

# NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA CAO VỊ QUẢN KHANG ĐỐI VỚI THỂ TRẠNG VÀ HỆ THỐNG TẠO MÁU Ở ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

VŨ MINH HOÀN,  
NGUYỄN TRỌNG THÔNG, VŨ THỊ NGỌC THANH

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của cao lỏng Vị Quản Khang (VQK) đối với thể trạng, hệ thống tạo máu trên động vật thực nghiệm. **Phương pháp:** Xác định độc tính cấp phương pháp Litchfield-Wilcoxon và cho thỏ uống thuốc thử với liều 5,4 g/kg/ngày và 27 g/kg/ngày trong thời gian 30 ngày liên tục, đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến tình trạng chung, cân nặng huyết học. **Kết quả:** Vị quản khang với liều tăng dần tới 540g/ kg thể trọng chuột không có độc tính cấp. Với liều 5,4 g/kg/ngày và 27 g/kg/ngày không ảnh hưởng đến tình trạng chung, cân nặng và chức phận tạo máu trên thực nghiệm.

**Kết luận:** Cao lỏng Vị Quản Khang không có độc tính cấp và không ảnh hưởng đến thể trạng và hệ thống tạo máu trên thỏ thực nghiệm.

**Từ khóa:** Vị quản khang, Độc tính cấp.

## SUMMARY

**Objective:** To study acute toxicity and effects of drugs Vi Quan Khang on the hematopoietic system of experimental animals. **Methods:** Determination of acute toxicity by the method of Litchfield-Wilcoxon and rabbits at oral doses of 5.4 g of reagent / kg / day and 27 g / kg / day for 30 consecutive days, to evaluate the effect of drugs to the general condition, weight, hematology.

**Results:** The control with doses increasing resistance to 540g / kg body weight for mice without toxicity. With a dose of 5.4 g / kg / day and 27 g / kg / day did not affect the general condition, weight and blood forming on the experimental section.

**Conclusion:** Vi Quan Khang no acute toxicity and does not affect the body, and hematopoietic system in experimental rabbits.

**Keywords:** Vi Quan Khang

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm dạ dày mạn tính là một bệnh lý thường gặp của đường tiêu hoá. Nguyên nhân do vi khuẩn *Helicobacter pylori* chiếm đến 70%, vì vậy trong điều trị vấn đề tiết trừ vi khuẩn *H. pylori* là liệu pháp quan trọng trong điều trị bệnh viêm loét dạ dày. Y học hiện

đại có rất nhiều phác đồ kết hợp điều trị kháng sinh với thuốc kháng acid để điều trị viêm dạ dày. Tuy thuốc điều trị viêm loét dạ dày khá nhiều, đa dạng và có nhiều tiến bộ, nhưng việc nghiên cứu tìm ra các thuốc mới, đặc biệt là các hợp chất thiên nhiên, các vị thuốc hay bài thuốc y học cổ truyền khắc phục các tác dụng phụ do thuốc là hoá chất tổng hợp vẫn được đặt ra. Tại bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội chúng tôi xây dựng bài thuốc Vị quản khang trên lâm sàng để điều trị cho bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính. Xuất phát từ quan điểm con người là vốn quý cho nên bắt cứ một thuốc nào khi sử dụng trên lâm sàng đều phải nghiên cứu tính an toàn của thuốc trên thực nghiệm, vì vậy mục tiêu nghiên cứu của chúng tôi là:

- Nghiên cứu tính an toàn của thuốc Vị Quản Khang thông qua độc tính cấp
- Nghiên cứu ảnh hưởng của Cao Vị Quản Khang đối với thể trạng và hệ thống tạo máu trên thỏ thực nghiệm.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

Thuốc Vị quản khang (VQK) gồm các vị: Ngò thù, Hoàng liên, Bán hạ, Trần bì, Bạch linh, Cam thảo, Nga truật, Huyền hồ, Ô tặc cốt. Thuốc được chế biến dưới dạng cao lỏng tỷ lệ 1:1.

### 2. Phương tiện nghiên cứu.

\* Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18-22 g do Viện vệ sinh dịch tễ Trung Ương cung cấp, được nuôi trong phòng thí nghiệm 3-5 ngày trước khi nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn, uống nước tự do.

\* Thỏ *Orytolagus cuniculus*, khỏe mạnh, cả 2 giống, trọng lượng 1,8-2,5 kg do trung tâm chăn nuôi Viện kiểm nghiệm- Bộ Y tế cung cấp và được tiến hành nghiên cứu tại Bộ môn Dược lý Trường đại học Y Hà Nội.

### 3. Phương pháp nghiên cứu

#### 3.1. Phương pháp nghiên cứu độc tính cấp

Xác định LD50 của cao lỏng Vị quản khang trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp

Litchfield- Wilcoxon.

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm. Từng lô chuột nhất trắng, mỗi lô ít nhất 10 con, được uống mẫu thuốc nghiên cứu theo liều tăng dần. Tìm liều cao nhất không gây chết chuột(%), 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 72 giờ. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD50 của thuốc thử. Sau đó theo dõi tình trạng chung của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc.

### 3.2. Phương pháp nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc trên thỏ thực nghiệm.

Thí nghiệm trên thỏ. Chia thỏ thành 3 lô, mỗi con nhốt riêng một chuồng.

Lô chứng (n=10): uống dung dịch nước cất..

Lô thử 1(n=10): uống cao lỏng Vị quản khang liều 5,4g dược liệu/kg thể trọng.

Lô thử 2(n=10): uống cao lỏng Vị quản khang liều 27g dược liệu/kg thể trọng.

Thỏ ở 3 lô được uống dung dịch nước cất hoặc cao lỏng Vị quản khang hàng ngày vào 8 giờ sáng, liên tục trong 30 ngày với thể tích 1,8 ml/kg thỏ. Theo dõi tình trạng chung, trọng lượng cơ thể và đánh giá chức phận tạo máu của thỏ trước uống thuốc, sau 15 ngày, sau 30 ngày uống thuốc và sau 15 ngày dừng thuốc.

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp.

Sau khi cho chuột nhất trắng uống Cao Vị quản Khang với liều tăng dần đến liều 540g/kg chuột, không nhận thấy biểu hiện khác thường ở chuột, không có chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Không thấy bất thường nào trong suốt 1 tuần theo dõi. Liều 540g/kg là liều tối đa chuột nhất trắng có khả năng dung nạp bằng đường uống. Vì vậy chưa xác định được LD50 của VQK trên chuột nhất trắng theo đường uống.

#### 2. Kết quả nghiên cứu trên thỏ thực nghiệm.

##### 1. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của thỏ:

###### 1.1 Tình trạng chung:

Trong thời gian thí nghiệm, thỏ ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô thỏ trong suốt thời gian nghiên cứu.

###### 1.2 Sự thay đổi thể trọng thỏ:

Bảng 1. Ảnh hưởng của Vị quản khang đến thể trọng thỏ

Thời gian	Lô chứng		Lô trị 1		Lô trị 2		p (t-test Student)
	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	
Trước uống thuốc	1,84 ± 0,08		1,88 ± 0,16		1,93 ± 0,23		>0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	2,03 ± 0,15	10,33 ± 6,55	2,07 ± 0,09	10,55 ± 6,54	2,13 ± 0,16	10,95 ± 6,40	>0,05
P trước-sau	< 0,05		< 0,05		< 0,05		
Sau 4 tuần uống thuốc	2,15 ± 0,14	16,86 ± 5,28	2,17 ± 0,13	16,00 ± 9,64	2,23 ± 0,20	16,08 ± 8,05	>0,05
P trước - sau	< 0,05		< 0,05		< 0,05		

Sau 2 tuần ngưng thuốc	2,26 ± 0,17	22,51 ± 7,21	2,30 ± 0,12	23,25 ± 8,25	2,43 ± 0,16	25,57 ± 11,49	>0,05
P trước - sau	< 0,05		< 0,05		< 0,05		

Kết quả ở bảng 1 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc thử, trọng lượng thỏ ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước khi nghiên cứu. Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng thỏ giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử (p>0,05).

#### 2. Đánh giá chức năng tạo máu:

Bảng 2. Ảnh hưởng của Vị quản khang đến số lượng hồng cầu trong máu thỏ

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/l)			P(t-test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	5.07 ± 0.36	4.88 ± 0.38	4.97 ± 0.38	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	5.01 ± 0.30	5.00 ± 0.42	5.01 ± 0.36	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	5.06 ± 0.22	5.11 ± 0.21	5.19 ± 0.24	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 2 tuần ngưng thuốc	5.22 ± 0.58	5.24 ± 0.32	5.28 ± 0.29	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 3. Ảnh hưởng của Vị quản khang đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu thỏ

Thời gian	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)			P(t-test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	10.23 ± 0.71	9.92 ± 0.66	9.90 ± 0.96	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	10.02 ± 0.90	10.07 ± 0.72	9.82 ± 0.71	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	10.17 ± 0.48	10.34 ± 0.56	10.29 ± 0.65	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 2 tuần ngưng thuốc	10.39 ± 1.12	10.39 ± 0.60	10.25 ± 0.55	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 4. Ảnh hưởng của Vị quản khang đến hematocrit trong máu thỏ

Thời gian	Hematocrit (%)			P(t-test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	32.05 ± 2.16	31.17 ± 1.57	31.32 ± 2.07	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	30.90 ± 2.24	31.58 ± 2.51	31.14 ± 1.97	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	32.12 ± 1.46	32.37 ± 1.89	32.55 ± 1.17	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 2 tuần ngưng thuốc	32.21 ± 3.03	33.04 ± 2.05	33.48 ± 1.65	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 5. Ảnh hưởng của Vị quản khang đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu thỏ

Thời gian	Thể tích trung bình hồng cầu (fl)			P(t-test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	63.30 ± 2.00	64.20 ± 3.16	63.30 ± 1.49	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	62.40 ± 1.43	63.20 ± 2.82	62.70 ± 1.57	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Sau 4 tuần uống thuốc	63.50 ± 2.22	63.60 ± 2.46	63.10 ± 1.97	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 2 tuần ngừng thuốc	62.43 ± 1.99	62.29 ± 1.89	62.50 ± 1.97	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 6. Ảnh hưởng của Vị quản kháng đến số lượng bạch cầu trong máu thỏ

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/l)			P(t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	7.23 ± 1.60	7.18 ± 2.24	7.50 ± 1.54	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	7.04 ± 2.05	6.89 ± 2.49	7.47 ± 1.64	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	6.86 ± 2.08	6.53 ± 1.42	6.70 ± 1.73	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 2 tuần ngừng thuốc	7.33 ± 1.41	6.61 ± 1.02	6.68 ± 1.43	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 7. Ảnh hưởng của Vị quản kháng đến công thức bạch cầu trong máu thỏ

Thời gian	Công thức bạch cầu					
	Lô chứng		Lô trị 1		Lô trị 2	
	Lympho (%)	Trung tính (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)
Trước uống thuốc	85.10 ± 12.22	14.90 ± 12.22	79.50 ± 10.77	20.50 ± 10.77	84.60 ± 7.00	15.40 ± 7.00
Sau 2 tuần uống thuốc	84.70 ± 5.01	15.30 ± 5.01	82.70 ± 4.24	17.30 ± 4.24	80.30 ± 5.87	19.70 ± 5.87
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	80.80 ± 7.22	19.20 ± 7.22	77.30 ± 10.04	22.70 ± 10.04	79.00 ± 2.73	20.10 ± 2.73
p (trước –sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 2 tuần ngừng thuốc	82.00 ± 7.16	18.00 ± 7.16	84.57 ± 6.55	15.43 ± 6.55	86.00 ± 5.18	14.00 ± 5.18
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Bảng 8. Ảnh hưởng của Vị quản kháng đến số lượng tiểu cầu trong máu thỏ

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/l)			P(t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	295.60 ± 53.83	281.90 ± 59.56	313.30 ± 81.74	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	249.60 ± 65.69	233.70 ± 65.94	277.50 ± 52.16	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	265.10 ± 51.68	222.40 ± 41.52	251.60 ± 65.60	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 2 tuần ngừng thuốc	280.71 ± 34.37	236.14 ± 49.60	222.50 ± 54.39	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở các bảng từ 2 đến 8 cho thấy: sau 2 tuần và 4 tuần uống Vị quản kháng, cũng như sau 2 tuần

ngừng uống thuốc, tất cả các xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu (số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu) ở cả lô trị 1 (uống cao Vị quản kháng tỷ lệ 4:1, liều 1,35 ml tương đương 5,4 g Dược liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống cao Vị quản kháng tỷ lệ 4:1, liều 6,75ml tương đương 27 g Dược liệu /kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử (p>0,05).

### BÀN LUẬN

Thử độc tính của thuốc trên động vật thực nghiệm là việc làm bắt buộc đối với các nghiên cứu thuốc mới. Kết quả nghiên cứu về độc tính còn là cơ sở cho việc tính toán liều dùng và dự phòng các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra.

Kết quả nghiên cứu độc tính cấp cho thấy với liều 540g dược liệu/ kg thể trọng chuột tức là liều gấp 100 lần liều dùng trên lâm sàng vẫn chưa gây độc, không thấy xuất hiện độc tính cấp. Vì vậy chưa xác định được LD50 của VQK trên chuột nhắt trắng theo đường uống. Trong các tài liệu tham khảo các vị thuốc có trong thành phần của cao Vị Quản Kháng đã được sử dụng chữa bệnh từ lâu nhưng chưa gặp độc tính cấp cũng như tác dụng không mong muốn nào. Sự kết hợp các vị thuốc với nhau có thể tạo nên những độc tính, nhưng kết quả nghiên cứu trên chứng tỏ cao Vị Quản Kháng có tính an toàn cao.

Kết quả nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc trên tình trạng chung và thể trạng thỏ cho thấy sau 15 ngày và 30 ngày uống thuốc Vị quản kháng thỏ ở các lô đều ăn uống hoạt động bình thường, lông mượt, phân khô, trọng lượng thỏ ở các lô đều tăng so với trước khi dùng thuốc (p<0,01), nhưng sự thay đổi so với lô chứng không có ý nghĩa thống kê với <0,05. Như vậy thuốc không có ảnh hưởng tới sự phát triển bình thường của thỏ.

Mẫu phản ánh trạng thái của cơ quan tạo máu, nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì trước hết các thành phần của máu sẽ bị thay đổi. Vì vậy có thể đánh giá ảnh hưởng của thuốc Vị Quản Kháng đến chức phận của hệ thống tạo máu thông qua xác định các thông số của máu. Kết quả nghiên cứu về các thông số của máu như số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu ở cả lô thử và lô chứng sau 15 ngày và 30 ngày dùng thuốc liên tục thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi dùng thuốc. Điều đó chứng tỏ VQK liều 5,4g/kg và 27 g/kg không làm ảnh hưởng đến chức phận của hệ thống tạo máu ở thỏ thực nghiệm.

### KẾT LUẬN

Vị quản kháng không có độc tính cấp và không ảnh hưởng đến thể trạng cũng như chức phận tạo máu của thỏ thực nghiệm.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (1996), *Qui chế đánh giá tính an toàn và hiệu lực của thuốc cổ truyền, phụ lục 3: Hướng dẫn về khảo sát độc tính của thuốc cổ truyền* (Ban hành kèm theo quyết định 371BYT/QĐ ngày 12/3/1996 của Bộ trưởng Bộ Y tế), Hà Nội.

2. Bộ Y tế (2009), *Dược điển Việt Nam IV*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 694-696,705-707,739-781,783-784,822-824,836-838,841-843,862-865,922-924.

3. Đỗ Trung Đàm(1996), *Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

4. World Health Organization(1993), *research guideline for evaluation the safety and efficacy of herbal medicines*, Manila Philippine, pp.35-42.

5. World Health Organization(1993), *Guideline for toxicity investigation of herbal medicines, Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, pp.36-40.