



# Nghiên cứu độc tính bán trường diễn và tác dụng chống loét dạ dày của viên nang cứng Khôi tím Bavieco trên chuột cống trắng

STUDY ON THE SUBCHRONIC TOXICITY AND ANTI-GASTRIC ULCER EFFECT OF KHOI TIM BAVIECO HARD CAPSULES ON WISTAR RATS

Nguyễn Thị Hà<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Minh Thu<sup>2</sup>, Phạm Thanh Tùng<sup>2</sup>

Phạm Quốc Sự<sup>2</sup>, Quách Thị Yến<sup>2</sup>, Lê Văn Hoàng<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Trường đại học Thành Đông, <sup>2</sup> Học viện Y- Dược học cổ truyền Việt Nam

<sup>3</sup> Viện Nghiên cứu Sức khỏe người cao tuổi và y tế cộng đồng

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá độc tính bán trường diễn và tác dụng chống loét dạ dày thực nghiệm của viên nang cứng Khôi tím Bavieco.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu độc tính bán trường diễn theo quy định của Bộ Y tế Việt Nam và tác dụng chống loét dạ dày trên mô hình gây loét dạ dày bằng indomethacin ở chuột cống trắng Wistar.

**Kết quả:** Các chuột vẫn hoạt động, đi lại, ăn uống, đại tiểu tiện bình thường. Trọng lượng chuột các lô tăng lên có ý nghĩa thống kê ở ngày 15 và 30 so với ngày 0 ( $p < 0,001$ ), nhưng không có sự khác biệt giữa lô chứng và lô dùng thuốc ( $p > 0,05$ ). Các chỉ số huyết học, sinh hóa và mô học gan, thận của chuột giữa lô chứng và lô dùng thuốc và giữa các thời điểm nghiên cứu khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Viên Khôi Tím Bavieco ở cả hai liều 415,8 mg/kg/ngày và 1.247,4 mg/kg/ngày  $\times$  30 ngày có khả năng làm giảm chỉ số loét, phần trăm ức chế loét và giảm tổn thương trên vi thể dạ dày của chuột.

**Kết luận:** Viên Khôi tím Bavieco với liều uống 415,8 mg/kg/ngày và 1.247,4 mg/kg/ngày  $\times$  30 ngày không gây độc thể trạng, chức năng tạo máu, chức năng gan và thận của chuột, có tác dụng chống loét dạ dày trên mô hình gây loét bằng indomethacin.

**Từ khóa:** Khôi tím Bavieco, bán trường diễn, loét dạ dày, indomethacin.

## SUMMARY

**Objectives:** To evaluate the subchronic toxicity and the experimental anti-gastric ulcer effect of Khoi Tim Bavieco hard capsules.

**Subjects and methods:** The subchronic toxicity was studied according to Vietnam Ministry of Health's guidelines while anti-gastric ulcer effect was tested on the model of Wistar rats' gastric ulcers caused by Indomethacin.

**Results:** All rats are still active, walking, eating, urinating normally. The rats' weights increased statistically significantly on days 15 and 30 compared to those of day 0 ( $p < 0.001$ ), but there were no differences between the control group and treated groups ( $p > 0,05$ ).

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Hà

Số điện thoại: 0334.316.218

Email: hak9yduct@gmail.com

Mã DOI: <https://doi.org/10.60117/vjmap.v54i01.272>

Ngày nhận bài: 22/12/2023

Ngày phản biện: 19/02/2024

Ngày chấp nhận đăng: 30/05/2024



*The hematological, biochemical and histological indices of rats between the control group and tested groups and between differentiated study times were not statistically significant ( $p > 0.05$ ). Khoi Tim capsules at both doses of 415.8 and 1,247.4 mg/kg/day  $\times$  30 days have its ability to reduce ulcer indices, percentages of ulcer inhibition and microscopic damage to rats' stomachs.*

**Conclusions:** *Khoi Tim Bavienco hard capsules did not show toxicity to the physical conditions, hematopoietic functions, liver and kidney functions of experimental rats and has anti-gastric ulcer effect on the model of gastric ulcer caused by indomethacin.*

**Keywords:** *Khoi Tim Bavienco, subchronic, gastric ulcer, indomethacin.*

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Loét dạ dày, tá tràng là một bệnh khá phổ biến trong cộng đồng ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Theo Hội khoa học Tiêu hóa Việt Nam, loét dạ dày tá tràng chiếm 26% trong các bệnh về tiêu hóa [1]. Loét dạ dày là một bệnh mạn tính, dễ tái phát, chi phí điều trị cao và có thể gây một số biến chứng.

Trong Y học hiện đại, việc điều trị loét dạ dày tá tràng thường phối hợp cả điều trị nội khoa và can thiệp ngoại khoa trên những bệnh nhân có biến chứng nguy hiểm như xuất huyết dạ dày, thủng hay ung thư dạ dày.... Điều trị nội khoa lâu dài nhằm bảo tồn chức năng của dạ dày và phòng tránh những biến chứng có thể xảy ra [2]. Tuy nhiên việc sử dụng các thuốc tân dược lâu dài có thể gây ra những tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân. Vì vậy, việc bào chế và phát triển các thuốc và sản phẩm Y học cổ truyền là hướng phát triển tốt, góp phần cải thiện điều trị loét dạ dày tá tràng hiệu quả và an toàn hơn.

Viên nang cứng Khôi tím Bavienco gồm các dược liệu có tác dụng điều trị bệnh liên quan đến dạ dày: Khôi tía, Hoàn ngọc, Bồ công anh, Nghệ, Cam thảo bắc. Bài thuốc đã được sử dụng nhiều trong dân gian để điều trị loét dạ dày tá tràng và cho kết quả cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu một cách toàn diện, hệ thống để khẳng định tính an toàn của bài thuốc. Do đó, để phát triển thuốc có nguồn gốc dược liệu, đề tài tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá độc tính bán trường diễn và tác dụng chống loét dạ dày của viên Khôi tím Bavienco trên chuột cống trắng.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng và phương tiện nghiên cứu

#### Mẫu nghiên cứu:

Viên nang Khôi tím Bavienco có chứa 495 mg cao đặc, được chiết xuất từ dược liệu, do Công ty Cổ phần Bavienco sản xuất, đạt TCCS. Thành phần dược liệu khô trong mỗi viên nang gồm: Khôi tía 1400 mg, Hoàn ngọc 560 mg, Bồ công anh 300 mg, Nghệ 280 mg, Cam thảo bắc 140 mg.

#### Động vật nghiên cứu:

Chuột cống trắng chủng Wistar do Học viện Quân y cung cấp, trọng lượng  $180 \pm 20g$ , cả hai giới, khỏe mạnh.

#### Hóa chất, dung môi và thuốc:

Kít định lượng TC, TG, HDL-C, ALT, AST. Dung dịch ABX Minidil LMG của hãng ABX-Diagnostic. Nước muối sinh lý, formaldehyd. Các hóa chất làm giải phẫu bệnh. Indomethacin viên nén 25 mg, Misoprostol Stella viên nén 200 mcg.

#### Máy móc, dụng cụ:

Máy xét nghiệm sinh hóa máu XC-55 Chemistry Analyzer; Máy huyết học Vet abcTM Animal Blood Counter. Máy chuyển tự động STP 120, lam kính, lamén, kính hiển vi Olympus, bộ bể nhuộm; Kim cong đầu tù; Bộ dụng cụ mổ động vật cỡ nhỏ và các dụng cụ thí nghiệm khác.

#### Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Viện Nghiên cứu Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh từ tháng 6 đến tháng 8/2023, và Trung tâm dược lý lâm sàng- Bộ môn Dược Lý, Trường Đại học Y Hà Nội từ tháng 10 đến tháng 12/2023.

#### Phương pháp nghiên cứu



Đánh giá độc tính bán trường diễn theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam [3] về thử nghiệm tiền lâm sàng của thuốc và đánh giá tác dụng chống loét dạ dày bằng mô hình gây loét bằng indomethacin ( INDO) [4].

**Độc tính bán trường diễn:**

Chuột được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con. Lô chứng uống nước cất (1 ml/100 g). Lô trị 1 và 2 uống viên Khôi Tím Bavieco liều 415,8 và 1247,4 mg/kg/ngày × 30 ngày. Trước khi uống thuốc (ngày D0), chuột được cân trọng lượng, lấy máu tĩnh mạch đuôi để xét nghiệm sinh hóa, huyết học. Các ngày cân trọng lượng, lấy máu để xét nghiệm sinh hóa và huyết học tiếp theo là D15 và D30. Ở ngày D30, sau khi lấy máu, mổ 30% số chuột, quan sát đại thể gan, thận chuột. Sau đó, lấy mẫu gan, thận để làm xét nghiệm mô học.

**Tác dụng chống loét dạ dày:**

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con. Lô 1 (chứng) uống nước cất 10ml/kg. Lô 2 (mô hình) INDO 40mg/kg, uống 10ml/kg. Lô 3: Misoprostol 50µg/kg + INDO 40mg/kg, uống 10ml/kg. Lô 4: VKT 1247,4 mg/kg/ngày + INDO 40mg/kg, uống 10ml/kg. Lô 5: VKT 415,8 mg/kg/ngày + INDO 40mg/kg, uống 10ml/kg. Thời gian uống thuốc liên tục 10 ngày. Ngày 10, sau khi uống mẫu thử 1 giờ, cho chuột uống indomethacin liều 40mg/kg, uống 10ml/kg. Sau khi gây loét, chuột nhịn đói hoàn toàn, uống nước tự do. Đánh giá tình trạng loét ở thời điểm 06 giờ sau khi uống indomethacin. Chuột được mổ, lấy mẫu dạ dày, xử lý vết loét bằng formaldehyd 5%, quan sát mô học, đánh giá mức độ loét theo phương pháp Reddy và cộng sự (2012) [5].

**Các chỉ số nghiên cứu:**

Bảng 1. Ảnh hưởng của viên nang cứng Khôi Tím đến trọng lượng chuột

Thời gian	Trọng lượng chuột (g) (X̄ ±SD)			p (so với chứng)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc (D0)	179,5 ± 12,57	183,0 ± 25,52	174,5 ± 17,07	> 0,05
Ngày D15	203,0 ± 14,94	218,0 ± 29,74	200,5 ± 22,91	> 0,05
p (D0-15)	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	
Ngày D30	250,5 ± 19,92	262,5 ± 36,38	252,5 ± 35,92	> 0,05
p (D0-30)	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	

- Sinh lý: Tình trạng chung, hoạt động, ăn uống, cân nặng của chuột (g).

- Huyết học: Hồng cầu, bạch cầu, công thức bạch cầu, tiểu cầu, hàm lượng hematocrit, huyết sắc tố, thể tích trung bình hồng cầu.

- Sinh hóa máu: Nồng độ AST, ALT, albumin, bilirubin, creatinin, cholesterol toàn phần.

- Hình thái giải phẫu vi thể gan, thận.

- Tỷ lệ chuột có loét dạ dày ở mỗi lô.

- Số lượng tổn thương dạ dày trung bình ở mỗi lô.

- Chỉ số loét (Ulcer Index – UI) là điểm mức độ loét đại thể của mỗi lô.

- Phần trăm ức chế loét:

$$\% \text{Ức chế loét} = \frac{((\text{UI mô hình} - \text{UI mẫu thử}) \times 100)}{(\text{UI mô hình})}$$

- Hình ảnh vi thể dạ dày chuột. Mức độ tổn thương trên hình ảnh vi thể dạ dày theo thang điểm của Simões S và cộng sự [6].

**Phương pháp xử lý và phân tích số liệu**

Xử lý số liệu theo phần mềm Microsoft Excel 2019 và SPSS 22.0. Các giá trị ở mỗi lô là giá trị trung bình độ lệch chuẩn (). So sánh hai giá trị trung bình: test t-student. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

**Đạo đức trong nghiên cứu**

Nghiên cứu tuân thủ theo quy định về thử nghiệm trong nghiên cứu y sinh học. Động vật chết sau thử nghiệm được loại bỏ theo quy định.

**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**Tình trạng chung**

Trong suốt thời gian uống thuốc, các chuột vẫn ăn uống, hoạt động, đại tiểu tiện bình thường, lông mượt và tăng cân đều đặn.



Trọng lượng chuột ở các lô tăng có ý nghĩa thống kê ở ngày D15 và D30 so với D0 ( $p < 0,001$ ), nhưng không khác biệt giữa lô chứng

và lô dùng thuốc ( $p > 0,05$ ).

**Ảnh hưởng đến chức phận tạo máu**

Bảng 2. Ảnh hưởng của viên Khôi Tím đến chỉ số huyết học của chuột

Chỉ số nghiên cứu	Lô	Giá trị các thông số ( $\bar{X} \pm SD$ )		
		D0	D15	D30
Số lượng hồng cầu (T/L)	Lô chứng	8,39 ± 0,80	8,14 ± 1,19	8,22 ± 0,78
	Lô trị 1	8,22 ± 0,43	8,50 ± 0,33	8,42 ± 0,61
	Lô trị 2	7,93 ± 0,72	8,32 ± 0,46	8,25 ± 1,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)	Lô chứng	14,67 ± 1,38	14,11 ± 0,87	13,96 ± 0,92
	Lô trị 1	14,20 ± 0,86	14,80 ± 0,69	14,45 ± 0,92
	Lô trị 2	14,22 ± 1,03	14,335 ± 0,72	14,62 ± 1,13
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Hàm lượng hematocrit (%)	Lô chứng	48,10 ± 3,03	46,75 ± 5,40	45,94 ± 3,08
	Lô trị 1	46,67 ± 2,27	47,65 ± 3,31	47,30 ± 3,72
	Lô trị 2	44,82 ± 4,01	46,75 ± 2,41	48,57 ± 4,28
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Thể tích trung bình hồng cầu (fL)	Lô chứng	56,28 ± 2,82	55,77 ± 2,47	55,34 ± 3,13
	Lô trị 1	56,82 ± 0,97	56,78 ± 1,39	56,16 ± 1,21
	Lô trị 2	56,58 ± 2,42	56,19 ± 1,90	57,30 ± 1,68
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Số lượng tiểu cầu (G/L)	Lô chứng	605,1 ± 109,03	582,49 ± 104,06	567,50 ± 62,46
	Lô trị 1	542,00 ± 99,38	589,50 ± 106,16	540,60 ± 89,98
	Lô trị 2	563,00 ± 90,47	559,4 ± 92,11	561,5 ± 63,25
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Ở ngày 15 và 30, số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1

và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và giữa các thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ( $p > 0,05$ ).

Bảng 3. Ảnh hưởng của viên Khôi tím đến công thức bạch cầu

Chỉ số	Lô	Trước uống thuốc	D15	D30
Số lượng bạch cầu (G/l)	Lô chứng	13,61 ± 2,31	12,89 ± 1,45	12,70 ± 2,27
	Lô trị 1	13,99 ± 2,34	12,85 ± 2,06	12,41 ± 2,74
	Lô trị 2	13,92 ± 3,79	14,08 ± 3,91	13,28 ± 2,06
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Số lượng bạch cầu lympho (%)	Lô chứng	80,4 ± 5,1	80,9 ± 6,1	82,4 ± 5,3
	Lô trị 1	82,2 ± 9,1	81,7 ± 7,3	83,7 ± 6,8
	Lô trị 2	79,2 ± 7,4	79,4 ± 7,3	83,9 ± 4,5
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Số lượng bạch cầu trung tính (%)	Lô chứng	12,6 ± 2,7	12,1 ± 4,1	11,7 ± 6,2
	Lô trị 1	12,3 ± 7,1	13,8 ± 7,9	10,6 ± 7,3
	Lô trị 2	15,5 ± 3,9	14,5 ± 7,5	9,8 ± 5,5
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05



Sau 15 và 30 ngày uống mẫu thử, số lượng bạch cầu, bạch cầu lympho, bạch cầu trung tính ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và giữa các thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ( $p > 0,05$ ).

### Ảnh hưởng đến chức năng gan

Bảng 4. Ảnh hưởng của viên Khôi Tím đến chức năng gan chuột

Chỉ số	Lô	Trước uống thuốc	D15	D30
Hoạt độ AST (UI/L)	Lô chứng	159,72 ± 23,25	163,92 ± 32,85	168,98 ± 30,40
	Lô trị 1	156,30 ± 25,80	158,62 ± 42,39	166,12 ± 16,11
	Lô trị 2	162,05 ± 36,09	173,34 ± 34,73	164,93 ± 39,79
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Hoạt độ ALT (UI/L)	Lô chứng	53,01 ± 14,05	60,25 ± 10,63	59,50 ± 10,87
	Lô trị 1	57,23 ± 8,85	61,67 ± 9,95	64,82 ± 14,17
	Lô trị 2	60,59 ± 15,31	63,20 ± 12,09	62,3 ± 12,81
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Bilirubin toàn phần (mmol/l)	Lô chứng	20,07 ± 6,60	21,49 ± 5,53	20,04 ± 9,52
	Lô trị 1	20,50 ± 6,06	21,62 ± 5,64	20,49 ± 4,46
	Lô trị 2	20,62 ± 4,91	20,78 ± 11,6	18,21 ± 7,10
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Albumin (g/dl)	Lô chứng	51,06 ± 8,70	55,31 ± 6,44	45,03 ± 10,63
	Lô trị 1	56,80 ± 6,98	59,05 ± 9,11	61,25 ± 9,35
	Lô trị 2	51,66 ± 3,95	53,68 ± 8,19	54,77 ± 8,70
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	Lô chứng	3,06 ± 0,76	3,33 ± 0,37	3,30 ± 1,16
	Lô trị 1	3,07 ± 0,47	3,23 ± 0,48	3,33 ± 0,62
	Lô trị 2	2,91 ± 0,46	3,16 ± 0,42	3,07 ± 0,55
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Ở ngày 15 và 30, hoạt độ AST, ALT, nồng độ bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần ở lô trị 1 và 2 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 mẫu thử ( $p > 0,05$ ).

### Ảnh hưởng đến chức năng thận

Bảng 5. Ảnh hưởng của viên Khôi Tím đến nồng độ creatinin

Thời gian	Nồng độ creatinin (mg/L) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p (so với chứng)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	43,78 ± 3,43	41,33 ± 12,49	44,02 ± 13,70	> 0,05
D15	45,21 ± 4,88	47,44 ± 11,22	49,27 ± 7,52	> 0,05
p (D0-15)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
D30	46,94 ± 4,67	49,90 ± 4,63	50,68 ± 5,68	> 0,05
p (D0-30)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Ở ngày 15 và 30, nồng độ creatinin ở lô trị 1 và 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ( $p > 0,05$ ). Hình thái và cấu trúc vi thể gan, thận chuột

Sau 30 ngày uống viên Khôi tím, chuột ở

các lô dùng thuốc có sung huyết tĩnh mạch cửa gan, cầu thận và mạch máu quanh ống thận, nhưng mô gan và mô thận vẫn bình thường.

### Ảnh hưởng của viên Khôi Tím đến các chỉ số chống loét



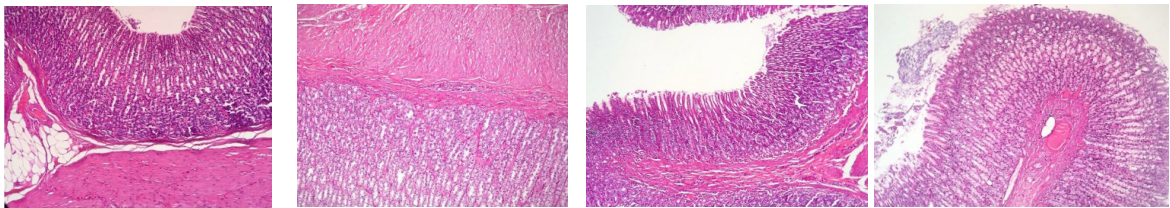
Bảng 6. Ảnh hưởng của viên Khôi Tím đến chỉ số chống loét

Lô nghiên cứu	n	Tỷ lệ loét	Số tổn thương (X ± SD)	Chỉ số loét	% Ức chế loét
Lô 2: Mô hình	11	11/11	9,00 ± 2,41	4,50 ± 0,63	-
Lô 3: Misoprostol+ IDN	11	10/11	6,55 ± 2,88	3,18 ± 1,27**	29,29
Lô 4: VKT liều cao + IDN	11	9/11	8,50 ± 3,21	4,00 ± 1,43	11,11
Lô 5: VKT liều thấp+ IDN	11	11/11	8,27 ± 2,05	4,32 ± 0,84	4,04

\*\*p < 0,01 so với lô mô hình (Mann-Whitney U test).

100% chuột ở lô mô hình bị loét dạ dày. Misoprostol và VKT đều có xu hướng làm giảm số lượng tổn thương trung bình so với lô mô hình, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Misoprostol làm giảm có

ý nghĩa thống kê chỉ số loét so với lô mô hình, tỷ lệ ức chế loét 29,29%. VKT ở cả hai liều đều có xu hướng làm giảm chỉ số loét so với lô mô hình, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p>0,05).



Lô 2

Lô 3

Lô 4

Lô 5

Hình 1. Hình ảnh vi thể dạ dày chuột sau 10 ngày uống thuốc

Sau 10 ngày uống viên Khôi Tím, chuột ở cả 2 lô dùng thuốc đều không có tổn thương loét, apoptosis trong khi ở lô mô hình có tổn thương loét (ở 33,33% mẫu bệnh phẩm), apoptosis (ở 33,33% mẫu bệnh phẩm). Chỉ số đánh giá tổn thương vi thể ở lô uống viên Khôi Tím liều thấp có xu hướng giảm so với lô mô hình, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

## BÀN LUẬN

Theo dõi sự thay đổi trọng lượng của động vật trong và sau thời gian dùng thuốc là tiêu chí quan trọng để đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến sự phát triển cơ thể động vật nghiên cứu. Vì mỗi loại thuốc đều có thể ảnh hưởng đến các cơ quan, các quá trình khác nhau trong cơ thể và cuối cùng ảnh hưởng đến thể trạng chung.

Trong nghiên cứu này, các chuột ở các lô vẫn ăn uống, hoạt động, đại tiểu tiện bình thường. Trọng lượng của chuột ở hai lô uống thuốc và lô chứng tăng lên đều đặn trong suốt đợt nghiên cứu và tăng lên có ý nghĩa thống kê ở D15 và

D30 so với D0 (p<0,001). Tuy nhiên, trọng lượng chuột giữa lô chứng và hai lô uống thuốc tại các thời điểm tương ứng khác nhau không có ý nghĩa thống kê (các giá trị p>0,05). Điều này chứng tỏ các chuột được ăn uống, chăm sóc tốt, và viên Khôi tím không ảnh hưởng đến sự phát triển và thể trạng của chuột.

Viên Khôi tím Baviecto không ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến hàm lượng hemoglobin, số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, tỷ lệ % bạch cầu, lượng hematocrit, số lượng tiểu cầu và thể tích trung bình tế bào ở các ngày D15 và D30 so với trước khi uống thuốc (D0) và so với lô chứng ở các thời điểm tương ứng (các giá trị p>0,05). Kết quả nghiên cứu trên cũng phù hợp với nghiên cứu của Murugan và cộng sự (2021) khi đánh giá ảnh hưởng của mẫu chiết bột nghệ đến chức năng tạo máu của chuột cống. Tác giả cũng nhận thấy, ở liều 250, 500, và 1.000 mg/kg/ngày × 90 ngày, mẫu thử không làm thay đổi có ý nghĩa thống kê đến các chỉ số huyết học của chuột tại các thời điểm nghiên



cứu so với lô chứng và so với D0 (các giá trị  $p > 0,05$ ) [7]. Kamsu và cộng sự (2019) khi nghiên cứu mẫu chiết bột nghệ với liều 30, 60, 120 và 240 mg/kg/ngày  $\times$  28 ngày nhận thấy, mẫu thử làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số gây xơ vữa động mạch ở lô dùng mẫu thử so với lô chứng, làm tăng số lượng bạch cầu. Tuy nhiên, mẫu thử không ảnh hưởng đến số lượng hồng cầu và không ảnh hưởng đến cơ quan sinh dục của chuột cống cả cái và đực [8]. Như vậy, viên Khôi Tím Bavienco không ảnh hưởng đến chức năng tạo máu của chuột thực nghiệm.

Tương tự như vậy, để đánh giá ảnh hưởng của thuốc với chức năng gan (AST, ALT, bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần), thận (nồng độ creatinin) thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng cũng như giữa các thời điểm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ). Không có sự khác biệt rõ rệt về cấu trúc vi thể gan và thận giữa các lô uống viên Khôi Tím Bavienco với lô chứng sinh học sau 30 ngày uống mẫu thử. Các kết quả cho thấy, viên Khôi Tím Bavienco an toàn với chức năng gan, thận của chuột cống trắng ở hai liều 415,8 và 1.247,4 mg/kg/ngày  $\times$  30 ngày.

Về tác dụng chống loét, Indomethacin 40 mg/kg gây loét dạ dày rõ rệt so với lô chứng sinh học là 100% chuột bị loét. Lô chuột uống misoprostol 50  $\mu$ g/kg đã làm giảm mức độ loét so với chuột lô mô hình về tỉ lệ chuột có loét, chỉ số loét và phần trăm ức chế loét ( $p < 0,05$ ). Lô uống viên Khôi Tím Bavienco có làm giảm tỉ lệ chuột có loét, làm giảm chỉ số loét và phần trăm ức chế loét so với lô mô hình tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Cơ chế gây loét dạ dày của indomethacin là làm giảm tiết chất nhày bảo vệ niêm mạc dạ dày. Vì vậy, kết quả bước đầu cho thấy viên Khôi tím có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày, chống loét một phần do kích thích tiết chất nhày ở niêm mạc dạ dày.

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn bằng đường uống của viên nang cứng Khôi Tím

Bavienco với 2 mức liều 415,8 mg/kg/ngày và 1.247,4 mg/kg/ngày  $\times$  30 ngày liên tiếp, không ảnh hưởng đến tình trạng chung, thể trọng, chức năng tạo máu và chức năng gan, thận của chuột cống. Viên Khôi Tím có tác dụng chống loét dạ dày ở cả 2 mức liều uống 10 ngày liên tiếp.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Hội khoa học tiêu hóa Việt Nam.** *Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị Helicobacter pylori tại Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, 2013, tr. 6-22.
- Ngô Quý Châu.** *Bệnh học Nội khoa*, Tập 2, Đại học Y Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2012.
- BỘ Y TẾ.** *Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu*, Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015, tr. 13-17.
- Nguyễn Thượng Dong.** *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*, Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật, 2006, tr.140,
- Reddy VP, Sudheshna G, Afsar SK, et al.** Valuation of antiulcer activity of Citrullus colocynthis fruit against pylorus ligation induced ulcers in male wistar rats. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2012, 4(2), pp. 446-451
- Simões S, Lopes R, Campos MCD, Marruz MJ, da Cruz MEM, Corvo L.** Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation. *Animal Model Exp Med*, 2019, 2(2), pp.121-12.
- Murugan S., Solanki H., Purusothaman D., Bethapudi B., Ravalji M., and Mundkinajeddu D.** Safety Evaluation of Standardized Extract of Curcuma longa (NRINF-02): A 90-Day Subchronic Oral Toxicity Study in Rats. *BioMed Research International*, 2021, Volume 2021, Article ID 6671853, 14 pages.
- Kamsu G. T., Fodouop S.P.C., Tagne R.S., Kodjio N., Fakam A.L.N., Gatsing D.** Evaluation of the Acute and Sub-chronic Toxicity of the Ethanolic Extract of Curcuma longa (Zingiberaceae) in Wistar Albino Rats. *Modern Chemistry and Applications*, 2019, Vol. 7, Iss. 1 No: 267, pp.1-9.