

3). 4 SNP của gen CNTNAP1 được tìm thấy ở bệnh nhân mắc rối loạn phổ tự kỷ gồm rs7794745, rs2710102, rs2538991, rs851715. Trong đó rs7794745 là biến thể được chứng minh có khả năng làm tăng nguy cơ mắc rối loạn phổ tự kỷ lên 1,55 lần. Ba biến thể còn lại được cho là có liên quan đến rối loạn chức năng ngôn ngữ trong rối loạn phổ tự kỷ với triệu chứng điển hình là nói lặp lại những từ ngữ vô nghĩa.<sup>5</sup> Biến thể SNP rs2896218 của gen WNT2 được chứng minh là có liên quan mật thiết đến rối loạn lặp lại hành vi và rối loạn chậm phát triển ngôn ngữ ở bệnh nhân mắc rối loạn phổ tự kỷ.<sup>6</sup> Các biến thể khác như biến thể rs1861972 của gen EN2 được chứng minh gây giảm sự biệt hóa của tế bào thần kinh, ảnh hưởng đến quá trình hình thành và phát triển bình thường của võ não, làm tăng nguy cơ mắc rối loạn phổ tự kỷ,<sup>7</sup> biến thể rs1009153 của gen CYFIP1 có liên quan chặt chẽ với nguy cơ mắc rối loạn phổ tự kỷ và tâm thần phân liệt.<sup>8</sup> Ngoài ra chúng tôi còn phát hiện thấy nhiều biến thể SNP khác có liên quan đến rối loạn phổ tự kỷ và rối loạn tăng động giảm chú ý trên các gen DBH (rs1611115), SNAP25 (rs1051312), gen HTR1B (rs6296), MLC1, STXBP1, CDH13, SCL6A2 (rs998424).

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ phân bố kiểu gen MTHFR 677 CC/CT/TT ở trẻ mắc rối loạn phổ tự kỷ là 70%/26%/4%.

Tỷ lệ phân bố kiểu gen MTHFR 1298 AA/AC/CC ở trẻ mắc rối loạn phổ tự kỷ là 28%/60%/12%.

Công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới là một kỹ thuật có giá trị trong chẩn đoán các nguyên nhân di truyền gây rối loạn phổ tự kỷ, đặc biệt là

các biến thể hiếm gặp.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI.** Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacol Ther.* 2018;190:91-104. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.05.007
2. **Nghiên cứu xu thế mắc và một số đặc điểm dịch tễ học của trẻ tự kỷ điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương giai đoạn 2000 đến 2007.** Accessed April 19, 2022. <http://lienthuvien.yte.gov.vn/tai-lieu/y-hoc-thuc-hanh/nghien-cuu-xu-the-mac-va-mot-so-dac-diem-dich-te-hoc-cua-tre-tu-ky-dieu-tri-tai-benh-vien-nhi-trung-uong-giai-doan-2000-den-2007>
3. **El-Baz F, El-Aal MA, Kamal TM, Sadek AA, Othman AA.** Study of the C677T and 1298AC polymorphic genotypes of MTHFR Gene in autism spectrum disorder. *Electron Physician.* 2017;9(9):5287-5293. doi:10.19082/5287
4. **Sener EF, Oztop DB, Ozkul Y.** MTHFR Gene C677T Polymorphism in Autism Spectrum Disorders. *Genet Res Int.* 2014;2014:698574. doi:10.1155/2014/698574
5. **Werling AM, Bobrowski E, Taurines R, et al.** CNTNAP2 gene in high functioning autism: no association according to family and meta-analysis approaches. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2016;123(3):353-363. doi:10.1007/s00702-015-1458-5
6. **Lin PI, Chien YL, Wu YY, et al.** The WNT2 gene polymorphism associated with speech delay inherent to autism. *Res Dev Disabil.* 2012;33(5):1533-1540. doi:10.1016/j.ridd.2012.03.004
7. **Gharani N, Benayed R, Mancuso V, Brzustowicz LM, Millonig JH.** Association of the homeobox transcription factor, ENGRAILED 2, 3, with autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry.* 2004;9(5):474-484. doi:10.1038/sj.mp.4001498
8. **Wang L, Li J, Shuang M, et al.** Association study and mutation sequencing of genes on chromosome 15q11-q13 identified GABRG3 as a susceptibility gene for autism in Chinese Han population. *Transl Psychiatry.* 2018;8:152. doi:10.1038/s41398-018-0197-4

## ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP, ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA THẢO MỘC-SV

Trần Trọng Dương\*, Lê Văn Quân\*\*

### TÓM TẮT

Tiến hành nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của THẢO MỘC – SV được tiến hành trên chuột trong phòng thí nghiệm cho thấy: Với liều uống

THẢO MỘC – SV từ 346mg/kg đến 2076mg/kg không gây các dấu hiệu nhiễm độc cấp tính hoặc chết trên chuột nhắt trắng. Liều LD50 của THẢO MỘC – SV nếu có là lớn hơn 2076mg/kg; Chuột cống trắng uống THẢO MỘC – SV 28 ngày với 2 liều 214.52mg/kg và 643,56 mg/kg không thấy có ảnh hưởng đến chức năng tạo máu, chức năng gan và chức năng thận với hình thái chức năng gan và thận bình thường. Từ các kết quả nêu trên, chúng tôi kết luận: THẢO MỘC – SV là an toàn, không gây độc tính cấp tính và bán trường diễn trên động vật thực nghiệm.

**Từ khóa:** độc tính cấp; độc tính bán trường diễn; THẢO MỘC – SV.

\*Bệnh viện 19-8, Bộ Công an

\*\*Học viện Quân Y, Bộ Quốc Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Trần Trọng Dương

Email: bsduongretechco@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.3.2022

Ngày phản biện khoa học: 20.4.2022

Ngày duyệt bài: 28.4.2022

**SUMMARY****EVALUATE ACUTE TOXICITY AND SEMI-PERMANENT TOXICITY OF THẢO MỘC – SV**

Conducted acute toxicity and semi-permanent toxicity studies of THẢO MỘC - SV conducted on rats in the laboratory, showed that: With oral dose of THẢO MỘC - SV from 346mg/kg to 2076mg/kg, no signs were observed. acute toxicity or death in white mice. The LD50 dose of THẢO MỘC – SV if any is greater than 2076mg/kg; White rat taking THẢO MỘC - SV for 28 days with 2 doses of 214.52mg/kg and 643.56mg/kg did not have any effect on hematopoietic function, liver function and kidney function with the morphology of liver and kidney function. reward average. So the above results, we conclude: THẢO MỘC - SV is safe, does not cause acute and semi-permanent toxicity in experimental animals.

**Keywords:** acute toxicity; semi-permanent toxicity; THẢO MỘC – SV.

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Hiện nay, việc sử dụng dược liệu trong phòng và chữa bệnh đã và đang trở thành xu hướng phát triển mạnh, không chỉ ở nước ta mà còn ở nhiều nước trên thế giới. Người ta ưa chuộng sử dụng dược liệu vì nó không những có tác dụng chữa bệnh tốt, mà còn có tác dụng điều hoà, cân bằng sự hoạt động giữa các cơ quan, bộ phận trong cơ thể để có thể duy trì sức khỏe, cải thiện chất lượng cuộc sống. Ngoài ra, hầu hết các dược liệu đều có độ an toàn cao do đã được sử dụng trong khoảng thời gian rất dài, nó ít gây ra tác dụng phụ và dễ dàng sử dụng. Một trong các yếu tố quan trọng làm dược liệu phát huy tác dụng tốt đó là sử dụng dược liệu đúng cách. THẢO MỘC – SV là sản phẩm hỗ trợ điều trị các bệnh lý viêm đường hô hấp, có nguồn gốc từ thảo dược. Nhằm mục đích trước khi đưa vào sử dụng hỗ trợ điều trị tăng sức đề kháng cho bệnh nhân đối với sản phẩm THẢO MỘC – SV, chúng tôi tiến hành nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của THẢO MỘC – SV.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU****2.1. Đánh giá độc tính cấp****2.1.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu**

**\*Đối tượng nghiên cứu:** Chuột nhắt trắng chủng Swiss (trọng lượng 18-25g) được sử dụng trong nghiên cứu này. Chuột được nuôi tại phòng thoáng mát, với chế độ sáng tối là 12 giờ và không hạn chế về thức ăn và nước uống. Chuột được đưa về nuôi tại phòng thí nghiệm trước 5 ngày khi được tiến hành nghiên cứu đánh giá độc tính.

**\*Địa điểm và thời gian nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành tại Bộ môn Sinh lý bệnh, Học

viện Quân Y từ tháng 12/2021 đến tháng 03/2022.

**2.1.2. Phương pháp đánh giá**

**a. Pha dò liều:** Chúng tôi bắt đầu cho chuột uống với liều 346mg/kg cho 2 chuột nhắt (chuột được uống 0,1ml/10g) theo dõi trong 72 giờ. Do hai chuột này đều không chết nên chúng tôi tăng lên liều gấp đôi 692mg/kg cho 2 chuột tiếp theo uống. Theo dõi trong 72 giờ cũng cho thấy chuột không chết. Liều tiếp theo là gấp 3 lần liều ban đầu (liều 1038mg/kg) cho 2 chuột uống và cũng theo dõi trong 72 giờ, kết quả chuột cũng không chết. Các liều tiếp theo được dò liều với cặp 2 chuột gồm liều gấp 4 lần (1384mg/kg), liều gấp 5 lần (liều 1730mg/kg) và liều gấp 6 lần (2076mg/kg) và đều theo dõi liên tục trong 72 giờ. Kết quả các liều này đều không làm chuột chết. Do chúng tôi không thể cô đặc THẢO MỘC – SV hơn nữa nên chúng tôi không thể tiếp tục đánh giá với liều cao hơn.

**b. Pha đánh giá độc tính:** Để khẳng định độc tính cấp tính của THẢO MỘC – SV chúng tôi tiến hành cho 6 nhóm chuột (mỗi lô 10 con) uống một liều duy nhất với mỗi nhóm uống một liều sau: 346mg/kg, 692mg/kg, 1038mg/kg, 1384mg/kg, 1730mg/kg và 2076mg/kg. Theo dõi chuột liên tục trong 72 giờ để xác định các dấu hiệu nhiễm độc (nôn, tiêu chảy, li bì, co giật...) hoặc chết. Dựa vào kết quả này để chúng tôi xác định liều độc LD50 của THẢO MỘC – SV.

**2.2. Đánh giá độc tính bán trường diễn****2.2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu**

**\*Đối tượng nghiên cứu:** 30 chuột cống chủng Wistar (trọng lượng khoảng 180-230g) được sử dụng trong nghiên cứu này. Chuột được nuôi tại phòng thoáng mát, với chế độ sáng tối là 12 giờ và không hạn chế về thức ăn và nước uống. Chuột được đưa về nuôi tại phòng thí nghiệm trước 5 ngày khi được tiến hành nghiên cứu đánh giá độc tính.

**\*Địa điểm và thời gian nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành tại Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân Y từ tháng 12/2021 đến tháng 03/2022.

**2.2.2. Liều quy đổi của THẢO MỘC – SV từ người sang chuột cống.** Căn cứ vào tài liệu hướng dẫn, liều sử dụng trên người lớn của THẢO MỘC – SV: 34,6mg/kg (trong 100ml có tổng 3460mg THẢO MỘC, mỗi ngày một người lớn trung bình nặng 60kg uống 60ml THẢO MỘC/ngày).

Liều sử dụng trên động chuột cống = 6.2 x liều sử dụng trên người [4]. Vậy liều cho chuột cống tương đương với người là 214.52mg/kg. Do

đó, thể tích chuột uống THẢO MỘC – SV là 0.62ml/100g chuột.

**2.3. Xử lý số liệu.** Kết quả được xử lý bằng phần mềm SPSS 25.0, các phần mềm thống kê y học khác.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

**Bảng 3.1. Các dấu hiệu nhiễm độc sau khi uống thuốc 72 giờ**

Các dấu hiệu nhiễm độc	Liều sử dụng					
	346mg/kg	692mg/kg	1038mg/kg	1384mg/kg	1730mg/kg	2076mg/kg
Tiêu chảy	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Co giật	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Nôn	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Li bì	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Chết	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%

**Nhận xét:** Tất cả chuột ở tất cả các nhóm liều không có bất kỳ triệu chứng nhiễm độc nào gồm tiêu chảy, co giật, nôn, li bì, hôn mê... và chúng tôi cũng không ghi nhận được chuột chết ở tất cả các liều được uống các liều khác nhau trong nghiên cứu này. Điều này gợi ý THẢO MỘC - SV với các liều nghiên cứu là không gây độc tính cấp trên động vật thực nghiệm.

Kết quả nghiên cứu cho thấy các lô chuột uống các liều THẢO MỘC – SV từ 346mg/kg đến 2076mg/kg đều không có dấu hiệu nhiễm độc hoặc chết trong vòng 72 giờ. Vì vậy, có thể khẳng định THẢO MỘC – SV là an toàn. Liều độc tính cấp tính LD<sub>50</sub> của THẢO MỘC - SV là lớn hơn 2076mg/kg.

### 3.2. Kết quả từ nghiên cứu độc tính bán trường diễn

**Bảng 3.2. Cân nặng của chuột trước và sau uống thuốc**

Thời gian (tuần)	Nhóm chứng ( $\bar{x} \pm SD$ )	Các nhóm uống THẢO MỘC – SV ( $\bar{x} \pm SD$ )		p
		Liều 214.52mg/kg	Liều 643,56 mg/kg	
0	211.73 ± 20.55	211.15 ± 24.86	216.06 ± 15.33	p>0.05
1	226.61 ± 26.92	224.41 ± 29.21	229.69 ± 17.71	p>0.05
2	233.91 ± 25.53	231.87 ± 29.68	235.97 ± 13.64	p>0.05
3	245.61 ± 28.76	239.61 ± 29.93	242.42 ± 11.97	p>0.05
4	252.21 ± 26.90	247.35 ± 28.97	252.35 ± 9.71	p>0.05
p	P<0.05	P<0.01	P<0.01	

**Nhận xét:** Kết quả nghiên cứu cho thấy sau uống thuốc, chuột ở cả ba nhóm đều tăng cân so với trước uống thuốc. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trọng lượng của chuột ở các thời điểm giữa các nhóm nghiên cứu (p>0,05). Sự tăng cân có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc ở tuần thứ 3 và thứ 4 ở nhóm chứng (p<0.01, p<0.05) và ở tuần thứ 4 ở hai nhóm uống THẢO MỘC – SV (p<0.01).

**Bảng 3.3. Các chỉ số huyết học**

Thời điểm	Chứng	THẢO MỘC - SV		p
		214.52mg/kg	643,56 mg/kg	
<b>Số lượng BC (G/L)</b>				
Ngày 0	9.62 ± 2.39	10.25 ± 1.62	11.25 ± 2.41	p>0.05
Ngày 14	9.95 ± 3.09	10.31 ± 2.99	11.13 ± 3.06	p>0.05
Ngày 28	9.84 ± 4.25	10.61 ± 2.84	10.41 ± 4.93	p>0.05
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
<b>Số lượng hồng cầu (T/L)</b>				
Ngày 0	8.42 ± 1.06	8.44 ± 0.22	8.47 ± 1.22	p>0.05
Ngày 14	8.18 ± 0.76	8.42 ± 0.14	7.83 ± 0.86	p>0.05
Ngày 28	8.16 ± 0.98	8.02 ± 0.59	8.02 ± 1.12	p>0.05
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
<b>Nồng độ Hg (g/L)</b>				
Ngày 0	134.90 ± 8.31	137.00 ± 4.14	133.80 ± 16.91	p>0.05
Ngày 14	135.00 ± 6.68	137.00 ± 8.52	124.70 ± 9.19	P<0.05
Ngày 28	132.90 ± 8.48	130.50 ± 5.95	128.70 ± 11.90	p>0.05

p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
<b>Số lượng tiểu cầu (G/L)</b>				
Ngày 0	532.30 ± 178.86	786.40 ± 125.58	755.10 ± 311.36	P<0.05
Ngày 14	695.70 ± 157.71	831.50 ± 69.44	698.30 ± 262.79	p>0.05
Ngày 28	703.00 ± 130.24	849.30 ± 66.45	653.00 ± 229.93	p>0.05
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	

**Nhận xét:** Số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu và nồng độ huyết sắc tố giữa trước và sau uống THẢO MỘC – SV 2 tuần và 4 tuần là không khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p>0.05$ ). So sánh giữa các nhóm nghiên cứu cho thấy các chỉ số này ở các thời điểm nghiên cứu cơ bản là tương đương nhau giữa hai nhóm uống THẢO MỘC – SV với nhóm chứng ( $p>0.05$ ). Như vậy, THẢO MỘC – SV không ảnh hưởng đến chức năng sản xuất hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu của tủy xương.

**Bảng 3.4. Chỉ số thể tích khối tiểu cầu (%)**

Thời điểm	Chứng	THẢO MỘC - SV		P
		214.52mg/kg	643,56 mg/kg	
Ngày 0	0.46 ± 0.15	0.69 ± 0.12	0.70 ± 0.31	P<0.05
Ngày 14	0.55 ± 0.12	0.69 ± 0.08	0.63 ± 0.39	p>0.05
Ngày 28	0.62 ± 0.13	0.50 ± 0.16	0.60 ± 0.11	p>0.05
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	

**Nhận xét:** Chỉ số thể tích khối tiểu cầu giữa trước và sau uống thuốc hoặc nước muối sinh lý ở cả nhóm là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p>0.05$ ). Ở thời điểm trước nghiên cứu, thể tích khối tiểu cầu ở nhóm chứng thấp hơn so với hai nhóm uống THẢO MỘC – SV. Ở thời điểm sau uống THẢO MỘC – SV hoặc nước muối sinh lý 14 ngày và 28 ngày, thể tích khối tiểu cầu giữa các nhóm nghiên cứu là không khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p>0.05$ ).

**Bảng 3.5. Các giá trị hồng cầu**

Thời điểm	Chứng	THẢO MỘC - SV		P
		214.52mg/kg	643,56 mg/kg	
<b>Chỉ số Hematocrit (L/L)</b>				
Ngày 0	0.44 ± 0.06	0.44 ± 0.04	0.43 ± 0.04	p>0.05
Ngày 14	0.43 ± 0.04	0.44 ± 0.04	0.40 ± 0.02	p>0.05
Ngày 28	0.45 ± 0.07	0.43 ± 0.02	0.41 ± 0.03	p>0.05
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
<b>Chỉ số thể tích trung bình hồng cầu (MCV) (fl)</b>				
Ngày 0	57.60 ± 6.20	55.51 ± 2.42	54.37 ± 1.34	p>0.05
Ngày 14	55.89 ± 2.91	55.61 ± 1.83	54.16 ± 1.35	p>0.05
Ngày 28	56.41 ± 3.13	56.09 ± 1.81	55.22 ± 1.80	p>0.05
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
<b>Chỉ số lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH) (pg)</b>				
Ngày 0	16.80 ± 1.70	16.25 ± 0.50	15.83 ± 0.42	p>0.05
Ngày 14	16.97 ± 1.14	16.62 ± 0.48	16.27 ± 0.54	P<0.05
Ngày 28	16.91 ± 0.95	16.75 ± 0.54	16.41 ± 0.52	p>0.05
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
<b>Chỉ số nồng độ huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCHC) (g/L)</b>				
Trước	301.10 ± 16.37	305.60 ± 20.61	301.40 ± 17.89	P>0.05
Ngày 14	303.50 ± 7.03	298.90 ± 4.68	300.40 ± 6.00	p>0.05
Ngày 28	300.00 ± 5.77	297.60 ± 4.97	297.60 ± 4.97	p>0.05
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	

**Nhận xét:** So sánh giữa trước và sau uống dược liệu hoặc nước muối sinh lý, kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số hematocrite, chỉ số thể tích trung bình hồng cầu, chỉ số lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu và chỉ số nồng độ huyết sắc tố trung bình hồng cầu giữa nhóm chứng với hai nhóm uống THẢO MỘC – SV ( $p>0.05$ ). So sánh giữa các nhóm nghiên cứu ở các thời điểm khác nhau, kết quả nghiên cứu cho thấy hầu hết các chỉ số nói trên là tương đương nhau giữa nhóm chứng với hai nhóm uống THẢO MỘC – SV ở cả trước và sau điều trị ( $p>0.05$ ). Chỉ có thời điểm 14 ngày sau uống thảo dược, chỉ số lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu ở nhóm chứng cao hơn so với nhóm uống THẢO MỘC – SV liều 643,56 mg/kg.

**Bảng 3.6. Công thức bạch cầu**

Thời điểm	Chứng	THẢO MỘC - SV		P
		214,52mg/kg	643,56 mg/kg	
<b>Tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính (N) (%)</b>				
Ngày 0	26.54 ± 5.96	24.84 ± 6.40	22.33 ± 5.52	p>0.05
Ngày 14	30.65 ± 11.00	23.58 ± 8.01	26.31 ± 10.17	p>0.05
Ngày 28	27.67 ± 8.02	28.66 ± 6.63	27.24 ± 8.26	p>0.05
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
<b>Tỷ lệ bạch cầu Lympho (L) (%)</b>				
Ngày 0	61.41 ± 5.93	64.12 ± 10.72	59.74 ± 11.45	p>0.05
Ngày 14	59.65 ± 12.82	66.39 ± 7.61	57.00 ± 5.93	p>0.05
Ngày 28	59.80 ± 11.27	60.41 ± 8.48	61.17 ± 10.39	p>0.05
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
<b>Tỷ lệ bạch cầu mono (M) (%)</b>				
Ngày 0	7.39 ± 4.77	5.65 ± 4.94	13.35 ± 8.50	p>0.05
Ngày 14	5.00 ± 4.85	3.82 ± 4.28	12.29 ± 13.02	P>0.05
Ngày 28	7.22 ± 6.25	6.81 ± 8.12	6.67 ± 4.29	p>0.05
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
<b>Tỷ lệ bạch cầu đa nhân ái toan (E) (%)</b>				
Ngày 0	4.53 ± 1.38	5.15 ± 1.27	3.80 ± 1.91	P>0.05
Ngày 14	4.60 ± 1.29	6.04 ± 0.89	4.21 ± 2.04	p>0.05
Ngày 28	5.20 ± 2.46	4.02 ± 1.00	4.83 ± 2.27	p>0.05
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
<b>Tỷ lệ bạch cầu ái kiềm (B) %</b>				
Ngày 0	0.13 ± 0.07	0.24 ± 0.18	0.24 ± 0.13	P>0.05
Ngày 14	0.10 ± 0.05	0.17 ± 0.09	0.19 ± 0.10	p>0.05
Ngày 28	0.11 ± 0.06	0.10 ± 0.09	0.09 ± 0.07	p>0.05
p	p>0.05	P<0.01	P<0.01	

**Nhận xét:** Phân tích công thức bạch cầu giữa trước và sau uống THẢO MỘC – SV hoặc nước muối sinh lý, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ các loại bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đa nhân ái toan, bạch cầu lympho và bạch cầu mono là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa trước và sau uống THẢO MỘC – SV hoặc nước muối sinh lý. Chúng tôi chỉ ghi nhận được sự giảm tỷ lệ bạch cầu ái kiềm tại thời điểm 28 ngày sau uống thuốc so với trước uống thuốc ở hai nhóm chuột uống THẢO MỘC – SV. Tuy nhiên, cần chú ý rằng tỷ lệ bạch cầu đa nhân ái kiềm là rất thấp và sự giảm chỉ số này là không có ý nghĩa (p>0.05).

**Bảng 3.7. Chỉ số chức năng gan**

Thời điểm	Chứng	THẢO MỘC - SV		P
		214,52mg/kg	643,56 mg/kg	
<b>Hoạt độ men GOT (U/L)</b>				
Ngày 0	140.90 ± 8.02	129.03 ± 17.40	131.52 ± 16.16	p>0.05
Ngày 14	131.52 ± 16.16	117.31 ± 13.95	133.82 ± 12.89	P<0.05
Ngày 28	129.27 ± 15.45	121.32 ± 17.38	126.85 ± 15.36	p>0.05
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
<b>Hoạt độ men GPT (U/L)</b>				
Ngày 0	118.23 ± 27.10	115.57 ± 35.41	124.85 ± 34.79	p>0.05
Ngày 14	109.88 ± 16.49	101.62 ± 27.87	102.11 ± 28.47	p>0.05
Ngày 28	113.99 ± 15.53	110.63 ± 18.29	105.87 ± 26.30	p>0.05
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	

**Nhận xét:** Hoạt độ men gan GOT và GPT trong huyết tương giữa trước và sau uống nước muối sinh lý hoặc THẢO MỘC – SV với hai liều nghiên cứu là không khác biệt có ý nghĩa thống kê (p>0.05). So sánh giữa các nhóm nghiên cứu, kết quả nghiên cứu cho thấy các chỉ số này giữa các nhóm nghiên cứu là tương đương nhau ở cả trước và sau uống THẢO MỘC (P>0.05).

**Bảng 3.8. Chỉ số chức năng thận**

Thời điểm	Chứng	THẢO MỘC - SV		P
		214,52mg/kg	643,56 mg/kg	

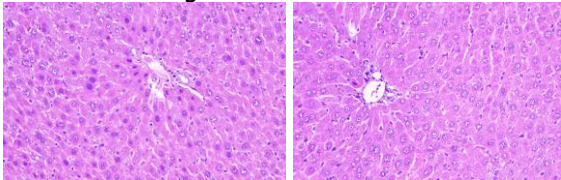
<b>Nồng độ Ure (mmol/l)</b>				
Ngày 0	7.87 ± 0.83	8.07 ± 0.20	7.97 ± 1.37	p>0.05
Ngày 14	7.49 ± 1.17	7.49 ± 0.84	7.39 ± 0.71	p>0.05
Ngày 28	7.23 ± 0.92	7.52 ± 0.96	7.69 ± 0.85	p>0.05
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	
<b>Nồng độ Creatinin (μmol/l)</b>				
Ngày 0	39.85 ± 3.91	44.56 ± 3.49	43.93 ± 4.89	p>0.05
Ngày 14	40.57 ± 2.14	45.92 ± 4.40	39.49 ± 1.96	P>0.05
Ngày 28	39.38 ± 1.22	41.10 ± 3.14	44.84 ± 15.03	p>0.05
p	p>0.05	p>0.05	p>0.05	

**Nhận xét:** Nồng độ Ure và creatinine huyết tương giữa trước và sau uống nước muối sinh lý hoặc THẢO MỘC – SV là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p>0.05). Giữa các nhóm nghiên cứu, nồng độ Ure và creatinine huyết tương là tương đương nhau ở cả trước và sau uống THẢO MỘC hoặc nước muối sinh lý (p>0.05).

### 3.3. Sự thay đổi hình thái cấu trúc gan và thận

#### 3.3.1. Cấu trúc hình thái gan

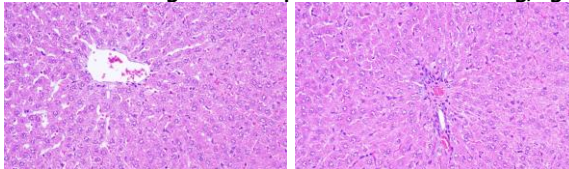
- Nhóm chứng:



**Hình 3.1. Hình ảnh giải phẫu bệnh nhu mô gan nhóm chứng**

**Nhận xét:** Các tế bào gan sắp xếp thành dải, thành bè, giữa các dải, các bè gan có xoang mạch. Các tế bào gan không bị thoái hóa. Các xoang mạch bị sung huyết nhẹ.

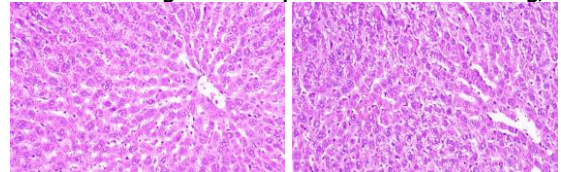
- Nhóm uống THẢO MỘC – SV liều 214.52mg/kg:



**Hình 3.2. Hình ảnh giải phẫu bệnh nhu mô gan nhóm uống liều 214.52mg/kg**

**Nhận xét:** Các tế bào gan sắp xếp thành dải, thành bè, giữa các dải, các bè gan có xoang mạch. Các tế bào gan không bị thoái hóa. Các xoang mạch bị sung huyết nhẹ.

- Nhóm uống THẢO MỘC – SV liều 643.56 mg/kg

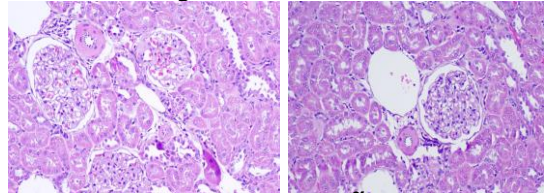


**Hình 3.3. Hình ảnh giải phẫu bệnh nhu mô gan nhóm uống liều 643.56 mg/kg**

**Nhận xét:** Các tế bào gan sắp xếp thành dải, thành bè, giữa các dải, các bè gan có xoang mạch. Các tế bào gan không bị thoái hóa. Các xoang mạch bị sung huyết nhẹ.

#### 3.3.2. Cấu trúc hình thái thận

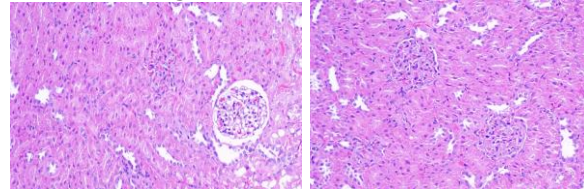
- Nhóm chứng:



**Hình 3.4. Hình ảnh giải phẫu bệnh nhu mô thận nhóm chứng**

**Nhận xét:** Vỏ thận có các cầu thận, các ống thận và các mạch máu giữa các ống thận. Các tế bào biểu mô ống thận không bị thoái hóa. Các mạch máu sung huyết nhẹ.

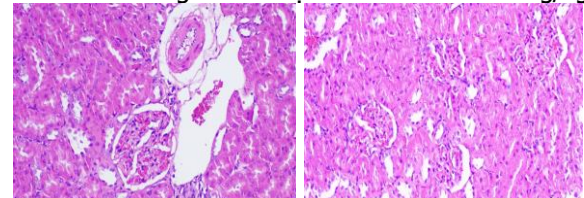
- Nhóm uống THẢO MỘC – SV liều 214.52mg/kg:



**Hình 3.5. Hình ảnh giải phẫu bệnh nhu mô thận nhóm uống liều 214.52mg/kg**

**Nhận xét:** Vỏ thận có các cầu thận, các ống thận và các mạch máu giữa các ống thận. Các tế bào biểu mô ống thận không bị thoái hóa. Các mạch máu sung huyết nhẹ.

- Nhóm uống THẢO MỘC – SV liều 643.56 mg/kg



**Hình 3.6. Hình ảnh giải phẫu bệnh nhu mô thận nhóm uống liều 643,56 mg/kg**

**Nhận xét:** Vỏ thận có các cầu thận, các ống thận và các mạch máu giữa các ống thận. Các tế bào biểu mô ống thận không bị thoái hóa. Các

mạch máu sung huyết nhẹ.

**Nhận xét chung:** Kết quả chung đều cho thấy uống nước muối sinh lý hoặc THẢO MỘC – SV liều 214.52mg/kg và liều 643,56 mg/kg cũng không làm tổn thương cấu trúc nhu mô thận.

## V. KẾT LUẬN

Đánh giá độc tính cấp tính theo phương pháp tăng giảm liều và độc tính bán trường diễn của THẢO MỘC – SV trên động vật thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu cho thấy:

- Với liều uống THẢO MỘC – SV từ 346mg/kg đến 2076mg/kg không gây các dấu hiệu nhiễm độc cấp tính hoặc chết trên chuột nhắt trắng. Liều LD50 của THẢO MỘC – SV nếu có là lớn hơn 2076mg/kg.

- Chuột cống trắng uống THẢO MỘC – SV 28 ngày với 2 liều 214.52mg/kg và 643,56 mg/kg không thấy có ảnh hưởng đến chức năng tạo máu, chức năng gan và chức năng thận với hình thái chức năng gan và thận bình thường.

Từ các kết quả nêu trên, chúng tôi kết luận: THẢO MỘC – SV là an toàn, không gây độc tính cấp tính và bán trường diễn trên động vật thực nghiệm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2015)**, Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu, Hà Nội, ngày 27 tháng 10 năm 2015.
2. **Đỗ Trung Đàm (2014)**, Phương pháp xác định độc tính của thuốc, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. **Ariana Aline Silva, Mauro Sérgio Perilhão, Marina Caldeira, Danilo Bocalini & Romeu Rodrigues de Souza (2018)**, "Reference database of hematological parameters for growing and aging rats", *The Aging Male*, 21:2, 145-148.
4. **D Kanjanapothi, A Panthong, N Lertprasertsuke et al (2004)**, "Toxicity of crude rhizome extract of Kaempferia galanga L. (Proh Hom)", *J Ethnopharmacol*, 2004; 90(2-3): 359-65.
5. <https://www.drugfuture.com/toxic/q51-q720.html>
6. <https://www.drugfuture.com/toxic/q73-q836.html>
7. **Kim HY, Zuo G, Lee SK, Lim SS (2020)**, "Acute and subchronic toxicity study of nonpolar extract of licorice roots in mice", *Food Sci Nutr*, 2020; 8(5): 2242-2250.
8. **Nafiu Bidemi Abdulrazaq, Maung Maung Cho, Ni Ni Win, Rahela Zaman, Mohammad Tariqur Rahman (2012)**, "Beneficial effects of ginger (*Zingiber officinale*) on carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats", *Br J Nutr*, 2012; 108(7): 1194-201.
9. **Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human (2016)**, *J Basic Clin Pharm*, 2016;7(2):27-31.

## NGHIÊN CỨU SỰ ẢNH HƯỞNG CỦA TÚI THỪA TÁ TRÀNG QUANH NHÚ ĐỐI VỚI SỰ THÀNH CÔNG CỦA KỸ THUẬT NỘI SOI MẬT TỤY NGƯỜI DÒNG

Nguyễn Công Long\*, Nguyễn Thanh Nam\*

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Các nghiên cứu trước đây cho kết quả khác nhau về sự ảnh hưởng của túi thừa tá tràng cạnh nhú đối với sự thành công của kỹ thuật ERCP. Nghiên cứu này đánh giá ảnh hưởng của túi thừa tá tràng cạnh nhú đối với sự thành công của kỹ thuật ERCP. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu 920 bệnh nhân được làm ERCP tại Trung tâm Tiêu hóa Gan mật, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2014 đến tháng 12/2018. Trong số những bệnh nhân này, có 297 bệnh nhân (32,3%) có PAD và 623 (67,7%) bệnh nhân không có PAD. **Kết quả:** PAD có tương quan với bệnh sỏi ống mật chủ (95,3% so với 80,9% ở nhóm không có PAD;  $p < 0,001$ ). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ thành công của kỹ thuật ERCP ở nhóm bệnh nhân có PAD với nhóm bệnh nhân không có PAD (93% so với 93,7%;  $P = 0,267$ ) và ở nhóm bệnh nhân có nhú tá lớn nằm ngoài túi thừa với nhóm

bệnh nhân có nhú tá lớn nằm trong túi thừa (93,2% so với 85,7%;  $p = 0,073$ ). **Kết luận:** Túi thừa tá tràng cạnh nhú không phải là yếu tố gây khó khăn đối với kỹ thuật ERCP.

**Từ khóa:** Túi thừa tá tràng cạnh nhú, ERCP, sỏi ống mật chủ

### SUMMARY

#### THE EFFECT OF PERIAMPULLARY DIVERTICULUM ON THE SUCCESS OF ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY

**Background:** Previous studies have shown mixed results on the influence of periampullary diverticulum on the success of ERCP. This study evaluated the effect of periampullary diverticulum on the success of ERCP. **Methods:** A retrospective descriptive study of 920 patients undergoing ERCP at Hepatobiliary Digestive Center, Bach Mai Hospital from January 2014 to December 2018. Among these patients, there were 297 patients (32.3%) with PAD and 623 (67.7%) patients without PAD. **Results:** PAD was correlated with choledocholithiasis (95.3% versus 80.9% in the group without PAD;  $p < 0.001$ ). There was no statistically significant difference in the success rate of ERCP technique in the group of patients with PAD

\*Trung tâm Tiêu hóa Gan mật, bệnh viện Bạch mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Công Long

Email: nguyenconglongbvbmb@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.3.2022

Ngày phản biện khoa học: 18.4.2022

Ngày duyệt bài: 28.4.2022