



Nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha lên chức năng gan, thận chuột cống thực nghiệm

EVALUATION OF THE INFLUENCE OF DONG TRUNG HA THAO BANIKHA CAPSULES ON LIVER AND KIDNEY FUNCTION IN EXPERIMENTAL RATS

Phạm Thị Vân Anh¹, Nguyễn Thị Hồng Gấm², Nguyễn Thị Hồng³
Nguyễn Thị Thương³, Lê Minh Sát³, Nguyễn Duy Thuần⁴, Đinh Thị Thu Hằng¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Lâm Nghiệp

³Công ty Cổ phần Dược thảo Thiên Phúc

⁴Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá ảnh hưởng của viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha theo đường uống lên chức năng gan, thận chuột cống thực nghiệm.

Phương pháp nghiên cứu: Chuột cống trắng được uống liên tục viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha với mức liều 0,39 g/kg/ngày và 1,16 g/kg/ngày trong vòng 4 tuần. Trước lúc uống thuốc, sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, chuột được đánh giá chức năng gan và chức năng thận. Giải phẫu bệnh gan, thận được đánh giá khi kết thúc nghiên cứu ở tuần thứ 4.

Kết quả và bàn luận: Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha liều 0,39 g/kg/ngày và 1,16 g/kg/ngày dùng đường uống liên tục trong 4 tuần không ảnh hưởng đến hoạt độ AST, hoạt độ ALT, nồng độ bilirubin toàn phần, cholesterol toàn phần, albumin, creatinin trong máu và hình ảnh mô bệnh học gan, thận trên chuột cống trắng ở cả 2 mức liều.

Từ khóa: Viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha, chức năng gan, chức năng thận, chuột cống.

SUMMARY

Objectives: The research evaluated the influence of Dong trung ha thao Banikha capsules on liver and kidney function of experimental rats.

Subjects and methods: Rats was given continuous oral administration of Dong trung ha thao BANIKHA capsules at doses of 0.39 g/kg and 1.16 g/kg during 4 weeks. Hepato-renal toxicity was assessed before the

Ngày nhận bài: 10/3/2021

Ngày phản biện: 11/3/2021

Ngày chấp nhận đăng: 12/4/2021

experiment, after 2 weeks and 4 weeks of taking capsules. Micro-histological images of liver and kidney were obtained at the end of the experiment.

Results: The research showed that Dong trung hạ thảo BANIKHA capsules at doses of 0.39 g/kg and 1.16 g/kg taken continuously during 4 weeks had no effects on serum levels of AST, ALT, total bilirubin, total cholesterol, albumin, creatinine and micro-histological images of liver and kidney.

Key words: Dong trung hạ thảo BANIKHA capsules, liver function, kidney function, rats.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, việc nghiên cứu các thuốc có nguồn gốc tự nhiên đã và đang ngày càng phát triển mạnh mẽ [1]. Các vị dược liệu như Đông trùng hạ thảo, Nấm men, Linh chi và Hồng sâm được sử dụng từ lâu đời cho thấy có nhiều hiệu quả kích thích miễn dịch trên lâm sàng cũng như trong các nghiên cứu *in vivo* và *in vitro* [2]. Tuy nhiên, trên thế giới cũng như ở Việt Nam cho đến nay chưa có công trình nghiên cứu về tính an toàn khi dùng phối hợp những thành phần này. Vì vậy, để đánh giá tính an toàn của một chế phẩm gồm các thành phần trên (viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha), chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với hai mục tiêu:

Đánh giá ảnh hưởng của viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha lên chức năng gan chuột cống thực nghiệm.

Đánh giá ảnh hưởng của viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha lên chức năng thận chuột cống thực nghiệm.

NGUYÊN LIỆU, ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nguyên liệu nghiên cứu

Đông trùng hạ thảo Banikha: dạng viên nang (lọ 30 viên) được cung cấp bởi Công ty Cổ phần Dược thảo Thiên Phúc.

Thành phần: Mỗi viên nang chứa 500 mg Đông trùng hạ thảo, 15 mg chiết xuất Nấm men, 10 mg Linh chi và 10 mg Hồng sâm.

Liều dùng trên lâm sàng:

+ Người bình thường: Uống mỗi lần 1 viên, ngày 2 lần.

+ Người bệnh: Uống mỗi lần 2 – 3 viên, ngày 2 lần.

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 Tây 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 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

Máy móc, hóa 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, creatinin của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy). Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

Phương pháp nghiên cứu

Theo hướng dẫn của WHO [3].

Chuột cống trắng, cả 2 giống, được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

Lô chứng: Uống nước cất 1 mL/100 g/ngày.

Lô trị 1: Uống viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha liều 0,39 g/kg/ngày (liều tương đương liều điều trị dự kiến trên lâm sàng), uống 1 mL/100 g/ngày.



Lô trị 2: Uống viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha liều 1,16 g/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương liều điều trị dự kiến trên lâm sàng), uống 1 mL/100 g/ngày.

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

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

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: AST, ALT.

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 và 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.

Xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học theo T test-Student và test trước-sau (Avant-après).

Kết quả được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đánh giá chức năng gan

Bảng 1. Ảnh hưởng của Đông trùng hạ thảo Banikha đến nồng độ bilirubin toàn phần

Thời gian	Bilirubin toàn phần (mmol/L)			p (so với chứng)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	13,20 ± 0,77	12,96 ± 0,77	13,38 ± 0,27	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	13,43 ± 0,22	13,38 ± 0,27	13,47 ± 0,32	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	13,36 ± 0,44	13,37 ± 0,32	13,32 ± 0,21	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 1 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống Đông trùng hạ thảo Banikha, nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột ở cả lô trị 1 (uống Đông trùng hạ thảo Banikha liều 0,39 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Đông trùng hạ thảo Banikha liều 1,16 g/kg/ngày) 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 ($p > 0,05$).

Bảng 2. Ảnh hưởng của Đông trùng hạ thảo Banikha đến nồng độ albumin

Thời gian	Nồng độ albumin (g/dL)			p (so với chứng)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	3,14 ± 0,31	2,93 ± 0,22	2,87 ± 0,35	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	3,43 ± 0,36	3,08 ± 0,39	3,15 ± 0,25	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	3,04 ± 0,31	3,05 ± 0,32	2,83 ± 0,19	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 2 cho thấy: Sau 2 tuần và 4 tuần uống Đông trùng hạ thảo Banikha, nồng độ albumin trong máu chuột ở cả lô trị 1 (uống Đông trùng hạ thảo Banikha liều 0,39 g/kg/ngày) và lô

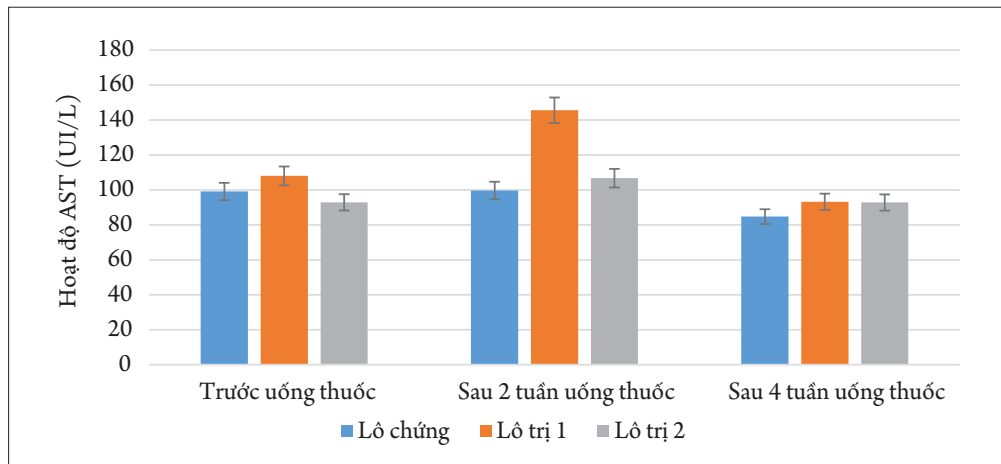
trị 2 (uống Đông trùng hạ thảo Banikha liều 1,16 g/kg/ngày) không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3. Ảnh hưởng của Đông trùng hạ thảo Banikha đến nồng độ cholesterol toàn phần

Thời gian	Cholesterol (mmol/L)			p (so với chứng)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	1,69 ± 0,20	1,61 ± 0,30	1,88 ± 0,28	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	1,49 ± 0,34	1,61 ± 0,38	1,58 ± 0,38	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	1,50 ± 0,23	1,62 ± 0,29	1,60 ± 0,34	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống Đông trùng hạ thảo Banikha, nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột ở cả lô trị 1 (uống Đông trùng hạ thảo Banikha liều 0,39 g/kg/

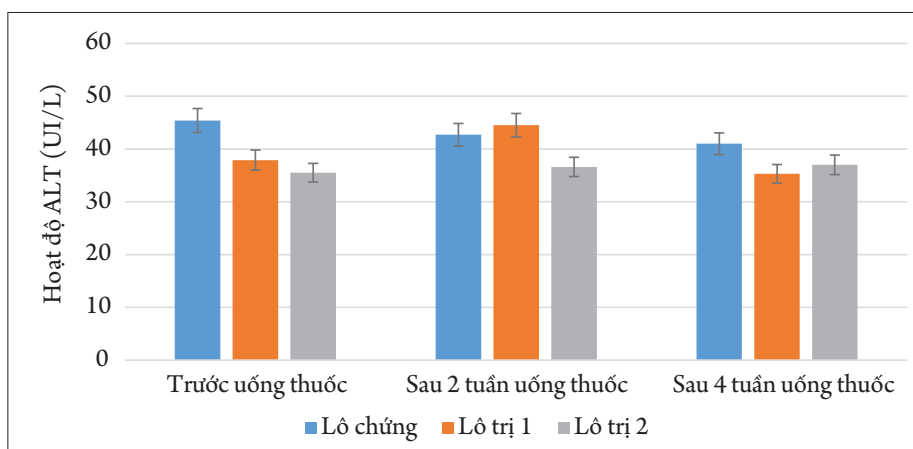
ngày) và lô trị 2 (uống Đông trùng hạ thảo Banikha liều 1,16 g/kg/ngày) không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).



Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Đông trùng hạ thảo Banikha đến hoạt độ AST

Kết quả ở biểu đồ 1 cho thấy: Sau 2 tuần và 4 tuần uống Đông trùng hạ thảo Banikha, hoạt độ AST trong máu chuột ở cả lô trị 1 (uống Đông trùng hạ thảo Banikha liều 0,39 g/kg/ngày) và lô

trị 2 (uống Đông trùng hạ thảo Banikha liều 1,16 g/kg/ngày) 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 ($p > 0,05$).



Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của Đông trùng hạ thảo Banikha đến hoạt độ ALT

Kết quả ở biểu đồ 2 cho thấy:

Sau 2 tuần và 4 tuần uống Đông trùng hạ thảo Banikha, hoạt độ ALT trong máu chuột ở cả lô trị 1 (uống Đông trùng hạ thảo Banikha liều 0,39 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Đông trùng hạ thảo

Banikha liều 1,16 g/kg/ngày) 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 ($p > 0,05$).

Đánh giá chức năng thận

Bảng 4. Ảnh hưởng của Đông trùng hạ thảo Banikha đến nồng độ creatinin

Thời gian	Creatinin (mg/dL)			p (so với chứng)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	1,07 ± 0,07	1,07 ± 0,05	1,05 ± 0,05	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	1,07 ± 0,07	1,04 ± 0,07	1,05 ± 0,1	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	1,07 ± 0,07	1,04 ± 0,08	1,03 ± 0,08	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 4 cho thấy: Sau 2 tuần và 4 tuần uống Đông trùng hạ thảo Banikha, ở cả lô trị 1 (uống Đông trùng hạ thảo Banikha liều 0,39 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống Đông trùng hạ thảo Banikha liều 1,16 g/kg/ngày), nồng độ creatinin trong máu chuột 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 ($p > 0,05$).

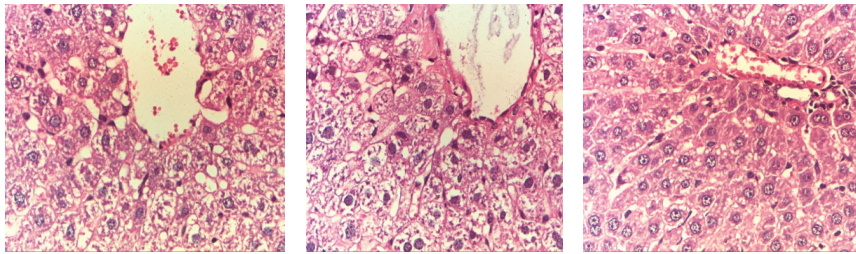
Ảnh hưởng của viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha đến hình thái và cấu trúc vi thể gan,

thận của chuột

Sau 4 tuần uống thuốc:

Hình thái đại thể của gan và thận: 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 gan và thận.

Hình thái vi thể của gan và thận: 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.

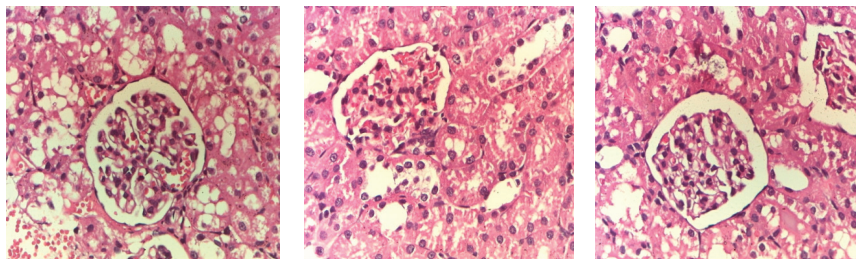


Lô chứng

Lô trị 1

Lô trị 2

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



Lô chứng

Lô trị 1

Lô trị 2

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

BÀN LUẬN

Ảnh hưởng của viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha lên chức năng gan chuột cống thực nghiệm

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. 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 [4]. Kết quả cho thấy sau 2 tuần và 4 tuần uống viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha, 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.

Ảnh hưởng của viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha lên chức năng thận chuột cống thực nghiệm

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể, nhu mô thận rất dễ tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh [1]. Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể thuốc có thể gây tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận. Creatinin là thành phần đậm 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 [4]. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ creatinin trong máu chuột sau dùng viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha 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 viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha lên hình thái và cấu trúc vi thể gan, thận của chuột cống thực nghiệm

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 [3]. 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 [1]. 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 viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha 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.

Trên thế giới cũng như ở Việt Nam cho đến nay chưa công bố công trình nghiên cứu về độc

tính của sự phối hợp các thành phần trong viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha. Tuy nhiên, các nghiên cứu độc tính của từng thành phần riêng rẽ đã được nhiều tác giả thực hiện và kết quả cho thấy không xuất hiện độc tính khi dùng các vị dược liệu này trên động vật thực nghiệm [5],[6],[7].

KẾT LUẬN

Viên nang Đông trùng hạ thảo Banikha liều 0,39 g/kg/ngày (tương đương với liều điều trị dự kiến trên lâm sàng) và 1,16 g/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương với liều điều trị dự kiến trên lâm sàng) dùng đường uống liên tục trong 4 tuần không ảnh hưởng đến hoạt độ AST, ALT, nồng độ bilirubin toàn phần, cholesterol toàn phần, albumin, creatinin trong máu và không làm thay đổi hình ảnh mô bệnh học gan, thận trên chuột cống trắng ở cả 2 mức liều.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Đỗ Trung Đàm (2014).** *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
- 2. Viện dược liệu (2007),** *Cây thuốc và động vật làm thuốc*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội.
- 3. World Health Organization (2000).** Working group on the safety and efficacy of herbal medicine. Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.
- 4. World Health Organization (2019),** Global report on traditional and complementary medicine.
- 5. Tuli HS, Sandhu SS and Sharma AK (2014).** Pharmacological and therapeutic potential of Cordyceps with special reference to Cordycepin. *3 Biotech*, 4(1), 1-12.
- 6. Zhang J, Gao X, Pan Y, et al (2016).** Toxicology and immunology of *Ganoderma lucidum* polysaccharides in Kunming mice and Wistar rats. *Int J Biol Macromol*. 85:302-10.
- 7. Wihastuti T. A, Sargowo D, Widodo M. A, et al (2014).** Subchronic Toxicity of *Ganoderma Lucidum* Polysaccharide Peptide (PsP) to Liver Physiology and Histopathology Imaging of Liver on Rattus Norvegicus Strain Wistar Rats. *Biomed Pharmacol J*, 7(2).