



# Kết quả độc tính cấp và bán trường diễn của Hoài kỳ LC tán trên thực nghiệm

## THE RESULTS OF ACUTE AND SUB-CHRONIC TOXICITY OF HOAI KY LC POWDER IN EXPERIMENTS

Mai Xuân Trung<sup>2</sup>, Nguyễn Tiến Chung<sup>1</sup>, Dương Quốc Nghị<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam

<sup>2</sup>Bệnh viện Y học cổ truyền Lào Cai

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của chế phẩm Hoài kỳ LC tán trên thực nghiệm.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm trên chuột cống và chuột nhắt bằng phương pháp Litchfield - Wilcoxon, hướng dẫn của WHO và Bộ Y tế. Chế phẩm Hoài kỳ LC được bào chế tại Bệnh viện Y học cổ truyền Lào Cai.

**Kết quả:** Chế phẩm Hoài kỳ LC tán không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 31,25g/kg/ngày trên chuột nhắt. Chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng của chế phẩm Hoài kỳ LC tán trên đường uống. Hoài kỳ LC tán khi dùng đường uống trong 4 tuần liên tục trên chuột cống trắng với 2 mức liều 6g/kg/ngày và 12g/kg/ngày không ảnh hưởng đến tình trạng chung, các chỉ số huyết học, chức năng gan, thận và cấu trúc vi thể gan, thận chuột cống.

**Kết luận:** Chế phẩm Hoài kỳ LC tán an toàn ở mức liều làm sàng 50gr/ngày/người.

**Từ khóa:** Hoài kỳ LC tán, độc tính cấp, bán trường diễn.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the acute and sub-chronic toxicity of Hoai ky LC powder in experiments.

**Subjects and methods:** An experimental research was conducted on Wistar rats and Swiss mice using Litchfield – Wilcoxon method, WHO and Ministry of Health guidelines. Hoai ky LC powder was produced at Lao Cai Traditional Medicine Hospital.

**Results:** Hoai ky LC powder did not show any acute toxicity at a dose of 31.25 g/kg/day on Swiss mice. The LD<sub>50</sub> of Hoai ky LC powder taken orally has not been determined on Swiss mice. Hoai ky LC powder when administered orally for 4 consecutive weeks on Wistar rats at doses of 6g/kg/day and 12g/kg/day did not affect the general condition, hematological indices, liver and kidney function and microscopic structure of liver and kidney of Wistar rats.

**Conclusion:** Hoai ky LC powder is safe at the clinical dose of 50g/day.

**Keywords:** Hoai ky LC powder, acute toxicity, sub-chronic toxicity.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường là bệnh không lây nhiễm được Tổ chức y tế thế giới quan tâm hàng đầu trong chiến lược chăm sóc sức khỏe cộng đồng, bệnh đang có tốc độ gia tăng một cách chóng mặt đặc biệt ở các nước đang phát triển. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy rằng, cùng với phác đồ thuốc y học hiện đại, các chế phẩm y học cổ truyền và chế độ ăn có vai trò quan trọng trong quá trình kiểm soát đường huyết cũng như các biến chứng của bệnh. Sản phẩm Hoài kỳ LC tán bắt nguồn từ công thức bài thuốc được mô tả trong phần ẩm thực trị liệu của cuốn sách Lâm sàng trung y chẩn trị chuyên đề bệnh nội tiết. Bài thuốc là sản phẩm kết hợp của 02 vị thuốc Hoàng kỳ và Hoài sơn, đã được các bác sĩ lâm sàng hướng dẫn sử dụng dưới dạng ẩm thực liệu pháp cho người bệnh đái tháo đường, bước

đầu cho thấy kết quả khả quan, giúp người bệnh nâng cao sức khỏe, hỗ trợ kiểm soát đường máu [1]. Với mong muốn có thêm bằng chứng an toàn sử dụng cho người bệnh đái tháo đường, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: Đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của chế phẩm Hoài kỳ LC tán trên thực nghiệm.

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### Chất liệu nghiên cứu

#### Thuốc nghiên cứu:

- Tên thuốc nghiên cứu: Chế phẩm bột Hoài kỳ LC tán, gói 50gram/gói. Chế phẩm được sản xuất bởi Khoa Dược - Bệnh viện Y học cổ truyền Lào Cai, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Dược liệu đạt tiêu chuẩn của Dược điển Việt Nam V.

- Thành phần: Hoài sơn (*Rhizoma Dioscoreae*) 48,3g,



Bột cao khô Hoàng kỳ (*Astragalus membranaceus (Fisch.) Bge*) 1,7g.

- Liều dùng dự kiến trên người lớn: Uống 50g / ngày /người. Quy đổi ra liều tương đương trong nghiên cứu trên động vật: trên chuột cống trắng là 6g/kg /ngày (hệ số quy đổi là 6) và trên chuột nhắt trắng là 10-12g /kg/ngày (hệ số quy đổi là 10) [2],[3].

#### **Dụng cụ, hóa chất:**

- 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).

- Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX - Diagnostics, định lượng trên máy Vet abcTM Animal Blood Counter.

- Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

#### **Đối tượng nghiên cứu**

Chuột cống trắng Wistar trọng lượng  $180 \pm 20$ g/con và chuột nhắt trắng Swiss trọng lượng 20-25g/con, cả hai giống, khỏe mạnh, thuần chủng do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng cung cấp.

Động vật thí nghiệm được nuôi trong điều kiện đầy đủ thức ăn và nước uống tại phòng thí nghiệm Viện nghiên cứu Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh từ 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

#### **Thời gian và địa điểm nghiên cứu**

Nghiên cứu được tiến hành tại Viện nghiên cứu Y Dược cổ truyền Tuệ Tĩnh từ tháng 12 năm 2023 đến tháng 5 năm 2024.

#### **Phương pháp nghiên cứu**

**Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD<sub>50</sub> bằng phương pháp Litchfield – Wilcoxon và hướng dẫn của WHO:**

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD<sub>50</sub> của Hoài kỳ LC tán trên chuột nhắt trắng theo đường uống [4],[5],[6].

Chuột được chia ngẫu nhiên thành các lô khác nhau, mỗi lô 15 con. Cho chuột uống bột LC với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể, từ đó xây dựng đồ thị để xác định LD<sub>50</sub> của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống Bột Hoài kỳ LC tán.

**Nghiên cứu độc tính bán thường diễn theo hướng dẫn của WHO và Bộ Y tế[5],[7]:**

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

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

- Lô trị 1: uống bột Hoài kỳ LC tán 6g/kg/ ngày (liều dự kiến tương đương trên người).

- Lô trị 2: uống bột Hoài kỳ LC tán 12g/kg/ ngày (gấp 2 lần liều tương đương trên người).

Chuột được uống nước và thuốc thử liên tục trong 4 tuần, thể tích thuốc mỗi lần uống 1ml/100g chuột.

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

- Tình trạng chung của chuột.

- 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.

- Mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: ALT, AST.

- Chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinine, urea 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% ngẫu nhiên số chuột ở mỗi lô.

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

Các số liệu thu thập được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2019, SPSS 22.0, sử dụng 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  $p < 0,05$ .

#### **Đạo đức trong nghiên cứu**

Nghiên cứu tuân thủ hướng dẫn về khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu y sinh, sử dụng số lượng động vật tối thiểu trong các thiết kế.

## **KẾT QUẢ**

#### **Kết quả đánh giá độc tính cấp**

Chuột nhắt trắng được uống bột Hoài kỳ LC tán từ liều thấp nhất đến liều cao nhất, 0,25ml/ lần, 5 lần/ 24h. Lô chuột đã uống đến liều 31,25g /1kg/ 24 giờ dung dịch đậm đặc nhất có thể cho uống được (0,25g bột /1ml). Theo dõi thấy sau khi uống các liều bột Hoài kỳ LC tán, các lô chuột không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc thử.

Bảng 1. Kết quả độc tính cấp của bột Hoài kỳ LC tán

Lô chuột	Số lượng chuột	Liều (g Hoài kỳ LC tán /kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	15	12,5	0	Không
Lô 2	15	18,75	0	Không
Lô 3	15	25	0	Không
Lô 4	15	31,25	0	Không

Các lô chuột uống bột Hoài kỳ LC tán liều từ 12,5g/kg chuột đến liều tối đa 31,25g/kg không có biểu hiện độc tính cấp. Từ bảng 1 tính được liều dung nạp tối đa của bột Hoài kỳ LC tán là 31,25g/kg chuột. Không xác định được LD50.

**Kết quả đánh giá độc tính bán trường diễn**

**Tình trạng chung:**

Trong thời gian thí nghiệm, chuột ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

**Đánh giá chức phận tạo máu:**

Bảng 2. Ảnh hưởng bột Hoài kỳ LC tán đến số lượng hồng cầu

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/L) ( $\bar{X} \pm SD$ )			P <sub>a-b,c</sub> (so với chứng)
	Lô chứng (a) (n = 10)	Lô trị 1(b) (n = 10)	Lô trị 2(c) (n = 10)	
Trước uống thuốc	7,4 ± 0,51	7,81 ± 0,68	7,24 ± 0,97	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	7,31 ± 0,64	7,44 ± 0,54	7,04 ± 0,68	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	7,15 ± 0,93	7,27 ± 0,41	6,83 ± 0,44	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, số lượng hồng cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê

so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử (p>0,05).

Bảng 3. Ảnh hưởng của bột Hoài kỳ LC đến số lượng huyết sắc tố

Thời gian	Số lượng huyết sắc tố (g/dL) ( $\bar{X} \pm SD$ )			P <sub>a-b,c</sub> (so với chứng)
	Lô chứng (a) (n = 10)	Lô trị 1(b) (n = 10)	Lô trị 2(c) (n = 10)	
Trước uống thuốc	14,62 ± 0,73	14,17 ± 0,52	14,41 ± 0,62	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	14,39 ± 0,72	14,17 ± 0,78	14,24 ± 1,69	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	13,70 ± 1,68	14,35 ± 0,67	14,67 ± 0,70	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, số lượng huyết sắc tố ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê

kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử (p>0,05).

Bảng 4. Ảnh hưởng của bột Hoài kỳ LC tán đến hematocrit

Thời gian	Hematocrit (%) ( $\bar{X} \pm SD$ )			P <sub>a-b,c</sub> (so với chứng)
	Lô chứng (a) (n = 10)	Lô trị 1(b) (n = 10)	Lô trị 2(c) (n = 10)	
Trước uống thuốc	49,09 ± 3,5	50,98 ± 2,26	49,37 ± 2,55	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	48,05 ± 1,98	49,05 ± 2,85	48,82 ± 6,71	> 0,05



p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau uống thuốc 4 tuần	47,60 ± 4,03	49,78 ± 3,49	50,81 ± 1,71
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, hemocrit ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

Bảng 5. Ảnh hưởng của bột Hoài kỳ LC tán đến thể tích trung bình hồng cầu

Thời gian	Thể tích trung bình hồng cầu (fL)			P <sub>a-b,c</sub> (so với chứng)
	$(\bar{X} \pm SD)$			
	Lô chứng (a) (n = 10)	Lô trị 1(b) (n = 10)	Lô trị 2(c) (n = 10)	
Trước uống thuốc	61,54 ± 2,63	61,66 ± 3,99	56,58 ± 2,42	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	6,85 ± 1,79	60,43 ± 2,13	56,19 ± 1,90	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	59,65 ± 2,46	58,88 ± 1,21	57,30 ± 3,86	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, thể tích trung bình hồng cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

Bảng 6. Ảnh hưởng của bột Hoài kỳ LC tán đến số lượng bạch cầu

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/L)			P <sub>a-b,c</sub> (so với chứng)
	$(\bar{X} \pm SD)$			
	Lô chứng (a) (n = 10)	Lô trị 1(b) (n = 10)	Lô trị 2(c) (n = 10)	
Trước uống thuốc	13,55 ± 1,38	14,71 ± 3,07	13,46 ± 3,76	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	14,01 ± 2,41	14,02 ± 3,16	15,06 ± 2,78	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	12,75 ± 2,25	13,45 ± 1,93	13,02 ± 2,88	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, số lượng bạch cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

Bảng 7. Ảnh hưởng của bột Hoài kỳ LC tán đến công thức bạch cầu

Thời gian	Công thức bạch cầu ( $\bar{X} \pm SD$ )					
	Lô chứng (a) (n = 10)		Lô trị 1(b) (n = 10)		Lô trị 2(c) (n = 10)	
	Lympho (%)	Trung tính (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)
Trước uống thuốc	80,5 ± 6,8	13,2 ± 5,8	79,3 ± 6,0	12,4 ± 2,8	77,3 ± 3,9	14,8 ± 3,6
Sau 2 tuần uống thuốc	78,6 ± 2,5	13,2 ± 5,8	78,2 ± 7,8	13,9 ± 2,4	77,0 ± 4,2	14,6 ± 3,3
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	79,3 ± 7,5	14,1 ± 4,7	78,5 ± 5,1	13,5 ± 3,1	75,9 ± 5,0	13,8 ± 3,4
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, công thức bạch cầu (tỷ lệ % bạch cầu lympho và bạch cầu trung tính) ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so với trước khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

Bảng 8. Ảnh hưởng của bột Hoài kỳ LC tán đến số lượng tiểu cầu

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/L) ( $\bar{X} \pm SD$ )			P <sub>a-b,c</sub> (so với chứng)
	Lô chứng (a) (n = 10)	Lô trị 1(b) (n = 10)	Lô trị 2(c) (n = 10)	
Trước uống thuốc	486,5 ± 38,6	471,2 ± 40,0	463,2 ± 37,6	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	480,7 ± 43,4	467,5 ± 43,4	475,5 ± 68,9	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	479,2 ± 32,8	471,8 ± 32,1	480,0 ± 44,6	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, số lượng tiểu cầu với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so và sau khi uống thuốc thử (p>0,05).

**Đánh giá mức độ ảnh hưởng của Hoài kỳ LC đến chức năng gan:**

Bảng 9. Ảnh hưởng của bột Hoài kỳ LC tán đến hoạt độ AST

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/L) ( $\bar{X} \pm SD$ )			P <sub>a-b,c</sub> (so với chứng)
	Lô chứng (a) (n = 10)	Lô trị 1(b) (n = 10)	Lô trị 2(c) (n = 10)	
Trước uống thuốc	135,02 ± 34,54	144,39 ± 15,41	143,88 ± 20,95	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	133,03 ± 25,29	140,63 ± 16,58	136,32 ± 26,91	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	141,52 ± 25,20	142,43 ± 27,57	142,83 ± 26,96	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, hoạt độ AST ở lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô khi uống thuốc thử (p > 0,05).

Bảng 10. Ảnh hưởng của bột Hoài kỳ LC tán đến hoạt độ ALT

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/L) ( $\bar{X} \pm SD$ )			P <sub>a-b,c</sub> (so với chứng)
	Lô chứng (a) (n = 10)	Lô trị 1(b) (n = 10)	Lô trị 2(c) (n = 10)	
Trước uống thuốc	56,48 ± 12,53	54,35 ± 6,01	58,68 ± 11,67	> 0,05
Sau uống thuốc 2 tuần	52,32 ± 4,64	56,40 ± 4,89	56,36 ± 14,75	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống thuốc 4 tuần	55,98 ± 13,28	52,59 ± 9,17	57,91 ± 8,00	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, hoạt độ ALT ở lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô khi uống thuốc thử (p>0,05).

**Đánh giá chức năng thận**

Bảng 11. Ảnh hưởng của bột Hoài kỳ LC tán đến nồng độ creatinin

Thời gian	Nồng độ creatinin (mg/L) ( $\bar{X} \pm SD$ )			P <sub>a-b,c</sub> (so với chứng)
	Lô chứng (a) (n = 10)	Lô trị 1(b) (n = 10)	Lô trị 2(c) (n = 10)	
Trước uống thuốc	55,32 ± 16,18	54,63 ± 14,15	52,40 ± 8,43	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	61,72 ± 4,50	61,04 ± 20,54	55,71 ± 8,16	> 0,05



p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	62,31 ± 8,10	55,74 ± 10,80	57,47 ± 4,80	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, ở cả lô trị 1 và lô trị 2, 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 ( $p > 0,05$ ).

Bảng 12. Ảnh hưởng của bột Hoài kỳ LC tán đến nồng độ urea

Thời gian	Nồng độ urea (mg/dL)			P <sub>a-b,c</sub> (so với chứng)
	Lô chứng (a) (n = 10)	Lô trị 1 (b) (n = 10)	Lô trị 2 (c) (n = 10)	
Trước uống thuốc	4,68 ± 0,48	4,61 ± 0,49	4,68 ± 0,51	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	4,75 ± 0,47	4,89 ± 0,46	4,77 ± 0,55	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	4,66 ± 0,54	4,74 ± 0,59	4,93 ± 0,57	> 0,05
p (test trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc, ở cả lô trị 1 và lô trị 2, nồng độ urea 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 ( $p > 0,05$ ).

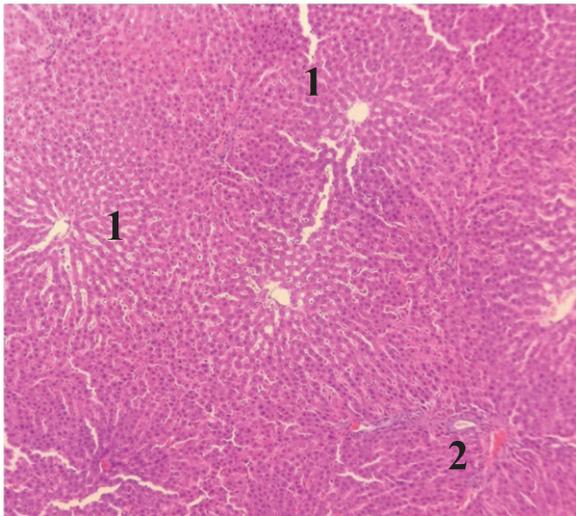
#### Đánh giá hình thái và cấu trúc vi thể gan, thận của chuột:

Hình thái đại thể của gan và thận:

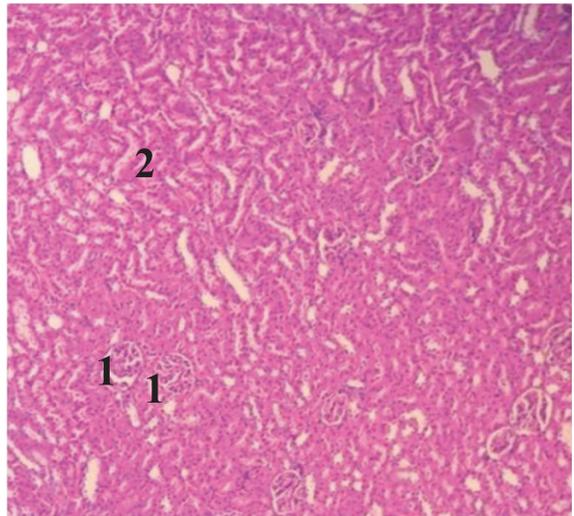


Ảnh 1. Hình thái đại thể gan và thận ở chuột lô trị 2 (chuột số 28, chuột số 30, chuột số 34)

Quan sát ổ bụng của lô chuột đối chứng và lô chuột dùng thuốc không thấy thay đổi nhiều về kích thước, hình dáng, màu sắc các mô, cơ quan. Các tạng trong ổ bụng trong giới hạn bình thường, không phù nề, không sưng huyết, không xuất huyết. Gan màu nâu đỏ, bờ gan mềm mại, nhu mô gan đều.



Cấu trúc gan tương đối bình thường  
(1. Khoảng cửa; 2. Tiểu thụ gan bình thường)



Cấu thận và ống thận bình thường  
(1. Các ống thận; 2. Cầu thận)

Ảnh 2. Hình thái vi thể gan, thận ở chuột lô trị 2 (chuột số 30)  
(HE x 100: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 100 lần)

Quan sát vi thể trên kính hiển vi quang học ở độ phóng đại 100 trên tiêu bản gan thận của các lô chuột được nhuộm thường quy hematoxylin và eosin nhận thấy:

**Gan:** Gồm nhiều tiểu thụ trong giới hạn bình thường, các bè gan sắp xếp 1-2 hàng tế bào, hướng về tĩnh mạch trung tâm tiểu thụ, khoảng cửa rõ. Một số ít tĩnh mạch trung tâm tiểu thụ sung huyết.

**Thận:** Gồm cấu trúc cầu thận và các ống thận trong giới hạn bình thường. Cầu thận không giãn, ống thận không hoại tử, không viêm, một số ít mạch máu có sung huyết nhẹ. Bổ sung hình ảnh sung huyết mạch máu.

Kết luận về giải phẫu bệnh: 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.

## BÀN LUẬN

### Độc tính cấp

Chuột nhắt trắng được uống chế phẩm Hoài kỳ LC tán từ liều thấp nhất 12,5g/kg đến liều cao nhất 31,25g/kg. Lô chuột đã uống đến liều 0,25 ml/10 g, 5 lần trong 24 giờ. Liều 31,25g/kg trọng lượng cơ thể là liều có nồng độ đặc nhất với thể tích tối đa cho uống được bằng bơm tiêm có kim đầu tù. Sau khi uống thuốc, quan sát kỹ toàn bộ số chuột không thấy xuất hiện bất cứ dấu hiệu bất thường nào. Theo dõi liên tục trong vòng 72 giờ và theo dõi 7 ngày sau đó không có chuột nào chết. Như vậy, kết quả nghiên cứu không xác định được liều LD50. Điều này chứng tỏ tính an toàn của chế phẩm Hoài kỳ LC tán trong thử nghiệm độc tính cấp.

### Độc tính bán trường diễn

Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn theo đường uống của chế phẩm Hoài kỳ LC tán trên hai lô chuột cống trắng, lô trị 1 uống chế phẩm Hoài kỳ LC tán liều tương đương liều dự kiến lâm sàng (6g/kg/ngày) và lô trị 2 uống liều cao gấp 2 lần liều dự kiến lâm sàng (12g/kg/ngày) liên tục trong thời gian 4 tuần cho thấy: Cả 2 mức liều của chế phẩm Hoài kỳ LC tán không làm ảnh hưởng xấu đến tình trạng chung của chuột.

Không làm thay đổi kết quả các xét nghiệm: Số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu so với lô chứng sinh học. Không gây tổn thương tế bào gan (hoạt độ AST, ALT trong máu chuột cống trắng). Không làm thay đổi kết quả xét nghiệm creatinine, urea trong máu chuột cống trắng sau 4 tuần uống thuốc thử liên tục. Cấu trúc vi thể gan và thận: không có sự khác biệt rõ rệt về cấu trúc vi thể gan và thận giữa các lô uống chế phẩm Hoài kỳ LC tán với lô chứng sinh học sau 4 tuần uống thuốc thử.

Hoài kỳ LC tán được cấu tạo từ hai vị thuốc y học cổ truyền sử dụng từ lâu đời. Những vị thuốc này được sử dụng trong các bài thuốc cổ phương và dưới dạng thực phẩm. Do vậy, kết quả này là phù hợp với giá trị của bài thuốc cổ phương. Kết quả này góp phần minh chứng thêm về tính an toàn và tác dụng của bài thuốc dược liệu cổ truyền [8].



## KẾT LUẬN

- Chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng của chế phẩm Hoài kỳ LC tán trên đường uống. Chế phẩm Hoài kỳ LC tán không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 31,25g/kg/ngày trên chuột nhắt.

- Chế phẩm Hoài kỳ LC tán khi dùng đường uống trong 4 tuần liên tục trên chuột cống trắng với 2 mức liều 6g/kg/ngày và 12g/kg/ngày không ảnh hưởng đến tình trạng chung, các chỉ số huyết học, chức năng gan, thận và cấu trúc vi thể gan, thận chuột cống.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Quan Kiệt, Đặng Triệu Trí, Chủ Thẩm.** Đái tháo đường. *Lâm sàng trung y chẩn trị chuyên đề bệnh nội tiết*, Nhà xuất bản Y học nhân dân Trung Quốc, 2013, tr.38.
2. **Saganuwan SA.** Toxicity studies of drugs and chemicals in animals: an overview. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 2017, 4(20), pp.291-318.
3. **OECD.** Guidelines for the testing of chemicals repeated dose oral toxicity study in rodents. *Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No 407*, 2008.
4. **Gerhard Vogel H.** *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer, 2016.
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, 2013.
6. **Venkatasubbu GD, Ramasamy S, Gaddam PR, et al.** Acute and subchronic toxicity analysis of surface modified paclitaxel attached hydroxyapatite and titanium dioxide nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, 2015, 10, pp.137-148.
7. **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, pp.120-158.
8. **Quan Thế Dân.** *Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ điều trị đái tháo đường týp 2 có biến chứng thận trong thực nghiệm và trên lâm sàng*, Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 2015.