

# NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA CAO DÂY THÌA CANH (*GYMNEMA SYLVESTRE*) TRÊN THỰC NGHIỆM

Trần Gia Trang<sup>1</sup>, Lê Hồng Oanh<sup>2</sup>, Phương Thiện Thương<sup>2</sup>  
Nguyễn Thùy Dương<sup>1</sup>, Hoàng Minh Châu<sup>3</sup>  
Đậu Thùy Dương<sup>4</sup>, Trần Quỳnh Trang<sup>4</sup>, Nguyễn Thị Thúy<sup>4</sup>  
Phạm Thị Vân Anh<sup>4</sup> và Đinh Thị Thu Hằng<sup>4</sup>✉

<sup>1</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội

<sup>2</sup>Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam - Hàn Quốc VKIST

<sup>3</sup>Công ty Cổ phần Nam Dược

<sup>4</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá độc tính bán trường diễn của cao Dây thìa canh (*Gymnema sylvestre*) theo đường uống trên động vật thực nghiệm. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn được tiến hành theo hướng dẫn của WHO, chuột cống trắng chủng Wistar được uống liên tục cao Dây thìa canh với mức liều 50 mg/kg/ngày và 250 mg/kg/ngày trong vòng 12 tuần liên tục. Kết quả cho thấy cao Dây thìa canh khi dùng đường uống liều 50 mg/kg/ngày và 250 mg/kg/ngày liên tục trong 12 tuần không ảnh hưởng đến tình trạng chung, thể trọng, các chỉ số huyết học, chức năng gan, thận và mô bệnh học gan, thận trên chuột cống trắng. Như vậy, cao Dây thìa canh không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống thực nghiệm.

**Từ khóa:** Cao Dây thìa canh, bán trường diễn, chuột cống trắng chủng Wistar.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, việc nghiên cứu các thuốc có nguồn gốc từ tự nhiên đã và đang ngày càng phát triển mạnh mẽ. Chúng thường có ưu điểm hơn về giá thành cũng như an toàn hơn cho người sử dụng.<sup>1</sup>

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. Để đánh giá một phần tính an toàn của thuốc trên lâm sàng bắt buộc phải tiến hành nghiên cứu độc tính trên động vật thực nghiệm. Ngoài ra, tùy từng loại thuốc mà yêu cầu bắt buộc phải thử thêm các độc tính khác

như độc tính trên sinh sản và phát triển, độc tính trên miễn dịch...<sup>2</sup>

Cao Dây thìa canh là một sản phẩm của Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam - Hàn Quốc (VKIST) phối hợp với Công ty cổ phần Nam Dược. Dây thìa canh có tên khoa học là *Gymnema sylvestre*, họ Apocynaceae, là một loại thảo mộc thân có dạng dây. Thông thường, dây thìa canh có thể leo từ 6 đến 10 m và phần thân tiết ra mủ màu trắng đục. Đường kính thân đo được ước chừng khoảng 3mm. Lá của dây thìa canh thuộc nhóm lá nhọn, mặt dưới mỗi tấm lá xuất hiện nhiều đường gân phụ. Dây thìa canh đã được sử dụng từ lâu theo kinh nghiệm trên lâm sàng trong hỗ trợ điều trị đái tháo đường, rối loạn lipid máu...<sup>3,4</sup> Tuy nhiên, trên thế giới cũng như ở Việt Nam cho đến nay, vẫn còn thiếu nhiều công trình nghiên cứu về tính an toàn của Dây thìa canh. Do vậy, để tạo tiền

Tác giả liên hệ: Đinh Thị Thu Hằng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dinhthuhang@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 24/04/2024

Ngày được chấp nhận: 10/05/2024

đề cho việc nghiên cứu tính an toàn và tác dụng của cao Dây thìa canh trên lâm sàng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá độc tính bán trường diễn của cao Dây thìa canh trên thực nghiệm.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### Sản phẩm nghiên cứu

Sản phẩm nghiên cứu: Cao Dây thìa canh với hàm lượng Conduiritol A đạt 11,88% (tính theo chế phẩm khô kiệt). Bộ phận dùng là *cành và lá* của Dây thìa canh. Tên khoa học bộ phận dùng là *Caulis et folium Gymnemae sylvestris*. Sản phẩm được kiểm nghiệm tại Phòng Kiểm soát chất lượng - Công ty cổ phần Nam Dược (đạt tiêu chuẩn GLP).

Số lô: 13-1013, ngày đóng gói: 09/10/2023.

Nơi sản xuất: Công ty cổ phần Nam Dược.

Liều dùng dự kiến trên lâm sàng: 420 mg/ngày.

Liều sử dụng trong nghiên cứu bán trường diễn trên chuột cống là 50 mg/kg/ngày (tương đương liều dự kiến trên lâm sàng) và 250 mg/kg/ngày (gấp 5 lần liều tương đương dự kiến trên lâm sàng).

#### Đối tượng nghiên cứu

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khỏe mạnh, thuần chủng, trọng lượng  $160 \pm 20$ g do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng - Hà Tây cung cấp.

Động vật thí nghiệm 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

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng theo đường uống theo hướng dẫn của WHO<sup>5</sup>:

Chuột cống trắng được chia làm 3 lô, mỗi

lô 10 con.

- Lô chứng: uống nước cất với thể tích 1 mL/100 g/ngày

- Lô trị 1: uống cao Dây thìa canh liều 50 mg/kg/ngày (tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng, hệ số quy đổi là 6) với thể tích 1 mL/100 g/ngày

- Lô trị 2: uống cao Dây thìa canh liều 250 mg/kg/ngày (gấp 5 lần liều tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng) với thể tích 1 mL/100 g/ngày.

Chuột được uống nước hoặc thuốc thử trong 12 tuần liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

*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, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu; đánh giá chức năng gan thông qua định lượng chất chuyển hoá trong máu: bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần, đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: ALT, AST; đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 4 tuần uống thuốc, sau 8 tuần uống thuốc và sau 12 tuần uống thuốc.

Mô bệnh học: 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.

#### Dụng cụ, máy móc phục vụ nghiên cứu

Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001g. Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần và creatinin của hãng Erba - Đức, định lượng trên máy sinh hóa

bán tự động Erba (Ấn Độ), định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba của Ấn Độ. Các dung dịch xét nghiệm máu của xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX - Diagnostics, định lượng trên máy Vet abcTM Animal Blood Counter. Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô học.

### Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại phòng thực nghiệm Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đa khoa Đức Giang.

### Phân tích và xử lý số liệu

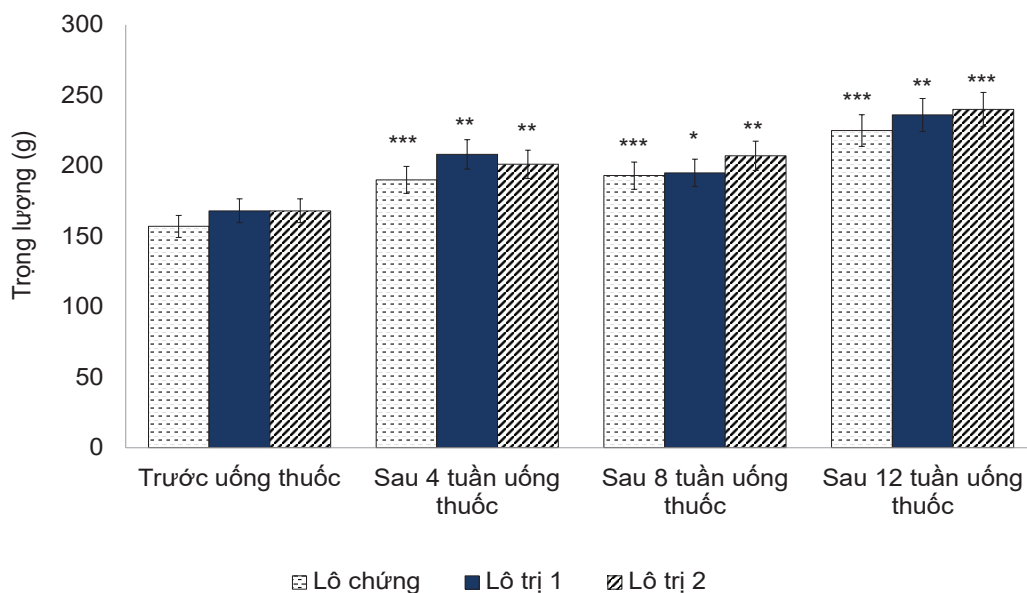
Các số liệu thu thập được xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học theo T-test-Student và test trước-sau (Avant-après). Kết quả được trình bày dưới dạng  $\bar{x} \pm SD$ . Sự khác biệt có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ .

## III. KẾT QUẢ

### 1. Ảnh hưởng của cao Dây thìa canh lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột

*Tình trạng chung:* Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, phân khô.

*Sự thay đổi thể trọng chuột:*



\*, \*\*, \*\*\*: Khác biệt so với thời điểm "Trước uống thuốc" với  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$

**Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của cao Dây thìa canh đến thể trọng chuột**

Kết quả ở biểu đồ 1 cho thấy: So với thời điểm trước uống thuốc, trọng lượng chuột ở tất cả các lô nghiên cứu đều tăng có ý nghĩa thống kê sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần. Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng chuột giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

### 2. Ảnh hưởng của cao Dây thìa canh tới

#### chức năng tạo máu

Kết quả ở bảng 1 cho thấy: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống cao Dây thìa canh, số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu và số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 1. Ảnh hưởng của cao Dây thìa canh đến một số chỉ tiêu huyết học trong máu chuột**

Chỉ tiêu	Nhóm nghiên cứu	Trước uống thuốc	Sau 4 tuần uống thuốc	Sau 8 tuần uống thuốc	Sau 12 tuần uống thuốc
Số lượng hồng cầu (T/L) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng	9,3 $\pm$ 1,4	8,7 $\pm$ 1,1	8,3 $\pm$ 0,7	8,2 $\pm$ 1,0
	Lô trị 1	9,2 $\pm$ 1,4	7,8 $\pm$ 1,7	8,1 $\pm$ 1,2	7,9 $\pm$ 1,4
	Lô trị 2	9,1 $\pm$ 1,4	8,3 $\pm$ 0,9	8,6 $\pm$ 1,1	8,0 $\pm$ 1,4
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hàm lượng huyết sắc tố (g/dL) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng	12,7 $\pm$ 2,2	12,0 $\pm$ 1,2	11,3 $\pm$ 1,0	11,1 $\pm$ 1,1
	Lô trị 1	14,0 $\pm$ 1,6	12,3 $\pm$ 2,1	12,1 $\pm$ 2,4	12,2 $\pm$ 2,3
	Lô trị 2	13,2 $\pm$ 2,0	12,6 $\pm$ 1,6	11,6 $\pm$ 1,7	11,6 $\pm$ 1,8
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hematocrit (%) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng	46,7 $\pm$ 7,2	41,8 $\pm$ 4,6	40,2 $\pm$ 7,3	40,3 $\pm$ 8,0
	Lô trị 1	46,0 $\pm$ 7,3	38,2 $\pm$ 10,4	39,7 $\pm$ 7,8	37,3 $\pm$ 11,6
	Lô trị 2	49,3 $\pm$ 6,3	44,1 $\pm$ 5,9	43,9 $\pm$ 5,8	41,9 $\pm$ 9,5
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Thể tích trung bình hồng cầu (G/L) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng	50,1 $\pm$ 2,8	48,5 $\pm$ 2,2	48,3 $\pm$ 2,6	46,7 $\pm$ 4,5
	Lô trị 1	50,1 $\pm$ 2,0	47,8 $\pm$ 2,9	48,2 $\pm$ 2,6	47,2 $\pm$ 4,6
	Lô trị 2	51,1 $\pm$ 2,4	49,8 $\pm$ 1,7	49,1 $\pm$ 1,9	48,6 $\pm$ 3,0
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Số lượng tiểu cầu (G/L) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng	521,9 $\pm$ 172,9	518,8 $\pm$ 147,8	522,1 $\pm$ 155,4	559,1 $\pm$ 124,8
	Lô trị 1	381,0 $\pm$ 157,6	519,7 $\pm$ 184,2	529,3 $\pm$ 175,1	527,1 $\pm$ 160,5
	Lô trị 2	494,8 $\pm$ 149,8	586,4 $\pm$ 138,0	454,8 $\pm$ 185,7	555,7 $\pm$ 119,2
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Bảng 2. Ảnh hưởng của cao Dây thìa canh đến công thức bạch cầu trong máu chuột cống**

Chỉ tiêu	Nhóm nghiên cứu	Trước uống thuốc	Sau 4 tuần uống thuốc	Sau 8 tuần uống thuốc	Sau 12 tuần uống thuốc
Số lượng bạch cầu (G/l) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng	9,8 $\pm$ 3,6	8,6 $\pm$ 1,8	11,6 $\pm$ 3,0	8,0 $\pm$ 1,6
	Lô trị 1	9,3 $\pm$ 2,3	7,3 $\pm$ 2,6	11,7 $\pm$ 4,5	9,2 $\pm$ 1,3
	Lô trị 2	11,5 $\pm$ 1,7	10,4 $\pm$ 2,0	13,4 $\pm$ 2,4	9,4 $\pm$ 3,1
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Số lượng bạch cầu lympho (%) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng	80,8 $\pm$ 5,3	80,0 $\pm$ 6,4	76,6 $\pm$ 4,2	81,1 $\pm$ 7,2
	Lô trị 1	76,2 $\pm$ 9,4	73,3 $\pm$ 8,0	67,8 $\pm$ 13,3	74,7 $\pm$ 7,6
	Lô trị 2	76,8 $\pm$ 4,2	74,2 $\pm$ 7,1	73,4 $\pm$ 3,7	76,9 $\pm$ 4,2
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Chỉ tiêu	Nhóm nghiên cứu	Trước uống thuốc	Sau 4 tuần uống thuốc	Sau 8 tuần uống thuốc	Sau 12 tuần uống thuốc
Số lượng bạch cầu trung tính (%) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng	7,5 ± 3,2	6,8 ± 3,0	6,6 ± 2,5	6,5 ± 3,4
	Lô trị 1	8,3 ± 3,6	9,4 ± 2,6	8,3 ± 2,8	10,4 ± 4,8
	Lô trị 2	9,8 ± 2,0	9,4 ± 3,0	8,6 ± 1,4	9,1 ± 3,6
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống cao Dây thìa canh, số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh

giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ) (Bảng 2).

### 3. Ảnh hưởng của cao Dây thìa canh đến chức năng gan

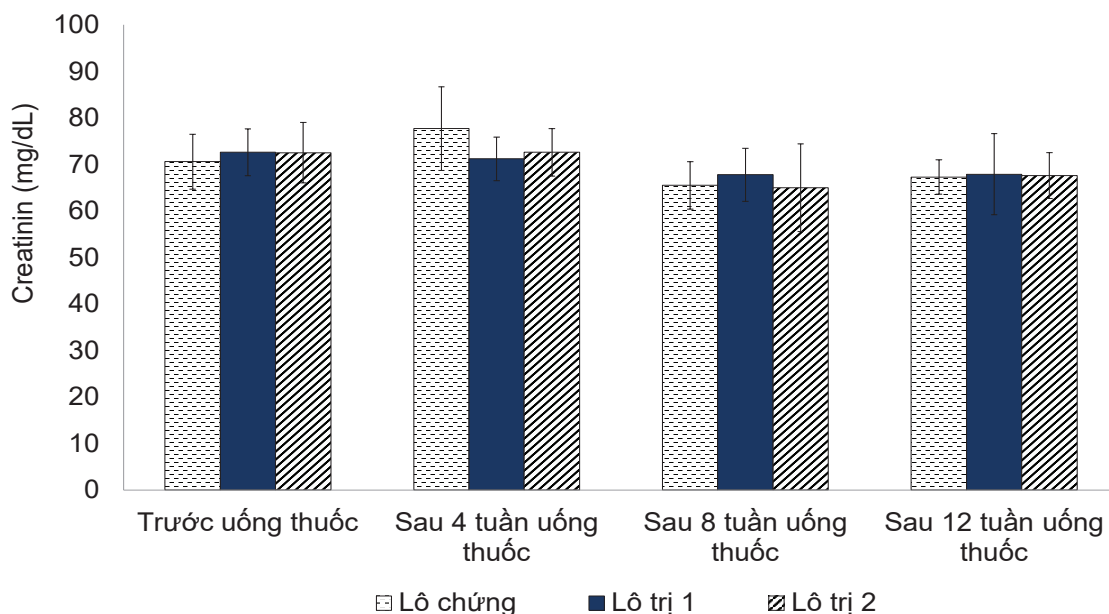
**Bảng 3. Ảnh hưởng của cao Dây thìa canh đến chức năng gan chuột cống**

Chỉ tiêu	Nhóm nghiên cứu	Trước uống thuốc	Sau 4 tuần uống thuốc	Sau 8 tuần uống thuốc	Sau 12 tuần uống thuốc
Hoạt độ AST (UI/L) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng	93,2 ± 21,9	86,5 ± 14,3	74,8 ± 17,0	76,3 ± 17,3
	Lô trị 1	114,7 ± 35,6	101,3 ± 22,5	91,3 ± 18,8	108,4 ± 60,5
	Lô trị 2	104,5 ± 22,0	88,3 ± 13,5	88,3 ± 15,4	85,5 ± 24,2
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hoạt độ ALT (UI/L) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng	44,4 ± 9,4	38,4 ± 13,9	36,4 ± 13,6	37,0 ± 14,1
	Lô trị 1	47,0 ± 12,7	38,1 ± 8,7	38,1 ± 6,3	36,9 ± 10,3
	Lô trị 2	42,9 ± 8,7	36,0 ± 9,6	38,1 ± 13,4	33,9 ± 15,8
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Bilirubin toàn phần (mmol/L) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng	9,6 ± 0,7	9,2 ± 0,9	9,3 ± 0,6	9,1 ± 1,0
	Lô trị 1	9,5 ± 1,1	9,3 ± 0,6	9,0 ± 0,8	9,0 ± 0,5
	Lô trị 2	9,6 ± 0,8	9,1 ± 0,4	9,2 ± 0,7	9,0 ± 0,5
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Albumin (g/dL) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng	3,3 ± 0,2	3,0 ± 0,3	2,9 ± 0,6	3,1 ± 0,2
	Lô trị 1	3,4 ± 0,3	3,3 ± 0,3	3,0 ± 0,6	3,0 ± 0,5
	Lô trị 2	3,3 ± 0,3	3,0 ± 0,3	2,9 ± 0,6	2,9 ± 0,6
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Cholesterol (mmol/L) ( $\bar{x} \pm SD$ )	Lô chứng	58,7 ± 6,4	49,4 ± 14,3	47,1 ± 17,9	48,1 ± 16,6
	Lô trị 1	51,1 ± 11,0	43,7 ± 6,0	44,0 ± 10,1	47,5 ± 16,1
	Lô trị 2	55,1 ± 16,3	46,0 ± 8,1	44,5 ± 7,8	43,6 ± 10,1
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3 cho thấy: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống cao Dây thìa canh, hoạt độ AST, ALT, albumin, cholesterol toàn phần, bilirubin toàn phần trong máu chuột cống trắng cả lô trị 1 và lô trị 2 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 ( $p > 0,05$ ).

#### 4. Ảnh hưởng của cao Dây thìa canh lên chức năng thận



**Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của cao Dây thìa canh đến nồng độ creatinin trong máu chuột**

Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống cao Dây thìa canh, ở cả lô trị 1 và lô trị 2, nồng độ creatinin trong máu chuột cống trắng không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ) (Biểu đồ 2).

Ảnh hưởng của cao Dây thìa canh đến hình thái và cấu trúc vi thể gan, thận

##### Sau 12 tuần uống thuốc:

**Hình thái đại thể:** Trên tất cả các chuột cống trắng thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), 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.

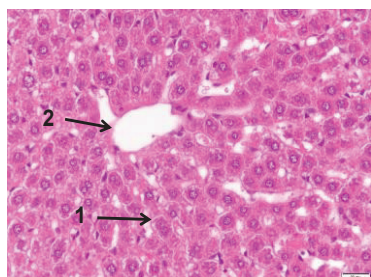
**Hình thái vi thể:** Sau 12 tuần uống thuốc thử, cấu trúc vi thể gan và thận của lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng sinh học.

## IV. BÀN LUẬN

### 1. Ảnh hưởng của cao Dây thìa canh lên tình trạng chung và thể trọng của chuột và cơ quan tạo máu

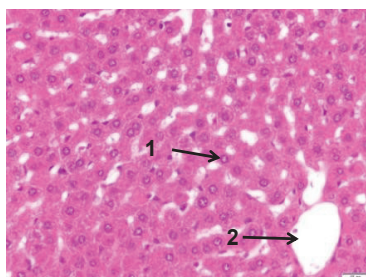
Theo hướng dẫn của WHO, tình trạng chung, trọng lượng cơ thể và các chỉ số huyết học là những xét nghiệm bắt buộc khi đánh giá độc tính của thuốc thử. Máu là một tổ chức quan trọng vì máu liên quan mật thiết với mọi bộ phận, cơ quan trong cơ thể.<sup>5</sup> Về mặt bệnh lý, máu chịu ảnh hưởng của tất cả các tổ chức đó nhưng đồng thời cũng bị ảnh hưởng và phản ánh tình trạng riêng của cơ quan tạo máu. Nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì trước hết các thành phần của máu sẽ bị thay đổi, đặc biệt thường làm giảm số lượng bạch cầu. Vì vậy, các xét nghiệm về số lượng hồng





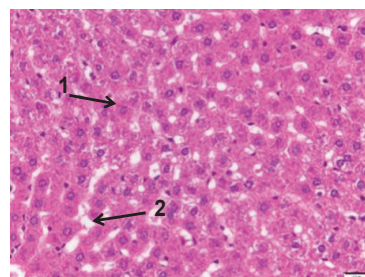
Lô chứng

*Gan bình thường, không thấy hiện tượng thoái hóa tế bào gan.*



Lô trị 1

*Gan bình thường, không thấy hiện tượng thoái hóa tế bào gan*

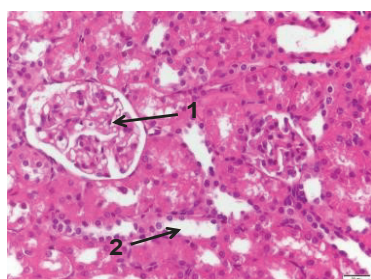


Lô trị 2

*Gan bình thường, không thấy hiện tượng thoái hóa tế bào gan*

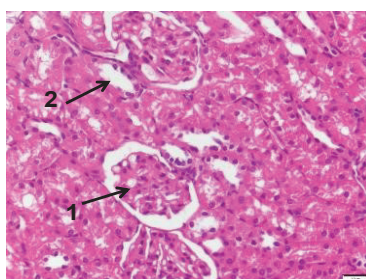
*Chú thích: 1. Tế bào gan, 2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy*

**Hình 1. Hình ảnh vi thể gan (HE × 400)**



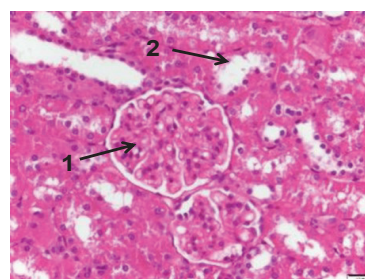
Lô chứng

*Thận bình thường, không thấy hiện tượng thoái hóa nhu mô thận.*



Lô trị 1

*Thận bình thường, không thấy hiện tượng thoái hóa nhu mô thận.*



Lô trị 2

*Thận bình thường, không thấy hiện tượng thoái hóa nhu mô thận.*

*Chú thích: 1. Cầu thận, 2. Ống thận*

**Hình 2. Hình ảnh vi thể thận (HE × 400)**

cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu trên chuột cống cần được xác định. Định lượng huyết sắc tố cho biết rõ chức năng của hồng cầu. Thể tích trung bình hồng cầu phản ánh đặc điểm của tình trạng thiếu máu. Hematocrit là tỷ lệ % giữa khối hồng cầu và máu toàn phần.<sup>6</sup> Nếu thuốc làm thay đổi số lượng hồng cầu hoặc làm mất nước hay ứ nước trong tế bào máu thì chỉ số này sẽ thay đổi. Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần nghiên cứu, trọng lượng chuột ở cả 2 lô dùng cao Dây thìa canh đều tăng so với trước khi nghiên cứu, không có sự khác biệt giữa lô chứng sinh học và các lô dùng thuốc thử. Tất cả

các chỉ số huyết học ở lô chứng sinh học và cả 2 lô trị đều trong giới hạn bình thường, thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi dùng thuốc thử và so với lô chứng sinh học ở các thời điểm sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống liên tục thuốc thử. Như vậy, cao Dây thìa canh đều không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung, trọng lượng của chuột và không thể hiện độc tính trên các cơ quan tạo máu.

## **2. Ảnh hưởng của cao Dây thìa canh đến chức năng gan, thận**

Trong cơ thể, gan có nhiều chức năng quan trọng. 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 thì nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan là rất cần thiết.<sup>7</sup> Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, nồng độ các enzym có nguồn gốc tại gan (AST, ALT) trong huyết thanh thường được định lượng. Ngoài ra, người ta còn đánh giá chức năng gan qua các chỉ số nồng độ bilirubin toàn phần, cholesterol toàn phần và albumin trong máu.<sup>6</sup> Kết quả cho thấy sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống cao Dây thìa canh, các chỉ số hoạt độ AST, ALT, nồng độ bilirubin toàn phần, cholesterol toàn phần và albumin trong máu không thay đổi có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử.

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.<sup>5</sup> Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm hơn ure. Do vậy, creatinin máu là chỉ tiêu tin cậy và quan trọng hơn ure máu, nên hiện nay dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận.<sup>7</sup> Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ creatinin trong máu chuột sau khi dùng cao Dây thìa canh không có sự thay đổi khác biệt với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử.

### 3. Ảnh hưởng của cao Dây thìa canh lên cấu trúc đại thể và vi thể

Theo hướng dẫn của WHO, giải phẫu đại thể và vi thể gan thận là chỉ số bắt buộc khi đánh giá độc tính bán trường diễn. Ngoài ra, xét nghiệm vi thể còn là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tổn thương 2 cơ quan chính chịu trách nhiệm chuyển hóa và thải trừ thuốc là gan và

thận.<sup>5</sup> Trên tất cả chuột nghiên cứu, không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan. Kết quả giải phẫu bệnh cho thấy cao Dây thìa canh cả 2 liều khi dùng đường uống trên chuột cống liên tục trong 12 tuần không làm thay đổi hình ảnh mô bệnh học gan và thận so với lô chứng sinh học.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu tính an toàn của Dây thìa canh đã được công bố. Theo Raji và cộng sự (2021), khi nghiên cứu độc tính trên chuột cống chủng Wistar, chiết xuất Dây thìa canh (*Gymnema sylvestre*) ở mức liều 100 mg/kg khi uống liên tục trong 21 ngày không gây ra độc tính trên chức năng tạo máu, chức năng gan, thận của chuột cống.<sup>8</sup> Theo bài review về Dây thìa canh (*Gymnema sylvestre*) cho thấy tính an toàn của Dây thìa canh ở liều lượng khuyến cáo. Khi trộn cao Dây thìa canh cơ bản 1% trong chế độ ăn trên chuột cống chủng Wistar liên tục trong 52 tuần đều không phát hiện độc tính, không có chuột nào chết trong suốt thời gian nghiên cứu.<sup>9</sup>

## V. KẾT LUẬN

Cao Dây thìa canh khi dùng đường uống trong 12 tuần liên tục với 2 mức liều 50 mg/kg/ngày và liều cao gấp 5 lần (250 mg/kg/ngày) không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng thông qua không ảnh hưởng đến tình trạng chung, thể trọng, chức năng của hệ tạo máu và chức năng gan, thận chuột cống chủng Wistar.

### Lời cảm ơn

Nghiên cứu sử dụng kinh phí được cấp bởi Bộ Khoa học và Công nghệ thông qua Nhiệm vụ: “Xác định thành phần hoạt tính chính có tác dụng hạ đường huyết để xây dựng quy trình chiết xuất cao giàu hoạt chất từ Dây thìa canh [*Gymnema sylvestre* (Retz.) R. Br. ex Schult.] và nâng cấp tiêu chuẩn chất lượng và tác dụng của sản phẩm Diabetna” Mã số: 01.2021M002.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. De Jong WH, Carraway JW, Geertsma RE. In vivo and in vitro testing for the biological safety evaluation of biomaterials and medical devices. *Biocompatibility and Performance of Medical Devices*. 2012;120-158.
2. Saganuwan SA. Toxicity studies of drugs and chemicals in animals: An overview. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*. 2017;20(4):291-318.
3. Salmerón-Manzano E, Garrido-Cardenas JA, Manzano-Agugliaro F. Worldwide Research Trends on Medicinal Plants. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3376.
4. Đỗ Tất Lợi. *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội; 2015.
5. 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.
6. Jitareanu A, Trifan A, Vieriu M, et al. Current Trends in Toxicity Assessment of Herbal Medicines: A Narrative Review. *Processes*. 2022; 11(1):83.
7. Huang W, Percie du Sert N, Vollert J, et al. General Principles of Preclinical Study Design. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;257:55-69
8. Raji RO, Muhammad HL, Abubakar A, et al. Acute and sub-acute toxicity profile of crude extract and fractions of *Gymnema sylvestre*. *Clin Phytosci*. 2021; 7, 56 (2021).
9. Tiwari P, Mishra BN, Sangwan NS. Phytochemical and pharmacological properties of *Gymnema sylvestre*: an important medicinal plant. *Biomed Res Int*. 2014;2014:830285

## Summary

### SUBCHRONIC TOXICITY EVALUATION OF GYMNEMA SYLVESTRE EXTRACT IN EXPERIMENTAL ANIMALS

**Objective:** The research was conducted to evaluate the sub-chronic toxicity of *Gymnema sylvestre* extract through oral administration in experimental animals. The sub-chronic toxicity study was conducted by the recommendation of the WHO in *Wistar* rats with oral doses of 50 mg/kg/day and 250 mg/kg/day in 12 consecutive weeks. **Results:** oral administration of *Gymnema sylvestre* extract at 50 mg/kg/day and 250 mg/kg/day had no effect on general condition, body weight, hematological parameters, hepato-renal functions and histopathological structures of liver and kidney. In conclusion, *Gymnema sylvestre* extract did not appear to produce sub-chronic toxicity in rats.

**Keywords:** *Gymnema sylvestre* extract, sub-chronic toxicity, *Wistar* rats.