

thần kinh gian cốt sau thường ít bị tổn thương, nếu có thường do đường mổ dài đi qua cổng 3-4.

Nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế: cỡ mẫu chưa đủ lớn, chưa thể đại diện cho dân số chung, chưa mở cổng nội soi cổ tay trên xác để có sự nhìn nhận toàn diện hơn. Dù vậy nghiên cứu này cũng đóng góp một phần xác định nguy cơ tổn thương một số thần kinh thường gặp khi thiết lập các đường vào khớp ở phía mu tay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Leclercq C, Mathoulin C.** Complications of Wrist Arthroscopy: A Multicenter Study Based on 10,107 Arthroscopies. *J Wrist Surg.* 2016;5(4):320-326.
2. **Ahsan ZS, Yao J.** Complications of wrist arthroscopy. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery.* 2012;28(6):855-859.
3. **Tryfonidis M, Charalambous CP, Jass GK, et al.** Anatomic relation of dorsal wrist arthroscopy

- portals and superficial nerves: a cadaveric study. *Arthroscopy.* 2009;25(12):1387-90.
4. **Kiliç A, Kale A, Usta A, et al.** Anatomic course of the superficial branch of the radial nerve in the wrist and its location in relation to wrist arthroscopy portals: a cadaveric study. *Arthroscopy.* 2009;25(11):1261-4.
 5. **Abrams RA, Petersen M, Botte MJ.** Arthroscopic portals of the wrist: an anatomic study. *J Hand Surg Am.* 1994;19(6):940-4.
 6. **Shyamalan G, Jordan RW, Kimani PK, et al.** Assessment of the structures at risk during wrist arthroscopy: a cadaveric study and systematic review. *J Hand Surg Eur Vol.* 2016;41(8):852-858.
 7. **Moreno CB.** Atlas of arthroscopic anatomy of the major joints. Thieme Publishers: 2016.
 8. **Ehlinger M, Rapp E, Cognet JM, et al.** Transverse radioulnar branch of the dorsal ulnar nerve: anatomic description and arthroscopic implications from 45 cadaveric dissections. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2005;91(3):208-14.

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA CAO LÔNG ĐÔNG TRÙNG HẠ THẢO BỘ XÍT TỰ NHIÊN HOÀNG LIÊN SƠN

Lại Thị Ngọc Anh¹, Ngô Thị Mỹ Bình¹, Nguyễn Thu Quỳnh¹,
Trần Hải Yến¹, Ngọc Thanh Dũng²

TÓM TẮT

Tiến hành nghiên cứu đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của cao lông đông trùng hạ thảo bộ xít tự nhiên Hoàng Liên Sơn trên chuột trong phòng thí nghiệm cho thấy chuột nhắt trắng uống cao lông đông trùng hạ thảo (ĐTBX) với các mức liều khác nhau từ liều 30,0 g/kg thể trọng đến 67,5 g/kg thể trọng không thấy xuất hiện triệu chứng bất thường nào trên chuột, cũng không có chuột nào chết. Chuột cống trắng uống ĐTBX liều 0,42 g/kg/ngày và liều 1,26 g/kg/ngày, liên tục trong 90 ngày, đều không gây ảnh hưởng tới tình trạng chung, thể trọng chuột cũng như các chỉ số huyết học, chỉ số sinh hóa và mô bệnh học gan, thận. Từ các kết quả nêu trên chúng tôi kết luận ĐTBX an toàn trong thử nghiệm độc tính cấp tính và độc tính bán trường diễn trên động vật thực nghiệm.

Từ khóa: đông trùng hạ thảo bột xít, độc tính cấp, độc tính bán trường diễn.

SUMMARY

EVALUATION OF ACUTE TOXICITY AND SUB-CHRONIC TOXICITY OF HOANG LIEN

¹Trường Đại học Y - Dược, Đại học Thái Nguyên
²Chi cục An toàn Vệ sinh Thực phẩm tỉnh Hà Giang
Chịu trách nhiệm chính: Lại Thị Ngọc Anh
Email: laithingocanh@tnmc.edu.vn
Ngày nhận bài: 2.3.2023
Ngày phản biện khoa học: 20.4.2023
Ngày duyệt bài: 5.5.2023

SON NATURAL BUG EXTRACT

Conducted research to evaluate acute toxicity and sub-chronic toxicity of Hoang Lien Son natural bug extract (ĐTBX) on mice and rat in the laboratory, showed that white mice drank powdery mildew liquid with different dose levels from 30,0 g/kg to 67,5 g/kg, no abnormal symptoms were observed in mice, nor did any mice die. White rat drinking ĐTBX dose of 0,42 g/kg/day and dose of 1,26 g/kg/day, continuously for 90 days, did not affect the general condition, body weight of rats as well as blood indices, histopathology, biochemical indices and histopathology of liver, spleen and kidney. From the above results, we conclude that Hoang Lien Son natural bug extract is safe in acute toxicity and sub-chronic toxicity tests on experimental animals.

Keywords: Hoang Lien Son natural bugs, acute toxicity, sub-chronic toxicity

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đông trùng hạ thảo là một loại dược liệu quý hiếm đã được thế giới biết đến từ lâu đời. Tại Việt Nam, theo thông tin ngày 24/3/2020 từ Vườn quốc gia Hoàng Liên Sơn, các nhà khoa học của đơn vị này xác nhận và công bố Đông trùng hạ thảo bộ xít được tìm thấy trong những cánh rừng nguyên sinh ở độ cao 2.000 m so với mực nước biển, được hình thành từ sự kết hợp giữa loại nấm cordyceps và bộ xít.

Đây là loài dược liệu mới được tìm thấy

trong tự nhiên ở Việt Nam và cần được nghiên cứu để chứng minh được tính an toàn của chúng. Xuất phát từ thực tiễn trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Đánh giá tính an toàn của cao lỏng Đông trùng hạ thảo bọ xít tự nhiên Hoàng Liên Sơn trên động vật thực nghiệm” với mục tiêu: *Đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của cao lỏng Đông trùng hạ thảo bọ xít tự nhiên Hoàng Liên Sơn.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu: Cao lỏng Đông trùng hạ thảo bọ xít tự nhiên Hoàng Liên Sơn đạt tiêu chuẩn cơ sở.

2.1.2. Động vật nghiên cứu:

- Chuột nhắt trắng chủng Swiss trưởng thành, cả 2 giống, khỏe mạnh, cân nặng 18 - 20g, số lượng 60 con.

- Chuột cống trắng chủng Wistar trưởng thành, cả 2 giống, khỏe mạnh, cân nặng 180 - 200g, số lượng 30 con.

Động vật nghiên cứu được nuôi dưỡng trong điều kiện phòng thí nghiệm 01 tuần trước khi làm thí nghiệm, ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu, nước (đun sôi để nguội) uống tự do.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp đánh giá độc tính cấp. Theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon, được mô tả bởi Đỗ Trung Đàm [2], quy định của Bộ Y tế [1], các hướng dẫn của OECD [4], [5], [7] và Tổ chức Y tế Thế giới [8].

Chuột nhắt trắng chủng Swiss chia thành 6 lô, mỗi lô 10 con. Cho chuột trong từng lô uống ĐTBX với liều tăng dần. Tìm liều cao nhất không gây chết chuột (0%), liều thấp nhất gây chết chuột hoàn toàn (100%) và các liều trung gian. Theo dõi tình trạng chung của chuột và số lượng chuột chết ở mỗi lô trong vòng 72 giờ sau khi cho chuột uống ĐTBX. Sau đó tiếp tục theo dõi chuột cho đến hết 7 ngày sau khi uống chế phẩm. Từ đó xác định LD₅₀ của ĐTBX. Tiến hành phẫu tích quan sát tình trạng các tạng ngay sau khi có chuột chết (nếu có) để xác định nguyên nhân gây độc.

2.2.2. Phương pháp thử độc tính bán trường diễn. Tiến hành đánh giá độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng uống ĐTBX trong 90 ngày, theo hướng dẫn của Bộ Y tế [1] và của OECD [6].

Chuột cống trắng chủng Wistar cả 2 giống, được nuôi trong phòng thí nghiệm 7 ngày trước khi nghiên cứu. Chuột được chia làm 3 lô, mỗi lô

10 con:

- Lô chứng: uống nước cất 10ml/kg/ngày

- Lô trị 1: uống ĐTBX với liều 0,42 g/kg/ngày

- Lô trị 2: uống ĐTBX với liều 1,26 g/kg/ngày

Chuột được uống nước hoặc ĐTBX trong 90 ngày liền, mỗi ngày một lần vào buổi sáng. Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột.

- Các chỉ số huyết học: số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin, hematocrit.

- Các chỉ số sinh hóa: ALT, AST, albumin và nồng độ creatinin huyết thanh.

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống ĐTBX, sau 45 ngày và sau 90 ngày uống thuốc.

Sau 90 ngày, mổ ngẫu nhiên 30% số chuột ở mỗi lô để quan sát đại thể, vi thể gan, thận của các chuột ở mỗi lô.

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Dược- Trường Đại học Y Dược- Đại học Thái Nguyên và Bộ môn Dược lý- Học viện Quân y. Thời gian nghiên cứu từ 08/2022 – 02/2023.

2.4. Xử lý số liệu. Các số liệu thu được xử lý trên phần mềm Excel 2019 và phần mềm SPSS 22.0, sử dụng thuật toán t-test student để so sánh giá trị trung bình. Số liệu được trình bày dưới dạng MEAN ± SD. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Nghiên cứu độc tính cấp

Bảng 1. Độc tính cấp đường uống của chế phẩm nghiên cứu trên chuột nhắt

Lô chuột	Số chuột thí nghiệm	Liều dùng (g/kg TLCT)	Số chuột sống/chết	
			Sau 72 giờ	Sau 7 ngày
Lô 1	10	30	10 / 0	10 / 0
Lô 2	10	37,5	10 / 0	10 / 0
Lô 3	10	42,5	10 / 0	10 / 0
Lô 4	10	45	10 / 0	10 / 0
Lô 5	10	60	10 / 0	10 / 0
Lô 6	10	67,5	10 / 0	10 / 0

Nhận xét: Trong ngày đầu, đa số chuột ở tất cả các lô đều có biểu hiện lông hơi dựng, vận động giảm, ăn uống giảm, đi ngoài phân mềm, một số chuột ở lô dùng liều cao (lô 5, 6) phân lỏng. Đồng tử mắt chuột bình thường, không có biểu hiện khó thở hay tím tái. Từ ngày thứ hai trở đi, các chuột đều trở lại ăn uống, vận động bình thường, phân khuôn, lông, da, niêm mạc bình thường, không có biểu hiện bất thường nào. Không có chuột nào chết trong 72 giờ sau

uống chế phẩm cũng như trong suốt 7 ngày sau đó.

3.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn

3.2.1. Ảnh hưởng của ĐTBX đến tình trạng chung và trọng lượng chuột

Bảng 1. Ảnh hưởng của ĐTBX đối với trọng lượng chuột (n = 10, $\bar{x} \pm SD$)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Pgiữa các lô
Trọng lượng cơ thể (g)				
Trước TN (a)	188,3 ± 5,27	189,1 ± 6,3	188,5 ± 7,1	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	236,1 ± 9,34	235,2 ± 10,1	236,1 ± 11,5	p ₃₋₁ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	272,1 ± 9,84	271,4 ± 15,9	274,1 ± 18,1	p ₃₋₂ > 0,05
P trong cùng lô	P _{b,c-a} < 0,01; p _{c-b} < 0,01			-

Nhận xét: ĐTBX không ảnh hưởng đến sự phát triển thể trọng của chuột.

3.2.2. Ảnh hưởng của ĐTBX trên một số chỉ tiêu huyết học

Bảng 3. Ảnh hưởng của ĐTBX tới một số chỉ tiêu huyết học (n = 10, $\bar{x} \pm SD$)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Pgiữa các lô
Số lượng hồng cầu (x10¹²g/l)				
Trước TN (a)	8,71 ± 0,63	9,13 ± 0,67	8,76 ± 0,71	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	8,21 ± 1,38	9,70 ± 1,87	8,52 ± 0,57	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	8,38 ± 0,48	8,67 ± 0,17	8,00 ± 1,05	p ₃₋₁ > 0,05
P trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-
Hemoglobin (g/dL)				
Trước TN (a)	161,2 ± 12,39	164,5 ± 13,13	160,4 ± 10,31	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	158,9 ± 8,36	157,9 ± 12,27	155,6 ± 6,15	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	154,6 ± 5,15	154,7 ± 2,87	150,3 ± 14,19	p ₃₋₁ > 0,05
P trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-
Hematocrit (%)				
Trước TN (a)	43,99 ± 2,64	32,85 ± 1,84	32,69 ± 1,98	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	44,01 ± 2,85	44,16 ± 4,14	42,66 ± 2,45	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	42,04 ± 3,08	42,14 ± 3,66	42,62 ± 3,72	p ₃₋₁ > 0,05
P trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-
Số lượng bạch cầu (G/l)				
Trước TN (a)	8,79 ± 2,18	8,69 ± 2,26	8,88 ± 2,73	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	7,43 ± 1,59	7,55 ± 3,00	7,87 ± 1,46	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	8,90 ± 2,14	8,31 ± 0,72	8,32 ± 1,72	p ₃₋₁ > 0,05
P trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-
Số lượng tiểu cầu (G/l)				
Trước TN (a)	604,5 ± 113,33	658,9 ± 53,47	596,0 ± 150,58	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	597,2 ± 68,50	647,2 ± 122,28	563,5 ± 79,18	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	631,1 ± 56,90	700,1 ± 87,28	601,4 ± 227,59	p ₃₋₁ > 0,05
P trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-

Nhận xét: ĐTBX không gây ra các thay đổi có ý nghĩa thống kê trên các chỉ số huyết học như số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hàm lượng huyết sắc tố và hematocrit trong máu chuột.

3.2.3. Ảnh hưởng của ĐTBX trên một số chỉ tiêu sinh hóa

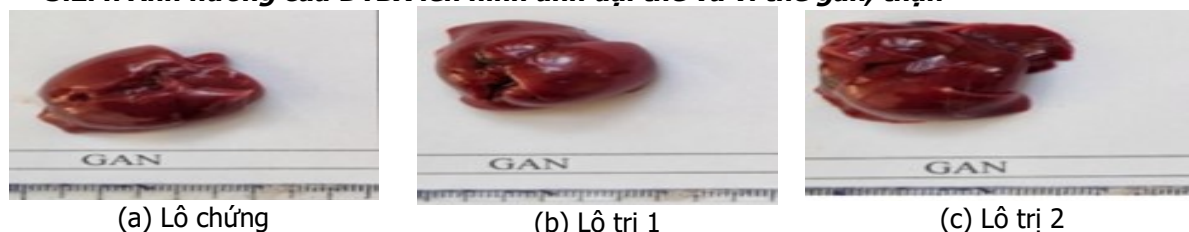
Bảng 4. Ảnh hưởng của ĐTBX trên một số chỉ tiêu sinh hóa (n = 10, $\bar{x} \pm SD$)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Pgiữa các lô
Hoạt độ AST (UI/l)				
Trước TN (a)	112,7 ± 11,67	109,0 ± 19,06	112,5 ± 24,02	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	111,2 ± 19,43	99,61 ± 25,54	102,9 ± 17,97	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	109,3 ± 30,09	106,8 ± 29,73	98,6 ± 21,61	p ₃₋₁ > 0,05
P trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-
Hoạt độ ALT (UI/l)				
rước TN (a)	66,80 ± 18,67	64,80 ± 14,80	63,10 ± 15,77	p ₂₋₁ > 0,05

Sau 45 ngày (b)	81,70 ± 26,90	80,70 ± 29,98	69,70 ± 17,0	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	86,50 ± 18,24	75,60 ± 12,46	72,00 ± 24,74	p ₃₋₁ > 0,05
Trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-
Albumin huyết tương (g/l)				
Trước TN (a)	30,8 ± 1,81	31,4 ± 1,51	32,2 ± 4,1	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	30,7 ± 3,47	30,9 ± 2,51	31,1 ± 3,84	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	30,0 ± 3,43	30,2 ± 3,52	30,9 ± 3,11	p ₃₋₁ > 0,05
Trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-
Creatinin (μmol/l)				
Trước TN (a)	70,40 ± 4,03	69,30 ± 5,91	70,40 ± 10,73	p ₂₋₁ > 0,05
Sau 45 ngày (b)	77,30 ± 17,63	72,60 ± 4,17	72,30 ± 5,85	p ₃₋₂ > 0,05
Sau 90 ngày (c)	68,80 ± 7,94	74,50 ± 8,07	72,10 ± 12,23	p ₃₋₁ > 0,05
Trong cùng lô	p _{b,c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-

Nhận xét: ĐTBX với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi hoạt độ các enzym AST và ALT có ý nghĩa thống kê. Các chỉ số albumin và creatinin trong máu chuột cũng không có sự thay đổi.

3.2.4. Ảnh hưởng của ĐTBX lên hình ảnh đại thể và vi thể gan, thận

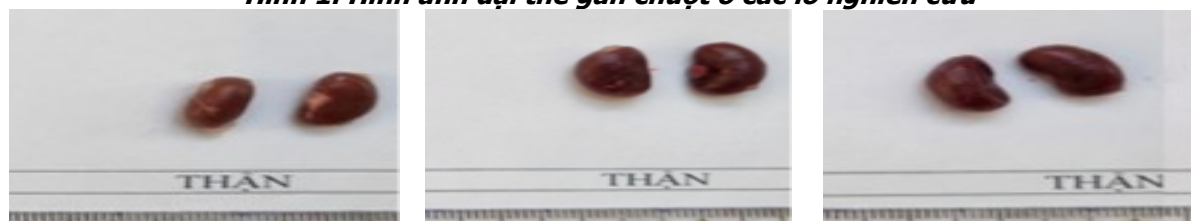


(a) Lô chứng

(b) Lô trị 1

(c) Lô trị 2

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



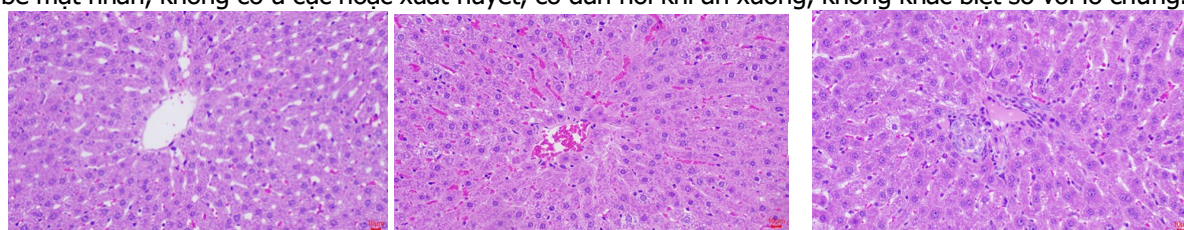
(a) Lô chứng

(b) Lô trị 1

(c) Lô trị 2

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

Nhận xét: Hình ảnh đại thể các tạng gan, thận của chuột ở các lô trị có màu nâu đỏ thẫm đồng đều, bề mặt nhẵn, không có u cục hoặc xuất huyết, có đàn hồi khi ấn xuống, không khác biệt so với lô chứng.

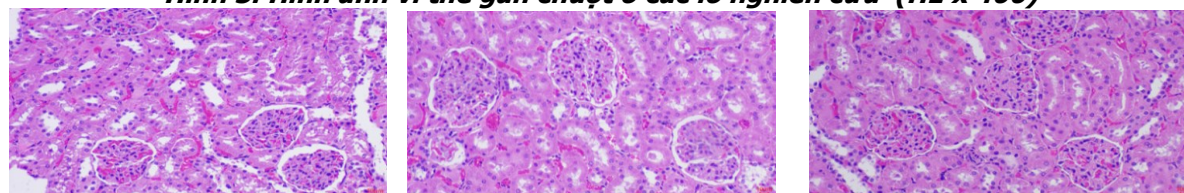


(a) Lô chứng

(b) Lô trị 1

(c) Lô trị 2

Hình 3. Hình ảnh vi thể gan chuột ở các lô nghiên cứu (HE x 400)



(a) Lô chứng

(b) Lô trị 1

(c) Lô trị 2

Hình 4. Hình ảnh vi thể thận chuột ở các lô nghiên cứu (HE x 400)

Nhận xét: Hình ảnh vi thể gan, thận dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần của chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 không khác biệt so với lô chứng.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Về độc tính cấp. Kết quả nghiên cứu cho thấy, sau khi uống ĐTBX, chuột ở tất cả các lô đều không có biểu hiện khó thở hay tím tái. Các chuột mệt mỏi nhẹ, giảm vận động và ăn uống. Chuột đi ngoài phân mềm, một số đi phân lỏng (lô 5, 6). Đây đều là các biểu hiện thông thường sau khi bị cho uống cường bức một lượng chế phẩm lớn vào thẳng dạ dày.

Chuột ở các lô được uống ĐTBX với các mức liều khác nhau, từ 30,0 g/kg thể trọng đến 67,5 g/kg thể trọng. Chuột đã uống đến mức liều 67,5 g/kg thể trọng, gấp 93,75 lần so với liều điều trị quy định trên chuột nhắt mà không có chuột nào chết cũng như không xuất hiện các biểu hiện bất thường trong 72 giờ và 7 ngày sau đó. Như vậy, không tìm thấy liều LD₅₀ của ĐTBX.

Mức liều 67,5 g/kg đã cao hơn nhiều lần so với liều giới hạn quy định trong các hướng dẫn của OECD, hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu của Bộ y tế [4], [5], [7]. Do đó, có thể kết luận mẫu thử ĐTBX có tính an toàn trong nghiên cứu đánh giá độc tính cấp đường uống ở chuột nhắt trắng.

4.2. Về độc tính bán trường diễn

*** Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng.** Trong thời gian nghiên cứu, chuột ở các lô đều hoạt động bình thường, lông mượt, không thấy có sự thay đổi trong bài tiết, phân thành khuôn. Các chuột đều có sự tăng trọng lượng trong thời gian nghiên cứu ($p < 0,01$). Tuy nhiên không có sự thay đổi về trọng lượng khi so sánh các lô sử dụng ĐTBX với lô chứng ($p > 0,05$). Như vậy, ĐTBX không ảnh hưởng tới quá trình trao đổi chất và trọng lượng chuột cống trắng trong 90 ngày sử dụng.

*** Ảnh hưởng của ĐTBX đến chức năng tạo máu.** Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ở tất cả các chỉ số nghiên cứu bao gồm số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hematocrit, hemoglobin ($p > 0,05$). Các kết quả này bước đầu cho phép khẳng định ĐTBX không ảnh hưởng đến sự tạo hồng cầu, hình thái hồng cầu, sức bền của tế bào hồng cầu và số lượng bạch cầu, tiểu cầu.

*** Ảnh hưởng của ĐTBX đến mức độ hủy hoại tế bào gan và chức năng gan.** Hoạt độ ALT và AST máu chuột ở hai lô uống ĐTBX

không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống 45 và 90 ngày, chứng tỏ ĐTBX không gây tổn thương hủy hoại các tế bào gan. Kết quả mô bệnh học cũng phù hợp với kết quả xét nghiệm hóa sinh máu. Các chuột uống ĐTBX đều có cấu trúc tế bào gan bình thường, khoảng cửa và mạch máu bình thường giống như lô chứng. Các tế bào gan sắp xếp thành dải, thành bè, giữa chúng có xoang mạch. Ở các lô trị, các tế bào gan không bị thoái hóa. Các xoang mạch chỉ bị xung huyết nhẹ, không đáng kể. Ngoài ra, ĐTBX cũng không gây ảnh hưởng lên chỉ số albumin máu chuột. Như vậy, chứng tỏ ĐTBX không gây độc đối với gan, không làm ảnh hưởng chức năng của gan.

*** Ảnh hưởng của ĐTBX đến chức năng thận.** Kết quả định lượng creatinin máu chuột ở các lô trị cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng cũng như so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống ĐTBX ($p > 0,05$). Các kết quả này phù hợp với kết quả về mô bệnh học thận. Quan sát đại thể thận và cấu trúc vi thể thận của chuột thực nghiệm cho thấy ở hai lô uống ĐTBX, hình ảnh đại thể cấu trúc vi thể các vùng chức năng của thận bình thường như chuột lô chứng. Cấu trúc các vùng chức năng thận bình thường, các tế bào biểu mô ống thận không bị thoái hóa.

V. KẾT LUẬN

- ĐTBX an toàn trong thử nghiệm độc tính cấp trên chuột nhắt trắng, không tìm thấy LD₅₀, liều dung nạp tối đa đường uống trên chuột nhắt là hơn 67,5g/kg trọng lượng cơ thể.

- ĐTBX an toàn trong thử nghiệm độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng với các mức liều 0,42 g/kg/ngày và 1,26 g/kg/ngày, liên tục trong 90 ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2015), Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT "Quyết định về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu".
2. Đỗ Trung Đàm (2014), Phương pháp xác định độc tính của thuốc, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
3. United Nations (2011), "Acute toxicity", Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS) - Fourth revised edition New York and Geneva, 109-120.
4. Organization of Economic Co-operation and Development - OECD (2001), The OECD Guideline for Testing of Chemicals: Acute Oral Toxicity—Acute Toxic Class Method.
5. Organization of Economic Co-operation and Development - OECD (2001), The OECD Guideline for Testing of Chemicals: Test Guideline

No. 423 Acute Oral Toxicity - acute toxic class method, pp. 1-14.

6. **Organization of Economic Co-operation and Development - OECD** (2018), OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents, chủ biên, OECD, Paris.
7. **Organization of Economic Co-operation and**

Development - OECD (2022), The OECD Guideline for Testing of Chemicals: Test Guideline No. 425 Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure, pp. 1-29.

8. **World Health Organization** (2000), Working group on the safety and efficacy of herbal medicine, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ PLGF, SFLT-1 VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CHỈ SỐ HÓA SINH Ở THAI PHỤ CÓ NGUY CƠ TIỀN SẢN GIẬT QUÝ 1 THAI KỲ

Lê Thị Hương Lan¹, Lê Thị Minh Hiền²

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ PLGF, sFlt-1 và tỷ số sFlt-1/PLGF với một số đặc điểm lâm sàng và chỉ số hóa sinh ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật quý 1 thai kỳ tại Thái Nguyên. Nghiên cứu được thực hiện trên 201 thai phụ có yếu tố nguy cơ tiền sản giật và 200 thai phụ bình thường ở tuổi thai quý 1 thai kỳ có tuổi thai 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày. Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ PLGF, sFlt-1, tỷ số sFlt-1/PLGF liên quan ít với tuổi nhiều hơn liên quan với huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương. Nồng độ PLGF, sFlt-1 ở thai phụ có nguy cơ tiền sản giật ít liên quan với các chỉ số hóa sinh cũng như một vài đặc điểm lâm sàng khác giai đoạn quý 1 thai kỳ. Nồng độ PLGF, sFlt-1 và đặc biệt là tỷ số sFlt-1/PLGF có thể giúp chẩn đoán sớm tiền sản giật từ trước khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng: theo đường cong ROC, diện tích dưới đường cong (AUC) của PLGF trong sàng lọc tiền sản giật là 0,717 với $p < 0,001$; của sFlt-1/PLGF trong sàng lọc tiền sản giật là 0,778 với $p < 0,001$, đặc biệt là PLGF với độ nhạy, độ đặc hiệu của tỷ số sFlt-1/PLGF tương ứng là 79,1% và 67,5%, khi xem xét từng chỉ số thì PLGF có độ nhạy 60,1% và độ đặc hiệu lên đến 71,1%. **Từ khóa:** Tiền sản giật, sàng lọc, quý 1 thai kỳ, PLGF, sFlt-1

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN PLGF, sFLT-1 LEVELS WITH SOME CLINICAL FEATURES AND BIOCHEMICAL INDICATORS IN PRENANT WOMEN AT RISK OF PRE-ECLAMPSIA

Objectives to study the relationship between PLGF, sFlt-1 levels and sFlt-1/PLGF ratio with some clinical characteristics and biochemical indicators in pregnant women at risk of pre-eclampsia in the first trimester of

pregnancy in Thai Nguyen. The study was conducted on 201 pregnant women with risk factors for preeclampsia and 200 normal pregnant women at gestational age in the first trimester of pregnancy with a gestational age of 11 weeks to 13 weeks and 6 days. Cross-sectional descriptive research method, the study results showed that the concentration of PLGF, sFlt-1, the ratio sFlt-1/PLGF were more related to age and related to systolic blood pressure, diastolic blood pressure. Levels of PLGF, sFlt-1 in pregnant women at risk of preeclampsia have little association with biochemical indices as well as some other clinical features in the first trimester of pregnancy. The concentration of PLGF, sFlt-1 and especially the ratio sFlt-1/PLGF can help in early diagnosis of pre-eclampsia before the appearance of clinical symptoms, according to the ROC curve, the area under the curve (AUC) of PLGF in pre-eclampsia screening was 0.717 with $p < 0.001$; of sFlt-1/PLGF in pre-eclampsia screening was 0.778 with $p < 0.001$, especially PLGF with sensitivity and specificity of the ratio sFlt-1/PLGF were 79.1% and 67.5%, respectively. When considering each index, PLGF has a sensitivity of 60.1% and a specificity of up to 71.1%.

Keywords: Pre-eclampsia, screening, first trimester of pregnancy, PLGF, sFlt-1

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền sản giật gây ra nhiều biến chứng cho thai phụ và thai nhi. Cho đến nay bệnh này vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong cho mẹ. Tiền sản giật cũng gây ra rất nhiều biến chứng cho con: thai chết lưu, đẻ non, đẻ nhẹ cân suy dinh dưỡng, trẻ em chậm phát triển về thể chất lẫn tinh thần [1],[2]. Yếu tố phát triển rau thai (PLGF – Placental Growth Factor) và thụ thể của yếu tố tăng trưởng nội mạc hòa tan (sFlt-1 - soluble Fms like tyrosine kinase-1) có sự thay đổi nồng độ trong máu thai phụ mắc tiền sản giật trong đó PLGF giảm nồng độ, trái lại sFlt-1 lại tăng nồng độ so với thai phụ bình thường có tuổi thai tương ứng. Đặc biệt, sự thay đổi nồng độ này diễn ra khá sớm vào khoảng tuần 5-12 của

¹Bệnh viện trung ương Thái nguyên

²Đại học Y Dược Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Hương Lan

Email: lanhuong.bvtutn@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 20.4.2023

Ngày duyệt bài: 8.5.2023