

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA CAO LỒNG PHONG TÊ THẤP TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Lại Thị Ngọc Anh¹, Ngô Thị Mỹ Bình¹
Trần Hải Yến¹, Nguyễn Đức Mạnh¹
Phạm Hoa Trang¹, Vũ Nhị Hà^{1*}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá độc tính bán trường diễn của cao lỏng “Phong tê thấp” trên động vật thực nghiệm.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu thực nghiệm có so sánh trên 30 con chuột cống trắng chủng Wistar, chia ngẫu nhiên thành lô chứng (10 con chuột, cho uống nước cất 10 ml/kg/24 giờ), lô trị 1 (10 con chuột, cho uống cao lỏng “Phong tê thấp” với liều 6,3 g/kg/24 giờ), lô trị 2 (10 con chuột, cho uống cao lỏng “Phong tê thấp” với liều 18,9 g/kg/24 giờ). Cho chuột uống chất nghiên cứu liên tục trong 90 ngày. Đánh giá độc tính bán trường diễn theo hướng dẫn của Bộ Y tế và của OECD.

Kết quả: Cao lỏng “Phong tê thấp” không gây ảnh hưởng đến tình trạng chung, thể trọng chuột, các chỉ số huyết học (số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin), các chỉ số sinh hóa (AST, ALT, albumin, bilirubin và creatinin) và mô bệnh học gan, lách, thận của chuột.

Từ khóa: Cao lỏng “Phong tê thấp”, độc tính bán trường diễn, OECD.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the sub-chronic toxicity of “Phong te thap” liquid extract on experimental animals.

Subjects and methods: A comparative experimental study on 30 Wistar rats, randomly divided into a control group (10 rats, given distilled water 10 ml/kg/24 hours), treatment group 1 (10 rats, given “Phong te thap” liquid extract at a dose of 6.3 g/kg/24 hours), and treatment group 2 (10 rats, given “Phong te thap” liquid extract at a dose of 18.9 g/kg/24 hours). Rats were administered the study substance continuously for 90 days. Sub-chronic toxicity was assessed according to the guidelines of the Ministry of Health and OECD.

Results: The “Phong te thap” liquid extract did not affect the general condition, body weight of rats, hematological indices (red blood cell count, white blood cell count, platelet count, hemoglobin), biochemical indices (AST, ALT, albumin, bilirubin and creatinin), and histopathology of the liver, spleen, and kidneys of rats.

Keywords: Liquid rheumatism extract, sub-chronic toxicity, OECD.

Chịu trách nhiệm nội dung: Vũ Nhị Hà; Email: vunhiha.dhytn@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/3/2025; mời phản biện khoa học: 3/2025; chấp nhận đăng: 15/4/2025.

¹Trường Đại học Y - Dược (Đại học Thái Nguyên).

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

“Phong tê thấp” (PTT) là một bài thuốc gia truyền của đồng bào vùng cao, đã được sử dụng lâu đời với công dụng lưu thông khí huyết, giảm đau nhức xương khớp, đau thần kinh tọa, mỏi cơ, cứng cơ, tê bì chân tay, tan máu đông, giải cảm, giải độc, đồng thời có tác dụng tốt đối với phụ nữ sau sinh, ngăn ngừa hậu sản... Bài thuốc gồm những vị thuốc là các dược liệu quý, đã được khoa học kiểm chứng. Vị thuốc Thanh phong hoa nhỏ (*Sabia parviflora*) có vai trò trong điều trị viêm khớp dạng thấp (ức chế giải phóng các yếu tố gây viêm, ức chế biểu hiện của protein họ TRP nhằm giảm biểu hiện của IL-1 β ,

IL-6, TNF- α và protein gây viêm VEGF; ức chế biểu hiện của protein NF- κ B trong mô hoạt dịch. Các tác dụng kết hợp dẫn đến làm giảm mẫn đỏ và phù nề ở bàn chân trong viêm khớp dạng thấp [8]). Vị thuốc Ngũ gia bì gai (*Eleutherococcus trifolius*) có tác dụng thanh nhiệt, giải độc, điều trị thấp khớp, ứ máu, giảm đau và giảm các triệu chứng ho, hen suyễn; chống viêm, kháng khuẩn, chống oxy hóa, chống ung thư nhờ các hoạt chất flavonoid và axit caffeoyl quinic, lignan và saponin triterpenoid [6]. Vị thuốc Ráng đuôi phụng gần (*Drynaria propinqua*) chứa các thành phần phenol, tannin, flavonoid, glycoside, tinh dầu, saponin, steroid có tác dụng

chống oxy hóa mạnh; có hoạt tính kháng khuẩn với các chủng khác nhau ở những nồng độ khác nhau [4]. Vị thuốc Dây đau xương (*Tinospora sinensis*) có tiềm năng chống viêm, chống oxy hóa (nhờ một số hợp chất có khả năng ức chế vừa phải đối với sự tạo ra anion superoxide và giải phóng elastase) [5].

Bài thuốc PTT được bào chế dưới dạng cao lỏng tại Trường Đại học Y - Dược (Đại học Thái Nguyên) dựa trên cơ sở nghiên cứu thành phần và định danh cây thuốc, đánh giá hoạt tính sinh học và tối ưu hóa quy trình bào chế các dược liệu có trong bài thuốc gia truyền này. Theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới, ngoại trừ các bài thuốc cổ phương chiết xuất theo phương pháp truyền thống, tất cả các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu đều phải đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn trên động vật thực nghiệm trước khi đưa vào thử nghiệm trên người.

Để kiểm tra tính an toàn của bài thuốc, tạo tiền đề cho những nghiên cứu tiếp theo, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm đánh giá độc tính bán trường diễn của cao lỏng PTT trên động vật thực nghiệm.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

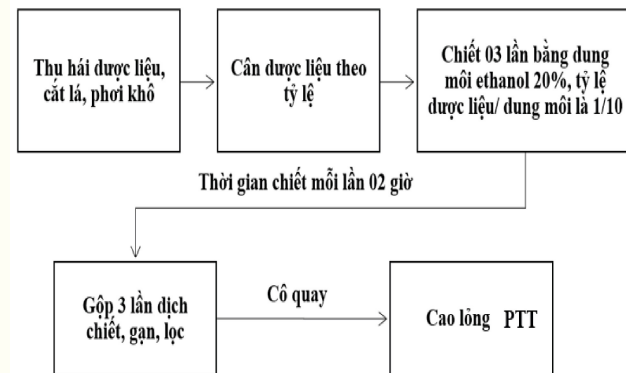
- Động vật nghiên cứu: 30 con chuột cống trắng trưởng thành, chủng Wistar, trọng lượng mỗi con $180 \pm 20g$. Chuột được nuôi trong điều kiện phòng thí nghiệm (tại Bộ môn Dược lí, Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên), ăn thức ăn theo tiêu chuẩn phòng thí nghiệm, nước uống tự do. Các nội dung nghiên cứu trên động vật thí nghiệm tuân thủ nguyên tắc về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

- Chế phẩm nghiên cứu: cao lỏng PTT đạt tiêu chuẩn cơ sở, bào chế tại Trường Đại học Y - Dược (Đại học Thái Nguyên).

Bảng 1. Tên khoa học, bộ phận dùng, tỉ lệ các vị thuốc trong cao lỏng PTT

TT	Tên cây thuốc	Tên khoa học	Bộ phận dùng	Tỉ lệ %
1	Liên đẳng hoa nhỏ	<i>Iligeria parviflora</i> Dunn	Thân cây	16,67
2	Dây đau xương	<i>Tinospora sinensis</i> (Lour.) Merr.	Thân cây	6,67
3	Đìa chũn	<i>Piper sp.</i>	Thân cây	6,67
4	Mộc thông ta	<i>Iodes sp.</i>	Thân cây	10,00
5	Dương đào Peletot	<i>Actinidia petelotii</i> Diels	Thân cây	6,67
6	Ngũ gia bì gai	<i>Eleutherococcus trifolius</i> (L.) S. Y. Hu	Thân cây	13,33
7	Móng bò	<i>Bauhinia sp.</i>	Thân cây	16,67
8	Câu đằng lá thon	<i>Uncaria lancifolia</i> Hutch.	Thân cây	6,67
9	Ráng đuôi phụng gần	<i>Drynaria propinqua</i> (Wall. ex Mett.) Bedd.	Thân cây	3,33
10	Thanh phong hoa nhỏ	<i>Sabia parviflora</i> Wall.	Thân cây	13,33

- Quy trình bào chế cao lỏng PTT:



Hình 1. Sơ đồ quy trình bào chế cao lỏng PTT theo phương pháp chiết bằng dung môi ethanol.

- Địa điểm nghiên cứu: Bộ môn Dược lí, Trường Đại học Y - Dược (Đại học Thái Nguyên). Thời gian nghiên cứu từ tháng 5-9/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: thực nghiệm có so sánh.

- Đánh giá độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng uống cao lỏng PTT trong 90 ngày, theo hướng dẫn của Bộ Y tế [1] và của OECD [7].

- Phương pháp tiến hành:

+ Chia ngẫu nhiên 30 con chuột cống trắng thành 3 lô, mỗi lô 10 con, gồm: lô chứng (cho chuột uống nước cất 10 ml/kg/24 giờ); lô trị 1 (cho chuột uống cao lỏng PTT với liều 6,3 g/kg/24 giờ); lô trị 2 (cho chuột uống cao lỏng PTT với liều 18,9 g/kg/24 giờ). Chuột uống nước hoặc cao lỏng PTT trong 90 ngày, mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng bằng kim cong đầu tù chuyên dụng.

+ Đánh giá các chỉ tiêu: tình trạng chung, thể trọng chuột; chỉ số huyết học (số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin); chỉ số sinh hóa

(AST, ALT, albumin, bilirubin toàn phần, creatinin); vào các thời điểm: lúc bắt đầu thử nghiệm, sau 45 ngày và sau 90 ngày. Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa máu chuột thực hiện tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Thái Nguyên.

+ Thời điểm ngày thứ 90, chọn ngẫu nhiên 30% số chuột ở mỗi lô, phẫu tích xét nghiệm mô bệnh học gan, lách, thận chuột. Xét nghiệm mô bệnh học gan, lách, thận chuột thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Thái Nguyên.

- Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 22.0. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

- Đạo đức nghiên cứu: đề cương nghiên cứu được Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y - Dược Thái Nguyên chấp thuận.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Ảnh hưởng của cao lỏng PTT đến tình trạng chung và thể trọng chuột

Bảng 2. Ảnh hưởng của cao lỏng PTT đối với thể trọng chuột ($\bar{X} \pm SD$)

Trọng lượng cơ thể (g)	Lô chứng ⁽¹⁾	Lô trị 1 ⁽²⁾	Lô trị 2 ⁽³⁾	$p_{\text{giữa các lô}}$
Ban đầu ^(a)	165,68 $\pm$ 11,91	174,54 $\pm$ 19,62	170,01 $\pm$ 24,98	$p > 0,05$
Sau 45 ngày ^(b)	184,13 $\pm$ 14,20	187,75 $\pm$ 27,59	184,88 $\pm$ 33,06	
Sau 90 ngày ^(c)	192,33 $\pm$ 23,81	205,88 $\pm$ 28,68	206,25 $\pm$ 47,63	
$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p_{b,c-a} < 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$	$p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-b,a} < 0,05$	$p_{b,c-a} < 0,05$; $p_{c-b} < 0,05$	-

Thể trạng chung của chuột ở cả 3 lô đều bình thường, không có bất kỳ dấu hiệu ngộ độc nào. Các chuột ăn uống, vận động bình thường, lông mượt, phân khô thành khuôn. Không có sự khác biệt về thể trọng giữa các lô ở cùng thời điểm đánh giá trong suốt thời gian nghiên cứu. Đa số chuột ở các lô đều có sự tăng thể trọng theo thời gian.

3.2. Ảnh hưởng của cao lỏng PTT đến một số chỉ tiêu huyết học và sinh hóa

Bảng 3. Ảnh hưởng của cao lỏng PTT tới một số chỉ tiêu huyết học và sinh hóa ($\bar{X} \pm SD$)

Chỉ tiêu đánh giá		Lô chứng ⁽¹⁾	Lô trị 1 ⁽²⁾	Lô trị 2 ⁽³⁾	$p_{\text{giữa các lô}}$
Số lượng hồng cầu (T/L)	Ban đầu ^(a)	8,39 $\pm$ 0,81	9,03 $\pm$ 0,76	8,87 $\pm$ 0,83	$p > 0,05$
	Sau 45 ngày ^(b)	9,31 $\pm$ 0,82	9,47 $\pm$ 0,67	9,69 $\pm$ 0,80	
	Sau 90 ngày ^(c)	9,24 $\pm$ 0,97	9,71 $\pm$ 0,85	9,26 $\pm$ 2,19	
	$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p > 0,05$			-
Hemoglobin (g/l)	Ban đầu ^(a)	148,0 $\pm$ 19,94	154,0 $\pm$ 10,78	154,88 $\pm$ 11,03	$p > 0,05$
	Sau 45 ngày ^(b)	144,75 $\pm$ 10,51	144,88 $\pm$ 7,55	141,5 $\pm$ 13,00	
	Sau 90 ngày ^(c)	146,63 $\pm$ 15,31	146,13 $\pm$ 21,64	142,38 $\pm$ 27,79	
	$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p > 0,05$			-
Số lượng bạch cầu (G/l)	Ban đầu ^(a)	15,31 $\pm$ 5,47	15,52 $\pm$ 3,50	13,84 $\pm$ 4,17	$p > 0,05$
	Sau 45 ngày ^(b)	14,49 $\pm$ 3,84	15,42 $\pm$ 3,19	13,70 $\pm$ 2,74	
	Sau 90 ngày ^(c)	12,77 $\pm$ 2,76	14,71 $\pm$ 2,11	14,14 $\pm$ 4,99	
	$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p > 0,05$			-
Số lượng tiểu cầu (G/l)	Ban đầu ^(a)	574,63 $\pm$ 139,72	511,63 $\pm$ 184,10	449,50 $\pm$ 160,54	$p > 0,05$
	Sau 45 ngày ^(b)	546,13 $\pm$ 101,00	594,38 $\pm$ 159,33	563,38 $\pm$ 113,91	
	Sau 90 ngày ^(c)	558,88 $\pm$ 133,59	406,25 $\pm$ 167,71	523,29 $\pm$ 155,91	
	$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p > 0,05$			-
Hoạt độ AST (UI/l)	Ban đầu ^(a)	108,25 $\pm$ 15,71	106,50 $\pm$ 5,78	118,88 $\pm$ 15,79	$p > 0,05$
	Sau 45 ngày ^(b)	128,00 $\pm$ 20,74	110,88 $\pm$ 10,20	121,38 $\pm$ 18,53	
	Sau 90 ngày ^(c)	142,75 $\pm$ 48,83	131,00 $\pm$ 35,02	156,75 $\pm$ 47,46	
	$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p > 0,05$			-

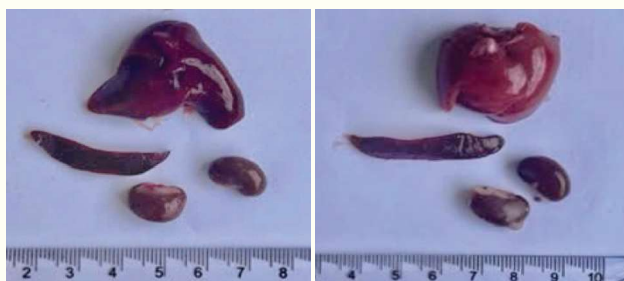
Chỉ tiêu đánh giá		Lô chứng ⁽¹⁾	Lô trị 1 ⁽²⁾	Lô trị 2 ⁽³⁾	p _{giữa các lô}
Hoạt độ ALT (UI/l)	Ban đầu ^(a)	46,75 ± 8,65	49,00 ± 7,33	53,00 ± 16,54	p > 0,05
	Sau 45 ngày ^(b)	61,25 ± 23,65	51,00 ± 12,42	64,38 ± 12,86	
	Sau 90 ngày ^(c)	60,88 ± 19,47	60,25 ± 15,66	70,75 ± 18,74	
	p _{trong cùng lô}	p > 0,05			-
Albumin huyết tương (g/l)	Ban đầu ^(a)	34,50 ± 3,38	34,38 ± 1,60	35,63 ± 2,56	p > 0,05
	Sau 45 ngày ^(b)	36,50 ± 2,45	35,38 ± 1,19	36,38 ± 1,41	
	Sau 90 ngày ^(c)	36,13 ± 5,38	36,75 ± 3,69	36,63 ± 4,50	
	p _{trong cùng lô}	p > 0,05			-
Bilirubin toàn phần (mol/l)	Ban đầu ^(a)	1,95 ± 0,40	1,68 ± 0,27	1,80 ± 0,30	p > 0,05
	Sau 45 ngày ^(b)	2,39 ± 1,02	2,01 ± 0,63	1,81 ± 0,54	
	Sau 90 ngày ^(c)	1,70 ± 1,05	2,38 ± 0,77	1,83 ± 0,56	
	p _{trong cùng lô}	p > 0,05			-
Creatinin (mol/l)	Ban đầu ^(a)	50,88 ± 5,67	54,50 ± 4,50	51,00 ± 7,54	p > 0,05
	Sau 45 ngày ^(b)	55,00 ± 2,27	52,88 ± 5,84	54,75 ± 7,81	
	Sau 90 ngày ^(c)	53,81 ± 23,92	61,50 ± 9,15	59,13 ± 8,97	
	p _{trong cùng lô}	p > 0,05			-

- Khi so sánh các chỉ số huyết học trong từng lô giữa các thời điểm cũng như so sánh giữa các lô trong cùng thời điểm nhận thấy các chỉ số hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa (p > 0,05).

- Cao lỏng "PTT" với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi hoạt độ các enzym AST và ALT. Các chỉ số albumin, bilirubin toàn phần và creatinin trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa (p > 0,05).

3.3. Ảnh hưởng của cao lỏng "PTT" lên hình ảnh đại thể và vi thể gan, lách, thận

- Hình ảnh đại thể gan, lách, thận:



Lô chứng.

Lô trị 1.

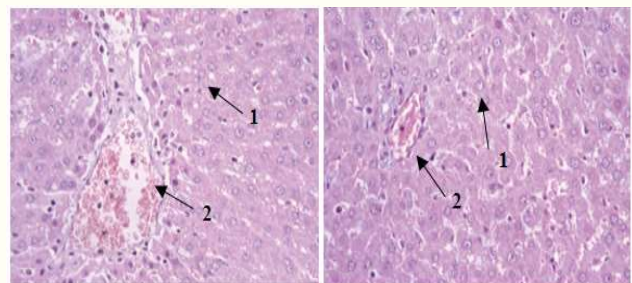


Lô trị 2.

Hình 2. Hình ảnh đại thể gan, lách, thận của chuột ở các lô nghiên cứu.

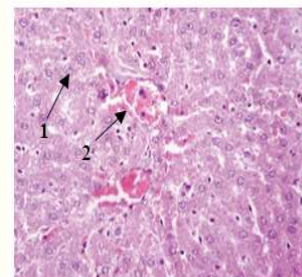
Hình ảnh đại thể các tạng gan, lách, thận ở các lô trị có màu đỏ thẫm đồng đều, bề mặt nhẵn, không có u cục hoặc xuất huyết, có đàn hồi khi ấn xuống và không khác biệt so với lô chứng.

- Hình ảnh vi thể gan chuột:



Lô chứng.

Lô trị 1.



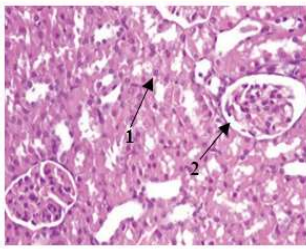
Lô trị 2.

Hình 3. Hình ảnh vi thể gan chuột ở các lô nghiên cứu (HE x 400). Ghi chú: 1: tế bào gan; 2: khoảng cửa.

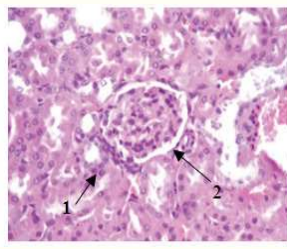
Hình ảnh vi thể gan chuột ở các lô trị so với lô chứng đều có cấu trúc bình thường, không phát hiện các tổn thương thoái hóa, hoại tử hoặc viêm.

- Hình ảnh vi thể thận chuột:

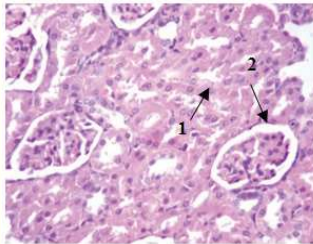
Hình ảnh vi thể thận chuột ở các lô trị so với lô chứng đều có cấu trúc bình thường, không thấy tổn thương thoái hóa hay hoại tử.



Lô chứng.



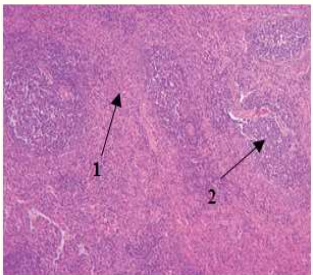
Lô trị 1.



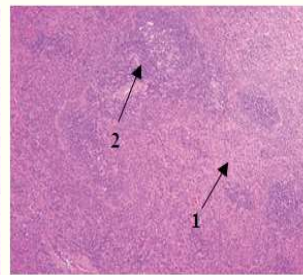
Lô trị 2.

Hình 4. Hình ảnh vi thể thận chuột ở các lô nghiên cứu (HE x 400).
Ghi chú: 1: tế bào ống thận; 2: tiểu cầu thận.

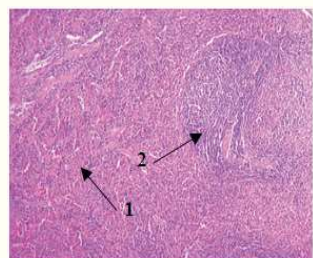
- Hình ảnh vi thể lách chuột:



Lô chứng.



Lô trị 1.



Lô trị 2.

Hình 5. Hình ảnh vi thể lách chuột ở các lô nghiên cứu (HE x 400).
Ghi chú: 1: vùng tủy đỏ; 2: vùng tủy trắng.

Vùng tủy trắng và tủy đỏ của nhu mô lách có cấu trúc và hình thái còn nguyên vẹn. So với lô chứng, vùng tủy trắng ở các lô trị giảm số lượng nang lympho, kích thước nang không đều với động mạch bút lông ở trung tâm; vùng tủy đỏ có dây Billroth và xoang tĩnh mạch chứa nhiều hồng cầu, xâm nhập các tế bào viêm mạn tính (lympho bào, tương bào, bạch cầu đa nhân trung tính); nhu mô lách teo nhẹ, không có hình ảnh hoại tử.

4. BÀN LUẬN

Chúng tôi thấy không có sự thay đổi đáng kể về thể trọng chuột giữa các lô trong cùng thời điểm nghiên cứu. Đa số chuột đều tăng thể trọng theo thời gian. Tuy nhiên, thể trọng chuột lô chứng thời điểm 90 ngày so với thời điểm 45 ngày và thể trọng chuột lô trị 1 thời điểm 45 ngày so với thời điểm bắt

đầu nghiên cứu khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Động vật trưởng thành có những giai đoạn không tăng thể trọng hoặc tăng ít là điều hoàn toàn bình thường. Hơn nữa, trong suốt quá trình nghiên cứu, chuột ở cả 3 lô đều hoạt động bình thường, không có biểu hiện ngộ độc; chuột ăn uống bình thường, da niêm mạc hồng, lông mượt, phân thành khuôn. Như vậy, sử dụng cao lỏng PTT ở cả 2 mức liều như trên không ảnh hưởng tới quá trình tiêu hóa và hấp thu thức ăn, không ảnh hưởng tới quá trình trao đổi chất và thể trọng chuột cống trắng trong 90 ngày sử dụng chế phẩm.

Công thức máu là căn cứ quan trọng đánh giá sinh lý và bệnh lý động vật thực nghiệm. Số lượng và chất lượng các tế bào máu phản ánh tình trạng cơ quan tạo máu. Nếu chế phẩm tác động đến cơ quan tạo máu thì có thể làm thay đổi giới hạn bình thường của các chỉ số huyết học. Kết quả cho thấy khác biệt không có ý nghĩa giữa các lô trị so với lô chứng về các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và hemoglobin ($p > 0,05$). Khi so sánh trong cùng lô giữa các thời điểm nghiên cứu cũng không thấy sự khác biệt về các chỉ tiêu trên. Các kết quả này bước đầu cho phép khẳng định chế phẩm PTT không gây độc tính trên cơ quan tạo máu và các tế bào máu ngoại vi chuột nghiên cứu.

Đánh giá tác dụng của chế phẩm PTT trên chức năng gan, thấy hoạt độ AST và ALT máu chuột ở hai lô uống cao lỏng PTT khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng. Khi so sánh trong cùng lô, giữa các thời điểm trước và sau khi uống 45 và 90 ngày cũng không thấy sự khác biệt về hoạt độ AST và ALT (với $p > 0,05$). Ngoài ra, chỉ số albumin và bilirubin toàn phần trong máu chuột ở 2 lô uống cao lỏng PTT không có sự khác biệt so với lô chứng (với $p > 0,05$). Như vậy, cao lỏng PTT không gây tổn thương hủy hoại tế bào gan, không làm ảnh hưởng đến chức năng tổng hợp albumin của gan chuột. Kết quả mô bệnh học cũng phù hợp với kết quả xét nghiệm sinh hóa máu. Các chuột sử dụng PTT đều có cấu trúc tế bào gan bình thường, không thấy các tổn thương thoái hóa, hoại tử hay viêm đặc hiệu.

Đánh giá trên chức năng thận cho thấy, khi so sánh giữa các lô hay so sánh trong cùng lô giữa các thời điểm khác nhau, chỉ số creatinin trong máu chuột đều khác biệt không có ý nghĩa thống kê (với $p > 0,05$). Kết quả này phù hợp với quan sát mô bệnh học thận chuột. Mô bệnh học thận chuột thực nghiệm ở cả hai lô uống cao lỏng PTT cho thấy, hình ảnh đại thể và cấu trúc vi thể các vùng chức năng thận bình thường và không khác biệt so với lô chứng. Các thể bào biểu mô ống thận chuột cả hai lô uống cao lỏng PTT không bị thoái hóa và hoại tử. Như vậy, cao lỏng PTT không ảnh hưởng tới chức năng thận chuột.

Lách là cơ quan bạch huyết lớn nhất của cơ thể, vừa có chức năng miễn dịch, vừa có chức năng phá hủy các tế bào máu già cỗi. Những độc tính của thuốc gây ra cho cơ thể liên quan đến huyết học và miễn dịch (nếu có) cũng dễ dàng được nhận thấy ở lách. Kết quả giải phẫu bệnh tạng lách cho thấy chế phẩm có tác động lên nhu mô lách, đặc biệt là vùng tủy trắng và tủy đỏ. Sự giảm số lượng nang lympho có thể phản ánh sự suy giảm chức năng miễn dịch hoặc giảm khả năng tạo kháng thể. Sự hiện diện của các tế bào như lympho bào, tương bào và bạch cầu đa nhân trung tính ở xoang tĩnh mạch vùng tủy đỏ liên quan đến khả năng gây viêm của chế phẩm hoặc sự tương tác với hệ miễn dịch. Điều này có thể ảnh hưởng đến chức năng của lách và có thể là một phản ứng không mong muốn của chế phẩm. Mặc dù nhu mô lách teo nhẹ, nhưng lại không thấy hình ảnh hoại tử nào. Như vậy, chế phẩm PPT không gây tổn thương nghiêm trọng đến lách chuột, chỉ gây ảnh hưởng nhẹ đến hệ miễn dịch của lách.

Các kết quả trên cho thấy cao lỏng PTT liều 6,3 g/kg/24 giờ và 18,9 g/kg/24 giờ an toàn trong thử nghiệm độc tính bán trường diễn 90 ngày trên chuột cống trắng.

So sánh với các nghiên cứu khác, chúng tôi cũng nhận thấy một số thành phần trong cao lỏng đã được các tác giả đánh giá là an toàn trong các thử nghiệm về độc tính. Nghiên cứu năm 2025 của Maofang Lu và cộng sự cho thấy, Ngũ gia bì gai (*Eleutherococcus trifolius*) không ảnh hưởng đến sự phát triển thể trọng cũng như chỉ số sinh hóa máu chuột Sprague-Dawley sau 30 ngày sử dụng. Các kết quả mô bệnh học gan, lách, thận chuột nghiên cứu cũng không phát hiện có tổn thương [6]. Đánh giá về độ an toàn của chiết xuất lá và thân cây Dây đau xương (*Tinospora sinensis*) cho thấy dịch chiết Dây đau xương không gây thay đổi về các dấu hiệu lâm sàng hoặc bệnh lý tổng thể của chuột thí nghiệm khi dùng với mức liều 5.000 mg/kg [3]. Nghiên cứu về độc tính cấp và bán cấp của dịch chiết *Drynaria quercifolia* trên chuột cho thấy loài này không gây độc ở mức liều 2.000 mg/kg, không có tác dụng không mong muốn đáng kể nào trên gan, thận, tim, phổi của chuột [2]. Như vậy, so sánh với những nghiên cứu đã được công bố trước đây về độc tính của các dược liệu đơn lẻ, cùng với sự kết hợp hài hòa, khoa học của các dược liệu, thì kết quả về độc tính bán trường diễn của cao lỏng PPT trong nghiên cứu này có sự phù hợp. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, khi sử dụng cao lỏng PTT lại phát hiện có sự teo nhẹ nhu mô lách. Do vậy, cần có nghiên cứu sâu hơn để đánh giá những thay đổi về lách chuột khi sử dụng chế phẩm PPT trong thời gian dài.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao lỏng PTT trên 3 lô chuột cống trắng như nhau (chuột lô chứng uống nước cất 10 ml/kg/24 giờ, chuột lô trị 1 uống cao lỏng PTT liều 6,3 g/kg/24 giờ; chuột lô trị 2 uống cao lỏng PTT liều 18,9 g/kg/24 giờ), kết quả: cao lỏng PTT không gây ảnh hưởng đến tình trạng chung, thể trọng chuột, các chỉ số huyết học (số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin), sinh hóa máu (AST, ALT, albumin, bilirubin và creatinin) và mô bệnh học gan, lách, thận của chuột sau 90 ngày liên tục uống cao lỏng PTT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2015), *Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu*, Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT về việc về việc ban hành tài liệu chuyên môn, 1-46.
2. Ahmed M.N, Gowan M, et al (2015), "Clinical appraisals and phytochemical potential of ethnomedicinal pteridophyte: *Drynaria quercifolia* (L.) J. Smith (Polypodiaceae)", *PharmacologyOnline*, 1, 4-17.
3. Bagri P, Kumar V, et al (2022), "Evaluation of safety of *Moringa oleifera* leaves and *Tinospora cordifolia* stem extracts using acute toxicity protocols", *Journal of Veterinary Pharmacology and Toxicology*, 21 (1), 43-47.
4. Sanjeev Gurung, Hemank K.C, et al (2024), "Analysis of Antibacterial Effects of Methanolic Extract of *Drynaria propinqua* on Different Bacterial Strains", *Pharmaceutical Sciences*, 4 (2), 193-200.
5. Lam S.H, Chen P.H, et al (2018), "Chemical constituents from the stems of *Tinospora sinensis* and their bioactivity", *Molecules*, 23(10), 1-12.
6. Maofang Lu, Bin Wang, et al (2025), "Advances in phytochemistry, ananalysis methods and pharmacology of *Eleutherococcus trifolius*: A promising medicinal and edible resource with development value", *Chinese Herbal Medicines*, 17 (1), 19-30.
7. Organization of Economic Co-operation and Development (2018), *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents*.
8. Yongqiang Zhou, Yamin Zhao, et al (2022), "Antirheumatoid arthritic effects of *sabia parviflora* wall. Leaf extracts via the NF-κB pathway and transient receptor potential protein family", *Front Pharmacol*, 13:880350, 1-17. □