

NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG CỦA CỐM TAN SINH TÂN CHỈ HUYẾT ĐỐI VỚI CHỨC NĂNG VÀ HÌNH THÁI GAN THẬN TRÊN CHUỘT CÔNG TRẮNG

Trần Công Trường¹, Nguyễn Văn Cường²,
Nguyễn Trung Dũng², Phạm Thị Phụng²

¹ Cục Quân Y,

² Viện Y học cổ truyền Quân đội

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá ảnh hưởng của cốm tan Sinh tân chỉ huyết theo đường uống đối với chức năng và hình thái gan thận trên chuột cống trắng lên các chỉ số sinh hóa và hình thái mô bệnh học của chuột cống trắng thí nghiệm. **Phương pháp tiến hành:** Đánh giá chức năng gan thận thông qua theo dõi các chỉ tiêu: AST, ALT, Bilirubin, creatinin, ure; mô bệnh học gan, thận. Chuột cống trắng được uống liên tục cốm tan Sinh tân chỉ huyết với mức liều 2,8g/kg/ngày và 8,4g/kg/ngày trong 8 tuần liên tục. Các thời điểm đánh giá trước lúc uống thuốc, sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc. **Kết quả:** Cốm tan Sinh tân chỉ huyết cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so với lô chứng ở các chỉ số sinh hóa máu bao gồm AST, ALT, Bilirubin, creatinin, ure; hình thái mô bệnh học gan, thận bình thường.

Từ khóa: Sinh tân chỉ huyết, chức năng, hình thái gan thận

Abstract

Objectives: To evaluate the influence of Sinh tan chi huyet on function and morphology of liver and kidney of rat. **Experimental methods:** evaluating the function of liver and kidney through the monitoring of indicators: AST, ALT, Bilirubin, creatinin, ure; histopathology of liver and kidney. **Subjects and methods:** Rats were given continuous oral administration of Sinh tan chi huyet at the doses of 2.8 g/kg and 8.4 g/kg during 8 weeks. Rats were assessed before the experiment, after 4 weeks, and 8 weeks. **Results:** The research showed that Sinh tan chi huyet at the doses of 2.8 g/kg and 8.4 g/kg in 8 weeks had no effects on the rats' function and morphology of liver and kidney.

Keywords: Sinh tan chi huyet, function and morphology of liver and kidney

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt xuất huyết Dengue (SXHD) là bệnh truyền nhiễm cấp tính do vi rút Dengue (DENV) gây nên. Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), tỉ lệ mắc bệnh SXHD trên toàn thế giới đang tăng mạnh

trong những năm gần đây. Bệnh xuất hiện tại trên 100 quốc gia thuộc các vùng lãnh thổ khác nhau. [1]

Tại Việt Nam, SXHD được xếp vào một trong bốn loại bệnh gây dịch đáng lo ngại nhất. Tỷ lệ mắc SXHD/100.000

* Ngày nhận bài: 7/10/2021

* Ngày phản biện: 14/10/2021

* Ngày phê duyệt đăng bài: 25/10/2021

dân có xu hướng gia tăng, từ 32,5 ca/100.000 dân vào năm 2000 (tương đương 24.434 ca) lên 78 ca/100.000 dân vào năm 2011 (tương đương 69.680 ca). Trong năm 2013, cả nước ghi nhận 66.000 trường hợp mắc sốt xuất huyết tại 40 tỉnh/thành phố, trong đó có 42 ca tử vong liên quan đến SXHD [1].

Qua thực tiễn nhiều năm trên lâm sàng cho thấy, thuốc YHCT có tác dụng điều trị SXHD ở mức độ vừa và nhẹ (theo phân loại của WHO năm 2009) đạt hiệu quả tốt. Còn ở mức độ nặng hơn (SXHD có dấu hiệu cảnh báo hoặc SXHD nặng), trên cơ sở phác đồ nền của y học hiện đại, khi kết hợp với liệu pháp của YHCT sẽ có tác dụng giảm các biến chứng, phục hồi nhanh và tốt hơn so với điều trị đơn thuần bằng phác đồ của y học hiện đại [1].

Để có thêm một chế phẩm YHCT góp phần hỗ trợ điều trị SXHD, chúng tôi đã xây dựng bài thuốc “Sinh tân chỉ

huyết”, được bào chế ở dạng cốm tan dùng cho nghiên cứu tiền lâm sàng, lâm sàng. Kết quả nghiên cứu cho thấy cốm tan Sinh tân chỉ huyết dùng đường uống mức liều 2,8 g/kg/ngày và 8,4g/kg/ngày liên tục trong 8 tuần không ảnh hưởng đến tình trạng chung, trọng lượng và các chỉ số huyết học trên chuột cống trắng [7]. Nghiên cứu này chúng tôi tiến hành đánh giá ảnh hưởng của cốm tan Sinh tân chỉ huyết đến chức năng và hình thái gan thận của động vật thực nghiệm, để có cơ sở tiến hành các giai đoạn nghiên cứu tiếp theo.

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

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Thuốc và các hoá chất nghiên cứu:

* *Thuốc nghiên cứu:* Cốm tan Sinh tân chỉ huyết 10g/gói

STT	Tên dược liệu	Hàm lượng	Tiêu chuẩn dược liệu
1	Cao khô Hòe hoa	3,00g	DĐVN V
2	Cao khô Cỏ nhọ nồi	1,50g	DĐVN V
3	Cao khô Trắc bách diệp	1,50g	DĐVN V
4	Cao khô Chỉ xác	0,75g	DĐVN V
5	Cao khô Tam thất nam	1,50g	TCCS
	Tá dược vừa đủ	10,00g	

Thuốc được bào chế dưới dạng cốm tan, do Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng, sản xuất thuốc Đông y/Viện YHCT Quân đội sản xuất.

** Hoá chất*

Kít định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT (Alanin Amino Transferase), AST (Aspartat Amino Transferase), Bilirubin toàn phần, Ure, 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.

2.1.2. Động vật thực nghiệm:

Chuột cống trắng chủng Wistar, khỏe mạnh, cả hai 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.

1.2. Phương pháp nghiên cứu

Đánh giá độc tính bán trường diễn của cốm tan Sinh tân chỉ huyết trên chuột cống trắng theo đường uống theo hướng dẫn của Bộ Y tế và WHO [2,3].

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

- Lô chứng: Uống nước cất liều 1ml/100g thể trọng chuột

- Lô nghiên cứu 1: Uống thuốc liều 2,8g/kg thể trọng (tương đương liều dùng trên người tính theo hệ số 7 trên chuột cống trắng).

- Lô nghiên cứu 2: Uống thuốc liều 8,4g/kg thể trọng (gấp 3 lần liều dùng trên người tính theo hệ số 7 trên chuột cống trắng).

Chuột cống trắng được uống nước hoặc thuốc thử liên tục trong 8 tuần liền, mỗi ngày một lần vào buổi sáng. Sau 8 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 (trước uống thuốc, sau 4 tuần và sau 8 tuần uống thuốc):

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

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 4 tuần và sau 8 tuần uống thuốc. Xét nghiệm được tiến hành tại Bộ môn Sinh lý lao động - Học viện Quân y.

Mô bệnh học:

+ Sau 8 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 xét nghiệm vi thể gan, thận được thực hiện tại Bộ môn Giải phẫu bệnh - Viện 103 - Học viện Quân y.

Trường hợp mẫu gây độc, sau khi cho chuột uống mẫu thử 8 tuần ngừng cho uống mẫu thử và tiếp tục nuôi chuột thêm 14 ngày (cho ăn uống bình thường). Tại thời điểm sau

ngừng mẫu thử 14 ngày tiến hành lấy máu xác định lại các thông số sinh hóa như trên để đánh giá khả năng hồi phục của động vật thực nghiệm.

1.3. Xử lý số liệu

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

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Ảnh hưởng của cốm tan Sinh tân chỉ huyết đến chức năng gan

Bảng 1. Ảnh hưởng của cốm tan Sinh tân chỉ huyết đến hoạt độ AST (GOT) trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Hoạt độ AST (U/l)			P
	Lô chứng (1)	Lô nghiên cứu 1 (2)	Lô nghiên cứu 2 (3)	
Trước uống thuốc	174,77 ± 38,78	179,29 ± 33,32	183,33 ± 36,60	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	176,90 ± 38,02	178,14 ± 25,41	184,46 ± 36,82	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
p trước –sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	171,84 ± 26,04	180,63 ± 18,45	181,22 ± 34,60	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
p trước –sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 2. Ảnh hưởng của cốm tan Sinh tân chỉ huyết đến hoạt độ ALT (GPT) trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Hoạt độ ALT (U/l)			P
	Lô chứng (1)	Lô nghiên cứu 1 (2)	Lô nghiên cứu 2 (3)	
Trước uống thuốc	61,57 ± 10,31	60,58 ± 14,15	61,70 ± 11,44	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	58,00 ± 11,63	60,72 ± 13,45	58,44 ± 8,27	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	58,72 ± 13,24	59,25 ± 13,60	60,55 ± 13,89	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 3. Ảnh hưởng của cốm tan Sinh tân chỉ huyết đến hoạt độ Bilirubin toàn phần trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Bilirubin toàn phần (mmol/l)			P
	Lô chứng (1)	Lô nghiên cứu 1 (2)	Lô nghiên cứu 2 (3)	
Trước uống thuốc	26,78 ± 6,62	27,56 ± 9,01	28,03 ± 10,38	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	27,61 ± 7,70	26,97 ± 8,65	26,35 ± 7,00	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	24,97 ± 6,92	26,15 ± 6,97	26,69 ± 7,03	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở các bảng 1; 2; 3 cho thấy sau 4 tuần và 8 tuần uống cốm tan Sinh tân chỉ huyết, các xét nghiệm đánh giá chức năng gan (hoạt độ GOT, GPT, Bilirubin toàn phần) trong máu chuột ở cả cả lô nghiên cứu 1 và lô nghiên cứu 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 ($p > 0,05$).

3.2. Ảnh hưởng thuốc cốm tan Sinh tân chỉ huyết đến chức năng thận

Bảng 4. Ảnh hưởng của cốm tan Sinh tân chỉ huyết đến hàm lượng Creatinin trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)			p
	Lô chứng (1)	Lô nghiên cứu 1 (2)	Lô nghiên cứu 2 (3)	
Trước thực nghiệm	88,95 \pm 5,50	86,46 \pm 12,25	87,24 \pm 5,43	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
Sau 4 tuần thực nghiệm	86,16 \pm 6,41	84,51 \pm 10,71	86,81 \pm 9,96	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần thực nghiệm	88,74 \pm 7,33	86,06 \pm 10,39	87,87 \pm 10,31	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 5. Ảnh hưởng của cốm tan Sinh tân chỉ huyết đến hàm lượng Ure trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Ure (mmol/L)			P
	Lô chứng (1)	Lô nghiên cứu 1 (2)	Lô nghiên cứu 2 (3)	
Trước thực nghiệm	3,77 ± 1,24	3,66 ± 0,88	4,22 ± 1,12	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
Sau 4 tuần thực nghiệm	4,00 ± 0,62	3,75 ± 0,67	4,20 ± 0,81	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần thực nghiệm	3,60 ± 0,60	3,46 ± 1,18	4,24 ± 1,12	p ₁₋₂ ; p ₁₋₃ ; p ₂₋₃ > 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở bảng 4; 5 cho thấy sau 4 tuần và 8 tuần uống cốm tan Sinh tân chỉ huyết, ở cả lô nghiên cứu 1 và lô nghiên cứu 2, 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).

3.3. Kết quả mô bệnh học

3.3.1. Đại thể gan, thận



Lô chứng



Lô nghiên cứu 1



Lô nghiên cứu 2

Hình 1. Hình thái đại thể thận chuột cống trắng các lô



Lô chứng



Lô nghiên cứu 1



Lô nghiên cứu 2

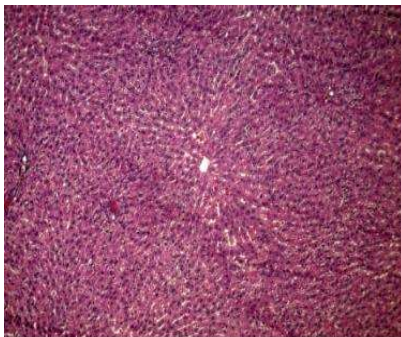
Hình 2. Hình thái đại thể gan chuột công trắng các lô

Nhận xét: Hình ảnh đại thể các tạng gan, thận của chuột ở các lô nghiên cứu 1, lô nghiên cứu 2 có màu nâu đỏ, bề mặt gan nhẵn, bóng đều, màu nâu đỏ đồng nhất, không có u cục, không xuất huyết, đàn hồi khi ấn và không có sự

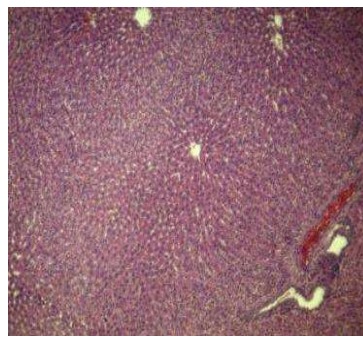
khác biệt so với hình ảnh các tạng gan, thận của chuột ở lô chứng.

3.3.2. Vi thể :

Hình thái vi thể gan



Lô chứng



Lô Nghiên cứu 1



Lô nghiên cứu 2

Hình 3. Hình thái vi thể gan (HE x 200)

- Lô chứng: Dưới kính hiển vi độ phóng đại 200 nhận thấy, một số tế bào gan bị thoái hóa hạt, một vài tế bào thoái hóa rõ, tĩnh mạch trung tâm và các xoang mạch nan hoa xung huyết, khoảng cửa còn rõ cấu trúc. Hình ảnh gan bình thường.

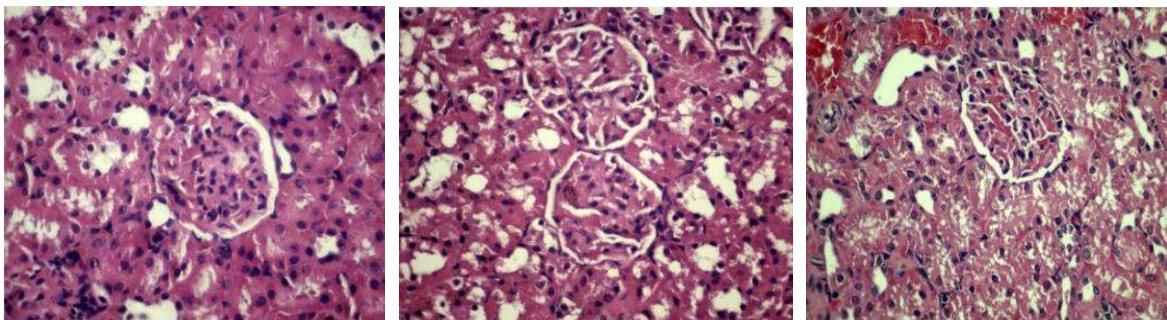
huyết nhẹ, khoảng cửa còn rõ cấu trúc. Hình ảnh gan bình thường.

- Lô Nghiên cứu 1: Dưới kính hiển vi độ phóng đại 200 lần nhận thấy, một số tế bào gan bị thoái hóa hạt, một vài tế bào thoái hóa rõ, tĩnh mạch trung tâm và các xoang mạch nan hoa xung

- Lô Nghiên cứu 2: Dưới kính hiển vi độ phóng đại 200 đến 400 lần nhận thấy, 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. Hình ảnh gan bình thường.

Nhận xét: Hình ảnh vi thể gan lô nghiên cứu 1 và lô nghiên cứu 2, chưa nhận thấy khác biệt so với lô đối chứng.

Hình thái vi thể thận



Vi thể thận chuột lô
chứng

Vi thể thận chuột lô
nghiên cứu 1

Vi thể thận chuột lô
nghiên cứu 2

Hình 2. Hình thái vi thể thận (HE x 400)

- *Lô chứng*: Dưới kính hiển vi độ phóng đại 400 lần nhận thấy, 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, các ống thận chứa nước tiểu trong. Mô kẽ có các mạch máu xung huyết. Hình ảnh thận bình thường.

- *Lô thử 1*: Dưới kính hiển vi độ phóng đại 400 lần nhận thấy, 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, các ống thận chứa nước tiểu trong. Mô kẽ có các mạch máu xung huyết. Hình ảnh thận bình thường

- *Lô thử 2*: Dưới kính hiển vi độ phóng đại 400 lần nhận thấy, 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, các

ống thận chứa nước tiểu trong. Mô kẽ có các mạch máu xung huyết. Hình ảnh thận bình thường.

Nhận xét: Hình ảnh vi thể thận lô nghiên cứu 1 và lô nghiên cứu 2, chưa nhận thấy khác biệt so với lô đối chứng.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Ảnh hưởng của cốm tan Sinh tân chỉ huyết đến chức năng gan

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 của gan [4].

- 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, do vậy mà nồng độ ALT, AST tăng cao. [6]

- Kết quả nghiên cứu ở bảng 1, 2 cho thấy: sau 4 tuần và 8 tuần uống cốm

tan Sinh tân chỉ huyết, hoạt độ ALT, AST trong máu chuột cống ở cả lô nghiên cứu 1 và lô nghiên cứu 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$). Như vậy, cốm tan Sinh tân chỉ huyết không gây tổn thương tế bào gan của chuột.

* Tế bào gan tạo ra mật, bài tiết mật để tham gia vào quá trình tiêu hóa thức ăn. Nồng độ bilirubin trong máu phản ánh chức năng bài tiết và chuyển hóa mật của gan. Cholesterol là một thành phần của mật, được gan tổng hợp ester hóa và thải ra ngoài.

- Sau 4 tuần và 8 tuần uống cốm tan Sinh tân chỉ huyết, nồng độ bilirubin và cholesterol trong máu chuột ở cả lô nghiên cứu 1 và lô nghiên cứu 2, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$). Như vậy cốm tan Sinh tân chỉ huyết không làm ảnh hưởng đến chức năng bài tiết và chuyển hóa mật, lipid của gan chuột.

4.2. Ảnh hưởng của cốm tan Sinh tân chỉ huyết đến chức năng thận

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 với thận, muốn biết thuốc đó có độc với thận hay không, thường dùng xét nghiệm định lượng creatinin và ure máu [5]. Khi thận bị tổn thương thì nồng độ

creatinin tăng sớm. Mặt khác chỉ tiêu creatinin đáng tin cậy và quan trọng hơn ure. Hiện nay thường xét nghiệm creatinin để đánh giá và theo dõi chức năng thận [6].

- Sau 4 tuần và 8 tuần uống sinh tân chỉ huyết, ở cả Lô Nghiên cứu 1 và Lô Nghiên cứu 2, nồng độ 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 hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$). Như vậy cốm tan Sinh tân chỉ huyết không ảnh hưởng đến chức năng thận.

Các kết quả nghiên cứu trên phù hợp với kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của cốm tan Sinh tân chỉ huyết lên tình trạng chung và các chỉ số huyết học của chuột cống trắng. [7]

4.3. Ảnh hưởng của cốm tan Sinh tân chỉ huyết lên cấu trúc đại thể và vi thể

Hình ảnh đại thể gan, thận của chuột thí nghiệm không phát hiện thấy có sự thay đổi về bệnh lý và sự khác biệt so với hình ảnh các tạng gan, thận của chuột ở lô chứng.

Cấu trúc vi thể gan, thận của chuột: cả hai liều không ảnh hưởng đến cấu trúc vi thể gan, thận của chuột. Hình ảnh vi thể gan và thận của chuột không có sự khác biệt giữa lô chứng và 2 lô uống cốm tan Sinh tân chỉ huyết trong 8 tuần liên tục.

V. KẾT LUẬN

Từ kết quả thu được trên thực nghiệm của các lô chuột uống cỏm tan Sinh tân chỉ huyết ở các mức liều 2,8g/kg và 8,4g/kg liên tục trong 8 tuần cho thấy:

- Không làm thay đổi các chỉ tiêu sinh hóa máu bao gồm hoạt độ ALT, AST, bilirubin huyết tương.

- Không gây tổn thương mô bệnh học gan, thận chuột.

Như vậy, cỏm tan Sinh tân chỉ huyết ở các mức liều dùng và thời gian sử dụng trong nghiên cứu thực nghiệm trên chuột cống trắng có tính an toàn cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2011).** Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị sốt xuất huyết Dengue.

2. **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.

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 27/10/2015.*

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

5. **Wallace Hayes (2001).** *Principles and Methods of Toxicology*, Raven Press.

6. **Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương (2001).** *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng.* NXB Y học.

7. **Trần Công Trường, Nguyễn Văn Cường, Nguyễn Trung Dũng, Phạm Thị Phượng (2021).** “Nghiên cứu ảnh hưởng của cỏm tan Sinh tân chỉ huyết lên tình trạng chung và các chỉ số huyết học trên động vật thực nghiệm”, *Tạp chí Y dược học*, số 25 (7/2021), tr. 169-173.