

ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA “XỊT XOANG TRIỆU MINH” TRÊN THỰC NGHIỆM

Phạm Thị Vân Anh¹, Triệu Thị Thanh², Nguyễn Thị Thúy Hằng¹
Vũ Ngọc Huyền¹ và Nguyễn Thị Thanh Hà^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Chùa Quang Phúc, Thanh Liệt, Thanh Trì, Hà Nội

Nghiên cứu nhằm đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của chế phẩm “Xịt Xoang Triệu Minh” trên thực nghiệm. Nghiên cứu độc tính cấp thực hiện trên chuột nhắt trắng chủng Swiss bằng cách cho chuột uống liều tăng dần dung dịch đã pha loãng gấp 3 lần từ thuốc nguyên chất để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột. Độc tính bán trường diễn đánh giá theo hướng dẫn của WHO trên chuột cống trắng Wistar với liều uống 1mL/kg/ngày (liều tương đương lâm sàng) và 3 mL/kg/ngày (liều gấp 3 lâm sàng) trong 30 ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy “Xịt Xoang Triệu Minh” liều 100 mL/kg dung dịch pha loãng (tương đương 33,3 mL nguyên chất/ kg) không gây chết và không có bất kỳ dấu hiệu bất thường nào trên chuột nhắt. Các chỉ số cân nặng, huyết học, sinh hóa và hình thái vi thể gan, thận không thay đổi ở cả liều 1 mL/kg/ngày và 3 mL/kg/ngày. “Xịt Xoang Triệu Minh” liều 3 mL/kg/ngày có 3/10 chuột chết trong quá trình thử nghiệm, biểu hiện chán ăn, giảm hoạt động. Chưa có cơ sở khẳng định nguyên nhân gây chết chuột là do thuốc thử, cần tiếp tục theo dõi và nghiên cứu sâu hơn.

Từ khóa: Độc tính cấp, độc tính bán trường diễn, Xịt Xoang Triệu Minh.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các bệnh lý đường hô hấp như viêm mũi xoang, viêm mũi dị ứng, cảm cúm, viêm họng là những bệnh phổ biến trong chăm sóc y tế ban đầu, thường có các triệu chứng như ho, đau họng, nghẹt mũi, chảy dịch mũi, đau đầu, ù tai và đau nhức vùng xoang, gây ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng sống, năng suất lao động và học tập của người bệnh.^{1,2} Trong đó, viêm mũi xoang, bao gồm cả viêm xoang cấp và viêm xoang mạn, chiếm tỷ lệ cao, có xu hướng ngày càng gia tăng ở hầu hết các quốc gia trên thế giới. Theo báo cáo về tình trạng viêm mũi xoang và polyp mũi của Châu Âu (EPOS) 2020, viêm mũi xoang cấp tính và

mạn tính có tỷ lệ mắc bệnh lần lượt là 6 - 15% và 5 - 12 %/năm.³ Tại Việt Nam, tỷ lệ này ước tính khoảng 25 %/năm.⁴

Hiện nay, phương pháp điều trị nội khoa viêm mũi xoang chủ yếu bao gồm sử dụng kháng sinh, glucocorticoid (uống và xịt), thuốc co mạch tại chỗ và các biện pháp hỗ trợ như rửa mũi bằng nước muối sinh lý.¹ Tuy nhiên, các phương pháp này có thể gây ra tình trạng kháng kháng sinh và các tác dụng không mong muốn khi sử dụng kéo dài, đặc biệt với các thuốc thường dùng như glucocorticoid hay kháng sinh. Trong bối cảnh xã hội ngày càng phát triển, với mong muốn tăng thêm sự lựa chọn thuốc điều trị cho bệnh nhân viêm mũi xoang, các nhà khoa học đã không ngừng tìm kiếm và thử nghiệm thuốc mới tiềm năng. Thuốc mới có thể có nguồn gốc tổng hợp hay tự nhiên từ cây thuốc, con thuốc sẵn có.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Hà

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: ntthanhha@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 23/07/2025

Ngày được chấp nhận: 07/08/2025

“Xịt Xoang Triệu Minh”, kế thừa bài thuốc truyền thống của người Dao, bao gồm các dược liệu: Dây đòn gánh, Hoàng đằng, Đai hái, Hoàng bá nam, Thồm lồm trơn, Xương khỉ, Hoa ngũ vị, Sói rừng, Cộng sản, Ngải dại, Bạch đồng nữ, Cúc áo hoa vàng, với mục đích cải thiện các triệu chứng do các vấn đề về xoang, mũi, giảm dị ứng, ngứa, phù nề xung huyết niêm mạc mũi. Trong chế phẩm, một số dược liệu như Dây đòn gánh, Hoàng đằng, Đai hái, Bạch đồng nữ, Hoàng bá nam có đặc tính kháng viêm, ngoài ra Hoàng bá nam còn có tác dụng trong giảm ho, chống dị ứng. Hoa ngũ vị cũng đã được sử dụng từ lâu trong y học cổ truyền để điều trị viêm xoang mũi dị ứng.⁵ Điều này cho thấy tiềm năng to lớn của các dược liệu trong điều trị bệnh lý viêm xoang mũi, đặc biệt khi kết hợp trong một chế phẩm tổng hợp.

Hiện chưa có nghiên cứu đánh giá độc tính hay mức độ an toàn của sản phẩm “Xịt Xoang Triệu Minh”. Mặc dù các dược liệu trong chế phẩm đã có lịch sử sử dụng lâu đời trong y học cổ truyền, hồ sơ an toàn của chúng, đặc biệt khi kết hợp trong một công thức cụ thể, vẫn cần được xác minh thông qua các nghiên cứu khoa học hiện đại. Do đó, việc tiến hành đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của “Xịt Xoang Triệu Minh” trên mô hình thực nghiệm là cần thiết. Kết quả từ nghiên cứu này không chỉ góp phần cung cấp bằng chứng khoa học về tính an toàn tiền lâm sàng của sản phẩm mà còn tạo nền tảng vững chắc, định hướng cho các nghiên cứu sâu hơn về hiệu quả điều trị và khả năng ứng dụng lâm sàng của “Xịt xoang Triệu Minh” trong tương lai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Chế phẩm nghiên cứu

20mL “Xịt Xoang Triệu Minh” được sản xuất từ các thành phần như sau:

| | |
|---|------|
| Dây đòn gánh (<i>Gouania leptostachya</i>) | 60g |
| Hoàng đằng (<i>Fibraurea tinctoria</i>) | 10g |
| Đai hái (<i>Hodgsonia macrocarpa</i>) | 50g |
| Hoàng bá nam (<i>Oroxylum indicum</i>) | 30g |
| Thồm lồm trơn (<i>Polygonum sinense</i>) | 80g |
| Xương khỉ (<i>Clinacanthus nutans</i>) | 30g |
| Hoa ngũ vị (<i>Ageratum conyzoides</i>) | 80g |
| Cộng sản (<i>Chromolaena odorata</i>) | 60g |
| Sói rừng (<i>Sarcandra glabra</i>) | 60g |
| Ngải dại (<i>Artemisia vulgaris</i>) | 30g |
| Bạch đồng nữ (<i>Clerodendrum chinense</i>) | 30g |
| Cúc áo hoa vàng (<i>Spilanthes acmella</i>) | 30g |
| Rượu nhẹ nồng độ cồn 9 - 10 độ | 15mL |

Chế phẩm được bào chế dạng cao lỏng, nồng độ cồn đo được khoảng 9 - 10 độ.

Liều dùng dự kiến trên người: xịt 3 - 4 nhíp/lần mỗi bên mũi, họng hoặc tai, ngày 3 - 8 lần (4 nhát xịt tương đương 0,5mL chế phẩm, tổng liều tối đa trên người tương đương 8 mL/ngày).

Chế phẩm được pha loãng gấp 3 lần trong nước cất. Lấy 20mL nguyên chất, thêm nước cất thành vừa đủ 60mL. Chế phẩm pha loãng dùng để nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của “Xịt Xoang Triệu Minh”.

Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng, chủng Swiss, hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 25 ± 2g do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột cống trắng chủng *Wistar*, hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 200 ± 30g do Học viện Quân y cung cấp. Động vật được nuôi 5 ngày trước và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm, đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

Thuốc, hóa chất, máy móc phục vụ nghiên cứu

Kit định lượng ALT (alaninaminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, creatinin sản xuất bởi ERBA Lachema S.R.O, Đức, định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba, Đức. Các dung dịch xét nghiệm máu của hãng Horiba Medical, định lượng trên máy ABX Micros 60 ES của Pháp. Hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học đạt tiêu chuẩn thí nghiệm.

2. Phương pháp

Đánh giá độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của “Xịt Xoang Triệu Minh” được tiến hành trên chuột nhắt trắng theo đường uống.^{6,7}

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhin ăn qua đêm. Chuột nhắt trắng được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Chuột được nhin ăn 12 giờ trước khi cho uống thuốc, vẫn uống nước đầy đủ. Cho chuột uống “Xịt Xoang Triệu Minh” đã được pha loãng 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 (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, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong 72 giờ sau khi uống thuốc. 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 chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi dùng thuốc.

Đánh giá độc tính bán trường diễn

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của “Xịt Xoang Triệu Minh” trên chuột cống trắng theo đường uống được tiến hành theo hướng dẫn của WHO.⁷

Chuột cống trắng được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con: lô chứng uống nước cất 1 mL/100g/

ngày, lô trị 1 và lô trị 2 uống “Xịt Xoang Triệu Minh” liều 1 mL/kg/ngày (liều tương đương lâm sàng, tính theo hệ số 6) và 3 mL/kg/ngày (gấp 3 lần lô trị 1), trong 30 ngày liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

Các chỉ tiêu theo dõi trước lúc uống thuốc, sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc gồm: Tình trạng chung, thể trọng của chuột; chức phận tạo máu (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); chức năng gan (bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol); mức độ hủy hoại tế bào gan (hoạt độ ALT, AST); chức năng thận (nồng độ creatinin huyết thanh). Sau 30 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 30% số chuột mỗi lô. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện E.

Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý thống kê bằng phần mềm Microsoft Excel 2019 và SPSS 20.0. Số liệu được trình bày dưới dạng: $\bar{X} \pm SD$. Kiểm định các giá trị bằng T-test Student và paired-Samples T-test, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

1. Độc tính cấp

Kết quả nghiên cứu cho thấy, lô chuột được uống “Xịt Xoang Triệu Minh” từ liều 25 mL/kg đến 100 mL/kg chế phẩm pha loãng 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, thờ nhanh, 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 “Xịt Xoang Triệu Minh” là 33,3mL chế phẩm nguyên chất/kg, gấp trên

17,34 lần liều dự kiến dùng trên người (tính người lớn trưởng thành 50kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhất 12).

2. Độc tính bán trường diễn

Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng chuột cống trắng

Trong suốt thời gian nghiên cứu, chuột cống trắng ở lô chứng sinh học và lô uống "Xịt Xoang Triệu Minh" liều 1 mL/kg/ngày hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Ở lô uống "Xịt Xoang Triệu Minh" liều 3 mL/kg/ngày, một số chuột có biểu hiện chán ăn, giảm hoạt động từ thời điểm sau 12 ngày uống thuốc, đến thời điểm 14 ngày có 2 chuột chết, 19 ngày có 1 chuột chết, các

chuột còn lại hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Các chuột chết được mổ kiểm tra, không đánh giá được về đại thể và vi thể trên các cơ quan do đã bị hoại tử.

Sau 15 và 30 ngày nghiên cứu, chuột ở các lô đều có sự gia tăng trọng lượng so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$, $p < 0,01$ và $p < 0,001$). Trọng lượng chuột lô uống "Xịt Xoang Triệu Minh" liều 3 mL/kg/ngày có xu hướng tăng so với lô chứng và lô uống "Xịt Xoang Triệu Minh" liều 1 mL/kg/ngày ở thời điểm sau 15 ngày và 30 ngày nghiên cứu, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Đánh giá chức năng tạo máu

Bảng 1. Ảnh hưởng của "Xịt Xoang Triệu Minh" lên chức năng tạo máu

| Chỉ số | Lô | Trước uống thuốc | Sau 15 ngày uống thuốc | Sau 30 ngày uống thuốc | p trước-sau |
|-----------------------------------|--------------------|------------------|------------------------|------------------------|---------------|
| Số lượng hồng cầu (T/L) | Lô chứng | 9,34 ± 1,07 | 9,14 ± 0,79 | 8,57 ± 0,91 | > 0,05 |
| | Lô trị 1 | 9,26 ± 0,78 | 8,33 ± 1,72 | 8,58 ± 1,03 | > 0,05 |
| | Lô trị 2 | 9,03 ± 1,24 | 8,70 ± 1,16 | 8,53 ± 0,90 | > 0,05 |
| | p (Student t-test) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Hàm lượng huyết sắc tố (g/dL) | Lô chứng | 11,83 ± 1,72 | 11,72 ± 0,91 | 11,07 ± 1,34 | > 0,05 |
| | Lô trị 1 | 11,41 ± 1,29 | 10,70 ± 1,87 | 10,63 ± 1,54 | > 0,05 |
| | Lô trị 2 | 11,20 ± 1,43 | 11,18 ± 1,07 | 10,24 ± 0,93 | > 0,05 |
| | p (Student t-test) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Hematocrit (%) | Lô chứng | 47,12 ± 7,52 | 46,26 ± 3,79 | 41,86 ± 4,85 | > 0,05 |
| | Lô trị 1 | 46,69 ± 6,98 | 41,24 ± 7,82 | 40,86 ± 6,17 | > 0,05 |
| | Lô trị 2 | 46,71 ± 7,22 | 43,83 ± 4,94 | 40,51 ± 3,85 | > 0,05 |
| | p (Student t-test) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Thể tích trung bình hồng cầu (fL) | Lô chứng | 50,10 ± 3,25 | 50,50 ± 1,18 | 48,80 ± 1,62 | > 0,05 |
| | Lô trị 1 | 50,40 ± 3,53 | 49,80 ± 1,69 | 47,40 ± 2,01 | > 0,05 |
| | Lô trị 2 | 50,20 ± 3,01 | 50,63 ± 1,60 | 47,57 ± 1,13 | > 0,05 |
| | p (Student t-test) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |

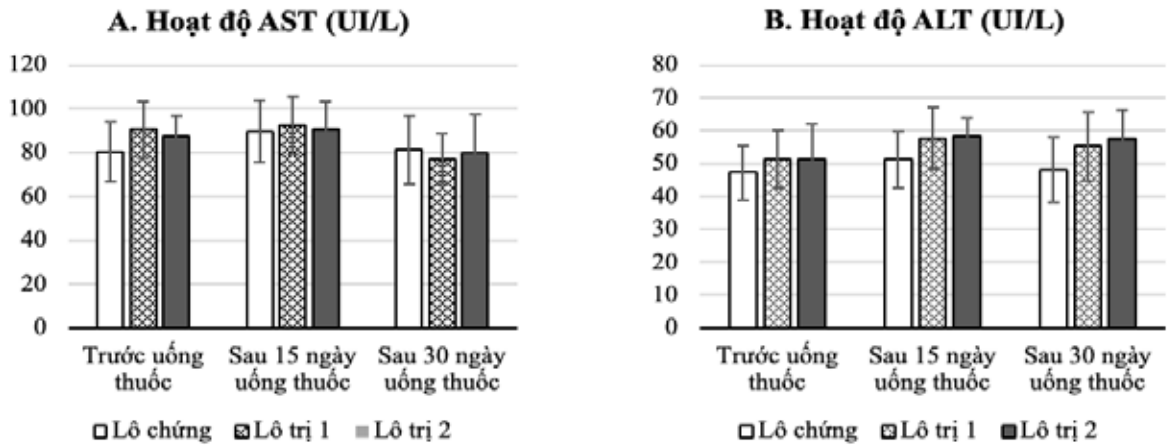
| Chỉ số | Lô | Trước uống thuốc | Sau 15 ngày uống thuốc | Sau 30 ngày uống thuốc | p ^{trước-sau} |
|-------------------------|--------------------|------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Số lượng tiểu cầu (G/L) | Lô chứng | 549,70 ± 92,96 | 540,70 ± 82,19 | 507,10 ± 64,46 | > 0,05 |
| | Lô trị 1 | 500,80 ± 99,17 | 498,20 ± 64,18 | 460,40 ± 79,45 | > 0,05 |
| | Lô trị 2 | 518,40 ± 79,94 | 595,25 ± 103,25 | 584,43 ± 102,85 | > 0,05 |
| | p (Student t-test) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Số lượng bạch cầu (T/L) | Lô chứng | 10,08 ± 3,24 | 9,69 ± 2,69 | 8,82 ± 2,37 | > 0,05 |
| | Lô trị 1 | 11,57 ± 2,33 | 11,01 ± 1,44 | 9,47 ± 3,06 | > 0,05 |
| | Lô trị 2 | 11,09 ± 3,27 | 12,78 ± 2,73 | 10,64 ± 3,04 | > 0,05 |
| | p (Student t-test) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| % bạch cầu lympho | Lô chứng | 70,17 ± 7,19 | 72,20 ± 5,77 | 70,09 ± 9,45 | > 0,05 |
| | Lô trị 1 | 69,06 ± 4,97 | 72,64 ± 6,09 | 74,61 ± 8,29 | > 0,05 |
| | Lô trị 2 | 67,56 ± 4,88 | 68,30 ± 6,55 | 67,60 ± 5,67 | > 0,05 |
| | p (Student t-test) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| % bạch cầu trung tính | Lô chứng | 12,84 ± 3,62 | 12,65 ± 2,74 | 12,59 ± 4,08 | > 0,05 |
| | Lô trị 1 | 14,52 ± 3,01 | 13,02 ± 3,49 | 11,71 ± 5,01 | > 0,05 |
| | Lô trị 2 | 15,17 ± 3,93 | 15,43 ± 3,79 | 16,19 ± 3,56 | > 0,05 |
| | p (Student t-test) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |

*Lô trị 2: n = 7 tại thời điểm sau 15 và 30 ngày uống thuốc. Các thời điểm còn lại, các lô có n = 10.

Kết quả ở Bảng 1 cho thấy: sau 15 ngày, 30 ngày uống thuốc, số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu trên chuột cống ở 2 lô trị không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và giữa các thời điểm trước, sau uống thuốc (p > 0,05).

Ảnh hưởng lên mức độ tổn thương tế bào gan

Theo Biểu đồ 1: sau 15 ngày và 30 ngày uống "Xịt Xoang Triệu Minh", hoạt độ AST và ALT 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).



Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của “Xịt Xoang Triệu Minh” lên hoạt độ AST, ALT

Ảnh hưởng lên chức năng gan, thận

Bảng 2. Ảnh hưởng của “Xịt Xoang Triệu Minh” lên chức năng gan, thận

| Chỉ số | Lô | Trước uống thuốc | Sau 15 ngày uống thuốc | Sau 30 ngày uống thuốc | p trước - sau |
|--------------------------------------|--------------------|------------------|------------------------|------------------------|---------------|
| Nồng độ albumin (g/dL) | Lô chứng | 2,46 ± 0,22 | 2,60 ± 0,14 | 2,31 ± 0,11 | > 0,05 |
| | Lô trị 1 | 2,39 ± 0,23 | 2,54 ± 0,39 | 2,19 ± 0,19 | > 0,05 |
| | Lô trị 2 | 2,32 ± 0,23 | 2,60 ± 0,37 | 2,31 ± 0,21 | > 0,05 |
| | p (Student t-test) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Nồng độ bilirubin toàn phần (mmol/L) | Lô chứng | 6,65 ± 0,66 | 6,74 ± 0,56 | 7,14 ± 1,10 | > 0,05 |
| | Lô trị 1 | 6,67 ± 0,55 | 6,64 ± 0,38 | 6,88 ± 0,69 | > 0,05 |
| | Lô trị 2 | 6,44 ± 0,43 | 6,73 ± 0,74 | 7,03 ± 0,42 | > 0,05 |
| | p (Student t-test) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Cholesterol toàn phần (mmol/L) | Lô chứng | 46,93 ± 7,15 | 43,45 ± 8,39 | 45,71 ± 3,87 | > 0,05 |
| | Lô trị 1 | 45,59 ± 7,21 | 40,24 ± 7,53 | 47,48 ± 1,67 | > 0,05 |
| | Lô trị 2 | 46,22 ± 8,83 | 47,40 ± 7,96 | 51,52 ± 9,63 | > 0,05 |
| | p (Student t-test) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |
| Creatinin (mg/dL) | Lô chứng | 62,50 ± 4,60 | 62,80 ± 4,05 | 66,70 ± 6,34 | > 0,05 |
| | Lô trị 1 | 63,90 ± 3,60 | 65,50 ± 4,93 | 69,70 ± 10,01 | > 0,05 |
| | Lô trị 2 | 63,70 ± 4,24 | 67,25 ± 6,04 | 67,00 ± 5,77 | > 0,05 |
| | p (Student t-test) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | |

*Lô trị 2: $n = 7$ tại thời điểm sau 15 và 30 ngày uống thuốc. Các thời điểm còn lại, các lô có $n = 10$.

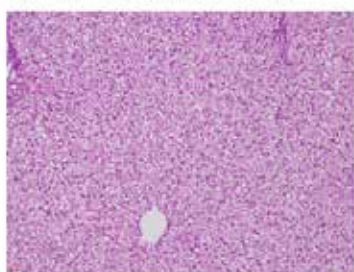
Kết quả ở Bảng 2 cho thấy: sau 15 ngày và 30 ngày uống “Xịt Xoang Triệu Minh”, các xét nghiệm đánh giá chức năng gan (nồng độ albumin, bilirubin toàn phần và cholesterol toàn phần) và chức năng thận (nồng độ creatinin) ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Thay đổi về mô bệnh học

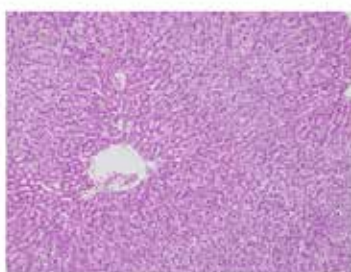
Đại thể: Sau 30 ngày uống thuốc liên tục, trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của chuột cống trắng.

Vi thể: Không có khác biệt về cấu trúc vi thể gan, thận chuột sau 30 ngày uống thuốc ở cả 2 lô trị và lô chứng, các mẫu bệnh phẩm có cấu trúc gan, thận bình thường.

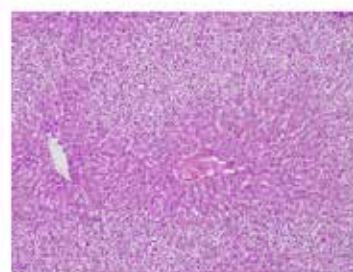
A. Mô bệnh học gan



Lô chứng



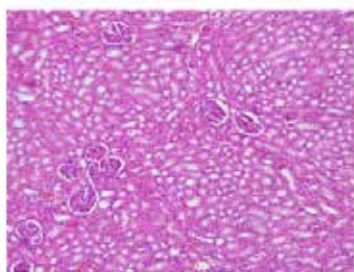
Lô trị 1



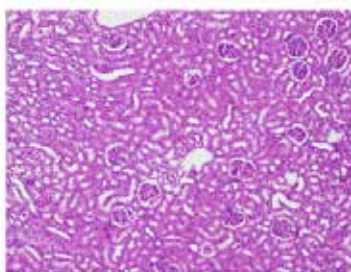
Lô trị 2

Tế bào gan bình thường

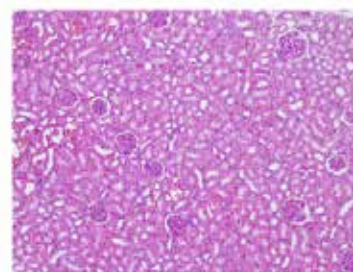
B. Mô bệnh học thận



Lô chứng



Lô trị 1



Lô trị 2

Nhu mô thận bình thường

Hình 1. Mô bệnh học gan, thận (HE x 100)

IV. BÀN LUẬN

Về độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính là một bước không thể thiếu trong nghiên cứu và phát triển thuốc.

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. “Xịt Xoang Triệu Minh” sử dụng trên lâm sàng ở dạng xịt mũi, họng hoặc tai, như vậy đường dùng trong thử độc tính cấp phù hợp là đường uống.⁷ Thành phần của chế phẩm “Xịt Xoang Triệu Minh” có chứa cồn 9 - 10 độ, nếu cho chuột uống ở dạng nguyên chất, có thể gây kích ứng, ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu, vì vậy chúng tôi tiến hành pha loãng gấp 3 lần với nước cất để được dạng uống phù hợp trên chuột. Kết quả nghiên cứu cho thấy, “Xịt Xoang Triệu Minh” khi sử dụng theo đường uống trên chuột nhất trắng với các liều từ 25 mL/kg đến 100 mL/kg chế phẩm pha loãng không gây biểu hiện độc tính cấp trong vòng 72 giờ sau khi dùng. Đây là bằng chứng sơ bộ cho thấy chế phẩm không gây độc cấp tính ở liều lượng đã khảo sát.

Theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới, đánh giá độc tính cấp là bước khởi đầu quan trọng trong quá trình kiểm nghiệm an toàn tiền lâm sàng của thuốc có nguồn gốc dược liệu. Mục tiêu chính là xác định liều gây chết gần đúng, từ đó phân tích khả năng dung nạp và xác định độ an toàn tương đối của chế phẩm.⁷ Liều dung nạp tối đa của thuốc thử là 33,3mL chế phẩm nguyên chất/kg, gấp trên 17,34 liều dự kiến dùng trên người cho thấy ngưỡng gây độc cấp tính của “Xịt xoang Triệu Minh” cao hơn nhiều so với liều dự kiến sử dụng trên lâm sàng. Điều này đặc biệt có ý nghĩa đối với một sản phẩm bào chế từ dược liệu, vốn thường được kỳ vọng có độc tính thấp hơn so với các thuốc hóa dược. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây về độ an toàn của các thành phần trong chế phẩm. Chiết xuất methanol của Hoa ngũ vị, Xương khỉ được báo cáo là không gây độc cấp tính, với $LD_{50} > 5000$ mg/kg.^{8,9} Một nghiên cứu khác của Singh và cộng sự cho thấy isosecotanaparthalid được phân lập từ cây Ngải đại với liều 1600 mg/kg không gây chết chuột và không có dấu hiệu nhiễm độc.¹⁰

Về độc tính bán trường diễn

“Xịt Xoang Triệu Minh” không gây độc tính cấp trên mô hình thực nghiệm. Tuy nhiên, việc đánh giá độc tính cấp chưa đủ để khẳng định tính an toàn của sản phẩm khi sử dụng kéo dài. Do đó, nghiên cứu độc tính bán trường diễn được tiến hành nhằm cung cấp dữ liệu toàn diện hơn cho hồ sơ an toàn tiền lâm sàng của “Xịt Xoang Triệu Minh” trước khi triển khai các nghiên cứu đánh giá hiệu quả trong giai đoạn tiếp theo.

Thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn thường kéo dài từ 28 ngày đến 90 ngày hoặc có thể kéo dài hơn.⁷ Trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn của “Xịt Xoang Triệu Minh”, chúng tôi tiến hành đánh giá trên chuột cống trắng trong 30 ngày liên tục với 2 mức liều là 1 mL/kg/ngày và 3 mL/kg/ngày. Nếu thuốc có độc tính sẽ ảnh hưởng đến toàn trạng, 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. Trong suốt quá trình nghiên cứu, lô chuột chứng sinh học và lô chuột uống “Xịt Xoang Triệu Minh” với liều 1 mL/kg/ngày đều duy trì hoạt động bình thường, cho thấy sản phẩm an toàn ở liều này. Tuy nhiên, ở lô chuột uống “Xịt Xoang Triệu Minh” với liều cao hơn là 3 mL/kg/ngày, có 3/10 chuột chết với biểu hiện chán ăn, giảm hoạt động. Điều này gợi ý rằng liều 3 mL/kg/ngày có thể đã vượt quá ngưỡng dung nạp của một số cá thể hoặc tiếp cận liều quan sát thấy tác dụng không mong muốn (LOAEL), hoặc do ảnh hưởng của nồng độ cồn trong chế phẩm.

Máu là tổ chức có liên hệ chặt chẽ với mọi cơ quan trong cơ thể và rất nhạy cảm với các hợp chất có độc tính. Theo WHO, các chỉ số huyết học là xét nghiệm bắt buộc khi đánh giá độc tính của thuốc thử, càng nhiều thông số được đánh giá, độc tính càng được xác định

chính xác.⁷ Sau 15 ngày và 30 ngày điều trị, không có sự khác biệt về các chỉ số huyết học trên giữa 2 nhóm được điều trị bằng “Xịt Xoang Triệu Minh” với nhóm chứng, chứng tỏ thuốc thử không gây độc trên hệ thống tạo máu.

Trong cơ thể, gan là cửa ngõ chuyển hóa các chất nên dễ bị ảnh hưởng. Độc tính trên gan có biểu hiện như tế bào gan bị hủy hoại, chức năng gan rối loạn. Hai enzym AST và ALT được sử dụng rộng rãi trong đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan.¹¹ Ngoài ra, gan có vai trò trong tổng hợp albumin, cholesterol và bilirubin. Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể, khi thuốc vào cơ thể cũng có thể gây tổn thương thận. 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 và chỉ một lượng nhỏ được bài tiết ở ống lượn gần, do đó creatinin máu là chỉ số tin cậy để đánh giá chức năng thận.¹¹ Theo kết quả nghiên cứu, ALT, AST và các chỉ số chức năng gan, thận 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. 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 có sự khác biệt so với lô chứng sinh học.

Tóm lại, kết quả xét nghiệm sinh hóa máu về chức năng gan, thận và phân tích mô bệnh học vi thể của gan, thận đều cho thấy không có sự thay đổi đáng kể và vẫn nằm trong giới hạn bình thường ở tất cả các lô chuột, bao gồm cả lô có chuột chết. Như vậy có mâu thuẫn giữa tỷ lệ chết chuột, biểu hiện lâm sàng bất thường và kết quả gan, thận bình thường. Thành phần rượu với nồng độ còn khoảng 9-10% trong “Xịt Xoang Triệu Minh” dù được coi là nhẹ, việc đưa vào cơ thể chuột liên tục với liều 3 mL/kg/ngày có thể gây ra các tác động gián tiếp lên toàn bộ hệ thống, dẫn đến suy kiệt và tử vong mà không nhất thiết phải có tổn thương cơ quan rõ

rệt hoặc thay đổi sinh hóa kéo dài. Ethanol có thể ảnh hưởng đến cân bằng điện giải,¹² hoặc gây rối loạn tiêu hóa nghiêm trọng. Hệ tiêu hóa thường là một trong những hệ đầu tiên bị ảnh hưởng bởi rượu. Rượu có thể gây chậm rỗng dạ dày, tổn thương hàng rào niêm mạc ruột, tăng tính thấm ruột, từ đó các đại phân tử đi qua thành ruột, gây mất cân bằng hệ vi khuẩn đường ruột.¹³ Cơ chế này có thể gây suy kiệt, chết chuột. Điều này phù hợp với biểu hiện chán ăn, giảm hoạt động được ghi nhận.

Một số dược liệu có trong “Xịt Xoang Triệu Minh” đã được nghiên cứu đánh giá độc tính bán trường diễn khi dùng đơn độc và được báo cáo an toàn ở liều cao. Một nghiên cứu đánh giá độc tính bán trường diễn của dịch chiết Xương khỉ trong 28 ngày với liều 50, 500, và 2500 mg/kg/ngày cho thấy không có biểu hiện độc tính lâm sàng, không có sự thay đổi đáng kể về cân nặng, chỉ số huyết học và sinh hóa. Liều không quan sát thấy tác dụng không mong muốn (NOAEL) lớn hơn 2500 mg/kg/ngày,⁹ hoặc dịch chiết Hoàng bá nam với NOAEL 400 mg/kg/ngày.¹⁴ Từng thành phần riêng lẻ không độc không hoàn toàn phản ánh độc tính của hỗn hợp phức tạp. Khả năng xảy ra tương tác giữa các dược liệu, hoặc giữa các dược liệu với cồn có thể làm tăng độc tính của chế phẩm ở liều cao hơn so với từng thành phần riêng lẻ. Ngoài ra, có thể tồn tại độc tính trên các hệ cơ quan khác không được đánh giá trong nghiên cứu này như tim mạch, hô hấp, thần kinh trung ương. Các biểu hiện chán ăn, giảm hoạt động có thể là dấu hiệu của các cơ quan trên mà không chỉ giới hạn ở gan và thận.

Tuy nhiên, biểu hiện nhiễm độc và chết chỉ xảy ra ở một số cá thể trong lô trị 2 cũng củng cố giả thuyết về biến thiên cá thể. Phản ứng của mỗi cá thể đối với thuốc phụ thuộc vào sự tương tác phức tạp giữa thuốc, môi trường và các yếu tố di truyền.¹⁵ Khả năng dung nạp, tốc độ chuyển hóa hoặc tình trạng sức khỏe nền

tăng của từng con chuột có thể khác nhau, khiến một số cá thể nhạy cảm hơn với liều cao của sản phẩm, dẫn đến suy kiệt và chết sớm hơn. Như vậy, chưa có cơ sở chắc chắn khẳng định nguyên nhân gây chết chuột là do thuốc thử, cần tiếp tục theo dõi và tiến hành các nghiên cứu sâu hơn để đánh giá.

IV. KẾT LUẬN

“Xịt Xoang Triệu Minh” không gây độc tính cấp trên chuột nhắt trắng khi uống đến liều tối đa 33,3mL chế phẩm nguyên chất/ kg. Chưa xác định được LD₅₀ của “Xịt Xoang Triệu Minh” theo đường uống.

“Xịt Xoang Triệu Minh” liều 1 mL/kg/ngày và 3 mL/kg/ngày dùng đường uống liên tục trong 30 ngày không ảnh hưởng đến các chỉ số cân nặng, huyết học, sinh hóa và hình thái vi thể gan, thận. Tuy nhiên, cần tiếp tục theo dõi và nghiên cứu sâu hơn để tìm nguyên nhân gây chết chuột ở liều uống 3 mL/kg/ngày.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn tới TS. Nguyễn Công Trung - Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ chúng tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Quyết định 5643/QĐ-BYT 2015 tài liệu chuyên môn Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh tai mũi họng.2015.
2. Jin X, Ren J, Li R, et al. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *eClinicalMedicine*. 2021; 37. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100986.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58(29): 1-464. doi:10.4193/Rhin20.600.
4. Hoàng HS, Phạm TBĐ, Trần VT, et al.

Đánh giá thực trạng bệnh viêm mũi xoang của cán bộ chiến sĩ quân khu 3 đóng quân trên các huyện đảo tỉnh Quảng Ninh. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022; 516(2).

5. Đỗ Tất Lợi. *Những Cây Thuốc và vị Thuốc Việt Nam*. NXB Hồng Đức; 2022.

6. Hock FJ. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays, Fourth Edition.*; 2015: 4314. doi:10.1007/978-3-319-05392-9.

7. World Health Organization. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. 2000: 28-29.

8. D. DrN, Shridhar D, Sunilchandra U, Waghe P, Rani B, Revanna P. Toxicological studies of *Ageratum conyzoides* in rats. *Int J Zool Appl Biosci*. 2023; 8: 32-52. doi:10.55126/ijzab.2023.v08.i03.006.

9. Zakaria ZA, Rahim MHA, Mohtarrudin N, et al. Acute and sub-chronic oral toxicity studies of methanol extract of *Clinacanthus nutans* in mice. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2016; 13(2): 210-222. doi:10.4314/ajtcam.v13i2.25.

10. Singh NB, Singh KD, Koijam AS, et al. Toxicological evaluation of *Isosicotanaparholide* from *Artemisia vulgaris* L.: oral acute and sub-acute toxicity in BALB/c mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2025. doi:10.1007/s00210-025-04100-3.

11. Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương. *Xét Nghiệm Sử Dụng Trong Lâm Sàng*. Nhà xuất bản Y học; 2015.

12. Baj J, Flieger W, Teresiński G, et al. Magnesium, Calcium, Potassium, Sodium, Phosphorus, Selenium, Zinc, and Chromium Levels in Alcohol Use Disorder: A Review. *J Clin Med*. 2020; 9(6): 1901. doi:10.3390/jcm9061901.

13. Caputo F, Guarino M, Casabianca A, et al. Effects of Ethanol on the Digestive System: A

Narrative Review. *J Transl Gastroenterol*. 2024; 2(4): 186-192. doi:10.14218/JTG.2024.00028.

14. Majeed A, Pandey ,Anjali, Gurumallesha ,Chaitra, and Bani S. Evaluation of acute, subacute, subchronic, reproductive, and genotoxicity of a standardized extract from

the bark of *Oroxylum indicum*. *Toxicol Mech Methods*. 0(0): 1-18. doi:10.1080/15376516.2025.2508755.

15. Khonsary S. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. *Surg Neurol Int*. 2023; 14: 91.

Summary

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITY OF “XIT XOANG TRIEU MINH”

This study aimed to evaluate the acute and subchronic toxicity in experimental models of “Xit Xoang Trieu Minh”. This traditional medicine product is used for treatment of upper respiratory infections and inflammation. The acute toxicity assessment was conducted on Swiss albino mice by administering increasing oral doses of a 3-fold diluted solution of the original product to determine the minimum lethal dose (causing 100% mortality) and the maximum tolerated dose (causing no mortality). The subchronic toxicity was evaluated following WHO guidelines on Wistar rats, using daily oral doses of 1 mL/kg/day (clinically equivalent dose) and 3 mL/kg/day (three times the clinical dose) over 30 days. Results showed that oral administration of “Xit Xoang Trieu Minh” at 100 mL/kg of diluted solution (equivalent to 33.3 mL/kg of the undiluted product) did not cause mortality or any observable abnormal signs in mice. Body weight, hematological parameters, serum biochemistry, and liver and kidney histopathological morphology remained unchanged at 1 mL/kg/day and 3 mL/kg/day doses. However, 3 out of 10 rats of the 3 mL/kg/day group died during the study, accompanied by signs of reduced activity and appetite. Since the causal relationship between the deaths and the test substance could not be established, further monitoring and in-depth investigation are warranted.

Keywords: Acute toxicity, subchronic toxicity, Xit Xoang Trieu Minh.