

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG NPB TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Phùng Văn Bằng^{1}, Nguyễn Hùng Sơn¹, Lê Hồng Phú¹
Vũ Đình Hoàn¹, Phan Văn Thuần¹, Nguyễn Văn Lực²
Nguyễn Đức Xuân³, Nguyễn Hoàng Ngân⁴
Nguyễn Thanh Hà Tuấn⁴, Đỗ Thị Lan Hương⁴*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá độc tính liều lặp lại của viên nang NPB trong thời gian 90 ngày theo Hướng dẫn của Bộ Y tế và Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế (OECD). **Phương pháp nghiên cứu:** Chuột uống mẫu thử NPB với liều 336 mg/kg/ngày và 1.680 mg/kg/ngày trong 90 ngày, đánh giá độc tính dựa vào cân nặng chuột, các xét nghiệm huyết học, sinh hóa máu và hình ảnh mô bệnh học. **Kết quả:** Sau 90 ngày được cho uống NPB, tình trạng chung, các chỉ số huyết học, các chỉ số sinh hóa máu đánh giá chức năng gan thận và mô bệnh học các tạng của chuột bình thường, không khác biệt so với lô chứng. **Kết luận:** Viên nang NPB liều 336 mg/kg/ngày và 1.680 mg/kg/ngày an toàn, không gây độc tính khi cho chuột cống trắng uống trong 90 ngày.

Từ khóa: Viên nang NPB; Độc tính bán trường diễn; Chuột cống.

EVALUATION OF SUBCHRONIC TOXICITY OF NPB CAPSULES IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Abstract

Objectives: To evaluate the repeated dose toxicity of NPB capsules for 90 days according to the Ministry of Health and the Organization for Economic Cooperation

¹Viện Y học Cổ truyền Quân đội

²Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam

³Phòng khám Chuyên khoa Y học Cổ truyền Bác sỹ Xuân

⁴Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Phùng Văn Bằng (phungbangbs8@gmail.com)

Ngày nhận bài: 19/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 19/8/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i8.1366>

and Development (OECD). **Methods:** Rats were given the NPB at doses of 336 mg/kg/day and 1,680 mg/kg/day for 90 days, and the toxicity was assessed based on rats' weight and hematological, biochemical, and histopathological parameters. **Results:** After 90 days of being given NPB, the general condition, hematological indices, blood biochemical indices assessing liver and kidney function, and histopathology of the liver, spleen, and kidney of rats were normal and had no differences from the control group. **Conclusion:** The NPB capsules at doses of 336 mg/kg/day and 1,680 mg/kg/day were safe and non-toxic when given orally to Wistar rats for 90 days.

Keywords: NPB capsule; Subchronic toxicity; Rat.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn lipid máu là một trong những nguyên nhân chính dẫn đến các bệnh tim mạch, làm tăng nguy cơ xơ vữa động mạch và các bệnh tim mạch nghiêm trọng như nhồi máu cơ tim, đột quỵ... Phát hiện, điều trị kịp thời các rối loạn lipid máu là rất quan trọng trong việc phòng ngừa các bệnh lý mạn tính nguy hiểm, làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc và tử vong do các bệnh tim mạch [1]. Viên nang cứng NPB là sản phẩm của đề tài nghiên cứu cấp Thành phố Hà Nội, do Học viện Quân y nghiên cứu bào chế từ tỏi đen, búp giấm, trạch tả và giảo cổ lam, định hướng điều chỉnh rối loạn lipid máu, phòng chống xơ vữa mạch [2]. Trong nghiên cứu phát triển sản phẩm chăm sóc sức khỏe, đánh giá tính an toàn là nội dung quan trọng, cần thiết. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên

cứ nhằm: *Đánh giá độc tính liều lặp lại của viên nang NPB trong thời gian 90 ngày theo Hướng dẫn của Bộ Y tế và OECD.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Viên nang NPB, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Sản phẩm do Học viện Quân y nghiên cứu bào chế từ tỏi đen, búp giấm (*Hibiscus sabdariffa* L), trạch tả (*Alisma plantago-aquatica* L) và giảo cổ lam (*Gynostemma pentaphyllum*).

* *Động vật sử dụng trong nghiên cứu:* Chuột cống trắng khỏe mạnh, nặng 180 ± 20 g, chủng Wistar, không phân biệt đực, cái. Động vật do Học viện Quân y cung cấp, được nuôi trong điều kiện chuẩn (chu kỳ sáng/tối 12h/12h, nhiệt

độ 25 - 26°C, độ ẩm 50 - 60%), ăn thức ăn chuẩn dành riêng cho động vật thí nghiệm, uống nước tự do.

* *Thiết bị, hóa chất sử dụng trong nghiên cứu:* Máy xét nghiệm sinh hoá 3000 Evolution, máy phân tích huyết học Humancout 30TS. Kim cong đầu tù chuyên dụng dùng cho chuột uống thuốc (Nhật Bản). Ống mao quản thủy tinh dùng để lấy máu chuột (đường kính trong 1,15 ± 0,05mm, đường kính ngoài khoảng 1,5mm), các thiết bị làm tiêu bản mô bệnh học và các hóa chất, thiết bị khác.

* *Thời gian, địa điểm thực hiện nghiên cứu:* Từ tháng 6 - 12/2021 tại Học viện Quân y (Viện Đào tạo Dược, Bộ môn Dược lý) và Bệnh viện Quân y 103 (Khoa Giải phẫu bệnh, Pháp y).

2. Phương pháp nghiên cứu

Tiến hành nghiên cứu theo Hướng dẫn của Bộ Y tế và OECD [3, 4].

* *Chuẩn bị mẫu:* Bột trong viên nang được phân tán trong nước thành hỗn dịch ngay trước khi cho chuột uống, liều dùng được tính theo mg cao dược liệu/kg trọng lượng.

30 con chuột được chia ngẫu nhiên thành 3 lô, mỗi lô 10 con gồm 5 đực và 5 cái: Lô chứng uống nước cất 10 mL/kg/ngày. Lô NPB 1 và lô NPB 2 uống thuốc thử với mức liều 336

mg/kg/ngày và 1.680 mg/kg/ngày. Nước hoặc thuốc thử được cho chuột uống theo phân lô. Thời gian cho uống hàng ngày lúc 8 giờ sáng trong 90 ngày liên tục.

* *Các chỉ số đánh giá (tại 4 thời điểm):* Ngày N0 (trước uống thuốc), ngày N30 (sau 30 ngày), ngày N60 (sau 60 ngày) và ngày N90 (sau 90 ngày uống thuốc).

Tình trạng chung, thể trọng của chuột.

Các chỉ số huyết học và sinh hóa máu.

Đại thể và cấu trúc vi thể gan, lách, thận (nhuộm HE) được đánh giá ở 30% số chuột của các lô nghiên cứu, tại thời điểm kết thúc thí nghiệm [3, 4].

* *Xử lý số liệu:* Số liệu trình bày dạng $\bar{X} \pm SD$, xử lý so sánh thống kê bằng Anova test (SPSS 16.0), khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Số liệu trong bài báo sử dụng kết quả nghiên cứu của đề tài cấp Thành phố Hà Nội đã được nghiệm thu theo Quyết định số 233/QĐ-SKH&CN Hà Nội ngày 24/3/2022 của Giám đốc Sở Khoa học và Công nghệ Hà Nội. Số liệu được Sở Khoa học và Công nghệ Hà Nội cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích của trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Kết quả đánh giá tình trạng chung và sự thay đổi cân nặng

Chuột ăn uống hoạt động bình thường, không có khác biệt giữa các lô.

Bảng 1. Kết quả đánh giá cân nặng chuột (n = 10 ở mỗi lô, $\bar{X} \pm SD$).

Chỉ tiêu	Ngày đánh giá	Lô chứng (1)	Lô NPB 1 (2)	Lô NPB 2 (3)	p _{giữa các lô}
Trọng lượng cơ thể (g)	Trước TN (a)	167,50 ± 4,06	169,10 ± 4,79	168,60 ± 4,48	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05
	Sau 30 ngày (b)	190,90 ± 7,05	192,40 ± 7,41	190,20 ± 6,30	
	Sau 60 ngày (c)	208,30 ± 6,72	208,80 ± 7,77	208,10 ± 6,05	
	Sau 90 ngày (d)	219,10 ± 5,53	219,50 ± 7,40	220,40 ± 5,97	
P _{trong cùng lô}		p _{b,c,d-a} < 0,01; p _{c,d-b} < 0,01; p _{c-d} < 0,01			-

Tại cùng thời điểm đánh giá, cân nặng chuột giữa các lô không khác biệt (p > 0,05). NPB không ảnh hưởng đến sự phát triển cân nặng chuột.

2. Kết quả đánh giá các chỉ số huyết học

Bảng 2. Kết quả đánh giá các chỉ số huyết học (n = 10 ở mỗi lô, $\bar{X} \pm SD$).

Chỉ tiêu	Ngày đánh giá	Lô chứng (1)	Lô NPB 1 (2)	Lô NPB 2 (3)	p _{giữa các lô}
Số lượng hồng cầu (x10 ¹² g/L)	Trước TN (a)	7,10 ± 0,48	7,12 ± 0,65	6,88 ± 0,60	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05 p ₃₋₁ > 0,05
	Sau 30 ngày (b)	7,14 ± 0,90	7,14 ± 1,18	7,09 ± 0,83	
	Sau 60 ngày (c)	7,24 ± 1,13	7,17 ± 0,55	7,12 ± 0,72	
	Sau 90 ngày (d)	7,17 ± 0,72	7,14 ± 0,86	7,12 ± 0,62	
P _{trong cùng lô}		p _{b,c,d-a} > 0,05; p _{c,d-b} > 0,05; p _{d-c} > 0,05			-
Hàm lượng huyết sắc tố (g/dL)	Trước TN (a)	12,21 ± 0,97	12,98 ± 1,75	12,99 ± 1,27	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05 p ₃₋₁ > 0,05
	Sau 30 ngày (b)	12,82 ± 1,15	12,91 ± 1,61	13,05 ± 1,93	
	Sau 60 ngày (c)	12,98 ± 1,61	12,95 ± 1,36	13,01 ± 1,11	
	Sau 90 ngày (d)	13,09 ± 1,68	13,01 ± 1,73	12,90 ± 1,41	
P _{trong cùng lô}		p _{b,c,d-a} > 0,05; p _{c,d-b} > 0,05; p _{d-c} > 0,05			-
Hematocrit (%)	Trước TN (a)	32,21 ± 2,53	31,43 ± 2,73	32,68 ± 3,54	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05 p ₃₋₁ > 0,05
	Sau 30 ngày (b)	31,87 ± 1,96	33,48 ± 3,35	33,01 ± 2,92	
	Sau 60 ngày (c)	32,96 ± 2,79	32,54 ± 3,06	32,82 ± 5,31	
	Sau 90 ngày (d)	31,28 ± 2,89	32,91 ± 3,36	32,60 ± 2,28	
P _{trong cùng lô}		p _{b,c,d-a} > 0,05; p _{c,d-b} > 0,05; p _{d-c} > 0,05			-

Chỉ tiêu	Ngày đánh giá	Lô chứng (1)	Lô NPB 1 (2)	Lô NPB 2 (3)	p _{giữa các lô}
Thể tích trung bình hồng cầu (fL)	Trước TN (a)	45,86 ± 2,93	44,63 ± 2,95	46,09 ± 3,21	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05 p ₃₋₁ > 0,05
	Sau 30 ngày (b)	47,38 ± 2,86	46,01 ± 2,56	44,57 ± 1,97	
	Sau 60 ngày (c)	46,27 ± 3,08	47,73 ± 2,78	46,29 ± 2,87	
	Sau 90 ngày (d)	45,38 ± 2,27	44,55 ± 2,66	45,19 ± 2,94	
	p _{trong cùng lô}	p _{b,c,d-a} > 0,05; p _{c,d-b} > 0,05; p _{d-c} > 0,05			-
Số lượng bạch cầu (G/L)	Trước TN (a)	6,89 ± 1,32	6,83 ± 2,51	6,72 ± 3,17	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05 p ₃₋₁ > 0,05
	Sau 30 ngày (b)	6,54 ± 1,44	6,76 ± 1,95	6,86 ± 0,92	
	Sau 60 ngày (c)	6,74 ± 2,47	6,77 ± 2,81	6,99 ± 1,35	
	Sau 90 ngày (d)	6,85 ± 2,22	6,97 ± 3,48	6,82 ± 2,86	
	p _{trong cùng lô}	p _{b,c,d-a} > 0,05; p _{c,d-b} > 0,05; p _{d-c} > 0,05			-
Số lượng tiểu cầu (G/L)	Trước TN (a)	484,70 ± 113,83	485,80 ± 95,45	488,10 ± 153,81	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05 p ₃₋₁ > 0,05
	Sau 30 ngày (b)	463,40 ± 132,87	528,90 ± 109,51	513,30 ± 193,45	
	Sau 60 ngày (c)	481,40 ± 103,57	496,30 ± 160,22	543,10 ± 146,36	
	Sau 90 ngày (d)	479,30 ± 126,72	485,50 ± 93,83	493,60 ± 115,26	
	p _{trong cùng lô}	p _{b,c,d-a} > 0,05; p _{c,d-b} > 0,05; p _{d-c} > 0,05			-

Không có sự khác biệt ($p > 0,05$) khi so sánh các chỉ số huyết học (số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu; hàm lượng huyết sắc tố; hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu) giữa các lô tại cùng thời điểm đánh giá, cũng như so sánh giữa các thời điểm đánh giá trong cùng lô. NPB không gây ra các thay đổi trên các chỉ số huyết học của chuột.

3. Kết quả sinh hoá máu đánh giá chức năng gan, thận của chuột

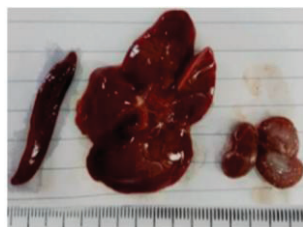
Bảng 3. Kết quả sinh hoá máu (n = 10 ở mỗi lô, $\bar{X} \pm SD$).

Chỉ tiêu	Ngày đánh giá	Lô chứng (1)	Lô NPB 1 (2)	Lô NPB 2 (3)	p _{giữa các lô}
Hoạt độ AST (UI/L)	Trước TN (a)	99,45 ± 17,26	98,04 ± 19,66	95,45 ± 21,14	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05 p ₃₋₁ > 0,05
	Sau 30 ngày (b)	97,77 ± 15,58	98,29 ± 28,22	99,81 ± 17,74	
	Sau 60 ngày (c)	96,31 ± 20,58	96,89 ± 16,95	99,05 ± 13,16	
	Sau 90 ngày (d)	97,39 ± 28,40	95,48 ± 22,02	98,32 ± 14,44	
	p _{trong cùng lô}	p _{b,c,d-a} > 0,05; p _{c,d-b} > 0,05; p _{d-c} > 0,05			
Hoạt độ ALT (UI/L)	Trước TN (a)	77,59 ± 15,22	71,21 ± 14,91	71,67 ± 18,72	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05 p ₃₋₁ > 0,05
	Sau 30 ngày (b)	76,63 ± 13,62	85,75 ± 14,69	74,62 ± 20,88	
	Sau 60 ngày (c)	83,30 ± 14,07	75,67 ± 21,65	85,29 ± 22,73	
	Sau 90 ngày (d)	71,36 ± 17,31	79,10 ± 17,93	81,86 ± 20,20	
	p _{trong cùng lô}	p _{b,c,d-a} > 0,05; p _{c,d-b} > 0,05; p _{d-c} > 0,05			

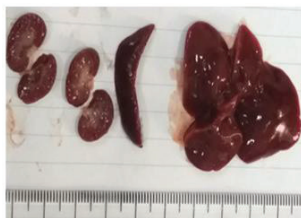
Chỉ tiêu	Ngày đánh giá	Lô chứng (1)	Lô NPB 1 (2)	Lô NPB 2 (3)	p giữa các lô
Albumin huyết tương (g/L)	Trước TN (a)	21,51 ± 5,08	21,49 ± 2,97	21,80 ± 2,20	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05 p ₃₋₁ > 0,05
	Sau 30 ngày (b)	21,37 ± 5,00	21,61 ± 3,36	22,42 ± 2,61	
	Sau 60 ngày (c)	22,18 ± 2,84	22,16 ± 2,66	22,14 ± 4,52	
	Sau 90 ngày (d)	22,01 ± 2,82	20,91 ± 2,66	21,94 ± 3,26	
	P trong cùng lô		p _{b,c,d-a} > 0,05; p _{c,d-b} > 0,05; p _{d-c} > 0,05		
Bilirubin toàn phần (μmol/L)	Trước TN (a)	53,66 ± 10,87	53,15 ± 15,86	52,35 ± 17,40	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05 p ₃₋₁ > 0,05
	Sau 30 ngày (b)	52,73 ± 12,89	53,39 ± 10,80	51,27 ± 13,62	
	Sau 60 ngày (c)	52,48 ± 17,39	53,09 ± 7,49	55,21 ± 21,44	
	Sau 90 ngày (d)	51,46 ± 9,98	50,42 ± 15,86	50,60 ± 11,50	
	P trong cùng lô		p _{b,c,d-a} > 0,05; p _{c,d-b} > 0,05; p _{d-c} > 0,05		
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	Trước TN (a)	1,97 ± 0,34	2,03 ± 0,45	2,01 ± 0,46	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05 p ₃₋₁ > 0,05
	Sau 30 ngày (b)	1,94 ± 0,27	1,97 ± 0,40	1,95 ± 0,53	
	Sau 60 ngày (c)	2,07 ± 0,57	1,96 ± 0,34	1,92 ± 0,35	
	Sau 90 ngày (d)	1,94 ± 0,27	2,09 ± 0,36	2,04 ± 0,40	
	P trong cùng lô		p _{b,c,d-a} > 0,05; p _{c,d-b} > 0,05; p _{d-c} > 0,05		
Creatinine (μmol/L)	Trước TN (a)	81,99 ± 12,53	82,01 ± 12,66	84,66 ± 11,75	p ₂₋₁ > 0,05 p ₃₋₂ > 0,05 p ₃₋₁ > 0,05
	Sau 30 ngày (b)	84,44 ± 12,98	83,04 ± 11,49	86,60 ± 13,64	
	Sau 60 ngày (c)	84,35 ± 11,01	88,48 ± 11,99	85,26 ± 11,95	
	Sau 90 ngày (d)	83,46 ± 11,38	82,97 ± 10,15	83,80 ± 10,59	
	P trong cùng lô		p _{b,c,d-a} > 0,05; p _{c,d-b} > 0,05; p _{d-c} > 0,05		

Không có sự khác biệt ($p > 0,05$) khi so sánh các chỉ số sinh hoá máu (AST, ALT, albumin, bilirubin toàn phần, cholesterol toàn phần, creatinine) giữa các lô tại cùng thời điểm đánh giá, cũng như so sánh giữa các thời điểm đánh giá trong cùng lô.

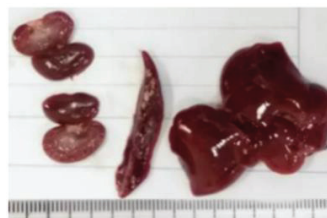
4. Hình ảnh đại thể và vi thể của gan, lách, thận chuột thực nghiệm



Lô chứng, chuột 05



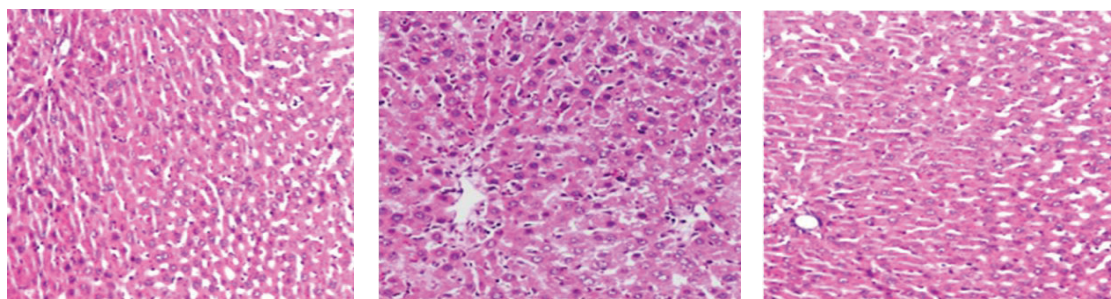
Lô NPB 1, chuột 12



Lô NPB 2, chuột 21

Hình 1. Gan, lách, thận (đại thể) của chuột đại diện ở các lô nghiên cứu.

Màu sắc và hình thái gan, lách, thận của chuột ở hai lô dùng NPB bình thường (màu nâu đỏ thẫm đồng đều, bề mặt nhẵn, không có u cục hoặc xuất huyết), không khác biệt so với ở lô chứng.



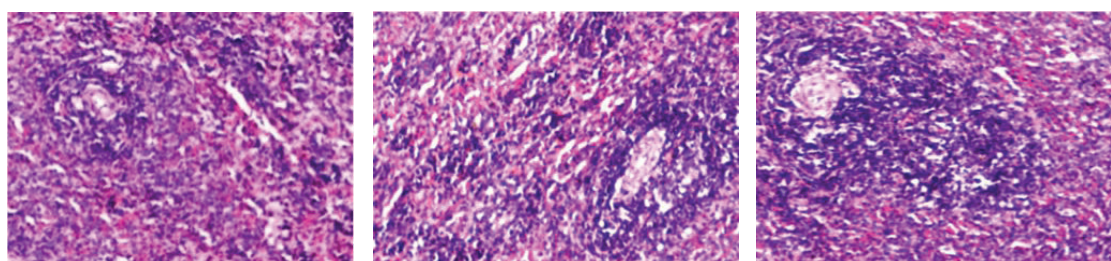
Lô chứng, chuột 09

Lô NPB 1, chuột 16

Lô NPB 2, chuột 25

Hình 2. Hình ảnh nhuộm HE (x 400) của gan chuột đại diện ở các lô nghiên cứu.

Hình ảnh gan chuột nhuộm HE quan sát với độ phóng đại 400 lần cho thấy cấu trúc bình thường, không có xuất huyết, hoại tử, thoái hóa tế bào gan. Không có sự khác biệt giữa các lô NPB 1, NPB 2 và lô chứng.



Lô chứng, chuột 07

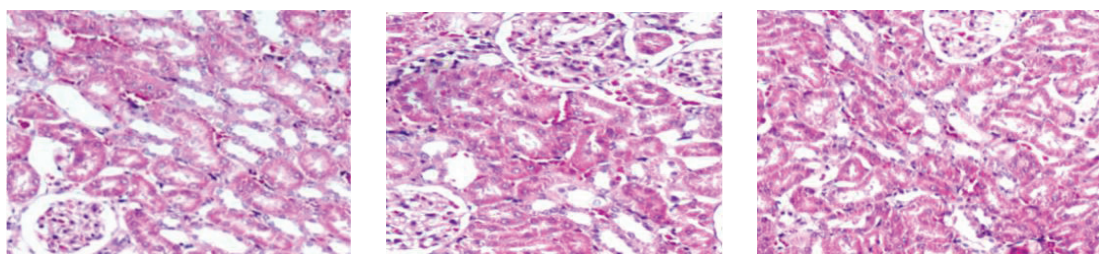
Lô NPB 1, chuột 18

Lô NPB 2, chuột 22

Hình 3. Hình ảnh nhuộm HE (x 400) của lách chuột đại diện ở các lô nghiên cứu.

Hình ảnh lách chuột nhuộm HE quan sát với độ phóng đại 400 lần cho thấy cấu trúc bình thường, không có xuất huyết, hoại tử. Không có sự khác biệt giữa các lô NPB 1, NPB 2 và lô chứng.

Hình ảnh thận chuột nhuộm HE quan sát với độ phóng đại 400 lần cho thấy cấu trúc các vùng chức năng bình thường, không có xuất huyết, hoại tử. Không có sự khác biệt giữa các lô NPB 1, NPB 2 và lô chứng.



Lô chứng, chuột 07

Lô trị 1, chuột 18

Lô trị 2, chuột 22

Hình 4. Hình ảnh nhuộm HE (x 400)
của thận chuột đại diện ở các lô nghiên cứu.

BÀN LUẬN

Độc tính liều lặp lại trong thời gian 90 ngày là độc tính bán trường diễn nghiên cứu trong thời gian dài để khảo sát tính an toàn của những mẫu thử dự kiến sử dụng dài ngày trên người (trên 30 ngày). Hai mức liều dùng của mẫu thử (NPB) trong nghiên cứu, gồm liều 1 tương đương mức liều dự kiến điều trị (quy đổi theo hệ số liều ở chuột cống trắng gấp 7 lần liều ở người khi tính theo thể trọng) và liều 2 gấp 5 lần liều 1, dùng để khảo sát độc tính có thể xảy ra khi dùng liều cao hơn nhiều lần so với liều tương đương liều dự kiến điều trị [3, 4].

Theo dõi nhiều thông số huyết học trong nghiên cứu để làm tăng khả năng đánh giá chính xác độc tính của thuốc trên chức năng tạo máu và tính gây độc với hồng cầu [4, 5]. Kết quả xét nghiệm tại các thời điểm sau uống NPB trong 30, 60 và 90 ngày, phản ánh thuốc thử NPB ở cả hai mức liều đã dùng,

không gây ảnh hưởng xấu lên chức năng tạo máu, không gây độc với hồng cầu của chuột.

Gan, thận là các cơ quan có nhiệm vụ chuyển hóa và thải trừ thuốc, nên sẽ bị ảnh hưởng nhiều nhất khi dùng thuốc. Các thuốc, sản phẩm chuyển hóa là những chất lạ với cơ thể, khi qua thận có thể gây độc, nên ảnh hưởng đến chức năng thận. Hoạt độ ALT và AST là các chỉ số men gan, phản ánh chức năng của gan. Albumin và cholesterol đều được tổng hợp ở gan, khi gan bị tổn thương thì chức năng tổng hợp albumin, cholesterol sẽ giảm. Creatinine là thông số biểu thị chức năng đào thải của thận. Kết quả nghiên cứu cho thấy NPB không gây ảnh hưởng lên creatinine máu chuột, chứng tỏ NPB không gây độc cho gan, thận [3 - 5].

Kết quả mô bệnh học gan, lách, thận chuột bình thường cho thấy có sự phù hợp với kết quả xét nghiệm huyết học và hóa sinh máu.

KẾT LUẬN

Viên nang NPB do Học viện Quân y nghiên cứu bào chế từ tỏi đen, búp giấm, trạch tả và giảo cổ lam các mức liều 336 mg/kg/ngày, 1.680 mg/kg/24h không gây độc tính bán trường diễn khi đánh giá trên chuột cống trắng trong thời gian 90 ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gao D, Cai YS, Pan Y, Ma Q and Xie W. Editorial: Epidemiology and clinical researches in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023; 10:1212269. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1212269.
2. Nguyễn Hoàng Ngân và CS. Đánh giá tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu ngoại sinh của viên nang bào chế từ tỏi đen, búp giấm, trạch tả và giảo cổ lam trên chuột cống trắng. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*. 2023; 48:177-187. <https://doi.org/10.56535/jmpm.v48.503>.
3. Bộ Y tế. Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu. QĐ 141-QĐ-K2ĐT 27/10/2015.
4. OECD, Test No. 408: Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents, OECD guidelines for the testing of chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. 2018.
5. Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương. Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học. 2001.
6. Natthakarn Chiranthanut, et al. Toxicity evaluation of standardized extract of *Gynostemma pentaphyllum* Makino. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013; 149(1):228-234.
7. Ying-Yong Zhao et al. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicology and quality control of *Alisma orientale* (Sam.) Juzep: A review. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014; 158(Part A):373-387.
8. NS Njinga et al. Toxicity assessment of sub-acute and sub-chronic oral administration and diuretic potential of aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* calyces. *Heliyon*. 2020; 6:e04853.
9. Phạm Thị Vân Anh và CS. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao mềm tỏi đen Hà Giang trên thực nghiệm. *Tạp chí Y Dược cổ truyền Việt Nam*. 2021; (35)02.