

EVALUATION OF ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITY OF TIEU TICH GIANG PHI-HV HARD CAPSULE EXTRACT IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Le Huyen Trang¹, Pham Quang Huy², Lu Doan Hoat Muoi³,
Nguyen Thi Ngoc Ha³, Nguyen Thi Nhu Quynh⁴, Nguyen Truong Nam⁴, Do Thi Hue^{5*}

¹Viet Nhat Traditional Medicine Clinic - 102 Trieu Viet Vuong, Hai Chau 2 Ward, Da Nang City, Vietnam

²Trung Vuong University - 102 Tran Phu, Ha Dong Ward, Hanoi City, Vietnam

³Vietnam University of Traditional Medicine - 2 Tran Phu, Ha Dong Ward, Hanoi City, Vietnam

⁴Phenikaa University - Nguyen Trac street, Duong Noi Ward, Hanoi City, Vietnam

⁵Faculty of Medicine, Hanoi University of Business and Technology -
29A, lane 124, Vinh Tuy street, Vinh Tuy Ward, Hanoi City, Vietnam

Received: 14/08/2025

Revised: 14/09/2025; Accepted: 21/12/2025

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the safety of Tieu tich giang phi-HV hard capsules through acute and subchronic oral toxicity studies in experimental animals.

Method: Acute oral toxicity was assessed in Swiss albino mice using the Litchfield-Wilcoxon method. Subchronic oral toxicity was evaluated in Wistar rats administered the test product continuously for 28 days in accordance with the guidelines of the World Health Organization and the Vietnamese Ministry of Health.

Results: In the acute toxicity study, Tieu tich giang phi-HV hard capsules administered at the highest tested dose, equivalent to 20.83 times the proposed human dose (45 capsules/kg, corresponding to 18.45g of extract/kg), caused no mortality or signs of acute toxicity in mice; therefore, the LD₅₀ could not be determined. In the subchronic toxicity study, rats receiving the test product at doses of 442.8 mg/kg/day and 1328.4 mg/kg/day showed no abnormal changes in general condition, hematological parameters, biochemical indices, or gross and histopathological features of the liver and kidneys. No statistically significant differences were observed between the treated groups and the control group ($p > 0.05$).

Conclusion: Tieu tich giang phi-HV hard capsules did not produce acute toxicity and were demonstrated to be safe at the tested doses during the 28-day subchronic oral toxicity assessment in experimental animals.

Keywords: Tieu tich giang phi-HV, hard capsules, acute toxicity, subchronic toxicity, experimental study.

*Corresponding author

Email: dohue.slh@gmail.com Phone: (+84) 945865223 DOI: 10.52163/yhc.v66iCD22.4142

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG CỨNG TIÊU TÍCH GIÁNG PHI-HV TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Lê Huyền Trang¹, Phạm Quang Huy², Lữ Đoàn Hoạt Mười³,
Nguyễn Thị Ngọc Hà³, Nguyễn Thị Như Quỳnh⁴, Nguyễn Trường Nam⁴, Đỗ Thị Huệ^{5*}

¹Phòng khám chuyên khoa Y học cổ truyền Việt Nhật - 102 Triệu Việt Vương, P. Hải Châu 2, Tp. Đà Nẵng, Việt Nam

²Trường Đại học Trưng Vương - 102 Trần Phú, P. Hà Đông, Tp. Hà Nội, Việt Nam

³Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam - 2 Trần Phú, P. Hà Đông, Tp. Hà Nội, Việt Nam

⁴Đại học Phenikaa - Đường Nguyễn Trác, P. Dương Nội, Tp. Hà Nội, Việt Nam

⁵Khoa Y, Trường Đại học Kinh doanh và Công nghệ Hà Nội - 29A, ngõ 124 Vĩnh Tuy, P. Vĩnh Tuy, Tp. Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận: 14/08/2025

Ngày sửa: 14/09/2025; Ngày đăng: 21/12/2025

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định mức độ an toàn của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi-HV thông qua thử nghiệm độc tính cấp và độc tính bán trường diễn trên mô hình động vật.

Phương pháp nghiên cứu: Độc tính cấp đường uống được đánh giá trên chuột nhắt trắng theo phương pháp Litchfield-Wilcoxon. Độc tính bán trường diễn được tiến hành trên chuột cống trắng với thời gian dùng thuốc liên tục 28 ngày, tuân thủ các hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới và Bộ Y tế Việt Nam.

Kết quả: Trong thử nghiệm độc tính cấp, viên nang cứng Tiêu tích giáng phi-HV được sử dụng với liều cao nhất tương đương 20,83 lần liều dự kiến trên người (45 viên/kg, tương ứng 18,45g cao/kg) không gây tử vong và không ghi nhận các biểu hiện nhiễm độc trên chuột nhắt, do đó không xác định được LD₅₀. Ở nghiên cứu độc tính bán trường diễn, chuột được cho uống chế phẩm với liều 442,8 mg/kg/ngày và 1328,4 mg/kg/ngày không xuất hiện thay đổi bất thường về tình trạng chung, các chỉ số huyết học, sinh hóa máu cũng như hình ảnh đại thể và mô bệnh học gan, thận; sự khác biệt giữa nhóm dùng thuốc và nhóm chứng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết luận: Viên nang cứng Tiêu tích giáng phi-HV không gây độc tính cấp và cho thấy tính an toàn khi dùng đường uống trong 28 ngày ở các mức liều khảo sát trên động vật thực nghiệm.

Từ khóa: Tiêu tích giáng phi-HV, viên nang cứng, độc tính cấp, độc tính bán trường diễn, nghiên cứu thực nghiệm.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn lipid máu là một rối loạn chuyển hóa mạn tính phổ biến, đòi hỏi liệu pháp điều trị lâu dài để kiểm soát và giảm thiểu nguy cơ biến chứng tim mạch [1]. Mặc dù các thuốc tân dược hiện đại như nhóm statin, fibrates, thuốc ức chế PCSK9, thuốc ức chế MTP... đã chứng minh hiệu quả [2], nhưng nhu cầu tìm kiếm các giải pháp hỗ trợ an toàn, có khả năng sử dụng kéo dài và ít tác dụng phụ, đặc biệt từ nguồn gốc tự nhiên, vẫn là một ưu tiên hàng đầu

trong nghiên cứu dược phẩm.

Viên nang cứng Tiêu tích giáng phi-HV là một chế phẩm y học cổ truyền được bào chế từ bài thuốc theo kinh nghiệm của Phạm Việt Hoàng, sử dụng các dược liệu đã được nghiên cứu về tác dụng cải thiện chỉ số lipid máu như Hà diệp, Trần bì và Giảo cổ lam [3-5]. Chế phẩm được kỳ vọng sẽ hỗ trợ điều trị bệnh nhân rối loạn lipid máu.

*Tác giả liên hệ

Email: dohue.slh@gmail.com Điện thoại: (+84) 945865223 DOI: 10.52163/yhc.v66iCD22.4142

Theo các hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới và Bộ Y tế Việt Nam, mọi thuốc có nguồn gốc từ dược liệu, đặc biệt là các bài thuốc nghiệm phương mới bào chế, đều phải được đánh giá toàn diện về tính an toàn thông qua các nghiên cứu tiền lâm sàng về độc tính cấp và bán trường diễn trên động vật thực nghiệm trước khi tiến hành thử nghiệm lâm sàng trên người [6]. Đây là bước bắt buộc nhằm xác định liều an toàn, khả năng dung nạp của cơ thể, và sàng lọc các tổn thương tiềm ẩn trên các cơ quan quan trọng như gan, thận khi sử dụng chế phẩm trong thời gian ngắn và dài ngày.

Nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu xác định mức độ an toàn của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi-HV thông qua thử nghiệm độc tính cấp và độc tính bán trường diễn trên mô hình động vật, nhằm cung cấp cơ sở khoa học về tính an toàn của chế phẩm.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu và đối tượng nghiên cứu

- Chất liệu nghiên cứu: viên nang cứng Tiêu tích giáng phi-HV chứa 410 mg cao khô do Công ty TNHH thương mại dược phẩm Hoàng Việt cung cấp, thuốc đạt tiêu chuẩn cơ sở. Dược liệu khô gồm các vị thuốc: Hà diệp (*Folium Nelumbinis nuciferae*) 800 mg, Trần bì (*Pericarpium Citri reticulatae perenne*) 800 mg, Trà xanh (*Camellia sinensis* O.ktze) 700 mg, Mộc hương (*Radix Saussureae lappae*) 600 mg, Giáo cổ lam (*Gynostemma pentaphylla*) 600 mg, Trúc diệp (*Herba lophatheri*) 400 mg, Thị đế (*Calyx kaki*) 200 mg, Chitosan 80 mg.

- Đối tượng nghiên cứu: chuột nhắt trắng chủng Swiss được sử dụng trong đánh giá độc tính cấp, trong khi chuột cống trắng chủng Wistar được lựa chọn cho nghiên cứu độc tính bán trường diễn. Cả hai chủng động vật thí nghiệm đều được cung cấp bởi Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu độc tính cấp: đánh giá độc tính cấp và xác định LD50 của thuốc thử trên chuột nhắt trắng chủng Swiss đường uống bằng phương pháp Litchfield-Wilcoxon [6].

Chuột được chia ngẫu nhiên thành các lô. Sau 12 giờ nhịn ăn, chuột được cho uống mẫu thử với thể tích 0,2 ml/10g thể trọng nhưng với các liều tăng dần. Tìm liều cao nhất không gây chết chuột, liều thấp nhất gây chết 100% số chuột và các liều trung gian. Mẫu thử được đưa thẳng vào dạ dày chuột bằng kim cong đầu tù. Theo dõi tình trạng chung (vận động,

bài tiết...) và số lượng chuột chết ở mỗi nhóm trong 72 giờ. Sau đó tiếp tục theo dõi đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc thử lần đầu. Tiến hành phẫu tích quan sát tình trạng các tạng ngay sau khi có chuột chết (nếu có) để xác định nguyên nhân gây độc.

- Nghiên cứu độc tính bán trường diễn được tiến hành phù hợp với các quy định của Bộ Y tế Việt Nam và hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới [6-7]. Chuột cống trắng chủng Wistar được phân chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm, mỗi nhóm gồm 10 con, được cho uống mẫu thử hoặc dung môi đối chứng liên tục trong thời gian 28 ngày theo phân nhóm.

+ Nhóm chứng: sử dụng nước cất với liều 10 ml/kg/ngày.

+ Nhóm 1: sử dụng mẫu nghiên cứu với liều 442,8 mg/kg/ngày.

+ Nhóm 2: sử dụng mẫu nghiên cứu với liều 1328,4 mg cao/kg/ngày.

Trong suốt quá trình nghiên cứu, chuột được theo dõi và đánh giá tình trạng chung. Các xét nghiệm huyết học và sinh hóa máu được thực hiện tại 3 thời điểm: trước khi dùng thuốc (D0), sau 14 ngày (D14) và sau 28 ngày (D28) sử dụng mẫu thử. Kết thúc thí nghiệm, vào D28, 30% số chuột ở mỗi nhóm được lựa chọn ngẫu nhiên để tiến hành mổ đánh giá hình thái đại thể và lấy mẫu gan, thận làm tiêu bản mô bệnh học nhuộm hematoxylin-eosin (HE).

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Dược lý lâm sàng, Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2023 tới tháng 4/2024.

2.4. Xử lý và phân tích số liệu

Dữ liệu thu thập được nhập và xử lý bằng phần mềm Excel 2019 và SPSS phiên bản 20.0. Các giá trị trung bình giữa các nhóm được so sánh bằng phép kiểm Student's t-test và phân tích phương sai một yếu tố (one-way ANOVA). Kết quả được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$). Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ nghiêm ngặt các quy định về sử dụng động vật thí nghiệm trong các thử nghiệm tiền lâm sàng nhằm đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của thuốc. Việc sử dụng động vật chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu khoa học, và động vật sau thí nghiệm được xử lý theo đúng các quy định hiện hành.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Nghiên cứu độc tính cấp

Tất cả các nhóm chuột được thử nghiệm với nhiều mức liều khác nhau, bao gồm cả nhóm uống liều cao nhất 45 viên/kg (tương đương 18,45 g cao/kg), với 3 lần trong vòng 24 giờ sử dụng dung dịch đậm đặc. Trong suốt 7 ngày theo dõi sau khi dùng mẫu thử, không ghi nhận bất kỳ triệu chứng bất thường nào ở các con vật.

3.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Tình trạng chung và thể trọng của chuột: trong suốt thời gian thí nghiệm, tất cả các nhóm chuột đều có hoạt động nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống bình thường và phân khô. Sự thay đổi cân nặng giữa các nhóm sử dụng mẫu thử và nhóm đối chứng tại tất cả các thời điểm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 1. Ảnh hưởng của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi-HV đến công thức máu

Chỉ số nghiên cứu	Lô	Giá trị ($\bar{X} \pm SD$)		
		D ₀	D ₁₄	D ₂₈
Số lượng hồng cầu (T/L)	Nhóm chứng	8,43 ± 1,46	8,89 ± 0,80	9,29 ± 1,66
	Nhóm 1	9,06 ± 1,19	8,91 ± 1,30	9,94 ± 1,53
	Nhóm 2	8,88 ± 0,86	9,24 ± 1,00	9,60 ± 1,60
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Hàm lượng huyết sắc tố (g/dL)	Nhóm chứng	11,34 ± 1,26	11,41 ± 1,32	12,09 ± 1,90
	Nhóm 1	11,79 ± 1,66	10,81 ± 1,56	12,88 ± 1,63
	Nhóm 2	11,69 ± 0,82	11,70 ± 1,25	12,28 ± 1,39
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Hàm lượng hemotocrit (%)	Nhóm chứng	46,24 ± 4,22	47,87 ± 4,53	49,73 ± 5,19
	Nhóm 1	48,42 ± 7,17	46,14 ± 6,91	52,03 ± 5,39
	Nhóm 2	46,95 ± 3,93	48,08 ± 5,24	50,69 ± 7,78
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Thể tích trung bình hồng cầu (fL)	Nhóm chứng	53,60 ± 3,10	53,70 ± 2,87	51,90 ± 2,51
	Nhóm 1	53,30 ± 1,83	51,90 ± 1,52	53,00 ± 1,49
	Nhóm 2	53,00 ± 2,40	52,50 ± 1,84	52,30 ± 1,57
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Số lượng tiểu cầu (G/L)	Nhóm chứng	534,40 ± 103,60	600,20 ± 101,58	569,30 ± 121,06
	Nhóm 1	588,40 ± 114,61	582,40 ± 134,29	650,10 ± 122,04
	Nhóm 2	598,90 ± 103,97	643,00 ± 131,17	597,90 ± 104,14
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Số lượng bạch cầu (G/L)	Nhóm chứng	7,86 ± 1,68	8,88 ± 1,69	8,04 ± 1,52
	Nhóm 1	7,84 ± 1,37	9,07 ± 1,12	9,05 ± 1,26
	Nhóm 2	7,87 ± 1,33	9,48 ± 2,20	8,91 ± 1,09
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Tỷ lệ bạch cầu lympho (%)	Nhóm chứng	77,20 ± 6,12	76,27 ± 4,37	76,88 ± 4,60
	Nhóm 1	72,99 ± 6,31	73,91 ± 5,97	72,18 ± 8,60
	Nhóm 2	75,37 ± 3,68	72,58 ± 5,72	73,58 ± 4,53
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Chỉ số nghiên cứu	Lô	Giá trị ($\bar{X} \pm SD$)		
		D ₀	D ₁₄	D ₂₈
Tỷ lệ bạch cầu trung tính (%)	Nhóm chứng	10,60 ± 2,99	12,11 ± 3,33	10,86 ± 2,09
	Nhóm 1	13,41 ± 3,21	14,29 ± 3,87	11,59 ± 3,93
	Nhóm 2	12,78 ± 2,30	14,22 ± 3,86	13,05 ± 2,90
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Bảng 1 cho thấy việc sử dụng viên nang cứng Tiêu tích giáng phi-HV không gây ra sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) đối với các chỉ số huyết học chính (số lượng hồng cầu, hàm lượng hematocrit, huyết sắc tố, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng tiểu cầu và công thức bạch cầu) ở chuột tại các thời điểm nghiên cứu (D0, D14, và D28), cũng như khi so sánh sự biến đổi của các chỉ số này trong suốt quá trình thí nghiệm.

Bảng 2. Ảnh hưởng của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi-HV đến chức năng gan của chuột

Chỉ số	Nhóm	D ₀	D ₁₄	D ₂₈
Hoạt độ AST (UI/L)	Nhóm chứng	93,80 ± 8,43	86,40 ± 9,51	95,40 ± 9,85
	Nhóm 1	99,10 ± 14,11	93,70 ± 12,73	89,70 ± 13,57
	Nhóm 2	97,80 ± 10,59	95,80 ± 12,05	94,50 ± 14,39
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Hoạt độ ALT (UI/L)	Nhóm chứng	35,40 ± 5,78	33,50 ± 4,74	39,30 ± 4,22
	Nhóm 1	38,60 ± 6,59	37,10 ± 4,12	38,10 ± 8,02
	Nhóm 2	37,90 ± 4,82	38,40 ± 7,01	39,20 ± 5,35
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Bilirubin toàn phần (mmol/l)	Nhóm chứng	9,54 ± 1,21	9,56 ± 0,87	9,62 ± 0,94
	Nhóm 1	9,30 ± 0,92	9,65 ± 1,09	9,22 ± 0,86
	Nhóm 2	9,51 ± 1,02	9,29 ± 0,28	9,48 ± 0,47
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Albumin (g/dl)	Nhóm chứng	3,14 ± 0,17	2,91 ± 0,25	3,20 ± 0,25
	Nhóm 1	3,31 ± 0,25	2,93 ± 0,43	3,29 ± 0,36
	Nhóm 2	3,28 ± 0,34	2,97 ± 0,46	3,23 ± 0,29
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Cholesterol toàn phần (mmol/l)	Nhóm chứng	1,63 ± 0,13	1,56 ± 0,23	1,55 ± 0,13
	Nhóm 1	1,59 ± 0,09	1,66 ± 0,10	1,56 ± 0,13
	Nhóm 2	1,57 ± 0,14	1,56 ± 0,15	1,61 ± 0,19
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Bảng 2 cho thấy, trong suốt quá trình nghiên cứu, viên nang cứng Tiêu tích giáng phi-HV không gây ra sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) đối với các chỉ số đánh giá chức năng gan (hoạt độ AST, ALT, bilirubin toàn phần, albumin) và cholesterol toàn phần. Cụ thể, tại các thời điểm D14 và D28, không có sự khác biệt giữa hai nhóm dùng thuốc (nhóm 1 và nhóm 2) so với nhóm chứng, cũng như khi so sánh các thời điểm sau (D14, D28) với thời điểm trước khi dùng thuốc (D0).

Bảng 3. Ảnh hưởng của viên nang Tiêu tích giáng phì-HV đến chức năng thận của chuột (nồng độ creatinine)

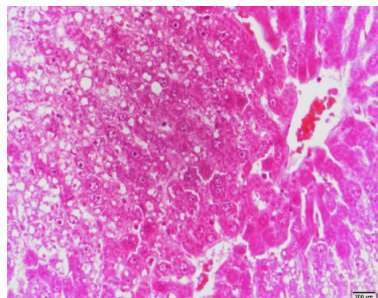
Thời gian	Nồng độ creatinin (mg/l)			p (so với nhóm chứng)
	Nhóm chứng	Nhóm 1	Nhóm 2	
D ₀	80,00 ± 7,67	76,90 ± 7,55	80,40 ± 6,38	> 0,05
D ₁₄	79,60 ± 5,30	78,20 ± 5,09	81,10 ± 8,81	> 0,05
p _{D0-D14}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
D ₂₈	80,10 ± 4,61	79,03 ± 9,48	82,00 ± 6,29	> 0,05
p _{D0-D28}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Dựa trên bảng 3, nồng độ creatinin trong máu chuột, một chỉ số quan trọng đánh giá chức năng thận, không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) ở cả nhóm 1 và nhóm 2 sau 14 và 28 ngày uống viên nang cứng Tiêu tích giáng phì-HV. Sự ổn định này được quan sát thấy khi so sánh với nhóm chứng, cũng như khi so sánh giữa thời điểm ban đầu (D₀) và sau khi dùng thuốc (D₁₄, D₂₈).

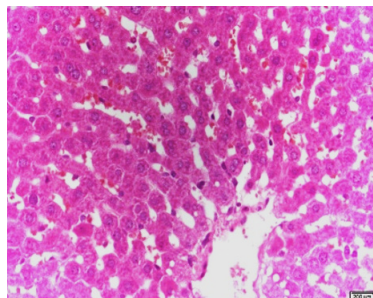
3.3. Hình ảnh đại thể và vi thể gan, thận

- Hình ảnh đại thể: trên tất cả các chuột nghiên cứu (nhóm chứng, nhóm 1 và nhóm 2), 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 hóa của chuột.

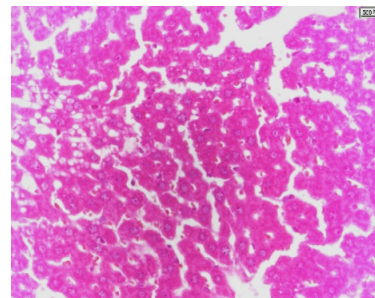
- Hình ảnh vi thể: hình 1 và 2.



Hình thái vi thể gan chuột nhóm chứng (HE × 400)

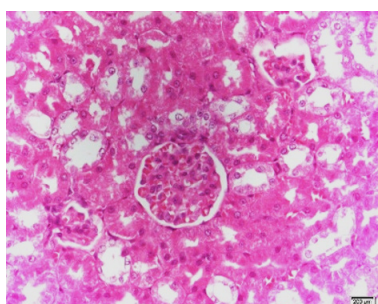


Hình thái vi thể gan chuột nhóm 1 (HE × 400)

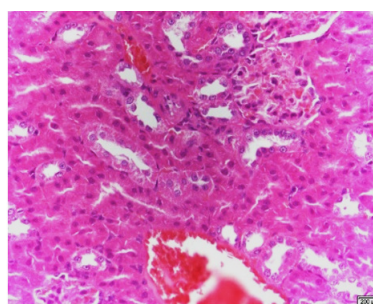


Hình thái vi thể gan chuột nhóm 2 (HE × 400)

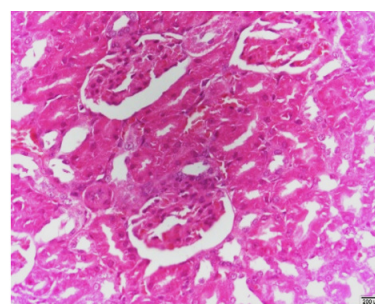
Hình 1. Hình ảnh vi thể gan



Hình thái vi thể thận chuột nhóm chứng (HE × 400)



Hình thái vi thể thận chuột nhóm 1 (HE × 400)



Hình thái vi thể thận chuột nhóm 2 (HE × 400)

Hình 2. Hình ảnh vi thể thận

Hình 1 và hình 2 cho thấy không có sự khác biệt về mức độ tổn thương trên vi thể giữa 2 nhóm điều trị và nhóm chứng sinh học.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này được tiến hành nhằm đánh giá tính an toàn tiền lâm sàng của viên nang cứng Tiêu tích giáng phi-HV thông qua độc tính cấp và độc tính bán trường diễn, tuân thủ nghiêm ngặt các hướng dẫn khoa học hiện hành về phát triển thuốc từ dược liệu.

Nghiên cứu độc tính cấp trên chuột nhắt trắng, sử dụng phương pháp kinh điển Litchfield-Wilcoxon có độ tin cậy cao, cho thấy chế phẩm không gây độc tính cấp. Ở mức liều cao nhất thử nghiệm là 45 viên/kg (18,45g cao/kg), gấp 20,83 lần liều dự kiến trên người, chưa xác định được LD50. Kết quả này khẳng định tính an toàn cao của chế phẩm qua đường uống, tạo cơ sở vững chắc cho các nghiên cứu tiếp theo.

Đánh giá độc tính bán trường diễn (28 ngày) trên chuột cống trắng Wistar được thực hiện nhằm xác định khả năng dung nạp của cơ thể khi phơi nhiễm lặp lại với chế phẩm. Hai mức liều đã được lựa chọn là 442,8 mg cao/kg/ngày (tương đương liều lâm sàng) và 1328,4 mg cao/kg/ngày (cao gấp 3 lần liều lâm sàng).

Việc lựa chọn chủng chuột nhắt trắng Swiss cho nghiên cứu độc tính cấp và chuột cống trắng Wistar cho nghiên cứu độc tính bán trường diễn tuân thủ nghiêm ngặt các tiêu chuẩn quốc tế. Đây là những mô hình động vật thực nghiệm phổ biến và đáng tin cậy nhất trên thế giới hiện nay trong các nghiên cứu tiền lâm sàng. Chúng được ưu tiên vì khả năng tương đồng sinh lý đã được chứng minh và tính nhạy cảm cần thiết để phát hiện các tác động độc hại tiềm ẩn, do đó củng cố đáng kể tính ngoại suy và độ tin cậy của kết quả an toàn.

Đánh giá lâm sàng và huyết học:

- Tình trạng chung và thể trọng: chuột duy trì tình trạng sức khỏe tốt, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) về thể trọng, bác bỏ khả năng gây suy nhược hay độc tính toàn thân.

- Chỉ số huyết học: các chỉ số công thức máu đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa các lô, chứng tỏ chế phẩm không gây ảnh hưởng tiêu cực đến chức năng tạo máu.

Đánh giá chức năng gan và thận:

Các chỉ số sinh hóa quan trọng như AST, ALT (gan) và creatinin (thận) đều duy trì ổn định và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) so với nhóm chứng. Đây là bằng chứng định lượng mạnh mẽ, bác bỏ khả năng chế phẩm gây độc tính lên hai cơ quan thải trừ chính.

Đánh giá mô bệnh học:

Phân tích đại thể và vi thể (nhuộm HE) gan, thận của chuột ở các nhóm dùng thuốc đều không phát hiện

bất kỳ tổn thương bệnh lý nào so với nhóm chứng. Kết quả này bổ sung bằng chứng giải phẫu bệnh học vững chắc cho tính an toàn của chế phẩm.

Toàn bộ dữ liệu từ nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn đã xác nhận viên nang cứng Tiêu tích giáng phi-HV là một chế phẩm có tính an toàn cao ở các mức liều thử nghiệm. Kết quả này tuân thủ các quy định về an toàn dược phẩm và tạo tiền đề khoa học vững chắc để tiếp tục triển khai các nghiên cứu hiệu quả và thử nghiệm lâm sàng trên người bệnh rối loạn lipid máu.

5. KẾT LUẬN

Viên nang cứng Tiêu tích giáng phi-HV không gây độc tính cấp đường uống ở chuột nhắt trắng, chưa xác định được LD50 ở liều gấp 20,83 lần dự kiến trên người, tương đương 45 viên/kg (18,45g cao/kg).

Viên nang cứng Tiêu tích giáng phi-HV an toàn ở mức liều 442,8 mg cao/kg/ngày và 1328,4 mg cao/kg/ngày và thời gian sử dụng trong nghiên cứu đánh giá độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Phạm Vũ Khánh và cộng sự. Lão khoa Y học cổ truyền. Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, 2009, tr. 98-116.
- [2] Pirillo A, Casula M, Olmastroni E et al. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nature Reviews Cardiology*, 2021, 18 (10): 689-700.
- [3] Nammi S, Sreemantula S, Roufogalis B.D. Protective effects of ethanolic extract of *Zingiber officinale* rhizome on the development of metabolic syndrome in high-fat diet-fed rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 104 (5): 366-373.
- [4] Megalli S, Davies N.M, Roufogalis B.D. Anti-hyperlipidemic and hypoglycemic effects of *Gynostemma pentaphyllum* in the Zucker fatty rat. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2006, 9 (3): 281-291.
- [5] Du H, You J et al. Antiobesity and hypolipidemic effects of lotus leaf hot water extract with taurine supplementation in rats fed a high fat diet. *Journal of Biomedical Science*, 2010, 17 (Supp 1): S42.
- [6] World Health Organization. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine, 2000.
- [7] Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo, Bộ Y tế. Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27 tháng 10 năm 2015 về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu".