

# NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG CỦA CAO LÔNG PH LÊN MỘT SỐ CHỈ SỐ SINH HOÁ VÀ MÔ BỆNH HỌC TRÊN THỰC NGHIỆM

Nguyễn Xuân Huân<sup>1</sup>, Nguyễn Minh Hà<sup>1</sup>, Nguyễn Quang Duật<sup>2</sup>,  
Nguyễn Văn Cường<sup>1</sup>, Phạm Thị Phụng<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Viện Y học cổ truyền Quân đội,

<sup>2</sup> Học viện Quân y

## Tóm tắt

Cao lông PH được dùng nghiên cứu điều trị bệnh viêm loét đại trực tràng chảy máu trên thực nghiệm và lâm sàng. Nghiên cứu thực hiện nhằm đánh giá ảnh hưởng của cao lông PH lên một số chỉ số sinh hóa và hình thái, giải phẫu mô bệnh học gan, thận, đại tràng trên chuột cống trắng chủng Wistar trong thời gian 4 tuần dùng thụt giữ đại tràng. Kết quả: Cao lông PH thụt giữ đại tràng liều 14g/kg/ngày và 28g/kg/ngày không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung; các chỉ số sinh hóa thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Hình ảnh mô bệnh học của gan, thận, đại tràng bình thường.

**Từ khóa:** Cao lông PH, sinh hoá máu, mô bệnh học

## Abstract

PH product was utilized in clinical and experimental research of ulcerative colitis treatment. The study aims at assessing the significant affection of the product on the blood chemistry indexes, liver, and kidney histopathological images in rats during 4 weeks by retention enema therapy. Result: The PH extract retention enema with doses of 14g/kg/24h and 28g/kg/24h, daily during 4 weeks to rats did not affect the general condition and weigh of rats; The blood chemistry indexes did not change in statistically significance ( $p > 0.05$ ); Histological images of the liver, the kidney and the colon were normal.

**Keywords:** PH, blood chemistry, histopathological

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm loét đại trực tràng chảy máu hay còn gọi là viêm loét đại tràng (Ulcerative colitis, UC), là bệnh mạn tính, kéo dài, hay tái phát, nhiều biến chứng và có tỷ lệ tử vong cao. Theo dịch tễ học, tỉ lệ và số lượng người mắc bệnh này cao ở các nước phát triển, và đang có xu hướng tăng lên các nước

đang phát triển, khu vực châu Á, trong đó có Việt Nam[1]. Hiện tại Y học hiện đại đang gặp nhiều khó khăn, hạn chế trong điều trị căn bệnh này. Trong khi đó, phương pháp dùng thuốc thụt giữ đại trực tràng đã được Y học cổ truyền áp dụng từ lâu và có những ưu việt riêng trong điều trị [2].

Dựa trên phân tích đặc điểm

\* Ngày nhận bài: 28/5/2021

\* Ngày phản biện: 3/06/2021

\* Ngày phê duyệt đăng bài: 15/6/2021

sinh lý bệnh theo Y học hiện đại và biện chứng luận trị của Y học cổ truyền, chúng tôi đã nghiên cứu bào chế sản phẩm cao lỏng PH từ bài thuốc kinh nghiệm, với các thành phần dược liệu sẵn có trong nước để điều trị bệnh này bằng phương pháp thụt giữ đại tràng. Để đảm bảo an toàn trước khi tiến hành các nghiên cứu đánh giá tác dụng điều trị trên thực nghiệm và lâm sàng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu đánh giá ảnh hưởng của cao lỏng PH đối với một số chỉ số sinh hoá và hình ảnh mô bệnh học gan, thận, đại tràng trên chuột cống trắng đường thụt giữ đại tràng.

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

### **2.1. Chất liệu nghiên cứu**

Cao lỏng PH được sản xuất tại Viện Y học cổ truyền Quân đội. Thành phần: Cỏ nhọ nồi sao 50g, Tam thất sao 3g, Vỏ núc nác 25g, Chè dây 12g, Hòe hoa sao 10g, nước cất vừa đủ 100ml. Tất cả các dược liệu trên đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV, được bào chế bằng phương pháp chiết nước, tỉ lệ 1:1, kiểm nghiệm đạt tiêu chuẩn cơ sở.

### **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 Y học cổ truyền 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**

Máy xét nghiệm sinh hoá Biochemical Systems International Srl, Italia, model 3000 Evolution và các hóa chất xét nghiệm, sonde cao su mềm đầu tù, bơm tiêm 5ml, bơm tiêm 10ml và các dụng cụ thí nghiệm khác.

### **2.4. Phương pháp nghiên cứu**

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

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 3 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô chứng (n=10): thụt giữ đại tràng dung dịch NaCl 0,9%, liều 2ml/100g thể trọng chuột/ ngày.

- Lô thử 1 (n=10): thụt giữ đại tràng thuốc thử cao lỏng PH liều 14g/kg thể trọng chuột/ngày (liều có tác dụng tương đương trên người, tính theo hệ số 7).

- Lô thử 2 (n=10): thụt giữ đại tràng thuốc thử cao lỏng PH liều 28g/kg thể trọng chuột/ngày (liều gấp 2 lần lô thử 1).

Chuột được thụt giữ đại tràng bằng các dung dịch nghiên cứu liên tục trong 4 tuần, mỗi ngày 1 lần vào 8-9h sáng.

**\* Phương pháp thụt giữ đại tràng chuột cống trắng:**

- Trước khi thụt giữ, dùng tăm bông kích thích hậu môn chuột để chuột đi đại tiện.

- Cố định chuột vào giá đỡ, hậu môn hướng lên trên, tay trái giữ đuôi sao cho bộc lộ hậu môn thuận lợi tiến hành đưa sonde vào, tay phải cầm xilanh thuốc có gắn đầu sonde mềm.

- Sonde mềm được bôi trơn bằng mỡ K.Y, rồi nhẹ nhàng, từ từ đưa qua hậu môn vào trực tràng chuột sâu khoảng 6cm, sau đó bơm chậm dung dịch nghiên cứu vào đại tràng chuột.

- Sau khi bơm hết dung dịch nghiên cứu, lưu sonde trong trực tràng thêm 5 phút, rồi rút sonde

nhẹ nhàng, để chuột trên giá cố định thêm 30 phút rồi thả về lồng

**\* Các chỉ tiêu theo dõi đánh giá:** (1) Sinh hóa máu: AST, ALT, Creatinin, Ure (được kiểm tra vào các thời điểm trước lúc dùng thuốc, sau 2 tuần và sau 4 tuần dùng thuốc); (3) Giải phẫu mô bệnh học: sau 4 tuần, giết chuột, quan sát hình ảnh đại thể gan, thận, đại tràng. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận, đại tràng của ít nhất 30% số chuột ở mỗi lô.

Các xét nghiệm sinh hóa được tiến hành tại bộ môn khoa Xét nghiệm-Bệnh viện 103-Học viện Quân Y, các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Khoa Hình thái giải phẫu bệnh- Bệnh viện 103-Học viện Quân Y.

## **2.5. 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. 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 một số chỉ tiêu sinh hoá**

#### **3.1.1. Ảnh hưởng của cao lỏng PH tới chức năng gan chuột thực nghiệm**

**Bảng 1.** Ảnh hưởng của cao lỏng PH đối với hoạt độ AST và ALT trong máu chuột

Thời điểm xét nghiệm	Hoạt độ AST (UI/l)			P
	Lô chứng (n=10)	Lô thử 1 (n=10)	Lô thử 2 (n=10)	
Trước thực nghiệm	123,81±16,63	123,67±15,60	119,18±13,56	> 0,05
Sau 2 tuần thực nghiệm	112,79±16,41	115,21±11,54	110,08±14,51	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần thực nghiệm	135,60±17,30	130,26±13,43	129,46±13,34	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Thời điểm xét nghiệm	Hoạt độ ALT (UI/l)			P
	Lô chứng (n=10)	Lô thử 1 (n=10)	Lô thử 2 (n=10)	
Trước thực nghiệm	34,44±7,11	32,68±6,81	32,25±4,59	> 0,05
Sau 2 tuần thực nghiệm	35,07±4,05	37,27±6,02	36,00±6,41	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần thực nghiệm	31,63±5,58	35,89±6,23	35,41±7,22	> 0,05
p (trước-sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, hoạt độ AST và ALT trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). So sánh trong từng lô giữa các thời điểm nghiên

cứu, hoạt độ AST và ALT trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### **3.1.2. Ảnh hưởng của cao lỏng PH lên chức năng thận**

**Bảng 2.** Ảnh hưởng của cao lỏng PH đến nồng độ ure và creatinin trong máu chuột

Thời điểm xét nghiệm	Lô chứng (n=10)	Lô thử 1 (n=10)	Lô thử 2 (n=10)	p
	Ure (mmol/l)			
<b>Trước thực nghiệm</b>	5,10±0,88	4,92±1,04	4,60±0,42	> 0,05
<b>Sau 2 tuần thực nghiệm</b>	4,12±0,65	4,22±1,05	4,19±0,79	> 0,05
<b>p (trước-sau)</b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Sau 4 tuần thực nghiệm</b>	5,47±0,35	5,31±1,05	5,01±0,70	> 0,05
<b>p (trước-sau)</b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
	Creatinin (μmol/l)			
<b>Trước thực nghiệm</b>	87,14±5,01	86,62±7,42	89,75±8,83	> 0,05
<b>Sau 2 tuần thực nghiệm</b>	83,80±6,68	79,45±9,75	81,62±9,30	> 0,05
<b>p (trước-sau)</b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Sau 4 tuần thực nghiệm</b>	88,78±3,92	85,94±5,09	90,74±9,30	> 0,05
<b>p (trước-sau)</b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, nồng độ ure và creatinin trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Trong từng lô giữa các thời điểm nghiên cứu, nồng độ ure và creatinin trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.2. Đánh giá ảnh hưởng trên mô bệnh học gan, thận, đại tràng của chuột thực nghiệm

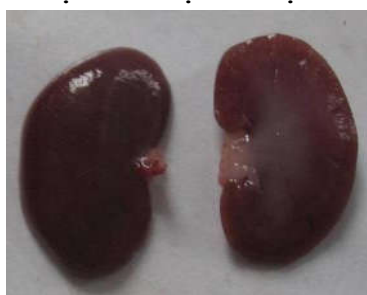
#### 3.2.1. Đại thể

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

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



**Lô đối chứng**  
(Chuột số 5)



**Lô thử 1**  
(Chuột số 17)



**Lô thử 2**  
(Chuột số 21)

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



**Lô đối chứng**  
(Chuột số 5)

**Lô thử 1**  
(Chuột số 17)

**Lô thử 2**  
(Chuột số 21)

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

**Lô chứng**  
(Chuột số 5)



**Lô thử 1**  
(Chuột số 17)



**Lô thử 2**  
(Chuột số 21)

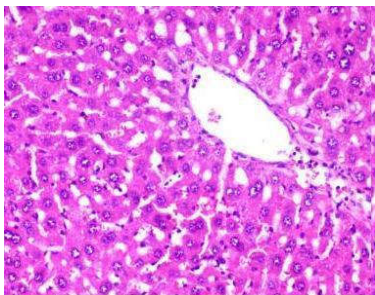


### 3.2.2. Vi thể

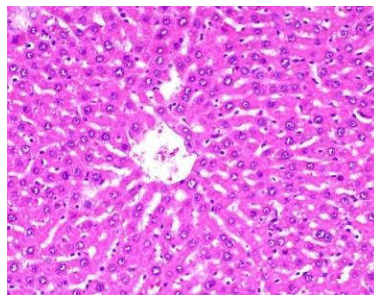
Về hình ảnh vi thể các tạng gan, thận, đại tràng ở cả 3 lô đều

không có sự khác biệt, cụ thể qua hình ảnh và mô tả mô bệnh học cho thấy:

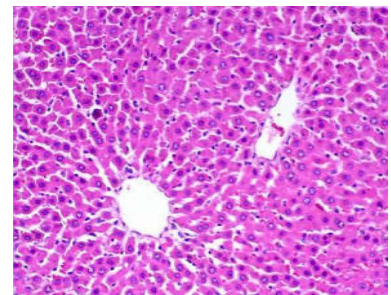
**Hình 4.** Mô bệnh học gan chuột sau 4 tuần thử thuốc (HE x 400)



**Lô đối chứng**  
(Chuột số 5)



**Lô thử 1**  
(Chuột số 17)

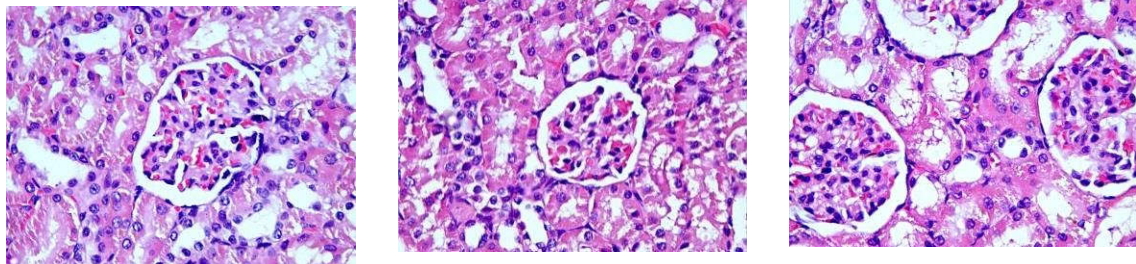


**Lô thử 2**  
(Chuột số 21)

**Nhận xét:** Hình ảnh vi thể gan các tiểu thùy gan rõ cấu trúc. Khoảng cửa mỏng. Các tế bào gan hình đa diện, nhân đều, bào tương

thoái hóa hạt, tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy và các xoang mạch nan hoa xung huyết nhẹ, gan bình thường.

**Hình 5.** Mô bệnh học thận chuột sau 4 tuần thử thuốc (HE x 400)



Lô đối chứng  
(Chuột số 5)

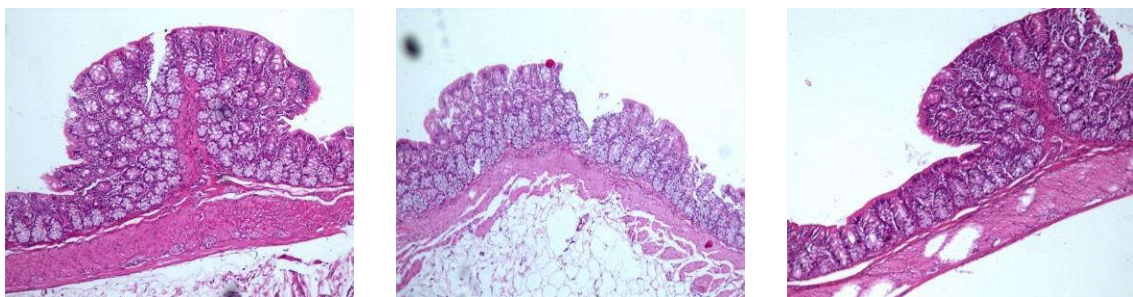
Lô thử 1  
(Chuột số 17)

Lô thử 2  
(Chuột số 21)

**Nhận xét:** Hình ảnh vi thể thận cấu trúc thận còn phân biệt rõ các cầu thận, khoang Bowman chứa dịch trong, cầu thận nở to, các cuộn mạch xung huyết chứa

hồng cầu, thành cuộn mạch rõ cấu trúc. Tế bào biểu mô ống thận thoái hóa hạt nhẹ. Mô đệm mỏng có các mạch máu xung huyết, thận bình thường

**Hình 6.** Mô bệnh học đại tràng chuột sau 4 tuần thử thuốc (HE x 400)



Lô đối chứng  
(Chuột số 5)

Lô thử 1  
(Chuột số 17)

Lô thử 2  
(Chuột số 21)

**Nhận xét:** Hình ảnh vi thể đại tràng còn rõ cấu trúc các lớp niêm mạc, hạ niêm mạc, cơ niêm, lớp cơ và thanh mạc. Các tuyến chế tiết được lót bởi các tế bào biểu mô có nhân đều, mịn. Mô đệm có các mạch máu. Mạc treo chủ yếu là tế bào mỡ, niêm mạc đại tràng bình thường.

Các chỉ tiêu sinh hoá đánh giá ảnh hưởng lên gan (AST, ALT), thận (Ure, Creatinin) cho phép khảo sát những ảnh hưởng tới chức năng của các cơ quan quan trọng trong chuyển hoá, thải trừ thuốc [5-7]. Kết quả thực nghiệm của nghiên cứu này cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

#### IV. BÀN LUẬN

nào trong sự thay đổi về nồng độ Ure, Creatinin, ALT, AST ở các lô thực nghiệm và giữa các lô thử với lô chứng, cũng như so với trước khi dùng thuốc ( $p>0,05$ ).

Hình ảnh mô bệnh học đại thể và vi thể của gan, thận, đại tràng cho phép đánh giá ảnh hưởng lên cấu trúc của các cơ quan chính liên quan đến chuyển hoá, thải trừ thuốc [5-7]. Trên các tiêu bản mô bệnh học gan, thận, đại tràng chuột ở các lô được lấy ngẫu nhiên đều bình thường và không có sự khác biệt giữa các lô với nhau. Như vậy cao lỏng PH dùng đường thụt giữ đại tràng liên tục trong 4 tuần không gây tổn thương đến chức năng, hình thái gan thận và niêm mạc đại tràng chuột thực nghiệm.

## V. KẾT LUẬN

Cao lỏng PH dùng đường thụt giữ đại tràng với liều 14g/kg/ngày (liều tương đương khuyến cáo trên lâm sàng) và liều 28g/kg/ngày (liều gấp đôi khuyến cáo trên lâm sàng) trong 4 tuần không ảnh hưởng đến chức năng, hình thái mô học gan thận và niêm mạc đại tràng chuột thực nghiệm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

**1. Nguyễn Thị Thu Hiền, Đào Văn Long (2010),** “Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh viêm loét đại trực tràng chảy máu”. *Tạp chí nghiên cứu y học*, 66(1): 69-75.

**2. 姜慧,毛堂友,史瑞,李军祥 (2018),** *中药灌肠治疗溃疡性结肠炎的最新研究进展*. *世界科学技术-中医药现代化*, 20(02):298-303.

**Khương Huệ, Mao Đường Hữu, Sử Thụy (2018),** “Nghiên cứu mới nhất về điều trị viêm loét đại trực tràng chảy máu qua phương pháp thụt giữ bằng thuốc đông y”. *Tạp chí thế giới khoa học trong y dược hiện đại*, 20(2): 298-303.

**3. Đỗ Trung Đàm (2014),** *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*. NXB Y học, p.101-112.

**4. Bộ Y tế (2009).** *Dược điển Việt Nam IV*. NXB Y học, 13.5 - PL257.

**5. 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 tháng 10 năm 2015*.

**6. OECD (2008),** *Repeated dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents*. Guidelines for the testing of chemicals (407).

**7. World Health Organization (2000),** *General guidelines for methodologies on research and evaluation of tradition medicine*, p.3-29.