

# ĐỘC TÍNH CẤP VÀ BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG CỨNG TỪ BÀI THUỐC “DẠ DÀY HỖ” TRÊN THỰC NGHIỆM

Nghiêm Thị Thanh Hương<sup>1</sup> và Nguyễn Thị Thanh Tú<sup>2,✉</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Y học cổ truyền Hà Đông

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu nhằm đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HỖ” trên thực nghiệm. Nghiên cứu độc tính cấp của viên nang trên chuột nhắt bằng phương pháp Litchfield – Wilcoxon. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang trên chuột cống trắng theo hướng dẫn của WHO. Kết quả nghiên cứu cho thấy với liều cao nhất (liều 45,0 g/kg thể trọng chuột - gấp 51 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng) không xác định được liều gây chết 50% số động vật thí nghiệm (LD50) của viên nang cứng. Viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HỖ” không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng với liều tương đương lâm sàng (0,48 g/kg thể trọng chuột/ngày) và liều gấp 3 liều lâm sàng (1,44 g/kg thể trọng chuột/ngày) trong 12 tuần liên tục uống thuốc. Tất cả các chỉ số theo dõi về tình trạng chung, cân nặng, chức năng tạo máu, chức năng gan, chức năng thận đều nằm trong giới hạn bình thường, mô bệnh học gan, thận không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

**Từ khóa:** Độc tính cấp, Độc tính bán trường diễn, Viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HỖ”.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm loét dạ dày tá tràng (DDTT) là một bệnh khá phổ biến trong cộng đồng ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Bệnh ảnh hưởng đến 4 triệu người trên toàn thế giới hàng năm và ước tính khoảng 5% - 10% dân số trên thế giới mắc bệnh lý DDTT.<sup>1</sup> Năm 2019, tỷ lệ lưu hành viêm loét DDTT toàn cầu tăng 25,82% so với năm 1990. Có nhiều nguyên nhân và cơ chế gây viêm loét DDTT, trong đó *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) là một nguyên nhân quan trọng. Nghiên cứu tổng quan hệ thống cho thấy có khoảng 4,4 tỷ người trên toàn thế giới nhiễm *H. pylori* vào năm 2015.<sup>2</sup> Tại Việt Nam, tình trạng nhiễm *H. pylori* ngày càng phổ biến và có tỷ lệ kháng kháng sinh ngày càng tăng nhanh.<sup>3</sup> Nghiên cứu cắt ngang tại bệnh viện cho thấy trong số bệnh

nhân được khám có 65,6% bệnh nhân nhiễm *H. pylori*.<sup>4</sup> Viêm loét DDTT là một bệnh mạn tính, diễn biến có chu kỳ, xu hướng hay tái phát và dễ có các biến chứng nguy hiểm như chảy máu, thủng, ung thư dạ dày.<sup>5</sup> Việc điều trị viêm loét DDTT có *H. pylori* dương tính cần sự phối hợp thuốc kháng sinh, thuốc kháng acid, thuốc ức chế bơm proton, bismuth và sử dụng với các phác đồ khác nhau, cá thể hóa phù hợp với từng bệnh nhân.<sup>3</sup> Tuy nhiên, trước thực trạng tỉ lệ vi khuẩn *H. pylori* kháng thuốc ngày càng gia tăng, các thuốc kháng sinh cũng đã và đang phải sử dụng với phác đồ kết hợp nhiều loại, khi đó tác dụng không mong muốn cũng như tương tác thuốc sẽ trở thành một vấn đề mà những người thầy thuốc phải cân nhắc tới.

Từ những năm 1977 - 1978, Bệnh viện Y học cổ truyền Hà Đông đã sử dụng bài thuốc gồm 5 vị thuốc (Lá khô, Ô tặc cốt, Hương phụ, Sa nhân, Mộc hương) dưới dạng tán thành bột theo tỷ lệ nhất định của Lương y Kim Ngọc Nhụ với tên gọi “Bột Dạ Dày” để điều trị các bệnh lý

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Tú

Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Email: thanhtu@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 05/12/2023

Ngày được chấp nhận: 22/12/2023

về viêm loét DDTT. Tuy nhiên, nhược điểm của “Bột Dạ Dày” là khó uống, bệnh nhân dễ bỏ dở liệu trình điều trị. Vì vậy, năm 2018 bệnh viện đã tiến hành chuyển dạng bột thành viên hoàn cứng “Dạ Dày HĐ” và đánh giá tính an toàn trên thực nghiệm cũng như tác dụng trên lâm sàng. Kết quả nghiên cứu cho thấy hoàn cứng “Dạ dày HĐ” có tính an toàn cao và có kết quả khả quan trong điều trị các bệnh lý viêm, loét DDTT có *H.pylori*.<sup>6,7</sup> Với mong muốn mở rộng chỉ định điều trị của bài thuốc trong bệnh lý viêm loét DDTT có *H.pylori* dương tính cũng như để hiện đại hóa thuốc cổ truyền nhằm tiện lợi cho việc sử dụng của bệnh nhân, nhóm nghiên cứu gia thêm vị thuốc Chè dây vào bài thuốc và chuyển dạng bào chế thành viên nang cứng. Để đánh giá tính an toàn của chế phẩm nhằm có cơ sở khoa học cho việc sử dụng trên lâm sàng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu: *Đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” trên thực nghiệm.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Chất liệu nghiên cứu

Viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” được bào chế từ các dược liệu với thành phần và liều lượng như sau: Lá khô (*Folium Ardisiae*) 10,91g, Ô tặc cốt (*Os Sepiae*) 2,36g, Mộc hương (*Radix Saussureae lappae*) 0,91g, Hương phụ (*Rhizoma cyperi*) 5,45g, Sa nhân (*Fructus Amomi*) 2,18g, Chè dây (*Folium Ampelopsis*) 12g. Các dược liệu đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V, được chiết cao và bào chế viên nang cứng tại Bộ môn Bào chế, Viện đào tạo Dược, Học viện Quân Y, hàm lượng 500mg/1 viên, đóng lọ 60 viên. Viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” được kiểm định và đạt tiêu chuẩn cơ sở.

### 2. Đối tượng

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống,

khỏe mạnh, trọng lượng  $20 \pm 2g$ .

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng  $180 \pm 20g$ .

Chuột được cung cấp bởi Trung tâm chăn nuôi động vật thí nghiệm Đan Phượng, Hà Nội.

Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của khoa Nghiên cứu thực nghiệm, Viện Y học cổ truyền Quân đội 5 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột và chuột được uống nước tự do.

## 3. Phương pháp

### *Nghiên cứu độc tính cấp*

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD<sub>50</sub> của viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” trên chuột nhắt trắng theo đường uống bằng phương pháp Litchfield - Wilcoxon và theo hướng dẫn của Bộ Y tế.<sup>8,9</sup> 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 viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” 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. Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động...) 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 tuyến tính để xác định LD<sub>50</sub> của thuốc thử. Với những chuột còn sống, tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc.

### *Nghiên cứu độc tính bán trường diễn*

Đánh giá độc tính bán trường diễn của viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” trên chuột cống trắng theo đường uống theo hướng dẫn của WHO và Bộ Y tế Việt Nam.<sup>9,10</sup> Chuột cống được chia ngẫu nhiên làm 3 lô, mỗi lô 10 con: Lô chứng: uống nước cất liều 1 ml/100g thể trọng

chuột; Lô trị 1: uống viên nang “Dạ dày HÐ” liều 0,48 g/kg/ngày (tương đương với liều dùng trên lâm sàng, hệ số 6); Lô trị 2: uống viên nang “Dạ dày HÐ” liều 1,44 g/kg/ngày (liều dùng gấp 3 liều lô 1). Chuột cống trắng được uống nước hoặc thuốc thử liên tục trong 12 tuần liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng. Sau 12 tuần uống thuốc, chuột được ngừng uống thuốc, đánh giá khả năng gây ra độc tính của thuốc. Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu: Tình trạng chung, thể trọng của chuột; Đánh giá chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu. Đánh giá chức năng gan, thận thông qua định lượng AST, ALT, cholesterol, bilirubin, albumin, ure và creatinin trong huyết thanh. Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước khi uống thuốc ( $T_0$ ), sau 4 tuần ( $T_4$ ), sau 8 tuần ( $T_8$ ) và 12 tuần

( $T_{12}$ ). Xét nghiệm huyết học, xét nghiệm sinh hóa được tiến hành tại Bộ môn Sinh lý lao động - Học viện Quân Y. Sau 12 tuần uống thuốc, chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột ở mỗi lô và những chuột có tổn thương đại thể về gan, thận. Các xét nghiệm vi thể gan, thận được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh - Quân Y viện 103.

#### 4. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý theo các phương pháp thống kê y sinh học, so sánh bằng anova test sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Số liệu được biểu diễn dưới dạng  $\bar{x} \pm SD$ . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### III. KẾT QUẢ

#### 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HÐ”

**Bảng 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp**

Lô chuột	n	Liều (gam/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
1	10	9,0	0	Không
2	10	18,0	0	Không
3	10	27,0	0	Không
4	10	36,0	0	Không
5	10	45,0	0	Không

Trong suốt thời gian thí nghiệm, chuột được uống chế phẩm từ liều 9g/kg đến liều cao nhất có thể dung nạp được bằng đường uống (45 g/kg), chuột ở cả 5 lô ăn uống hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô và không thấy biểu hiện gì đặc biệt.

#### 2. Kết quả độc tính bán trường diễn của viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HÐ”

##### *Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột*

*Tình trạng chung của chuột:* Trong thời gian

thí nghiệm, chuột ở lô chứng và 2 lô uống thuốc thử hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, phân khô.

##### *Sự thay đổi thể trọng chuột*

Trọng lượng chuột cả ở lô chứng và 2 lô uống thuốc thử tăng so với trước khi nghiên cứu và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và giữa các lô dùng thuốc thử ( $p > 0,05$ ) (Bảng 2)

##### *Ảnh hưởng của viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HÐ” đến chức năng tạo máu*

Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần, số lượng hồng

**Bảng 2. Ảnh hưởng của viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” đến trọng lượng chuột (g)**

Thời gian	Lô chứng (1) (n = 10) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô trị 1 (2) (n = 10) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô trị 2 (3) (n = 10) ( $\bar{x} \pm SD$ )	p (1-2-3)
T <sub>0</sub>	176,80 ± 3,98	174,65 ± 3,73	172,75 ± 4,16	> 0,05
T <sub>4</sub>	190,40 ± 7,43	188,70 ± 4,82	185,85 ± 3,39	> 0,05
p (T <sub>0</sub> -T <sub>4</sub> )	< 0,01	< 0,01	< 0,01	
T <sub>8</sub>	207,05 ± 8,13	204,70 ± 5,51	201,90 ± 5,68	> 0,05
p (T <sub>0</sub> -T <sub>8</sub> )	< 0,01	< 0,01	< 0,01	
T <sub>12</sub>	222,10 ± 7,20	220,75 ± 4,29	217,55 ± 4,14	> 0,05
p (T <sub>0</sub> -T <sub>12</sub> )	< 0,01	< 0,01	< 0,01	

**Bảng 3. Ảnh hưởng của viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” đến số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột cống trắng**

Thông số	Nhóm	Thời gian				p (1-2-3-4)
		T <sub>0</sub> (1)	T <sub>4</sub> (2)	T <sub>8</sub> (3)	T <sub>12</sub> (4)	
Số lượng hồng cầu (T/l) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng (n = 10)	7,02 ± 0,48	6,76 ± 0,83	7,28 ± 1,16	7,32 ± 1,15	> 0,05
	Lô trị 1 (n = 10)	7,44 ± 0,59	7,58 ± 1,09	8,10 ± 1,07	7,57 ± 0,39	> 0,05
	Lô trị 2 (n = 10)	7,59 ± 0,48	7,22 ± 0,86	7,87 ± 1,36	7,28 ± 0,78	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng (n = 10)	13,16 ± 0,95	12,71 ± 1,39	13,75 ± 1,16	13,14 ± 1,57	> 0,05
	Lô trị 1 (n = 10)	13,70 ± 2,39	13,82 ± 2,00	13,77 ± 1,52	12,91 ± 0,94	> 0,05
	Lô trị 2 (n = 10)	13,61 ± 1,86	12,91 ± 1,68	13,82 ± 1,59	12,52 ± 1,43	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột ở cả 2 lô khác biệt không có ý nghĩa thống kê

so với lô chứng và so với trước khi uống thuốc thử (p > 0,05) (Bảng 3).

**Bảng 4. Ảnh hưởng của Ảnh hưởng của viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” đến số lượng bạch cầu và tiểu cầu trong máu chuột cống trắng**

Thông số	Nhóm	Thời gian				p (1-2-3-4)
		T <sub>0</sub> (1)	T <sub>4</sub> (2)	T <sub>8</sub> (3)	T <sub>12</sub> (4)	
Số lượng bạch cầu (G/l) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng (n = 10)	9,94 ± 2,11	9,26 ± 2,28	10,38 ± 1,63	9,27 ± 1,93	> 0,05
	Lô trị 1 (n = 10)	9,97 ± 1,87	9,03 ± 2,47	10,23 ± 1,77	8,68 ± 2,18	> 0,05
	Lô trị 2 (n = 10)	10,30 ± 2,22	9,00 ± 2,56	10,30 ± 2,71	9,77 ± 2,38	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Số lượng tiểu cầu (G/l) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng (n = 10)	373,20 ± 78,74	451,50 ± 101,63	431,60 ± 79,71	471,89 ± 96,71	> 0,05
	Lô trị 1 (n = 10)	381,90 ± 104,49	422,10 ± 81,28	407,70 ± 97,31	452,20 ± 87,98	> 0,05
	Lô trị 2 (n = 10)	416,50 ± 60,21	426,50 ± 87,09	451,90 ± 117,41	395,40 ± 66,68	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu trong máu chuột ở cả 2 lô khác biệt không có ý nghĩa thống so với lô chứng và so với trước khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

Ngoài ra, hàm lượng hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, công thức bạch cầu ở cả 2 lô trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi dùng thuốc thử và so với lô chứng tại cùng một thời điểm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

**Ảnh hưởng của viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” đến chức năng gan, thận**  
**Bảng 5. Ảnh hưởng của viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” đến hoạt độ AST, ALT, hàm lượng creatinin trong máu chuột cống trắng**

Thông số	Nhóm	Thời gian				p (1-2-3-4)
		T <sub>0</sub> (1)	T <sub>4</sub> (2)	T <sub>8</sub> (3)	T <sub>12</sub> (4)	
Hoạt độ AST (U/l) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng (n = 10)	148,53 ± 37,55	139,50 ± 24,05	127,42 ± 20,48	120,92 ± 34,21	> 0,05
	Lô trị 1 (n = 10)	156,62 ± 33,30	146,59 ± 31,87	131,28 ± 38,08	139,77 ± 37,36	> 0,05
	Lô trị 2 (n = 10)	148,45 ± 30,20	137,58 ± 32,42	128,99 ± 34,05	126,03 ± 31,90	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Thông số	Nhóm	Thời gian				p (1-2-3-4)
		T <sub>0</sub> (1)	T <sub>4</sub> (2)	T <sub>8</sub> (3)	T <sub>12</sub> (4)	
Hoạt độ ALT (U/l) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng (n = 10)	53,39 $\pm 13,54$	52,99 $\pm 13,45$	51,72 $\pm 12,44$	44,07 $\pm 12,61$	> 0,05
	Lô trị 1 (n = 10)	51,57 $\pm 11,22$	45,11 $\pm 8,27$	43,31 $\pm 9,00$	43,67 $\pm 8,83$	> 0,05
	Lô trị 2 (n = 10)	55,12 $\pm 11,49$	44,66 $\pm 9,80$	45,00 $\pm 9,06$	46,84 $\pm 9,47$	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hàm lượng creatinin ( $\mu\text{mol/L}$ ) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng (n = 10)	78,77 $\pm 9,67$	82,08 $\pm 5,63$	85,20 $\pm 11,04$	85,14 $\pm 11,83$	> 0,05
	Lô trị 1 (n = 10)	77,33 $\pm 11,44$	81,56 $\pm 9,29$	75,63 $\pm 11,06$	83,08 $\pm 11,63$	> 0,05
	Lô trị 2 (n = 10)	81,60 $\pm 9,80$	77,34 $\pm 5,37$	77,97 $\pm 10,55$	80,10 $\pm 7,09$	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần, hoạt độ ALT, AST và hàm lượng creatinin trong máu chuột ở cả 2 lô khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

Ngoài ra, hàm lượng bilirubin, albumin, cholesterol và ure trong máu chuột ở cả 2 lô khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

#### Kết quả mô bệnh học

**Đại thể:** Trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), bề mặt gan nhẵn, bóng đều, màu nâu đỏ đồng nhất, không có u cục, không xuất huyết, đàn hồi khi ấn. Không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của chuột cống.

**Vi thể:** Dưới kính hiển vi độ phóng đại 400 lần nhận thấy các tế bào gan thoái hoá hạt, tĩnh mạch trung tâm và các xoang mạch xung huyết nhẹ, khoảng cửa mỏng, rõ cấu trúc các thành phần. Cấu trúc vi thể thận ở cả 3 lô cho thấy các tiểu cầu thận nở to, các mao mạch xung huyết

lòng chứa hồng cầu, khoang Bowman chứa dịch trong, các tế bào biểu mô ống thận thoái hoá hạt, lòng ống chứa dịch trong, mô đệm mỏng, rải rác các mạch máu nhỏ. Hình thái vi thể gan, thận ở cả 2 lô dùng thuốc thử không thấy có sự khác biệt so với lô đối chứng.

#### IV. BÀN LUẬN

Các vị thuốc trong viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” bao gồm Lá khô, Ô tặc cốt, Hương phụ, Sa nhân, Mộc hương đã được sử dụng nhiều năm tại bệnh viện Y học cổ truyền Hà Đông để điều trị các bệnh lý DDTT có *H.pylori* âm tính.<sup>6,7,11</sup> Tuy nhiên, khi gia thêm vị thuốc Chè dây để mở rộng phạm vi điều trị trên các bệnh nhân viêm loét DDTT có *H.pylori* dương tính và chuyển dạng bào chế thì chế phẩm được coi như thuốc mới và cần phải đánh giá tính an toàn trước khi sử dụng trên người bệnh. Do đó, nghiên cứu độc tính là một bước không thể thiếu trong nghiên cứu và phát triển thuốc. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày

HĐ” trên động vật thực nghiệm.

Chuột nhắt trắng được uống viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” với liều thấp nhất tương đương với 9,0g “Dạ dày HĐ”/1kg thể trọng chuột (gấp 10,2 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng) và liều cao nhất tương đương với 45,0g “Dạ dày HĐ”/1kg thể trọng chuột (gấp 51 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng). Sau khi uống thuốc thử theo dõi chuột không thấy có thay đổi bất thường, không có chuột nào chết trong 72 giờ. Liều cao nhất được dùng trong nghiên cứu là liều tối đa mà chuột có thể dung nạp được theo đường uống nhưng không có chuột nào chết. Do đó, chưa xác định được LD50 của nang cứng “Dạ dày HĐ” theo đường uống trên chuột nhắt trắng. Theo Trần Phương Thủy (2019), nghiên cứu về độc tính của viên hoàn cứng “Dạ dày HĐ” (thành phần giống bài thuốc Dạ dày HĐ nhưng không có vị thuốc Chè dây) với liều cao nhất chuột có thể dung nạp được (75 ml/kg thể trọng chuột tương đương 24,75 g/kg thể trọng chuột - gấp 4,76 lần liều tối dùng trên người) cũng không xác định được LD50.<sup>6</sup> Theo Nguyễn Anh Chiến (2020), đánh giá tác dụng của viên hoàn cứng “Dạ dày HĐ” trên bệnh nhân trào ngược dạ dày - thực quản cũng không thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.<sup>11</sup> Vị thuốc Chè dây được gia thêm trong viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” có tác dụng tiêu viêm chỉ thống, giải độc sinh cơ được sử dụng trong điều trị các bệnh dạ dày tá tràng và cũng chưa thấy có ghi nhận về độc tính trong quá trình sử dụng.<sup>12</sup> Như vậy, so với liều dùng dự kiến trên người, chuột nhắt trắng được dùng liều gấp 51,0 lần nhưng không có biểu hiện độc tính cấp. Do đó, theo WHO, viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” là thuốc thử nguồn gốc dược liệu có tính an toàn.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn là nghiên cứu được thực hiện bằng cách cho động vật thí nghiệm uống thuốc thử hàng ngày

liên tục trong một thời gian nhất định.<sup>10</sup> Trong nghiên cứu này, nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” trên chuột cống trắng được tiến hành đánh giá trong thời gian 12 tuần với 2 mức liều là 0,48 g/kg/ngày (tương đương với liều dùng trên lâm sàng, hệ số 6) và 1,44 g/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng). Nếu thuốc có độc tính sẽ ảnh hưởng đến tình trạng toàn thân, một số chức năng và hình thái cấu trúc của các cơ quan chính trong cơ thể. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng phản ánh tình trạng sức khỏe của động vật và là chỉ số bắt buộc khi đánh giá trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn.<sup>13</sup> Kết quả nghiên cứu cho thấy, viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung và sự thay đổi trọng lượng của chuột. Theo Trần Phương Thủy (2019), nghiên cứu về độc tính bán trường diễn về viên hoàn cứng Dạ dày HĐ trong thời gian 6 tuần (thành phần giống viên nang cứng từ bài thuốc dạ dày HĐ và không có vị Chè dây) cũng cho thấy không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng khi uống với liều 2,4 g/kg/ngày (liều tương đương lâm sàng) và liều 7,2 g/kg/ngày (liều gấp 3 lần liều lâm sàng).<sup>6</sup>

Theo hướng dẫn của WHO, các chỉ số huyết học là những xét nghiệm bắt buộc khi đánh giá độc tính của thuốc thử. Máu là một tổ chức quan trọng vì máu liên quan mật thiết với mọi bộ phận, cơ quan trong cơ thể.<sup>14</sup> Nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì trước hết các thành phần của máu sẽ bị thay đổi. Vì vậy, để đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến chức năng tạo máu, chúng tôi tiến hành xác định số lượng hồng cầu, lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột. Kết quả nghiên cứu cho thấy số lượng hồng cầu, lượng huyết

sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu ở cả 2 lô trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi dùng thuốc thử và so với lô chứng tại cùng một thời điểm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

Trong cơ thể, gan được coi là “nhà máy chuyển hóa” các chất nội sinh và ngoại sinh, một trong những cơ quan quan trọng nhất của cơ thể về chức năng chuyển hóa. Do đảm nhận nhiều chức năng quan trọng và là cửa ngõ của các chất vào cơ thể nên gan là một cơ quan dễ nhiễm bệnh. Việc đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến chức năng của cơ quan này. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc, việc nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan là rất cần thiết. Để đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan, người ta thường định lượng hoạt độ của các enzym có nguồn gốc tại gan trong huyết thanh. AST (aspartat aminotransferase) và ALT (alanin aminotransferase) là 2 enzym được sử dụng rộng rãi trong đánh giá tổn thương tế bào gan. Khi thuốc gây độc tính hủy hoại tế bào gan, hoạt độ các enzym này sẽ tăng lên. Kết quả ở bảng 5 cho thấy sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống thuốc, hoạt độ ALT, AST ở cả 2 lô trị không thay đổi có ý nghĩa so với thời điểm trước nghiên cứu và so với lô chứng tại cùng một thời điểm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể, nhu mô thận rất dễ tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh. Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể, thuốc có thể gây tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận. Tất cả các kỹ thuật xét nghiệm để đánh giá chức năng thận đều dựa trên việc xác định nồng độ các sản phẩm chuyển hóa trong máu, thường là creatinin và urê. Trong đó, creatinin là chất nội chuyển hóa được tổng hợp với tốc độ ổn định trong cơ thể, bị lọc ở cầu thận, không được tái hấp thu mà

chỉ một lượng nhỏ được bài tiết ở ống lượn gần. Do vậy, creatinin máu là chỉ tiêu tin cậy và quan trọng hơn urê máu trong đánh giá và theo dõi chức năng thận. Kết quả nghiên cứu ở bảng 5 cho thấy nồng độ creatinin trong máu chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 không có sự thay đổi khác biệt với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

Gan và thận là nơi thường xuyên xảy ra sự trao đổi chất và bài tiết, do đó các tác nhân độc hại dễ dàng ảnh hưởng đến 2 cơ quan này.<sup>14</sup> Để đánh giá ảnh hưởng của thuốc lên chức năng gan và thận, ngoài việc định lượng các yếu tố liên quan trong máu thì giải phẫu bệnh cấu trúc đại thể và vi thể là những chỉ số cần thiết và quan trọng. Quan sát cấu trúc đại thể ở cả 3 lô cho thấy không có thay đổi bệnh lý nào trên gan và thận của chuột. Ngoài ra, để đánh giá chắc chắn về mức độ an toàn của viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ”, chúng tôi tiến hành nghiên cứu cấu trúc vi thể gan và thận trên 30% số chuột mỗi lô. Kết quả nghiên cứu cho thấy hình thái vi thể gan, thận ở cả 2 lô dùng thuốc thử không thấy có sự khác biệt so với lô đối chứng. Như vậy, viên nang cứng từ bài thuốc “Dạ dày HĐ” ở 2 mức liều 0,48 g/kg/ngày và 1,44 g/kg/ngày không gây ảnh hưởng đến tình trạng chung, trọng lượng chuột, chức năng tạo máu và chức năng gan, thận của chuột.

## V. KẾT LUẬN

Chuột nhắt trắng được uống viên nang cứng từ bài thuốc Dạ dày HĐ với liều cao nhất có thể dung nạp được (45,0 g/kg thể trọng chuột - gấp 51 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng) không có chuột nào chết trong vòng 72 giờ và không xuất hiện bất kỳ hiện tượng bất thường nào trong 7 ngày theo dõi. Như vậy, không xác định được  $LD_{50}$  của viên nang cứng từ bài thuốc Dạ dày HĐ.

Viên nang cứng từ bài thuốc Dạ dày HĐ không thể hiện độc tính bán trường diễn trên



chuột cống trắng khi cho chuột cống trắng uống liều 0,48 g/kg thể trọng (liều có tác dụng tương đương liều dự kiến dùng trên lâm sàng) và liều 1,44 g/kg thể trọng chuột/ngày (cao gấp 3 lần liều dự kiến dùng cho lâm sàng) trong 12 tuần liên tục uống thuốc. Tất cả các chỉ số theo dõi về tình trạng chung, cân nặng, chức năng tạo máu, chức năng gan, chức năng thận đều nằm trong giới hạn bình thường, mô bệnh học gan, thận không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng ( $p > 0,05$ ).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abbasi-Kangevari M, Ahmadi N, Fattahi N, et al. Quality of care of peptic ulcer disease worldwide: A systematic analysis for the global burden of disease study 1990 - 2019. *PLoS ONE*. 2022;17(8). doi:10.1371/journal.pone.0271284
2. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta - Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-429. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.022
3. Quach DT, Mai BH, Tran MK, et al. Vietnam Association of Gastroenterology (VNAGE) consensus on the management of Helicobacter pylori infection. *Front Med*. 2023;9:1065045. doi:10.3389/fmed.2022.1065045
4. Nguyen TL, Uchida T, Tsukamoto Y, et al. Helicobacter pylori infection and gastroduodenal diseases in Vietnam: a cross-sectional, hospital-based study. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:114. doi:10.1186/1471-230X-10-114
5. Sverdén E, Agréus L, Dunn JM, et al. Peptic ulcer disease. *BMJ*. Published online October 2, 2019:l5495. doi:10.1136/bmj.l5495
6. Trần Phương Thủy. Đánh giá độc tính và tác dụng điều trị của viên “Dạ dày HĐ” trên bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính Helicobacter Pylori âm tính. Published online 2019.
7. Tú NTT, Huệ PT. Tác dụng của viên hoàn cứng “dạ dày HĐ” trong điều trị loét dạ dày tá tràng có helicobacter pylori âm tính. *J Clin Med- Hue Cent Hosp*. 2023;(85). doi:10.38103/jcmhch.85.11
8. Litchfield J T, Wilcoxon F A. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1949;96:99-113.
9. Bộ Y tế. Quyết định 141/QĐ-K2ĐT 2015 Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng lâm sàng thuốc đông y. Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo. Accessed November 26, 2023. <https://tuhvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Quyet-dinh-141-QD-K2DT-2015-Huong-dan-thu-nghiem-tien-lam-sang-lam-sang-thuoc-dongy-414589.aspx>
10. WHO. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. Accessed September 29, 2022. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9290611103>
11. Chiến NA. Đánh giá tác dụng của viên “Dạ dày HĐ” trên bệnh nhân trào ngược dạ dày-thực quản. Luận văn Thạc sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2020. Accessed November 26, 2023. <http://dulieuso.hmu.edu.vn/handle/hmu/947>
12. Dược Điển Việt Nam. Chè dây (lá). Published July 30, 2018. Accessed November 27, 2023. <https://duocdienvietnam.com/che-da-y-la/>
13. OECD. OECD guidelines for the testing of chemicals - Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents. Accessed November 27, 2023. <https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/iccvam/suppdocs/fedddocs/oecd/oecdtdg407-2008.pdf>
14. WHO. Working group on the safety and efficacy of herbal medicine. *Rep Reg Off West Pac World Health Organ*. Published online 2000.

**Summary**  
**ACUTE AND SUB-CHRONIC TOXICITY OF**  
**CAPSULE EXTRACTED FROM DA DAY HD HERBAL FORMULAR**  
**IN EXPERIMENTAL ANIMALS**

This study aimed to evaluate the acute and sub-chronic toxicity of capsule extracted from Da Day HD herbal formular in the experimental animals. The acute toxicity was performed based on the Litchfield - Wilcoxon method. The sub-chronic toxicity was evaluated according to the World Health Organization's guidance. The results showed that the highest dose of capsule extracted from Da Day HD herbal formular (45.0 g/kg b.w./day, 51 times as high as the maximal recommended human dose) did not show acute oral toxicity in mice and the median lethal dose (LD<sub>50</sub>) was not determined. Administration of capsule extracted from Da Day HD herbal formular at 0.48 g/kg b.w./day (equivalent to clinical dose) and 1.44 g/kg body weight (three times as high as the clinical dose) in 12 consecutive weeks did not produce any significant detrimental effect on the body weight, hematological and biochemical parameters, as well as the gross and microscopic images of the rats' liver and kidney, compared to control group (p > 0.05).

**Keywords:** Acute toxicity, Sub - chronic toxicity, “Da day HD” capsule.