

NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG CỦA CHẾ PHẨM MECOOK ĐỐI VỚI CHỨC NĂNG VÀ HÌNH THÁI GAN VÀ THẬN TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

PHẠM VIỆT DỰ - Viện Y học cổ truyền Quân đội

TÓM TẮT

Chế phẩm Mecook được dùng đánh giá chức năng, hình thái gan và thận trên thỏ thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu cho thấy với liều 0,12g/kg/ngày (tương đương liều dùng cho người) và 1,2g/kg/ngày (gấp 10 lần liều dùng cho người), uống liên tục trong 4 tuần: Không làm thay đổi kết quả các xét nghiệm đánh giá chức năng gan (ALT, AST, bilirubin toàn phần, protein) và chức năng thận (Ure, creatinin) của thỏ; cấu trúc vi thể gan thỏ ở lô uống thuốc thử, tế bào gan bình thường, không có thoái hoá. Tuy vậy, trên cấu trúc vi thể của các thỏ uống thuốc thử, có một số thỏ có tổn thương nhẹ ở thận. Tổn thương này không đặc hiệu, cũng thường gặp ở thỏ lô chứng.

Từ khóa: Chế phẩm Mecook, chức năng gan thận, hình thái

SUMMARY

The product of Mecook was used to evaluate the function and morphology of rabbits' liver and kidney. Research results showed that after 4 weeks of continuous oral using dose of 0.12 g/kg/day (equivalent of clinical dose) and 1.2g/kg/day (10 times of clinical dose), there was no recorded changes on the results of liver function tests (ALT, AST, total bilirubin, protein) and renal function (urea, creatinine). Normal liver cells and no degradation were seen in the liver micro-structure of the treatment group; however, some rabbits had mild kidney damage. This nonspecific lesion was also recorded the control group.

Keywords: Mecook, liver and kidney function, morphology

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chế phẩm Mecook được bào chế từ cây mạch ba góc. Cây mạch ba góc là vị thuốc từ lâu đã được dân gian dùng để chữa các chứng bệnh béo phì, xơ vữa động mạch[3]. Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của Chế phẩm Mecook đối với trạng thái chung và chỉ số huyết học trên động vật thực nghiệm[5]. Để có cơ sở khoa học chắc chắn về độ an toàn của Chế phẩm Mecook, trước khi tiến hành nghiên cứu và đánh giá hiệu quả của thuốc trên lâm sàng. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu để tài nhằm các mục tiêu: 1. Nghiên cứu ảnh hưởng đến chức năng gan và thận của thuốc trên động vật thực nghiệm;

2. Đánh giá biến đổi về mô bệnh học của gan và thận trên động vật thực nghiệm sau dùng thuốc.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Nguyên liệu và đối tượng nghiên cứu.

* **Thuốc nghiên cứu:** Cây mạch ba góc được bào chế theo quy trình thống nhất tại Khoa Dược - Viện Y học Cổ truyền Quân đội theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam III và tiêu chuẩn cơ sở [1]. Sau khi bào chế thuốc được đóng dưới dạng viên nang, 01 viên nang có hàm lượng 0,5 g, trước khi dùng hòa với nước ấm đến dạng lỏng thích hợp cho thí nghiệm.

* Động vật thực nghiệm:

- Thỏ trọng lượng từ 1,8-2,5kg do Trung tâm Chăn nuôi Viện Kiểm nghiệm Bộ Y tế cung cấp.

Động vật thực nghiệm cả hai giống, khoẻ mạnh được nuôi tại phòng thí nghiệm được ăn, bằng thức ăn chuẩn dành cho mỗi loại, uống nước tự do.

- Hóa chất và thiết bị:: Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT, AST, bilirubin toàn phần, protein toàn phần, cholesterol và creatinin của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (áo), định lượng trên máy Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy).

2. Phương pháp nghiên cứu.

Thỏ được chia thành 3 lô, mỗi lô 10 con, mỗi con một riêng một chuồng.

- Lô chứng: uống dung dịch nước muối sinh lý NaCl 0,9% liều 5ml/kg/ngày;

- Lô trị 1: uống thuốc thử chế phẩm Mecook liều 0,12g (tương đương liều dùng trên lâm sàng), pha trong 5 ml nước muối sinh lý/kg/ngày.

- Lô trị 2: uống thuốc thử chế phẩm Mecook liều 1,2g (gấp 10 lần liều dùng trên lâm sàng), pha trong 5 ml nước muối sinh lý/kg/ngày.

Thỏ ở cả 3 lô được uống dung dịch nước muối sinh lý hoặc thuốc nghiên cứu pha trong nước muối sinh lý như trên trong 4 tuần liên, mỗi ngày một lần vào 8 giờ sáng. Thỏ được theo dõi các chỉ số đánh giá chức năng gan: Định lượng hoạt độ các transaminase (AST, ALT), nồng độ Bilirubin toàn phần, protein; đánh giá chức năng gan thận thông qua định lượng Ure, creatinin. Các chỉ số trên được đánh giá ở 2 thời điểm; trước lúc uống thuốc, sau 4 tuần uống thuốc. Cấu trúc đại thể, vi thể của gan và thận được đánh giá sau 4 tuần dung thuốc [2], [6].

3. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê theo phương pháp t-test Student và test trước sau (Avant-Après). Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Về chức năng gan: để đánh giá ảnh hưởng của thuốc tới chức năng gan chúng tôi định lượng hoạt độ AST, ALT, Bilirubin v protein.

Bảng 1: Ảnh hưởng của chế phẩm Mecook đến hoạt độ AST trong máu thỏ

Nhóm (n = 7)	Hoạt độ AST (UI/L)		P (trước - sau)
	Trước thí nghiệm	Sau thí nghiệm	
Lô chứng	76,4 ± 26,5	77,6 ± 38,9	> 0,05
Lô trị 1	53,9 ± 9,1	55,7 ± 12,3	> 0,05
Lô trị 2	58,6 ± 17,2	76,1 ± 19,6	> 0,05
P(chứng - trị)	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 1 cho thấy: Sau 4 tuần uống chế phẩm Mecook hoạt độ AST ở 2 lô trị 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 ($p > 0,05$).

Bảng 2: Ảnh hưởng của chế phẩm Mecook đến hoạt độ ALT trong máu thử

Nhóm (n = 7)	Hoạt độ ALT (UI/L)		P (trước – sau)
	Trước thí nghiệm	Sau thí nghiệm	
Lô chứng	115,9 ± 37,5	125,6 ± 29,8	> 0,05
Lô trị 1	92,7 ± 17,4	102,5 ± 22,3	> 0,05
Lô trị 2	101,1 ± 18,3	110,0 ± 11,4	> 0,05
P(chứng - trị)	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 2 cho thấy: sau 4 tuần uống chế phẩm Mecook hoạt độ ALT ở 2 lô trị 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 ($p > 0,05$).

Bảng 3: Ảnh hưởng của chế phẩm Mecook đến hàm lượng bilirubin toàn phần trong máu thử

Nhóm (n = 7)	Bilirubin toàn phần (mmol/L)		P (trước - sau)
	Trước thí nghiệm	Sau thí nghiệm	
Lô chứng	2,85 ± 0,46	2,70 ± 0,71	> 0,05
Lô trị 1	2,53 ± 0,41	2,58 ± 0,53	> 0,05
Lô trị 2	2,53 ± 0,41	2,58 ± 0,53	> 0,05
P(chứng - trị)	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3 cho thấy: sau 4 tuần uống chế phẩm Mecook hàm lượng bilirubin toàn phần ở 2 lô trị 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 ($p > 0,05$).

Bảng 4: Ảnh hưởng của chế phẩm Mecook đến hàm lượng protein toàn phần trong máu thử

Nhóm (n = 7)	Protein toàn phần (g/l)		P (trước – sau)
	Trước thí nghiệm	Sau thí nghiệm	
Lô chứng	47,3 ± 5,3	46,0 ± 3,5	> 0,05
Lô trị 1	46,8 ± 5,3	46,4 ± 2,8	> 0,05
Lô trị 2	46,8 ± 5,3	46,4 ± 2,8	> 0,05
P(chứng - trị)	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 4 cho thấy: sau 4 tuần uống chế phẩm Mecook hàm lượng protein ở 2 lô trị 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 ($p > 0,05$).

Về chức năng thận: Để theo dõi ảnh hưởng của thuốc tới chức năng lọc của cầu thận chúng tôi định lượng Ure và creatinin trong huyết thanh (bảng 5,6).

Bảng 5: Ảnh hưởng của chế phẩm Mecook đến hàm lượng Ure trong máu thử

Nhóm (n = 7)	Ure (mmol/l)		P (trước — sau)
	Trước thí nghiệm	Sau thí nghiệm	
Lô chứng	2,40 ± 0,70	2,30 ± 0,82	> 0,05
Lô trị 1	3,20 ± 0,80	3,15 ± 0,80	> 0,05
Lô trị 2	3,0 ± 0,70	2,90 ± 0,80	> 0,05
P(chứng - trị)	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 5 cho thấy: sau 4 tuần uống chế phẩm Mecook hàm lượng Ure ở 2 lô trị 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 ($p > 0,05$).

Bảng 6: Ảnh hưởng của chế phẩm Mecook đến hàm lượng creatinin trong máu thử

Nhóm (n = 7)	Creatinin (mg/dL)		P (trước — sau)
	Trước thí nghiệm	Sau thí nghiệm	
Lô chứng	129,6 ± 12,8	110,7 ± 15,7	> 0,05
Lô trị 1	132,7 ± 19,4	103,9 ± 13,9	> 0,05
Lô trị 2	146,1 ± 13,2	120,1 ± 21,8	> 0,05
P(chứng - trị)	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 6 cho thấy: sau 4 tuần uống chế phẩm Mecook hàm lượng Creatinin ở 2 lô trị 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 ($p > 0,05$).

Những thay đổi về mô bệnh học:

*** Về đại thể:**

Kết quả nghiên cứu cho thấy: sau 4 tuần uống thuốc trên tất cả các tổ thực nghiệm (2 lô dùng thuốc và lô chứng), 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 thỏ.

*** Về vi thể:**

Hình thái vi thể gan:

- Hình thái vi thể gan sau 4 tuần dùng thuốc
+ Lô chứng: Không sung huyết các tĩnh mạch trung tâm, khoảng cửa không có xâm nhập viêm. Có thoái hóa loạn dưỡng, thoái hóa hạt mức độ nhẹ.

+ Lô trị 1: Hình thái bình thường ở đa số thỏ. Hình ảnh thoái hóa loạn dưỡng, thoái hóa hạt, sung huyết tĩnh mạch trung tâm và xoang tĩnh mạch ở mức độ nhẹ.

+ Lô trị 2: Gan cấu trúc bình thường. Các xoang tĩnh mạch gan có biểu hiện xung huyết nhẹ. Các tế bào gan gần tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy gan sáng rõ. Không thấy hiện tượng ứ mỡ hoặc sắc tố mật trong bào tương tế bào gan.

Hình thái vi thể thận:

- Hình thái vi thể thận sau 4 tuần dùng thuốc
+ Lô chứng: Cầu thận bình thường, không có tổn thương ở ống lượn gần, ống góp và quai henle.

+ Lô trị 1: Cấu trúc cầu thận, ống lượn gần, ống góp, quai henle bình thường. Biểu mô ống thận trụ cao, bắt màu hồng đậm, nhân đều rõ, trong ống thận không có trụ hình hoặc trụ hạt. Riêng 1 thỏ có thận sung huyết nhẹ cầu thận.

+ Lô trị 2: Đa số các cầu thận sung huyết nhẹ, trong các bụi mao mạch cầu thận có chứa 1 số hồng cầu. Biểu mô ống thận rõ, 1 số ống thận có trụ Hyalin. Không thấy hiện tượng thoái hóa hoặc bong tế bào ống thận, không thấy trụ hình hoặc trụ hạt trong ống thận.

BÀN LUẬN

1. Ảnh hưởng của chế phẩm Mecook đến chức năng gan.

Trong cơ thể, gan là cơ quan đảm nhận nhiều chức năng rất quan trọng. Khi đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến chức năng gan. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc, nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan là rất cần thiết.

Kết quả nghiên cứu ở các bảng từ 1 đến 4 cho thấy: trên 2 lô thỏ, uống chế phẩm Mecook liều 0,12g/kg/ngày (tương đương liều dùng cho người) và 1,2g/kg/ngày (gấp 10 lần so với liều dùng cho người) liên tục trong 4 tuần: Không làm thay đổi kết quả các

xét nghiệm đánh giá chức năng gan (ALT, AST, Bilirubin, Protein) điều đó chứng tỏ chế phẩm Mecook không làm ảnh hưởng tới chức năng gan.

2. Ảnh hưởng của chế phẩm Mecook đến chức năng thận.

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể. Nhu mô thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại 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. đánh giá chức năng thận sau khi dùng thuốc thường định lượng

Urê và creatinin máu. 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 urê.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, urê và creatinin trong máu thỏ sau 4 tuần uống chế phẩm Mecook không có sự thay đổi so với trước khi dùng thuốc và so với lô chứng, chứng tỏ chế phẩm Mecook với liều 0,12g/kg/ngày (tương đương liều dùng cho người) và 1,2g/kg/ngày (gấp 10 lần so với liều dùng cho người), không ảnh hưởng tới chức năng lọc của cầu thận.

3. Ảnh hưởng của chế phẩm Mecook lên cấu trúc đại thể và vi thể của gan và thận.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, cấu trúc vi thể gan thỏ ở lô uống thuốc thử: Tế bào gan bình thường, không có thoái hoá. Có một số cầu thận xung huyết, ống thận ở ống bài xuất có trụ albumin và trụ hạt. Tổn thương này không đặc hiệu, cũng thường gặp ở thỏ lô chứng.

Như vậy, chế phẩm Mecook không gây tổn thương rõ rệt cấu trúc vi thể gan, thận của thỏ. Tuy vậy, trên lâm sàng cần lưu ý theo dõi độc tính muộn của thuốc đối với gan và thận.

KẾT LUẬN

Chế phẩm Mecook với liều 0,12g/kg/ngày (tương đương liều dùng cho người) và 1,2g/kg/ngày (gấp 10 lần so với liều dùng cho người) uống liên tục 4 tuần:

+ Tất cả các chỉ số theo dõi về chức năng gan (hoạt độ ALT, AST, nồng độ Bilirubin, Protein) và chức năng thận (Ure, Creatinin huyết thanh) đều nằm trong giới hạn bình thường, không có sự khác biệt rõ rệt so với lô chứng.

+ Không gây tổn thương về mặt hình thái khi quan sát đại thể các cơ quan và vi thể gan. Tuy vậy, trên cấu trúc vi thể của các thỏ uống thuốc thử, có một số thỏ có tổn thương nhẹ ở thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2002), *Dược điển Việt Nam III*, NXB y học, tr. 318 - 319; 328 - 329; 356; 365 - 366; 368 - 369; 375 - 376; 428 - 429; 432 - 433; 441 - 442; 443 - 444; 481; 501-503.
2. Bộ Y tế (1996), Hướng dẫn kèm theo quyết định số 371/BYT-QĐ ngày 12/3/1996 về xác định độ an toàn cho thuốc cổ truyền Bộ Y tế.
3. Đỗ Tất Lợi (2003), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB khoa học và kỹ thuật, tr. 36- 37; 55 - 59; 65 - 67; 217- 218; 222 - 223; 363 - 365; 372- 374; 384 - 385; 391 - 392; 811 - 813; 848 - 850; 887 - 889.
4. Lý Phi. Phương Tễ Học (quyển thương). NXB Vệ sinh nhân dân, 2003: 868~874 (Tiếng Trung).
5. Phạm Viết Dự, *Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của chế phẩm Mecook đối với trạng thái chung và chỉ số huyết học trên động vật thực nghiệm*, Tạp chí Y học thực hành, (2013) số...(711), Tr.
6. Sarah wolfensohn et al (1998), *Small Laboratory Animal, Hand book of Laboratory Animal Management and welfare* 2nd Edition, pp. 206-216.