

quả quản lý BN THA tại Bệnh viện Bạch Mai đạt mục tiêu điều trị 81,2%, tuy vậy trong nghiên cứu này tác giả chỉ khảo sát những BN THA độ 1, 2 với tiêu chuẩn phân loại theo JNCVI và đều thuộc giai đoạn 1, 2 [7]. Đôn Thị Thanh Thủy cũng đánh giá kết quả kiểm soát HA ở BN THA được hướng dẫn điều trị trong 6 tháng nhận thấy tỷ lệ BN đạt HA mục tiêu cũng cao hơn nhiều so với kết quả của nghiên cứu này (81,4%). Cũng tương tự BN THA trong nghiên cứu của tác giả đều ở độ 1, 2 theo phân loại JNCVI, được hướng dẫn điều trị sau 3 tháng. Bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi mới chỉ khảo sát và đánh giá được sau 1 đợt điều trị với thời gian > 1 tháng do đó thời gian chưa đủ dài để điều chỉnh liều lượng cho phù hợp. Hơn nữa trong nghiên cứu có 52,83% trường hợp phải dùng phối hợp ≥ 2 thuốc có BN phải dùng tới 3 thuốc. Có thể đây là những BN biểu hiện THA khó kiểm soát, THA kháng trị. Kết quả đạt mục tiêu HA chung là như vậy song nếu phân tích chi tiết thì nhận thấy giá trị trung bình HATT, HATT_r đều giảm có ý nghĩa, tỷ lệ BN THA độ 2 giảm đáng kể, THA độ 1 sau điều trị nhiều hơn so với trước điều trị. Đây cũng là một biểu hiện kết quả kiểm soát HA ở mức chấp nhận được.

Đánh giá kết quả điều trị RLLP cho 121 BN trong lần khám trước nhận thấy mức độ kiểm soát kém hơn, sau 1 tháng điều trị chỉ có 32,24% trường hợp đạt mục tiêu kiểm soát tuy giá trị trung bình cholesterol, triglycerid, LDL - c đều giảm, HDL - c tăng có ý nghĩa sau điều trị. Một điểm cũng cần nhấn mạnh là trong 39 BN có RLLP đạt mục tiêu kiểm soát sau điều trị đều sử dụng đơn độc statin, trong số BN sử dụng fenofibrat không có trường hợp nào đạt mục tiêu. Kết quả trên cũng đều thấp hơn so với khảo sát của 1 số tác giả khác có lẽ là do thời gian, biện pháp phối hợp thuốc có khác nhau[3].

Tuy thời gian theo dõi điều trị chưa dài song cũng đã nhận thấy tỷ lệ BN đạt mục tiêu kiểm soát HA và lipid máu ở những đối tượng tuân thủ điều trị đều cao hơn có ý nghĩa. Cả 2 chỉ số HA và lipid máu đều đạt mục tiêu với tỷ lệ cao hơn ở những BN đơn trị liệu. Có thể chỉ số HA đạt mục tiêu khi đơn trị liệu có tỷ lệ cao hơn là do những BN có độ, giai đoạn tăng huyết áp nhẹ hơn, còn những BN đạt mục tiêu kiểm soát lipid đều sử dụng statin. Kết quả này cũng phù hợp với lý thuyết cơ bản và khuyến cáo đã nêu [4].

KẾT LUẬN

Khảo sát kết quả điều trị 159 BN THA trong đó có 121 trường hợp RLLP sau một đợt điều trị ngoại trú có kết luận sau:

+ Tỷ lệ đạt mục tiêu kiểm soát HA: 44,03%; lipid máu: 32,24%.

+ Giá trị trung bình HATT, HATT_r đều giảm có ý nghĩa, BN THA độ 2 giảm, độ 1 tăng so với trước điều trị.

+ Giá trị trung bình cholesterol, triglycerid, LDL - c giảm, HDL - c tăng. Tất cả BN đạt mục tiêu kiểm soát lipid máu đều được sử dụng đơn trị liệu statin.

+ Bệnh nhân tuân thủ điều trị có tỷ lệ kiểm soát HA, lipid máu đạt mục tiêu cao hơn so với BN không tuân thủ điều trị.

+ Bệnh nhân sử dụng đơn trị liệu thuốc chống THA đạt mục tiêu kiểm soát cao hơn so với BN dùng phối hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Châu Minh Đức** (2013), “Nghiên cứu dịch tễ học và tình hình quản lý điều trị tăng huyết áp tại cộng đồng tỉnh Đồng Tháp”, Luận văn bác sĩ chuyên khoa II, Học viện Quân y.
2. **Nguyễn Văn Hoàng** (2010), “Nghiên cứu bệnh tăng huyết áp ở người cao tuổi và một số yếu tố liên quan tại tỉnh Long An”, Luận văn Tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
3. **Phạm Anh Sơn** (2012), “Nghiên cứu một số chỉ số lipid máu trên bệnh nhân tăng huyết áp có rối loạn lipid máu được điều trị bằng bài thuốc GHA”, Luận văn Thạc sĩ, Học viện Quân y.
4. **Kawada T.** (2002), “Body mass index is good predictor of hypertension and hyperlipidemia in a rural Japanese population”, *Int J Obes Relat Metab Disorder*, 2002 May; 26(5), pp. 752 - 9.
5. **O'Meara J. G., Kardia S. L., Armon J. J., Brown C. A. et al** (2004), “Ethnic and sex differences in the prevalence, treatment and control of dyslipidemia among hypertensive adults in the GENOA study”, *Arch Intern Med*, 164(12), pp. 1313 - 8.
6. **Qayyum R., Chattha A. A., Bhullar N., et al** (2006), “Achievement of national cholesterol education program goals by patients with dyslipidemia in rural ambulatory care settings”, *Prev Caridol*, 9(4), pp. 192 - 7.
7. **Đồng Văn Thành** (2011), “Nghiên cứu quản lý điều trị tăng huyết áp tại khoa Bệnh viện Bạch Mai”, Luận văn Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.

NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG CỦA BÀI THUỐC GĐU-103 ĐẾN MỘT SỐ CHỈ TIÊU VỀ SINH HÓA MÁU, MÔ BỆNH HỌC TRÊN THỎ

DƯƠNG QUANG HIẾN¹, ĐOÀN CHÍ CƯỜNG¹, LÊ VĂN ĐÔNG²
¹Bệnh viện Quân y 103, ²Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm: Dương Quang Hiến
 Email: bshien3012@gmail.com
 Ngày nhận: 13/3/2017

Ngày phản biện: 04/4/2017
 Ngày duyệt bài: 19/4/2017
 Ngày xuất bản: 20/5/2017

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi một số chỉ tiêu về sinh hóa máu, mô bệnh học trên thỏ thực nghiệm khi dùng bài thuốc GĐU-103.

Đối tượng và phương pháp: Sử dụng bài thuốc GĐU-103 để đánh giá độc tính bán trường diễn trên 30 con thỏ.

Kết quả: Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của thuốc trên thỏ với liều 15g/kg và 45g/kg thể trọng ngày, trong 45 ngày liền cho thấy thuốc không gây ảnh hưởng đến một số chỉ tiêu như: hoạt tính enzym AST, ALT; protein toàn phần, nồng độ glucose, cholesterol, triglycerid, ure, creatinin và hình ảnh mô bệnh học gan, thận thỏ trên thực nghiệm.

Kết luận: bài thuốc GĐU-103 không gây ảnh hưởng đến một số chỉ tiêu sinh hóa máu và hình ảnh mô bệnh học gan, thận trên thỏ thực nghiệm.

Từ khóa: Bài thuốc GĐU-103; sinh hóa máu; mô bệnh học; thực nghiệm.

SUMMARY

STUDY THE EFFECT OF GDU-103 DRUG ON BIOCHEMICAL PARAMETERS OF BLOOD AND HISTOPATHOLOGY ON EXPERIMENTAL RABBITS

Objectives: To evaluate the changes of blood biochemical parameters and histopathology on experimental rabbits.

Subjects and methods: Using the GDU-103 drugs to evaluate subacute toxicity on 30 rabbits.

Results: Research on subacute toxicity of GDU-103 on rabbit at dose of 15g/kg and 45g/kg of body weight daily for 45 days. The drug does not affect biochemical parameters: enzym activities AST, ALT; total protein, glucose, cholesterol, triglycerides, ure, creatinin and while no change was observed on pathological macroscopic, microscopic organs of liver, kidney on experimental rabbits.

Conclusion: The GDU-103 drug does not affect blood biochemical parameters and histopathology of liver, kidney on experiment rabbit.

Keywords: GĐU-103, Blood biochemical, histopathology, experimental.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dioxin là một chất có độc lực mạnh, tồn tại lâu dài trong môi trường, khi con người nhiễm phải sẽ gây tổn thương đa dạng, phức tạp lên tất cả các hệ thống cơ quan, tạng phủ trong cơ thể và ảnh hưởng qua nhiều thế hệ. Trong y học cổ truyền nhiều vị thuốc, bài thuốc có tác dụng giải độc không đặc hiệu, trên cơ sở đó, chúng tôi xây dựng bài thuốc GĐU-103 dùng giải độc cho những người bị phơi nhiễm chất da cam/dioxin. Để có cơ sở khoa học trước khi nghiên cứu trên lâm sàng, nên chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

Đánh giá sự thay đổi một số chỉ tiêu về sinh hóa máu, mô bệnh học gan, thận trên thỏ thực nghiệm khi dùng bài thuốc GĐU-103

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Chất liệu nghiên cứu

Bài thuốc GĐU-103 với thành phần một thang gồm:

Bạch thược (Radix Paeoniae alba): 20g
Bạch truật (Radix Atractylodis macrocephalae): 16g
Bán hạ (Rhizoma Pinelliae): 12g
Chỉ thực (Fructus Aurantii immaturus): 10g
Cam thảo (Radix Glycyrrhizae): 10g
Đan sâm (Radix Salviae miltiorrhizae): 20g
Đảng sâm (Radix Codonopsis): 12g
Đương qui (Radix Angelicae sinensis): 12g
Sài hồ (Radix Bupleuri): 12g
Hoàng kỳ (Radix Astragali membranacei): 40g
Thăng ma (Rhizoma Cimicifugae): 10g
Mạch môn (Radix Ophiopogonis japonici): 20g
Trạch tả (Rhizoma Alismatis): 20g
Sinh khương (Rhizoma Zingiberis recens): 08g
Viễn chí (Radix Polygalae): 08g
Thổ phục linh (Rhizoma Smilacis glabrae): 20g
Thuốc nghiên cứu được sắc tại khoa Y học cổ truyền Bệnh viện Quân y 103, bằng máy sắc thuốc tự động của Hàn Quốc (Electric Herb Extractor Machine-Korea) cô đặc theo tỷ lệ 4:1 (4g dược liệu sắc lấy 1ml).

Tiêu chuẩn thuốc: Các vị thuốc đạt tiêu chuẩn dược điển Việt Nam IV của Bộ Y tế. Toàn bộ số thuốc dùng trong nghiên cứu do Công ty dược phẩm TW1 cung cấp [1],[2].

2. Đối tượng nghiên cứu

- Thỏ chủng Newzealand White, trọng lượng $2,0 \pm 0,2$ kg/con (thỏ cái không mang thai).

Toàn bộ số động vật dùng trong nghiên cứu do Ban bảo đảm động vật Học viện Quân y cung cấp. Động vật được nuôi dưỡng trong điều kiện phòng thí nghiệm 3-5 ngày trước khi nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng, uống nước tự do.

3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của bài thuốc GĐU-103 trên thỏ qua đường uống theo phương pháp của Wallace Hayes-2001[3] và hướng dẫn của WHO [4].

3.1. Nghiên cứu ảnh hưởng của bài thuốc GĐU-103 lên một số chỉ tiêu về sinh hóa máu đánh giá chức năng gan, thận thỏ

30 thỏ được chia làm 3 nhóm, mỗi nhóm 10 con, mỗi con nhốt trong 1 lồng riêng.

- Nhóm đối chứng: cho uống nước cất với liều 6ml/kg thể trọng ngày.

- Nhóm 1: cho dùng bài thuốc GĐU-103 sắc uống, với liều là 15g dược liệu/kg thể trọng ngày (liều tương đương với liều dự kiến dùng trên người là 5g/kg thể trọng ngày, tính theo hệ số 3).

- Nhóm 2: cho dùng bài thuốc GĐU-103 sắc uống, với liều là 45g dược liệu/kg thể trọng ngày (liều gấp 3 lần nhóm 1).

Cơ sở để lựa chọn liều là dựa trên liều tương đương giữa người và động vật. Nếu liều dùng ở người là 1 thì ở thỏ phải dùng để thử nghiệm liều gấp 3 lần [5].

- Cho thỏ uống thuốc thử mỗi ngày 2 lần vào lúc 8 giờ sáng và 2 giờ chiều, với thể tích bằng nhau là

6ml/kg thể trọng.

- Thời điểm lấy máu xét nghiệm: Trước khi cho thỏ uống thuốc nghiên cứu (N0) và sau uống thuốc ở ngày thứ 15; 30 và 45 (N15, N30, N45). So với nhóm đối chứng tại cùng thời điểm.

- Các chỉ tiêu theo dõi và đánh giá bao gồm : hoạt độ các enzym gan AST (GOT), ALT (GPT); urê, creatinin, glucose, protein toàn phần, triglycerid, cholesterol.

3.2. Nghiên cứu ảnh hưởng của bài thuốc GĐU-103 tới mô bệnh học gan, thận thỏ

- Các nhóm thỏ dùng để nghiên cứu các chỉ tiêu sinh hóa máu, được dùng để nghiên cứu mô bệnh học. Sau khi kết thúc 45 ngày dùng bài thuốc GĐU-103, thỏ được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan tim, phổi, gan, thận, lách và hệ thống tiêu hóa. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số thỏ ở mỗi nhóm.

4. Địa điểm nghiên cứu

Bộ môn độc học và phóng xạ Quân sự, Học viện Quân y.

5. Xử lý số liệu

Theo phương pháp t-test Student. Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Ảnh hưởng của bài thuốc GĐU-103 đến một số chỉ tiêu sinh hóa máu đánh giá chức năng gan, thận

Bảng 1: Ảnh hưởng của bài thuốc GĐU-103 đến hoạt độ enzym AST máu thỏ

Thời điểm	Hoạt độ AST (U/l) (X ± SD)			p(1,2) p(1,3) p(2,3)
	Nhóm chứng (n = 10)	Nhóm 1 (n = 10)	Nhóm 2 (n = 10)	
N ₀	28,80 ± 7,76	28,10 ± 2,02	28,30 ± 7,97	>0,05
N ₁₅	31,90 ± 6,03	30,00 ± 7,21	29,60 ± 6,95	>0,05
N ₃₀	31,20 ± 7,32	29,00 ± 4,69	30,50 ± 4,81	>0,05
N ₄₅	31,40 ± 6,00	28,30 ± 5,87	31,40 ± 4,77	>0,05
p(tr-s)	>0,05	>0,05	>0,05	

Hoạt độ enzym AST máu trung bình trong từng nhóm thỏ (nhóm chứng và 2 nhóm dùng thuốc thử) sau khi dùng bài thuốc GĐU-103, tại thời điểm ngày thứ N₁₅, N₃₀ và N₄₅ so với ngày N₀, và giữa hai nhóm dùng thuốc thử so với nhóm chứng tại cùng thời điểm N₀, N₁₅, N₃₀ và N₄₅, cho thấy sự khác biệt đều không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

Bảng 2: Ảnh hưởng của bài thuốc GĐU-103 đến hoạt độ enzym ALT máu thỏ

Thời điểm	Hoạt độ ALT (U/l) (X ± SD)			p(1,2) p(1,3) p(2,3)
	Chứng (n = 10)	Nhóm 1 (n = 10)	Nhóm 2 (n = 10)	
N ₀	29,50 ± 5,36	29,80 ± 6,00	31,60 ± 3,86	>0,05
N ₁₅	30,70 ± 4,47	31,30 ± 4,47	32,40 ± 3,50	>0,05
N ₃₀	29,20 ± 4,66	31,70 ± 3,06	31,70 ± 2,26	>0,05

N ₄₅	31,30 ± 4,47	33,20 ± 2,35	33,50 ± 3,98	>0,05
p(tr-s)	>0,05	>0,05	>0,05	

Hoạt độ enzym ALT máu trung bình trong từng nhóm thỏ (nhóm chứng và 2 nhóm dùng thuốc thử) sau khi dùng bài thuốc GĐU-103, tại thời điểm ngày thứ N₁₅, N₃₀ và N₄₅ so với ngày N₀, và giữa hai nhóm dùng thuốc thử so với nhóm chứng tại cùng thời điểm N₀, N₁₅, N₃₀ và N₄₅, cho thấy sự khác biệt đều không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

Bảng 3: Ảnh hưởng của bài thuốc GĐU-103 đến nồng độ protein toàn phần máu thỏ

Thời điểm	Protein toàn phần (g/l) (X ± SD)			p(1,2) p(1,3) p(2,3)
	Nhóm chứng (n = 10)	Nhóm 1 (n = 10)	Nhóm 2 (n = 10)	
N ₀	60,40 ± 4,25	60,40 ± 2,46	60,00 ± 2,21	>0,05
N ₁₅	61,00 ± 4,45	61,30 ± 2,98	60,70 ± 2,21	>0,05
N ₃₀	60,80 ± 4,44	61,70 ± 2,00	62,40 ± 2,22	>0,05
N ₄₅	62,10 ± 3,00	62,80 ± 2,25	61,50 ± 1,96	>0,05
p(tr-s)	>0,05	>0,05	>0,05	

Nồng độ protein toàn phần trung bình trong máu thỏ ở mỗi nhóm (nhóm chứng và 2 nhóm dùng thuốc thử) sau khi dùng bài thuốc GĐU-103 tại thời điểm N₁₅, N₃₀ và N₄₅ so với ngày N₀, và giữa hai nhóm dùng thuốc thử so với nhóm chứng tại cùng thời điểm N₀, N₁₅, N₃₀ và N₄₅, cho thấy sự khác biệt đều không có ý nghĩa, với $p > 0,05$.

Bảng 4: Ảnh hưởng của bài thuốc GĐU-103 đến nồng độ glucose máu thỏ

Thời điểm	Glucose (mmol/l) (X ± SD)			p(1,2) p(1,3) p(2,3)
	Nhóm chứng (n = 10)	Nhóm 1 (n = 10)	Nhóm 2 (n = 10)	
N ₀	4,71 ± 0,47	4,83 ± 0,33	4,91 ± 0,48	>0,05
N ₁₅	4,92 ± 0,38	4,78 ± 0,27	4,87 ± 0,43	>0,05
N ₃₀	4,97 ± 0,33	4,93 ± 0,29	4,81 ± 0,35	>0,05
N ₄₅	5,03 ± 0,26	4,91 ± 0,28	4,79 ± 0,38	>0,05
p(tr-s)	>0,05	>0,05	>0,05	

Nồng độ glucose trung bình trong máu thỏ ở mỗi nhóm (nhóm chứng và 2 nhóm dùng thuốc thử) sau khi dùng bài thuốc GĐU-103 tại thời điểm N₁₅, N₃₀ và N₄₅ so với ngày N₀, và giữa hai nhóm dùng thuốc thử so với nhóm chứng tại cùng thời điểm N₀, N₁₅, N₃₀ và N₄₅, cho thấy sự khác biệt đều không có ý nghĩa, với $p > 0,05$.

Bảng 5: Ảnh hưởng của bài thuốc GĐU-103 đến nồng độ cholesterol máu thỏ

Thời điểm	Cholesterol (mmol/l) (X ± SD)			p(1,2) p(1,3) p(2,3)
	Nhóm chứng (n = 10)	Nhóm 1 (n = 10)	Nhóm 2 (n = 10)	
N ₀	2,95 ± 0,20	2,94 ± 0,34	2,93 ± 0,41	>0,05

N ₁₅	2,89 ± 0,53	2,79 ± 0,37	2,75 ± 0,27	>0,05
N ₃₀	2,85 ± 0,18	2,85 ± 0,18	2,80 ± 0,22	>0,05
N ₄₅	2,82 ± 0,23	2,83 ± 0,15	2,76 ± 0,18	>0,05
p(tr - s)	>0,05	>0,05	>0,05	

Nồng độ cholesterol trung bình trong máu thỏ ở mỗi nhóm (nhóm chứng và 2 nhóm dùng thuốc thử) sau khi dùng bài thuốc GĐ-103 tại thời điểm N₁₅, N₃₀ và N₄₅ so với ngày N₀, và giữa hai nhóm dùng thuốc thử so với nhóm chứng tại cùng thời điểm N₀, N₁₅, N₃₀ và N₄₅, cho thấy sự khác biệt đều không có ý nghĩa, với p>0,05.

Bảng 6: Ảnh hưởng của bài thuốc GĐU-103 đến nồng độ triglycerit máu thỏ

Thời điểm	Triglycerit (mmol/l) (X ± SD)			*p _(1,2) p _(1,3) p _(2,3)
	Nhóm chứng (n = 10)	Nhóm 1 (n = 10)	Nhóm 2 (n = 10)	
N ₀	1,11 ± 0,19	1,08 ± 0,15	1,14 ± 0,20	>0,05
N ₁₅	1,07 ± 0,15	1,02 ± 0,15	1,10 ± 0,14	>0,05
N ₃₀	1,02 ± 0,18	0,97 ± 0,18	1,08 ± 0,20	>0,05
N ₄₅	0,97 ± 0,19	1,00 ± 0,13	1,09 ± 0,19	>0,05
**p(tr-s)	>0,05	>0,05	>0,05	

Nồng độ Triglycerit trung bình trong máu thỏ ở mỗi nhóm (nhóm chứng và 2 nhóm dùng thuốc thử) sau khi dùng bài thuốc GĐ-103 tại thời điểm N₁₅, N₃₀ và N₄₅ so với ngày N₀, và giữa hai nhóm dùng thuốc thử so với nhóm chứng tại cùng thời điểm N₀, N₁₅, N₃₀ và N₄₅, cho thấy sự khác biệt đều không có ý nghĩa, với p>0,05.

Bảng 7: Ảnh hưởng của bài thuốc GĐU-103 đến nồng độ Ure máu thỏ

Thời điểm	Ure (mmol/l) (X ± SD)			p _(1,2) p _(1,3) p _(2,3)
	Nhóm chứng (n = 10)	Nhóm 1 (n = 10)	Nhóm 2 (n = 10)	
N ₀	4,78 ± 0,90	4,53 ± 0,70	4,44 ± 1,05	>0,05
N ₁₅	4,55 ± 0,45	4,35 ± 1,21	4,56 ± 0,99	>0,05
N ₃₀	4,75 ± 0,76	4,49 ± 0,88	4,45 ± 0,86	>0,05
N ₄₅	4,80 ± 0,79	4,78 ± 1,57	4,54 ± 0,64	>0,05
p(tr-s)	>0,05	>0,05	>0,05	

Nồng độ ure máu trung bình trong từng nhóm thỏ (nhóm chứng và 2 nhóm dùng thuốc thử) sau khi dùng bài thuốc GĐU-103 tại thời điểm ngày thứ N₁₅, N₃₀ và N₄₅ so với ngày N₀, và giữa hai nhóm dùng thuốc thử so với nhóm chứng tại cùng thời điểm N₀, N₁₅, N₃₀ và N₄₅, cho thấy sự khác biệt đều không có ý nghĩa thống kê, với p>0,05.

Bảng 8: Ảnh hưởng của bài thuốc GĐU-103 đến nồng độ creatinin máu thỏ

Thời điểm	Creatinin (μmol/l) (X ± SD)			p _(1,2) p _(1,3) p _(2,3)
	Nhóm chứng (n = 10)	Nhóm 1 (n = 10)	Nhóm 2 (n = 10)	
N ₀	72,90 ± 5,45	72,80 ± 6,21	73,20 ± 6,12	>0,05
N ₁₅	71,20 ± 3,19	71,00 ± 4,24	70,70 ± 6,06	>0,05
N ₃₀	74,00 ± 4,32	72,90 ± 4,28	71,60 ± 5,78	>0,05
N ₄₅	71,90 ± 3,54	74,00 ± 3,30	73,10 ± 5,24	>0,05
p(tr-s)	>0,05	>0,05	>0,05	

Nồng độ creatinin máu trung bình trong mỗi nhóm thỏ sau khi dùng bài thuốc GĐU-103 tại thời điểm N₁₅, N₃₀ và N₄₅ so với ngày N₀, và giữa hai nhóm dùng thuốc thử so với nhóm chứng tại cùng thời điểm N₀, N₁₅, N₃₀ và N₄₅, cho thấy sự khác biệt đều không có ý nghĩa thống kê, với p>0,05.

2. Kết quả nghiên cứu mô bệnh học (đại thể và vi thể) gan, thận thỏ sau 45 ngày dùng bài thuốc GĐ-103

Đại thể gan thỏ: Quan sát đại thể bằng mắt thường, hình ảnh gan thỏ nhóm chứng và 2 nhóm được dùng thuốc nghiên cứu cho thấy: kích thước tương đồng, bề mặt gan nhẵn không thấy nổi u cục, màu nâu đỏ thẫm, không có xuất huyết, gan có đàn hồi khi ấn xuống. Không thấy sự khác biệt rõ rệt nào ở cả 3 nhóm thỏ nghiên cứu.

Vi thể gan: Vi thể gan thỏ nhóm chứng và 2 nhóm được dùng thuốc nghiên cứu dưới kính hiển vi quang học độ phóng đại x200 cho thấy: tĩnh mạch trung tâm không xung huyết (1), tế bào gan (2) có hình đa diện tương đối đều nhau, nhân tròn đều, chất mịn, xếp thành bè tỏa ra phía ngoại vi như hình nan hoa (bè Remak). Không thấy hiện tượng nhân vỡ mảnh, nhân tan, không thấy ổ hoại tử hoặc xuất huyết ở tiểu thùy gan ở cả 3 nhóm thỏ nghiên cứu.

Đại thể thận : Quan sát đại thể bằng mắt thường, hình ảnh thận thỏ nhóm chứng và 2 nhóm được dùng thuốc nghiên cứu cho thấy: kích thước tương đồng, bề mặt thận nhẵn, màu nâu đỏ đồng nhất, không có xuất huyết, thận có đàn hồi khi ấn xuống. Không thấy sự khác biệt rõ rệt nào ở cả 3 nhóm thỏ nghiên cứu.

Vi thể thận thỏ : Vi thể thận thỏ nhóm chứng và 2 nhóm được dùng thuốc nghiên cứu dưới kính hiển vi quang học độ phóng đại x400 cho thấy: cầu thận nở to, các mạch máu không xung huyết, trong lòng chứa hồng cầu, khoang bao Bowman (1) chứa dịch trong không màu, tế bào biểu mô ống thận và cầu thận (2) có nhân to, tròn đều bắt màu sẫm, chất mịn. Không thấy tổn thương thực thể ở ống thận và cầu thận ở cả 3 nhóm thỏ nghiên cứu

BÀN LUẬN

1. Ảnh hưởng của bài thuốc GĐU-103 đến chức năng gan

Gan là một trong những cơ quan giữ nhiều chức năng quan trọng của cơ thể như: chức năng chuyển

hóa (glucid, protid, lipid, hormon,...), là cửa ngõ tiếp nhận và khử nhiều chất độc ngoại sinh cũng như nội sinh, sản xuất dịch mật giúp tiêu hóa thức ăn, tổng hợp yếu tố đông máu... Tuy nhiên, gan lại chịu tác động bất lợi của rất nhiều yếu tố khác nhau như thuốc, hóa chất độc,... làm cho tế bào gan bị tổn thương, trường hợp nặng cấp tính có thể gây suy gan cấp, nếu diễn biến kéo dài sẽ dẫn đến viêm gan mạn, xơ gan và nhiều biến chứng nguy hiểm khác. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của một thuốc hoặc chất nào đó, cần phải nghiên cứu ảnh hưởng của nó đối với chức năng gan.

Trên cả 2 nhóm thỏ được uống bài thuốc GĐU-103 với liều là 15g/kg và 45g/kg thể trọng ngày, trong 45 ngày liên tục, hoạt độ các enzym ALT, AST thay đổi so với trước khi dùng thuốc thử không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Khi so sánh với nhóm đối chứng cũng thấy các chỉ số này thay đổi giữa các nhóm đều không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$ (kết quả bảng 1 và 2).

Chuyển hoá chất là một trong những chức năng quan trọng của gan. Gan có một hệ thống các enzym rất phong phú cho quá trình chuyển hoá protid, glucid, lipid. Protein được tổng hợp ở gan từ các amino acid, nó có vai trò quan trọng trong việc xây dựng lên tất cả các mô và cho sự tăng trưởng, phát triển của cơ thể; định lượng nồng độ protein trong máu sẽ đánh giá được một phần chức năng chuyển hoá protid của gan. Glucose là nguồn cung cấp năng lượng chủ yếu của các tổ chức, đặc biệt là não và cơ, nó được tổng hợp và dự trữ tại gan dưới dạng glycogen. Cholesterol là thành phần quan trọng của màng tế bào và là tiền chất để tổng hợp nhiều loại hormon sinh dục ở tuyến thượng thận và vitamin D, đồng thời cholesterol còn là một thành phần của mật, được tổng hợp ở gan, ester hóa và thải ra ngoài qua đường tiêu hóa; triglycerit là thành phần chủ yếu của các lipoprotein, có vai trò quan trọng trong cơ thể. Vì vậy, có thể dùng xét nghiệm định lượng cholesterol, triglycerit để đánh giá chức năng chuyển hoá lipid của gan. Kết quả thu được trong bảng 4, 5, 6 và 7 cho thấy thỏ ở 2 nhóm được uống bài thuốc GĐU-103 với liều là 15g/kg và 45g/kg thể trọng ngày trong 45 ngày liên tục, nồng độ protein toàn phần, glucose, cholesterol, triglycerit trung bình trong máu thay đổi so với trước khi dùng thuốc thử đều không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$; và khi so sánh với nhóm đối chứng tại mỗi thời điểm nghiên cứu cũng thấy các chỉ số này thay đổi giữa các nhóm đều không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

Nghiên cứu cấu trúc vi thể gan thỏ ở 2 nhóm được dùng bài thuốc GĐU-103 ở cả hai mức liều khác nhau: tế bào gan bình thường, không xuất huyết, không có thoái hóa (ảnh 5 và 6). Kết quả này cũng phù hợp xét nghiệm sinh hóa máu đánh giá chức năng gan.

Như vậy, có thể kết luận rằng bài thuốc GĐU-103 không gây ảnh hưởng đến chức năng gan của thỏ ở tất cả các nhóm trong quá trình nghiên cứu.

2. Ảnh hưởng của bài thuốc GĐU-103 đến chức năng thận

Trong cơ thể thận là cơ quan bài tiết rất quan trọng, dễ bị tổn thương bởi các chất độc ngoại sinh hoặc nội sinh. Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc, làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận. Ure là sản phẩm thoái hóa chính của protein và được tổng hợp ở gan, creatinin là sản phẩm phân hủy các tổ chức giàu phosphocreatinin, đặc biệt ở các sợi cơ. Ure và creatinin được thải ra ngoài qua thận và theo dõi nồng độ hai chất này trong máu có thể đánh giá được chức năng và mức độ tổn thương của cầu thận. Nhưng creatinin là thành phần đậm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm hơn ure, nên nó là chỉ tiêu tin cậy và quan trọng hơn ure máu trong việc theo dõi và đánh giá chức năng thận.

Kết quả nghiên cứu thu được trong bảng 8 và 9 cho thấy nồng độ ure và creatinin ở cả 2 nhóm thỏ được uống bài thuốc GĐU-103 với liều tương đương 15g và 45g dược liệu/kg thể trọng ngày, trong 45 ngày liên so với nhóm đối chứng, sự thay đổi đều không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) trong toàn bộ các thời điểm theo dõi.

Nghiên cứu cấu trúc vi thể thận thỏ ở 2 nhóm được dùng bài thuốc GĐU-103 ở cả hai mức liều khác nhau đều không thấy tổn thương thực thể ở ống thận và cầu thận. Kết quả này cũng phù hợp kết quả xét nghiệm ure và creatinin máu.

Như vậy, từ kết quả xét nghiệm nồng độ ure và creatinin trong máu và mô bệnh học thận, chứng tỏ rằng bài thuốc GĐ-103 với liều dùng là 15g/kg và 45g/kg thể trọng ngày, trong 45 ngày liên chưa thấy có biểu hiện gây độc trên thận của thỏ.

KẾT LUẬN

Khi cho thỏ dùng bài thuốc GĐU-103 với liều 15g/kg thể trọng ngày (nhóm 1) và 45g/kg thể trọng ngày (nhóm 2) trong suốt 45 ngày cho thấy:

- Các chỉ số theo dõi chức năng gan (hoạt độ AST, ALT, nồng độ glucose, protein toàn phần, cholesterol và triglycerit) và chức năng thận (ure, creatinin) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p > 0,05$).

- Không thấy tổn thương về mô bệnh học gan, thận trên thỏ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2009), Dược điển Việt Nam IV, Nhà xuất bản Y học.
2. **Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam** (2011), Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật.
3. **Wallace Hayes** (2001). Principles and Methods of Toxicology, Raven Press, 2001.
4. **World Health Organisation** (2000), General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine, pp. 42-51.
5. **Đỗ Trung Đàm** (2001), Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm. Tạp chí Dược học số 2; số 3.