

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP, BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA DẠ DÀY HOÀN BÀ GIẺNG TRÊN THỰC NGHIỆM

Phạm Thị Vân Anh¹, Nguyễn Thị Châu Loan², Nguyễn Thị Hà³ và
Đậu Thùy Dương^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Dược Thái Bình

³Nhà máy sản xuất thuốc YHCT Bà Giằng, Công ty Dược phẩm Bagiaco

Dạ Dày hoàn Bà Giằng là một chế phẩm được bào chế từ sự kết hợp nhiều dược liệu nhằm hỗ trợ điều trị viêm loét dạ dày tá tràng. Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn trên động vật thực nghiệm. Độc tính cấp được đánh giá bằng cách cho chuột nhắt trắng uống các liều tăng dần để xác định liều thấp nhất gây chết 100% và liều cao nhất không gây chết chuột. Độc tính bán trường diễn được đánh giá trên chuột cống trắng với hai mức liều 4,32 viên và 12,96 viên/kg/ngày trong 60 ngày. Kết quả cho thấy ở liều cao nhất là 187,5 viên/kg, Dạ Dày hoàn Bà Giằng không gây chết cũng như không xuất hiện dấu hiệu bất thường nào trên chuột. Bên cạnh đó, cả hai liều 4,32 viên và 12,96 viên/kg/ngày không ảnh hưởng đến tình trạng chung, cân nặng, các chỉ số huyết học, sinh hóa, hình thái vi thể của gan và thận trên chuột cống trắng. Tóm lại, Dạ Dày hoàn Bà Giằng không gây độc tính cấp và độc tính bán trường diễn khi sử dụng bằng đường uống với các liều nghiên cứu.

Từ khóa: Dạ Dày hoàn Bà Giằng, độc tính cấp, độc tính bán trường diễn, chuột nhắt chủng Swiss, chuột cống chủng Wistar.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm loét dạ dày tá tràng là một trong những bệnh lý chính của đường tiêu hóa ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Bệnh lý này có thể biểu hiện ở nhiều mức độ khác nhau từ các trường hợp nhẹ đến các trường hợp nặng có biến chứng nghiêm trọng như chảy máu đường tiêu hóa, thủng đường tiêu hóa, thậm chí có thể gây tử vong.¹ Các yếu tố chính góp phần làm tăng tỉ lệ viêm loét dạ dày tá tràng là việc sử dụng các thuốc chống viêm không steroid và nhiễm *Helicobacter pylori*.² Nhiều loại thuốc hiện đại như các thuốc ức chế bơm proton (PPI), thuốc đối kháng histamin H₂, các chất tương tự prostaglandin... đã được áp dụng để điều trị

viêm loét dạ dày tá tràng.² Tuy nhiên, việc điều trị bằng các loại thuốc này có thể có một số hạn chế như tình trạng tái phát bệnh, giá thành đắt, có thể gây một số tương tác thuốc và một số tác dụng không mong muốn như tiết sữa, chứng vú to ở nam giới, nhiễm trùng đường tiêu hóa và bất lực...³ Do đó, việc tìm kiếm các thuốc mới hiệu quả và an toàn khi sử dụng là cần thiết. Các nghiên cứu hiện nay hướng đến việc phát triển các loại thuốc mới từ dược liệu. Nhiều dược liệu và sản phẩm tự nhiên đã được sàng lọc về tác dụng trong điều trị viêm loét dạ dày tá tràng.³

Hầu hết các biện pháp điều trị bằng dược liệu được cho là an toàn dựa vào kinh nghiệm sử dụng lâu đời theo y học cổ truyền. Ngày càng nhiều bệnh nhân sử dụng các sản phẩm từ dược liệu để điều trị viêm loét dạ dày tá tràng. Tuy nhiên, các chuyên gia cho rằng các

Tác giả liên hệ: Đậu Thùy Dương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dauthuyduong@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 30/05/2025

Ngày được chấp nhận: 11/06/2025

sản phẩm dược liệu cũng có thể gây ra các tác dụng không mong muốn tiềm ẩn, chẳng hạn khi dùng với số lượng quá nhiều hoặc kết hợp nhiều loại dược liệu.⁵ Do đó, để cung cấp bằng chứng cho tính an toàn của các sản phẩm này, trước hết cần phải đánh giá độc tính trên động vật thực nghiệm.

Dạ Dày hoàn Bà Giăng là bài thuốc gia truyền được bào chế từ các dược liệu thiên nhiên bao gồm Lá khô, Dạ cẩm, Nga truật, Mẫu lệ, Chè dây, Khổ sâm, Hậu phác, Trần bì, Chi tử, Sa nhân, Thương truật và Cam thảo, với công dụng hỗ trợ điều trị các vấn đề liên quan

đến suy giảm chức năng dạ dày, viêm loét dạ dày tá tràng do tăng tiết dịch vị. Nghiên cứu này được thực hiện để đánh giá độc tính cấp, độc tính bán trường diễn của Dạ Dày hoàn Bà Giăng trên thực nghiệm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Sản phẩm nghiên cứu

Dạ Dày hoàn Bà Giăng được sản xuất tại Cơ sở sản xuất Y học Cổ truyền Bà Giăng, đạt Tiêu chuẩn cơ sở. Mỗi viên hoàn cứng chứa thành phần và hàm lượng như sau:

Lá khô (<i>Folium Ardisiae</i>)	16,0mg
Dạ cẩm (<i>Herba Hedyotidis capitellata</i>)	12,0mg
Nga truật (<i>Rhizoma Curcumae zedoariae</i>)	12,0mg
Mẫu lệ (<i>Concha Ostreae</i>)	10,0mg
Chè dây (<i>Folium Ampelopsis</i>)	10,0mg
Khổ sâm (<i>Folium et Ramulus Crotonis tonkinensis</i>)	10,0mg
Hậu phác (<i>Cortex Magnoliae officinalis</i>)	8,0mg
Trần bì (<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>)	8,0mg
Chi tử (<i>Fructus Gardeniae</i>)	8,0mg
Sa nhân (<i>Fructus Amomi</i>)	8,0mg
Thương truật (<i>Rhizoma Atractylodis</i>)	8,0mg
Cam thảo (<i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>)	6,0mg
Tá dược:	vừa đủ 1 viên

Động vật thực nghiệm

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18 - 22g; chuột cống trắng chủng Wistar, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 180 - 220g. Động vật thí nghiệm 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 Dạ Dày

hoàn Bà Giăng

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của Dạ Dày hoàn Bà Giăng trên chuột nhắt trắng theo đường uống.⁶⁻⁸

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhện ăn qua đêm. Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con.

Chuẩn bị mẫu nghiên cứu độc tính cấp: lấy 150 viên, nghiền trong cối sứ, thêm nước cất thành 60ml vừa đủ. Đây là dung dịch đậm đặc nhất có thể cho chuột nhắt trắng uống bằng kim chuyên dụng. Dung dịch đậm đặc này dùng để

nghiên cứu độc tính cấp tính và xác định LD₅₀.

Chuột được cho uống Dạ Dày hoàn Bà Giằng với các mức liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột (LD₁₀₀) và liều cao nhất không gây chết chuột (LD₀).

Sau khi dùng thuốc, các biểu hiện lâm sàng của chuột được theo dõi chặt chẽ để phát hiện các dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động...). Số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc được ghi nhận. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Dựa trên kết quả thu được, xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định liều gây chết 50% (LD₅₀) của Dạ Dày hoàn Bà Giằng. Tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống sản phẩm nghiên cứu.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Dạ Dày hoàn Bà Giằng

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Dạ Dày hoàn Bà Giằng được tiến hành trên chuột cống trắng theo đường uống.^{8,9}

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên làm 3 lô:

- Lô chứng (n = 10): Uống nước cất 1 ml/100g/ngày.
- Lô trị 1 (n = 10): Uống thuốc thử Dạ dày hoàn Bà Giằng liều 4,32 viên/kg/ngày.
- Lô trị 2 (n = 10): Uống thuốc thử Dạ dày hoàn Bà Giằng liều 12,96 viên/kg/ngày.

Chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử mỗi ngày một lần vào buổi sáng trong 60 ngày liên tục.

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

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột.
- Đánh giá chức năng tạo máu thông qua các chỉ số huyết học gồm số lượng hồng cầu,

thể tích trung bình hồng cầu (MCV), 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 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 3 thời điểm: trước, sau 30 ngày, sau 60 ngày uống nước cất hoặc thuốc thử.

Sau 60 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 để đánh giá tổn thương mô học.

Xử lý số liệu

Số liệu được biểu diễn dưới dạng Trung bình ± 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 Dạ Dày hoàn Bà Giằng

Chuột nhắt trắng được uống Dạ Dày hoàn Bà Giằng với các mức liều tăng dần, từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 0,25 ml/10 g/lần, lặp lại 3 lần trong 24 giờ hỗn dịch đậm đặc nhất có thể cho uống. Trong quá trình theo dõi, tất cả các chuột không có biểu hiện gì bất thường về hành vi, sinh lý hay triệu chứng ngộ độc cấp. Kết quả được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của Dạ Dày hoàn Bà Giằng

Lô chuột	n	Liều (ml/kg)	Liều (viên/kg thể trọng)	Liều (g/kg thể trọng)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường
Lô 1	10	30	75,0	9,0	0	Không
Lô 2	10	45	112,5	13,5	0	Không
Lô 3	10	60	150,0	18,0	0	Không
Lô 4	10	75	187,5	22,5	0	Không

Kết quả bảng 1 cho thấy: các lô chuột uống Dạ Dày hoàn Bà Giằng ở liều từ 75 viên/kg tương ứng 9g dược liệu/kg đến liều tối đa 187,5 viên/kg tương ứng 22,5g dược liệu/kg không có biểu hiện độc tính cấp. Chưa xác định được LD₅₀ của Dạ dày hoàn Bà Giằng theo đường uống trên chuột nhắt trắng.

2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Dạ Dày hoàn Bà Giằng

Tình trạng chung và cân nặng của chuột

Trong thời gian nghiên cứu, 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 và 60 ngày uống thuốc thử, 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 ($p > 0,05$) như kết quả trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Ảnh hưởng của Dạ Dày hoàn Bà Giằng đến thể trọng chuột

Thời gian	Lô chứng		Lô trị 1		Lô trị 2		p so với lô 1
	Trọng lượng (g)	% thay đổi trọng lượng	Trọng lượng (g)	% thay đổi trọng lượng	Trọng lượng (g)	% thay đổi trọng lượng	
Trước uống thuốc	174,50 ± 6,85		175,50 ± 9,26		179,50 ± 8,32		> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	193,00 ± 11,60	↑ 10,66	195,00 ± 14,34	↑ 11,30	192,00 ± 24,86	↑ 6,78	> 0,05
p trước - sau	< 0,05		< 0,05		< 0,05		
Sau 60 ngày uống thuốc	206,50 ± 12,92	↑ 18,32	198,50 ± 17,80	↑ 13,10	195,00 ± 27,18	↑ 8,44	> 0,05
p trước - sau	< 0,05		< 0,05		< 0,05		

Các chỉ số xét nghiệm huyết học**Bảng 3. Ảnh hưởng của Dạ Dày hoàn Bà Giằng
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	8,69 ± 0,46	8,41 ± 0,51	8,35 ± 0,39
Sau 30 ngày	8,51 ± 0,60	8,55 ± 0,74	8,32 ± 0,80
Sau 60 ngày	8,73 ± 0,33	8,61 ± 0,54	8,38 ± 0,48
Hàm lượng hemoglobin (g/dL)			
Trước	11,67 ± 0,61	11,69 ± 0,66	11,68 ± 0,38
Sau 30 ngày	11,57 ± 0,72	11,92 ± 0,69	11,80 ± 0,98
Sau 60 ngày	11,82 ± 0,55	11,97 ± 0,60	11,79 ± 0,90
Hematocrit			
Trước	38,06 ± 2,31	37,55 ± 2,02	37,95 ± 1,19
Sau 30 ngày	37,33 ± 2,62	36,94 ± 2,63	36,68 ± 1,81
Sau 60 ngày	39,39 ± 2,23	38,67 ± 2,29	37,54 ± 3,09
Thể tích trung bình hồng cầu (fL)			
Trước	43,10 ± 0,99	43,80 ± 1,14	44,10 ± 1,29
Sau 30 ngày	44,20 ± 1,69	43,30 ± 1,42	44,00 ± 1,41
Sau 60 ngày	43,30 ± 1,77	44,40 ± 0,97	43,80 ± 1,23
Số lượng bạch cầu (G/L)			
Trước	8,54 ± 1,53	8,27 ± 1,39	8,32 ± 1,37
Sau 30 ngày	8,74 ± 0,88	8,33 ± 1,63	8,26 ± 1,44
Sau 60 ngày	8,69 ± 0,64	8,24 ± 1,14	8,55 ± 1,45
Số lượng tiểu cầu (G/L)			
Trước	696,10 ± 97,60	672,80 ± 79,73	670,10 ± 94,15
Sau 30 ngày	641,60 ± 89,90	699,50 ± 58,46	637,10 ± 85,03
Sau 60 ngày	645,20 ± 89,89	648,10 ± 75,62	625,70 ± 93,63

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

Kết quả ở các bảng 3 cho thấy sau 30 ngày và 60 ngày, các chỉ số huyết học ở 2 lô uống Dạ Dày hoàn Bà Giằng 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 4. Ảnh hưởng của Dạ Dày hoàn Bà Giằng đến các chỉ số đánh giá chức năng gan thận**

Thời điểm	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
<i>Hoạt độ AST (UI/L)</i>			
Trước	97,90 ± 16,63	97,10 ± 15,55	92,90 ± 17,44
Sau 30 ngày	89,50 ± 10,86	94,40 ± 19,17	93,40 ± 16,49
Sau 60 ngày	91,90 ± 10,44	95,40 ± 10,08	97,80 ± 14,48
<i>Hoạt độ ALT (UI/L)</i>			
Trước	60,60 ± 12,78	66,10 ± 13,49	66,30 ± 12,06
Sau 30 ngày	61,80 ± 15,31	62,40 ± 13,66	61,70 ± 12,93
Sau 60 ngày	64,60 ± 13,95	60,20 ± 12,16	63,50 ± 10,50
<i>Bilirubin toàn phần (mmol/L)</i>			
Trước	13,58 ± 0,57	13,53 ± 0,61	13,24 ± 0,48
Sau 30 ngày	13,45 ± 0,52	13,29 ± 0,54	13,48 ± 0,44
Sau 60 ngày	13,54 ± 0,56	13,49 ± 0,48	13,38 ± 0,54
<i>Albumin (g/dL)</i>			
Trước	2,79 ± 0,22	2,88 ± 0,26	2,74 ± 0,16
Sau 30 ngày	2,71 ± 0,29	2,89 ± 0,29	2,85 ± 0,24
Sau 60 ngày	2,69 ± 0,30	2,86 ± 0,32	2,70 ± 0,22
<i>Cholesterol toàn phần (mmol/L)</i>			
Trước	1,32 ± 0,23	1,33 ± 0,15	1,28 ± 0,18
Sau 30 ngày	1,30 ± 0,22	1,32 ± 0,14	1,33 ± 0,24
Sau 60 ngày	1,27 ± 0,22	1,28 ± 0,20	1,29 ± 0,17
<i>Creatinin (mg/dL)</i>			
Trước	1,04 ± 0,08	1,07 ± 0,07	1,03 ± 0,09
Sau 30 ngày	1,03 ± 0,07	1,04 ± 0,05	1,02 ± 0,08
Sau 60 ngày	1,04 ± 0,10	1,06 ± 0,10	1,05 ± 0,10

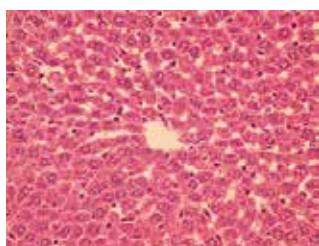
* $p < 0,05$ so với lô chứng; ** $p < 0,01$ so với lô chứng, *** $p < 0,001$ so với lô chứng

Kết quả ở các bảng 4 cho thấy sau 30 ngày và 60 ngày, các chỉ số đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan, chức năng gan, chức năng

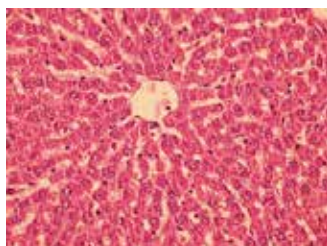
thận ở 2 lô uống Dạ Dày hoàn Bà Giằng không có sự khác biệt so với lô chứng sinh học và so với trước khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

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

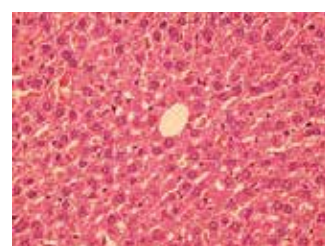
Trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô dùng thuốc thử), không quan sát thấy thay đổi bệnh lý nào về đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa của chuột; cũng như không quan sát thấy khác biệt rõ rệt về hình thái vi thể gan, thận giữa hai lô dùng thuốc thử so với lô chứng sinh học.



Lô chứng

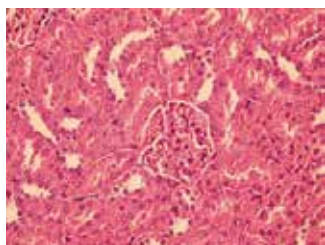


Lô trị 1

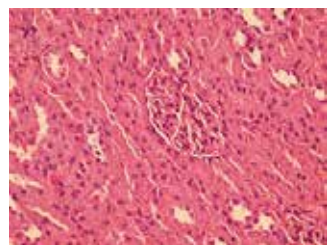


Lô trị 2

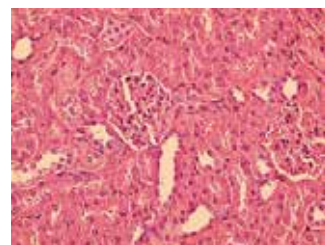
Hình 1. Ảnh hưởng của Dạ Dày hoàn Bà Giăng đến hình ảnh vi thể gan



Lô chứng



Lô trị 1



Lô trị 2

Hình 2. Ảnh hưởng của Dạ Dày hoàn Bà Giăng đến hình ảnh vi thể thận

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu độc tính cấp của Dạ Dày hoàn Bà Giăng nhằm đánh giá các tác động gây hại tiềm ẩn của sản phẩm này dùng theo đường uống trong vòng 24 giờ trên chuột nhắt trắng.⁷ Kết quả nghiên cứu cho thấy chế phẩm Dạ Dày hoàn Bà Giăng không gây độc tính cấp qua đường uống trong khoảng liều từ 75 viên/kg đến 187,5 viên/kg, tương đương 9g đến 22,5g dược liệu/kg thể trọng. Như vậy, liều dung nạp tối đa (MTD) của chế phẩm được xác định là 22,5 g/kg thể trọng, tương đương gấp 21,7 lần liều dự kiến sử dụng trên người trưởng thành (tính theo liều tối đa 36 viên/ngày cho người có cân nặng 50 kg, quy đổi theo hệ số ngoại suy chuột nhắt là 12). Ngoài ra, chưa xác định

được LD₅₀ do chưa xuất hiện chuột chết ở mức liều cao nhất thử nghiệm nhưng LD₅₀ luôn luôn lớn hơn MTD tức là lớn hơn 22,5 g dược liệu/kg thể trọng. Điều này cho thấy biên độ an toàn của Dạ Dày hoàn Bà Giăng tương đối cao. Để có thể kết luận toàn diện hơn về mức độ an toàn của sản phẩm nghiên cứu, chúng tôi tiếp tục thực hiện nghiên cứu độc tính bán trường diễn.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Dạ Dày hoàn Bà Giăng đánh giá các tác động gây hại tiềm ẩn của sản phẩm nghiên cứu khi dùng liều 4,32 viên/kg/ngày và 12,96 viên/kg/ngày liên tục trong 60 ngày theo đường uống trên chuột cống trắng.⁹

Trong nghiên cứu, cân nặng của chuột ở cả ba lô đều tăng dần theo thời gian, cho thấy quá trình sinh trưởng tự nhiên của động vật không bị ảnh hưởng bất lợi bởi việc sử dụng sản phẩm Dạ Dày hoàn Bà Giăng. Mức tăng cân ở các lô không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, chứng tỏ sản phẩm nghiên cứu không gây ức chế sự phát triển thể trọng khi dùng liên tục trong 60 ngày.

Các chỉ số huyết học là những chỉ số quan trọng đánh giá tình trạng sinh lý toàn thân, sự tạo máu và chức năng tủy xương.¹⁰ Trong suốt 60 ngày, số lượng hồng cầu và hàm lượng hemoglobin duy trì ổn định ở cả ba lô. Không ghi nhận hiện tượng giảm hồng cầu hay thiếu máu, cho thấy thuốc không gây ức chế tạo máu hoặc tổn thương tủy xương.¹¹ Giá trị hematocrit dao động trong giới hạn sinh lý, không có thay đổi đáng kể. Chỉ số MCV cũng giữ ổn định giữa các thời điểm, cho thấy không có biến đổi hình thái hồng cầu.¹¹ Bạch cầu là chỉ số phản ánh phản ứng viêm, nhiễm trùng hoặc tác động miễn dịch.¹⁰ Trong nghiên cứu này, số lượng bạch cầu không biến động có ý nghĩa thống kê, chứng tỏ không có đáp ứng viêm hoặc kích ứng miễn dịch hệ thống do sản phẩm nghiên cứu gây ra.¹¹ Tiểu cầu có vai trò quan trọng trong đông máu.¹⁰ Kết quả cho thấy chỉ số tiểu cầu ở lô điều trị không khác biệt so với lô chứng, loại trừ khả năng giảm tiểu cầu do độc tính tủy xương.¹¹ Như vậy, kết quả nghiên cứu trên các chỉ số huyết học cho thấy không có rối loạn huyết học cấp hay mạn trong suốt quá trình dùng sản phẩm nghiên cứu, đây là bằng chứng về tính an toàn huyết học của Dạ Dày hoàn Bà Giăng.

Độc tính bán trường diễn thường ảnh hưởng đến gan (cơ quan chuyển hóa chính) và thận (cơ quan bài tiết chính của cơ thể). AST và ALT là chỉ số đặc hiệu phản ánh tổn thương tế bào gan.¹² Sau 30 và 60 ngày, nồng

độ các enzym này ở cả hai lô điều trị không khác biệt so với lô chứng. Điều này cho thấy không có tổn thương nhu mô gan, không xảy ra hoại tử tế bào gan. Bilirubin phản ánh khả năng chuyển hóa và thải trừ của gan.¹² Nồng độ bilirubin giữa các lô giữ ổn định, không có dấu hiệu ứ mật, tổn thương tế bào gan hay rối loạn thải trừ. Albumin là sản phẩm tổng hợp của gan, mức albumin ổn định giữa các lô khẳng định chức năng tổng hợp protein của gan không bị ảnh hưởng.¹² Cholesterol cũng là sản phẩm gan và màng tế bào, mức độ ổn định cho thấy không có rối loạn chuyển hóa lipid do sản phẩm nghiên cứu gây ra.¹² Như vậy, Dạ Dày hoàn Bà Giăng không gây hoại tử tế bào gan và không ảnh hưởng đến chức năng gan khi dùng liên tục trong 60 ngày.

Creatinin là chỉ số thường dùng để đánh giá chức năng lọc cầu thận.¹² Nồng độ creatinin giữa các lô không thay đổi có ý nghĩa thống kê, chứng tỏ không có tổn thương thận hay suy giảm chức năng lọc do sản phẩm nghiên cứu gây ra.

Tóm lại, tất cả các chỉ số hóa sinh đều nằm trong giới hạn sinh lý, và không có dấu hiệu tổn thương gan, thận sau 60 ngày, điều này khẳng định Dạ Dày hoàn Bà Giăng không gây độc tính trên các cơ quan chuyển hóa, thải trừ chủ chính của cơ thể. Điều này được củng cố bởi kết quả đánh giá vi thể gan, thận cho thấy không có sự khác biệt rõ rệt về cấu trúc gan, thận giữa các lô dùng sản phẩm nghiên cứu với lô chứng sinh học. Trên hình ảnh vi thể, cấu trúc gan ổn định: hệ thống bè gan, tĩnh mạch trung tâm, tế bào gan không bị hoại tử hay xâm nhập viêm; cấu trúc thận ổn định: cầu thận, ống lượn gần, ống lượn xa và mô kẽ không bị tổn thương hoặc thoái hóa.

Tóm lại, Dạ Dày hoàn Bà Giăng không gây độc tính cấp cũng như độc tính bán trường diễn khi dùng đường uống trên động vật thực nghiệm

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của Dạ Dày hoàn Bà Giằng cho thấy:

- Dạ Dày hoàn Bà Giằng không gây độc tính cấp trên chuột nhắt trắng khi uống đến liều tối đa có thể cho uống được (187,5 viên/kg). Chưa xác định được LD₅₀ của Dạ Dày hoàn Bà Giằng theo đường uống trên chuột nhắt trắng.

- Dạ Dày hoàn Bà Giằng 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 60 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. Eichenseher J. Peptic ulcer disease. *Integrative Medicine*. 2018, 439-449.
2. Takezono Y, Joh T, Oshima T, et al. Role of prostaglandins in maintaining gastric mucous-cell permeability against acid exposure. *J Lab Clin Med*. 2004; 143(1):52-58.
3. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Raguz-Lucic N et al. Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. *J Clin Med*. 2019;8(2):179.
4. Bhowmik D, Dubey P, Chandira M, Kumar KP. A potential review on the role of herbal medicine in treating ulcer. *Scholars Research Library*. 2009;1:32–56.
5. Kaur J, Kaur S, Mahajan A. Herbal medicines: possible risks and benefits. *SMU Med J*. 2014;2:141104.
6. Gerhard Vogel H. Drug discovery and evaluation Pharmacological assays. 2008. Springer.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương. Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng. 2015. Nhà xuất bản Y học.
11. Arika et al. Hematological Markers of In Vivo Toxicity. *J Hematol Thrombo Dis*. 2016;4: 2;1000236.
12. Vũ Đình Vinh. Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hoá. 2001. Nhà xuất bản Y học.

Summary

EVALUATION OF THE ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITY OF DA DAY HOAN BA GIANG IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Da Day hoan Ba Giang is formulated as a combination of medicinal herbs, intended to support the treatment of gastric and duodenal ulcers. This study was conducted to evaluate the acute and subchronic toxicity of the product in experimental animals. Acute toxicity was assessed in Swiss mice by administering increasing oral doses to determine the lowest dose that caused 100% mortality and the highest dose that caused no mortality. Subchronic toxicity was evaluated in Wistar rats at two dosage levels: 4.32 and 12.96 tablets/kg b.w/day over a 60-day period. The results showed that at the highest dose of 187.5 tablets/kg, Da Day hoan Ba Giang did not cause death or any abnormal signs in mice. Furthermore, both tested doses (4.32 and 12.96 tablets/kg b.w/day) had no adverse effect on general conditions, body weight, hematological and biochemical parameters, or microscopic morphology of the liver and kidneys in the rats. In conclusion, Da Day hoan Ba Giang did not cause acute or subchronic toxicity when administered orally at the tested doses in experimental animals.

Keywords: Da Day hoan Ba Giang, acute toxicity, subchronic toxicity, Swiss mice, Wistar rats.