

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA THỐNG PHONG HOÀN BÀ GIẺANG TRÊN THỰC NGHIỆM

Phạm Thị Vân Anh¹, Hoàng Mỹ Hạnh², Lê Hải Trung²

Đặng Hồng Anh³, Tô Lê Hồng³, Chu Quỳnh Anh⁴

Nguyễn Chí Dũng¹ và Đậu Thùy Dương^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bông quốc gia Lê Hữu Trác

³Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam

⁴Nhà máy sản xuất thuốc YHCT Bà Giằng, Công ty Dược phẩm Bagiaco

Thống Phong hoàn Bà Giằng là một sản phẩm phối hợp các dược liệu với mục đích phòng và điều trị bệnh gút cấp và mạn tính. Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của Thống Phong hoàn Bà Giằng trên thực nghiệm. Độc tính cấp được đánh giá trên chuột nhắt trắng bằng cách cho chuột uống liều tăng dần để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột. Độc tính bán trường diễn được đánh giá trên chuột cống trắng với liều 4,32 viên (liều tương đương liều lâm sàng) và 12,96 viên/kg/ngày (liều gấp 3 lần liều lâm sàng) trong 90 ngày. Kết quả cho thấy Thống Phong hoàn Bà Giằng ở liều 150 viên/kg không gây chết và không gây bất kỳ dấu hiệu bất thường nào trên chuột nhắt trắng; ở liều 4,32 viên và 12,96 viên/kg không ảnh hưởng đến tình trạng chung, cân nặng của chuột, các chỉ số huyết học, sinh hóa và hình thái vi thể gan, thận chuột cống trắng. Như vậy, Thống Phong hoàn Bà Giằng không gây độc tính cấp và bán trường diễn khi dùng theo đường uống ở các liều thử nghiệm.

Từ khóa: Thống Phong hoàn Bà Giằng, độc tính cấp, độc tính bán trường diễn, bệnh gút, chuột nhắt trắng chủng Swiss, chuột cống trắng chủng Wistar.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gút là một loại viêm khớp trong đó các tinh thể urat tích tụ trong các khớp, đặc biệt là ở đầu gối, mắt cá chân, cổ tay, ngón tay và khuỷu tay.¹ Bệnh lý này thường liên quan đến tình trạng tăng acid uric máu, với các triệu chứng bao gồm đau dữ dội, viêm và sưng khớp.² Bệnh gút và tình trạng tăng acid uric máu được báo cáo ngày càng tăng trên thế giới, dẫn đến ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và gây ra gánh nặng cho kinh tế - xã hội, trong đó chi phí y tế cũng tăng đáng kể.³ Nguyên tắc điều

trị gút là điều trị các đợt cấp, dự phòng cơn gút cấp, giảm nồng độ acid uric trong máu và giáo dục bệnh nhân. Các thuốc điều trị gút thường dùng hiện nay bao gồm các thuốc chống viêm (colchicin, thuốc chống viêm không steroid, glucocorticoid), các thuốc giảm acid uric máu (thuốc ức chế tổng hợp acid uric, thuốc tăng thải trừ acid uric)... Tuy nhiên, việc điều trị này thường kéo dài và dẫn đến bệnh nhân có thể gặp nhiều tác dụng không mong muốn của các thuốc hóa dược.⁴ Do đó, một xu hướng hiện nay ở Việt Nam cũng như trên thế giới là nghiên cứu và phát triển các sản phẩm tự nhiên tiềm năng an toàn và hiệu quả trong điều trị gút.⁴ Theo y học cổ truyền, bệnh gút có tên là Thống phong, thuộc phạm trù chứng Tý. Với mỗi thể lâm sàng, tùy từng tình trạng bệnh lý của người

Tác giả liên hệ: Đậu Thùy Dương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dauthuyduong@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 14/03/2025

Ngày được chấp nhận: 08/04/2025

bệnh, thầy thuốc kê đơn các bài thuốc hoặc kê đơn các thành phẩm thuốc cổ truyền, thuốc được liệu cho phù hợp với chẩn đoán.⁵

Thông Phong hoàn Bà Giàng được sản xuất dựa trên bài thuốc gia truyền, bao gồm các dược liệu Mã tiền chế, Đương quy, Đỗ trọng, Độc hoạt, Phòng phong, Ngưu tất, Kim tiền thảo, Dây gắm, Thổ phục linh, Hy thiêm, Ba kích và Bồ công anh, với mục đích phòng và điều trị bệnh gút cấp và mạn tính. Theo lý luận y học cổ truyền, bệnh gút (Thông phong) được chia thành 4 thể lâm sàng: thể phong thấp nhiệt, thể phong thấp hàn, thể đàm thấp ứ trệ và thể khí huyết hư, can thận hư.⁵ Sản phẩm Thông phong hoàn Bà Giàng bao gồm các dược liệu có tác dụng trừ phong thấp chỉ thống (gồm Thổ phục linh, Hy thiêm, Mã tiền chế, Độc hoạt, Phòng phong), các dược liệu có tác dụng lợi tiểu, đào thải acid uric (Kim tiền thảo, Dây gắm), các dược liệu có tác dụng bổ thận, mạnh gân cốt (Ba kích, Ngưu tất, Đỗ trọng), các dược liệu có tác dụng thanh nhiệt, giải độc, tiêu viêm (Bồ công anh), và các dược liệu có tác dụng bổ huyết, hành huyết (Đương quy).^{5,6} Như vậy, sản

phẩm này phù hợp để điều trị các thể lâm sàng của bệnh gút theo lý luận y học cổ truyền.

Mặc dù các dược liệu đã được sử dụng từ lâu đời trong điều trị bệnh, hồ sơ an toàn của các thuốc này cần được nghiên cứu một cách khoa học và đầy đủ, trước hết là thông qua các nghiên cứu tiền lâm sàng. Việc chứng minh các sản phẩm từ dược liệu là an toàn và không có độc tính sẽ mang lại sự tự tin để khuyến nghị việc sử dụng các sản phẩm này trên thực hành lâm sàng khi các sản phẩm chứng minh được hiệu quả. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá độc tính cấp, độc tính bán trường diễn của Thông Phong hoàn Bà Giàng trên thực nghiệm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Sản phẩm nghiên cứu

Thông Phong hoàn Bà Giàng được sản xuất tại Cơ sở sản xuất thuốc Y học cổ truyền Bà Giàng. Liều dùng dự kiến trên người lớn: Ngày uống tới 3 lần, mỗi lần 12 viên. Mỗi viên chứa thành phần như sau:

Mã tiền chế (<i>Semen Strychni praeparata</i>)	08mg
Đương quy (<i>Radix Angelica sinensis</i>)	12mg
Đỗ trọng (<i>Cortex Eucommiae</i>)	10mg
Độc hoạt (<i>Radix Angelicae pubescentis</i>)	10mg
Phòng phong (<i>Radix Saposhnikoviae divaricatae</i>)	10mg
Ngưu tất (<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>)	12mg
Kim tiền thảo (<i>Herba Desmodii styracifolii</i>)	10mg
Dây gắm (<i>Radix et Caulis Gneti Montani</i>)	08mg
Thổ phục linh (<i>Rhizoma Smilacis glabrae</i>)	10mg
Hy thiêm (<i>Herba Siegesbeckiae</i>)	08mg
Ba kích (<i>Radix Morindae officinlis</i>)	08mg
Bồ công anh (<i>Herba Lactucae indicae</i>)	08mg
Tá dược vừa đủ 1 viên	120mg

Sản phẩm nghiên cứu được pha trong dung môi là nước cất ngay trước mỗi lần cho chuột uống.

Thuốc và hoá chất phục vụ nghiên cứu

Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT (alanin aminotransferase); AST (aspartat aminotransferase); bilirubin toàn phần; albumin; cholesterol toàn phần; và creatinin (Hospitex Diagnostics, Italy; Dialab, GmbH, Áo), định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba, Ấn Độ. Các dung dịch xét nghiệm máu của hãng Exigo, định lượng trên máy Exigo - Boule Medical AB của Thụy Điển. Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học

Động vật thực nghiệm

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 - 22g. Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 180 - 220g. Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội một tuần trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột, uống nước tự do.

2. Phương pháp

Nghiên cứu độc tính cấp của Thống Phong hoàn Bà Giàng

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của Thống Phong hoàn Bà Giàng trên chuột nhắt trắng theo đường uống.⁷⁻⁹

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 Thống Phong hoàn Bà Giàng 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...) 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 LD₅₀ của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc thử.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Thống Phong hoàn Bà Giàng

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Thống Phong hoàn Bà Giàng được tiến hành trên chuột cống trắng theo đường uống.^{9,10}

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên làm 3 lô, được uống nước cất hoặc thuốc thử trong 90 ngày liên tục:

- Lô chứng (n = 10): Uống nước cất

- Lô trị 1 (n = 10): Uống Thống Phong hoàn Bà Giàng liều 4,32 viên/kg/ngày (liều tương đương với liều lâm sàng, tính theo hệ số 6).

- Lô trị 2 (n = 10): Uống Thống Phong hoàn Bà Giàng liều 12,96 viên/kg/ngày (liều gấp 3 lần liều lâm sàng, tính theo hệ số 6).

Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:

- Tình trạng chung, cân nặng của chuột.

- Đánh giá các chỉ số huyết học bao gồm 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 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 thử, sau 30 ngày, sau 60 ngày và sau 90 ngày uống nước cất hoặc thuốc thử.

Mô bệnh học: Sau 90 ngày uống thuốc thử, 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.

Xử lý số liệu

Số liệu được biểu diễn dưới dạng Trung bình \pm SD. Các số liệu được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel, sử dụng thuật toán thống kê thích hợp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

1. Nghiên cứu độc tính cấp của Thống Phong hoàn Bà Giàng

Kết quả nghiên cứu cho thấy các lô chuột uống Thống Phong hoàn Bà Giàng ở liều từ 60 viên/kg đến liều tối đa có thể cho uống được là 150 viên/kg không có biểu hiện độc tính cấp, không quan sát thấy biểu hiện nào bất thường của chuột như chảy nước dãi, tiêu chảy, suy

nhược, giảm hoạt động, tăng động, rụng lông, thờnhanh, buồn ngủ, co giật, run rẩy... trong vòng 72 giờ sau uống thuốc thử. Từ đó, tính được liều dung nạp tối đa (luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của Thống Phong hoàn Bà Giàng là 150 viên/kg, gấp trên 17,36 liều dự kiến dùng trên người.

2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Thống Phong hoàn Bà Giàng

Tình trạng chung và cân nặng của chuột

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở lô chứng sinh học và 2 lô uống thuốc thử hoạt động bình thường, không quan sát thấy dấu hiệu gì bất thường. Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống thuốc thử Thống Phong hoàn Bà Giàng, cân nặng chuột ở tất cả các lô tăng so với trước khi nghiên cứu và không có sự khác biệt về mức độ thay đổi cân nặng của chuột giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử ($p > 0,05$).

Các chỉ số xét nghiệm huyết học

Bảng 1. Ảnh hưởng của Thống Phong hoàn Bà Giàng đến các chỉ số xét nghiệm huyết học trong máu chuột

Thời điểm	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Số lượng hồng cầu (T/L)			
Trước	8,42 \pm 0,43	8,36 \pm 0,45	8,39 \pm 0,32
Sau 30 ngày	8,57 \pm 0,57	8,39 \pm 0,38	8,43 \pm 0,46
Sau 60 ngày	8,65 \pm 0,39	8,53 \pm 0,57	8,42 \pm 0,37
Sau 90 ngày	8,59 \pm 0,30	8,32 \pm 0,43	8,33 \pm 0,44
Hàm lượng hemoglobin (g/dL)			
Trước	11,88 \pm 0,48	11,84 \pm 0,52	11,86 \pm 0,38
Sau 30 ngày	11,70 \pm 0,59	11,74 \pm 0,64	11,73 \pm 0,42
Sau 60 ngày	11,83 \pm 0,46	11,77 \pm 0,54	11,76 \pm 0,46
Sau 90 ngày	11,86 \pm 0,29	11,68 \pm 0,53	11,62 \pm 0,53
Hematocrit			
Trước	39,82 \pm 2,51	39,69 \pm 2,08	39,67 \pm 2,06

Thời điểm	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Sau 30 ngày	38,30 ± 2,36	38,77 ± 2,42	38,41 ± 3,80
Sau 60 ngày	38,88 ± 2,53	39,57 ± 2,45	38,49 ± 3,54
Sau 90 ngày	38,55 ± 1,56	38,71 ± 1,80	38,29 ± 2,67
Thể tích trung bình hồng cầu (fL)			
Trước	45,60 ± 0,84	44,90 ± 1,10	45,20 ± 0,92
Sau 30 ngày	45,00 ± 1,15	45,40 ± 1,17	45,50 ± 1,51
Sau 60 ngày	44,90 ± 0,99	45,30 ± 0,95	45,70 ± 1,06
Sau 90 ngày	45,10 ± 1,10	44,80 ± 1,23	45,30 ± 0,95
Số lượng bạch cầu (G/L)			
Trước	9,19 ± 1,04	9,05 ± 1,31	9,09 ± 1,12
Sau 30 ngày	9,28 ± 1,54	9,10 ± 1,25	9,15 ± 1,13
Sau 60 ngày	9,54 ± 1,26	9,66 ± 1,61	9,23 ± 1,02
Sau 90 ngày	9,38 ± 1,11	9,21 ± 1,30	9,28 ± 1,19
Số lượng tiểu cầu (G/L)			
Trước	689,30 ± 73,60	669,90 ± 76,67	686,00 ± 77,53
Sau 30 ngày	641,50 ± 84,55	697,10 ± 80,39	693,98 ± 76,49
Sau 60 ngày	656,10 ± 58,42	646,60 ± 45,06	695,36 ± 64,56
Sau 90 ngày	671,70 ± 68,73	653,10 ± 74,09	643,67 ± 71,41

* $p < 0,05$ so với lô chứng; ** $p < 0,01$ so với lô chứng, *** $p < 0,001$ so với lô chứng

Kết quả ở các Bảng 3.1 cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày, các chỉ số huyết học ở 2 lô uống Thống Phong hoàn Bà Giàng không

có sự khác biệt so với lô chứng sinh học và so với trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Các chỉ số đánh giá chức năng gan thận

Bảng 2. Ảnh hưởng của Thống Phong hoàn Bà Giàng đến các chỉ số đánh giá chức năng gan, thận

Thời điểm	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Hoạt độ AST (U/L)			
Trước	110,10 ± 8,63	109,10 ± 8,86	109,70 ± 7,65
Sau 30 ngày	108,70 ± 10,68	111,70 ± 9,08	109,10 ± 9,41
Sau 60 ngày	107,80 ± 8,61	114,40 ± 8,42	112,60 ± 8,19
Sau 90 ngày	109,30 ± 8,23	115,50 ± 9,02	116,90 ± 8,84

Thời điểm	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
Hoạt độ ALT (U/L)			
Trước	63,40 ± 8,14	66,80 ± 7,07	65,80 ± 7,24
Sau 30 ngày	63,10 ± 5,55	67,90 ± 6,89	66,90 ± 8,90
Sau 60 ngày	66,10 ± 5,69	70,40 ± 5,17	69,30 ± 7,85
Sau 90 ngày	67,10 ± 6,03	71,70 ± 6,90	73,10 ± 7,53
Bilirubin toàn phần (mmol/L)			
Trước	13,60 ± 0,56	13,47 ± 0,47	13,43 ± 0,41
Sau 30 ngày	13,40 ± 0,60	13,50 ± 0,44	13,53 ± 0,43
Sau 60 ngày	13,52 ± 0,54	13,41 ± 0,52	13,46 ± 0,46
Sau 90 ngày	13,44 ± 0,52	13,57 ± 0,41	13,55 ± 0,39
Albumin (g/dL)			
Trước	2,75 ± 0,21	2,73 ± 0,17	2,72 ± 0,25
Sau 30 ngày	2,70 ± 0,18	2,75 ± 0,12	2,73 ± 0,14
Sau 60 ngày	2,65 ± 0,23	2,71 ± 0,20	2,76 ± 0,27
Sau 90 ngày	2,67 ± 0,27	2,69 ± 0,32	2,70 ± 0,28
Cholesterol toàn phần (mmol/L)			
Trước	1,43 ± 0,16	1,42 ± 0,19	1,51 ± 0,17
Sau 30 ngày	1,41 ± 0,26	1,56 ± 0,28	1,62 ± 0,24
Sau 60 ngày	1,39 ± 0,16	1,47 ± 0,22	1,48 ± 0,15
Sau 90 ngày	1,45 ± 0,18	1,43 ± 0,23	1,50 ± 0,20
Creatinin (mg/dL)			
Trước	1,05 ± 0,07	1,08 ± 0,06	1,06 ± 0,11
Sau 30 ngày	1,04 ± 0,05	1,07 ± 0,07	1,07 ± 0,09
Sau 60 ngày	1,06 ± 0,08	1,06 ± 0,11	1,05 ± 0,11
Sau 90 ngày	1,07 ± 0,09	1,06 ± 0,10	1,06 ± 0,07

* $p < 0,05$ so với lô chứng; ** $p < 0,01$ so với lô chứng, *** $p < 0,001$ so với lô chứng

Kết quả ở các Bảng 3.2 cho thấy: Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày, các chỉ số đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan, chức năng gan, chức năng thận ở 2 lô uống Thống Phong hoàn Bà Giàng không có sự khác biệt so với lô chứng sinh học và so với trước khi uống thuốc

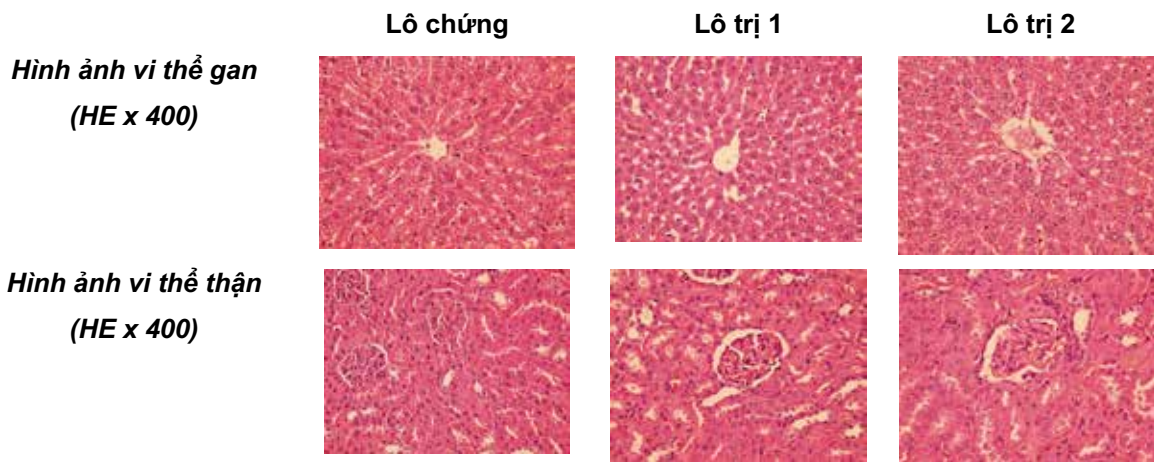
thử ($p > 0,05$).

Hình thái đại thể các cơ quan và cấu trúc vi thể gan, thận của chuột

Trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô dùng thuốc thử), không quan sát thấy thay đổi bệnh lý nào về đại thể của

các cơ quan tim, phổi, gan lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa của chuột; cũng như không quan sát thấy khác biệt rõ rệt về hình thái vi

thể gan, thận giữa hai lô dùng thuốc thử so với lô chứng sinh học.



Hình 1. Ảnh hưởng của Thống Phong hoàn Bà Giếng đến hình ảnh vi thể gan, thận

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu độc tính cấp bao gồm việc đánh giá các tác động gây hại của một sản phẩm nghiên cứu khi dùng một liều duy nhất hoặc nhiều liều trong vòng 24 giờ theo một đường dùng cụ thể.^{8,9} Nghiên cứu này đánh giá độc tính cấp của Thống Phong hoàn Bà Giếng trên chuột nhắt trắng theo đường uống. Kết quả nghiên cứu cho thấy khi dùng liều tối đa có thể dung nạp được trên chuột nhắt là 150 viên/kg không gây biểu hiện gì bất thường, không gây chết chuột trong thời gian nghiên cứu. Mặc dù chưa xác định được giá trị LD₅₀ của thuốc thử Thống Phong hoàn Bà Giếng theo đường uống trên chuột nhắt trắng nhưng LD₅₀ của sản phẩm này lớn hơn 150 viên/kg. Liều này tương đương liều gấp 17,36 lần so với liều dùng trên người.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn bao gồm đánh giá các tác động gây hại của một sản phẩm nghiên cứu khi dùng liều lặp lại. Thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn thường kéo dài từ 28 ngày đến 90 ngày hoặc có thể kéo dài hơn.^{9,10} Nghiên cứu này đánh giá độc

tính bán trường diễn của Thống phong hoàn Bà Giếng liều 4,32 viên/kg/ngày và 12,96 viên/kg/ngày uống liên tục trong vòng 90 ngày trên chuột cống trắng. Kết quả nghiên cứu cho thấy, các lô chuột dùng Thống Phong hoàn Bà Giếng không gây chết chuột, không gây ảnh hưởng đến tình trạng chung và cân nặng của chuột.

Việc đánh giá các thông số huyết học giúp xác định ảnh hưởng của một sản phẩm nghiên cứu đến chức năng tạo máu. Kết quả nghiên cứu cho thấy các chỉ số huyết học gồm số lượng hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô dùng thuốc thử so với lô chứng sinh học và so với trước khi dùng thuốc thử.

Các thông số sinh hóa phản ánh các ảnh hưởng của một sản phẩm nghiên cứu đối với chức năng gan và thận, hai cơ quan rất quan trọng của cơ thể. Kết quả nghiên cứu cho thấy các lô chuột dùng thuốc thử không gây ra những thay đổi có ý nghĩa thống kê với các chỉ

số đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan (gồm AST, ALT), các chỉ số đánh giá chức năng gan (bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần), chức năng thận (creatinin) so với lô chứng sinh học và so với trước khi dùng thuốc thử. Kết quả này phù hợp với kết quả đánh giá ảnh hưởng của thuốc thử lên hình thái vi thể gan và thận của chuột không gây khác biệt rõ rệt so với lô chứng sinh học.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu độc tính của Thống Phong hoàn Bà Giàng cho thấy thuốc thử khi dùng theo đường uống không gây độc tính cấp trên chuột nhắt trắng và không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng.

Một số dược liệu có trong Thống Phong hoàn Bà Giàng đã được nghiên cứu đánh giá độc tính khi dùng đơn độc. Một nghiên cứu đánh giá độc tính bán trường diễn của dịch chiết Đương quy trong 13 tuần với các liều 125, 250, 500, 1000 và 2000 mg/kg cho thấy không có sự thay đổi đáng kể nào về cân nặng cơ thể, tỉ lệ chết, các chỉ số xét nghiệm huyết học, sinh hóa, giải phẫu bệnh trên chuột cống. Liều không quan sát thấy tác dụng không mong muốn (NOAEL) trên chuột cống là 2000 mg/kg/ngày.¹⁰ Độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của dịch chiết Phòng phong theo đường uống cũng được nghiên cứu với các liều 500-5000 mg/kg trên chuột cống. Kết quả cho thấy, không quan sát thấy độc tính cấp và độc tính bán trường diễn trong 13 tuần; NOAEL trên chuột cống trắng là 5000 mg/kg/ngày.¹¹ Trong nghiên cứu độc tính đường uống liều lặp lại kéo dài 4 tuần của dịch chiết Ngưu tất, kết quả cho thấy không quan sát thấy những thay đổi đáng kể về cân nặng cơ thể, cân nặng cơ quan, lượng thức ăn nạp vào hoặc các xét nghiệm huyết học, sinh hóa ở bất kỳ nhóm nào.¹² Nghiên cứu độc tính của Ba kích cho thấy ở liều 20 g/kg không gây chết hoặc độc tính cấp; trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn kéo dài 90 ngày, chuột uống Ba kích tới liều tối đa là 8 g/kg không ảnh

hưởng đến tỷ lệ chết, cân nặng cơ thể, lượng thức ăn tiêu thụ, cân nặng cơ quan, các chỉ số huyết học, sinh hóa, xét nghiệm nước tiểu. Như vậy, NOAEL của Ba kích là 8 g/kg/ngày dựa vào kết quả độc tính bán trường diễn.¹³ Những kết quả nghiên cứu này chứng minh rằng các loại dược liệu nói trên đều an toàn khi sử dụng ở liều lượng thích hợp.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khi kết hợp các dược liệu trong sản phẩm Thống Phong hoàn Bà Giàng không gây độc tính cấp, độc tính bán trường diễn trên động vật thực nghiệm. Kết quả này cung cấp bằng chứng về tính an toàn của sản phẩm thử nghiệm. Việc sử dụng Thống Phong hoàn Bà Giàng trong điều trị bệnh gút dựa trên cơ sở lý luận y học cổ truyền. Cùng với bằng chứng về tính an toàn của sản phẩm thu được từ nghiên cứu này, Thống Phong hoàn Bà Giàng hứa hẹn là một sản phẩm an toàn và hiệu quả trong điều trị gút.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của Thống Phong hoàn Bà Giàng cho thấy:

Thống Phong hoàn Bà Giàng không gây độc tính cấp trên chuột nhắt trắng khi uống đến liều tối đa có thể cho uống được (150 viên/kg). Chưa xác định được LD₅₀ của Thống Phong hoàn Bà Giàng theo đường uống trên chuột nhắt trắng.

Thống Phong hoàn Bà Giàng không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng khi uống liều 4,32 viên/kg/ngày (liều tương đương với liều lâm sàng, tính theo hệ số 6) và liều 12,96 viên/kg/ngày (liều gấp 3 lần liều lâm sàng) trong 90 ngày liên tục.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin cảm ơn Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà nội đã tạo điều kiện để chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này. Chúng

tôi cam kết không xung đột lợi ích nào từ kết quả nghiên cứu trên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(1): 31-8.
2. Siwei Wang, Wei Liu, Bowen Wei, et al. Traditional herbal medicine: Therapeutic potential in acute gouty arthritis. *Journal of Ethnopharmacology*. 2024; 330: 118182.
3. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB et al. *Gout*. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5: 69.
4. Le UQ. The review on medicinal herbs in the treatment of gout through xanthine oxidase inhibitory activity: Call for more research strategy in the future. *J Appl Pharm Sci*. 2024; 14(04): 001-013.
5. Nguyễn Minh Hà. Thống phong (Bệnh gút) Đông - Tây Y chẩn đoán và điều trị. 2011. Nhà xuất bản Y học.
6. Đỗ Tất Lợi. Cây thuốc và vị thuốc Việt Nam. 2004. Nhà xuất bản Y học.
7. Gerhard Vogel H. Drug discovery and evaluation Pharmacological assays. 2008. Springer.
8. OECD. Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation, acute oral toxicity, Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No 19; 2001.
9. 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.
10. OECD. Guidelines for the testing of chemicals repeated dose oral toxicity study in rodents, Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No 407; 2008. Jun-Won Yun, Jeong-Hwan Che, Euna Kwon, Yun-Soon Kim. Safety evaluation of *Angelica gigas*: Genotoxicity and 13-weeks oral subchronic toxicity in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2015; 72(3).
11. Kim CW, Sung JH, Kwon JE et al. Toxicological Evaluation of *Saposhnikovia Radix* Water Extract and its Antihyperuricemic Potential. *Toxicol Res*. 2019; 35(4): 371-387.
12. Soo-Wang Hyun, Tae Gu Lee, Su Jeong Song, Chan-Sik Kim. Evaluation of oral toxicity and genotoxicity of *Achyranthis Radix* extract. *Journal of Ethnopharmacology*. 2021; Volume 274, 113944.
13. Qian Tao, Dong Peng, Pan Li, Lanyu Lai. Genotoxicity, acute and subchronic toxicity evaluation of fermented *Morinda officinalis*. *Food and Chemical Toxicology*. 2022; 163(4): 113003.

Summary

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITY OF THONG PHONG HOAN BA GIANG

Thong Phong hoan Ba Giang is a herbal combination with the intended purpose of preventing and treating acute and chronic gout. This study aimed to evaluate the acute and subchronic toxicity of Thong Phong hoan Ba Giang in experimental animals. The acute toxicity was evaluated in *Swiss* mice by administering the increasing doses to determine the lowest dose that would induce 100% mouse mortality and the highest dose corresponding to 0% mouse mortality. The subchronic toxicity was evaluated in *Wistar* rats at 4.32 tablets (equivalent to the clinical dose) and 12.96 tablets/kg b.w/day (three times higher than the clinical dose) for 90 consecutive days. Our results showed that Thong Phong hoan Ba Giang at the dose up to 150 tablets/kg b.w did not cause mortality or any abnormal signs in *Swiss* mice; at the doses of 4.32 tablets and 12.96 tablets/kg b.w did not significantly affect the general condition, body weight, hematological and biochemical indices and microscopic morphology of liver and kidney of *Wistar* rats. In conclusion, Thong Phong hoan Ba Giang did not cause acute and subchronic toxicity when administered orally to animals at the tested doses.

Keywords: Thong Phong hoan Ba Giang, acute toxicity, subchronic toxicity, gout, *Swiss* mice, *Wistar* rats.