

# NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC HOÀN KHỚP ĐẾN MỘT SỐ CHỈ SỐ HUYẾT HỌC TRÊN THỰC NGHIỆM

Hoàng Thị Kim Mươi<sup>1</sup>, Phạm Xuân Phong<sup>1</sup>

Đặng Hồng Hoa<sup>2</sup>, Nguyễn Văn Cường<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Viện Y học Cổ Truyền Quân đội

<sup>2</sup>Bệnh viện E

## Tóm tắt

*Mục tiêu:* đánh giá độc tính cấp và ảnh hưởng của thuốc Hoàn khớp đến một số chỉ số huyết học trên chuột thực nghiệm. *Phương pháp nghiên cứu:* đánh giá độc tính cấp của thuốc Hoàn khớp trên chuột nhắt trắng theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon; đánh giá ảnh hưởng của thuốc Hoàn khớp đối với một số chỉ số huyết học trên chuột cống trắng. Chuột cống trắng được uống Hoàn khớp với liều 2,8g/kg/ngày (tương đương liều lâm sàng) và 8,4g/kg/ngày (gấp 3 lần liều lâm sàng) trong thời gian 8 tuần liên tục, theo dõi thay đổi một số chỉ số huyết học. *Kết quả:* chưa xác định được liều gây chết 50% trên động vật thí nghiệm (LD<sub>50</sub>) của thuốc Hoàn khớp vì với liều 50g/kg (liều đặc nhất có thể cho chuột uống trong điều kiện thí nghiệm) chưa thể hiện độc tính cấp trên chuột nhắt trắng. Hoàn khớp không ảnh hưởng đến các chỉ tiêu xét nghiệm huyết học tại thời điểm sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc. *Kết luận:* thuốc Hoàn khớp không gây độc tính cấp, chưa xác định được liều LD<sub>50</sub> theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon; Hoàn khớp không gây ảnh hưởng tới các chỉ số huyết học của chuột.

**Từ khóa:** thuốc Hoàn khớp, độc tính cấp, chỉ số huyết học

## Abstract

**Objective:** Study was at evaluating the acute toxicity of Hoan khop on white mice; effect of Hoan khop on the hematological parameter of Experimental rats. **Method:** the acute toxicity study was under Lichfield – Wilcoxon. The effect of Hoan khop on the hematological parameter of experimental rats: Hoan khop at dose 2.8g/kg/day (equivalent to the clinical dose) và 8.4g/kg/day was experimented in 8 weeks by oral route; indicators of hematological index of the rats. **Result:** the most condensed drinkable dose (50g/kg/) showed no cute toxicity, consequently, the lethal dose 50% (LD<sub>50</sub>) was undetermined. Hoan khop in 4 weeks anh 8 weeks no effect on the body weight anh the hematological index of rats. **Conclusion:** Hoan khop did not have acute toxicity and did not have effect on the hematological parameter of experimental rats.

**Keywords:** Hoan khop drug, acute toxicity, hematological parameter.

\* Ngày nhận bài: 25/4/2021

\* Ngày phản biện: 28/5/2021

\* Ngày phê duyệt đăng bài: 15/6/2021

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Y học cổ truyền đóng vai trò quan trọng trong chăm sóc và bảo vệ sức khỏe con người. Nhiều cây thuốc, bài thuốc đã mang lại hiệu quả cao trong điều trị nhưng chưa được đánh giá đầy đủ về độc tính và tác dụng phụ của chúng. Tổ chức Y tế Thế giới đưa ra khuyến cáo, cần đi sâu nghiên cứu về tác dụng và độc tính của các thuốc y học cổ truyền [1]. Hoàn Khớp là một thuốc thảo dược do Viện Y học cổ truyền Quân đội (YHCTQĐ), nghiên cứu và bào chế dựa trên lý luận y học cổ truyền và kinh nghiệm điều trị thực tiễn. Thành phần bao gồm các vị thuốc như: Hy thiêm, Dây đau xương, Thương nhĩ tử, Cầu tích, Ngũ gia bì..., thuốc có tác dụng khu phong, trừ thấp, làm mạnh gân cốt, điều trị viêm khớp cấp tính, viêm khớp mạn tính đợt tiến triển, chữa các chứng chân tay nhức mỏi, khớp sưng nóng, đỏ đau. Mỗi vị thuốc trong thành phần của thuốc Hoàn khớp đều đã được nghiên cứu đầy đủ về tính an toàn và tác dụng điều trị của chúng. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đầy đủ tiến hành đánh giá tính an toàn của thuốc Hoàn khớp. Chính vì vậy, để có cơ sở khoa học trước khi tiến hành nghiên cứu và đánh giá hiệu quả của thuốc Hoàn khớp

trên lâm sàng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu sau:

1. Xác định độc tính cấp của thuốc Hoàn khớp trên chuột thực nghiệm

2. Đánh giá ảnh hưởng của thuốc Hoàn khớp lên một số chỉ số huyết học trên chuột thực nghiệm

## II. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Chất liệu nghiên cứu

- Thuốc Hoàn khớp được bào chế dưới dạng viên hoàn cứng, đóng gói 10g/gói x 20 gói/hộp; sản xuất tại Trung tâm nghiên cứu ứng dụng sản xuất thuốc Đông y/Viện YHCTQĐ

- Công thức cho 10g (1 gói) thuốc Hoàn khớp:

Hy thiêm (*Herba Siegesbeckiae*) 0,52g, Dây đau xương *Caulis Tinosporae sinensis* 0,47g, Tang chi *Ramulus Mori albae*, 0,49g, Thương nhĩ tử *Fuctus Xanthii strumarii* 0,49g, Ngũ gia bì *Cortex Schefflerae heptaphyllae* 0,93g, Vương tôn đằng *Radix et Caulis Gneti* 0,91g, Ngải cứu *Herba Artemisiae vulgaris* 0,49g, Bạc hà *Herba Menthae* 0,52g, Bồ công anh *Herba Lactucae indicae* 0,50g, Thạch cao *Gypsum fibrosum* 0,64g, Cầu tích *Rhizoma Cibotii Culi* 0,68g, Ngưu tất *Radix Achyranthis*

*bidentatae* 0,26g, Tá dược vừa đủ  
*Excipients q.s* 10g.

Trang thiết bị: Máy xét nghiệm huyết học tự động Swelab Alfa AutoSampler (Thụy Điển), Cân điện tử JWL Weighing Scale (Trung Quốc).

Thời gian nghiên cứu: 2017 - 2018

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Nghiên cứu thực nghiệm viện Y học Cổ truyền Quân đội.

## **2.2. Đối tượng nghiên cứu**

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, 8-10 tuần tuổi, khỏe mạnh không phân biệt giống, trọng lượng  $20 \pm 2$ g, dùng trong đánh giá độc tính cấp. Do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp

Chuột cống trắng chủng Wistar, 8-10 tuần tuổi, khỏe mạnh không phân biệt giống, trọng lượng  $180 \pm 20$ g, dùng để nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc Hoàn khớp lên một số chỉ số huyết học của chuột. Do Ban chăn nuôi – Học viện Quân y cung cấp.

Chuột được nuôi tại Khoa Nghiên cứu thực nghiệm/Viện YHCTQĐ 5 ngày trước khi tiến hành thử nghiệm, trong điều kiện phòng thí nghiệm, ăn bằng thức ăn chuẩn, uống nước tự do, chuột đực và chuột cái được nhốt riêng.

## **2.3. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Đánh giá độc tính cấp trên**

### **chuột nhắt trắng**

Xác định LD<sub>50</sub> của thuốc Hoàn khớp trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon và hướng dẫn của Bộ Y tế [2],[3]. Chuột nhắt trắng, sau khi được đánh dấu để nhận dạng từng chuột, sẽ chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con. Trước khi uống thuốc, chuột được nhịn ăn 12h vẫn uống nước đầy đủ.

Thuốc Hoàn khớp được nghiên cứu pha với nước để được các dung dịch lần lượt với các tỷ lệ là: 0,1g/ml, 0,2g/ml, 0,3g/ml, 0,4g/ml, 0,5g/ml (thể tích đặc nhất có thể pha được). Các dung dịch thuốc đã pha được dùng cho chuột ở các mức liều quy đổi trên thực nghiệm lần lượt là: 10g, 20g, 30g, 40g, 50g/kg/24h.

Cho chuột uống thuốc bằng kim hơi cong có đầu tù với độ dài đưa vào đến dạ dày chuột. Chuột được uống thuốc một liều duy nhất, từ liều cao nhất không gây chết, tới liều thấp nhất gây chết 100% chuột, theo từng lô đã quy định. Thể tích dung dịch cho chuột uống 1 lần là 1ml/100g chuột. Chuột được quan sát riêng lẻ sau khi dùng thuốc ít nhất một lần trong 30 phút đầu tiên, định kỳ trong 24 giờ đầu, đặc biệt chú ý trong 4 giờ đầu tiên và hàng ngày. Theo dõi số chuột chết trong 72h

đầu, và tình trạng chung của chuột trong 7 ngày sau khi uống thuốc về sự ăn uống, hoạt động thần kinh, đi lại, leo trèo, bài tiết,... Nếu chuột chết, mổ chuột để đánh giá đại thể các tổn thương của các cơ quan, nếu cần thiết có thể làm xét nghiệm vi thể một số phủ tạng. Tính giá trị LD<sub>50</sub> của thuốc Hoàn khớp theo quy định của phương pháp [4].

### 2.2.2. Đánh giá ảnh hưởng của thuốc Hoàn khớp lên một số chỉ số huyết học trên chuột cống trắng [5],[6],[7]

Chuột cống trắng được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con, được đánh số thứ tự theo quy định tiến hành thực nghiệm.

Lô đối chứng: uống nước cất 1ml/100g thể trọng/ngày.

Lô trị 1: uống Hoàn khớp liều 2,8g/kg/ngày (tương đương liều trên lâm sàng).

Lô trị 2: uống Hoàn khớp liều 8,4g/kg/ngày (gấp 3 lần lô thử 1).

Chuột cống trắng được thuốc thử (lô chứng uống nước cất) mỗi ngày một lần vào buổi sáng, uống hàng ngày, 7 ngày/tuần, trong thời gian 8 tuần liên tục.

\* Các chỉ tiêu huyết học theo dõi trong quá trình nghiên cứu là: số lượng hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

### 2.3. Xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được xử lý theo thuật toán thống kê y học sử dụng phần mềm SPSS 20.0, so sánh sự khác nhau về giá trị trung bình giữa 2 nhóm. Kết quả nghiên cứu có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của thuốc Hoàn khớp

**Bảng 1.** Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của Hoàn khớp theo đường uống

Lô chuột	Số lượng chuột (con)	Liều (g/kg thể trọng)	Tỷ lệ % chuột chết trong thời gian			Dấu hiệu bất thường khác
			24h	48h	72h	
Lô 1	10	10,0	0	0	0	-
Lô 2	10	20,0	0	0	0	-
Lô 3	10	30,0	0	0	0	-
Lô 4	10	40,0	0	0	0	-
Lô 5	10	50,0	0	0	0	-

**Nhận xét:** Sau khi chuột uống thuốc Hoàn khớp với liều tăng dần từ 10,0g/kg đến liều cao

nhất là 50,0g/kg, các nhóm chuột hoạt động bình thường, lông mượt, phản xạ mắt, mũi tốt. Không có

các biểu hiện như: co giật, nhảy múa, hoặc đi lại bất thường, không có biểu hiện nôn mửa, khó thở. Lượng thức ăn, nước uống tiêu thụ bình thường, phân khô, nước tiểu bình thường. Sau 72 giờ không con

chuột nào bị chết. Sau 07 ngày, chuột ở các lô thí nghiệm đều sống và biểu hiện sinh lý của chuột bình thường.

### 3.2. Ảnh hưởng của thuốc Hoàn khớp lên một số chỉ số huyết học

**Bảng 2.** Ảnh hưởng của Hoàn khớp đến số lượng hồng cầu trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/l)			p
	Lô chứng(1) n = 10	Lô trị 1(2) n = 10	Lô trị 2(3) n = 10	
Trước uống thuốc	7,25 ± 0,30	7,19 ± 0,40	7,33 ± 0,60	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	7,32 ± 0,43	7,33 ± 0,50	7,60 ± 0,40	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
Sau 8 tuần uống thuốc	7,20 ± 0,45	7,10 ± 0,50	7,07 ± 0,52	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc, số lượng hồng cầu ở cả lô trị 1 (uống Hoàn khớp liều 2,8g/kg thể trọng chuột/ngày) và lô trị 2 (uống Hoàn khớp liều

8,4g/kg thể trọng chuột/ngày) không có sự khác biệt trước và sau khi uống thuốc thử; và tương đương với lô chứng ở tất cả các thời điểm (p > 0,05).

**Bảng 3.** Ảnh hưởng của Hoàn khớp đến hàm lượng hemoglobin trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Hàm lượng hemoglobin (g/dl)			p
	Lô chứng(1) n = 10	Lô trị 1(2) n = 10	Lô trị 2(3) n = 10	
Trước uống thuốc	13,28 ± 0,38	12,88 ± 1,00	13,08 ± 0,63	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	13,29 ± 0,72	13,27 ± 0,74	13,36 ± 0,50	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
Sau 8 tuần uống thuốc	13,11 ± 0,90	12,64 ± 0,80	12,67 ± 0,90	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc Hoàn khớp, hàm lượng hemoglobin ở cả lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý

nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 4.** Ảnh hưởng của Hoàn khớp đến nồng độ hematocrit trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Hematocrit (%)			p
	Lô chứng(1) n = 10	Lô trị 1(2) n = 10	Lô trị 2(3) n = 10	
<b>Trước uống thuốc</b>	35,51 ± 1,00	34,25 ± 2,97	34,64 ± 1,61	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
<b>Sau 4 tuần uống thuốc</b>	35,00 ± 2,00	35,39 ± 2,37	35,11 ± 1,74	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
<b>Sau 8 tuần uống thuốc</b>	34,90 ± 2,32	33,27 ± 2,27	33,74 ± 2,24	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
<b>p (trước - sau)</b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc Hoàn khớp, hàm lượng hematocrit ở cả lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý

nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 5.** Ảnh hưởng của Hoàn khớp đến số lượng bạch cầu trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/l)			p
	Lô chứng(1) n = 10	Lô trị 1(2) n = 10	Lô trị 2(3) n = 10	
<b>Trước uống thuốc</b>	10,30 ± 2,19	10,47 ± 2,18	10,28 ± 2,21	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
<b>Sau 4 tuần uống thuốc</b>	11,80 ± 2,39	11,44 ± 1,07	10,31 ± 1,97	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
<b>Sau 8 tuần uống thuốc</b>	11,96 ± 2,64	10,33 ± 1,90	10,05 ± 2,33	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
<b>p (trước - sau)</b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc Hoàn khớp, số lượng bạch cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý

nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 6.** Ảnh hưởng của Hoàn khớp đến công thức bạch cầu trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Công thức bạch cầu (%)	Lô Chuột			p
		Lô chứng(1) n = 10	Lô trị 1(2) n = 10	Lô trị 2(3) n = 10	
Trước uống thuốc	Lympho	76,59 ± 4,62	77,72 ± 4,26	75,10 ± 8,18	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
	Trung tính	18,33 ± 4,20	16,84 ± 4,44	20,26 ± 5,73	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
Sau 4 tuần uống thuốc	Lympho	77,28 ± 3,90	79,47 ± 5,60	76,17 ± 2,80	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
	Trung tính	17,19 ± 3,53	17,74 ± 5,04	19,84 ± 5,72	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
Sau 8 tuần uống thuốc	Lympho	78,70 ± 5,68	81,61 ± 5,55	79,83 ± 5,34	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
	Trung tính	16,74 ± 3,07	16,07 ± 2,91	18,21 ± 3,04	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
<b>p (trước – sau)</b>		> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc Hoàn khớp, công thức bạch cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý

nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 7.** Ảnh hưởng của Hoàn khớp đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/l)			p
	Lô chứng(1) n = 10	Lô trị 1(2) n = 10	Lô trị 2(3) n = 10	
Trước uống thuốc	419,50 ± 29,34	434,70 ± 66,26	393,20 ± 55,45	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
Sau 4 tuần uống thuốc	412,10 ± 28,81	453,70 ± 81,80	420,70 ± 38,50	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
Sau 8 tuần uống thuốc	442,00 ± 36,63	458,40 ± 64,50	426,00 ± 58,25	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
<b>p (trước - sau)</b>		> 0,05	> 0,05	> 0,05

**Nhận xét:** sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc Hoàn khớp, số lượng tiêu cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

#### **IV. BÀN LUẬN**

##### **4.1. Về độc tính cấp**

Chuột nhắt trắng đã uống thuốc Hoàn khớp với liều cao nhất là 50g/kg (liều đặc nhất mà chuột có thể uống được trong điều kiện thí nghiệm) cao gấp 12,5 lần so với liều dự kiến trên lâm sàng. Tuy nhiên trong quá trình theo dõi không có chuột chết nên chưa xác định được liều LD<sub>50</sub> của thuốc Hoàn khớp trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon. Thử nghiệm độc tính cấp và xác định liều chết LD<sub>50</sub> nhằm đánh giá mức độ độc và tạo cơ sở chọn liều thử tác dụng cho các bước nghiên cứu tiếp theo là cần thiết đối với một chế phẩm thuốc. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chuột đã được uống Hoàn khớp với các mức liều 10g/kg, 20g/kg, 30g/kg, 40g/kg, 50g/kg, kết quả theo dõi cho thấy: Thuốc Hoàn khớp không gây bất kỳ dấu hiệu và triệu chứng nào về độc tính cấp và tử vong trên chuột nhắt trắng ở các mức liều đã uống. Chuột uống Hoàn khớp không có bất kỳ thay đổi nào về hành vi, phản xạ, chức năng sống (tuần hoàn, hô hấp, tiêu hóa) và các thông số quan sát khác trong toàn bộ thời gian thử nghiệm. Theo mô hình đánh

giá độc tính cấp của Litchfield – Wilcoxon, theo dõi chuột trong thời gian 7 ngày sau khi uống thuốc. Tuy nhiên khi tiến hành thử nghiệm, sau 7 ngày chúng tôi không quan sát được bất kỳ biểu hiện ngộ độc nào, nên đã tiếp tục theo dõi chuột trong 7 ngày tiếp theo, và thấy chuột cũng không có biểu hiện bất thường nào [3],[4]. Điều này cho thấy rằng LD<sub>50</sub> bằng đường uống của thuốc Hoàn khớp cao hơn so với liều 50g/kg được sử dụng trong nghiên cứu.

##### **4.2. Ảnh hưởng của thuốc Hoàn khớp tới một số chỉ số huyết học**

Các chỉ số về huyết học và sinh hóa lâm sàng là những chỉ tiêu theo dõi quan trọng trong nghiên cứu đánh giá độc tính bán trường diễn [3],[6],[7]. Phân tích thông số máu thích hợp để đánh giá nguy cơ nhiễm độc vì hệ thống huyết học có giá trị tiên lượng cao hơn về độc tính [8],[9]. Khi số lượng các tế bào máu ngoại vi suy giảm điều đó phản ánh các tế bào gốc tạo máu bị giảm hoặc mất khả năng tăng sinh và biệt hóa thành các tế bào tiền thân, tế bào trưởng thành của các dòng tế bào máu nguồn gốc tủy. Vì vậy, có thể thông qua sự thay đổi các thành phần trong máu, số lượng, chất lượng tế bào máu ngoại vi để đánh giá sự nhiễm độc tủy xương. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá ảnh hưởng của thuốc Hoàn khớp lên cơ quan tạo máu thông qua sự thay đổi các chỉ tiêu huyết học bao gồm: số lượng tế bào hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu; hàm



lượng hemoglobin, hematocrit, và công thức bạch cầu. Kết quả nghiên cứu cho thấy các chỉ tiêu huyết học của chuột cống trắng được uống thuốc Hoàn khớp liên tục sau 4 tuần, 8 tuần với liều 2,8g/kg/ngày (liều tương đương với liều trên lâm sàng) và 8,4g/kg/ngày đều trong giới hạn bình thường và không có sự khác biệt so với lô chứng cùng thời điểm và so với trước uống thuốc. Như vậy với liều sử dụng trên thực nghiệm thuốc Hoàn khớp không làm biến đổi các chỉ tiêu xét nghiệm huyết học của chuột cống trắng. Kết quả này bước đầu cho thấy thuốc Hoàn khớp không gây độc trên cơ quan tạo máu.

## V. KẾT LUẬN

Với những kết quả nghiên cứu thu được chúng tôi rút ra kết luận như sau:

- Chưa xác định được liều gây chết LD<sub>50</sub> của thuốc Hoàn khớp bằng đường uống theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon.

- Thuốc Hoàn khớp với liều 2,8g/kg và 8,4g/kg sau 4 và 8 tuần uống thuốc liên tục không gây ảnh hưởng tới các chỉ số huyết học của chuột thực nghiệm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

**1. World Health Organization (2008).** “Guidelines on Safety Monitoring of Herbal Medicines”, *Pharmacovigilance Systems*, Geneva, Switzerland, pp. 105-114.

**2. Đỗ Trung Đàm (2014).** *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*, NXB Y học, Hà Nội.

**3. Cục khoa học và đào tạo - Bộ Y tế (2015),** “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu”. *Quyết định 141/QĐ-K2ĐT ngày 27 tháng 10 năm 2015.*

**4. OECD (2002).** Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals (423), *OECD Publishing*, Paris.

**5. Viện Dược liệu (2006).** *Phương pháp nghiên cứu tác dụng của thuốc từ thảo dược*, NXB Khoa học, Hà Nội.

**6. OECD (2008),** Repeated Dose 28 Days Oral Toxicity Study in Rodents, Guidelines for the testing of chemicals (407), *OECD Publishing*, Paris.

**7. 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.

**8. York M.J (2017).** A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development. *Clinical Pathology*, pp. 325–374.

**9. Al-Afifi NA, Alabsi AM, Bakri MM, Ramanathan A (2018).** Acute and sub-acute oral toxicity of *Dracaena cinnabari* resin methanol extract in rats. *BMC Complement Altern Med.*