

# ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC TIÊU U HOÀN ĐẾN THỂ TRẠNG CHUNG VÀ CÁC CHỈ SỐ HUYẾT HỌC TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

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

*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 thể trạng chung, trọng lượng và các chỉ số huyết học của chuột cống trắng chủng Wistar theo quy định của Bộ y tế Việt Nam. 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 thể trạng chung, trọng lượng và các chỉ số huyết học (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu).*

**Từ khóa:** *Tiêu u hoàn, thể trạng chung, chỉ số huyết học.*

## Abstract

*“Tieu u hoan” product was utilized in clinical and experimental research of hepatocellular carcinoma. The study aims at assessing the significant affection of the product on general status as well as hematological test of rats (Wistar strain) according to Vietnam Health Ministry’s regulation. 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 the general condition, weigh of rats and hematology indexes (erythrocytes. Leukocytes. platelets).*

**Keywords:** *“tieu u hoan”, general condition, hematology indexes.*

## 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 virus 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 của khối u và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh.

\* Ngày nhận bài: 28/4/2021

\* Ngày phản biện: 07/5/2021

\* Ngày phê duyệt đăng bài: 15/6/2021

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 thể trạng chung và các chỉ số huyết học 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 (*Semen Pruni Armenicacae*), Cam thảo (*Glycyrrhiza uralensis*), Ngưu tất (*Achyranthes bidentata*), Thủy điệt (*Whitman*), 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 tiêu chuẩn phòng thí nghiệm.

- Máy xét nghiệm huyết học Exigo – Thụy Điển.

### **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 thể trạng chung và các chỉ số huyết học theo hướng dẫn của WHO và của Bộ Y tế [3], [4], [5].

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

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột.

- Đánh giá chức năng tạo

máu thông qua số lượng hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

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

- Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Nghiên cứu thực nghiệm – Viện Y học cổ truyền Quân đội.

- 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. Tình trạng chung và sự thay đổi trọng lượng của chuột

##### 3.1.1 Tình trạng chung

Trong suốt thời gian thí nghiệm, chuột ở cả 3 lô đều hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô chuột nghiên cứu.

##### 3.1.2. Sự thay đổi trọng lượng chuột

**Bảng 1.** Ảnh hưởng của Tiêu u hoàn đến trọng lượng chuột(g)

Thời gian	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	p
<b>Trước uống thuốc</b>	173,10±3,34	173,64±2,95	173,90±2,77	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
<b>Sau 6 tuần uống thuốc</b>	193,89±4,62	194,52±4,11	196,40±1,85	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
<b>p (trước – sau)</b>	< 0,01	< 0,01	< 0,01	
<b>Sau 12 tuần uống thuốc</b>	217,33±5,14	218,60±4,28	219,3±2,45	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
<b>p (trước - sau)</b>	< 0,01	< 0,01	< 0,01	

**Nhận xét:** Kết quả bảng 1 cho thấy: sau 6 tuần và 12 tuần uống Tiêu u hoàn, trọng lượng chuột ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước khi uống thuốc ( $p < 0,01$ ). Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng

lượng chuột giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử tại cùng thời điểm ( $p > 0,05$ ).

#### 3.2 Ảnh hưởng của Tiêu u hoàn đến các chỉ số huyết học trên chuột thực nghiệm.

**Bảng 2.** Ảnh hưởng của Tiêu u hoàn đến số lượng hồng cầu trong máu chuột

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/l)			p
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	8,21 ± 0,90	8,57 ± 0,74	8,80 ± 0,5	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	8,68 ± 0,67	8,56 ± 0,76	8,50 ± 0,33	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	8,54 ± 1,00	8,50 ± 0,33	8,60 ± 1,01	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 6 tuần và 12 tuần uống Tiêu u hoàn, số lượng hồng cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử (p > 0,05).

**Bảng 3.** Ảnh hưởng của Tiêu u hoàn đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột

Thời gian	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)			p
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	14,47 ± 1,11	14,61 ± 1,04	14,30 ± 0,79	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	14,55 ± 0,81	14,34 ± 0,94	13,90 ± 0,96	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	14,86 ± 1,56	14,00 ± 1,68	14,70 ± 1,00	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 6 tuần và 12 tuần uống Tiêu u hoàn hàm lượng huyết sắc tố ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử (p > 0,05).

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

Thời gian	Hematocrit (%)			P
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	40,47 ± 3,32	41,16 ± 2,85	41,70 ± 4,48	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	41,06 ± 2,91	40,82 ± 2,77	39,30 ± 3,12	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	41,24 ± 4,37	41,79 ± 2,79	40,80 ± 2,92	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, hematocrit ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử (p > 0,05).

**Bảng 5.** Ảnh hưởng của Tiêu u hoàn đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột

Thời gian	MCV (fl)			P
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	49,49 ± 2,31	48,12 ± 1,45	47,00 ± 3,57	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	48,17 ± 1,46	47,75 ± 2,07	46,50 ± 3,36	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	48,36 ± 1,83	48,87 ± 2,45	46,70 ± 3,53	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, thể tích trung bình hồng cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử (p > 0,05).

**Bảng 6.** Ảnh hưởng của Tiêu u hoàn đến số lượng bạch cầu trong máu chuột công trắng

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/l)			p
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	10,46 ± 3,78	11,15 ± 2,39	10,40 ± 1,64	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	11,26 ± 2,81	11,74 ± 2,75	11,80 ± 2,05	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	
Sau 12 tuần uống thuốc	9,84 ± 3,63	11,13 ± 4,42	11,70 ± 2,44	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, số lượng bạch cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử (p > 0,05).

**Bảng 7.** Ảnh hưởng của Tiêu u hoàn đến công thức bạch cầu trong máu chuột công trắng

Thời gian	Công thức bạch cầu (%)	Lô chuột			p
		Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	Lympho	61,78 ± 8,51	61,97 ± 4,46	58,40 ± 11,02	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
	Trung tính	34,99 ± 9,54	34,47 ± 6,18	36,20 ± 9,36	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	Lympho	57,87 ± 7,10	57,58 ± 5,51	59,50 ± 11,02	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
	Trung tính	36,13 ± 5,10	36,02 ± 4,39	37,20 ± 9,50	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	> 0,05
Sau 12 tuần uống thuốc	Lympho	59,69 ± 8,39	60,73 ± 4,48	57,90 ± 8,82	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
	Trung tính	36,19 ± 7,70	35,70 ± 5,41	38,00 ± 7,22	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	> 0,05

**Nhận xét:** Sau 6 tuần và 12 tuần uống Tiêu u hoàn, công thức bạch cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa

so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 8.** Ảnh hưởng của Tiêu u hoàn đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột công trắng

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/l)			p
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
<b>Trước uống thuốc</b>	416,10 ± 70,84	419,70 ± 89,13	410,50 ± 65,22	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
<b>Sau 6 tuần uống thuốc</b>	411,30 ± 73,5	417,90 ± 76,28	418,60 ± 78,33	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
<b>p (trước - sau)</b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
<b>Sau 12 tuần uống thuốc</b>	420,60 ± 56,77	423,80 ± 54,20	427,7 ± 74,87	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
<b>p (trước - sau)</b>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 6 tuần và 12 tuần uống Tiêu u hoàn, số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước, sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

##### 4.1 Ảnh hưởng của thuốc Tiêu u hoàn đến thể trạng chung và trọng lượng của chuột.

Trong suốt thời gian thí nghiệm, chuột ở cả 3 lô đều hoạt động bình thường; tình trạng lông, da, niêm mạc, chất tiết của chuột bình thường, không thấy biểu hiện ngộ độc. Trọng lượng chuột của cả 3 lô đều tăng so với trước nghiên cứu. Không có sự khác biệt về sự tăng trọng lượng giữa lô chứng và

các lô dùng thuốc ( $p > 0,05$ ). Như vậy cả hai liều thuốc thử đều không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung và trọng lượng của chuột.

##### 4.2 Ảnh hưởng của Tiêu u hoàn đến các chỉ số huyết học của chuột.

Theo WHO và Bộ Y tế Việt Nam thì các chỉ số huyết học là một trong những xét nghiệm bắt buộc khi đánh giá độc tính của thuốc nghiên cứu [1]. Máu là một tổ chức quan trọng liên quan mật thiết đến mọi bộ phận, cơ quan trong cơ thể. Nếu thuốc gây ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì trước tiên các chỉ số trong xét nghiệm tế bào máu ngoại vi sẽ thay

đôi[2][6]. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Chuột được uống thuốc tiêu u hoàn liều 4,76g/kg thể trọng (lô trị 1) và uống thuốc liều 14,28g/kg thể trọng (lô trị 2) trong 12 tuần, các chỉ số về huyết học như: số lượng hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu so với nhóm đối chứng sự khác biệt đều không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  tại mỗi thời điểm lấy mẫu xét nghiệm trong suốt quá trình nghiên cứu. Như vậy có thể thấy thuốc tiêu u hoàn không gây tổn thương cơ quan tạo máu trên chuột thực nghiệm.

## V. KẾT LUẬN

Chuột công uống Tiêu u hoàn liều 4,76g/kg/ ngày và liều 14,28g/kg/ngày trong 12 tuần liên tục không làm ảnh hưởng đến thể trạng chung, trọng lượng và các chỉ số xét nghiệm huyết học liên quan đến chức năng tạo máu như: hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng

bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. 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*.
- 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 evaluational of traditional medicine*, World Health Organization.
- 5. OECD (2008)**, *Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents*, OECD Guidelines for the testing of chemicals (407).
- 6. Wallace Hayes (2001)**, *Principles and Methods of Toxicology*, Raven Press.