

ở những bệnh nhân suy giảm chức năng vận động ($p < 0,05$)⁹. Theo nghiên cứu của Pauly và cộng sự cũng chỉ ra rằng, ở nhóm người khỏe mạnh với chế độ dinh dưỡng bình thường (theo MNA-SF) có tỷ lệ suy giảm chức năng hoạt động hằng ngày theo IADL/ADL thấp nhất (16,9%), các nhóm khác bao gồm nhóm có MNA-SF ở tình trạng nguy cơ/suy dinh dưỡng có tỷ lệ IADL/ADL cao hơn. Giải thích cho kết quả này có thể do những bệnh nhân suy giảm chức năng vận động hằng ngày có thể sẽ phải phụ thuộc vào người xung quanh trong việc ăn uống do đó khó đảm bảo được dinh dưỡng theo nhu cầu của cơ thể.

V. KẾT LUẬN

Một số yếu tố liên quan tới gia tăng nguy cơ suy dinh dưỡng ở bệnh nhân tăng huyết áp cao tuổi bao gồm thời gian tăng huyết áp, tuân thủ điều trị, có tiền sử nằm viện, rối loạn mỡ máu, giảm chức năng hoạt động hằng ngày và tình trạng răng miệng thay đổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bệnh học nội khoa tập 1 - DHYHN** 2012.pdf. Accessed April 23, 2023.
2. **Yang ZW, Wei XB, Fu BQ, Chen JY, Yu DQ.** Prevalence and Prognostic Significance of Malnutrition in Hypertensive Patients in a Community Setting. *Front Nutr.* 2022;9:822376. doi:10.3389/fnut.2022.822376

3. **Đỗ Thị Ngọc Diệp.** Khuyến nghị dinh dưỡng cho người cao tuổi. *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm.* 2018;14(4):1-6.
4. **Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Paz RC, et al.** Impact of malnutrition in the embolic-haemorrhagic trade-off of elderly patients with atrial fibrillation. *EP Europace.* 2020;22(6):878-887. doi:10.1093/europace/euaa017
5. **Assessment of Risk of Malnutrition in Elderly Hypertensive Patients with or without Associated Cardiovascular Risk Factors Living at Home (West Algeria) Sidi-Bel-Abbès.** Accessed April 23, 2023.
6. **Nguyễn Thị Hương Lan, Nguyễn Thị Kim Anh, Trần Minh Anh và cộng sự.** Tình trạng dinh dưỡng và khẩu phần thực tế của người bệnh tăng huyết áp điều trị tại trung tâm y tế quận thanh Khê, thành phố Đà Nẵng năm 2021. *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm.* 2022;18(3+ 4)
7. **Nguyễn Thị Trang, Phạm Văn Phú, Nguyễn Nguyệt Thu, et al.** Tình trạng dinh dưỡng của người bệnh cao tuổi và một số yếu tố liên quan tại khoa hồi sức tích cực bệnh viện Lão khoa Trung Ương năm 2017-2018. *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm.* 2018;14(5):9-16.
8. **Võ Văn Tâm.** Tỷ lệ suy dinh dưỡng và các yếu tố liên quan ở người cao tuổi đến khám ngoại trú tại một Bệnh viện tuyến huyện của tỉnh Bình Thuận năm 2020. Published online 2021. Accessed April 23, 2023
9. **Lê Thị Ngọc Ánh, Dương Thị Hương, Phạm Công Chí.** Tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân ung thư điều trị nội trú tại bệnh viện qua một số phương pháp đánh giá. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2021;504(2).

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG CỦA VIÊN NANG CỨNG TD0070 LÊN CÁC CHỈ SỐ MIỄN DỊCH CHUNG TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Trần Thái Hà¹, Đặng Nguyễn Tùng², Phạm Thị Vân Anh³

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng của viên nang cứng TD0070 lên các chỉ số miễn dịch chung trên chuột nhắt trắng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Chuột nhắt trắng chủng Swiss, thuần chủng, cả hai giống, nặng 20 ± 2 gam. Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD50 của viên nang cứng TD0070 trên chuột nhắt trắng theo đường uống. Nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang cứng TD0070 lên các chỉ số miễn dịch chung trên chuột

nhắt trắng bằng phương pháp tiêm màng bụng cyclophosphamid gây suy giảm miễn dịch. **Kết quả:** Chưa xác định được LD50 trên chuột nhắt trắng của viên nang cứng TD0070 theo đường uống. Viên nang cứng TD0070 liều tối đa 75 ml/kg tương đương 37,5 viên/kg không có biểu hiện độc tính cấp. TD0070 liều 3,456 g/kg (gấp đôi liều lâm sàng) có xu hướng cải thiện về trọng lượng lách và tuyến ức tương đối, cải thiện rõ tình trạng tổn thương các cơ quan lách, tuyến ức trên hình ảnh giải phẫu bệnh vi thể, số lượng bạch cầu chung, số lượng bạch cầu trung tính và bạch cầu mono hơn so với liều 1,728 g/kg và lô sử dụng levamisol liều 10 mg/kg trên tất cả các chỉ số (trừ trọng lượng lách tương đối). Tuy nhiên, chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Chưa xác định được LD50 trên chuột nhắt trắng của viên nang cứng TD0070 theo đường uống. Liều dung nạp tối đa (Luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của Viên nang cứng TD0070 là: 37,5 viên/kg. TD0070 liều 3,456 g/kg (gấp đôi liều lâm sàng) có xu hướng cải thiện các chỉ số miễn dịch chung trên chuột nhắt trắng tốt hơn liều

¹Bệnh viện Y học Cổ truyền Trung Ương

²Học viện Y - Dược học Cổ truyền Việt Nam

³Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Nguyễn Tùng

Email: dangnguyentung96@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.2.2024

Ngày phản biện khoa học: 21.3.2024

Ngày duyệt bài: 23.4.2024

1,728 g/kg (liều lâm sàng) và levamisol liều 10 mg/kg trên tất cả các chỉ số (trừ trọng lượng lách tương đối).

Từ khóa: độc tính cấp, miễn dịch, TD0070.

SUMMARY

STUDY ON ACUTE TOXICITY AND EFFECTS OF TD0070 CAPSULES ON GENERAL IMMUNE INDICATORS IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Research objective: Study on acute toxicity and effects of TD0070 hard capsules on general immune indices in white mice. **Subjects and methods:** Swiss white mice, purebred, both breeds, weighing 20 ± 2 grams. Acute toxicity study and determination of LD50 of hard capsule TD0070 on mice orally. Studying the effects of TD0070 hard capsules on general immune indices in white mice using intraperitoneal injection of cyclophosphamide causing immunodeficiency. **Result:** The LD50 in mice of oral TD0070 hard capsules has not been determined. TD0070 hard capsules with a maximum dose of 75 ml/kg, equivalent to 37.5 tablets/kg, show no signs of acute toxicity. TD0070 dose of 3,456 g/kg (double the clinical dose) tends to improve the relative weight of the spleen and thymus, clearly improving the damage to the spleen and thymus organs on pathological images. Microscopic, total white blood cell count, neutrophil and monocyte count were higher than the dose of 1,728 g/kg and the levamisol dose of 10 mg/kg on all indicators (except spleen weight). However, there is no statistically significant difference. **Conclusion:** The LD50 in mice of oral TD0070 hard capsules has not been determined. The maximum tolerated dose (Always 50% less than the lethal dose) of TD0070 Hard Capsules is: 37.5 tablets/kg. TD0070 dose of 3,456 g/kg (double the clinical dose) tends to improve general immune indices in mice better than the dose of 1,728 g/kg (clinical dose) and levamisol dose of 10 mg/kg. kg on all indices (except relative spleen weight). **Keywords:** Acute toxicity, immunity, TD0070.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Miễn dịch học đang là một trong những lĩnh vực phát triển mạnh mẽ và có nhiều triển vọng của ngành công nghệ y sinh học. Một hướng nghiên cứu quan trọng và cấp thiết của miễn dịch là các vấn đề liên quan đến phòng ngừa và điều trị rối loạn chức năng miễn dịch: Các bệnh lý suy giảm miễn dịch như viêm gan mạn, ung thư,...[1].

Viên nang cứng TD0070 dựa trên bài thuốc kinh nghiệm trong đó có sự kết hợp của các vị thuốc: Sài hồ, Tiền hồ, Xuyên khung, Chi xác, Khương hoạt, Độc hoạt, Phục linh, Cát cánh, Đảng sâm, Cam thảo, Sinh khương, Bạc hà, Quế chi, Đại diệp đẳng, Cách lông vàng. Theo lý luận y học cổ truyền có tác dụng ích khí giải biểu, tán phong hàn, trừ thấp [2].

Để cung cấp bằng chứng khoa học về tính an toàn và hiệu quả điều biến miễn dịch của viên

nang cứng TD0070, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu với mục tiêu: "Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng của viên nang cứng TD0070 lên các chỉ số miễn dịch chung trên chuột nhắt trắng".

II. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Thuốc nghiên cứu: Viên nang cứng do Công ty cổ phần Sao thái dương sản xuất và phân phối dưới dạng viên nang cứng, đạt tiêu chuẩn cơ sở.

	Thành phần	Hàm lượng	Tiêu chuẩn
Bột mịn cao hỗn hợp dược liệu, gồm			
1	Sài hồ (Radix Bupleuri chinensis)	160 mg	ĐDVN V
2	Tiền hồ (Radix Peucedani)	160 mg	ĐDVN V
3	Xuyên khung (Rhizoma Ligustici wallichii)	160 mg	ĐDVN V
4	Chi xác (Fructus Aurantii)	160 mg	ĐDVN V
5	Khương hoạt (Rhizoma et Radix Notopterygii)	160 mg	ĐDVN V
6	Độc hoạt (Radix Angelicae pubescentis)	160 mg	ĐDVN V
7	Phục linh (Poria)	160 mg	ĐDVN V
8	Cát cánh (Radix Plantycodi grandiflori)	160 mg	ĐDVN V
9	Đảng sâm (Radix Codonopsis pilosulae)	160 mg	ĐDVN V
10	Cam thảo (Radix Glycyrrhizae)	160 mg	ĐDVN V
11	Sinh Khương (Rhizoma Zingiberis)	80 mg	ĐDVN V
12	Bạc Hà (Herba Menthae)	80 mg	ĐDVN V
13	Quế chi (Ramulus Cinnamomi)	480 mg	ĐDVN V
14	Đại diệp đẳng (Tinomisium tonkinense)	480 mg	TCCS
15	Cách lông vàng (Caulis Premnae)	480 mg	
Tá dược			
1	Talc	4 mg	TCCS
2	Magnesi stearat	5 mg	
3	Calci carbonat	4 mg	

Viên nang cứng TD0070 hàm lượng 800mg. Liều dùng dự kiến trên lâm sàng ở người: Người lớn uống mỗi lần 03 viên, ngày 3 lần. Tính trung bình một người nặng 50kg thì liều trên người lớn là 9 viên/50kg, tương đương 0,18 viên/kg. Quy đổi ra liều tương đương trên chuột nhắt trắng với hệ số ngoại suy 12 thì liều dự kiến có tác dụng trên chuột là 1,728 g/kg/ngày và liều cao gấp 2

lần là 3,456 g/kg/ngày [3].

2.2. Đối tượng nghiên cứu. Chuột nhắt trắng chủng Swiss, thuần chủng, cả hai giống, nặng 20 ± 2 gam do Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương cung cấp. Động vật được nuôi trong điều kiện đầy đủ thức ăn chuyên dụng và nước uống tại phòng thí nghiệm Bộ môn Dược lý, Đại học Y Hà Nội từ 7 -10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

2.3. Hóa chất, máy móc và thiết bị phục vụ nghiên cứu

- Cyclophosphamid: dạng bột, biệt dược Endoxan lọ 200 mg của hãng Baxter, Đức.

- Levamisol dạng bột, biệt dược Tetramisole hydrochloride lọ 5 g của hãng Sigma, Mỹ. Thuốc được dùng làm đối chứng dương trong nghiên cứu miễn dịch.

- Nhũ dịch OA (Ovalbumin + Al(OH)₃): dùng làm kháng nguyên gây miễn cảm cho chuột.

- Hồng cầu cừu (HCC): máu tĩnh mạch cừu được lấy trong điều kiện vô trùng, bảo quản trong dung dịch alsever (glucose 24,6g, natri citrat 9,6g, natri clorid 5,05g, nước cất vừa đủ 1200 ml, pH 6,1), ở nhiệt độ 40C, sử dụng trong thời hạn 2 tuần. Sản phẩm của công ty Dược phẩm Nam Khoa.

- Hoá chất và máy huyết học tự động Exigo - VET của hãng Exigo, Thụy Điển.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu thực nghiệm có đối chiếu với nhóm chứng.

2.4.1. Nghiên cứu độc tính cấp. Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD50 của viên nang cứng TD0070 trên chuột nhắt trắng theo đường uống [6], [7].

Chuẩn bị mẫu làm nghiên cứu: Lấy 30 viên, nghiền trong cối sứ, thêm 20 ml nước cất thu được 60 ml vừa đủ. Đây là dung dịch đậm đặc có thể cho chuột nhắt trắng uống bằng kim chuyên dụng. Dung dịch đậm đặc này dùng để nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD50 của Viên nang TD0070.

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhện ăn qua đêm.

Chuột nhắt trắng được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống TD0070 với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ

sau khi uống thuốc. Tất cả chuột chết được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị để xác định LD50 của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống TD0070.

2.4.2. Nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang cứng TD0070 lên các chỉ số miễn dịch chung trên chuột nhắt trắng. Tiêm màng bụng cyclophosphamid (CY), liều duy nhất 200 mg/kg thể trọng để gây suy giảm miễn dịch.

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô nghiên cứu:

- Lô 1 (n=10) Chứng sinh học: uống nước cất.

- Lô 2 (n=10) Mô hình: Chuột được tiêm CY + uống nước cất.

- Lô 3 (n=10) Chứng dương: Chuột được tiêm CY + uống levamisol liều 10 mg/kg

- Lô 4 (n=10) TD0070 liều 1,728 g/kg/ngày: Chuột được tiêm CY + uống TD0070 liều 1,728 g/kg/ngày (tương đương với liều điều trị dự kiến trên lâm sàng) là 9 viên/ngày, hệ số quy đổi trên chuột nhắt là 12.

- Lô 5 (n=10) TD0070 liều 3,456 g/kg/ngày: Chuột được tiêm CY + uống TD0070 liều 3,456 g/kg/ngày (gấp 2 lần liều tương đương với liều điều trị dự kiến trên lâm sàng).

Mô hình nghiên cứu được tiến hành trong 8 ngày. Chuột bắt đầu được uống nước cất và các thuốc liên tục từ ngày thứ 1 đến ngày thứ 7 của nghiên cứu. Trong thời gian uống thuốc:

- Ngày thứ 2: chuột ở tất cả các lô được gây miễn cảm bằng tiêm màng bụng hồng cầu cừu 5% (0,5 mL/chuột) và tiêm dưới da gáy kháng nguyên OA (Al(OH)₃ + ovalbumin) (0,1 mL/chuột).

- Ngày thứ 4: tiêm màng bụng CY liều 200 mg/kg cho các lô 2 đến lô 5.

- Ngày thứ 7: tiêm phát hiện bằng 50 µl kháng nguyên OA vào một bên gan bàn chân chuột, bên còn lại tiêm thể tích tương tự dung dịch NaCl 0,9%.

Sau 24 giờ tiêm phát hiện vào gan bàn chân chuột, tiến hành xác định các chỉ số nghiên cứu bao gồm:

*** Các chỉ số đánh giá**

- Trọng lượng lách, tuyến ức tương đối: được tính là trọng lượng lách, tuyến ức tương ứng với thể trọng chuột.

$$\text{Trọng lượng lách hoặc tuyến ức tương đối (\%)} = \frac{\text{Trọng lượng lách hoặc tuyến ức (mg)}}{\text{Thể trọng chuột (g)}} \times 100$$

- Chuột được giết bằng cách kéo đứt đốt sống cổ, mổ bụng để bộc lộ lách, tuyến ức. Bóc tách lấy toàn bộ lách và tuyến ức và ngâm ngay

vào dung dịch nuôi tế bào. Lọc sạch các tổ chức xung quanh, dùng gạc thấm khô rồi đem cân. Ghi lại trọng lượng lách, tuyến ức của từng chuột. Trọng lượng lách, tuyến ức tương đối bằng tỷ lệ trọng lượng các cơ quan này so với trọng lượng của từng chuột tương ứng.

- Số lượng bạch cầu chung, bạch cầu hạt trung tính, bạch cầu lympho, bạch cầu mono ở máu ngoại vi.

- Làm giải phẫu vi thể lách và tuyến ức của 30% số chuột mỗi lô.

2.5. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội

Thời gian nghiên cứu: Tháng 6- tháng 9 năm 2023.

2.6. Xử lý số liệu. Các số liệu nghiên cứu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$, xử lý thống kê theo thuật toán thống kê T-test Student bằng phần mềm Microsoft Excel 2010. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Khác biệt so với lô chứng sinh học: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

- Khác biệt so với lô mô hình: $\Delta p < 0,05$; $\Delta \Delta p < 0,01$; $\Delta \Delta \Delta p < 0,001$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng TD0070 trên chuột

Bảng 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của "TD0070"

Lô chuột	n	Liều (ml/kg)	Liều (Viên/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	30	15,0	0	Không
Lô 2	10	45	22,5	0	Không
Lô 3	10	60	30,0	0	Không
Lô 4	10	75	37,5	0	Không

Nhận xét: Kết quả bảng 1 cho thấy: các lô chuột uống Viên nang TD0070 liều từ 30 ml/kg tương đương 15,0 viên/kg đến liều tối đa 75 ml/kg tương đương 37,5 viên/kg không có biểu hiện độc tính cấp. Từ đó tính được liều dung nạp

tối đa (Luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của Viên nang cứng TD0070 là: 37,5 viên/kg.

3.2. Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang cứng TD0070 lên các chỉ số miễn dịch chung trên chuột nhắt trắng

Bảng 2. Ảnh hưởng của TD0070 lên trọng lượng lách tương đối và ức tương đối

Lô	n	Trọng lượng lách tương đối (‰)	Trọng lượng ức tương đối (‰)
Lô 1: Chứng sinh học	10	6,21 ± 1,09	3,82 ± 0,81
Lô 2: Mô hình CY	10	2,86 ± 0,65***	1,46 ± 0,42***
Lô 3: Chứng dương levamisol	10	4,38 ± 1,84* Δ	1,42 ± 0,69***
Lô 4: TD0070 liều 1,728 g/kg	10	3,09 ± 0,92***	1,53 ± 0,49***
Lô 5: TD0070 liều 3,456 g/kg	10	3,46 ± 1,12***	1,69 ± 0,44***

*, **, ***: Khác biệt so với Chứng sinh học với $p < 0,05$; $p < 0,01$ và $p < 0,001$
 Δ , $\Delta\Delta$, $\Delta\Delta\Delta$: Khác biệt so với Mô hình với $p < 0,05$; $p < 0,01$ và $p < 0,001$

Nhận xét: - Lô mô hình (lô 2): Trọng lượng lách và trọng lượng ức tương đối giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$).

- Lô uống TD0070 liều 1,728 g/kg và liều

3,456 g/kg: Trọng lượng lách và trọng lượng ức tương đối có xu hướng tăng so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3: Kết quả giải phẫu vi thể lách và tuyến ức

Lô nghiên cứu	Lách	Tuyến ức
Lô 1 Chứng sinh học	3/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh lách bình thường.	3/3 mẫu bệnh phẩm có hình ảnh tuyến ức bình thường.
Lô 2 Mô hình	2/3 mẫu bệnh phẩm giảm nặng số lượng lympho bào của tủy trắng, 1/3 mẫu bệnh phẩm giảm nhẹ số lượng lympho bào của tủy trắng.	3/3 mẫu bệnh phẩm giảm nặng số lượng lympho bào.
Lô 3 Levamisol	3/3 mẫu bệnh phẩm tăng nhẹ số lượng lympho bào của tủy trắng so với mô hình.	1/3 mẫu bệnh phẩm tăng nhẹ số lượng lympho bào so với mô hình. 2/3 mẫu bệnh phẩm có số lượng lympho bào không tăng, gần như mô hình.

Lô 4: TD0070 liều 1,728 g/kg	1/3 mẫu bệnh phẩm tăng nhiều số lượng lympho bào của tủy trắng. 2/3 mẫu bệnh phẩm tăng nhẹ số lượng lympho bào của tủy trắng	3/3 mẫu bệnh phẩm tăng nhẹ số lượng lympho bào.
Lô 5: TD0070 liều 3,456 g/kg	2/3 mẫu bệnh phẩm tăng nhiều số lượng lympho bào của tủy trắng. 1/3 mẫu bệnh phẩm tăng vừa số lượng lympho bào của tủy trắng.	1/3 mẫu bệnh phẩm tăng vừa số lượng lympho bào ở vùng tủy so với mô hình. 2/3 mẫu bệnh phẩm tăng nhẹ số lượng lympho bào ở vùng tủy so với mô hình.

Nhận xét: CY gây tổn thương rõ rệt cơ quan lympho trung ương là tuyến ức và lách. Levamisol có tác dụng cải thiện rõ rệt tổn thương gây ra do CY so với lô mô hình. TD0070 cả 2 liều đều giúp cải thiện tổn thương của lách và tuyến ức gây ra do CY so với lô mô hình.

Bảng 4: Ảnh hưởng của TD0070 lên số lượng bạch cầu

Lô	n	Số lượng bạch cầu (G/l)
Lô 1: Chứng sinh học	10	5,89 ± 1,84
Lô 2: Mô hình CY	10	1,03 ± 0,55***
Lô 3: Chứng dương levamisol	10	0,96 ± 0,39***
Lô 4: TD0070 liều 1,728 g/kg	10	1,28 ± 0,48***
Lô 5: TD0070 liều 3,456 g/kg	10	1,38 ± 0,80***

Khác biệt so với lô chứng sinh học: $\Delta p < 0,05$; $\Delta\Delta p < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta p < 0,001$

Khác biệt so với lô mô hình: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Nhận xét: - Lô mô hình: Số lượng bạch cầu giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$).

- Lô uống TD0070 liều 1,728 g/kg và liều 3,456 g/kg: Số lượng bạch cầu có xu hướng tăng so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 5: Ảnh hưởng của TD0070 lên công thức bạch cầu ở máu ngoại vi

Lô	Công thức bạch cầu (G/l)		
	BC lympho (G/l)	BCTT (G/l)	BC mono (G/l)
Lô 1: Chứng sinh học	3,73 ± 1,40	0,97 ± 0,46	1,19 ± 0,37
Lô 2: Mô hình CY	0,78 ± 0,46***	0,21 ± 0,07***	0,04 ± 0,05***
Lô 3: Chứng dương levamisol	0,66 ± 0,35***	0,24 ± 0,08***	0,06 ± 0,07***
Lô 4: TD0070 liều 1,728 g/kg	0,78 ± 0,36***	0,35 ± 0,16*** Δ	0,15 ± 0,16***
Lô 5: TD0070 liều 3,456 g/kg	0,68 ± 0,30***	0,43 ± 0,36**	0,27 ± 0,28*** Δ

*, **, ***: Khác biệt so với Chứng sinh học với $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$

Δ , $\Delta\Delta$, $\Delta\Delta\Delta$: Khác biệt so với Mô hình với $p < 0,05$; $p < 0,01$ và $p < 0,001$

Nhận xét: - Lô mô hình: Số lượng bạch cầu lympho, bạch cầu trung tính và bạch cầu mono giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học với $p < 0,001$.

- Lô uống TD0070 liều 1,728 g/kg/ngày: Số lượng bạch cầu trung tính tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,05$. Số lượng bạch cầu lympho, bạch cầu mono không khác biệt so với lô mô hình.

- Lô uống TD0070 liều 3,456 g/kg/ngày: Số lượng bạch cầu mono tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,05$. Số lượng bạch cầu lympho, bạch cầu trung tính không khác biệt so với lô mô hình.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về độc tính cấp của viên nang cứng TD0070 trên chuột. Độc tính cấp là độc tính xảy ra sau khi dùng thuốc một lần hoặc vài ba lần trong ngày. Nghiên cứu độc tính cấp của "TD0070" được tiến hành bằng đường

uống theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon [6], [7].

Kết quả nghiên cứu cho thấy: các lô chuột uống Viên nang TD0070 liều từ 30 ml/kg tương đương 15,0 viên/kg đến liều tối đa 75 ml/kg tương đương 37,5 viên/kg không có biểu hiện độc tính cấp, không có chuột chết, vì vậy không xác định được LD50. Đồng thời, tính được liều dung nạp tối đa (Luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của Viên nang TD0070 là: 37,5 viên/kg.

Như vậy, viên nang cứng TD0070 có tính an toàn cao, khoảng an toàn điều trị rộng với liều dùng trên lâm sàng theo hướng dẫn của WHO [6].

4.2. Bàn luận về ảnh hưởng của viên nang cứng TD0070 lên các chỉ số miễn dịch chung trên chuột nhắt trắng. Cyclophosphamid (CY) là một tác nhân alkyl hóa kim tế bào. Bản thân CY không có hoạt tính, tuy nhiên, trong gan (và trong các mô khác), nhờ enzym CYP2B, CY bị biến đổi sinh học thành các

sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính alkyl hóa như phospho-amid mustard, acrolein. Các chất này phản ứng và liên kết đồng hóa trị với những gốc guanin (G) trên ADN hình thành liên kết G-G trên cùng sợi ADN và liên kết G-G giữa hai dải ADN, ngăn chặn sự sao chép và phiên mã ADN. CY ức chế sự phân chia của tất cả các tế bào đang tăng sinh (đặc biệt là các tế bào của tủy xương), do đó, trên miễn dịch, CY gây suy giảm cả đáp ứng miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào [8]. Vì những lý do trên, chúng tôi sử dụng CY làm chất gây suy giảm miễn dịch trên chuột nhắt trắng.

Levamisol là thuốc kích thích miễn dịch tác động trên cả miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào, trong đó đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào là mục tiêu chủ yếu của levamisol [9]. Do vậy, levamisol liều 100 mg/kg được sử dụng làm chứng chuẩn (chứng dương) để so sánh hiệu quả với thuốc thử trên mô hình gây suy giảm miễn dịch bằng CY.

Lách là một tổ chức lympho ngoại vi lớn, là nơi trú ngụ của các lympho bào (chủ yếu là lympho bào B) và đại thực bào. Đây cũng là nơi tập trung kháng nguyên, nhất là các kháng nguyên vào cơ thể bằng đường máu. Sau khi xâm nhập và được đại thực bào xử lý, kháng nguyên sẽ kích thích các tế bào lympho B tại lách phân chia, biệt hóa thành tương bào và sản xuất kháng thể để loại trừ kháng nguyên đó. Theo dõi trọng lượng lách đánh giá được một phần tổn thương tế bào lympho đã mắc cảm. Từ đó đối chiếu với các chỉ tiêu về cấu trúc vi thể của lách và chức năng của các lympho bào B để đánh giá đầy đủ hơn về khả năng đáp ứng miễn dịch dịch thể.

Tuyến ức là cơ quan lympho trung ương, đảm nhiệm chức năng huấn luyện, phân chia và biệt hóa các tế bào lympho T. Tế bào lympho trong tuyến ức là từ tủy xương di cư tới. Tuyến ức đã tạo một vi môi trường thuận lợi để các tế bào lympho này biệt hóa thành dòng tế bào lympho T [1].

Kết quả nghiên cứu cho thấy ở lô mô hình trọng lượng lách tương đối và trọng lượng tuyến ức tương đối giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$). Như vậy mô hình đã thành công trong việc làm giảm miễn dịch của chuột. Lô uống TD0070 liều 1,728 g/kg và liều 3,456 g/kg trọng lượng lách tương đối và trọng lượng tuyến ức tương đối có xu hướng tăng so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ngoài ra, các lô uống TD0070 các liều đều cải thiện rõ tình trạng tổn

thương các cơ quan lách, tuyến ức trên giải phẫu bệnh vi thể.

Số lượng bạch cầu chung. Số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi là một chỉ số mang tính định lượng, phản ánh cả đáp ứng miễn dịch tự nhiên và miễn dịch đặc hiệu, là chỉ số huyết học phải được theo dõi chặt chẽ trên lâm sàng khi dùng CY. Sự thay đổi số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi phản ánh tác động của thuốc lên tế bào gốc tạo máu trong tủy xương [1].

Kết quả nghiên cứu cho thấy ở lô mô hình số lượng bạch cầu giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$). Lô uống TD0070 liều 1,728 g/kg và liều 3,456 g/kg số lượng bạch cầu có xu hướng tăng so với lô mô hình.

Công thức bạch cầu. Công thức bạch cầu cho biết số lượng các loại bạch cầu trong máu ngoại vi, mỗi loại bạch cầu có chức năng riêng khi tham gia vào đáp ứng của cơ thể chống lại kháng nguyên. Trong đó, lympho bào là một trong những tế bào quan trọng nhất trong đáp ứng miễn dịch đặc hiệu [1]. Do vậy, theo dõi sự thay đổi về số lượng các loại bạch cầu giúp đánh giá một phần tình trạng hệ miễn dịch cơ thể.

Kết quả nghiên cứu cho thấy lô uống TD0070 liều 1,728 g/kg/ngày số lượng bạch cầu trung tính tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,05$. Số lượng bạch cầu mono có xu hướng tăng so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng bạch cầu lympho không khác biệt so với lô mô hình. Lô uống TD0070 liều 3,456 g/kg/ngày số lượng bạch cầu mono tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,05$. Số lượng bạch cầu trung tính có xu hướng tăng so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng bạch cầu lympho không khác biệt so với lô mô hình.

V. KẾT LUẬN

5.1. Kết luận về độc tính cấp của viên nang cứng TD0070. Chưa xác định được LD50 trên chuột nhắt trắng của viên nang cứng TD0070 theo đường uống.

Viên nang cứng TD0070 liều tối đa 75 ml/kg tương đương 37,5 viên/kg không có biểu hiện độc tính cấp. Liều dung nạp tối đa (Luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của Viên nang cứng TD0070 là: 37,5 viên/kg

5.2. Ảnh hưởng của viên nang cứng TD0070 lên các chỉ số miễn dịch chung trên chuột nhắt trắng. TD0070 liều 1,728 g/kg/ngày (tương đương với liều điều trị dự kiến

trên lâm sàng) uống liên tục trong 7 ngày trên mô hình gây suy giảm miễn dịch cấp tính bằng cyclophosphamid có xu hướng làm tăng trọng lượng lách và tuyến ức tương đối, cải thiện rõ tình trạng tổn thương các cơ quan lách, tuyến ức trên hình ảnh giải phẫu bệnh vi thể. Đồng thời, có xu hướng làm tăng số lượng bạch cầu chung, số lượng bạch cầu trung tính và bạch cầu mono so với lô mô hình trên tất cả các chỉ số.

TD0070 liều 3,456 g/kg/ngày (liều gấp đôi tương đương với liều điều trị dự kiến trên lâm sàng) uống liên tục trong 7 ngày trên mô hình gây suy giảm miễn dịch cấp tính bằng cyclophosphamid tiếp tục có xu hướng cải thiện về trọng lượng lách và tuyến ức tương đối, cải thiện rõ tình trạng tổn thương các cơ quan lách, tuyến ức trên hình ảnh giải phẫu bệnh vi thể, số lượng bạch cầu chung, số lượng bạch cầu trung tính và bạch cầu mono hơn so với lô liều 1,728 g/kg/ngày. Tuy nhiên, chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô với nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Văn Đình Hoa** (2019). Sinh lý bệnh và miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. **Đỗ Tất Lợi** (2015). Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, Nhà xuất bản Y học.
3. **Đỗ Trung Đàm** (2006), Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm. Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo. Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật. Tạp chí dược học, số 479, tr. 38-41
4. **Trần Thuý** (2006). Chuyên đề nội khoa Y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội, NXB Y học, tr 470-473
5. **Nguyễn Nhượng Kim** (2017). Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền, Trường Đại học Y Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, tr 128-136
6. **World Health Organization** (2013), Working group on the safety and efficacy of herbal medicine, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.
7. **Gerhard Vogel H.** (2016), Drug discovery and evaluation Pharmacological assays, Springer.
8. **Shirani K, Hassani FV, Razavi-Azarkhiavi K, et al.** (2015). Phytotrapy of cyclophosphamide-induced immunosuppression. Environ Toxicol Pharmacol. 39(3): 1262-1275
9. **Gupta M.** (2016) Levamisole: A multi-faceted drug in dermatology. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 82(2): 230-236.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG TOAN TỰ SÁT Ở BỆNH NHÂN TRẦM CẢM

Đinh Việt Hùng¹, Phạm Ngọc Thảo¹, Nguyễn Đình Khanh¹, Huỳnh Ngọc Lăng¹

sát ở bệnh nhân trầm cảm rất đa dạng, phong phú và đe dọa tới tính mạng của bệnh nhân.

Từ khóa: Trầm cảm, toan tự sát.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng toan tự sát ở bệnh nhân trầm cảm. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 36 bệnh nhân trầm cảm được điều trị nội trú tại Khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103. Kết quả: Bệnh nhân có thời gian mang bệnh từ 1-3 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 69,45%; số lần phát bệnh 2 lần và 3 lần chiếm tỷ lệ 58,32% và bệnh nhân bị bệnh ở giai đoạn trầm cảm chiếm 61,11%. Các triệu chứng cảm xúc nổi bật là khí sắc giảm, mất quan tâm thích thú và cảm giác buồn chán cùng tỷ lệ là 100%, và 100% bệnh nhân có ý tưởng tự sát. Về rối loạn hình thức tư duy thì ngôn ngữ chậm chạp chiếm 88,89% và ngôn ngữ nghèo nàn chiếm 80,56%. Đa số bệnh nhân trầm cảm mới chỉ có 1 lần toan tự sát chiếm 58,34%; với phương thức tự sát rất đa dạng, phong phú, trong đó chiếm tỷ lệ cao nhất là bệnh nhân dùng thuốc an thần, bình thần chiếm 30,55%; các hành vi toan tự sát thường diễn ra ban ngày chiếm 72,22% và địa điểm toan tự sát là tại nhà với 69,45%. Kết luận: Toan tự

SUMMARY

CLINICAL FEATURE OF SUICIDAL BEHAVIOR IN PATIENTS WITH DEPRESSION

Objective: To study of clinical feature of suicidal behavior in patients with depression. Subject and method: 36 patients with depression was treated at Department of psychiatry, Military Hospital 103. Results: The patients with disease duration from 1-3 years accounted for the highest rate with 69.45%; Patients with recurrences of two and three times accounted for 58.32% and the prevalence of severe depression accounted for 61.11%. The prominent symptoms were depressed mood, anhedonia, feeling of sadness, suicidal ideation with the same rate (100%). In terms of thought form, slow rhythm accounted for 88.89% and alogia accounted for 80.56%. Most of patients with severe depression experiencing only one time of suicidal behavior accounted for 58.34%; the suicidal methods were varied, in which, overdosing psychotic and sedative medications was the highest number (30.55%), time of suicidal behavior being at day accounted for

¹Bệnh viện Quân y 103

Chịu trách nhiệm chính: Đinh Việt Hùng

Email: bshunga6@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.2.2024

Ngày phản biện khoa học: 20.3.2024

Ngày duyệt bài: 23.4.2024