

STUDY IN ACUTE TOXICITY AND SUB-CHRONIC TOXICITY OF PHC CURCUMINDETOX HARD CAPSULES ON EXPERIMENTAL ANIMALS

Chu Quang Truyen^a
Tran Van Thanh^b
Trinh Thi Kim Dung^c
Hoang Thi Lien^d
Bui Quynh Anh^e

Nguyen Vu Quang Minh^g
Nguyen Trung Kien^h
Nguyen Vu Minh Trangⁱ
Nguyen Song Anh^k

^aInstitute of Chemistry of Natural Products, Vietnam Academy of Science and Technology (VAST)

Email:quangtruyen69@gmail.com

^bFaculty of Pharmacy, Trung Vuong University

Email: Thanhvt63@gmail.com

^{c,d,e,g,h,i,k}Phan Huy Chu High School, Dong Da, Hanoi

Email:hoanglien@phc.edu.vn

Email:Kimdung@phc.edu.vn

Email:quynhakalata@gmail.com

Email:nqminh@gmail.com

Email:kien11062009@gmail.com

Email:trangnvm1010@gmail.com

Email:a4k26nguyensonganh@phc.edu.vn

Received: 20/02/2025; Reviewed: 26/02/2025; Revised: 10/3/2025; Accepted: 20/3/2025; Released: 30/3/2025

DOI: <https://doi.org/.../.../...>

ORCID iD: <https://orcid.org/0009-0007-6820-6573>

The toxicity PHC curcuminde tox hard capsules, a dietary supplement containing powdered curcumin, Silybum marianum, Cynara scolymus, and Zingiber officinale extracts as main ingredients, has been evaluated in acute and sub-chronic toxicity studies. Acute oral toxicity studies in ICR mice did not detect mortality or treatment-related signs at a dose of 5000 mg/kg/24h for 72h (LD50 >5000 mg/kg) (inner powder). Dose selection for sub-chronic toxicity studies is 500 mg/kg. After continuous administration of CI for 28 days at this dose, treated mice presented no significant change in body weight, in daily behaviors and weight of selected organs (liver, spleen, and kidney) as well. The hematological parameters, liver indices (ALT level), renal indices (creatinine level) were not affected. The study showed that materials to produce PHC Curcuminde tox capsules are safe to be taken orally at a dose of 500 mg/kg bdw for 28 days.

Keywords: *Cynara scolymus; Curcumin; Acute toxicity; Sub-chronic toxicity; Hematological parameters.*

1. Mở đầu

Gan là cơ quan lớn nhất của cơ thể, đảm nhận nhiều chức năng quan trọng và phức tạp, trong đó chức năng đặc thù và quan trọng nhất của gan là khử độc và chuyển hoá các chất, cơ quan chính biến đổi các chất độc nội hoặc ngoại sinh thành các chất không độc để đào thải ra ngoài.

Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), Việt Nam có tỷ lệ mắc ung thư gan theo giới tính nam cao thứ 3 thế giới, chỉ đứng sau Mông Cổ và Lào.

Các nguyên nhân gây ra bệnh lý tại gan như vi khuẩn, virus, kí sinh trùng, rượu, thuốc hoặc hoá chất độc khi xâm nhập vào gan có thể gây viêm gan cấp, viêm gan mạn, có thể tiến triển tới xơ gan hoặc ung thư gan.

Hiện nay, viêm gan do virus có thể điều trị bằng thuốc kháng virus như interferon, lamivudin..., tuy nhiên những thuốc này có giá thành cao, nhiều tác dụng không mong muốn và hiện nay đã xuất hiện

dòng virus đột biến kháng thuốc. Viêm gan do thuốc, hóa chất hiện chưa có thuốc điều trị đặc hiệu, những bệnh nhân này chủ yếu được điều trị bằng các thuốc bảo vệ gan và làm tăng phục hồi tổn thương tế bào gan. Một số thuốc bảo vệ gan được nhập vào Việt Nam như silymarin (Legalon), biphenyl dimethyl dicarboxylat (Fortex)... có tác dụng tương đối tốt song giá thành tương đối cao, không phù hợp với điều kiện kinh tế của đa số người bệnh khi phải dùng thuốc dài ngày. Do vậy, việc nghiên cứu phát triển các thuốc nguồn gốc dược liệu để điều trị các bệnh gan ngày càng trở thành xu thế ưu tiên do có nhiều lợi thế so với thuốc hóa dược.

Để có thể tiến hành thử nghiệm thuốc hay một chế phẩm mới trên người, nhất thiết phải có các nghiên cứu khẳng định được tính an toàn và hiệu quả trước đó trên động vật thực nghiệm. Đánh giá độc tính bao gồm nghiên cứu độc tính cấp, độc tính dài hạn, độc tính tại chỗ, độc tính trên sinh sản và phát triển, độc tính sinh miễn dịch...

Nghiên cứu độc tính cấp và nghiên cứu độc tính

bán trường điển có vai trò quan trọng trong nghiên cứu phát triển thuốc dược liệu. Viên nang cứng PHC curcumindetox chứa chiết xuất từ 4 vị dược liệu như curcuminoid từ nghệ vàng (*Curcumin longa*), Kế sữa (*Silybum marianum*), Actiso (*Cynara scolymus*) và gừng (*Zingiber officinale*). Chế phẩm này được dùng để hỗ trợ điều trị giải độc gan dựa trên tác dụng của các vị dược liệu có trong thành phần. Tuy nhiên, trên thế giới cũng như ở Việt Nam cho đến nay, chưa có công trình nghiên cứu đầy đủ nào khẳng định tính an toàn của sự kết hợp các thành phần dược liệu này. Do đó, đề tài “Đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường điển của viên nang cứng PHC curcumindetox trên động vật thực nghiệm” được tiến hành nhằm chứng minh độ an toàn của sản phẩm.

2. Tổng quan nghiên cứu vấn đề

Viêm gan là bệnh lý thường gặp trong các bệnh về gan mật. Dựa vào tiến triển của bệnh, viêm gan được chia làm hai loại: viêm gan cấp và viêm gan mạn.

Viêm gan cấp: Là tổn thương tại gan với sự có mặt của các tế bào viêm trong mô gan dưới 6 tháng. Hoặc dựa vào các tổn thương giải phẫu bệnh lý: có các hoại tử ở trung tâm tiểu thùy.

Viêm gan mạn: Khi đã có những tổn thương với tế bào viêm ở gan trên 6 tháng. Giải phẫu bệnh lý: có những tổn thương hoại tử ở xung quanh tiêu thùy, có thể kèm theo xơ hoá.

Có nhiều nguyên nhân gây ra viêm gan bao gồm: Do virus: Virus viêm gan A, B, C, D, E; vi khuẩn hoặc ký sinh trùng, do nhiễm độc thuốc, hóa chất; gan do rượu; do thiếu oxy; Thất động mạch gan, hội chứng Budd Chiari, suy tuần hoàn gan (do suy tim); Viêm gan do chuyển hóa; ...

Trong các nhóm nguyên nhân trên thì viêm gan do virus, do rượu và viêm gan do ngộ độc thuốc - hóa chất là nhóm nguyên nhân hay gặp nhất.

Cơ chế bệnh sinh

Cơ chế bệnh sinh của viêm gan do rượu: Trong cơ thể, gan là cơ quan chuyển hóa rượu quan trọng nhất. Trên 90% lượng rượu hấp thu vào cơ thể sẽ được chuyển hóa tại gan. Phần còn lại sẽ được thải ra ngoài qua phổi và thận.

Ở những người uống một lượng lớn rượu thì đầu tiên khi nồng độ cồn trong máu cao, hệ thống MEOS sẽ hoạt động. Hệ thống enzym này được tìm thấy ở màng của mạng lưới nội bào tương. Enzym quan trọng nhất của hệ thống này là cytochrom P450 bởi enzym này không chỉ có vai trò trung tâm trong chuyển hóa rượu mà còn tham gia vào việc giáng hóa rất nhiều chất của chính cơ thể cũng như chất lạ từ bên ngoài vào. Cytochrom P450 2E1 (CYP 2E1), một dưới typ của cytochrom P450, có vai trò quan trọng nhất trong chuyển hóa alcohol thành

acetaldehyd. Ứng giáng hóa này sẽ giải phóng ra các gốc oxy tự do hoạt động (ROS) và gây ra stress oxy hóa dẫn đến tổn thương tế bào gan.

Việc thường xuyên sử dụng một lượng lớn alcohol sẽ làm tăng hoạt động của hai enzym khác nữa tham gia vào quá trình chuyển acetaldehyd thành acetate. Đó là các enzym xanthinoxidase và aldehydoxidase. Thông qua hoạt động của hai enzym này, thêm một lượng lớn các gốc tự do gây độc được giải phóng, góp phần tạo nên những tổn thương gan do rượu.

Cơ chế bệnh sinh của viêm gan do thuốc và hóa chất: Mặc dù đã có nhiều nghiên cứu về tổn thương gan do thuốc nhưng cơ chế của hầu hết các loại thuốc vẫn chưa được biết rõ. Một loại thuốc có thể có nhiều cơ chế khác nhau gây tổn thương gan.

Các thuốc bảo vệ gan có tác dụng duy trì sự ổn định của tế bào gan, làm cho tế bào gan bền vững trước sự tấn công của các tác nhân gây bệnh

Nghệ (*Curcuma longa* L.): Có tác dụng kích thích các tế bào gan bài tiết ra mật là do chất paratolyl methyl cacbinol và tác dụng thông mật của hoạt chất curcumin được chiết xuất từ nghệ. Curcuminoid đã được chứng minh có tác dụng bảo vệ và phục hồi tổn thương gan cấp trên thực nghiệm.

Cây Kế sữa (*Silybum marianum*): Có tác dụng bảo vệ tế bào gan và gần như không có độc tính, đã được biết đến như một dược phẩm điều trị viêm gan ở châu Âu từ thế kỷ 16 với tên thường được nhắc đến là silymarin. Silymarin có tác dụng bảo vệ gan thông qua các cơ chế.

Bảo vệ màng tế bào, ổn định màng, ngăn cản sự tấn công của một số chất độc vào gan. Ức chế quá trình peroxi hoá lipid, dọn sạch gốc tự do, giảm sử dụng glutathion của tế bào gan.

Kích thích sự tổng hợp protein, làm nhanh chóng phục hồi hệ enzym trong tế bào, phục hồi màng tế bào bị tổn thương, làm tăng quá trình phân bào, kích thích tái tạo tế bào gan [7].

Cây Actiso: Theo y học cổ truyền, atiso có vị đắng, tính mát, hương thơm dịu, là một cây thuốc quý có tác dụng làm sạch các độc tố trong gan, làm mát gan, giải nhiệt, giảm cholesterol trong máu giúp cải thiện sức khỏe. Bởi vậy, actiso được coi là “thần dược” giúp hỗ trợ điều trị các bệnh viêm gan, suy gan.

3. Thực nghiệm và phương pháp nghiên cứu

3.1. Đối tượng nghiên cứu

Nguyên liệu C1 đạt tiêu chuẩn cơ sở (*Curcumin*, *actiso*, *kế sữa*, *gừng*) dùng bào chế viên nang PHC *curcumindetox* với thành phần gồm:

Bảng 1: Thành phần bột cao nguyên liệu nghiên cứu

STT	Tên dược liệu	% bột cao nguyên liệu
1	Curcuminoid	40
2	Actiso (<i>Cynara scolymus</i>)	35
3	Ké sữa (<i>Silybum marianum</i>)	10
4	Gừng (<i>Zingiber officinale</i>)	5

3.2. Động vật thực nghiệm:

Động vật nghiên cứu là chuột nhắt trắng ICR được cung cấp bởi khu nuôi động vật của Viện Công nghệ sinh học và đều được nuôi dưỡng trong điều kiện chung của phòng thí nghiệm được lý từ 03 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu: nhiệt độ phòng là 220C-250C, độ ẩm 50-60%, thức ăn tổng hợp, nước uống tự do.

3.3. Phương pháp nghiên cứu

3.3.1. Phương pháp nghiên cứu độc tính cấp

Phương pháp thử độc cấp tính liều giới hạn được tiến hành theo Thường qui OECD 420 và “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu” của Bộ Y tế ban hành theo Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27 tháng 10 năm 2015[1], cụ thể là 20 chuột không phân biệt giống, khối lượng trung bình 22-24 gram/chuột, được chia thành 2 lô (n=10) thí nghiệm như sau:

Lô 1: Lô chứng trắng được uống nước cất vô trùng (0,5 mL/chuột)

Lô 2. Uống C1 liều 5000 mg/kg thể trọng

Khi tiến hành thử nghiệm thì 20 chuột này bị bỏ đói hoàn toàn 16 giờ trước khi được uống mẫu nghiên cứu. Sau khi cho uống mẫu 1-2 giờ, chuột được nuôi dưỡng bình thường trở lại (cho ăn, uống tự do) và theo dõi liên tục trong 14 ngày.

3.3.2. Phương pháp nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Nghiên cứu độc tính bán trường được “Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu” [1], theo phương pháp Ramaswamy SR và công sự [2], Talib Hussain[3], Wonder K.M [4] và OECD (Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế) (2008) [5]. Theo dẫn liệu đã được y văn công bố và của các tác giả trên thế giới: chế phẩm được dùng trên người khoảng 4 tuần cho 1 liệu trình (một đợt) điều trị là thích hợp. Do vậy, mốc thời gian được chọn là 4 tuần.

* Chuột được chia thành 2 lô:

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột nhắt theo đư-ờng uống được tiến hành như sau: 24 chuột được làm chia làm 2 lô, mỗi lô 12 chuột (n=12) và được bố trí như sau:

- Lô 1 (Lô đối chứng): uống nước 1 mL/chuột/ngày trong 28 ngày liên tục

- Lô 2: uống mẫu C1 liều 500 mg/kg/ngày

Thời gian cho uống là 4 tuần, hàng ngày theo dõi chuột, đồng thời cân khối lượng chuột thí nghiệm 1tuần/lần để theo dõi quá trình tăng khối lượng và qua đó đánh giá được tính độc khi cho uống bán trường diễn

3.4. Các chỉ tiêu đánh giá

- Tình trạng sức khỏe chung (tình trạng lông, có bị tiêu chảy hay không v.v.) và khối lượng chuột được xác định sau mỗi 7 ngày thí nghiệm.

- Chỉ tiêu huyết học: Số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hàm lượng hemoglobin được định lượng trên máy xét nghiệm huyết học tự động của Nhật bản

- Chỉ tiêu sinh hóa: định lượng hoạt độ enzym ALT, AST, hàm lượng creatinin huyết thanh. Xét nghiệm trên máy đo sinh hóa bán tự động AU680 của hãng Beckman Counter.

* Thời gian xét nghiệm: Độc tính cấp: 72 giờ; Độc tính bán trường diễn: 28 ngày (4 tuần).

* Thời điểm xét nghiệm: lấy máu xét nghiệm một số chỉ số sinh hóa, huyết học sau 4 tuần nghiên cứu. Thời gian thí nghiệm 28 ngày.

* Phương pháp xử lý thống kê:

Các chỉ tiêu nghiên cứu được lượng hóa, phân tích, xử lý và so sánh thống kê. Sử dụng các chương trình Microsoft excel và sử dụng t-test Student và phương pháp phân tích phương sai một nhân tố ngẫu nhiên (one way ANOVA) để kiểm tra sự sai khác có ý nghĩa so với đối chứng âm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

4. Kết quả nghiên cứu:

4.1. Nghiên cứu độc tính cấp

Bảng 2. Độc tính cấp của C1 trên chuột

Lô	C1 (mg/kgb.w)	Số chuột chết/số chuột sống sau 72 giờ	Biểu hiện chức năng trong vòng 24 giờ	Biểu hiện chức năng trong vòng 25 -72 giờ
2	5000	0/10	Chuột di chuyển, ăn uống bình thường, phản xạ ánh sáng, âm thanh tốt	Chuột di chuyển, ăn uống bình thường, phản xạ ánh sáng, âm thanh tốt

Nhận xét:

Ở liều tối đa tương đương liều dự kiến dùng trên lâm sàng không gây các biểu hiện nhiễm độc cấp trên chuột, không gây chết trên chuột sau 72 giờ

và sau 7 ngày uống thuốc cũng không có dấu hiệu bất thường do vậy chưa thể xác định được LD50 của chế phẩm PHC Curcumindetox trên chuột nhắt trắng theo đường uống dù cho chuột uống liều rất cao (5000 mg/kg thể trọng).

Bảng 3. Kết quả theo dõi khối lượng của chuột ở lô thí nghiệm

Lô TNo <i>treatment number</i> (số thí nghiệm)	Khối lượng trung bình của chuột thí nghiệm (g/con)			
	Trước khi uống	Ngày 4	Ngày 7	Ngày 14
Đối chứng sinh lý	23,15 ± 0,32	24,28 ± 0,31	25,45 ± 0,34	29,26 ± 0,42
C1 liều 5000 mg/kg	22,97 ± 0,22	24,05 ± 0,42	25,79 ± 0,25	29,15 ± 0,21
P (so với đối chứng)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Nhận xét:

Kết quả theo dõi khối lượng cơ thể chuột ở nhóm chứng và nhóm uống mẫu được thể hiện trong Bảng 3 cho thấy, khối lượng trung bình của chuột ở nhóm thử liều 5000 mg/kg trước khi đưa vào thử nghiệm không có sự khác biệt so với nhóm chứng (P>0,05).

4.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Ảnh hưởng của viên nang PHC Curcumindetox lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng chuột

Ảnh hưởng của C1 trên sự phát triển khối lượng cơ thể (KLCT) chuột thí nghiệm khi dùng dài ngày

Bảng 4. Ảnh hưởng của C1 đến thể trọng chuột

Lô Tno		Khối lượng trung bình của chuột (g/con)				
		Ngày 0	Ngày 7	Ngày 14	Ngày 21	Ngày 28
Đối chứng	TB	23.39	25.14	32.51	33.94	34.25
	SE	1.26	1.31	1.39	2.25	1.22
C1 liều 500 mg/kg	TB	23.24	26.75	30.45	32.31	31.42
	SE	1.80	3.49	3.39	3.84	3.79

TB: Trung bình; SE: Sai số chuẩn

Nhận xét:

Kết quả nghiên cứu ở Bảng 4 cho thấy, so sánh KLCT của chuột ở lô dùng C1 với lô đối chứng sinh học tại các thời điểm thấy sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Như vậy, C1 không gây ảnh hưởng đến sự tăng trọng lượng của chuột thí nghiệm khi cho uống dài ngày và sự tăng trọng này so với lô đối chứng là không có sự sai khác thống kê (p>0,05). Như vậy, các kết quả này cho thấy, chế phẩm PHC Curcumindetox dưới dạng viên nang

không ảnh hưởng đến sự tăng khối lượng của động vật thí nghiệm dù được cho uống ở liều cao kéo dài liên tục.

Kết quả đánh giá một số chỉ tiêu huyết học và hóa sinh máu của chuột thí nghiệm

Để đánh giá ảnh hưởng của mẫu khi cho uống bán trường diễn thì sau thời gian thí nghiệm chuột ở các lô được lấy máu, thu huyết thanh, xác định một số chỉ tiêu huyết học. Kết quả được trình bày ở bảng sau:

Bảng 5. Ảnh hưởng của C1 đến các chỉ tiêu huyết học và hóa sinh của chuột thí nghiệm

Các chỉ số	Đối chứng		C1 liều 500 mg/kg	
	TB	SE	TB	SE
Bạch cầu (109/L)	7,18	0,34	7,66	1,99
Hồng cầu (1012/L)	8,72	0,01	9,00	0,26
HGB (g/dL)	140,00	4,63	132,00	5,52
HCT (%)	0,47	0,02	0,48	0,02
MCV (fL)	54,82	1,22	52,58	0,32
MCH (pg)	16,00	0,53	14,64	0,25
MCHC (g/L)	293,00	2,90	278,32	4,83
CHCM (g/L)	288,00	0,58	276,66	4,42
CH (pg)	15,76	0,32	14,50*	0,25
RDW (%)	13,96	0,27	14,18	0,33
HDW (g/L)	18,56	0,62	17,28	0,45
Tiểu cầu (109/L)	939,51	78,18	1347,00	9,29
MPV (fL)	6,36	0,03	6,31	0,16

Nhận xét:

Kết quả ở bảng trên cho thấy, uống mẫu C1 liều 500mg/kg trong thời gian 28 ngày thì số lượng bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố (HGB), Hematocrit (HCT), nồng độ Hb trung bình hồng cầu (MCHC), tiểu cầu, thể tích trung bình hồng cầu (MCV), MCH, CH, RDW, HDW MPV đều không có sự sai khác thống kê ($p>0,05$) so với đối chứng sinh lý. Như vậy, động vật sử dụng mẫu nguyên liệu C1 liều 500 mg/kg thể trọng/ngày, bán trường diễn

trong 28 ngày liên tục đã không làm ảnh hưởng đến các chỉ số máu ngoại vi bao gồm hồng cầu, huyết sắc tố, bạch cầu và tiểu cầu.

Kết quả đánh giá các chỉ số sinh hóa AST, ALT và creatinine của chuột

Chức năng gan, thận của chuột được đánh giá cơ bản thông qua hoạt độ enzyme AST, ALT và creatinine trong mẫu huyết tương của chuột (Bảng 6).

Bảng 6. Ảnh hưởng của mẫu đến hoạt độ AST và ALT trong máu chuột

Các chỉ tiêu	Đối chứng		Mẫu C1 liều 500 mg/kg	
	TB	SE	TB	SE
AST (IU/L)	70.80	1.88	109.27*	7.49
ALT (IU/L)	36.8	1.80	43.50	4.26
Creatinin (IU/L)	8.79	0.39	11.03	0.74

$P<0.05$ so với đối chứng

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy, mẫu nguyên liệu C1 liều 500 mg/kg uống liên tục trong 28 ngày có làm tăng chỉ số AST ở mức có ý nghĩa thống kê ($P<0.05$), làm tăng nhẹ chỉ số ALT và

Creatinin so với đối chứng ($P>0,05$).

Trọng lượng mô giải phẫu các cơ quan nội tạng của chuột

Bảng 7. Kết quả trọng lượng mô giải phẫu các cơ quan nội tạng

Lô TNo	Trọng lượng một số cơ quan nội tạng (g/10g thể trọng)		
	Gan	Thận	Lách
Đối chứng	0,39 ± 0,03	0,09 ± 0,01	0,03 ± 0,01
C1 liều 500 mg/kg/ngày	0,40 ± 0,10	0,09 ± 0,01	0,03 ± 0,01

Nhận xét:

Kết quả giải phẫu cho thấy, chuột ở lô đối chứng sinh lý có gan màu nâu đậm, nhu mô gan đều, thận hai bên đối xứng, không có biểu hiện bất thường, lách có màu nâu, không sưng. Chuột ở lô uống mẫu C1 liều 500 mg/kg cũng có hình ảnh gan, thận, lách bình thường, không có bất kì dấu hiệu bất thường nào thông qua quan sát trực quan. Các mẫu mô gan, thận, lách của các chuột đã được thu nhận, xác định khối lượng (Bảng 7). Kết quả này cho thấy, trọng lượng gan, thận, lách/10g trọng lượng cơ thể của lô uống mẫu C1 liều 500 mg/kg/ngày so với lô đối chứng là không có sự sai khác thống kê ($P > 0,05$).

5. Thảo luận

5.1. Về kết quả thử độc tính cấp của C1

Theo hướng dẫn của Bộ Y tế trong “Quy chế đánh giá tính an toàn và hiệu lực của thuốc y học cổ truyền” cũng như theo quy định về sử dụng thuốc có nguồn gốc thảo dược của Tổ chức Y tế thế giới thì thử độc tính cấp là giai đoạn cần thiết nhằm mục tiêu sử dụng thuốc an toàn và hiệu quả [1-3].

Sau 72 giờ cho chuột uống thuốc, quan sát, theo dõi biểu hiện và hoạt động của chuột nhận thấy, không chuột thí nghiệm nào chết ở nhóm nghiên cứu từ liều 5000 mg/kg thể trọng. Như vậy, mẫu C1 không có độc tính cấp điển ở liều thử cao nhất 5000 mg/kg là an toàn theo đường uống và chưa thấy được độc tính cấp của C1 theo đường uống ở chuột nhất trắng. Do vậy, không thể xác định được giá trị LD50 và có thể đến kết luận rằng C1 không gây độc cấp tính.

Sau khi uống mẫu thử 1 ngày, 4 ngày và 14 ngày, khối lượng cơ thể chuột thí nghiệm ở nhóm đối chứng và nhóm thử khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$). Sau khi uống mẫu liều 5000 mg/kg không thấy có chuột chết. Lông của chuột mượt; tiêu thụ thức ăn, nước uống bình thường; phản xạ ánh sáng và âm thanh tốt. Kết quả thu được chứng tỏ mẫu nguyên liệu C1 ở mức liều này không ảnh hưởng đến sự phát triển của chuột thí nghiệm trong khoảng thời gian nghiên cứu. Điều này đã chứng tỏ độ an toàn của chế phẩm C1 chứa các nguyên liệu curcuminoid, chiết xuất ké sưa, artiso và gừng trong thử nghiệm độc tính cấp.

Như vậy, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, liều dự kiến dùng trên người của viên nang cứng PHC Curcumindetox ở mức nhỏ hơn liều uống trên hàng trăm lần vẫn có thể chấp nhận được. Điều này hoàn toàn phù hợp với thực tế vì các thành phần của viên nang PHC Curcumindetox đều là các thực phẩm, gia vị có thể dùng hàng ngày.

5.2. Về kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn được thực

hiện bằng cách cho động vật thí nghiệm uống thuốc thử hàng ngày liên tục trong khoảng thời gian nhất định. Thời gian dùng thuốc thử phụ thuộc vào thời gian dùng trên lâm sàng. Theo hướng dẫn của Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế (OECD) và Tổ chức Y tế thế giới, các chỉ tiêu để đánh giá độc tính bán trường diễn bao gồm tình trạng chung, thay đổi trọng lượng, các chỉ số huyết học, các chỉ số sinh hóa đánh giá chức năng gan, thận và đặc điểm giải phẫu bệnh [2,3].

5.2.1. Về kết quả theo dõi biểu hiện bên ngoài và thể trọng của chuột thí nghiệm

Theo dõi sự biểu hiện chức năng của chuột thí nghiệm, nhận thấy chuột ở lô được uống C1 liều từ 500 mg/kgb.w/ngày, không có hiện tượng xù lông (lông mượt), khả năng di chuyển, khả năng thu nhận thức ăn cũng như phản xạ ánh sáng và âm thanh tốt, phân khô. Mọi biểu hiện chức năng bên ngoài không nhận thấy có sự sai khác so với lô đối chứng uống nước cất. sau 28 ngày thí nghiệm, khối lượng chuột ở lô chứng đã tăng so với trước khi nghiên cứu. Ở các lô được uống C1 với mức liều 500 mg/kg thể trọng đều có sự tăng trọng lượng so với trước khi nghiên cứu và không có sự sai khác thống kê so với lô đối chứng ($P > 0,05$) tại cùng thời điểm. Như vậy, thông qua các yếu tố trực quan bên ngoài, C1 ở liều nghiên cứu không gây ảnh hưởng cho động vật khi uống dài ngày.

Trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn chúng tôi lựa chọn đối tượng nghiên cứu là chuột cống trắng do loài này dễ nuôi hơn, chế độ ăn tương tự và các chỉ số nghiên cứu tương đối ổn định. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng phản ánh tình trạng sức khỏe của động vật. Trong nghiên cứu, chuột ở cả 3 lô đều ăn uống, hoạt động bình thường, mắt sáng, lông mượt, phân khô. Cân nặng của chuột ở cả 3 lô đều tăng so với trước khi nghiên cứu. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 lô trị so với lô chứng ở các thời điểm trước và sau uống thuốc thử ($p > 0,05$). Như vậy, PHC Curcumindetox không ảnh hưởng xấu tới tình trạng chung và mức độ thay đổi thể trọng của chuột khi uống thuốc liên tục trong 4 tuần.

5.2.2. Về một số chỉ tiêu huyết học và hóa sinh máu của chuột thí nghiệm

Để đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến chức năng tạo máu chúng tôi tiến hành xác định số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu trong máu chuột. Ngoài ra, định lượng huyết sắc tố, thể tích trung bình hồng cầu sẽ cho biết chức năng của hồng cầu trong vận chuyển khí máu. Qua nghiên cứu cho thấy, các chỉ số trên của chuột ở cả 2 lô trị đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi dùng thuốc và so với lô chứng sinh học ở cùng thời điểm ($p > 0,05$). Điều đó chứng tỏ PHC curcumindetox

không thể hiện độc tính trên cơ quan tạo máu.

5.2.3. Về các chỉ số sinh hóa AST, ALT và creatinine của chuột

Trong cơ thể, gan có vai trò rất quan trọng, đảm nhiệm nhiều chức năng phức tạp và là cơ quan chuyển hóa chính. Khi đưa thuốc vào cơ thể, thuốc có thể độc cho gan, gây hủy hoại tế bào gan, ảnh hưởng đến chức năng gan. Khi tổn thương hủy hoại tế bào gan, nồng độ ALT sẽ tăng cao. AST chủ yếu nằm trong ty thể, khi tổn thương ở mức độ dưới tế bào thì AST mới được giải phóng ra ngoài. Kết quả nghiên cứu cho thấy, C1 liều 500 mg/kg uống liên tục trong 28 ngày có làm tăng chỉ số AST ở mức có ý nghĩa thống kê ($P < 0.05$), nhưng AST trong gan và creatinine thận của chuột ở cả 2 lô trị đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước nghiên cứu và so với lô chứng tại cùng một thời điểm. Điều này chứng tỏ, **PHC Curcumindetox** ở mức liều cao 500 mg/kg (25g/50 kg) uống liên tục 28 ngày có thể ảnh hưởng đến AST trong gan ($p < 0,05$). Do vậy, cần tiếp tục nghiên cứu ảnh hưởng của sản phẩm lên chức năng gan ở mức liều thấp hơn mặc dù theo các tài liệu nghiên cứu, độc tính chung khi phối hợp các vị dược liệu có trong thành phần của **PHC Curcumindetox** hiện chưa được ghi nhận và cũng chưa tìm thấy các báo cáo về độc tính riêng rẽ của các vị dược liệu này. Xét về mặt thành phần của mẫu nghiên cứu, các dược liệu ban đầu đều là những thực phẩm, gia vị (Nghệ, Kế sữa, Actiso, gừng) nên không có độc tính và các kết quả nghiên cứu đã chứng tỏ độ an toàn cao dù phối hợp với nhau.

5.2.4. Về kết quả giải phẫu gan, lách và thận chuột thí nghiệm

Kết quả nghiên cứu hình thái gan, lách và thận chuột công trắng sau khi cho uống C1 liên tục 28 ngày với liều 500mg/kg/KLCT cho thấy, kích thước, màu sắc, mật độ bình thường, không có sự khác biệt. Trọng lượng gan, thận, lách/10g trọng lượng cơ thể của lô uống mẫu C1 liều 500 mg/kg/ngày so với lô đối chứng là không có sự sai khác thống kê ($P > 0,05$).

Các kết quả nghiên cứu nói trên chứng tỏ chế phẩm C1 hầu như không có độc tính bán trường diễn khi dùng dài ngày.

6. Kết luận

Các kết quả nghiên cứu độc tính cấp diễn với mức liều 5000 mg/kg của mẫu nguyên liệu C1 dùng để sản xuất viên nang cứng **PHC Curcumin Detox** đã cho thấy, mẫu không gây độc cấp tính trên động vật thực nghiệm là chuột nhắt trắng theo đường uống. Bên cạnh đó, C1 cũng cho thấy khá an toàn trong thử nghiệm độc tính bán trường diễn với liều cao là 500 mg/kgb.w, liên tục trong 28 ngày khi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự phát triển trọng lượng chuột, các chỉ số huyết học, các chỉ số sinh hóa (ngoại trừ chỉ số AST) giữa nhóm chứng và nhóm thử ở các thời điểm nghiên cứu. Hình ảnh trực quan và khối lượng của gan, thận, lách chuột uống C1 liều 500 mg/kg khảo sát theo đường uống liên tục trong 28 ngày cũng không thấy có sự sai khác với đối chứng sinh lý. Nghiên cứu đã chứng minh rằng, viên nang cứng **PHC Curcumin Detox PHC Curcumin Detox** chứa các thành phần Curcuminoid, Actiso, kế sữa, gừng có độ an toàn cao trên chuột thí nghiệm. Kết quả nghiên cứu đặt cơ sở ban đầu cho các nghiên cứu tiếp theo để tạo ra thuốc phòng và điều trị một số bệnh về gan.

Tài liệu tham khảo

- Akhila JS, Deepa S, Alwar MC (2007) Acute toxicity studies and determination of median lethal dose. *Curr Sci*, 93: 917-920.
- TrM4re A, Sylvain OuedrM4go, Adama Kabore, Hamidou H Tamboura and I Pierre Guissou (2014) The acute toxicity in mice and the *in vitro* anthelmintic effects on *Haemonchus contortus* of the extracts from three plants (*Cassia ieberiana*, *Guiera senegalensis* and *Sapium grahamii*) used in traditional medicine in Burkina Faso. *Annals of Biological Research*, 5 (2):41-46
- Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu của Bộ y tế ban hành theo quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27 tháng 10 năm 2015.
- Mai, N.T.T.(2006), *Nghiên cứu tác dụng bảo vệ và phục hồi tổn thương gan cấp của Curcuminoid trên thực nghiệm*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại Y Hà Nội.
- Nga, N.T.T.; Tuyên, Đ.T.; Việt, Đ.V.; Dao, N.T.N. (2006), *Tác dụng bảo vệ gan và chống oxy hoá của hoạt chất silymarin được tách chiết từ cây cúc gai Silybum Marianum (L.) Gaertn*, Tạp chí sinh học, 28(3), tr. 88-92.
- OECD (Organization for Economic Cooperation and Development) (2008), *OECD guidelines for testing of chemicals*, Section 4, health effects: Test No. 425: Acute oral toxicity: Up-and-down procedure.
- OECD (Organization for Economic Cooperation and Development) (2001), *OECD guidelines for testing of chemicals*, Section 4, health effects: Test No. 420: Acute oral toxicity - Fixed Dose Procedure.

**ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN
CỦA VIÊN NANG CỨNG PHC CURCUMINDETOX TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM**

Chu Quang Truyền^a **Nguyễn Vũ Quang Minh^g**
Trần Văn Thanh^b **Nguyễn Trung Kiên^h**
Trịnh Thị Kim Dung^c **Nguyễn Vũ Minh Trangⁱ**
Hoàng Thị Liên^d **Nguyễn Song Anh^k**
Bùi Quỳnh Anh^e

^aViện Hóa học các Hợp chất thiên nhiên, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (VAST)

Email:quangtruyen69@gmail.com

^bKhoa Dược, Đại học Trung Vương

Email: ThanhTV63@gmail.com

^{c,d,e,g,h,i,k}Trường Trung học phổ thông Phan Huy Chú, Đống Đa, Hà Nội

Email:hoanglien@phc.edu.vn

Email:Kimdung@phc.edu.vn

Email:quynhakalata@gmail.com

Email:nqminh@gmail.com

Email:kien11062009@gmail.com

Email:trangnvm1010@gmail.com

Email:a4k26nguyensonganh@phc.edu.vn

Ngày nhận bài: 20/02/2025; Ngày phản biện: 26/02/2025; Ngày tác giả sửa: 10/3/2025; Ngày duyệt đăng: 20/3/2025; Ngày phát hành: 30/3/2025

DOI: <https://doi.org/.../.../...>

ORCID iD: <https://orcid.org/0009-0007-6820-6573>

Độc tính của viên nang cứng chứa chế phẩm C1 là thực phẩm bảo vệ sức khỏe chứa bột curcuminoid, chiết xuất kê sữa, atiso và gừng đã được đánh giá qua nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn. Nghiên cứu độc tính cấp với liều uống 5000mg/kg/24 h trong 72 h trên chuột nhắt ICR không thấy chuột chết. Liều uống cho nghiên cứu độc tính bán trường diễn là 500mg/kg. Sau khi chỉ định liên tục C1 trong 28 ngày với liều này không thấy sự thay đổi có ý nghĩa về trọng lượng chuột, hành vi cũng như các cơ quan của chuột (gan, lá lách và thận). Các chỉ số huyết học, gan (mức ALT), thận (mức creatinine) không bị ảnh hưởng. Nghiên cứu chỉ ra rằng, các thành phần của viên nang cứng *PHC Curcumin detox* là tương đối an toàn qua đường uống với liều 500mg/kg thể trọng trong 28 ngày.

Từ khóa: *Cynara scolymus*; Curcumin; Độc tính cấp; Độc tính bán trường diễn; Các thông số huyết học.