

- Minh. 2014; 6 (S18) : 664 - 668.
- Altena E, Baglioni C, Espie C, et al.** Dealing with Sleep Problems During Home Confinement Due to the Covid-19 Outbreak: Practical Recommendations from A Task Force of the European CBT-I Academy. *J. Sleep Res.* 2020 Aug; 29(4): e13052. doi: 10.1111/jsr.13052.
 - Daniel J. Buysse, Charles F. Reynolds III, Timothy H. Monk, Susan R. Berman, David J. Kupfer.** The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research, *Psychiatry Research.* 1989; 28(2): 193-213.
 - Grimaldi-Puyana, Moisés; Fernández-Batanero, José M.; Fennell, Curtis; Sañudo, Borja. 2020.** Associations of Objectively-Assessed Smartphone Use with Physical Activity, Sedentary Behavior, Mood, and Sleep Quality in Young Adults: A Cross-Sectional Study. *J. Environ. Res. Public Health* 17(10): 3499. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103499>
 - Hindmarch I, Rigney U, Stanley N, Quinlan P, Rycroft J, Lane J.** A naturalistic investigation of the effects of day-long consumption of tea, coffee and water on alertness, sleep onset and sleep quality. *Psychopharmacology (Berl).* 2000 Apr; 149(3): 203-16. doi:10.1007/s002130000383. PMID: 10823400.
 - Ranjbar K, Hosseinpour H, Shahriarirad R, et al.** Students' attitude and sleep pattern during school closure following COVID-19 pandemic quarantine: a web-based survey in south of Iran. *Environ Health Prev Med.* 2021 Mar 10; 26(1):33. doi: 10.1186/s12199-021-00950-4.
 - Romero-Blanco C, Rodríguez-Almagro J, Onieva-Zafra MD, et al.** Sleep Pattern Changes in Nursing Students during the COVID-19 Lockdown. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Jul 20; 17(14): 5222. doi: 10.3390
 - Sañudo B, Fennell C, Sánchez-Oliver AJ, et al.** Objectively Assessed Physical Activity, Sedentary Behavior, Smartphone Use, and Sleep Patterns Pre- and during COVID-19 Quarantine in Young Adults from Spain. *Sustainability.* 2020; 12(15): 5890. <https://doi.org/10.3390/su12155890>.

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP TÍNH CỦA CAO CHIẾT HẠT CÀ PHÊ XANH VIỆT NAM TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Lê Văn Quân¹, Cấn Văn Mão¹,
Nguyễn Việt Nam², Nguyễn Trọng Nghĩa²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá độc tính cấp tính của cao chiết hạt cà phê xanh Việt Nam trên chuột nhắt trắng. **Phương pháp:** Độc tính cấp tính được đánh giá qua 2 pha: Pha dò liều và pha đánh giá. Pha dò liều được thực hiện với mỗi liều 2 chuột nhắt để tìm ra liều gây chết 1 trong 2 chuột. Pha đánh giá được thực hiện nhằm xác định liều LD50 với các liều lấy cơ sở từ pha dò liều. Các dấu hiệu nhiễm độc của chuột hoặc chuột chết ở cả hai pha đều được theo dõi trong 72 giờ sau khi uống cao chiết hạt cà phê xanh. **Kết quả:** Ở pha dò liều: với liều 5000mg/kg vẫn không làm chết 1 trong 2 chuột được thử nghiệm. Ở pha đánh giá, trong 72 giờ theo dõi, không thấy có dấu hiệu nhiễm độc ở chuột và không có chuột chết, trọng lượng chuột không bị giảm, hình ảnh vi thể của gan và thận của chuột hoàn toàn bình thường ở tất cả các liều cao chiết thử nghiệm là 500mg/kg, 1000mg/kg, 2000mg/kg và 5000mg/kg. **Kết luận:** Cao chiết hạt cà phê xanh là an toàn. Liều độc tính LD50 của cao chiết hạt cà phê xanh là lớn hơn 5000mg/kg.

Từ khóa: Độc tính cấp tính, cao chiết hạt cà phê xanh Việt Nam, chuột nhắt.

SUMMARY

ACUTE TOXICITY OF THE VIETNAM GREEN COFFEE BEAN EXTRACT IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Objective: To assess acute toxicity of the Vietnam green coffee bean extract in mice. **Methods:** The acute toxicity of the product was evaluated through 2 phases: limited test and main test. In the limited test, 2 animals were administered for each dose in series doses to find the dose in which 01 of 2 animals dead. From this dose, in the main test, series doses were contributed to series animal groups to measure LD50. Toxic symptoms or deaths in animals were observed within 72 hours. **Results:** In the limited test, at dose 5000mg/kg, both animals were not dead with 72 hours. In the main test, within 72 hours, toxic symptoms or deaths in animals were not found. Body weights of all animals were not decreased. Histological images of livers and kidneys in all animals were normal at all series doses including 500mg/kg, 1000mg/kg, 2000mg/kg and 5000mg/kg. **Conclusion:** The Vietnam green coffee bean extracts, LD50 of this product was higher than 5000mg/kg.

Keywords: Acute toxicity, Vietnam green coffee bean extract, mice

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Béo phì, rối loạn chuyển hóa lipid đang có xu hướng tăng, đặc biệt là ở các nước đang phát triển và phát triển. Tại Mỹ, theo ước tính có khoảng hơn 100 triệu người Mỹ, chiếm khoảng

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện TỰ QUỠN 108

Chịu trách nhiệm chính: Lê Văn Quân

Email: levanquan2002@yahoo.com

Ngày nhận bài: 15/9/2021

Ngày phản biện khoa học: 5/10/2021

Ngày duyệt bài: 2/11/2021

53% người lớn có biểu hiện tăng cholesterol-LDL [1] và khoảng hơn 31 triệu người Mỹ trưởng thành có tăng nồng độ cholesterol toàn phần ở mức trên 240mg/dl [2]. Tại Việt Nam, Việt Nam có tới 30% người trưởng thành bị mắc bệnh mỡ máu (rối loạn lipid máu), tỷ lệ người thành thị mắc bệnh là 44,3%. Số người bị bệnh ngày càng gia tăng, đặc biệt ở những người trẻ tuổi [3]. Tình trạng tăng lipid máu là yếu tố nguy cơ của rất nhiều bệnh lý, đặc biệt là các bệnh tim mạch như vữa xơ động mạch, tăng huyết áp ... Vì vậy, phát hiện sớm và điều trị triệt để là yếu tố quan trọng nhằm hạn chế các biến chứng và gánh nặng bệnh tật cho xã hội. Trong các nghiên cứu gần đây, người ta đã chứng minh cao chiết hạt cà phê xanh có hiệu quả rõ rệt trong giảm cân, chống rối loạn lipid máu. Với sự phân bố khá lớn của cây cà phê ở Việt Nam thì cao chiết hạt cà phê xanh có thể là nguồn dược liệu tốt cho ứng dụng điều trị chống rối loạn lipid trên lâm sàng tại Việt Nam. Để làm cơ sở cho sự phát triển loại dược liệu này, đánh giá tính an toàn khi được sử dụng là hết sức cần thiết. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá độc tính cấp tính thông qua xác định liều độc tính LD50 của cao chiết hạt cà phê xanh trên thực nghiệm.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Chuột nhắt trắng chủng Swiss khỏe mạnh được sử dụng trong nghiên cứu này. Chuột được nuôi trong điều kiện thoáng mát, chu kỳ sáng/tối là 12 giờ với thức ăn và nước uống không bị giới hạn. Chuột được nhịn ăn 12 giờ trước khi cho uống thuốc. Tất cả qui trình thí nghiệm tuân thủ chặt chẽ theo hướng dẫn chăm sóc và sử dụng động vật trong thí nghiệm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Pha dò liều. Đầu tiên, cao chiết hạt

3.2. Tình trạng nhiễm độc và các tác dụng không mong muốn sau uống thuốc

Bảng 1. Các dấu hiệu nhiễm độc sau khi uống thuốc 72 giờ

Triệu chứng	Liều sử dụng	500mg/kg	1000mg/kg	2000mg/kg	5000mg/kg
Tiểu chảy		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Kích động		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Co giật		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Nôn		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Li bì		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Hôn mê		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Chết		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Nhận xét: Bảng 1 cho thấy sau uống cao chiết hạt cà phê xanh với các liều nghiên cứu, tất cả chuột ở tất cả các nhóm liều không có bất kỳ triệu chứng nhiễm độc nào gồm tiểu chảy, kích động (vận động liên tục và cắn chuột được nhốt cùng), co giật, nôn, li bì, hôn mê,... Chúng tôi cũng không

cà phê xanh được cho 2 chuột uống với liều duy nhất là 2000mg/kg. Theo dõi chuột trong 3-4 giờ một lần trong 72 giờ đầu. Vì hai chuột này không chết, nên tiếp tục cho 2 chuột khác uống với liều 5000mg/kg. Theo dõi tình trạng của chuột cũng trong 72 giờ.62 Do cả hai chuột uống với liều 5000mg/kg không chết nên chúng tôi chuyển sang bước tiếp theo.

2.2.2. Pha đánh giá. 40 chuột nhắt được chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm, mỗi nhóm 10 con. Chuột trong mỗi nhóm được cho uống với một liều duy nhất trong các liều 500mg/kg, 1000mg/kg, 2000mg/kg và 5000mg/kg. Dấu hiệu nhiễm độc hoặc tỷ lệ chuột chết được theo dõi trong 7 ngày. Cũng như theo dõi cân nặng, nhiệt độ, tình trạng vận động, ăn uống của chuột trong thời gian nói trên. Kết thúc giai đoạn này, chuột được phẫu thuật và đánh giá hình ảnh đại thể và vi thể gan và thận.

2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Tình trạng chung của chuột
- Các dấu hiệu nhiễm độc và tỷ lệ chuột chết
- Sự thay đổi trọng lượng trước và sau uống thuốc
- Hình ảnh mô học gan và thận

2.4. Phân tích số liệu. Tình trạng chuột chết và các dấu hiệu nhiễm độc nếu có được thống kê theo số lượng và tỷ lệ phần trăm. Sự thay đổi cân nặng được phân tích bằng thuật toán thống kê so sánh phương sai hai nhân tố có lặp. Đánh giá tình trạng độc tính với gan và thận của sản phẩm hạt cà phê xanh với gan và thận. Từ đó, xác định liều độc tính LD50.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tình trạng chung của chuột trước và sau uống thuốc. Trước và sau uống cao chiết thạch tùng, chuột ăn uống bình thường, vận động bình thường, lông mượt. Chuột không có biểu hiện kích động, tấn công các con vật khác cũng như không có biểu hiện chậm chạp, li bì...

ghi nhận được chuột chết ở tất cả các lô được uống các liều khác nhau trong nghiên cứu này. Điều này gợi ý cao chiết hạt cà phê xanh với các liều nghiên cứu là không độc trên động vật thực nghiệm.

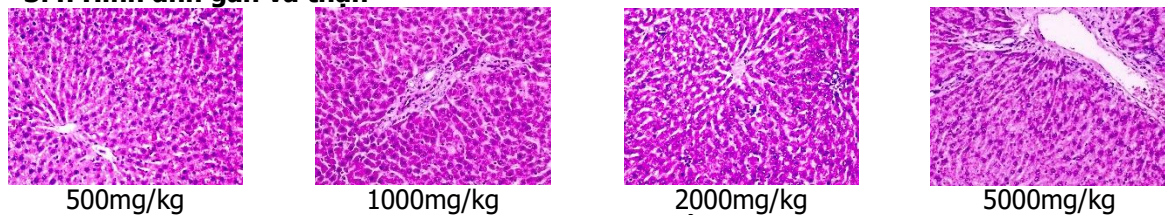
3.3. Sự thay đổi trọng lượng trước và sau uống thuốc

Bảng 2. Sự thay đổi cân nặng trước và sau uống thuốc

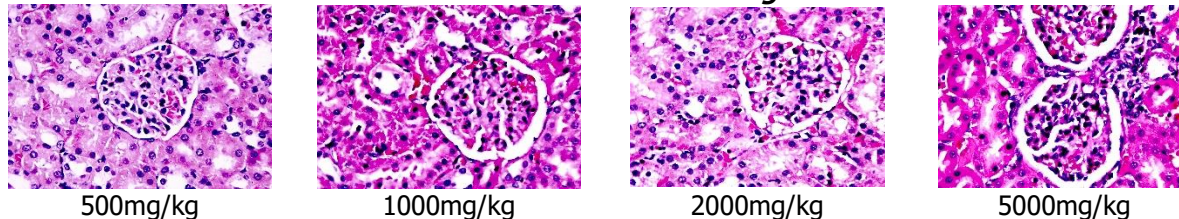
Lô chuột	Ngày 1	Ngày 3	Ngày 5	Ngày 7	p
500mg/kg	20.85 ± 2.24	21.07 ± 2.24	21.27 ± 2.37	21.61 ± 2.24	p>0,05
1000mg/kg	20.92 ± 2.65	21.04 ± 2.65	21.31 ± 2.56	21.53 ± 2.59	p>0,05
2000mg/kg	20.72 ± 2.48	20.73 ± 2.40	20.78 ± 2.39	20.98 ± 2.43	p>0,05
5000mg/kg	20.80 ± 2.35	20.70 ± 2.27	20.78 ± 2.27	20.92 ± 2.32	p>0,05
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	

Nhận xét: Sau uống thuốc, cân nặng của chuột ở tất cả các lô không giảm mà có xu hướng tăng cân mặc dù sự khác biệt về cân nặng giữa trước và sau uống cao chiết hạt cà phê xanh là không có ý nghĩa thống kê ở tất cả các nhóm chuột uống các liều cao chiết hạt cà phê khác nhau. Kết quả này cho thấy cao chiết hạt cà phê xanh ở các liều nghiên cứu không ảnh hưởng đến sự phát triển của chuột.

3.4. Hình ảnh gan và thận



Hình 1. Hình ảnh vi thể của gan



Hình 2. Hình ảnh vi thể của thận

Nhận xét: Ở tất cả các lô chuột, không có sự thay đổi cấu trúc của gan và thận trên hình ảnh mô học sau 7 ngày uống cao chiết hạt cà phê xanh.

3.5. Nhận xét về liều độc tính LD50. Dựa trên kết quả nghiên cứu trên cho thấy ở liều dưới hoặc bằng 5000mg/kg của cao chiết hạt cà phê xanh không có bất kỳ dấu hiệu nhiễm độc nào cũng như không làm chuột chết sau 7 ngày uống thuốc. Vì vậy, liều độc tính LD50 là lớn 5000mg/kg.

IV. BÀN LUẬN

Đánh giá độc tính cấp tính của dược chất là một dược liệu mới là một bước hết sức quan trọng. Đây được xem là bước đánh giá ban đầu về khả năng ứng dụng của dược chất trên lâm sàng cũng như là cơ sở quan trọng để xác định liều hiệu quả sử dụng trên lâm sàng [4]. Một dược chất được khuyến cáo sử dụng trên người khi vừa có hiệu quả điều trị tốt vừa có tính an toàn cao. Vì vậy, việc đánh giá độc tính cấp tính của cao chiết hạt cà phê xanh trong nghiên cứu này là một phần hết sức quan trọng và cần thiết.

Thông qua bước dò liều ban đầu với một cặp chuột được uống cùng một liều theo phương

pháp tăng giảm liều được trình bày trong sách chuyên khảo gần nhất của PGS. Đỗ Trung Đàm (2014) [4], chúng tôi nhận thấy liều 5000mg/kg không làm chết chuột trong thời gian theo dõi là 72 ngày. Với bước dò liều này đã sơ bộ cho thấy liều độc tính LD50 nếu có là khá cao (trên 5000mg/kg). Nhằm tiếp tục khẳng định nhận định này, chúng tôi tiến hành trên 4 lô chuột được uống cao chiết hạt cà phê xanh với dải liều khá rộng từ 500mg/kg đến 5000mg/kg, uống liều duy nhất và theo dõi với thời gian dài hơn là 7 ngày. Ở phần đánh giá này, chúng tôi chú ý nhiều hơn đến tình trạng chung của chuột, sự phát triển cũng như các dấu hiệu nhiễm độc như co giật, li bì, hôn mê ... Đặc biệt là số chuột chết sau khi uống cao chiết hạt cà phê xanh. Cuối cùng, nhằm đưa ra bằng chứng khách quan hơn, sau thời gian theo dõi, chuột được mổ và đánh giá hình ảnh đại thể cũng như vi thể của gan và thận. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy với dải liều cao chiết hạt cà phê xanh dưới

5000mg/kg chúng tôi chưa nhận thấy có dấu hiệu nhiễm độc, chuột ăn uống bình thường và có xu hướng tăng cân, không có chuột chết trong thời gian quan sát. Đặc biệt, hình ảnh vi thể gan thận cho thấy không có sự biến đổi bất thường về cấu trúc vi thể của gan và thận. Kết quả này cho thấy cao chiết hạt cà phê xanh là an toàn với liều dưới 5000mg/kg. Liều độc tính nếu có phải lớn hơn 5000mg/kg. Theo Diener và cộng sự (1995), dược chất có liều chết trung bình LD50 trên 5000mg/kg được cho là không độc [8]. Do đó, có thể khẳng định cao chiết hạt cà phê xanh là không độc đối với cơ thể sống. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi là phù hợp với các nghiên cứu trước đây về độc tính của cao chiết hạt cà phê xanh trên thực nghiệm. Theo nghiên cứu của Oliveira và cộng sự (2020) cũng như nghiên cứu của Faria và cộng sự (2020) đều cho rằng liều độc tính LD50 của sản phẩm hạt cà phê xanh là khá lớn và không xác định được với liều sử dụng và thời gian quan sát thực hiện trong nghiên cứu. Hai nhóm nghiên cứu này cũng thống nhất nhận định rằng sản phẩm hạt cà phê xanh an toàn đối với cơ thể sống.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu độc tính cấp tính cho thấy với liều cao chiết hạt cà phê xanh dưới 5000mg/kg không ảnh hưởng đến sự phát triển, không gây độc đối với động vật thực nghiệm. Vì vậy, cao chiết hạt cà phê xanh là an toàn. Liều độc tính

LD50 của cao chiết hạt cà phê xanh là lớn hơn 5000mg/kg.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**. Vital signs: prevalence, treatment, and control of high levels of low-density lipoprotein cholesterol-United States, 1999-2002 and 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(4):109-114.
2. **Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al.** Heartdisease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4): e38-e360.
3. <https://tuyengiao.vn/y-te-cong-dong/thua-cholesterol-trong-co-the-thuc-trang-dang-bao-dong-o-viet-nam-hien-nay-130303>
4. **Đỗ Trung Đàm (2014)**. Phương pháp xác định độc tính của thuốc, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
5. **BỘ Y TẾ (2015)**. Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc tử dược liệu. Hà Nội, ngày 27 tháng 10 năm 2015.
6. **Oliveira NA, Sandini TM, Cornelio-Santiago HP et al.** Acute and subacute (28 days) toxicity of green coffee oil enriched with diterpenes cafestol and kahweol in rats. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2020; 110:104517.
7. **Faria WCS, da Silva AA, Veggi N et al.** Acute and subacute oral toxicity assessment of dry encapsulated and non-encapsulated green coffee fruit extracts. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2020; 28:143e161.
8. **Diener W., Mischke U., Kayser D. and Schledde E. (1995)**. The Biometric Evaluation of the OECD Modified Version of the Acute-Toxic-Class Method (Oral). *Arch. Toxicol*. 69, 729-734.

VAI TRÒ CỦA IgA, IgG và IgM HUYẾT TƯƠNG TRONG DỰ BÁO ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ Ở NGƯỜI LỚN MẮC HỘI CHỨNG THẬN HƯ NGUYÊN PHÁT

Nguyễn Thị Thu Hiền¹, Phạm Văn Trân², Lê Việt Thắng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định giá trị dự báo không đáp ứng điều trị corticosteroid của IgA, IgG và IgM huyết tương ở người lớn mắc hội chứng thận hư (HCTH) nguyên phát. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu theo dõi dọc trên 57 bệnh nhân được chẩn đoán HCTH nguyên phát. Đánh giá đáp ứng điều trị dựa vào biến đổi lượng protein niệu 24 giờ trong đợt điều trị. Nồng độ IgA, IgG và IgM huyết tương được xác định bằng phương pháp ELISA, tại thời điểm ngày

thứ 2 bệnh nhân nhập viện. **Kết quả:** Sau điều trị, lượng protein niệu 24 giờ trung bình giảm có ý nghĩa so với trước điều trị, $p < 0,001$. Có 19,4% bệnh nhân không đáp ứng điều trị corticosteroid. Nhóm bệnh nhân không đáp ứng điều trị có nồng độ ure, creatinine máu cao hơn, mức lọc cầu thận thấp hơn nhóm bệnh nhân đáp ứng điều trị, $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về nồng độ IgA, IgG và IgM giữa nhóm đáp ứng và không đáp ứng điều trị, $p > 0,05$. **Kết luận:** IgA, IgG và IgM huyết tương không có giá trị dự báo đáp ứng với điều trị corticosteroid ở người lớn mắc hội chứng thận hư nguyên phát.

Từ khóa: Nồng độ IgA, IgG và IgM huyết tương, Hội chứng thận hư nguyên phát người lớn, Giá trị dự báo không đáp ứng điều trị.

SUMMARY

ROLE OF PLASMA IgA, IgG AND IgM LEVELS IN PREDICTION OF RESPONSE TO

¹Trường Cao đẳng Y tế Phú Thọ

²Bệnh viện 103, Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hiền

Email: bshienpt@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/10/2021

Ngày phản biện khoa học: 7/11/2021

Ngày duyệt bài: 22/11/2021