

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CỦA SIRO LIVER ZEN TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Đậu Thùy Dương[✉], Phạm Thị Vân Anh, Lê Quốc Kỳ
Trường Đại học Y Hà Nội

Siro Liver Zen là sản phẩm được bào chế từ các dược liệu, với mục đích sử dụng dự kiến để hỗ trợ điều trị các bệnh lý gan như viêm gan và rối loạn chức năng gan. Nghiên cứu này nhằm đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của siro Liver Zen trên chuột nhắt trắng chủng Swiss. Trong thử nghiệm độc tính cấp, chuột được cho uống siro với các mức liều tăng dần để xác định giới hạn an toàn. Kết quả cho thấy ở liều tối đa cho uống được 100 mL/kg, không xuất hiện biểu hiện độc tính và không ghi nhận trường hợp chuột chết. Trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn, chuột được chia thành nhóm chứng và hai nhóm dùng siro với liều 9,6 và 28,8 mL/kg/ngày trong 4 tuần. Các chỉ tiêu được theo dõi bao gồm tình trạng chung, khối lượng cơ thể, huyết học, sinh hóa và đánh giá đại thể, vi thể gan – thận. Kết quả cho thấy hoạt độ AST và ALT ở các nhóm dùng siro Liver Zen giảm so với lô chứng sinh học, trong khi các chỉ số còn lại không có sự khác biệt đáng kể. Như vậy, siro Liver Zen không gây độc tính cấp và không gây độc tính bán trường diễn trên chuột nhắt trắng ở các mức liều nghiên cứu.

Từ khóa: Siro Liver Zen, bệnh lý gan, độc tính cấp, độc tính bán trường diễn, chuột nhắt trắng chủng Swiss.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gan là cơ quan lớn với nhiều chức năng sinh học quan trọng; là cơ quan giải độc chính của cơ thể, nơi chịu trách nhiệm chuyển hóa hầu hết các chất đưa từ ngoài vào. Hiện nay, các bệnh lý ở gan đang là vấn đề sức khỏe toàn cầu, gây ra khoảng 4% tổng số ca tử vong; và là một thách thức lớn về sức khỏe ở các nước đang phát triển, đặc biệt là các nước ở khu vực Châu Á - Thái Bình Dương.^{1,2} Với những hiểu biết về cơ chế bệnh sinh của các bệnh lý về gan, một trong những hướng nghiên cứu phát triển các thuốc mới điều trị bệnh lý này là tìm ra các sản phẩm có khả năng bảo vệ, hỗ trợ điều trị và hạn chế quá trình diễn tiến dẫn tới xơ gan, ung thư gan. Hiện nay, việc nghiên cứu, phát triển các sản phẩm có nguồn gốc từ dược

liệu để hỗ trợ điều trị các bệnh lý về gan đang trở thành một xu hướng của các nhà khoa học.

Theo báo cáo của WHO, hệ thống y tế trên toàn thế giới đang phải đối mặt với sự gia tăng các bệnh mạn tính và chi phí chăm sóc sức khỏe ngày càng leo thang. Nhu cầu đối với các phương pháp điều trị theo y học cổ truyền đang gia tăng đáng kể trên toàn thế giới. Ở châu Âu, có hơn 100 triệu người đang sử dụng các phương pháp này; con số này còn cao hơn ở các quốc gia thuộc châu Á, châu Phi, châu Úc và Bắc Mỹ.³ Sự gia tăng này bắt nguồn từ niềm tin rằng các sản phẩm từ thiên nhiên có độ an toàn cao và ít tác dụng không mong muốn hơn so với thuốc tổng hợp. Tuy nhiên, quan niệm này đang được xem xét lại bởi nhiều bằng chứng khoa học mới. Các chuyên gia độc chất học chỉ ra rằng, nhiều loại thảo dược có thể chứa các hoạt chất phức tạp, nếu không được kiểm soát về liều lượng và cách phối ngũ, có thể gây ra những tác dụng không mong muốn, trong đó có tổn thương gan.⁴ Một chế phẩm

Tác giả liên hệ: Đậu Thùy Dương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dauthuyduong@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 13/04/2026

Ngày được chấp nhận: 15/05/2026

thảo dược dù chứa các thành phần lành tính vẫn có thể thay đổi dược động học và gây độc tính tích lũy khi được phối hợp dưới dạng đa thành phần. Do đó, việc đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn trên mô hình động vật thực nghiệm là bước rất quan trọng để xác định ngưỡng an toàn và là cơ sở để thực hiện các thử nghiệm tiếp theo.⁵

Sản phẩm Siro Liver Zen là sự kết hợp của 12 dược liệu theo y học cổ truyền có tác dụng sơ can kiện tỳ, thanh nhiệt lợi thấp, tiêu thực đạo trệ. Trong đó, dược liệu sơ can kiện tỳ tiêu biểu là Sài hồ, có tác dụng điều hòa khí cơ, hỗ trợ chức năng gan – tỳ. Nhóm thanh nhiệt, lợi thấp và giải độc gồm Bạch mao căn, Liên kiều, Bản lam căn và Đan sâm, góp phần làm giảm tình trạng nhiệt độc và hỗ trợ cải thiện rối loạn chuyển hóa. Bên cạnh đó, nhóm dược liệu tiêu thực, kiện tỳ và đạo trệ như Thần khúc, Mạch nha, Chỉ thực và Hoắc hương có vai trò thúc đẩy tiêu hóa, giảm tích trệ và cải thiện chức năng vị trường. Cuối cùng, các vị như Bạch thược, Cam thảo và Nghệ được sử dụng nhằm điều hòa phương thuốc, hỗ trợ hoạt huyết, giảm co thắt và tăng cường hiệu quả phối hợp tổng thể.⁶ Mặc dù các thành phần trong sản phẩm đều đã được sử dụng từ lâu, nhưng tác dụng hiệp đồng hoặc tương tác tiềm tàng giữa các thành phần trong dạng bào chế siro cần được đánh giá về tính an toàn. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của siro Liver Zen trên động vật thực nghiệm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Sản phẩm nghiên cứu

Siro Liver Zen được sản xuất tại Công ty Cổ phần Dược phẩm Thành Phát và được phân phối bởi Công ty TNHH Dược phẩm Hoàng Giang Sài Gòn. Sản phẩm đạt tiêu chuẩn cơ sở. Mỗi 5 mL

siro chứa thành phần tương ứng với Cam thảo (*Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*) 20 mg; Bạch mao căn (*Rhizoma Imperatae cylindrica*) 400 mg; Bạch thược (*Radix Paeoniae lactiflorae*) 400 mg; Đan sâm (*Radix Salviae miltiorrhizae*) 400 mg; Bản lam căn (*Radix Clerodendri*) 300 mg; Hoắc hương (*Herba Pogostemonis*) 300 mg; Sài hồ (*Radix Bupleuri*) 400 mg; Liên kiều (*Fructus Forsythiae suspensae*) 300 mg; Thần khúc (*Massa Medicata fermentata*) 300 mg; Chỉ thực (*Fructus Aurantii immaturus*) 400 mg; Mạch nha (*Fructus Hordei germinatus*) 300 mg và Nghệ (*Rhizoma Curcumae longae*) 400 mg.

Chỉ định dự kiến của sản phẩm là hỗ trợ điều trị trong các trường hợp viêm gan cấp và mạn tính, phòng chống các biến chứng sau viêm gan B, các biểu hiện rối loạn chức năng gan (đầy bụng, ăn uống khó tiêu, đau tức vùng gan, lở ngứa ngoài da do chức năng thải độc của gan kém). Dựa trên thành phần, hàm lượng dược liệu trong chế phẩm, lượng dùng tương đương các dược liệu theo y học cổ truyền, liều dùng dự kiến của sản phẩm cho người lớn là uống mỗi lần 10 – 20 mL, ngày 2 lần.

Động vật thực nghiệm

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống khỏe mạnh, cân nặng 30 ± 2 g do Viện Sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp; được nuôi bằng thức ăn tiêu chuẩn dành riêng cho chuột nhắt và được uống nước tự do theo nhu cầu tại Phòng Thí nghiệm, Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

2. Phương pháp

Nghiên cứu độc tính cấp của siro Liver Zen

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của siro Liver Zen trên chuột nhắt trắng theo đường uống.^{7,8}

Trước khi tiến hành nghiên cứu, chuột được nhịn ăn qua đêm. Sau đó, chuột được chia ngẫu nhiên vào các lô khác nhau, mỗi lô gồm 10 con.

Siro Liver Zen được cho uống với các mức liều tăng dần nhưng giữ nguyên thể tích dùng để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (0% chết). Trong quá trình theo dõi, ghi nhận tình trạng chung của chuột, các biểu hiện nhiễm độc xuất hiện (như nôn, co giật, kích động, thay đổi bài tiết...) cũng như số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi sử dụng siro Liver Zen. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Dựa trên các số liệu thu được, xây dựng đường cong liều – đáp ứng nhằm xác định LD₅₀. Tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống siro Liver Zen.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của siro Liver Zen

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của siro Liver Zen được tiến hành trên chuột nhất trắng theo đường uống.^{7,8}

Chuột nhất trắng được phân ngẫu nhiên thành 3 lô, mỗi lô gồm 20 chuột: Lô chứng (n = 20) được cho uống nước cất với liều 20 ml/kg/ngày; lô lô trị 1 (n = 20) uống siro Liver Zen với liều 9,6 ml/kg/ngày (tương đương liều dự kiến sử dụng trên người quy đổi theo hệ số 12); và lô trị 2 (n = 20) uống siro Liver Zen với liều 28,8 ml/kg/ngày (tương ứng gấp 3 lần liều tương đương ở người; hệ số quy đổi 12). Các lô chuột được cho uống liên tục trong 4 tuần, vào buổi sáng mỗi ngày.

Trong suốt thời gian nghiên cứu, tình trạng chung của chuột được theo dõi hàng ngày, bao gồm hoạt động, hành vi ăn uống, tình trạng lông, phân, phản xạ và tỉ lệ chuột chết. Khối lượng cơ thể được ghi nhận tại các thời điểm trước khi bắt đầu thí nghiệm và sau 1, 2, 3 và 4 tuần sử dụng nước cất hoặc sản phẩm nghiên cứu.

Mẫu máu được thu thập để phân tích các chỉ số huyết học và sinh hóa tại hai thời điểm: Trước khi bắt đầu dùng nước cất hoặc sản phẩm nghiên cứu, 10 chuột ở mỗi lô được chọn

ngẫu nhiên, gây mê và lấy máu tim để đánh giá các chỉ số ban đầu; sau 4 tuần dùng sản phẩm nghiên cứu, 10 chuột còn lại ở mỗi lô tiếp tục được gây mê và lấy máu theo phương pháp tương tự nhằm đánh giá sự thay đổi sau can thiệp. Ở mỗi thời điểm, chuột được gây mê bằng tiêm phúc mạc chloralhydrat liều 350 mg/kg trước khi lấy máu tim.

Các xét nghiệm huyết học bao gồm số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu. Các chỉ số sinh hóa được đánh giá gồm bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, hoạt độ enzym ALT, AST và creatinin huyết thanh nhằm khảo sát chức năng gan, thận và mức độ tổn thương tế bào gan.

Sau khi lấy mẫu máu, chuột được tiến hành mổ để khảo sát đại thể các cơ quan. Gan, thận, tim, lách, phổi, não và tụy được tách riêng, cân xác định khối lượng tuyệt đối, đồng thời tính tỉ lệ khối lượng cơ quan so với khối lượng cơ thể. Bên cạnh đó, mô bệnh học gan và thận được đánh giá ngẫu nhiên trên 30% số chuột mỗi lô.

Xử lý số liệu

Phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng SigmaPlot 12.0 (SYSTAT Software Inc, Richmond, CA, USA). Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SD. Sự khác biệt giữa các lô được đánh giá bằng phương pháp phân tích phương sai. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

1. Độc tính cấp của siro Liver Zen

Chuột nhất trắng được cho uống Siro Liver Zen với liều tối đa có thể dung nạp là 0,25 mL/10 g cân nặng, lặp lại 4 lần trong 24 giờ (tương đương 100 mL/kg). Trong suốt thời gian theo dõi, các chuột không xuất hiện biểu hiện bất thường nào, tình trạng chung ổn định và không

ghi nhận trường hợp chuột chết nào trong vòng 72 giờ sau khi dùng thuốc thử.

Dựa trên kết quả thu được, chưa xác định được giá trị LD₅₀ của siro Liver Zen trên chuột nhắt trắng theo đường uống trong điều kiện nghiên cứu này. Liều dung nạp tối đa của siro Liver Zen được xác định là 100 mL/kg (thấp hơn ngưỡng liều gây chết 50%).

2. Độ tính bán trường diễn của siro Liver

Bảng 1. Ảnh hưởng của Siro Liver Zen đến thể cân nặng chuột nhắt trắng tại thời điểm trước nghiên cứu

| Lô chuột | Trước nghiên cứu | Sau 1 tuần | Sau 2 tuần | Sau 3 tuần | Sau 4 tuần |
|--------------------------------------|------------------|--------------|--------------|--------------|---------------------------|
| Chứng sinh học | 30,30 ± 1,25 | 31,40 ± 1,26 | 32,50 ± 1,51 | 34,10 ± 1,79 | 36,20 ± 1,69 [#] |
| Siro Liver Zen liều 9,6 mL/kg/ ngày | 29,90 ± 1,60 | 30,60 ± 1,58 | 31,70 ± 1,89 | 33,10 ± 1,97 | 34,50 ± 2,88 [#] |
| Siro Liver Zen liều 28,8 mL/ kg/ngày | 29,70 ± 1,42 | 30,80 ± 2,15 | 31,80 ± 2,62 | 32,90 ± 2,56 | 34,30 ± 2,71 [#] |

[#] $p < 0,05$ so với trước nghiên cứu; * $p < 0,05$ so với lô chứng sinh học

Kết quả ở bảng 1 cho thấy: Sau 4 tuần uống siro Liver Zen, cân nặng chuột ở cả lô chứng và các lô uống thuốc thử tăng so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt

Zen

Ảnh hưởng của siro Liver Zen đến tình trạng chung của chuột và sự thay đổi cân nặng chuột

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở lô chứng sinh học và 2 lô uống thuốc thử hoạt động bình thường, không thấy biểu hiện gì bất thường ở cả 3 lô chuột nhắt trắng trong suốt thời gian nghiên cứu.

có ý nghĩa thống kê về cân nặng chuột giữa lô chứng và các lô uống thuốc thử.

Ảnh hưởng của siro Liver Zen đến các chỉ số huyết học

Bảng 2. Ảnh hưởng của siro Liver Zen đến các chỉ số huyết học trước nghiên cứu và sau 4 tuần

| Dòng tế bào / Chỉ số | Thời điểm | Chứng sinh học (n = 10) | Liver Zen 9,6 ml/ kg (n = 10) | Liver Zen 28,8 ml/ kg (n = 10) |
|---------------------------------|------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Dòng hồng cầu | | | | |
| Số lượng hồng cầu (T/L) | Trước | 8,33 ± 1,14 | 8,77 ± 0,59 | 8,87 ± 0,89 |
| | Sau 4 tuần | 8,45 ± 0,94 | 8,52 ± 1,32 | 8,49 ± 0,78 |
| Hàm lượng huyết sắc tố (g/dL) | Trước | 8,66 ± 1,29 | 9,08 ± 0,65 | 9,11 ± 1,05 |
| | Sau 4 tuần | 8,34 ± 1,07 | 9,10 ± 1,74 | 8,37 ± 0,73 |
| Hematocrit (%) | Trước | 38,58 ± 4,42 | 41,51 ± 3,30 | 41,40 ± 3,98 |
| | Sau 4 tuần | 37,28 ± 5,12 | 39,09 ± 6,31 | 39,28 ± 3,26 |
| Thể tích TB hồng cầu (MCV) (fL) | Trước | 46,30 ± 2,87 | 47,30 ± 2,00 | 47,10 ± 2,23 |
| | Sau 4 tuần | 44,10 ± 2,23 | 45,70 ± 2,06 | 46,00 ± 1,94 |

| Dòng tế bào / Chỉ số | Thời điểm | Chứng sinh học (n = 10) | Liver Zen 9,6 ml/kg (n = 10) | Liver Zen 28,8 ml/kg (n = 10) |
|-------------------------|------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Dòng bạch cầu | | | | |
| Số lượng bạch cầu (G/L) | Trước | 3,13 ± 0,74 | 2,96 ± 0,65 | 3,24 ± 0,84 |
| | Sau 4 tuần | 3,54 ± 0,93 | 3,19 ± 0,67 | 3,15 ± 0,70 |
| Tỉ lệ lympho (%) | Trước | 80,54 ± 4,27 | 82,77 ± 7,66 | 80,17 ± 7,56 |
| | Sau 4 tuần | 83,64 ± 5,59 | 83,17 ± 7,04 | 83,33 ± 4,38 |
| Tỉ lệ trung tính (%) | Trước | 6,71 ± 1,93 | 6,63 ± 1,69 | 7,33 ± 2,35 |
| | Sau 4 tuần | 6,22 ± 1,24 | 6,47 ± 1,55 | 6,12 ± 1,54 |
| Dòng tiểu cầu | | | | |
| Số lượng tiểu cầu (G/L) | Trước | 755,40 ± 84,24 | 746,40 ± 97,37 | 804,60 ± 109,43 |
| | Sau 4 tuần | 714,50 ± 92,19 | 694,70 ± 95,38 | 754,10 ± 87,55 |

Kết quả ở bảng 2 cho thấy: Tại thời điểm trước nghiên cứu và sau 4 tuần uống siro Liver Zen, các chỉ số xét nghiệm huyết học (gồm số lượng hồng cầu, hàm 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 nhất trắng ở cả 2 lô trị đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

Ảnh hưởng của siro Liver Zen đến các chỉ số xét nghiệm sinh hóa máu

Bảng 3. Ảnh hưởng của siro Liver Zen đến các chỉ số sinh hóa máu trước NC và sau 4 tuần

| Chỉ số | Thời điểm | Chứng sinh học (n = 10) | Liver Zen 9,6 ml/kg (n = 10) | Liver Zen 28,8 ml/kg (n = 10) |
|---|------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Đánh giá hủy hoại tế bào gan | | | | |
| Hoạt độ AST (U/L) | Trước | 116,30 ± 12,77 | 111,80 ± 18,78 | 110,30 ± 16,88 |
| | Sau 4 tuần | 119,90 ± 15,28 | 90,80 ± 18,65 ** | 85,30 ± 13,95 ** |
| Hoạt độ ALT (U/L) | Trước | 45,20 ± 8,92 | 44,80 ± 16,11 | 46,50 ± 14,52 |
| | Sau 4 tuần | 41,90 ± 8,99 | 32,30 ± 6,96 * | 29,70 ± 5,83 ** |
| Đánh giá chức năng gan | | | | |
| Bilirubin toàn phần ($\mu\text{mol/L}$) | Trước | 5,34 ± 1,01 | 5,49 ± 1,43 | 4,85 ± 0,79 |
| | Sau 4 tuần | 5,81 ± 0,44 | 6,26 ± 0,69 | 5,94 ± 0,87 |
| Albumin (g/dL) | Trước | 2,48 ± 0,19 | 2,47 ± 0,11 | 2,59 ± 0,19 |
| | Sau 4 tuần | 2,49 ± 0,23 | 2,38 ± 0,27 | 2,50 ± 0,13 |
| Cholesterol toàn phần (mg/dL) | Trước | 58,64 ± 8,46 | 60,83 ± 6,94 | 57,67 ± 8,05 |
| | Sau 4 tuần | 60,86 ± 10,91 | 59,24 ± 8,18 | 56,33 ± 9,39 |
| Đánh giá chức năng thận | | | | |
| Creatinin ($\mu\text{mol/L}$) | Trước | 50,70 ± 6,68 | 50,10 ± 7,99 | 52,80 ± 10,48 |
| | Sau 4 tuần | 44,60 ± 3,34 | 46,10 ± 6,51 | 45,10 ± 4,51 |

* $p < 0,05$ so với lô chứng sinh học, ** $p < 0,01$ so với lô chứng sinh học

Kết quả ở bảng 3 cho thấy:

- Tại thời điểm trước nghiên cứu, hoạt độ AST và ALT trong máu chuột nhắt trắng ở cả 2 lô trị đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học. Sau 4 tuần uống siro Liver Zen, hoạt độ AST và ALT trong máu chuột nhắt trắng ở cả 2 lô trị giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

- Tại thời điểm trước nghiên cứu và sau 4 tuần uống siro Liver Zen, các chỉ số đánh giá chức năng gan (gồm bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần) và chức năng thận (creatinin) trong máu chuột nhắt trắng ở cả 2 lô trị đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

Ảnh hưởng của siro Liver Zen đến khối lượng các cơ quan của chuột

Bảng 4. Ảnh hưởng của siro Liver Zen đến khối lượng các cơ quan trước NC và sau 4 tuần

| Cơ quan | Thời điểm | Chứng sinh học (n = 10) | Siro Liver Zen 9,6 mL/kg (n = 10) | Siro Liver Zen 28,8 mL/kg (n = 10) |
|-----------|------------|----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Gan | Trước NC | 0,485 ± 0,096 | 0,510 ± 0,056 | 0,490 ± 0,062 |
| | Sau 4 tuần | 0,453 ± 0,122 | 0,481 ± 0,068 | 0,509 ± 0,114 |
| Thận phải | Trước NC | 0,064 ± 0,011 | 0,057 ± 0,006 | 0,060 ± 0,007 |
| | Sau 4 tuần | 0,055 ± 0,010 | 0,056 ± 0,005 | 0,063 ± 0,010 |
| Thận trái | Trước NC | 0,059 ± 0,006 | 0,058 ± 0,009 | 0,060 ± 0,007 |
| | Sau 4 tuần | 0,054 ± 0,010 | 0,057 ± 0,006 | 0,063 ± 0,013 |
| Tim | Trước NC | 0,052 ± 0,009 | 0,054 ± 0,018 | 0,062 ± 0,018 |
| | Sau 4 tuần | 0,048 ± 0,011 | 0,043 ± 0,006 | 0,054 ± 0,011 |
| Lách | Trước NC | 0,066 ± 0,021 | 0,061 ± 0,018 | 0,061 ± 0,017 |
| | Sau 4 tuần | 0,069 ± 0,019 | 0,064 ± 0,021 | 0,071 ± 0,016 |
| Phổi | Trước NC | 0,088 ± 0,028 | 0,087 ± 0,026 | 0,072 ± 0,009 |
| | Sau 4 tuần | 0,079 ± 0,018 | 0,074 ± 0,017 | 0,070 ± 0,015 |
| Não | Trước NC | 0,150 ± 0,039 | 0,146 ± 0,037 | 0,154 ± 0,025 |
| | Sau 4 tuần | 0,112 ± 0,015 | 0,125 ± 0,025 | 0,123 ± 0,014 |
| Tụy | Trước NC | 0,055 ± 0,022 | 0,049 ± 0,013 | 0,043 ± 0,007 |
| | Sau 4 tuần | 0,055 ± 0,017 | 0,047 ± 0,015 | 0,048 ± 0,012 |

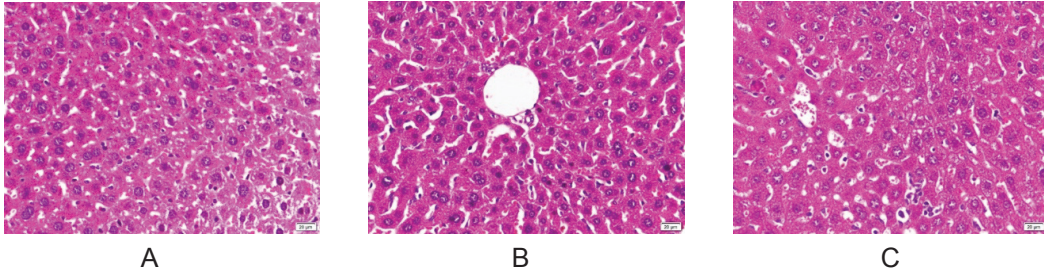
Kết quả ở bảng 4 cho thấy: Trước khi nghiên cứu và sau 4 tuần uống siro Liver Zen, tỉ lệ khối lượng các cơ quan trên khối lượng cơ thể của chuột ở cả 2 lô trị đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

Ảnh hưởng của siro Liver Zen lên hình thái và cấu trúc vi thể gan, thận của chuột

Đại thể: Trên tất cả các chuột thực nghiệm

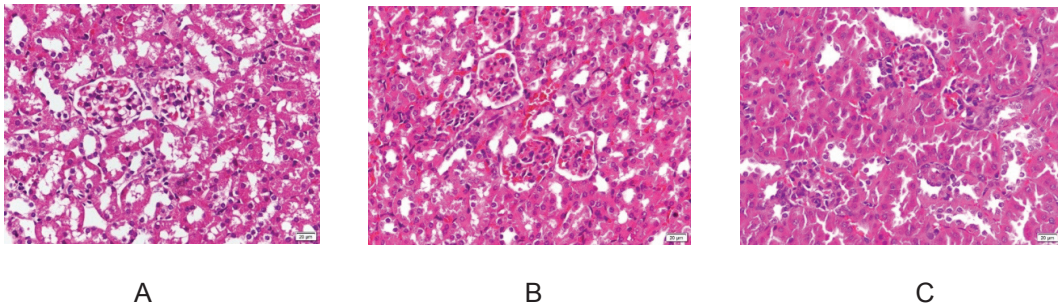
(cả lô chứng và 2 lô uống thuốc thử), không quan sát thấy thay đổi bệnh lý nào về đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa của chuột.

Cấu trúc vi thể gan, thận của chuột của lô uống siro Liver Zen không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng sinh học sau 4 tuần uống thuốc thử liên tục.



Hình 1. Hình ảnh vi thể gan chuột nhắt trắng (HE x 400)

(A. Lô chứng sinh học, B. Lô trị 1, C. Lô trị 2)



Hình 2. Hình ảnh vi thể thận chuột nhắt trắng (HE x 400)

(A. Lô chứng sinh học, B. Lô trị 1, C. Lô trị 2)

IV. BÀN LUẬN

Sự gia tăng tỉ lệ mắc các bệnh lý gan mật mạn tính đã thúc đẩy nhu cầu sử dụng các chế phẩm thảo dược như một liệu pháp hỗ trợ an toàn và dài hạn. Tuy nhiên, gan không chỉ là đích đến của điều trị mà còn là cơ quan chuyển hóa chính, nơi chịu tác động trực tiếp của các chất ngoại sinh. Do đó, việc chứng minh tính an toàn của siro Liver Zen, một sản phẩm phối hợp nhiều dược liệu, là rất quan trọng.

Trong nghiên cứu độc tính cấp, kết quả cho thấy ngay cả khi cho chuột nhắt uống siro Liver Zen ở mức liều tối đa có thể cho uống được (tương đương 100 mL/kg cân nặng), không ghi nhận bất kỳ trường hợp chuột chết hay biểu hiện nhiễm độc nào. Nghiên cứu này chưa xác định được LD_{50} của siro Liver Zen nhưng LD_{50} luôn lớn hơn liều tối đa có thể dung nạp được, tức là lớn hơn 100 mL/kg ở chuột nhắt trắng. Mức liều này gấp 10,4 lần liều dùng dự kiến trên người (tính trên người lớn trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12, liều tối

đa 40 ml/ngày/người).⁹ Hay nói cách khác, dựa trên công thức quy đổi liều theo diện tích bề mặt cơ thể, mức liều này tương đương với việc một người trưởng thành (50 kg) dùng khoảng 417 mL siro. Kết quả này cho phép phân loại Siro Liver Zen vào lô sản phẩm có độc tính cấp thấp, hầu như không gây nguy cơ ngộ độc tức thời trong điều kiện sử dụng thông thường.

Đối với nghiên cứu độc tính bán trường diễn, chuột nhắt trắng được cho uống siro Liver Zen các mức liều thử nghiệm là 9,6 mL/kg/ngày và 28,8 mL/kg/ngày trong 28 ngày không gây biến đổi về khối lượng cơ thể và khối lượng tương đối của các cơ quan nội tạng quan trọng (tim, gan, thận, lách, phổi, não tủy). Các chỉ số xét nghiệm huyết học và các chỉ số xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận ở các lô dùng siro Liver Zen đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học. Sự tương đồng về hình thái đại thể và hình thái vi thể giữa lô chứng và các lô trị cho thấy siro Liver Zen không gây ra các tổn thương cấu trúc

như viêm, thoái hóa hay xơ hóa gan, thận dưới tác động của liều lặp lại.

Trong thành phần của sản phẩm có chứa Cam thảo và Nghệ là những dược liệu được sử dụng phổ biến tại nhiều quốc gia châu Á như Việt Nam, Trung Quốc, Ấn Độ và Hàn Quốc, với lịch sử ứng dụng lâu đời trong điều trị nhiều bệnh lý khác nhau. Các bằng chứng khoa học hiện nay cũng chứng minh hai dược liệu này thể hiện mức độ an toàn cao khi được đánh giá trong các mô hình thực nghiệm tiền lâm sàng. Nghiên cứu của Kim và cộng sự (2021) trên chuột cống *Sprague-Dawley* cho thấy việc sử dụng cao chiết Cam thảo đơn liều lên đến 5000 mg/kg không gây chết chuột hay biểu hiện độc tính cấp. Trong các nghiên cứu độc tính bán trường diễn 4 tuần và 13 tuần, không ghi nhận tác dụng bất lợi đáng kể, không xác định được cơ quan đích bị ảnh hưởng, và các chỉ số sinh hóa, huyết học, hành vi cũng như lượng nước uống đều nằm trong giới hạn sinh lý bình thường; qua đó xác định NOAEL của cao chiết trên 5000 mg/kg/ngày.¹⁰

Tương tự, nghiên cứu của Lestari và cộng sự (2022) cho thấy chiết xuất nghệ ở các liều 50 – 200 mg/kg/ngày, uống trong 28 ngày không gây rối loạn các chỉ số huyết học, sinh hóa gan thận cũng như không làm xuất hiện tổn thương mô bệnh học trên chuột cống *Wistar*.¹¹

Hoạt chất albiflorin – thành phần chính của Bạch thực – cũng đã được đánh giá độc tính trên động vật thực nghiệm, trong đó không ghi nhận độc tính cấp đáng kể hay ảnh hưởng đến hành vi, ăn uống và các chỉ số sinh lý khi sử dụng ở liều cao tới 5000 mg/kg, đồng thời không có sự khác biệt rõ rệt giữa nhóm dùng thuốc và nhóm chứng.¹²

Nhìn chung, các kết quả nghiên cứu của siro Liver Zen phù hợp với kết quả nghiên cứu độc tính của một số thành phần dược liệu trong sản phẩm, cho thấy mức độ an toàn của chế phẩm trong điều kiện thử nghiệm tiền lâm sàng.

Đáng chú ý, kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ các enzym AST và ALT ở các lô sử dụng siro Liver Zen có giảm so với lô chứng sinh học. Đây là các chỉ số xét nghiệm sinh hóa quan trọng để phát hiện và theo dõi tổn thương gan.¹³ Mặc dù nồng độ AST, ALT ở các lô đều nằm trong giới hạn bình thường ở chuột cống, nhưng kết quả này có thể gợi ý tác dụng bảo vệ tế bào gan, ổn định màng tế bào hoặc hạn chế tổn thương gan ở mức độ vi thể của siro Liver Zen.¹⁴ Tác dụng này có thể nhờ sự phối ngũ hiệp đồng của các dược liệu trong thành phần của sản phẩm. Để khẳng định tác dụng của siro Liver Zen, cần thực hiện các nghiên cứu tiếp theo để đánh giá tác dụng của sản phẩm trên các mô hình gây tổn thương gan bằng thuốc, hóa chất (như paracetamol, carbon tetrachlorid), mô hình gây viêm gan mạn, xơ gan... Những nghiên cứu này sẽ khẳng định hiệu quả của siro Liver Zen trong bảo vệ và phục hồi chức năng gan.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy siro Liver Zen không gây độc tính cấp trên chuột nhắt trắng khi dùng đến liều tối đa có thể cho uống được là 100 mL/kg; chưa xác định được LD₅₀ của siro Liver Zen theo đường uống trên chuột nhắt trắng. Bên cạnh đó, siro Liver Zen không gây độc tính bán trường diễn trên chuột nhắt trắng khi uống liều 9,6 mL/kg/ngày và 28,8 mL/kg/ngày liên tục trong 4 tuần.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin bày tỏ lời cảm ơn đến Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội vì đã tạo điều kiện thuận lợi cho việc hoàn thành nghiên cứu này. Không có xung đột lợi ích nào liên quan đến kết quả của nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gan C, Yuan Y, Shen H, et al. Liver diseases: epidemiology, causes, trends

and predictions. *Sig Transduct Target Ther.* 2025;10(1):1-36. doi:10.1038/s41392-024-02072-z

2. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 2023;79(2):516-537. doi:10.1016/j.jhep.2023.03.017

3. World Health Organization (WHO). *WHO Traditional Medicine Strategy: 2014-2023.* WHO Press; 2013.

4. 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

5. Nasri H, Shirzad H. Toxicity and safety of medicinal plants. *J HerbMed Pharmacol.* 2013;2(2):21-22.

6. Đỗ Tất Lợi. *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam.* Hà Nội: Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật; 1991.

7. Gerhard Vogel H. *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays.* Springer.

2016.

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. 2013.

9. Reagan-Shaw S, et al. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J.* 2008;22:659-661. doi:10.1096/fj.07-9574LSF

10. Kim JS, et al. Assessment of general toxicity of the *Glycyrrhiza* new variety extract in rats. *Plants.* 2021;10(11):2321.

11. Lestari S, et al. Subchronic toxicity of *Curcuma longa* (turmeric) rhizoma extract on rats. *Plants.* 2022;11(19):2562

12. Ning J, Xin Y. A review on the pharmacokinetics and toxicity of total glucosides of peony. *Nat Prod Commun.* 2025;20(6). doi:10.1177/1934578X251344036

13. Singh A, Bhat TK, Sharma OP. Clinical biochemistry of hepatotoxicity. *J Clin Toxicol.* 2011;S4:001. doi:10.4172/2161-0495.S4-001

14. Giknis MLA, Clifford CB. *Clinical laboratory parameters for Crl:CD(SD) rats.* Charles River Laboratories; 2006

Summary

EVALUATION OF THE TOXICITY OF LIVER ZEN HEPATOPROTECTIVE SYRUP IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Liver Zen syrup is formulated from various herbal ingredients and is intended for supportive treatment of liver diseases such as hepatitis and liver dysfunction. This study aimed to evaluate the acute and subchronic toxicity of the preparation in *Swiss* mice. In the acute toxicity test, mice were administered Liver Zen syrup at increasing doses to determine the safety threshold. The results showed that at the maximum tolerable oral dose of 100 mL/kg, no sign of toxicity was observed and no mortality occurred. In the subchronic toxicity study, mice were divided into a control group and two treatment groups receiving 9.6 and 28.8 mL/kg/day, respectively, for four weeks. Parameters monitored included general condition, body weight, hematological and biochemical indices, as well as gross and histopathological examination of the liver and kidneys. The findings indicated that AST and ALT levels in the treated groups decreased compared to the control group, while other parameters showed no significant differences. These results suggest that Liver Zen syrup does not induce acute or subchronic toxicity in *Swiss* mice at the tested dose levels.

Keywords: Siro Liver Zen, liver disease, acute toxicity, subchronic toxicity, *Swiss* albino mice.