

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



HÀ THỊ THU TRANG

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP TÍNH, ĐỘC TÍNH
BÁN TRƯỜNG ĐIỂN VÀ TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN,
CHỐNG OXY HÓA, LỢI MẬT CỦA VIÊN NÉN
MED001 TRÊN THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN BÁC SĨ CHUYÊN KHOA CẤP II

HÀ NỘI, NĂM 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



HÀ THỊ THU TRANG

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP TÍNH, ĐỘC TÍNH
BÁN TRƯỜNG ĐIỂN VÀ TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN,
CHỐNG OXY HÓA, LỢI MẬT CỦA VIÊN NÉN
MED001 TRÊN THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN BÁC SĨ CHUYÊN KHOA CẤP II

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS: Trần Thái Hà

HÀ NỘI, NĂM 2025

LỜI CẢM ƠN

Trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thiện luận văn này, tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ, tạo điều kiện của nhà trường, sự chỉ dẫn tận tình của thầy cô, cũng như sự giúp đỡ nhiệt tình của bạn bè, đồng nghiệp. Để thể hiện sự kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn tới:

Đảng ủy, Ban giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau đại học, các Bộ môn, Khoa, Phòng của Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam, cùng toàn thể thầy cô giảng viên Học viện Y – Dược học cổ truyền Việt Nam đã tận tình chỉ dạy, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận văn.

Với tất cả lòng biết ơn, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới PGS.TS. Trần Thái Hà – Bệnh viện Y Học Cổ Truyền Trung Ương đã trực tiếp hướng dẫn, định hướng đề tài đồng thời luôn tạo những điều kiện tốt nhất cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện đề tài.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới PGS.TS Phạm Thị Vân Anh cùng toàn thể thầy cô, các anh chị kỹ thuật viên, đang làm việc, nghiên cứu khoa học tại Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội đã luôn đồng hành, chỉ bảo, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn quý thầy cô trong Hội đồng chấm luận văn đã đóng góp những ý kiến, kinh nghiệm quý báu để luận văn này được hoàn thiện hơn.

Cuối cùng, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn tới bố mẹ, gia đình và người thân và các đồng nghiệp đã luôn bên cạnh, khuyến khích, để tôi có thêm động lực vượt qua những khó khăn trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn!

Tác giả luận văn

Hà Thị Thu Trang

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Hà Thị Thu Trang, Học viên lớp Chuyên khoa 2 K9 chuyên ngành Y học cổ truyền tại Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam, xin cam đoan:

Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của PGS. TS. Trần Thái Hà.

Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Tổng quan bệnh lý viêm gan theo Y học hiện đại	3
1.1.1. Khái niệm	3
1.1.2. Nguyên nhân	3
1.1.3. Cơ chế bệnh sinh	4
1.1.4. Xét nghiệm đánh giá tình trạng hoại tử tế bào gan	8
1.1.5. Xét nghiệm đánh giá chức năng bài tiết và khử độc của gan.....	10
1.1.6. Xét nghiệm đánh giá chức năng tổng hợp của gan	10
1.2. Tổng quan bệnh lý viêm gan theo Y học cổ truyền.....	12
1.2.1. Đại cương	12
1.2.2. Các thể lâm sàng	13
1.3. Tổng quan nghiên cứu trên thế giới và trong nước	15
1.3.1. Trên thế giới	15
1.3.2. Tại Việt Nam	15
1.4. Tổng quan về sản phẩm nghiên cứu.	16
1.4.1. Nguồn gốc.	16
1.4.2. Phân tích tác dụng các vị thuốc theo Y học cổ truyền.	17
1.4.3. Phân tích tác dụng các vị thuốc theo Y học hiện đại.	17
1.5. Tổng quan về các phương pháp nghiên cứu độc tính	19
1.5.1. Các phương pháp thử nghiệm độc tính cấp.....	19
1.5.2. Các phương pháp thử nghiệm độc tính bán trường diễn.....	21
1.6. Tổng quan về các mô hình nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa, lợi mật trên thực nghiệm.....	23
1.6.1 Tổng quan về các mô hình nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa trên thực nghiệm.....	23
1.6.2 Tổng quan về các mô hình nghiên cứu lợi mật trên thực nghiệm.....	26
CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	28
2.1. Chất liệu nghiên cứu	28
2.1.1. Thuốc nghiên cứu.....	28
2.1.2. Dụng cụ, hoá chất và máy móc nghiên cứu	29

2.2. Đối tượng nghiên cứu	29
2.2.1. Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật	29
2.2.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn.....	30
2.3. Phương pháp nghiên cứu	30
2.3.1. Nghiên cứu độc tính cấp của viên nén MED001	30
2.3.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nén MED001	30
2.3.3. Nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật của viên nén MED001	31
2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.	33
2.4.1 Địa điểm nghiên cứu:	33
2.4.2 Thời gian: Tháng 05 năm 2025 đến tháng 9 năm 2025	34
2.5. Sơ đồ nghiên cứu.	34
2.6. Phương pháp xử lý số liệu	34
2.6.1 Nghiên cứu độc tính cấp của viên nén MED001:	34
2.6.2 Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nén MED001:	34
2.7. Sai số và biện pháp không chế sai số.....	35
2.8. Đạo đức trong nghiên cứu	35
CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ	36
3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn của viên nén MED001.....	36
3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nén MED001.....	36
3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của MED001	36
3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật của viên nén MED001 trên thực nghiệm:	59
3.2.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa.....	59
3.2.2. Tác dụng lên chức năng tạo mật.....	75
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	76
4.1. Độc tính cấp, độc tính bán trường diễn của viên nén MED001 trên thực nghiệm	76
4.1.1. Độc tính cấp của viên nén MED001 theo đường uống trên chuột nhắt trắng.....	76
4.1.2. Độc tính bán trường diễn của viên nén MED001 theo đường uống trên chuột cống trắng	78

4.2. Nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật của viên nén MED001 trên thực nghiệm	84
4.2.1. Ảnh hưởng của viên nén MED001 lên tác dụng bảo vệ gan và chống oxy hóa	84
4.2.2. Ảnh hưởng của viên nén MED001 lên tác dụng lợi mật	95
KẾT LUẬN	99
1. Về độc tính cấp và độc tính bán trường diễn	99
2. Về tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật	99
KIẾN NGHỊ	100
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC 1. HÌNH ẢNH NGHIÊN CỨU	
PHỤ LỤC 2. CÁC VỊ THUỐC TRONG VIÊN NÉN MED001	

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

STT	Chữ viết tắt	Tên tiếng anh	Tên tiếng việt
1	ADH	Alcohol Dehydrogenase	Enzym chuyển hóa rượu
2	ALDH2	Aldehyd Dehydrogenase 2	
3	ALT (GPT)	Alanin Aminotransferase	
4	AST (GOT)	Aspartat Aminotransferase	
5	ATP	Adenosin Triphosphat	
6	CCl ₄	Carbon Tetrachlorid	
7	CYP2E1	Cytochrom P450 2E1	
8	DNA	Deoxyribonucleic acid	
9	GGT	Gamma Glutamyl Transferase	
10	GSH	Glutathione	
11	HE	Hematoxylin và Eosin	Phương pháp nhuộm vi thể
12	MDA	Malondialdehyd	
13	MEOS		Hệ thống oxy hóa ethanol ở microsome
14	NAD/FAD	Nicotinamid Adenin Dinucleotid / Flavin Adenin Dinucleotid	
15	NAPQI	N-acetyl-p-benzoquinonimin	chất chuyển hóa độc của Paracetamol
16	PAR	Paracetamol	
17	PEG	Polyethylene glycol	
18	PVP	Polyvinylpyrrolidon	
19	ROS	Reactive Oxygen Species	Các gốc oxy tự do
20	SOD	Superoxide Dismutase	Enzym chống oxy hóa
21	TNF- α	Tumor Necrosis Factor-alpha	Yếu tố hoại tử u alpha

STT	Chữ viết tắt	Tên tiếng anh	Tên tiếng việt
22	LD ₅₀		Liều gây chết 50% động vật thực nghiệm
23	OECD		Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế
24	TCCS		Tiêu chuẩn cơ sở
25	WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới
26	YHCT		Y học cổ truyền
27	YHHĐ		Y học hiện đại
28	P	Probability	Mức ý nghĩa thống kê
29	n		Số lượng mẫu/động vật trong một nhóm
30	IU/L		Đơn vị quốc tế trên lít (đo hoạt độ enzym)
31	μmol/L		Micromol trên lít

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Thành phần viên nén MED001	17
Bảng 2.2. Đánh giá tổn thương gan trên giải phẫu bệnh.....	32
Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của MED001.....	36
Bảng 3.2. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến thể trọng chuột.....	37
Bảng 3.3. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến số lượng hồng cầu trong máu chuột cống trắng.....	38
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột.....	39
Bảng 3.5. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến hematocrit trong máu chuột.....	40
Bảng 3.6. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột.....	41
Bảng 3.7. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến số lượng bạch cầu trong máu chuột.....	42
Bảng 3.8. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến công thức bạch cầu trong máu chuột.....	43
Bảng 3.9. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột.....	44
Bảng 3.10. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến hoạt độ AST (GOT) trong máu chuột.....	45
Bảng 3.11. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến hoạt độ ALT (GPT) trong máu chuột.....	46
Bảng 3.12. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột.....	47
Bảng 3.13. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến nồng độ albumin trong máu chuột.....	48
Bảng 3.14. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột.....	49
Bảng 3.15. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến nồng độ creatinin trong máu chuột.....	50
Bảng 3.16. Ảnh hưởng của viên nén MED001 lên trọng lượng gan	59
Bảng 3.17. Ảnh hưởng của thuốc thử lên hoạt độ AST trong huyết thanh.....	60
Bảng 3.18. Ảnh hưởng của thuốc thử lên hoạt độ ALT trong huyết thanh	61
Bảng 3.19. Ảnh hưởng của thuốc thử lên hoạt độ GGT trong huyết thanh	62

Bảng 3.20. Ảnh hưởng của thuốc thử lên nồng độ albumin trong huyết thanh.....	63
Bảng 3.21. Ảnh hưởng của thuốc thử lên nồng độ bilirubin toàn phần trong huyết thanh	64
Bảng 3.22. Ảnh hưởng của thuốc thử lên hàm lượng MDA trong gan	65
Bảng 3.23. Ảnh hưởng của thuốc thử lên điểm vi thể gan.....	69
Bảng 3.24. Tác dụng của MED001 lên chức năng tạo mật	75

DANH MỤC HÌNH

Sơ đồ 2.1. Nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn và tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật của viên nén MED001.	34
Hình 1.1. Gan bị viêm cấp	3
Hình 3.1. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô chứng.....	52
Hình 3.2. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô chứng.....	52
Hình 3.3. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 1	53
Hình 3.4. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 1	53
Hình 3. 5. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 2	54
Hình 3.6. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 2	54
Hình 3.7. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô chứng.....	56
Hình 3.8. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô chứng.....	56
Hình 3.9. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 1	57
Hình 3.10. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 1	57
Hình 3. 11. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 2	58
Hình 3.12. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 2	58
Hình 3. 13. Hình ảnh đại thể gan chuột lô chứng sinh học	66
Hình 3. 14. Hình ảnh đại thể gan chuột lô mô hình	66
Hình 3.15. Hình ảnh đại thể gan chuột lô uống Legalon (silymarin)	67
Hình 3.16. Hình ảnh đại thể gan chuột lô uống MED001 liều 0,72 viên/kg	67
Hình 3.17. Hình ảnh đại thể gan chuột lô uống MED001 liều 1,44 viên/kg	68
Hình 3. 18. Hình thái vi thể gan lô chứng sinh học (chuột số 3)	70
Hình 3. 19. Hình thái vi thể gan lô chứng sinh học (chuột số 4) (HE x 400)	70
Hình 3.20. Hình thái vi thể gan lô mô hình (chuột số 12) (HE x 400)	71
Hình 3.21. Hình thái vi thể gan lô mô hình (chuột số 17) (HE x 400)	71
Hình 3.22. Hình thái vi thể gan lô uống silymarin 140 mg/kg	72
Hình 3. 23. Hình thái vi thể gan lô uống silymarin 140 mg/kg	72
Hình 3. 24. Hình thái vi thể gan lô uống MED001	73
Hình 3. 25. Hình thái vi thể gan lô uống MED001.....	73

Hình 3. 26. Hình thái vi thể gan lô uống MED001 liều 1,44 viên/kg (HE x 400) (chuột số 47).....	74
Hình 3. 27. Hình thái vi thể gan lô uống MED001 liều 1,44 viên/kg (HE x 400) (chuột số 50).....	74

ĐẶT VẤN ĐỀ

Gan là cơ quan có kích thước lớn nhất trong cơ thể và tham gia vào hàng loạt nhiệm vụ quan trọng. Trong số đó, vai trò nổi bật nhất của gan là giải độc và chuyển hoá các chất, giúp biến đổi các chất độc từ bên trong hoặc bên ngoài cơ thể thành những dạng an toàn hơn để đào thải [1]. Do đó, khi gan bị tổn thương, các rối loạn tại cơ quan này thường diễn tiến nặng và có thể ảnh hưởng đến chức năng của nhiều hệ cơ quan khác [2]. Nhiều tác nhân như vi khuẩn, virus, ký sinh trùng, rượu, thuốc hay hoá chất độc hại khi đi vào cơ thể có thể tấn công gan, gây viêm gan cấp hoặc mạn tính, và về lâu dài có thể dẫn đến xơ gan hay ung thư gan [3].

Việt Nam thuộc khu vực có tỷ lệ lưu hành viêm gan B và C cao. Hiện khoảng 12% dân số mang virus viêm gan B, tương ứng gần 10 triệu người mắc viêm gan B mạn tính; trong khi đó, khoảng 2,8% dân số nhiễm virus viêm gan C [4]. Bên cạnh đó, mức tiêu thụ đồ uống có cồn tại Việt Nam đứng hàng đầu châu Á, với tỷ lệ nam giới uống trên 5 đơn vị rượu mỗi ngày lần lượt là 17,3% và 31,4% tại hai địa điểm khảo sát—cao nhất trong 9 địa điểm nghiên cứu của khu vực [5]. Điều này khiến bệnh gan do rượu chiếm tỷ trọng lớn trong các bệnh lý gan. Ngoài rượu, viêm gan do độc tính của thuốc và hoá chất cũng khá phổ biến, đặc biệt là viêm gan liên quan đến thuốc chống lao và paracetamol (PAR), với xu hướng gia tăng trong những năm gần đây [6], [7]. Tổng hợp toàn bộ các yếu tố kể trên đã góp phần làm tăng cả số ca mắc lẫn mức độ nghiêm trọng của các bệnh lý về gan. Các tác nhân như vi khuẩn, virus, ký sinh trùng, rượu, thuốc hoặc hoá chất độc khi xâm nhập vào cơ thể đều có thể gây tổn thương gan, dẫn đến viêm gan cấp hoặc mạn tính và thậm chí tiến triển thành xơ gan hay ung thư gan [8], [9], [10].

Hiện nay, các trường hợp viêm gan do virus có thể được kiểm soát bằng thuốc kháng virus. Tuy vậy, chi phí điều trị còn khá cao, dễ gặp nhiều tác dụng phụ và thậm chí đã ghi nhận sự xuất hiện của các chủng virus đột biến kháng lại các thuốc này [11], [12].

Đối với viêm gan do thuốc hoặc hóa chất, hiện vẫn chưa có liệu pháp đặc hiệu; bệnh nhân chủ yếu được hỗ trợ bằng các thuốc giúp bảo vệ tế bào gan và thúc

đẩy quá trình hồi phục tổn thương [13]. Một số chế phẩm bảo vệ gan nhập khẩu như Legalon hay Fortex cho hiệu quả tương đối tốt nhưng giá thành còn cao.

Việt Nam có nguồn dược liệu tự nhiên rất đa dạng, trong đó nhiều loại đã được sử dụng để hỗ trợ điều trị như nhân trần, sài đất, atisô... [14], [15]. Vì vậy, việc tiếp tục nghiên cứu, khai thác và bổ sung thêm những dược liệu có khả năng bảo vệ gan từ nguồn tài nguyên sẵn có là rất cần thiết và mang giá trị thực tiễn cao.

Viên nén MED001 là sản phẩm Y học cổ truyền được sản xuất bởi Công ty cổ phần dược phẩm Trung ương MEDIPLANTEX, với sự kết hợp của các vị thuốc: Cao mật lợn khô, tỏi khô, cao khô Actiso, Than hoạt tính. Sản phẩm có tác dụng phòng và điều trị hỗ trợ các bệnh viêm gan mạn tính, viêm ống mật hoặc túi mật, táo bón mạn tính, vàng da, nổi mề đay, mề mẩn. Tuy nhiên, hiện tại chưa có nghiên cứu về độc tính và tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật của viên nén MED001. Vì vậy, để có cơ sở khoa học chính xác trước khi đưa vào thử nghiệm lâm sàng, đồng thời tiến hành những thử nghiệm trên động vật thực nghiệm nhằm minh chứng cho tác dụng của sản phẩm, chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu độc tính cấp tính, độc tính bán trường diễn và tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa, lợi mật của viên nén MED001 trên thực nghiệm”** với 2 mục tiêu:

1. *Nghiên cứu độc tính cấp tính, độc tính bán trường diễn của viên nén MED001.*
2. *Nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa, lợi mật của viên nén MED001 trên thực nghiệm.*

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan bệnh lý viêm gan theo Y học hiện đại

1.1.1. Khái niệm

Viêm gan là một trong những bệnh lý hay gặp nhất thuộc nhóm bệnh gan mật. Dựa trên diễn tiến của bệnh, người ta thường phân viêm gan thành hai dạng chính: cấp tính và mạn tính [6].

Viêm gan cấp được hiểu là tình trạng gan bị tổn thương kèm sự xuất hiện của tế bào viêm trong mô gan trong thời gian dưới 6 tháng. Xét về mặt mô bệnh học, thường gặp hoại tử ở vùng trung tâm tiểu thùy [16].

Viêm gan mạn được chẩn đoán khi các tổn thương viêm tồn tại kéo dài trên 6 tháng. Về mặt giải phẫu bệnh, có thể thấy các ổ hoại tử quanh tiểu thùy và đôi khi đi kèm với hiện tượng xơ hóa [8].

Tuy nhiên, tiêu chí thời gian và đặc điểm mô bệnh học không phải lúc nào cũng trùng khớp. Trong một số trường hợp, mặc dù hình ảnh mô bệnh học gợi ý viêm gan cấp nhưng bệnh lại kéo dài quá 6 tháng thì vẫn được phân vào nhóm viêm gan mạn. Ngược lại, nếu thời gian diễn tiến dưới 6 tháng nhưng mô bệnh học lại mang đặc điểm của viêm gan mạn thì chẩn đoán cũng được xếp vào dạng mạn tính.



Hình 1.1. Gan bị viêm cấp [16]

1.1.2. Nguyên nhân

Có nhiều nguyên nhân gây ra viêm gan như sau [7]:

- Do virus: Virus viêm gan A, B, C, D, E;

- Do vi khuẩn hoặc ký sinh trùng: Leptospirose, thương hàn, sốt Q, bệnh amip, bệnh Samonella;
- Viêm gan do nhiễm độc thuốc, hóa chất;
- Viêm gan do rượu;
- Viêm gan do thiếu oxy: Thắt động mạch gan, hội chứng Budd Chiari, suy tuần hoàn gan (do suy tim);
- Viêm gan do chuyển hóa: Viêm gan ở người có thai, bệnh Wilson, hemochromatose.

Trong số các nguyên nhân đã nêu, những trường hợp viêm gan do virus, do sử dụng rượu và do độc tính của thuốc hoặc hóa chất (đặc biệt là tổn thương gan liên quan đến PAR) là những nguyên nhân xuất hiện với tần suất cao nhất [9].

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh

1.1.3.1 Cơ chế bệnh sinh của viêm gan do rượu:

Gan là nơi đảm nhiệm phần lớn quá trình chuyển hóa ethanol trong cơ thể; hơn 90% lượng rượu đưa vào sẽ được gan xử lý, phần nhỏ còn lại được đào thải qua phổi và thận [10]. Quá trình chuyển hóa này diễn ra chủ yếu qua hai bước:

Giai đoạn 1: Ethanol được oxy hóa thành acetaldehyd nhờ ba hệ thống enzym chính:

- ADH hoạt động trong bào tương với sự hỗ trợ của coenzym NAD;
- Hệ thống oxy hóa ethanol ở microsomes (MEOS);
- Các enzym catalase.

Giai đoạn 2: Acetaldehyd – chất trung gian có độc tính cao – sẽ nhanh chóng được chuyển hóa thành acetat thông qua enzym ALDH2 [10].

Ở những người tiêu thụ rượu với lượng lớn, khi nồng độ ethanol trong máu tăng cao, hệ thống MEOS sẽ được kích hoạt mạnh. Bộ enzym này nằm ở màng của lưới nội bào tương, trong đó thành phần nổi bật nhất là nhóm cytochrom P450. Nhóm enzym này không chỉ đóng vai trò chủ chốt trong chuyển hóa rượu mà còn tham gia xử lý nhiều chất nội sinh và ngoại sinh khác.

Trong số các isoenzym, CYP2E1 là loại liên quan mật thiết nhất đến quá trình oxy hóa ethanol thành acetaldehyd. Một điểm đặc biệt quan trọng là khi CYP2E1

hoạt động, nó tạo ra nhiều gốc oxy tự do (ROS). Những ROS này gây stress oxy hóa, từ đó làm tổn thương tế bào gan và góp phần hình thành các bệnh lý gan liên quan đến rượu [17].

Việc uống rượu với tần suất cao và số lượng lớn không chỉ kích hoạt CYP2E1 mà còn làm tăng hoạt động của hai enzym khác tham gia vào quá trình chuyển đổi acetaldehyd thành acetate: xanthin oxidase và aldehyd oxidase. Khi hai enzym này hoạt động mạnh, chúng tiếp tục tạo ra thêm nhiều gốc tự do có hại. Lượng ROS tăng lên này lại càng thúc đẩy tình trạng stress oxy hóa, từ đó làm gia tăng mức độ tổn thương gan do rượu. [17].

* Dù đã có khá nhiều nghiên cứu về tổn thương gan do thuốc, song cơ chế tác động cụ thể của phần lớn các dược chất vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn [18]. Một loại thuốc đơn lẻ thậm chí có thể gây hại cho gan thông qua nhiều con đường khác nhau. Nhìn chung, các kiểu tổn thương gan do thuốc thường được phân thành các nhóm cơ chế chính như sau:

1.1.3.2 Cơ chế bệnh sinh của tổn thương gan do phản ứng đặc trưng:

Ở cơ chế này, thuốc kích hoạt một phản ứng miễn dịch nhắm vào gan của từng cá thể nhạy cảm [19]. Một số đặc trưng thường gặp gồm: phản ứng không phụ thuộc vào liều dùng; có các dấu hiệu gợi ý quá mẫn như sốt, rét run, phát ban hoặc tăng bạch cầu ái toan; tồn tại một khoảng tiềm tàng từ khi bắt đầu dùng thuốc đến lúc xuất hiện tổn thương; và khi dùng lại thuốc, thời gian tiềm tàng này thường rút ngắn. Ngoài ra, đôi khi có thể phát hiện các tự kháng thể trong huyết thanh [19]. Những tự kháng thể này đã được ghi nhận ở bệnh nhân bị viêm gan liên quan đến halothan, acid tienilic, dihydralazin, một số thuốc chống co giật, papaverin và nitrofurantoin [20].

1.1.3.3 Cơ chế bệnh sinh của tổn thương gan do quá liều:

Một số thuốc có khả năng gây độc cho gan rõ rệt khi dùng liều cao, kéo dài hoặc kết hợp với các thuốc khác làm thay đổi quá trình chuyển hóa – giải độc của gan. Ví dụ điển hình là paracetamol, các thuốc điều trị lao... vốn đã được chứng minh gây tổn thương gan khi vượt quá ngưỡng an toàn [21].

- Các hình thức gây tổn thương tế bào gan: Ít nhất 6 hình thức gây tổn thương gan đã được nhận diện:

- Rối loạn cân bằng calci nội bào khiến các sợi actin trên bề mặt tế bào gan bị tách rời, làm màng tế bào mất ổn định và cuối cùng dẫn đến hoại tử tế bào.
- Sự đứt gãy của hệ thống actin có thể xảy ra gần các kênh mật (canaliculus) – nơi đảm nhận chức năng bài tiết mật. Khi cấu trúc này bị phá vỡ, tế bào gan mất khả năng hình thành vi nhung mao và ngừng hoạt động của các bơm vận chuyển như MRP3, làm cản trở quá trình đào thải bilirubin và các chất hữu cơ khác.
- Nhiều phản ứng chuyển hóa qua hệ cytochrom P450 tiêu thụ hem, tạo ra các sản phẩm có năng lượng cao có thể gắn cộng hóa trị với enzym, hình thành các phức hợp bất thường và làm mất chức năng của chúng.
- Các phức hợp thuốc–enzym này sau đó được vận chuyển lên bề mặt tế bào trong các túi nhỏ, tại đây chúng hoạt động như những “kháng nguyên lạ”, kích thích tế bào T nhận diện và tấn công, dẫn tới các đáp ứng miễn dịch đa dạng bao gồm hoạt hóa tế bào T và giải phóng cytokine.
- Một số thuốc có thể kích hoạt con đường apoptosis, thông qua receptor TNF- α hoặc Fas, làm tế bào gan bước vào quá trình chết theo chương trình.
- Một nhóm thuốc khác lại can thiệp vào hoạt động của ty thể, vừa ức chế quá trình β -oxy hóa (cản trở tổng hợp NAD và FAD, giảm sản xuất ATP), vừa làm gián đoạn chuỗi hô hấp. Hậu quả là acid béo không được chuyển hóa, tích tụ lactat và tạo nhiều ROS. Các gốc tự do này có thể làm tổn thương DNA ty thể. Kiểu hủy hoại này gặp ở nhiều tác nhân, bao gồm các thuốc ức chế sao chép ngược nucleosid (NRTI), cũng như valproic acid, tetracyclin và aspirin [22].

- Vai trò của các gốc tự do trong cơ chế bệnh sinh của tổn thương gan:

- Trong hầu hết các bệnh lý gan bất kể nguyên nhân, điểm chung thường gặp là sự hình thành quá mức các gốc tự do có tính độc trong cơ thể. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh chúng góp phần vào sự xuất hiện của bệnh lý tại nhiều cơ quan khác nhau [23].

- Gốc tự do là những nguyên tử, phân tử hoặc ion có electron độc thân ở lớp ngoài cùng. Số electron không cặp đôi có thể từ một đến nhiều. Chúng có thể tồn tại dưới dạng nguyên tử (như $\text{Cl}\cdot$, $\text{O}_2\cdot^-$), nhóm nguyên tử ($\text{CH}_3\cdot$, $\text{OH}\cdot$), hoặc thậm chí là phân tử hoàn chỉnh ($\text{NO}_2\cdot$, $\text{NO}\cdot$) [23].

- Phần lớn các dạng bệnh lý quan trọng đều có sự tham gia của các loại ROS, bao gồm gốc hydroxyl, superoxid anion, hydrogen peroxide, hypochlorite, singlet oxygen, nitric oxide và peroxynitrite [23].

- Các gốc tự do có thể sinh ra từ bên trong (nội sinh) hoặc từ nguồn bên ngoài cơ thể. Bình thường, giữa ROS và hệ thống chất chống oxy hóa luôn tồn tại trạng thái cân bằng. Khi cơ thể tiếp xúc với độc chất, bị stress, viêm hoặc nhiễm khuẩn..., lượng ROS tăng vọt làm phá vỡ cân bằng này, tạo ra tình trạng stress oxy hóa [23].

- Các gốc tự do có thể tấn công màng tế bào, nhân tế bào hoặc nhiều đại phân tử quan trọng như DNA, protein, lipid và carbohydrat. Những tác động này dẫn đến tổn thương cấu trúc tế bào, rối loạn nội môi và có thể gây chết tế bào [23].

1.1.3.4. Cơ chế bệnh sinh của viêm gan do virus

Cơ chế gây tổn thương gan của các virus viêm gan (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV) rất đa dạng, nhưng đặc điểm chung quan trọng nhất là tổn thương tế bào gan thường không do tác động trực tiếp của virus mà chủ yếu qua trung gian đáp ứng miễn dịch của cơ thể vật chủ [16].

- . Đáp ứng miễn dịch tế bào

- Tế bào Lympho T gây độc (CD8^+ CTL): Khi virus nhân lên, các mảnh peptide của virus được trình diện trên bề mặt tế bào gan cùng với phân tử HLA lớp I. Các tế bào CD8^+ nhận diện và tấn công tế bào gan nhiễm virus thông qua giải phóng Cytotoxin (Perforin, Granzyme) hoặc tương tác Fas - FasL để kích hoạt chuỗi tín hiệu gây chết tế bào theo chương trình (apoptosis) [57], [58].

- Vai trò của Cytokine: Các tế bào T và tế bào Kupffer giải phóng các cytokine tiền viêm như $\text{TNF-}\alpha$ và $\text{IFN-}\gamma$. Trong đó, $\text{IFN-}\gamma$ có vai trò kép: vừa ức chế sự nhân lên của virus, vừa làm tăng biểu hiện HLA lớp I, khiến tế bào gan dễ bị tế bào T nhận diện và tiêu diệt hơn [57].

- Cơ chế tổn thương tế bào gan trực tiếp

- Viêm gan C (HCV): Protein lõi (core protein) của HCV có khả năng gây stress oxy hóa tại ty thể, dẫn đến tích tụ các gốc tự do (ROS) và gây chết tế bào [59].

- Viêm gan D (HDV): HDV được ghi nhận có khả năng gây độc trực tiếp cho tế bào gan cao hơn so với nhiễm HBV đơn thuần khi ở giai đoạn nhân lên mạnh [60].

- Cơ chế gây viêm gan mạn tính và xơ hóa

- Sự kiệt quệ tế bào T (T-cell exhaustion): Trong viêm gan mạn, sự hiện diện kéo dài của kháng nguyên khiến tế bào T bị "kiệt sức", mất khả năng tiêu diệt hoàn toàn virus nhưng vẫn duy trì mức độ viêm nhẹ, gây hoại tử tế bào gan âm thầm [61].

- Kích hoạt tế bào hình sao (HSCs): Quá trình viêm mạn tính giải phóng các yếu tố tăng trưởng như TGF- β 1, kích hoạt tế bào hình sao chuyển dạng thành nguyên bào sợi cơ, tăng tổng hợp collagen và dẫn đến xơ hóa gan [62].

1.1.4. Xét nghiệm đánh giá tình trạng hoại tử tế bào gan

Khi tế bào gan bị hư hại, các enzym vốn tập trung nhiều trong gan sẽ thoát ra ngoài và đi vào máu. Vì vậy, việc đo nồng độ những enzym có nguồn gốc từ gan trong huyết thanh, kết hợp với quan sát mô bệnh học, là cách phổ biến để đánh giá mức độ tổn thương gan [24].

Trong thực hành lâm sàng, nhóm enzym thường được sử dụng để khảo sát tình trạng hoại tử tế bào gan là các transaminase. Đây là các enzym nội bào, và sự gia tăng hoạt độ của chúng trong máu là dấu hiệu sớm cũng như điển hình của tổn thương tế bào gan. Trong số đó, hai enzym được quan tâm nhiều nhất chính là AST và ALT.

- *AST (aspartat aminotransferase)*

Enzym này cư trú trong bào tương và ty thể của tế bào. AST hiện diện ở cơ tim và cơ vân nhiều hơn ở gan. Ngoài ra, AST còn có ở thận, não, tụy, phổi, bạch cầu và hồng cầu. Bình thường $AST < 40 \text{ UI/L}$ [24].

- *ALT (alanin aminotransferase)*

Là enzym chỉ cư trú ở bào tương, hiện diện chủ yếu ở bào tương của tế bào gan cho nên sự tăng ALT nhạy và đặc hiệu hơn AST trong các bệnh gan. Bình thường ALT < 40 UI/L [24].

Dựa vào mức tăng của AST và ALT trong huyết thanh, có thể ước đoán mức độ tổn thương của tế bào gan. Khi ALT tăng cao hơn AST, tổn thương chủ yếu diễn ra ở tế bào gan. Ngược lại, nếu AST tăng nổi bật, điều đó gợi ý tổn thương sâu hơn, liên quan đến ty thể trong tế bào gan.

Tỷ số De Ritis (AST/ALT) giúp phân biệt vị trí và mức độ tổn thương.

- AST/ALT > 1 thường gặp trong các bệnh gan mạn, chẳng hạn xơ gan.
- AST/ALT > 2 rất đặc trưng cho tổn thương gan do rượu, vì ALT thường thấp.
- AST/ALT > 4 có thể hướng đến viêm gan tối cấp trong bệnh Wilson.
- AST/ALT < 1 lại thường xuất hiện trong hoại tử tế bào gan cấp, ví dụ viêm gan virus cấp.[25].
- Viêm gan virus cấp: Trong giai đoạn viêm gan cấp do virus, cả AST và ALT đều tăng vọt, đôi khi vượt quá 1000 U/L. Tuy vậy, ALT thường tăng cao hơn AST. Hai enzym này có thể tăng trước cả khi xuất hiện vàng da và đạt đỉnh trong tuần đầu của giai đoạn vàng da (và có thể duy trì nếu bệnh chuyển sang mạn tính). Khi hoạt độ của AST và ALT tăng hơn 10 lần giới hạn bình thường, điều đó phản ánh tình trạng hoại tử mạnh của tế bào nhu mô gan. Nếu AST vượt quá 10 lần mức bình thường, điều này gần như chắc chắn gợi ý tổn thương cấp tính; mức tăng thấp hơn có thể gặp trong nhiều dạng tổn thương gan khác. AST và ALT thường đạt mức cao nhất trong 2 tuần đầu, sau đó giảm dần trong khoảng 7–8 tuần tiếp theo.
- Viêm gan do nhiễm độc: Ở nhóm này, AST và ALT đều tăng nhưng ALT tăng trội hơn, đôi khi có thể cao gấp 100 lần so với bình thường. Mức tăng cực mạnh gặp trong các trường hợp nhiễm độc rượu cấp kèm mê sảng, ngộ độc CCl₄, morphin hoặc các chất hóa học độc gan khác. Tỷ số AST/ALT > 1 thường xuất hiện, với AST tăng khoảng 7–8 lần giới hạn bình thường – đặc biệt quen thuộc trong bệnh gan do rượu.

- Viêm gan mạn và xơ gan: Trong giai đoạn mạn tính, AST tăng khoảng 2–5 lần, còn ALT tăng nhẹ hơn. Điểm đáng chú ý là AST thường cao hơn ALT, phản ánh tổn thương kéo dài và sự suy giảm chức năng tế bào gan. [24].

1.1.5. Xét nghiệm đánh giá chức năng bài tiết và khử độc của gan

1.1.5.1 Bilirubin toàn phần

Bilirubin là sản phẩm được tạo ra trong quá trình phân hủy hemoglobin và các enzym chứa hem. Khoảng 95% lượng bilirubin hình thành xuất phát từ sự thoái hóa của hồng cầu. Bilirubin tồn tại dưới hai dạng: gián tiếp (GT) và trực tiếp (TT). Dạng gián tiếp là bilirubin tự do, tan trong lipid và gắn với albumin trong huyết tương, vì vậy nó không thể lọc qua cầu thận. Khi được vận chuyển đến gan, bilirubin GT sẽ được liên hợp với acid glucuronic để chuyển thành bilirubin TT. Dạng TT này là bilirubin liên hợp, tan trong nước và được tế bào gan bài tiết chủ động vào các tiểu quản mật. [26].

1.1.5.2 GGT (Gamma Glutamyl Transferase - gamma GT)

GGT là một trong những enzym phản ứng sớm nhất khi gan hoặc đường mật gặp vấn đề. Xét nghiệm này rất nhạy trong việc phát hiện rối loạn chức năng bài tiết của gan, nhưng độ đặc hiệu không cao vì dễ bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau.

Trong các tình trạng như viêm gan, xơ gan do rượu, viêm gan do nhiễm trùng, viêm gan mạn, áp xe gan, kén sỏi lá gan, tăng lipid máu, xơ gan mật tiên phát, viêm đường mật xơ hóa, sỏi mật hay ung thư đường mật..., nồng độ GGT thường tăng cao.

Nguyên nhân phổ biến nhất của tăng GGT đơn độc bao gồm nghiện rượu mạn tính, tắc mật, sử dụng một số thuốc gây cảm ứng enzym gan (như acetaminophen, phenytoin), và cả gan nhiễm mỡ không do rượu [27].

1.1.6. Xét nghiệm đánh giá chức năng tổng hợp của gan

1.1.6.1 Albumin huyết thanh

Gan là cơ quan duy nhất trong cơ thể tổng hợp albumin. Albumin có vai trò duy trì áp lực keo trong lòng mạch và vận chuyển nhiều chất trong máu, đặc biệt là các loại thuốc. Giá trị bình thường của albumin dao động từ 35–55 g/L.

Do gan có khả năng dự trữ lớn và albumin có thời gian bán hủy dài (khoảng 3 tuần), nồng độ albumin trong máu chỉ giảm khi có bệnh gan mạn tính như xơ gan, hoặc khi tổn thương gan trở nên rất nghiêm trọng. Ở bệnh nhân xơ gan có cổ trướng, albumin còn giảm do bị thoát bớt vào dịch báng [28].

1.1.6.2 Globulin huyết thanh

Globulin được sản xuất từ nhiều cơ quan khác nhau trong cơ thể và bao gồm nhiều loại protein có chức năng vận chuyển các chất trong máu, cũng như các kháng thể tham gia vào miễn dịch dịch thể. Trong bệnh xơ gan, nồng độ globulin thường tăng.

Bên cạnh đó, kiểu tăng của từng loại globulin cũng gợi ý một số bệnh gan đặc hiệu: ví dụ IgG tăng trong viêm gan tự miễn, còn IgM thường tăng trong xơ gan ứ mật nguyên phát. [24].

1.1.6.3 Các yếu tố đông máu

Xơ gan dẫn tới sự rối loạn của các yếu tố đông - cầm máu:

- Rối loạn cầm máu:
 - Số lượng tiểu cầu giảm.
 - Chức năng tiểu cầu cũng suy giảm.
- Rối loạn đông máu:
 - Giảm các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K: gồm các yếu tố II, VII, IX, X, cùng với hai chất ức chế đông máu là protein C và protein S.
 - Giảm các yếu tố không phụ thuộc vitamin K: gan cũng tổng hợp các yếu tố đông máu khác như yếu tố V và yếu tố I (fibrinogen). Các yếu tố này có thể giảm rõ, nhưng ít khi giảm sâu trừ khi xảy ra đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC).
 - Giảm fibrinogen: không chỉ do giảm tổng hợp mà còn do bị tiêu thụ trong quá trình đông máu và tiêu fibrin thứ phát. Vì vậy, fibrinogen máu thường thấp, đôi khi dưới 1 g/L. Khi có xuất huyết tiêu hoá, lượng fibrinogen còn mất nhiều hơn. [29].

1.2. Tổng quan bệnh lý viêm gan theo Y học cổ truyền

1.2.1. Đại cương

Trong y học cổ truyền, bệnh viêm gan được mô tả trong phạm vi các chứng hoàng đản và hiệp thống. Trên lâm sàng, bệnh được chia thành hai thể: cấp tính và mạn tính.

– Thể cấp tính chủ yếu do thấp nhiệt, thuộc phạm vi chứng dương hoàng khi xuất hiện vàng da.

– Thể mạn tính liên quan đến suy giảm chức năng của can và tỳ, thuộc phạm vi âm hoàng khi tình trạng vàng da kéo dài. Viêm gan mạn tính thường phát triển sau các đợt viêm gan cấp (như viêm gan virus, viêm gan do nhiễm độc), hoặc sau các bệnh lý như sốt rét hay tình trạng suy dinh dưỡng kéo dài.

Trong y văn cổ, không có bệnh danh “xơ gan” như trong y học hiện đại. Tuy vậy, dựa vào các triệu chứng thường gặp như chán ăn, đau hạ sườn phải, gan to, lách to, vàng da, vàng mắt..., bệnh được xếp vào các chứng “hiệp thống”, “hoàng đản” và “tích tụ” [30].

1.2.1.1 Chứng hoàng đản

Trong Hoàng đế nội kinh — bộ sách kinh điển của Y học Trung Hoa ra đời khoảng thế kỷ VIII trước Công nguyên — chương “Bình nhân khí tượng luận” đã mô tả chứng bệnh với biểu hiện vàng da, vàng mắt, nước tiểu vàng... và gọi đó là hoàng đản. Tác phẩm cũng đề cập đến các nguyên nhân gây bệnh từ yếu tố môi trường như thử, thấp, nhiệt... kết hợp với sự suy yếu chức năng các tạng phủ mà gây ra bệnh.

Đến thời Hán (thế kỷ II – III sau Công nguyên), bộ Kim quỹ yếu lược đã chia chứng hoàng đản thành 5 loại: Hoàng đản, Cốc đản, Tửu đản, Nữ lao đản và Hắc đản, đồng thời trình bày các phương pháp điều trị như thanh nhiệt trừ thấp, thẩm thấp lợi niệu, thoái hoàng... cùng những bài thuốc cổ phương nổi tiếng như Nhân trần cao thang, Nhân trần ngũ linh tán. Những phương thuốc này vẫn còn được sử dụng hiệu quả trong lâm sàng YHCT đến nay.

Ở Việt Nam, vào thế kỷ XIV, danh y Tuệ Tĩnh cũng phân chứng hoàng đản thành 5 loại (thay Hắc đản bằng Hoàng đản), và đưa ra các vị thuốc điều trị như chi tử, ý dĩ, hoàng cầm... trong bộ sách Nam dược thần hiệu của ông.

1.2.1.2 Chứng hiệp thống:

Đau tức, nặng vùng hạ sườn phải là một triệu chứng cơ năng thường gặp trong các bệnh lý gan mật như viêm gan mạn tính hay xơ gan. Trong Y học cổ truyền, triệu chứng này thuộc chứng hiệp thống. Theo nghĩa Hán Việt, “hiệp” là vùng mạng sườn, còn “thống” là đau; vì vậy hiệp thống được hiểu là đau vùng mạng sườn. Trong sách Linh khu ở thiên “Ngũ tà” có ghi: “Tà ở can thì mạng sườn đau”, do vùng mạng sườn là nơi kinh Can đi qua, khi can bị tà khí xâm phạm thì gây đau tức ở vị trí này.

1.2.1.3 Chứng tích tụ:

Trong Y học hiện đại, một trong những triệu chứng lâm sàng thường gặp của xơ gan là gan và lách to. Trong Y học cổ truyền, biểu hiện này được xếp vào phạm vi chứng “Tích tụ”. Nội kinh có viết: “Tà khí lưu đọng, tích tụ hình thành”, cho thấy từ rất sớm, các thầy thuốc đã nhận ra rằng sự xuất hiện của tích tụ liên quan đến tà khí u trệ, khí huyết không thông. Sách Nạn kinh cũng nêu sự phân biệt giữa “tích” và “tụ”: tích là do ngũ tạng sinh ra, tụ là do lục phủ sinh thành; tích mang tính âm, còn tụ thiên về dương. Đến Kim quỹ yếu lược, học thuyết về nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh và phương pháp điều trị chứng tích tụ được trình bày đầy đủ và có hệ thống hơn.

1.2.2. Các thể lâm sàng

1.2.2.1 Thể khí trệ

Triệu chứng lâm sàng : Đau tức nặng ở vùng hạ sườn phải, mỗi khi tinh thần bị kích động tức giận thì đau tăng. Ăn uống kém, miệng đắng, người mệt mỏi, khi gắng sức thì nước tiểu vàng, chất lưỡi bình thường, rêu lưỡi trắng mỏng, mạch huyền.

Pháp điều trị : Sơ can lý khí, kiện tỳ

Bài thuốc: Sài hồ sơ can thang gia vị

Gia giảm: Đau tức mạng sườn nhiều thêm Thanh bì, Bạch giới tử. Khí uất hóa hỏa gây cảm giác nóng rát, mạch huyền sắc gia Đan bì, Chi tử. Buồn nôn gia thêm Bán hạ, Sinh khương [30].

1.2.2.2 *Thể huyết ứ*

Triệu chứng lâm sàng: Đau như kim châm ở vùng hạ sườn phải, đau thường cố định, không di chuyển, về đêm đau tăng lên, đôi khi sờ thấy một khối rắn ở hạ sườn phải, chất lưỡi tím sẫm, mạch trầm sáp.

Pháp điều trị: Hoạt huyết khứ ứ

Bài thuốc: Huyết phủ trục ứ thang

Gia giảm: Xuất huyết gia thêm Tam thất. Huyết ứ nặng gây gan to lách to đau nhiều nhưng thể trạng bệnh nhân còn tốt gia thêm: Tam lăng, Nga truật, Xuyên sơn giáp [30].

1.2.2.3 *Thể can đởm thấp nhiệt*

Triệu chứng lâm sàng: Đau tức ở vùng hạ sườn phải, miệng đắng, ngực có cảm giác đầy tức, ăn kém, không muốn ăn, đôi khi có cảm giác buồn nôn, nôn, củng mạc mắt vàng, da vàng, có thể kèm theo sốt, đại tiện táo, nước tiểu vàng, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng nhớt, mạch huyền sắc.

Pháp điều trị: Thanh nhiệt lợi thấp thoái hoàng

Bài thuốc: Nhân trần ngũ linh tán gia giảm

Gia giảm: Nếu đại tiện táo, bụng chướng đầy gia Đại hoàng, Mang tiêu. Sốt cao gia Hoàng bá Chi tử [30].

1.2.2.4 *Thể âm hư nội nhiệt*

Triệu chứng lâm sàng: Đau tức vùng hạ sườn phải, miệng đắng, khô, họng khô, đại tiện táo, nước tiểu vàng, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi hơi vàng, mạch huyền tế.

Pháp điều trị: Tư âm dưỡng can

Bài thuốc: Nhất quán tiễn gia giảm

Gia giảm: Nội nhiệt mạnh gây miệng khô đắng, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng nhòn gia Nữ trinh tử, Phục linh [30].

1.3. Tổng quan nghiên cứu trên thế giới và trong nước

1.3.1. Trên thế giới

Năm 2021, Yongpeng Wang và cộng sự nghiên cứu tác dụng bảo vệ của chiết xuất bằng nước nóng và ethanol của trà Que Zui (QTW và QTE) trong tổn thương gan do acetaminophen gây ra ở chuột thông qua ức chế stress oxy hóa, chống viêm. Kết quả cho thấy QTW và QTE làm giảm đáng kể nồng độ AST, ALT, TNF- α , IL-6 và IL-1 β trong huyết thanh [31].

Năm 2022, Jing Zhao và cộng sự nghiên cứu tác dụng của tinh dầu Ngũ vị tử bắc (SCEO) trong việc giảm tổn thương gan do acetaminophen gây ra trên chuột. Kết quả cho thấy SCEO 2 g/kg làm giảm nồng độ AST (79,4%), ALT (84,6%), TNF- α (57,3%) và IL-6 (53,0%) trong huyết thanh. Ngoài ra, SCEO (2 g/kg) ức chế đáng kể cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) (15,4%), giảm sự thiếu hụt GSH (43,6%) và SOD (16,8%) và sự tích tụ MDA (22,6%) trong gan, giúp ức chế stress oxy hóa [32].

Năm 2023, Shanshan Qi và cộng sự nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan của chiết xuất quả *Sophora viciifolia* (1 loài Khổ sâm cho rể - cây dã hòe/bụi chùa - SVE) chống lại tổn thương gan do acetaminophen gây ra ở chuột. Kết quả cho thấy SVE làm giảm mức ALT và AST, thúc đẩy hoạt động của SOD, CAT, GSH-Px và GSH, và cải thiện các tổn thương gan bệnh lý [33].

Năm 2024, Kexin Xiao và cộng sự nghiên cứu tác dụng bảo vệ và cơ chế của cốm Sangyu (SY) đối với tổn thương gan do acetaminophen gây ra ở chuột. Kết quả cho thấy SY có tác dụng bảo vệ gan đáng kể ở chuột, cải thiện hiệu quả tổn thương gan do thuốc gây ra đồng thời phục hồi tình trạng loạn khuẩn đường ruột [34].

1.3.2. Tại Việt Nam

Năm 2021, Hoàng Thái Hoa Cương nghiên cứu độc tính và tác dụng chống viêm gan, xơ gan của quả Dứa dại (*Pandanus odoratissimus* L.f.) trên thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu cho thấy cao chiết toàn phần từ quả Dứa dại (CTP) không gây độc tính cấp và độc tính bán trường diễn trên chuột. CTP với 2 liều tương đương 7,2 g dược liệu/kg/ngày và 14,4 g dược liệu/kg/ngày đều có tác dụng lợi mật, đồng thời

có tác dụng bảo vệ gan, tăng phục hồi tổn thương gan trên chuột nhắt trắng khi gây độc bằng PAR 400 mg/kg [35].

Năm 2022, Vũ Văn Sự và cộng sự nghiên cứu tác dụng điều trị gan nhiễm mỡ bằng dây mật gấu trên động vật thực nghiệm. Kết quả: dây mật gấu liều 1,2g/kg/ngày và 2,4g/kg/ngày uống trong 4 tuần có tác dụng cải thiện nhiễm mỡ gan trên mô hình chuột cống trắng nhiễm mỡ gan, cụ thể: Làm giảm cân nặng chuột và cân nặng tương đối của gan; Làm giảm cholesterol toàn phần, triglycerite trong máu và trong gan; Làm giảm các enzym ALT và AST trong huyết thanh [36].

Năm 2023, Đàm Đình Tranh và cộng sự nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, phục hồi tổn thương gan và chống oxy hoá của viên nang cứng Silymax Complex trên thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu cho thấy Silymax Complex cả 2 liều đều thể hiện tác dụng bảo vệ và phục hồi tổn thương gan trên mô hình gây viêm gan cấp bằng paracetamol [37].

Năm 2023, Bùi Hoàng Anh và cộng sự nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa của viên nén BogaTN trên thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nén BogaTN cả 2 liều đều có tác dụng bảo vệ gan cấp tính trên mô hình gây độc gan bằng paracetamol thông qua làm giảm hoạt độ AST, ALT, GGT so với lô mô hình, làm tăng nồng độ albumin, xu hướng giảm bilirubin toàn phần và có tác dụng cải thiện tổn thương giải phẫu bệnh gan chuột so với lô mô hình [38].

Năm 2024, Lê Hồng Phú và cộng sự nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan của viên nang Gydenphy trên mô hình gây tổn thương gan cấp bằng paracetamol ở chuột nhắt trắng. Kết quả nghiên cứu cho thấy Gydenphy cả 2 liều 576 mg/kg/ngày và 1152 mg/kg/ngày đều thể hiện tác dụng bảo vệ gan trên mô hình chuột nhắt trắng gây viêm gan cấp bằng paracetamol [39].

1.4. Tổng quan về sản phẩm nghiên cứu.

1.4.1. Nguồn gốc.

Viên nén MED001 là sản phẩm Y học cổ truyền được sản xuất bởi Công ty cổ phần dược phẩm Trung ương MEDIPLANTEX, với sự kết hợp của các vị thuốc: Cao mật lợn khô, tỏi khô, cao khô Actiso, Than hoạt tính.

Bảng 1.1. Thành phần viên nén MED001

Thành phần		Hàm lượng
1	Cao mật lợn khô (<i>Extractum Fel suillum</i>) (Tương đương 500 mg mật lợn tươi)	50,0 mg
2	Tỏi khô (<i>Bulbus allii sativi</i>) (Bột)	50,0 mg
3	Cao khô Actisô (<i>Extractum Cynarae cicuss</i>) (Tương đương 1000 mg Actisô)	100,0 mg
4	Than hoạt tính	25,0 mg
Tá dược: Microcrystalline Cellulose (PH 101), Lactose monohydrate, Glycerin, Kollidon CL-F, PVP K30, Tween 80, Magnesi stearate, PVA, PEG 6000, Titan dioxyd, Talc, Màu Brown HT vừa đủ 01 viên.		Vừa đủ 01 viên

1.4.2. Phân tích tác dụng các vị thuốc theo Y học cổ truyền.

- Mật lợn (Trư đờm) có vị đắng, mùi tanh, tính lạnh, không độc, có tác dụng giảm đau, tiêu viêm, kích thích tiêu hóa, bài tiết mật, sát khuẩn, thông đại tiện, chữa đau bụng, đau dạ dày, ho, ho gà, hen suyễn, viêm đại tràng, vàng da, sỏi mật [14], [40].

- Tỏi có vị cay, tính ôn, hơi độc, vào kinh can và vị. Tác dụng thanh nhiệt giải độc, sát trùng, chữa băng đới, trùng tích, huyết ứ, tấy uế, thông khiếu, tiêu nhọt, hạch ở phổi, tiêu đờm, đầy chướng, đại tiểu tiện khó khăn, tả lỵ... [14]

- Actiso có vị khô, tính lương. Vào các kinh can, đờm. Công năng: Lợi mật, chỉ thống. Chủ trị: Tiêu hóa kém, viêm gan, viêm túi mật, sỏi mật [15].

- Các vị thuốc trên gộp lại tạo thành sản phẩm có tác dụng phòng và điều trị hỗ trợ các bệnh viêm gan mạn tính, viêm ống mật hoặc túi mật, táo bón mạn tính, vàng da, nổi mề đay, mề mẩn.

1.4.3. Phân tích tác dụng các vị thuốc theo Y học hiện đại.**1.4.3.1. Cao Mật lợn (Fel Suillus)**

- Thành phần hóa học: Chứa các acid mật quan trọng như acid cholic, acid deoxycholic, cùng với sắc tố mật (bilirubin) và các muối mật.

- Cơ chế tác dụng:

Có tác dụng có tác dụng kích thích nhu động ruột, hấp thu ở vùng tá tràng, nó kích thích rất mạnh sự bài tiết mật, vừa có tác dụng thông mật (chola- gogue) vừa có tác dụng kích thích tiết mật (choleretique). Do sự bài tiết mật này, nó giúp và cùng với dịch tụy tiêu hóa chất béo [14], [40].

1.4.3.2. Tỏi (*Allium sativum* L.)

- Thành phần hóa học: Hợp chất lưu huỳnh hữu cơ là thành phần chính, trong đó quan trọng nhất là Alliin. Dưới tác động của enzyme alliinase (khi giã nát), Alliin chuyển thành Allicin.

- Cơ chế tác dụng:

Kháng khuẩn, kháng virus như Shigella, E.coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus mutans, Salmonella enterica, Klebsiella aerogenes, Mycobacteria... virus cúm B, virus Rhinovirus ở người loại 2, virus cytomegalovirus ở người (HCMV), virus Parainfluenza loại 3, herpes simplex loại 1 và 2

Diệt nấm phổ rộng đối với nhiều loại nấm như Candida, Torulopsis, Trichophyton, Cryptococcus...

Tác dụng chống viêm: ức chế sự di cư của bạch cầu hạt trung tính vào biểu mô.

Tác dụng chống oxy hóa: tăng tổng hợp chất chống oxy hóa nội sinh hoặc giảm sản xuất các chất oxy hóa như các gốc tự do oxy (ROS). Bảo vệ chống lại nhiễm độc gan do gentamycin- cũng như Acetaminophen gây ra bằng cách cải thiện tình trạng chống oxy hóa và điều chỉnh stress oxy hóa. Hơn nữa, chiết xuất tỏi được phát hiện là làm tăng hoạt động của một số enzym chống oxy hóa (ví dụ: superoxide dismutase) và giảm Glutathione Peroxidase trong mô gan của chuột [14].

1.4.3.3. Actisô (*Cynara scolymus* L.)

- Thành phần hóa học: Chứa các hợp chất polyphenol (Cynarin, acid chlorogenic), flavonoid (luteolin, rutin) và chất đắng (cynaropicrin).

- Cơ chế tác dụng:

Tác dụng lợi mật: chủ yếu là do hoạt chất cynarin và acid-alcool;

Giảm cholesterol - huyết, bảo vệ gan, lợi niệu [15].

1.4.3.4. Than hoạt tính (*Carbo activatus*)

- Thành phần hóa học: Là carbon được xử lý để có những lỗ rỗng bé, thể tích nhỏ nhằm tăng diện tích bề mặt cho hấp phụ hoặc phản ứng hóa học.

- Cơ chế tác dụng:

Than hoạt tính thường được sử dụng trong các trường hợp ngộ độc cấp (do thuốc, đường ăn uống...). Liên quan đến tác dụng bảo vệ gan, than hoạt tính được chứng minh giúp cải thiện tổn thương gan hơn đáng kể khi sử dụng sau 4 đến 16 giờ uống thuốc và điều trị đồng thời bằng acetylcysteine [41].

1.5. Tổng quan về các phương pháp nghiên cứu độc tính

1.5.1. Các phương pháp thử nghiệm độc tính cấp

1.5.1.1. Mục tiêu:

Thử độc tính cấp nhằm cung cấp thông tin cho việc xếp loại mức độ độc của thuốc; điều trị ngộ độc cấp; thiết lập mức liều cho những thử nghiệm độc tính tiếp theo. Do vậy, các phép thử độc tính cấp cần xác định [42]:

- Liều an toàn;
- Liều dung nạp tối đa;
- Liều gây ra độc tính có thể quan sát được;
- Liều thấp nhất có thể gây chết động vật thí nghiệm (nếu có);
- Liều LD50 gần đúng (nếu có thể xác định được);
- Những triệu chứng ngộ độc điển hình có thể quan sát được trên động vật và khả năng hồi phục (nếu có).

1.5.1.2. Mô hình thử

1.5.1.2.1 Nguyên tắc lựa chọn:

Việc lựa chọn mô hình thử phụ thuộc vào mục tiêu nghiên cứu, loại mẫu thử và các thông tin đã có từ trước. Trong thực nghiệm, động vật gặm nhấm như chuột nhắt hoặc chuột cống thường được sử dụng; ngoài ra có thể lựa chọn các loài không

gặm nhấm như chó hoặc khỉ khi cần thiết. Số nhóm thí nghiệm và số lượng động vật trong mỗi nhóm được quyết định dựa trên yêu cầu của mô hình áp dụng.

Thử nghiệm sơ bộ thường được tiến hành trong hầu hết các mô hình nhằm cung cấp dữ liệu định hướng cho việc thiết kế và bố trí thử nghiệm chính thức. Khi các dữ liệu cho thấy mẫu thử hoặc chất liên quan có độc tính thấp hoặc không đáng kể, có thể chỉ cần thử nghiệm trên một loài gặm nhấm. Ngược lại, đối với các chế phẩm có độc tính cao hoặc yêu cầu nghiêm ngặt về mặt khoa học, cần thiết tiến hành thử nghiệm trên hai loài động vật (một gặm nhấm và một không gặm nhấm).

Khuyến cáo: nhằm giảm số lượng động vật bị sử dụng, ưu tiên lựa chọn các mô hình thí nghiệm cần ít động vật nhất nhưng vẫn đảm bảo giá trị khoa học. [22].

1.5.1.2.2 Các mô hình thử

- Mô hình liều cố định:

Mô hình thử liều cố định được các nước thuộc OECD chấp nhận và ban hành chính thức vào năm 2001 (OECD 420). Thử nghiệm sử dụng các mức liều được chuẩn hóa gồm 5, 50, 300, 2000 và 5000 mg/kg hoặc 1,0 kg/ĐVTN (tùy cách tính liều).

Liều đầu tiên được lựa chọn để thử trên một nhóm gồm 5 động vật thí nghiệm. Quá trình thử nghiệm được tiến hành từng bước, dựa trên sự xuất hiện hoặc không xuất hiện tử vong, các dấu hiệu ngộ độc và khả năng hồi phục của động vật. Từ đó xác định được mức độ độc tính và ước lượng giá trị LD_{50} gần đúng khi có thể.

- Mô hình Tăng- Giảm:

Mô hình thử Tăng – Giảm được OECD công bố chính thức năm 2001 (OECD 425). Thử nghiệm được tiến hành bằng cách sử dụng các mức liều được xác định dựa trên hệ số bước nhảy liều. Mỗi lần chỉ thử trên một động vật thí nghiệm, sau đó điều chỉnh liều tăng hoặc giảm tùy theo đáp ứng (sống hoặc chết) rồi tiếp tục cho đến khi đạt tiêu chí dừng theo quy định. Kết quả được đánh giá dựa trên các dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc quan sát được, đồng thời tính giá trị LD_{50} gần đúng (nếu xác định được) theo hướng dẫn riêng của phương pháp. Phương pháp này phù hợp cho các chất gây tử vong nhanh trong vòng 1–2 ngày, nhưng không thích hợp đối với các chất gây tử vong chậm trong 5 ngày hoặc lâu hơn. Ngoài ra, mô hình

cũng có thể được ứng dụng khi cần thử trên loài động vật không thuộc nhóm gặm nhấm.

- Mô hình theo Litchfield – wilcoxon:

Phương pháp Litchfield – Wilcoxon được giới thiệu năm 1949 sau khi các tác giả rà soát và cải tiến những hạn chế của các mô hình xác định độc tính trước đó. Kết quả thí nghiệm được biểu diễn trên đồ thị log–probit và tính toán bằng phương pháp toán đồ có hiệu chỉnh, nhờ vậy độ chính xác cao hơn đáng kể. Trước đây, mô hình này thường được sử dụng để xác định LD₅₀ của các chất có độc tính mạnh.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn phương pháp Litchfield – Wilcoxon vì đây là mô hình cho độ chính xác cao nhất.

1.5.2. Các phương pháp thử nghiệm độc tính bán trường diễn

1.5.2.1. Mục tiêu và ý nghĩa

- Điều kiện tiến hành: Thử độc tính dài ngày chỉ được tiến hành khi đã có dữ liệu về độc tính cấp tính trên động vật và khi mẫu thử dự kiến sẽ sử dụng hoặc tiếp xúc trong thời gian dài ở người.

- Mục đích: của thử nghiệm này là đánh giá khả năng chịu đựng của động vật thí nghiệm khi sử dụng mẫu thử nhiều lần.

1.5.2.1.1 Các tiêu chí đánh giá cụ thể.

Thông tin cần thu thập bao gồm:

- Xác định mức liều : Mức liều không gây độc

Mức liều gây thay đổi đáng kể về chức năng cơ quan.

- Theo dõi tình trạng chung: Ghi nhận các dấu hiệu sinh lý có thể quan sát được ở động vật thí nghiệm.

-Đánh giá khả năng phục hồi: Ghi nhận các biểu hiện độc tính xuất hiện trong quá trình sử dụng dài ngày và khả năng phục hồi của động vật nếu có [42].

1.5.2.1.2. Các thông số kỹ thuật hỗ trợ cho đánh giá

- Thời gian thử: Xác định dựa trên thời gian dự kiến dùng trên người hoặc theo quy định của ICH(thường là 14, 28 hoặc 90 ngày).

- Liều dùng: Phải có ý nghĩa trong việc đánh giá an toàn, được tính toán từ dữ liệu độc tính cấp tính.

1.5.2.2. *Lựa chọn mô hình thử:*

Dựa trên các đặc tính của mẫu thử và kết quả thử độc tính cấp tính, tiến hành thiết kế mô hình thí nghiệm và xác định các mức liều phù hợp.

Nếu mẫu thử cho thấy độc tính thấp hoặc không có độc tính rõ rệt, thử nghiệm có thể chỉ thực hiện trên một loài động vật gặm nhấm.

Nếu mẫu thử có độc tính cấp tính cao, với liều gây độc gần bằng liều điều trị hoặc liều có tác dụng dược lý, cần tiến hành thử nghiệm trên hai loài động vật, bao gồm một loài gặm nhấm và một loài không gặm nhấm [42].

1.5.2.3 *Thời gian thử:*

Thời gian thử nghiệm trên động vật được xác định dựa vào khoảng thời gian dự kiến sử dụng thuốc trên người hoặc theo các khoảng thời gian cụ thể. Thời gian này còn phụ thuộc vào mục tiêu của thử nghiệm, cụ thể là giai đoạn lâm sàng mà thử nghiệm cần cung cấp thông tin. Khi thử nghiệm nhằm phục vụ giai đoạn 1 hoặc 2 lâm sàng, thời gian có thể ngắn hơn, thường từ 14–28 ngày; còn khi phục vụ giai đoạn 3, thời gian thử nghiệm cần kéo dài hơn, khoảng 28–90 ngày.

Theo hướng dẫn của Hội nghị quốc tế về hài hòa các thủ tục đăng ký dược phẩm cho người (ICH), thời gian thử độc tính có thể được thiết lập theo hai cách:

- + Dựa trên 3–4 lần thời gian dự kiến sử dụng trên người.
- + Theo các khoảng thời gian xác định trước: 14, 28 hoặc 90 ngày, tùy theo yêu cầu của mẫu thử và điều kiện thực nghiệm [42].

Mức độ độc tính được đánh giá dựa trên kết quả quan sát và báo cáo tương ứng với từng khoảng thời gian đã thử.

1.5.2.4. *Liều dùng:*

Thuốc được sử dụng chủ yếu qua đường uống, bằng các dụng cụ chuyên dụng.

Mức liều thử cần được xác định sao cho có ý nghĩa trong việc đánh giá an toàn hoặc mức độ độc của mẫu thử khi dùng kéo dài trên động vật. Thông thường, mức liều được tính dựa trên dữ liệu từ thử độc tính cấp tính và được quy đổi tương đương giữa các loài nếu thử trên nhiều loài khác nhau (xem phụ lục 1). Trong các

nghiên cứu đầy đủ, thử nghiệm thường thiết kế với ba mức liều, tương ứng ba nhóm thử:

- + Liều thấp: đủ để mẫu thử phát huy tác dụng dược lý hoặc điều trị, tương đương với liều dự kiến dùng cho người.
- + Liều trung bình: mức liều không gây độc rõ rệt hoặc ảnh hưởng không đáng kể.
- + Liều cao: mức liều có thể quan sát được biểu hiện ngộ độc trên các cơ quan hoặc đạt đến giới hạn thể tích mà động vật có thể sử dụng.

Thử nghiệm nên tiến hành song song với một nhóm chứng, trong cùng điều kiện và số lượng động vật tương đương nhóm thử. Hiện nay, nhiều nghiên cứu có thể chấp nhận thiết kế gồm một nhóm chứng và hai nhóm thử (liều thấp và liều cao).

Thuốc được cho động vật sử dụng hàng ngày, 7 ngày/tuần, trừ khi có chỉ định về liều đặc biệt. Số lượng động vật trên mỗi nhóm phụ thuộc vào loài: 8–10 con cho động vật gặm nhấm, 2–4 con cho loài không gặm nhấm. Thử nghiệm trên động vật không gặm nhấm thường tốn kém, đặc biệt là linh trưởng, do đó cần được Hội đồng khoa học hoặc cơ quan quản lý phê duyệt khi cần thiết [42].

1.6. Tổng quan về các mô hình nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa, lợi mật trên thực nghiệm

1.6.1 Tổng quan về các mô hình nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa trên thực nghiệm

Để đánh giá khả năng bảo vệ và phục hồi tổn thương gan của các chế phẩm nghiên cứu, trước hết cần xây dựng được mô hình tổn thương gan thực nghiệm có cơ chế rõ ràng, gần với sinh lý bệnh thực tế và có tính ứng dụng cao. Về mặt nguyên nhân, viêm gan ở người thường xuất phát từ ba nhóm chính: nhiễm virus, tác dụng phụ của thuốc và nhiễm độc từ rượu, bia hoặc các hóa chất. Do đó, các mô hình thực nghiệm cũng thường được thiết kế dựa trên ba nhóm nguyên nhân này.

Mô hình gây viêm gan do virus trên động vật thường sử dụng các chủng virus đặc hiệu, điển hình là virus viêm gan B, với vật chủ là tinh tinh hoặc vượn. Tuy nhiên, tại Việt Nam hiện chưa có nghiên cứu nào triển khai thành công mô hình

này. Hiện tại, mô hình tổn thương gan gây ra bằng các hóa chất phổ biến vẫn được áp dụng nhiều nhất vì dễ thực hiện, chi phí thấp và cơ chế khá rõ ràng. Những tác nhân thường được dùng gồm paracetamol, CCl₄, D-galactosamin, ethanol....

1.6.1.1 Gây mô hình tổn thương gan bằng CCl₄

CCl₄ là một dung môi hữu cơ vốn không độc tính. Tuy nhiên, khi đi vào cơ thể, CCl₄ được chuyển hóa bởi hệ enzym cytochrom P450, đặc biệt là isoenzym CYP2E1, tạo ra các gốc tự do có hoạt tính cao, không ổn định và tồn tại trong thời gian rất ngắn. Những gốc tự do này dễ phản ứng với các acid béo chưa no trong màng tế bào, gây ra quá trình peroxy hóa lipid. Hệ quả là màng tế bào bị phá hủy, protein biến tính và tổn thương tế bào gan diễn ra nghiêm trọng ở mức dưới tế bào. Mức độ tổn thương này được phản ánh thông qua hoạt độ các enzym AST và ALT, do đó định lượng AST và ALT được xem là chỉ số quan trọng để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan [43].

1.6.1.2 Gây mô hình tổn thương gan bằng paracetamol (acetaminophen)

Sau khi được hấp thu vào cơ thể, paracetamol được chuyển hóa theo nhiều con đường khác nhau. Khoảng 90% lượng thuốc được đào thải nhờ các phản ứng liên hợp glucuronid và sulfat, tạo thành các chất chuyển hóa không còn hoạt tính. Chỉ một phần nhỏ, khoảng 5 – 15%, được chuyển hóa qua hệ cytochrom P450 để tạo thành NAPQI – chất trung gian có độc tính với tế bào gan. Ba isoenzym CYP tham gia vào quá trình này là CYP2E1, CYP1A2 và CYP3A4, trong đó CYP2E1 đóng vai trò chủ đạo. Vì vậy, những yếu tố tác động đến CYP2E1 đều có thể làm thay đổi lượng NAPQI được tạo ra [44].

NAPQI là chất có độc tính cao, có khả năng gắn với protein của tế bào gan, gây phản ứng viêm và dẫn đến hoại tử tế bào. Ở liều điều trị, lượng NAPQI nhỏ hình thành sẽ được trung hòa nhờ glutathion (GSH) trong gan, tạo thành hợp chất không độc và thải trừ. Tuy nhiên, khi tốc độ sinh NAPQI vượt quá khả năng khử độc của GSH, phần NAPQI dư thừa sẽ gây rối loạn dòng calci tại ty thể và tạo ra các gốc oxy hóa tự do, gốc hydroxyl, nitrit và nitrat. Sự xuất hiện các gốc này kích hoạt tế bào Kupffer, làm tăng giải phóng các cytokine và chất gây độc tế bào, thúc đẩy apoptosis và phá hủy tế bào gan [44].

Paracetamol được chuyển hóa chủ yếu tại gan. Hai con đường chính là liên hợp glucuronic và sulfat; trong đó, con đường sulfat dễ bị bão hòa khi dùng liều cao hơn liều thông thường. Khoảng 2% paracetamol được thải trừ qua thận dưới dạng còn hoạt tính, và 5 – 10% được chuyển hóa bởi hệ enzym CYP (đặc biệt là CYP2E1 và CYP1A2) tạo thành NAPQI – gốc tự do liên quan đến quá trình peroxy hóa lipid. Ở liều thông thường, NAPQI được xử lý nhanh chóng bằng cách liên kết với các nhóm sulfhydryl của GSH, sau đó đào thải dưới dạng liên hợp cystein và acid mercapturic. Nhưng khi dùng liều lớn, lượng NAPQI tạo thành tăng mạnh làm cạn kiệt GSH trong gan đến 80 – 90% [44]. Khi không còn đủ GSH để trung hòa, NAPQI sẽ kết hợp với protein của tế bào gan, gây hoại tử và thúc đẩy quá trình peroxy hóa lipid. Quá trình oxy hóa này tạo ra MDA và pentan, là các sản phẩm cuối cùng của peroxy hóa lipid màng tế bào. Việc tích lũy MDA và pentan gây tổn thương màng tế bào gan, làm rò rỉ enzym và khiến AST, ALT tăng cao trong máu [44].

Trong mô hình gây tổn thương gan bằng paracetamol, hệ thống chống oxy hóa thiol của cơ thể đóng vai trò quan trọng. Khi nguồn glutathion bị suy giảm, NAPQI không được trung hòa sẽ thúc đẩy các phản ứng oxy hóa và làm gan bị tổn thương; ngược lại, nếu lượng GSH đầy đủ, NAPQI sẽ được vô hiệu hóa và tổn thương gan ít xảy ra. Những thuốc có khả năng chống oxy hóa (dọn gốc tự do) có thể làm giảm nồng độ MDA, qua đó thể hiện tác dụng bảo vệ tế bào gan. Vì vậy, MDA được sử dụng như một chỉ dấu đánh giá hiệu quả bảo vệ gan của thuốc thử [44].

1.6.1.3 Gây mô hình tổn thương gan bằng D - Galactosamin

D-Galactosamin được ghi nhận lần đầu vào năm 1968 như một tác nhân gây độc tế bào gan trên chuột cống trắng. Từ đó, chất này tiếp tục được ứng dụng để tạo mô hình tổn thương gan trên nhiều loài động vật khác như thỏ, chó và chuột nhắt. Liều gây độc phụ thuộc đáng kể vào từng loài; chẳng hạn, ở chuột cống liều hiệu quả thường nằm trong khoảng 100–400 mg/kg, trong khi ở chuột nhắt có thể cần tới khoảng 1 g/kg [45].

Cơ chế gây tổn thương gan của D-Galactosamin liên quan đến việc làm tăng nồng độ TNF- α trong máu. TNF- α là cytokine kích hoạt quá trình chết tế bào theo chương trình thông qua hệ thống caspase. Đặc biệt, tế bào gan lại rất nhạy với phản ứng viêm do quá trình apoptosis gây ra, khiến mức độ tổn thương càng dễ xuất hiện và tiến triển [45].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng mô hình gây độc gan bằng Paracetamol, là mô hình kinh điển, dễ thực hiện, đã được sử dụng nhiều trên thế giới và Việt Nam.

1.6.2 Tổng quan về các mô hình nghiên cứu lợi mật trên thực nghiệm

Để nghiên cứu tác dụng lợi mật nói chung, các nhà nghiên cứu thường dùng loại động vật có túi mật như chuột lang, chó hoặc thỏ. Gây mê con vật, mổ bụng, rồi luồn một ống thông vào ống mật chủ. Xác định lưu lượng mật chảy ra khi chưa dùng thuốc và sau khi dùng thuốc. Nếu sau khi dùng thuốc, lưu lượng mật chảy ra nhiều hơn so với chứng, thì kết luận là thuốc có tác dụng lợi mật nói chung, không phân biệt được sự tăng này là do gan sản xuất tăng, hay do mật từ túi mật chảy ra tăng.

Để nghiên cứu tác dụng sinh mật hoặc lợi mật với ý nghĩa chỉ tính mật được tạo ra, các nhà nghiên cứu phải dùng con vật không có túi mật như chuột cống trắng. Đối với các vật có túi mật, phải thắt ống dẫn mật lại, để mật tạo ra từ các tế bào gan, đi vào các đường dẫn mật trong gan, tập trung vào ống gan phải và ống gan trái, rồi đổ vào ống mật chủ. Ở đây, mật được dẫn lưu qua ống thông và được hứng lấy. Như vậy, mật tạo ra được đến đâu, sẽ chảy ra ngoài và ta sẽ xác định lưu lượng mật tiết ra qua từng thời gian. Nếu mật tiết ra sau khi dùng thuốc tăng lên, thì thuốc có tác dụng tăng sinh mật.

Đối với chuột nhắt trắng, là con vật cũng có túi mật, nhưng lượng mật tiết ra ít, ống mật chủ nhỏ, rất khó luồn ống thông vào để dẫn lưu mật, thì cách tốt nhất thắt ống mật chủ, để mật được sản xuất tập trung vào túi mật. Nguyên tắc của phương pháp là phải gây mê nhẹ chuột rồi thắt ống mật chủ ở cả 2 lô đối chứng và lô thuốc. Sau một thời gian, lại gây mê chuột, bóc tách túi mật, cân tươi túi mật. Sau đó, rạch túi mật, dùng giấy lọc, thấm hết dịch mật trong túi mật. Cân túi mật khi

không còn mật. Từ đó, tính ra khối lượng mật của từng chuột. So sánh khối lượng mật trung bình của chuột trong lô thuốc so với lô đối chứng (phương pháp Rudi, 1977).

Ngoài ra, cũng có thể đánh giá trên thỏ hoặc chó, hoặc đánh giá trên động vật còn tỉnh, tuy nhiên giá thành cao, số lượng ít, khó thống kê [44].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng mô hình đánh giá tác dụng sinh lợi mật trên chuột nhắt, là mô hình có tỷ lệ thành công cao.

CHƯƠNG 2:
CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

2.1.1.Thuốc nghiên cứu

- Mẫu nghiên cứu: MED001 được sản xuất bởi Công ty cổ phần dược trung ương MEDIPLANTEX
- Dạng bào chế: Viên nén, đạt tiêu chuẩn cơ sở.
- Ngày sản xuất: 17/04/2024

Bảng 2.1 Thành phần 1 viên nén MED001

Thành phần		Hàm lượng	Tiêu chuẩn
1	Cao mật lợn khô (<i>Extractum Fel suillum</i>) (Tương đương 500 mg mật lợn tươi)	50,0 mg	TCCS
2	Tỏi khô (<i>Bulbus allii sativi</i>) (Bột)	50,0 mg	
3	Cao khô Actisô (<i>Extractum Cynarae cicuss</i>) (Tương đương 1000 mg Actisô)	100,0 mg	
4	Than hoạt tính	25,0 mg	
Tá dược			
Microcrystalline Cellulose (PH 101), Lactose monohydrate, Glycerin, Kollidon CL-F, PVP K30, Tween 80, Magnesi stearate, PVA, PEG 6000, Titan dioxyd, Talc, Màu Brown HT vừa đủ 01 viên.		Vừa đủ 01 viên	TCCS

Liều dùng dự kiến trên lâm sàng ở người: Người lớn uống mỗi lần 01 viên, ngày 3 lần. Tính trung bình một người nặng 50kg thì liều trên người lớn là 03 viên/50kg, tương đương 0,06 viên/kg.

Quy đổi ra liều tương đương trên chuột nhắt trắng với hệ số ngoại suy 12 [46], liều dự kiến có tác dụng trên chuột là 0,72 viên/kg và liều cao gấp 2 lần là 1,44 viên/kg.

Quy đổi ra liều tương đương trên chuột cống trắng với hệ số ngoại suy 6 [46], liều dự kiến có tác dụng trên chuột là 0,36 viên/kg và liều cao gấp 3 lần là 1,08 viên/kg.

2.1.2. Dụng cụ, hoá chất và máy móc nghiên cứu

- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.
- Kim đầu tù cho chuột uống.
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.
- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu gồm ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), GGT (gamma glutamyl transferase), bilirubin toàn phần, albumin của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng Erba – Đức, định lượng trên máy máy sinh hóa bán tự động Erba (Ấn Độ).
- Máy xét nghiệm sinh hóa bán tự động Erba Chem 5 V3 (Đức)
- Máy xét nghiệm huyết học ABX Micros ES 60 của Pháp.
- Paracetamol 500 mg (Biệt dược Efferalgan) dạng viên nén sủi bọt, sản xuất tại công ty UPSA SAS, Pháp.
- Silymarin 140 mg (Legalon) dạng viên nang, sản xuất tại công ty Madaus GmbH, Đức.
- Chophytol (actiso) viên nén 200 mg của hãng Rosa – Phytopharma Pháp.
- Cloralhydrat: dạng bột, sản phẩm của Shanghai Aladdin Biochemical Technology Co., Ltd., Trung Quốc.
- Chỉ khâu 4/0, sản phẩm của hãng SUREMED, Berlin, Đức.
- Cân phân tích Model 321LX typ 2200C, hãng Precisa của Thụy Sĩ, số seri: 327-9454-002
- Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, thuần chủng, cả hai giống, nặng 20 ± 2 gam do Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương cung cấp.

2.2.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả hai giống, khỏe mạnh, cân nặng 160 ± 20 g do Cơ sở động vật thí nghiệm Đan Phượng – Hà Nội cung cấp

Động vật được nuôi trong điều kiện đầy đủ thức ăn 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. Phương pháp nghiên cứu

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

2.3.1. Nghiên cứu độc tính cấp của viên nén MED001

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD_{50} của viên nén MED001 trên chuột nhắt trắng theo phương pháp Litchfield- Wilcoxon [47], [48].

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

Chuột nhắt trắng được chia thành 3 lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống MED001 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 LD_{50} của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống MED001.

2.3.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nén MED001

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn đường uống trên chuột cống trắng được tiến hành theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới về thuốc có nguồn gốc dược liệu [48].

Chuột cống trắng được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (chứng sinh học) ($n = 10$): uống dung môi pha thuốc 10mL/kg/ngày
- Lô trị 1 ($n = 10$): uống MED001 liều 0,36 viên/kg/ngày (tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng) với thể tích tương tự là 10ml/kg/ngày.
- Lô trị 2 ($n = 10$): uống MED001 liều 1,08 viên/kg/ngày (tương đương với liều gấp 3 lần) với thể tích tương tự là 10ml/kg/ngày.

Chuột được uống nước hoặc thuốc thử trong 90 ngày liên tục, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:

- Tình trạng chung, thể trọng của chuột cống trắng.
- Đánh giá chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.
- Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số chất chuyển hoá trong máu: bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.
- Đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan thông qua định lượng hoạt độ enzym trong máu: AST, ALT.
- Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 30 ngày, 60 ngày và sau 90 ngày uống thuốc.

- Mô bệnh học: Sau 90 ngày uống thuốc, chuột cống trắng được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột cống trắng ở mỗi lô. Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại khoa xét nghiệm tại Trường Đại học Y tế Công cộng.

2.3.3. Nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật của viên nén MED001

2.3.3.1 Nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa của viên nén MED001

Nghiên cứu được tiến hành trên mô hình gây độc gan cấp tính bằng paracetamol [49]

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (Chứng sinh học): uống nước cất, 0,2 mL/10 g.
- Lô 2 (Mô hình): uống nước cất với liều 0,2 mL/10 g.
- Lô 3 (Chứng dương): uống silymarin 140 mg/kg với liều 0,2 mL/10 g.
- Lô 4 (Thuốc thử liều thấp): uống MED001 liều thấp 0,72 viên/kg/ngày (tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng) với liều 0,2 mL/10 g .

- Lô 5 (Thuốc thử liều cao): uống MED001 liều cao 1,44 viên/kg (gấp 2 lần liều tương đương dự kiến trên lâm sàng) với liều 0,2 mL/10 g .

Chuột được cho uống thuốc thử hoặc nước cất liên tục vào các buổi sáng trong 8 ngày. Đến ngày thứ 8, sau khi uống thuốc thử 2h (chuột được nhịn đói 16-18h trước đó), tiến hành gây tổn thương tế bào gan bằng cách cho chuột từ lô 2 đến lô 5 uống paracetamol liều 400 mg/kg. Sau 48h gây độc bằng paracetamol:

- Lấy máu động mạch cảnh để định lượng các enzym AST, ALT, GGT và albumin, bilirubin toàn phần.

- Lấy gan để xác định trọng lượng, quan sát hình ảnh tổn thương đại thể.

- Định lượng MDA (Malondialdehyd) gan chuột ở tất cả các lô nghiên cứu.

- Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể của 6 mẫu gan chuột mỗi lô, đánh giá tổn thương giải phẫu bệnh theo bảng điểm [50]:

Bảng 2.2. Đánh giá tổn thương gan trên giải phẫu bệnh

Điểm	Tổn thương
0	Bình thường, không hoại tử tế bào gan.
1	Tổn thương tối thiểu đến nhẹ. 1 ổ tổn thương, giới hạn trong vùng trung tâm tiểu thùy. Dưới 1/4 số tiểu thùy bị hoại tử.
2	Tổn thương nhẹ đến trung bình. 1 hoặc nhiều ổ tổn thương, ở trung tâm và lân cận. 1/2 số tiểu thùy bị hoại tử.
3	Tổn thương trung bình đến nặng. Nhiều ổ tổn thương. Số tiểu thùy bị hoại tử < 3/4 và > 1/2.
4	Tổn thương nặng. Nhiều ổ tổn thương. Số tiểu thùy bị hoại tử > 3/4.
5	Tổn thương rất nặng (toàn bộ tiểu thùy). Mất tế bào gan từ tĩnh mạch trung tâm đến ranh giới với tiểu thùy lân cận.

2.3.3.2 Nghiên cứu tác dụng lợi mật của viên nén MED001

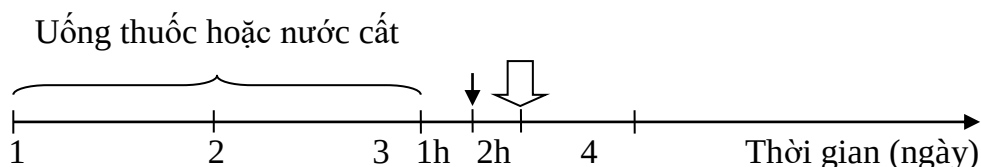
Nghiên cứu được tiến hành theo hướng dẫn phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý thuốc có tác dụng sinh mật và thông mật của Rudi [51]

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống nước cất hoặc mẫu thử tương ứng với từng lô như sau:

- Lô 1 (chứng sinh học) Uống nước cất 0,2 mL/10g.
- Lô 2 (chứng dương) Uống actiso liều 400 mg/kg với thể tích tương tự 0,2 mL/10g .
- Lô 3 (Thuốc thử liều thấp): uống MED001 liều thấp 0,72 viên/kg (tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng, hệ số ngoại suy trên chuột nhắt là 12) với thể tích tương tự 0,2 mL/10g .
- Lô 4 (Thuốc thử liều cao): uống MED001 liều cao 1,44 viên/kg (gấp 2 lần liều tương đương dự kiến trên lâm sàng) với thể tích tương tự 0,2 mL/10g .

Chuột được uống nước cất hoặc mẫu thử liên tục trong 3 ngày. Ngày thứ 3, sau khi uống thuốc 1 giờ, tiến hành gây mê tất cả các lô chuột bằng clorallhydrat liều 450 mg/kg. Rạch bụng theo đường trắng giữa, bóc lộ gan, túi mật, dùng chỉ thắt đoạn ống mật chủ đổ vào tá tràng. Sau 1 giờ, mở lại ổ bụng chuột, bóc tách túi mật, thấm sạch bằng giấy lọc, cân xác định trọng lượng túi mật (m_1). Sau đó, rạch túi mật, thấm hết dịch mật, cân riêng vỏ túi mật (m_2).

- Sơ đồ nghiên cứu:



Ghi chú: ↓ Thắt túi mật

⏏ Xác định khối lượng dịch mật.

* Chỉ số đánh giá

Tính khối lượng dịch mật bằng công thức: $m_0 = m_1 - m_2$.

2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.

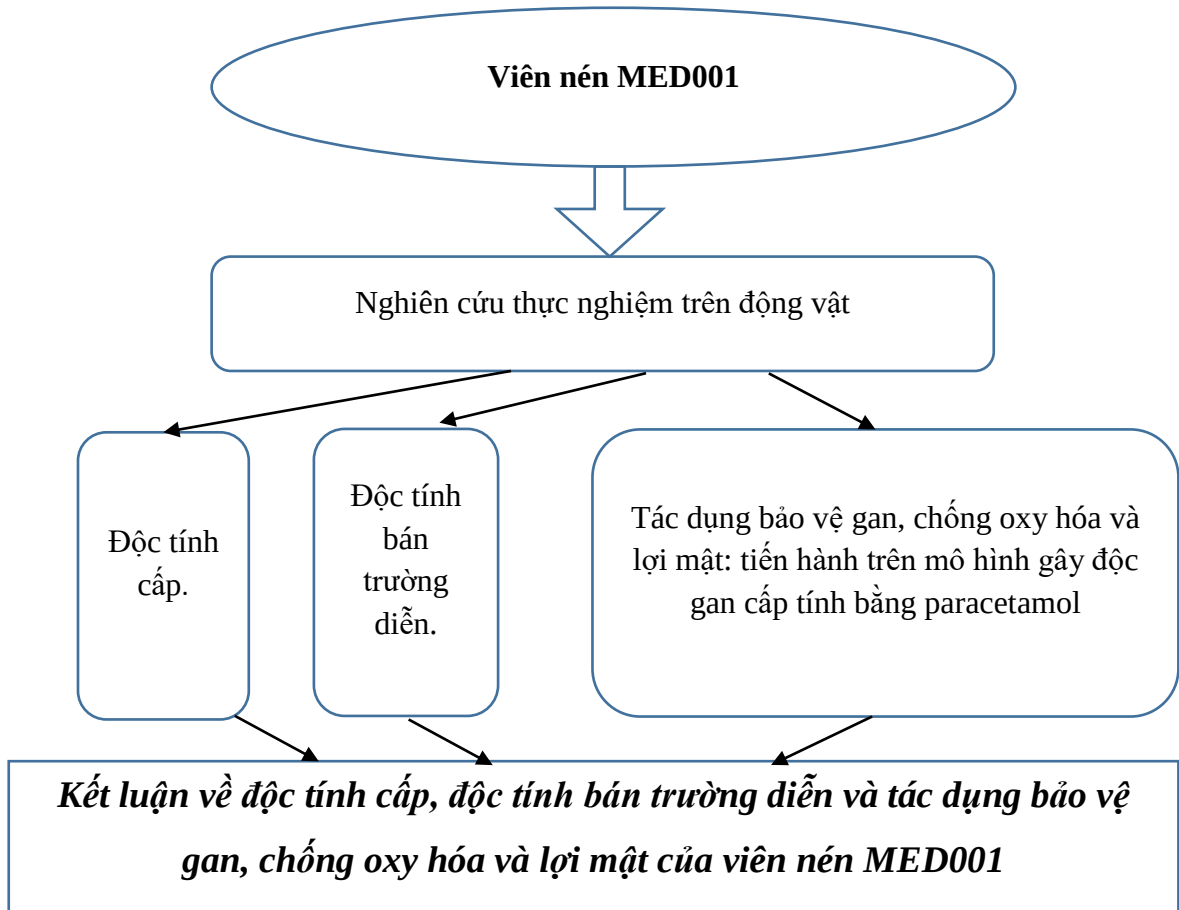
2.4.1 Địa điểm nghiên cứu:

- Nghiên cứu độc tính cấp: Bộ môn Dược lý, Đại học Y Hà Nội.
- Nghiên cứu độc tính bán trường diễn: Bộ môn Dược lý, Đại học Y Hà Nội.
- Nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa, lợi mật: Bộ môn Dược lý, Đại học Y Hà Nội. Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện đa khoa Đức Giang. Xét

nghiệm MDA được thực hiện tại Khoa Sinh Hoá, Viện 69, Bộ Tư lệnh Bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh.

2.4.2 Thời gian: Tháng 05 năm 2025 đến tháng 9 năm 2025

2.5. Sơ đồ nghiên cứu.



Sơ đồ 2.1. Nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn và tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật của viên nén MED001.

2.6. Phương pháp xử lý số liệu

2.6.1 Nghiên cứu độc tính cấp của viên nén MED001:

Các số liệu được xử lý thống kê theo thuật toán thống kê T-test Student bằng phần mềm Microsoft Excel

2.6.2 Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nén MED001:

Các số liệu nghiên cứu được thu thập và xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học theo t-test-Student và test trước sau (Avant-après). Biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$

2.6.3 Nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật của viên nén MED001

Các số liệu thu thập được xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học theo T test-Student. Kết quả được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$

2.7. Sai số và biện pháp khống chế sai số

Các phương pháp được xây dựng qui trình chuẩn SOP để hạn chế tối đa các sai số có thể xảy ra trong quá trình xét nghiệm.

- Động vật khỏe mạnh, cả 2 giống, được chia ngẫu nhiên vào các lô.
- Quy trình thực hiện các bước thí nghiệm giữa các lô chuột là thống nhất cùng theo SOP.
- Nhật ký nghiên cứu đầy đủ, lưu trữ số liệu, thông tin bằng sổ ghi chép, chụp ảnh.
- Xử lý số liệu bằng phần mềm chuyên dụng trên máy tính.

2.8. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên chuột nhắt trắng và chuột cống trắng, số lượng động vật sử dụng trong các mô hình thí nghiệm được hạn chế ở mức tối thiểu, đủ để thu được kết quả đảm bảo độ tin cậy và đủ xử lý thống kê.

Những chuột chết trong quá trình làm thí nghiệm (nếu có) và số chuột sau khi thí nghiệm hoàn thành đều được xử lý theo đúng quy định rác thải y tế.

Việc lựa chọn động vật thí nghiệm, điều kiện nuôi, chăm sóc và sử dụng động vật đều tuân thủ chặt chẽ theo “Hướng dẫn nội dung cơ bản thẩm định Kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng thuốc tân dược, thuốc cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm y tế” của Bộ y tế.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ

3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn của viên nén MED001.

3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nén MED001

Chuột nhắt trắng được uống MED001 từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 0,25 ml/10 g, 4 lần trong 24 giờ dung dịch đậm đặc, theo dõi thấy các liều MED001 không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống MED001.

Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của MED001.

Lô chuột	n	Liều (ml dung dịch đậm đặc/kg)	Liều (Viên/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	50	25,0	0	Không
Lô 2	10	75	37,5	0	Không
Lô 3	10	100	50,0	0	Không

Nhận xét: các lô chuột uống MED001 liều từ 25 viên/kg đến liều tối đa 50 viên/kg không có biểu hiện độc tính cấp.

Từ bảng 1 tính được liều dung nạp tối đa (Luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của MED001 là: 50 viên/kg.

3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của MED001

3.1.2.1. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng:

- Tình trạng chung:

Trong suốt thời gian nghiên cứu:

Chuột cống trắng ở lô chứng sinh học và 2 lô trị (uống MED001 liều 81 mg/kg/ngày và 243 mg/kg/ngày) hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

- Sự thay đổi thể trọng chuột cống trắng:

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến thể trọng chuột

Thời gian	Lô chứng		Lô trị 1		Lô trị 2		p (t-test Student)
	Trọng lượng (g)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (g)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (g)	% tăng trọng lượng	
Trước uống thuốc	195,00 ± 47,20		198,00 ± 18,14		197,00 ± 24,52		> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	197,00 ± 44,23	1,0	213,00 ± 39,45	7,6	211,00 ± 26,01	7,1	> 0,05
p trước – sau	> 0,05		> 0,05		> 0,05		
Sau 60 ngày uống thuốc	235,00 ± 45,52	20,5	232,00 ± 51,60	17,2	231,00 ± 37,25	17,3	> 0,05
p trước – sau	< 0,01		< 0,05		< 0,05		
Sau 90 ngày uống thuốc	264,00 ± 43,26	35,4	276,00 ± 65,01	39,4	250,00 ± 45,22	26,9	> 0,05
p trước – sau	< 0,001		< 0,01		< 0,05		

Nhận xét:

- Sau 30 ngày nghiên cứu, trọng lượng chuột ở lô chứng sinh học và lô uống MED001 cả 2 liều tăng không đáng kể so với trước nghiên cứu ($p > 0,05$)

- Sau 60 ngày và 90 ngày nghiên cứu, chuột ở tất cả các lô đều có sự gia tăng trọng lượng rõ rệt so với trước nghiên cứu ($p < 0,05$, $p < 0,01$ và $p < 0,001$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô chuột nghiên cứu.

3.1.2.2. Đánh giá chức năng tạo máu

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến số lượng hồng cầu trong máu chuột cống trắng

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/l)			p (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	$9,12 \pm 1,07$	$9,75 \pm 1,31$	$9,06 \pm 1,61$	$> 0,05$
Sau 30 ngày uống thuốc	$10,05 \pm 1,03$	$9,30 \pm 1,20$	$9,00 \pm 1,92$	$> 0,05$
p (trước - sau)	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
Sau 60 ngày uống thuốc	$9,72 \pm 0,87$	$8,89 \pm 1,63$	$8,92 \pm 1,14$	$> 0,05$
p (trước - sau)	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
Sau 90 ngày uống thuốc	$10,01 \pm 0,79$	$9,40 \pm 1,51$	$9,32 \pm 0,82$	$> 0,05$
p (trước - sau)	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	

Nhận xét: Ở các thời điểm sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày nghiên cứu, số lượng hồng cầu ở cả lô trị 1 (uống MED001 liều tương đương lâm sàng 81 mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống MED001 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 243 mg/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 ($p > 0,05$)

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột

Thời gian	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)			p (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	11,42 ± 1,25	11,59 ± 1,55	11,70 ± 2,29	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	11,30 ± 1,40	11,77 ± 1,23	11,35 ± 2,30	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	11,27 ± 0,98	10,30 ± 1,47	10,82 ± 1,57	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	12,39 ± 1,15	12,02 ± 1,79	11,57 ± 0,98	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Ở các thời điểm sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày nghiên cứu, hàm lượng huyết sắc tố ở cả lô trị 1 (uống MED001 liều tương đương lâm sàng 81 mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống MED001 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 243 mg/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 ($p > 0,05$)

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến hematocrit trong máu chuột

Thời gian	Hematocrit (%)			p (t- test Student)
	<i>Lô chứng</i>	<i>Lô trị 1</i>	<i>Lô trị 2</i>	
Trước uống thuốc	42,11 ± 2,27	42,86 ± 5,90	43,09 ± 8,36	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	43,52 ± 3,72	43,30 ± 4,85	41,94 ± 8,98	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	41,62 ± 2,75	39,36 ± 5,32	38,93 ± 6,12	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	44,12 ± 3,53	44,42 ± 4,15	41,83 ± 3,85	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Ở các thời điểm sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày nghiên cứu, chỉ số hematocrit ở cả lô trị 1 (uống MED001 liều tương đương lâm sàng 81 mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống MED001 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 243 mg/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 ($p > 0,05$)

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột

Thời gian	Thể tích trung bình hồng cầu (fl)			p (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	46,30 ± 1,42	46,50 ± 2,01	47,40 ± 1,78	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	46,30 ± 1,70	46,60 ± 1,51	46,60 ± 1,51	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	45,60 ± 1,51	44,86 ± 1,73	46,50 ± 1,27	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	45,70 ± 1,57	46,56 ± 1,17	46,30 ± 0,95	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Ở các thời điểm sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày nghiên cứu thể tích trung bình hồng cầu ở cả lô trị 1 (uống MED001 liều tương đương lâm sàng 81 mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống MED001 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 243 mg/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 ($p > 0,05$).

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến số lượng bạch cầu trong máu chuột

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/l)			p (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	8,31 ± 1,87	7,73 ± 2,06	7,45 ± 2,31	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	7,10 ± 2,22	6,57 ± 1,48	7,13 ± 1,62	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	10,01 ± 2,90	8,51 ± 2,10	7,63 ± 2,26	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	6,76 ± 1,76	6,36 ± 1,58	5,85 ± 1,14	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Ở các thời điểm sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày nghiên cứu, số lượng bạch cầu ở cả lô trị 1 (uống MED001 liều tương đương lâm sàng 81 mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống MED001 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 243 mg/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 ($p > 0,05$).

Nhận xét: Ở các thời điểm sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày nghiên cứu, công thức bạch cầu ở cả lô trị 1 (uống MED001 liều tương đương lâm sàng 81 mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống MED001 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 243 mg/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 ($p > 0,05$)

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến số lượng tiểu cầu trong máu chuột

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/l)			P (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	560,90 ± 143,21	665,20 ± 145,87	678,50 ± 184,02	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	684,30 ± 148,65	686,60 ± 117,09	614,00 ± 144,03	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	621,10 ± 125,60	603,60 ± 117,18	558,00 ± 116,50	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	693,80 ± 201,56	574,80 ± 154,82	603,20 ± 126,18	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Ở các thời điểm sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày nghiên cứu số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1 (uống MED001 liều tương đương lâm sàng 81 mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống MED001 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 243

mg/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 ($p > 0,05$)

3.1.2.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến hoạt độ AST (GOT) trong máu chuột

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/l)			p (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	69,80 ± 11,48	76,70 ± 11,08	75,20 ± 17,67	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	68,20 ± 9,66	67,00 ± 20,21	77,20 ± 15,25	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	81,00 ± 16,68	76,20 ± 15,23	70,70 ± 13,23	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	71,70 ± 11,54	72,10 ± 15,11	66,40 ± 8,53	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Ở các thời điểm sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày nghiên cứu, hoạt độ AST ở cả lô trị 1 (uống MED001 liều tương đương lâm sàng 81 mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống MED001 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 243 mg/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 ($p > 0,05$).

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến hoạt độ ALT (GPT) trong máu chuột

Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/l)			p (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	29,90 ± 8,67	36,10 ± 7,00	32,20 ± 6,56	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	38,30 ± 9,49	33,90 ± 10,79	36,60 ± 6,60	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	38,50 ± 11,67	38,50 ± 8,44	37,90 ± 6,97	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	39,50 ± 9,88	42,10 ± 9,93	39,30 ± 8,29	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Ở các thời điểm sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày nghiên cứu, hoạt độ ALT ở cả lô trị 1 (uống MED001 liều tương đương lâm sàng 81 mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống MED001 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 243 mg/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 ($p > 0,05$).

3.1.2.4. Đánh giá chức năng gan

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột

Thời gian	Bilirubin toàn phần ($\mu\text{mol/l}$)			P (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	$7,91 \pm 0,62$	$8,15 \pm 0,53$	$8,13 \pm 0,67$	$> 0,05$
Sau 30 ngày uống thuốc	$8,21 \pm 0,64$	$8,55 \pm 0,57$	$8,47 \pm 0,49$	$> 0,05$
p (trước - sau)	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
Sau 60 ngày uống thuốc	$7,78 \pm 0,49$	$8,20 \pm 0,44$	$8,06 \pm 0,56$	$> 0,05$
p (trước - sau)	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	
Sau 90 ngày uống thuốc	$7,61 \pm 0,62$	$7,60 \pm 0,66$	$7,43 \pm 0,81$	$> 0,05$
p (trước - sau)	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	

Nhận xét: Ở các thời điểm sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày nghiên cứu, nồng độ bilirubin toàn phần ở cả lô trị 1 (uống MED001 liều tương đương lâm sàng 81 mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống MED001 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 243 mg/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 ($p > 0,05$).

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến nồng độ albumin trong máu chuột

Thời gian	Albumin (g/dl)			p (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	2,83 ± 0,37	3,09 ± 0,26	2,93 ± 0,28	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	3,01 ± 0,34	2,78 ± 0,32	2,88 ± 0,21	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	2,68 ± 0,14	2,77 ± 0,41	2,73 ± 0,28	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	3,20 ± 0,29	2,99 ± 0,21	2,86 ± 0,46	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Ở các thời điểm sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày nghiên cứu, nồng độ albumin ở cả lô trị 1 (uống MED001 liều tương đương lâm sàng 81 mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống MED001 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 243 mg/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 ($p > 0,05$).

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột

Thời gian	Cholesterol toàn phần (mmol/l)			p (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	$0,96 \pm 0,15$	$1,11 \pm 0,19$	$1,04 \pm 0,23$	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	$1,10 \pm 0,17$	$1,12 \pm 0,17$	$1,17 \pm 0,24$	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	$0,93 \pm 0,08$	$0,94 \pm 0,09$	$0,99 \pm 0,06$	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	$0,99 \pm 0,07$	$0,93 \pm 0,11$	$0,95 \pm 0,14$	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Ở các thời điểm sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày nghiên cứu, nồng độ cholesterol toàn phần ở cả lô trị 1 (uống MED001 liều tương đương lâm sàng 81 mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống MED001 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 243 mg/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 ($p > 0,05$).

3.1.2.5. Đánh giá chức năng thận

Bảng 3.15. Ảnh hưởng của Viên nén MED001 đến nồng độ creatinin trong máu chuột

Thời gian	Creatinin (mg/dl)			P (t- test Student)
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	80,60 ± 7,55	79,50 ± 6,10	79,20 ± 7,51	> 0,05
Sau 30 ngày uống thuốc	84,10 ± 7,19	81,80 ± 8,02	82,60 ± 8,04	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 60 ngày uống thuốc	79,40 ± 4,58	80,10 ± 4,48	79,00 ± 3,27	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 90 ngày uống thuốc	72,50 ± 10,61	75,90 ± 6,51	73,50 ± 7,25	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Ở các thời điểm sau 30 ngày, 60 ngày và 90 ngày nghiên cứu, nồng độ creatinin ở cả lô trị 1 (uống MED001 liều tương đương lâm sàng 81 mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống MED001 liều gấp 3 lần liều lâm sàng 243 mg/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 ($p > 0,05$).

3.1.2.6. Thay đổi hình ảnh mô bệnh học

Sau 90 ngày uống thuốc

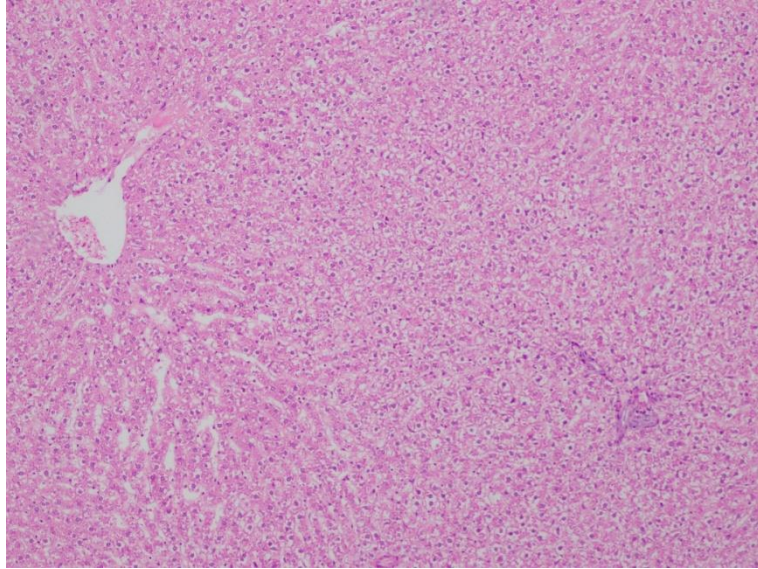
Đại thể:

Trên chuột cống trắng lô chứng và 2 lô trị (uống MED001 liều 81 mg/kg/ngày và 243 mg/kg/ngày) không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của chuột.

Vi thể:

- Hình thái vi thể gan:

Lô chuột	Tổn thương	Mức độ thoái hóa
Lô chứng	Mô gan rõ cấu trúc mô học, không thấy tăng xâm nhập viêm khoảng cửa hoặc tiểu thùy. Không thấy xơ gan hoặc hoại tử. Không thấy ứ mật.	3/3 mẫu bệnh phẩm có cấu trúc gan trong giới hạn bình thường
Lô uống MED001 liều 81 mg/kg (Lô trị 1)	Mô gan rõ cấu trúc mô học, không thấy tăng xâm nhập viêm khoảng cửa hoặc tiểu thùy. Không thấy xơ gan hoặc hoại tử. Không thấy ứ mật.	3/3 mẫu bệnh phẩm có cấu trúc gan trong giới hạn bình thường
Lô uống MED001 liều 243 mg/kg (Lô trị 2)	Mô gan rõ cấu trúc mô học, không thấy tăng xâm nhập viêm khoảng cửa hoặc tiểu thùy. Không thấy xơ gan hoặc hoại tử. Không thấy ứ mật.	3/3 mẫu bệnh phẩm có cấu trúc gan trong giới hạn bình thường

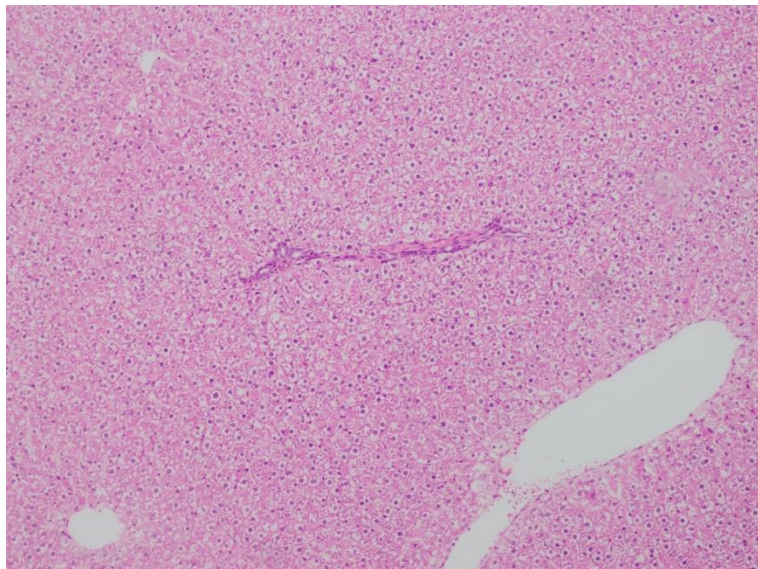


Hình 3.1. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô chứng

(chuột cống trắng số 103) (HE x 100)

Gan trong giới hạn bình thường

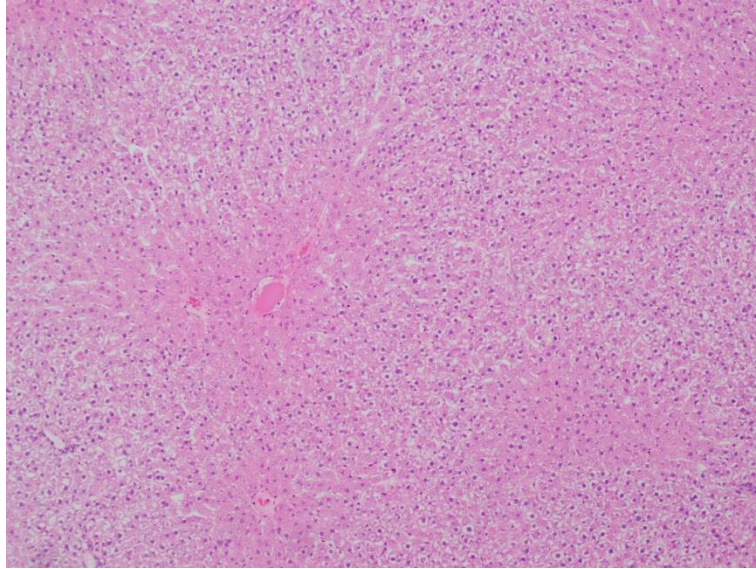
(HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)



Hình 3.2. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô chứng

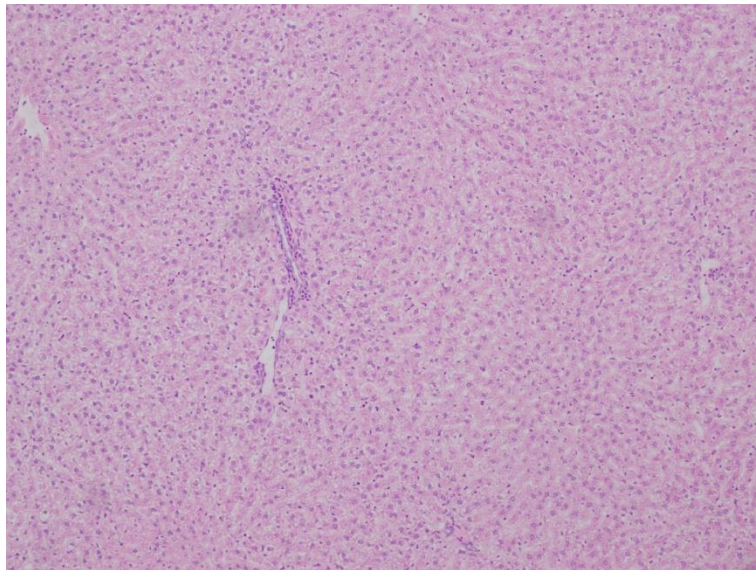
(chuột cống trắng số 106) (HE x 100)

Gan trong giới hạn bình thường



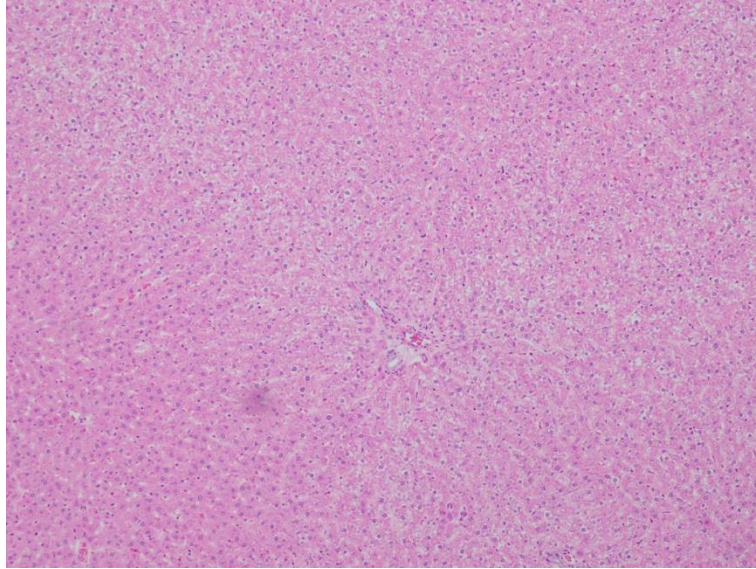
Hình 3.3. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 1
(chuột cống trắng số 149) sau 90 ngày uống thuốc thử (HE x 100)

Gan trong giới hạn bình thường



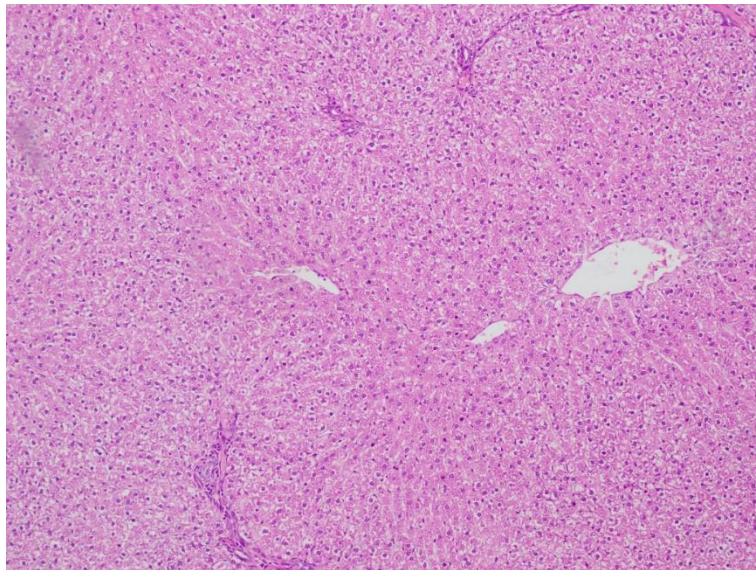
Hình 3.4. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 1
(chuột cống trắng số 150) sau 90 ngày uống thuốc thử (HE x 100)

Gan trong giới hạn bình thường



Hình 3. 5. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 2
(chuột cống trắng số 134) sau 90 ngày uống thuốc thử (HE x 100)

Gan trong giới hạn bình thường

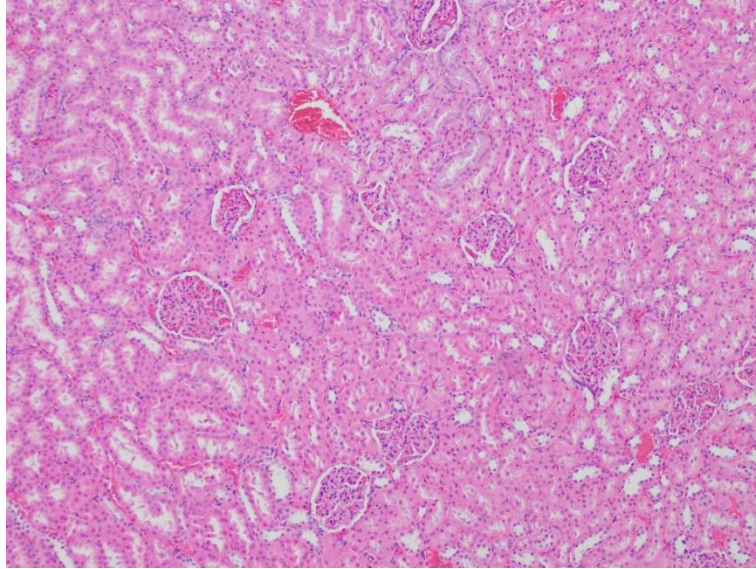


Hình 3.6. Hình thái vi thể gan chuột cống trắng lô trị 2
(chuột cống trắng số 139) sau 90 ngày uống thuốc thử (HE x 100)

Gan trong giới hạn bình thường

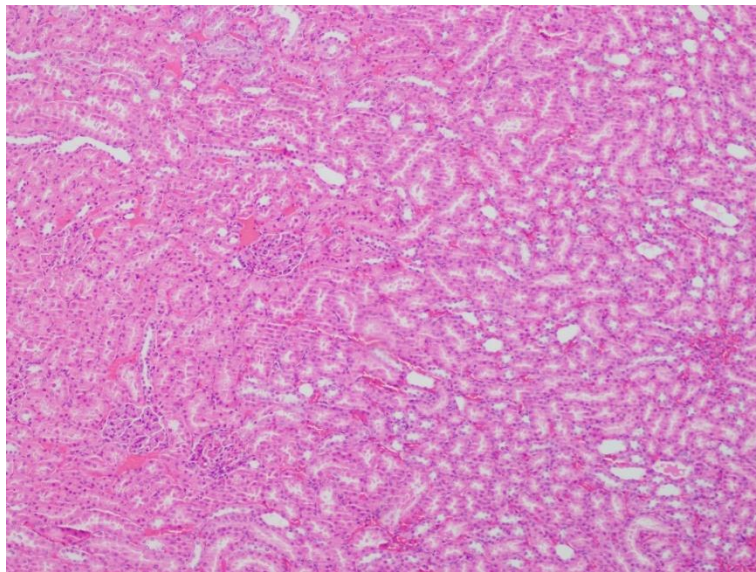
- **Hình thái vi thể thận:**

Lô chuột	Tổn thương	Mức độ thoái hóa
Lô chứng	Mô thận có hình thái và cấu trúc trong giới hạn bình thường. Không thấy viêm và xơ hóa cầu thận. Không viêm thoái hóa ống thận và mô kẽ thận. Không thấy trụ thận	3/3 mẫu bệnh phẩm có thận bình thường
Lô uống MED001 liều 81 mg/kg (Lô trị 1)	Mô thận có hình thái và cấu trúc trong giới hạn bình thường. Không thấy viêm và xơ hóa cầu thận. Không viêm thoái hóa ống thận và mô kẽ thận. Không thấy trụ thận	3/3 mẫu bệnh phẩm có thận bình thường
Lô uống MED001 liều 243 mg/kg (Lô trị 2)	Mô thận có hình thái và cấu trúc trong giới hạn bình thường. Không thấy viêm và xơ hóa cầu thận. Không viêm thoái hóa ống thận và mô kẽ thận. Không thấy trụ thận	3/3 mẫu bệnh phẩm có thận bình thường



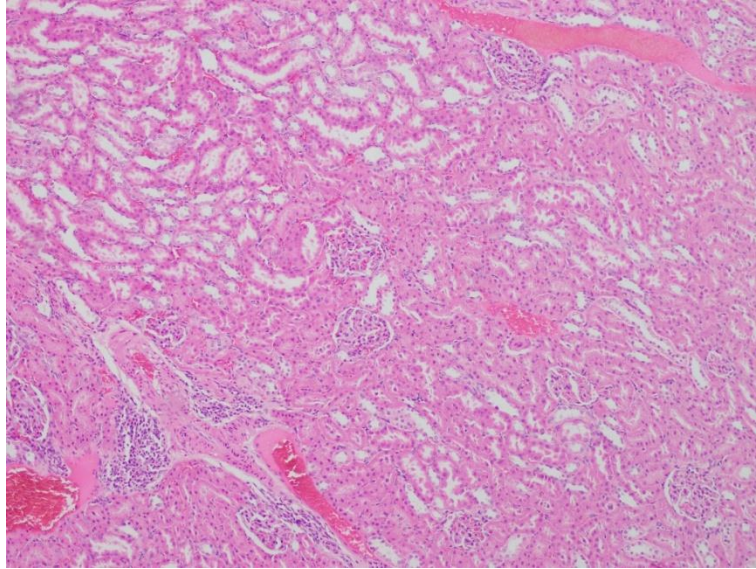
Hình 3.7. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô chứng
(chuột cống trắng số 103) (HE x 100)

Thận bình thường



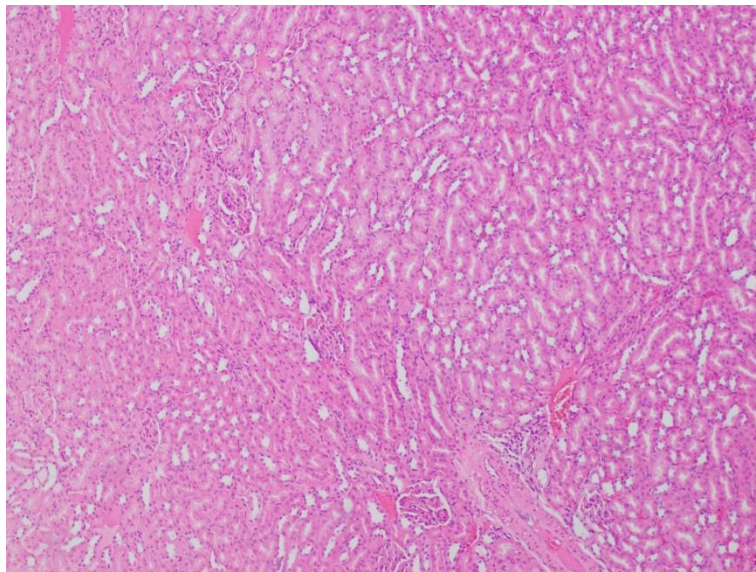
Hình 3.8. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô chứng
(chuột cống trắng số 106) (HE x 100)

Thận bình thường



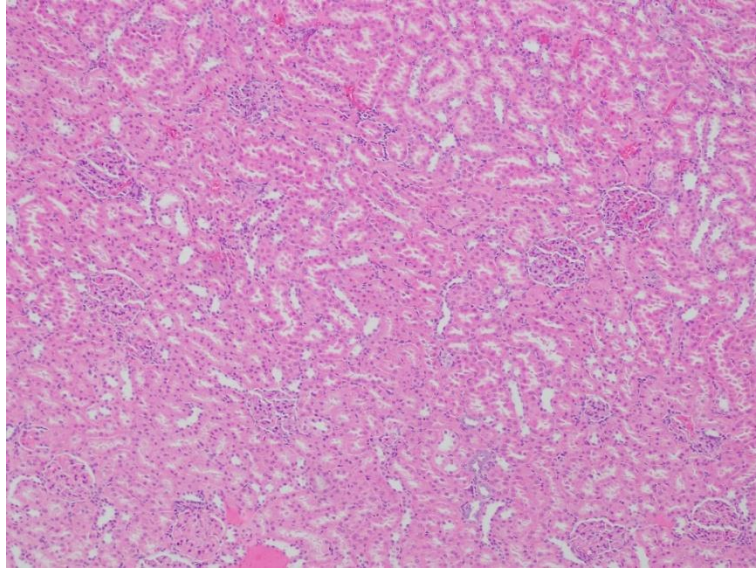
Hình 3.9. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 1
(chuột cống trắng số 149) sau 90 ngày uống thuốc thử (HE x 100)

Thận bình thường



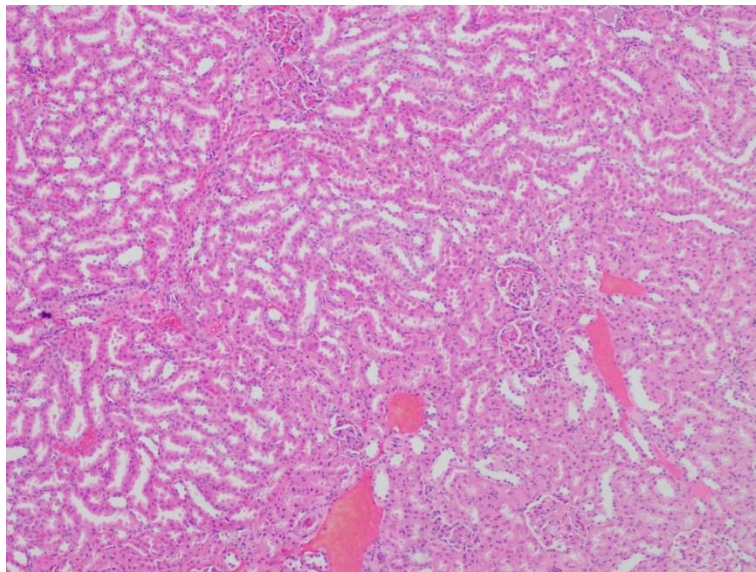
Hình 3.10. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 1
(chuột cống trắng số 150) sau 90 ngày uống thuốc thử (HE x 100)

Thận bình thường



Hình 3. 11. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 2
(chuột cống trắng số 134) sau 90 ngày uống thuốc thử (HE x 100)

Thận bình thường



Hình 3.12. Hình thái vi thể thận chuột cống trắng lô trị 2
(chuột cống trắng số 139) sau 90 ngày uống thuốc thử (HE x 100)

Thận bình thường

3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật của viên nén MED001 trên thực nghiệm:

3.2.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa

Bảng 3.16. Ảnh hưởng của viên nén MED001 lên trọng lượng gan

Lô nghiên cứu (n = 10)	Trọng lượng gan (g/10 g thể trọng)	p so lô chứng	p so lô mô hình	% thay đổi so với mô hình
Lô 1 (Chứng sinh học)	0,45 ± 0,04			
Lô 2 (Mô hình)	0,59 ± 0,12	p < 0,01		
Lô 3 (Silymarin 140 mg/kg)	0,47 ± 0,07	p > 0,05	p < 0,05	↓ 20,3%
Lô 4 (MED001 liều 0,72 viên/kg)	0,49 ± 0,03	p < 0,05	p < 0,05	↓ 16,9%
Lô 5 (MED001 liều 1,44 viên/kg)	0,56 ± 0,05	p < 0,001	p > 0,05	↓ 5,1%

Nhận xét:

- Trọng lượng gan ở lô mô hình cao hơn rõ rệt so với lô chứng sinh học với p < 0,01.
- Trọng lượng gan ở lô uống silymarin giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với p < 0,05.
- Trọng lượng gan ở lô uống MED001 liều 0,72 viên/kg giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với p < 0,05. Không có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh trọng lượng gan giữa lô uống MED001 liều 0,72 viên/kg và lô uống silymarin (p > 0,05).
- Trọng lượng gan ở lô uống MED001 liều 1,44 viên/kg có xu hướng giảm so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Trọng lượng gan ở lô uống silymarin giảm nhiều hơn so với lô uống MED001 liều 1,44 viên/kg với p < 0,01.

Bảng 3.17. Ảnh hưởng của thuốc thử lên hoạt độ AST trong huyết thanh

Lô nghiên cứu (n = 10)	AST (UI/L)	P so lô chứng	p so lô mô hình	% thay đổi so với mô hình
Lô 1 Chứng sinh học	143,10 ± 45,55			
Lô 2 Mô hình	220,80 ± 61,73	p < 0,01		
Lô 3 Legalon (silymarin) liều 140 mg/kg	161,50 ± 43,23		p < 0,05	↓ 26,9%
Lô 4 MED001 liều 0,72 viên/kg	139,40 ± 44,60		p < 0,01	↓ 36,9%
Lô 5 MED001 liều 1,44 viên/kg	166,10 ± 48,87		p < 0,05	↓ 24,8%

Nhận xét:

- Hoạt độ AST ở lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$).
- Hoạt độ AST ở lô uống Legalon (silymarin) 140 mg/kg giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,05$.
- Hoạt độ AST ở cả 2 lô uống MED001 liều 0,72 viên/kg và liều 1,44 viên/kg đều giảm rõ rệt so với lô mô hình với lần lượt $p < 0,01$ và $p < 0,05$.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh hoạt độ AST của các lô uống MED001 với lô uống silymarin ($p > 0,05$).

Bảng 3.18. Ảnh hưởng của thuốc thử lên hoạt độ ALT trong huyết thanh

Lô nghiên cứu	ALT (UI/L)	P so lô chứng	p so lô mô hình	% thay đổi so với mô hình
Lô 1 Chứng sinh học	73,10 ± 17,63			
Lô 2 Mô hình	112,60 ± 29,85	p < 0,01		
Lô 3 Legalon (silymarin) liều 140 mg/kg	85,70 ± 22,97		p < 0,05	↓ 23,9%
Lô 4 MED001 liều 0,72 viên/kg	78,40 ± 28,22		p < 0,05	↓ 30,4%
Lô 5 MED001 liều 1,44 viên/kg	103,10 ± 32,37		p > 0,05	↓ 8,4%

Nhận xét:

- Hoạt độ ALT ở lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học (p < 0,01).
- Hoạt độ ALT ở lô uống Legalon (silymarin) 140 mg/kg giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với p < 0,05.
- Hoạt độ ALT ở lô uống MED001 liều 0,72 viên/kg giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với p < 0,05.
- Hoạt độ ALT ở lô uống MED001 liều 1,44 viên/kg có xu hướng giảm so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh hoạt độ ALT của các lô uống MED001 với lô uống silymarin (p > 0,05).

Bảng 3.19. Ảnh hưởng của thuốc thử lên hoạt độ GGT trong huyết thanh

Lô nghiên cứu	GGT (UI/L)	P so lô chứng	p so lô mô hình	% thay đổi so với mô hình
Lô 1 Chứng sinh học	7,58 ± 2,52			
Lô 2 Mô hình	8,81 ± 1,63	p > 0,05		
Lô 3 Legalon (silymarin) liều 140 mg/kg	7,54 ± 2,63		p > 0,05	↓ 14,4%
Lô 4 MED001 liều 0,72 viên/kg	8,69 ± 2,33		p > 0,05	↓ 1,4%
Lô 5 MED001 liều 1,44 viên/kg	8,42 ± 2,79		p > 0,05	↓ 4,4%

Nhận xét:

- Hoạt độ GGT ở lô mô hình có xu hướng tăng so với lô chứng sinh học, tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).
- Hoạt độ GGT ở lô uống Legalon (silymarin) 140 mg/kg và MED001 các liều đều có xu hướng giảm so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.20. Ảnh hưởng của thuốc thử lên nồng độ albumin trong huyết thanh

Lô nghiên cứu	Albumin (g/dL)	P so lô chứng	p so lô mô hình	% thay đổi so với mô hình
Lô 1 Chứng sinh học	2,72 ± 0,40			
Lô 2 Mô hình	2,43 ± 0,39	p > 0,05		
Lô 3 Legalon (silymarin) liều 140mg/kg	2,75 ± 0,20		p < 0,05	↑ 13,2%
Lô 4 MED001 liều 0,72 viên/kg	2,91 ± 0,14		p < 0,01	↑ 19,8%
Lô 5 MED001 liều 1,44 viên/kg	2,85 ± 0,22		p < 0,01	↑ 17,3%

Nhận xét:

- Nồng độ albumin ở lô mô hình có xu hướng giảm so với lô chứng sinh học, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).
- Nồng độ albumin ở lô uống Legalon (silymarin) liều 140 mg/kg tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với p < 0,05.
- Nồng độ albumin ở các lô uống MED001 liều 0,72 viên/kg và 1,44 viên/kg đều tăng rõ rệt so với lô mô hình với p < 0,01.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh nồng độ albumin của các lô uống MED001 với lô uống silymarin (p > 0,05).

Bảng 3.21. Ảnh hưởng của thuốc thử lên nồng độ bilirubin toàn phần trong huyết thanh

Lô nghiên cứu	Bilirubin TP ($\mu\text{mol/L}$)	P so lô chứng	p so lô mô hình	% thay đổi so với mô hình
Lô 1 Chứng sinh học	$3,51 \pm 0,40$			
Lô 2 Mô hình	$3,69 \pm 0,60$	$p > 0,05$		
Lô 3 Legalon (silymarin) liều 140mg/kg	$3,53 \pm 0,42$		$p > 0,05$	$\downarrow 4,3\%$
Lô 4 MED001 liều 0,72 viên/kg	$3,80 \pm 0,36$		$p > 0,05$	$\uparrow 3,0 \%$
Lô 5 MED001 liều 1,44 viên/kg	$3,88 \pm 0,77$		$p > 0,05$	$\uparrow 5,1\%$

Nhận xét:

- Nồng độ bilirubin toàn phần ở lô mô hình xu hướng tăng so với lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Nồng độ bilirubin toàn phần ở lô uống Legalon (silymarin) và MED001 các liều đều không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

Bảng 3.22. Ảnh hưởng của thuốc thử lên hàm lượng MDA trong gan

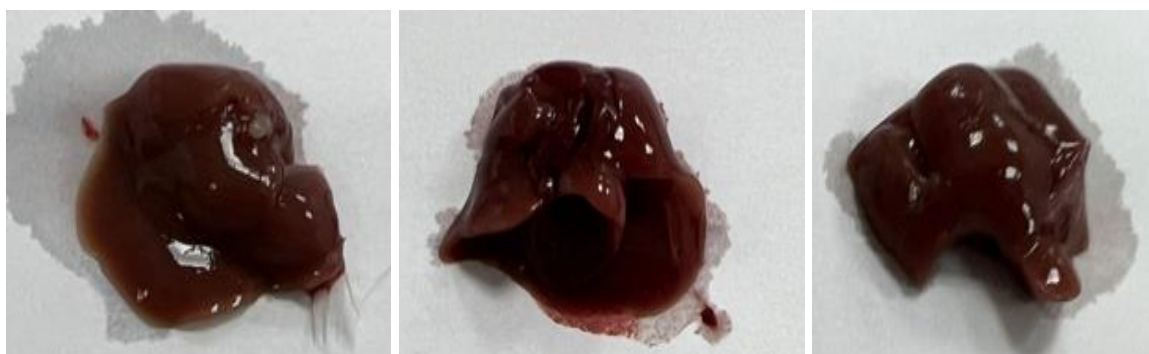
Lô nghiên cứu	MDA (nmol/L)	P so lô chứng	p so lô mô hình	% thay đổi so với mô hình
Lô 1 Chứng sinh học	29,44 ± 7,92			
Lô 2 Mô hình	44,64 ± 8,72	p < 0,01		
Lô 3 Legalon (silymarin) liều 140 mg/kg	28,28 ± 9,04		p < 0,01	↓ 36,6%
Lô 4 MED001 liều 0,72 viên/kg	31,88 ± 8,26		p < 0,01	↓ 28,6%
Lô 5 MED001 liều 1,44 viên/kg	24,04 ± 7,78		p < 0,001	↓ 46,1%

Nhận xét:

- Hàm lượng MDA ở lô mô hình tăng cao rõ rệt so với lô chứng sinh học với $p < 0,01$.
- Hàm lượng MDA ở lô uống silymarin 140 mg/kg giảm rõ rệt so với lô mô hình với $p < 0,01$.
- Hàm lượng MDA ở các lô uống MED001 cả 2 liều 0,72 viên/kg và 1,44 viên/kg đều giảm rõ rệt so với lô mô hình với lần lượt $p < 0,01$ và $p < 0,001$.

Hình ảnh đại thể gan

Lô nghiên cứu	Đại thể
Lô 1 Chứng sinh học	Gan màu đỏ, mặt nhẵn, không phù nề, không xung huyết.
Lô 2 Mô hình	Gan bạc màu, sung huyết, nhiều vùng hoại tử, có nhiều chấm xuất huyết.
Lô 3 Legalon (silymarin) 140 mg/kg	Gan màu đỏ, sung huyết nhẹ, không nhìn rõ điểm tổn thương.
Lô 4 MED001 liều 0,72 viên/kg	Gan màu đỏ, sung huyết nhẹ, không nhìn rõ điểm tổn thương.
Lô 5 MED001 liều 1,44 viên/kg	Gan màu đỏ, sung huyết nhẹ, không nhìn rõ điểm tổn thương.

**Hình 3. 13. Hình ảnh đại thể gan chuột lô chứng sinh học****Hình 3. 14. Hình ảnh đại thể gan chuột lô mô hình**



Hình 3.15. Hình ảnh đại thể gan chuột lô uống Legalon (silymarin)



Hình 3.16. Hình ảnh đại thể gan chuột lô uống MED001 liều 0,72 viên/kg



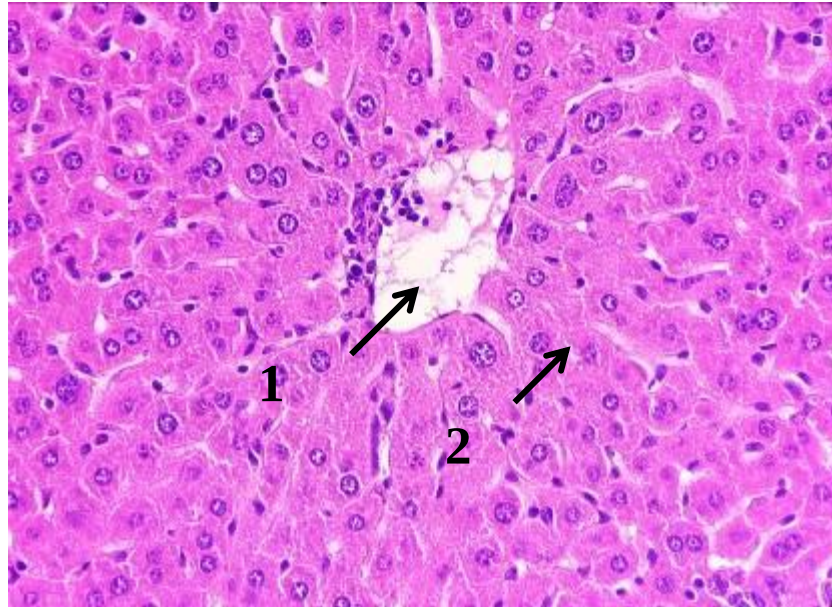
Hình 3.17. Hình ảnh đại thể gan chuột lô uống MED001 liều 1,44 viên/kg

Giải phẫu bệnh vi thể gan**Bảng 3.23. Ảnh hưởng của thuốc thử lên điểm vi thể gan**

Lô nghiên cứu	n	Điểm vi thể	P so lô chứng	p so lô mô hình
Lô 1 Chứng sinh học	6	0,00 ± 0,00		
Lô 2 Mô hình	6	1,33 ± 1,21	p < 0,05	
Lô 3 Legalon (silymarin) 140mg/kg	6	0,33 ± 0,82		p > 0,05
Lô 4 MED001 liều 0,72 viên/kg	6	0,33 ± 0,52		p > 0,05
Lô 5 MED001 liều 1,44 viên/kg	6	0,50 ± 0,84		p > 0,05

Nhận xét:

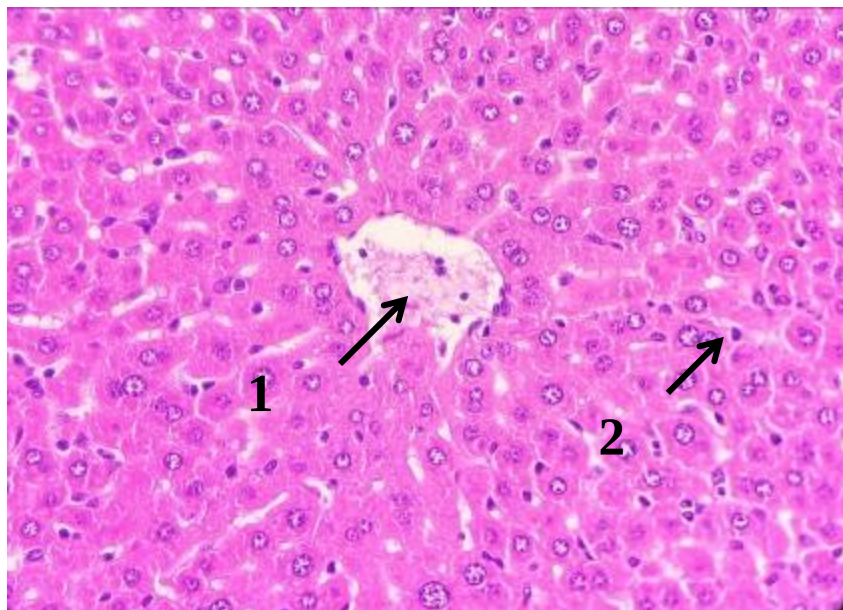
- Điểm vi thể ở lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học với $p < 0,05$.
- Điểm vi thể ở lô uống silymarin 140 mg/kg và các lô uống MED001 cả 2 liều 0,72 viên/kg và 1,44 viên/kg có xu hướng giảm so với lô mô hình, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Hình 3. 18. Hình thái vi thể gan lô chứng sinh học (chuột số 3)
(HE x 400) (HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)

1. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy 2. Tế bào gan

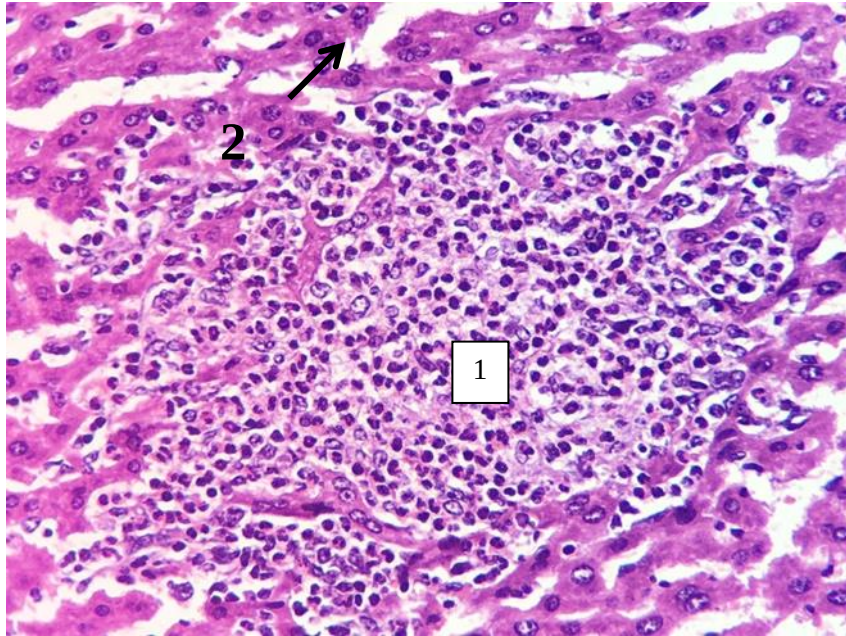
Cấu trúc gan bình thường



Hình 3. 19. Hình thái vi thể gan lô chứng sinh học (chuột số 4) (HE x 400)

1. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy 2. Tế bào gan

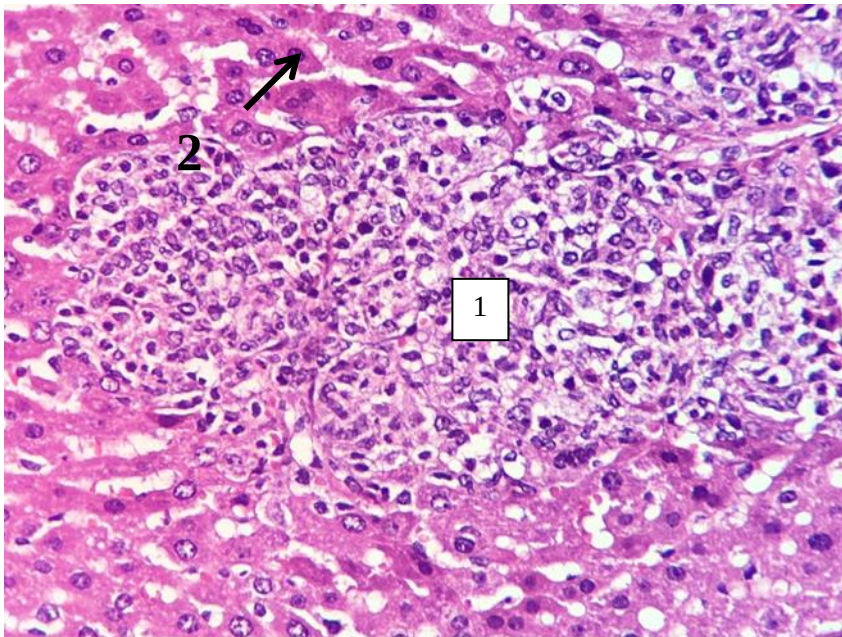
Cấu trúc gan bình thường



Hình 3.20. Hình thái vi thể gan lô mô hình (chuột số 12) (HE x 400)

1. Vùng hoại tử 2. Tế bào gan

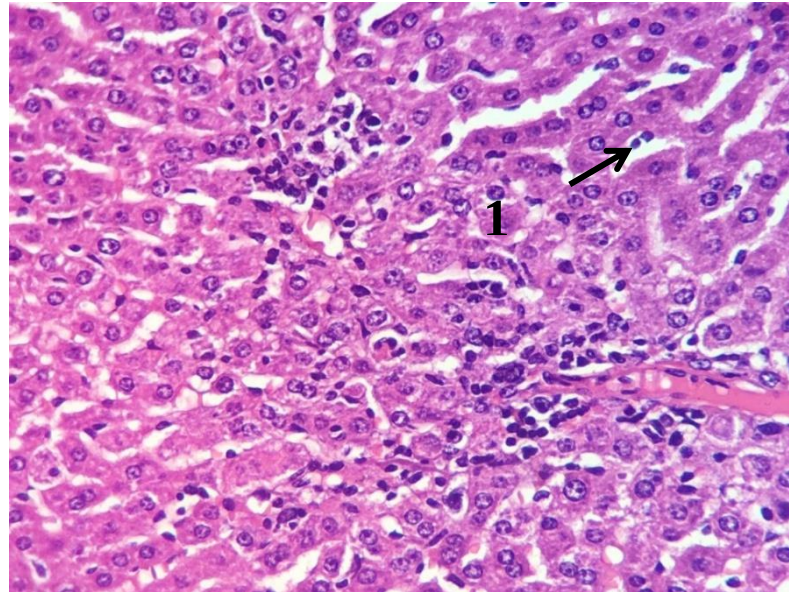
Tổn thương hoại tử gan mức độ vừa



Hình 3.21. Hình thái vi thể gan lô mô hình (chuột số 17) (HE x 400)

1. Vùng hoại tử 2. Tế bào gan

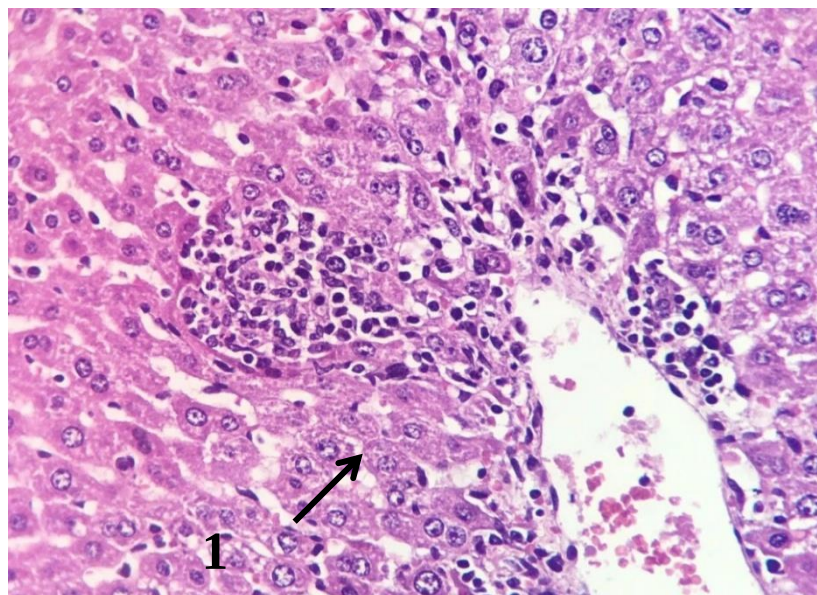
Tổn thương hoại tử gan mức độ nặng



**Hình 3.22. Hình thái vi thể gan lô uống silymarin 140 mg/kg
(HE x 400) (chuột số 23)**

1. Tế bào gan

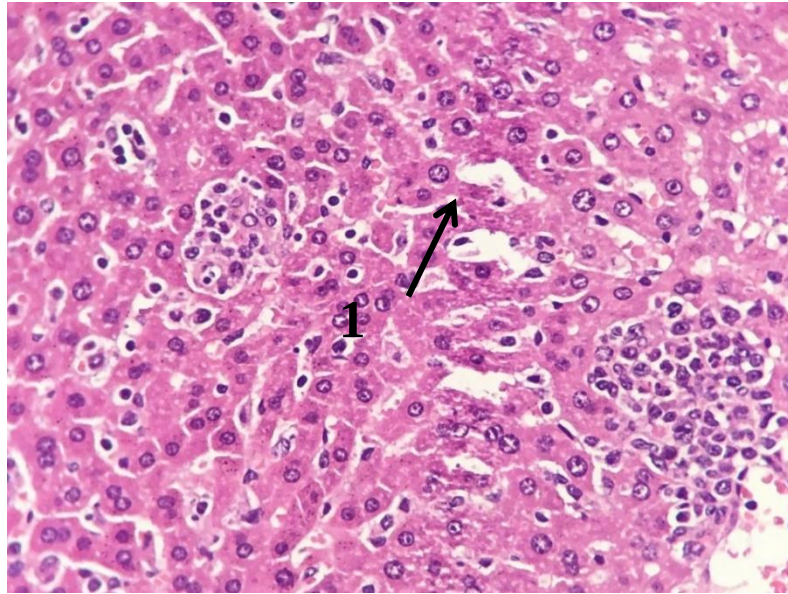
Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ nhẹ



**Hình 3. 23. Hình thái vi thể gan lô uống silymarin 140 mg/kg
(HE x 400) (chuột số 24)**

1. Tế bào gan

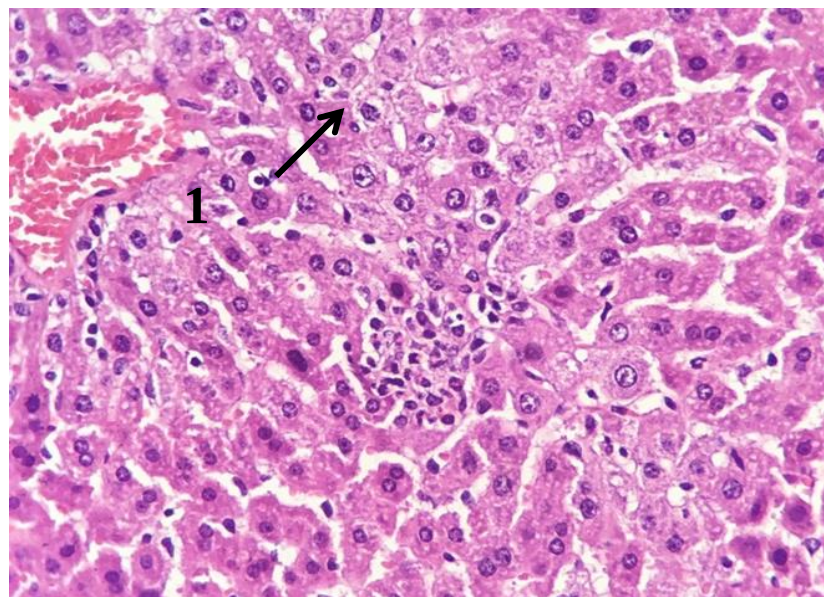
Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ nhẹ



**Hình 3. 24. Hình thái vi thể gan lô uống MED001
liều 0,72 viên/kg (HE x 400) (chuột số 39)**

1. Tế bào gan

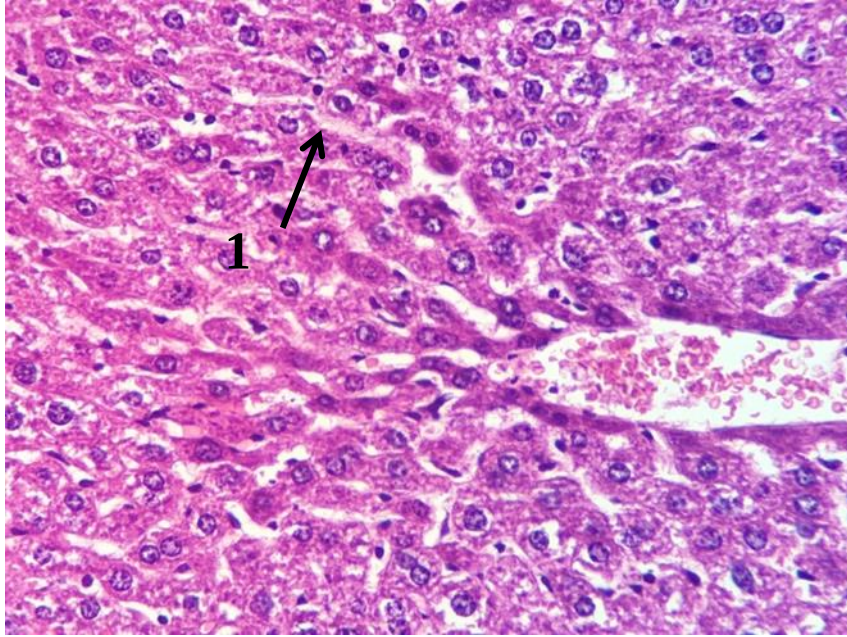
Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ nhẹ



**Hình 3. 25. Hình thái vi thể gan lô uống MED001
liều 0,72 viên/kg (HE x 400) (chuột số 40)**

1. Tế bào gan

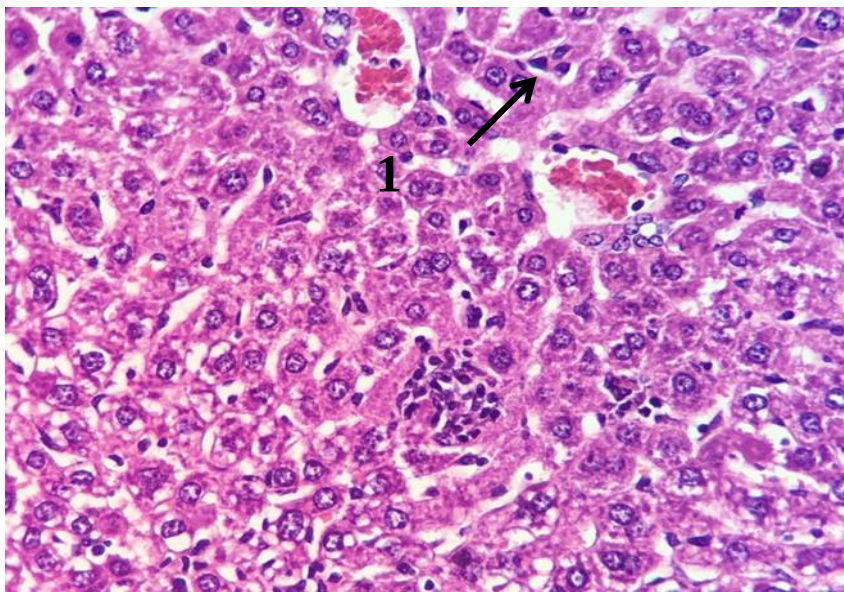
Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ nhẹ



Hình 3. 26. Hình thái vi thể gan lô uống MED001 liều 1,44 viên/kg (HE x 400)
(chuột số 47)

1. Tế bào gan

Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ nhẹ



Hình 3. 27. Hình thái vi thể gan lô uống MED001 liều 1,44 viên/kg (HE x 400)
(chuột số 50)

1. Tế bào gan

Tế bào gan thoái hóa hạt mức độ nhẹ

3.2.2. Tác dụng lên chức năng tạo mật

Bảng 3.24. Tác dụng của MED001 lên chức năng tạo mật

Lô	Khối lượng dịch mật (mg)	p so với lô 1	% thay đổi so với lô 1 (%)
Lô 1: Đối chứng	13,96 ± 4,63		
Lô 2: Actiso 400 mg/kg	21,26 ± 6,82	p < 0,05	↑ 52,3%
Lô 3: MED001 liều 0,72 viên/kg	20,66 ± 6,70	p < 0,05	↑ 48,0%
Lô 4: MED001 liều 1,44 viên/kg	15,94 ± 5,23	p > 0,05	↑ 14,2%

Nhận xét:

- Khối lượng dịch mật của lô 2 (actiso) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô 1 (Đối chứng) với $p < 0,05$.
- Khối lượng dịch mật của lô dùng MED001 liều 0,72 viên/kg cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô 1 (Đối chứng) với $p < 0,05$.
- Khối lượng dịch mật của lô dùng MED001 liều 1,44 viên/kg có xu hướng cao hơn so với lô 1 (Đối chứng), tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh khối lượng dịch mật ở các lô dùng MED001 so với lô dùng actiso ($p > 0,05$).

CHƯƠNG 4:

BÀN LUẬN

4.1. Độc tính cấp, độc tính bán trường diễn của viên nén MED001 trên thực nghiệm

4.1.1. Độc tính cấp của viên nén MED001 theo đường uống trên chuột nhắt trắng

Độc tính cấp là một trong những chỉ tiêu quan trọng nhằm đánh giá tính an toàn khởi đầu của một chế phẩm mới, nhất là các sản phẩm có nguồn gốc từ dược liệu được sử dụng qua đường uống. Trong nghiên cứu này, viên nén MED001 được đánh giá độc tính cấp trên chuột nhắt trắng theo mô hình chuẩn OECD. Chế phẩm được cho uống liên tục với liều tăng dần, từ liều thấp nhất đến liều tối đa 50 viên/kg (tương đương 0,25 ml/10 g thể trọng, 4 lần trong 24 giờ). Kết quả theo dõi trong 72 giờ đầu – thời gian nhạy cảm nhất với phản ứng ngộ độc cấp – cho thấy: không có trường hợp tử vong, không ghi nhận dấu hiệu bất thường nào về hành vi, hô hấp, vận động, tiêu hóa hoặc biểu hiện thần kinh ở bất kỳ cá thể nào. Khám nghiệm đại thể các cơ quan sau mổ tử thi cũng không phát hiện tổn thương rõ rệt ở gan, thận hoặc tim. Kết quả này cho thấy viên nén MED001 không gây độc tính cấp ở liều tối đa 50 viên/kg đường uống. Theo quy tắc chuyển đổi liều từ chuột nhắt sang người trưởng thành 50 kg (hệ số ngoại suy 12), liều sử dụng thực tế của con người là 3 viên/ngày. Như vậy, liều đã thử nghiệm cao gấp khoảng 69,4 lần so với liều dự kiến sử dụng trên người, và việc không ghi nhận tử vong ở mức liều này cho thấy biên độ an toàn của chế phẩm là rất rộng.

Trong nghiên cứu của Bùi Hoàng Anh (2023) với viên nén BogaTN – một chế phẩm dược liệu phối hợp, kết quả thử nghiệm độc tính cấp cũng cho thấy không có biểu hiện ngộ độc hay tử vong trên chuột khi uống liều cao dùng làm tham khảo [38]. Tương tự, Đàm Đình Tranh (2023) khi nghiên cứu viên Silymax Complex cũng báo cáo không ghi nhận độc tính cấp đường uống, không xác định được LD₅₀, và không có bất thường lâm sàng ở các liều đã thử nghiệm dùng làm tham khảo [37]. Như vậy, MED001 có hồ sơ an toàn bước đầu tương đương các chế phẩm dược liệu

khác đang được nghiên cứu và ứng dụng tại Việt Nam. Trên thế giới, các nghiên cứu độc lập về các thành phần chính của MED001 cũng cho thấy kết quả tương đồng. Florek và cộng sự (2023) đánh giá độc tính chiết xuất actisô bằng đường uống ở chuột và kết luận liều lên tới 2.000 mg/kg không gây tử vong, không biểu hiện ngộ độc, phù hợp phân loại “không độc” theo GHS [52]. Kim và cộng sự (2020) sử dụng chiết xuất tỏi lên men trên mô hình chuột nhắt, nhận thấy liều tới 5.000 mg/kg đường uống không gây tử vong hoặc thay đổi sinh lý bất thường [53]. Điều này củng cố tính an toàn riêng biệt của từng thành phần, đồng thời gián tiếp xác nhận sự an toàn của sản phẩm phối hợp như MED001.

Cơ chế để giải thích độ an toàn cao của MED001 có thể lý giải từ bản chất các dược liệu phối hợp. Actisô và tỏi đều là các thực phẩm – dược liệu quen thuộc với người Việt, có hồ sơ sử dụng an toàn dài lâu trong cả y học cổ truyền và hiện đại. Mật lợn là vị thuốc cổ phương có tính thanh nhiệt, lợi đờm, giải độc, thường được dùng trong các bài thuốc chữa viêm gan hoặc hoàng đản mà không ghi nhận độc tính cấp [40]. Than hoạt tính là một tác nhân hấp phụ cơ học tại ruột, không hấp thu toàn thân, nên không gây ảnh hưởng lên hệ cơ quan và không gây độc tính hệ thống.

Việc không xác định được LD₅₀ theo đường uống – tức không có liều gây chết 50% trong khoảng liều sử dụng – phản ánh một đặc điểm thuận lợi của dược liệu: biên độ an toàn cao, khoảng cách giữa liều điều trị và liều độc lớn. Kết quả này phù hợp với dữ liệu trong nước và quốc tế về các thành phần có trong chế phẩm. Theo nghiên cứu của WHO và nhiều tổ chức dược học thực nghiệm, actisô và tỏi đều được xếp vào nhóm có độc tính rất thấp, không gây tử vong ở chuột khi dùng đường uống liều cao. Mật lợn – tuy ít được nghiên cứu hiện đại – cũng đã được sử dụng hàng thế kỷ trong y học cổ truyền với công dụng thanh nhiệt, lợi mật, giải uất mà không ghi nhận tác dụng phụ cấp tính khi dùng đúng liều. Than hoạt tính về bản chất không hấp thu toàn thân mà chỉ có tác dụng tại đường tiêu hóa, nên hầu như không có độc tính hệ thống.

Theo y học cổ truyền, tất cả các thành phần này đều là vị thuốc tính bình, không độc hoặc ít độc, thường dùng dài ngày trong điều trị các bệnh can đờm.

Trong đó, trư đởm thanh can, lợi mật, tiêu uất; actisô thanh thấp nhiệt, lợi tiểu tiện; tở hành khí giải độc. Sự phối ngũ này phù hợp với lý luận cổ truyền về điều trị các thể “nhiệt độc phạm can”, “đởm thấp uất kết” – thường gặp trong viêm gan, vàng da, hoặc rối loạn gan mật có tích nhiệt, tích trệ.

Mô hình chuột nhắt trắng uống thuốc đường tiêu hóa là mô hình kinh điển để đánh giá độc tính cấp. Việc không xác định được LD₅₀ ở liều tới 50 viên/kg (tương đương gấp 69,4 lần liều lâm sàng) là chỉ báo rất tích cực, cho thấy biên độ an toàn lớn, khả năng ứng dụng rộng rãi và ít nguy cơ ngộ độc nếu xảy ra quá liều tương đối. Đây là điều kiện thuận lợi để tiếp tục nghiên cứu độc tính mạn hoặc bán trường diễn cũng như triển khai các thử nghiệm lâm sàng bước đầu.

4.1.2. Độc tính bán trường diễn của viên nén MED001 theo đường uống trên chuột cống trắng

4.1.2.1. Ảnh hưởng của viên nén MED001 lên thể trạng và thể trọng của chuột cống trắng

Việc đánh giá độc tính bán trường diễn đóng vai trò quan trọng trong việc xác định tính an toàn dài hạn của một chế phẩm, đặc biệt đối với các sản phẩm được liệu dùng đường uống thường xuyên. Trong nghiên cứu này, chuột cống trắng được cho uống viên nén MED001 liên tục trong 90 ngày ở hai liều: liều tương đương lâm sàng (81 mg/kg/ngày) và liều gấp ba (243 mg/kg/ngày), để đánh giá độc tính bán trường diễn qua các chỉ số toàn trạng, thể trọng và các xét nghiệm huyết học – sinh hóa – mô học.

Về tình trạng chung, trong suốt 90 ngày thí nghiệm, chuột ở cả ba lô (lô chứng sinh học, lô trị 1 và lô trị 2) đều khỏe mạnh, hoạt động linh hoạt, phản xạ nhanh, lông mượt, mắt sáng, ăn uống – bài tiết bình thường, không ghi nhận các biểu hiện mệt mỏi, co giật, tiêu chảy hay sụt cân bất thường. Đây là chỉ báo đầu tiên và quan trọng cho thấy MED001 không ảnh hưởng tiêu cực đến hoạt động thần kinh – cơ, chức năng tiêu hóa hoặc chuyển hóa năng lượng cơ bản của chuột thí nghiệm khi dùng dài ngày.

Về thể trọng, tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, cân nặng trung bình của chuột giữa các nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa ($p > 0,05$), bảo đảm tính

đồng nhất mẫu. Trong 30 ngày đầu, thể trọng chuột ở cả ba nhóm đều tăng nhẹ, nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên, đến ngày thứ 60 và ngày thứ 90, thể trọng chuột ở cả ba nhóm tăng rõ rệt so với trước can thiệp, với mức tăng 17–39% và đạt mức ý nghĩa thống kê cao ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$). Đặc biệt, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm dùng thuốc và nhóm chứng ($p > 0,05$), cho thấy việc sử dụng MED001 trong 3 tháng liên tiếp không cản trở quá trình tăng trưởng sinh lý bình thường của chuột.

Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu độc tính bán trường diễn của các chế phẩm dược liệu phối hợp. Trong nghiên cứu của Đàm Đình Tranh (2023) với viên Silymax Complex, sau 90 ngày sử dụng trên chuột cống trắng, thể trọng các nhóm điều trị cũng tăng tương đương với nhóm chứng, không có biểu hiện bất thường về hoạt động hay tiêu hóa, không ghi nhận tử vong hay rối loạn chức năng sống [37]. Tương tự, Bùi Hoàng Anh (2023) khi đánh giá viên nén BogaTN cũng nhận thấy chuột tăng trưởng bình thường, không ghi nhận bất kỳ dấu hiệu ngộ độc nào sau khi uống liều tương đương và gấp 3 lần liều dự kiến lâm sàng [38].

Từ góc độ lý giải, thể trọng chuột phản ánh khả năng đồng hóa và sử dụng chất dinh dưỡng cũng như sự cân bằng nội môi nói chung. Việc tăng trưởng thể trọng đồng đều giữa các nhóm, bao gồm nhóm dùng MED001 liều cao, cho thấy chế phẩm không gây cản trở đến chuyển hóa năng lượng. Điều này cũng gián tiếp xác nhận rằng viên nén MED001 không gây độc bán cấp hoặc gây tích lũy độc chất nội sinh.

Về mặt cơ chế, các thành phần như actisô, tỏi, mật lợn và than hoạt đều là các dược liệu quen thuộc, có hồ sơ an toàn cao. Actisô và tỏi không chỉ không gây sụt cân mà còn được chứng minh hỗ trợ chuyển hóa lipid, tăng cường chức năng gan, cải thiện chức năng tiêu hóa. Mật lợn giúp tăng bài tiết dịch mật – từ đó hỗ trợ hấp thu chất béo và vitamin tan trong dầu. Than hoạt tuy không cung cấp năng lượng nhưng giúp cải thiện hệ vi sinh ruột và giảm tái hấp thu độc chất – một yếu tố bảo vệ chuyển hóa nội sinh. Không có thành phần nào trong công thức được ghi nhận gây chán ăn, rối loạn hấp thu hay độc tính thần kinh – chuyển hóa.

Theo lý luận y học cổ truyền, các vị thuốc trong công thức đều thuộc nhóm bổ khí kiện tỳ, lợi thấp hóa trọc, giúp ổn định công năng của tỳ vị và can đởm – hai

tạng có vai trò chủ đạo trong vận hóa và chuyển hóa chất dinh dưỡng. Việc chuột không bị sụt cân, thậm chí tăng cân đều đặn, có thể xem là một chỉ dấu thuận lợi, phản ánh khả năng điều hòa khí huyết và nâng cao chính khí khi sử dụng dài ngày.

Việc chọn mô hình chuột cống trắng, đánh giá trọng lượng tại 3 thời điểm (30, 60, 90 ngày) là phù hợp với hướng dẫn thực hành nghiên cứu độc tính bán trường diễn theo OECD. Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nén MED001 không ảnh hưởng bất lợi đến thể trạng, hoạt động hoặc tăng trưởng cơ bản của động vật thí nghiệm, ngay cả khi dùng liều cao và kéo dài. Tóm lại, trong 90 ngày sử dụng liên tục, viên nén MED001 không gây thay đổi bất thường về tình trạng chung và thể trọng của chuột cống trắng. Trọng lượng cơ thể tăng đều, không có sự khác biệt giữa các nhóm, cho thấy chế phẩm có độ an toàn cao khi dùng kéo dài, là cơ sở quan trọng để tiếp tục đánh giá chuyên sâu hơn về huyết học, sinh hóa và mô học nhằm hoàn thiện hồ sơ độc tính bán cấp.

4.1.2.2. Ảnh hưởng của viên nén MED001 lên chức năng tạo máu

Chức năng tạo máu là một trong những chỉ tiêu quan trọng trong đánh giá độc tính bán trường diễn, nhằm phát hiện sớm những ảnh hưởng tiềm tàng của thuốc đến hệ tạo máu – hệ thống có khả năng phản ứng rất nhạy với độc chất. Trong nghiên cứu này, các thông số huyết học bao gồm: số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu (MCV), số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu được theo dõi định kỳ tại các thời điểm 30, 60 và 90 ngày sau khi cho chuột cống trắng uống viên nén MED001 liên tục.

Kết quả cho thấy ở tất cả các chỉ số, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm chứng và hai nhóm chuột dùng thuốc (liều 81 mg/kg/ngày và liều gấp 3 lần, 243 mg/kg/ngày) tại mọi thời điểm khảo sát ($p > 0,05$). Số lượng hồng cầu dao động trong khoảng từ 8,9 đến 10,1 T/L, hàm lượng huyết sắc tố ổn định ở mức 11–12 g/dL, chỉ số hematocrit duy trì trong giới hạn bình thường từ 38% đến 44%, thể tích trung bình hồng cầu xung quanh mức 45–47 fl. Các chỉ số này đều nằm trong khoảng tham chiếu sinh lý đối với chuột cống trắng chủng *Wistar*.

Tương tự, số lượng bạch cầu và tiểu cầu, cũng như tỷ lệ bạch cầu trung tính và lympho bào trong công thức bạch cầu, không có sự biến động bất thường trước và sau khi sử dụng thuốc. Điều này cho thấy viên nén MED001 không gây ảnh hưởng đến tủy xương – cơ quan tạo máu chính, cũng như không làm thay đổi các chỉ tiêu liên quan đến đáp ứng miễn dịch tế bào.

So sánh với một số nghiên cứu trong nước, kết quả này hoàn toàn phù hợp. Trong nghiên cứu của Đàm Đình Tranh (2023) với viên Silymax Complex, sau 90 ngày sử dụng, tất cả các chỉ số huyết học đều nằm trong giới hạn bình thường và không có sự khác biệt giữa các nhóm dùng thuốc và nhóm chứng [37]. Bùi Hoàng Anh (2023) cũng ghi nhận kết quả tương tự khi sử dụng viên BogaTN ở cả liều chuẩn và liều cao trên mô hình chuột cống trắng [38]. Những dữ liệu này củng cố thêm bằng chứng cho thấy các chế phẩm dược liệu phối hợp, khi được bào chế đúng tỷ lệ và công nghệ, có độ an toàn cao và ít gây ảnh hưởng đến hệ huyết học.

Từ cơ chế dược lý, các thành phần trong MED001 đều không có hoạt tính ức chế tủy hoặc gây rối loạn miễn dịch. Actisô, tỏi, mật lợn và than hoạt đều là những dược liệu được sử dụng lâu đời trong y học cổ truyền, chủ yếu tác động lên gan, mật và tiêu hóa, không ghi nhận độc tính trên hệ tạo máu. Đặc biệt, actisô còn được chứng minh có khả năng chống oxy hóa, cải thiện vi tuần hoàn, hỗ trợ quá trình tạo máu gián tiếp qua cải thiện chức năng gan. Tỏi với các dẫn chất lưu huỳnh tự nhiên như allicin có thể giúp điều hòa miễn dịch mà không gây suy giảm bạch cầu hay tiểu cầu.

Về mặt lý luận y học cổ truyền, các vị thuốc trong MED001 đều thuộc nhóm bổ khí kiện tỳ, giúp tăng cường công năng của tỳ – cơ quan chủ quản sinh huyết theo Đông y. Việc duy trì ổn định các chỉ số huyết học cho thấy tỳ khí không bị tổn thương, thậm chí có thể được hỗ trợ trong quá trình dùng thuốc dài ngày.

Mô hình chuột cống trắng được lựa chọn là mô hình tiêu chuẩn cho các nghiên cứu đánh giá độc tính trường diễn, với các chỉ số huyết học được chuẩn hóa và tham chiếu rõ ràng. Việc theo dõi liên tục trong 90 ngày với ba mốc thời gian là phù hợp với khuyến cáo của OECD và WHO về đánh giá an toàn tiền lâm sàng của dược liệu.

Từ kết quả nghiên cứu có thể thấy việc sử dụng viên nén MED001 trong thời gian dài không gây ảnh hưởng tiêu cực đến chức năng tạo máu của chuột cống trắng. Tất cả các chỉ số huyết học đều nằm trong giới hạn bình thường, không có biến động bất thường giữa các nhóm, góp phần khẳng định tính an toàn cao và hỗ trợ cho việc phát triển sản phẩm ở giai đoạn tiếp theo.

4.1.2.3. Ảnh hưởng của viên nén MED001 lên chức năng và cấu trúc gan

Chức năng gan là một trong những chỉ số sinh hóa cơ bản phản ánh khả năng chuyển hóa, tổng hợp và giải độc của gan – cơ quan chịu ảnh hưởng trực tiếp của các dược liệu khi dùng đường uống. Trong nghiên cứu này, các chỉ tiêu bao gồm hoạt độ enzym ALT, AST – đại diện cho mức độ hoại tử tế bào gan, và các thông số bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần – đại diện cho chức năng chuyển hóa – tổng hợp của gan, đã được đánh giá tại ba thời điểm: 30, 60 và 90 ngày sau khi chuột cống trắng được uống viên nén MED001.

Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nén MED001 không gây ảnh hưởng bất lợi đến chức năng gan sau 90 ngày sử dụng liên tục bằng đường uống ở chuột cống trắng, kể cả ở liều gấp 3 lần liều lâm sàng. Hoạt độ ALT, AST – các chỉ số nhạy trong đánh giá tổn thương tế bào gan – không có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng và luôn nằm trong giới hạn sinh lý. Tương tự, các thông số chuyển hóa và tổng hợp của gan như bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần duy trì ổn định, không ghi nhận bất thường đáng kể trong suốt thời gian nghiên cứu.

Phân tích mô học sau 90 ngày cũng củng cố thêm bằng chứng về độ an toàn của chế phẩm. Cấu trúc gan ở cả hai nhóm điều trị đều được bảo tồn nguyên vẹn, không ghi nhận dấu hiệu viêm, xơ hóa hay hoại tử. Cả 3/3 mẫu gan ở mỗi nhóm đều được đánh giá “trong giới hạn bình thường”, tương đương với nhóm chứng.

Kết quả này nhất quán với các báo cáo trong nước và quốc tế. Trong nghiên cứu độc tính bán cấp của viên Silymax Complex do Đàm Đình Tranh (2023) thực hiện, các chỉ số ALT, AST, bilirubin, albumin cũng không thay đổi đáng kể sau 90 ngày sử dụng [37]. Ngoài ra, nghiên cứu của Kim và cộng sự (2020) về chiết xuất tỏi lên men – một trong các thành phần của MED001 – cũng ghi nhận hiệu quả bảo

vệ tế bào gan khỏi tổn thương do độc chất và không gây độc tính khi dùng dài ngày trên chuột [53].

Về cơ chế, tác dụng bảo vệ gan của MED001 có thể đến từ tổ hợp các thành phần: actisô giàu cynarin và luteolin giúp ổn định màng tế bào gan, tỏi chứa allicin có đặc tính chống oxy hóa mạnh, mật lợn hỗ trợ bài tiết mật, còn than hoạt giúp hấp phụ độc tố tại ruột, gián tiếp giảm gánh nặng giải độc cho gan. Theo y học cổ truyền, bài thuốc này còn mang tác dụng thanh can nhiệt, lợi mật, giải độc và điều hòa khí huyết – phù hợp với lý luận “can tàng huyết” và vai trò của tạng can trong thanh lọc cơ thể.

Nhìn chung MED001 an toàn với gan trong điều kiện sử dụng dài ngày, không gây thay đổi bất lợi về chỉ số sinh hóa hay hình thái mô học gan, khẳng định tiềm năng ứng dụng lâu dài trong hỗ trợ điều trị các bệnh gan mật.

4.1.2.4. Ảnh hưởng của viên nén MED001 lên chức năng và cấu trúc thận

Trong đánh giá độc tính bán trường diễn, creatinin huyết thanh là chỉ số cận lâm sàng then chốt phản ánh chức năng lọc của cầu thận. Sự thay đổi nồng độ creatinin, đặc biệt là xu hướng tăng so với nền ban đầu, có thể gợi ý tổn thương thận cấp hoặc suy giảm chức năng lọc mãn tính. Trong nghiên cứu này, nồng độ creatinin huyết thanh của chuột cống trắng được theo dõi tại các mốc 30, 60 và 90 ngày sau khi dùng viên nén MED001 ở hai mức liều: liều tương đương lâm sàng (81 mg/kg/ngày) và liều gấp ba (243 mg/kg/ngày).

Kết quả theo dõi cho thấy nồng độ creatinin ở cả hai nhóm điều trị đều duy trì ổn định trong suốt thời gian nghiên cứu. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm chứng và các nhóm dùng thuốc ở bất kỳ thời điểm nào ($p > 0,05$). Các giá trị đo được dao động trong khoảng tham chiếu bình thường, không xuất hiện xu hướng tăng nhẹ hoặc bất thường nào sau khi dùng thuốc. Sự ổn định của chỉ số creatinin huyết thanh trong điều kiện dùng thuốc dài ngày là dấu hiệu thuyết phục cho thấy viên nén MED001 không gây ảnh hưởng bất lợi đến chức năng lọc của thận. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của Bùi Thị Quỳnh Nhung (2023) về chế phẩm Vismisco – có thành phần tương tự – sử dụng liều 1,2

g/kg/ngày liên tục 8 tuần cũng không làm tăng creatinin huyết thanh ở chuột thí nghiệm [54]. Mô học thận sau 90 ngày sử dụng cũng củng cố tính an toàn của chế phẩm. Cấu trúc cầu thận và ống thận ở tất cả mẫu khảo sát vẫn nguyên vẹn, không phát hiện tình trạng viêm, hoại tử, thoái hóa hay trụ niệu – những dấu hiệu đặc trưng của độc tính thận.

Xét về dược lý, các thành phần của MED001 không chứa hoạt chất có độc tính thận đã được biết đến như aminoglycosid, cisplatin, hoặc alkaloid có ái lực cao với tế bào ống thận. Ngược lại, actisô và tòi đã được chứng minh có tác dụng chống oxy hóa và hỗ trợ thải trừ chất cặn trong huyết tương, nhờ đó giúp duy trì áp lực lọc cầu thận ổn định. Mật lợn và than hoạt tuy không tác động trực tiếp lên thận nhưng lại đóng vai trò quan trọng trong quá trình đào thải độc tố qua đường mật và ruột, gián tiếp giảm tải độc chất cho hệ tiết niệu.

Từ lý luận y học cổ truyền, thận là tạng chủ thủy, can hệ mật thiết đến chức năng bài tiết và cân bằng dịch thể. Các vị thuốc trong MED001 như trư đởm, actisô, tòi có tác dụng sơ can lợi thấp, hành khí giải độc – phù hợp với mục tiêu thanh hóa thủy thấp và hỗ trợ bài tiết. Tình trạng mô học ổn định trong suốt quá trình sử dụng phản ánh khả năng duy trì điều hòa tạng phủ thông qua tam tiêu và thận.

Tóm lại, viên nén MED001 không gây ảnh hưởng đến chỉ số creatinin và không làm thay đổi cấu trúc mô học thận sau 90 ngày dùng liên tục, dù ở liều cao gấp 3 lần liều dự kiến trên lâm sàng. Đây là bằng chứng rõ ràng về độ an toàn thận học của chế phẩm trong điều kiện sử dụng dài ngày trên thực nghiệm.

4.2. Nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật của viên nén MED001 trên thực nghiệm

4.2.1. Ảnh hưởng của viên nén MED001 lên tác dụng bảo vệ gan và chống oxy hóa

4.2.1.1. Mô hình gây tổn thương gan và thuốc chứng dương trong nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng Paracetamol (PAR) để gây tổn thương gan cấp trên chuột nhắt trắng. Đây là một thuốc giảm đau – hạ sốt thông dụng, nhưng ở liều cao có thể gây hoại tử tế bào gan, đặc biệt ở vùng trung tâm tiểu thùy. Mô hình gây độc gan bằng PAR đã được sử dụng rộng rãi trong thực nghiệm,

với cơ chế bệnh sinh đã rõ ràng, dễ chuẩn hóa và gần với thực tế lâm sàng nên thường được dùng để đánh giá thuốc bảo vệ gan. Về mặt dược động học, sau khi hấp thu, phần lớn PAR được chuyển hóa theo con đường liên hợp để tạo thành chất tan trong nước, không độc, dễ thải trừ. Tuy nhiên, khoảng 5–10% liều dùng được chuyển hóa bởi hệ enzym Cytochrome P450, trong đó CYP2E1 đóng vai trò chính, sinh ra chất trung gian NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinon imine) – một chất có độc tính cao. Trong điều kiện sinh lý, NAPQI được trung hòa nhờ glutathione (GSH). Tuy nhiên, khi dùng liều cao, GSH bị cạn kiệt, NAPQI tích lũy sẽ tấn công màng tế bào gan thông qua cơ chế peroxid hóa lipid, gây hoại tử tế bào và làm tăng các chỉ số ALT, AST, MDA. Mô bệnh học gan trong mô hình này thường thể hiện tổn thương rõ ở vùng trung tâm tiểu thùy, với các dấu hiệu: hoại tử tế bào gan, thâm nhiễm viêm nhẹ, rối loạn cấu trúc bè gan. Đây là hình ảnh tổn thương điển hình do stress oxy hóa, đặc trưng cho mô hình gây độc gan do thuốc. Với các ưu điểm trên, mô hình gây độc gan bằng PAR tiếp tục được lựa chọn trong đề tài này để kiểm định hiệu quả bảo vệ gan của viên MED001, đồng thời đối chiếu so sánh với thuốc chứng dương là silymarin – hoạt chất bảo vệ gan kinh điển đã được chuẩn hóa trong nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng.

4.2.1.2. Ảnh hưởng đến trọng lượng gan và tác dụng hạ men gan

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trọng lượng gan của chuột ở lô mô hình gây độc bằng paracetamol tăng đáng kể so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$). Sự gia tăng này phản ánh hiện tượng phù nề, tích tụ dịch và phản ứng viêm tại nhu mô gan – vốn là hệ quả của tình trạng hoại tử tế bào gan do độc chất trung gian N-acetyl-p-benzoquinonimin (NAPQI), được chuyển hóa từ paracetamol thông qua hệ enzym CYP2E1. Đây là cơ chế bệnh sinh kinh điển trong tổn thương gan cấp tính do thuốc, được sử dụng phổ biến để xây dựng mô hình thực nghiệm đánh giá tác dụng bảo vệ gan. Việc sử dụng silymarin với liều 140 mg/kg đã giúp làm giảm có ý nghĩa thống kê trọng lượng gan so với lô mô hình ($p < 0,05$), khẳng định tác dụng ổn định màng tế bào gan và chống oxy hóa của hoạt chất này.

Đáng chú ý, viên nén MED001 với liều 0,72 viên/kg cũng cho thấy tác dụng tương đương khi làm giảm trọng lượng gan có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$), và không có sự khác biệt đáng kể khi so sánh với nhóm dùng silymarin ($p > 0,05$). Tuy nhiên, khi sử dụng liều 1,44 viên/kg, mức giảm trọng lượng gan không đạt ngưỡng ý nghĩa thống kê, dù vẫn cho thấy xu hướng cải thiện so với lô mô hình, gợi ý đáp ứng “chuông ngược” – liều trung bình có thể hiệu quả hơn liều cao do đặc điểm dược động học và tương tác sinh học của thuốc nguồn gốc dược liệu. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Hoàng Thái Hoa Cương (2021), khi sử dụng cao chiết toàn phần từ quả Dứa dại để điều trị viêm gan cấp ở chuột nhắt trắng [35]. Tác giả cũng ghi nhận sự cải thiện đáng kể trọng lượng gan khi sử dụng các liều 7,2 g và 14,4 g dược liệu/kg, chứng minh khả năng hạn chế phù nề và phục hồi cấu trúc mô học gan. Tương tự, nghiên cứu của Bùi Hoàng Anh và cộng sự (2023) trên viên nén BogaTN cho thấy trọng lượng gan giảm rõ rệt khi chuột được điều trị bằng dược liệu phối hợp, đồng thời tổn thương mô bệnh học được cải thiện rõ [38].

Về hoạt độ enzym gan ALT và AST, viên nén MED001 ở liều 0,72 viên/kg thể hiện tác dụng giảm cả AST và ALT có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$ và $p < 0,05$ tương ứng), với mức độ thay đổi lần lượt là 36,9% và 30,4% so với lô mô hình. Ở liều 1,44 viên/kg, tác dụng giảm AST vẫn đạt ý nghĩa ($p < 0,05$), nhưng hiệu quả trên ALT chỉ còn xu hướng cải thiện ($\downarrow 8,4\%$) và không đạt mức ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Như vậy, liều thấp của chế phẩm mang lại hiệu quả ức chế men gan rõ hơn, tương đương silymarin ($p > 0,05$ giữa các nhóm), đồng thời củng cố giả thiết về đáp ứng tối ưu ở liều trung bình – điều đã được đề cập trong phần thảo luận về trọng lượng gan.

So sánh với nghiên cứu trong nước, kết quả này phù hợp với báo cáo của Bùi Hoàng Anh và cộng sự (2023) khi sử dụng viên nén BogaTN điều trị tổn thương gan cấp do paracetamol [38]. Nghiên cứu này cũng ghi nhận sự giảm đáng kể các chỉ số AST, ALT và GGT, cho thấy hiệu quả của các phối hợp dược liệu có hướng tác dụng bảo vệ gan. Tương tự, Đàm Đình Tranh và cộng sự (2023) khi nghiên cứu viên nang cứng Silymax Complex cũng cho thấy ALT và AST giảm rõ sau điều trị,

củng cố vai trò của các dược liệu có hoạt tính chống oxy hóa trong kiểm soát tổn thương gan do thuốc [37].

Trên thế giới, các dữ liệu khoa học về actisô – một trong những thành phần chính của viên nén MED001 – đã xác nhận hiệu quả bảo vệ gan thông qua nhiều cơ chế khác nhau. Florek và cộng sự (2023) đánh giá chiết xuất bột lá actisô trên mô hình chuột gây độc gan bằng CCl_4 và ghi nhận tác dụng chống oxy hóa mạnh mẽ, làm tăng hoạt tính các enzym SOD, GSH và catalase trong gan, đồng thời cải thiện các chỉ số ALT, AST và cấu trúc mô gan [52]. Ngoài ra, nghiên cứu của El Morsy và cộng sự (2015) cũng cho thấy chiết xuất actisô có khả năng chống lại độc tính gan do paracetamol bằng cách ức chế peroxid hóa lipid và bảo vệ màng tế bào gan [55]. Tỏi – thành phần thứ hai của chế phẩm – cũng được chứng minh có tác dụng bảo vệ gan mạnh mẽ. Trong một nghiên cứu của Kim và cộng sự (2020), chiết xuất tỏi lên men bằng acid lactic (LAFGE) đã làm giảm đáng kể trọng lượng gan và cải thiện các chỉ số ALT, AST, MDA ở chuột gây độc gan cấp tính bằng acetaminophen, đồng thời ức chế quá trình apoptosis tế bào gan [53].

Từ góc nhìn y học cổ truyền, sự tăng trọng lượng gan phản ánh tình trạng thấp nhiệt tích trệ ở can đờm, làm bế tắc chức năng sơ tiết của tạng can. Các chứng trạng này tương ứng với bệnh danh “hoàng đản”, “can uất”, “đờm thấp”, thường được xử lý theo nguyên tắc thanh nhiệt, lợi thấp, thông đờm, giải uất. Viên nén MED001 phối hợp các vị thuốc có công năng bổ trợ nhau một cách hợp lý: Trư đờm (mật lợn) có tác dụng thanh nhiệt, lợi đờm; Actisô vào can đờm, có công năng tiêu uất, hóa thấp; Tỏi giúp hành khí, giải độc, sát trùng; Than hoạt tính tuy không có vị thuốc cổ truyền tương đương nhưng đóng vai trò hấp độc, trừ uế khí. Phép phối ngũ này tạo thành một cơ chế tác động toàn diện trên cả khí – huyết – tạng phủ, góp phần giải trừ thấp nhiệt uất kết, phục hồi chức năng sơ tiết của can, từ đó cải thiện tổn thương gan cả trên phương diện sinh lý và hình thái.

Việc lựa chọn mô hình gây độc gan bằng paracetamol là phù hợp vì đây là mô hình chuẩn, đặc hiệu cho tổn thương gan cấp tính do stress oxy hóa, có tính đại diện cao trong nghiên cứu tiền lâm sàng các thuốc bảo vệ gan. Chỉ số trọng lượng gan, mặc dù là một chỉ tiêu hình thái học đơn giản, nhưng mang ý nghĩa thực tiễn

trong việc đánh giá mức độ phù nề, viêm và tổn thương nhu mô. Việc trọng lượng gan giảm sau điều trị phản ánh hiệu quả thực chất của chế phẩm MED001 trong kiểm soát tổn thương cấp, mở ra hướng ứng dụng trong điều trị hỗ trợ các bệnh lý gan cấp tính do nhiễm độc hoặc do thuốc.

Riêng về chỉ số GGT – enzym có giá trị trong chẩn đoán viêm gan ứ mật – kết quả nghiên cứu cho thấy hoạt độ GGT ở các lô điều trị tuy có xu hướng giảm nhưng chưa đạt mức ý nghĩa thống kê. Sự khác biệt này có thể lý giải do mức tổn thương chủ yếu mang tính chất viêm cấp và hoại tử tế bào gan hơn là ứ mật, nên không làm tăng mạnh GGT. Đồng thời, thời gian nghiên cứu ngắn cũng có thể chưa đủ để phản ánh thay đổi rõ rệt ở GGT – vốn là chỉ số thường tăng muộn.

Tóm lại, viên nén MED001 – đặc biệt ở liều 0,72 viên/kg – có tác dụng làm giảm trọng lượng gan và hạ men gan rõ rệt trong mô hình viêm gan cấp, thông qua cơ chế chống oxy hóa, bảo vệ màng tế bào và điều hòa khí – huyết – tạng phủ. Kết quả này góp phần củng cố tiềm năng ứng dụng của MED001 trong hỗ trợ điều trị các bệnh lý gan cấp tính do nhiễm độc hoặc thuốc.

4.2.1.3. Ảnh hưởng đến chỉ albumin huyết thanh

Albumin là protein huyết tương được tổng hợp chủ yếu tại gan và đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì áp suất keo, vận chuyển các chất trong huyết tương cũng như phản ánh năng lực tổng hợp của tế bào gan. Do đó, nồng độ albumin trong máu là một chỉ số nhạy để đánh giá chức năng gan trong các tình trạng viêm gan, xơ gan hoặc tổn thương tế bào gan cấp tính.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, nồng độ albumin ở lô mô hình có xu hướng giảm so với lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt không đạt ý nghĩa thống kê. Dù vậy, xu hướng giảm này vẫn phản ánh tình trạng giảm khả năng tổng hợp protein của gan do tổn thương cấp gây ra bởi paracetamol. Ở nhóm điều trị bằng silymarin 140 mg/kg, nồng độ albumin tăng có ý nghĩa so với lô mô hình ($p < 0,05$), khẳng định tác dụng phục hồi chức năng tổng hợp gan – một trong những chỉ điểm quan trọng trong quá trình hồi phục mô gan sau tổn thương. Đặc biệt, ở hai lô điều trị bằng viên nén MED001, nồng độ albumin tăng rõ rệt với mức ý nghĩa cao hơn (p

< 0,01). Trong đó, liều 0,72 viên/kg cho mức tăng 19,8% và liều 1,44 viên/kg tăng 17,3% so với lô mô hình. Không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai liều điều trị cũng như giữa các nhóm MED001 và silymarin ($p > 0,05$), cho thấy hiệu quả tương đương của chế phẩm nghiên cứu trong việc phục hồi chức năng tổng hợp albumin của gan. Điều này đặc biệt quan trọng trong viêm gan cấp, khi khả năng tổng hợp protein bị ảnh hưởng đáng kể do hoại tử tế bào gan.

So sánh với các tài liệu trong nước, nghiên cứu của Bùi Hoàng Anh (2023) trên viên nén BogaTN cho thấy sau khi điều trị, nồng độ albumin huyết thanh ở chuột cũng tăng đáng kể, đồng thời các chỉ số men gan và mô bệnh học gan được cải thiện, cho thấy khả năng phục hồi toàn diện chức năng gan của chế phẩm [38]. Tác giả nhấn mạnh hiệu quả không chỉ ở khả năng kháng viêm – hạ men gan mà còn ở phục hồi chức năng gan nền tảng, mà albumin là một trong các chỉ số then chốt. Trên thế giới, dữ liệu lâm sàng và tiền lâm sàng về actisô – thành phần chủ lực trong MED001 – đã ghi nhận khả năng cải thiện chức năng tổng hợp gan thông qua việc giảm stress oxy hóa và phục hồi hoạt động enzym tế bào gan. Nghiên cứu của Florek và cộng sự (2023) khi đánh giá chiết xuất actisô trên chuột gây tổn thương gan bằng CCl_4 đã ghi nhận sự tăng hồi phục rõ rệt của các chức năng gan, bao gồm cả mức albumin huyết thanh [52]. Bên cạnh đó, các nghiên cứu trên tòi cũng cho thấy hiệu quả đáng kể trong việc bảo vệ tế bào gan khỏi tổn thương, giảm apoptosis và phục hồi chức năng gan, đặc biệt là trong mô hình gây độc gan bằng acetaminophen [53].

Từ góc nhìn y học cổ truyền, albumin có thể được xem là biểu hiện của "tinh huyết" – sản phẩm của tỳ vị vận hóa, được can tàng trữ. Khi can bị thấp nhiệt uất kết, khí cơ bị bế tắc, huyết không được điều tiết, công năng sinh hóa tân dịch bị ảnh hưởng. Viên MED001 phối ngũ các vị thuốc có công năng thanh nhiệt, lợi thấp (actisô), hành khí giải độc (tòi), lợi đờm (mật lợn), trừ uế (than hoạt), giúp phục hồi công năng sơ tiết của can và kiện tỳ, từ đó cải thiện khả năng sinh hóa huyết dịch và tăng cường phục hồi các chỉ số sinh hóa huyết thanh như albumin.

Như vậy, kết quả cho thấy viên nén MED001 có khả năng cải thiện nồng độ albumin huyết thanh ở chuột bị gây độc gan cấp tính. Hiệu quả này thể hiện vai trò

không chỉ trong bảo vệ cấu trúc gan mà còn trong phục hồi chức năng tổng hợp protein – một khía cạnh quan trọng trong điều trị các bệnh lý gan cấp và mạn tính.

4.2.1.4. Ảnh hưởng đến bilirubin toàn phần

Bilirubin là sản phẩm thoái hóa của hemoglobin, được gan bắt giữ, liên hợp và bài tiết qua dịch mật. Nồng độ bilirubin trong huyết thanh là chỉ số gián tiếp phản ánh chức năng gan và tình trạng lưu thông mật. Trong tổn thương gan cấp tính, đặc biệt khi có hiện tượng viêm hoặc hoại tử tế bào gan lan rộng, nồng độ bilirubin toàn phần có thể tăng do giảm khả năng liên hợp và bài tiết của tế bào gan hoặc do ứ mật trong gan. Do đó, chỉ số bilirubin toàn phần được sử dụng phổ biến trong đánh giá mức độ tổn thương chức năng gan mật.

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ bilirubin toàn phần ở lô mô hình có xu hướng tăng nhẹ so với lô chứng sinh học, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ở các lô điều trị, bao gồm Legalon (silymarin) và viên nén MED001 với hai mức liều, không có sự khác biệt đáng kể so với lô mô hình. Mức thay đổi bilirubin toàn phần ở các lô MED001 thậm chí tăng nhẹ lần lượt 3,0% và 5,1%, nhưng không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cho thấy rằng trong mô hình gây độc gan cấp bằng paracetamol, tổn thương tập trung chủ yếu vào tế bào gan hơn là chức năng bài tiết mật, và MED001 không làm trầm trọng thêm tình trạng chuyển hóa bilirubin.

So với các chỉ số men gan và albumin, chỉ số bilirubin toàn phần có xu hướng ít thay đổi hơn trong giai đoạn cấp tính. Điều này đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu, bao gồm nghiên cứu của Bùi Hoàng Anh (2023) khi sử dụng viên nén BogaTN. Trong nghiên cứu đó, bilirubin có xu hướng giảm nhưng mức độ thay đổi không mạnh và không đạt ý nghĩa thống kê, dù các chỉ số khác như ALT, AST, albumin cải thiện rõ rệt [38]. Tình trạng tương tự cũng được ghi nhận trong báo cáo của Đàm Đình Tranh (2023) với chế phẩm Silymax Complex, cho thấy bilirubin toàn phần là chỉ số ít biến động trong mô hình viêm gan cấp do paracetamol [37].

Bilirubin chỉ tăng rõ rệt khi có hiện tượng ứ mật hoặc phá hủy tế bào gan lan tỏa, làm rối loạn quá trình bắt giữ, liên hợp và bài tiết bilirubin tại gan. Trong mô

hình thực nghiệm hiện tại, do thời gian nghiên cứu tương đối ngắn và mức độ tổn thương chưa lan tỏa toàn bộ hệ thống ống mật – gan, nên không ghi nhận sự gia tăng bilirubin rõ rệt. Ngoài ra, đây cũng là một chỉ số có tính biến thiên cá thể cao, dễ bị ảnh hưởng bởi yếu tố sinh lý hoặc chu kỳ bài tiết mật, khiến mức thay đổi trong nghiên cứu ngắn hạn khó đạt được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Tuy nhiên, dưới góc nhìn y học cổ truyền, sự tăng bilirubin tương ứng với các chứng trạng "hoàng đản", "đờm thấp" hoặc "nhiệt uất ở can đờm". Trong bối cảnh này, việc sử dụng các vị thuốc như actisô (thanh nhiệt, lợi mật), trư đờm (lợi đờm, khai uất), tãi (giải độc, hành khí), than hoạt (trừ uế, hấp độc) trong viên nén MED001 là hợp lý về mặt lý luận. Mặc dù chỉ số bilirubin chưa cải thiện rõ trong nghiên cứu này, sự phối ngũ được liệu theo nguyên tắc "thanh nhiệt – lợi thấp – thông đờm – giải độc" cho thấy tiềm năng điều chỉnh chức năng gan mật toàn diện, đặc biệt nếu áp dụng trong mô hình có biểu hiện ứ mật điển hình hoặc viêm gan mạn tính.

Tóm lại, nồng độ bilirubin toàn phần trong nghiên cứu này không có sự biến động đáng kể giữa các nhóm. Tuy vậy, việc sử dụng viên nén MED001 không làm tăng bilirubin, đồng thời duy trì xu hướng ổn định chức năng chuyển hóa mật của gan. Điều này là cơ sở để tiếp tục triển khai nghiên cứu mở rộng với các mô hình phù hợp hơn nhằm đánh giá cụ thể tác dụng lợi mật và điều hòa bilirubin của chế phẩm trong các bệnh lý gan mật có biểu hiện ứ mật rõ rệt.

4.2.1.5. Ảnh hưởng đến tác dụng chống oxy hóa

Malondialdehyde (MDA) là sản phẩm cuối cùng của quá trình peroxid hóa lipid, thường được sử dụng như một chỉ dấu sinh học quan trọng để đánh giá mức độ stress oxy hóa và tổn thương màng tế bào. Khi gan bị tổn thương bởi các tác nhân độc như paracetamol, hoạt động của hệ thống enzym chống oxy hóa bị suy giảm, làm gia tăng sự tích lũy các gốc tự do và các sản phẩm oxy hóa, trong đó MDA là đại diện tiêu biểu. Do đó, việc định lượng MDA trong mô gan giúp phản ánh mức độ tổn thương oxy hóa và hiệu quả bảo vệ của các can thiệp điều trị.

Kết quả nghiên cứu cho thấy hàm lượng MDA ở lô mô hình tăng cao có ý nghĩa so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$), khẳng định rõ vai trò của stress oxy hóa trong cơ chế gây tổn thương gan do paracetamol. Khi sử dụng silymarin liều 140 mg/kg – một chất đã được chứng minh có tác dụng chống oxy hóa mạnh – nồng độ MDA giảm đáng kể ($p < 0,01$), với mức giảm 36,6% so với lô mô hình. Cả hai liều MED001 đều có khả năng làm giảm MDA rõ rệt. Liều 0,72 viên/kg giúp giảm MDA 28,6% ($p < 0,01$), trong khi liều cao hơn 1,44 viên/kg mang lại hiệu quả giảm tới 46,1% ($p < 0,001$), thậm chí vượt trội so với silymarin. Kết quả này cho thấy chế phẩm nghiên cứu có hiệu lực chống oxy hóa rõ rệt, và tác dụng này có xu hướng tăng theo liều – điều khác biệt với một số chỉ tiêu khác như ALT, AST hay trọng lượng gan.

So sánh với tài liệu trong nước, nghiên cứu của Đàm Đình Tranh (2023) trên viên Silymax Complex cũng cho thấy khả năng giảm MDA đáng kể trên mô hình chuột viêm gan cấp bằng paracetamol, đồng thời cải thiện tổn thương mô học và men gan [37]. Trong nghiên cứu của Bùi Hoàng Anh (2023) về BogaTN, tác giả cũng ghi nhận hiện tượng tương tự, với MDA giảm song song cùng sự phục hồi các chỉ số ALT, AST và vi thể mô gan [38]. Về cơ chế, khả năng làm giảm MDA của MED001 có thể lý giải qua sự phối hợp tác dụng của các thành phần trong chế phẩm. Theo y học hiện đại, actisô chứa các hợp chất phenolic như cynarin và acid chlorogenic, có hoạt tính chống oxy hóa mạnh thông qua việc trung hòa các gốc tự do và tăng hoạt động của các enzym như superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT). Florek và cộng sự (2023) đã chứng minh chiết xuất actisô giúp làm giảm MDA, tăng SOD và GSH trong mô gan chuột bị gây độc bằng CCl_4 , từ đó ngăn ngừa hoại tử tế bào gan [52]. Bên cạnh đó, tỏi cũng đóng vai trò đáng kể nhờ chứa allicin và các dẫn xuất sulfur, vốn đã được chứng minh có khả năng kích hoạt con đường chống oxy hóa nội sinh. Kim và cộng sự (2020) đã chỉ ra rằng chiết xuất tỏi lên men không chỉ giảm ALT, AST mà còn ức chế rõ rệt quá trình peroxid hóa lipid, với nồng độ MDA giảm rõ trong gan chuột nhiễm độc paracetamol [53].

Theo y học cổ truyền, MDA tăng biểu hiện tình trạng nhiệt độc hoặc uất nhiệt tích lũy gây tổn thương huyết nhục, tương đương với các chứng thực nhiệt,

can hòa hoặc thấp nhiệt uất kết tại can đờm. Các vị thuốc trong MED001 như tru đờm, actisô, tởi đều có tính thanh nhiệt, lợi thấp, hóa uất – giúp tả thực nhiệt và giải độc. Sự phối ngũ này phù hợp với phép trị "thanh can – tiết nhiệt – giải độc" trong các chứng hoàng đản, can đờm thấp nhiệt hoặc can nhiệt phạm huyết.

Tóm lại, kết quả nghiên cứu cho thấy viên nén MED001 có tác dụng chống oxy hóa rõ rệt trên mô hình gây độc gan bằng paracetamol, thể hiện qua sự giảm mạnh hàm lượng MDA trong gan. Hiệu quả này đặc biệt nổi bật ở liều cao (1,44 viên/kg), gợi ý khả năng ứng dụng của chế phẩm trong việc kiểm soát stress oxy hóa và bảo vệ cấu trúc tế bào gan – yếu tố trung tâm trong nhiều bệnh lý gan mạn tính hiện nay.

4.2.1.5. Ảnh hưởng lên hình ảnh đại thể, vi thể của gan

Hình ảnh gan quan sát bằng mắt thường và qua mô học vi thể là những bằng chứng thuyết phục phản ánh mức độ tổn thương và khả năng phục hồi của gan dưới tác động của chế phẩm nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, hình ảnh đại thể gan ở lô chứng sinh học cho thấy gan có màu đỏ tự nhiên, bề mặt nhẵn bóng, mật độ mềm, không có hiện tượng phù nề hay sung huyết – phản ánh cấu trúc mô gan hoàn toàn bình thường. Ngược lại, ở lô mô hình gây độc gan bằng paracetamol, gan bạc màu, có hiện tượng sung huyết rõ, xuất hiện nhiều chấm xuất huyết nhỏ rải rác trên bề mặt và có mật độ mềm nhão bất thường. Những đặc điểm này cho thấy gan đã chịu tổn thương lan tỏa, phù hợp với đặc điểm bệnh lý của mô hình gây độc gan cấp qua trung gian stress oxy hóa và sản phẩm chuyển hóa NAPQI.

Các lô điều trị bằng Legalon (silymarin) và MED001 ở cả hai mức liều đều có sự cải thiện rõ rệt về hình ảnh đại thể. Màu sắc gan trở nên tươi hơn, mật độ gan chắc hơn, không xuất hiện vùng hoại tử hoặc xuất huyết đại thể, mức độ sung huyết chỉ còn nhẹ. Đây là dấu hiệu cho thấy các chế phẩm này có khả năng hạn chế phản ứng viêm và bảo vệ cấu trúc gan khỏi tổn thương thực thể.

Hình ảnh mô học vi thể cho thấy sự khác biệt rõ ràng giữa các nhóm. Ở lô chứng sinh học, các tế bào gan được sắp xếp đều đặn quanh tĩnh mạch trung tâm, tế bào gan có hình dạng rõ ràng, không bị biến đổi cấu trúc. Trong khi đó, ở lô mô

hình, mô gan có nhiều vùng hoại tử lan tỏa, tế bào gan bị phá vỡ cấu trúc, bắt màu kém, chứng tỏ gan đã bị tổn thương nặng ở mức độ mô học. Đáng chú ý, ở nhóm dùng silymarin cũng như các lô sử dụng MED001, mô gan chỉ xuất hiện hiện tượng thoái hóa hạt nhẹ – một dạng tổn thương có thể phục hồi, không làm mất cấu trúc mô học gan. Không xuất hiện vùng hoại tử, các bè tế bào được bảo tồn tốt, phản ánh hiệu quả thực tế của các chế phẩm trong việc ngăn ngừa hoại tử tế bào gan. Kết quả phân tích định lượng mô học củng cố các quan sát trên: điểm tổn thương mô gan trung bình ở lô mô hình là $1,33 \pm 1,21$ – cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$). Trong khi đó, điểm mô học ở các lô điều trị Legalon và MED001 đều thấp (0,33–0,50), cho thấy mức độ tổn thương nhẹ hơn nhiều, mặc dù khác biệt chưa đạt ngưỡng ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Bùi Hoàng Anh và cộng sự (2023), khi sử dụng viên nén BogaTN để điều trị tổn thương gan cấp, hình ảnh vi thể ghi nhận tổn thương mô gan giảm rõ rệt sau điều trị, mô gan trở về cấu trúc gần như bình thường [38]. Tương tự, nghiên cứu của Đàm Đình Tranh (2023) về viên Silymax Complex cũng cho thấy mô gan chủ yếu chỉ còn thoái hóa nhẹ sau can thiệp, không còn tổn thương hoại tử lan tỏa [37].

Những cải thiện đáng kể cả về hình thái đại thể và vi thể gan có thể được lý giải bằng cơ chế dược lý đã được chứng minh của các thành phần trong MED001. Trong đó, actisô chứa các hợp chất phenolic như cynarin, acid chlorogenic có tác dụng chống oxy hóa, bảo vệ màng tế bào và ổn định hệ thống lysosome nội bào. Florek và cộng sự (2023) cũng chứng minh chiết xuất actisô làm giảm tổn thương mô học và giảm sản phẩm peroxid hóa lipid ở gan chuột nhiễm độc gan bằng CCl_4 [52]. Ngoài ra, tỏi với thành phần allicin và các hợp chất sulfur hữu cơ được chứng minh có khả năng ức chế phản ứng viêm, giảm quá trình apoptosis tế bào gan. Kim và cộng sự (2020) báo cáo rằng chiết xuất tỏi lên men làm giảm rõ rệt MDA và cải thiện mô học gan trong mô hình gây độc gan bằng acetaminophen [53]. Mật lợn với vai trò tăng tiết và lưu thông dịch mật cũng góp phần hỗ trợ thải trừ độc tố, trong khi than hoạt giúp hấp phụ các độc chất còn tồn tại trong lòng ống tiêu hóa, làm giảm tải cho gan.

Theo lý luận y học cổ truyền, tình trạng viêm, hoại tử và sung huyết mô gan tương ứng với các chứng bệnh như "nhiệt độc phạm can", "can hỏa thượng viêm", "đờm thấp uất kết". Việc sử dụng các vị thuốc có công năng thanh nhiệt, giải độc, hành khí lợi đờm là hợp lý và phù hợp với lý luận điều trị cổ truyền. Trong đó, actisô thanh nhiệt, lợi thấp; trư đờm lợi đờm, thanh can minh mục; tỏi hành khí, giải độc, tiêu viêm; than hoạt có tác dụng trừ uế và hấp độc theo quan điểm hiện đại. Sự phối ngũ này tạo nên tác dụng đồng vận giúp điều hòa tạng phủ, điều khí hoạt huyết, thanh nhiệt hóa thấp – từ đó giúp bảo vệ cấu trúc mô gan và phục hồi chức năng gan tạng.

Như vậy, việc đánh giá hình ảnh đại thể và mô học vi thể gan trong nghiên cứu này đã cung cấp bằng chứng trực quan và sinh học rõ rệt cho thấy MED001 có tác dụng bảo vệ cấu trúc gan trong mô hình gây độc gan cấp tính. Đây là một trong những minh chứng rõ ràng, khách quan và có giá trị nhất để củng cố cho các kết quả sinh hóa, góp phần khẳng định tiềm năng ứng dụng thực tiễn của chế phẩm trong hỗ trợ điều trị tổn thương gan do thuốc.

4.2.2. Ảnh hưởng của viên nén MED001 lên tác dụng lợi mật

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng mô hình thất ống mật chủ trên chuột nhắt trắng để đánh giá tác dụng lợi mật của viên MED001. Chuột sau khi được gây mê nhẹ sẽ được mổ bụng và thất ống mật chủ, làm cho mật do tế bào gan tiết ra không đổ xuống ruột mà tích tụ trong túi mật. Sau một khoảng thời gian nhất định, tiến hành mổ lại, bóc tách túi mật và cân khối lượng túi mật trước và sau khi lấy hết dịch mật, từ đó xác định được lượng mật tích lũy. Phương pháp này được gọi là phương pháp Rudi (1977), là một mô hình đánh giá sinh mật đã được sử dụng lâu đời trong nghiên cứu thực nghiệm. So sánh lượng mật giữa các nhóm sẽ cho phép nhận định về khả năng tăng tiết mật của thuốc thử nghiệm. Đây là phương pháp cho phép đánh giá chính xác lượng mật được gan sản xuất, loại bỏ yếu tố ảnh hưởng từ sự co bóp của túi mật. Kết quả mô hình này có sự tương đồng với nghiên cứu của Hajime Takikawa và cộng sự (1996), khi tiến hành thất ống mật chủ trên chuột, ghi nhận sự gia tăng đáng kể kích thước túi mật và thể tích mật tích lũy, đặc biệt ở nhóm có can thiệp được lý [56]. Như vậy, mô hình thất ống mật chủ – cân túi

mật trên chuột nhất trắng trong nghiên cứu này là phù hợp, khoa học và cho phép đánh giá hiệu quả tăng sinh mật của viên MED001 một cách khách quan và chính xác.

Chức năng bài tiết mật của gan đóng vai trò quan trọng trong tiêu hóa, hấp thu lipid, đồng thời là một trong các con đường chính để cơ thể loại bỏ các sản phẩm chuyển hóa không tan trong nước. Các rối loạn bài tiết mật thường đi kèm với tình trạng gan nhiễm độc, rối loạn chuyển hóa hoặc viêm gan do thấp nhiệt theo y học cổ truyền. Do đó, đánh giá tác dụng lợi mật là bước cần thiết trong nghiên cứu các chế phẩm có tác dụng bảo vệ và hỗ trợ chức năng gan. Kết quả nghiên cứu cho thấy khối lượng dịch mật trung bình ở lô đối chứng đạt $13,96 \pm 4,63$ mg. Khi sử dụng actisô liều 400 mg/kg – một dược liệu đã được biết đến rộng rãi với tác dụng lợi mật – khối lượng dịch mật tăng lên $21,26 \pm 6,82$ mg ($p < 0,05$), tương ứng mức tăng 52,3% so với lô đối chứng. Đây là mức tăng có ý nghĩa thống kê, chứng minh độ nhạy của mô hình và vai trò tham chiếu phù hợp của actisô trong kiểm định tác dụng lợi mật. Khi sử dụng MED001 liều 0,72 viên/kg, khối lượng dịch mật tăng lên $20,66 \pm 6,70$ mg, tương ứng tăng 48,0% so với đối chứng và đạt mức ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Điều này cho thấy chế phẩm nghiên cứu có khả năng thúc đẩy bài tiết mật ở mức độ tương đương với actisô tinh khiết. Trong khi đó, liều 1,44 viên/kg cũng có xu hướng làm tăng lượng mật ($\uparrow 14,2\%$), tuy nhiên sự khác biệt không đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Đây là một kết quả đặc biệt cần lưu ý vì nó phản ánh hiện tượng đáp ứng theo hình chuông ngược – liều cao chưa chắc cho tác dụng mạnh hơn – vốn được ghi nhận trong nhiều chế phẩm dược liệu.

Kết quả này phù hợp với báo cáo của Hoàng Thái Hoa Cường (2021), khi sử dụng cao chiết quả Dứa dại để đánh giá tác dụng lợi mật trên chuột, tác giả cũng ghi nhận hiện tượng tăng dịch mật có ý nghĩa thống kê ở liều thấp, trong khi liều cao hơn không vượt trội đáng kể [35]. Tương tự, viên Silymax Complex trong nghiên cứu của Đàm Đình Tranh (2023) cũng cho thấy tác dụng lợi mật mạnh nhất ở liều trung bình, với mức độ gia tăng dịch mật ổn định hơn so với liều cao nhất [37].

Cơ chế tác dụng lợi mật của MED001 có thể lý giải thông qua thành phần cấu tạo. Actisô là vị thuốc chủ lực có tác dụng kích thích gan bài tiết mật, đồng thời

làm tăng dòng chảy mật qua ống mật chủ, thông qua hoạt tính sinh học của cynarin và các acid phenolic – điều đã được xác nhận bởi Florek và cộng sự (2023) trên chuột gây ứ mật [52]. Mật lợn, theo y học hiện đại, chứa acid mật tự nhiên – có tác dụng choleretic (tăng tiết mật) và cholagogue (tăng bài xuất mật), hỗ trợ tiêu hóa lipid và tăng đào thải sản phẩm chuyển hóa tại gan. Tỏi, ngoài tác dụng kháng khuẩn và chống viêm, còn được chứng minh giúp điều hòa vận động ống mật và chống co thắt cơ trơn – yếu tố gián tiếp hỗ trợ bài tiết mật. Than hoạt không trực tiếp ảnh hưởng đến chức năng tiết mật nhưng góp phần hấp phụ độc chất tại ruột, giảm tái hấp thu và cải thiện môi trường tiêu hóa.

Theo y học cổ truyền, các rối loạn bài tiết mật thuộc phạm vi các chứng “hoàng đản”, “đờm thấp”, “can uất”, sinh ra từ thấp nhiệt uẩn kết tại can đờm, khiến khí cơ bế tắc, đờm phủ mất tuyên tiết. Việc sử dụng các vị thuốc có tác dụng thanh nhiệt, lợi thấp, hành khí, thông đờm là phép điều trị chủ yếu. Trong đó, actisô được quy vào kinh can và đờm, có tác dụng lợi thấp nhiệt, thông đờm, tiêu tích. Trư đờm (mật lợn) có công năng thanh thấp nhiệt, giải uất, lợi mật. Tỏi hành khí, giải độc, trừ thấp. Than hoạt tuy không có tên thuốc trong y học cổ truyền, nhưng theo ứng dụng hiện đại có thể xem như vị “hóa trọc khí, trừ uế độc”. Phép phối ngũ này tạo thành một bài thuốc có tính lý luận vững chắc, phù hợp với cả nguyên nhân và triệu chứng của các thể bệnh liên quan đến rối loạn bài tiết mật trong cả hai hệ thống lý luận y học.

Mô hình thực nghiệm sử dụng chuột nhắt trắng Swiss và định lượng trực tiếp khối lượng dịch mật trong 24 giờ là phương pháp có độ nhạy cao để đánh giá chức năng tạo mật. Mức tăng dịch mật ở nhóm dùng MED001 liều 0,72 viên/kg có ý nghĩa thống kê, trong khi liều cao hơn tuy có xu hướng tăng nhưng chưa đạt ngưỡng ý nghĩa, cho thấy việc xác định liều điều trị tối ưu là rất quan trọng trong các nghiên cứu dược lý từ dược liệu.

Tóm lại, viên nén MED001 với liều tương đương lâm sàng (0,72 viên/kg) có tác dụng lợi mật rõ rệt, tương đương actisô tinh khiết, thông qua cơ chế phối hợp đa hướng giữa các thành phần. Kết quả này là một bằng chứng quan trọng cho thấy MED001 không chỉ có tác dụng bảo vệ tế bào gan, mà còn giúp cải thiện dòng chảy

mật và chức năng bài tiết mật – yếu tố quan trọng trong phòng và hỗ trợ điều trị các bệnh lý gan mật do thấp nhiệt, ứ trệ hoặc độc tố tích lũy tại gan.

KẾT LUẬN

Từ các kết quả nghiên cứu thực nghiệm, chúng tôi kết luận:

1. Về độc tính cấp và độc tính bán trường diễn

Viên nén MED001 không gây độc tính cấp đường uống trên chuột nhắt trắng. Ở liều tối đa 50 viên/kg (tương đương 0,25 ml/10 g thể trọng, gấp ~69,4 lần liều dự kiến trên người trưởng thành 50 kg), không ghi nhận tử vong hay bất thường về hành vi, vận động, hô hấp, tiêu hóa hoặc thần kinh. Khám nghiệm đại thể các cơ quan gan, thận, tim không phát hiện tổn thương rõ rệt.

Chuột cống trắng uống MED001 liều 81 mg/kg/ngày và 243 mg/kg/ngày liên tục trong 90 ngày có tình trạng chung ổn định: nhanh nhẹn, ăn uống bình thường, không biểu hiện ngộ độc. Thể trọng chuột tăng đều theo thời gian, không khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng. Xét nghiệm huyết học, sinh hóa và mô bệnh học gan, thận không ghi nhận tổn thương đáng kể, chứng tỏ MED001 dung nạp tốt trong sử dụng dài ngày.

2. Về tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa và lợi mật

Trên mô hình gây độc gan bằng paracetamol, MED001 (0,72 và 1,44 viên/kg) làm giảm hoạt độ ALT, AST trong huyết thanh so với lô mô hình ($p < 0,05$). Làm giảm trọng lượng gan tương đối và giảm stress oxy hóa ($\downarrow$ MDA) ở gan chuột. Hình ảnh mô học gan gần như bình thường ở các lô dùng MED001, trong khi lô mô hình có tổn thương viêm và thoái hóa. Hiệu quả ở liều 0,72 viên/kg tương đương với silymarin 140 mg/kg; liều 1,44 viên/kg có xu hướng giảm tác dụng hơn, chưa đạt ý nghĩa thống kê (hiện tượng đáp ứng theo “hình chuông ngược”).

MED001 liều 0,72 viên/kg làm tăng khối lượng dịch mật 48% so với đối chứng ($p < 0,05$), tương đương actisô tinh khiết liều 400 mg/kg. Liều 1,44 viên/kg cũng làm tăng tiết mật ($\uparrow 14,2\%$) nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

KIẾN NGHỊ

Sau khi thực hiện đề tài trên thực nghiệm, nhóm nghiên cứu có kiến nghị triển khai các nghiên cứu lâm sàng nhằm đánh giá tính an toàn và hiệu quả của viên nén MED001 trên một số mô hình tổn thương gan mãn tính thường gặp khác trên lâm sàng như: do thuốc, do rượu

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tạ Thành Văn (2018).** *Hóa sinh*, NXB Y học, Hà Nội, 353-365.
2. **Nguyễn Ngọc Lanh, Văn Đình Hoa, Phan Thị Thu Anh và các cộng sự (2019).** *Sinh lý bệnh học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 209-229, 390-409.
3. **Vũ Bằng Đình và Đặng Kim Thanh (2005).** *Viêm gan virus và những hậu quả*, Nhà xuất bản Y học, 382 - 400.
4. **R G Gish, Tam D Bui, Chuc TK Nguyen và et al (2012).** Liver disease in Viet Nam: Screening, surveillance, management and education: A 5-year plan and call to action, *Journal of gastroenterology and hepatology*. 27(2), 238-247.
5. **Tran Huu Bich, Pham Thi Quynh Nga, La Ngoc Quang và et al (2009).** Patterns of alcohol consumption in diverse rural populations in the Asian region, *Global health action*. 2(1), 28-34.
6. **S. Kwong, C. Meyerson, W. Zheng và các cộng sự. (2019).** Acute hepatitis and acute liver failure: Pathologic diagnosis and differential diagnosis, *Semin Diagn Pathol*. 36(6), 404-414. 10.1053/j.semdp.2019.07.005
7. **S. D. Ryder và I. J. Beckingham (2001).** ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Acute hepatitis, *BMJ*. 322(7279), 151-3. 10.1136/bmj.322.7279.151
8. **M. Duan, X. Chi, H. Xiao, X. Liu và H. Zhuang (2021).** High-normal alanine aminotransferase is an indicator for liver histopathology in HBeAg-negative chronic hepatitis B, *Hepatol Int*. 15(2), 318-327. 10.1007/s12072-021-10153-2
9. **A. Ramachandran và H. Jaeschke (2019).** Acetaminophen Hepatotoxicity, *Semin Liver Dis*. 39(2), 221-234. 10.1055/s-0039-1679919
10. **A. I. Cederbaum (2012).** Alcohol metabolism, *Clin Liver Dis*. 16(4), 667-85. 10.1016/j.cld.2012.08.002
11. **G. L. Wong và M. Lemoine (2025).** The 2024 updated WHO guidelines for the prevention and management of chronic hepatitis B: Main changes and potential implications for the next major liver society clinical practice guidelines, *J Hepatol*. 82(5), 918-925. 10.1016/j.jhep.2024.12.004
12. **D. Bhattacharya, A. Aronsohn, J. Price, V. Lo Re và Aasld-Idsa Hcv Guidance Panel (2023).** Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection, *Clin Infect Dis*. 10.1093/cid/ciad319

13. **T. Hosack, D. Damry và S. Biswas (2023).** Drug-induced liver injury: a comprehensive review, *Therap Adv Gastroenterol.* 16, 17562848231163410. 10.1177/17562848231163410
14. **Đỗ Tất Lợi (2006).** *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
15. **Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Trung, Bùi Xuân Chương và các cộng sự. (2006).** Cây thuốc và động vật làm thuốc.
16. **A. A. Suriawinata và S. N. Thung (2006).** Acute and chronic hepatitis, *Semin Diagn Pathol.* 23(3-4), 132-48. 10.1053/j.semdp.2006.11.001
17. **R. Teschke (2019).** Microsomal Ethanol-Oxidizing System: Success Over 50 Years and an Encouraging Future, *Alcohol Clin Exp Res.* 43(3), 386-400. 10.1111/acer.13961
18. **Aashish Pandit, Tarun Sachdeva và Pallavi Bafna (2012).** Drug-induced hepatotoxicity: a review, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*(Issue), 233-243.
19. **A. I. Shehu, X. Ma và R. Venkataramanan (2017).** Mechanisms of Drug-Induced Hepatotoxicity, *Clin Liver Dis.* 21(1), 35-54. 10.1016/j.cld.2016.08.002
20. **T. Luk, B. D. Edwards, D. Bates, C. Evernden và J. Edwards (2021).** Nitrofurantoin-induced liver failure: A fatal yet forgotten complication, *Can Fam Physician.* 67(5), 342-344. 10.46747/cfp.6705342
21. **M. R. McGill và J. A. Hinson (2020).** The development and hepatotoxicity of acetaminophen: reviewing over a century of progress, *Drug Metab Rev.* 52(4), 472-500. 10.1080/03602532.2020.1832112
22. **C. Bunchorntavakul và K. R. Reddy (2017).** Drug Hepatotoxicity: Newer Agents, *Clin Liver Dis.* 21(1), 115-134. 10.1016/j.cld.2016.08.009
23. **Akshaj Pole, Manjari Dimri và Goberdhan P Dimri (2016).** Oxidative stress, cellular senescence and ageing, *AIMS molecular science.* 3(3).
24. **A Singh, TK Bhat và OP Sharma (2011).** Clinical biochemistry of hepatotoxicity, *Clinic Toxicol S.* 4, 2161-0495.
25. **M. Botros và K. A. Sikaris (2013).** The de ritis ratio: the test of time, *Clin Biochem Rev.* 34(3), 117-30.
26. **E. Sticova và M. Jirsa (2013).** New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications, *World J Gastroenterol.* 19(38), 6398-407. 10.3748/wjg.v19.i38.6398
27. **J. B. Whitfield (2001).** Gamma glutamyl transferase, *Crit Rev Clin Lab Sci.* 38(4), 263-355. 10.1080/20014091084227

28. **Ozougwu và Jervas C (2017).** Physiology of the liver, *International Journal of Research in Pharmacy Biosciences*. 4(8), 13-24.
29. **M. Hoffman (2015).** Coagulation in Liver Disease, *Semin Thromb Hemost.* 41(5), 447-54. 10.1055/s-0035-1550435
30. **Khoa Y học cổ truyền trường Đại học Y Hà Nội (2017).** *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền (Sách đào tạo bác sĩ chuyên khoa Y học cổ truyền)*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
31. **Y. Wang, L. Tian, Y. Wang và các cộng sự. (2021).** Protective effect of Que Zui tea hot-water and aqueous ethanol extract against acetaminophen-induced liver injury in mice via inhibition of oxidative stress, inflammation, and apoptosis, *Food Funct.* 12(6), 2468-2480. 10.1039/d0fo02894k
32. **J. Zhao, K. Ding, M. Hou và các cộng sự. (2022).** Schisandra chinensis essential oil attenuates acetaminophen-induced liver injury through alleviating oxidative stress and activating autophagy, *Pharm Biol.* 60(1), 958-967. 10.1080/13880209.2022.2067569
33. **S. Qi, B. Lin, S. Wu và các cộng sự. (2023).** The hepatoprotective effect of Sophora viciifolia fruit extract against acetaminophen-induced liver injury in mice, *J Appl Biomed.* 21(2), 91-98. 10.32725/jab.2023.008
34. **K. Xiao, H. Li, Y. Li và các cộng sự. (2024).** Protective effects and mechanism of Sangyu granule on acetaminophen-induced liver injury in mice, *J Ethnopharmacol.* 331, 118282. 10.1016/j.jep.2024.118282
35. **Hoàng Thái Hoa Cương (2021).** Nghiên cứu độc tính và tác dụng chống viêm gan, xơ gan của quả dứa dại (*Pandanus odoratissimus* Lf) trên thực nghiệm.
36. **Vũ Văn Sự và Đoàn Quang Huy (2022).** Tác dụng điều trị gan nhiễm mỡ bằng dây mật gấu Trên động vật thực nghiệm, *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*. 47(6), 10-18.
37. **Đàm Đình Tranh, Nguyễn Thị Thanh Hà, Đinh Thị Thu Hằng và Phạm Thị Vân Anh (2023).** Tác dụng bảo vệ gan, phục hồi tổn thương gan và chống oxy hoá của viên nang cứng Silymax Complex trên thực nghiệm, *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 170(9), 325-336.
38. **Bùi Hoàng Anh, Trương Thị Thu Hương, Phạm Thanh Tùng và các cộng sự. (2023).** Tác dụng bảo vệ gan, chống oxy hóa của viên nén BogaTN trên thực nghiệm, *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 164(3).
39. **Lê Hồng Phú, Trịnh Thị Vân Anh và Trần Thanh Tùng (2024).** Tác dụng bảo vệ gan của viên nang Gydenphy trên mô hình gây tổn thương gan

cấp bằng paracetamol ở chuột nhắt trắng, *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 174(1), 193-201.

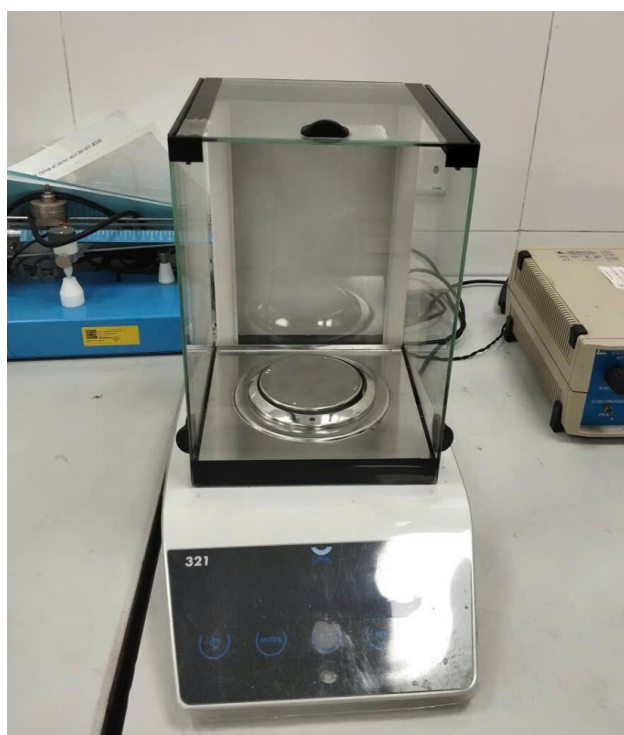
40. **凡杭 và 申海进 (2023).** 猪胆药用历史考证, *亚太传统医药*. 19(4), 192.
(**Fanhang và ShenJinHai (2023).** *Khảo chứng lịch sử về việc sử dụng mật lợn làm thuốc*, *Y Học Truyền Thống Châu á Thái Bình Dương*.19(4), 192
41. **T. Zellner, D. Prasa, E. Farber và các cộng sự. (2019).** The Use of Activated Charcoal to Treat Intoxications, *Dtsch Arztebl Int*. 116(18), 311-317. 10.3238/arztebl.2019.0311
42. **Bộ Y Tế (2015).** Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu, *Ban hành kèm theo Quyết định Số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015*, chủ biên.
43. **D. Scholten, J. Trebicka, C. Liedtke và R. Weiskirchen (2015).** The carbon tetrachloride model in mice, *Lab Anim*. 49(1 Suppl), 4-11. 10.1177/0023677215571192
44. **Đào Văn Phan (2018).** *Dược lý học lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
45. **Michael D Josephs, F Rena Bahjat, Kunitaro Fukuzuka và các cộng sự. (2000).** Lipopolysaccharide and D-galactosamine-induced hepatic injury is mediated by TNF- α and not by Fas ligand, *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative Comparative Physiology*. 278(5), R1196-R1201.
46. **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.
47. **Hans G Vogel (2016).** *Drug discovery and evaluation: pharmacological assays*, Springer.
48. **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.
49. **Franz J Hock (2016).** *Drug discovery and evaluation: Pharmacological assays*, Vol. 4314, Springer.
50. **F. Muhammad-Azam, S. H. Nur-Fazila, R. Ain-Fatin, M. Mustapha Noordin và N. Yimer (2019).** Histopathological changes of acetaminophen-induced liver injury and subsequent liver regeneration in BALB/C and ICR mice, *Vet World*. 12(11), 1682-1688. 10.14202/vetworld.2019.1682-1688
51. **Bộ Y Tế (2017),** *Dược điển Việt Nam V*, Nhà Xuất Bản Y Học.
52. **E. Florek, M. Szukalska, K. Markiewicz và các cộng sự. (2023).** Evaluation of the Protective and Regenerative Properties of Commercially

Available Artichoke Leaf Powder Extract on Plasma and Liver Oxidative Stress Parameters, *Antioxidants (Basel)*. 12(10). 10.3390/antiox12101846

53. **T. M. Kim, K. H. Kim, J. H. Jo và các cộng sự. (2020).** Hepatoprotective effect of a novel lactic acid-fermented garlic extract functional food product against acute liver injury, *Food Sci Nutr*. 8(2), 1012-1019. 10.1002/fsn3.1385
54. **Bùi Thị Quỳnh Nhung (2023).** *Nghiên cứu độc tính và tác dụng bảo vệ gan của sản phẩm Vismisco trên thực nghiệm*, Trường Đại học Y Hà Nội.
55. **E. M. El Morsy và R. Kamel (2015).** Protective effect of artichoke leaf extract against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats, *Pharm Biol*. 53(2), 167-73. 10.3109/13880209.2014.913066
56. **H. Takikawa, Y. Wako, N. Sano và M. Yamanaka (1996).** Changes in biliary excretory mechanisms in bile duct-ligated rat, *Dig Dis Sci*. 41(2), 256-62. 10.1007/BF02093813
57. **Guidotti L. G., Chisari F. V. (2006).** "Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis", *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 1, pp. 23-61.
58. **Ghavami S., Hashemi M., et al. (2005).** "Apoptosis and cancer: mutations and antineoplastic drugs", *Journal of Medical Genetics*, 42(10), pp. 737-758.
59. **Rehermann B. (2013).** "Pathogenesis of CHC: host and viral factors", *Journal of Hepatology*, 58(4), pp. 774-789.
60. **Liaw Y. F., Chu C. M. (2009).** "Hepatitis B virus infection", *The Lancet*, 373(9663), pp. 582-592.
61. **Maini M. K., Schurich A. (2010).** "The role of T cells in the pathology of hepatitis B virus infection", *Current Opinion in Gastroenterology*, 26(3), pp. 204-210.
62. **Trần Văn Huy (2020).** *Bệnh lý học gan mật hiện đại*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

PHỤ LỤC 1

HÌNH ẢNH NGHIÊN CỨU



PHỤ LỤC 2

CÁC VỊ THUỐC TRONG VIÊN NÉN MED001

1. Mật lợn

Tên khoa học:

Bộ phận dùng: Mật tươi của lợn

Hoạt chất: chủ yếu gồm các muối cholat như hyodesoxycholat, glycocholat, glycodesoxycholat (hay glycochenodesoxycholat), taurocholat, taurodesoxycholat cholesterol, và một số (hay taurochenodesoxycholat) sắc tố mật như bilirubin.



Tác dụng dược lý : có tác dụng kích thích nhu động ruột, hấp thu ở vùng tá tràng, nó kích thích rất mạnh sự bài tiết mật, vừa có tác dụng thông mật (chola- gogue) vừa có tác dụng kích thích tiết mật (choleretique). Do sự bài tiết mật này, nó giúp và cùng với dịch tụy tiêu hóa chất béo.

Tính vị, quy kinh: vị đắng, mùi tanh, tính lạnh, không độc

Tác dụng: giảm đau, tiêu viêm, kích thích tiêu hóa, bài tiết mật, sát khuẩn, thông đại tiện, chữa đau bụng, đau dạ dày, ho, ho gà, hen suyễn, viêm đại tràng, vàng da, sỏi mật.

Liều lượng:

Chữa đại tiện táo: Bột cao mật lợn khô, tá dược vừa đủ, hoàn viên. Người lớn ngày uống 2 lần vào sáng sớm và buổi tối trước khi đi ngủ, mỗi lần 0,3-0,6g. Nếu táo bón nhiều dùng ngày đầu 2g ngày, chia 2 lần rồi giảm dần.

Dùng ngoài bôi vào vết thương

Thông đại tiện: Cao mật đặc với ít giấm đem thụt vào hậu môn.

Chữa vết thương hoại tử: Dịch mật lợn 100ml, gừng 30g, cỏ nhọ nồi 30g, nghệ 30g, rượu (40 độ) 20ml. Gừng, nhọ nồi, nghệ để tươi, giã nát trộn với rượu, vắt lấy nước cốt rồi hòa với dịch mật lợn, nấu sôi nhỏ lửa còn 15ml. Khi dùng tẩm thuốc vào băng gạc, đắp ngày 2-3 lần.

2. Tỏi

Tên khoa học: *Allium sativum* L.

Bộ phận dùng: củ của cây tỏi.

Hoạt chất: i ốt, tinh dầu, aliin.

Tác dụng dược lý : Diệt khuẩn *Staphylococcus*, thương hàn, tả, lỵ, bạch hầu.

Tính vị, quy kinh: vị cay, tính ôn, hơi độc, vào kinh can và vị

Tác dụng: thanh nhiệt giải độc, sát trùng, chữa băng đới, trùng tích, tả lỵ, tẩy uế, thông khiếu, tiêu nọt, hạch ở phổi, tiêu đờm, đầy chướng, đại tiểu tiện khó khăn.

Cách dùng: Tỏi giã nát ngâm với nước sôi để nguội với tỷ lệ 5% hoặc 10% dùng để thụt trong chữa lỵ. Hoặc giã nát xát vào nơi bị côn trùng, rết cắn.



2. Actiso

Tên khoa học: *Cynara scolymus* L.

Bộ phận dùng: Lá phơi hoặc sấy khô của cây Actisô (*Cynara scolymus* L.) họ Cúc (*Asteraceae*).

Hoạt chất: acid phenol, flavonoid, cynaropicrin...

Tác dụng dược lý: tăng bài tiết mật, lợi tiểu, giảm cholesterol máu.

Tính vị, quy kinh: Khô, lương. Vào các kinh can, đờm.

Tác dụng: Lợi mật, chỉ thống. Chủ trị: Tiêu hóa kém, viêm gan, viêm túi mật, sỏi mật.

Cách dùng: Ngày dùng từ 8g đến 10g, dạng thuốc sắc



PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Bộ môn Dược lý

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Trung tâm Dược lý lâm sàng



**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU
ĐỘC TÍNH CẤP VIÊN NÉN MED001
TRÊN THỰC NGHIỆM**

Nơi tiến hành nghiên cứu: **Bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội**

Thời gian tiến hành nghiên cứu: **5/2025 – 6/2025**

Cán bộ tham gia nghiên cứu: **1. PGS.TS. Trần Thái Hà
2. PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh
3. Hà Thị Thu Trang**

Hà Nội – 2025

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Bộ môn Dược lý

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Trung tâm Dược lý lâm sàng



**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU
ĐỘC TÍNH CẤP VIÊN NÉN MED001
TRÊN THỰC NGHIỆM**

Nơi tiến hành nghiên cứu: **Bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội**

Thời gian tiến hành nghiên cứu: **5/2025 – 6/2025**

Cán bộ tham gia nghiên cứu: **1. PGS.TS. Trần Thái Hà
2. PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh
3. Hà Thị Thu Trang**

Hà Nội – 2025

I. NGUYÊN LIỆU VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

1.1. Thuốc nghiên cứu:

1.1.1. Chế phẩm nghiên cứu

- Mẫu nghiên cứu: MED001 được sản xuất bởi Công ty cổ phần dược trung ương MEDIPLANTEX
- Dạng bào chế: Viên nén, đạt tiêu chuẩn cơ sở.
- Ngày sản xuất: 17/04/2024.

Bảng 1.1. Thành phần một viên nén MED001

Thành phần		Hàm lượng	Tiêu chuẩn
1	Cao mật lợn khô (<i>Extractum Fel suillum</i>) (Tương đương 500 mg mật lợn tươi)	50,0 mg	TCCS
2	Tỏi khô (<i>Bulbus allii sativi</i>) (Bột)	50,0 mg	
3	Cao khô Actisô (<i>Extractum Cynarae cicuss</i>) (Tương đương 1000 mg Actisô)	100,0 mg	
4	Than hoạt tính	25,0 mg	
Tá dược			
Microcrystalline Cellulose (PH 101), Lactose monohydrate, Glycerin, Kollidon CL-F, PVP K30, Tween 80, Magnesi stearate, PVA, PEG 6000, Titan dioxyd, Talc, Màu Brown HT vừa đủ 01 viên.		Vừa đủ 01 viên	TCCS

Liều dùng dự kiến trên lâm sàng ở người: Người lớn uống mỗi lần 01 viên, ngày 3 lần. Tính trung bình một người nặng 50kg thì liều trên người lớn là 03 viên/50kg, tương đương 0,06 viên/kg.

Quy đổi ra liều tương đương trên chuột nhắt trắng với hệ số ngoại suy 12 [46], liều dự kiến có tác dụng trên chuột là 0,72 viên/kg và liều cao gấp 2 lần là 1,44 viên/kg

1.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 – 22g do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý 5-10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn

dành riêng cho chuột (do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp), uống nước tự do.

1.3. Máy móc phục vụ nghiên cứu

- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.
- Kim đầu tù cho chuột uống.
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.

1.4. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu độc tính cấp của viên nén MED001 theo đường uống trên chuột nhắt trắng

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ của viên nén MED001 trên chuột nhắt trắng theo đường uống [1], [2].

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

Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống viên nén MED001 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 viên nén MED001. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống.

1.5. Xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý thống kê theo thuật toán thống kê T-test Student bằng phần mềm Microsoft Excel.

II. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chuột nhắt trắng được uống viên nén MED001 từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Lô chuột đã uống đến liều 0,25 ml/10 g, 4 lần trong 24 giờ dung dịch đậm đặc, theo dõi thấy các liều viên nén MED001 không có biểu hiện gì, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống.

Kết quả được trình bày ở bảng 2.1.

Bảng 2.1: Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nén MED001

Lô chuột	n	Liều (ml dung dịch đậm đặc/kg)	Liều (Viên/kg)	Tỷ lệ chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	50	25,0	0	Không
Lô 2	10	75	37,5	0	Không
Lô 3	10	100	50,0	0	Không

Kết quả cho thấy: các lô chuột uống MED001 liều từ 25 viên/kg đến liều tối đa 50 viên/kg không có biểu hiện độc tính cấp.

Từ bảng 1 tính được liều dung nạp tối đa (Luôn nhỏ hơn liều chết 50%) của MED001 là: 50 viên/kg.

3. KẾT LUẬN:

- Viên nén MED001 không gây độc tính cấp đường uống trên chuột nhắt trắng. Ở liều tối đa 50 viên/kg (tương đương 0,25 ml/10 g thể trọng, gấp ~69,4 lần liều dự kiến trên người trưởng thành 50 kg), không ghi nhận tử vong hay bất thường về hành vi, vận động, hô hấp, tiêu hóa hoặc thần kinh. Khám nghiệm đại thể các cơ quan gan, thận, tim không phát hiện tổn thương rõ rệt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gerhard Vogel H.** (2016), *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer.
2. **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.

Hà Nội, ngày 30 tháng 06 năm 2025

Trưởng Bộ môn Dược lý

Giám đốc Trung tâm Dược lý lâm sàng



PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Bộ môn Dược lý

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Trung tâm Dược lý lâm sàng



**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH
BÁN TRƯỜNG DIỄN VIÊN NÉN MED001
TRÊN THỰC NGHIỆM**

Nơi tiến hành nghiên cứu: **Bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội**

Thời gian tiến hành nghiên cứu: **5/2025 – 8/2025**

Cán bộ tham gia nghiên cứu:

- 1. PGS.TS. Trần Thái Hà**
- 2. PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh**
- 3. Hà Thị Thu Trang**

Hà Nội – 2025

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Bộ môn Dược lý

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Trung tâm Dược lý lâm sàng



**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH
BẢN TRƯỜNG DIỄN VIÊN NÉN MED001
TRÊN THỰC NGHIỆM**

Nơi tiến hành nghiên cứu: **Bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội**

Thời gian tiến hành nghiên cứu: **5/2025 – 8/2025**

Cán bộ tham gia nghiên cứu: **1. PGS.TS. Trần Thái Hà
2. PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh
3. Hà Thị Thu Trang**

Hà Nội – 2025

Lô 1 Chứng sinh học

STT	Cân nặng				Số lượng BC				Số lượng HC			
	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày
101	240	250	250	260	7,2	5,2	9,1	6,8	10,42	10,66	11,70	11,50
102	160	150	180	210	9,7	6,6	7,9	5,3	7,85	9,48	9,50	10,28
103	200	210	260	280	7,6	9,9	14,8	8,3	8,64	11,23	9,92	9,55
104	180	170	180	220	5,3	7,7	15,6	10,7	10,75	8,01	10,73	8,68
106	180	180	230	270	9,4	8,3	8,5	5,8	8,31	10,38	9,41	10,40
107	240	260	320	340	5,2	6,2	7	7,8	8,83	11,33	9,14	10,46
108	160	170	220	250	9,4	11,4	9,5	5,5	7,7	9,51	9,13	9,15
111	150	160	210	230	10,2	4,6	8,3	6,7	10,23	9,36	9,02	10,37
112	150	160	210	250	9,4	6,1	10,5	5,6	9,47	9,68	8,99	9,65
113	290	260	290	330	9,7	5	8,9	5,1	9,03	10,89	9,69	10,01

TB	195,0	0	197,00	235,00	264,00	8,31	7,10	10,01	6,76	9,12	10,05	9,72	10,01
SD	47,20	44,23	45,52	43,26	1,87	2,22	2,90	1,76	1,07	1,03	0,87	0,79	0,79
P tr-s	0,67831	0,00200	0,00003			0,23294	0,21388	0,19060		0,11980	0,07321	0,05589	

Lô 5 MED001 liều thấp

STT	Cân nặng				Số lượng BC				Số lượng HC			
	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày
146	220	260	230	270	9,2	9,0	8,5	9,7	10,59	10,57	11,40	9,40
147	190	200	230	270	9,2	5,8	7	7,9	9,88	7,58	8,09	6,32
149	200	210	250	320	4,6	4,1	11,3	4,6	9,92	8,74	9,40	9,12
150	180	160	160	200	11,7	6,9	9,3	4,7	11,24	10,77	10,68	8,00
151	220	270	300	360	8,1	8,4	10,4	6,9	9,03	9,48	8,51	10,29
153	220	250	310	360	6,7	5,7	8,6	5,5	8,58	9,7	7,81	8,95
154	180	160	160	180	7,7	7,6	6,2	5	11,27	10,84	7,09	11,19
155	200	180	190	200	8	6,8	6,9	6,2	9,4	8,3	7,12	8,97
156	170	210	230	300	5,2	5,4	11,4	6,6	7,03	9,2	7,76	10,63
157	200	230	260	300	6,9	6,0	5,5	6,5	10,58	7,8	11,03	11,14

TB	198,0	0	213,00	232,00	276,00	7,73	6,57	8,51	6,36	9,75	9,30	8,89	9,40
SD	18,14	39,45	51,60	65,01	2,06	1,48	2,10	1,58	1,31	1,20	1,63	1,51	1,51
P tr-s	0,854	0,11494	0,02814	0,00185		0,05456	0,48376	0,09254		0,36217	0,10957	0,60764	
P-chúng	41	0,40454	0,89187	0,63286	22	0,53782	0,20125	0,59840	39	0,14821	0,17613	0,28122	

Lô 4: MED001 liều cao

STT	Cân nặng				Số lượng BC				Số lượng HC			
	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày
134	190	230	260	280	6,8	5,5	7,9	5,3	10,44	9,18	9,23	8,88
136	180	200	230	260	6,4	5,8	8,2	4,8	10,42	9,62	8,54	8,70
137	210	230	270	300	5,1	6,7	11,7	7,2	9,59	10,75	9,83	9,75
139	180	180	240	260	6,5	6,1	7,6	5,5	10,59	7,94	8,98	8,80
140	170	160	160	170	11,9	9,8	10,3	6,5	8,29	9,15	9,44	8,89
141	190	240	280	320	5,3	6,9	8,1	4,9	9,23	10,65	9,00	8,91
143	240	230	210	200	8,9	8,0	5,6	5	9,73	4,13	6,60	8,22
144	170	200	220	240	9,8	7,0	6,7	6,7	7,29	8,79	7,62	10,71
145	230	210	190	220	8,8	5,6	3,7	4,7	9,48	9,4	10,72	10,22
105	210	230	250	250	5	9,9	6,5	7,9	5,52	10,43	9,20	10,14

TB	197,0	0	211,00	231,00	250,00	7,45	7,13	7,63	5,85	9,06	9,00	8,92	9,32
SD	24,52	26,01	37,25	45,22	2,31	1,62	2,26	1,14	1,61	1,92	1,14	0,82	0,82
P tr-s	0,907	0,08859	0,03893	0,01237		0,68815	0,87315	0,09022		0,95286	0,82196	0,71528	
P-chúng	09	0,39963	0,83215	0,48831	66	0,97287	0,05539	0,18573	45	0,15135	0,09256	0,07366	
p so liều thấp	0,918	0,89502	0,96092	0,31290	90	0,42980	0,37888	0,41760	69	0,68634	0,96627	0,88626	

Lô 1 Chứng sinh học

STT	Hemoglobin				Hematocrit				MCV				Trước		Sau 30 ngày		Sau 60 ngày		Sau 90 ngày	
	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Lym	TT	Lym	TT	Lym	TT	Lym	TT
101	9,8	9,9	10,5	10,8	42,4	44,0	44,4	44,9	45	49	46	46	65,1	20,8	67,2	17,1	70	17	61	20
102	10,5	12,3	11,6	13,2	38,3	44,8	39,5	48,3	46	47	48	47	69	21,2	78,3	8,9	78,1	10,2	67,7	18,6
103	9,7	9,5	10,4	12,8	44,7	40,2	46,5	44,3	47	48	47	46	59,9	26,2	69	17,8	76	11,1	68,6	14,4
104	12,6	10,0	9,2	10,4	41,1	36,7	36,9	37,3	45	46	45	43	75,1	11,6	65,8	25,4	60,7	27	64,2	20,9
106	11,4	13,5	12,5	13,5	40,7	49,5	43,8	40,7	49	48	47	47	60,8	15,4	67,6	16,7	67,5	17	61,1	25
107	11,2	10,1	12,0	13,9	41,5	42,6	41,4	48,7	47	46	45	47	61,7	18,7	71,9	15,2	71,8	15,4	60,5	25,6
108	13,7	12,0	11,7	11,7	41,7	43,9	42,2	42,8	48	46	46	47	67,4	13,5	63,3	19,1	70,5	15,3	64,1	28,4
111	12,4	11,3	11,5	13,1	46,5	41,4	40,1	47,5	45	44	44	46	70,2	18,3	59,1	16,9	58,8	19,7	62,9	24,3
112	11,6	11,4	11,2	12,1	43,2	43,7	40,2	43,8	46	45	45	45	76,6	10	76,7	8,6	78,5	10,3	66	21
113	11,3	13	12,1	12,4	41	48,4	41,2	42,9	45	44	43	43	75,4	8,7	73,5	13,9	67,8	19	65,8	23,3
TB	11,42	11,30	11,27	12,39	42,11	43,52	41,62	44,12	46,30	46,30	45,60	45,70	68,12	16,44	69,24	15,96	69,97	16,20	64,19	22,15
SD	1,25	1,40	0,98	1,15	2,27	3,72	2,75	3,53	1,42	1,70	1,51	1,57	6,24	5,58	5,96	4,88	6,67	5,12	2,84	4,02
P r-s	0,81593	0,76315	0,13266	0,39977	0,62378	0,13958	1,00000	0,15298	0,16785	80	15	16	46	91	74	0,069	0,060	0,060	0,060	0,060

Lô 5 MED001 liều thấp

STT	Hemoglobin				Hematocrit				MCV				Trước		Sau 30 ngày		Sau 60 ngày		Sau 90 ngày	
	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Lym	TT	Lym	TT	Lym	TT	Lym	TT
146	12,6	13	12,6	12,0	49,2	49,1	46,5	43,7	46	46	45	47	64,9	13,4	66,5	18,4	69,5	17	64,3	23
147	13,3	10,2	11,0	8,5	38,5	37,4	38,3	44,5	44	49	47	47	74,1	13,2	67,4	18,8	69,4	15,3	58,5	28,3
149	13,1	10,9	11,9	11,5	49,1	40,2	42,2	41,7	49	46	45	46	58,5	24,1	72,9	15	70	15,3	68,5	21
150	9,9	12,8	9,8	9,8	40,6	47,3	34,9	36,2	47	44	43	45	65,3	19,3	59,1	26,8	54,9	30,5	65,6	22
151	11,7	12,5	11,3	13,7	43,2	45,7	39,7	49,4	48	48	47	48	71,9	14,2	73,2	14,8	77,6	11,7	76,6	11,9
153	11,8	12,5	10,3	11,7	43,1	45,6	35,2	43,1	44	47	45	48	78,1	8,3	73,9	11,5	74,5	12,6	71,4	16,7
154	11,2	13,2	8,9	13,5	36,9	49,2	46,6	50,3	46	45	46	45	70,6	18	68,9	18,9	68,9	17,4	65,9	21,8

155	10,1	11,1	9,3	12,0	47,4	39,5	32,6	43,5	50	48	46	48	76,8	21,8	64,3	16	70,9	16,1	69,8	15,8
156	8,9	11,8	10,2	13,5	31,9	43,3	33,4	48,5	45	46	43	46	78,6	9,8	75,5	10,9	68,7	19,3	63,6	24,8
157	13,3	9,7	7,7	14,0	48,7	35,7	44,2	43,3	46	46	42	46	61,9	18,8	73,5	12,2	70	14,4	58,3	29,3
TB	11,59	11,77	10,30	12,02	42,86	43,30	39,36	44,42	46,50	46,60	44,86	46,56	70,07	16,09	69,52	16,33	69,44	16,96	66,25	21,46
SD	1,55	1,23	1,47	1,79	5,90	4,85	5,32	4,15	2,01	1,51	1,73	1,17	7,09	5,14	5,22	4,72	5,84	5,25	5,64	5,46
P tr-s	0,790	0,81494	0,05709	0,60726	0,714	0,87342	0,12065	0,57697	0,800	0,90591	0,06345	0,93374	0,522	0,885	0,912	0,865	0,852	0,747	0,315	0,751
P -chúng	42	0,43514	0,09933	0,58896	54	0,91069	0,25310	0,86378	26	0,68135	0,32121	0,18071	18	57	29	06	19	09	73	29

L6 4: MED001 liều cao

STT	Hemoglobin				Hematocrit				MCV				Trước		Sau 30 ngày		Sau 60 ngày		Sau 90 ngày	
	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trướ c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Lym	TT	Lym	TT	Lym	TT	Lym	TT
134	13,4	11,9	11,9	11,8	50,8	43,1	42,6	41,5	49	47	46	47	68,6	15,2	72	13,3	71,4	13,8	66,7	20,6
136	14,2	12	11,2	11,4	51,5	44,7	40,6	40,2	49	46	48	46	59,4	23,5	73,3	10,4	71	11,8	64,9	18,5
137	13,2	13,9	12,2	12,2	48	50,1	45,2	45,2	50	47	46	46	69	16,7	58,2	28,1	63,6	20,9	60,8	27,7
139	13,3	10,6	11,4	11,3	49,6	39,3	42,1	40,9	47	50	47	47	66,1	18,7	67,2	18,1	59,7	26,7	58,6	29,5
140	10,4	11,2	12,4	11,3	38,2	42,1	45,0	42,1	46	46	48	47	63	23,2	73,4	13,6	65,2	19,6	57,3	12
141	11,8	13,1	11,2	10,8	43,8	48,7	40,1	39,8	47	46	45	45	76,5	8,2	74	14,3	66,2	19,3	61,8	27,5
143	11,8	5,5	9,0	10,9	44	18,6	30,9	39,4	45	45	47	48	61	17,2	58,6	26,4	63,8	17,2	62,9	21,7
144	8,9	10,7	9,8	13,5	33,1	39,6	34,6	48,8	45	45	45	46	77,5	11,9	67,3	19,5	70,9	15	58,4	28,1
145	13	12	7,5	10,0	46,1	45,1	26,9	35,0	49	48	48	46	67,8	18	69,4	20,3	63,3	21,8	74,8	18,3
105	7,0	12,6	11,6	12,5	25,8	48,1	41,3	45,4	47	46	45	45	72,8	11,1	77,4	8,4	66,9	19,9	65,3	22,5
TB	11,70	11,35	10,82	11,57	43,09	41,94	38,93	41,83	47,40	46,60	46,50	46,30	68,17	16,37	69,08	17,24	66,20	18,60	63,15	22,64
SD	2,29	2,30	1,57	0,98	8,36	8,98	6,12	3,85	1,78	1,51	1,27	0,95	6,13	4,97	6,44	6,49	3,90	4,33	5,17	5,58
P tr-s	0,739	0,73616	0,35259	0,89220	0,727	0,77933	0,22548	0,72543	0,143	0,18246	0,18228	0,15381	0,985	0,976	0,954	0,624	0,140	0,272	0,584	0,824
P -chúng	58	0,95376	0,45243	0,10378	91	0,61669	0,22810	0,18219	32	0,68135	0,16557	0,31402	78	69	66	15	20	63	26	25
p so liều thấp	0,901	0,61843	0,45371	0,49735	0,944	0,68011	0,86871	0,16514	23	1,00000	0,02653	0,59101	0,529	0,902	0,868	0,724	0,161	0,455	0,216	0,638
	38				15								60	78	63	19	89	99	36	51

Lô 1 Chứng sinh học

STT	Số lượng tiểu cầu			GOT			GPT		
	Trước	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trước	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Sau 90 ngày
101	575	531	621	694	61	58	55	47	25
102	537	627	405	498	81	82	58	71	22
103	632	570	572	621	55	82	93	86	31
104	242	680	658	1174	57	68	59	72	38
106	554	568	529	477	78	64	94	85	43
107	590	677	622	731	70	65	92	67	53
108	556	1030	662	631	90	53	97	66	58
111	715	605	585	645	75	64	86	65	42
112	448	744	655	604	60	77	87	79	43
113	760	811	902	863	71	69	89	79	30

TB	560,90	684,30	621,10	693,80	69,80	68,20	81,00	71,70	29,90	38,30	38,50	39,50
SD	143,21	148,65	125,60	201,56	11,48	9,66	16,68	11,54	8,67	9,49	11,67	9,88
P r-r-s		0,09297	0,28531	0,18694		0,78216	0,07215	0,73209		0,09185	0,12528	0,06156

Lô 5 MED001 liều thấp

STT	Số lượng tiểu cầu			GOT			GPT		
	Trước	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trước	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Sau 90 ngày
146	661	800	604	575	86	67	76	72	20
147	430	846	602	547	99	52	95	54	44
149	506	490	620	447	81	52	79	55	37
150	825	768	541	373	78	56	66	53	36
151	743	597	714	430	69	68	69	88	36
153	640	707	617	700	80	45	85	60	38
154	886	634	511	543	67	76	104	82	44
155	609	776	544	514	59	102	68	82	40

UNG
LÝ
H

	156	561	704	856	866	72	100	68	87	30	53	32	56
	157	791	544	427	753	76	52	52	88	36	27	25	59
TB		665,20	686,60	603,60	574,80	76,70	67,00	76,20	72,10	36,10	33,90	38,50	42,10
SD		145,87	117,09	117,18	154,82	11,08	20,21	15,23	15,11	7,00	10,79	8,44	9,93
P tr-s			0,75253	0,40844	0,24243		0,31474	0,92385	0,55981		0,67056	0,43666	0,19880
P -chúng		0,12403	0,96976	0,75104	0,15600	0,18815	0,86810	0,51011	0,94769	0,09552	0,34556	1,00000	0,56446

Lô 4: MED001 liều cao

STT	Số lượng tiểu cầu				GOT				GPT			
	Trước	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trước	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trước	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày
134	605	520	522	605	83	69	76	81	39	38	38	50
136	440	534	534	569	53	52	64	70	24	22	36	39
137	530	406	650	643	70	64	85	70	28	35	36	48
139	821	850	754	627	82	95	65	60	32	44	34	31
140	697	592	523	397	99	98	69	70	31	45	39	43
141	960	806	713	833	72	92	77	71	43	38	36	37
143	862	492	485	478	82	85	93	64	33	38	54	31
144	825	753	533	738	75	64	60	49	32	31	40	25
145	614	586	359	637	95	79	46	61	38	35	26	42
105	431	601	507	505	41	74	72	68	22	40	40	47
TB	678,50	614,00	558,00	603,20	75,20	77,20	70,70	66,40	32,20	36,60	37,90	39,30
SD	184,02	144,03	116,50	126,18	17,67	15,25	13,23	8,53	6,56	6,60	6,97	8,29
P tr-s		0,20150	0,05862	0,20812		0,69772	0,56526	0,20479		0,11829	0,11721	0,07467
P -chúng	0,12816	0,29698	0,25933	0,24387	0,42836	0,13232	0,14346	0,25797	0,51213	0,64745	0,89055	0,96142
p so liều thấp	0,85986	0,23204	0,39433	0,65832	0,82267	0,21889	0,40001	0,31261	0,21494	0,50815	0,86426	0,50224

Lô 1 Chứng sinh học

ĐƠN CHỨNG SỬ NƯỚC																				
STT	Cholesterol				Creatinin (MG/DL)				Bilirubin (mcmol/l)				Albumin							
	Trước	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trước c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trước c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trước c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 84ng				
101	31,4	0,81	51,4	1,33	34	0,88	38,00	0,98	76	88	79	91	8,2	8,8	7,8	8,5	3,2	2,7	3,2	
102	36,3	0,94	45,3	1,17	35	0,91	38,80	1,00	74	72	79	67	7,9	8,5	7,4	7,3	2,5	3,4	3,1	
103	37,5	0,97	33,2	0,86	37,9	0,98	37,80	0,98	90	85	82	71	8,6	7,7	7,6	7,6	3,1	3,5	3,2	
104	31,1	0,80	39,8	1,03	34,8	0,90	36,10	0,93	86	81	72	69	6,9	8	7,4	6,7	2,7	3,1	3,5	
106	36	0,93	37,7	0,97	35,3	0,91	45,30	1,17	71	90	84	78	8,8	8,1	7,9	8,1	2,6	3,1	3,5	
107	42,3	1,09	54,2	1,40	30,9	0,80	35,90	0,93	93	82	76	60	7,1	6,8	7,7	7,9	2,6	2,4	3,6	
108	33,2	0,86	39,3	1,02	39	1,01	38,60	1,00	85	97	81	79	8,4	8,6	8,5	8,4	3,6	2,8	2,5	
111	33	0,85	45,1	1,17	32,5	0,84	35,40	0,92	81	75	77	85	7,7	8,7	7,9	6,8	2,8	2,7	2,7	
112	39,4	1,02	40,1	1,04	40,7	1,05	37,10	0,96	74	86	76	67	7,9	8,9	7	7,2	2,4	2,8	3,3	
113	50,1	1,30	39,3	1,02	38,6	1,00	38	0,98	76	85	88	58	7,6	8	8,6	7,6	2,8	3	3	
TB	37,03	0,96	42,54	1,10	35,87	0,93	38,10	0,99	80,60	84,10	79,40	72,50	7,91	8,21	7,78	7,61	2,83	3,01	2,68	3,20
SD	5,81	0,15	6,44	0,17	3,10	0,08	2,79	0,07	7,55	7,19	4,58	10,61	0,62	0,64	0,49	0,62	0,37	0,34	0,14	0,29
P t-r-s			0,082	0,082	0,545	0,545	0,613	0,613		0,31236	0,71576	0,10608		0,21811	0,57613	0,13591		0,25311	0,31711	0,0654
			65	65	64	64	98	98												0

Lô 5 MED001 liều thấp

STT	Cholesterol								Creatinin (MG/DL)				Bilirubin (mcmol/l)				Albumin						
	Trước		Sau 30 ngày		Sau 60 ngày		Sau 90 ngày		Trướ c	Sau 30		Trướ c	Sau 30		Trướ c	Sau 30		Trướ c	Sau 60		Trướ c	Sau 90	
										ngày	ngày		ngày	ngày		ngày	ngày		ngày	ngày		ngày	ngày
146	36,5	0,94	51,9	1,34	36	0,93	35,00	0,91	90	73	80	76	7,4	7,7	8,2	7,2	3	3,4	3,6	3			
147	49,7	1,29	35,6	0,92	35	0,91	31,20	0,81	82	75	77	80	8,6	8,6	7,9	7,4	3,4	2,9	2,5	2,9			
149	53	1,37	39,8	1,03	31,7	0,82	31,00	0,80	74	68	76	68	8,7	8,1	8,2	8,1	3,3	2,4	2,7	3,1			
150	51	1,32	41,4	1,07	32,5	0,84	41,10	1,06	77	77	88	73	7,6	8,7	8,7	6,8	3,1	2,5	3,4	2,7			
151	47,3	1,22	42,7	1,10	33,6	0,87	35,80	0,93	73	87	74	72	8,2	9,3	7,9	7,6	3	2,8	2,5	3			
153	41,3	1,07	39,1	1,01	39,4	1,02	31,70	0,82	87	89	77	79	9	8,8	8,8	7,3	3	2,8	2,8	2,9			
154	40,2	1,04	36,9	0,95	43,1	1,11	36,10	0,93	76	85	81	65	7,7	8,1	7,6	8,6	3,6	2,7	2,6	2,7			

Lô 5 ME/D001 liều thấp

155	40,4	1,04	47,4	1,23	38,6	1,00	42,20	1,09	83	91	79	79	8,1	8,2	6,9	2,8	3,2	2,4	3,4
156	41,8	1,08	42,7	1,10	37,2	0,96	32,90	0,85	72	90	83	87	8,6	7,7	7,4	2,8	2,5	2,5	3,2
157	28,4	0,73	55,9	1,45	36,4	0,94	41,20	1,07	81	83	86	80	9,5	8,8	8,7	2,9	2,6	2,7	3
TB	42,96	1,11	43,34	1,12	36,35	0,94	35,82	0,93	79,50	81,80	80,10	75,90	8,15	8,20	7,60	3,09	2,78	2,77	2,99
SD	7,47	0,19	6,53	0,17	3,44	0,09	4,33	0,11	6,10	8,02	4,48	6,51	0,53	0,44	0,66	0,26	0,32	0,41	0,21
P tr-s	0,928	0,061	0,050	0,061	0,061	0,061	0,050	0,050	0,50637	0,81103	0,17944	0,363	0,09300	0,82306	0,06857	0,086	0,05880	0,06971	0,4853
P-chúng	0,062	0,062	0,785	0,785	0,746	0,746	0,178	0,178	0,724	0,50817	0,73368	0,39890	12	0,22311	0,05926	0,97258	47	0,13698	0,52067

Lô 4: MED001 liều cao

L0 4: MEDICINE

STT	Cholesterol						Creatinin (MG/DL)			Bilirubin (mcmol/l)			Albumin							
	Trước	Sau 30 ngày		Sau 60 ngày		Sau 90 ngày	Trước c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trước c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày	Trước c	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Sau 90 ngày		
134	28,8	0,74	47,7	1,23	37,2	0,96	43,80	1,13	83	90	76	73	7,7	8,8	6,4	3,1	2,8	2,6	3,1	
136	41,5	1,07	44,9	1,16	40,1	1,04	42,70	1,10	84	77	82	85	7,6	7,5	6,7	2,7	2,7	2,8	3,2	
137	35,9	0,93	22,1	0,57	43,6	1,13	35,40	0,92	89	68	79	76	8,8	7,9	8,2	8	3,1	2,5	3	
139	48,3	1,25	51,2	1,32	40,3	1,04	34,00	0,88	62	76	74	72	7,9	8,2	7,4	8	2,6	2,7	3,1	
140	54,1	1,40	39,8	1,03	37,7	0,97	35,50	0,92	74	83	77	67	9,2	8,9	7,6	6,4	3,3	2,7	2,8	
141	44,9	1,16	54,4	1,41	39,6	1,02	34,50	0,89	77	87	79	65	7,8	8,7	7,3	7,2	3,2	2,5	2	
143	48,9	1,26	47,5	1,23	35,4	0,92	34,60	0,89	85	85	82	85	7,5	9,1	9	8,8	2,8	2,7	3,5	
144	31,2	0,81	42,8	1,11	36,2	0,94	25,90	0,67	77	97	79	71	8,8	8,6	7,9	7,1	2,8	2,6	3	
145	40	1,03	52,2	1,35	37,9	0,98	35,80	0,93	79	80	85	76	8,7	8,3	8,6	8,2	3,2	2,7	2,2	
105	28,6	0,74	50,6	1,31	36,6	0,95	44,00	1,14	82	83	77	65	7,3	8,7	8,2	7,5	2,5	2,9	3,4	2,7
TB	40,22	1,04	45,32	1,17	38,46	0,99	36,62	0,95	79,20	82,60	79,00	73,50	8,13	8,47	8,06	7,43	2,93	2,88	2,73	2,86
SD	8,96	0,23	9,30	0,24	2,45	0,06	5,55	0,14	7,51	8,04	3,27	7,25	0,67	0,49	0,56	0,81	0,28	0,21	0,28	0,46
P tr-s	0,357	0,357	0,447	0,447	0,052	0,052	0,463	0,463	0,682	0,37654	0,92495	0,05011	0,455	0,24037	0,82244	0,07986	0,504	0,66249	0,24245	0,7385
P-chúng	0,30	0,30	0,34	0,34	0,95	0,95	0,91	0,91	0,43	0,66537	0,82450	0,80833	0,57	0,32053	0,24938	0,58500	0,68	0,32174	0,61674	0,0618
p so liều thấp	0,467	0,467	0,588	0,588	0,131	0,131	0,723	0,723	0,922	0,82632	0,53845	0,44588	0,942	0,73987	0,54281	0,61379	0,207	0,42184	0,79927	0,4303
	08	08	51	51	86	86	24	24	96				05				87			6

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương (2001)**, *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.
2. **Vũ Đình Vinh (2001)**, *Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hoá*, Nhà xuất bản Y học, tr 115-287.
3. **Gerhard Vogel H. (2008)**, *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer.
4. **World Health Organization (2000)**, *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.
5. **Organisation for Economic Co-operation and Development (2008)**, *Guidelines for the testing of chemicals repeated dose oral toxicity study in rodents, Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No 407..*

Hà Nội, ngày 30 tháng 08 năm 2025

Trưởng Bộ môn Dược lý

Giám đốc Trung tâm Dược lý lâm sàng



PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Bộ môn Dược lý

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Trung tâm Dược lý lâm sàng



KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG BẢO VỆ GAN, CHỐNG OXY HÓA, LỢI MẬT CỦA VIÊN NÉN MED001 TRÊN THỰC NGHIỆM

Nơi tiến hành nghiên cứu: **Bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội**

Thời gian tiến hành nghiên cứu: **5/2025 – 8/2025**

Cán bộ tham gia nghiên cứu:

- 1. PGS.TS. Trần Thái Hà**
- 2. PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh**
- 3. Hà Thị Thu Trang**

Hà Nội – 2025

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Bộ môn Dược lý

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Trung tâm Dược lý lâm sàng



**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG BẢO VỆ
GAN, CHỐNG OXY HÓA, LỢI MẬT CỦA VIÊN
NÉN MED001 TRÊN THỰC NGHIỆM**

Nơi tiến hành nghiên cứu: **Bộ môn Dược lý – Đại học Y Hà Nội**

Thời gian tiến hành nghiên cứu: **5/2025 – 8/2025**

Cán bộ tham gia nghiên cứu: **1. PGS.TS. Trần Thái Hà
2. PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh
3. Hà Thị Thu Trang**

Hà Nội – 2025

Nghiên cứu tác dụng bảo vệ gan của MED001

Lô 1 CSH

STT	Dấu	Cân nặng lần 1 (trước NC)	Cân nặng Lần 2	Cân nặng Lần 3	Cân nặng Lần 4	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	Albumin (g/dL)	BIL (μmol/L)	TL Gan (g)	TL gan/10g TL	MDA (nmol/g)	Điểm GPB
1	Trắng	28	30	30	32	107	95	6,63	3,2	3,1	1,1376	0,36	38,810	
2	Đầu	23	24	24	25	125	67	5,4	3,6	3,4	1,1184	0,45	38,224	
3	TP	25	27	27	28	99	73	13,3	2,5	2,9	1,2732	0,45	29,461	0
4	TT	25	26	26	27	164	74	9,9	2,7	3,7	1,4014	0,52	18,803	0
5	Lưng	26	28	29	31	98	70	6,63	2,8	3,2	1,3137	0,42	21,022	0
6	SP	25	28	27	29	161	56	9	2,7	3,6	1,3377	0,46	36,648	0
7	ST	21	23	24	24	247	87	6,6	2,3	4,1	1,1668	0,49	23,246	
8	CP	21	24	25	26	171	63	4,7	2,4	3,4	1,2156	0,47	29,324	0
9	CT	24	26	27	28	143	102	7	2,5	3,6	1,2425	0,44		
10	Đuôi	25	27	27	27	116	44	6,6	2,5	4,1	1,2185	0,45		0
TB		24,30	26,30	26,60	27,70	143,10	73,10	7,58	2,72	3,51		0,45	29,44	0,00
SD		2,16	2,16	1,96	2,50	45,55	17,63	2,52	0,40	0,40		0,04	7,92	0,00

Lô 2 M6 hình

STT	Dấu	Cân nặng lần 1 (trước NC)	Cân nặng Lần 2	Cân nặng Lần 3	Cân nặng Lần 4	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	Albumin (g/dL)	BIL (μmol/L)	TL Gan (g)	TL gan/10g TL	MDA (nmol/g)	Điểm GPB
10	Trắng	26	26	25	26	114	137	8,8	1,8	2,9	1,8727	0,72	45,860	0
11	Đầu	24	25	24	24	290	129	8,8	2,5	2,9	1,5442	0,64	34,077	
12	TP	24	26	24	24	265	82	11,1	2,6	3,6	1,2079	0,50	46,787	2
13	TT	22	22	23	24	231	87	10,5	2,8	3,8	1,4678	0,61		
14	Lưng	22	23	22	23	141	82	9,5	2,5	3,7	1,3887	0,60	51,898	
15	SP	27	29	27	28	266	148	6,6	2,9	4,9	2,2878	0,82	35,278	1
16	ST	31	30	29	31	218	82	5,7	2	3,8	1,147	0,37	51,232	
17	CP	23	26	26	26	187	144	8,8	1,9	4,3	1,3049	0,50	56,650	3
19	CT	23	23	22	23	298	144	8,7	2,7	3,6	1,4254	0,62		0
20	Đuôi	26	27	26	26	198	91	9,6	2,6	3,4	1,374	0,53	35,319	2
TB		24,80	25,70	24,80	25,50	220,80	112,60	8,81	2,43	3,69		0,59	44,64	1,33
SD		2,78	2,58	2,25	2,51	61,73	29,85	1,63	0,39	0,60		0,12	8,72	1,21
p so csh		0,6589	0,5803	0,0723	0,0648	0,0049	0,0020	0,2097	0,1173	0,4372		0,0033	0,0026	0,0224

Lô 3 Silymarin

STT	Dấu	Cân nặng lần 1 (trước NC)	Cân nặng Lần 2	Cân nặng Lần 3	Cân nặng Lần 4	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	GGT (UI/L)	Albumin (g/dL)	BIL (umol/L)	TL Gan (g)	TL gan/10g TL	MDA (nmol/g)	Điểm GPB
21	Trắng	23	23	22	22	150	88	10,7	2,8	4,3	0,8404	0,38		
22	Đầu	23	23	22	27	155	56	9,2	2,5	3,8	1,1879	0,44	40,029	0
23	TP	21	24	24	26	164	109	8,8	2,6	3,6	1,1106	0,43		0
24	TT	36	35	35	33	158	101	9,4	2,6	3,4	2,0422	0,62	20,314	0
25	Lưng	25	27	27	28	169	93	6,6	2,9	3	1,1992	0,43	37,588	2
26	SP	22	24	24	26	270	107	6,6	2,7	4,1	1,2276	0,47	23,154	0
27	ST	27	26	25	25	141	89	4,4	2,9	3,3	1,3128	0,53	24,214	0
28	CP	21	24	23	27	175	107	8,8	2,5	3,3	1,2768	0,47	39,507	
29	CT	26	25	25	26	125	58	2,1	3,1	3,4	1,1433	0,44	19,964	
30	Đuôi	23	25	24	26	108	49	8,8	2,9	3,1	1,3486	0,52	21,471	
TB		24,70	25,60	25,10	26,60	161,50	85,70	7,54	2,75	3,53		0,47	28,28	0,33
SD		4,45	3,53	3,78	2,76	43,23	22,97	2,63	0,20	0,42		0,07	9,04	0,82
p so csh		0,8011	0,5997	0,2801	0,3620	0,3664	0,1857	0,9754	0,8344	0,9141		0,4047	0,7885	0,3409
p so mh		0,9526	0,9432	0,8318	0,3628	0,0229	0,0366	0,2102	0,0329	0,4977		0,0158	0,0025	0,1245

Lô 4 MED001 liều thấp

STT	Dấu	Cân nặng lần 1 (trước NC)	Cân nặng Lần 2	Cân nặng Lần 3	Cân nặng Lần 4	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	GGT (UI/L)	Albumin (g/dL)	BIL (umol/L)	TL Gan (g)	TL gan/10g TL	MDA (nmol/g)	Điểm GPB
31	Trắng	20	19	19	19	103	49	12,4	2,9	4,7	0,8691	0,46	33,371	
32	Đầu	24	24	22	21	137	107	8,8	3	3,7	1,1	0,52	30,213	1
33	TP	23	25	25	26	120	58	10,5	3	4	1,2089	0,46	24,549	1
34	TT	29	31	30	31	202	125	6,6	2,9	3,6	1,6209	0,52	43,247	
35	SP	28	27	27	27	98	99	9,3	2,9	3,5	1,4014	0,52	28,014	
36	ST	25	26	25	25	234	81	8	2,6	3,9	1,1512	0,46	45,389	
37	CP	28	30	29	30	136	57	11,2	3	3,7	1,4776	0,49		0
38	CT	31	32	32	32	132	103	4,7	2,8	3,8	1,464	0,46	24,949	0
39	Đuôi	24	26	25	26	101	47	6,63	3,1	3,6	1,2252	0,47	25,272	0
40	Đ-L	28	33	33	34	131	58	8,8	2,9	3,5	1,7525	0,52		0
TB		26,00	27,30	26,70	27,10	139,40	78,40	8,69	2,91	3,80		0,49	31,88	0,33
SD		3,33	4,27	4,40	4,77	44,60	28,22	2,33	0,14	0,36		0,03	8,26	0,52
p so csh		0,19283	0,51720	0,94834	0,72868	0,85643	0,62056	0,31693	0,17190	0,10199		0,03345	0,55712	0,14493
p so mh		0,39355	0,32414	0,23966	0,36024	0,00333	0,01689	0,89774	0,00171	0,62285		0,02009	0,00945	0,09244
p so silymarin		0,46911	0,34495	0,39469	0,77744	0,27528	0,53379	0,31276	0,05238	0,13923		0,49749	0,42021	1,00000
p so liều cao		0,07798	0,11836	0,18657	0,17112	0,21813	0,08559	0,81477	0,47692	0,76790		0,00102	0,07104	0,68674

Lô 5 MED001 liều cao

STT	Dấu	Cân nặng lần 1 (trước NC)	Cân nặng Lần 2	Cân nặng Lần 3	Cân nặng Lần 4	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	Albumin (g/dL)	BIL (umol/L)	TL Gan (g)	TL gan/10g TL	MDA (nmol/g)	Điểm GPB
41	Trắng	25	25	24	25	173	156	11,1	2,4	2,4	1,3983	0,56		0
42	TP	22	21	21	20	170	79	7,9	3,1	4,2	0,9379	0,47	39,805	
43	TT	24	25	24	22	188	132	8,8	2,9	3	1,3615	0,62	31,719	2
44	Lung	23	24	24	25	133	90	6,6	3,1	4,6	1,4641	0,59	18,059	1
45	SP	29	31	32	32	104	82	9	2,8	3,9	1,6562	0,52	18,952	0
46	CP	22	25	23	23	283	151	14,4	2,7	4,3	1,3673	0,59	18,492	
47	CT	23	25	25	26	129	80	4,4	2,9	4,8	1,5134	0,58	24,042	0
48	Đuôi	22	22	22	22	179	91	8,8	3,1	4,2	1,1276	0,51	20,312	
49	Đ-Đ	25	25	25	25	138	63	6,6	2,8	3,2	1,3798	0,55	20,954	
50	Đ-L	21	24	24	25	164	107	6,6	2,7	4,2	1,6197	0,65		0
TTB		23,60	24,70	24,40	24,50	166,10	103,10	8,42	2,85	3,88		0,56	24,04	0,50
SD		2,32	2,63	2,95	3,24	48,87	32,37	2,79	0,22	0,77		0,05	7,78	0,84
p so csh		0,4941	0,1543	0,0650	0,0236	0,2907	0,0191	0,4868	0,3804	0,1914		0,00006	0,1905	0,1739
p so mh		0,3085	0,4021	0,7372	0,4501	0,04136	0,5038	0,7068	0,0083	0,5438		0,5224	0,0002	0,1957
p so silymarin		0,4969	0,5262	0,6502	0,1360	0,8261	0,1826	0,4770	0,3058	0,2216		0,0034	0,3319	0,7342

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG LỢI MẬT CỦA MED001

Lô 1: Đối chứng

STT	Dấu	Cân nặng lần 1 (trước NC)	Cân nặng lần 2	Trọng lượng túi mật (ml)(mg)	Vỏ túi mật (m2)(mg)	Khối lượng dịch mật (ml-m2)(mg)
1	Trắng	26	27	25,5	1,4	24,1
2	Đầu	25	26	17,1	1,2	15,9
3	Tay P	32	33	15,6	0,1	15,5
4	Tay T	25	26	12,7	1,1	11,6
5	Lung	25	25	16,5	0,9	15,6
6	Sườn P	25	26	14,0	2,2	11,8
7	Sườn T	23	25	8,4	0,1	8,3
8	Chân P	31	33	9,7	0,9	8,8
9	Chân T	31	31	12,2	0,7	11,5
10	Đuôi	24	26	17,1	0,6	16,5
TB		26,70	27,80			13,96
SD		3,30	3,22			4,63

Lô 2: Actiso liều 400 mg/kg

STT	Dấu	Cân nặng lần 1 (trước NC)	Cân nặng lần 2	Trọng lượng túi mật (ml)(mg)	Vỏ túi mật (m2)(mg)	Khối lượng dịch mật (ml-m2)(mg)
11	Trắng	29	30	35,4	1,6	33,8
12	Đầu	30	32	23,7	0,9	22,8
13	Tay P	27	29	19,1	0,9	18,2
14	Tay T	26	27	13,6	0,7	12,9
15	Lung	25	26	18,2	0,4	17,8
16	Sườn P	29	32	13,1	0,2	12,9
17	Sườn T	24	26	29,2	0,4	28,8
18	Chân P	23	24	27,6	1,2	26,4
19	Chân T	26	27	19,2	1,7	17,5
20	Đuôi	23	25	29,1	7,6	21,5
TB		26,20	27,80			21,26
SD		2,53	2,82			6,82
p so với lô 1		0,708287723		1		0,011807749

Lô 3: MED001 liều thấp

STT	Dấu	Cân nặng lần 1 (trước NC)	Cân nặng lần 2	Trọng lượng túi mật (ml)(mg)	Vỏ túi mật (m2)(mg)	Khối lượng dịch mật (ml-m2)(mg)
21	Trắng	23	25	14,3	1,4	12,9
22	Đầu	32	33	23,7	1,6	22,1
23	Tay P	26	29	15,3	0,2	15,1
24	Tay T	27	30	34,5	1,5	33,0
25	Lưng	25	28	15,0	1,3	13,7
26	Sườn P	24	26	21,6	0,4	21,2
27	Sườn T	24	26	23,0	1,0	22,0
28	Chân P	28	31	30,4	0,7	29,7
29	Chân T	28	30	22,0	0,7	21,3
30	Đuôi	26	27	16,7	1,1	15,6

TB 26,30 28,50 20,66

SD 2,63 2,55 6,70

p so với lô 1

0,767754707

0,59685511

p so với lô 2

0,931858549

0,567646042

0,018028253

0,844846992

Lô 4: MED001 liều cao

STT	Dấu	Cân nặng lần 1 (trước NC)	Cân nặng lần 2	Trọng lượng túi mật (ml)(mg)	Vỏ túi mật (m2)(mg)	Khối lượng dịch mật (ml-m2)(mg)
31	Trắng	27	27	13,5	0,8	12,7
32	Đầu	27	27	10,2	1,1	9,1
33	Tay P	28	30	28,4	2,2	26,2
34	Tay T	27	28	17,2	1,1	16,1
35	Lưng	26	29	10,9	0,7	10,2
36	Sườn P	28	30	24,3	2,2	22,1
37	Sườn T	28	29	17,4	2,0	15,4
38	Chân P	26	27	13,9	0,5	13,4
39	Chân T	22	24	19,8	1,4	18,4
40	Đuôi	26	28	16,0	0,2	15,8

TB 26,50 27,90 15,94

SD 1,78 1,79 5,23

p so với lô 1

0,867968234

0,932639776

p so với lô 2

0,762576948

0,925652592

p sp với lô 3

0,844233881

0,550225481

0,381989271

0,065928139

0,096037932

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hock FJ.** *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays.* fourth edition, Springer Reference; 2015.
2. **Viện dược liệu.** *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo,* Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật, Hà Nội; 2006.
3. **Li J, Dawson PA.** Animal models to study bile acid metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019 May 1;1865(5):895-911.
4. **Saénz Rodríguez T, García Giménez D, de la Puerta Vázquez R.** Choleretic activity and biliary elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats. *Phytomedicine.* 2002 Dec;9(8):687-93.
5. **Yonglu Wang, Liyao Wang, Xinyi Zhu, et al.** Choleretic Activity of Turmeric and its Active Ingredients. *Journal of Food Science.* 2016, 1-7.

Hà Nội, ngày 29 tháng 08 năm 2025

Trưởng Bộ môn Dược lý

Giám đốc Trung tâm Dược lý lâm sàng



PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh

TIÊU CHUẨN CƠ SỞ

 MEDIPLANTEX	VIÊN NÉN BAO PHIM MISOCHOLIC TAB	TC: 04 P₃ – 014A - 22 <i>Có hiệu lực từ ngày ký</i>
---	---	--

I. YÊU CẦU KỸ THUẬT

1. Công thức điều chế cho 1 viên

- Hoạt chất:

Cao khô mật lợn (<i>Extractum Fel suillum</i>) (<i>Trương đương 500 mg mật lợn tươi</i>)	50,0 mg
Tỏi khô (<i>Bulbus allii sativi</i>) (<i>Bột</i>)	50,0 mg
Cao khô Actisô (<i>Extractum Cynarae cicuss</i>) (<i>Trương đương 1000 mg Actisô</i>)	100,0 mg
Than hoạt tính	25,0 mg

- **Tá dược:** Microcrystalline cellulose (PH101), lactose monohydrat, glycerin, kollidon CL-F, PVP K30, tween 80, magnesi stearate, PVA, PEG 6000, titan dioxyd, talc, màu brown HT, ethanol 96°, nước tinh khiết vừa đủ 1 viên.

2. Nguyên liệu

STT	Tên nguyên liệu	Đạt tiêu chuẩn
1	Cao khô mật lợn	TCCS
2	Tỏi khô	TCCS
3	Cao khô Actisô	TC NSX
4	Than hoạt tính	ĐDVN V
5	Microcrystalline cellulose (PH101)	USP-NF 2021
6	Lactose monohydrat	USP-NF 2021
7	Glycerin	USP-NF 2021
8	Kollidon CL-F	USP-NF 2021
9	PVP K30	USP-NF 2021
10	Tween 80	USP-NF 2021
11	Magnesi stearate	USP-NF 2021
12	PVA	USP-NF 2021
13	PEG 6000	USP-NF 2021
14	Titan dioxyd	USP-NF 2021
15	Talc	USP-NF 2021
16	Màu brown HT	TC NSX
17	Ethanol 96° (dung môi bay hơi)	ĐDVN V

18	Nước tinh khiết (dung môi bay hơi)	ĐĐVN V
----	------------------------------------	--------

3. Chất lượng thành phẩm

3.1. Hình thức, tính chất: Viên nén bao phim màu nâu, thành và cạnh viên lành lặn.

3.2. Độ rã: Không quá 30 phút.

3.3. Mất khối lượng do làm khô: Không quá 9,0%

3.4. Độ đồng đều khối lượng: $\pm 5,0 \%$ so với khối lượng trung bình viên.

3.5. Định tính: Phải thể hiện phép thử định tính của actiso, mật lợn và tòi.

3.6. Giới hạn nhiễm khuẩn:

- Tổng số vi khuẩn hiếu khí: Không quá 10^4 CFU/g.
- Tổng số nấm: Không quá 10^2 CFU/g.
- Vi khuẩn Gram âm dung nạp mật: Không quá 10^2 CFU/g.
- Không có *Salmonella* trong 10 g.
- Không có *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* trong 1 g.

II. PHƯƠNG PHÁP THỬ

2.1. Hình thức, tính chất: Thử bằng cảm quan chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu.

2.2. Độ rã: Thử theo ĐĐVN V (Phụ lục 11.6)

2.3. Mất khối lượng do làm khô: Cân chính xác khoảng 1 g chế phẩm đã nghiền mịn, tiến hành thử theo ĐĐVN V, phụ lục 9.6 (Sấy ở 85°C trong 4 giờ dưới áp suất thường).

2.4. Độ đồng đều khối lượng: Thử theo ĐĐVN V (Phụ lục 11.3)

2.5. Định tính

2.5.1. Định tính Actiso:

Cân khoảng 4 g bột thuốc đã loại bỏ vỏ bao phim rồi nghiền mịn, thêm 30 ml ethanol 96%, lắc siêu âm 15 phút, lọc được dung dịch A.

(Lấy 1 ml dung dịch A để dùng làm mẫu thử cho phần định tính mật lợn).

Phương pháp sắc ký lớp mỏng:

*** Điều kiện sắc ký:**

- Bản mỏng: silicagel 60F₂₅₄ (Merck).
- Hệ dung môi khai triển: *Acid formic khan – acid acetic khan – nước – ethyl acetat* (5: 5: 10 :100).
- Hiện màu: *Dung dịch natri nitrit 10% (TT), dung dịch natri hydroxyd 10% (TT).*

*** Chuẩn bị:**

- *Dung dịch thử:* Lượng dung dịch A còn lại cô đến còn khoảng 3 ml.
- *Dung dịch đối chiếu 1:* Cân khoảng 4 g bột lá Actiso chuẩn, thêm 100 ml nước, đun sôi trong 1 h (thỉnh thoảng bổ sung nước), lọc. Cô dịch lọc tới cạn, thêm vào cần 30 ml ethanol 96%, lắc siêu âm 15 phút, lọc. Cô dịch lọc đến khi còn khoảng 3 ml.

- *Dung dịch đối chiếu 2*: Dung dịch cynarin chuẩn 1 mg/ml trong methanol.

* **Tiến hành**: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 15 μ l mỗi dung dịch thử, đối chiếu 1 và 10 μ l dung dịch đối chiếu 2. Triển khai bản mỏng trong bình sắc ký khoảng 8 cm, lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng rồi phun *dung dịch natri nitrit 10%*, sau 1 phút phun tiếp *dung dịch natri hydroxyd 10%*. Để khô bản mỏng ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng thường.

* **Yêu cầu**: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có giá trị R_f và màu sắc tương đương với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu 1. Trong đó phải có vết có cùng màu sắc và giá trị R_f với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu 2.

2.5.2. Định tính mật lợn: Phương pháp sắc ký lớp mỏng

* **Điều kiện sắc ký**:

- Bản mỏng: silicagel 60F₂₅₄ (Merck) đã hoạt hóa ở 110°C trong 30 phút.

- Hệ dung môi khai triển: *Toluen – acid acetic – nước (5 : 5: 1)* (pha hỗn hợp dung môi vào bình gạn, lắc đều, để tách lớp, gạn lấy lớp trên làm dung môi khai triển).

- Thuốc thử hiện màu: Dung dịch acid phosphomolybdic 10% trong ethanol.

* **Chuẩn bị**:

- *Dung dịch thử*: Dùng 1 ml dung dịch A trong phần định tính Actisô.

- *Dung dịch đối chiếu 1*: Cân 13 mg cao mật lợn khô, hòa tan trong 2 ml ethanol 96%.

- *Dung dịch đối chiếu 2*: Cân 15 mg muối natri cholat hòa tan trong 25 ml ethanol 96% để làm dung dịch đối chiếu.

* **Tiến hành**: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 15 μ l mỗi dung dịch thử, đối chiếu. Triển khai bản mỏng trong bình sắc ký khoảng 8 cm, lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng rồi phun thuốc thử hiện màu, sấy bản mỏng ở 110°C đến khi xuất hiện vết.

* **Yêu cầu**: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có giá trị R_f và màu sắc tương đương với vết trên sắc ký đồ của 2 dung dịch đối chiếu.

2.5.3. Định tính tòi: Phương pháp sắc ký lớp mỏng

* **Điều kiện sắc ký**:

- Bản mỏng: silicagel 60F₂₅₄ (Merck) đã hoạt hóa ở 110°C trong 30 phút.

- Hệ dung môi khai triển: *Acid acetic khan – propanol – nước – ethanol (20 : 20 : 20 : 40)*

- Hiện màu: Dung dịch Ninhydrin 5% trong ethanol.

* **Chuẩn bị**:

- *Dung dịch thử*: Cân khoảng 1,2 g bột thuốc đã loại bỏ vỏ bao phim rồi nghiền mịn, thêm 5 ml methanol, lắc siêu âm 30 phút, lọc.

- *Dung dịch đối chiếu*: Cân khoảng 100 mg bột tòi khô, thêm 5 ml methanol, lắc siêu âm 30 phút, lọc.

* **Tiến hành**: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai bản mỏng trong bình sắc ký khoảng 8 cm, lấy bản mỏng ra, để khô

bản mỏng ở nhiệt độ phòng rồi phun dung dịch hiện màu, sấy bản mỏng ở 110°C trong 5 – 10 phút, quan sát dưới ánh sáng thường.

* **Yêu cầu:** Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có giá trị R_f và màu sắc tương đương với dung dịch đối chiếu.

2.6. Giới hạn nhiễm khuẩn:

Tiến hành theo DDVN V - Phụ lục 13.6. “Thử giới hạn nhiễm khuẩn”

2.6.1. Xác định tổng số vi sinh vật hiếu khí và tổng số nấm

- Cân khoảng 10 g chế phẩm (mẫu thử) vào bình vô khuẩn có thêm bi thủy tinh, thêm dung dịch đệm pH 7,2 vào bình (dung dịch đệm pH 7,2 có thể tích gấp 9 lần khối lượng mẫu), lắc đều, thu được hỗn dịch mẫu thử đồng nhất có độ pha loãng 10^{-1} (**hỗn dịch X**). Tiếp tục pha loãng 10 lần thu được hỗn dịch mẫu thử có độ pha loãng 10^{-2} , 10^{-3} .

- Để xác định tổng số vi sinh vật hiếu khí: Lấy 1 ml mẫu thử ở độ pha loãng 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} vào đĩa petri (mỗi nồng độ 2 đĩa), thêm 15 - 20 ml môi trường thạch casein đậu tương (CSA), trộn đều, ủ đĩa petri chứa môi trường CSA ở 30 – 35°C trong 3 – 5 ngày.

- Để xác định tổng số nấm men và nấm mốc: Lấy 1 ml mẫu thử ở độ pha loãng 10^{-1} , 10^{-2} vào đĩa petri (mỗi nồng độ 2 đĩa), thêm 15 - 20 ml môi trường thạch Sabouraud dextrose có bổ sung cloramphenicol (SA), trộn đều, ủ đĩa petri chứa môi trường SA ở 20 – 25 °C trong 5 – 7 ngày

- Song song tiến hành ống chứng âm tính để đánh giá sự tạp nhiễm trong quá trình thí nghiệm

2.6.2. Xác định tổng số vi khuẩn Gram âm dung nạp mật

- Cân khoảng 10 g chế phẩm vào bình vô khuẩn, thêm môi trường lỏng casein đậu tương vào bình (môi trường lỏng casein đậu tương có thể tích gấp 9 lần khối lượng mẫu), trộn đều và ủ ở 20 - 25 °C trong 2 - 5 h (môi trường A).

- Cấy lượng môi trường A tương ứng chứa 0,1 g; 0,01 g và 0,001 g vào thể tích thích hợp môi trường lỏng tăng sinh Enterobacteria-Mossel. Ủ ở 30 - 35 °C trong 24 - 48 h. Cấy chuyển từ mỗi ống môi trường trên sang môi trường thạch muối mật tím đỏ. Ủ ở 30 - 35 °C trong 18 - 24 h.

- Nếu không có khuẩn lạc mọc trên môi trường, chứng tỏ kết quả âm tính.

- Nếu khuẩn lạc mọc trên môi trường chứng tỏ kết quả dương tính. Ghi lượng nhỏ nhất của chế phẩm mà ở đó cho kết quả dương tính và lượng lớn nhất của chế phẩm mà ở đó cho kết quả âm tính. Xác định số lượng vi khuẩn theo Bảng 13.6.5, DDVN V, phụ lục 13.6.

2.6.3. Tìm vi sinh vật gây bệnh

2.6.3.1. Phát hiện *E. coli*:

- Lấy 10 ml hỗn dịch X cho vào 100 ml môi trường lỏng casein đậu tương, ủ ở 30 - 35°C/18 - 24 h (**môi trường B**).

- Cấy chuyển 1 ml môi trường B vào 100 ml môi trường lỏng MacConkey, ủ 42 - 44°C trong 24 - 48 h. Sau thời gian nuôi cấy, tiếp tục cấy chuyển sang môi trường thạch MacConkey và ủ ở 30 - 35°C, trong 18 - 72 h.

- Sau thời gian nuôi cấy, nếu không thấy có vi sinh vật mọc hoặc vi sinh vật không có hình thái đặc trưng trên môi trường thạch MacConkey thì chứng tỏ không có *E. coli* trong 1 g mẫu thử.

- Nếu trên môi trường xuất hiện khuẩn lạc màu đỏ gạch, có thể có vòng mật kết tụ bao quanh thì lấy khuẩn lạc nghi ngờ nhuộm soi theo phương pháp nhuộm Gram, quan sát hình thái vi sinh vật dưới vật kính dầu có độ phóng đại 1000 lần, nếu là trực khuẩn Gram âm thì khẳng định sự có mặt của *E. coli* bằng kit API 20 E (BIOMÉRIEUX).

2.6.3.2. Phát hiện *S. aureus*:

- Cấy chuyển từ môi trường B sang đĩa môi trường thạch muối manitol và ủ ở 30 - 35°C trong 18 - 72 h.

- Nếu không có khuẩn lạc có đặc điểm mô tả ở trên mọc trên môi trường, mẫu thử không có *S. aureus*.

- Nếu có khuẩn lạc màu vàng hoặc trắng có vòng màu vàng bao quanh mọc trên môi trường thì lấy khuẩn lạc nghi ngờ tiến hành nhuộm theo phương pháp nhuộm Gram. Quan sát hình thái vi sinh vật ở vật kính dầu có độ phóng đại 1000 lần, nếu thấy vi sinh vật là cầu khuẩn Gram dương, tụ lại thành từng đám như chùm nho thì khẳng định sự có mặt của *S. aureus* bằng kit API Staph (BIOMÉRIEUX).

2.6.3.3. Phát hiện *Salmonella*:

- Cân khoảng 10 g mẫu thử và cho vào 100 ml môi trường lỏng casein đậu tương, ủ ở 30 - 35°C trong 18 - 24 h.

- Cấy chuyển 0,1 ml môi trường lỏng casein đậu tương sang 10 ml môi trường tăng sinh *Salmonella* Rappaport Vassiliadis và ủ ở 30 - 35 °C trong 18 - 24 h. Tiếp tục cấy chuyển sang đĩa môi trường thạch xylose, lysin, deoxycholat và ủ ở 30 - 35 °C trong 18 - 48 h.

- Nếu khuẩn lạc màu đỏ, có hoặc không có trung tâm màu đen mọc trên môi trường thì lấy khuẩn lạc nghi ngờ tiến hành nhuộm theo phương pháp nhuộm Gram. Quan sát hình thái vi sinh vật ở vật kính dầu có độ phóng đại 1000 lần, nếu thấy vi sinh vật là trực khuẩn Gram âm thì khẳng định sự có mặt của *Salmonella* bằng kit sinh hóa API 20E của BioMérieux.

- Nếu không có khuẩn lạc có đặc điểm mô tả ở trên mọc trên môi trường, mẫu thử không có *Salmonella*.

2.6.4. Quy định chung:

- Kiểm tra chất lượng môi trường: theo qui định trong ĐDVN V, Phụ lục 13.6 “Thử giới hạn nhiễm khuẩn”

- Đánh giá kết quả: theo qui định trong DĐVN V - Phụ lục 13.6 “Thử giới hạn nhiễm khuẩn”

III. ĐÓNG GÓI, GHI NHÃN, BẢO QUẢN

- Đóng gói: Hộp 03 vỉ, 5 vỉ, 10 vỉ × 10 viên (PVC/nhôm)
Hộp 03 vỉ × 10 viên (Nhôm/nhôm)
- Nhãn rõ ràng, đúng quy chế
- Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- Bảo quản: Nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

Hà Nội, ngày 10 tháng 03 năm 2019

CÔNG TY CP DƯỢC TW MEDIPLANTEX *tpm*



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Nguyễn Tiên Phong





BÁO CÁO THẨM ĐỊNH PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH CHỈ TIÊU ĐỊNH TÍNH VIÊN NÉN MISOCHOLIC TAB

I. Lựa chọn các chỉ tiêu cần thẩm định, yêu cầu và phương pháp đánh giá:

Tiến hành thẩm định phương pháp phân tích theo hướng dẫn của thông tư 32/2018 – BHYT và các tài liệu liên quan.

STT	Chỉ tiêu	Cách xác định/ đánh giá	Giới hạn chấp nhận
1	Độ đặc hiệu	<i>Phương pháp sắc ký lớp mỏng:</i> Sắc ký đồ của mẫu thử phải có các vết cùng màu sắc và cùng R _f với các vết trên sắc ký đồ của mẫu chuẩn. Sắc ký đồ của mẫu placebo không được có các vết cùng màu sắc và cùng R _f với các vết trên sắc ký đồ của mẫu chuẩn	Kết quả phân tích

II. Phương pháp thử:

2.1. Định tính Actiso:

Cân khoảng 4 g bột thuốc đã loại bỏ vỏ bao phim rồi nghiền mịn, thêm 30 ml ethanol 96%, lắc siêu âm 15 phút, lọc được dung dịch A.

(Lấy 1 ml dung dịch A để dùng làm mẫu thử cho phần định tính mật lợn).

Phương pháp sắc ký lớp mỏng:

- Bản mỏng: silicagel 60F₂₅₄ (Merck).
- Hệ dung môi khai triển: Acid formic khan – acid acetic khan – nước – ethyl acetat (5: 5: 10 :100).
- Hiện màu: Dung dịch natri nitrit 10% (TT), dung dịch natri hydroxyd 10% (TT).

* Chuẩn bị:

- Dung dịch thử: Lượng dung dịch A còn lại cô đến còn khoảng 3 ml.
- Dung dịch đối chiếu 1: Cân khoảng 4 g bột lá Actiso chuẩn, thêm 100 ml nước, đun sôi trong 1 h (thỉnh thoảng bổ sung nước), lọc. Cô dịch lọc tới cạn, thêm vào cân 30 ml ethanol 96%, lắc siêu âm 15 phút, lọc. Cô dịch lọc đến khi còn khoảng 3 ml.
- Dung dịch đối chiếu 2: Dung dịch cynarin chuẩn 1 mg/ml trong methanol.

* **Tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 15 µl mỗi dung dịch thử, đối chiếu 1 và 10 µl dung dịch đối chiếu 2. Triển khai bản mỏng trong bình sắc ký khoảng 8 cm, lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng rồi phun dung dịch natri nitrit 10%, sau 1 phút phun tiếp dung dịch natri hydroxyd 10%. Để khô bản mỏng ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng thường.

* **Yêu cầu:** Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có giá trị R_f và màu sắc tương đương với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu 1. Trong đó phải có vết có cùng màu sắc và giá trị R_f với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu 2.

2.2. Định tính mật lợn: Phương pháp sắc ký lớp mỏng

* Điều kiện sắc ký:

- Bản mỏng: silicagel 60F₂₅₄ (Merck) đã hoạt hóa ở 110°C trong 30 phút.
- Hệ dung môi khai triển: *Toluen – acid acetic – nước (5 : 5: 1)* (pha hỗn hợp dung môi vào bình gạn, lắc đều, để tách lớp, gạn lấy lớp trên làm dung môi khai triển).
- Thuốc thử hiện màu: Dung dịch acid phosphomolybdic 10% trong ethanol.

*** Chuẩn bị:**

- *Dung dịch thử:* Dùng 1 ml dung dịch A trong phần định tính Actisô.
- *Dung dịch đối chiếu 1:* Cân 13 mg cao khô mật lợn, hòa tan trong 2 ml ethanol 96%.
- *Dung dịch đối chiếu 2:* Cân 15 mg muối natri cholate hòa tan trong 25 ml ethanol 96% để làm dung dịch đối chiếu.

*** Tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 15 µl mỗi dung dịch thử, đối chiếu. Triển khai bản mỏng trong bình sắc ký khoảng 8 cm, lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng rồi phun thuốc thử hiện màu, sấy bản mỏng ở 110°C đến khi xuất hiện vết.

*** Yêu cầu:** Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có giá trị R_f và màu sắc tương đương với vết trên sắc ký đồ của 2 dung dịch đối chiếu.

2.3. Định tính tối: Phương pháp sắc ký lớp mỏng

*** Điều kiện sắc ký:**

- Bản mỏng: silicagel 60F₂₅₄ (Merck) đã hoạt hóa ở 110°C trong 30 phút.
- Hệ dung môi khai triển: *Acid acetic khan – propanol – nước – ethanol (20 : 20 : 20 : 40)*
- Hiện màu: Dung dịch Ninhydrin 5% trong ethanol.

*** Chuẩn bị:**

- *Dung dịch thử:* Cân khoảng 1,2 g bột thuốc đã loại bỏ vỏ bao phim rồi nghiền mịn, thêm 5 ml methanol, lắc siêu âm 30 phút, lọc.
- *Dung dịch đối chiếu:* Cân khoảng 100 mg bột tỏi khô, thêm 5 ml methanol, lắc siêu âm 30 phút, lọc.

*** Tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai bản mỏng trong bình sắc ký khoảng 8 cm, lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng rồi phun dung dịch hiện màu, sấy bản mỏng ở 110°C trong 5 – 10 phút, quan sát dưới ánh sáng thường.

*** Yêu cầu:** Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có giá trị R_f và màu sắc tương đương với dung dịch đối chiếu.

III. Hóa chất, dung môi, mẫu chuẩn, mẫu thử, thiết bị dùng trong quá trình thẩm định:

3.1. Chất chuẩn:

- Actisô (Dược liệu đối chiếu) – Viện Kiểm Nghiệm Thuốc Trung Ương
LOT: HP0221053
- Bột tỏi khô
LOT: CDL 036
- Cao khô mật lợn
LOT: CLV 041
- Cynarin (1,5-O-dicaffeoylquinic acid)
LOT: 22030704
- Sodium cholate
LOT: 1-HBS-128-1

3.2. *Mẫu thử*: Viên nang cứng Misocholic tab

LOT: 102622-1

Ngày sản xuất: 15/01/2022

Hạn dùng: 15/01/2025

3.3. *Mẫu placebo*:

- *Mẫu placebo định tính Actisô*: Mẫu có thành phần và tỉ lệ giống như viên nén bao phim Misocholic tab nhưng không có cao khô Actisô, không có tá dược màng bao, cụ thể gồm có: Cao mật lợn khô, tòi khô, microcrystalline cellulose (PH101), lactose monohydrat, glycerin, kollidon CL-F, PVP K30, tween 80, magnesi stearate.

- *Mẫu placebo định tính cao mật lợn*: Mẫu có thành phần và tỉ lệ giống như viên nén bao phim Misocholic tab nhưng không có cao mật lợn khô, không có tá dược màng bao, cụ thể gồm có: Cao khô actiso, tòi khô, microcrystalline cellulose (PH101), lactose monohydrat, glycerin, kollidon CL-F, PVP K30, tween 80, magnesi stearate.

- *Mẫu placebo định tính tòi*: Mẫu có thành phần và tỉ lệ giống như viên nén bao phim Misocholic tab nhưng không có Tòi khô, không có tá dược màng bao, cụ thể gồm có: Cao mật lợn khô, cao khô Actiso, microcrystalline cellulose (PH101), lactose monohydrat, glycerin, kollidon CL-F, PVP K30, tween 80, magnesi stearate.

3.4. *Hóa chất thuốc thử*:

- Ethyl acetat (TT), acid formic (TT), acid acetic (TT), propanol (TT).
- Ethanol (Merck), methanol (Merck), toluene (Merck).
- Nước tinh khiết (ĐDVN V).
- Dung dịch natri nitrit 10% (TT), dung dịch natri hydroxyd 10% (TT).
- Dung dịch acid phosphomolybdic 10% trong ethanol (TT).
- Dung dịch ninhydrin 5% trong ethanol (TT)

3.5. *Dụng cụ, thiết bị phân tích*:

- Cân phân tích: Mettler toledo, Mã: QC.TB.PT.01
- Bể siêu âm Ultrasonic LC 60H, mã: QC.TB.SA.01
- Bản mỏng silycagel 60F₂₅₄ (Merck)
- Bình triển khai sắc ký CAMAG
- Dụng cụ thủy tinh cần thiết.

IV. *Kết quả thẩm định*:

4.1. *Định tính Actisô*:

* *Chuẩn bị*:

- *Mẫu thử*: Cân 4,0782 g bột thuốc, thêm 30 ml ethanol 96%, lắc siêu âm 15 phút, lọc được dung dịch A cho mẫu thử (Đề ra 1 ml dung dịch này làm mẫu thử cho phần định tính mật lợn).

- *Mẫu đối chiếu 1*: Cân 4,0351 g bột lá actisô (dược liệu đối chiếu) vào cốc có mỏ, thêm 100 ml nước, đun sôi khoảng 1 giờ (thỉnh thoảng bổ sung nước), lọc. Tiến hành như mục phương pháp thử.

- *Dung dịch đối chiếu 2*: Cân 0,0102 g cynarin chuẩn hoà tan trong methanol và vừa đủ 10 ml với cùng dung môi.

- *Mẫu placebo*: Cân 3,5106 g bột placebo định tính Actisô, tiến hành như với mẫu thử được dung dịch P cho mẫu placebo. (Đề ra 1 ml dung dịch này làm mẫu placebo cho phần định tính mật lợn)

* *Tiến hành*:

- Chấm riêng biệt lên bản mỏng 15 µl mỗi dung dịch thử, đối chiếu 1, placebo trên và 10 µl dung dịch đối chiếu 2, tiến hành sắc ký và hiện màu như trong mục phương pháp thử.

* **Kết quả:** kết quả các vết trên sắc ký đồ của mẫu đối chiếu, thử và placebo được thể hiện trên bảng và hình dưới:

STT vết	R _f	Màu sắc	Mẫu placebo	Mẫu thử	Mẫu đối chiếu
1	0,28	Vàng nâu	-	x	x
2	0,43	Vàng nâu	-	x	x

“x”: có vết

“-”: Không có vết



Hình 1. Sắc ký đồ định tính Actisô

* **Nhận xét:**

Sắc ký đồ của mẫu thử có 2 vết chính cùng màu sắc và R_f với 2 vết trên sắc ký đồ của mẫu đối chiếu 1 và có 1 vết cùng màu sắc và R_f với vết chuẩn cynarin trên sắc ký đồ của mẫu đối chiếu 2, mẫu placebo không xuất hiện vết nào. Vậy độ đặc hiệu của phương pháp đạt yêu cầu.

4.2. Định tính mật lợn:

* **Tiến hành:**

- Dung dịch thử (T): Dùng 1 ml dung dịch A cho mẫu thử trong phần định tính Actisô.
- Mẫu đối chiếu (C1): Cân 13,14 mg cao mật lợn khô, hòa tan trong 2 ml ethanol 96%.
- Mẫu đối chiếu (C2): Cân 15,06 mg muối natri cholat, hòa tan trong 25 ml ethanol 96%.
- Mẫu placebo (P): Dùng 1 ml dung dịch P cho mẫu thử trong phần định tính Actisô.
- Chấm riêng biệt lên cùng 1 bản mỏng 15 µl mỗi dung dịch đối chiếu, thử, placebo, triển khai sắc ký và hiện vết như trong mục phương pháp thử.

* **Kết quả:** kết quả các vết trên sắc ký đồ của mẫu chuẩn, thử và placebo được thể hiện trên các bảng và hình dưới:

STT vết	R _f	Màu sắc	Mẫu thử	Mẫu placebo	Mẫu đối chiếu
1	0,32	Xanh đen	x	-	x
2	0,68	Xanh đen	x	-	x

“x”: có vết

“-”: Không có vết



Hình 2. Sắc ký đồ định tính mật lợn

* **Nhận xét:** Sắc ký đồ của mẫu thử có 2 vết chính cùng màu sắc và R_f với 2 vết trên sắc ký đồ của mẫu đối chiếu, có 1 vết cùng màu sắc và R_f với vết chuẩn natri cholat trên sắc ký đồ của mẫu đối chiếu 2. Trên sắc ký đồ của mẫu placebo không xuất hiện vết nào. Vậy độ đặc hiệu của phương pháp đạt yêu cầu.

4.3. Định tính tối:

* Tiến hành:

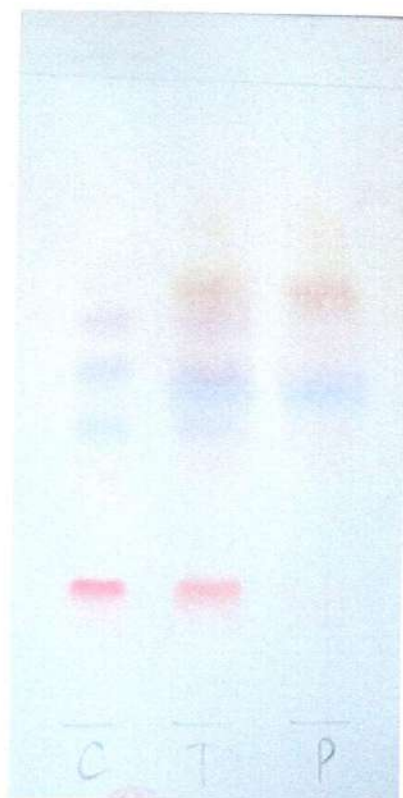
- Dung dịch thử (T): Cân 1,2039 g bột thuốc, tiến hành như trong mục phương pháp thử.
- Mẫu đối chiếu (C): Cân 0,1075 g bột tỏi khô, tiến hành như trong mục phương pháp thử.
- Mẫu placebo (P): Cân 1,1007 g placebo định tính tỏi, tiến hành như với mẫu thử.
- Chấm riêng biệt lên cùng 1 bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch đối chiếu, thử, placebo, triển khai sắc ký và hiện vết như trong mục phương pháp thử.

* **Kết quả:** kết quả các vết trên sắc ký đồ của mẫu chuẩn, thử và placebo được thể hiện trên các bảng và hình dưới:

STT vết	R_f	Màu sắc	Mẫu thử	Mẫu placebo	Mẫu đối chiếu
1	0,22	Đỏ	x	-	x
2	0,47	Tím	x	-	x
3	0,52	Tím	x	x	-
4	0,56	Tím	x	-	x
5	0,64	Tím	x	-	x
6	0,69	Đỏ gạch	x	x	-

“x”: có vết

“-”: Không có vết



Hình 3. Sắc ký đồ định tính tòi

*** Nhận xét:**

Sắc ký đồ của mẫu thử có 4 vết chính cùng màu sắc và R_f với 4 vết chính trên sắc ký đồ của mẫu đối chiếu, 2 vết còn lại trên sắc ký đồ của mẫu thử có cùng màu sắc và R_f với 2 vết trên sắc ký đồ của mẫu placebo. Trên sắc ký đồ của mẫu placebo không xuất hiện vết nào có cùng R_f với các vết trên sắc ký đồ của mẫu đối chiếu. Vậy độ đặc hiệu của phương pháp đạt yêu cầu.

V. KẾT LUẬN CHUNG

Như vậy qua các dữ liệu thu được chứng minh các phương pháp thử đánh giá các chỉ tiêu định tính actisô, mật lợn và tòi trong viên nén bao phim Misocholic Tab đều đạt yêu cầu. Cơ sở đề nghị được áp dụng các phương pháp thử trên vào việc đánh giá chất lượng viên nén bao phim Misocholic Tab.

Hà Nội ngày 11 tháng 12 năm 2022

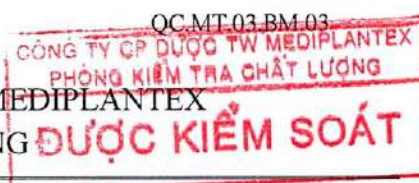
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC TW MEDIPLANTEX



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Nguyễn Tiên Phong



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC TRUNG ƯƠNG MEDIPLANTEX
PHÒNG KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG



PHIẾU KIỂM NGHIỆM

Số: 681/05

Tên sản phẩm: Viên nén bao phim Misocholic Tab

Mã số: 22 P3TP 681

Số lô: 112822

Ngày lấy mẫu: 18/05/2022

Nhà sản xuất: Công ty CP Dược TW Mediplantex

Ngày kiểm nghiệm: 19/05/2022

Địa chỉ trụ sở: 358-Giải Phóng-Phương Liệt- Thanh Xuân-HN.

Ngày sản xuất: 14/05/2022

Địa chỉ nhà máy sản xuất: 356-Giải Phóng-Phương Liệt- Thanh Xuân-Hà Nội.

Hạn dùng: 14/05/2025

Tiêu chuẩn: TCCS

Chỉ tiêu	Yêu cầu	Kết quả
Hình thức, tính chất	Viên nén bao phim màu nâu, thành và cạnh viên lành lặn.	Đúng
Độ đồng đều khối lượng	$\pm 5,0 \%$ so với khối lượng trung bình viên	Đạt
Độ rã	Không quá 30 phút	Đạt (18 phút)
Mất khối lượng do làm khô	Không quá 9,0 %	Đạt (3,02 %)
Định tính	Phải thể hiện phép thử định tính của actiso, mật lợn và tỏi	Đúng
Giới hạn nhiễm khuẩn	Chế phẩm phải chứa: - Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không quá 10^4 CFU/g. - Tổng số nấm: Không quá 10^2 CFU/g. - Vi khuẩn Gram âm dung nạp mật: Không quá 10^2 CFU/g. - Không có <i>Salmonella</i> trong 10,0 g chế phẩm. - Không có <i>E.coli</i> , <i>S.aureus</i> trong 1,0 g chế phẩm.	Đạt (40 CFU/g) (< 10 CFU/g) (< 10 CFU/g) Không phát hiện Không phát hiện
Hình thức đóng gói	Hộp 3 vỉ x 10 viên. (Vỉ PVC/nhôm)	Đạt
Nhãn	Rõ ràng đúng quy chế	Đạt

Kết luận: Lô hàng trên đạt tiêu chuẩn chất lượng

Hà Nội, ngày 25 tháng 05 năm 2022



PHÓ TRƯỞNG PHÒNG
ns Bùi Lan Phương

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx MISOCHOLIC TAB

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay của trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần cho 1 viên:

Thành phần dược liệu

Cao mật lợn khô (<i>Extractum Fel suillum</i>) (Tương đương 500 mg mật lợn tươi)	50,0 mg
Tỏi khô (<i>Bulbus allii sativi</i>) (Bột)	50,0 mg
Cao khô Actisô (<i>Extractum Cynarae cicuss</i>) (Tương đương 1000 mg Actisô)	100,0 mg
Than hoạt tính	25,0 mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline Cellulose (PH 101), Lactose monohydrate, Glycerin, Kollidon CL-F, PVP K30, Tween 80, Magnesi stearate, PVA, PEG 6000, Titan dioxyd, Talc, Màu brown HT vừa đủ 01 viên

Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Viên nén bao phim màu nâu, thành và cạnh viên lành lặn

Quy cách đóng gói: Hộp 4 vỉ, 6 vỉ, 10 vỉ x 10 viên

Tác dụng

- Mật lợn có tác dụng kích thích nhu động ruột, hấp thu ở vùng tá tràng, nó kích thích rất mạnh sự bài tiết mật, vừa có tác dụng thông mật vừa có tác dụng kích thích tiết mật giúp và cùng với dịch tụy tiêu hóa chất béo. Mật còn là chất sát trùng đường ruột. Ngoài ra mật còn có tác dụng kích thích trong những trường hợp rối loạn đường mật và đường tiêu hóa, thiếu năng gan và tụy, táo bón kèm theo lên men thối ở ruột, viêm ruột kết. Thường được dùng làm thuốc chữa táo bón, bệnh về gan, mật, bệnh về đường tiêu hóa.
- Than hoạt tính có thể hấp phụ được nhiều hợp chất vô cơ và hữu cơ. Khi dùng đường uống, than hoạt tính hấp phụ các chất độc do vi khuẩn bài tiết ra ở đường tiêu hóa trong bệnh nhiễm khuẩn. Phối hợp với một số thuốc khác chữa đầy hơi, khó tiêu, trướng bụng.
- Actiso có tác dụng làm tăng bài tiết mật, tăng lượng nước tiểu, giảm hàm lượng cholesterol, ure máu, thường được dùng làm thuốc thông tiểu thông mật, các bệnh yếu gan thận, viêm thận cấp tính và kinh niên.
- Tỏi có tác dụng hành khí tiêu tích, sát trùng giải độc thường được dùng để chữa cảm mạo, lỵ amip, lỵ trực khuẩn, viêm ruột, ăn không tiêu. Tỏi là chất kích thích và điều hòa các chức năng của cơ thể như gan và tuyến nội tiết.
- Misocholic có tác dụng phòng và chữa bệnh về gan về đường mật. Thuốc có tác dụng tăng cường chức năng nội tiết của các tế bào gan, tăng cường chức năng nội tiết và hoạt động vận



động của dạ dày, ruột và đường mật. Thuốc còn có tác dụng giảm các quá trình lên men thối ở ruột, giảm cholesterol trong máu.

Chỉ định

Phòng và điều trị hỗ trợ các bệnh viêm gan mạn tính, viêm ống mật hoặc túi mật, táo bón mạn tính (do giảm trương lực ruột), vàng da, nổi mề đay, dư cholesterol trong máu.

Chống chỉ định

Người mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ có thai và đang cho con bú.

Liều lượng-cách dùng

Uống 1 viên/lần x 3 lần/ ngày. Uống sau bữa ăn.

Mỗi đợt dùng kéo dài 3-4 tuần.

Cảnh báo và thận trọng:

Thuốc uống vào lúc đói hoặc dùng quá liều chỉ định có thể gây cảm giác nôn nao nhẹ đối với người kỵ mùi tỏi.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và đang cho con bú:

Không có dữ liệu về sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai/đang cho con bú, chỉ nên dùng nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ

Ảnh hưởng của đối với việc vận hành máy móc, lái tàu xe: Không ảnh hưởng

Tương tác và tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác

Tác dụng không mong muốn

Thuốc có thể gây nôn nao, buồn nôn hoặc nôn đối với người kỵ mùi tỏi.

Sử dụng quá liều và xử trí:

Chưa có báo cáo.

Không dùng quá liều khuyến cáo

Trong trường hợp uống thuốc quá liều cần tích cực theo dõi để có biện pháp xử lý kịp thời

Bảo quản: Nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30⁰C

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS

Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC TRUNG ƯƠNG
MEDIPLANTEX

Địa chỉ: 356 Giải Phóng, Phương Liệt, Thanh Xuân, Hà Nội.

Nhà phân phối: **CÔNG TY TNHH CÔNG NGHỆ DƯỢC MINH AN**

Địa chỉ: 19D-TT5, khu đô thị Tây Nam Linh Đàm, Hoàng Liệt, Hoàng Mai, Hà Nội

