

NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG CỦA VIÊN NANG KIỆN TỖ TIÊU TÍCH (KTTT) ĐỐI VỚI CHỨC NĂNG VÀ HÌNH THÁI GAN VÀ THẬN TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

NGÔ DANH LỤC, NGUYỄN MINH HÀ
Viện YHCT Quân đội

TÓM TẮT

Viên nang kiện tỳ tiêu tích được dùng đánh giá chức năng, hình thái gan và thận trên thỏ thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu cho thấy trên cả hai lô thỏ, một lô uống viên nang kiện tỳ tiêu tích 0,32g/kg/ngày (tương đương với liều dùng cho người, tính theo hệ số 4) và một lô uống liều cao gấp 3 lần(0,96g/kg/ngày) 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, Albumin, cholesterol) và chức năng thận (creatinin) của thỏ; cấu trúc vi thể gan thỏ ở 2 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, đặc biệt sau 2 tuần ngừng thuốc. Tổn thương này không đặc hiệu, cũng thường gặp ở thỏ lô chứng.

Từ khóa: Viên nang kiện tỳ tiêu tích, thỏ thực nghiệm.

SUMMARY

Kiện tỳ tiêu tích capsule is used to evaluate rabbits' liver and kidney function and morphology. As it is shown in the result, there have been no significant changes in liver function (ALT, AST, total bilirubin, protein, Albumin, cholesterol) and kidney function (creatinin) of 2 groups. One of the groups takes dose of 0.32 g/kg/day (equivalent to adult dose, 4 folds) and the other takes a dose of 3 times greater. No degeneration has been seen in microscopic liver. Some minor damages have been observed in experimental group, especially after 2 weeks, however, the situation is similar to the control group.

Keywords: rabbits' liver, kidney function, morphology.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viên nang kiện tỳ tiêu tích được bào chế từ các vị thuốc: Đảng sâm, đương quy, phục linh, bạch truật, bạch thực, trần bì, tiểu hồi, hoàng kỳ, trạch tả, hậu phác, chỉ xác, hoài sơn, sinh ngải diệp vắt nước vừa đủ, kết hợp với những kinh nghiệm dân gian về bào chế vị thuốc Thần khúc. Đây là bài thuốc dựa trên cơ sở của bài thuốc Kiện tỳ dưỡng vị (Thương khoa bổ yếu) gia thêm hậu phác, chỉ xác, hoài sơn, sinh ngải diệp, để điều trị tỳ vị hư nhược, ăn ít, đau bụng đi ngoài [4]. Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của viên nang kiện tỳ tiêu tích 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 viên nang kiện tỳ tiêu tích, 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.

* **Nguyên liệu:** các vị thuốc được bào chế theo qui trình thống nhất tại khoa Dược - Viện Y học cổ truyền Quân đội theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam III, kết hợp với những kinh nghiệm dân gian về bào chế vị thuốc Thần khúc [1], [3]. Sau khi bào chế, thuốc được đóng dưới dạng viên nang, 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. Bộ môn Dược lý Trường Đại học Y Hà Nội, bằng thức ăn chuẩn dành cho mỗi loại, uống nước tự do.

- Hóa chất và thiết bị: : Kít 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 (n=10): uống dung dịch NaCl 0,9% liều 3ml/kg/ngày.

Lô trị 1 (n=10): uống thuốc thử viên nang kiện tỳ tiêu tích liều 0,32g/kg/ngày (tương đương với liều dùng cho người, tính theo hệ số 4).

Lô trị 2 (n=10): uống thuốc thử viên nang kiện tỳ tiêu tích liều 0,96g/kg/ngày (gấp 3 lần liều ở lô trị 1).

Thỏ ở cả 3 lô được uống dung dịch NaCl 0,9% hoặc thuốc nghiên cứu trong 4 tuần liền, mỗi ngày một lần vào 8 giờ sáng với thể tích 3ml/kg. 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, Albumin và cholesterol; đánh giá chức năng thận thông qua định lượng creatinin. Các chỉ số trên được đánh giá ở 4 thời điểm: trước lúc uống thuốc, sau 2 tuần, 4 tuần uống thuốc và sau ngừng uống thuốc 2 tuần (hồi phục). Cấu trúc đại thể, vi thể của gan và thận được đánh giá sau 4 tuần dùng thuốc và sau ngừng uống thuốc 2 tuần [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, hàm lượng Bilirubin toàn phần, protein, Albumin, cholesterol.

Bảng 1: Ảnh hưởng của viên nang KTTT đến hoạt độ ALT trong máu thỏ

Thời gian	Hoạt độ ALT (U/L)			p (so với chứng)
	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 1 0,32g/kg/ngày $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 2 0,96g/kg/ngày $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	55,36 ± 8,91	62,32 ± 9,56	61,75 ± 3,81	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	63,38 ± 25,38	67,63 ± 14,88	71,07 ± 18,18	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	60,84 ± 15,72	60,73 ± 10,14	69,06 ± 11,85	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau ngừng uống thuốc 2 tuần	65,15 ± 23,24	72,28 ± 22,69	63,52 ± 12,91	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 1 cho thấy: sau 2 tuần, 4 tuần uống viên nang KTTT và sau 2 tuần ngừng uống thuốc hoạt độ ALT ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều 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 viên nang KTTT đến hoạt độ AST trong máu thỏ

Thời gian	Hoạt độ AST (U/L)			p (so với chứng)
	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 1 0,32g/kg/ngày $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 2 0,96g/kg/ngày $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	60,99 ± 8,22	53,38 ± 5,56	51,12 ± 6,62	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	63,33 ± 13,16	54,84 ± 9,14	56,37 ± 13,63	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	69,80 ± 11,58	50,74 ± 5,87	50,90 ± 8,79	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau ngừng uống thuốc 2 tuần	64,12 ± 12,00	51,18 ± 6,34	54,64 ± 11,16	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 2 cho thấy: sau 2 tuần, 4 tuần uống viên nang KTTT và sau 2 tuần ngừng uống thuốc hoạt độ AST ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều 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 viên nang KTTT đến hàm lượng bilirubin toàn phần trong máu thỏ

Thời gian	Bilirubin toàn phần (mmol/L)			p (so với chứng)
	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 1 0,32g/kg/ngày $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 2 0,96g/kg/ngày $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	12,27 ± 0,26	12,50 ± 0,37	12,31 ± 0,44	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	12,43 ± 0,49	12,29 ± 0,34	12,30 ± 0,40	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	12,37 ± 0,38	12,06 ± 0,48	12,40 ± 0,31	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau ngừng uống thuốc 2 tuần	12,42 ± 0,30	12,66 ± 0,11	12,36 ± 0,28	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 3 cho thấy: sau 2 tuần, 4 tuần uống viên nang KTTT và sau 2 tuần ngừng uống thuốc hàm lượng Bilirubin toàn phần ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều 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 viên nang KTTT đến hàm lượng protein toàn phần trong máu thỏ

Thời gian	Protein toàn phần (g/l)			p (so với chứng)
	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 1 0,32g/kg/ngày $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 2 0,96g/kg/ngày $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	68,12 ± 1,54	69,12 ± 2,05	69,58 ± 2,14	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	68,26 ± 1,81	68,36 ± 1,61	67,71 ± 2,22	> 0,05
P (test trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	69,08 ± 2,18	70,80 ± 3,49	68,06 ± 1,16	> 0,05
P (test trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau ngừng uống thuốc 2 tuần	68,50 ± 1,91	71,11 ± 3,49	69,60 ± 1,16	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 4 cho thấy: sau 2 tuần, 4 tuần uống viên nang KTTT và sau 2 tuần ngừng uống thuốc, hàm lượng protein ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều 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 5: Ảnh hưởng của viên nang KTTT đến hàm lượng Albumin trong máu thỏ

Thời gian	Albumin (g/L)			p (so với chứng)
	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 1 0,32g/kg/ngày $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 2 0,96g/kg/ngày $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	5,74 ± 0,29	5,90 ± 0,21	5,85 ± 0,16	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	5,93 ± 0,11	5,92 ± 0,43	5,87 ± 0,24	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	5,92 ± 0,16	6,09 ± 0,42	5,98 ± 0,41	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau ngừng uống thuốc 2 tuần	6,07 ± 0,34	5,98 ± 0,55	5,82 ± 0,69	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 5 cho thấy: sau 2 tuần, 4 tuần uống viên nang KTTT và sau 2 tuần ngừng uống thuốc, hàm lượng Albumin ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều 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 viên nang KTTT đến hàm lượng cholesterol trong máu thỏ

Thời gian	Cholesterol (mmol/L)			p (so với chứng)
	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 1 0,32g/kg/ngày $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 2 0,96g/kg/ngày $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	2,88 ± 0,51	2,62 ± 0,40	2,92 ± 0,45	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	2,69 ± 0,63	2,60 ± 0,57	2,72 ± 0,50	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	2,71 ± 0,43	2,76 ± 0,56	2,62 ± 0,30	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau ngừng uống thuốc 2 tuần	2,63 ± 0,69	2,54 ± 0,77	2,66 ± 0,51	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 6 cho thấy: sau 2 tuần, 4 tuần uống viên nang KTTT và sau 2 tuần ngừng uống thuốc hàm lượng Cholesterol ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều 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 creatinin trong huyết thanh (bảng 7).

Bảng 7: Ảnh hưởng của viên nang KTTT đến hàm lượng creatinin trong máu thỏ

Thời gian	Creatinin (mg/dL)			p (so với chứng)
	Lô chứng $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 1 0,32g/kg/ngày $\bar{X} \pm SD$	Lô trị 2 0,96g/kg/ngày $\bar{X} \pm SD$	
Trước uống thuốc	1,06 ± 0,05	1,06 ± 0,05	1,05 ± 0,05	> 0,05
Sau 2 tuần uống thuốc	1,06 ± 0,05	1,06 ± 0,05	1,05 ± 0,50	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 4 tuần uống thuốc	1,06 ± 0,05	1,05 ± 0,08	2,62 ± 0,30	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau ngừng uống thuốc 2 tuần	1,03 ± 0,08	1,04 ± 0,05	2,66 ± 0,51	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kết quả ở bảng 7 cho thấy: sau 2 tuần, 4 tuần uống viên nang KTTT và sau 2 tuần ngừng uống thuốc hàm lượng Creatinin ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều 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 và sau 2 tuần ngừng 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: Đa số mẫu bệnh phẩm tế bào gan có cấu trúc bình thường, không có thoái hóa, không hoại tử, các xoang mạch và tĩnh mạch trung tâm không xung huyết, khoảng cửa không viêm. Có 1 thỏ gan có một số ổ hoại tử, quanh ổ hoại tử có xâm nhập viêm nặng, chủ yếu là bạch cầu đơn nhân, tăng sinh liên kết tế bào nội mô xoang mạch, tế bào gan ngoài vùng hoại tử có thoái hóa hạt.

+ Lô trị 1 và lô trị 2: Gan có cấu trúc bình thường, tế bào gan không có thoái hóa hoại tử, tĩnh mạch trung tâm và các xoang mạch không xung huyết, khoảng cửa không viêm.

- Hình thái vi thể gan sau 2 tuần ngừng thuốc
+ Lô chứng: Tế bào gan bình thường, không có thoái hóa, hoại tử, không xung huyết. Tĩnh mạch trung tâm và xoang mạch không xung huyết, khoảng cửa không viêm. Có 1 thỏ có xoang mạch xung huyết nhẹ, khoảng cửa có xâm nhập viêm chủ yếu tế bào lympho.

+ Lô trị 1 và lô trị 2: Gan trong giới hạn bình thường, tế bào gan không thoái hóa hoại tử, tĩnh mạch trung tâm và xoang mạch không xung huyết, khoảng cửa không viêm.

Hình thái vi thể thận:

- Hình thái vi thể thận sau 4 tuần dùng thuốc
+ Lô chứng: Đa số thỏ các cấu thận có kích thước đều, không xung huyết. ống thận không thoái hóa hoặc tổn thương, mô kẽ không viêm. Có 1 thỏ có hình ảnh viêm thận mãn tính, trong lòng ống thận có trụ albumin và trụ hạt.

+ Lô trị 1: Đa số thỏ có cấu thận và ống thận không có tổn thương, mô kẽ không xung huyết, không viêm. Có 1 thỏ có một số cấu thận xung huyết, khoảng Bowman hẹp, ống thận ở ống bài xuất có trụ albumin và trụ hạt.

+ Lô trị 2: Cấu thận, ống thận không xung huyết, không có tổn thương. Mô kẽ không viêm không xung huyết. Có 1 thỏ ở mô kẽ có các ổ viêm mạn.

- Hình thái vi thể thận sau 2 tuần ngừng thuốc

+ Lô chứng: Hầu hết các cấu thận có kích thước đều, không xung huyết. Các ống thận không có thoái hóa long tế bào biểu mô. Mô kẽ bình thường. Một số thỏ mô kẽ có các ổ viêm mạn tính.

+ Lô trị 1: Các thỏ nghiên cứu có cấu thận và ống thận trong giới hạn bình thường. Hầu hết các cấu thận và ống thận không có tổn thương. Mô kẽ có các ổ viêm mạn tính.

+ Lô trị 2: Các mẫu bệnh phẩm các cấu thận và ống thận trong giới hạn bình thường, ống thận không có tổn thương. 2/3 mẫu bệnh phẩm mô kẽ có các ổ viêm mạn tính.

BÀN LUẬN

1. Ảnh hưởng của viên nang KTTT 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 6 cho thấy: trên cả hai lô thỏ, một lô uống viên nang kiện tỳ tiêu tích 0,32g/kg/ngày (tương đương với liều dùng cho người, tính theo hệ số 4) và một lô uống liều cao gấp 3 lần(0,96g/kg/ngày) 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, Albumin, Cholesterol) điều đó chứng tỏ viên nang kiện tỳ tiêu tích không làm ảnh hưởng tới chức năng gan.

2. Ảnh hưởng của viên nang KTTT 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 creatinin máu. Creatinin là thành phần đạm 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

cấu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm hơn urê.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, creatinin trong máu thỏ sau 2 tuần, 4 tuần uống viên nang KTTT và sau 2 tuần ngừng thuốc ở cả 2 liều 0,32g/kg và 0,96g/kg không có sự thay đổi so với trước khi dùng thuốc và so với lô chứng, chứng tỏ viên nang KTTT với các liều trên không ảnh hưởng tới chức năng lọc của cấu thận.

3. Ảnh hưởng của viên nang KTTT 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 2 lô uống thuốc thử: Tế bào gan bình thường, không có thoái hóa. Có một số cấu 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. Cấu trúc vi thể thận sau 2 tuần ngừng thuốc: Một số thỏ có các ổ viêm mạn tính ở mô kẽ.

Như vậy, viên nang kiện tỳ tiêu tích 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

Viên nang kiện tỳ tiêu tích với liều 0,32g/kg/ngày (liều tương đương với liều dùng trên người) và 0,96g/kg/ngày (gấp 3 lần liều dùng trên người) uống liên tục 4 tuần:

+ Tất cả các chỉ số theo dõi về chức năng gan(hoạt độ ALT, AST, nồng độ Bilirubin toàn phần, Protein, Albumin, Cholesterol) và chức năng thận (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, đặc biệt sau 2 tuần ngừng thuốc.

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 Tề Học (quyển thượng). NXB Vệ sinh nhân dân, 2003: 868~874 (Tiếng Trung).

5. Ngô Danh Lục – Nguyễn Minh Hà, *Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của viên nang kiện tỳ tiêu tích đối với trạng thái chung và chỉ số huyết học trên động vật thực nghiệm*, Tạp chí Y học thực hành, (2010) số 4(711), Tr.

6. Sarah wolfensohn et al (1998), *Small Laboratory Animal, Hand book of Laboratory Animal Management and welfare* 2nd Edition, pp. 206-216.