

## ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG CỦA CHẾ PHẨM TIÊU U HOÀN ĐẾN TỒN THƯƠNG VÀ HÌNH THÁI GAN, CHỨC NĂNG VÀ HÌNH THÁI THẬN TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Nguyễn Song Hải<sup>1</sup>, Lưu Trường Thanh Hưng<sup>1</sup>  
Hồ Anh Sơn<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Tiêu u hoàn được nghiên cứu hỗ trợ điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào gan trên thực nghiệm và lâm sàng. **Mục tiêu:** Đánh giá ảnh hưởng của thuốc Tiêu u hoàn đến tổn thương và hình thái gan, chức năng và hình thái thận ở chuột cống trắng chủng Wistar theo quy định của Bộ Y tế Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp:** Các thông số đánh giá trên thực nghiệm gồm AST, ALT, ure, creatinin, mô bệnh học gan, thận. **Kết quả và kết luận:** Với liều 4,76 g/kg/ngày và liều 14,28 g/kg/ngày cho chuột cống trắng uống liên tục trong 12 tuần, chế phẩm Tiêu u hoàn không ảnh hưởng đến chức năng và hình thái gan, thận.

\* Từ khóa: Chế phẩm Tiêu u hoàn; Chức năng; Hình thái; Gan; Thận.

### ***Effect of “Tieu U Hoan” Product on the Animals: the Damage and Shape of Liver, the Function and Shape of Kidney***

#### ***Summary***

**Background:** “Tieu u hoan” product was utilized to support the treatment of hepatocellular carcinoma in clinical and experimental research. **Objectives:** To evaluate the effect of “Tieu u hoan” on the liver and kidney morphology and function of the white rat (Wistar strain) according to regulations of the Vietnam Ministry of Health. **Subjects and methods:** The experimentally evaluated parameters included AST, ALT, urea, creatinine, histopathology of the liver and kidney. **Results and conclusion:** The dose of 4.76 g/kg and 14.28 g/kg per day for 12 consecutive weeks, “Tieu u hoan” did not affect the function and morphology of the liver and kidney.

\* **Keywords:** Tieu u hoan product; Function; Morphology; Liver; Kidney.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Việt Nam nằm trong số các quốc gia có tỷ lệ mắc ung thư gan cao nhất thế giới,

phù hợp với tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B và C rất cao. Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) ở Việt Nam là loại ung thư đứng đầu về số ca mắc mới và tử vong [1].

<sup>1</sup>Viện Y học cổ truyền Quân đội

<sup>2</sup>Học viện Quân y

Người phản hồi: Nguyễn Song Hải (nsonghai@gmail.com)

Ngày nhận bài: 02/12/2021

Ngày được chấp nhận đăng: 15/12/2021

Cho tới nay, y học hiện đại đã có nhiều phương pháp điều trị UTBMTBG đạt hiệu quả, tuy nhiên vẫn có phương pháp điều trị chưa triệt để, có nhiều tác dụng phụ, tái phát, di căn... Từ lâu, y học cổ truyền được xem là phương thức hỗ trợ điều trị ung thư hiệu quả. Sự kết hợp giữa y học hiện đại và y học cổ truyền trong điều trị ung thư đã phát huy thế mạnh của các loại thuốc y học cổ truyền, nâng cao sức đề kháng của cơ thể, hạn chế tình trạng tái phát, di căn khối u và tác dụng không mong muốn của hóa - xạ trị, vì thế các triệu chứng lâm sàng được cải thiện.

Tiêu u hoàn là bài thuốc được xây dựng dựa trên kinh nghiệm lâm sàng và theo nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của bệnh lý ung thư, với phép biện chứng luận trị vừa có tác dụng giải độc, tán kết, hoạt huyết hóa ứ, bổ tỳ thận, vừa có tác dụng nâng cao chính khí của cơ thể và ức chế khối u, đã được áp dụng điều trị đối với bệnh nhân ung thư gan tại Khoa Ung bướu, Viện Y học cổ truyền Quân đội. Bài thuốc mang lại hiệu quả rất khả quan, hạn chế sự phát triển của khối u và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh.

Để có cơ sở khoa học về độ an toàn của chế phẩm, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: *Đánh giá ảnh hưởng của chế phẩm Tiêu u hoàn đến tổn thương và hình thái gan, chức năng và hình thái gan - thận trên động vật thực nghiệm.*

## **ĐỐI TƯỢNG, NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **1. Đối tượng, nguyên vật liệu nghiên cứu**

\* *Đối tượng nghiên cứu:* Chuột cống trắng chủng Wistar, khỏe mạnh cả hai giống, trọng lượng trung bình  $180 \pm 20g$  do Ban

Chăn nuôi, Học viện Quân y cung cấp. Động vật được nuôi trong phòng thí nghiệm 5 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương sản xuất, uống nước tự do.

\* *Nguyên vật liệu nghiên cứu:*

- Thuốc nghiên cứu:

+ Chế phẩm Tiêu u hoàn được bào chế dưới dạng viên hoàn mềm 8,5g có chứa 4,4g dược liệu và 4,1g tá dược (mật ong) do Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng, sản xuất thuốc Đông y - Viện Y học cổ truyền Quân đội sản xuất, đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V.

+ Thành phần dược liệu: Đào nhân (*Prunus persicae*), Hồng hoa (*Carthamus tinctorius*), Bạch thược (*Paeonia lactiflora pall*), Đại hoàng (*Rheum palmatum Baill*), Hạnh nhân (*Semen Pruni Armenicacae*), Cam thảo (*Glycyrrhiza uralensis*), Ngưu tất (*Achyranthes bidentata*), Thủy điệt (*Whitman*), Thục địa (*Rehmanma glutinosa*), Bạch hoa xà thiệt thảo (*Hedyotis diffusa Willd*), Bán chi liên (*Scutellaria barbata*) và Hoàng kỳ (*Astragalus propinquus*).

- Hóa chất, máy xét nghiệm:

+ Hóa chất: Hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học đạt tiêu chuẩn phòng thí nghiệm.

+ Kit định lượng enzyme và chất chuyển hóa trong máu: ALT (Alanin amino transferase), AST (Aspartat amino transferase), ure, creatinin (hãng Hospitex Diagnostics, Italia và hãng DIALAB GmbH, Áo), định lượng trên máy Screen Master (hãng Hospitex Diagnostics, Italia).

## 2. Phương pháp nghiên cứu

Các bước tiến hành: Đánh giá ảnh hưởng của thuốc Tiêu u hoàn đến tổn thương và hình thái gan, chức năng và hình thái thận trên chuột cống trắng theo hướng dẫn của WHO và Bộ Y tế [3, 4, 5].

- Chuột cống được chia ngẫu nhiên làm 3 lô, mỗi lô 10 con :

+ Lô chứng: Uống nước cất liều 1 ml/100g thể trọng chuột.

+ Lô trị 1: Uống thuốc Tiêu u hoàn liều 4,76 g/kg thể trọng, tương đương liều dùng lâm sàng trên người (tính theo hệ số 7 trên chuột cống trắng).

+ Lô trị 2: Uống thuốc Tiêu u hoàn liều 14,28 g/kg thể trọng, gấp 3 lần liều dùng lâm sàng trên người (tính theo hệ số 7 trên chuột cống trắng).

- Chuột được uống nước hoặc thuốc thử trong 12 tuần liên tiếp, mỗi ngày một lần vào buổi sáng lúc 8 giờ.

- Các chỉ tiêu đánh giá:

+ Xét nghiệm AST, ALT, ure và creatinin trong huyết thanh trước khi uống thuốc, sau 6 tuần và 12 tuần uống thuốc.

+ Mô bệnh học: 30% chuột được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan, kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận.

## 3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Xét nghiệm sinh hóa tiến hành tại Bộ môn Sinh lý lao động, Học viện Quân y.

- Xét nghiệm vi thể gan, thận thực hiện tại Bộ môn Giải phẫu bệnh - Pháp y, Bệnh viện Quân y 103.

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 5/2020 - 12/2021.

## 4. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 18.0. Số liệu được trình bày dưới dạng  $\bar{X} \pm SD$  với thuật toán T-test student. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Ảnh hưởng của thuốc Tiêu u hoàn đến chức năng thận, tổn thương gan

\* Ảnh hưởng của thuốc Tiêu u hoàn đến tổn thương gan trên chuột thực nghiệm:

*Bảng 1:* Ảnh hưởng của thuốc Tiêu u hoàn đến hoạt độ AST (GOT) trong máu chuột cống trắng.

Thời gian	Hoạt độ AST (U/l)			p
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	130,50 ± 15,01	129,70 ± 22,28	128,50 ± 13,62	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
Sau 6 tuần uống thuốc	123,94 ± 17,53	125,0 ± 23,05	125,90 ± 15,59	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
$p_{\text{trước-sau}}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	127,63 ± 18,66	122,90 ± 19,97	126,30 ± 18,19	$p_{1-2}; p_{1-3}; p_{2-3} > 0,05$
$p_{\text{trước-sau}}$	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 6 và 12 tuần uống thuốc Tiêu u hoàn, các xét nghiệm đánh giá hoạt độ GOT trong máu ở lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước, sau uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 2:** Ảnh hưởng của thuốc Tiêu u hoàn đến hoạt độ ALT (GPT) trong máu chuột cống trắng.

Thời gian	Hoạt độ ALT (U/l)			p
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước uống thuốc	43,95 ± 9,44	41,40 ± 6,99	40,90 ± 7,69	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	43,46 ± 11,03	39,80 ± 7,26	38,70 ± 5,89	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
p <sub>trước-sau</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	45,44 ± 7,03	42,40 ± 8,70	39,60 ± 7,91	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
p <sub>trước-sau</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 6 và 12 tuần uống thuốc Tiêu u hoàn, các xét nghiệm đánh giá hoạt độ GPT trong máu ở lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước, sau uống thuốc thử (p > 0,05).

\* Ảnh hưởng của thuốc Tiêu u hoàn đến chức năng thận trên chuột thực nghiệm:

**Bảng 3:** Ảnh hưởng của thuốc Tiêu u hoàn đến hàm lượng creatinin trong máu chuột cống trắng.

Thời gian	Creatinin (µmol/L)			p
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước thực nghiệm	79,75 ± 6,58	80,10 ± 7,52	81,50 ± 5,88	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
Sau 6 tuần thực nghiệm	82,94 ± 9,46	80,60 ± 7,88	81,60 ± 9,83	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
p <sub>trước-sau</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần thực nghiệm	81,56 ± 10,93	82,00 ± 6,32	78,20 ± 7,94	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
p <sub>trước-sau</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 6 và 12 tuần uống thuốc Tiêu u hoàn, nồng độ creatinin ở lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước, sau uống thuốc thử (p > 0,05).

**Bảng 4:** Ảnh hưởng của thuốc Tiêu u hoàn đến hàm lượng ure trong máu chuột cống trắng.

Thời gian	Ure (mmol/L)			p
	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	
Trước thực nghiệm	4,65 ± 1,38	5,00 ± 1,18	4,90 ± 1,22	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
Sau 6 tuần thực nghiệm	5,42 ± 0,81	5,60 ± 1,18	5,30 ± 1,05	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
p <sub>trước-sau</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần thực nghiệm	5,49 ± 1,36	5,40 ± 1,08	5,20 ± 0,93	p <sub>1-2</sub> ; p <sub>1-3</sub> ; p <sub>2-3</sub> > 0,05
p <sub>trước-sau</sub>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 6 và 12 tuần uống thuốc Tiêu u hoàn, nồng độ ure trong máu chuột ở cả hai lô trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước, sau uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

## 2. Kết quả mô bệnh học

\* Hình ảnh đại thể:

- Hình ảnh đại thể thận chuột cống trắng thực nghiệm:



Hình 1: Đại thể thận chuột cống trắng lô đối chứng (chuột 5).



Hình 2: Đại thể thận chuột cống trắng lô trị 1 (chuột 11).



Hình 3: Đại thể thận chuột cống trắng lô trị 2 (chuột 24).

Bề mặt thận nhẵn, bóng đều, màu nâu đỏ đồng nhất, không thấy xuất huyết, đàn hồi khi ấn. Không thấy sự khác biệt hình ảnh đại thể thận của chuột tại các lô đối chứng uống nước cất, lô trị 1 và lô trị 2.

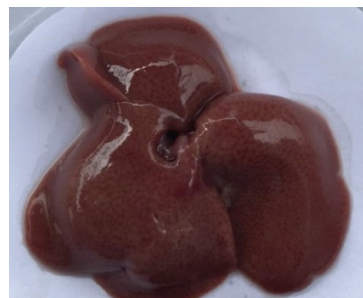
- Hình ảnh đại thể gan chuột cống trắng thực nghiệm:



Hình 4: Đại thể gan chuột cống trắng lô chứng (chuột 5).



Hình 5: Đại thể gan chuột cống trắng lô trị 1 (chuột 11).

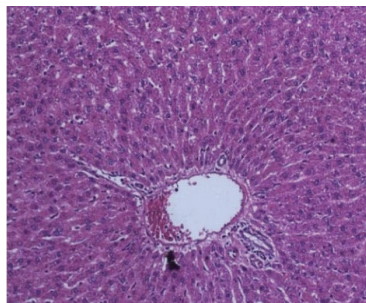


Hình 6: Đại thể gan chuột cống trắng lô trị 2 (chuột 24).

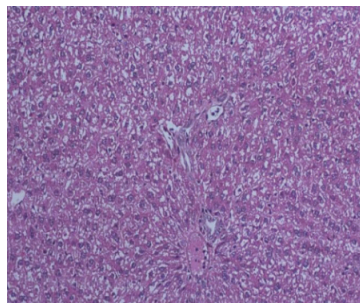
Bề mặt gan nhẵn, bóng đều, màu nâu đỏ đồng nhất, không có u cục, không xuất huyết, đàn hồi khi ấn. Không thấy sự khác biệt hình ảnh đại thể gan ở chuột tại các lô đối chứng uống nước cất, lô trị 1 và lô trị 2.

\* Hình ảnh vi thể:

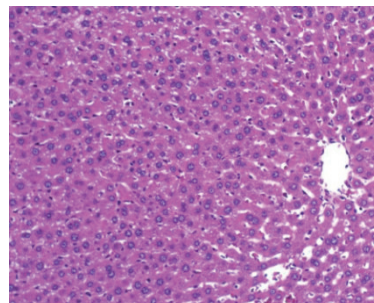
- Hình ảnh vi thể gan chuột:



Hình 7: Vi thể gan chuột lô chứng (chuột 5) (HE × 200).



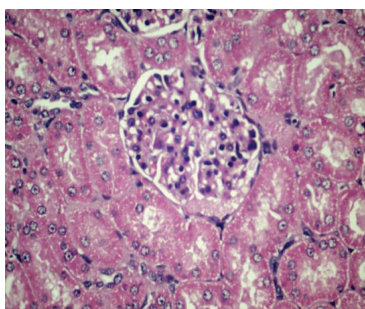
Hình 8: Vi thể gan chuột lô trị 1 (chuột 11) (HE × 200).



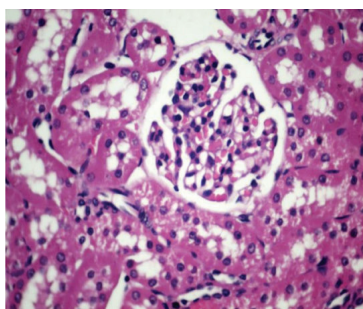
Hình 9: Vi thể gan chuột lô trị 2 (chuột 24) (HE × 200).

Hình ảnh vi thể gan chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 đều bình thường: Một số tế bào gan thoái hóa hạt, tĩnh mạch trung tâm và các xoang mạch nan hoa sung huyết nhẹ, khoảng cửa còn rõ cấu trúc, chưa nhận thấy khác biệt so với lô đối chứng.

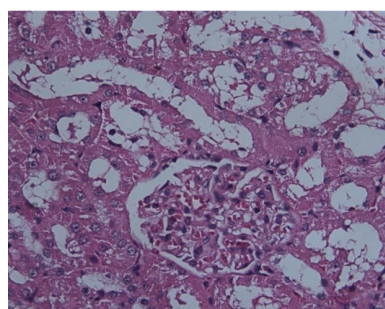
- Hình ảnh vi thể thận chuột:



Hình 10: Vi thể thận chuột lô chứng (chuột 05) (HE × 400).



Hình 11: Vi thể thận chuột lô trị 1 (chuột 11) (HE × 400).



Hình 12: Vi thể thận chuột lô trị 2 (chuột 24) (HE × 400).

Hình ảnh vi thể thận chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 đều bình thường: Các cầu thận nở to, cuộn mạch sung huyết nhẹ, lòng chứa hồng cầu, khoang Bowman chứa dịch trong, biểu mô ống thận thoái hóa hạt, các ống thận chứa nước tiểu trong, mô kẽ có các mạch máu sung huyết, chưa nhận thấy khác biệt so với lô đối chứng.

## BÀN LUẬN

### 1. Ảnh hưởng của thuốc Tiêu u hoàn đến tổn thương gan, chức năng thận

Trong cơ thể, gan là cơ quan đảm nhiệm nhiều chức năng quan trọng. Một số thuốc khi đưa vào cơ thể có thể gây độc và làm tổn thương gan [2, 5, 7]. ALT và AST là

hai enzyme có nhiều trong bào tương, ty thể của tế bào gan. Khi tế bào gan tổn thương, giải phóng ra enzyme vào trong huyết thanh, làm tăng nồng độ ALT, AST [6]. Kết quả nghiên cứu ở bảng 1 và bảng 2 cho thấy sau 6 tuần và 12 tuần uống thuốc Tiêu u hoàn, hoạt độ ALT và AST

trong máu chuột cống trắng ở cả lô trị 1 và lô trị 2 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và giữa các thời điểm trước và sau uống thuốc. Như vậy, thuốc Tiêu u hoàn không làm tổn thương tế bào gan.

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể, nhu mô thận dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh. Một số thuốc có thể gây độc cho thận và ảnh hưởng chức năng thận. Khi thận bị tổn thương, nồng độ creatinin và ure trong máu tăng. Trong đó, chỉ tiêu creatinin đáng tin cậy và quan trọng hơn ure trong đánh giá chức năng thận [2, 6, 7]. Kết quả bảng 3 và bảng 4 cho thấy, sau 6 và 12 tuần uống thuốc Tiêu u hoàn, nồng độ ure và creatinin trong máu chuột ở cả hai lô trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau uống thuốc ( $p > 0,05$ ). Như vậy, thuốc Tiêu u hoàn không ảnh hưởng đến chức năng thận.

## **2. Ảnh hưởng của thuốc Tiêu u hoàn đến hình ảnh mô bệnh học gan, thận chuột**

- Hình ảnh mô bệnh học (cả đại thể và vi thể) của gan, thận cho phép đánh giá ảnh hưởng lên cấu trúc của các cơ quan chính liên quan đến chuyển hóa, thải trừ thuốc [2, 7].

- Đại thể: Tất cả chuột thực nghiệm ở lô chứng và hai lô trị không thấy có sự thay đổi bệnh lý về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa.

- Vi thể: Hình ảnh vi thể gan chuột đều bình thường ở cả lô chứng và hai lô uống thuốc thử. Hình ảnh vi thể thận bình thường, không có sự khác biệt giữa lô chứng và hai lô uống thuốc. Như vậy, thuốc Tiêu u hoàn không ảnh hưởng đến cấu trúc đại thể và vi thể gan thận của chuột.

## **KẾT LUẬN**

Thuốc Tiêu u hoàn uống liều 4,76 g/kg/ngày và liều 14,28 g/kg/ngày trong 12 tuần liên tục không làm tổn thương gan, không ảnh hưởng đến chức năng thận và không ảnh hưởng đến hình thái gan, thận của chuột thực nghiệm.

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan 2020.
2. Bộ Y tế. Quy định thử thuốc trên lâm sàng. Quyết định số 01/2007/QĐ-BYT.
3. Cục Khoa học, Công nghệ và Đào tạo - Bộ Y tế. Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015 "Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc Đông y, thuốc từ dược liệu" 2015.
4. Viện Dược liệu. Phương pháp nghiên cứu tác dụng của thuốc từ thảo dược. Nhà xuất bản Khoa học Kỹ thuật 2006.
5. Đỗ Trung Đàm. Phương pháp xác định độc tính của thuốc. Nhà xuất bản Y học 2014.
6. Nguyễn Thế Khánh. Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học 2001.
7. WHO. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine, World Health Organization 2000.