

TÁC DỤNG CHỐNG ĐÔNG CỦA VIÊN HOÀN HUYẾT PHỦ TRỰC Ứ HOÀN TRÊN THỰC NGHIỆM

Đặng Công Thái¹, Trịnh Hoài Nam¹, Nguyễn Minh Hiện²
Nguyễn Thị Thanh Loan³ và Phạm Thị Vân Anh^{3,✉}

¹Bệnh viện Y học Cổ truyền Quân đội

²Học viện Quân Y

³Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá tác dụng chống đông của viên hoàn mềm Huyết phủ trực ứ hoàn trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid ở chuột cống trắng chủng Wistar. Chuột được uống thuốc thử liều 0,72 viên/kg/ngày và thuốc chứng dương rivaroxaban liều 3 mg/kg/ngày trong 7 ngày liên tục. Hai giờ sau khi uống thuốc thử lần cuối cùng, chuột được gây mô hình đông máu bằng cách tiêm tĩnh mạch đuôi chuột lipopolysaccharid liều 3 mg/kg. Chuột cống ở các lô nghiên cứu được lấy máu vào thời điểm 4 giờ sau khi gây mô hình để đánh giá các chỉ số nghiên cứu bao gồm số lượng tiểu cầu, nồng độ fibrinogen, thời gian prothrombin (PT), thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT). Kết quả của nghiên cứu cho thấy Huyết phủ trực ứ hoàn liều 0,72 viên/kg/ngày thể hiện tác dụng chống đông thông qua việc tăng số lượng tiểu cầu và nồng độ fibrinogen, đồng thời kéo dài PT và aPTT so với lô mô hình. Như vậy, Huyết phủ trực ứ hoàn có tác dụng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid ở chuột cống trắng.

Từ khóa: huyết phủ trực ứ hoàn, chống đông, chuột cống trắng chủng Wistar.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đông máu là quá trình máu chuyển từ thể lỏng thành thể đặc do sự chuyển fibrinogen thành fibrin không hòa tan. Các sợi fibrin trùng hợp tạo thành mạng lưới giam các thành phần của máu, làm máu đông lại. Tình trạng tăng đông là dẫn đến hình thành cục máu đông không thích hợp trong vòng tuần hoàn.¹ Huyết khối là một nguyên nhân gây ra tắc mạch, nhồi máu và có thể dẫn đến tình trạng đột quỵ não hoặc nhồi máu cơ tim.² Các nhóm thuốc điều trị bệnh lý huyết khối tắc mạch bao gồm thuốc chống kết tập tiểu cầu, thuốc chống đông và thuốc tiêu fibrin.³ Hiện nay, chi phí điều trị các bệnh lý liên quan đến huyết khối tắc mạch đã

và đang là gánh nặng đối với người bệnh, gia đình và xã hội. Vì vậy, việc nghiên cứu và phát triển thuốc mới để dự phòng và điều trị huyết khối có hiệu quả và an toàn luôn luôn cần thiết. Các thuốc của Y học hiện đại đạt hiệu quả tốt trong điều trị, tuy nhiên, chi phí điều trị cao và nhiều tác dụng không mong muốn. Vì thế, xu hướng dùng các chế phẩm từ dược liệu, vừa mang lại hiệu quả, đồng thời hạn chế các tác dụng không mong muốn và giảm chi phí điều trị cho bệnh nhân.

Huyết phủ trực ứ hoàn được sản xuất bởi Viện Y học Cổ truyền Quân đội có nguồn gốc từ bài thuốc Huyết phủ trực ứ thang. Đây là bài thuốc cổ phương có nguồn gốc từ sách “Y lâm cải thác” của Vương Thanh Nhâm, một danh y Trung Quốc đời nhà Thanh để điều trị chứng huyết ứ. Bài thuốc gồm 11 vị thuốc khác nhau được sử dụng trong y học cổ truyền với tác dụng hoạt huyết, tăng cường tuần hoàn máu.

Tác giả liên hệ: Phạm Thị Vân Anh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: phamvananh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 20/10/2022

Ngày được chấp nhận: 22/11/2022

Đến nay, chưa có nghiên cứu trên thực nghiệm về tác dụng chống đông của viên hoàn Huyết phủ trực ứ hoàn trên thực nghiệm. Vì vậy, nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu “Đánh giá tác dụng chống đông của viên hoàn mềm Huyết phủ trực ứ hoàn trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid ở chuột cống trắng”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Thuốc nghiên cứu

Thuốc thử dùng trong nghiên cứu là viên hoàn mềm Huyết phủ trực ứ hoàn được sản xuất bởi Viện Y học Cổ truyền Quân đội. Mỗi hộp có 10 viên hoàn mềm. Thuốc thử đạt tiêu chuẩn cơ sở. Liều dùng và cách dùng trên người là uống 1 viên/lần, 2 lần/ngày. Một viên hoàn mềm Huyết phủ trực ứ hoàn chứa *Đương quy* 0,54g; Xuyên khung 0,26g; *Đào nhân* 0,72g; Chỉ xác 0,36g; Hồng hoa 0,54g; Cát cánh 0,26g; Sinh địa 0,54g; Cam thảo 0,18g; Xích thược 0,36g; Ngưu tất 0,54g; Sài hồ 0,18g, tá dược vừa đủ.

Thuốc chứng dương dùng trong nghiên cứu là rivaroxaban 20mg, biệt dược Xarelto® của Công ty Bayer Health Care Pharmaceuticals. Thuốc thử/chứng dương được hòa tan hoàn toàn trong nước cất trước khi cho động vật thực nghiệm uống bằng dụng cụ uống thuốc chuyên dụng. Hòa tan hoàn toàn 1 viên thuốc thử vào với nước đến vừa đủ 14ml để được Huyết phủ trực ứ hoàn liều 0,72 viên/kg/ngày. Một viên thuốc chứng dương Xarelto® được hòa tan trong nước đến vừa đủ 67ml. Chuột cống trắng được uống thuốc thử/chứng dương ngay sau khi pha thuốc với thể tích 1 ml/100 g/ngày.

Máy móc và hóa chất phục vụ nghiên cứu

Lipopolysaccharides from *Escherichia coli* O55:B5 L2880-25MG của Sigma-Aldrich.

Thromborel® S (bao gồm thromboplastin và calci) của hãng Siemens, Đức được nhập khẩu

bởi Công ty TNHH Sysmex Việt Nam; Dade® Actin® FSL Activated PTT Reagent (bao gồm phospholipid) của hãng Siemens, Đức được nhập khẩu bởi Công ty TNHH Sysmex Việt Nam; Dung dịch calci clorid nồng độ 0,025 mol/L của hãng Siemens, Đức được nhập khẩu bởi Công ty TNHH Sysmex Việt Nam. Các chỉ số được định lượng trên máy xét nghiệm đông máu bán tự động Sysmex CA-50 sản xuất tại Nhật Bản.

Các dung dịch xét nghiệm máu của hãng Horiba Medical, định lượng trên máy phân tích huyết học ABX Micros 60 ES của hãng Horiba Medical (Pháp).

Động vật thực nghiệm

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả 2 giới, khoẻ mạnh, trọng lượng 180g - 220g. Chuột được nuôi 7 ngày trong phòng chăn nuôi trong điều kiện nhiệt độ duy trì $25 \pm 1^\circ\text{C}$, độ ẩm không khí và ánh sáng thích hợp. Chuột được uống nước tự do theo nhu cầu.

2. Phương pháp

Nghiên cứu tác dụng chống đông của viên hoàn mềm Huyết phủ trực ứ hoàn trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid ở chuột cống trắng. Tình trạng đông máu của chuột được gây ra bằng cách tiêm tĩnh mạch đuôi chuột dung dịch lipopolysaccharid với liều 3 mg/kg, tiêm chậm trong 3 phút.^{4,5}

Chuột cống trắng được chia thành 4 lô, mỗi lô 10 con gồm 5 con đực và 5 con cái.

- Lô 1 (chứng sinh học, n = 10): uống nước cất + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột nước muối sinh lý với thể tích 1,0 ml/kg.

- Lô 2 (mô hình, n = 10): uống nước cất + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột lipopolysaccharid liều 3 mg/kg.

- Lô 3 (chứng dương, n = 10): uống rivaroxaban liều 3 mg/kg trong 7 ngày + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột lipopolysaccharid liều 3 mg/kg.

- Lô 4 (n = 10): uống hoàn mềm Huyết phủ trực ứ hoàn liều 0,72 viên/kg/ngày trong 7 ngày + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột lipopolysaccharid liều 3 mg/kg.

Chuột cống trắng được uống thuốc thử Huyết phủ trực ứ hoàn liên tục trong 7 ngày trước khi tiêm lipopolysaccharid để gây tình trạng đông máu. Tại ngày thứ 7 của nghiên cứu, hai giờ sau khi uống nước cất/thuốc thử lần cuối, chuột cống lô 1 được tiêm tĩnh mạch đuôi nước muối sinh lý. Chuột cống lô 2, 3, 4 được tiêm tĩnh mạch đuôi dung dịch lipopolysaccharid với liều 3 mg/kg, tiêm chậm trong 3 phút để gây đông máu.

Chuột cống ở tất cả các lô nghiên cứu được lấy máu vào thời điểm 4 giờ sau khi tiêm lipopolysaccharid để đánh giá các chỉ số nghiên cứu gồm: số lượng tiểu cầu; thời gian prothrombin (PT), tỷ lệ prothrombin (PT%), PT-INR; thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT), aPTT_{bệnh-chứng} và nồng độ fibrinogen.

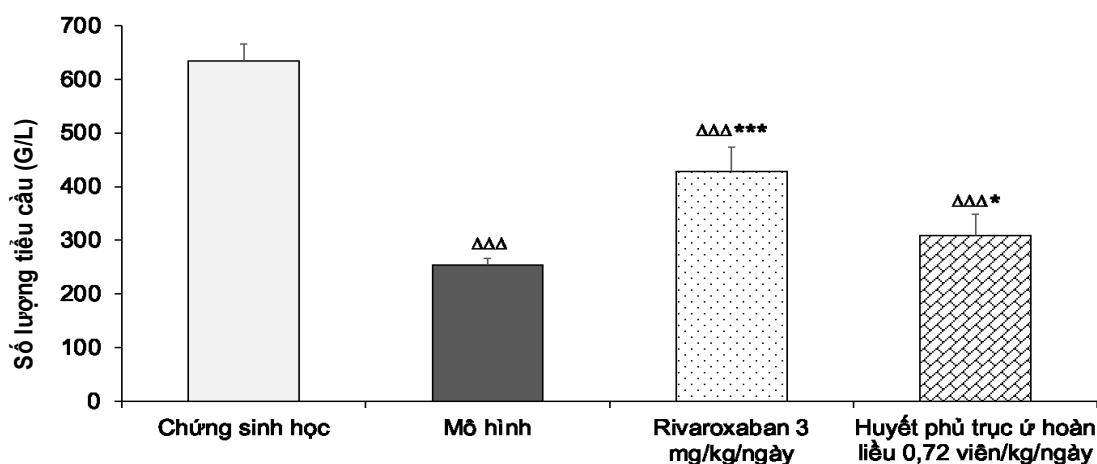
Các chỉ số nghiên cứu được so sánh giữa các lô.

Xử lý số liệu

Phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng SigmaPlot 12.0 (SYSTAT Software Inc, Richmond, CA, USA). Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình \pm SD. Sự khác biệt giữa các nhóm được đánh giá bằng phương pháp phân tích phương sai một yếu tố (ONE WAY ANOVA) sau đó sử dụng test hậu kiểm Student-Newman-Keuls để so sánh từng cặp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

Tác dụng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid trên chuột cống trắng được đánh giá thông qua các chỉ số bao gồm số lượng tiểu cầu, nồng độ fibrinogen, thời gian prothrombin (PT), thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) của các chuột nghiên cứu.



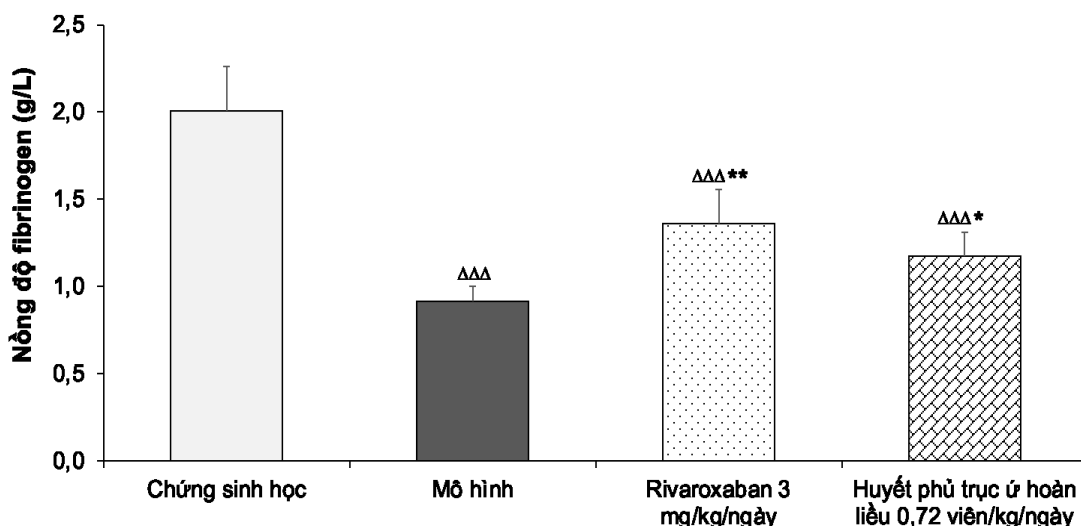
Khác biệt so với lô chứng sinh học: $\Delta p < 0,05$; $\Delta\Delta p < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta p < 0,001$

Khác biệt so với lô mô hình: $*p < 0,05$; $**p < 0,01$; $***p < 0,001$

Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của viên hoàn mềm Huyết phủ trực ứ hoàn đến số lượng tiểu cầu

Kết quả biểu đồ 1 cho thấy: Số lượng tiểu cầu của chuột ở cả 3 lô tiêm lipopolysaccharid với liều 3 mg/kg đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$). Rivaroxaban liều 3 mg/kg làm tăng rõ rệt số lượng tiểu cầu

so với lô mô hình ($p < 0,001$). Số lượng tiểu cầu của chuột ở lô uống Huyết phủ trực ứ hoàn liều 0,72 viên/kg/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).



Khác biệt so với lô chứng sinh học: $\Delta p < 0,05$; $\Delta\Delta p < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta p < 0,001$

Khác biệt so với lô mô hình: $*p < 0,05$; $**p < 0,01$; $***p < 0,001$

Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của viên hoàn mềm Huyết phủ trực ứ hoàn đến nồng độ fibrinogen

Kết quả ở biểu đồ 2 cho thấy: nồng độ fibrinogen của chuột ở cả 3 lô tiêm lipopolysaccharid với liều 3 mg/kg giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$). Rivaroxaban liều 3 mg/kg làm tăng rõ rệt nồng độ fibrinogen

so với lô mô hình ($p < 0,01$). Nồng độ fibrinogen của chuột ở lô uống Huyết phủ trực ứ hoàn liều 0,72 viên/kg/ngày tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

Bảng 1. Ảnh hưởng của viên hoàn mềm Huyết phủ trực ứ hoàn đến thời gian prothrombin

Lô nghiên cứu	PT (giây)	PT%	PT-INR
Lô 1: Chứng sinh học	11,65 ± 1,84	108,77 ± 39,87	1,00 ± 0,16
Lô 2: Mô hình	17,78 ± 3,06 $\Delta\Delta\Delta$	51,06 ± 11,23 $\Delta\Delta\Delta$	1,53 ± 0,26 $\Delta\Delta\Delta$
Lô 3: Rivaroxaban 3 mg/kg/ngày	22,00 ± 3,22 $\Delta\Delta\Delta$ **	38,24 ± 7,93 $\Delta\Delta\Delta$ **	1,90 ± 0,28 $\Delta\Delta\Delta$ **
Lô 4: Huyết phủ trực ứ hoàn 0,72 viên/kg/ngày	20,77 ± 3,12 $\Delta\Delta\Delta$ *	40,77 ± 7,08 $\Delta\Delta\Delta$ *	1,79 ± 0,27 $\Delta\Delta\Delta$ *

Khác biệt so với lô chứng sinh học: $\Delta p < 0,05$; $\Delta\Delta p < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta p < 0,001$

Khác biệt so với lô mô hình: $*p < 0,05$; $**p < 0,01$; $***p < 0,001$

Kết quả ở bảng 1 cho thấy: Chuột của lô tiêm lipopolysaccharid liều 3 mg/kg có PT kéo dài, PT-INR tăng và PT% giảm so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Rivaroxaban liều 3 mg/kg kéo dài PT, tăng PT-

INR và giảm PT% so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Huyết phủ trực ứ hoàn liều 0,72 viên/kg/ngày kéo dài PT, tăng PT-INR và giảm PT% so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 2. Ảnh hưởng của viên hoàn mềm Huyết phủ trực ứ hoàn đến thời gian thromboplastin từng phân hoạt hóa

Lô nghiên cứu	aPTT (giây)	aPTT _{bệnh-chứng}
Lô 1: Chứng sinh học	25,63 ± 3,61	0,95 ± 0,14
Lô 2: Mô hình	30,84 ± 2,59 ^{ΔΔ}	1,14 ± 0,10 ^{ΔΔ}
Lô 3: Rivaroxaban 3 mg/kg/ngày	35,62 ± 3,29 ^{ΔΔΔ**}	1,32 ± 0,12 ^{ΔΔΔ**}
Lô 4: Huyết phủ trực ứ hoàn liều 0,72 viên/kg/ngày	34,88 ± 5,02 ^{ΔΔΔ*}	1,29 ± 0,19 ^{ΔΔΔ*}

Khác biệt so với lô chứng sinh học: ^Δp < 0,05; ^{ΔΔ}p < 0,01; ^{ΔΔΔ}p < 0,001

Khác biệt so với lô mô hình: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001

Kết quả ở bảng 2 cho thấy: Chuột của lô tiêm lipopolysaccharid liều 3 mg/kg có aPTT kéo dài và aPTT_{bệnh-chứng} tăng so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,01). Rivaroxaban liều 3 mg/kg làm kéo dài aPTT và tăng aPTT_{bệnh-chứng} so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,01). Huyết phủ trực ứ hoàn liều 0,72 viên/kg/ngày kéo dài aPTT và tăng aPTT_{bệnh-chứng} có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (p < 0,05).

IV. BÀN LUẬN

Trong các nghiên cứu trên thế giới, lipopolysaccharid thường được dùng để gây tình trạng tăng đông trên động vật thực nghiệm. Lipopolysaccharid gây đông máu thông qua con đường đông máu ngoại sinh và nội sinh, tiêu thụ nguyên liệu của cả hai con đường, dẫn đến kéo dài cả PT cũng như aPTT đồng thời tiêu thụ tiểu cầu và fibrinogen cho quá trình ngưng tập tiểu cầu và tạo cục máu đông. Hơn nữa lipopolysaccharid còn kích hoạt hệ thống tiêu sợi huyết làm tiêu hủy cả fibrinogen.^{4,6} Vì vậy, lipopolysaccharid sẽ gây giảm số lượng tiểu cầu và nồng độ fibrinogen, đồng thời kéo dài PT và aPTT trên chuột cống trắng. Kết quả nghiên cứu này cho thấy số lượng tiểu cầu, nồng độ fibrinogen của lô mô hình giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học, đồng thời các chỉ số

PT, aPTT ở mô hình kéo dài có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học. Như vậy, nghiên cứu đã gây thành công mô hình tăng đông máu bằng lipopolysaccharid trên chuột cống trắng. Rivaroxaban là thuốc ức chế trực tiếp yếu tố X_a, được dùng trên lâm sàng trước khi bệnh nhân tiến hành phẫu thuật để dự phòng huyết khối.³ Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, số lượng tiểu cầu và nồng độ fibrinogen ở lô uống rivaroxaban tăng cao rõ rệt so với lô mô hình, tuy nhiên, vẫn giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học. Ngoài ra, rivaroxaban kéo dài rõ rệt PT và aPTT so với lô mô hình. Như vậy, rivaroxaban có tác dụng dự phòng huyết khối trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid. Kết quả này tương tự với kết quả thu được trong nghiên cứu của Elisabeth Perzborn.⁷

Huyết phủ trực ứ hoàn được sản xuất bởi Viện Y học Cổ truyền Quân đội có nguồn gốc từ bài thuốc Huyết phủ trực ứ thang. Kết quả nghiên cứu cho thấy viên hoàn mềm Huyết phủ trực ứ hoàn liều 0,72 viên/kg/ngày có tác dụng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid trên chuột cống trắng thể hiện qua việc làm tăng số lượng tiểu cầu và nồng độ fibrinogen, đồng thời kéo dài PT, aPTT so với lô mô hình. Theo Y học cổ truyền, viên hoàn mềm Huyết phủ trực ứ hoàn có tác dụng

hoạt huyết, trực ứ, sinh tân. Tuy nhiên, đến nay chưa có nghiên cứu đánh giá tác dụng trên quá trình đông máu của viên hoàn Huyết phủ trực ứ hoàn cũng như bài thuốc Huyết phủ trực ứ thang trên thực nghiệm. Kết quả của nghiên cứu này là cơ sở để tiếp tục phát triển sản phẩm trên pha lâm sàng. Tác dụng của Huyết phủ trực ứ hoàn có thể do tác dụng chống đông của một số vị thuốc trong bài thuốc này. S. H. Song và cộng sự đã chỉ ra rằng phthalid được chiết xuất từ đương quy liều 1, 2, 4 g/kg/ngày kéo dài thời gian thrombin, PT và aPTT.⁸ Kết quả nghiên cứu vào năm 2020 của Jun Li và cộng sự đã chỉ ra rằng xuyên khung liều 463 µg/ml có tác dụng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng phenylhydrazin trên cá ngựa vằn (zebrafish).² Gần đây, có nhiều nghiên cứu đề cập đến tác dụng của hồng hoa trên đông máu. Theo Dong Yao và cộng sự cao chiết hồng hoa nồng độ 0,7 g/ml và 0,5 g/ml có tác dụng chống đông trên *in vitro* thông qua việc kéo dài rõ rệt PT, aPTT và thời gian thrombin.⁸ Một nghiên cứu khác được thực hiện vào năm 2018 của Kai-Hong Wang cũng đã chỉ ra rằng hồng hoa dùng đường tiêm kéo dài aPTT. Tác giả cho rằng hồng hoa có thể tác dụng lên con đường đông máu nội sinh.⁹ Như vậy, hồng hoa là dược liệu góp phần vào tác dụng chống đông của Huyết phủ trực ứ hoàn. Ngoài ra, ngưu tất liều 200 mg/ml cũng thể hiện tác dụng chống đông thông qua kéo dài thời gian thrombin trên *in vitro*.¹¹ Như vậy, viên hoàn Huyết phủ trực ứ hoàn có tác dụng chống đông có thể được giải thích bởi tác dụng chống đông của một số vị thuốc trong bài thuốc này.

V. KẾT LUẬN

Kết quả của nghiên cứu cho thấy viên hoàn mềm Huyết phủ trực ứ hoàn liều 0,72 viên/kg/ngày có tác dụng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid trên chuột cống trắng thông qua việc tăng số lượng tiểu

cầu và nồng độ fibrinogen, đồng thời kéo dài PT và aPTT so với lô mô hình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Huyết học-Truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội. *Bài giảng Huyết học-Truyền máu sau đại học*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội; 2006:247.
2. Jun Li, Hao Liu, Zhenzhong Yang, et al. Synergistic Effects of Cryptotanshinone and Senkyunolide I in Guanxinling Tablet Against Endogenous Thrombus Formation in Zebrafish. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:622-787.
3. Bộ môn Dược lý Trường Đại Học Y Hà Nội. *Dược lý học lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội;2012:499-518.
4. Wang B, Wu SM, Wang T, et al. Pre-treatment with bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibits systemic intravascular coagulation and attenuates organ dysfunction in lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation rat model. *Chinese Medical Journal*. 2012;125(10):1753-4759.
5. Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Thị Thanh Loan, Mai Phương Thanh, và cs. Tác dụng trên quá trình đông máu và tiêu fibrin của viên nang TD-HK01 trên thực nghiệm. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2018;115(6):80-89.
6. Nicola Semeraro, Concetta T Ammollo, Fabrizio Semeraro. Sepsis-Associated Disseminated Thromboembolic Disease. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2010;2(3):e2010024-42.
7. Elisabeth Perzborn, Claudia Hirth-Dietrich, Elke Fischer. Rivaroxaban Has Protective Effects in a Model of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) in Rats. *Blood*. 2007;110:935.
8. S H Song X Xu, B Yu, et al. Effects of Angelica sinensis total phthalide on promoting blood circulation and removing

blood stasis. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. 2012;43(5):952-956.

9. Dong Yao, Zheng Wang, Li Miao, et al. Effects of extracts and isolated compounds from safflower on some index of promoting blood circulation and regulating menstruation. *J Ethnopharmacol*. 2016;15(191):264-272.

10. Kai-Hong Wang, Shi-Fei Li, Yi Zhao,

et al. In Vitro Anticoagulant Activity and Active Components of Safflower Injection. *Molecules*. 2018;23:170.

11. Jiaoyang Luo, Dan Yana, Da Zhang, et al. Substitutes for endangered medicinal animal horns and shells exposed by antithrombotic and anticoagulation effects. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011;136:210-216.

Summary

ANTICOAGULANT EFFECT OF HUYET PHU TRUC U HOAN IN EXPERIMENTAL ANIMALS

The current study designed to investigate the anticoagulant effect of Huyet phu truc u hoan in lipopolysaccharide-induced coagulation *Wistar* rat model. The drug test (0.72 pill/kg per day) and rivaroxaban (3 mg/kg/per day) were orally administered for 7 days before lipopolysaccharide injection. Then, the lipopolysaccharide at the dose of 3 mg/kg was injected via the tail vein in the treatment groups. Blood was withdrawn 4 hours after lipopolysaccharide administration. Platelet count, plasma fibrinogen, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT) were measured. The results obtained that pretreatment with Huyet phu truc u hoan increased platelet count and fibrinogen concentration. Huyet phu truc u hoan also prolonged PT and aPTT when compared to the normal control group. In conclusion, the present study demonstrated that Huyet phu truc u hoan exerted the anticoagulant effect in lipopolysaccharide-induced coagulation *Wistar* rat model.

Keywords: huyet phu truc u hoan, anticoagulant effect, *Wistar* rat.