UP1 (3)	10	43,5 ± 8,8	$p_{2-3} > 0,05$

Tỉ lệ các tế bào biểu hiện TCD4 thấp nhất ở lô UP1; ở lô đối chứng sinh học cao hơn lô đối chứng ung thư. Sự khác biệt giữa lô đối chứng

sinh học với các lô khác có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Sự khác biệt giữa lô UP1 và lô đối chứng ung thư không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 5. So sánh tỉ lệ tế bào TCD8 ở các lô chuột

Lô	n	T _{CD8} (%)	p
Đối chứng sinh học (1)	10	24,5 ± 8,3	$p_{1-2} > 0,05$
Đối chứng ung thư (2)	10	26,6 ± 7,4	$p_{1-3} < 0,05$
UP1 (3)	10	27,5 ± 8,9	$p_{2-3} < 0,05$

Tỉ lệ các tế bào biểu hiện TCD8 tại các lô chuột thí nghiệm đều cao hơn so với đối chứng sinh học, cao nhất ở quần thể tế bào của lô UP1 (27,5%).

IV. BÀN LUẬN

Theo nguyên tắc ngoại suy liều của Đỗ Trung Đàm, nếu coi liều dùng cho người là 1 thì tỷ lệ liều tương ứng ngoại suy sang thỏ là 3.⁶ Như vậy, với liều dùng UP1 trên người là 0,6ml/kg cân nặng (sau khi cô đặc cao theo tỷ lệ 1:3, lấy trọng lượng trung bình trên người 50kg) thì liều ngoại suy trên thỏ sẽ là 1,8ml/kg thể trọng thỏ (tương đương 3,4mg/kg). Do đó, trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao UP1 trên thỏ, 2 mức liều 3,4mg/kg (tương ứng với liều sẽ sử dụng trên lâm sàng) và 10,2mg/kg thể trọng thỏ (tương ứng với liều gấp 3 lần liều sẽ dùng trên lâm sàng) sẽ được đánh giá.

Khi đưa thuốc vào cơ thể, thuốc có thể gây độc với gan, thận, ảnh hưởng đến cấu trúc và

chức năng gan, thận. Khi tổn thương hủy hoại tế bào gan, hoạt độ enzym ALT tăng cao. Khác với ALT, đa số enzym AST khu trú trong ty thể, chỉ 1/3 enzym khu trú ở bào tương của tế bào. Khi tổn thương gan ở mức độ dưới tế bào, hoạt độ enzym AST trong ty thể được giải phóng ra ngoài. Vì vậy, trong viêm gan nói chung, hoạt độ ALT luôn tăng cao hơn AST.⁷ Kết quả định lượng hoạt độ ALT và AST trong huyết thanh thỏ ở bảng 3.1 cho thấy, thời điểm sau 4 và 8 tuần uống thuốc, hoạt độ 2 enzym này ở cả lô chứng và hai lô trị đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử. Chuyển hóa chất là một trong những chức năng quan trọng của gan. Gan có một hệ thống các enzym chuyển hóa rất phong phú cho quá trình tổng hợp và thoái hóa protid, lipid... Tổn thương gan cũng ảnh hưởng tới hàm lượng protein máu toàn phần. Kết quả nghiên cứu ở bảng 2 cho thấy cả cao UP1 liều 3,4mg/kg/ngày và 10,2mg/kg/ngày đều không ảnh hưởng

đến nồng độ albumin, bilirubin và cholesterol trong huyết thanh thỏ. Điều đó chứng tỏ cao UP1 không ảnh hưởng đến chức năng chuyển hóa protein, lipid cũng như chức năng bài tiết và chuyển hóa mật của gan.

Creatinin là thành phần đậm trong máu ổn định nhất, hầu như không thay đổi do chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào sự đào thải của thận. Kết quả ở bảng 3 cho thấy sau 4 và 8 tuần uống thuốc, ở cả 2 lô uống cao UP1 liều 3,4mg/kg/ngày và 10,2mg/kg/ngày, nồng độ creatinin trong máu thỏ không có sự thay đổi khác biệt so với lô chứng và so với trước khi uống thuốc ($p > 0,05$).

Giải phẫu đại thể và vi thể gan thận là chỉ số bắt buộc khi đánh giá độc tính bán trường diễn theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới.⁸ Xét nghiệm vi thể là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tổn thương hai cơ quan chính chịu trách nhiệm chuyển hóa và thải trừ thuốc. Trên tất cả các thử nghiệm cứu, không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan. Hình ảnh vi thể gan không có sự khác biệt giữa lô chứng và lô nghiên cứu. Hình ảnh vi thể thận bình thường ở tất cả các lô. Điều này cũng có thể lý giải vì tất cả các vị thuốc dùng trong bài thuốc nghiên cứu đều là những vị thuốc y học cổ truyền đã được sử dụng từ rất lâu đời, điều trị nhiều bệnh khác nhau. Các vị thuốc này khi sử dụng trên thực tế cũng cho thấy không gây ra những tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.

Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào là phương thức đáp ứng thứ hai bên cạnh đáp ứng miễn dịch dịch thể nhằm loại trừ kháng nguyên lạ xuất hiện trong cơ thể. Lympho bào T có nhiều phân nhóm thực hiện các chức năng khác nhau. Đó là T_H có CD4 trên bề mặt, T_S và T_C mang CD8 trên bề mặt. Trong đó, các tế bào TCD4, TCD8 là các phân nhóm gây độc với ung thư rất đặc hiệu, thông qua các cytokin

như Interleukin-2, TNF- α , hoặc có thể gây ly giải trực tiếp tế bào ung thư.⁹ Tế bào TCD4 có chức năng kích thích sự tăng trưởng và biệt hóa lympho bào B, hỗ trợ cho T_C thực hiện tốt chức năng tiêu diệt hoặc gây độc với kháng nguyên đặc hiệu. Tế bào TCD8 có tác dụng tấn công trực tiếp các tế bào nhiễm virus và các tế bào ung thư.¹⁰ Vì vậy, đánh giá ảnh hưởng của cao UP1 lên tỷ lệ các tế bào TCD4, TCD8 có thể đánh giá được phần nào tác dụng của thuốc lên đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào và giải thích được cơ chế chống ung thư của cao UP1.

Tỷ lệ tế bào TCD4 ở lô dùng UP1 không tăng sau điều trị, thấp hơn lô Đối chứng sinh học và lô Đối chứng ung thư. Tế bào ung thư là một loại kháng nguyên nội sinh, TCD4 là tế bào đặc trách việc nhận biết kháng nguyên ngoại sinh. Do vậy khi chuột được gây u sẽ không kích thích hệ miễn dịch của cơ thể sản sinh TCD4, đồng thời khối u cũng làm suy giảm chức năng miễn dịch trong cơ thể chuột mang u, làm giảm tỷ lệ tế bào TCD4 ở lô Đối chứng ung thư so với lô Đối chứng sinh học. TCD8 là tế bào đặc trách việc nhận biết và loại trừ các kháng nguyên nội sinh, trong đó có tế bào ung thư. Tỷ lệ TCD8 ở Đối chứng ung thư cao hơn lô Đối chứng sinh học có thể coi là phản ứng bảo vệ của hệ miễn dịch khi gặp kháng nguyên.

Theo y học cổ truyền, điều trị chứng nham nói chung bao gồm hai phương pháp là phù chính và khu tà. Phù chính là nâng cao sức đề kháng, khu tà là loại trừ tác nhân gây bệnh. Chứng phế nham giai đoạn cuối đa phần thuộc thực chứng trên nền hư chứng, đặc biệt khi các bệnh nhân có sử dụng hóa trị với nhiều tác dụng phụ gây suy giảm sức đề kháng, suy giảm miễn dịch của cơ thể. Vì vậy, trong điều trị nhất thiết phải chú ý phù chính bồi bản, nâng cao sức đề kháng thông qua một số biện pháp như bổ khí huyết, ích khí kiện tỳ, dưỡng âm sinh tân, kiện tỳ bổ thận...¹¹ Kết quả nghiên cứu hiện đại cho

thấy các biện pháp này có tác dụng nâng cao chức năng miễn dịch, cải thiện công năng tạo huyết của tủy xương, thúc đẩy quá trình chuyển hóa các chất, tăng cường tác dụng của thuốc kháng u, giảm các tác dụng không mong muốn của hóa trị, xạ trị. Đồng thời, đa số thuốc khu tà như thanh nhiệt giải độc, hoạt huyết hóa ứ, hành khí hóa đàm trừ thấp... đều có tác dụng tăng cường miễn dịch thông qua tăng số lượng bạch cầu lympho, tăng khả năng thực bào của bạch cầu.¹²

Theo nghiên cứu dược lý, một số hoạt chất trong thành phần hóa học của các vị thuốc trong cao UP1 như Đẳng sâm, Phục linh, Tam thất, saponin trong Miêu thảo thảo đã được chứng minh có tác dụng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư *in vitro*, *in vivo*, tăng cường miễn dịch.¹³ Nhật bản những năm gần đây đã tìm ra rất nhiều thảo dược điều trị ung thư, Tiên hạc thảo là một trong 3 loại thảo dược có tác dụng điều trị ung thư tốt. Agrimonyl lactone, tannin sterol, organic acid có trong dịch chiết Tiên hạc thảo có tác dụng ức chế tế bào ung thư, tăng số lượng bạch cầu, tăng khả năng miễn dịch của cơ thể.¹⁴ Doãn Xuân Bình và cộng sự (2008) nghiên cứu tác dụng điều trị ung thư của Saponin trong Miêu thảo thảo thấy có tăng khả năng miễn dịch của chuột trên thực nghiệm, ức chế sự tăng sinh MCF-7, giúp tiêu diệt tế bào ung thư.¹⁵

Kết quả nghiên cứu cho thấy cao UP1 không làm tăng tỉ lệ TCD4, bước đầu kích thích tăng tỉ lệ tế bào lympho TCD8. Điều này có ý nghĩa rất quan trọng vì TCD8 là thành viên đầu tiên của hệ miễn dịch tham gia vào quá trình nhận biết và tiêu diệt tế bào ung thư.

V. KẾT LUẬN

Cao UP1 liều 3,4mg/kg/ngày và liều 10,2mg/kg/ngày theo đường uống trong 8 tuần liên tục, không ảnh hưởng đến chức năng gan, thận thử thực nghiệm.

Cao UP1 làm tăng tỷ lệ tế bào lympho TCD8 trong hạch bạch huyết của chuột mang u phổi không tế bào nhỏ; không có tác dụng làm tăng tỷ lệ tế bào lympho TCD4.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. UICC/WHO. Booklet Global action Against Cancer. Updated Edition; 2005.
2. Ngô Quý Châu. *Ung thư phổi*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội; 2008: 51 - 57, 76 - 96, 200 - 218.
3. Vũ Văn Vũ. Hóa trị ung thư phổi. *Ung bướu học nội khoa*. Nhà xuất bản Y học; 2004: 224-232.
4. 陈锐深, 黎壮伟, 陈志坚. 仙鱼汤治疗中晚期非小细胞肺癌320例临床观察,第24卷 第2期; 2006: 200-201.
- Trần Nhuệ Thâm, Lê Tráng Vỹ, Trần Chí Kiên. Quan sát lâm sàng 320 bệnh nhân UTP KTBN giai đoạn giữa và cuối điều trị bằng Tiên ngư thang. *Tạp san Trung y dược học*, quyển 24 kỳ 2; 2006: 200-201.
5. 刘伟胜. 中医临床诊治, 肿瘤专科病, 人民卫生出版社; 2005: 168-224.
- Lưu Vỹ Thắng. *Trung y lâm sàng chẩn trị. Bệnh học chuyên khoa ung bướu*, Nhà xuất bản Y tế Nhân dân; 2005: 168-224.
6. Đỗ Trung Đàm. Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm. *Tạp chí Dược học*. 2001; 3, 8-9.
7. Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương. *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học; 2005.
8. World Health Organization. *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization; 2000.
9. Nguyễn Ngọc Lanh, Văn Đình Hoa. *Miễn dịch học*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội; 2006: 21 - 24.

10. Wilson EB., Livingstone AM. Cutting edge: CD4+ T cell-derived IL-2 is essential for help-dependent primary CD8+ T cell responses. *J Immunol.* 181(11). 2008; 7445-7448.
11. Vương Thụy Bình. Trung y kết hợp điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ [J], *Y dược lâm sàng Trung Hoa*, 4(23); 2003: 45-47.
12. 杨金坤. 现代中医肿瘤学, 人民卫生出版社; 2004: 13-24.
- Dương Kim Khôn. *Hiện đại trung y ung thư học*. Nhà xuất bản Y tế Nhân dân; 2004: 13-24.
13. 李佩文. 癌症中西医最新对策 [M], 中国中医药出版社; 2005: 431-447.
- Lý Bội Văn. *Cập nhật Trung tây y về ung thư*. Nhà xuất bản trung y dược Trung Quốc; 2005: 431-447.
14. 沈尔安. 仙鹤草的抗癌作用, 用药指南; 1999: 20 -21.
15. 沈尔安. Tác dụng kháng ung thư của tiên hạc thảo. *Dụng dược chỉ nam*; 1999: 20 -21.
16. 尹春萍, 樊龙昌, 张立冬等. 猫爪草皂苷抑制乳腺癌的机制研究, 医医院药理学杂志 (28); 2008: 2.
- Doãn Xuân Bình, Phan Long Xương, Trương Lập Đông. Nghiên cứu tác dụng điều trị ung thư vú của Saponin trong Miêu thảo thảo, *Tạp chí dược học trung y y viện* (28). 2008: 2.

Summary

EFFECT OF UP1 EXTRACT ON THE LIVER AND KIDNEY FUNCTION EXPERIMENTAL RABBITS AND TCD4, TCD8 RATE OF MICE BEARING NON SMALL CELL LUNG CANCER

UP1 extract from “Tien Ngu Thang” remedy has supporting effects on treating non-small cell lung cancer patients. The study aimed to evaluate the effect of UP1 extract on the rabbit’s liver and kidney function and on the TCD4 rate, TCD8 rate on mice bearing non small cell lung cancer. Method: 30 Newzealand White rabbits were divided into 3 groups: control group: 3ml/kg per day solvent (water); treatment group 1: UP1 extract 3.4mg/kg per day, treatment group 2: UP1 extract 10.2mg/kg per day. 30 Swiss mice with non-small cell lung tumors, were divided into 3 groups. Group 1: UP1 1.48g/time; Group 2: 6MP (Mercaptopurine) 0.64 mg/time. Group 3: drink solvent. Results: after 8 weeks, there was no change in liver and kidney function And no change in liver and kidney structure. UP1 extract increased TCD8, but had no effect of increasing TCD4 compared to untreated control group and group treated with 6MP ($p < 0.05$). Conclusion: UP1 extract did not change the rabbit’s liver and kidney structure and had no effect in increasing TCD4 but increased TCD8 on mice bearing non small cell lung cancer.

Keywords: UP1 extract, non-small cell lung cancer, liver and kidney function rabbits, TCD4, TCD8.