



Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang Trung hòa vị

STUDY ON THE ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITY OF TRUNG HOA VI CAPSULES

Cao Hồng Hạnh¹, Đỗ Quốc Hương¹, Trần Đức Hữu²

¹Trường Đại học Y Dược Thái Bình

²Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang Trung hòa vị.

Đối tượng và phương pháp: Xác định độc tính cấp đường uống và LD 50 của viên nang Trung hòa vị bằng phương pháp Litchfield-Wilcoxon theo hướng dẫn của Bộ Y Tế và WHO. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn theo đường uống của Trung hòa vị trên chuột cống trắng được tiến hành theo hướng dẫn của WHO về thuốc có nguồn gốc dược liệu.

Kết quả: Độc tính cấp: Chưa xác định được LD50 trên chuột nhắt trắng của viên nang Trung hòa vị theo đường uống. Chế phẩm viên nang Trung hòa vị không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 60 viên. Độc tính bán trường diễn: Viên nang Trung hòa vị không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng khi cho chuột uống 2 liều: liều 0,53 g/kg/ngày (liều tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng) và liều 1,59 g/kg/ngày, liên tục trong 90 ngày.

Kết luận: Viên nang Trung hòa vị không gây độc tính cấp và bán trường diễn trên động vật thực nghiệm.

Từ khóa: Độc tính, Trung hòa vị, viêm loét dạ dày tá tràng.

SUMMARY

Objectives: To determine the acute toxicity and subchronic toxicity of the Trung hoa vi capsules.

Subjects and methods: Determine acute oral toxicity of Trung hoa vi capsules by the Litchfield-Wilcoxon method according to the guidelines of the Ministry of Health and WHO. The study on oral subchronic toxicity of Trung hoa vi capsules in rats was conducted according to WHO's guidelines for herbal medicines.

Results: Acute toxicity: LD50 of Trung hoa vi capsules has not been determined in mice, taken orally. Trung hoa vi capsules showed no acute toxicity at a dose of 60 tablets. Subchronic toxicity: Trung hoa vi capsules did not cause subchronic toxicity in rats when given 2 doses: 0.53 g/kg/day (equivalent to the expected clinical dose) and 1.59 g/kg/day, continuously for 90 days.

Conclusions: Trung hoa vi capsules did not cause acute toxicity and subchronic toxicity in experimental animals.

Keywords: Toxicity, Trung hoa vi, peptic ulcer.



ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm loét dạ dày tá tràng là bệnh tiêu hóa phổ biến trên toàn thế giới với tỷ lệ mắc mới trên 100.000 người/năm. Ngày nay, các thuốc y học hiện đại chủ yếu được dùng để điều trị nội khoa viêm loét dạ dày tá tràng như kháng sinh diệt *Helicobacter Pylori*, thuốc ức chế bơm proton (PPI), thuốc trung hòa dịch vị, thuốc ức chế thụ thể H2; tuy có hiệu quả tốt song vẫn còn một số tác dụng không mong muốn. Trong khi đó, tại Việt Nam, với nguồn dược liệu phong phú, nhiều vị thuốc y học cổ truyền có nguồn gốc thiên nhiên cũng có tác dụng chống viêm loét dạ dày tá tràng với ít tác dụng không mong muốn, giúp cho người bệnh có thêm lựa chọn điều trị. Thuốc Trung hòa vị (THV) là chế phẩm kết hợp từ các vị thuốc y học cổ truyền đã được sử dụng rộng rãi trong dân gian, có tác dụng chống viêm loét dạ dày tá tràng như Chè dây, Mộc hương nam, Trần bì, Hoàng bá, Nghệ. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu về tính an toàn khi kết hợp các thành phần này trong cùng một chế phẩm. Để làm rõ vấn đề này, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu: Xác định độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang Trung hòa vị.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thuốc nghiên cứu

Viên nang Trung hòa vị Thành phần của viên nang Trung hòa vị gồm: Chè dây (*Ampelopsis cantoniensis* (Hook. et Arn.), Trần bì (*Pericarpium Citri Reticulatae*), Mộc hương nam (*Ilex godajam*), Hoàng bá (*Phellodendron chinense* Schneid), Nghệ (*Curcuma longa* L.). Liều trên chuột thử độc tính bán trường diễn: liều 0,53 g/kg/ngày (liều tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng) và liều 1,59 g/kg/ngày (liên tục trong 90 ngày).

Động vật thực nghiệm

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng $180g \pm 20g$.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm trên động vật.

Độc tính cấp: Xác định độc tính cấp đường uống và LD50 của viên nang THV bằng phương pháp Litchfield-Wilcoxon theo hướng dẫn của Bộ Y Tế và WHO.

Độc tính bán trường diễn: Nghiên cứu độc tính bán trường diễn theo đường uống của THV trên chuột cống trắng được tiến hành theo hướng dẫn của WHO về thuốc có nguồn gốc dược liệu.

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên làm 3 lô:

- Lô chứng (n = 10): Uống nước cất 10 ml/kg/ngày.

- Lô trị 1 (n=10): Uống viên nén Trung hòa vị liều 0,53 g/kg/ngày.

- Lô trị 2 (n=10): Uống viên nén Trung hòa vị liều 1,59 g/kg/ngày.

Chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử 90 ngày liên tục, mỗi ngày một lần vào 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: 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 30 ngày, sau 60 ngày và sau 90 ngày uống nước cất hoặc thuốc thử.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp viên nang Trung hòa vị

Lô chuột	N	Liều (ml/kg)	Liều (viên/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	30	24	0	Không
Lô 2	10	45	36	0	Không
Lô 3	10	60	48	0	Không
Lô 4	10	75	60	0	Không

Các lô chuột uống viên nang Trung hòa vị liều từ 30 ml/kg tương đương 24 viên/kg đến liều tối đa 75 ml/kg tương đương 60 viên/kg không có biểu hiện độc tính cấp. Từ bảng 1 tính được liều dung nạp tối đa (luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của viên nang Trung hòa vị 60 viên/kg. Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng của viên nang Trung hòa vị theo đường uống.

Bảng 2. Ảnh hưởng của THV tới thể trọng chuột

Thời gian	Lô chứng (n=10)		Lô trị 1 (n=10)		Lô trị 2 (n=10)		p
	Trọng lượng (g)	% thay đổi trọng lượng	Trọng lượng (g)	% thay đổi trọng lượng	Trọng lượng (g)	% thay đổi trọng lượng	
Trước uống thuốc	188,00 ± 19,32		187,00 ± 10,59		191,00 ± 14,49		> 0,05
Sau 30 ngày	208,00 ± 25,30	↑ 10,62	207,50 ± 12,30	↑ 11,05	210,50± 13,43	↑ 10,38	> 0,05
Sau 60 ngày	220,00 ± 25,39	↑ 17,15	219,50 ± 14,23	↑ 17,52	223,00± 16,87	↑ 16,91	> 0,05
Sau 90 ngày	235,00 ± 24,94	↑ 25,55	232,00 ± 16,36	↑ 24,28	237,50± 17,52	↑ 24,59	> 0,05
p (trước - sau)	p _{b-a} < 0,05, p _{c-b} < 0,05, p _{c-a} < 0,05						

Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống viên nang Trung hòa vị, trọng lượng chuột tăng có ý nghĩa so với trước khi nghiên cứu (p<0,05). Không có sự khác biệt có ý nghĩa về mức độ thay đổi trọng lượng chuột giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử (p>0,05).

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. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô chuột cống trắng trong suốt thời gian nghiên cứu.



Bảng 3. Ảnh hưởng của THV đến các chỉ số huyết học của chuột

Thời gian	Lô chứng (1) (n=10)	Lô trị 1(2) (n=10)	Lô trị 2(3) (n=10)	p
Số lượng hồng cầu (T/l)				
Trước uống thuốc (a)	8,28 ± 1,05	8,05 ± 1,42	8,16 ± 1,29	
Sau 30 ngày (b)	8,23 ± 1,37	7,83 ± 1,15	8,01 ± 1,17	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 60 ngày (c)	8,12 ± 1,52	8,46 ± 1,21	8,24 ± 1,11	p ₃₋₂ > 0,05 p ₃₋₁ > 0,05
Sau 90 ngày	8,32 ± 1,40	8,68 ± 1,02	8,44 ± 1,06	
p (trước - sau)	p _{b-a} > 0,05, p _{c-b} > 0,05, p _{c-a} > 0,05			
Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)				
Trước uống thuốc (a)	11,06 ± 1,07	10,95 ± 1,20	11,11 ± 1,08	
Sau 30 ngày (b)	11,37 ± 1,11	10,66 ± 1,08	10,72 ± 1,31	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 60 ngày (c)	10,61 ± 1,03	11,20 ± 1,52	11,09 ± 1,27	p ₃₋₂ > 0,05 p ₃₋₁ > 0,05
Sau 90 ngày	11,33 ± 1,10	11,48 ± 1,38	11,45 ± 0,97	
p (trước - sau)	p _{b-a} > 0,05, p _{c-b} > 0,05, p _{c-a} > 0,05			
Hematocrit (%)				
Trước uống thuốc (a)	42,99 ± 3,40	41,67 ± 4,67	41,05 ± 4,03	
Sau 30 ngày (b)	42,38 ± 4,22	40,30 ± 5,95	42,89 ± 5,47	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 60 ngày (c)	41,06 ± 4,85	43,51 ± 5,02	43,08 ± 5,82	p ₃₋₂ > 0,05 p ₃₋₁ > 0,05
Sau 90 ngày	43,43 ± 5,03	44,28 ± 4,83	44,21 ± 5,09	
p (trước - sau)	p _{b-a} > 0,05, p _{c-b} > 0,05, p _{c-a} > 0,05			

Thể tích trung bình hồng cầu (fl)				
Trước uống thuốc (a)	52,90 ± 1,79	52,10 ± 1,45	53,20 ± 1,55	
Sau 30 ngày (b)	52,00 ± 2,11	51,50 ± 1,51	52,90 ± 1,79	$p_{2-1} > 0,05$
Sau 60 ngày (c)	53,00 ± 2,05	51,70 ± 2,16	52,20 ± 2,49	$p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
Sau 90 ngày	52,50 ± 2,42	51,20 ± 1,40	52,40 ± 2,17	
p (trước - sau)	$p_{b-a} > 0,05, p_{c-b} > 0,05, p_{c-a} > 0,05$			
Số lượng bạch cầu (G/l)				
Trước uống thuốc (a)	7,97 ± 1,37	7,78 ± 1,27	7,88 ± 1,33	
Sau 30 ngày (b)	8,23 ± 1,64	8,16 ± 1,20	8,56 ± 1,37	$p_{2-1} > 0,05$
Sau 60 ngày (c)	7,43 ± 1,95	8,33 ± 1,32	7,95 ± 1,54	$p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
Sau 90 ngày	8,46 ± 2,07	8,65 ± 1,62	8,19 ± 1,25	
p (trước - sau)	$p_{b-a} > 0,05, p_{c-b} > 0,05, p_{c-a} > 0,05$			
Số lượng tiểu cầu (G/l)				
Trước uống thuốc (a)	497,30 ± 91,91	484,50 ± 109,92	457,50 ± 99,67	
Sau 30 ngày (b)	480,10 ± 105,91	456,70 ± 80,32	468,70 ± 99,59	$p_{2-1} > 0,05$
Sau 60 ngày (c)	491,80 ± 84,44	553,80 ± 84,42	487,80 ± 104,45	$p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
Sau 90 ngày	462,60 ± 95,68	492,00 ± 99,85	481,90 ± 97,06	
p (trước - sau)	$p_{b-a} > 0,05, p_{c-b} > 0,05, p_{c-a} > 0,05$			

Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống viên nang Trung hoà vị, số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1 (uống thuốc thử liều 0,53

g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống thuốc thử liều 1,59 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).



Bảng 4. Ảnh hưởng của THV đến các chỉ số sinh hóa máu của chuột

Thời gian	Lô chứng (1) (n=10)	Lô trị 1(2) (n=10)	Lô trị 2(3) (n=10)	p
Bilirubin toàn phần (mmol/l)				
Trước uống thuốc (a)	13,21 ± 0,25	13,40 ± 0,28	13,39 ± 0,26	
Sau 30 ngày (b)	13,32 ± 0,45	13,34 ± 0,33	13,31 ± 0,43	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05
Sau 60 ngày (c)	13,28 ± 0,76	13,31 ± 0,31	13,34 ± 0,64	p ₃₋₁ > 0,05
Sau 90 ngày	13,08 ± 0,48	13,42 ± 0,26	13,36 ± 0,24	
p (trước - sau)	p _{b-a} > 0,05, p _{c-b} > 0,05, p _{c-a} > 0,05			
Albumin (g/dl)				
Trước uống thuốc (a)	2,69 ± 0,23	2,60 ± 0,32	2,55 ± 0,36	
Sau 30 ngày (b)	2,61 ± 0,17	2,55 ± 0,21	2,57 ± 0,23	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05
Sau 60 ngày (c)	2,59 ± 0,25	2,61 ± 0,22	2,71 ± 0,20	p ₃₋₁ > 0,05
Sau 90 ngày	2,64 ± 0,21	2,70 ± 0,16	2,59 ± 0,15	
p (trước - sau)	p _{b-a} > 0,05, p _{c-b} > 0,05, p _{c-a} > 0,05			
Cholesterol toàn phần (mmol/l)				
Trước uống thuốc (a)	1,25 ± 0,15	1,21 ± 0,17	1,22 ± 0,10	
Sau 30 ngày (b)	1,27 ± 0,11	1,23 ± 0,18	1,28 ± 0,15	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05
Sau 60 ngày (c)	1,22 ± 0,18	1,26 ± 0,19	1,18 ± 0,12	p ₃₋₁ > 0,05
Sau 90 ngày	1,30 ± 0,13	1,20 ± 0,14	1,19 ± 0,14	
p (trước - sau)	p _{b-a} > 0,05, p _{c-b} > 0,05, p _{c-a} > 0,05			

Hoạt độ AST (UI/l)				
Trước uống thuốc (a)	58,90 ± 9,24	60,60 ± 10,43	61,00 ± 9,12	
Sau 30 ngày (b)	63,20 ± 11,25	65,50 ± 10,61	66,90 ± 7,37	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05
Sau 60 ngày (c)	57,80 ± 11,31	66,70 ± 10,98	58,70 ± 11,11	p ₃₋₁ > 0,05
Sau 90 ngày	66,50 ± 10,62	69,80 ± 10,65	61,40 ± 11,48	
p (trước - sau)	p _{b-a} > 0,05, p _{c-b} > 0,05, p _{c-a} > 0,05			
Hoạt độ ALT (UI/l)				
Trước uống thuốc (a)	28,40 ± 4,03	29,60 ± 4,53	27,70 ± 3,40	
Sau 30 ngày (b)	31,50 ± 5,58	32,80 ± 4,85	31,00 ± 4,85	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05
Sau 60 ngày (c)	29,70 ± 5,40	32,40 ± 3,41	30,60 ± 4,95	p ₃₋₁ > 0,05
Sau 90 ngày	31,00 ± 2,75	33,10 ± 4,28	29,30 ± 4,57	
p (trước - sau)	p _{b-a} > 0,05, p _{c-b} > 0,05, p _{c-a} > 0,05			
Creatinin (mg/dl)				
Trước uống thuốc (a)	0,80 ± 0,14	0,83 ± 0,13	0,85 ± 0,16	
Sau 30 ngày (b)	0,83 ± 0,12	0,81 ± 0,12	0,84 ± 0,13	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05
Sau 60 ngày (c)	0,81 ± 0,13	0,84 ± 0,16	0,82 ± 0,18	p ₃₋₁ > 0,05
Sau 90 ngày	0,84 ± 0,16	0,80 ± 0,19	0,81 ± 0,14	
p (trước - sau)	p _{b-a} > 0,05, p _{c-b} > 0,05, p _{c-a} > 0,05			

Sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày uống thuốc thử, ở cả lô trị 1 (uống thuốc thử liều 0,53 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống thuốc thử liều 1,59 g/kg/ngày), nồng độ bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, GOT, GPT,

creatinin trong máu chuột không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa 2 thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử (p > 0,05).

Trên cả 2 lô chuột cống trắng, một lô uống



thuốc thử viên nang Trung hòa vị liều 0,53 g/kg/ngày (liều tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng) và một lô uống liều cao gấp 3 lần (1,59 g/kg/ngày) liên tục trong 90 ngày, kết quả thử độc tính bán trường diễn cho thấy: Cả hai liều thuốc thử không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung, mức độ gia tăng trọng lượng cơ thể chuột. Không làm thay đổi kết quả các xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu (số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu); đánh giá chức năng gan (nồng độ bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần trong máu chuột) so với lô chứng. Không gây tổn thương tế bào gan, hoạt độ AST, ALT trong máu chuột không khác biệt so với lô chứng. Không làm thay đổi kết quả xét nghiệm đánh giá chức năng lọc của thận thông qua định lượng nồng độ creatinin trong máu chuột.

BÀN LUẬN

Độc tính của thuốc thử có thể do các tác dụng riêng rẽ của từng thành phần hoặc do sự tương tác giữa các dược liệu. Một số nghiên cứu về độc tính cấp của các dược liệu dùng trong bào chế chế phẩm Trung hòa vị đã được tiến hành ở trên thế giới và Việt Nam. Theo tác giả Phùng Thị Vinh, chèn dây không gây ngộ độc cấp tính, không ảnh hưởng tới các chỉ tiêu hóa sinh và huyết học khi dùng thuốc trong thời gian dài [1]. Theo các tác giả Liju, V. B., Jeena, K., & Kuttan, R. (2013), không có tỷ lệ tử vong, dấu hiệu lâm sàng bất lợi hoặc thay đổi trọng lượng cơ thể; tiêu thụ nước và thực phẩm trong các nghiên cứu độc tính cấp tính cũng như bán trường diễn của tinh dầu nghệ [2].

Trong một số nghiên cứu, ảnh hưởng lên gan, thận của một số dược liệu trong chế phẩm Trung hòa vị đã được báo cáo. Trong 3 thập kỷ qua, nhiều cuộc khảo sát khác nhau của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã kết luận rằng chất curcumin, thành phần tích cực nhất của thuốc, là một

hợp chất "nói chung là an toàn" với tác dụng chống oxy hóa mạnh [3]. Theo nhóm tác giả W Hawas, U., El-Ansari, M. A., Osman, A. F., Galal, A. F., & Abou El-Kassem, L. T. (2022), khi đánh giá hoạt tính chống oxy hóa và tiềm năng bảo vệ gan của chiết xuất etanolic lá *Citrus reticulata* (Trần bì) chống rối loạn chức năng gan do thioacetamide (TAA) gây ra, kết quả nhận thấy nồng độ enzym ALT, ALP và bilirubin trong huyết thanh tăng cao đã được phục hồi đáng kể theo hướng bình thường hóa nhờ chiết xuất từ loài thực vật trên [4]. Theo nhóm tác giả Russo, E. R., Facincani, I., Nakazato, K. C., Coimbra, T. M., Crevelin, E. J., Pereira, A. M. S., & Carmona, F. (2018), dùng bột thân rễ khô của *Curcuma Longa* L. (Nghệ) theo đường uống có hiệu quả trong điều trị tổn thương thận do doxorubicin gây ra ở chuột, giảm đáng kể các dấu hiệu viêm tiết niệu MCP-1 và TGF- β , đồng thời giảm sự thay đổi mô bệnh học và duy trì miễn dịch cho tế bào desmin, vimentin, và ED-1 + mô thận -[5].

Từ các kết quả nghiên cứu trên có thể đưa ra nhận định rằng, viên nang Trung hòa vị liều 0,53 g/kg/ngày và 1,59 g/kg/ngày sau 90 ngày không gây ra độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng: không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung, cân nặng, các chỉ số đánh giá chức năng của cơ quan tạo máu, chức năng gan, thận.

KẾT LUẬN

Độc tính cấp: Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột cống trắng của viên nang Trung hòa vị theo đường uống. Chế phẩm viên nang Trung hòa vị không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 60 viên nang Trung hòa vị ở liều gấp 41,6 lần liều dùng dự kiến trên người nhưng không có độc tính cấp trên chuột nhắt, theo đường uống (Tính người lớn trưởng thành 50 kg, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt 12 liều tối đa 06 viên/ngày/người).

Độc tính bán trường diễn: Viên nang Trung hòa vị không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng khi cho chuột uống 2 liều: liều 0,53 g/kg/ngày (liều tương đương với liều

dự kiến trên lâm sàng) và liều 1,59 g/kg/ngày, liên tục trong 90 ngày. Tất cả các chỉ số theo dõi về tình trạng chung, trọng lượng cơ thể, chức năng tạo máu, chức năng gan, mức độ tổn thương tế bào gan, chức năng thận của chuột đều nằm trong giới hạn bình thường, không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phùng Thị Vinh.** *Nghiên cứu về thành phần hóa học và tác dụng sinh học của cây chèn dây Ampelopsis Cantoniensis Planch*, Luận án phó tiến sĩ khoa học y dược, Trường Đại học Dược Hà Nội, 1995.
2. **V. B. Liju, Jeena, K., & Kuttan. R.** Acute and subchronic toxicity as well as mutagenic evaluation of essential oil from turmeric (*Curcuma longa* L). *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 2013, 53, pp.52–61.
3. **G. Stati, Rossi, F., Sancilio, S., Basile, M., & Di Pietro, R.** Curcuma longa Hepatotoxicity: A Baseless Accusation. Cases Assessed for Causality Using RUCAM Method. *Frontiers in pharmacology*, 2021, 12, 780330.
4. **U. W Hawas, El-Ansari, M. A., Osman, A. F., Galal, A. F., & Abou El-Kassem, L. T.** Flavonoid constituents and protective efficacy of Citrus reticulata (Blanco) leaves ethanolic extract on thioacetamide-induced liver injury rats. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, 1–8, Advance online publication, 2022.
5. **E. R. Russo, Facincani, I., Nakazato, K. C., Coimbra, T. M., Crevelin, E. J., Pereira, A. M. S., & Carmona, F.** Oral administration of powdered dried rhizomes of *Curcuma longa* L. (turmeric, Zingiberaceae) is effective in the treatment of doxorubicin-induced kidney injury in rats. *Phytotherapy research: PTR*, 2018, 32(12), pp. 2408–2416.