

# NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH BÁN TRỌNG DIỄN CỦA FUCOIDAN TRÊN THỰC NGHIỆM

Vũ Mạnh Hùng\*

## TÓM TẮT

Fucoidan là polysaccharid sulfat, được chiết xuất từ loài rong nâu (*Laminaria Japonica*) ở biển. Trong công trình nghiên cứu này, đánh giá độc tính bán trường diễn của fucoidan trên thỏ theo đường uống. Kết quả cho thấy: với mức liều 500mg/kg trọng lượng cơ thể thỏ/24h, cho uống liên tục trong 6 tuần, fucoidan không gây độc cho thỏ thí nghiệm. Fucoidan không ảnh hưởng đến tăng trọng lượng cơ thể, các thông số điện tim, số lượng hồng cầu, lượng hemoglobin, số lượng bạch cầu, tiểu cầu, hoạt độ các enzym SGOT, SGPT và lượng creatinin trong máu thỏ thí nghiệm.

\* Từ khoá: Fucoidan; Độc tính bán tr- ờng diễn; Thực nghiệm.

## STUDY ON SUBCHRONIC TOXICITY OF FUCOIDAN IN EXPERIMENT

Vu Manh Hung

### SUMMARY

*Fucoidans, the sulphates polysaccharides extracted from brown algae have been studied for their diverse bioactivities. In this study, the subchronic toxicity of fucoidan extracted from Laminaria Japonica was investigated in rabbits after oral administration. The results showed that no significant toxicological changes were observed with the dose of 500 mg/kg body weight per day during 6 weeks in rabbits. Fucoidan had no effects on changes of animals body weight, the parameters of the ECG, the erythrocyte counts, the hemoglobine, the leucocyte, the reticulocyte counts, the activity of the SGOT, SGPT enzymes and the creatinine.*

\* *Key words: Fucoidan; Subchronic toxicity; Experiment.*

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Fucoidan là hợp chất polysaccharid sulfat tách chiết từ rong biển *Laminaria japonica* A. (Laminariaceae), loài rong biển này đã đ- ợc dùng từ hơn một nghìn năm nay trong y học cổ truyền Trung Hoa. Fucoidan có rất nhiều hoạt tính sinh học quý nh- kháng đông máu, làm tan cục

máu đông, cục nghẽn, chống viêm, chống oxi hóa trong thiếu máu cục bộ - tái t- ới máu trong những bệnh lý có liên quan đến gốc tự do, nó còn có tác dụng kháng virus, đặc biệt đ- ợc dùng để điều trị suy thận mạn [4, 5]. Tại nhiều quốc gia châu Á, loài rong nâu này đ- ợc sử dụng nh- một loại thực phẩm – thuốc từ nhiều năm nay.

---

Học viện Quân y

Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Văn Mùi

Việc nghiên cứu các tác dụng sinh học của fucoidan ở nước ta còn chưa nhiều. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu về tính an toàn của chế phẩm này nhằm khảo sát ảnh hưởng của fucoidan đến các chỉ tiêu trọng lượng cơ thể, điện tim, huyết học, sinh hóa khi dùng uống dài ngày trên động vật thực nghiệm nhằm đưa vào sử dụng fucoidan theo hướng thực phẩm –thuốc.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng, vật liệu nghiên cứu.

- Chế phẩm fucoidan: do Phân Viện khoa học vật liệu tại Nha Trang (Viện Khoa học Công nghệ Việt Nam) cung cấp, đã được xây dựng và kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn thực phẩm chức năng, đạt tiêu chuẩn cơ sở [1]. Chế phẩm có dạng bột, tan trong nước, dùng theo hướng uống.

- Động vật thí nghiệm: thỏ trưởng thành, khỏe mạnh, trọng lượng  $2,0 \pm 0,2$  kg/con, đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, nuôi dưỡng theo quy định trong phòng chuyên dụng d-ợc lý - Học viện Quân y.

### 2. Phương pháp nghiên cứu.

Xác định độc tính bán trưởng diễn theo phương pháp Abraham W.B.; Turner A. và theo quy định của WHO và Bộ Y tế về an toàn, hiệu lực chế phẩm có nguồn gốc từ thiên nhiên [1, 3, 6, 7]. Chia thỏ làm 2 lô, mỗi lô 8 con. Lô chứng: uống dung dịch natri clorid 0,9%. Lô fucoidan: uống fucoidan liều 0,50g/kg trọng lượng cơ thể (TLCT) thỏ. Các chỉ tiêu nghiên cứu được tiến hành tại 3 thời điểm: xuất phát điểm (XFĐ), sau 3 tuần và 6 tuần, gồm: TLCT định lượng bằng cân chính xác Sartorius, xét nghiệm sinh hoá (SGOT, SGPT, creatinin định lượng trên máy xét nghiệm tự động của hãng Boehringer M (Đức), xét nghiệm huyết học định lượng tế bào trong máu trên máy SN195 (Nhật), điện tim bằng máy Cardiofax (Nhật), đọc kết quả theo phương pháp điện tim thường quy.

### 3. Xử lý kết quả.

Theo phương pháp thống kê y - sinh - d-ợc học [2].

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Ảnh hưởng của fucoidan đối với trọng lượng cơ thể thỏ.

Bảng 1: Thay đổi trọng lượng cơ thể (kg) ở các lô nghiên cứu.

LÔ NGHIÊN CỨU THỜI ĐIỂM		LÔ CHỨNG	LÔ FUCOIDAN	P <sub>2-1</sub>
		(1)	(2)	
XPĐ	$\bar{x}$	2,08	2,03	> 0,05
	SD	0,20	0,27	
Tuần I	$\bar{x}$	2,12	2,05	> 0,05
	SD	0,19	0,26	
(10	(2)	(3)	(4)	(5)
Tuần II	$\bar{x}$	2,12	2,08	> 0,05
	SD	0,14	0,19	
Tuần III	$\bar{x}$	2,16	2,16	> 0,05
	SD	0,15	0,22	
Tuần IV	$\bar{x}$	2,25	2,27	> 0,05
	SD	0,10	0,11	
Tuần V	$\bar{x}$	2,43	2,43	> 0,05
	SD	0,08	0,13	
Tuần VI	$\bar{x}$	2,52	2,53	> 0,05
	SD	0,09	0,13	
So sánh VI - I (%)		Tăng 21,15	Tăng 24,63	

$P_{VI-I}$	< 0,05	< 0,05	
------------	--------	--------	--

\* So với lô chứng, tại tất cả các thời điểm nghiên cứu trọng lượng cơ thể của thỏ dùng fucoidan biến đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh riêng từng lô (chứng, fucoidan), trọng lượng cơ thể thỏ ở tuần thứ 6 so với tuần thứ nhất khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

## 2. Ảnh hưởng của fucoidan trên tim mạch của thỏ.

Bảng 2: Thay đổi tần số tim thỏ (chu kỳ/phút) ở các lô nghiên cứu.

LÔ NGHIÊN CỨU THỜI ĐIỂM		LÔ CHỨNG (1)	LÔ FUCOIDAN (2)	$P_{2-1}$
		XPĐ	$\bar{x}$	
	SD	35	35	
Tuần III	$\bar{x}$	278,9	280,2	> 0,05
	SD	37	36,5	
Tuần VI	$\bar{x}$	280	280,5	> 0,05
	SD	32	37	
$P_{VI - XPĐ}$		> 0,05	> 0,05	

Bảng 3: Thay đổi biên độ phức bộ QRS (mV) trên điện tim thỏ.

LÔ NGHIÊN CỨU THỜI ĐIỂM		LÔ CHỨNG (1)	LÔ FUCOIDAN (2)	$P_{2-1}$
		XPĐ	$\bar{x}$	
	SD	0,25	0,29	
Tuần III	$\bar{x}$	3,37	3,29	> 0,05
	SD	0,36	0,32	

Tuần VI	$\bar{x}$	3,40	3,40	> 0,05
	SD	0,27	0,37	
P <sub>VI - XPĐ</sub>		> 0,05	> 0,05	

**Bảng 4:** Tần suất xuất hiện sóng điện tim bệnh lý thỏ ở các lô nghiên cứu.

LÔ NGHIÊN CỨU THỜI ĐIỂM	LÔ CHÚNG (1)	LÔ FUCOIDAN (2)
	XPĐ	Không thấy
Tuần III	Không thấy	Không thấy
Tuần VI	Không thấy	Không thấy

Sau 6 tuần uống fucoidan, tần số tim không thay đổi, không ảnh hưởng đến phức bộ QRS, không thấy xuất hiện các sóng bệnh lý trên điện tim thỏ ở đạo trình D<sub>II</sub> ở cả 2 lô tại tất cả các thời điểm khảo sát.

### 3. Ảnh hưởng của fucoidan đến một số chỉ tiêu huyết học trên thỏ.

**Bảng 5:** Thay đổi số lượng hồng cầu ( $\times 10^{12}/l$ ) máu thỏ ở các lô nghiên cứu.

LÔ NGHIÊN CỨU THỜI ĐIỂM	LÔ CHÚNG (1)	LÔ FUCOIDAN (2)	P <sub>2-1</sub>	
				XPĐ
	SD	0,34	0,21	
Tuần III	$\bar{x}$	5,31	5,28	> 0,05
	SD	0,27	0,20	
Tuần VI	$\bar{x}$	5,25	5,03	> 0,05
	SD	0,34	0,07	
P <sub>VI-1</sub>		> 0,05	> 0,05	

**Bảng 6:** Thay đổi lượng hemoglobin (g/l) máu thỏ ở các lô nghiên cứu.

LÔ NGHIÊN CỨU THỜI ĐIỂM		LÔ CHỨNG (1)	LÔ FUCOIDAN (2)	P <sub>2-1</sub>
XPĐ	$\bar{x}$	118,87	117,87	> 0,05
	SD	8,69	2,36	
Tuần III	$\bar{x}$	116,62	115,62	> 0,05
	SD	6,91	7,65	
Tuần VI	$\bar{x}$	119,00	114,75	> 0,05
	SD	9,80	7,55	
P <sub>VI-1</sub>		> 0,05	> 0,05	

Bảng 7: Thay đổi số lượng bạch cầu

( $\times 10^9/l$ ) máu thỏ ở các lô nghiên cứu.

LÔ NGHIÊN CỨU THỜI ĐIỂM		LÔ CHỨNG (1)	LÔ FUCOIDAN (2)	P <sub>2-1</sub>
XPĐ	$\bar{x}$	8,20	7,79	> 0,05
	SD	1,49	0,87	
Tuần III	$\bar{x}$	8,32	7,89	> 0,05
	SD	1,18	1,10	
Tuần VI	$\bar{x}$	8,45	8,04	> 0,05
	SD	0,43	0,55	
P <sub>VI-1</sub>		> 0,05	> 0,05	

Bảng 8: Thay đổi số lượng tiểu cầu ( $\times 10^9/l$ ) máu thỏ ở các lô nghiên cứu.

LÔ NGHIÊN CỨU THỜI ĐIỂM		LÔ CHỨNG (1)	LÔ FUCOIDAN (2)	P <sub>2-1</sub>
XPĐ	$\bar{x}$	397,00	426,87	> 0,05
	SD	38,93	22,87	
Tuần III	$\bar{x}$	402,25	409,12	> 0,05
	SD	17,20	23,70	
Tuần VI	$\bar{x}$	405,75	405,87	> 0,05
	SD	5,31	14,41	
P <sub>VI-1</sub>		> 0,05	> 0,05	

\*So với lô chứng, tại tất cả các thời điểm nghiên cứu, số lượng tế bào hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, l- ợng hemoglobin máu ngoại vi của thỏ ở lô fucoidan biến đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh riêng từng lô (chứng, fucoidan), số lượng các tế bào máu thỏ ở tuần thứ VI so với XPĐ sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

#### 4. Ảnh h- ợng của fucoidan đối với hoạt độ enzym SGOT, SGPT huyết thanh thỏ.

Bảng 9: Thay đổi hoạt độ enzym SGOT (IU/l) huyết thanh thỏ ở các lô nghiên cứu.

LÔ NGHIÊN CỨU THỜI ĐIỂM		LÔ CHỨNG (1)	LÔ FUCOIDAN (2)	P <sub>2-1</sub>
XPĐ	$\bar{x}$	74,64	85,41	> 0,05
	SD	9,29	18,09	
Tuần III	$\bar{x}$	76,4	88,47	< 0,05
	SD	10,49	9,36	
Tuần VI	$\bar{x}$	76,91	88,56	> 0,05
	SD	10,65	17,98	
P <sub>VI-1</sub>		> 0,05	> 0,05	

Bảng 9: Thay đổi hoạt độ enzym SGPT (IU/l) huyết thanh thỏ ở các lô nghiên cứu.

LÔ NGHIÊN CỨU THỜI ĐIỂM		LÔ CHỨNG (1)	LÔ FUCOIDAN (2)	P <sub>2-1</sub>
XPĐ	$\bar{x}$	89	90,55	> 0,05
	SD	14,65	18,35	
Tuần III	$\bar{x}$	88,47	100,2	< 0,05
	SD	9,36	9,14	

Tuần VI	$\bar{x}$	90,5	103,44	< 0,05
	SD	14,32	5,78	
$P_{VI-I}$		> 0,05	> 0,05	

\* So với lô chứng, tại tất cả các thời điểm nghiên cứu, hoạt độ enzym SGOT, SGPT và hàm l- ợng creatinin của lô fucoidan biến đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh riêng từng lô (chứng, fucoidan), hoạt độ enzym SGOT, SGPT huyết thanh thỏ ở tuần thứ VI so với XPĐ khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 5. Ảnh h- ợng fucoidan đối với hàm l- ợng creatinin huyết thanh thỏ.

Bảng 10: Thay đổi hàm l- ợng creatinin (mcmol /l) huyết thanh thỏ ở các lô nghiên cứu.

LÔ NGHIÊN CỨU		LÔ CHỨNG (1)	LÔ FUCOIDAN (2)	$P_{2-1}$
THỜI ĐIỂM				
XPĐ	$\bar{x}$	100,11	107,6	> 0,05
	SD	6,08	11,55	
Tuần III	$\bar{x}$	95,22	102	> 0,05
	SD	9,47	6,67	
Tuần VI	$\bar{x}$	101,12	103,05	> 0,05
	SD	9,19	8,44	
$P_{VI-I}$		> 0,05	> 0,05	

\*So với lô chứng, tại tất cả các thời điểm nghiên cứu, hàm l- ợng creatinin huyết thanh thỏ của lô thử biến đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh riêng từng lô (chứng, fucoidan), hàm l- ợng creatinin của thỏ ở tuần thứ VI so với XPĐ khác nhau không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Kết quả nghiên cứu này có nhiều điểm phù hợp với công bố của các tác giả Trung Quốc [4, 5]. Đây là cơ sở để nghiên cứu tác dụng sinh học đáng quan tâm của hợp chất fucoidan, nhằm mở rộng phạm vi ứng dụng của hợp chất này như một thực phẩm chức năng.

### KẾT LUẬN

Trên các lô thỏ dùng fucoidan đ- ờng uống, mức liều 0,50g/kg trọng l- ợng cơ thể, sau 6 tuần cho thấy:

Fucoidan không làm ảnh h- ợng đến tốc độ tăng trọng l- ợng cơ thể thỏ, tần số và hoạt động điện tim thỏ, cũng nh- các chỉ số huyết học (số l- ợng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu) hàm l- ợng hemoglobin), hoạt độ enzym, SGOT, SGPT, hàm l- ợng

creatinin máu thử ở các thời điểm tiến hành nghiên cứu.

Nh- vậy dùng fucoidan đ- ờng uống với liều 0,50g/kg trọng l- ợng cơ thể thử có độ an toàn cao.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Quy định về nghiên cứu d- ợc lý các thuốc y học cổ truyền dân tộc. Quyết định 371 /QĐ YT, 1996.
2. Nguyễn Xuân Phách và CS. Toán thống kê và tin học ứng dụng trong sinh - y - d- ợc. Nhà xuất bản Quân đội Nhân dân 1995.
3. Abraham W.B. Techniques of animal and clinical toxicology. Med. pub. Chicago, 1978, pp 55 - 68.
4. NingLi, Quanbin Zhang, Jinming Song. Toxicological evaluation of fucoidan extracted from Laminaria japonica in Wistar rats. Food and chemical toxicology 43, 2005, 421- 426, Elsevier Pub.
5. Quanbin Zhang, Zhien Li, Zuhong Xu, Xizhen Niu, Hong Zhang. Effect fucoidan on chronic renal failure in Rats. Planta Med. 2003; 69; 537 – 541.
6. WHO. Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines. Manila, Philip pine, 1993, pp 35 - 41.