

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG GIẢM HO, LONG ĐỜM CỦA CAO LÔNG HO P/H TRÊN THỰC NGHIỆM

Vũ Văn Tiến¹, Phạm Thị Vân Anh², Nguyễn Thị Thu Hà¹ và Đinh Thị Thu Hằng^{2,✉}

¹Bệnh viện Đa khoa Nông Nghiệp

²Trường Đại học Y Hà Nội

Mục tiêu nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá độc tính cấp và tác dụng giảm ho, long đờm của Cao lông Ho P/H trên thực nghiệm. Phương pháp nghiên cứu độc tính cấp được tiến hành trên chuột nhắt trắng, theo dõi tình trạng chung, số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ và cho đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc thử. Tác dụng giảm ho của Cao lông Ho P/H được đánh giá trên mô hình gây ho bằng amoniac trên chuột nhắt trắng. Tác dụng long đờm của Cao lông Ho P/H được đánh giá dựa trên nồng độ phenol đỏ của dịch rửa khí quản chuột nhắt trắng. Kết quả nghiên cứu cho thấy chưa xác định được LD50 của Cao lông Ho P/H theo đường uống trên chuột nhắt trắng. Cao lông Ho P/H cả 2 liều 14,4 mL/kg và 43,2 mL/kg có tác dụng kéo dài thời gian tiêm tàng xuất hiện cơn ho, giảm số cơn ho và khả năng ức chế cơn ho rõ rệt; đồng thời cả 2 liều đều làm tăng nồng độ phenol đỏ trong dịch rửa khí quản so với lô đối chứng. Kết luận: Cao lông Ho P/H là thuốc thử nguồn gốc từ dược liệu có tính an toàn cao và thể hiện tác dụng giảm ho, long đờm rõ rệt trên thực nghiệm.

Từ khóa: Cao lông Ho P/H, độc tính cấp, giảm ho, long đờm.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ho là một triệu chứng thường gặp khiến người bệnh đến các cơ sở chăm sóc sức khỏe ban đầu và chuyên sâu để chẩn đoán nguyên nhân và điều trị. Mặc dù ho là phản xạ bảo vệ quan trọng của đường hô hấp, tuy nhiên, đối với ho kéo dài, ho làm ảnh hưởng nhiều đến sinh hoạt hàng ngày thì nên được thăm khám và điều trị sớm.¹ Tình trạng ho kèm theo đờm là triệu chứng phổ biến của các bệnh đường hô hấp. Khi lượng đờm tăng lên có thể gây kích ứng niêm mạc đường hô hấp và dẫn đến ho. Trong một số trường hợp, đờm nhiều có thể gây khó thở và tắc nghẽn.² Cho đến nay, tỷ lệ mắc các bệnh lý đường hô hấp đang ngày càng tăng cao. Trên thế giới, tính đến năm 2017, có khoảng 545 triệu người mắc các bệnh lý đường

hô hấp mạn tính (chiếm 7,4% dân số thế giới), trong đó có 3,9 triệu người tử vong do các bệnh lý này.³

Bên cạnh các thuốc giảm ho, long đờm có nguồn gốc tổng hợp thường được dùng trên lâm sàng, các thuốc có nguồn gốc tự nhiên cũng được sử dụng nhiều theo kinh nghiệm dân gian cho thấy hiệu quả cao, tuy nhiên, chúng chưa được nghiên cứu một cách hệ thống để chứng minh tác dụng. Vì vậy, việc tìm kiếm và nghiên cứu những thuốc có tác dụng giảm ho, long đờm từ nguồn dược liệu với hiệu quả cao, ít độc tính, chi phí thấp là một vấn đề cấp thiết có giá trị khoa học và thực tiễn.⁴

Cao lông Ho P/H là một chế phẩm gồm có các thành phần chính là Bách bộ (*Extractum radices stemonae tuberosae*), Cát cánh (*Radix Platycodi grandiflori*), Mạch môn (*Radix Ophiopogonis japonici*), Trần bì (*Pericarpium Citri reticulatae*), Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*), Bối mẫu (*Bulbus Fritillariae*), Bạch quả (*Semen Ginkgo*), Hạnh

Tác giả liên hệ: Đinh Thị Thu Hằng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dinhthuhang@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 02/03/2023

Ngày được chấp nhận: 27/03/2023

nhân (*Semen Armeniaca*) và Tô tử (*Fructus Perillae frutescensis*). Hiệu quả giảm ho và long đờm khi dùng riêng rẽ các dược liệu này đã được chứng minh trong nhiều y văn; tuy nhiên, cho đến nay chưa có công trình nghiên cứu đánh giá về độc tính và tác dụng khi phối hợp các vị dược liệu này trên thế giới cũng như ở Việt Nam.^{5,6} Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá độc tính cấp và tác dụng giảm ho, long đờm của cao lỏng Ho P/H trên chuột nhắt trắng thực nghiệm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Sản phẩm nghiên cứu

Cao lỏng Ho P/H được sản xuất bởi Công ty TNHH Đông Dược Phúc Hưng. Thuốc thử đạt tiêu chuẩn cơ sở. Dạng bào chế: cao lỏng, màu nâu sẫm. Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ x 100ml. Ngày sản xuất: 16/12/2021.

Thành phần công thức Cao lỏng Ho P/H: Mỗi lọ 100 ml cao lỏng (1:2) được chiết xuất từ dược liệu đã qua chế biến chứa 2g Cao đặc Bách bộ (*Extractum radices stemonae tuberosae*) (tương đương với 15g dược liệu), 10g Cát cánh (*Radix Platycodi grandiflori*), 8g Mạch môn (*Radix Ophiopogonis japonici*), 6g Trần bì (*Pericarpium Citri reticulatae*), 4g Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*), 4g Bối mẫu (*Bulbus Fritillariae*), 4g Bạch quả (*Semen Ginkgo*), 4g Hạnh nhân (*Semen Armeniaca*), 8g Tô tử (*Fructus Perillae frutescensis*). Tá dược: Tinh dầu bạc hà, natri benzoat, đường kính, ethanol 96%, nước tinh khiết, vừa đủ 100mL.

Chỉ định: Bỏ phổi, tiêu đờm. Trị các chứng ho gió, ho lâu ngày, rát cổ, viêm họng, viêm phế quản. Cách dùng, liều dùng dự kiến trên người: Uống thuốc sau bữa ăn; trẻ em dưới 6 tuổi: mỗi lần 10mL, ngày uống 3 lần; trẻ từ 6 - 14 tuổi: mỗi lần 20mL, ngày uống 2 lần; trẻ từ 14 tuổi trở lên và người lớn: mỗi lần 20mL, ngày uống 3 lần.

Liều của thuốc thử dùng trên động vật nghiên cứu được quy từ liều dùng dự kiến trên người (60 mL/ngày).

Thuốc và hóa chất nghiên cứu

Codein phosphat: dạng bột do Công ty Cổ phần Dược Trung ương Mediplantex cung cấp. Dung dịch amoniac 25%: sản phẩm của công ty Xilong, Trung Quốc, CAS 1336-21-6. Ambroxol dạng viên nén, biệt dược Ambroxol Boston, hàm lượng 30 mg do Công ty cổ phần Dược phẩm Boston Việt Nam sản xuất. Phenol đỏ: dạng bột, sản phẩm của Xilong Scientific Co., Ltd, Trung Quốc. Số đăng ký (CAS): 143-74-8.

Dụng cụ, máy móc phục vụ nghiên cứu

Cân phân tích Model 321LX typ 2200C, hãng Precisa của Thụy Sĩ, số seri: 327-9454-002. Bình thủy tinh chuyên dụng dung tích 1,5L. Máy đo quang phổ SmartSpecTM plus Spectrophotometer của hãng BIO-RAD (Mỹ), số seri 273 BR05679. Máy ly tâm Hettich EBA20 với tốc độ ly tâm tối đa 6000 vòng/phút, sản xuất tại Andreas Hettich GmbH & Co. KG, 78532 Tuttlingen, Đức. Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001g. Đồng hồ bấm giây. Kim đầu tù cho chuột uống, cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1mL.

Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, thuần chủng, cả 2 giống, trọng lượng $20 \pm 2g$ do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi trong điều kiện đầy đủ thức ăn và nước uống tại phòng thí nghiệm Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội từ 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

2. Phương pháp

Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại phòng thực nghiệm Bộ môn Dược lý, trường Đại học Y Hà Nội. Xét nghiệm đo mật độ quang được thực hiện tại Bộ môn Sinh lý bệnh – Miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội.

Nghiên cứu độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ đường uống của Cao lỏng Ho P/H trên chuột nhắt trắng theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới.^{7,8}

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm.

Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống Cao lỏng Ho P/H với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị để xác định LD₅₀ của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống Cao lỏng Ho P/H.

Nghiên cứu tác dụng giảm ho

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (đối chứng): Uống nước cất, thể tích uống 0,2 mL/10g chuột.

- Lô 2 (codein phosphat): Uống codein phosphat liều 30 mg/kg, thể tích uống 0,2 mL/10g chuột.

- Lô 3 (Cao lỏng Ho P/H liều thấp): Uống Cao lỏng Ho P/H liều 14,4 mL/kg (tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng là 60 mL/ngày, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt là 12), thể tích uống 0,2 mL/10g chuột.

- Lô 4 (Cao lỏng Ho P/H liều cao): Uống Cao lỏng Ho P/H liều 43,2 mL/kg (gấp 3 lần liều tương đương dự kiến trên lâm sàng), thể tích uống 0,2 mL/10g chuột.

Chuột được uống Cao lỏng Ho P/H liên

tục trong 3 ngày vào các buổi sáng. Vào ngày thứ 3 sau khi uống Cao lỏng Ho P/H 1 giờ, tiến hành gây ho cho cả 4 lô chuột bằng dung dịch amoniac liều 0,5 mL/bình thủy tinh chuyên dụng. Đặt mỗi chuột vào 1 bình, đếm số cơn ho trong mỗi một phút cho đến hết phút thứ 5. Cơn ho được xác định khi chuột há miệng đi kèm với có tiếng ho, co thắt các cơ ở ngực, ở bụng và giật thân trước.

Các chỉ số nghiên cứu gồm có:

- Thời gian tiềm tàng (t) là thời gian tính từ khi thả chuột vào bình đến khi chuột xuất hiện cơn ho đầu tiên.

- Số cơn ho trong 5 phút.

- Phần trăm ức chế số cơn ho được tính theo công thức:

$$\% \text{ ức chế} = (C_0 - C_t) / C_0 \times 100\%$$

Trong đó: C₀: số cơn ho ở lô 1 (đối chứng);
C_t: số cơn ho ở lô dùng thuốc

Nghiên cứu tác dụng long đờm

Nghiên cứu tác dụng long đờm của thuốc thử được áp dụng theo phương pháp của Yu P và cộng sự.²

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (lô đối chứng): uống nước cất với thể tích 0,2 mL/10g

- Lô 2 (chứng dương): uống ambroxol liều 250 mg/kg/ngày với thể tích 0,2 mL/10g.

- Lô 3 (Cao lỏng Ho P/H liều thấp): uống Cao lỏng Ho P/H liều 14,4 mL/kg/ngày (liều tương đương với liều dự kiến dùng trên lâm sàng với hệ số quy đổi trên chuột nhắt là 12) với thể tích 0,2 mL/10g.

- Lô 4 (Cao lỏng Ho P/H liều cao): uống Cao lỏng Ho P/H liều 43,2 mL/kg/ngày (gấp 3 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng) với thể tích 0,2 mL/10g.

Cho chuột uống nước cất và thuốc thử với liều như trên liên tục trong 3 ngày. Vào ngày thứ 3, sau uống thuốc 1 giờ, tiêm màng bụng cho tất cả các chuột dung dịch phenol đỏ 5% với liều 0,1 mL/10g chuột.

30 phút sau khi tiêm phenol đỏ, giết chuột, bóc lộ khí quản và luồn vào khí quản một kim tù. Rửa khí quản bằng 0,8mL dung dịch NaHCO₃ 5%, ly tâm dịch rửa 2500 vòng trong 5 phút, lấy dịch trong và đo độ hấp thụ quang ở bước sóng 546nm.

Độ hấp thụ quang (OD) của dung dịch tương ứng với lượng phenol đỏ tiết ra trong dịch tiết khí quản chuột càng nhiều (độ hấp thụ quang càng lớn) thì khả năng long đờm càng tốt. So sánh độ hấp thụ quang và nồng độ phenol đỏ trung bình của các lô dùng thuốc so với lô đối chứng và lô chứng dương.

Xử lý số liệu

Các số liệu được thu thập và xử lý trong Excel 2016 bằng phương pháp thống kê y sinh học T test-Student. Kết quả được trình bày dưới dạng $X \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

III. KẾT QUẢ

1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của Cao lỏng Ho P/H

Chuột nhắt trắng được uống Cao lỏng Ho P/H từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 0,25 mL/10g, 4 lần trong 24 giờ dung dịch đậm đặc, theo dõi thấy các liều Cao lỏng Ho P/H không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc thử.

Kết quả được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của Cao lỏng Ho P/H

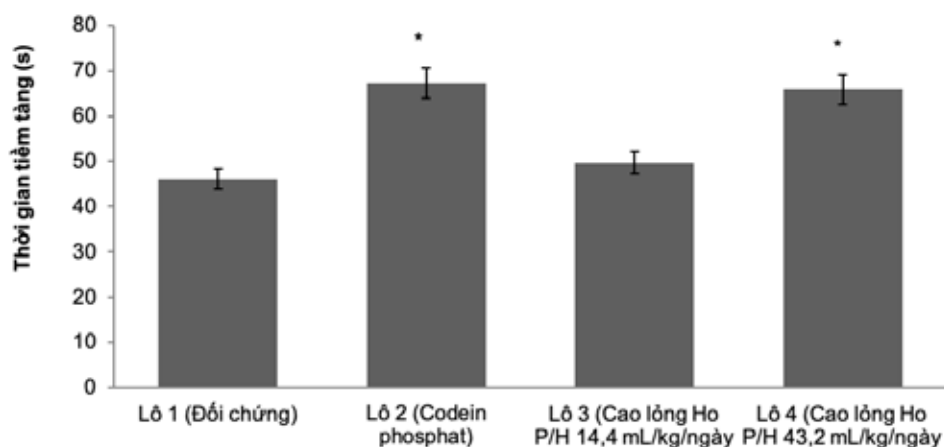
Lô chuột	n	Liều (mL thuốc thử/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	50	0	Không
Lô 2	10	75	0	Không
Lô 3	10	100	0	Không

Kết quả bảng 1 cho thấy: các lô chuột uống Cao lỏng Ho P/H liều từ 50 mL/kg đến liều tối đa 100 mL/kg không có biểu hiện độc tính cấp.

Từ bảng 1 tính được liều dung nạp tối đa

(Luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của Cao lỏng Ho P/H là: 100 mL/kg.

Kết quả nghiên cứu giảm ho của Cao lỏng Ho P/H.



Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Cao lỏng Ho P/H lên thời gian tiềm tàng xuất hiện cơn ho gây ra do amoniac trên chuột nhắt trắng

*Chú thích: *, **, ***: Khác biệt so với lô đối chứng với $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$*

Δ , $\Delta\Delta$, $\Delta\Delta\Delta$: khác biệt so với lô 2 (codein phosphat) với $p < 0,05$; $p < 0,01$ và $p < 0,001$

Codein phosphat làm tăng có ý nghĩa thống kê thời gian tiềm tàng xuất hiện cơn ho trên chuột nhắt trắng gây ra do amoniac so với lô đối chứng với $p < 0,05$.

Cao lỏng Ho P/H liều 14,4 mL/kg/ngày có xu hướng làm kéo dài thời gian tiềm tàng xuất hiện cơn ho trên chuột nhắt trắng gây ra do amoniac so với lô đối chứng; tuy nhiên sự khác biệt chưa

có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Cao lỏng Ho P/H liều 43,2 mL/kg/ngày làm tăng có ý nghĩa thống kê thời gian tiềm tàng xuất hiện cơn ho trên chuột nhắt trắng gây ra do amoniac so với lô đối chứng ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh thời gian tiềm tàng ở lô dùng Cao lỏng Ho P/H với lô dùng codein phosphat ($p > 0,05$).

Bảng 2. Ảnh hưởng của Cao lỏng Ho P/H lên số cơn ho trong 5 phút của chuột nhắt trắng gây ra ho bằng amoniac

Lô chuột	n	Số cơn ho trong 5 phút	% ức chế
Lô 1 (Đối chứng)	10	27,80 ± 9,15	-
Lô 2 (Codein phosphat 30 mg/kg)	10	19,10 ± 9,01*	31,29
Lô 3 (Cao lỏng Ho P/H liều 14,4 mL/kg/ngày)	10	20,70 ± 5,40*	25,54
Lô 4 (Cao lỏng Ho P/H liều 43,2 mL/kg/ngày)	10	19,40 ± 6,74*	30,22

*Chú thích: *, **, ***: khác biệt so với lô 1 (đối chứng) với $p < 0,05$; $p < 0,01$ và $p < 0,001$*

Δ , $\Delta\Delta$, $\Delta\Delta\Delta$: khác biệt so với lô 2 (codein phosphat) với $p < 0,05$; $p < 0,01$ và $p < 0,001$

Codein phosphat làm giảm có ý nghĩa thống kê số cơn ho trong 5 phút so với lô đối chứng với $p < 0,05$

Cao lỏng Ho P/H cả 2 mức liều 14,4 mL/kg/ngày và liều 43,2 mL/kg/ngày đều làm giảm có ý nghĩa thống kê số cơn ho trong 5 phút so với

lô đối chứng ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh số cơn ho trong 5 phút ở lô dùng Cao lỏng Ho P/H với lô dùng codein phosphat ($p > 0,05$).

Codein phosphat và Cao lỏng Ho P/H ở cả 2

mức liều 14,4 mL/kg/ngày và 43,2 mL/kg/ngày đều thể hiện rõ rệt khả năng ức chế cơn ho (trong khoảng 25% - 32%).

2. Kết quả nghiên cứu long đờm của Cao lỏng Ho P/H

Bảng 3. Ảnh hưởng của Cao lỏng Ho P/H lên độ hấp thụ quang và nồng độ phenol đổ tiết ra ở khí quản trên chuột nhắt trắng

Lô nghiên cứu	Độ hấp thụ quang OD (546nm)	Phenol đổ ($\mu\text{g/mL}$)
Lô 1 (Đối chứng)	1,323 \pm 0,018	0,387 \pm 0,124
Lô 2 (Ambroxol 250 mg/kg)	1,352 \pm 0,027*	0,585 \pm 0,191*
Lô 3 (Cao lỏng Ho P/H liều 14,4 mL/kg/ngày)	1,343 \pm 0,024*	0,527 \pm 0,168*
Lô 4 (Cao lỏng Ho P/H liều 43,2 mL/kg/ngày)	1,348 \pm 0,031*	0,558 \pm 0,215*

Chú thích: *: Khác biệt so với lô 1 (Đối chứng) với $p < 0,05$

Ambroxol liều 250 mg/kg có tác dụng làm tăng có ý nghĩa thống kê độ hấp thụ quang (OD) và nồng độ phenol đổ tiết ra ở khí quản so với lô 1 với $p < 0,05$.

Cao lỏng Ho P/H cả 2 liều 14,4 mL/kg và 43,2 mL/kg đều có tác dụng làm tăng có ý nghĩa thống kê độ hấp thụ quang (OD) và nồng độ phenol đổ tiết ra ở khí quản so với lô 1 ($p < 0,05$).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ phenol đổ tiết ra ở khí quản của các lô dùng Cao lỏng Ho P/H so với lô chứng dương (ambroxol) ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Độc tính cấp của Cao lỏng Ho P/H

Nghiên cứu độc tính là một bước rất quan trọng trong nghiên cứu phát triển thuốc. Thuốc muốn được sử dụng thì phải đảm bảo an toàn và có hiệu lực. Đường dùng thuốc trên động vật nên tương đương với đường dùng thuốc dự kiến trên lâm sàng.⁷ Do vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá độc tính cấp của Cao lỏng Ho P/H khi dùng đường uống trên động vật thực nghiệm.

Cho chuột uống Cao lỏng Ho P/H liều từ 50 mL/kg đến liều tối đa 100 mL/kg nhưng không có chuột nào chết và không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc và trong suốt 7 ngày theo dõi. Vì vậy, chưa xác định được LD_{50} trên chuột nhắt trắng của thuốc thử theo đường uống. Cao lỏng Ho P/H khi dùng đường uống ở liều gấp 6,9 lần liều dùng dự kiến trên người không gây độc tính cấp trên chuột nhắt (Tính người lớn trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, tính theo liều tối đa trên người là 60 mL/ngày/người). Vậy theo WHO, Cao lỏng Ho P/H là thuốc thử nguồn gốc dược liệu có tính an toàn trên thực nghiệm.⁷

Hiện nay, trên thế giới có các công bố kết quả về độc tính cấp của 1 số thành phần trong Cao lỏng Ho P/H đều cho thấy tính an toàn khi dùng riêng rẽ các vị dược liệu này. Nghiên cứu của Akiba K và cộng sự đưa ra kết quả LD_{50} của chiết xuất Cát cánh khi dùng đường uống trên chuột nhắt trắng là lớn hơn 10 g/kg.⁹ Trong nghiên cứu của chúng tôi, chuột nhắt được uống đến liều 100mL Cao lỏng Ho P/H/kg tương đương 10 g Cát cánh/kg không xuất

hiện độc tính, kết quả cũng cho thấy LD₅₀ của Cát cánh trong Cao lỏng Ho P/H lớn hơn 10 g/kg. Một bài báo tổng hợp về tính an toàn và tác dụng của Bối mẫu của Chen T và cộng sự (2020) cho thấy Bối mẫu là một vị dược liệu hầu như không có độc tính. Liều dung nạp tối đa của chiết xuất Bối mẫu trên chuột nhắt trắng được ghi nhận trong các nghiên cứu là 452,14 g/kg.¹⁰

Tác dụng giảm ho và long đờm của Cao lỏng Ho P/H

Động vật thực nghiệm được lựa chọn trong các nghiên cứu tác dụng giảm ho, long đờm có thể là chó, mèo, chuột lang, hoặc chuột nhắt trắng. Việc lựa chọn động vật thực nghiệm tùy thuộc vào phương pháp nghiên cứu, đường dùng thuốc và điều kiện của phòng thí nghiệm.¹¹ Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn chuột nhắt trắng làm đối tượng nghiên cứu.

Các tác nhân gây ho đã được sử dụng trong các nghiên cứu thực nghiệm là dòng điện 1 chiều, cơ học và hóa chất. Trong đó, việc sử dụng hóa chất là tác nhân được sử dụng nhiều nhất như amoniac, acid citric...¹² Trong nghiên cứu này, tác nhân gây ho được lựa chọn là amoniac vì dễ áp dụng, chi phí rẻ và gây được nhiều đáp ứng ho trên thực nghiệm.

Codein và ambroxol được lựa chọn làm thuốc chứng dương trong nghiên cứu giảm ho, long đờm của Cao lỏng Ho P/H vì đây là các thuốc giảm ho, long đờm được dùng phổ biến trên lâm sàng cũng như trong các nghiên cứu thực nghiệm.¹³

Kết quả nghiên cứu cho thấy Cao lỏng Ho P/H ở cả 2 mức liều 14,4 mL/kg/ngày và 43,2 mL/kg/ngày đều làm kéo dài thời gian tiềm tàng xuất hiện cơn ho, giảm số cơn ho trong 5 phút và thể hiện rõ rệt khả năng ức chế cơn ho (lần lượt 25,54% và 30,22%) so với lô đối chứng. Phần trăm ức chế cơn ho của Cao lỏng Ho P/H ở cả 2 mức liều 14,4 mL/kg/ngày và 43,2 mL/

kg/ngày chênh lệch ít so với codein phosphat với độ chênh lệch lần lượt là 5,75% và 1,07%, liều cao có khả năng ức chế tốt hơn liều thấp. Như vậy, Cao lỏng Ho P/H cả 2 mức liều đều có tác dụng giảm ho trên mô hình gây ho bằng amoniac.

Cao lỏng Ho P/H cả 2 liều 14,4 mL/kg và 43,2 mL/kg đều làm tăng rõ rệt độ hấp thụ quang (OD) và nồng độ phenol đỏ tiết ra ở khí quản so với lô đối chứng. Như vậy, Cao lỏng Ho P/H cả 2 mức liều đều thể hiện tác dụng long đờm rõ rệt trên chuột nhắt trắng.

Kết quả nghiên cứu phù hợp với các công bố về tác dụng của các vị dược liệu khi dùng riêng rẽ trên thế giới. Chen T và cộng sự (2020) đã có một bài tổng hợp nghiên cứu thực nghiệm của Bối mẫu, trong đó, Bối mẫu đã thể hiện tác dụng giảm ho và long đờm rõ rệt trong các nghiên cứu.¹⁰ Theo Wang D và cộng sự, 4 alkaloid chính được phân lập trong Bối mẫu gồm imperialin, chuanbeinon, verticinon và verticin đã thể hiện tác dụng giảm ho và long đờm thông qua làm kéo dài thời gian tiềm tàng xuất hiện cơn ho, ức chế số lần ho và làm tăng nồng độ phenol đỏ tiết ra từ khí quản.⁶ Cam thảo cũng là vị dược liệu được sử dụng từ lâu đời để giảm ho và long đờm. Kết quả nghiên cứu của Kuang Y cho thấy chiết xuất Cam thảo ở mức liều 200 mg/kg có hiệu quả giảm ho trên mô hình gây ho bằng ammoniac và tác dụng long đờm thông qua làm tăng nồng độ phenol đỏ tiết ra từ khí quản trên chuột nhắt.¹⁴

V. KẾT LUẬN

Cao lỏng Ho P/H không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 100 mL/kg (gấp 6,9 lần liều tối đa dự kiến dùng trên người). Chưa xác định được LD₅₀ theo đường uống của Cao lỏng Ho P/H trên chuột nhắt trắng.

Cao lỏng Ho P/H liều 14,4 mL/kg/ngày (tương đương với liều dùng dự kiến trên lâm

sàng là 60 mL/ngày) và liều 43,2 mL/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương với liều dùng dự kiến trên lâm sàng) thể hiện tác dụng giảm ho trên mô hình gây ho bằng amoniac ở chuột nhắt trắng thể hiện qua kéo dài thời gian tiềm tàng xuất hiện cơn ho, làm giảm có ý nghĩa thống kê số cơn ho của chuột và khả năng ức chế cơn ho rõ rệt. Cao lỏng Ho P/H liều cao (43,2 mL/kg/ngày) thể hiện tác dụng giảm ho tốt hơn Cao lỏng Ho P/H liều thấp (14,4 mL/kg/ngày).

Cao lỏng Ho P/H cả 2 liều 14,4 mL/kg (tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng là 60 mL/ngày) và 43,2 mL/kg (gấp 3 lần liều tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng) uống liên tục trong 3 ngày đều thể hiện tác dụng long đờm trên thực nghiệm thông qua làm tăng có ý nghĩa thống kê nồng độ phenol đổ tiết ra ở khí quản so với lô đối chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Đào Văn Phan. *Dược Lý Học Lâm Sàng*. Trường Đại học Y Hà Nội, Nhà xuất bản Y học; 2018.
- Yu P, Cheng S, Xiang J, et al. Expectorant, antitussive, anti-inflammatory activities and compositional analysis of *Aster tataricus*. *J Ethnopharmacol*. 2015; 164: 328-333.
- Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(6): 585-596.
- Kraft K. The importance of herbal antitussives and expectorants. *Pharm Unserer Zeit*. 2008; 37(6): 478-483.
- Xu YT, Hon PM, Jiang RW, et al. Antitussive effects of *Stemona tuberosa* with different chemical profiles. *J Ethnopharmacol*. 2006; 108(1): 46-53. doi:10.1016/j.jep.2006.04.022.
- Wang D, Zhu J, Wang S, et al. Antitussive, expectorant and anti-inflammatory alkaloids from *Bulbus Fritillariae Cirrhosae*. *Fitoterapia*. 2011; 82(8): 1290-1294.
- 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.
- Đỗ Trung Đàm. *Phương Pháp Xác Định Độc Tính Của Thuốc*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội; 2014.
- Akiba K, Onodera K, Kisara K, et al. Interaction of d-pseudoephedrine with water soluble extracts of *Platycodi Radix* on acute toxicity (author's transl). *Nihon Yakurigaku Zasshi Folia Pharmacol Jpn*. 1979; 75(2): 201-206.
- Chen T, Zhong F, Yao C, et al. A Systematic Review on Traditional Uses, Sources, Phytochemistry, Pharmacology, Pharmacokinetics, and Toxicity of *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020; 2020: e1536534.
- Hock FJ. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays, Fourth Edition.*; 2015: 4314.
- Plevkova J, Brozmanova M, Matloobi A, et al. Animal models of cough. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021; 290:103656.
- Hu JR, Jung CJ, Ku SM, et al. Antitussive, expectorant, and anti-inflammatory effects of *Adenophorae Radix* powder in ICR mice. *J Ethnopharmacol*. 2019; 239: 111915.
- Kuang Y, Li B, Fan J, et al. Antitussive and expectorant activities of licorice and its major compounds. *Bioorg Med Chem*. 2018; 26(1): 278-284.

Summary
**EVALUATION OF ACUTE TOXICITY, ANTITUSSIVE
AND EXPECTORANT ACTIVITIES OF “HO P/H” LIQUID EXTRACT
IN THE EXPERIMENT**

The study aimed to evaluate acute toxicity, antitussive and expectorant activities of “Ho P/H” liquid extract. Acute toxicity was carried out in white mice; general symptoms and mortality were assessed within 72 hours and through 7 days after administration. The antitussive effect of “Ho P/H” liquid extract was measured using a murine model of ammonia-induced cough. The expectorant effect of “Ho P/H” liquid extract was evaluated by measuring mice's tracheal phenol red output. As a result, oral LD50 of “Ho P/H” liquid extract was not determined in mice. “Ho P/H” liquid extract at both doses of 14.4 mL/kg and 43.2 mL/kg increased the latent period of cough, inhibited the cough frequency, and increased the inhibition of cough; moreover, both doses enhanced mice's tracheal phenol red output as compared with the control group. In conclusion, “Ho P/H” liquid extract derived from herbal medicine was a safe product, and posed remarkable antitussive, expectorant effects in this mice experimentation.

Keywords: “Ho P/H” liquid extract, acute toxicity, antitussive, expectorant.