

NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG CỦA MỠ SINH CƠ PLUS ĐỐI VỚI CHỨC NĂNG, HÌNH THÁI GAN THẬN VÀ HÌNH THÁI TRỰC TRÀNG TRÊN CHUỘT CÔNG TRẮNG THỰC NGHIỆM

Phạm Thị Phụng, Nguyễn Văn Cường
Nguyễn Trung Quân, Nguyễn Xuân Huân.

Viện Y học cổ truyền Quân đội

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá ảnh hưởng của Mỡ sinh cơ plus đến chức năng, hình thái gan thận và hình thái trực tràng trên động vật thực nghiệm. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến hành trên chuột cống trắng chủng Wistar trong thời gian 6 tuần theo đường thụt trực tràng. Các thông số đánh giá trên thực nghiệm: AST, ALT, Creatinin, mô bệnh học gan, thận, trực tràng. **Kết quả:** Mỡ sinh cơ Plus liều 0,5g/kg/ngày và 1g/kg/ngày không làm ảnh hưởng đến chức năng, hình thái gan thận và hình thái trực tràng chuột cống trắng.

Từ khóa: Mỡ sinh cơ plus, chức năng hình thái gan thận, hình thái trực tràng.

RESEARCH ON THE EFFECT OF MO SINH CO PLUS ON THE FUNCTION, AND MORPHOLOGY OF LIVER, KIDNEY AND RECTUM IN EXPERIMENTAL WHITE RATS

Abstract

Objectives: To evaluate the effect of Mo sinh co plus in addition to the function, morphology of liver, kidney and rectal morphology on experiment. **Methods:** Study the progress in white rat strain Wistar for 6 weeks by rectal enema. The actual evaluation parameters: AST, ALT, Creatinine, histology of liver, kidney, rectum. **Results:** Mo sinh co plus stated that 0.5g/kg/day and 1g/kg/day did not affect the function, liver and kidney morphology and rectal morphology in rats.

Keywords: Mo sinh co Plus, morphological function of liver and kidney, rectal morphology.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý hậu môn trực tràng là một trong những bệnh lý thường gặp hiện nay có tỷ lệ cao, mỗi năm trên thế giới có trên trăm nghìn người mắc bệnh [1]. Bên cạnh các phương pháp phẫu thuật hiện đại thì việc sử dụng các thuốc điều trị có nguồn gốc thảo dược là phương

pháp hiệu quả được hướng tới. Y học cổ truyền (YHCT), có nhiều kinh nghiệm, nhiều bài thuốc, vị thuốc có tác dụng điều trị vết thương, vết loét và bệnh lý hậu môn trực tràng có thể ứng dụng vào thực tiễn để điều trị cho bộ đội và nhân dân. Với phương châm kế thừa những kinh nghiệm quý của YHCT

* Ngày nhận bài: 22/07/2024

* Ngày phản biện: 02/08/2024

* Ngày phê duyệt đăng bài: 24/08/2024

phương Đông, tăng cường sử dụng thuốc Nam để chủ động nguồn dược liệu sản xuất thuốc, Viện Y học cổ truyền Quân đội đã tiến hành nghiên cứu sản xuất thuốc Mỡ Sinh cơ áp dụng điều trị bệnh trĩ, rò hậu môn, nứt kẽ hậu môn trên lâm sàng từ nhiều năm nay. Tuy nhiên, do những vấn đề liên quan đến quy định về thuốc nên cần thiết phải nghiên cứu thay thế vị thuốc và gia thêm thành phần để tăng hiệu quả điều trị.

Với mong muốn thay thế, bổ sung nâng cấp sản phẩm có tác dụng điều trị mở rộng hơn nhằm cung cấp cho các bác sĩ lâm sàng, đặc biệt là ở các tuyến quân y có thêm sự lựa chọn trong điều trị, chúng tôi đã tiến hành đề tài “Nghiên cứu bào chế, đánh giá độc tính và một số tác dụng dược lý của Mỡ sinh cơ Plus trên thực nghiệm”. Để có cơ sở khoa học về độ an toàn của thuốc, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Đánh giá ảnh hưởng của chế phẩm Mỡ sinh cơ Plus đến chức năng, hình thái gan thận và hình thái trực tràng trên chuột cống trắng.

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

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Thuốc nghiên cứu Mỡ sinh cơ Plus ở dạng mỡ đóng tuýp 20 gam do Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng sản xuất thuốc đông y - Viện YHCT Quân đội sản xuất. Tất cả các dược

liệu đều đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V [2], kiểm nghiệm Mỡ sinh cơ Plus đạt tiêu chuẩn cơ sở.

Thành phần dược liệu bào chế cho 1 tuýp 20g Mỡ sinh cơ Plus gồm:

Nghệ tươi (*Curcuma longa*), Đương quy (*Radix Angelicae sinensis*), Bạch chỉ (*Radix Angelica dahuricae*), Cốt toái bổ (*Rhizoma Drynariae*), Nguru tât (*Radix Achyranthis bidentatae*), Sinh địa (*Radix Rehmanniae glutinosae*), Khương hoạt (*Rhizoma et Radix Notopterygii*), Thương truật (*Rhizoma Atractylodis*), Đại hoàng (*Rhizoma Rhei*), Trữ ma căn (*Rhizoma et Radix Boehmeria nivea*), Ngũ bội tử (*Galla sinensis*), Quế nhục (*Cortex Cinnamomi*), Long não (*Cinnamomum camphora N. Et E.*),

Tá dược vừa đủ.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành trên 30 chuột cống trắng chủng Wistar, cả hai giống, trọng lượng trung bình $180g \pm 20g$, do Ban chăn nuôi- Học viện Quân y cung cấp.

Chuột nghiên cứu được nuôi trong điều kiện phòng thí nghiệm tại khoa Nghiên cứu thực nghiệm- Viện YHCT Quân đội 5 ngày trước khi nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn, uống nước tự do.

2.3. Trang thiết bị và hóa chất nghiên cứu

- Kít định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT (Alanin Amino Transferase), AST

(Aspartat Amino Transferase), Creatinin của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy).

- Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học đạt tiêu chuẩn phòng thí nghiệm.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Nghiên cứu thực nghiệm-Viện YHCT Quân đội, theo quy định của Bộ Y tế Việt Nam, OECD, hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới và các tài liệu quy định liên quan [3,4,5].

Chuột cống được chia ngẫu nhiên làm 3 lô, mỗi lô 10 con như sau:

- Lô chứng: Thụt dầu lạc (tá được để sản xuất Mỡ sinh cơ Plus)

- Lô thử 1: Thụt Mỡ sinh cơ Plus liều 0,5g/kg/ngày (tương đương liều dùng trên lâm sàng, tính theo hệ số 7 trên chuột cống trắng).

- Lô thử 2: Thụt Mỡ sinh cơ Plus liều 1,0g/kg/ngày (gấp đôi liều lô thử 1).

Mỡ sinh cơ Plus hoặc dầu lạc được đưa vào trực tràng chuột cống trắng 11 lần/ ngày. Chuột được dùng thuốc liên tục trong 6 tuần (42 ngày).

** Các chỉ tiêu theo dõi đánh giá:*

- Đánh giá chức năng gan, thận thông qua định lượng AST, ALT và Creatinin trong huyết thanh.

- Các thông số theo dõi trên được kiểm tra vào trước lúc thụt thuốc, sau 3 tuần và 6 tuần thụt thuốc. Xét nghiệm sinh hóa được tiến hành tại Bộ môn Sinh lý lao động - Học viện Quân y.

- Mô bệnh học: Sau 6 tuần thụt thuốc, chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận, trực tràng của 30% số chuột ở mỗi lô và tất cả những chuột có tổn thương đại thể về gan, thận, trực tràng (nếu có). Các xét nghiệm vi thể trực tràng được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Quân y 103.

2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được xử lý theo các phương pháp thống kê y sinh học bằng phần mềm SPSS 18.0. Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả đánh giá ảnh hưởng lên các chỉ tiêu sinh hoá

3.1.1. Ảnh hưởng của Mỡ sinh cơ Plus tới chức năng gan chuột thực nghiệm

Bảng 1. Ảnh hưởng của Mỡ sinh cơ Plus đối với hoạt độ AST và ALT trong máu chuột

Chỉ tiêu	Thời điểm xét nghiệm	Lô chứng(1) (n=10)	Lô thử 1(2) (n=10)	Lô thử 2(3) (n=10)	p
Hoạt độ AST (UI/L, $\bar{X} \pm SD$)	Trước thực nghiệm (a)	148,23±41,65	148,55±37,06	164,97±21,14	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	Sau 3 tuần (b)	148,11±43,02	158,85±32,01	154,48±27,27	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	Sau 6 tuần (c)	143,84±33,07	144,98±30,86	149,97±20,19	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p (trước-sau)	p _{a-b} ; p _{c-a} ; p _{c-b} > 0,05	p _{a-b} ; p _{c-a} ; p _{c-b} > 0,05	p _{a-b} ; p _{c-a} ; p _{c-b} > 0,05	
Hoạt độ ALT (UI/L, $\bar{X} \pm SD$)	Trước thực nghiệm(a)	62,72 ± 11,40	67,91 ± 9,75	67,74 ± 7,89	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	Sau 3 tuần (b)	62,90 ± 8,54	69,34 ± 9,21	66,45 ± 9,34	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	Sau 6 tuần (c)	60,29 ± 10,49	63,35 ± 9,11	61,04 ± 10,92	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
	p (trước-sau)	p _{a-b} ; p _{c-a} ; p _{c-b} > 0,05	p _{a-b} ; p _{c-a} ; p _{c-b} > 0,05	p _{a-b} ; p _{c-a} ; p _{c-b} > 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở các bảng 1 cho thấy sau 3 tuần và 6 tuần thụt Mỡ sinh cơ Plus, các xét nghiệm đánh giá chức năng gan (hoạt độ AST, ALT) trong máu chuột ở cả cả lô thử 1 và lô thử 2

đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước, sau khi thụt thuốc thử (p > 0,05).

3.1.2. Ảnh hưởng của Mỡ sinh cơ Plus lên chức năng thận

Bảng 2. Ảnh hưởng của Mỡ sinh cơ Plus đến nồng độ Creatinin trong máu chuột

Thời gian	Creatinin ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{X} \pm SD$)			p
	Lô chứng (n=10) (1)	Lô thử 1 (n=10) (2)	Lô thử 2 (n=10) (3)	
Trước thực nghiệm (a)	72,45 ± 5,60	70,35 ± 6,41	73,66 ± 5,80	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
Sau 3 tuần (b)	67,33 ± 6,74	69,10 ± 6,41	70,10 ± 6,23	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
Sau 6 tuần (c)	73,57 ± 7,06	73,92 ± 8,75	74,05 ± 4,38	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
p (trước - sau)	p _{a-b} ; p _{c-a} ; p _{c-b} > 0,05	p _{a-b} ; p _{c-a} ; p _{c-b} > 0,05	p _{a-b} ; p _{c-a} ; p _{c-b} > 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở bảng 2 cho thấy sau 3 tuần và 6 tuần thụ Mỡ sinh cơ Plus, nồng độ Creatinin ở cả lô thử 1 và lô thử 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước, sau khi thụ thuốc thử ($p > 0,05$).

3.2. Thay đổi về mô bệnh học gan, thận, đại tràng của chuột thực nghiệm

3.2.1. Đại thể

Quan sát đại thể bằng mắt thường và kính lúp có độ phóng đại 25 lần thấy màu sắc, hình thái đại thể của gan, thận của tất cả chuột ở các lô thử 1, lô thử 2 đều bình thường, không khác biệt so với lô chứng:



Lô đối chứng
(Chuột 1 lô chứng)



Lô thử 1
(Chuột 16 lô thử 1)



Lô thử 2
(Chuột 24 lô thử 2)

Hình 1. Hình ảnh đại thể thận chuột ở các lô nghiên cứu



Lô đối chứng
(Chuột 1 lô chứng)



Lô thử 1
(Chuột 16 lô thử 1)

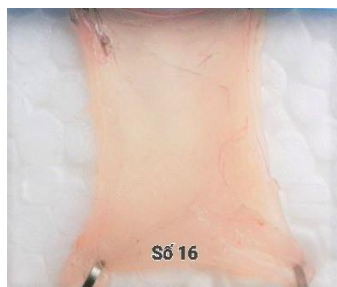


Lô thử 2
(Chuột 24 lô thử 2)

Hình 2. Hình ảnh đại thể gan chuột ở các lô nghiên cứu



Lô đối chứng
(Chuột 1 lô chứng)



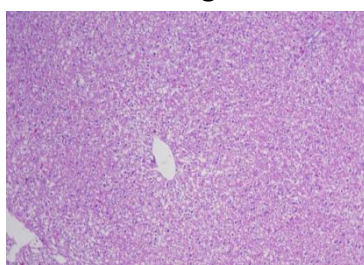
Lô thử 1
(Chuột 16 lô thử 1)



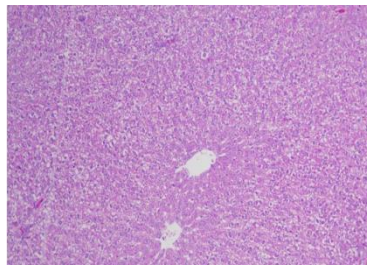
Lô thử 2
(Chuột 24 lô thử 2)

Hình 3. Hình ảnh đại thể trực tràng chuột ở các lô nghiên cứu

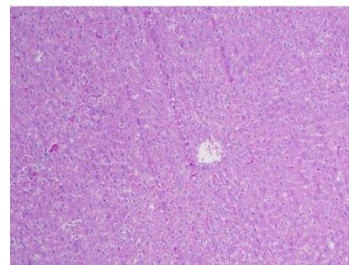
Nhận xét: không thấy sự khác biệt hình ảnh đại thể trực tràng ở các chuột tại các lô đối chứng thụt dầu lạc, lô thử 1 và lô thử 2 thụt Mỡ sinh cơ Plus với liều dự kiến tương đương và gấp 2 lần liều sử dụng trên lâm sàng. Hình ảnh đại thể trực tràng chuột cống có hình trụ, màu trắng sáng, có chứa phân dạng viên bình thường. Bề mặt đại tràng có lớp niêm mạc mỏng, bề mặt tương đối trơn nhẵn, không có nếp gấp lồi lõm, màu trắng.



Lô đối chứng
(Chuột 01 lô chứng)



Lô thử 1
(Chuột 16 lô thử 1)

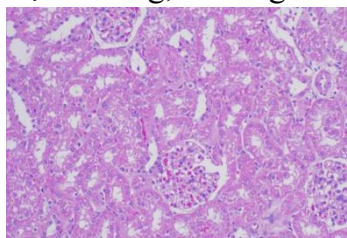


Lô thử 2
(Chuột 24 lô thử 2)

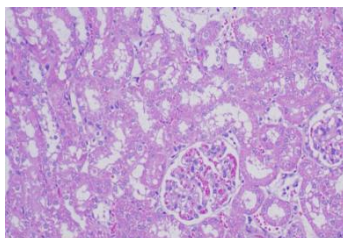
Hình 4. Hình thái vi thể gan chuột sau 6 tuần nghiên cứu (HE x 200)

Về hình ảnh vi thể thận dưới kính hiển vi độ phóng đại 400 lần nhận thấy, các cuộn mạch cầu thận xung huyết, chứa hồng cầu, thành mạch mỏng, khoang bowman chứa

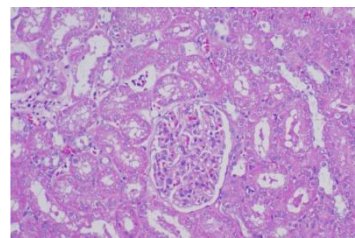
dịch trong không màu. Các ống thận chứa dịch, tế bào biểu mô ống thận rải rác thoái hoá hạt. Kết luận: hình ảnh thận bình thường



Lô đối chứng
(Chuột 1 lô chứng)



Lô thử 1
(Chuột 16 lô thử 1)



Lô thử 2
(Chuột 24 lô thử 2)

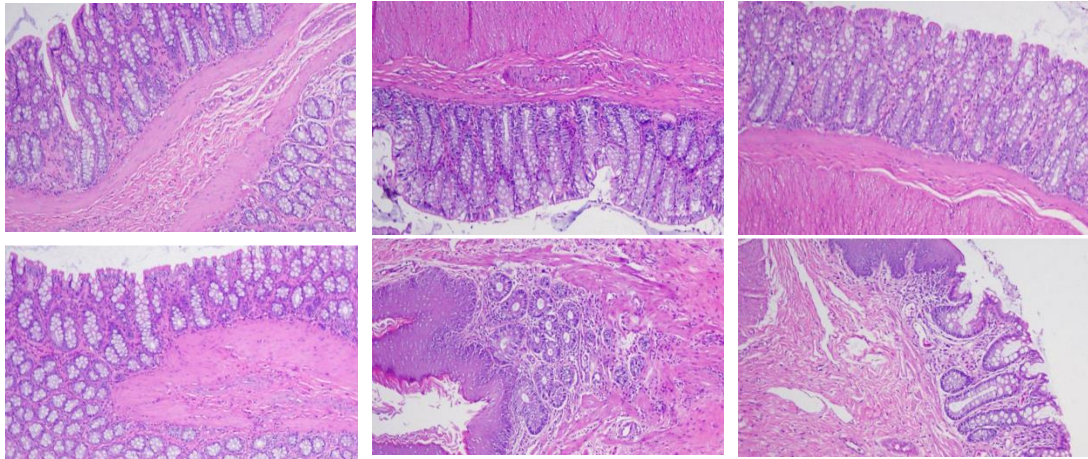
Hình 5. Hình thái vi thể thận chuột sau 6 tuần nghiên cứu (HE x 400)

Về hình ảnh vi thể trực tràng: dưới kính hiển vi độ phóng

đại 400 lần nhận thấy cấu trúc niêm mạc trực tràng rõ các lớp, không có

tổn thương loét, niêm mạc có các tuyến chế tiết, cơ niêm rõ, hạ niêm mạc và lớp cơ rõ, thanh mạc rõ cấu

trúc. Kết luận: hình ảnh niêm mạc trực tràng bình thường



Lô đối chứng
(Chuột 1 lô chứng)

Lô thử 1
(Chuột 16 lô thử 1)

Lô thử 2
(Chuột 24 lô thử 2)

Hình 6. Hình thái vi thể trực tràng chuột sau 6 tuần nghiên cứu (HE x 400)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Ảnh hưởng của Mỡ sinh cơ Plus đến chức năng gan thận

Trong cơ thể, gan là cơ quan đảm nhiệm nhiều chức năng quan trọng, một số loại thuốc khi đưa vào cơ thể có thể gây độc cho gan, ảnh hưởng đến chức năng gan. [6]. ALT (Alanin amino transferase) và AST (Aspatat amino transferase) là hai enzyme có nhiều trong bào tương, ty thể của tế bào gan. Khi tổn thương tế bào gan giải phóng ra enzyme vào trong huyết thanh, do vậy mà nồng độ ALT, AST tăng cao. Kết quả nghiên cứu ở bảng 1 cho thấy sau 3 tuần và 6 tuần thực Mỡ sinh cơ Plus nồng độ ALT, AST trong máu chuột cống ở lô thử 1 và lô thử 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và giữa các thời điểm trước và sau khi

dùng thuốc ($p > 0,05$). Như vậy Mỡ sinh cơ Plus không làm tổn thương tế bào gan chuột cống trắng.

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể, nhu mô thận dễ bị tổn thương bởi các chất nội và ngoại sinh. Một số thuốc có thể gây độc cho thận và ảnh hưởng đến chức năng thận. Khi thận bị tổn thương thì nồng độ Creatinin và Ure tăng trong máu. Trong nghiên cứu này chúng tôi quan sát nồng độ Creatinin. Kết quả nghiên cứu ở bảng 2 cho thấy sau 3 tuần và 6 tuần thực Mỡ sinh cơ Plus nồng độ Creatinin trong máu chuột cống ở lô thử 1 và lô thử 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và giữa các thời điểm trước và sau khi dùng thuốc ($p > 0,05$). Như vậy Mỡ sinh cơ Plus không ảnh hưởng đến chức năng thận chuột cống trắng.

4.2. Ảnh hưởng của Mỡ sinh cơ Plus đến hình ảnh mô bệnh học gan, thận, trực tràng chuột

Hình ảnh mô bệnh học đại thể và vi thể của gan, thận cho phép đánh giá ảnh hưởng lên cấu trúc của các cơ quan chính liên quan đến chuyển hoá, thải trừ thuốc [6]. Hình ảnh đại thể gan, thận của chuột ở 2 lô thử không thấy có sự thay đổi về bệnh lý và sự khác biệt so với hình ảnh gan, thận của chuột lô chứng. Cấu trúc vi thể gan, thận của chuột ở cả 2 lô thử không có sự khác biệt so với lô chứng.

Hình ảnh mô bệnh học đại thể và vi thể của trực tràng cho ta thấy được tác dụng trực tiếp của thuốc thử lên trực tràng chuột. Hình ảnh đại thể và vi thể trực tràng chuột ở 2 lô thử không thấy có sự thay đổi về bệnh lý và sự khác biệt so với hình ảnh trực tràng chuột ở lô chứng.

Như vậy Mỡ sinh cơ Plus dùng đường trực tràng trong 6 tuần liên tục không gây tổn thương trên chức năng và hình thái gan, thận cũng như hình thái mô học của trực tràng chuột thực nghiệm.

V. KẾT LUẬN

Mỡ sinh cơ Plus dùng đường trực tràng liều 0,5g/kg/ngày và

liều 1g/kg/ngày trong 6 tuần liên tục không ảnh hưởng đến chức năng và hình thái mô học gan, thận và hình thái trực tràng chuột thực nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Riss, S., Weiser, F.A., Riss, T., Schwameis, K., Mittlböck, M. and Stift, A. (2011)** Haemorrhoids and Quality of Life. *Colorectal Disease*, 13, 348-352.
- 2. Bộ Y tế (2018).** *Dược điển Việt Nam V*. NXB Y học, 13.5 - PL257.
- 3. Đỗ Trung Đàm (2014).** *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*. NXB Y học, p.101-112.
- 4. Cục Khoa học và đào tạo-Bộ Y tế (2015).** *Quyết định 141/QĐ-K2ĐT ngày 27 tháng 10 năm 2015. Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu*.
- 5. Organization of Economic Cooperation and Development – OECD (1998),** The OECD Guideline for Testing of Chemicals: 408 Subchronic Oral Toxicity- Rodent: 90 Day study, OECD, Paris, France.
- 6. World Health Organization (2000).** *General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine*, p.3-29.