

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP, ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG AN DẠ TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Vũ Đức Lợi, Trần Quang Minh, Hà Quý Anh

Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam

Tóm tắt

Mục tiêu: đánh giá độc tính cấp trên chuột nhắt trắng và độc tính bán trường diễn của viên nang An Dạ. **Phương pháp tiến hành:** Nghiên cứu độc tính cấp trên chuột nhắt trắng theo đường uống bằng phương pháp Litchfield – Wilcoxon. Đánh giá độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng theo đường uống theo hướng dẫn của WHO và Bộ Y tế. **Kết quả:** Không xác định được độc tính cấp và LD₅₀ trên chuột nhắt trắng ở liều 3093 mg/kg gấp 58,5 lần liều dùng dự kiến trên người; Sau 12 tuần dùng thuốc, tình trạng chung các chỉ số huyết học, sinh hoá và mô học gan, thận của chuột giữa lô chứng và 2 lô trị không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), chỉ số AST, ALT tăng sau 12 tuần của lô chứng so với và giữa 2 lô trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$), giá trị ALT ở 2 lô dùng mẫu thử tăng cao hơn giới hạn trên mức bình thường ở chuột cống trắng. **Kết luận:** viên nang An Dạ không gây độc tính cấp và không xác định được LD₅₀; Trên độc tính bán trường diễn viên nang An Dạ an toàn ở cả 2 mức liều 264 mg/kg/ngày và 792 mg/kg/ngày sử dụng trong 12 tuần nghiên cứu. Sau 12 tuần, làm tăng giá trị AST, ALT trên chuột cống trắng, giá trị ALT tăng cao hơn giới hạn trên của mức bình thường ở chuột cống trắng.

Từ khóa: Viên nang An Dạ, độc tính cấp, độc tính bán trường diễn.

EVALUATION OF ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITY OF AN DA CAPSULES IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Abstract

Objective: The research aims to evaluate the acute toxicity on white mice and the sub-chronic toxicity of An Da capsules. **Method:** To study the acute toxicity on white mice by oral route using the Litchfield - Wilcoxon method. To evaluate the sub-chronic toxicity on white mice by oral route according to the guidelines of WHO and the Ministry of Health. Results: Acute toxicity and LD₅₀ in white mice were not determined at a dose of 3093 mg/kg, 58.5 times higher than the expected dose for human; After 12 weeks of taking drug, there were not statistically significant different of the white rat's general health condition, hematological and biochemical indicators, histological indicators of liver and kidneys between the control group and 2 treatment groups ($p > 0.05$). The increase in the AST and ALT level was statistically significant different in control group and 2 treatment groups and there were

* Ngày nhận bài: 30/07/2024

* Ngày phản biện: 19/08/2024

* Ngày phê duyệt đăng bài: 24/08/2024

also statistically significant different between 2 treatment groups ($p < 0.01$). The ALT level in 2 treatment groups was higher than normal range. Conclusion: An Da capsules didn't cause acute toxicity and LD50 couldn't be determined; In sub-chronic toxicity experiment, An Da capsules are safe at both dose of 264 mg/kg/day and 792 mg/kg/day with duration of 12 weeks of research. After 12 weeks of experiment, AST and ALT level was increased in white rats, the ALT level was higher than normal range in white rats.

Keywords: An Da capsules, acute toxicity, subchronic toxicity.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm loét dạ dày – tá tràng là bệnh lý đường tiêu hoá với nguyên nhân là sự mất cân bằng giữa yếu tố bảo vệ tại chỗ và yếu tố gây loét ở niêm mạc dạ dày [1]. Theo nghiên cứu năm 2021 có khoảng 8,4% dân số thế giới mắc bệnh [2]. Loét dạ dày- tá tràng nếu không điều trị kịp thời sẽ gây ra nhiều biến chứng nặng nề như xuất huyết tiêu hoá, ung thư.... ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [3]. Cỏ Rươi Lá Bắc đã được sử dụng rộng rãi trong dân gian và trên thế giới cho kết quả cải thiện tốt các triệu chứng loét dạ dày – tá tràng trên lâm sàng [4]. Với cao chiết Cỏ Rươi Lá Bắc đã được đánh giá độc tính cấp, độc tính bán trường diễn, kết quả cho thấy cao chiết này an toàn khi sử dụng. Viên nang An Dạ với thành phần chính là cao chiết Cỏ Rươi Lá Bắc, để có thêm cơ sở khoa học trước khi đưa vào đánh giá tác dụng cũng như sử dụng trên người bệnh, đề tài tiến hành đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nang An Dạ trên động vật thực nghiệm.

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

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Viên nang An Dạ (550mg/viên) gồm: 400mg Cao khô Cỏ Rươi Lá Bắc (*Murdannia bracteata*), tá dược (tinh bột, magnesi stearat, talc, aerosil): vừa đủ 550mg một viên (sản phẩm của đề tài mã số ĐTĐL.CN-27/21 do Trường Đại học Y Dược, ĐHQGHN bào chế và cung cấp. Liều dùng trên người dự kiến: 6-9 viên/ ngày.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Độc tính cấp

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng $20 \pm 2g$ do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung Ương cung cấp.

2.2.2. Độc tính bán trường diễn

Chuột cống trắng chủng Wistar, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng $200 \pm 20g$ được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội, Học viện YDHCT Việt Nam.

2.2.3. Trang thiết bị, hóa chất 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 Gm (bH (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 hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính cấp của viên nang An Dạ trên chuột nhắt trắng theo đường uống bằng phương pháp Litchfield – Wilcoxon và theo hướng dẫn của Bộ Y tế [5]. Chia chuột thí nghiệm thành 3 lô, mỗi lô 10 con, nhịn ăn qua đêm. Cho chuột uống Viên nang An Dạ 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 bất 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 mô để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị để xác định LD₅₀ của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống Viên nang cứng An Dạ.

2.3.2. Độc tính bán trường diễn

Đánh giá độc tính bán trường diễn của viên nang An Dạ trên chuột cống trắng theo đường uống theo hướng dẫn của WHO [6], [7]. Chuột được chia 3 lô, mỗi lô 10 con. Lô chứng: uống nước cất 1 mL/100 g/ngày. Lô trị 1: Uống mẫu thử viên nang An Dạ liều 264 mg bột được liệu/kg/ngày (tương đương liều điều trị dự kiến trên người, hệ số ngoại suy trên chuột cống là 6), uống 1 mL/100 g/ngày. Lô trị 2: Uống mẫu thử viên nang An Dạ liều 792 mg bột được liệu/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương liều điều trị dự kiến trên người), uống 1 mL/100 g/ngày. Chuột được uống nước và mẫu thử liên tục trong 12 tuần, 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 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. 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 enzyme 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 mẫu thử, sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống mẫu thử.

- Mô bệnh học: Sau 12 tuần uống mẫu thử, 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.

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 22.0, sử dụng test thống kê thích hợp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp trên chuột nhắt trắng

Kết quả được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của Viên nang cứng An Dạ

Lô chuột	n	Liều (ml dung dịch đậm đặc/kg)	Liều (Viên/kg)	Liều (mg bột được liệu/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	45	33,75	1856	0	Không
Lô 2	10	60	45,0	2475	0	Không
Lô 3	10	75	56,25	3093	0	Không

Kết quả bảng 1 cho thấy: Tất cả các chuột đã thử nghiệm ở các liều khác nhau, thậm chí lô chuột uống tới liều tối đa chuột có thể dung nạp được là 3093mg bột được liệu/kg/ngày, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào khi theo dõi liên tục trong 7 ngày sau khi uống mẫu thử. Không xác định được LD₅₀ của mẫu thử.

3.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng

3.2.1. Tình trạng chung

Trong suốt thời gian thí nghiệm, chuột ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần, trọng lượng chuột ở lô chứng sinh học, lô trị 1 và lô trị 2 đều tăng có ý nghĩa

thống kê so với trước khi uống mẫu thử ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trọng lượng chuột giữa các lô dùng mẫu thử với lô chứng sinh học tại tất cả các thời điểm nghiên cứu ($p > 0,05$).

3.2.2. Ảnh hưởng của Viên nang An Dạ đến chức năng 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 ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều 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 ở các mốc thời gian sau 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần ($p > 0,05$).

3.2.3. Ảnh hưởng của Viên nang An Dạ đến mức độ hủy hoại tế bào gan

Bảng 2. Ảnh hưởng của Viên nang An Dạ hoạt độ AST, ALT

Chỉ số	Thời gian	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p (so với chứng)
Hoạt độ AST (UI/L)	Trước uống	80,2 ± 6,2	86,5 ± 10,3	84,6±12,3	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	77,7 ± 9,4	84,1 ± 8,2	82,0 ± 13,0	> 0,05
	p (test t-s)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	80,3 ± 12,5	81,6 ± 14,2	90,8±18,8	> 0,05
	p (test t-s)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 12 tuần	79,3 ± 4,3	147,2±36,0	119,8±13,4	< 0,001
	p (test t-s)	> 0,05	< 0,001	< 0,001	
Hoạt độ ALT (UI/L)	Trước uống	35,0 ± 7,1	34,6 ± 4,4	39,0 ± 5,0	> 0,05
	Sau uống 4 tuần	30,4 ± 5,8	40,0 ± 13,4	34,5 ± 8,2	> 0,05
	p (test t-s)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 8 tuần	36,3 ± 7,3	32,2 ± 9,1	35,6 ± 6,4	> 0,05
	p (test t-s)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Sau uống 12 tuần	32,7 ± 5,3	48,3 ± 7,0	47,4 ± 5,0	< 0,01
	p (test t-s)	> 0,05	< 0,001	< 0,001	

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần, hoạt độ AST, ALT 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 mẫu thử ($p > 0,05$). Sau 12 tuần, hoạt độ AST, ALT ở lô trị 1 và lô trị 2 tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi

uống mẫu thử ($p < 0,001$ và $p < 0,01$), giá trị trung bình ALT ở 2 lô dùng mẫu thử tăng cao hơn giới hạn trên mức bình thường ở chuột cống trắng, (giá trị ALT bình thường ở chuột cống dao động từ 10 đến 40 IU/L [8], [9]).

3.2.4. Ảnh hưởng của Viên nang An Dạ đến chức năng gan

Bảng 3. Ảnh hưởng của Viên nang An Dạ đến chức năng gan trên chuột cống trắng

Chỉ số	Thời gian	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p (so với chứng)
Nồng độ bilirubin toàn phần (mmol/L)	Trước uống	$9,1 \pm 0,7$	$8,5 \pm 0,8$	$8,8 \pm 1,4$	$> 0,05$
	Sau uống 4 tuần	$9,2 \pm 0,6$	$9,3 \pm 0,8$	$9,1 \pm 0,8$	$> 0,05$
	p (test t-s)	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
	Sau uống 8 tuần	$8,9 \pm 0,3$	$8,3 \pm 0,8$	$8,4 \pm 0,6$	$> 0,05$
	p (test t-s)	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
	Sau uống 12 tuần	$9,2 \pm 0,6$	$8,8 \pm 0,6$	$9,3 \pm 0,6$	$> 0,05$
	p (test t-s)	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
Nồng độ albumin (g/dL)	Trước uống	$3,5 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,2$	$> 0,05$
	Sau uống 4 tuần	$3,4 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,2$	$> 0,05$
	p (test t-s)	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
	Sau uống 8 tuần	$3,4 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,4$	$> 0,05$
	p (test t-s)	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
	Sau uống 12 tuần	$3,5 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,3$	$> 0,05$
	p (test t-s)	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
Nồng độ cholesterol toàn phần (mg/dL)	Trước uống	$52,9 \pm 11,0$	$55,0 \pm 9,1$	$52,1 \pm 8,1$	$> 0,05$
	Sau uống 4 tuần	$59,8 \pm 9,1$	$58,1 \pm 9,1$	$56,3 \pm 11,2$	$> 0,05$
	p (test t-s)	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
	Sau uống 8 tuần	$53,1 \pm 4,1$	$53,8 \pm 10,5$	$48,6 \pm 10,2$	$> 0,05$
	p (test t-s)	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
	Sau uống 12 tuần	$55,3 \pm 7,8$	$59,8 \pm 7,0$	$56,8 \pm 6,2$	$> 0,05$
	p (test t-s)	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	

Nhận xét: Nồng độ bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều 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 ($p > 0,05$).

3.2.5. Ảnh hưởng của Viên nang An Dạ đến chức năng thận

Bảng 4. Ảnh hưởng của Viên nang An Dạ đến nồng độ creatinin trên chuột cống trắng

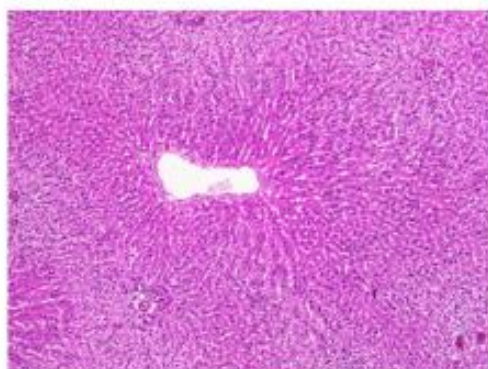
Thời gian	Nồng độ creatinin (mg/dL) ($\bar{X} \pm SD$)			p (so với chứng)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống	77,7 $\pm$ 6,1	79,1 $\pm$ 4,5	76,1 $\pm$ 5,1	> 0,05
Sau uống 4 tuần	73,7 $\pm$ 7,1	76,0 $\pm$ 7,5	80,6 $\pm$ 9,0	> 0,05
p (test t-s)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 8 tuần	74,9 $\pm$ 6,7	75,1 $\pm$ 4,8	78,7 $\pm$ 6,0	> 0,05
p (test t-s)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau uống 12 tuần	73,2 $\pm$ 5,6	74,6 $\pm$ 6,1	78,5 $\pm$ 8,4	> 0,05
p (test t-s)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Nồng độ creatinin trong máu chuột ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều 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 ($p > 0,05$).

3.2.6. Ảnh hưởng của Viên nang An Dạ đến mô bệnh học chuột cống trắng

- Hình thái vi thể gan:

GPB 06_Gan; 100X

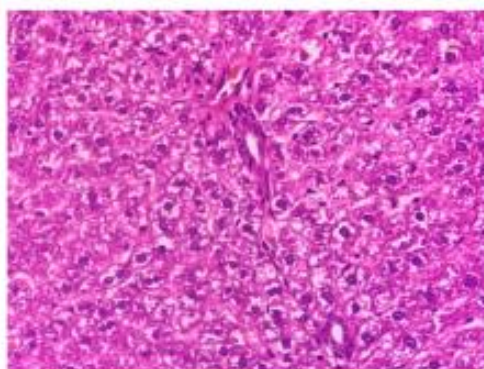


* Đại thể:

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 các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của chuột cống.

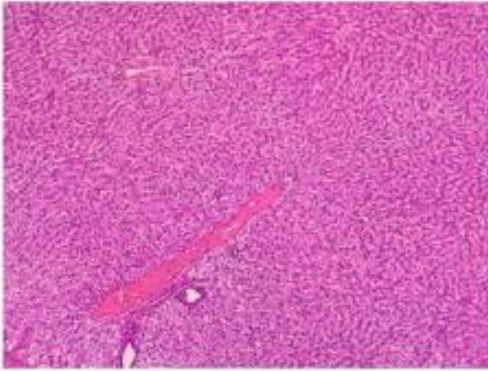
* Vi thể:

GPB 06_Gan; 400X

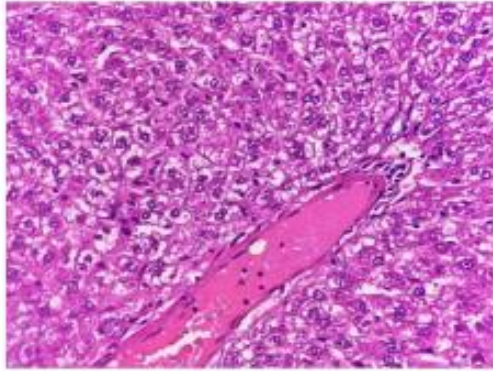


Hình 1. Hình thái vi thể gan chuột lô chứng

GPB 83_Gan; 100X

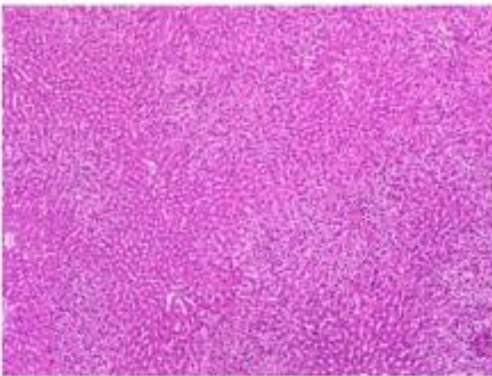


GPB 83_Gan; 400X

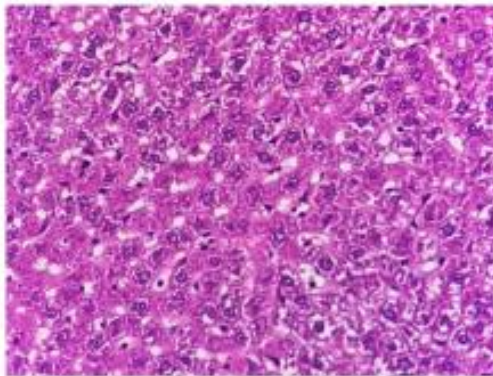


Hình 2. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 1 sau 12 tuần uống mẫu thử

GPB 68_Gan; 100X



GPB 68_Gan; 400X



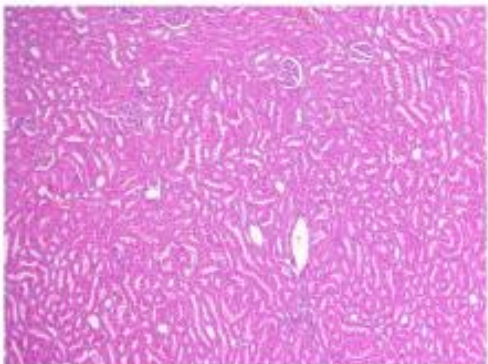
Hình 3. Hình thái vi thể gan chuột lô trị 2 sau 12 tuần uống mẫu thử

Nhận xét: Chưa thấy sự khác biệt về hình thái vi thể gan ở lô trị

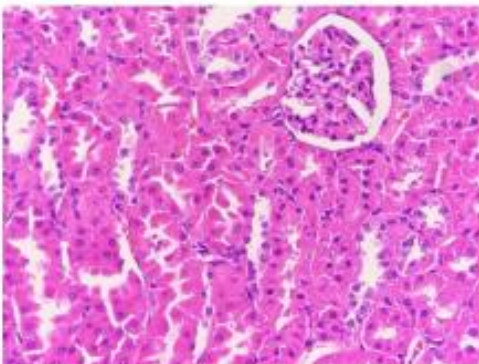
1, lô trị 2 so với lô chứng.

- Hình thái vi thể thận:

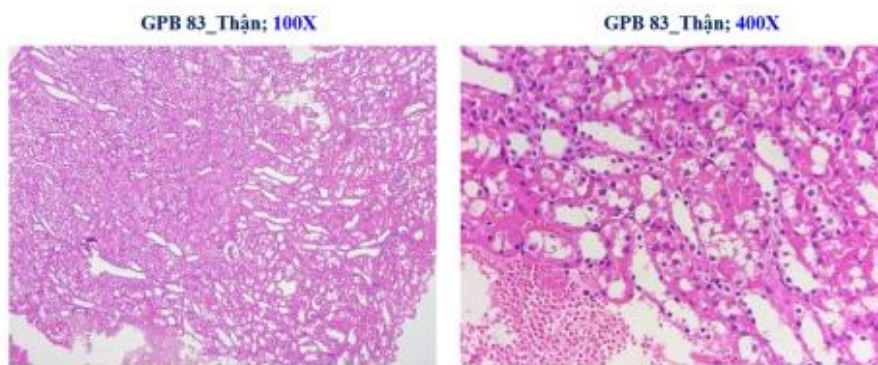
GPB 06_Thận; 100X



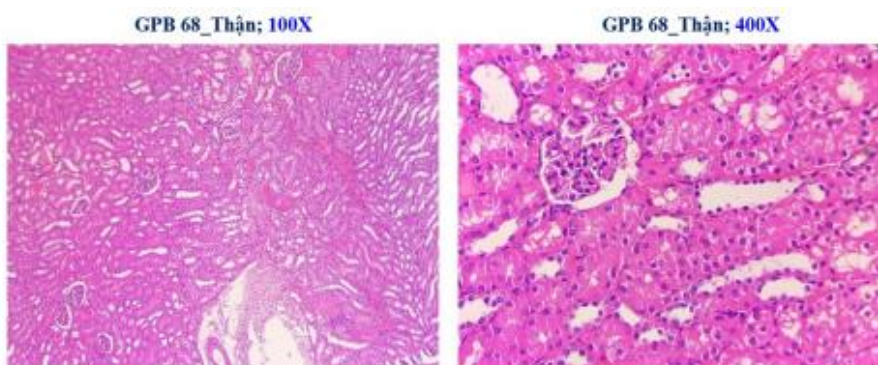
GPB 06_Thận; 400X



Hình 4. Hình thái vi thể thận chuột lô chứng



Hình 5. Hình thái vi thể thận chuột lô trị 1 sau 12 tuần uống mẫu thử



Hình 6. Hình thái vi thể thận chuột lô trị 2 sau 12 tuần uống mẫu thử

Nhận xét: Chưa thấy sự khác biệt về hình thái vi thể thận ở lô trị 1, lô trị 2 so với lô chứng.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Độc tính cấp của viên nang An Dá

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy cho chuột nhắt trắng uống Viên nang An Dá ở liều 56,25 viên /kg tương đương 3093 mg bột dược liệu/kg, gấp 58,5 lần liều dùng dự kiến trên người liên tục trong 07 ngày, ở tất cả các lô thí nghiệm đều không có chuột chết, các biểu hiện sinh lý bình thường. Không xác định được LD₅₀ chứng tỏ thuốc an toàn theo đường uống.

4.2. Độc tính bán trường diễn

Kết quả nghiên cứu độc tính bảo trường diễn của Viên nang An

Dá cho thấy trong suốt thời gian thí nghiệm, chuột ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô, trọng lượng chuột đều tăng và không có sự khác biệt về trọng lượng chuột giữa các lô dùng mẫu thử với lô chứng sinh học ($p > 0,05$). Các chỉ số huyết học, sinh hoá và mô học gan, thận của chuột giữa lô chứng và 2 lô dùng thuốc không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sau 12 tuần, hoạt độ AST, ALT ở lô trị 1 và lô trị 2 tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống mẫu thử ($p < 0,001$ và $p < 0,01$), giá trị trung bình ALT ở 2 lô dùng mẫu thử tăng cao hơn giới hạn trên mức bình thường ở chuột cống trắng, (giá trị

ALT bình thường ở chuột cống dao động từ 10 đến 40 IU/L [8]). Như vậy, sau 12 tuần dùng Viên nang An Dạ với 2 mức liều 264 mg bột dược liệu/kg/ngày (tương đương liều điều trị dự kiến trên người) và 792 mg bột dược liệu/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương liều điều trị dự kiến trên người) không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng.

V. KẾT LUẬN

- Không xác định được độc tính cấp và liều gây chết 50% số động vật thí nghiệm (LD₅₀) của viên nang An Dạ ở liều cao nhất có thể 56,25 viên /kg tương đương 3093 mg bột dược liệu/kg (gấp 58,5 lần liều dùng dự kiến trên người)

- Sau 12 tuần dùng Viên nang An Dạ với 2 mức liều 264 mg bột dược liệu/kg/ngày (tương đương liều điều trị dự kiến trên người) và 792 mg bột dược liệu/kg/ngày (gấp 3 lần liều tương đương liều điều trị dự kiến trên người) không gây độc tính bán trường diễn, sau 12 tuần làm tăng chỉ số AST, ALT trên chuột cống trắng có ý nghĩa thống kê, giá trị trung bình ALT ở 2 lô dùng mẫu thử tăng cao hơn giới hạn trên của mức bình thường ở chuột cống trắng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đoàn Văn Phan (2013), *Dược lý học*, NXB Y học, p. 350.
2. Salari N, Darvishi N, Shohaimi S (2021), “The global prevalence of peptic ulcer in the world: A

systematic review and meta-analysis.” *Indian J Surg*.

3. Hà Thị Mai Hương và cộng sự (2022), “Chất lượng cuộc sống của người bệnh loét dạ dày- tá tràng tại bệnh viện đa khoa tỉnh Vĩnh Phúc năm 2021,” *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, số 156 (8), p. 310

4. Wang YC, Huang TL (2005), “Screening of anti-Helicobacter pylori herbs deriving from Taiwanese folk medicinal plants,” *FEMS Immunol Med Microbiol* . 1;43(2): pp. 295-300.

5. Bộ Y Tế (2015), “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu”. *Số 141/QĐ-K2ĐT*, 27/10/2015

6. Gerhard Vogel (2016), *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*

7. W. H. Organization (2013), *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization., Springer.

8. Kazi Md. Mahmudul Hasan, Nasrin Tamanna, Md. Anwarul Haque (2018), “Biochemical and histopathological profiling of Wistar rat treated with Brassica napus as a supplementary feed”, *Food Science and Human Wellness*. Volume 7, 77-82

9. P.E. Sharp, M.C. La Regina, M.A. Suckow (1998), *The Laboratory Rat*, CRC Press.