

ĐỘC TÍNH CẤP VÀ BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG CỨNG “KIỆN VỊ BỔ TRUNG HỒ” TRÊN THỰC NGHIỆM

Trần Thị Thu Thảo¹, Nguyễn Đức Minh¹, Nghiêm Thị Thanh Hương¹,
Nguyễn Văn Phúc², Đậu Thùy Dương², Nguyễn Thái Dũng¹
và Nguyễn Thị Thanh Tú^{2,✉}

¹Bệnh viện Y học cổ truyền Hà Đông,

²Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu nhằm đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HỒ” trên thực nghiệm. Nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng trên chuột nhắt trắng theo đường uống, nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang cứng trên chuột cống trắng theo hướng dẫn của WHO. Kết quả nghiên cứu cho thấy với liều cao nhất (liều 25 g/kg thể trọng chuột - gấp 34,7 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng) không xác định được liều gây chết 50% số động vật thí nghiệm (LD_{50}) của viên nang cứng. Viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HỒ” không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng với liều tương đương lâm sàng (0,36 g/kg thể trọng chuột/ngày) và liều gấp 3 liều lâm sàng (1,08 g/kg thể trọng chuột/ngày) trong 90 ngày 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, mô học gan và thận đều nằm trong giới hạn bình thường.

Từ khóa: Độc tính cấp, Độc tính bán trường diễn, Viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HỒ”

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng ruột kích thích (HCRKT) là một hội chứng thường gặp của đường tiêu hóa với các rối loạn chức năng ruột, bao gồm các triệu chứng như: đau bụng, trướng bụng, rối loạn đại tiện... Các triệu chứng này tái phát nhiều lần mà không tìm thấy tổn thương về giải phẫu bệnh cũng như rối loạn về các chỉ số hóa sinh.^{1,2} Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh và tạo ra chi phí y tế đáng kể.^{3,4} Tỷ lệ mắc của HCRKT là 11,2%, nhưng khác biệt theo từng quốc gia, vùng địa lý và tiêu chuẩn chẩn đoán.⁵⁻⁷ Do xu thế phát triển xã hội, sinh hoạt không điều độ, áp lực công việc, cuộc sống, stress... nên số

lượng bệnh nhân mắc các bệnh lý ống tiêu hóa nói chung và HCRKT nói riêng có xu hướng ngày càng gia tăng. Theo tác giả Nguyễn Thúy Bích khảo sát năm 2019, tỷ lệ mắc HCRKT ở sinh viên y khoa trường Đại học Y dược, Đại học Huế chiếm tới 14,4%.⁸

Ở nước ta, bên cạnh những thành tựu của y học hiện đại, y học cổ truyền (YHCT) cũng đã có những đóng góp tích cực trong việc điều trị HCRKT. Tại Bệnh viện YHCT Hà Đông, chế phẩm viên hoàn cứng “Kiện vị bổ trung” được bào chế từ năm 1989 và đã được sử dụng nhiều năm tại bệnh viện trong điều trị HCRKT. Tác giả Đỗ Thị Phương và cộng sự (2023), đã nghiên cứu tác dụng viên hoàn cứng “Kiện vị bổ trung” trong điều trị hội chứng ruột kích thích thể lỏng cho thấy đạt kết quả tốt trên lâm sàng.⁹ Tuy nhiên, việc sử dụng viên hoàn cứng chưa thật tiện lợi cho người bệnh do phải sử dụng một số

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Tú

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: thanhtu@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 17/04/2025

Ngày được chấp nhận: 23/04/2025

lượng lớn viên hoàn. Đồng thời, khả năng hấp thu cũng như thời hạn sử dụng của viên hoàn thường hạn chế hơn so với viên nang. Trước những hạn chế đó, viên hoàn cứng được bào chế thành dạng viên nang cứng “Kịện vị bổ trung HĐ”, nhằm nâng cao hiệu quả điều trị, kiểm soát tốt chất lượng chế phẩm và thuận tiện cho người bệnh khi sử dụng. Khi chuyển dạng bào chế, viên nang cứng trở thành dạng thuốc mới. Do đó, việc nghiên cứu tính an toàn trên động vật thực nghiệm của dạng bào chế mới là một bước rất quan trọng và bắt buộc trước khi đưa vào nghiên cứu trên lâm sàng.¹⁰ Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu: *Đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng “Kịện vị bổ trung HĐ” trên thực nghiệm.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Chất liệu nghiên cứu

Viên nang cứng “Kịện vị bổ trung HĐ” được phát triển từ viên hoàn “Kịện vị bổ trung”, gồm 11 vị dược liệu cổ truyền với thành phần và liều lượng như sau: Hoài sơn (*Tuber Dioscoreae persimilis*) 1,9g; Bạch biển đậu (*Semen Lablab*) 2,68g; Bạch truật (*Rhizoma Atractylodes macrocephala*) 0,95g; Ý dĩ (*Semen Coicis*) 1,34g; Kha tử nhục (*Fructus Terminaliae chebulae*) 0,95g; Thương truật (*Rhizoma Atractylodes*) 0,95g; Sa nhân (*Fructus Amomi*) 0,29g; Thanh bì (*Pericarpium Citri reticulatae viride*) 0,48g; Mộc hương (*Radix Saussureae lappae*) 0,95g; Nhục đậu khấu (*Semen Myristicae*) 0,29g; Cam thảo (*Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*) 0,48g; Các dược liệu bào chế viên nang cứng “Kịện vị bổ trung HĐ” đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V, được bào chế thành viên nang cứng tại Công ty cổ phần Dược phẩm Công nghệ cao Abipha (đạt tiêu chuẩn GMP thuốc), hàm lượng 500mg/1 viên, đóng lọ 60 viên. Viên nang cứng

“Kịện vị bổ trung HĐ” được kiểm định và đạt tiêu chuẩn cơ sở.

Động vật

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 20g ± 2g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

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

Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội 5 - 10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột (do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp), uống nước tự do.

2. Phương pháp

Nghiên cứu độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của viên nang cứng “Kịện vị bổ trung HĐ” trên chuột nhắt trắng theo đường uống.^{11,12} 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 “Kịện vị bổ trung 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 LD₅₀ của thuốc thử. 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 “Kịện vị bổ trung HĐ” trên chuột cống trắng theo đường uống theo hướng dẫn của WHO và Bộ Y tế Việt Nam.^{10,12,13} Chuột cống được chia ngẫu nhiên làm 3 lô, mỗi lô 10

con: Lô chứng: uống nước cất liều 10 ml/kg/ngày; Lô trị 1: uống viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HĐ” liều 0,36 g/kg/ngày (tương đương với liều dùng trên lâm sàng, hệ số 6); Lô trị 2: uống viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HĐ” liều 1,08 g/kg/ngày (liều dùng gấp 3 liều lô 1). Chuột cống trắng được uống nước hoặc thuốc thử liên tục trong 90 ngày liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng. Sau 90 ngày 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 aspartat aminotransferase (AST) và alanin aminotransferase (ALT), Cholesterol, Bilirubin, Albumin, Creatinin trong huyết thanh. Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước

khi uống nước cất hoặc thuốc thử (D_0), sau 45 ngày (D_{45}), sau 90 ngày (D_{90}). Xét nghiệm huyết học, xét nghiệm sinh hóa được tiến hành tại Bộ môn Dược lý- Đại học Y Hà Nội. Sau 90 ngày 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 50% số chuột ở mỗi lô và những chuột có tổn thương đại thể về gan, thận. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Khoa Xét nghiệm, Trường Đại học Y tế công cộng.

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 SigmaPlot 12.0. 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 “Kiện vị bổ trung HĐ”

Bảng 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp

Lô chuột	n	Liều (ml dung dịch đậm đặc/kg)	Liều (g/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	50	12,5	0	Không
Lô 2	10	75	18,75	0	Không
Lô 3	10	100	25,0	0	Không

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở các lô ăn uống, hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở các lô chuột trong suốt thời gian nghiên cứu.

2. Kết quả độc tính bán trường diễn của viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HĐ”

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:

Bảng 2. Ảnh hưởng của viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HĐ” đến trọng lượng chuột (g)

Thời gian	Lô chứng (n = 10)	Lô trị 1 (n = 10)	Lô trị 2 (n = 10)	p
D ₀	183,00 ± 18,29	190,00 ± 10,54	189,50 ± 12,12	> 0,05
D ₄₅	205,00 ± 22,24	202,00 ± 13,17	199,00 ± 8,76	> 0,05
p (D ₀ -D ₄₅)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	
D ₉₀	220,00 ± 21,60	204,00 ± 13,50	205,00 ± 12,69	> 0,05
p (D ₀ -D ₉₀)	< 0,05	< 0,05	< 0,05	

Trọng lượng chuột cả ở lô chứng và 2 lô uống thuốc thử tăng so với trước khi nghiên cứu sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Không có sự khác biệt về mức độ thay đổi

trọng lượng chuột giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử (p > 0,05).

Ảnh hưởng của viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HĐ” đến chức năng tạo máu

Bảng 3. Ảnh hưởng của viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HĐ” đến số lượng hồng cầu và hàm lượng Huyết sắc tố trong máu chuột cống trắng

Thông số	Lô	Thời gian			p
		D ₀	D ₄₅	D ₉₀	
Số lượng hồng cầu (T/l)	Lô chứng (n = 10)	8,92 ± 0,63	9,17 ± 0,42	8,83 ± 0,47	> 0,05
	Lô trị 1 (n = 10)	8,38 ± 0,87	8,82 ± 0,63	8,67 ± 0,88	> 0,05
	Lô trị 2 (n = 10)	8,49 ± 0,56	8,62 ± 0,78	8,25 ± 0,85	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)	Lô chứng (n = 10)	12,77 ± 1,53	13,37 ± 0,69	12,51 ± 0,75	> 0,05
	Lô trị 1 (n = 10)	12,85 ± 0,93	12,96 ± 0,94	12,20 ± 1,12	> 0,05
	Lô trị 2 (n = 10)	12,62 ± 1,12	12,38 ± 1,40	11,63 ± 1,15	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 45 ngày và 90 ngày, số lượng 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 4. Ảnh hưởng của viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HB” đến số lượng bạch cầu và tiểu cầu trong máu chuột cống trắng

Thông số	Lô	Thời gian			p
		D ₀	D ₄₅	D ₉₀	
Số lượng bạch cầu (G/l)	Lô chứng (n = 10)	6,27 ± 1,84	7,07 ± 1,15	7,13 ± 1,29	> 0,05
	Lô trị 1 (n = 10)	6,83 ± 1,87	7,44 ± 1,36	7,67 ± 1,16	> 0,05
	Lô trị 2 (n = 10)	7,03 ± 1,13	7,78 ± 1,90	7,35 ± 1,33	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Số lượng tiểu cầu (G/l)	Lô chứng (n = 10)	508,20 ± 69,67	593,20 ± 94,98	571,80 ± 88,25	> 0,05
	Lô trị 1 (n = 10)	539,40 ± 81,05	566,00 ± 100,92	561,50 ± 92,10	> 0,05
	Lô trị 2 (n = 10)	515,10 ± 111,92	549,70 ± 107,66	499,70 ± 99,94	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 45 ngày và 90 ngày 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 “Kiện vị bổ trung HB” đến chức năng gan, thận

Bảng 5. Ảnh hưởng của viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HB” đến hoạt độ AST, ALT, hàm lượng Creatinin trong máu chuột cống trắng

Thông số	Group	Thời gian			p
		D ₀	D ₄₅	D ₉₀	
Hoạt độ AST (U/l)	Lô chứng (n = 10)	64,30 ± 11,07	67,10 ± 8,49	70,00 ± 10,65	> 0,05
	Lô trị 1 (n = 10)	68,40 ± 19,31	74,50 ± 8,42	73,80 ± 8,87	> 0,05
	Lô trị 2 (n = 10)	72,20 ± 8,08	74,00 ± 9,24	66,90 ± 11,58	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Thông số	Group	Thời gian			p
		D ₀	D ₄₅	D ₉₀	
Hoạt độ ALT (U/l)	Lô chứng (n = 10)	34,30 ± 6,25	35,90 ± 5,51	36,90 ± 5,90	> 0,05
	Lô trị 1 (n = 10)	36,70 ± 9,96	39,80 ± 6,32	37,30 ± 6,88	> 0,05
	Lô trị 2 (n = 10)	39,70 ± 8,30	37,00 ± 9,88	36,20 ± 9,02	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hàm lượng Creatinin (µmol/L)	Lô chứng (n = 10)	69,90 ± 7,31	66,30 ± 5,64	68,00 ± 6,22	> 0,05
	Lô trị 1 (n = 10)	66,30 ± 9,51	63,80 ± 3,58	72,20 ± 7,44	> 0,05
	Lô trị 2 (n = 10)	68,90 ± 6,95	67,50 ± 6,90	70,10 ± 10,03	> 0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 45 ngày và 90 ngày 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 toàn phần 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), 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: Dưới kính hiển vi với độ phóng đại 400 lần, cấu trúc vi thể gan ở cả 3 lô cho thấy cấu trúc nhu mô gan bình thường hoặc tế bào gan viêm và thoái hóa hạt mức độ nhẹ, khoảng cửa mỏng, rõ cấu trúc các thành phần. Kết quả

cấu trúc vi thể thận ở cả 3 lô cho thấy cấu trúc nhu mô thận bình thường.

IV. BÀN LUẬN

Viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HĐ” là sự chuyển dạng bào chế của viên hoàn Kiện vị bổ trung - chế phẩm được cấu thành từ 11 vị thuốc cổ truyền, đã được sử dụng nhiều năm tại Bệnh viện Y học cổ truyền Hà Đông để điều trị các bệnh lý đại tràng. Thuốc dạng viên nang cứng có ưu điểm sinh khả dụng cao, dễ sản xuất quy mô lớn, thuận tiện cho người dùng như dễ uống, phân liều chính xác, giảm được mùi của dược chất và dễ bảo quản hơn. Tuy nhiên, khi chuyển dạng bào chế sang dạng viên nang cứng, đặc biệt là qua quá trình chiết xuất thì có thể tác dụng, thậm chí độc tính cũng có thể thay đổi đáng kể. Do đó, sau khi bào chế vẫn cần phải đánh giá tính an toàn của chế phẩm trên động vật thực nghiệm. Chính vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn

của viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HĐ” trên động vật thực nghiệm.

Chuột nhất trắng được uống viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HĐ” liều từ 12,5 g/kg (gấp 17,35 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng) đến liều tối đa 25 g/kg (gấp 34,7 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 viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HĐ” theo đường uống trên chuột nhất trắng. Theo Đỗ Thị Phương (2023), đánh giá tác dụng viên hoàn cứng “Kiện vị bổ trung” trong điều trị hội chứng ruột kích thích thể lỏng cũng không thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.⁹ Như vậy, so với liều dùng dự kiến trên người, chuột nhất trắng được dùng liều gấp 34,7 lần nhưng không có biểu hiện độc tính cấp. Do đó theo WHO, viên nang cứng “Kiện vị bổ trung 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.¹⁴ Trong nghiên cứu này, nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HĐ” trên chuột cống trắng được tiến hành đánh giá trong thời gian 90 ngày với 2 mức liều là 0,36 g/kg/ngày (tương đương với liều dùng trên lâm sàng, hệ số 6) và 1,08 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.¹⁵ Kết quả nghiên cứu cho thấy, viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HĐ” không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung và sự thay đổi trọng lượng của chuột.

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.¹⁶ 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 thí nghiệm 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 45 ngày và 90 ngày 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, 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.¹⁶ 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. Bề mặt gan nhẵn, bóng đều, màu nâu đỏ đồng nhất, không có u cục, không xuất huyết, đàn hồi khi ấn. Như vậy, viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HĐ” không ảnh hưởng đến cấu trúc đại thể gan và thận sau 90 ngày dùng thuốc. Để đánh giá chắc chắn về mức độ an toàn của viên nang cứng “Kiện vị bổ

trung HĐ”, chúng tôi tiến hành nghiên cứu cấu trúc vi thể gan và thận trên 50% số chuột mỗi lô. Với độ phóng đại 400 lần, nhận thấy hình thái vi thể gan, thận ở cả 2 lô dùng thuốc thử nằm trong giới hạn bình thường. Như vậy, viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HĐ” ở 2 mức liều 0,36 g/kg/ngày và 1,08 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

Không xác định được LD₅₀ của viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HĐ” với thể tích và liều cao nhất chuột có thể uống (25 g/kg - gấp 34,7 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng).

Viên nang cứng “Kiện vị bổ trung HĐ” không thể hiện độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng khi uống liều 0,36 g/kg thể trọng chuột /ngày (liều có tác dụng tương đương liều dự kiến dùng trên lâm sàng) và liều 1,08 g/kg thể trọng chuột/ngày (cao gấp 3 lần liều dự kiến dùng cho lâm sàng) trong 90 ngày liên tục. Tất cả các chỉ số theo dõi về tình trạng chung, cân nặng, chức năng tạo máu, chức năng gan, chức năng thận, mô học gan và thận đều nằm trong giới hạn bình thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(22): 6759-6773. doi:10.3748/wjg.v20.i22.6759.
2. Nguyễn Thị Vân Hồng. Bệnh học nội khoa tập 2. Nhà Xuất Bản Y Học; 2020:106-111.
3. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology.* 2021; 160(1): 99-114.e3. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.014.

4. Goodoory VC, Ng CE, Black CJ, Ford AC. Direct healthcare costs of Rome IV or Rome III-defined irritable bowel syndrome in the United Kingdom. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022; 56(1): 110-120. doi:10.1111/apt.16939.
5. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2012; 10(7): 712-721.e4. doi:10.1016/j.cgh.2012.02.029.
6. Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(10): 908-917. doi:10.1016/S2468-1253(20)30217-X.
7. Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17(8): 473-486. doi:10.1038/s41575-020-0286-8.
8. Nguyễn Thúy Bích, Phan Trung Nam. Tỷ lệ mắc và một số yếu tố liên quan hội chứng ruột kích thích ở sinh viên y khoa trường Đại học Y dược, Đại học Huế. *Tạp Chí Dược Học.* 2020; 10(5): 11.
9. Đỗ Thị Phương, Trịnh Duy Công. Tác dụng viên hoàn cứng “Kiện vị bổ trung” trong điều trị hội chứng ruột kích thích thể lỏng. *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam.* 2023; 47(1): 30-34. doi:10.60117/vjmap.v47i1.7.
10. Thông tư 29/2018/TT-BYT Quy định về thử thuốc trên lâm sàng. Published online October 29, 2018.
11. Gerhard H. Vogel. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays.* Springer; 2016;1-5.
12. Cục khoa học công nghệ và đào tạo. Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu.” Published online October 27, 2015.
13. WHO. Working group on the safety and efficacy of herbal medicine, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization. Published online 2000.
14. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. Accessed September 29, 2022. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9290611103>.
15. OECD Test Guidelines 407-2008. pdf. Accessed November 27, 2023. <https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/iccvam/suppdocs/feddocs/oecd/oecdtg407-2008.pdf>.
16. Organization WH. 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 “KIEN VI BO TRUNG HD” HARD CAPSULE IN EXPERIMENTAL MODELS

This study aimed to evaluate the acute and sub-chronic toxicity of the “Kien Vi Bo Trung HD” hard capsule in experimental models. The acute oral toxicity was assessed in *Swiss* mice, while the sub-chronic toxicity was evaluated in *Wistar* rats in accordance with the World Health Organization (WHO) guidelines. The results demonstrated that administration of the highest dose (25 g/kg body weight - equivalent to 34.7 times the anticipated clinical dose) did not result in any mortality, and thus the median lethal dose (LD₅₀) of the capsule could not be determined. The “Kien Vi Bo Trung HD” hard capsule did not induce sub-chronic toxicity in *Wistar* rats when administered orally at a clinical equivalent dose (0.36 g/kg body weight/day) and at a three times higher dose (1.08 g/kg body weight/day) for 90 consecutive days. All monitored parameters, including general clinical observations, body weight, hematopoietic function, liver and kidney function, remained within normal limits. Histopathological examinations of hepatic and renal tissues of the study groups revealed no significant difference compared to the control group ($p > 0.05$).

Keywords: Acute toxicity, Sub-chronic toxicity, “Kien Vi Bo Trung HD” hard capsule.