

- Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2019; 54(8): 939-944. doi: 10.1080/00365521.2019.1647456
4. **Ammor A, Nasri S, Rkain M, Benhaddou H.** Perforated Gastric Ulcer: An Unusual Cause of Peritonitis in Children. *Afr J Paediatr Surg.* 2020; 17(3-4):115-118. doi:10.4103/ajps.AJPS_18_20
 5. **Yadav SK, Gupta V, El Kohly A, Al Fadhli W.** Perforated duodenal ulcer: A rare complication of deferasirox in children. *Indian J Pharmacol.* 2013; 45(3):293-294. doi:10.4103/0253-7613.111901
 6. **Huerta CT, Perez EA.** Diagnosis and management of neonatal gastric perforation: a narrative review. *Digestive Medicine Research.* 2022;5(0). doi:10.21037/dmr-21-105
 7. **Tarasconi A, Coccolini F, Biffi WL, et al.** Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15:3. doi:10.1186/s13017-019-0283-9
 8. **Lo HC, Wu SC, Huang HC, Yeh CC, Huang JC, Hsieh CH.** Laparoscopic simple closure alone is adequate for low risk patients with perforated peptic ulcer. *World J Surg.* 2011;35(8):1873-1878. doi:10.1007/s00268-011-1106-7

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NÉN ĐAN SÂM - TÂM THẤT TRÊN MÔ HÌNH ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Trần Thị Thanh Loan¹, Đặng Trần Quân¹, Đỗ Thanh Sang¹,
Nguyễn Lê Việt Hùng¹, Nguyễn Phương Dung²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của viên nén Đan sâm – Tâm thất (ĐSTT) trên mô hình chuột chủng Swiss. **Đối tượng:** Viên nén bao phim Đan sâm – Tâm thất được cung cấp Công ty Cổ phần Xuất nhập khẩu Y tế DOMESCO. **Phương pháp:** Khảo sát độc tính cấp bằng cách cho chuột (50% đực, 50% cái) nhịn đói 12 giờ trước khi cho uống thuốc liều tối đa có thể qua đường uống (tối đa 0,2ml/10g). Theo dõi và ghi nhận cử động tổng quát, biểu hiện về hành vi, trạng thái lông, ăn uống, tiêu tiểu và số lượng chuột chết trong 72 giờ. Độc tính bán trường diễn của viên nang ĐSTT tiến hành trên chuột nhắt trắng, trong đó, chuột được chia làm 6 lô bao gồm: Lô 1 - BT (chứng sinh lý): Uống nước cất; Lô 2 - BL (chứng bệnh lý): Uống nước cất và tiêm phúc mô scopolamin 1mg/kg, Lô 3 - DON (chứng dương): Uống Donepezil liều 5 mg/kg, Lô 4 - ĐSTT1 (liều thấp): Uống viên Đan sâm - Tâm thất liều 1 viên/kg, Lô 5 - ĐSTT2 (liều trung bình): Uống viên Đan sâm - Tâm thất liều 1,5 viên/kg, Lô 6 - ĐSTT3 (liều cao): Uống Đan sâm - Tâm thất liều 2 viên/kg. **Kết quả:** Về độc tính cấp ở liều tối đa có thể bơm qua kim đầu tù trực tiếp đưa vào dạ dày chuột là 100 viên/kg, tương đương 31.654 mg bột thuốc/kg, không ghi nhận các dấu hiệu bất thường về hành vi, sinh lý của tất cả chuột thử nghiệm. Kết quả cho thấy viên nang ĐSTT ở các liều đều có xuất hiện mô gan sưng huyết, thẩm nhập nhẹ lympho bào và ít neutrophil ở mô kẽ quanh các mạch máu. Ở liều cao (2v/kg) xuất hiện rải rác vài ổ hoại tử. Tuy nhiên, không ghi nhận được sự thay đổi về mô học trên thận ở cả 6 lô khảo sát. **Kết luận:** Trong thử nghiệm các liều thử nghiệm 2 viên/kg; 1,5

viên/kg; 1 viên/kg nằm trong khoảng liều an toàn cho chuột. Về nghiên cứu độc tính bán trường diễn ở các liều không có thay đổi trên cấu trúc mô học thận chuột nhắt trắng trong thời gian nghiên cứu. Tuy nhiên, thay đổi mô bệnh học gan được quan sát ở liều cao, cần có nghiên cứu sâu hơn để đánh giá tác động của viên nén Đan sâm – Tâm thất đối với mô bệnh học của gan.

Từ khóa: Viên nang, ĐSTT, mô học gan thận.

SUMMARY

EVALUATION OF THE ACUTE AND SUB-CHRONIC TOXICITY OF DANSHEN - SANQI TABLETS ON EXPERIMENTAL ANIMAL MODELS

Objective: To assess the acute chronic and the sub-chronic toxicity of the DanShen (*Salvia miltiorrhiza*) and SanQi (*Panax notoginseng*) tablet (ĐSTT) on Swiss albino mice. **Subjects:** The coated tablets of Dan-Shen and San-Qi were provided by DOMESCO Medical Import-Export Joint Stock Company. **Method:** Acute toxicity was assessed by fasting mice (50% male, 50% female) for 12 hours before administering the maximum possible oral dose (up to 0.2ml/10g). General movements, behavioral expressions, cage conditions, eating and drinking habits, defecation and urination, and the number of deceased mice were observed and recorded over 72 hours. The sub-chronic toxicity of DSTT capsules was conducted on white mice, which were divided into 6 groups: Group 1 - BT (physiological control): water; Group 2 - BL (pathological control): water and injected with 1mg/kg scopolamine subcutaneously; Group 3 - DON (positive control): Drinking Donepezil at a dose of 5 mg/kg; Group 4 - DSTT1 (low dose): DanShen - SanQi tablet at a dose of 1 tablet/kg; Group 5 - DSTT2 (medium dose): DanShen - SanQi tablet at a dose of 1.5 tablets/kg; Group 6 - DSTT3 (high dose): DanShen - SanQi tablet at a dose of 2 tablets/kg. **Results:** Regarding acute toxicity, the maximum dose that can be administered via a blunt-end needle directly into the mouse's stomach is 100 tablets/kg, equivalent to 31,654 mg of the drug powder/kg, with no abnormal

¹Đại học Y - Dược TPHCM

²Trường Đại học Quốc Tế Hồng Bàng

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Thanh Loan

Email: ttthanhloan@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 11.3.2024

Ngày phản biện khoa học: 22.4.2024

Ngày duyệt bài: 28.5.2024

signs in behavior or physiology observed in all experimental mice. The results showed that at all doses, the DSTT capsules led to congested liver tissue, slight lymphocyte infiltration, and few neutrophils around the blood vessels in the interstitial tissue. At a high dose (2 tablets/kg), scattered necrosis was observed. However, no histological changes in the kidneys were noted in all 6 groups investigated. Conclusion: In the experiment, the dosages of 2 tablets/kg; 1.5 tablets/kg; 1 tablet/kg are within the safe range for mice. The study on sub-chronic toxicity at various doses showed no changes in the histological structure of the kidneys in white mice during the research period. However, pathological changes in the liver were observed at high doses, requiring further research to assess the impact of the DanShen - SanQi tablet on liver pathology. **Keywords:** Capsule, ĐSTT, liver and kidney histology

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy nhiều hoạt chất phân lập từ Đan sâm có tiềm năng tăng cường trí nhớ trong điều trị sa sút trí tuệ¹. SAA (salvianol acid A), SAC (salvianol acid C) và deoxyneocryptotanshinon có khả năng ức chế trên protein tiền thân amyloid ở vị trí β enzyme phân cắt 1 với amyloid ($A\beta$) là một protein bệnh lý trong bệnh Alzheimer và chúng ảnh hưởng tới nồng độ men AChE². Và Acid phenol trong Đan sâm có khả năng bảo vệ chống lại độc tính tế bào do amyloid β gây ra. Gần đây, tác dụng cải thiện trí nhớ của chế phẩm Đan sâm – Tâm thất (ĐSTT) gồm sự kết hợp của 2 dược liệu này đã được công bố^{5,7}. Tuy nhiên, ảnh hưởng của việc sử dụng thuốc y học cổ truyền trong thời gian dài đối với chức năng gan và thận là một vấn đề quan trọng cần được nghiên cứu và đánh giá. Các thành phần hoạt chất trong các loại thuốc này có thể ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa và bài tiết của gan, cũng như đến sự lọc và cân bằng nước và chất điện giải của thận. Do đó, để đảm bảo an toàn và hiệu quả trong việc sử dụng thuốc y học cổ truyền trong thời gian dài, cần thiết phải tiến hành các nghiên cứu kỹ thuật sâu hơn để đánh giá tác động của chúng đối với chức năng gan và thận. Điều này có thể bao gồm việc đánh giá sự thay đổi trong các chỉ số chức năng gan và thận, cũng như các biểu hiện mô bệnh học và các biểu hiện lâm sàng khác liên quan đến gan và thận.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu. Viên nén bao phim Đan sâm – Tâm thất, đóng gói mỗi hộp 1 lọ 100 viên hoặc 4 vỉ x 10 viên. Nhà sản xuất: Công ty cổ phần xuất nhập khẩu Y tế DOMESCO.

Chế phẩm được sản xuất theo tiêu chuẩn chất lượng: Định tính bằng sắc ký lớp mỏng, có

sự hiện diện của Đan sâm và Tâm thất; hàm lượng tanshinon IIA không ít hơn 0,05 mg/316,54 mg bột thuốc, ginsenosid Rg1 không ít hơn 0,2 mg/kg và ginsenosid Rb1 không ít hơn 0,5 mg/316,54 mg bột thuốc

Động vật thử nghiệm. Chuột nhắt trắng đực chủng Swiss albino, 5-6 tuần tuổi, trọng lượng trung bình 24 g \pm 2 g) được cung cấp bởi Viện Vắc-xin và sinh phẩm y tế Nha Trang, nuôi trong điều kiện ổn định về chế độ dinh dưỡng. Chuột được nuôi ổn định 1 tuần trước thử nghiệm.

Phương pháp nghiên cứu. Nghiên cứu thực nghiệm.

Thiết kế thí nghiệm. Chuột được chia ngẫu nhiên làm 6 lô (8 con mỗi lô, 50% đực, 50% cái) cho uống nước hoặc thuốc (theo lô) liên tục 15 ngày, mỗi ngày 1 lần vào khoảng 8 - 9 giờ. Thể tích uống 0,1 ml/10 g thể trọng

- Lô 1 - BT (chứng sinh lý): Uống nước cất
- Lô 2 - BL (chứng bệnh lý): Uống nước cất + tiêm phúc mô scopolamine 1mg/kg
- Lô 3 - DON (chứng dương): Uống Donezepil liều 3 mg/kg+ tiêm phúc mô scopolamin⁷
- Lô 4 - ĐSTT1 (liều thấp): Uống Đan sâm - Tâm thất liều 1 viên/kg+ tiêm phúc mô scopolamin
- Lô 5 - ĐSTT2 (liều trung bình): Uống Đan sâm – Tâm thất liều 1,5 viên/kg + tiêm phúc mô scopolamin
- Lô 6 - ĐSTT3 (liều cao): Uống Đan sâm – Tâm thất liều 2 viên/kg + tiêm phúc mô scopolamin

Khảo sát độc tính cấp. Cho chuột (50% đực, 50% cái) nhịn đói 12 giờ trước khi cho uống thuốc liều tối đa có thể qua đường uống (tối đa 0,2ml/10 g). Theo dõi và ghi nhận cử động tổng quát, biểu hiện về hành vi, trạng thái lông, ăn uống, tiêu tiểu và số lượng chuột chết trong 72 giờ. Nếu sau 72 giờ, chuột không có dấu hiệu bất thường hoặc chết, tiếp tục theo dõi trong 14 ngày. Chuột chết hay không trong 72 giờ đầu tiên sẽ quyết định bước tiếp theo của thử nghiệm: Thử nghiệm sẽ được tiến hành với liều thấp hơn liều trước hoặc không cần tiếp tục tiến hành thử nghiệm³

Đánh giá sự thay đổi mô học của gan, thận trên chuột nhắt trắng sau 8 tuần thực nghiệm

Nguyên tắc: Khảo sát mô học dựa trên hình thái và cấu trúc mô gan, thận phản ánh được mức độ tổn thương gan gây ra uống chế phẩm kéo dài, phản ánh tác dụng của viên nang ĐSTT lên lên gan, thận chuột sau 4 tuần điều trị bằng phương pháp nhuộm bằng Hematoxylin và Eosin

(HE). So sánh hình ảnh mô học gan của các nhóm chuột thí nghiệm. Quan sát hình ảnh mô học ở nhóm chuột sinh lý, bệnh lý (Uống nước cất + tiêm phúc mô scopolamine 1mg/kg), chứng dương (Uống Donezepil liều 3 mg/kg) với các lô uống liều ĐSTT từ thấp tới cao

Xử lý số liệu thực nghiệm. Các số liệu thu thập được xử lý theo phương pháp thống kê y sinh học, so sánh trung bình theo t-test - Student. Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Thử nghiệm độc tính cấp đường uống của viên nén Đan sâm – Tam thất

Bảng 1. Số chuột chết trong 48 giờ sau uống thuốc thử nghiệm

Liều uống	Số chuột thử nghiệm		Số chuột chết	
	đực	cái	đực	cái
100 viên/kg	6	6	0	0

Ở liều tối đa có thể bơm qua kim đầu từ trực tiếp đưa vào dạ dày chuột là 100 viên/kg, tương đương 31.654 mg bột thuốc/kg, không ghi nhận các dấu hiệu bất thường về hành vi, sinh lý của tất cả chuột thử nghiệm. Trong vòng 48 giờ không có chuột chết, không kích thích tăng động, phân ghi nhận bình thường.

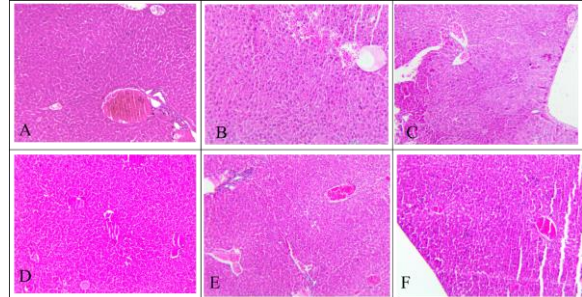
Sau 14 ngày, giải phẫu chuột, quan sát đại thể nội tạng không ghi nhận dấu hiệu bất thường: Gan có bề mặt ngoài trơn láng, màu đỏ tươi và đồng nhất; phổi màu hồng nhạt, không có đốm xuất huyết; tim đỏ tươi và đều màu; ruột không có hiện tượng trương hơi, không dấu xuất huyết hoặc hoại tử.

Liều uống 100 viên/kg (tương đương 31.654 mg bột thuốc/kg) được chọn làm Dmax. Với 3 mức liều thử nghiệm, tính từ liều dùng trên người là 2 viên/kg (tương đương 633,08 bột thuốc/kg); 2 viên/kg (tương đương 474,81 mg bột thuốc/kg) và 1 viên/kg (tương đương 316,54 mg/kg); xấp xỉ 1/300 Dmax, 1/400 Dmax và 1/600 Dmax, đều trong phạm vi an toàn của thuốc thử nghiệm.

Quan sát đại thể sau 4 tuần thực nghiệm. Sau khi giải phẫu, mô gan được bóc tách toàn bộ để quan sát đại thể và khảo sát trọng lượng mô gan. Về đại thể, gan chuột ở lô 1 (lô sinh lý) và lô 2 (lô bệnh lý), lô 3 (lô chứng dương) có màu nâu đỏ nhạt, bề mặt mịn và bóng, nhu mô gan đồng nhất. Ở lô 4 (liều thấp), mô gan tương đối đồng nhất và trơn mịn. Tuy nhiên lô 5 - 6 (liều trung bình và cao) gan chuột có màu đỏ sẫm, bề mặt không mịn, nhu mô cứng không đồng đều. Đại thể mô thận không có

sự khác biệt ở các lô khảo sát.

Khảo sát vi thể mô gan. Khảo sát vi thể mô gan ở từng lô cho thấy có sự khác biệt về cấu trúc mô học cũng như tế bào trong từng lô thí nghiệm (Hình 1,2).



Hình 1. Hình ảnh mô học gan chuột ở các lô khảo sát (X10, HE)

A. Lô 1 – Lô sinh lý: Uống nước cất + tiêm nước muối sinh lý; B. Nhóm 2 – Lô bệnh lý: Uống nước cất + tiêm phúc mô scopolamin 1mg/kg; C. Nhóm 3 - Lô chứng dương : Uống Donezepil liều 3 mg/kg + tiêm phúc mô scopolamin 1mg/kg; D. Nhóm 3- Lô ĐSTT1: Uống Đan sâm - Tam thất liều 1 viên/kg + tiêm phúc mô scopolamin 1mg/kg; E. Nhóm 4 - Lô ĐSTT2: Uống Đan sâm – Tam thất liều 1,5 viên/kg + tiêm phúc mô scopolamin 1mg/kg; F. Nhóm 5- Lô ĐSTT3: Uống Đan sâm – Tam thất liều 2 viên/kg + tiêm phúc mô scopolamin 1mg/kg

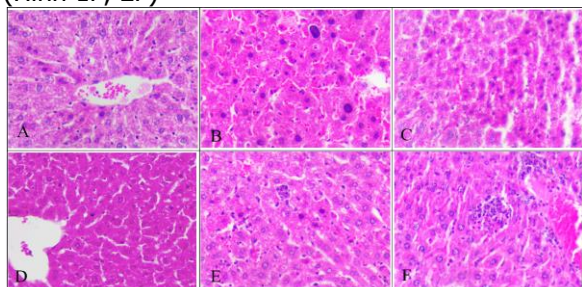
Lô 1 (Hình 1A, 2A, tại vị trí khoảng cửa, quan sát cho thấy sự hiện diện rất ít tế bào viêm và lympho bào, mặc dù một số tế bào gan xung quanh khu vực này cho thấy dấu hiệu của tổn thương, bao gồm bào tương ưa acid, nhân mất hình ảnh sáng màu và chất nhiễm sắc cô đặc. Mô gan bị sung huyết, có sự thâm nhập nhẹ của lympho bào và một số ít bạch cầu trung tính được phân tán ở mô kẽ xung quanh các mạch máu, cùng với một số nhỏ ổ lympho bào rải rác giữa các bè tổ bào gan. Tuy nhiên, không có dấu hiệu ổ tế bào gan hoại tử. Hình ảnh mô học tại lô 1 cho thấy số lượng tế bào tổn thương ít, phù hợp với chức năng sinh lý của gan là cơ quan thải độc.

Lô 2, tại vị trí khoảng cửa khoảng cửa hiện diện nhiều tế bào viêm trong động mạch gan hoặc tĩnh mạch cửa, tập trung nhiều quanh khoảng cửa, xuất hiện nhiều ổ viêm rải rác trong tiểu thùy, số lượng tế bào gan bị tổn thương lớn chiếm tỉ lệ chiếm tỷ lệ >12% tế bào/quang trường (X10), xuất hiện rải rác nhiều tế bào nhân to (Hình 2B)

Lô 3, tại vị trí khoảng cửa, các tế bào lymphô và bạch cầu tập trung ít nhưng không hiện diện trong động mạch gan hoặc tĩnh mạch cửa, số

lượng tế bào gan bị tổn thương giảm so với lô 2 (Hình 1C, 2C).

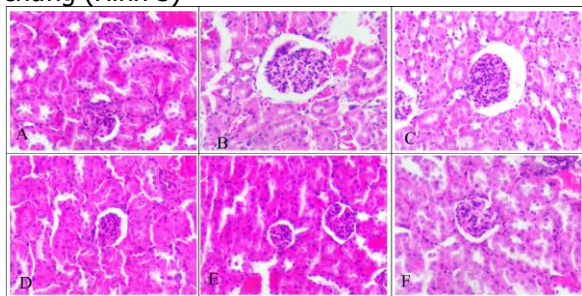
Lô 4 (liều thấp), ở vị trí khoảng cửa có hiện diện số ít bào viêm trong tĩnh mạch cửa, số lượng tế bào gan bị tổn thương giảm đáng kể so với lô bệnh lý (Hình 1D, 2D). Tuy nhiên ở lô 5 (liều vừa) bắt đầu xuất hiện những ổ hoại tử nhỏ (Hình 2E) và ở lô 6 (liều cao) xuất hiện hiện tượng thấm nhập lympho làm mở rộng mô liên kết quanh khoảng cửa, có một số ổ hoại tử và có vị trí mô hoại tử bị thay thế bởi các tb viêm mạn (lympho, tương bào, mô bào) và mô sợi) (Hình 1F, 2F)



Hình 2. Hình ảnh mô học gan chuột ở các lô khảo sát (X40, HE)

A. Lô 1 – Lô sinh lý: Uống nước cất + tiêm nước muối sinh lý; B. Nhóm 2 – Lô bệnh lý: Uống nước cất + tiêm phúc mô scopolamin 1mg/kg; C. Nhóm 3 - Lô chứng dương : Uống Donezepil liều 3 mg/kg + tiêm phúc mô scopolamin 1mg/kg; D. Nhóm 3- Lô ĐSTT1: Uống Đan sâm - Tam thất liều 1 viên/kg + tiêm phúc mô scopolamin 1mg/kg; E. Nhóm 4 - Lô ĐSTT2: Uống Đan sâm – Tam thất liều 1,5 viên/kg + tiêm phúc mô scopolamin 1mg/kg; F. Nhóm 5- Lô ĐSTT3: Uống Đan sâm – Tam thất liều 2 viên/kg + tiêm phúc mô scopolamin 1mg/kg.

Khảo sát vi thể mô thận. Ở lô bệnh lý (Lô 2) có thấm nhập ít tế bào viêm trong vùng vỏ thận tuy nhiên chưa thể hiện rõ tổn thương so với lô chứng sinh lý. Không có khác biệt về cấu trúc vi thể thận chuột trong giới hạn bình thường sau 4 tuần uống thuốc ở các lô điều trị và lô chứng (Hình 3)



Hình 3. Hình ảnh mô học thận chuột ở các

lô khảo sát (X40, HE)

A. Lô 1 – Lô sinh lý: Uống nước cất + tiêm nước muối sinh lý; B. Nhóm 2 – Lô bệnh lý: Uống nước cất + tiêm phúc mô scopolamin 1mg/kg; C. Nhóm 3 - Lô chứng dương : Uống Donezepil liều 3 mg/kg + tiêm phúc mô scopolamin 1mg/kg; D. Nhóm 3- Lô ĐSTT1: Uống Đan sâm - Tam thất liều 1 viên/kg + tiêm phúc mô scopolamin 1mg/kg; E. Nhóm 4 - Lô ĐSTT2: Uống Đan sâm – Tam thất liều 1,5 viên/kg + tiêm phúc mô scopolamin 1mg/kg; F. Nhóm 5- Lô ĐSTT3: Uống Đan sâm – Tam thất liều 2 viên/kg + tiêm phúc mô scopolamin 1mg/kg.

IV. BÀN LUẬN

Độc tính cấp đường uống của viên nén

Đan sâm – Tam thất. Cho chuột uống viên nén Đan sâm – Tam thất với nồng độ cô đặc nhất qua kim là 31.654 mg/kg (31,645 g/kg) nằm trong khoảng liều gần như không có độ (>5.000 mg/kg)⁴ suy ra liều trên người là 498 viên/ngày. Kết quả không có chuột tử vong trong vòng 48h. Chuột không giảm hoạt động, hô hấp đều, không tiêu phân lỏng hay máu. Thuốc được coi là an toàn nếu liều tối đa có thể dung nạp cao gấp 100 lần liều hằng ngày trên lâm sàng. Nghiên cứu Yonglin Gao và cộng sự 2009, liều dung nạp tối đa đường uống của Đan sâm trên chuột cống là 1500 mg/kg mà không gây bất kì dấu hiệu nhiễm độc hoặc tử vong nào. Với LD50 là 2356,33 mg/kg⁶. Như vậy cả Đan sâm, Tam thất đều an toàn khi sử dụng đơn lẻ với khoảng liều độc tính cấp an toàn thông qua hai nghiên cứu trên. Tuy khi sử dụng kết hợp hai thuốc cùng một lúc có thể xảy ra tương tác làm tăng độc tính của chúng nên chúng tôi thực hiện nghiên cứu độc tính cấp trên chuột nhắt của chế phẩm Đan sâm – Tam thất.

Trên thực tế, từ ngàn năm nay thuốc Y học cổ đã được sử dụng phổ biến bởi tính an toàn và hiệu quả trên thực tế lâm sàng, sự an toàn đó được thể hiện qua các nghiên cứu trước, của riêng từ vị như Đan sâm, Tam thất đều có độc tính cấp nằm trong phạm vi an toàn, cũng như Đan sâm – Tam thất đã được sử dụng rộng rãi từ lâu tại các nước Châu Á và có nhiều loại chế phẩm được sử dụng trên thị trường hiện nay. Trong thử nghiệm của chúng tôi, cho thấy với các liều thử nghiệm 2 viên/kg; 1,5 viên/kg; 1 viên/kg (liều thử nghiệm được quy từ liều đã sử dụng trên người) nằm trong khoảng liều an toàn cho chuột. Và chưa ghi nhận tác dụng phụ nào trên chuột nhắt trong quá trình thử nghiệm. Từ đó cho thấy tính an toàn và ít độc tính của viên nén Đan sâm – Tam thất.

Về thay đổi hình ảnh mô học gan sau khi điều trị 4 tuần. Trong cơ thể, gan đóng vai trò vô cùng quan trọng. Nó thực hiện nhiều chức năng phức tạp và là cơ quan chính trong quá trình chuyển hóa. Khi các loại thuốc được cung cấp vào cơ thể, chúng có thể gây hại cho gan bằng cách phá hủy các tế bào gan, ảnh hưởng đến chức năng của nó. Khi tế bào gan bị tổn thương và hủy hoại, nồng độ của enzyme ALT sẽ tăng cao. Enzyme AST chủ yếu được tìm thấy trong các tế bào gan; do đó, chỉ khi có tổn thương tế bào gan mới gây ra sự giải phóng AST ra ngoài. Ngoài ra, gan có vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa protid, lipid, cũng như sản xuất mật... Nhờ đó, gan đóng vai trò trong tổng hợp albumin, cholesterol toàn phần và bilirubin. Trong nghiên cứu này, mô học gan chuột có sự thay đổi về hình ảnh mô học ở các lô nghiên cứu, hình ảnh các bè gan, mao mạch nan hoa rõ, không thấy nhiều tế bào viêm trong lòng mao mạch nan hoa. Kết quả mô học cho thấy tình trạng gan phù hợp với chức năng sinh lý của chuột. Riêng đối với nhóm chuột uống ĐSTT liều cao cho thấy có hiện tượng các tế bào gan bị tổn thương trong mô học gan, xuất hiện rải rác vài ổ hoại tử

Về thay đổi hình ảnh mô học thận sau khi điều trị 4 tuần. Thận cũng đóng vai trò quan trọng trong quá trình loại bỏ các chất độc hại khỏi cơ thể. Khi thuốc được tiêm vào cơ thể, hầu hết chúng sẽ được thải qua thận. Vì vậy, thuốc gây hại có thể gây tổn thương cho thận, ảnh hưởng đến chức năng của nó. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, cấu trúc mô học của thận ở cả vùng vỏ và vùng tủy không có sự khác biệt và nằm trong giới hạn bình thường sau 4 tuần uống thuốc ở các lô điều trị và lô chứng.

V. KẾT LUẬN

Đánh giá độc tính cấp của viên nén Đan sâm – Tam thất. Ở liều tối đa có thể bơm qua kim đầu tù trực tiếp đưa vào dạ dày chuột là 100 viên/kg, tương đương 31.654 mg bột thuốc/kg, không ghi nhận các dấu hiệu bất thường về hành vi, sinh lý của tất cả chuột thử nghiệm. Trong vòng 48 giờ không có chuột chết, không kích thích tăng động, phân bình thường.

Hình ảnh mô học gan, thận sau khi dùng viên nang ĐSTT 4 tuần. Viên nang ĐSTT liều thấp: Chuột được điều trị bằng viên nang ĐSTT 1viên/kg sau 4 tuần cho thấy không ghi nhận tổn thương trên mô học gan thận.

Viên nang ĐSTT liều vừa, cao: Chuột được điều trị bằng viên nang ĐSTT 1,5 và 2 viên/kg sau 4 tuần cho thấy Ở lô cho uống ĐSTT liều cao cho thấy hình ảnh tổn thương trên vi thể gan rõ hơn hơn so với lô chứng sinh học. Tuy nhiên, các cấu trúc cầu thận và ống thận không thấy tổn thương.

VI. HẠN CHẾ VÀ KIẾN NGHỊ

Đề tài bước đầu khảo sát trên mô bệnh học gan, thận ghi nhận giữa hình ảnh tổn thương vi thể trên gan ở chuột uống ĐSTT liều cao điều này cần có những khảo sát theo dõi các chỉ số đánh giá gan như AST, ALT, GGT, MDA, GSH về tác dụng của ĐSTT để có thể ứng dụng rộng rãi và sớm hơn trên lâm sàng. Bên cạnh đó, các nghiên cứu tiếp theo cần tiến hành thêm giải phẫu bệnh trên mô não chuột nhằm khẳng định những thay đổi về cấu trúc trên mô não chuột, đặc biệt là các tế bào vùng hồi hải mã.

VII. LỜI CẢM ƠN

Bài báo được hỗ trợ từ kinh phí đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Pang H, Wu L, Tang Y, Zhou G, Qu C, Duan J-a.** Chemical analysis of the herbal medicine *Salviae miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (Danshen). *Molecules*. 2016;21(1):51.
- Yu T, Paudel P, Seong SH, Kim JA, Jung HA, Choi JS.** Computational insights into β -site amyloid precursor protein enzyme 1 (BACE1) inhibition by tanshinones and salvianolic acids from *Salvia miltiorrhiza* via molecular docking simulations. *Computational Biology and Chemistry*. 2018/06/01/ 2018;74:273-285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.04.008>
- Đỗ Trung Đàm.** Phương pháp xác định độc tính của thuốc. Nhà xuất bản Y học; 2014:7, 15 – 215.
- Bộ y tế.** Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu (2015).
- Zhao R, Zhang Z, Song Y, Wang D, Qi J, Wen S.** Implication of phosphatidylinositol-3 kinase/Akt/glycogen synthase kinase-3 β pathway in ginsenoside Rb1's attenuation of beta-amyloid-induced neurotoxicity and tau phosphorylation. *Journal of ethnopharmacology*. Feb 16 2011; 133(3):1109-16. doi:10.1016/j.jep.2010.11.054
- Gao Y, Liu Z, Li G, Li C, Li M, Li B.** Acute and subchronic toxicity of danshensu in mice and rats. *Toxicology mechanisms and methods*. 2009; 19(5): 363-368.
- Tran Thi Loan, Dao Thi vui.** Evaluation of the effects of radix *Salvia miltiorrhiza* ethanol extract on scopolamine-induced memory impairment in mice. *Journal of Pharmaceutical Research and Drug information* 2020. 2020;5(11)