

# NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA DẠ DÀY PHƯƠNG ĐÔNG TRÊN THỰC NGHIỆM

Nguyễn Việt Tiến<sup>1</sup>, Vũ Phương Ngọc<sup>2</sup>, Trần Quỳnh Trang<sup>1</sup>  
Phạm Thị Vân Anh<sup>1</sup>, Lê Thị Phương<sup>3</sup> và Đậu Thùy Dương<sup>1,✉</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Y học cổ truyền Hà Đông

<sup>3</sup>Viện nghiên cứu và phát triển Y Dược cổ truyền dân tộc

*Dạ dày Phương Đông là một sản phẩm phối hợp các dược liệu với mục đích điều trị các bệnh lý viêm loét dạ dày, trào ngược dạ dày thực quản. Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của Dạ dày Phương Đông trên thực nghiệm. Độc tính cấp được đánh giá trên chuột nhắt trắng chủng Swiss 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 chủng Wistar với liều 0,48 viên (liều tương đương liều dự kiến trên lâm sàng) và 1,44 viên/kg/ngày (liều gấp 3 lần liều tương đương liều dự kiến lâm sàng) trong 4 tuần liên tục. Kết quả cho thấy Dạ dày Phương Đông ở liều 50 viên/kg không gây chết và không gây bất kỳ dấu hiệu bất thường nào trên chuột nhắt trắng; ở liều 0,48 viên và 1,44 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, Dạ dày Phương Đông không gây độc tính cấp và bán trường diễn khi dùng theo đường uống ở các liều thử nghiệm.*

**Từ khoá:** Dạ dày Phương Đông, độc tính cấp, độc tính bán trường diễn, bệnh loét dạ dày-tá tràng, chuột nhắt trắng chủng Swiss, chuột cống trắng chủng Wistar.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý loét dạ dày - tá tràng (Peptic Ulcer Disease - PUD) vẫn đang là một thách thức lớn đối với y tế toàn cầu, ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống và gánh nặng kinh tế. Theo các nghiên cứu dịch tễ học gần đây, tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* - nguyên nhân hàng đầu gây viêm loét dạ dày - vẫn chiếm khoảng 50% dân số thế giới, với tỷ lệ lưu hành đặc biệt cao tại các nước đang phát triển, trong đó có Việt Nam.<sup>1,2</sup>

Hiện nay, các phác đồ điều trị tiêu chuẩn dựa trên thuốc ức chế bơm proton (PPI) phối hợp với kháng sinh đã chứng minh hiệu quả

trong việc diệt trừ *H. pylori* và làm lành vết loét. Tuy nhiên, tình trạng kháng kháng sinh ngày càng gia tăng đang làm giảm hiệu quả của các phác đồ diệt trừ truyền thống.<sup>3</sup>the World Health Organization (WHO Bên cạnh đó, việc sử dụng dài hạn các thuốc tây y như PPI hay NSAIDs thường đi kèm với các nguy cơ tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, bao gồm loãng xương, nhiễm trùng đường tiêu hóa và tổn thương thận.<sup>4,5</sup> Trong bối cảnh đó, xu hướng sử dụng các chế phẩm từ dược liệu để hỗ trợ điều trị bệnh lý dạ dày ngày càng được quan tâm nhờ quan niệm về tính an toàn và khả năng tác động đa đích. Tuy nhiên, việc sử dụng thảo dược rộng rãi thiếu kiểm soát cũng đặt ra những lo ngại về an toàn dược lý. Các báo cáo về tổn thương gan do thuốc thảo dược (Herb-Induced Liver Injury - HILI) và ngộ độc thận đang ngày càng được ghi nhận trong y văn thế giới, nhấn

Tác giả liên hệ: Đậu Thùy Dương

Trường Đại học Y Hà Nội

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

Ngày nhận: 28/01/2026

Ngày được chấp nhận: 10/02/2026

mạnh rằng “nguồn gốc tự nhiên” không đồng nghĩa với “vô hại”.<sup>6,7</sup>

Chế phẩm Dạ dày Phương Đông là sự kết hợp các dược liệu: Chè dây, Dạ cẩm, Hoài sơn, Bạch truật, Hoắc hương, Lá dung, Cam thảo bắc, Sa nhân, Mộc hương, và Hương phụ có tiềm năng giảm viêm và bảo vệ niêm mạc dạ dày. Mặc dù các dược liệu thành phần trong chế phẩm này đã được sử dụng theo y học cổ truyền để điều trị, dữ liệu về hồ sơ an toàn tiền lâm sàng của chế phẩm này vẫn chưa được thiết lập đầy đủ. Theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) và Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế (OECD), việc đánh giá độc tính là bước bắt buộc trong quá trình phát triển thuốc nhằm xác định liều an toàn, liều không quan sát thấy tác dụng không mong muốn, cũng như dự báo các cơ quan đích chịu độc tính.<sup>8,9</sup> Nhằm cung cấp bằng chứng khoa học khách quan về tính an toàn và tuân thủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh, chúng tôi tiến hành nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang Dạ dày Phương Đông trên thực nghiệm.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### **Sản phẩm nghiên cứu**

Viên nang cứng Dạ dày Phương Đông do Công ty Dược phẩm và Thương mại Phương Đông sản xuất, đạt tiêu chuẩn cơ sở.

Mỗi viên nang cứng Dạ dày Phương Đông chứa hỗn hợp 350mg cao khô dược liệu, được bào chế từ các dược liệu sau: Chè dây (*Ampelopsis cantoniensis*) với hàm lượng 750mg; Dạ cẩm (*Oldenlandia capitellata*) 750mg; Hoài sơn (*Rhizoma Dioscoreae persimilis*) 600mg; Bạch truật (*Rhizoma Atractylodis macrocephalae*) 500mg; Hoắc hương (*Pogostemon cablin*) 400mg; Lá dung (*Symplocos racemosa*) 400mg; Cam thảo

bắc (*Glycyrrhiza uralensis*) 350mg; Sa nhân (*Fructus Amomi*) 300mg; Mộc hương (*Radix Saussureae lappa*) 300mg và Hương phụ (*Rhizoma Cyperi*) 300mg.

Liều dùng dự kiến trên lâm sàng: Uống 02 viên/lần x 2 lần/ngày (4 viên/ngày)

#### **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 hoá chất xét nghiệm máu của hãng Horiba Medical, định lượng trên máy phân tích huyết học ABX Micros 60 ES của hãng Horiba Medical (Pháp). Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

#### **Động vật thí 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 7 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 của Dạ dày Phương Đông**

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD<sub>50</sub> của viên nang cứng Dạ dày Phương Đông trên chuột nhắt trắng theo đường uống.

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 Dạ dày Phương Đông 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, bài tiết...) 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 để xác định LD<sub>50</sub> của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống viên nang cứng Dạ dày Phương Đông.

### **Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Dạ dày Phương Đông**

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang cứng Dạ dày Phương Đông được tiến hành trên chuột cống trắng theo đường uống.

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên làm 3 lô:

- Lô chứng (n = 10): Uống nước cất.
- Lô trị 1 (n = 10): Uống viên nang cứng Dạ dày Phương Đông liều 0,48 viên/kg/ngày - tương đương 168mg cao khô dược liệu (*liều dự kiến tương đương lâm sàng, tính theo hệ số 6*).
- Lô trị 2 (n = 10): Uống viên nang cứng Dạ dày Phương Đông liều 1,44 viên/kg/ngày - tương đương 504mg cao khô dược liệu (*liều gấp 3 lần lâm sàng, tính theo hệ số 6*).

Chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử 4 tuần liên tục vào mỗi buổi sáng.

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

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột.
- Đánh giá chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.
- Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số chất chuyển hoá trong máu: Bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

- Đánh giá 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, sau 2 tuần, sau 4 tuần uống nước cất hoặc thuốc thử.

Mô bệnh học: Sau 4 tuần uống nước cất/ 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. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện đa khoa Đức Giang.

### **Xử lý số liệu**

Phân tích thống kê được thực hiện theo thuật toán thống kê T-test Student bằng cách sử dụng SigmaPlot 12.0 (SYSTAT Software Inc, Richmond, CA, USA). Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình  $\pm$  SD. Sự khác biệt giữa các nhóm được đánh giá bằng phương pháp phân tích phương sai một yếu tố. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## **III. KẾT QUẢ**

### **1. Nghiên cứu độc tính cấp của Dạ dày Phương Đông**

Chuột nhắt trắng được uống viên nang cứng Dạ dày Phương Đông từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 0,25 ml/10g, 4 lần trong 24 giờ dung dịch đậm đặc, theo dõi thấy các liều viên nang cứng Dạ dày Phương Đông không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống viên nang cứng Dạ dày Phương Đông. Từ đó, tính được liều dung nạp tối đa (luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của viên nang cứng Dạ dày Phương Đông là: 50 viên/kg (tương đương 17.500mg cao khô dược liệu/kg).

### **2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Dạ dày Phương Đông**

**Tình trạng chung của chuột**

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở lô chứng sinh học và 2 lô uống thuốc thử hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, phân khô. Tại thời điểm 4 tuần sau uống thuốc, 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 ( $p > 0,05$ ). Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô chuột cống trắng trong suốt thời gian nghiên cứu.

**Các chỉ số xét nghiệm huyết học**

**Bảng 1. Ảnh hưởng của Dạ dày Phương Đông đến các chỉ số xét nghiệm huyết học trong máu chuột**

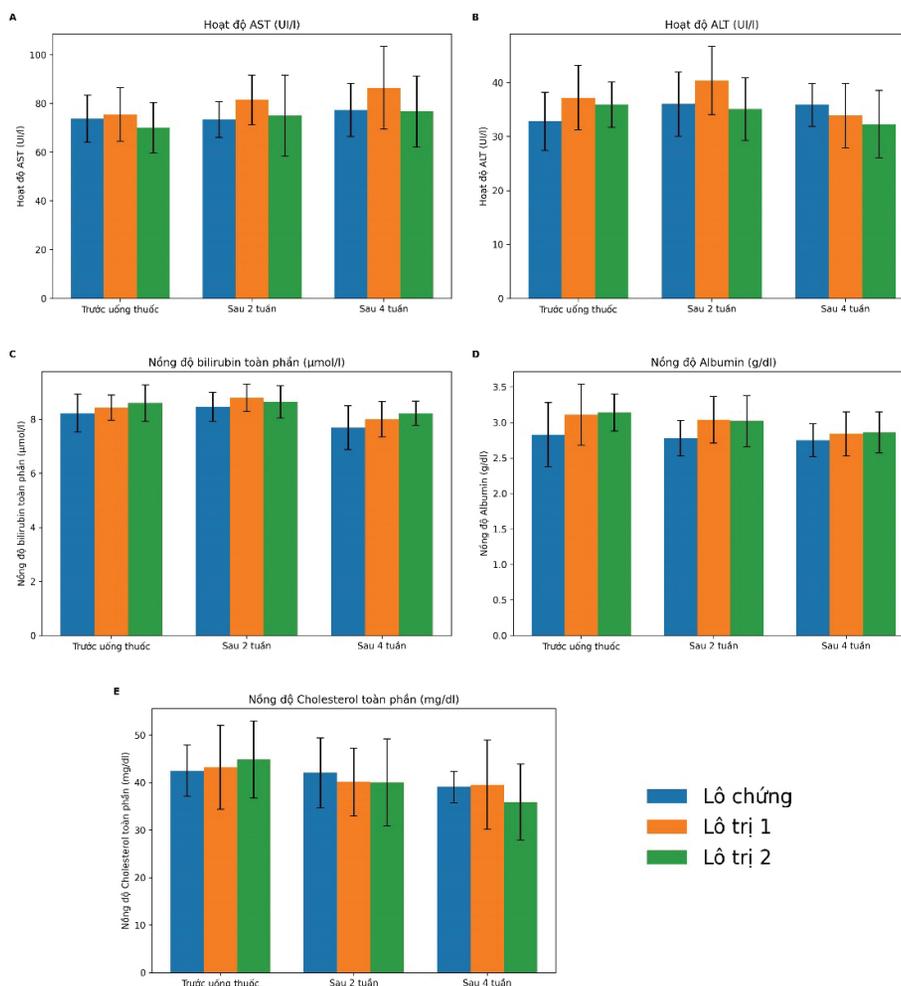
Thời điểm	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
<b>Số lượng hồng cầu (TL)</b>			
Trước uống thuốc	8,05 ± 0,91	8,40 ± 1,20	8,53 ± 0,56
Sau 2 tuần uống thuốc	8,76 ± 0,85	8,72 ± 1,40	8,74 ± 1,12
Sau 4 tuần uống thuốc	8,84 ± 0,70	8,95 ± 1,14	8,16 ± 0,93
<b>Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)</b>			
Trước uống thuốc	11,05 ± 1,06	11,84 ± 1,30	11,89 ± 0,86
Sau 2 tuần uống thuốc	11,90 ± 1,10	12,47 ± 0,73	12,35 ± 1,06
Sau 4 tuần uống thuốc	11,72 ± 0,89	10,64 ± 2,02	10,95 ± 1,88
<b>Hematocrit (%)</b>			
Trước uống thuốc	40,97 ± 3,92	41,80 ± 5,90	43,80 ± 3,20
Sau 2 tuần uống thuốc	42,24 ± 4,06	43,05 ± 7,28	44,22 ± 6,43
Sau 4 tuần uống thuốc	43,59 ± 2,81	42,65 ± 7,26	40,26 ± 4,93
<b>Thể tích trung bình hồng cầu (fL)</b>			
Trước uống thuốc	47,80 ± 1,75	49,40 ± 1,96	49,20 ± 1,69
Sau 2 tuần uống thuốc	48,10 ± 2,18	49,20 ± 2,66	49,80 ± 1,55
Sau 4 tuần uống thuốc	47,60 ± 1,96	47,30 ± 2,54	48,00 ± 1,15
<b>Số lượng bạch cầu (G/l)</b>			
Trước uống thuốc	8,14 ± 2,02	9,36 ± 1,47	9,16 ± 1,58
Sau 2 tuần uống thuốc	7,21 ± 2,29	9,12 ± 2,85	8,89 ± 1,44
Sau 4 tuần uống thuốc	8,80 ± 1,90	9,66 ± 1,82	9,28 ± 2,81
<b>Bạch cầu đa nhân trung tính (%)</b>			
Trước uống thuốc	9,25 ± 2,99	10,54 ± 2,54	8,21 ± 2,65
Sau 2 tuần uống thuốc	11,24 ± 3,72	10,81 ± 2,23	9,09 ± 2,65
Sau 4 tuần uống thuốc	10,80 ± 3,34	8,50 ± 2,64	9,22 ± 3,08
<b>Bạch cầu Lympho (%)</b>			
Trước uống thuốc	77,85 ± 2,54	74,96 ± 4,21	78,57 ± 4,62
Sau 2 tuần uống thuốc	74,35 ± 5,23	74,74 ± 3,60	76,96 ± 5,17
Sau 4 tuần uống thuốc	75,07 ± 5,14	76,30 ± 7,19	76,70 ± 5,89

Thời điểm	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2
<b>Số lượng tiểu cầu (G/l)</b>			
Trước uống thuốc	543,70 ± 104,06	613,10 ± 86,69	539,80 ± 98,36
Sau 2 tuần uống thuốc	620,10 ± 107,83	562,80 ± 115,76	583,30 ± 108,33
Sau 4 tuần uống thuốc	557,60 ± 103,96	566,30 ± 99,99	551,00 ± 98,86

Kết quả ở bảng 1 cho thấy: Sau 2 tuần và sau 4 tuần uống thuốc thử các chỉ số huyết học ở 2 lô uống Dạ dày Phương Đông không có sự

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

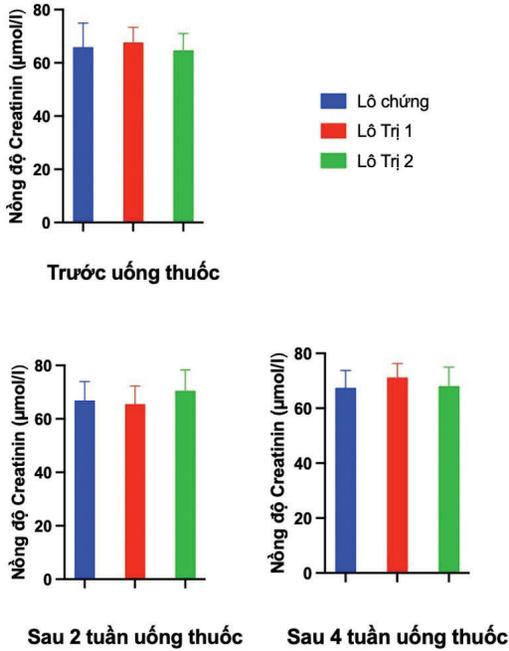
**Các chỉ số đánh giá chức năng gan, thận**



**Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Dạ dày Phương Đông đến các chỉ số đánh giá chức năng gan**

Kết quả ở Biểu đồ 1 cho thấy: Sau 2 tuần và sau 4 tuần uống thuốc thử các chỉ số đánh giá chức năng gan và mức độ hủy hoại tế bào gan

ở 2 lô uống Dạ dày Phương Đông không có sự khác biệt so với lô chứng sinh học và so với trước khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

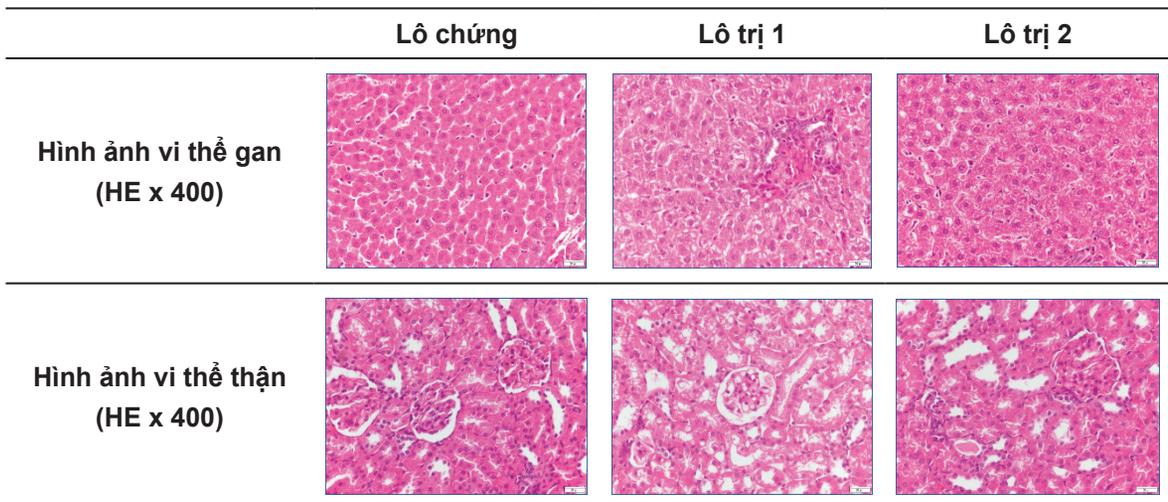


**Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của Dạ dày Phương Đông đến nồng độ Creatinin (µmol/l)**

Kết quả ở **Biểu đồ 2** cho thấy: Sau 2 tuần và sau 4 tuần uống thuốc thử các chỉ số đánh giá chức năng thận ở 2 lô uống Dạ dày Phương Đông 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**

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.



**Hình 1. Ảnh hưởng của Dạ dày Phương Đông đến hình ảnh vi thể gan, thận**

Sau 4 tuần uống Dạ dày Phương Đông liều 0,48 viên/kg/ngày và 1,44 viên/kg/ngày, cấu trúc vi thể gan, thận của chuột không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng.

**IV. BÀN LUẬN**

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá hồ sơ an toàn tiền lâm sàng của chế phẩm “Dạ dày Phương Đông”, một sản phẩm phối

hợp các dược liệu kinh điển trong điều trị bệnh lý tiêu hóa như Chè dây, Dạ cẩm và Bạch truật. Việc đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn

là bước đi tiên quyết và bắt buộc trong quy trình phát triển thuốc từ dược liệu theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam và các tổ chức quốc tế nhằm đảm bảo an toàn cho người sử dụng.

Trong thử nghiệm độc tính cấp, chúng tôi không xác định được giá trị LD<sub>50</sub> của chế phẩm trên chuột nhắt trắng. Ngay cả ở mức liều cao nhất có thể đưa vào dạ dày chuột là 50 viên/kg thể trọng (tương đương 17.500 mg cao khô dược liệu/kg), không có trường hợp chuột chết hay biểu hiện ngộ độc nào được ghi nhận sau 72 giờ và trong suốt 7 ngày theo dõi. Liều dùng dự kiến của viên nang cứng Dạ dày Phương Đông trên người là 4 viên/ngày; khi ngoại suy sang chuột nhắt với hệ số 12, liều tương đương là 0,96 viên/kg/ngày. Kết quả cho thấy liều dung nạp tối đa của viên nang cứng Dạ dày Phương Đông (luôn thấp hơn liều gây chết 50%) cao hơn trên 50 lần so với liều tương đương liều dùng dự kiến trên người. Theo hệ thống phân loại độc tính của OECD Guideline 423 và phân loại của Hodge & Sterner, một chất được coi là “thực tế không độc” (practically non-toxic) nếu LD<sub>50</sub> đường uống lớn hơn 5000 mg/kg hoặc không gây chết ở liều giới hạn cao nhất.<sup>10</sup> Kết quả này phù hợp với tính chất của các dược liệu thành phần như Chè dây và Bạch truật, vốn đã được nhiều nghiên cứu trước đây chứng minh là có độ an toàn cao và không gây độc tính cấp ngay cả ở liều cao.<sup>11,12</sup> Điều này cho thấy viên nang Dạ dày Phương Đông có phạm vi an toàn rộng khi sử dụng đường uống một lần.

Đánh giá độc tính bán trường diễn trong 28 ngày (4 tuần) giúp phát hiện các tổn thương tiềm tàng lên cơ quan đích khi cơ thể tiếp xúc lặp lại với thuốc. Kết quả nghiên cứu cho thấy việc sử dụng chế phẩm ở cả hai mức liều 0,48 viên/kg (tương đương liều lâm sàng) và 1,44 viên/kg (gấp 3 lần liều lâm sàng) không gây ảnh hưởng đến thể trạng chung và sự tăng trưởng cân nặng của chuột cống trắng. Sự ổn định về

thể trọng là một chỉ số quan trọng, phản ánh trạng thái trao đổi chất bình thường và không có tác động tiêu cực lên khả năng hấp thu dinh dưỡng của động vật.<sup>13</sup>

Hệ tạo máu là một trong những mục tiêu nhạy cảm nhất đối với các các thuốc/hoá chất có độc tính. Trong nghiên cứu này, các chỉ số hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit và công thức bạch cầu ở các lô dùng thuốc không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ( $p > 0,05$ ) và nằm trong giới hạn sinh lý bình thường. Điều này chứng tỏ Dạ dày Phương Đông không gây các rối loạn huyết học như ức chế tủy xương hay gây kích ứng miễn dịch dẫn đến thay đổi dòng bạch cầu sau 4 tuần sử dụng.

Gan và thận là hai cơ quan chính chịu trách nhiệm chuyển hóa và đào thải thuốc, do đó rất dễ bị tổn thương bởi độc chất. Kết quả định lượng hoạt độ enzym gan (AST, ALT) - các chỉ dấu sinh học đặc hiệu cho tổn thương tế bào gan - cho thấy không có sự gia tăng bất thường ở các lô trị liệu. Tương tự, nồng độ creatinin huyết thanh - chỉ số phản ánh chức năng lọc cầu thận - cũng được duy trì ổn định. Các kết quả sinh hóa này hoàn toàn tương đồng với hình ảnh mô bệnh học, khi không quan sát thấy các tổn thương vi thể như hoại tử tế bào gan, thoái hóa mỡ, viêm cầu thận hay hoại tử ống thận trên tiêu bản. Đáng chú ý, trong thành phần công thức có chứa Cam thảo bắc. Mặc dù glycyrrhizin trong cam thảo nếu dùng liều cao kéo dài có thể gây giữ nước và giả cường aldosteron, nhưng trong nghiên cứu này với liều lượng phối hợp và thời gian 4 tuần, không ghi nhận các biến đổi bệnh lý liên quan.<sup>14</sup>

Để làm rõ hơn cơ sở an toàn của chế phẩm, chúng tôi đã xem xét độc tính của các dược liệu thành phần chính trong công thức «Dạ dày Phương Đông». Sự an toàn ghi nhận được trên thực nghiệm có thể được giải thích thông qua hồ sơ dược lý của các vị thuốc thành phần.

Nhóm dược liệu có giới hạn an toàn rộng gồm hai thành phần chiếm hàm lượng cao nhất trong công thức là Chè dây (750mg) và Dạ cẩm (750mg). Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh dịch chiết Chè dây có độ an toàn rất cao. Thử nghiệm độc tính cấp trên chuột nhắt trắng với liều uống lên tới 250g dược liệu tươi/kg thể trọng (gấp hàng chục lần liều điều trị) không ghi nhận trường hợp tử vong.<sup>12</sup> Hơn nữa, thành phần myricetin trong Chè dây còn được chứng minh có tác dụng bảo vệ tế bào gan và giảm stress oxy hóa, điều này phù hợp với kết quả men gan (AST, ALT) ổn định trong nghiên cứu của chúng tôi.<sup>15</sup> Dạ cẩm Là một vị thuốc dân gian phổ biến, chưa có ghi nhận y văn nào về độc tính nghiêm trọng của Dạ cẩm ở liều điều trị. Các nghiên cứu hiện đại cho thấy Dạ cẩm không gây độc tính di truyền và an toàn khi sử dụng dài ngày.<sup>16</sup>

Trong công thức, Cam thảo bắc chiếm hàm lượng 350mg. Đây là dược liệu cần lưu ý đặc biệt về mặt độc tính học. Thành phần hoạt chất chính là Glycyrrhizin (acid glycyrrhizic), nếu sử dụng liều cao kéo dài có thể gây ra hội chứng “giả cường aldosteron” với các biểu hiện: giữ nước, phù, tăng huyết áp và hạ kali máu, từ đó có thể dẫn đến tổn thương chức năng thận và tim mạch.<sup>17</sup> Tuy nhiên, trong nghiên cứu bán trường diễn này, chúng tôi không quan sát thấy sự thay đổi về nồng độ Creatinin huyết thanh hay các tổn thương vi thể tại thận ở lô dùng thuốc liều cao (1,44 viên/kg) sau 4 tuần. Điều này có thể được giải thích bởi hai lý do: Thứ nhất, hàm lượng Cam thảo trong chế phẩm (350 mg/viên) nằm trong giới hạn an toàn cho phép (liều khuyến cáo của Dược điển Việt Nam là 4 - 20 g/ngày, cao hơn nhiều so với lượng có trong chế phẩm); Thứ hai, thời gian nghiên cứu 28 ngày có thể chưa đủ dài để tích lũy glycyrrhizin tới ngưỡng gây độc, hoặc sự phối hợp với các dược liệu khác như *Bạch truật* (có

tác dụng lợi tiểu nhẹ) đã giúp cân bằng nội môi, giảm thiểu tác dụng không mong muốn giữ nước của Cam thảo.

Các dược liệu chứa tinh dầu như Sa nhân, Mộc hương, Hương phụ, Hoắc hương có trong công thức với hàm lượng từ 300 - 400mg. Mặc dù tinh dầu nguyên chất có thể gây kích ứng niêm mạc hoặc độc tính thần kinh ở liều rất cao, nhưng ở dạng cao khô dược liệu phối hợp trong viên nang, nồng độ tinh dầu thấp và an toàn. Đặc biệt, Hương phụ và Mộc hương đã được báo cáo có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày và kháng viêm mà không gây độc tính cấp tính hay bán trường diễn ở các liều thử nghiệm tương đương hàng chục gam dược liệu/kg.<sup>18,19</sup>

Như vậy, tính an toàn của Dạ dày Phương Đông quan sát được trên thực nghiệm là hoàn toàn phù hợp với dữ liệu an toàn của các đơn chất thành phần. Sự phối hợp các dược liệu này trong một bài thuốc không phát sinh độc tính mới hay tương tác bất lợi trong giới hạn nghiên cứu.

## V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu thực nghiệm cho thấy viên nang Dạ dày Phương Đông không thể hiện độc tính cấp ở liều 50 viên/kg trên chuột nhắt trắng và không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng qua 4 tuần sử dụng ở 2 mức liều tương đương và gấp 3 lần liều dự kiến trên người. Các dữ liệu này cung cấp cơ sở khoa học quan trọng khẳng định tính an toàn của chế phẩm, ủng hộ việc triển khai các thử nghiệm lâm sàng trong tương lai.

## 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. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017; 153(2): 420-429. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.022.
2. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, et al. Helicobacter pylori infection. *Nat Rev Dis Primer*. 2023; 9(1): 19. doi:10.1038/s41572-023-00431-8.
3. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018; 155(5): 1372-1382.e17. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.007.
4. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*. 2017; 153(1): 35-48. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.047.
5. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *The Lancet*. 2017; 390(10094): 613-624. doi:10.1016/S0140-6736(16)32404-7.
6. Teschke R, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity in traditional and modern medicine: actual key issues and new encouraging steps. *Front Pharmacol*. 2015; 6: 72. doi:10.3389/fphar.2015.00072.
7. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol*. 2014; 4: 177. doi:10.3389/fphar.2013.00177.
8. WHO. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. Accessed January 20, 2026. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506090>.
9. OECD. Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents. *OECD Guidel Test Chem Sect 4*. Published online June 24, 2025. doi:10.1787/9789264070684-en.
10. OECD. Test No. 423: Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method. *OECD Guidel Test Chem Sect 4*. Published online February 7, 2002. doi:10.1787/9789264071001-en.
11. Zhu B, Zhang Q long, Hua J wei, et al. The traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Atractylodes macrocephala* Koidz.: A review. *J Ethnopharmacol*. 2018; 226: 143-167. doi:10.1016/j.jep.2018.08.023.
12. Nguyen DM, Tran QC, Do MT, et al. Anti-Ulcer Activity of Spray-dried Powders Prepared from Aerial Parts Extracts of *Ampelopsis cantoniensis*. *Pharmacogn J*. 2022; 14(2): 276-281. doi:10.5530/pj.2022.14.34.
13. Lazic SE, Semenova E, Williams DP. Determining organ weight toxicity with Bayesian causal models: Improving on the analysis of relative organ weights. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 6625. doi:10.1038/s41598-020-63465-y.
14. Nazari S, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Toxicological Effects of *Glycyrrhiza glabra* (Licorice): A Review. *Phytother Res*. 2017; 31(11): 1635-1650. doi:10.1002/ptr.5893.
15. Chen M, Zhang S, Huang X, et al. The protective effects and mechanism of myricetin in liver diseases (Review). *Mol Med Rep*. 2025; 31(4): 1-9. doi:10.3892/mmr.2025.13452.
16. Tan Quoc LP, Tran N. Assessment of toxic effects of *Hedyotis capitellata* Wall. leaves ethanol extract via biological assays in mice (*Mus musculus*). *Malays J Biochem Mol Biol*. 2023; 26: 122-134.
17. Omar HR, Komarova I, El-Ghonemi M, et al. Licorice abuse: time to send a warning message. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2012; 3(4): 125-138. doi:10.1177/2042018812454322.
18. Uddin SJ, Mondal K, Shilpi JA, et al. Antidiarrhoeal activity of *Cyperus rotundus*.

*Fitoterapia*. 2006; 77(2): 134-136. doi:10.1016/j.fitote.2004.11.011.

19. Abdel-Rahman M, Rezk MM, Ahmed-Farid OA, et al. *Saussurea lappa* root extract ameliorates the hazards effect of thorium

induced oxidative stress and neuroendocrine alterations in adult male rats. *Environ Sci Pollut Res*. 2020; 27(12): 13237-13246. doi:10.1007/s11356-020-07917-y.

## Summary

### EXPERIMENTAL STUDY ON ACUTE AND SUB-CHRONIC TOXICITY OF DA DAY PHUONG DONG HERBAL PRODUCT

Da Day Phuong Dong is a polyherbal product intended for the treatment of peptic ulcers and acute and chronic gastroesophageal reflux disease. The objective of this study was to evaluate the acute and sub-chronic toxicity of Da Day Phuong Dong capsules experimentally. Acute toxicity was evaluated in *Swiss* mice by administering escalating doses to determine the lowest dose causing 100% mortality and the highest dose causing no mortality. Sub-chronic toxicity was evaluated in *Wistar* rats at 0.48 capsules (equivalent to the intended clinical dose) and 1.44 capsules/kg/day (3 times the clinical dose) for 4 continuous weeks. The results showed that Da Day Phuong Dong at a dose of 50 capsules/kg caused no mortality and no abnormal sign in *Swiss* mice; at 0.48 capsules and 1.44 capsules/kg, it did not affect the general condition, body weight of the *Wistar* rats, or the hematological parameters, biochemical indices, and microscopic morphology of the liver and kidneys. Thus, Da Day Phuong Dong does not cause acute or sub-chronic toxicity when administered orally at the tested doses in experimental animals.

**Keywords:** Da Day Phuong Dong, acute toxicity, sub-chronic toxicity, peptic ulcer, *Swiss* mice, *Wistar* rats.