

# ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC TIÊU U HOÀN ĐẾN CHỨC NĂNG VÀ HÌNH THÁI GAN THẬN TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Lưu Trường Thanh Hưng, Dương Minh Hùng, Nguyễn Song Hải

Viện Y học cổ truyền Quân đội

## Tóm Tắt

*Thuốc Tiêu u hoàn được nghiên cứu điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào gan trên thực nghiệm và lâm sàng. Nghiên cứu tiến hành đánh giá ảnh hưởng của thuốc Tiêu u hoàn đến chức năng và hình thái gan thận của chuột cống trắng chủng Wistar theo quy định của Bộ y tế Việt Nam. Các thông số đánh giá trên thực nghiệm: AST, ALT, Ure, Creatinin, mô bệnh học gan, thận. Kết quả: Với liều 4,76 g/kg/24 giờ và liều 14,28 g/kg/24 giờ cho chuột cống trắng uống liên tục trong 12 tuần, thuốc Tiêu u hoàn không làm ảnh hưởng đến chức năng và hình thái gan thận*

**Từ khóa:** Tiêu u hoàn, chức năng, hình thái gan thận.

## Abstract

*“Tieu u hoan” product was utilized in clinical and experimental research of hepatocellular carcinoma. The study was conducted to evaluate the effect of “Tieu u hoan” on the liver and kidney morphology and function of the white rat - Wistar strain according to Vietnam Health Ministry’s regulation. The experimentally evaluated parameters: AST, ALT, Urea, Creatinine, histopathology of liver, kidney. Results: With the dose of 4.76g/kg and 14.28 g/kg per day for 12 consecutive weeks, Tieu u hoan did not affect on liver and kidney the function and morphology.*

**Keywords:** “Tieu u hoan”, liver and kidney the function and morphology.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan là một trong những loại ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng hàng thứ 3, sau ung thư phổi và ung thư dạ dày. Việt Nam nằm trong số những quốc gia có tỷ lệ mắc ung thư gan cao nhất thế giới, phù hợp với tỷ lệ nhiễm virút viêm gan B và C rất cao. Tiêu u hoàn là bài thuốc kinh nghiệm, được xây dựng

dựa trên kinh nghiệm lâm sàng và theo nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của bệnh lý ung thư, với phép biện chứng luận trị: kiện tỳ bổ thận, hoạt huyết hóa ứ tán kết vừa có tác dụng nâng cao chính khí của cơ thể vừa có tác dụng ức chế khối u, đã được áp dụng điều trị đối với bệnh nhân ung thư gan tại Khoa Ung bướu - Viện Y học cổ truyền Quân đội, mang lại hiệu quả rất khả quan hạn chế sự phát triển

\* Ngày nhận bài: 14/8/2021

\* Ngày phân biện: 16/9/2021

\* Ngày phê duyệt đăng bài: 25/10/2021

của khối u và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh. Để có cơ sở khoa học về độ an toàn của thuốc, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài nhằm mục tiêu: *Đánh giá ảnh hưởng của thuốc tiêu u hoàn đến chức năng và hình thái gan thận trên động vật thực nghiệm.*

## II. CHẤT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Chất liệu nghiên cứu

#### 2.1.1. Thuốc nghiên cứu:

- Thuốc Tiêu u hoàn được bào chế dưới viên hoàn mềm, do Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng, sản xuất thuốc Đông y/Viện YHCT Quân đội sản xuất. Thành phần: Đào nhân (*Prunus persicae L*), Hồng hoa (*Carthamus tinctorius L*), Bạch thược (*Paeonia lactiflora pall*), Đại hoàng (*Rheum palmatum Baill*), Hạnh nhân (*Prunus armeniaca*), Cam thảo (*Glycyrrhiza uralensis*), Ngưu tất (*Achyranthes bidentata*), Thủy điệt (*Whimania pigra*), Thục địa (*Rehmanma glutinosa*), Bạch hoa xà thiệt thảo (*Hedyotis diffusa Willd*), Bán chi liên (*Scutellaria barbata D.Don*), Hoàng kỳ (*Astragalus propinquus*).

#### 2.1.2. Hóa chất, máy xét nghiệm dùng trong nghiên cứu.

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

- Kít định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT

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

### 2.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột cống trắng chủng Wistar, khỏe mạnh, cả 2 giống, có trọng lượng trung bình  $180 \pm 20g$  do Ban chăn nuôi - Học viện Quân y cung cấp. Động vật được nuôi trong phòng thí nghiệm 5 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương sản xuất, uống nước tự do.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

Đánh giá ảnh hưởng của Tiêu u hoàn trên chuột cống trắng đến chức năng và hình thái gan, thận theo hướng dẫn của WHO và của Bộ Y tế [1], [2], [3]. Chuột cống được chia ngẫu nhiên làm 3 lô, mỗi lô 10 con :

- Lô chứng: uống nước cất liều 1ml/100g thể trọng chuột- Lô trị 1: Uống thuốc Tiêu u hoàn liều 4,76g/kg thể trọng tương đương liều dùng lâm sàng trên người (tính theo hệ số 7 trên chuột cống trắng).

- Lô trị 2: Uống thuốc Tiêu u hoàn liều 14,28g/kg thể trọng gấp 3 lần liều dùng lâm sàng trên người (tính theo hệ số 7 trên chuột cống trắng). Chuột

được uống nước hoặc thuốc thử trong 12 tuần liền, mỗi ngày một lần vào buổi sáng. Sau 12 tuần uống thuốc, chuột được ngừng uống thuốc, đánh giá khả năng gây ra độc tính của thuốc. Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu :

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

- Mô bệnh học: Sau 12 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% số chuột ở mỗi lô và những chuột có tổn thương đại thể về gan, thận. Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 6 tuần uống thuốc, và sau 12 tuần uống thuốc.

#### 2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Xét nghiệm sinh hóa được tiến hành tại Bộ môn Sinh lý lao động - Học viện Quân y. - Các xét nghiệm vi thể gan, thận được thực hiện tại Bộ môn Giải phẫu bệnh – Bệnh Viện 103 - Học viện Quân y.

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 5/2020 đến tháng 8/2020.

#### 2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 18.0. Số liệu được trình bày dưới dạng  $\bar{X} \pm SD$  với thuật toán T-test student và avant – apres. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Ảnh hưởng của thuốc Tiêu u hoàn đến chức năng gan thận

##### 3.1.1 Ảnh hưởng của thuốc Tiêu u hoàn đến chức năng gan trên chuột thực nghiệm.

**Bảng 1.** Ảnh hưởng của Tiêu u hoàn đến hoạt độ AST (GOT) trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Hoạt độ AST (U/l)			P
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
<b>Trước uống thuốc</b>	130,50 ± 15,01	129,70 ± 22,28	128,50 ± 13,62	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
<b>Sau 6 tuần uống thuốc</b>	123,94 ± 17,53	125,0 ± 23,05	125,90 ± 15,59	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
<b>p trước –sau</b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Sau 12 tuần uống thuốc</b>	127,63 ± 18,66	122,90 ± 19,97	126,30 ± 18,19	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
<b>p trước –sau</b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Bảng 2.** Ảnh hưởng của Tiêu u hoàn đến hoạt độ ALT (GPT) trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Hoạt độ AST (U/l)			P
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	43,95 ± 9,44	41,40 ± 6,99	40,90 ± 7,69	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	43,46 ± 11,03	39,80 ± 7,26	38,70 ± 5,89	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	
Sau 12 tuần uống thuốc	45,44 ± 7,03	42,40 ± 8,70	39,60 ± 7,91	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 6 tuần và 12 tuần uống Tiêu u hoàn, các xét nghiệm đánh giá chức năng gan (hoạt độ GOT, GPT) trong máu chuột ở cả cả lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa

hai thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử (p > 0,05).

### 3.1.2 Ảnh hưởng của Tiêu u hoàn đến chức năng thận trên chuột thực nghiệm

**Bảng 3.** Ảnh hưởng của Tiêu u hoàn đến hàm lượng Creatinin trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Creatinin (μmol/L)			p
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước thực nghiệm	79,75 ± 6,58	80,10 ± 7,52	81,50 ± 5,88	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
Sau 6 tuần thực nghiệm	82,94 ± 9,46	80,60 ± 7,88	81,60 ± 9,83	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	
Sau 12 tuần thực nghiệm	81,56 ± 10,93	82,00 ± 6,32	78,20 ± 7,94	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	

**Bảng 4.** Ảnh hưởng của Tiêu u hoàn đến hàm lượng Ure trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Ure (mmol/L)			p
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
<b>Trước thực nghiệm</b>	4,65 ± 1,38	5,00 ± 1,18	4,90 ± 1,22	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
<b>Sau 6 tuần thực nghiệm</b>	5,42 ± 0,81	5,60 ± 1,18	5,30 ± 1,05	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	
<b>Sau 12 tuần thực nghiệm</b>	5,49 ± 1,36	5,40 ± 1,08	5,20 ± 0,93	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 6 tuần và 12 tuần uống Tiêu u hoàn, ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều có nồng độ Creatinin và Ure 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, sau

uống thuốc thử (p > 0,05).

### 3.2. Kết quả mô bệnh học

#### 3.2.1. Hình ảnh đại thể

\* **Hình ảnh đại thể thận chuột cống trắng thực nghiệm**



**Hình 1.** Hình ảnh đại thể thận chuột cống trắng lô đối chứng (số 5)



**Hình 2.** Hình ảnh đại thể thận chuột cống trắng lô trị 1 (số 11)



**Hình 3.** Hình ảnh đại thể thận chuột cống trắng lô trị 2 (số 24)

**Nhận xét:** Bề mặt thận nhẵn, bóng đều, màu nâu đỏ đồng nhất, không thấy xuất huyết, đàn hồi khi ấn. Không thấy sự khác biệt hình ảnh đại thể thận ở

các chuột tại các lô đối chứng uống nước cất, lô trị 1 và lô trị 2.

\* **Hình ảnh đại thể gan chuột cống trắng thực nghiệm**



**Hình 4.** Hình ảnh đại thể gan chuột công trắng lô chứng (chuột số 5)



**Hình 5.** Hình ảnh đại thể gan chuột công trắng lô trị 1 (chuột số 11)



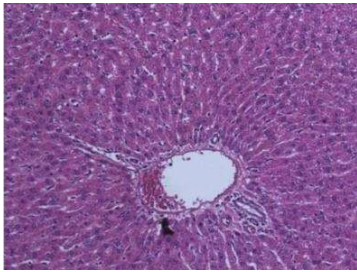
**Hình 6.** Hình ảnh đại thể gan chuột công trắng lô trị 2 (chuột số 24)

**Nhận xét:** Bề mặt gan nhẵn, bóng đều, màu nâu đỏ đồng nhất, không có u cục, không xuất huyết, đàn hồi khi ấn. Không thấy sự khác biệt hình ảnh đại thể

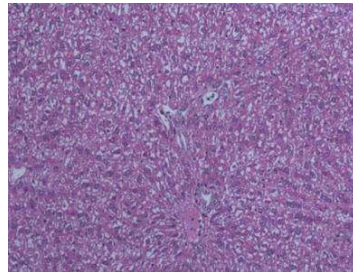
gan ở các chuột tại các lô đối chứng uống nước cất, lô trị 1 và lô trị 2.

### 3.2.2 Hình ảnh vi thể.

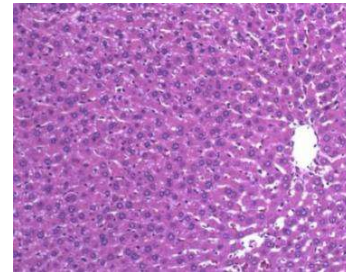
#### Hình ảnh vi thể gan chuột



**Hình 7.** Vi thể gan chuột lô chứng (chuột số 05) (HE x 200)



**Hình 8.** Vi thể gan chuột lô trị 1 (chuột số 11) (HE x 200)

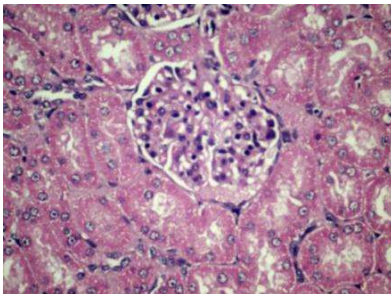


**Hình 9.** Vi thể gan chuột lô trị 2 (chuột số 24) (HE x 200)

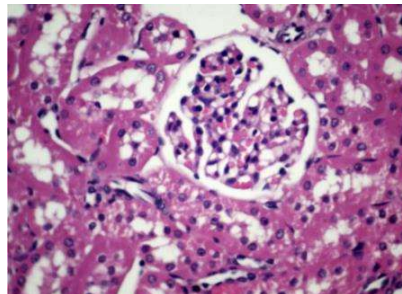
**Nhận xét:** Hình ảnh vi thể gan chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 đều bình thường: Một số tế bào gan bị thoái hóa hạt, tĩnh mạch trung tâm và các xoang

mạch nan hoa xung huyết nhẹ, khoảng cửa còn rõ cấu trúc, chưa nhận thấy khác biệt so với lô đối chứng.

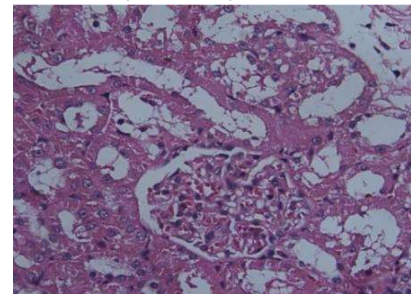
#### Hình ảnh vi thể thận chuột



**Hình 10.** Vi thể thận chuột lô chứng (chuột số 05) (HE x 400)



**Hình 11.** Vi thể thận chuột lô trị 1 (chuột số 11) (HE x 400)



**Hình 12.** Vi thể thận chuột lô trị 2 (chuột số 24) (HE x 400)

**Nhận xét:** Hình ảnh vi thể thận lô trị 1 và lô trị 2 đều bình thường: Các cầu thận nở to, các cuộn mạch xung huyết nhẹ, lòng chứa hồng cầu, khoang Bowman chứa dịch trong, biểu mô ống thận chứa nước tiểu trong, mô kẽ có các mạch máu xung huyết, chưa nhận thấy khác biệt so với lô đối chứng.

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1. Ảnh hưởng của thuốc Tiêu u hoàn đến chức năng gan thận.

Trong cơ thể gan là cơ quan đảm nhiệm nhiều chức năng quan trọng, một số thuốc khi đưa vào cơ thể có thể gây độc cho gan, ảnh hưởng đến chức năng gan [4], [5]. ALT (Alanin amino transferase) và AST (aspartat amino transferase) là hai enzym có nhiều trong bào tương, ty thể của tế bào gan. Khi tổn thương tế bào gan, giải phóng ra enzym vào trong huyết thanh, làm tăng nồng độ ALT, AST.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 1 và bảng 2 cho thấy sau 6 tuần và 12 tuần uống thuốc tiêu u hoàn, hoạt độ ALT và AST trong máu chuột cống ở cả lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc. Như vậy, thuốc tiêu u hoàn không làm tổn thương tế bào gan và không ảnh hưởng đến chức năng gan. Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể, nhu mô thận dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh. Một số thuốc có thể gây độc cho thận và ảnh hưởng chức năng thận.

Khi thận bị tổn thương thì nồng độ creatinin và ure tăng trong máu. Trong đó chỉ tiêu creatinin đáng tin cậy và quan trọng hơn ure trong đánh giá chức năng thận [4],[5].

Kết quả bảng 3 và bảng 4 cho thấy Sau 6 tuần và 12 tuần uống thuốc tiêu u hoàn, ở cả lô trị 1 và lô trị 2 nồng độ ure và creatinin trong máu chuột không có sự thay đổi, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc ( $p>0,05$ ). Như vậy tiêu u hoàn không ảnh hưởng đến chức năng thận.

##### 4.2 Ảnh hưởng của thuốc tiêu u hoàn đến hình ảnh mô bệnh học gan, thận chuột

- **Hình ảnh mô bệnh học** (cả 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 hóa, thải trừ thuốc [4], [5]

- **Đại thể:** Tất cả chuột thực nghiệm ở lô chứng và hai lô trị không thấy có thay đổi bệnh lý về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa.

- **Vi thể:** Hình ảnh vi thể gan chuột đều bình thường ở cả lô chứng và hai lô uống thuốc thử. Hình ảnh vi thể thận bình thường, không có sự khác biệt giữa lô chứng và hai lô uống thuốc. Như vậy thuốc tiêu u hoàn không ảnh hưởng đến cấu trúc đại thể và vi thể gan thận của chuột.

## V. KẾT LUẬN

Thuốc Tiêu u hoàn uống liều 4,76g/kg/ ngày và liều 14,28g/kg/ngày trong 12 tuần liên tục không làm ảnh hưởng đến chức năng gan, thận và không ảnh hưởng đến hình thái gan thận của chuột thực nghiệm.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

**1. Cục Khoa học, Công nghệ 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 27/10/2015

**2. Viện Dược Liệu (2006).** *Phương pháp nghiên cứu tác dụng của thuốc từ thảo dược.* NXB Khoa học kỹ thuật

**3. Đỗ Trung Đàm (2014).** *Phương pháp xác định độc tính của thuốc.* NXB Y học

**4. WHO (2000).** *General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine,* World Health Organization

**5. Bộ Y tế (2007),** “Quy định thử thuốc trên lâm sàng”, *Quyết định số 01/2007/QĐ-BYT*