



Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Bạch phụ thang trên thực nghiệm

STUDY THE SUB-CHRONIC TOXICITY OF "BACH PHU THANG" ON EXPERIMENT

Nguyễn Văn Bảo¹, Lê Mạnh Cường², Dương Minh Sơn²
Nguyễn Duy Thuận¹, Phạm Thị Vân Anh³, Đinh Thị Thu Hằng³

¹Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam

²Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương

³Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá độc tính bán trường diễn của Bạch phụ thang theo đường uống trên động vật thực nghiệm. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn được tiến hành theo hướng dẫn của WHO, chuột cống được uống liên tục Bạch phụ thang với mức liều 11,4 g/kg/ngày và 22,8 g/kg/ngày trong vòng 4 tuần liên tục. Kết quả nghiên cứu cho thấy Bạch phụ thang khi dùng đường uống liều 11,4 g/kg/ngày và 22,8 g/kg/ngày liên tục trong 4 tuần không ảnh hưởng đến tình trạng chung, thể trọng, các chỉ số huyết học, chức năng gan, thận và mô bệnh học gan, thận trên chuột cống trắng. Như vậy, Bạch phụ thang không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống thực nghiệm.

Từ khóa: Bạch phụ thang, bán trường diễn, chuột cống.

SUMMARY

Objectives: The research evaluated the sub-chronic toxicity of "Bach phu thang" through oral administration in animal experiment. The sub-chronic toxicity study was conducted by the recommendation of WHO in rats with oral doses of 11.4 g/kg/day and 22.8 g/kg/day in 4 consecutive weeks. As a result, oral administration of "Bach phu thang" at the doses of 11.4 g/kg/day and 22.8 g/kg/day had no effect on general condition, body weight, hematological parameters, hepato-renal functions and histopathological structures of liver and kidney. In conclusion, "Bach phu thang" did not appear to produce sub-chronic toxicity in rats.

Keywords: Bach phu thang, sub-chronic toxicity, rats.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, việc nghiên cứu các thuốc có nguồn gốc từ tự nhiên đã và đang ngày càng phát triển mạnh mẽ. Chúng thường có ưu điểm hơn về giá

thành cũng như an toàn hơn cho người sử dụng.¹

Nghiên cứu độc tính là một bước rất quan trọng trong nghiên cứu phát triển thuốc. Thuốc muốn được sử dụng thì phải đảm bảo an toàn và có hiệu

Ngày nhận bài: 8/2/2021

Ngày phân biện: 9/2/2021

Ngày chấp nhận đăng: 10/2/2021



lực. Để đánh giá một phần tính an toàn của thuốc trên lâm sàng bắt buộc phải tiến hành nghiên cứu độc tính trên động vật thực nghiệm. Ngoài ra, tùy từng loại thuốc mà yêu cầu bắt buộc phải thử thêm các độc tính khác như độc tính trên sinh sản và phát triển, độc tính trên miễn dịch,...²

Bạch phụ thang là một sản phẩm của khoa Dược Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương. Thành phần của Bạch phụ thang là 11 vị dược liệu gồm có Thục địa, Hoài sơn, Sơn thù du, Đan bì, Trạch tả, Bạch linh, Quế nhục, Phụ tử, Bán chi liên, Bạch hoa xà và Cam thảo. Các vị dược liệu khi dùng riêng rẽ hoặc một số vị được phối hợp trong các bài thuốc y học cổ truyền đã được sử dụng từ lâu trên lâm sàng trong việc điều trị các bệnh lý cấp tính và mạn tính.^{3,4} Tuy nhiên, trên thế giới cũng như ở Việt Nam cho đến nay chưa có công trình nghiên cứu về tính an toàn khi phối hợp 11 vị dược liệu này trong cùng một chế phẩm. Do vậy, để tạo tiền đề cho việc nghiên cứu tính an toàn và tác dụng của Bạch phụ thang trên lâm sàng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá độc tính bán trường diễn của Bạch phụ thang trên thực nghiệm.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chất liệu nghiên cứu

- Bạch phụ thang là sản phẩm của khoa Dược Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương. Thuốc thang sắc máy đóng gói. Sắc thuốc trên máy tại khoa Dược Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương.

- Mỗi thang chứa 95 g dược liệu bao gồm: 10g Thục địa, 10g Hoài sơn, 5g Sơn thù du, 10g Đan bì, 15g Trạch tả, 10g Bạch linh, 5g Quế nhục, 5g Phụ tử, 10g Bán chi liên, 10g Bạch hoa xà và 5g Cam thảo.

Liều dùng trên lâm sàng: Mỗi ngày uống 01 thang (95 g dược liệu/người/ngày).

Máy móc, hóa chất phục vụ nghiên cứu

Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 g. Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần và creatinin của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba của Ấn Độ. Các dung dịch xét nghiệm máu của hãng Exigo, định lượng trên máy Exigo - Boule Medical AB của Thụy Điển. Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô học.

Đối tượng nghiên cứu

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cân nặng 180 ± 20 g do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng - Hà Nội cung cấp.

Động vật thí nghiệm được nuôi trong điều kiện đầy đủ thức ăn và nước uống tại phòng thí nghiệm Bộ môn Dược lý, Trường đại học Y Hà Nội từ 7 - 10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Bạch phụ thang

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng theo đường uống theo hướng dẫn của WHO:⁵

Chuột cống trắng được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

Lô chứng: uống nước cất với thể tích 1 mL/100 g/ngày

Lô trị 1: uống Bạch phụ thang liều 11,4 g/kg/ngày (tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng, hệ số quy đổi là 6) với thể tích 1 mL/100 g/ngày.

Lô trị 2: uống Bạch phụ thang liều 22,8 g/kg/ngày (gấp 2 lần liều tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng) với thể tích 1 mL/100 g/ngày.

Chuột được uống nước hoặc thuốc thử trong 4 tuần liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình



ngiên 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 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 thuốc, sau 2 tuần uống thuốc, sau 4 tuần uống thuốc.

Mô bệnh học: Sau 4 tuần 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 ở mỗi lô.

Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư (do PGS. TS. Lê Đình Roanh đọc kết quả vi thể).

Xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê theo phương pháp t-test Student, test t trước-sau, bằng phần mềm Excel 2010.

Số liệu được biểu diễn dưới dạng : $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

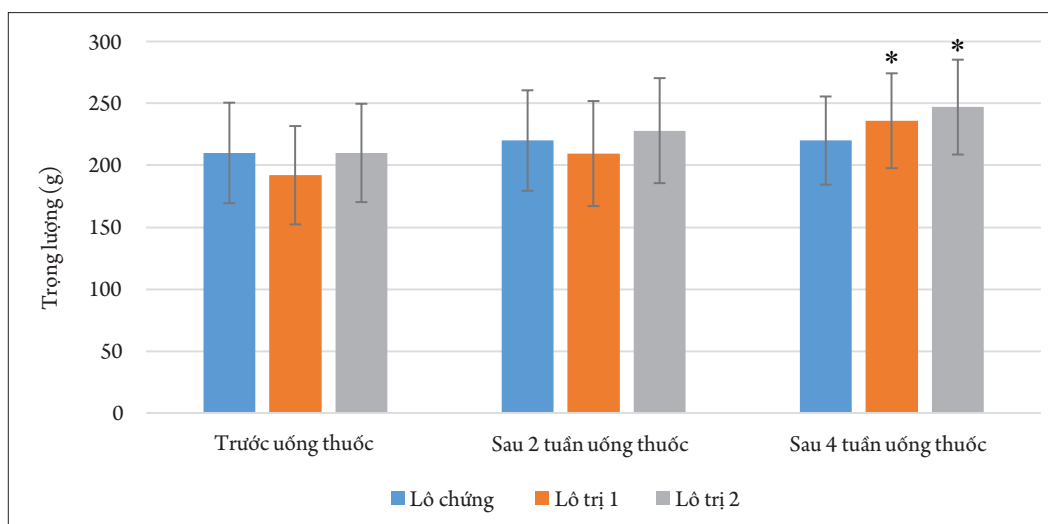
KẾT QUẢ

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Bạch phụ thang

Ảnh hưởng của Bạch phụ thang lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột

Tình trạng chung: Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, phân khô.

Sự thay đổi thể trọng chuột:



Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Bạch phụ thang đến thể trọng chuột

Chú thích: *: Khác biệt so với thời điểm “Trước uống thuốc” với $p < 0,05$.

Kết quả ở biểu đồ 1 cho thấy: So với thời điểm trước uống thuốc, trọng lượng chuột ở 2 lô uống Bạch phụ thang có xu hướng tăng sau 2 tuần ($p > 0,05$) và tăng rõ rệt sau 4 tuần uống thuốc thử với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng chuột giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử ($p > 0,05$).

Ảnh hưởng của Bạch phụ thang tới chức năng tạo máu

Bảng 1. Ảnh hưởng của Bạch phụ thang đến một số chỉ tiêu huyết học trong máu chuột

Chỉ tiêu	Nhóm nghiên cứu	Trước uống thuốc	Sau 2 tuần uống thuốc	Sau 4 tuần uống thuốc
Số lượng hồng cầu (T/L)	Lô chứng	7,33 ± 2,19	8,77 ± 1,50	9,01 ± 1,74
	Lô trị 1	8,33 ± 0,58	9,00 ± 1,31	9,13 ± 1,17
	Lô trị 2	8,83 ± 0,61	9,68 ± 1,37	9,60 ± 2,32
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Hàm lượng huyết sắc tố (g/dL)	Lô chứng	10,38 ± 3,77	10,63 ± 2,41	11,42 ± 2,09
	Lô trị 1	12,80 ± 0,98	12,39 ± 1,37	12,85 ± 1,26
	Lô trị 2	12,54 ± 1,82	12,96 ± 2,67	12,99 ± 3,04
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Hematocrit (%)	Lô chứng	35,03 ± 12,15	40,16 ± 7,99	42,89 ± 8,71
	Lô trị 1	41,03 ± 5,07	46,35 ± 7,74	46,23 ± 7,17
	Lô trị 2	42,19 ± 6,77	47,84 ± 10,22	50,03 ± 12,30
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Thể tích trung bình hồng cầu (G/L)	Lô chứng	47,10 ± 2,81	45,30 ± 5,81	44,40 ± 5,56
	Lô trị 1	49,00 ± 7,27	48,30 ± 7,02	49,40 ± 7,26
	Lô trị 2	48,90 ± 3,28	50,00 ± 4,16	49,50 ± 7,15
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Số lượng tiểu cầu (G/L)	Lô chứng	1386,60 ± 473,5	1386,60 ± 473,5	1431,3 ± 479,4
	Lô trị 1	1118,9 ± 269,7	1126,7 ± 338,4	1080,6 ± 286,1
	Lô trị 2	1107,1 ± 241,4	1108,6 ± 315,7	1082,4 ± 269,1
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả ở bảng 1 cho thấy: Sau 2 tuần và 4 tuần uống Bạch phụ thang, số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu và số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 2. Ảnh hưởng của Bạch phụ thang đến công thức bạch cầu trong máu chuột cống

Chỉ tiêu	Nhóm nghiên cứu	Trước uống thuốc	Sau 2 tuần uống thuốc	Sau 4 tuần uống thuốc
Số lượng bạch cầu (G/l)	Lô chứng	9,53 ± 2,59	11,03 ± 3,03	11,73 ± 2,44
	Lô trị 1	7,46 ± 2,53	9,48 ± 2,32	9,67 ± 2,51
	Lô trị 2	8,55 ± 1,80	9,34 ± 2,28	10,68 ± 2,88
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05



Số lượng bạch cầu lympho (%)	Lô chứng	78,37 ± 10,01	65,09 ± 20,36	72,47 ± 7,78
	Lô trị 1	76,22 ± 4,84	72,30 ± 4,10	71,26 ± 6,65
	Lô trị 2	69,97 ± 9,42	61,53 ± 11,79	63,96 ± 13,15
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Số lượng bạch cầu trung tính (%)	Lô chứng	8,08 ± 3,20	10,42 ± 2,53	10,65 ± 2,47
	Lô trị 1	9,74 ± 2,08	12,35 ± 3,39	12,67 ± 4,30
	Lô trị 2	10,77 ± 2,67	12,29 ± 4,28	13,62 ± 3,92
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Sau 2 tuần và 4 tuần uống Bạch phụ thang, số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$) (Bảng 2).

Ảnh hưởng của Bạch phụ thang đến chức năng gan

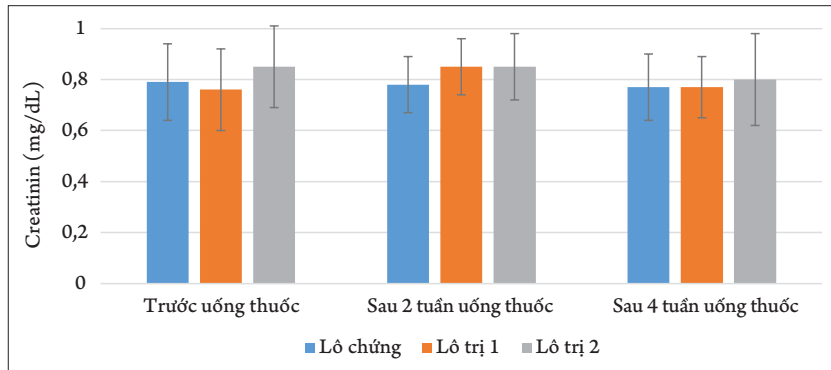
Bảng 3. Ảnh hưởng của Bạch phụ thang đến chức năng gan chuột cống

Chỉ tiêu	Nhóm nghiên cứu	Trước uống thuốc	Sau 2 tuần uống thuốc	Sau 4 tuần uống thuốc
Hoạt độ AST (UI/L)	Lô chứng	85,20 ± 29,37	84,78 ± 10,89	92,10 ± 17,01
	Lô trị 1	92,40 ± 17,30	97,90 ± 18,96	87,90 ± 15,51
	Lô trị 2	97,10 ± 18,94	89,70 ± 15,06	100,80 ± 17,90
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Hoạt độ ALT (UI/L)	Lô chứng	47,10 ± 13,07	38,20 ± 7,69	38,20 ± 12,09
	Lô trị 1	38,60 ± 7,93	45,30 ± 7,66	32,20 ± 6,80
	Lô trị 2	48,90 ± 18,00	39,70 ± 10,89	36,80 ± 8,94
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Bilirubin toàn phần (mmol/L)	Lô chứng	13,34 ± 0,45	13,42 ± 0,44	13,37 ± 0,43
	Lô trị 1	13,58 ± 0,47	13,40 ± 0,31	13,34 ± 0,48
	Lô trị 2	13,60 ± 0,42	13,35 ± 0,61	13,48 ± 0,43
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Albumin (g/dL)	Lô chứng	3,05 ± 0,29	3,35 ± 0,41	3,00 ± 0,23
	Lô trị 1	3,30 ± 0,33	3,32 ± 0,28	3,03 ± 0,34
	Lô trị 2	3,23 ± 0,28	3,09 ± 0,26	3,27 ± 0,38
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	Lô chứng	1,45 ± 0,24	1,56 ± 0,24	1,38 ± 0,23
	Lô trị 1	1,55 ± 0,25	1,70 ± 0,22	1,65 ± 0,40
	Lô trị 2	1,46 ± 0,32	1,33 ± 0,24	1,41 ± 0,21
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Kết quả ở bảng 3 cho thấy: Sau 2 tuần và 4 tuần uống Bạch phụ thang, hoạt độ AST, ALT, albumin, cholesterol toàn phần, bilirubin toàn phần trong máu chuột cống trắng cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không

có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Ảnh hưởng của Bạch phụ thang lên chức năng thận



Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của Bạch phụ thang đến nồng độ creatinin trong máu chuột

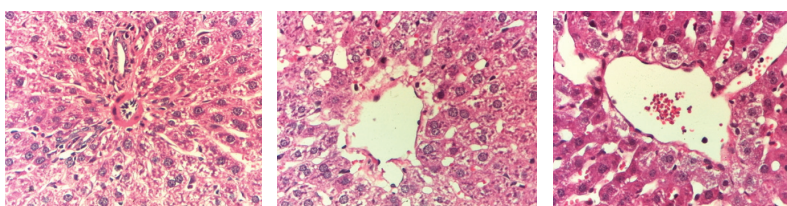
Sau 2 tuần và 4 tuần uống Bạch phụ thang, ở cả lô trị 1 và lô trị 2, nồng độ creatinin trong máu chuột cống trắng không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$) (Biểu đồ 2).

Ảnh hưởng của Bạch phụ thang đến hình thái và cấu trúc vi thể gan, thận

Sau 4 tuần uống thuốc:

Hình thái đại thể: Trên tất cả các chuột cống trắng 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.

Hình thái vi thể: Sau 4 tuần uống thuốc thử, cấu trúc vi thể gan và thận của lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng sinh học.

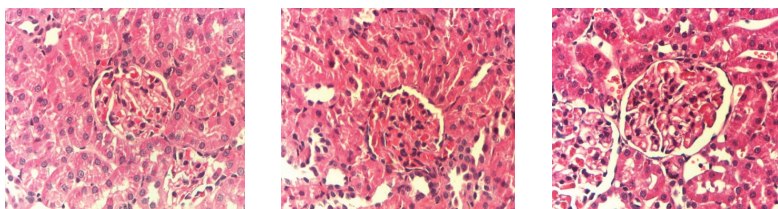


Lô chứng

Lô trị 1

Lô trị 2

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



Lô chứng

Lô trị 1

Lô trị 2

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



BÀN LUẬN

Ảnh hưởng của Bạch phụ thang lên tình trạng chung và thể trọng của chuột và cơ quan tạo máu

Theo hướng dẫn của WHO, tình trạng chung, trọng lượng cơ thể và các chỉ số huyết học là những xét nghiệm bắt buộc khi đánh giá độc tính của thuốc thử. Máu là một tổ chức quan trọng vì máu liên quan mật thiết với mọi bộ phận, cơ quan trong cơ thể.⁵ Về mặt bệnh lý, máu chịu ảnh hưởng của tất cả các tổ chức đó nhưng đồng thời cũng bị ảnh hưởng và phản ánh tình trạng riêng của cơ quan tạo máu. Nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì trước hết các thành phần của máu sẽ bị thay đổi, đặc biệt thường làm giảm số lượng bạch cầu. Vì vậy, các xét nghiệm về số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu trên chuột cống cần được xác định. Định lượng huyết sắc tố cho biết rõ chức năng của hồng cầu. Thể tích trung bình hồng cầu phản ánh đặc điểm của tình trạng thiếu máu. Hematocrit là tỷ lệ % giữa khối hồng cầu và máu toàn phần.⁶ Nếu thuốc làm thay đổi số lượng hồng cầu hoặc làm mất nước hay ứ nước trong tế bào máu thì chỉ số này sẽ thay đổi. Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 2 tuần và 4 tuần nghiên cứu, trọng lượng chuột ở cả 2 lô dùng Bạch phụ thang đều tăng so với trước khi nghiên cứu, không có sự khác biệt giữa lô chứng sinh học và các lô dùng thuốc thử. Tất cả các chỉ số huyết học ở lô chứng sinh học và cả 2 lô trị đều trong giới hạn bình thường, thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi dùng thuốc thử và so với lô chứng sinh học ở cả 2 thời điểm sau 2 tuần và 4 tuần uống liên tục thuốc thử. Như vậy, Bạch phụ thang đều không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung, trọng lượng của chuột và không thể hiện độc tính trên các cơ quan tạo máu.

Ảnh hưởng của Bạch phụ thang đến chức năng gan, thận

Trong cơ thể, gan có nhiều chức năng quan trọng. Việc đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến chức năng của cơ quan này. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc thì nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan là rất cần thiết.⁷ Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, nồng độ các enzym có nguồn gốc tại gan (AST, ALT) trong huyết thanh thường được định lượng. Ngoài ra, người ta còn đánh giá chức năng gan qua các chỉ số nồng độ bilirubin toàn phần, cholesterol toàn phần và albumin trong máu.⁶ Kết quả cho thấy sau 2 tuần và 4 tuần uống Bạch phụ thang, các chỉ số hoạt độ AST, ALT, nồng độ bilirubin toàn phần, cholesterol toàn phần và albumin trong máu không thay đổi có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử.

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể, nhu mô thận rất dễ tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh. Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể thuốc có thể gây tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận.⁵ Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm hơn ure. Do vậy, creatinin máu là chỉ tiêu tin cậy và quan trọng hơn ure máu, nên hiện nay dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận.⁷ Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ creatinin trong máu chuột sau khi dùng Bạch phụ thang không có sự thay đổi khác biệt với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử.

Ảnh hưởng của Bạch phụ thang lên cấu trúc đại thể và vi thể

Theo hướng dẫn của WHO, giải phẫu đại thể và vi thể gan thận là chỉ số bắt buộc khi đánh giá độc tính bán trường diễn. Ngoài ra, xét nghiệm vi thể



còn là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tổn thương 2 cơ quan chính chịu trách nhiệm chuyển hóa và thải trừ thuốc là gan và thận.⁵ Trên tất cả chuột nghiên cứu, không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan. Kết quả giải phẫu bệnh cho thấy Bạch phụ thang cả 2 liều khi dùng đường uống trên chuột cống liên tục trong 4 tuần không làm thay đổi hình ảnh mô bệnh học gan và thận so với lô chứng sinh học.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu tính an toàn của một số thành phần trong Bạch phụ thang đã được công bố. Theo Cha SB và cộng sự (2021), sau khi cho chuột cống uống Hoài sơn ở các mức liều 800, 2000 và 5000 mg/kg/ngày liên tục trong 13 tuần không ảnh hưởng đến trọng lượng chuột, các chỉ số phân tích nước tiểu, huyết học, sinh hóa và mô bệnh học các cơ quan của chuột cống. Tại nghiên cứu của chúng tôi, Hoài sơn đang được sử dụng ở liều 1,2

g/kg/ngày, thấp hơn gấp 4,2 lần so với liều cao nhất được sử dụng trong nghiên cứu của Cha SB⁸. Theo nghiên cứu của LIU Jia và cộng sự (2021), Thục địa (*Rehmania glutinosa* Libosch) ở các mức liều 1,67 g/kg/ngày, 8,33 g/kg/ngày và 16,7 g/kg/ngày cũng được chứng minh không thể hiện độc tính bán trường diễn khi uống liên tục trong 30 ngày. Nghiên cứu của chúng tôi đang sử dụng Thục địa với liều 1,2 g/kg/ngày, thấp hơn 13,9 lần so với liều cao nhất sử dụng trong nghiên cứu của LIU Jia.⁹

KẾT LUẬN

Bạch phụ thang khi dùng đường uống trong 4 tuần liên tục với 2 mức liều 11,4 g/kg/ngày và liều cao gấp 2 lần (22,8 g/kg/ngày) không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng thông qua không ảnh hưởng đến tình trạng chung, thể trọng, chức năng của hệ tạo máu và chức năng gan, thận chuột cống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. De Jong WH, Carraway JW, Geertsma RE. In vivo and in vitro testing for the biological safety evaluation of biomaterials and medical devices. *Biocompatibility and Performance of Medical Devices*. 2012;120-158.
2. Saganuwan SA. Toxicity studies of drugs and chemicals in animals: An overview. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*. 2017;20(4):291-318.
3. Viện dược liệu. *Cây thuốc và động vật làm thuốc*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, 2007.
4. Đỗ Tất Lợi (2015). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
5. 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.
6. Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương. *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học, 2001.
7. Vũ Đình Vinh. *Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hoá*. Nhà xuất bản Y học, 2001;115-287.
8. Cha SB, Kim HS, Bae JS et al. A 13-week subchronic toxicity study of a Dioscorea Rhizome water extract in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2021;120.
9. LIU Jia, LI Qiang, GUO Li et al. Study on Acute Toxicity and Sub-chronic Toxicity of the Extract of *Rehmannia glutinosa*. *Chinal animal husbandry & Veterinary Medicine*. 2021;44(11):3372-3378.