

NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC XỊT “Từ HẦU KHANG” ĐỐI VỚI MỘT SỐ CHỈ SỐ SINH HOÁ MÁU VÀ MÔ BỆNH HỌC GAN, THẬN CHUỘT CÔNG TRẮNG THỰC NGHIỆM

Trịnh Hoài Nam, Lại Duy Nhất,
Nguyễn Văn Cường, Nguyễn Trung Quân

Viện Y học cổ truyền Quân đội

Tóm tắt

Nghiên cứu thực nghiệm có so sánh ảnh hưởng của thuốc xịt “Tỳ hầu khang” liều uống liều 66mg/kg/ngày (tương đương liều dùng trên người) và liều 198mg/kg/ngày (cao gấp 3 lần liều dùng trên người) lên một số chỉ số sinh hoá máu và mô bệnh học trên chuột cống trắng, dùng trong 04 tuần liên tục. Nghiên cứu được tiến hành theo hướng dẫn thử nghiệm về độc tính bán trường diễn của Bộ Y tế (2015). **Kết quả:** Giá trị các chỉ số sinh hoá máu chuột (Hoạt độ men ALT, AST, nồng độ bilirubin toàn phần, creatinin huyết thanh) khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa trước và sau dùng thuốc trong mỗi nhóm; khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm chứng, nhóm uống thuốc liều 66mg/kg/ngày và nhóm uống thuốc liều 198mg/kg/ngày tại cùng thời điểm khảo sát. Không phát hiện dấu hiệu bất thường trên hình ảnh đại thể tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá các nhóm chuột sau dùng thuốc. Hình ảnh cấu trúc vi thể mô bệnh học gan, thận chuột cống trắng có biến đổi sau dùng thuốc, song đều nằm trong giới hạn chấp nhận được khi so sánh với nhóm chứng.

Từ khóa: Thuốc xịt “Tỳ hầu khang”, chỉ số sinh hoá, mô bệnh học.

STUDY ABOUT THE EFFECT OF THE "TY HAU KHANG" ON SOME BLOOD BIOCHEMISTRY INDICATORS AND HISTOLOGICAL LIVER, KIDNEY OF EXPERIMENTAL WHITE RATS

Abstract

An experimental study comparing the effects of “Ty hau khang” with an oral dose of 66mg/kg/day (equivalent to human dose) and an oral dose of 198mg/kg/day (3 times higher than human dose) on some blood biochemical indexes and histopathological in white rats, use for 04 consecutive weeks. The study was conducted according to the Ministry of Health's testing guidelines for subchronic toxicity (2015). **Results:** The values of the rat blood biochemical indexes (ALT, AST enzym activity, total bilirubin concentration, serum creatinine) were not statistically significant between before and after drug use in each group; The difference was not statistically significant

* Ngày nhận bài: 24/05/2024

* Ngày phản biện: 30/05/2024

* Ngày phê duyệt đăng bài: 19/07/2024

between the control group, the group applying with an oral dose of 66 mg/kg/day and the group applying with an oral dose of 198 mg/kg/day at the same time of the survey. There were no abnormal signs detected in the macroscopic images of the heart, lungs, liver, spleen, pancreas, kidney and digestive system of the groups of white rats after drug use. The histopathological microscopic images of the liver, kidney of white rats changed after drug use, but all were within acceptable limits when compared with the control group.

Keywords: “Ty hau khang”, biochemical index, histopathological index.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vùng hầu họng là “cửa ngõ” quan trọng của cơ thể, là nơi giao thoa giữa đường tiêu hoá và đường hô hấp. Niêm mạc họng rất nhạy cảm và rất dễ bị các yếu tố ngoại lai (virus, vi khuẩn...) xâm nhập, sinh sôi và di chuyển xuống gây bệnh đường hô hấp dưới (phế quản, phổi). Bệnh thường gặp khi thay đổi thời tiết, diễn biến nhanh, lây truyền thành dịch với các triệu chứng thường gặp như sốt, đau họng, chảy nước mũi, ho, hắt hơi [1]... gây nhiều ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống cũng như công việc của người bệnh. Y học cổ truyền đã được sử dụng trong dự phòng, điều trị các bệnh lý đường hô hấp trên đạt hiệu quả cao [2]. Sơn đậu căn là vị thuốc đã được sử dụng rộng rãi với tác dụng thanh nhiệt giải độc, tiêu thũng, lợi hầu họng từ lâu đã được sử dụng trong điều trị các bệnh lý đường hô hấp trên như viêm họng, viêm amidan [2]... Mặc dù vậy đường dùng chủ yếu là sắc uống cùng các vị thuốc khác rất bất tiện, tốn nhiều thời gian, thuốc sắc xong bảo quản không được lâu, không thuận lợi cho việc di chuyển. Thuốc xịt “Ty

hầu khang” được sản xuất tại Viện Y học cổ truyền Quân đội với thành phần là dịch chiết Sơn đậu căn đông chai dạng xịt 60ml thuận tiện cho việc sử dụng.

Để đảm bảo an toàn trước khi tiến hành các nghiên cứu đánh giá tác dụng và hiệu quả trên thực nghiệm và lâm sàng, nghiên cứu được tiến hành nhằm mục tiêu đánh giá ảnh hưởng của thuốc xịt “Ty hầu khang” đối với một số chỉ số sinh hoá và mô bệnh học gan, thận chuột cống trắng.

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

2.1. Đối tượng, chất liệu nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: 30 chuột cống trắng chủng Wistar, cả hai giống, trọng lượng trung bình 180 ± 2 g do Ban cung cấp động vật thí nghiệm, Học viện Quân y cung cấp. Chuột nghiên cứu được nuôi trong điều kiện phòng thí nghiệm tại Khoa Nghiên cứu thực nghiệm, Viện Y học cổ truyền Quân đội 5 ngày trước khi nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn, uống nước tự do.

- Chất liệu nghiên cứu: Thuốc xịt “Ty hầu khang” sản xuất tại

khoa Dược, Viện Y học cổ truyền Quân đội, chai nhựa dạng xịt, dung tích 60ml tương đương 13,3 gam Sơn đậu căn, kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn cơ sở tại Trung tâm Kiểm nghiệm Thuốc, Mỹ phẩm, Thực phẩm Hà Nội. Dược liệu sản xuất đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V.

- Trang thiết bị và hóa chất nghiên cứu: Máy xét nghiệm sinh hoá bán tự động BTS-350 BioSystems (Tây Ban Nha), các hóa chất xét nghiệm, hoá chất làm tiêu bản mô bệnh học và các dụng cụ thí nghiệm khác.

- Thời gian nghiên cứu từ tháng 10/2021 đến tháng 11/2021.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu tiến hành tại Khoa Nghiên cứu thực nghiệm, Viện Y học cổ truyền Quân đội, theo quy định của Bộ Y tế [3], hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới [4] và các tài liệu quy định liên quan [5], [6].

- Chuột nghiên cứu được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm, mỗi nhóm 10 con, tỉ lệ đực/cái giữa các nhóm như nhau, cụ thể:

+ Nhóm chứng: uống nước cất liều 1ml/100g thể trọng chuột.

+ Nhóm nghiên cứu 1: Uống thuốc xịt “Ty hầu kang” liều

66mg/kg (0,3 ml/kg) thể trọng (tương đương liều dự kiến dùng trên người tính theo hệ số 6).

+ Nhóm nghiên cứu 2: Uống thuốc xịt “Ty hầu kang” liều 198mg/kg (0,9 ml/kg) thể trọng (gấp 3 liều nhóm nghiên cứu 1).

+ Chuột cống trắng được uống nước hoặc thuốc thử liên tục trong 4 tuần, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

- Chỉ tiêu theo dõi đánh giá:

+ Đánh giá chức năng thận (nồng độ creatinin máu).

+ Đánh giá chức năng gan (hoạt độ ALT, AST, nồng độ bilirubin toàn phần).

+ Đánh giá mô bệnh học gan, thận.

- Mốc thời gian nghiên cứu: trước nghiên cứu và sau dùng thuốc 4 tuần.

2.3. 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 22.0. Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$, kiểm định t-test, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Ảnh hưởng của “Ty hầu kang” đối với một số chỉ số sinh hoá máu trên chuột cống trắng

Bảng 1. Ảnh hưởng của “Ty hầu kang” đến nồng độ Creatinin máu chuột

Thời gian	Creatinin (μmol/L; $\bar{X} \pm SD$)			p
	Nhóm chứng (1)	Nhóm nghiên cứu 1 (2)	Nhóm nghiên cứu 2 (3)	
Trước thực thực nghiệm (a)	66,89±4,18	71,27±5,23	69,16±6,02	p1-2; p1-3; p2-3 > 0,05
Sau 4 tuần thực nghiệm (b)	70,11±5,65	72,44±5,54	72,5±6,92	p1-2; p1-3; p2-3 > 0,05
pa-b	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 4 tuần uống Ty hầu kang, nồng độ Creatinin máu chuột ở nhóm nhóm nghiên cứu 1 và nhóm nghiên cứu 2 không có sự

khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử (p > 0,05).

Bảng 2. Ảnh hưởng của “Ty hầu kang” đến hoạt độ AST máu chuột

Thời gian	AST (U/L; $\bar{X} \pm SD$)			p
	Nhóm chứng (1)	Nhóm nghiên cứu 1 (2)	Nhóm nghiên cứu 2 (3)	
Trước thực thực nghiệm (a)	170,1±26,5	181,1±30,1	180,3±23,4	p1-2; p1-3; p2-3 > 0,05
Sau 4 tuần thực nghiệm (b)	168,9±17,9	173,1±18,6	182,0±31,3	p1-2; p1-3; p2-3 > 0,05
pa-b	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 4 tuần uống Ty hầu kang, hoạt độ AST máu chuột ở nhóm nhóm nghiên cứu 1 và nhóm nghiên cứu 2 không có sự

khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử (p > 0,05).

Bảng 3. Ảnh hưởng của “Ty hầu khang” đến hoạt độ ALT máu chuột

Thời gian	ALT (U/L; $\bar{X} \pm SD$)			p
	Nhóm chứng (1)	Nhóm nghiên cứu 1 (2)	Nhóm nghiên cứu 2 (3)	
Trước thực nghiệm (a)	54,75±8,82	54,55±5,47	55,02±11,4	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
Sau 4 tuần thực nghiệm (b)	55,97±4,98	57,94±6,36	58,46±13,04	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
p_{a-b}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 4 tuần uống Ty hầu khang, hoạt độ ALT máu chuột ở nhóm nhóm nghiên cứu 1 và nhóm nghiên cứu 2 không có sự

khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử (p > 0,05).

Bảng 4. Ảnh hưởng của “Ty hầu khang” đến nồng độ Bilirubin toàn phần máu chuột

Thời gian	Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$; $\bar{X} \pm SD$)			p
	Nhóm chứng (1)	Nhóm nghiên cứu 1 (2)	Nhóm nghiên cứu 2 (3)	
Trước thực nghiệm (a)	22,68±4,11	20,45±5,16	21,66±4,14	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
Sau 4 tuần thực nghiệm (b)	20,52±2,71	18,71±3,71	18,92±2,77	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
p_{a-b}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 4 tuần uống Ty hầu khang, nồng độ Bilirubin toàn phần máu chuột ở nhóm nhóm nghiên cứu 1 và nhóm nghiên cứu 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi

uống thuốc thử (p > 0,05).

3.2. Ảnh hưởng của “Ty hầu khang” đối với mô bệnh học gan, thận chuột cống trắng

Trên hình ảnh đại thể gan, thận chuột cống trắng thực nghiệm:



Nhóm chứng



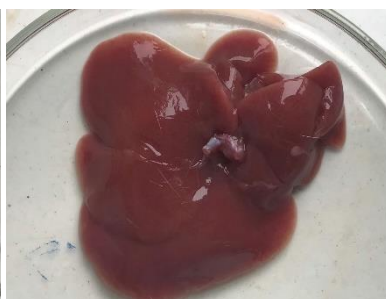
Nhóm nghiên cứu 1



Nhóm nghiên cứu 2



Nhóm chứng



Nhóm nghiên cứu 1



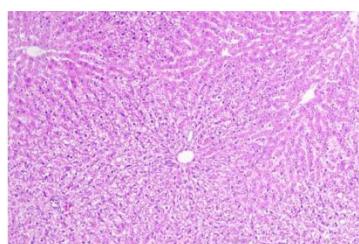
Nhóm nghiên cứu 2

Hình 1. Hình ảnh đại thể thận và gan chuột sau 4 tuần dùng thuốc

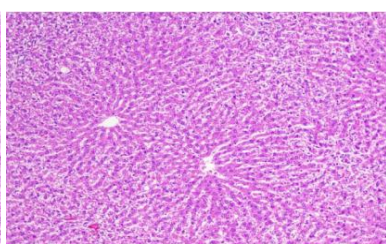
Về mặt đại thể không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào của gan, thận chuột. Không thấy sự khác biệt hình ảnh đại thể gan, thận giữa các chuột ở nhóm chứng so với

nhóm nghiên cứu 1 và 2. Bề mặt gan, thận đều nhẵn, bóng, màu nâu đỏ đồng nhất, không có u cục, không xuất huyết, đàn hồi khi ấn.

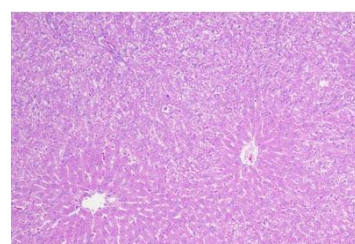
- Hình ảnh vi thể gan chuột:



Chuột cống trắng số 5
(nhóm chứng)



Chuột cống trắng số 11
(nhóm nghiên cứu 1)



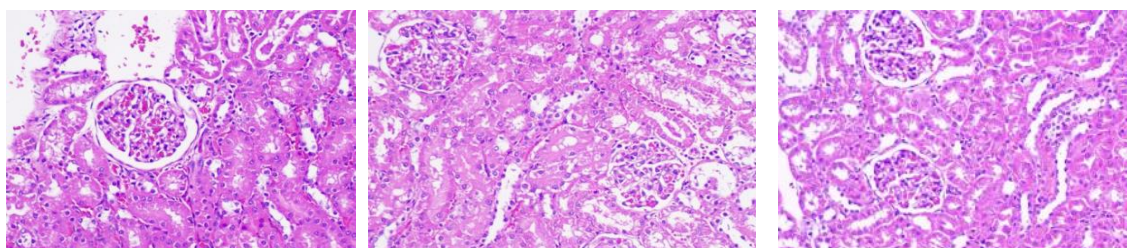
Chuột cống trắng số 27
(nhóm nghiên cứu 2)

Hình 2. Hình ảnh vi thể gan chuột sau 4 tuần dùng thuốc (HE, X200)

Dưới kính hiển vi độ phóng đại 200 lần, ở cả ba nhóm chuột có hình ảnh một số tế bào gan bị thoái hoá hạt, tĩnh mạch trung tâm và các xoang tĩnh mạch nan hoa có xung huyết, khoảng cửa còn rõ cấu

trúc. Sau 4 tuần dùng thuốc, hình ảnh vi thể gan chuột nhóm nghiên cứu 1 và nhóm nghiên cứu 2 không khác biệt so với nhóm chứng.

- Hình ảnh vi thể thận chuột:



Chuột cống trắng số 5
(nhóm chứng)

Chuột cống trắng số 11
(nhóm nghiên cứu 1)

Chuột cống trắng số 27
Nhóm nghiên cứu 2

Hình 3. Hình ảnh vi thể thận chuột sau 4 tuần dùng thuốc (HE, X200)

Dưới kính hiển vi độ phóng đại 200 lần, ở nhóm chứng các cầu thận nở to, các cuộn mạch xung huyết nhẹ, lòng chứa hồng cầu, khoang Bowman chứa dịch trong. Biểu mô ống thận thoái hóa hạt. Mô kẽ có các mạch máu xung huyết. Ở nhóm nghiên cứu 1 và nhóm nghiên cứu 2 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 hóa hạt. Sau 4 tuần dùng thuốc, hình ảnh vi thể thận chuột nhóm nghiên cứu 1 và nhóm nghiên cứu 2 không khác biệt so với nhóm chứng.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Ảnh hưởng của thuốc xịt “Ty hầu khang” đối với một số chỉ số sinh hoá máu trên chuột cống trắng

Gan, thận là hai cơ quan đóng vai trò quan trọng trong chuyển hoá nhất là chuyển hoá thuốc, khi sử dụng bất kỳ một loại thuốc nào đều tác động ít nhiều đến gan, thận biểu hiện bất thường các chỉ số

sinh hoá máu. Kết quả thực nghiệm của nghiên cứu cho thấy nồng độ creatinin, bilirubin toàn phần, hoạt độ men AST, ALT ở các nhóm chuột nghiên cứu so với nhóm chứng tại cùng thời điểm và giữa các thời điểm nghiên cứu ở mỗi nhóm đều khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Như vậy, thuốc xịt “Ty hầu khang” uống liều 66mg/kg/ngày (tương đương liều dự kiến dùng trên người, tính theo hệ số 6) và liều cao gấp 3 lần (198mg/kg/ngày) trong 4 tuần liên tục không gây ảnh hưởng tới các chỉ số sinh hoá máu chuột cống trắng. Kết quả này cho thấy thuốc xịt “Ty hầu khang” không thể hiện độc tính trên gan, thận.

4.2. Ảnh hưởng của thuốc xịt “Ty hầu khang” đối với mô bệnh học gan, thận chuột cống trắng

Kết quả mô bệnh học gan, thận chuột cống trắng cho thấy thuốc xịt “Ty hầu khang” không gây tổn thương về mặt hình thái khi quan sát đại thể các cơ quan của chuột so với lô chứng, không thấy tổn thương rõ rệt vi thể gan,

thận của chuột các nhóm uống thuốc xịt “Ty hầu kang” liều 66mg/kg/ngày (tương đương liều dự kiến dùng trên người) và liều cao gấp 3 lần 198mg/kg/ngày. Cấu trúc vi thể gan của chuột ở 2 nhóm nghiên cứu xuất hiện thoái hoá hạt ở một số tế bào gan, xung huyết tĩnh mạch trung tâm và các xoang tĩnh mạch nan hoa. Cấu trúc vi thể thận có hiện tượng xung huyết mạch máu mô kẽ, các cầu thận nở to, cuộn mạch xung huyết nhẹ, lòng chứa hồng cầu, khoang Bowman chứa dịch trong; các tế bào biểu mô ống thận thoái hoá hạt ở cả 2 nhóm chuột. So sánh với nhóm chứng, sự thay đổi này nằm trong giới hạn chấp nhận được.

V. KẾT LUẬN

Thuốc xịt “Ty hầu kang” cho chuột cống trắng uống liều 66mg/kg/ngày (tương đương liều dự kiến dùng trên người, tính theo hệ số 6) và liều cao gấp 3 lần (198mg/kg/ngày) trong 4 tuần liên tục không gây ảnh hưởng đến các chỉ số sinh hoá máu chuột (nồng độ creatinin máu, hoạt độ AST, ALT, nồng độ Bilirubin toàn phần máu) ở cùng thời điểm khảo sát.

Không phát hiện dấu hiệu bất thường trên hình ảnh đại thể gan, thận các nhóm chuột sau 4 tuần dùng thuốc. Hình ảnh cấu trúc vi thể mô bệnh học gan, thận chuột

cống trắng có biến đổi sau dùng thuốc, song đều nằm trong giới hạn chấp nhận được khi so sánh với nhóm chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Bộ Y tế (2016).** *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh về tai mũi họng*, Ban hành kèm theo Quyết định số 5643/QĐ-BYT ngày 31/12/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
- 2. Trường Đại học Y Hà Nội, Khoa Y học cổ truyền (2005).** *Bài giảng Y học cổ truyền tập II*, NXB Y học, tr. 328-332
- 3. Bộ Y tế (2015).** *Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu*. Ban hành kèm theo Quyết định 141/QĐ-K2ĐT ngày 27 tháng 10 năm 2015.
- 4. World Health Organization (2000).** *General guidelines for methodologies on research and evaluation of tradition medicine*, p.3-29, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66783>.
- 5. Đỗ Trung Đàm (2014).** *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*. NXB Y học, tr. 186.
- 6.A. Wallace Hayes, Clarie L. Kruger (2015).** *Hayes' Principles and Methods of Toxicology (6th ed.)*, CRC Raven Press, <https://doi.org/10.1201/b17359>.