

# KHẢO SÁT ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN ĐƯỜNG UỐNG CỦA VIÊN NÉN BAO PHIM PHỐI HỢP CAO DÂM DƯƠNG HOẮC VÀ MẬT NHÂN TRÊN CHUỘT NHẮT

Trương Thị Ngọc Diễm<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Kim Oanh<sup>2</sup>,  
Nguyễn Lê Thanh Tuyền<sup>3</sup>, Hoàng Thị Thu Hằng<sup>4</sup>, Huỳnh Trần Quốc Dũng<sup>4</sup>,  
Nguyễn Phương Nam<sup>4</sup>, Nguyễn Đức Hạnh<sup>1</sup>, Đỗ Thị Hồng Tươi<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Công ty TNHH IQVIA RDS Việt Nam

<sup>3</sup>Khoa Dược, Trường Đại học Tôn Đức Thắng

<sup>4</sup>Bệnh viện Y học cổ truyền Thành phố Hồ Chí Minh

## TÓM TẮT

Đề tài khảo sát độc tính bán trường diễn đường uống của viên nén bao phim phối hợp cao chiết dâm dương hoắc và mật nhân (DDH-MN) trên chuột nhắt. Chuột khỏe mạnh được cho uống viên nén bao phim DDH-MN 1 lần/ngày với liều 300 và 600 mg/kg trong 28 và 90 ngày liên tiếp. Chuột được ghi nhận trọng lượng cơ thể, các chỉ số huyết học, chức năng gan hoặc thận vào ngày 28 và 90. Quan sát đại thể các cơ quan và phân tích vi thể gan, thận sau 90 ngày thử nghiệm. Kết quả cho thấy việc cho chuột nhắt uống viên nén bao phim DDH-MN liều 300 mg/kg trong 28 và 90 ngày liên tiếp không ảnh hưởng đến cân nặng, chức năng tạo máu, chức năng gan và thận. Việc uống liều cao 600 mg/kg trong thời gian dài có thể ảnh hưởng đến cấu trúc vi thể gan và thận.

**Từ khóa:** Viên nén bao phim, dâm dương hoắc, mật nhân, độc tính bán trường diễn.

## STUDY ON ORAL SUBCHRONIC TOXICITY IN MICE OF FILM-COATED TABLET CONTAINING A COMBINATION OF EXTRACTUM HERBA EPIMEDII AND EURYCOMAE LONGIFOLIAE

### SUMMARY

This work studied oral subchronic toxicity of film-coated tablet containing a combination of Extractum herba epimedii and Herba radix Eurycomae longifoliae (DDH-MN) in mice. Film-coated tablet was examined its subchronic toxicity in healthy mice administrated once

---

Chịu trách nhiệm: Đỗ Thị Hồng Tươi

Email: hongtuoi@ump.edu.vn

Ngày nhận: 05/4/2025

Ngày phản biện: 13/5/2025

Ngày duyệt bài: 30/6/2025

a day at the oral doses of 300 and 600 mg/kg for 28 and 90 consecutive days. Weight, hematologic indices, liver or kidney function of tested mice were noticed on the day 28 and 90. Macro-observation of organs and micro-histological analysis of liver, kidney were evaluated after 90-day experiment. The results showed that administration of DDH-MN at the oral doses of 300 mg/kg and 600 mg/kg for 28 and 90 consecutive days did not affect body weight, hematopoietic, liver and kidney function. The oral dose of 600 mg/kg could affect the microstructure of the liver and kidney of tested mice. In conclusion, administration of DDH-MN film-coated tablets at the oral dose of 300 mg/kg for 28 and 90 consecutive days did not affect body weight, hematopoietic, liver and kidney function. High oral dose of 600 mg/kg for a long administration may affect the liver and kidney microstructure.

**Keywords:** Film-coated tablet, extractum herba epimedii, herba radix eurycomae longifoliae, subchronic toxicity.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dược liệu sâm dương hoắc và mật nhân được dùng trong y học cổ truyền để làm thuốc bổ thận, tráng dương và được báo cáo tác động hướng sinh dục nam trong một số nghiên cứu chế phẩm điều trị suy sinh dục nam nhằm hạn chế nhược điểm của liệu pháp testosterone [3,4,5,8]. Theo đề tài nghiên cứu bào chế viên nén bao phim từ sâm dương hoắc (*Herba Epimedii*) và mật nhân (*Radix Eurycomae longifoliae*) có tác dụng tăng cường sinh dục nam được Sở Khoa học Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh tài trợ kinh phí, viên nén bao phim từ sâm dương hoắc và mật nhân (ký hiệu: DDH-MN) với liều cho uống 300 và 450 mg/kg trong 2 tuần liên tục thể hiện tác động hướng sinh dục nam trên chuột nhắt, trong đó tác động của liều 300 mg/kg tương tự testosterone 2 mg/kg, làm tăng nồng độ protein huyết tương, testosterone huyết tương, tỷ lệ di động và mật độ tinh trùng. Do đó, liều 300 mg/kg được chọn là liều điều trị dự kiến của viên nén bao phim [7]. Từ đó, nghiên cứu này khảo sát độc tính bán trường diễn của sản phẩm với liều cho uống 300 mg/kg (liều điều trị dự kiến) và 600 mg/kg (gấp 2 lần liều điều trị dự kiến) sau 28 và 90 ngày liên tục trên chuột nhắt.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Mẫu thử

Viên nén bao phim phối hợp 250 mg cao sâm dương hoắc và 25 mg cao mật nhân với tá dược vừa đủ 750 mg đạt tiêu chuẩn cơ sở được Bệnh viện Y học cổ truyền Thành phố Hồ Chí Minh cung cấp.

Động vật thử nghiệm: Chuột nhắt đực và cái, chủng *Swiss albino*, 5 - 6 tuần tuổi, trọng lượng 18 - 25 g mua từ Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế Nha Trang. Chuột khỏe mạnh, không có biểu hiện bất thường, nuôi ổn định 6 chuột/lồng (kích thước lồng 25 x 35 x 15 cm) ở môi trường thử nghiệm 5 ngày. Chuột được cung cấp thức ăn, nước uống đầy đủ trong suốt thử nghiệm.

### 2.2. Hóa chất

Formol (Xilong Chemical, Trung Quốc), NaCl 0,9% (Vĩnh Phúc, Việt Nam).

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

#### **Khảo sát độc tính bán trường diễn đường uống trên chuột nhắt<sup>[1]</sup>**

Cho chuột nhắt đực, cái uống liều 300 và 600 mg/kg trong 28 và 90 ngày. Chuột được chăm sóc trong môi trường ổn định như nhau. Tiến hành đồng thời với chứng sinh lý ở cùng điều kiện. Chuột được chia làm 7 lô như sau:

- 3 lô sinh lý (trước thử nghiệm, sau 28 và 90 ngày): Cho chuột uống nước cất.

- Lô 4 và 5: Cho chuột uống mẫu thử 300 và 600 mg/kg trong 28 ngày liên tục.

- Lô 6 và 7: Cho chuột uống mẫu thử 300 và 600 mg/kg trong 90 ngày liên tục.

Cho chuột nhất uống nước cất/mẫu thử, mỗi ngày 01 lần, thể tích 10 ml/kg. Sau 28 hoặc 90 ngày, cho chuột nhịn đói ít nhất 12 giờ, gây mê bằng khí CO<sub>2</sub>, mổ lấy máu tim để xét nghiệm chỉ số huyết học, sinh hóa (AST, ALT, ure, creatinin) tại Phòng khám Tao Đàn, Quận 1, Thành phố Hồ Chí Minh. Vào ngày 91, gan, thận của chuột thử nghiệm được tách, rửa bằng NaCl 0,9% lạnh, thấm khô, ngâm trong formol 10%, lấy 6 mẫu/lô để nhuộm hematoxylin - eosin, quan sát dưới kính hiển vi quang học (Labomed, Hoa Kỳ), phân tích vi thể, đánh giá tình trạng tổn thương gan, thận tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Lê Văn Thịnh, Thủ Đức, Thành phố Hồ Chí Minh. Mức độ viêm gan được đánh giá theo thang điểm HAI-Knodell với điểm tổng cộng 18 dựa trên mức

độ hoại tử quanh khoảng cửa (0 - 4 điểm); hoại tử quanh tĩnh mạch trung tâm (0 - 6 điểm); hoại tử trong tiểu thùy (0 - 4 điểm); viêm quanh khoảng cửa (0 - 4 điểm) [5]. Nếu trong quá trình thử nghiệm có chuột chết thì xem xét tình trạng của cơ quan nội tạng qua giải phẫu.

### Xử lý kết quả và phân tích thống kê

Kết quả trình bày dưới dạng giá trị trung bình ± sai số chuẩn của số trung bình, phân tích thống kê bằng phép kiểm t-Student, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis trên phần mềm SPSS 22.0. Khác biệt có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ .

## 3. KẾT QUẢ

### 3.1. Ảnh hưởng lên trọng lượng chuột

Chuột thử nghiệm có trọng lượng tăng khoảng 1-3 g/tuần. Ở hai lô DDH-MN 300 và 600 mg/kg, trọng lượng chuột không thay đổi so với lô sinh lý ở cùng thời điểm trong 28 và 90 ngày ( $p > 0,05$ ). Trọng lượng giữa chuột đực và cái trong cùng một lô không khác biệt ở hầu hết thời điểm khảo sát ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 1. Cân nặng trung bình của các lô chuột thí nghiệm trong 28 và 90 ngày**

Lô	Sinh lý (n = 10)			DDH-MN 300 mg/kg (n = 10)			DDH-MN 600 mg/kg (n = 10)		
	Đực	Cái	Chung	Đực	Cái	Chung	Đực	Cái	Chung
Thí nghiệm trong 28 ngày									
Bắt đầu	19,0 ± 0,3	20,2 ± 0,8	19,6 ± 0,4	19,5 ± 0,5 <sup>##</sup>	16,4 ± 0,7 <sup>**</sup>	17,9 ± 0,6 <sup>*</sup>	20,7 ± 0,7 <sup>*#</sup>	18,1 ± 0,3 <sup>*</sup>	19,4 ± 0,6
Tuần 1	21,2 ± 0,5	20,1 ± 0,3	20,7 ± 0,3	24,3 ± 0,8 <sup>*#</sup>	21,2 ± 0,6	22,8 ± 0,7 <sup>*</sup>	24,7 ± 0,4 <sup>**</sup>	22,3 ± 1,4	23,5 ± 0,8 <sup>*</sup>
Tuần 2	23,0 ± 0,7	22,2 ± 1,2	22,6 ± 0,7	27,3 ± 0,7 <sup>**##</sup>	22,5 ± 0,8 <sup>*</sup>	24,9 ± 1,0	28,6 ± 0,5 <sup>**#</sup>	23,3 ± 1,8	26 ± 1,3 <sup>**</sup>
Tuần 3	24,3 ± 1,0	24,1 ± 0,6	24,2 ± 0,6	27,9 ± 1,3	26,8 ± 0,9	27,3 ± 0,8 <sup>**</sup>	30,9 ± 0,6 <sup>**##</sup>	23,8 ± 1,3	27,4 ± 1,4
Tuần 4	27,7 ± 1,5	29,2 ± 0,7	28,5 ± 0,8	28,0 ± 1,5	28,7 ± 1,2	28,3 ± 0,9	32,0 ± 0,9	25,1 ± 1,6	28,6 ± 1,4

Thí nghiệm trong 90 ngày									
<i>Bắt đầu</i>	20,3 ± 0,7 <sup>#</sup>	19,7 ± 0,5	20,0 ± 0,4	18,4 ± 1,6	17,0 ± 1,8	17,7 ± 1,1	19,7 ± 0,7 <sup>#</sup>	15,8 ± 0,5	17,7 ± 0,8
<i>Tuần 1</i>	25,0 ± 0,4 <sup>#</sup>	23,6 ± 0,5	24,3 ± 0,4	23,9 ± 1,6	22,2 ± 1,2	23,0 ± 1,0	24,4 ± 1,0	21,7 ± 1,8	23,0 ± 1,1
<i>Tuần 2</i>	26,7 ± 0,3	25,3 ± 0,4	26,0 ± 0,3	24,9 ± 2,1	24,2 ± 1,3	24,5 ± 1,2	27,8 ± 1,1	24,8 ± 3,1	26,3 ± 1,6
<i>Tuần 3</i>	26,1 ± 0,7	26,2 ± 0,8	26,2 ± 0,5	26,1 ± 2,1	24,4 ± 1,9	25,2 ± 1,4	27,9 ± 0,5	25,0 ± 2,6	26,4 ± 1,3
<i>Tuần 4</i>	29,8 ± 1,5	28,9 ± 0,5	29,3 ± 0,7	30,8 ± 1,4	26,9 ± 1,6	28,9 ± 1,3	28,9 ± 0,6	28,0 ± 2,3	28,4 ± 1,1
<i>Tuần 5</i>	32,3 ± 0,7 <sup>#</sup>	30,2 ± 0,5	31,2 ± 0,5	30,7 ± 2,1	27,9 ± 1,8	29,3 ± 1,4	29,5 ± 1,0	26,4 ± 2,1	28,0 ± 1,2*
<i>Tuần 6</i>	35,2 ± 1,1 <sup>###</sup>	28,3 ± 0,9	31,8 ± 1,3	33,2 ± 2,3	30,6 ± 1,4	31,9 ± 1,3	31,2 ± 0,9	30,3 ± 2,0	30,8 ± 1,0
<i>Tuần 7</i>	39,3 ± 1,6 <sup>#</sup>	30,4 ± 2,0	34,8 ± 1,9	34,9 ± 1,3	31,9 ± 1,3	33,4 ± 1,0	33,5 ± 0,8*	31,8 ± 1,5	32,7 ± 0,9
<i>Tuần 8</i>	39,5 ± 1,1 <sup>#</sup>	33,2 ± 1,9	36,4 ± 1,5	37,0 ± 0,9	34,0 ± 0,9	35,5 ± 0,8	36,8 ± 1,2	32,1 ± 1,8	34,4 ± 1,3
<i>Tuần 9</i>	40,7 ± 0,5 <sup>#</sup>	36,1 ± 1,5	38,4 ± 1,1	36,9 ± 0,9*	34,1 ± 1,7	35,5 ± 1,0*	36,9 ± 1,3*	32,6 ± 1,8	34,7 ± 1,3*
<i>Tuần 10</i>	41,0 ± 0,9	37,6 ± 1,7	39,3 ± 1,1	38,1 ± 1,1	36,2 ± 1,9	37,2 ± 1,1	38,3 ± 1,8	33,5 ± 1,6	35,9 ± 1,4
<i>Tuần 11</i>	41,9 ± 1,1	39,6 ± 1,3	40,8 ± 0,9	39,8 ± 1,3	36,7 ± 1,9	38,3 ± 1,2	39,0 ± 2,4	34,6 ± 1,7	36,8 ± 1,6
<i>Tuần 12</i>	44,8 ± 1,0	40,9 ± 1,9	42,9 ± 1,2	41 ± 1,4**	39,1 ± 1,6	40,0 ± 1,1	41,9 ± 2,2	39,1 ± 1,2	40,5 ± 1,3

<sup>\*</sup>*p* < 0,05 so với lô sinh lý; <sup>#</sup>*p* < 0,05 so với chuột khác giới của cùng lô thử nghiệm

### 3.2. Ảnh hưởng lên chức năng tạo máu

So với trước thử nghiệm, WBC, RBC, HGB, HCT, MCHC, PLT của chuột sinh lý thay đổi sau 28 hoặc 90 ngày (*p* < 0,05) nhưng vẫn nằm trong giới hạn của chuột bình thường <sup>[6]</sup>. Chuột đực và cái trong cùng lô sinh lý ở các thời điểm không khác biệt về chỉ số huyết học (*p* > 0,05).

**Bảng 2. Các thông số huyết học của chuột sau 28 và 90 ngày thử nghiệm**

Thông số	Giới	Trước thử nghiệm (n = 10)	Sau 28 ngày			Sau 90 ngày		
			Sinh lý (n = 10)	DDH-MN 300 mg/kg (n = 10)	DDH-MN 600 mg/kg (n = 10)	Sinh lý (n = 10)	DDH-MN 300 mg/kg (n = 10)	DDH-MN 600 mg/kg (n = 10)
RBC (10 <sup>12</sup> /L)	Đực	6,60 ± 0,10	7,15 ± 0,17*	7,60 ± 0,19	7,13 ± 0,36	7,78 ± 0,35**	8,27 ± 0,23	9,03 ± 0,31 <sup>#</sup>
	Cái	5,79 ± 0,41	7,73 ± 0,21**	7,65 ± 0,40	8,00 ± 0,39	8,38 ± 0,34**	8,73 ± 0,17	8,91 ± 0,2
	Chung	6,20 ± 0,24	7,44 ± 0,16**	7,63 ± 0,21	7,56 ± 0,29	8,14 ± 0,25**	8,5 ± 0,15	8,97 ± 0,18 <sup>#</sup>
Hgb (g/dL)	Đực	10,42 ± 0,2	11,5 ± 0,34*	12,28 ± 0,3	11,26 ± 0,73	11,75 ± 0,52*	12,8 ± 0,29	13,46 ± 0,39 <sup>#</sup>
	Cái	9,32 ± 0,92	12,42 ± 0,3*	11,58 ± 0,75	12,52 ± 0,5	12,68 ± 0,59*	13,52 ± 0,29	13,3 ± 0,31
	Chung	9,87 ± 0,48	11,95 ± 0,27**	11,93 ± 0,4	11,9 ± 0,47	12,31 ± 0,42**	13,16 ± 0,23	13,38 ± 0,24 <sup>#</sup>
HCT (%)	Đực	37,26 ± 0,55	39,60 ± 1,4	40,38 ± 1,11	37,9 ± 2,4	43,4 ± 1,67*	49,04 ± 1,04 <sup>#</sup>	52,2 ± 1,39 <sup>##</sup>
	Cái	32,66 ± 2,9	42,5 ± 0,97	39,0 ± 2,39	41,4 ± 1,7	46,7 ± 2,04**	50,26 ± 1,22	49,6 ± 1,0
	Chung	34,96 ± 1,6	41,07 ± 0,93**	39,68 ± 1,26	39,7 ± 1,5	45,36 ± 1,43**	49,65 ± 0,78 <sup>#</sup>	50,9 ± 0,92 <sup>##</sup>
MCV (fL)	Đực	56,56 ± 1,05	55,52 ± 0,86	53,2 ± 1,38	53,1 ± 1,5	55,9 ± 1,38	59,44 ± 0,87 <sup>#</sup>	58 ± 1,04
	Cái	56,18 ± 1,64	55,08 ± 0,42	51,0 ± 1,20 <sup>#</sup>	52 ± 8,86 <sup>#</sup>	55,8 ± 1,63	57,72 ± 1,4	55,78 ± 0,98
	Chung	56,37 ± 0,92	55,3 ± 0,46	52,1 ± 0,94 <sup>##</sup>	52,53 ± 0,83 <sup>##</sup>	55,85 ± 1,07	58,58 ± 0,83 <sup>#</sup>	56,88 ± 0,77
MCH (pg)	Đực	15,74 ± 0,34	16,0 ± 0,25	16,12 ± 0,29 <sup>s</sup>	15,7 ± 0,49	15,08 ± 0,29	15,44 ± 0,28	14,9 ± 0,22
	Cái	15,94 ± 0,65	16,04 ± 0,12	15,06 ± 0,34 <sup>#</sup>	15,64 ± 0,2	15,08 ± 0,3	15,46 ± 0,26	14,9 ± 0,21
	Chung	15,84 ± 0,35	16,02 ± 0,13	15,6 ± 0,27	15,67 ± 0,25	15,08 ± 0,2	15,45 ± 0,18	14,89 ± 0,14
MCHC (g/dL)	Đực	27,92 ± 0,3	28,94 ± 0,26*	30,4 ± 0,45 <sup>#</sup>	29,64 ± 0,27	27,03 ± 0,32	26,06 ± 0,16 <sup>#</sup>	25,74 ± 0,3 <sup>#</sup>
	Cái	28,4 ± 0,59	29,16 ± 0,32	29,24 ± 0,51	30,12 ± 0,15 <sup>#</sup>	27,12 ± 0,33	26,86 ± 0,44	26,76 ± 0,33
	Chung	28,16 ± 0,32	29,05 ± 0,2*	29,82 ± 0,39	29,9 ± 0,17 <sup>##</sup>	27,08 ± 0,23*	26,46 ± 0,26	26,25 ± 0,27 <sup>#</sup>

RDW (%)	Đực	20,44 ± 1,14	19,18 ± 0,81	17,64 ± 0,95	17,3 ± 0,82	21,48 ± 1,6	17,76 ± 0,4 <sup>#</sup>	18,68 ± 0,27 <sup>\$</sup>
	Cái	19,46 ± 1,0	17,6 ± 0,71	18,7 ± 0,67	19,6 ± 0,8	19,05 ± 0,67	18,88 ± 1,32	17,36 ± 0,41
	Chung	19,95 ± 0,73	18,39 ± 0,57	18,15 ± 0,57	18,48 ± 0,66	20,02 ± 0,8	18,32 ± 0,68	18,02 ± 0,32 <sup>#</sup>
WBC (10 <sup>9</sup> /L)	Đực	3,92 ± 0,38	4,72 ± 0,40	5,90 ± 0,57	6,24 ± 0,28 <sup>#</sup>	7,08 ± 0,18 <sup>**</sup>	10,08 ± 0,94 <sup>#</sup>	8,14 ± 1,07
	Cái	3,60 ± 0,23	5,34 ± 0,70 <sup>*</sup>	5,62 ± 0,33	7,00 ± 1,10	7,63 ± 0,9 <sup>**</sup>	8,82 ± 1,22	8,72 ± 0,87
	Chung	3,76 ± 0,21	5,03 ± 0,39 <sup>*</sup>	5,76 ± 0,32	6,57 ± 0,56 <sup>#</sup>	7,41 ± 0,53 <sup>**</sup>	9,45 ± 0,76 <sup>#</sup>	8,43 ± 0,66
PLT (10 <sup>9</sup> /L)	Đực	573,2 ± 48,84	935 ± 144,6 <sup>*</sup>	845,8 ± 39,8	825,6 ± 32,42	810,5 ± 149,8	896,8 ± 47,5	785,2 ± 120,5
	Cái	515,2 ± 18,78	697,8 ± 72,52 <sup>*</sup>	735,2 ± 55	792,8 ± 35,2	806,7 ± 87,7 <sup>*</sup>	840 ± 45,83	825,4 ± 29,4
	Chung	544,2 ± 26,49	816,4 ± 85,89 <sup>*</sup>	790,5 ± 36,9	814,2 ± 23,66	808,2 ± 74,5 <sup>**</sup>	868,4 ± 32,52	805,3 ± 58,84

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  so với trước thử nghiệm

<sup>#</sup> $p < 0,05$ , <sup>##</sup> $p < 0,01$  so với lô sinh lý cùng thời điểm

<sup>\$</sup> $p < 0,05$ , <sup>\$\$</sup> $p < 0,01$  so với chuột khác giới của cùng lô thử nghiệm

Sau 28 ngày, so với lô sinh lý cùng thời điểm, hầu hết thông số huyết học của lô DDH-MN 300 mg/kg không khác biệt; chỉ số WBC, MCV, MCHC ở lô DDH-MN 600 mg/kg thay đổi nhưng trong giới hạn của chuột bình thường <sup>[6]</sup>. Sau 90 ngày, đa số thông số huyết học của lô thử không khác biệt lô sinh lý ( $p > 0,05$ ), trừ WBC, HCT, MCV tăng ở lô DDH-MN 300 mg/kg và RBC, HCT, MCHC, RDW thay đổi ở lô DDH-MN 600 mg/kg. Phân tích theo giới cho thấy giữa chuột đực và cái trong cùng một lô cho uống 300 hoặc 600 mg/kg DDH-MN không khác biệt ( $p > 0,05$ ).

### 3.3. Ảnh hưởng lên chức năng gan, thận

#### Chức năng gan

So với trước thử nghiệm, ALT không khác biệt ( $p > 0,05$ ) và AST tăng ( $p < 0,05$ )

ở chuột sinh lý sau 28 và 90 ngày nhưng vẫn trong giới hạn bình thường <sup>[6]</sup>. Sau 28 ngày, ở cả 2 lô DDH-MN 300 và 600 mg/kg, kết quả chung và riêng ở chuột đực, AST giảm ( $p < 0,05$ ), ALT không khác biệt so với lô sinh lý ở cùng thời điểm; ở chuột cái: AST không khác biệt, ALT giảm ( $p < 0,05$ ); trong cùng một lô, đa số không khác biệt giữa 2 giới ( $p > 0,05$ ). Sau 90 ngày, AST, ALT riêng ở mỗi giới hoặc cả 2 giới không khác biệt lô sinh lý ở cùng thời điểm ( $p > 0,05$ ) trừ ALT giảm ở liều 600 mg/kg ( $p < 0,05$ ). Tất cả chuột thí nghiệm có ALT, AST trong giới hạn bình thường <sup>[6]</sup>.

#### Chức năng thận

Sau 28 và 90 ngày, kết quả chung hoặc riêng theo giới, chỉ số ure và creatinin của lô sinh lý khác biệt so với lô trước thử nghiệm và ngoài giới hạn của chuột bình thường <sup>[6]</sup> có thể do đặc điểm biến đổi gen, tăng

trường nhanh, lão hóa nhanh của chuột thử nghiệm nên chức năng thận ảnh hưởng. Thông số chức năng thận giữa 2 giới trong cùng lô không khác biệt ở các thời điểm khảo sát ( $p > 0,05$ ). Sau 28 ngày thử nghiệm, ở cả 2 liều 300 và 600 mg/kg của viên nén DDH-MN, khi phân tích chung và riêng ở chuột đực/cái, thông số ure và creatinin thay đổi có ý nghĩa so với lô sinh lý cùng thời điểm ( $p < 0,05$ ; trừ ure ở chuột cái). Ure và creatinin không khác biệt giữa 2

giới trong cùng lô ( $p > 0,05$ ). Sau 90 ngày, khi phân tích chung và riêng ở mỗi giới, chỉ số ure, creatinin không khác biệt so với lô sinh lý cùng thời điểm ở 2 lô DDH-MN ( $p > 0,05$ ), ure giảm ở chuột đực lô 600 mg/kg ( $p < 0,01$ ). Như vậy, chỉ số chức năng thận của chuột đực cho uống viên DDH-MN không thay đổi hoặc giảm so với lô sinh lý ở cùng thời điểm; gợi ý DDH-MN không ảnh hưởng chức năng thận của chuột nhất được cho uống liều 300 và 600 mg/kg.

**Bảng 3. Kết quả về thông số của chức năng gan, thận**

Thông số	Giới	Trước thử nghiệm (n = 10)	Sau 28 ngày			Sau 90 ngày		
			Sinh lý (n = 10)	DDH-MN 300 mg/kg	DDH-MN 600 mg/kg	Sinh lý (n = 10)	DDH-MN 300 mg/kg	DDH-MN 600 mg/kg
AST (U/L)	Đực	85,6 ± 4,76	105,8 ± 3,6*	85 ± 4,2 <sup>##</sup>	76,6 ± 8,25 <sup># \$</sup>	76,6 ± 3,31	82,08 ± 5,23	85,6 ± 4,89
	Cái	110,6 ± 15	132,4 ± 22,28	80,4 ± 4,52	102,8 ± 5,51	77,42 ± 2,8	82,74 ± 2,44	81,48 ± 5,74
	Chung	98,1 ± 8,5	119,1 ± 11,52*	82,7 ± 3,0 <sup>##</sup>	89,7 ± 6,4 <sup>#</sup>	77,1 ± 2,03 <sup>**</sup>	82,41 ± 2,72	83,54 ± 3,62
ALT (U/L)	Đực	55,2 ± 8,55	26,4 ± 3,53 <sup>** \$</sup>	29,6 ± 3,03	31,8 ± 2,22	41,3 ± 1,28*	40,76 ± 2,25	36,1 ± 3,71
	Cái	46,6 ± 5,37	59,8 ± 6,61	31,8 ± 6,04 <sup>#</sup>	40,2 ± 3,65 <sup>#</sup>	44,45 ± 2,66	42,3 ± 3,16	36,94 ± 3,66
	Chung	50,9 ± 4,97	43,1 ± 6,6	30,7 ± 3,2	36,0 ± 2,45	43,2 ± 1,69	41,53 ± 1,85	36,52 ± 2,46 <sup>#</sup>
Ure (mg/dl)	Đực	31,20 ± 1,16	74,80 ± 8,50 <sup>**</sup>	54,20 ± 3,70 <sup>#</sup>	52,20 ± 3,97 <sup>#</sup>	52,83 ± 1,18 <sup>**</sup>	59,34 ± 3,13	41,04 ± 1,74 <sup>## \$</sup>
	Cái	38,60 ± 5,32	71,60 ± 19,72*	45,80 ± 4,40	50,60 ± 2,96	48,38 ± 3,00 <sup>**</sup>	50,16 ± 4,14	54,14 ± 4,75
	Chung	34,90 ± 2,85	73,20 ± 10,14 <sup>**</sup>	50,00 ± 3,05 <sup>#</sup>	51,40 ± 2,35 <sup>#</sup>	50,16 ± 1,92 <sup>**</sup>	54,75 ± 2,98	47,59 ± 3,23
Creatinin (mg/dl)	Đực	0,46 ± 0,02	0,37 ± 0,01*	0,47 ± 0,11 <sup>##</sup>	0,49 ± 0,02 <sup>##</sup>	0,52 ± 0,05*	0,47 ± 0,02	0,50 ± 0,01
	Cái	0,46 ± 0,02	0,38 ± 0,16	0,45 ± 0,01 <sup>#</sup>	0,49 ± 0,01 <sup>##</sup>	0,53 ± 0,22 <sup>**</sup>	0,52 ± 0,03	0,50 ± 0,01
	Chung	0,46 ± 0,02	0,34 ± 0,01 <sup>**</sup>	0,46 ± 0,01 <sup>##</sup>	0,49 ± 0,01 <sup>##</sup>	0,52 ± 0,22 <sup>**</sup>	0,50 ± 0,00	0,50 ± 0,01

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  so với trước thử nghiệm.

<sup>#</sup> $p < 0,05$ , <sup>##</sup> $p < 0,01$  so với lô sinh lý ở cùng thời điểm.

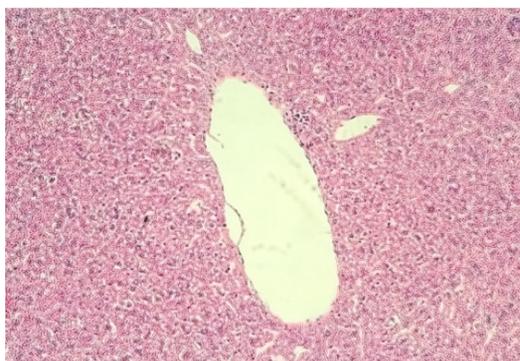
<sup>\$</sup> $p < 0,05$ , <sup>\$\$</sup> $p < 0,01$  so với chuột cái ở cùng lô thử nghiệm.

### 3.4. Ảnh hưởng lên đại thể các cơ quan và vi thể gan, thận

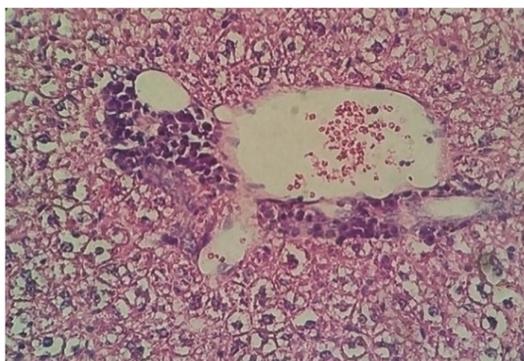
Quan sát đại thể cho thấy sau 90 ngày thử nghiệm, các cơ quan tim, phổi, gan, thận, hệ thống tiêu hóa của chuột ở các lô không có hiện tượng bất thường.

**Bảng 4. Kết quả phân tích vi thể gan, thận của các lô thử nghiệm**

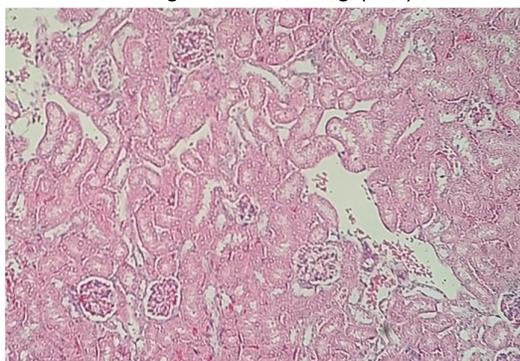
Lô (n = 6)	Vi thể gan	Vi thể thận
Sinh lý	6/6 mẫu gan bình thường	3/6 mẫu thận bình thường 3/6 mẫu viêm đài bể thận mạn tính, mức độ nhẹ
DDH-MN 300 mg/kg	6/6 mẫu gan bình thường	2/6 mẫu thận bình thường 4/6 mẫu viêm đài bể thận mạn tính, mức độ nhẹ
DDH-MN 600 mg/kg	4/6 mẫu gan bình thường 2/6 viêm gan mức độ tối thiểu	2/6 mẫu thận bình thường 4/6 mẫu viêm đài bể thận mạn tính, mức độ nhẹ



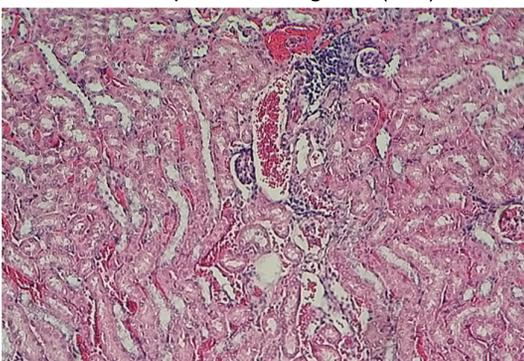
Mẫu gan bình thường (10x)



Viêm quanh khoảng cửa (10x)



Mẫu thận bình thường (10x)



Viêm đài bể thận mạn tính nhẹ (10x)

**Hình 1. Vi thể cấu trúc tế bào thận chuột thử nghiệm sau 90 ngày**

Sau 90 ngày, tất cả chuột ở lô sinh lý và lô DDH-MN liều 300 mg/kg có cấu trúc vi thể gan bình thường. Ở lô DDH-MN 600 mg/kg, tỷ lệ chuột có cấu trúc gan bình thường là 66,7% (4/6) và tỷ lệ chuột có gan bị viêm ở mức độ tối thiểu là 33,3% (2/6); gợi ý liều 600 mg/kg có thể gây tổn thương gan nhưng

chưa đến mức làm tăng hoạt tính enzym gan. Về vi thể thận, lô sinh lý có tỷ lệ chuột có hiện tượng viêm đài bể thận mạn tính mức độ nhẹ là 50% (3/6 mẫu); phù hợp với quan sát ghi nhận về chỉ số sinh hóa creatinin, ure của lô sinh lý sau 90 ngày so với trước thử nghiệm. Hai lô DDH-MN có 4/6

mẫu tổn thương thận mức độ nhẹ nhưng không ảnh hưởng chỉ số chức năng thận.

#### 4. BÀN LUẬN

Báo cáo trước đây cho thấy viên nén DDH-MN không gây chết chuột nhất ở liều 50 g/kg. Hai tuần điều trị với liều cho uống 300 mg/kg của sản phẩm giúp cải thiện tình trạng suy sinh dục nam trên chuột nhất tương tự testosterone 2 mg/kg, làm tăng nồng độ protein, testosterone huyết tương; tăng tỷ lệ di động và mật độ của tinh trùng. Từ đó, nghiên cứu này khảo sát độc tính bán trường diễn của chế phẩm trên chuột nhất với hai liều: liều tương đương liều điều trị dự kiến (300 mg/kg) và liều gấp 2 lần liều điều trị dự kiến (600 mg/kg) so sánh với lô chứng sinh lý ở cùng điều kiện trong thời gian 28 và 90 ngày cho uống liên tục theo hướng dẫn của Bộ Y tế<sup>[1]</sup>.

Kết quả cho thấy sau 28 và 90 ngày liên tục cho chuột nhất uống viên nén DDH-MN, liều điều trị dự kiến là 300 mg/kg không ảnh hưởng đến tình trạng chung, cân nặng, chức năng tạo máu, chức năng gan, thận của chuột thử nghiệm. Quan sát vi thể cấu trúc gan, thận cho thấy một số tổn thương ở mức độ nhẹ (33,3% viêm gan tối thiểu, 16,7% viêm đài bể thận mạn nhẹ) ở lô cho uống liều 600 mg/kg trong 90 ngày liên tục; từ đó cần khuyến cáo người sử dụng không lạm dụng sản phẩm. Điều này có thể giải thích do sản phẩm phối hợp cao chiết từ dược liệu sâm dương hóa và mật nhân đều có công dụng thanh nhiệt, làm mát, lợi tiểu<sup>[3,7]</sup>. Trường hợp lạm dụng với liều cao trong thời gian dài, những dược liệu này làm tăng hoạt động của gan, thận dẫn đến ảnh hưởng lên chức năng của gan, thận.

#### 5. KẾT LUẬN

Sau 28 hoặc 90 ngày liên tiếp cho chuột nhất uống viên nén bao phim DDH-MN liều 300 và 600 mg/kg không ảnh hưởng đến chức năng tạo máu, chức năng gan, thận của chuột thử nghiệm.

#### Lời cảm ơn

Bài báo này là một phần kết quả nghiên

cứu của Đề tài khoa học cấp Thành phố Hồ Chí Minh. Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh đã tài trợ kinh phí cho việc thực hiện đề tài này.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2015), "Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu" ban hành theo Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27 tháng 10 năm 2015, tr.13 - 17.

2. Brunt E. M. (2000), "Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell histology activity index and beyond", *Hepatology*, 31(1): pp. 241 - 246.

3. Dohle G. et al. (2018), "EAU guidelines on male hypogonadism. 2017", *European Association of Urology*.

4. Đỗ Tất Lợi (2004), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

5. Mai Thị Thùy Diễm, Nguyễn Lê Thanh Tuyền, Hoàng Thị Thu Hằng, Huỳnh Trần Quốc Dũng, Nguyễn Phương Nam, Nguyễn Đức Hạnh, Đỗ Thị Hồng Tươi (2020). "Khảo sát tác động hướng sinh dục nam của phối hợp cao sâm dương hoắc (*Epimedium spp.*) và bá bệnh (*Eurycoma longifolia* Jack) trên chuột nhất". *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 24(2): tr. 272 - 278.

6. Suckow M. A., Danneman P., Brayton C. (2001), *The laboratory mouse*, CRC Press Inc., Hoa Kỳ.

7. Trương Thị Ngọc Diễm, Trần Nữ Thùy Dung, Nguyễn Thị Kim Oanh, Nguyễn Lê Thanh Tuyền, Hoàng Thị Thu Hằng, Huỳnh Trần Quốc Dũng, Nguyễn Phương Nam, Nguyễn Đức Hạnh, Đỗ Thị Hồng Tươi (2021), "Khảo sát độc tính cấp đường uống và tác động hướng sinh dục nam của viên nén bao phim phối hợp cao sâm dương hoắc và mật nhân trên chuột nhất". *Tạp chí Y Dược học*, 22: tr. 52 - 56.

8. Viện Dược liệu (2006), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam - Tập 1*, Nhà xuất bản Khoa học Kỹ thuật, Hà Nội.