

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA CHẾ PHẨM MECOOK ĐỐI VỚI TRẠNG THÁI CHUNG VÀ CHỈ SỐ HUYẾT HỌC TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

PHẠM VIỆT DỰ - Viện Y học cổ truyền Quân đội

TÓM TẮT

Nghiên cứu độc tính cấp trên chuột nhắt trắng và ảnh hưởng trên thể trạng, cân nặng và chức năng hệ thống tạo máu trên thỏ thực nghiệm của chế phẩm Mecook. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Chế phẩm Mecook với mức liều 50,0 gam mẫu thử/ kg chuột (gấp 16,5 lần liều dùng trên người) không gây độc tính cấp. Sau 4 tuần uống chế phẩm Mecook liên tục với liều 0,12g/kg thỏ/ngày (tương đương liều dùng trên người) và 1,2g/kg thỏ/ngày (gấp 10 lần liều dùng trên người), thuốc không ảnh hưởng đến trạng thái chung cũng như các thông số đánh giá chức năng tạo máu của thỏ.

Từ khóa: Chế phẩm Mecook, độc tính cấp, chức năng tạo máu

SUMMARY

We evaluated the acute toxicity on white mice of Mecook and its effectiveness on rabbits' health, weight and blood-forming function system. Research results show that: The product Mecook with 50.0 grams/ kg mice (16.5 times of clinical dose) caused no acute toxicity in 24 hours. After 4 weeks remaining oral continuous using dose of **0,12 g/kg/day** (equivalent of clinical dose) and 1,2g/kg/day (10 times of clinical dose), the rabbits experienced no significant affection on general status as well as parameters of hematopoietic function of the rabbit.

Keywords: Mecook, acute toxicity, hematopoietic function

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chế phẩm Mecook được bào chế từ cây mạch ba góc. Cây mạch ba góc là vị thuốc từ lâu đã được dân gian dùng để chữa các chứng bệnh béo phì, xơ vữa động mạch [3]. Để có cơ sở khoa học về tính an toàn của thuốc trước khi nghiên cứu thử nghiệm trên lâm sàng, chúng tôi tiến hành: nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của Chế phẩm Mecook lên thể trạng và hệ thống tạo máu ở động vật thực nghiệm.[2]

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Nguyên liệu và đối tượng nghiên cứu.

* Thuốc nghiên cứu

Cây mạch ba góc được bào chế theo quy trình thống nhất tại Khoa Dược - Viện Y học Cổ truyền Quân đội theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam III và tiêu chuẩn cơ sở [1]. Sau khi bào chế thuốc được đóng dưới dạng viên nang, 01 viên nang có hàm lượng 0,5 g, trước khi dùng hòa với nước ấm đến dạng lỏng thích hợp cho thí nghiệm.

* Động vật thực nghiệm

- Chuột nhắt trắng giống Swiss, trọng lượng 18 - 20 g do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Động vật thực nghiệm được nuôi trong điều kiện chuồng thoáng mát, đảm bảo hợp vệ sinh, chế độ ăn uống theo nhu cầu của chuột.

- Thỏ khỏe mạnh cả hai giống, trọng lượng từ 2,0-2,5 kg do Trung tâm Chăn nuôi Viện Kiểm nghiệm Bộ Y tế cung cấp. Động vật thực nghiệm được nuôi tại phòng thí nghiệm Viện kiểm nghiệm thuốc trung ương, bằng thức ăn chuẩn dành cho mỗi loại, uống nước tự do.

- Hóa chất và thiết bị: dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX Diagnostics, định lượng trên máy Vet ABC TM Animal Blood Counter.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Nghiên cứu độc tính cấp

- Chuột được nhịn ăn 15 giờ trước khi thí nghiệm, nước uống theo nhu cầu. Kiểm tra cân nặng trước khi thử nghiệm, chuột đạt các yêu cầu về cân nặng được đưa vào thử nghiệm.

- Chuột được chia thành từng lô, mỗi lô 10 con cho uống thuốc theo liều tăng dần từ 10g/kg đến 50g/kg, với thể tích thuốc hằng định mỗi lần 0,2ml/10g cân nặng, để xác định liều thấp nhất chết 100% và cao nhất chết 0%.

- Chuột được theo dõi tình trạng chung và tỷ lệ chết ở mỗi lô trong 72 giờ sau khi uống thuốc. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng chung của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc. Những chuột chết được mổ để quan sát mô bệnh học. Dựa vào tỷ lệ chuột chết tính LD₅₀ của chế phẩm theo phương pháp Litchfield-Wilcoxon [4].

2.2. Nghiên cứu ảnh hưởng của chế phẩm Mecook đối với thể trạng và hệ thống tạo máu

Thỏ được chia thành 3 lô, mỗi lô 10 con, mỗi con nhốt riêng một chuồng.

- Lô chứng: uống dung dịch nước muối sinh lý NaCl 0,9% liều 5ml/kg/ngày;

- Lô trị 1 : uống thuốc thử chế phẩm Mecook liều 0,12g (tương đương liều dùng trên lâm sàng), pha trong 5 ml nước muối sinh lý/kg/ngày.

- Lô trị 2: uống thuốc thử chế phẩm Mecook liều 1,2g (gấp 10 lần liều dùng trên lâm sàng), pha trong 5 ml nước muối sinh lý/kg/ngày.

Thỏ ở cả 3 lô được uống dung dịch nước muối sinh lý hoặc thuốc nghiên cứu pha trong nước muối sinh lý như trên trong 4 tuần liên, mỗi ngày một lần vào 8 giờ sáng.

Trước thí nghiệm, xác định cân nặng của thỏ, các dấu hiệu toàn thân, lấy máu xét nghiệm đánh giá các chỉ số huyết học (số lượng hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, bạch cầu). Theo dõi cân nặng của thỏ hàng tuần. Sau 28 ngày uống thuốc, xác định cân nặng của thỏ và lấy máu để làm các xét nghiệm như trên. So sánh kết quả của nhóm thử và nhóm chứng theo phương pháp thống kê [2], [5].

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê theo phương pháp t-test Student; sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Độc tính cấp

Sau khi cho các lô chuột uống thuốc thử với liều tăng dần từ 10g/kg đến 50g/kg cân nặng, theo dõi 72 giờ không có chuột chết ở tất cả các lô thí nghiệm. Qua quan sát chúng tôi nhận thấy chuột vẫn ăn, uống, hoạt động và bài tiết bình thường, không có biểu hiện gì khác lạ so với trước trong suốt 7 ngày theo dõi.

2. Tình trạng chung và sự thay đổi trọng lượng của thỏ sau uống thuốc

2.1. Tình trạng chung.

Trong thời gian thí nghiệm, tất cả các thỏ đều hoạt động bình thường, ăn uống tốt, phân khô, lông mượt. Không có hiện tượng rụng lông hoặc lông bị khô cứng.

2.2. Ảnh hưởng của chế phẩm Mecook đến trọng lượng thỏ

Bảng 1. Ảnh hưởng của chế phẩm Mecook đến trọng lượng thỏ

Nhóm (n = 7)	Cân nặng (kg)		P (trước-sau)
	Trước thí nghiệm	Sau thí nghiệm	
Lô chứng	2,07 ± 0,15	2,34 ± 0,12	<0,05
Lô trị 1	2,08 ± 0,18	2,29 ± 0,12	<0,05
Lô trị 2	2,29 ± 0,12	2,40 ± 0,15	<0,05
P (chứng - trị)	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Theo dõi cân nặng thỏ trong quá trình thí nghiệm cho thấy, sau 4 tuần dùng thuốc trọng lượng thỏ ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước khi dùng thuốc mức độ tăng cân có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng thỏ giữa lô chứng và các lô dùng thuốc ($p > 0,05$).

2.3. Ảnh hưởng của chế phẩm Mecook lên một số chỉ số huyết học

Bảng 2. Ảnh hưởng của chế phẩm Mecook đến số lượng hồng cầu trong máu thỏ

Nhóm (n = 7)	Hồng cầu (T/L) ($\bar{X} \pm SD$)		P (trước-sau)
	Trước thí nghiệm	Sau thí nghiệm	
Lô chứng	6,0 ± 0,34	5,9 ± 0,27	> 0,05
Lô trị 1	6,3 ± 0,25	6,1 ± 0,32	> 0,05
Lô trị 2	5,8 ± 0,30	6,0 ± 0,16	> 0,05
P (chứng - trị)	> 0,05	> 0,05	

Kết quả bảng 2 cho thấy, sau 4 tuần dùng thuốc số lượng hồng cầu trong máu thỏ ở các lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc và so với lô chứng ($p > 0,05$).

Bảng 3. Ảnh hưởng của chế phẩm Mecook đến số lượng bạch cầu trong máu thỏ:

Nhóm (n = 7)	Số lượng bạch cầu (G/L); ($\bar{X} \pm SD$)		P (trước-sau)
	Trước thí nghiệm	Sau thí nghiệm	
Lô chứng	7,5 ± 0,15	8,1 ± 0,34	>0,05
Lô trị 1	8,4 ± 1,02	9,2 ± 0,36	>0,05
Lô trị 2	7,5 ± 0,57	7,9 ± 0,34	>0,05
P (chứng - trị)	>0,05	>0,05	

Kết quả bảng 3 cho thấy, sau 4 tuần dùng thuốc số lượng bạch cầu trong máu thỏ ở các lô thay đổi không

có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc và so với lô chứng ($p > 0,05$).

Bảng 4. Ảnh hưởng của chế phẩm Mecook đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu thỏ.

Nhóm (n = 7)	Huyết sắc tố (g/l); ($\bar{X} \pm SD$)		P (trước-sau)
	Trước thí nghiệm	Sau thí nghiệm	
Lô chứng	10,1 ± 0,87	12,3 ± 0,46	> 0,05
Lô trị 1	12,9 ± 0,48	12,5 ± 0,51	> 0,05
Lô trị 2	12,4 ± 0,51	12,5 ± 0,38	> 0,05
P (chứng - trị)	> 0,05	> 0,05	

Kết quả bảng 4 cho thấy, sau 4 tuần dùng thuốc hàm lượng huyết sắc tố trong máu thỏ ở các lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc và so với lô chứng ($p > 0,05$).

Bảng 5. Ảnh hưởng của chế phẩm Mecook đến hematocrit trong máu thỏ.

Nhóm (n = 7)	Hematocrit (%); ($\bar{X} \pm SD$)		P (trước-sau)
	Trước thí nghiệm	Sau thí nghiệm	
Lô chứng	39,9 ± 1,60	40,0 ± 1,40	> 0,05
Lô trị 1	42,1 ± 1,50	40,4 ± 1,80	> 0,05
Lô trị 2	39,5 ± 2,0	40,6 ± 1,30	> 0,05
P (chứng - trị)	> 0,05	> 0,05	

Kết quả bảng 5 cho thấy, sau 4 tuần dùng thuốc tỷ lệ hematocrit trong máu thỏ ở các lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc và so với lô chứng ($p > 0,05$).

Bảng 6. Ảnh hưởng của chế phẩm Mecook đến số lượng tiểu cầu trong máu thỏ.

Nhóm (n = 7)	Số lượng tiểu cầu (G/L); ($\bar{X} \pm SD$)		P (trước-sau)
	Trước thí nghiệm	Sau thí nghiệm	
Lô chứng	336,0 ± 35,20	361,0 ± 40,20	> 0,05
Lô trị 1	367,0 ± 52,30	411,3 ± 35,50	> 0,05
Lô trị 2	297,7 ± 40,50	422,4 ± 38,50	> 0,05
P (chứng - trị)	> 0,05	> 0,05	

Kết quả bảng 6 cho thấy, sau 4 tuần dùng thuốc số lượng tiểu cầu trong máu thỏ ở các lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc và so với lô chứng ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

1. Độc tính cấp của chế phẩm Mecook.

Cho chuột uống thuốc thử theo liều cao nhất có thể được (nồng độ và thể tích tối đa cho phép) là 50g/kg thể trọng nhưng chưa thấy biểu hiện ngộ độc và không có chuột nào chết trong vòng 72 giờ, vì vậy chưa xác định được LD_{50} trên chuột nhắt trắng theo đường uống.

Liều 50g/kg chuột nhắt trắng tương đương liều dùng trên người là 5g/kg (tính theo hệ số 10). Như vậy nếu so với liều thường dùng trên người theo kinh nghiệm dân gian là 0,3g/kg thì liều gấp 16,5 lần vẫn chưa gây độc. Điều này cho thấy chế phẩm Mecook có độc tính rất thấp.

2. Tình trạng chung và trọng lượng cơ thể.

Các kết quả nghiên cứu thu được ở bảng 1 cho thấy: sau 4 tuần uống thuốc liên tục thỏ ở tất cả các lô đều ăn uống, hoạt động bình thường, lông mượt, phân không thay đổi. Trọng lượng thỏ ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước khi dùng thuốc, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). So sánh sự tăng cân giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng thì sự khác

biệt không có ý nghĩa thống kê chứng tỏ thuốc nghiên cứu không ảnh hưởng đến quá trình tăng cân của thỏ.

3. Ảnh hưởng trên cơ quan tạo máu.

Kết quả thu được ở các bảng từ 2 đến 6 cho thấy các chỉ số dùng để đánh giá chức năng hệ thống tạo máu của cơ thể như số lượng Hồng cầu, Huyết sắc tố, Hematocrit, Bạch cầu và số lượng tiểu cầu không thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) ở 2 lô dùng chế phẩm Mecook liên tục 4 tuần, so với trước khi dùng thuốc và so với lô chứng. Điều đó chứng tỏ chế phẩm Mecook với liều 0,12g/kg và 1,2g/kg không làm ảnh hưởng tới chức phận hệ thống tạo máu của thỏ thực nghiệm.

KẾT LUẬN

- Chế phẩm Mecook với mức liều 50g/kg chuột nhắt là liều gấp 16,5 lần liều thường dùng trên người không gây độc tính cấp.

- Chế phẩm Mecook liều 0,12g/kg và 1,2g/kg thể trọng thỏ sau 4 tuần dùng liên tục làm tăng trọng lượng

thỏ so với trước nghiên cứu, không ảnh hưởng tới thể trạng và chức năng hệ thống tạo máu của thỏ thực nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ y tế (2002), *Dược điển Việt Nam III*, NXB y học, tr. 309-310; 314-315; 320-321; 324-325; 420-421; 423-424; 430-431; 435-436; 470-471; 480-481; 485-486; 503-504; 510-511; 520-521;

2. Bộ y tế (1996), Hướng dẫn kèm theo quyết định số 371/BYT-QĐ ngày 12/3/1996 về xác định độ an toàn cho thuốc cổ truyền.

3. Đỗ Tất Lợi (2003), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB khoa học và kỹ thuật, Tr. 220-221; 270-272; 285-288; 290-292; 295-298; 310-312; 320-321; 324-326; 420-422; 460-463; 520-523; 530-532; 540-543; 620-622;

4. Đỗ Trung Đàm (1996), Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc, NXB Y học.

5. Sarah wolfensohn et al (1998), *Small Laboratory Animal, Hand book of Laboratory Animal Management and welfare* 2nd Edition, pp. 206-216.