

Đánh giá tính an toàn trong 28 ngày của cao khô Ba Kích

Vương Duy Tiên, Nguyễn Thị Liên*

Khoa Dược lý, Viện Kiểm nghiệm thuốc trung ương, Hà Nội, Việt Nam

(Ngày đến tòa soạn: 01/06/2022; Ngày chấp nhận đăng: 19/07/2022)

Tóm tắt

Cao khô Ba kích được đánh giá độc tính liều lặp lại 28 ngày trên thỏ. Trong thử nghiệm độc tính liều lặp lại, thỏ được uống cao khô Ba kích với liều 0,2 g/kg và 1,0 g/kg trong 28 ngày. Mẫu máu được lấy vào các ngày 0, 14 và 28 để kiểm tra các chỉ số sinh hóa và huyết học. Mẫu gan và thận được lấy vào ngày 28 để làm giải phẫu mô bệnh học. Kết quả thử nghiệm liều lặp lại 28 ngày cho thấy cao khô Ba kích không gây ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến các chỉ số sinh hóa và huyết học, không gây tổn thương đến mô bệnh học của thận. Tuy nhiên cao khô Ba kích ở cả 2 mức liều thử đều gây hiện tượng thoái hóa mỡ và sung huyết ở gan của thỏ thí nghiệm.

Từ khóa: *Cao khô Ba Kích, độc tính liều lặp lại, chỉ số huyết học, chỉ số sinh hóa, mô bệnh học.*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, do những áp lực công việc của cuộc sống hiện đại cũng như những thói quen sinh hoạt không lành mạnh như lười vận động, lạm dụng những chất kích thích như rượu, bia, thuốc lá mà nam giới rất dễ bị mắc bệnh yếu sinh lý. Yếu sinh lý không chỉ ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân mà còn đe dọa đến hôn nhân, hạnh phúc gia đình và các vấn đề xã hội phát sinh khác. Để giải quyết vấn đề trên thì cao khô Ba kích được bào chế nhằm hỗ trợ những bệnh nhân nam có hoạt động sinh dục yếu và thừa tăng khả năng giao hợp, tăng sức dẻo dai [1]. Ngoài ra sản phẩm còn giúp tăng cường sinh lực đối với những người già ăn kém, ngủ ít, cơ thể suy nhược, giúp giảm đau mỏi trên những bệnh nhân đau mỏi xương khớp [1]. Nhằm đảm bảo tính an toàn của sản phẩm trước khi sử dụng trên người, chúng tôi tiến hành đánh giá độc tính liều lặp lại của sản phẩm cao khô Ba kích trên động vật thí nghiệm. Theo y học cổ truyền Ba kích có tác dụng bổ thận, tráng dương, cường gân cốt, không có tính độc, không sử dụng ở người âm hư hỏa vượng, người bị táo kết [1]. Chính vì thế ở góc độ đánh giá độc tính, khi thiết kế nghiên cứu chúng tôi tiến hành đánh giá trên các thông số sinh hóa, huyết học tổng quát và hai mô cơ bản liên quan trực tiếp đến chuyển hóa và thải trừ thuốc là gan và thận.

* Điện thoại: 0968476168 Email: nguyenlien.pharm@gmail.com

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Cao khô ba kích (*Extractum Morinda officinalis*) được chiết xuất từ rễ của cây Ba kích (*Radix Morindae officinalis*) đạt tiêu chuẩn Dược điển V bằng dung môi ethanol 40 % và được phun sấy để thu được cao khô có tỷ lệ dược liệu khô: cao là 3:1 và có độ ẩm là 2 %.

2.2. Động vật thí nghiệm

Thỏ trắng New Zealand (đực và cái) trưởng thành khỏe mạnh, khoảng 12 tuần tuổi, cân nặng 2,0 - 2,5 kg do Viện kiểm nghiệm Thuốc Trung ương cung cấp.

Động vật được nuôi trong phòng kiểm soát nhiệt độ ở $25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, độ ẩm tương đối từ 30 - 70 %, chu kỳ 12 h sáng/tối. Động vật được ăn uống theo nhu cầu với thức ăn công thức phù hợp dành cho thỏ. Tất cả các qui trình thực hiện trên động vật đều được tuân theo hướng dẫn về chăm sóc và sử dụng động vật thí nghiệm của Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương.

2.3. Thiết bị, dụng cụ, hóa chất

Bộ thiết bị dụng cụ và hóa chất gồm: Máy xét nghiệm sinh hóa (Beckman Coulter AU 680, Mỹ); Máy xét nghiệm huyết học (Sysmex XS-1000I, Nhật Bản); Máy li tâm lạnh (Eppendorf 5804 R, Đức); Máy cắt vi thể Microm (HM315, Đức); Kính hiển vi quang học gắn camera kết nối máy tính (Nikon, Nhật Bản); Bộ kit định lượng các chỉ số huyết học và sinh hóa (Stromatolyser và Beckman Coulter); Xy lanh, găng cao su, cốc thủy tinh, chày cối sứ và các hóa chất khác.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Đánh giá độc tính liều lặp lại [2-4]

Nghiên cứu độc tính liều lặp lại được tiến hành trên 3 nhóm thỏ gồm 1 nhóm chứng và 2 nhóm thử, mỗi nhóm 7 con. Hai nhóm thử được cho uống mẫu thử với liều 0,2 g/kg thỏ (tương ứng với mức liều dùng ngoại suy cho người là 0,065 g/kg người/ngày [5]) và liều 1,0 g/kg thỏ (tương ứng với mức liều dùng ngoại suy cho người là 0,323 g/kg người/ngày [5]). Nhóm chứng: uống nước. Cho thỏ uống bằng cách dùng xi lanh bơm thuốc qua ống thông (sonde) được luồn từ miệng vào thẳng dạ dày thỏ. Ngày uống một lần. Thời gian uống liên tục 28 ngày.

Mẫu thử: Chuẩn bị 2 hỗn dịch có nồng độ khác nhau. Hỗn dịch A (nồng độ 0,2 g/mL). Nghiền 24 gam mẫu thử, thêm nước đến vừa đủ 120 mL. Hỗn dịch B (nồng độ 0,04 g/mL): Pha loãng 20 mL hỗn dịch A với nước vừa đủ 100 mL. Nhóm T1 uống hỗn dịch B (liều thấp), nhóm T2 uống hỗn dịch A (liều cao).

Liều uống: 5 mL mẫu thử/kg thỏ.

Theo dõi thỏ hàng ngày về mức độ tiêu thụ thức ăn, khả năng hoạt động, tình trạng phân, lông. Trước thí nghiệm, xác định cân nặng của thỏ, các dấu hiệu toàn thân, lấy máu xét nghiệm đánh giá các chỉ số huyết học (số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin, hematocrit), các chỉ số sinh hóa (AST, ALT, cholesterol, bilirubin, creatinin, urea, protein toàn phần). Theo dõi cân nặng của thỏ hàng tuần. Giữa và sau thử nghiệm tức là sau 14 và 28 ngày uống thuốc, lấy máu thỏ để làm các xét nghiệm nêu trên. Lượng máu lấy ở mỗi thỏ

ở các lần thử nghiệm là 1 mL/thỏ/lần. So sánh kết quả của nhóm thử và nhóm chứng theo phương pháp thống kê. Quan sát đại thể (7/7 thỏ/nhóm) và vi thể một số tổ chức gan và thận (3/7 thỏ/nhóm) sau khi kết thúc thí nghiệm.

2.5. Trình bày và xử lý số liệu

Số liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình cộng trừ độ lệch chuẩn (mean ± SD) và được xử lý thống kê bằng phép phân tích biến 1 chiều (one-way ANOVA) với hậu kiểm (post-hoc) Newman-Keuls test hoặc được xử lý thống kê bằng trắc nghiệm Student (t-test bắt cặp) khi so sánh trước sau sử dụng phần mềm Prism phiên bản 8.0 (Graph Pad Software). Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Kết quả theo dõi cân nặng thỏ

Trong thời gian thử nghiệm, tất cả các thỏ đều hoạt động bình thường, ăn uống tốt, mắt sáng, lông mượt, phân khô. Không có biểu hiện bất thường về thể trạng, ăn uống cũng như vận động. Kết quả theo dõi cân nặng được trình bày ở Bảng 1 và Bảng 2.

Bảng 1. Khối lượng của thỏ thí nghiệm

Nhóm (n = 7)	Kết quả cân nặng (kg)				
	Trước TN (m ₀)	Sau 7 ngày (m ₁)	Sau 14 ngày (m ₂)	Sau 21 ngày (m ₃)	Sau 28 ngày (m ₄)
Chứng (C)	2,10 ± 0,11	2,28 ± 0,09	2,40 ± 0,21	2,54 ± 0,08	2,66 ± 0,08
Thử 1 (T1)	2,03 ± 0,04	2,18 ± 0,07 ^Δ	2,28 ± 0,04 ^Δ	2,44 ± 0,05 ^Δ	2,57 ± 0,08 ^Δ
Thử 2 (T2)	2,06 ± 0,07	2,25 ± 0,05 ^{Δ#}	2,38 ± 0,05 ^{Δ#}	2,56 ± 0,07 ^{Δ#}	2,68 ± 0,06 ^{Δ#}

Ghi chú: ^Δ : $p_{C-T} > 0,05$ và [#] : $p_{T1-T2} > 0,05$

Bảng 2. Tỷ lệ tăng cân của thỏ thí nghiệm

Nhóm (n=7)	Tỷ lệ tăng cân (%)				
	Trước TN (m ₀)	Sau 7 ngày (m ₁)	Sau 14 ngày (m ₂)	Sau 21 ngày (m ₃)	Sau 28 ngày (m ₄)
Chứng (C)		108,8 *	114,7 *	121,2 *	126,9 *
Thử 1 (T1)		107,5*	112,1*	120,1*	126,4*
Thử 2 (T2)		109,5*	115,5*	124,2*	130,3*

Ghi chú: (*): $p_{\text{trước-sau}} < 0,0001$

Kết quả Bảng 1 và Bảng 2 cho thấy thỏ tăng cân ở nhóm chứng và hai nhóm thử, có sự khác biệt khi so sánh với trước thử nghiệm trong mỗi nhóm ($p < 0,05$). Trước thử nghiệm, trong thử nghiệm và sau thử nghiệm cân nặng trung bình của thỏ ở các nhóm thử không có sự khác biệt so với nhóm chứng ($p_{\text{trước}} (T1-C)$ và $p_{\text{trước}} (T2-C) > 0,05$), ($p_{\text{sau}} (T1-C)$ và $p_{\text{sau}} (T2-C) > 0,05$). Qua đó có thể thấy cao Ba kích không gây ảnh hưởng đến quá trình tăng trọng bình thường của thỏ sau khi sử dụng liên tục 28 ngày.

3.2. Kết quả theo dõi các chỉ số huyết học

Kết quả theo dõi các chỉ số huyết học được trình bày ở Bảng 3.

Bảng 3. Các chỉ số huyết học của thỏ

Nhóm (n = 7)	Chỉ số	Hồng cầu ($\times 10^{12}/L$)	Bạch cầu ($\times 10^9/L$)	Tiểu cầu ($\times 10^9/L$)	Hematocrit (%)	Hemoglobin (g/dL)
	Chứng	Trước TN	5,8 ± 0,4	6,1 ± 1,4	400,6 ± 51,8	39,2 ± 1,5
Giữa TN		6,2 ± 0,3	6,6 ± 1,3	429,6 ± 59,9	40,7 ± 2,4	12,8 ± 0,7
Sau TN		5,8 ± 0,5	6,6 ± 0,8	388,6 ± 71,4	39,9 ± 2,2	12,6 ± 0,8
Thứ 1	Trước TN	5,7 ± 0,5 ^Δ	6,9 ± 1,2 ^Δ	446,0 ± 66,9 ^Δ	39,2 ± 3,0 ^Δ	12,6 ± 0,8 ^Δ
	Giữa TN	5,9 ± 0,3 ^Δ	7,8 ± 1,4 ^Δ	470,7 ± 84,1 ^Δ	40,2 ± 2,8 ^Δ	12,5 ± 0,4 ^Δ
	Sau TN	5,5 ± 0,4 ^Δ	8,5 ± 2,5 ^Δ	438,1 ± 78,8 ^Δ	39,1 ± 2,0 ^Δ	12,2 ± 0,5 ^Δ
Thứ 2	Trước TN	5,7 ± 0,6 ^Δ	7,1 ± 1,4 ^Δ	415,6 ± 87,2 ^Δ	38,3 ± 3,7 ^Δ	12,4 ± 1,2 ^Δ
	Giữa TN	6,0 ± 0,2 ^Δ	7,6 ± 1,1 ^Δ	486,1 ± 63,8 ^Δ	41,6 ± 4,1 ^Δ	12,3 ± 0,5 ^Δ
	Sau TN	6,0 ± 0,3 ^Δ	7,6 ± 1,8 ^Δ	344,7 ± 73,4 ^Δ	40,1 ± 1,8 ^Δ	12,4 ± 0,8 ^Δ

Ghi chú: ^Δ p_{C-T} > 0,05

Bảng 4. Các chỉ số sinh hóa (liên quan đến chức năng gan, thận) của thỏ

Nhóm (n = 7)	Chỉ số	AST (U/L)	ALT (U/L)	Bilirubin toàn phần ($\mu\text{mol}/L$)	Protein toàn phần (g/L)	Cholesterol (mmol/L)	Urea (mmol/L)	Creatinin ($\mu\text{mol}/L$)	
	Chứng	Trước TN	52,3 ± 26,8	90,3 ± 37,3	1,4 ± 0,6	57,6 ± 4,7	2,6 ± 1,0	4,7 ± 2,0	76,9 ± 9,3
63,0 ± 24,9			86,3 ± 22,7	1,2 ± 0,3	59,5 ± 5,8	2,1 ± 1,1	3,9 ± 0,9	78,6 ± 11,4	
Sau TN		58,7 ± 15,6	98,3 ± 23,5	1,2 ± 0,6	59,7 ± 2,6	1,9 ± 0,6	5,5 ± 1,1	88,8 ± 14,3	
		58,9 ± 25,5 ^Δ	89,4 ± 26,1 ^Δ	1,2 ± 0,5 ^Δ	59,6 ± 3,6 ^Δ	3,4 ± 1,2 ^Δ	5,8 ± 0,6 ^Δ	77,7 ± 15,0 ^Δ	
Thứ 1		Giữa TN	56,9 ± 17,2 ^Δ	71,8 ± 13,7 ^Δ	1,0 ± 0,4 ^Δ	62,4 ± 3,8 ^Δ	2,9 ± 1,0 ^Δ	4,6 ± 0,9 ^Δ	68,7 ± 11,5 ^Δ
		Sau TN	49,6 ± 19,9 ^Δ	77,8 ± 11,8 ^Δ	1,2 ± 0,3 ^Δ	62,7 ± 4,6 ^Δ	2,6 ± 0,9 ^Δ	4,9 ± 0,4 ^Δ	75,4 ± 10,1 ^Δ
Thứ 2	Trước TN	55,0 ± 28,0 ^Δ	66,7 ± 25,9 ^Δ	1,2 ± 0,6 ^Δ	54,9 ± 5,2 ^Δ	2,2 ± 0,8 ^Δ	4,2 ± 0,5 ^Δ	75,1 ± 6,1 ^Δ	
		69,2 ± 26,4 ^Δ	68,7 ± 17,0 ^Δ	0,9 ± 0,3 ^Δ	59,8 ± 1,9 ^Δ	1,8 ± 0,4 ^Δ	4,3 ± 0,3 ^Δ	80,5 ± 4,5 ^Δ	
	Sau TN	70,5 ± 24,8 ^Δ	79,6 ± 29,2 ^Δ	1,2 ± 0,7 ^Δ	59,7 ± 2,0 ^Δ	1,4 ± 0,3 ^Δ	4,7 ± 0,4 ^Δ	80,3 ± 5,9 ^Δ	

Ghi chú: ^Δ p_{C-T} > 0,05

Kết quả ở Bảng 3 cho thấy chỉ số huyết học trước, giữa và sau thí nghiệm không có sự khác biệt giữa nhóm chứng và 2 nhóm thử (p_{C-T} trước $> 0,05$, p_{C-T} giữa $> 0,05$, p_{C-T} sau $> 0,05$). Kết quả trên cho thấy cao Ba kích không gây ảnh hưởng đến các chỉ số huyết học của thỏ sau khi sử dụng liên tục 28 ngày.

3.3. Kết quả theo dõi các chỉ số sinh hóa (liên quan đến chức năng gan và thận)

Kết quả theo dõi các chỉ số sinh hóa liên quan đến chức năng gan và thận được thể hiện ở Bảng 4. Kết quả cho thấy chỉ số sinh hóa của thỏ trước, giữa và sau thí nghiệm không có sự khác biệt giữa nhóm chứng và 2 nhóm thử (p_{C-T} trước $> 0,05$, p_{C-T} giữa $> 0,05$, p_{C-T} sau $> 0,05$). Kết quả trên cho thấy cao Ba kích không gây ảnh hưởng đến chức năng gan và thận của thỏ sau khi sử dụng liên tục 28 ngày.

3.4. Kết quả theo dõi chỉ số glucose trong huyết tương

Kết quả theo dõi chỉ số glucose trong huyết tương thỏ của các nhóm thử nghiệm được trình bày ở Bảng 5.

Bảng 5. Kết quả theo dõi chỉ số glucose trong huyết tương của thỏ

Chỉ số	Glucose	
Nhóm ($n = 7$)	(mmol/L)	
Chứng	<i>Trước TN</i>	6,9 ± 0,8
	<i>Giữa TN</i>	6,9 ± 0,4
	<i>Sau TN</i>	7,0 ± 0,4
Thử 1	<i>Trước TN</i>	7,3 ± 1,4 ^Δ
	<i>Giữa TN</i>	6,8 ± 1,0 ^Δ
	<i>Sau TN</i>	7,7 ± 1,4 ^Δ
Thử 2	<i>Trước TN</i>	8,4 ± 2,8 ^Δ
	<i>Giữa TN</i>	7,6 ± 0,5*
	<i>Sau TN</i>	8,2 ± 1,3*

Ghi chú: ^Δ : $p_{C-T} > 0,05$ và * : $p_{C-T} < 0,05$

Kết quả xét nghiệm glucose cho thấy, trước thí nghiệm, không có sự khác biệt có ý nghĩa về chỉ số glucose giữa nhóm chứng và 2 nhóm thử ($p_{trướcTN} (T-C) > 0,05$). Sau 14 ngày, 28 ngày thí nghiệm: Không có sự khác biệt có ý nghĩa về các chỉ số glucose giữa nhóm chứng và nhóm thử thấp ($p_{sau 14 ngày} (T-C) > 0,05$; $p_{sau 28 ngày} (T-C) > 0,05$). Có sự khác biệt có ý nghĩa về chỉ số glucose giữa nhóm chứng và nhóm thử cao ($p_{sau 14 ngày} (T-C) < 0,05$; $p_{sau 28 ngày} (T-C) < 0,05$). Dữ liệu trên cho thấy việc dùng cao Ba kích ở liều thấp thì không ảnh hưởng đến chỉ số glucose máu còn dùng liều cao cao Ba kích thì có gây tăng glucose máu so với nhóm chứng.

3.5. Kết quả quan sát đại thể

Kết quả quan sát đại thể các cơ quan nội tạng của tất cả các thỏ thử nghiệm cho thấy: Không có biểu hiện khác thường về hình dạng bên ngoài, màu sắc của các tổ chức tim, gan, thận, phổi, dạ dày, ruột của các thỏ nhóm thử so với nhóm chứng sau thí nghiệm.

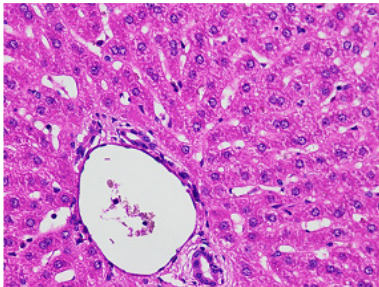
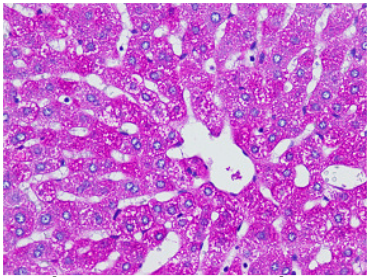
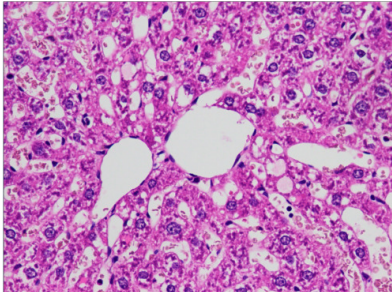
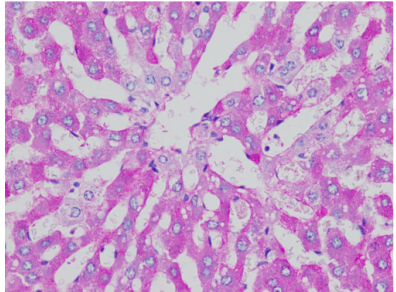
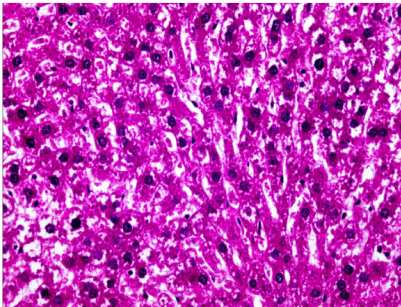
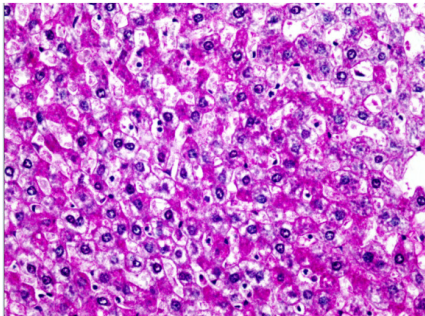
3.6. Kết quả quan sát vi thể

Kết quả đánh giá vi thể mô gan thận được trình bày ở Bảng 6.

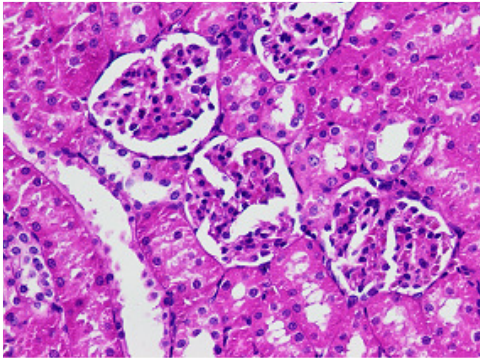
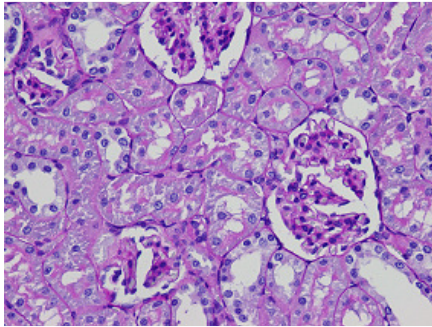
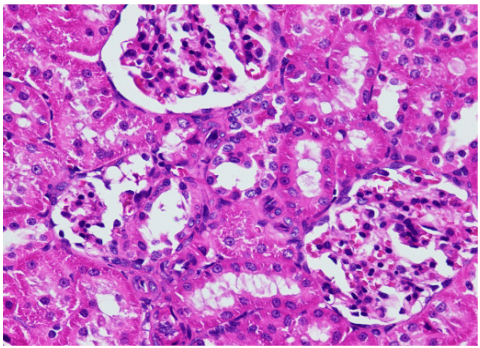
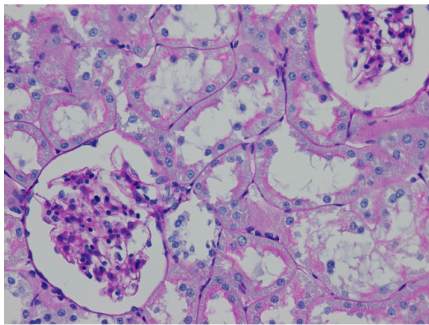
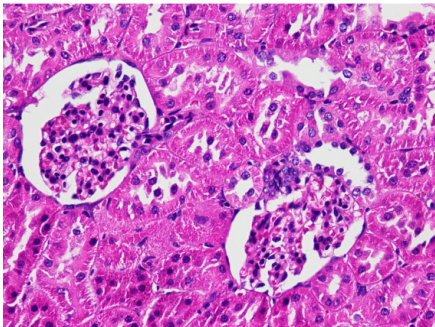
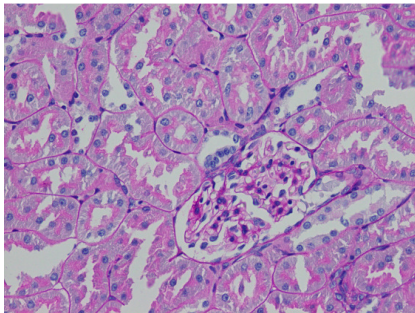
Bảng 6. Kết quả quan sát vi thể gan, thận thử nghiệm

TT	Nhóm	Số động vật	Các biểu hiện bất thường về mô bệnh học	
			Gan	Thận
1	Nhóm chứng	3	Không	Không
2	Nhóm thử 1	3	2/3 con gan thoái hóa, sung huyết và xơ hóa	Không
3	Nhóm thử 2	3	2/3 con mô gan bị sung huyết, thoái hóa và xơ hóa	Không

Bảng 7. Một số hình ảnh minh họa mô gan không bị tổn thương (độ phóng đại 400 lần)

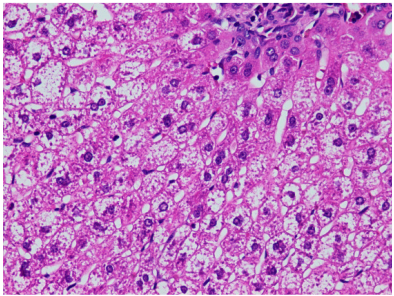
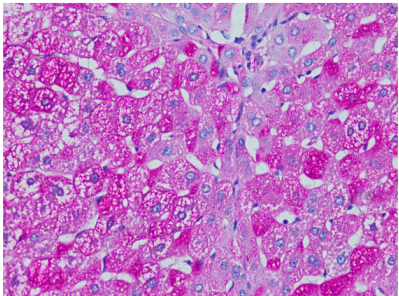
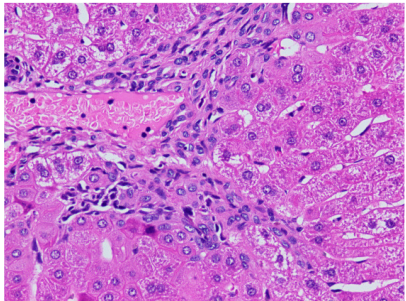
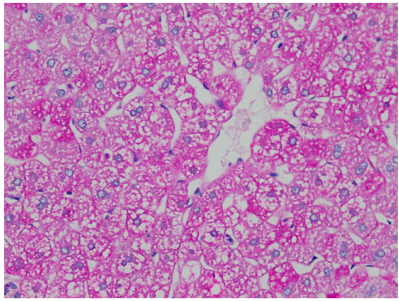
STT	Nhóm	Hình ảnh nhuộm HE	Hình ảnh nhuộm PAS
1	Chứng		
		Mô gan không thấy tổn thương	Các tế bào gan không lắng đọng quá mức hay mất glycogen.
2	Thử 1 (liều thấp)		
		Mô gan không thấy tổn thương	Các tế bào gan không lắng đọng quá mức hay mất glycogen.
3	Thử 2 (liều cao)		
		Mô gan không thấy tổn thương	Các tế bào gan không lắng đọng quá mức hay mất glycogen

Bảng 8. Một số hình ảnh minh họa mô thận không bị tổn thương (độ phóng đại 400 lần)

STT	Nhóm	Hình ảnh nhuộm HE	Hình ảnh nhuộm PAS
1	Chứng	 <p>Các cầu thận và ống thận có hình thái bình thường.</p>	 <p>Vùng ống thận không thoái hóa, không hoại tử và không lắng đọng bất thường glycogen</p>
2	Thứ 1 (liều thấp)	 <p>Các cầu thận và ống thận có hình thái bình thường.</p>	 <p>Vùng ống thận không thoái hóa, không hoại tử và không lắng đọng bất thường glycogen.</p>
3	Thứ 2 (liều cao)	 <p>Các cầu thận và ống thận có hình thái bình thường.</p>	 <p>Vùng ống thận không thoái hóa, không hoại tử và không lắng đọng bất thường glycogen</p>

Kết quả trình bày ở Bảng 6, 7, 8, 9 cho thấy ở cả 2 nhóm thử liều thấp và liều cao tất cả tiêu bản thận bình thường nhưng 2/3 số tiêu bản gan bị thoái hóa hốc, thoái hóa mỡ, xung huyết. Qua đó có thể thấy dùng cao Ba kích liên tục trong 28 ngày không gây ảnh hưởng lên cấu trúc vi thể mô thận nhưng có thể gây ảnh hưởng đến cấu trúc vi thể mô gan.

Bảng 9. Một số hình ảnh minh họa mô gan của nhóm thử bị tổn thương (độ phóng đại 400 lần)

STT	Nhóm	Hình ảnh nhuộm HE	Hình ảnh nhuộm PAS
1	Thử 1 (liều thấp)		
		Các tế bào gan bị thoái hóa hốc, thoái hóa mỡ	Khoảng cửa xơ hóa, sung huyết, tĩnh mạch giãn. Mô kẽ sung huyết
2	Thử 2 (liều cao)		
		Các tế bào gan bị thoái hóa hốc, thoái hóa mỡ	Khoảng cửa xơ hóa, sung huyết, tĩnh mạch giãn. Mô kẽ sung huyết

Nghiên cứu này được thực hiện trên đối tượng là cao khô Ba kích với thành phần là các chất tan trong dung môi ethanol 40% của dược liệu Ba Kích. Tuy nhiên trải qua quá trình phun sấy nên trong cao khô Ba kích đã không còn chứa ethanol. Do đó tính an toàn của cao khô Ba kích có thể sẽ khác so với các sản phẩm có chứa ethanol như cồn thuốc hay rượu Ba kích. Vì vậy cần cẩn trọng khi tham khảo số liệu của nghiên cứu này cho các sản phẩm có chứa ethanol của Ba kích.

4. KẾT LUẬN

Từ các kết quả thực nghiệm có thể thấy cao khô Ba kích tương đối an toàn ở mức liều 0,2 g/kg thể/ngày (tương ứng với mức liều ngoại suy cho người là 0,065 g/kg người/ngày, và tương ứng với mức liều khuyến cáo của dược liệu Ba kích là khoảng 9 g/người/ngày [6]). Tuy nhiên cần thận trọng vì cao khô Ba kích có thể gây ảnh hưởng tới tế bào gan khi sử dụng liên tục trong 28 ngày. Nếu dùng với mức liều cao gấp 5 mức liều trên, ngoài nguy cơ tác động lên gan cao khô Ba kích còn có thể gây tăng đường huyết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Institute of Medicinal Materials, *Medicinal plants and medicinal animals in Vietnam*, Science and Technics Publishing House, 2006, volume I, pp. 101 - 106.

- [2]. Do Trung Dam, *Method to determine acute toxicity of drugs*, Medical Publishing House, Hanoi, 2014.
- [3]. “Guidelines for preclinical testing of Oriental medicine and herbal medicine” (Promulgated together with Decision No. 141/QĐ-K2DT dated October 27, 2015 of the Ministry of Health).
- [4]. “OECD Guidelines for Testing of Chemical”, Repeated Dose 28 - Days Oral Toxicity study in Rodents, OECD 407, 2008.
- [5]. V. Sharma and J. H. McNeill, “To scale or not to scale: The principles of dose extrapolation,” *British Journal of Pharmacology*, vol. 157, pp. 907-921, 2009.
- [6]. Ministry of Health (2017), Vietnam Pharmacopoeia V, Science and Technics Publishing House, vol. 2, pp. 1064-1065.

Safety assessment of using Ba Kich dried extract for 28 days

Vuong Duy Tien, Nguyen Thi Lien

Faculty of Pharmacology, National Institute of Drug Quality Control, Hanoi, Vietnam

Abstract

The “Ba kich” (*Extractum Morinda ofcinalis*) dried extract was evaluated for repeated dose toxicity at 28 days in rabbits. In a repeat dose toxicity test, rabbits were given oral solution of dry extract of Ba kich at the level of 0.2 g/kg and 1.0 g/kg for 28 days. Blood samples were taken on days 0, 14 and 28 to check biochemical and hematological parameters. Liver and kidney samples were obtained on day 28 for histopathology. The results of the 28-day repeated dose toxicity assessment showed that the dried Ba kich extract did not have a statistically significant effect on the biochemical and hematological indices, and did not cause damage to the histopathology of the kidney. However, dried Ba kich extract at both dose levels caused fatty degeneration and congestion in the liver of experimental rabbits.

Keywords: *Extractum Morinda ofcinalis, dried Ba kich extract, repeated dose toxicity, biochemical and hematological parameters, histopathology.*