

EVALUATION OF ACUTE TOXICITY AND 28-DAY REPEATED DOSE TOXICITY OF TIOGA FORTE SOFT CAPSULES

NONG THI VAN¹, NGUYEN THI LIEN^{1,✉}, TRINH THI DUONG²

¹Pharmacology Laboratory, National Institute of Drug Quality

²VNU University of Medicine and Pharmacy

✉ Corresponding author: nguyenlien.pharm@gmail.com

Received June 24th, 2026

Accepted September 10th, 2026

Abstract: Tioga Forte soft capsules were evaluated for acute and repeated – dose toxicities in mice and rabbits, respectively. The acute toxicity results indicated that LD₅₀ of Tioga Forte soft capsules in mice according to the method of Behrens is greater than 70.7 capsules/kg body weight. In the repeated – dose toxicity study, rabbits were administrated Tioga Forte soft capsules with the doses of 0.560 and 1.680 capsules/kg for 28 days (equivalent to human dose and 3 times human dose). Blood sample were taken on day 0, day 14 and day 28 of experiment for hematological, biochemical exams. Liver and kidney samples were taken on day 29 for histopathological determinations. The repeated dose toxicity results revealed that there were no significant differences in hematological and serum biochemical values between control and treatment groups. Furthermore, no histopathological damages in the liver and kidney of rabbits treated with Tioga Forte soft capsules were observed.

Keywords: acute toxicity, 28- repeated dose toxicity, Tioga Forte soft capsules

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH LIỀU LẶP LẠI 28 NGÀY CỦA VIÊN NANG MỀM TIOGA FORTE

NÔNG THỊ VÂN¹, NGUYỄN THỊ LIÊN^{1,✉}, TRINH THỊ DƯƠNG²

¹Khoa Dược lý, Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương

²Trường Đại Học Y - Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

✉ Tác giả liên hệ: nguyenlien.pharm@gmail.com

Nhận bài ngày 24 tháng 6 năm 2026

Chấp nhận đăng ngày 10 tháng 09 năm 2026

Tóm tắt: Viên nang mềm Tioga Forte đã được đánh giá độc tính cấp tính trên chuột và độc tính liều lặp lại trên thỏ. Kết quả độc tính cấp tính cho thấy LD₅₀ của viên nang mềm Tioga Forte ở chuột theo phương pháp của Behrens lớn hơn 70,7 viên/kg thể trọng. Trong nghiên cứu độc tính liều lặp lại, thỏ được uống viên nang mềm Tioga Forte với liều 0,560 và 1,680 viên/kg trong 28 ngày (tương đương liều dùng cho người và liều gấp 3 lần liều dùng cho người). Mẫu máu được lấy vào ngày 0, ngày 14 và ngày 28 của thử nghiệm để xét nghiệm huyết học và sinh hóa. Mẫu gan và thận được lấy vào ngày 29 để đánh giá mô bệnh học. Kết quả về độc tính liều lặp lại cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về các chỉ số sinh hóa và huyết học giữa nhóm các nhóm thử và nhóm chứng. Hơn nữa, không quan sát thấy tổn thương mô bệnh học ở gan và thận của thỏ uống viên nang mềm Tioga Forte.

Từ khóa: độc tính cấp tính, độc tính liều lặp lại 28 ngày, viên nang mềm Tioga Forte

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây, tỷ lệ người mắc các bệnh lý liên quan tới gan như viêm gan, gan nhiễm mỡ, rối loạn chức năng gan, tăng men gan, đặc biệt là ung thư gan có xu hướng gia tăng rõ rệt. Ở Việt Nam ung thư gan đã chiếm hàng nhiều nhất trong các loại ung thư với số ca mắc mới và tử vong hàng năm đều trên dưới 24 nghìn trường hợp [1]. Nguyên nhân chủ yếu xuất phát từ lối sống hiện đại với chế độ ăn nhiều chất béo, sử dụng nhiều rượu bia, tiếp xúc với hóa chất và áp lực tâm lý kéo dài. Bên cạnh đó, thói quen sinh hoạt không điều độ, môi trường ô nhiễm và việc tự ý sử dụng thuốc trong thời gian dài cũng góp phần làm suy giảm chức năng gan. Trong bối cảnh đó, các chế phẩm có nguồn gốc từ dược liệu có tác dụng thanh nhiệt, giải độc, hỗ trợ chức năng gan ngày càng được người dân tin tưởng và lựa chọn vì được cho là lành tính, ít tác dụng phụ. Hiện nay phần lớn các bài thuốc và chế phẩm vẫn dựa chủ yếu trên kinh nghiệm dân gian và thực tiễn sử dụng, thiếu các bằng chứng khoa học về hiệu quả và mức độ an toàn. Việc sử dụng dài hạn các sản phẩm không qua kiểm chứng có thể tiềm ẩn nguy cơ gây độc cho cơ thể, đặc biệt là độc tính trên gan, thận. Trong xu thế hội nhập và chuẩn hóa y học cổ truyền theo các tiêu chuẩn quốc tế, yêu cầu đánh giá đầy đủ về chất lượng, tính an toàn của các chế phẩm có nguồn gốc từ dược liệu là hết sức cấp thiết.

Viên nang mềm Tioga Forte là một chế phẩm với thành phần là các dược liệu có tác dụng thanh nhiệt, giải độc, tiêu viêm, nhuận gan, lợi mật được lưu hành rộng rãi trên thị trường. Liều dùng tối đa của thuốc cho người lớn là 9 viên/ngày. Thời gian sử dụng của thuốc từ 2 – 3 tháng hoặc lâu hơn tùy thuộc vào tình trạng bệnh. Trong thời gian lưu hành, chưa có ghi nhận báo cáo về phản ứng bất lợi nghiêm trọng liên quan tới sản phẩm. Tuy nhiên hiện tại vẫn chưa có dữ liệu nghiên cứu về tính an toàn của sản phẩm viên nang mềm Tioga Forte. Vì vậy nghiên cứu được thực hiện nhằm cung cấp dữ liệu về tính an toàn của sản phẩm.

2. NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Viên nang mềm Tioga Forte do công ty cổ phần dược phẩm Trường Thọ sản xuất đạt tiêu chuẩn cơ sở. Thành phần 1 viên nang mềm chứa 162 mg cao khô dược liệu bao gồm: Cao đặc Actiso, Sài đất, Thương nhĩ tử, Kim ngân hoa, Hạ khô thảo, tá dược vừa đủ 1 viên. Lô sản xuất: NC04, ngày sản xuất: 07/11/2022. Liều dùng: Người lớn: Uống 2 – 3 viên/lần x 2 – 3 lần/ngày.

2.2. Động vật thí nghiệm

Chuột nhắt trắng giống Swiss, trọng lượng 18 – 22 g, 30 con do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Thỏ trưởng thành khỏe mạnh, cả 2 giống (đực và cái), cân nặng 1,8 – 2,2 kg, 21 con do Viện kiểm nghiệm Thuốc Trung ương cung cấp.

Động vật được nuôi trong phòng kiểm soát nhiệt độ từ 25°C ± 3°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 chuột và thỏ. Tất cả các quy 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. Hóa chất và thiết bị nghiên cứu

Hóa chất: Các bộ kit xác định các chỉ số huyết học và sinh hóa (Stromtolysen và Beckman Coulter), các hóa chất khác.

Thiết bị: Máy xét nghiệm sinh hóa Beckman Coulter AU 680 (Mỹ), máy xét nghiệm huyết học Sysmex XS-1000I (Nhật Bản), máy ly tâm lạnh Eppendorf 5804 R (Đức), máy cắt vi thể Leica (Micro Biosystems, Trung Quốc), kính hiển vi quang học gắn camera kết nối máy tính Leica (Microsystem, Trung Quốc), cân kỹ thuật Mettler toledo (Thụy Sĩ), chày cối nghiền thuốc (Trung Quốc), dụng cụ cho chuột và thỏ uống thuốc, dụng cụ phẫu thuật động vật.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Đánh giá độc tính cấp

Thử nghiệm độc tính cấp được tiến hành dựa theo phương pháp Behrens [2, 3]. Cụ thể như sau:

- Chuột được nhịn ăn 3 – 4 giờ trước khi thử nghiệm, nước uống theo nhu cầu. Kiểm tra cân nặng trước khi thử nghiệm. Chuột đạt các yêu cầu về cân nặng được đưa vào thử nghiệm.

- Đường dùng: đường uống, cho chuột uống bằng cách dùng bơm tiêm kim cong đầu tù để đưa thẳng mẫu thử vào dạ dày chuột.

- Cách xử lý và chuẩn bị mẫu thử: Dùng nguyên mẫu.

Tiến hành thử nghiệm sơ bộ trên 10 chuột xác định mức liều tối đa có thể cho uống (70,7 viên/kg) không gây chết chuột, không gây biểu hiện độc. Thử nghiệm chính thức được tiến hành trên 2 nhóm (10 chuột/nhóm): nhóm chứng uống nước, nhóm thử uống mẫu thử với liều 70,7 viên/kg (liều tối đa có thể cho uống). Liều cho uống 0,2 mL/10 g/lần, 3 lần/ngày, mỗi lần cách nhau 2 giờ (tương đương 60 mL/kg trọng lượng cơ thể).

Theo dõi cân nặng và các biểu hiện của chuột (hành vi, vận động, tình trạng ăn, uống, phân, nước tiểu...) sau khi uống trong 24 giờ đầu và theo dõi hoạt động của chuột trong thời gian 7 ngày sau khi uống.

2.4.2. Đánh giá độc tính liều lặp lại

Thử nghiệm độc tính liều lặp lại được tiến hành dựa theo Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng thuốc Đông y, thuốc từ dược liệu và hướng dẫn OECD 407 của Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế (Organization for Economic Cooperation and Development) [4, 5]. Cụ thể như sau:

Thỏ được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm gồm 1 nhóm chứng và 2 nhóm thử, mỗi nhóm 7 con. Hai nhóm thử 1 và thử 2 được cho uống mẫu thử với liều tương ứng là 0,560 viên/kg thỏ (tương đương với mức liều ngoại suy cho người là 0,180 viên/kg/ngày) và 1,680 viên/kg thỏ (tương đương với mức liều ngoại suy cho người là 0,541 viên/kg/ngày) [6].

Mẫu thử: Chuẩn bị 2 hỗn dịch có nồng độ khác nhau. Hỗn dịch thử 2 (nồng độ 0,336 viên/mL): Lấy 42 viên cho vào máy làm đồng nhất mẫu, thêm 60 mL nước, xay tới khi nhuyễn cả thuốc và vỏ nang, thêm nước vừa đủ 125 mL hỗn dịch thử. Hỗn dịch thử 1 (nồng độ 0,112 viên/mL): Pha loãng 30 mL hỗn dịch thử 2 với nước đến vừa đủ 90 mL.

Nhóm thử 1 uống hỗn dịch thử 1. Nhóm thử 2 uống hỗn dịch thử 2. Nhóm chứng: uống nước. Thể tích uống: 5 mL/kg thỏ. Cho thỏ uống bằng cách dùng xi lanh bơm mẫu thử qua ống thông (sonde) được luồn từ miệng vào thẳng dạ dày thỏ. Thời gian uống liên tục 28 ngày.

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, urê, protein toàn phần, glucose). Theo dõi cân nặng của thỏ hàng tuần. Sau 14 và 28 ngày uống mẫu thử, lấy máu thỏ để làm các xét nghiệm nêu trên. So sánh kết quả của nhóm thử và nhóm chứng theo phương pháp thống kê. Quan sát đại thể và vi thể một số tổ chức (gan và thận) sau khi kết thúc thí nghiệm.

2.4.3. Trình bày và xử lý số liệu

Số liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình cộng trừ độ lệch chuẩn (mean $\pm$ 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 sử dụng phần mềm Prism phiên bản 9.0 (Graph Pad Software). Giá trị $p < 0,05$ được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Độc tính cấp

Thử nghiệm độc tính cấp được tiến hành trên 1 mức liều thử 70,7 viên/kg (mức liều tối đa có thể cho uống). Kết quả thực nghiệm cho thấy: Sau khi uống mẫu thử, không nhận thấy có biểu hiện ngộ độc, không có chuột chết ở các nhóm thử trong thời gian theo dõi 7 ngày (Bảng 1). Chuột khỏe mạnh, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống, vận động bình thường, tăng cân có ý nghĩa thống kê so với trước thử nghiệm ($p < 0,001$). Không có sự khác biệt về cân nặng giữa nhóm thử và nhóm chứng ở các thời điểm theo dõi trong thử nghiệm ($p > 0,05$).

Bảng 1. Kết quả thử độc tính cấp của viên nang mềm Tioga Forte

Nhóm (n = 10)	Liều uống		Biểu hiện bất thường	Tỷ lệ chết (%)	Khối lượng cơ thể (g)		
	mL/kg	viên/kg			Trước TN	Sau TN	$P_{\text{trước-sau}}$
Chứng	60	0	Không	0	19,71 $\pm$ 0,46	30,57 $\pm$ 0,88	$p < 0,001$
Thử	60	70,7	Không	0	19,52 $\pm$ 0,63	30,69 $\pm$ 0,76	$p < 0,001$
					$p_{T-C} > 0,05$	$p_{T-C} > 0,05$	

3.2. Độc tính liều lặp lại

3.2.1. Kết quả theo dõi cân nặng thỏ

Trong thời gian thử nghiệm, tất cả các thỏ đều hoạt động bình thường, ăn uống tốt, lông mượt. 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 2.

Bảng 2. Số liệu cân nặng của thỏ

Nhóm (n = 7)	Kết quả cân nặng (kg)					P
	Trước thử nghiệm (m_0)	Sau 7 ngày (m_1)	Sau 14 ngày (m_2)	Sau 21 ngày (m_3)	Sau 28 ngày (m_4)	
Chứng (C)	2,04 ± 0,12	2,15 ± 0,12	2,28 ± 0,10	2,35 ± 0,09	2,49 ± 0,09	$P_{\text{trước-sau}} < 0,001$
% so với trước thử nghiệm		105,7%	112,2%	115,3%	122,3%	
Thử 1 (T1)	2,05 ± 0,13	2,12 ± 0,09	2,21 ± 0,06	2,28 ± 0,05	2,42 ± 0,04	$P_{\text{trước-sau}} < 0,001$
% so với trước thử nghiệm		103,4%	108,2%	111,4%	118,6%	$P_{\text{trước(T1-C)}} > 0,05$ $P_{\text{sau(T1-C)}} > 0,05$
Thử 2 (T2)	2,09 ± 0,07	2,22 ± 0,11	2,31 ± 0,12	2,41 ± 0,12	2,48 ± 0,11	$P_{\text{trước-sau}} < 0,001$
% so với trước thử nghiệm		105,9%	110,4%	115,1%	118,8%	$P_{\text{trước(T2-C)}} > 0,05$ $P_{\text{sau(T2-C)}} > 0,05$

Kết quả 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 ($p < 0,001$). Trước 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 ($p_{\text{trước (T1-C)}} \text{ và } p_{\text{trước (T2-C)}} > 0,05$), ($p_{\text{sau (T1-C)}} \text{ và } p_{\text{sau (T2-C)}} > 0,05$).

3.2.2. 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

Chỉ số		Hồng cầu ($\times 10^{12}/L$)	Bạch cầu ($\times 10^9/L$)	Tiểu cầu ($\times 10^9/L$)	Hematocrit (%)	Hemoglobin (g/dL)
Nhóm (n = 7)	Trước TN	6,0 ± 0,7	8,4 ± 1,6	441,4 ± 55,9	39,7 ± 4,6	12,5 ± 1,2
	Giữa TN	6,0 ± 0,4	8,4 ± 2,1	477,9 ± 38,9	38,8 ± 2,6	12,4 ± 0,9
Chứng	Sau TN	5,9 ± 0,5	9,2 ± 2,2	438,4 ± 52,7	37,9 ± 2,2	12,9 ± 0,8
	Trước TN	5,9 ± 0,3*	8,6 ± 1,4*	390,4 ± 65,7*	38,5 ± 2,3*	12,3 ± 0,8*
	Giữa TN	5,7 ± 0,3*	8,0 ± 1,5*	440,4 ± 90,6*	37,0 ± 1,7*	11,8 ± 0,6*
Thử 1	Sau TN	5,9 ± 0,4*	8,1 ± 1,5*	407,7 ± 85,7*	38,1 ± 2,4*	12,6 ± 0,8*
	Trước TN	6,1 ± 1,1*	8,1 ± 2,3*	470,7 ± 113,4*	39,4 ± 2,5*	12,5 ± 0,8*
	Giữa TN	5,9 ± 0,3*	7,4 ± 1,6*	445,6 ± 85,5*	39,9 ± 1,9*	12,7 ± 0,7*
Thử 2	Sau TN	5,7 ± 0,4*	8,8 ± 1,6*	497,9 ± 78,3*	39,1 ± 2,0*	13,0 ± 0,7*

Ghi chú: * $p_{C-T} > 0,05$; TN: thử nghiệm

Kết quả 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 ($P_{C-T \text{ trước}} > 0,05$, $P_{C-T \text{ giữa}} > 0,05$, $P_{C-T \text{ sau}} > 0,05$).

3.2.3. 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.

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 (mmol/L)	Protein toàn phần (g/L)	Cholesterol (mmol/L)	Urê (mmol/L)	Creatinin (μmol/L)
Chứng	Trước TN		65,4 ± 21,0	77,0 ± 18,8	2,1 ± 0,8	56,2 ± 1,5	2,9 ± 0,8	4,8 ± 1,0	94,6 ± 13,3
	Giữa TN		37,9 ± 13,6	68,9 ± 17,1	1,6 ± 0,2	58,5 ± 3,3	2,4 ± 0,6	4,5 ± 1,2	96,9 ± 12,1
	Sau TN		54,1 ± 15,0	79,0 ± 16,9	1,5 ± 0,6	57,8 ± 3,0	2,2 ± 0,3	6,0 ± 0,9	91,9 ± 11,0
Thử 1	Trước TN		53,4 ± 17,7*	86,3 ± 21,6*	1,6 ± 0,6*	56,7 ± 1,5*	2,4 ± 0,9*	4,5 ± 1,2*	94,6 ± 11,8*
	Giữa TN		36,3 ± 11,3*	75,6 ± 15,8*	1,4 ± 0,3*	54,5 ± 2,5*	2,2 ± 0,6*	4,5 ± 1,1*	96,0 ± 8,0*
	Sau TN		56,1 ± 17,0*	89,5 ± 7,5*	1,8 ± 0,4*	56,1 ± 2,1*	1,9 ± 0,5*	5,2 ± 0,9*	85,7 ± 9,4*
Thử 2	Trước TN		59,8 ± 17,2*	78,3 ± 23,6*	1,6 ± 0,3*	55,5 ± 1,2*	2,8 ± 1,0*	4,4 ± 0,7*	92,1 ± 13,2*
	Giữa TN		48,8 ± 10,9*	77,3 ± 19,6*	1,6 ± 0,2*	57,7 ± 3,5*	2,4 ± 0,8*	5,0 ± 0,5*	95,3 ± 11,4*
	Sau TN		47,3 ± 14,0*	82,5 ± 18,6*	1,2 ± 0,4*	55,6 ± 2,6*	2,1 ± 0,5*	5,3 ± 1,1*	87,1 ± 12,3*

Ghi chú: * $p_{C-T} > 0,05$; TN: thử nghiệm

Kết quả Bảng 4 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 ($p_{C-T \text{ trước}} > 0,05$, $p_{C-T \text{ giữa}} > 0,05$, $p_{C-T \text{ sau}} > 0,05$).

3.2.4. 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

Nhóm (n = 7)		Chỉ số	Glucose (mmol/L)	P_{C-T}
Chứng	Trước TN		5,5 ± 1,1	-
	Giữa TN		5,0 ± 1,1	-
	Sau TN		6,6 ± 0,9	-
Thử 1	Trước TN		6,2 ± 1,0	> 0,05
	Giữa TN		5,6 ± 1,0	> 0,05
	Sau TN		6,5 ± 0,9	> 0,05
Thử 2	Trước TN		5,5 ± 0,6	> 0,05
	Giữa TN		5,2 ± 1,1	> 0,05
	Sau TN		6,3 ± 0,6	> 0,05

Ghi chú: TN: thử nghiệm

Kết quả Bảng 5 cho thấy chỉ số glucose trong huyết tương trước, giữa và sau thí nghiệm đều không có sự khác biệt giữa nhóm chứng và 2 nhóm thử ($p_{C-T \text{ trước}} > 0,05$, $p_{C-T \text{ giữa}} > 0,05$, $p_{C-T \text{ sau}} > 0,05$).

3.2.5. 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 bất 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 (Bảng 6).

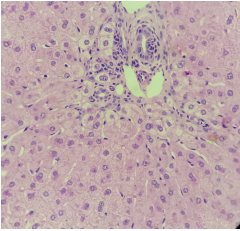
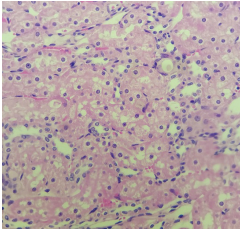
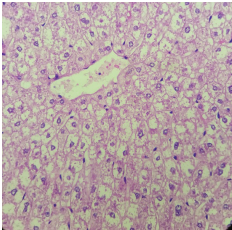
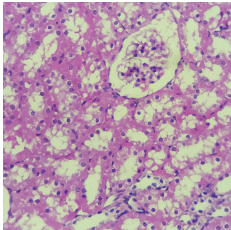
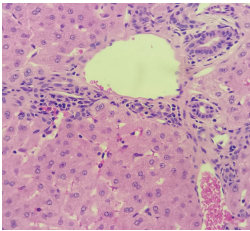
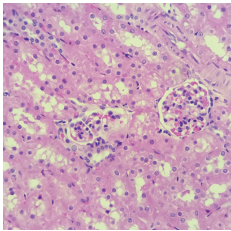
Bảng 6. Hình ảnh mô quan sát đại thể



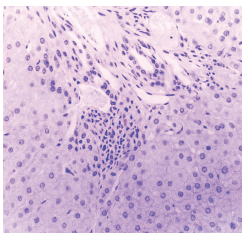
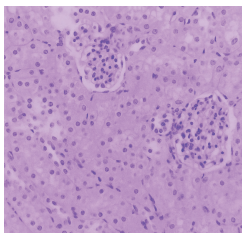
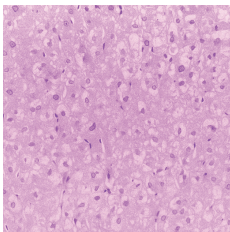
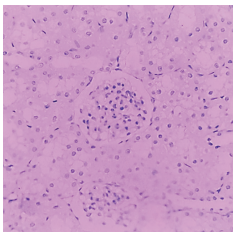
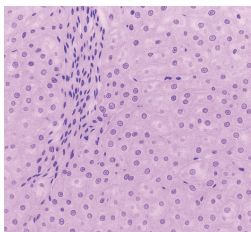
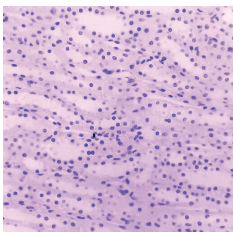
3.2.6. Quan sát vi thể

Kết quả quan sát vi thể cho thấy các thỏ thử nghiệm đều có gan và thận không bị tổn thương, hình ảnh cấu trúc trong giới hạn bình thường. Không có các triệu chứng bất thường liên quan đến mẫu thử. Cụ thể: Trên các mảnh cắt của mô gan cho thấy cấu trúc gan không bị đảo lộn, nhận rõ các tiểu thùy với tĩnh mạch trung tâm và các khoảng cửa. Tại các khoảng cửa không thấy tăng sinh xơ, không thấy tăng sinh ống mật và cũng không thấy xâm nhập viêm. Các tế bào gan có hình thái bình thường, không thấy hoại tử tế bào gan (Bảng 7 và Bảng 8). Trên các mảnh cắt từ mô thận cho thấy các cầu thận, ống thận có hình thái bình thường. Trong các cầu thận nhận rõ khoang Bowman, không thấy tăng sinh tế bào cuộn mao mạch cầu thận, màng đáy cuộn mao mạch cầu thận không dày. Các ống thận có cấu trúc, hình thái trong giới hạn bình thường, mô đệm không thấy xâm nhập viêm, không xơ hóa. Các tế bào ống thận không lắng đọng glycogen, không thoái hóa, không hoại tử (Bảng 7 và Bảng 8).

Bảng 7. Hình ảnh giải phẫu mô bệnh học gan và thận (Hình ảnh nhuộm HE, Độ phóng đại 400 lần)

STT	Nhóm	Hình ảnh mô gan	Hình ảnh mô thận
1	Chứng	 Mô gan bình thường, không thấy tổn thương	 Mô thận bình thường, không thấy tổn thương
2	Thử 1 (liều thấp)	 Mô gan bình thường, không thấy tổn thương	 Mô thận bình thường, không thấy tổn thương
3	Thử 2 (liều cao)	 Mô gan bình thường, không thấy tổn thương	 Mô thận bình thường, không thấy tổn thương

Bảng 8. Hình ảnh giải phẫu mô bệnh học gan và thận (Hình ảnh nhuộm PAS, Độ phóng đại 400 lần)

STT	Nhóm	Hình ảnh mô gan	Hình ảnh mô thận
1	Chứng	 Mô gan bình thường, không thấy tổn thương	 Mô thận bình thường, không thấy tổn thương
2	Thử 1 (liều thấp)	 Mô gan bình thường, không thấy tổn thương	 Mô thận bình thường, không thấy tổn thương
3	Thử 2 (liều cao)	 Mô gan bình thường, không thấy tổn thương	 Mô thận bình thường, không thấy tổn thương

Trong công thức bào chế của viên nang mềm Tioga Forte có Thương nhĩ tử là dược liệu có độc, các dược liệu khác đều ít hoặc không độc [7]. Do đó việc đánh giá tính an toàn của sản phẩm trên thực nghiệm là cần thiết và phù hợp. Các kết quả độc tính thu được trong nghiên cứu này phù hợp với dữ liệu khoa học đã công bố về độc tính của các dược liệu có trong chế phẩm như Atiso, Kim ngân hoa, Sài đất và Hạ khô thảo là rất thấp [7]. Một số nghiên cứu thực nghiệm cũng cho thấy Atiso, Kim ngân hoa và Sài đất là những dược liệu ít độc. Cao lỏng Atiso dùng liên tục trong 28 ngày với các mức liều 0,2 và 1,0 g/kg/ngày không gây ảnh hưởng đến thể trạng, chỉ số huyết học, sinh hóa, cấu trúc gan thận của chuột [8]. Dịch chiết ethanol của Kim ngân hoa với liều 5000 mg/kg không gây độc tính cấp và với liều 1000 mg/kg không gây độc tính bán cấp sau 14 ngày theo dõi trên chuột [9]. Sài đất cũng là một dược liệu ít độc, các dịch chiết Sài đất có LD₅₀ lớn hơn 2000 mg/kg [10]. Mặc dù Thương nhĩ tử là dược liệu có độc tuy nhiên khi phối vào công thức thuốc Tioga forte, độc tính đã được giảm thiểu với mức liều cho uống tối đa 70,7 viên/kg chuột (cao gấp 31,9 lần so với liều dùng tối đa trên người) không gây biểu hiện ngộ độc cấp. Kết quả thử nghiệm độc tính bán trường diễn trong 28 ngày với liều tương đương và liều gấp 3 lần liều dùng trên người cũng cho thấy thuốc không gây tác động có hại trên động vật thí nghiệm.

4. KẾT LUẬN

Từ các kết quả thực nghiệm có thể thấy viên nang mềm Tioga Forte của công ty cổ phần dược phẩm Trường Thọ không gây biểu hiện độc tính cấp trên chuột nhắt trắng khi đã dùng tới mức liều tối đa có thể cho uống (70,7 viên /kg chuột, tương ứng với liều 287 viên/người/ngày, cao gấp 31,9 lần so với liều dùng tối đa 9 viên/người/ngày). Viên nang mềm Tioga Forte cũng không ảnh hưởng có hại đến thể trạng, các chỉ số sinh hóa, các chỉ số huyết học, mô học gan và thận của thỏ khi dùng với mức liều tương đương và mức liều gấp ba lần liều dùng tối đa trên người liên tục trong 28 ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tạp chí Gan mật Việt Nam số 62-2025. tr. 7.
2. Đỗ Trung Đàm (2014). “Phương pháp nghiên cứu độc tính cấp của thuốc”, *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*, Nxb. Y học, Hà Nội. tr. 40-48
3. Behrens B. and Kaber G. (1983). *Mathematics for Naturalists and Agriculturalists*, PWN Publishing House, Warszawa, p.218.
4. Bộ Y tế (2015). *Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng thuốc Đông y, thuốc từ dược liệu* (Ban hành kèm theo Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015 của Bộ Y tế), tr.1-20
5. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) (2008), OECD guidelines for testing of chemical, Section 4: Health Effects, Test No.407: *Repeated dose 28 - days Oral Toxicity study in Rodents*, OECD 407. p.1-13
6. Sharma V. and McNeill J. H. (2009), “To scale or not to scale: The principles of dose extrapolation, *British Journal of Pharmacology*”, 157, 907-921.
7. Đỗ Tất Lợi (2024). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nxb. Y học, Hà Nội, tr. 56-59, 100-102, 416-418.
8. Phạm T. V. A., Vũ V. H., Đinh T. T. H., Phạm V. T., Trần Q. M., Nguyễn D. T. (2021). “Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của cao lỏng Actiso trên thực nghiệm”. *Tạp chí Y Dược học cổ truyền Việt Nam*, 37(4): 4-10.
9. Thanabhorn S., Jaijoy K., Thamaree S., Ingkaninan K., Panthong A. (2006). “Acute and subacute toxicity study of the ethanol extract from *Lonicera japonica* Thunb”. *Journal of Ethnopharmacology*, 107(3): 370-373.
10. Ta T. T. T., Do T. L. H., Duong Q. H., Nguyen T. H., Huynh T. N. N., Phan H. M., Ninh T. S. (2025). “*Wedelia* species: phytochemistry, pharmacology, toxicology, nanoformulation, and synthetic modification - an extensive review”. *Medicinal Chemistry Research*, 34 (9): 1855-1887.