

# NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG CỨNG TIÊU THỰC KIM LINH TRÊN THỰC NGHIỆM

Phạm Thị Vân Anh<sup>1</sup>, Vũ Thị Ngọc Thanh<sup>2</sup> và Đặng Thị Thu Hiền<sup>1,✉</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Trường Đại học Kinh doanh và Công nghệ

Hội chứng rối loạn lipid máu là một trong các yếu tố nguy cơ quan trọng đối với sự hình thành và phát triển xơ vữa động mạch. Viên nang cứng Tiêu thực Kim Linh được xây dựng theo cơ sở lý luận của y học cổ truyền trong điều trị rối loạn lipid máu gồm 7 vị dược liệu. Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá độc tính bán trường diễn của Tiêu thực Kim Linh trên chuột cống trắng chủng Wistar. Chuột được chia làm 3 lô: chứng sinh học, 2 lô uống Tiêu thực Kim Linh với mức liều 0,42 g/kg/ngày và 1,26 g/kg/ngày trong 4 tuần liên tục. Chuột được lấy máu ở các thời điểm trước, sau 2 tuần và 4 tuần để đánh giá các chỉ số nghiên cứu. Giải phẫu bệnh gan thận được đánh giá khi kết thúc nghiên cứu. Kết quả cho thấy không có sự thay đổi về tình trạng chung, sự tăng trưởng, chức năng tạo máu, chức năng và cấu trúc gan, thận trên chuột cống trong thời gian nghiên cứu và không có sự khác biệt giữa nhóm chứng và nhóm thuốc thử.

**Từ khóa:** Tiêu thực Kim Linh, rối loạn lipid máu, bán trường diễn, chuột cống chủng Wistar.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo nhịp độ phát triển của xã hội, rối loạn lipid máu (RLLPM) không chỉ phổ biến ở các nước phát triển mà còn cả với những nước đang phát triển, trong đó có Việt Nam, ảnh hưởng rõ rệt đến sức lao động, chất lượng cuộc sống và tuổi thọ của con người.<sup>1,2</sup> Chính vì vậy, việc phát triển các phương pháp điều trị RLLPM cũng như tìm ra các phương thuốc mới có hiệu quả và an toàn luôn là một yêu cầu cấp thiết. Để một chế phẩm có thể được thử nghiệm trên người, nhất thiết phải có các nghiên cứu đánh giá độc tính và tác dụng dược lý trước đó trên động vật thực nghiệm.<sup>3,4</sup> Đánh giá độc tính bao gồm nghiên cứu độc tính cấp, độc tính dài hạn. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn là một loại của nghiên cứu dài hạn có vai trò quan trọng trong phát triển thuốc.

Viên nang cứng Tiêu thực Kim Linh (gọi tắt là TTKL) sản xuất dựa trên bài thuốc gồm 7 vị thuốc: Thạch tả, Sơn tra, Chỉ thực, Đại hoàng, Hậu phác, Bạch truật và Mạch nha. Đây là bài thuốc kinh nghiệm được xây dựng theo cơ sở lý luận của y học cổ truyền đang được nghiên cứu tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu trên thực nghiệm. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào khẳng định tính an toàn của sự kết hợp các vị dược liệu này. Do đó, để chứng minh sự kết hợp trên đảm bảo tính an toàn khi sử dụng chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Xác định độc tính bán trường diễn của viên nang cứng Tiêu thực Kim Linh trên động vật thực nghiệm.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### **Chế phẩm nghiên cứu**

Viên nang cứng TTKL hàm lượng 0,388g cao khô dược liệu/viên, được sản xuất tại Chi nhánh công ty cổ phần Armephaco - Xí nghiệp dược phẩm 120.

Tác giả liên hệ: Đặng Thị Thu Hiền

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: [thuhien@hmu.edu.vn](mailto:thuhien@hmu.edu.vn)

Ngày nhận: 26/07/2024

Ngày được chấp nhận: 16/08/2024

Bảng 1. Công thức bài thuốc nghiên cứu

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng cao khô/viên
1	Trạch tả	Thân củ ( <i>Rhizoma Alismatis</i> )	140mg
2	Sơn tra	Quả ( <i>Fructus Mali</i> )	44mg
3	Chỉ thực	Quả ( <i>Fructus aurantiuntii immaturus</i> )	44mg
4	Mạch nha	Quả ( <i>Fructus Hordeigerminates</i> )	40mg
5	Đại hoàng	Thân rễ ( <i>Radix et Rhizoma Rhei</i> ).	40mg
6	Hậu phác	Vỏ ( <i>Cortex Magnoliae officinalis</i> )	40mg
7	Bạch truật	Thân rễ ( <i>Rhizoma Atractylodis macrocephalae</i> )	40mg

### Động vật nghiên cứu

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, khỏe mạnh, cả 2 giống, trọng lượng  $200 \pm 20$ g, do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng - Hà Nội cung cấp. Động vật được nuôi 5 - 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu được ăn thức ăn chuẩn, uống nước tự do tại phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

### 2. Phương pháp

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang cứng Tiêu thực Kim Linh trên chuột cống trắng theo đường uống được tiến hành theo hướng dẫn của WHO<sup>5</sup>:

Chuột được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

Lô 1 (chứng sinh học) (n = 10): uống nước cất 10 mL/kg/ngày.

Lô trị 1 (TTKL liều 1) (n = 10): uống TTKL liều 0,42g cao khô dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dự kiến trên người, tính theo hệ số 6).

Lô trị 2 (TTKL liều 2) (n = 10): uống TTKL liều 1,26g cao khô dược liệu/kg/ngày (gấp 3 lần liều lô trị 1).

Chuột được uống nước hoặc TTKL bằng kim đầu tù trong 4 tuần, 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 một số chất chuyển hoá trong máu: bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

- Đánh giá tổn thương 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 2 tuần uống thuốc, sau 4 tuần uống thuốc.

- Mô bệnh học: sau 4 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.

Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư (do PGS.TS. Lê Đình Roanh đọc kết quả vi thể).

**Thuốc, hóa chất, máy móc phục vụ nghiên cứu**

Kít định lượng enzym và chất chuyển hóa trong máu: AST (aspartat aminotransferase), ALT (alanin aminotransferase), bilirubin toàn

phần, albumin, cholesterol và creatinin của hãng Hospitex Diagnostics (Italy).

Dung dịch xét nghiệm máu: ABX Minidil LMG của hãng ABX - Diagnostics.

Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học đạt tiêu chuẩn thí nghiệm.

Máy xét nghiệm sinh hóa Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy), máy huyết học Vet abc™ Animal Blood Counter (Pháp).

#### Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phương pháp và thuật toán thống kê y sinh học trên phần mềm Microsoft Excel. Số liệu được biểu diễn dưới dạng  $\pm$  SD. Kiểm định các giá trị bằng t-test Student và test trước sau (Avant-après).

**Bảng 2. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu thực Kim Linh đến thể trọng chuột**

Thời gian	Lô chứng		Lô trị 1		Lô trị 2	
	Trọng lượng (g)	% thay đổi trọng lượng	Trọng lượng (g)	% thay đổi trọng lượng	Trọng lượng (g)	% thay đổi trọng lượng
Trước uống thuốc	180,00 $\pm$ 17,16		180,00 $\pm$ 31,27		176,00 $\pm$ 29,14	
Sau 2 tuần uống thuốc	195,00 $\pm$ 17,32	$\uparrow$ 8,51	186,00 $\pm$ 35,73	$\uparrow$ 3,09	181,00 $\pm$ 27,37	$\uparrow$ 3,19
p trước – sau	< 0,05		> 0,05		< 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	213,00 $\pm$ 24,18	$\uparrow$ 18,37	213,00 $\pm$ 43,98	$\uparrow$ 18,05	204,00 $\pm$ 38,06	$\uparrow$ 16,06
p trước – sau	< 0,05		< 0,05		< 0,05	

Sau 2 tuần và 4 tuần uống mẫu thử, trọng lượng chuột ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước khi nghiên cứu. Trọng lượng

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p \leq 0,05$ .

*Khác biệt so với lô chứng sinh học:* (\*):  $p \leq 0,05$ ; (\*\*):  $p \leq 0,01$ ; (\*\*\*)  $p \leq 0,001$ .

*Khác biệt so với lô mô hình:* (+):  $p \leq 0,05$ ; (++):  $p \leq 0,01$ ; (+++):  $p \leq 0,001$ .

### III. KẾT QUẢ

#### 1. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng chuột.

##### Tình trạng chung

Trong thời gian nghiên cứu, chuột ở cả 3 lô hoạt động bình thường, ăn uống tốt, nhanh nhẹn, mắt sáng, phân khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở các lô chuột.

##### Sự thay đổi thể trọng chuột

chuột ở các lô uống TTKL tăng ít hơn so với lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

#### 2. Đánh giá chức năng tạo máu

**Bảng 3. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu thực Kim Linh đến số lượng hồng cầu**

Thời gian	Số lượng hồng cầu ( T/l )		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Trước uống thuốc	6,72 $\pm$ 0,73	7,23 $\pm$ 0,61	6,98 $\pm$ 0,53
Sau 2 tuần uống thuốc	7,01 $\pm$ 0,36	7,35 $\pm$ 0,60	7,31 $\pm$ 0,53
p (trước - sau)	> 0,05		

Thời gian	Số lượng hồng cầu ( T/l )		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Sau 4 tuần uống thuốc	7,16 ± 0,53	7,08 ± 0,87	6,94 ± 0,31
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

**Bảng 4. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu thực Kim Linh đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột**

Thời gian	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Trước uống thuốc	13,64 ± 1,04	14,06 ± 1,37	14,10 ± 1,78
Sau 2 tuần uống thuốc	14,38 ± 0,74	14,60 ± 1,23	14,49 ± 1,19
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	13,64 ± 0,66	14,01 ± 1,36	13,32 ± 1,64
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

**Bảng 5. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu thực Kim Linh đến hematocrit trong máu chuột**

Thời gian	Hematocrit (%)		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Trước uống thuốc	42,90 ± 3,65	43,51 ± 3,09	43,23 ± 5,55
Sau 2 tuần uống thuốc	44,90 ± 4,01	45,56 ± 4,34	45,93 ± 3,82
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	44,25 ± 2,60	42,03 ± 4,70	40,43 ± 5,17
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

**Bảng 6. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu thực Kim Linh đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột**

Thời gian	Thể tích trung bình hồng cầu ( fl )		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Trước uống thuốc	61,50 ± 2,27	62,30 ± 2,31	61,80 ± 4,73
Sau 2 tuần uống thuốc	60,40 ± 1,43	61,85 ± 2,91	60,60 ± 3,41
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	60,80 ± 1,14	60,98 ± 1,27	60,20 ± 2,62
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Sau 2 tuần và 4 tuần uống TTKL, các xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu (số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu) ở cả lô trị 1 (uống

TTKL liều 0,42 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống TTKL liều 1,26 g/kg/ngày) 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 7. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu thực Kim Linh đến số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu trong máu chuột**

Chỉ số	Lô (n = 10)	Trước uống thuốc	Sau 2 tuần uống thuốc	Sau 4 tuần uống thuốc	p*
Số lượng bạch cầu (G/l)	Lô chứng	4,60 ± 0,83	5,13 ± 0,82	4,81 ± 1,41	> 0,05
	Lô trị 1	5,08 ± 1,65	4,67 ± 1,00	6,44 ± 1,94	> 0,05
	Lô trị 2	5,71 ± 1,68	4,27 ± 1,57	6,03 ± 1,39	> 0,05
	p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Lympho (%)	Lô chứng	83,70 ± 7,75	86,60 ± 4,33	88,20 ± 3,77	> 0,05
	Lô trị 1	87,20 ± 5,35	81,70 ± 10,21	84,80 ± 5,03	> 0,05
	Lô trị 2	86,90 ± 8,80	83,90 ± 8,88	85,60 ± 7,85	> 0,05
	p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Trung tính (%)	Lô chứng	16,30 ± 7,75	13,40 ± 4,33	11,80 ± 3,77	> 0,05
	Lô trị 1	12,80 ± 5,35	18,30 ± 10,21	15,20 ± 5,03	> 0,05
	Lô trị 2	13,10 ± 8,80	16,10 ± 8,88	14,40 ± 7,85	> 0,05
	p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

\*t- test Student

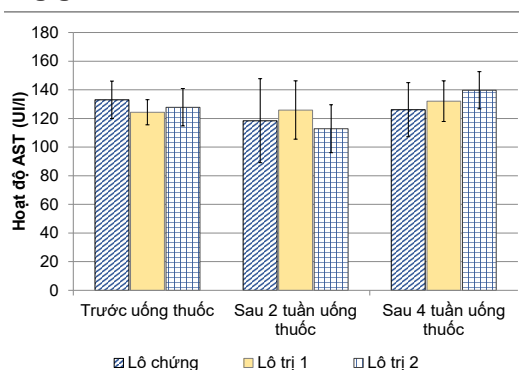
**Bảng 8. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu thực Kim Linh đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột**

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/l)		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Trước uống thuốc	544,50 ± 152,27	643,50 ± 56,72	571,10 ± 144,73
Sau 2 tuần uống thuốc	585,70 ± 83,28	671,60 ± 94,05	604,20 ± 86,69
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	559,30 ± 97,52	644,40 ± 83,10	603,40 ± 89,37
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Sau 2 tuần và 4 tuần uống TTKL, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt

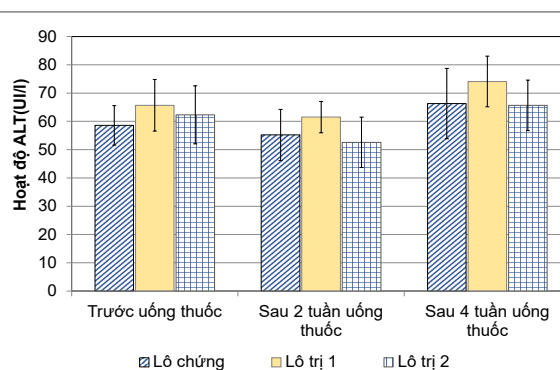
có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

### 3. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu thực Kim Linh đến mức độ hủy hoại tế bào gan và chức năng gan



**Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của TTKL đến hoạt độ AST (GOT) trong máu chuột**

Sau 2 tuần và 4 tuần uống TTKL, hoạt độ AST, ALT trong máu chuột ở cả 2 lô trị đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô



**Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của TTKL đến hoạt độ ALT (GPT) trong máu chuột**

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

**Đánh giá chức năng tế bào gan, thận:**

**Bảng 9. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu thực Kim Linh đến chức năng gan, thận**

Chỉ số	Lô (n = 10)	Trước NC ( $\bar{x} \pm SD$ )	Sau 2 tuần ( $\bar{x} \pm SD$ )	Sau 4 tuần ( $\bar{x} \pm SD$ )	p*
Albumin (g/dL)	Lô chứng	3,55 ± 0,31	3,45 ± 0,46	3,32 ± 0,47	> 0,05
	Lô trị 1	3,53 ± 0,25	3,53 ± 0,47	3,38 ± 0,43	> 0,05
	Lô trị 2	3,59 ± 0,23	3,41 ± 0,24	3,32 ± 0,52	> 0,05
p (trước - sau)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	Lô chứng	1,69 ± 0,23	1,62 ± 0,20	1,67 ± 0,15	> 0,05
	Lô trị 1	1,56 ± 0,25	1,72 ± 0,21	1,83 ± 0,26	> 0,05
	Lô trị 2	1,64 ± 0,29	1,61 ± 0,21	1,55 ± 0,44	> 0,05
p (trước - sau)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Bilirubin toàn phần (mmol/L)	Lô chứng	13,24 ± 0,39	13,34 ± 0,49	13,38 ± 0,51	> 0,05
	Lô trị 1	13,41 ± 0,33	13,33 ± 0,38	13,23 ± 0,31	> 0,05
	Lô trị 2	13,38 ± 0,51	13,25 ± 0,33	13,62 ± 0,59	> 0,05
p (trước - sau)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Creatinin (mg/dL)	Lô chứng	1,05 ± 0,05	1,06 ± 0,05	1,04 ± 0,05	> 0,05
	Lô trị 1	1,05 ± 0,05	1,06 ± 0,05	1,04 ± 0,05	> 0,05
	Lô trị 2	1,05 ± 0,04	1,03 ± 0,05	1,05 ± 0,05	> 0,05
p (trước - sau)		> 0,05	> 0,05	> 0,05	

\*t- test Student

Sau 2 tuần và 4 tuần uống TTKL, các xét nghiệm đánh giá chức năng gan (nồng độ bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần) và chức năng thận (nồng độ creatinin) ở cả 2 lô trị đều không có sự 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 ( $p > 0,05$ ).

#### 4. Thay đổi về mô bệnh học

**Đại thể:** Trên tất cả các chuột thực nghiệm (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.

**Vi thể:** Không có tổn thương về cấu trúc vi thể gan, thận chuột sau 4 tuần uống thuốc ở các lô trị 1, 2 và lô chứng.

## IV. BÀN LUẬN

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. Đối tượng nghiên cứu của độc tính bán trường diễn thường là thỏ hoặc chuột cống trắng.<sup>3</sup> Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn đối tượng nghiên cứu là chuột cống trắng do loài này dễ nuôi hơn và các chỉ số nghiên cứu tương đối ổn định.

Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng phản ánh tình trạng sức khỏe của động vật. Trong suốt thời gian nghiên cứu, chuột ở cả 3 lô đều ăn uống, hoạt động bình thường, mắt sáng, lông mượt, phân khô. Cân nặng của chuột ở cả 3 lô đều tăng so với trước khi nghiên cứu. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 lô trị so với lô chứng ở các thời điểm trước và sau uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ). Trọng lượng chuột ở các lô uống TTKL tăng ít hơn so với lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Như vậy, TTKL

không ảnh hưởng xấu tới tình trạng chung và mức độ thay đổi thể trọng của chuột khi uống thuốc liên tục trong 4 tuần.

Máu là một tổ chức rất quan trọng vì máu liên quan mật thiết với mọi bộ phận, cơ quan trong cơ thể. Nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì 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, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu trong máu chuột. Ngoài ra, định lượng huyết sắc tố sẽ cho biết chức năng của hồng cầu trong vận chuyển khí máu. Hematocrit là tỉ lệ % giữa khối hồng cầu và máu toàn phần. Nếu thuốc làm thay đổi làm số lượng hồng cầu hoặc làm mất nước hay ứ nước trong tế bào máu thì hematocrit sẽ thay đổi. Thể tích trung bình hồng cầu phản ánh tình trạng thiếu máu trong cơ thể. Qua nghiên cứu cho thấy, các chỉ số trên của chuột ở cả 2 lô trị đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi dùng thuốc và so với lô chứng sinh học ở cùng thời điểm ( $p > 0,05$ ). Điều đó chứng tỏ TTKL không thể hiện độc tính trên cơ quan tạo máu.

Trong cơ thể, gan có vai trò rất quan trọng. Gan đảm nhiệm nhiều chức năng phức tạp và là cơ quan chuyển hóa chính. Khi đưa thuốc vào cơ thể, thuốc có thể độc cho gan, gây hủy hoại tế bào gan, ảnh hưởng đến chức năng gan. Do vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc thì 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 trong huyết thanh như: AST, ALT.<sup>6,7</sup> Sự tăng nồng độ các enzym này gắn liền với độc tính của thuốc do sự hủy hoại tế bào gan. ALT là enzym chỉ có ở trong bào tương của tế bào, đặc biệt là tế bào gan. Khi tổn thương hủy hoại tế bào gan, thậm chí chỉ cần thay đổi tính thấm màng tế bào, nồng độ

ALT sẽ tăng cao. AST chủ yếu nằm trong ty thể, khi tổn thương ở mức độ dưới tế bào thì AST mới được giải phóng ra ngoài. Vì vậy, trong tổn thương gan, ALT thường tăng cao hơn AST. Ngoài ra, gan có chức năng chuyển hóa protid, lipid, tạo mật... thông qua các enzym của gan. Qua đó, gan thể hiện vai trò trong tổng hợp albumin, cholesterol và bilirubin. Kết quả nghiên cứu cho thấy, ALT, AST và các chỉ số chức năng gan của chuột cống ở cả 2 lô trị đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước nghiên cứu và so với lô chứng tại cùng một thời điểm. Điều này chứng tỏ, TTKL ở cả 2 mức liều đều không thể hiện độc tính trên gan.

Khi đưa thuốc vào cơ thể, phần lớn thuốc được thải trừ qua thận. Vì vậy, thuốc gây độc có thể làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận. Creatinin là thành phần đậm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn, thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận tổn thương, nồng độ creatinin tăng sớm hơn ure, do vậy để đánh giá và theo dõi chức năng thận, creatinin máu là chỉ tiêu quan trọng và tin cậy hơn ure. Kết quả cho thấy nồng độ creatinin trong máu chuột cống sau uống TTKL không có sự thay đổi khác biệt giữa trước và sau khi uống thuốc và so với lô chứng tại cùng thời điểm.

Giải phẫu bệnh đại thể và vi thể là chỉ số cần thiết khi đánh giá độc tính bán trường diễn theo hướng dẫn của WHO.<sup>5</sup> Quan sát cấu trúc đại thể của chuột ở cả 3 lô cho thấy không thấy có thay đổi bệnh lý nào trên các cơ quan. Để kiểm tra chắc chắn về mức độ an toàn, tiến hành kiểm tra cấu trúc vi thể gan và thận của 30% số chuột mỗi lô sau 4 tuần uống thuốc. Kết quả cho thấy hình ảnh cấu trúc vi thể không có sự khác biệt giữa lô chứng và các lô nghiên cứu.

Trên thế giới các nghiên cứu về độc tính

chung khi phối hợp các bị dược liệu có trong thành phần của TTKL hiện chưa được ghi nhận. Đây là các dược liệu phổ biến, chúng tôi chưa tìm thấy các báo cáo về độc tính của các vị dược liệu này, tham khảo các tài liệu cũng chưa thấy đề cập tới những độc tính nghiêm trọng.<sup>8,9</sup> Bên cạnh đó, theo nghiên cứu của Liu Z, dịch chiết vỏ cây Hậu phác đường uống không ảnh hưởng đến trọng lượng cũng như chức năng tạo máu và chức năng gan thận trên chuột cống trắng.<sup>10</sup> Hesperidin trong Chi thực và anthraquinon có trong thân rễ Đại hoàng thể hiện tác dụng bảo vệ gan, cải thiện tình trạng nhiễm độc gan bằng cách ngăn chặn hoạt động gây độc tế bào của NO và các gốc tự do.<sup>11,12</sup> Ngoài ra, nghiên cứu của Osama và Satoko chỉ ra rằng hesperidin có tác dụng hạ cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL và acid béo trong máu trên chuột cống đại tháo đường.<sup>13,14</sup>

## V. KẾT LUẬN

Viên nang cứng Tiêu thực Kim Linh liều 0,42 g/kg/ngày và liều cao gấp 3 lần liều dự kiến lâm sàng (1,26 g/kg/ngày) dùng đường uống liên tục trong 4 tuần không ảnh hưởng đến tình trạng chung, trọng lượng, cũng như chức năng tạo máu, cấu trúc và chức năng gan thận trên chuột cống trắng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mohamed-Yassin MS, Baharudin N, Abdul-Razak S, et al. Global prevalence of dyslipidaemia in adult populations: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2021;11(12):e049662. doi:10.1136/bmjopen-2021-049662
2. Pham D, Hung N, Khai P, et al. Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors among Adults in Rural Vietnam. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020;11:185-191. doi:10.5530/srp.2020.1.25



3. Đỗ Trung Đàm. *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2014.
4. Mishra A, Mishra P, Tekade M, et al. Chapter 2 - Toxicology in drug research. In: Tekade R, ed. *Essentials of Pharmatotoxicology in Drug Research*. Vol 1. Advances in Pharmaceutical Product Development and Research. Academic Press; 2023:29-56. doi:10.1016/B978-0-443-15840-7.00020-8
5. WHO. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. 2000:28-29.
6. Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thị Hương. *Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng*. 3rd ed. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2013.
7. Ramaiah SK. Preclinical Safety Assessment: Current Gaps, Challenges, and Approaches in Identifying Translatable Biomarkers of Drug-Induced Liver Injury. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2011;31(1):161-172. doi:10.1016/j.cll.2010.10.004
8. Đỗ Tất Lợi. *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học. 2015
9. Viện Dược liệu. *Cây thuốc và động vật làm thuốc*. Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật; 2006.
10. Liu Z, Zhang X, Cui W, et al. Evaluation of short-term and subchronic toxicity of magnolia bark extract in rats. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2007;49(3):160-171. doi:10.1016/j.yrtph.2007.06.006
11. Zhao YL, Wang JB, Zhou GD, et al. Investigations of free anthraquinones from rhubarb against alpha-naphthylisothiocyanate-induced cholestatic liver injury in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009;104(6):463-469. doi:10.1111/j.1742-7843.2009.00389.x
12. Kaur G, Tirkey N, Chopra K. Beneficial effect of hesperidin on lipopolysaccharide-induced hepatotoxicity. *Toxicology*. 2006;226(2):152-160. doi:10.1016/j.tox.2006.06.018
13. Mahmoud AM, Ashour MB, Abdel-Moneim A, et al. Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2012;26(6):483-490. doi:10.1016/j.jdiacomp.2012.06.001
14. Khorasanian AS, Fateh ST, Gholami F, et al. The effects of hesperidin supplementation on cardiovascular risk factors in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*. 2023;10. doi:10.3389/fnut.2023.1177708

## Summary

### STUDY ON SUB-CHRONIC TOXICITY OF TIEU THUC KIM LINH HARD CAPSULES

Dyslipidemia syndrome is one of the important risk factors for the formation and development of atherosclerosis. Tieu Thuc Kim Linh hard capsule is formulated according to the theoretical basis of traditional medicine in treating dyslipidemia, which includes 7 herbal medications. The study was conducted to evaluate the sub-chronic toxicity of Tieu thuc Kim Linh in Wistar rats. The study showed that rats were divided into 3 groups: control; treated with Tieu thuc Kim Linh at the daily dose of 0.42 g/kg per day and 1.26 g/kg per day, respectively, for 4 consecutive weeks. After administration, rats were sacrificed to collect samples for analyzing parameters in blood at the 2<sup>nd</sup> week and 4<sup>th</sup> week. Histopathological of the liver and kidney were only observed at the 4<sup>th</sup> week. The Tieu thuc Kim Linh at 0.42 g/kg per day and 1.26 g/kg per day had no effect on body weight development and hematopoietic functions (no change in the count of erythrocytes, leukocytes, platelets, and hemoglobin amount, the activity of AST, ALT, bilirubin, albumin, cholesterol, and blood creatinine level). No change in the functions of the liver and kidney and no change in their structures observed in rats during the experiment.

**Keywords:** Tieu thuc Kim Linh, dyslipidemia, sub-chronic toxicity, *Wistar* rats.