

5. **Đoàn Văn Quyền, Ngô Văn Truyền (2014)**, Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị và các yếu tố tiên lượng bệnh sốt xuất huyết Dengue người lớn tại Bệnh viện Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ, Tạp chí y học thực hành, Tập 902 (số 1), tr. 25-29.
6. **Nguyễn Việt Thu Trang (2015)**, Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả

điều trị bệnh sốt xuất huyết Dengue người lớn tại khoa Nhiễm Bệnh viện Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ, Tạp chí Y Dược Cần Thơ, 4(1), tr. 1-7.

7. **WHO Regional Office for South-East Asia. (2011)**, Comprehensive Guideline for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Revised and expanded edition.

## ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM PHỔI CỦA VIÊN NANG MỀM TỔNG VỆ NHÂN TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Nguyễn Thanh Hà Tuấn\*, Ngô Thị Mỹ Bình\*\*

### TÓM TẮT

Bài báo đánh giá tác dụng chống viêm phổi của viên nang mềm Tổng vệ nhân (Vn-TVN) do Công ty Cổ phần tập đoàn Dược - Mỹ phẩm Vinpharma sản xuất trên động vật thực nghiệm. **Phương pháp nghiên cứu:** Phương pháp được mô tả bởi Alaa N.A. Fahmi và cộng sự (2015). **Kết quả nghiên cứu:** Viên nang mềm Tổng Vệ Nhân liều 416 mg/kg/ngày và 832 mg/kg/ngày có tác dụng chống viêm phổi gây ra do LPS ở chuột cống trắng. Cụ thể: làm giảm phù phổi thông qua tỷ lệ W/D của nhu mô phổi; giảm tổn thương phổi thông qua đánh giá mô bệnh học phổi; giảm tình trạng viêm phổi thông qua làm giảm protein phản ứng C trong máu chuột, đồng thời làm giảm protein, tế bào, LDH và NOx trong dịch rửa phế quản. Khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với  $p < 0,01$ . Các tác dụng này của viên nang mềm Tổng Vệ Nhân có xu hướng đáp ứng theo liều.

**Từ khóa:** bệnh hô hấp, tổn thương phổi cấp, hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển, viên nang Tổng vệ nhân

### SUMMARY

#### ACUTE AND SEMI-CHRONIC ORAL TOXICITY EVALUATION OF TONG VE NHAN SOFT CAPSULE IN EXPERIMENTAL ANIMALS

The article presents the evaluation of the anti-pneumonia effect of Tong ve nhan soft capsule (Vn-TVN), which produced by Vinpharma, in experimental animal. **Objectives:** Studying the acute toxicity and semi-permanent toxicity of Tong ve nhan soft capsule in experimental animals. **Research Methods:** The method was described by Alaa N. A. Fahmi et al (2015). **Research results:** Vn-TVN at doses of 416 mg/kg/day and 832 mg/kg/day have anti-inflammatory effects against LPS-induced pneumonia in rats. Specifically: reducing pulmonary edema through the

W/D ratio of the lung parenchyma; reduction of lung injury through histopathological assessment of the lung; reduced lung inflammation by reducing C-reactive protein in rat blood and reducing protein, cells, LDH and NOx in bronchial lavage. The difference was statistically significant compared with the model batch with  $p < 0.01$ . These effects of Vn-TVN softgels tend to be dose-responsive.

**Keywords:** respiratory disease, Acute Lung Injury, Acute Respiratory Distress Syndrome, Tong ve nhan capsule

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, các bệnh lý đường hô hấp ngày càng phức tạp, số ca mắc không ngừng gia tăng. Theo số liệu thống kê trên thế giới, cứ 4 người thì có ít nhất 1 người đã và có thể mắc phải các bệnh viêm đường hô hấp. Các bệnh hô hấp gây ảnh hưởng nghiêm trọng tới sức khỏe bệnh nhân, đồng thời là gánh nặng cho gia đình và xã hội. Một trong những biện pháp có thể áp dụng để phòng chống viêm đường hô hấp là dùng các sản phẩm có khả năng hỗ trợ, tăng cường và nâng cao sức đề kháng của cơ thể, sử dụng ngày càng nhiều sản phẩm có nguồn gốc tự nhiên từ cây cỏ trong dự phòng và nâng cao sức khỏe.

Viên nang mềm Tổng vệ nhân do Công ty Cổ phần tập đoàn Dược - Mỹ phẩm Vinpharma sản xuất, được chiết xuất từ một số dược liệu quý như Hoàng kỳ, Đông trùng hạ thảo, bạch truật, phòng phong, hồng sâm... Đây là sự kết hợp của hai bài thuốc quý trong dân gian là Ngọc Bình Phong Tán và Quy Tỳ Thang, có tác dụng ích khí, kiện tỳ, bổ huyết, dưỡng tâm. Để đánh giá một cách có khoa học và đầy đủ về tác dụng trên đường hô hấp của viên nang mềm Tổng Vệ nhân, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá được tác dụng chống viêm đường hô hấp của viên nang Tổng vệ nhân trên chuột cống trắng gây viêm phổi bằng lipopolysaccharide.*

\*Bệnh viện Quân y 103 - Học viện Quân Y

\*\*Trường Đại học Y - Dược, Đại học Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Hà Tuấn

Email: nguyentuan000010@gmail.com

Ngày nhận bài: 26.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 26.9.2022

Ngày duyệt bài: 7.10.2022

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

**\*Chế phẩm nghiên cứu:** Viên nang mềm Tổng Vệ Nhân (Vn-TVN), do Công ty cổ phần tập đoàn Dược - Mỹ phẩm Vinpharma sản xuất, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Thành phần trong 01 viên nang mềm chứa 280mg cao khô chiết xuất tương đương:

Hoàng kỳ: 1000mg

Đông trùng hạ thảo: 400 mg

Bạch truật: 300 mg

Phòng phong: 300 mg

Hồng sâm: 200 mg

Mộc hương: 200 mg

Kê huyết đằng: 150 mg

Phục thần: 100 mg

Đương quy: 100mg

Thymomodulin: 30 mg

Riboflavin (Vitamin B2): 20mg Nicotinamid (Vitamin B3): 20 mg

Beta: 15 mg

Thiamin nitrate (Vitamin B1): 8 mg

Pyridoxin hydroclorid (Vitamin B6): 8 mg

Phụ liệu: dầu đậu nành, gelatin, glycerin, sorbitol lỏng, sáp ong trắng. Lecithin, nước tinh khiết vừa đủ 1 viên 1300 mg.

Thuốc trong viên nang mềm là bột thuốc dạng nhão, được hòa tan trong nước cất để cho chuột uống qua kim công đầu tù chuyên dụng.

Liều dùng tính theo mg bột thuốc có trong viên nang. Liều dự kiến có tác dụng trên người là 02 viên/ngày, tương đương 2600 mg/ngày hay 52 mg/kg/ngày. Theo quy ước quy đổi liều dùng từ người sang chuột [1], ta có liều dùng trên chuột cống là 416 mg/kg/ngày (hệ số quy đổi là 8).

**\*Động vật nghiên cứu:** Chuột cống trắng chủng Wistar trưởng thành, cả 2 giống, khỏe mạnh, cân nặng 180 - 200g, số lượng 40 con. Động vật do Ban cung cấp động vật thí nghiệm, Học viện Quân Y cung cấp, được nuôi dưỡng trong điều kiện phòng thí nghiệm 1 tuần trước khi làm thí nghiệm, ăn thức ăn theo tiêu chuẩn, nước uống tự do.

**\*Dụng cụ máy móc – hóa chất:** Máy xét nghiệm sinh hoá Biochemical Systems International Srl (Italia); Máy phân tích huyết học Humancout 30TS (Human, Đức); Máy ly tâm lạnh Microtube (MikRo 22R, Hettich - Đức); Cân phân tích  $10^{-4}$  (Sartorius - Đức); Kít định lượng IL-2 và TNF- $\alpha$  cho chuột (Invitrogen, Mỹ); Lipopolysaccharide (LPS) từ chủng vi khuẩn Escherichia Coli 055:B5, được tinh chế bằng chiết xuất Phenol (Sigma - Singapore); Hematoxylin, Eosin (Sigma) và một số hóa chất làm tiêu bản mô bệnh học khác.

**2. Phương pháp nghiên cứu.** Tiến hành nghiên cứu theo phương pháp được mô tả bởi Alaa N. A. Fahmi và cộng sự (2015) [2]. Chuột cống trắng 40 con chia thành 4 lô, mỗi lô 10 con:

Lô 1 (chứng): không gây viêm phổi + uống nước cất.

Lô 2 (mô hình): gây viêm phổi + uống nước cất.

Lô 3 (thuốc thử liều 1): gây viêm phổi + uống thuốc NC liều 416 mg/kg/ngày

Lô 4 (thuốc thử liều 2): gây viêm phổi + uống thuốc NC liều 832 mg/kg/ngày

Các chuột được uống thuốc nghiên cứu hoặc nước cất theo phân lô trong vòng 7 ngày liên tục. Ngày thứ 8, chuột ở các lô 2, 3, 4 được gây viêm phổi bằng cách tiêm phúc mạc lipopolysaccharid liều 7,5mg/kg. Lô chứng không gây viêm phổi, được tiêm phúc mạc nước muối sinh lý.

- Định lượng Protein phản ứng C (CRP - C reactive protein): Sau 18 giờ tiêm LPS, lấy máu hốc mắt trong điều kiện gây mê nhẹ bằng ether, ly tâm 1000×g trong 20 phút tách lấy huyết thanh để xét nghiệm định lượng Protein phản ứng C.

- Đánh giá các chỉ số trong dịch rửa phế quản: Gây mê và đặt nội khí quản chuột, bơm vào khí quản 1ml nước muối vô trùng lạnh 0,9%, sau đó thu dịch rửa phế quản. Tiến hành ly tâm dịch rửa phế quản bằng máy ly tâm lạnh. Phần dịch nổi thu được dùng cho đánh giá các chỉ số: nồng độ protein, hoạt độ LDH (lactate dehydrogenase (LDH activity), định lượng Nox; Phần lắng sau ly tâm được sử dụng để xác định tổng số tế bào trong dịch rửa phế quản.

- Đánh giá mức độ phù nề nhu mô phổi thông qua chỉ số ướt/khô: Phổi bên trái được lấy ra, rửa sạch bằng nước muối sinh lý lạnh, thấm khô và cân để có được trọng lượng ướt. Sấy khô phổi ở 80°C trong 24 giờ và cân để có được trọng lượng khô. Xác định tỷ lệ ướt/khô.

- Đánh giá mô bệnh học phổi: Thụ trên phổi phải được lấy ra, cố định ngay vào 10% neutral buffered formalin. Sau đó tiến hành làm tiêu bản nhuộm HE, đánh giá sự thay đổi mô học, bao gồm: xung huyết phế nang, xuất huyết, thâm nhiễm bạch cầu trung tính, độ dày của thành phế nang và phù kẽ.

- Đánh giá mức độ tổn thương phổi: Đánh giá theo thang điểm từ 0-3 cho mỗi mục, trong đó 0 = tổn thương ở mức tối thiểu, 1 = tổn thương nhẹ, 2 = tổn thương vừa phải và 3 = tổn thương nghiêm trọng. Tổng số điểm được dùng để đánh giá tổn thương phổi, có giá trị từ 0 đến 15.

**Phương pháp xử lý số liệu:** phần mềm Excel 2007 và SPSS 20.0, sử dụng thuật toán t-

test student và ONE - WAY ANOVA để so sánh giá trị trung bình. Số liệu được trình bày dưới dạng MEAN ± SD. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**1. Kết quả định lượng protein phản ứng C (CRP-C reactive protein) trong máu chuột.** Sau 18 giờ tiêm LPS, lấy máu lấy máu chuột, ly tâm tách lấy huyết thanh để xét nghiệm định lượng Protein phản ứng C. Kết quả thu được như sau:

**Bảng 1. Kết quả định lượng protein phản ứng C trong máu chuột (n = 10,  $\bar{x} \pm SD$ )**

| Lô nghiên cứu  | Protein phản ứng C (mg/L) | p          |          |        |
|----------------|---------------------------|------------|----------|--------|
|                |                           | p(b,c,d-a) | p(c,d-b) | p(d-c) |
| Lô chứng (a)   | 96,82 ± 4,62              | -          | -        | -      |
| Lô mô hình (b) | 328,65 ± 12,07            | <0,01      | -        | -      |
| Lô trị 1 (c)   | 126,31 ± 9,15             | <0,01      | <0,01    | -      |
| Lô trị 2 (d)   | 115,97 ± 7,59             | <0,01      | <0,01    | >0,05  |

**Nhận xét:** Ở các lô chuột gây viêm phổi bằng LPS, chỉ số protein phản ứng C trong máu đều tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng không gây viêm (p < 0,01). Ở các lô trị dùng Vn-TVN, chỉ số protein phản ứng C trong máu giảm rõ so với lô mô hình không uống thuốc (p < 0,01). Tác dụng làm giảm chỉ số protein phản ứng C trong máu ở lô dùng Vn-TVN liều cao có

xu hướng giảm mạnh hơn so với ở lô dùng Vn-TVN liều thấp, tuy nhiên khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

**2. Kết quả đánh giá các chỉ số trong dịch rửa phế quản.** Đánh giá các chỉ số trong dịch rửa phế quản bao gồm: nồng độ protein, hoạt độ LDH, định lượng Nox, tổng số tế bào trong dịch rửa phế quản. Kết quả cụ thể như sau:

**\*Ảnh hưởng của Vn-TVN lên nồng độ protein trong dịch rửa phế quản**

**Bảng 2. Nồng độ protein trong dịch rửa phế quản ở các lô nghiên cứu (n = 10,  $\bar{x} \pm SD$ )**

| Lô nghiên cứu  | Nồng độ protein trong dịch rửa phế quản (U/L) | p          |          |        |
|----------------|---|------------|----------|--------|
|                |   | p(b,c,d-a) | p(c,d-b) | p(d-c) |
| Lô chứng (a)   | 368,12 ± 18,24                                | -          | -        | -      |
| Lô mô hình (b) | 458,64 ± 21,96                                | <0,01      | -        | -      |
| Lô trị 1 (c)   | 420,12 ± 22,72                                | <0,01      | <0,01    | -      |
| Lô trị 2 (d)   | 408,97 ± 25,39                                | <0,01      | <0,01    | >0,05  |

**Nhận xét:** Ở các lô chuột gây viêm phổi bằng LPS, nồng độ protein trong dịch rửa phế quản đều tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng không gây viêm (p < 0,01). Ở các lô trị dùng Vn-TVN, nồng độ protein trong dịch rửa phế quản giảm rõ so với lô mô hình không uống thuốc (p < 0,01). Tác dụng làm giảm nồng độ protein trong dịch rửa phế quản ở lô dùng Vn-TVN liều cao có xu hướng giảm mạnh hơn so với ở lô dùng Vn-TVN liều thấp, tuy nhiên khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

**\* Ảnh hưởng của Vn-TVN lên hoạt độ LDH activity trong dịch rửa phế quản**

**Bảng 3. Hoạt độ LDH activity trong dịch rửa phế quản ở các lô nghiên cứu (n = 10,  $X \pm SD$ )**

| Lô nghiên cứu  | Hoạt độ LDH activity (U/L) | p          |          |        |
|----------------|----------------------------|------------|----------|--------|
|                |                            | p(b,c,d-a) | p(c,d-b) | p(d-c) |
| Lô chứng (a)   | 106,62 ± 8,25              | -          | -        | -      |
| Lô mô hình (b) | 482,98 ± 24,25             | <0,01      | -        | -      |
| Lô trị 1 (c)   | 204,32 ± 20,86             | <0,01      | <0,01    | -      |
| Lô trị 2 (d)   | 193,82 ± 18,53             | <0,01      | <0,01    | >0,05  |

**Nhận xét:** Ở các lô chuột gây viêm phổi bằng LPS, hoạt độ LDH trong dịch rửa phế quản đều tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng không gây viêm (p < 0,01). Ở các lô trị dùng Vn-TVN, hoạt độ LDH trong dịch rửa phế quản giảm rõ so với lô mô hình không uống thuốc (p < 0,01). Tác dụng làm giảm hoạt độ LDH trong dịch rửa phế quản ở lô dùng Vn-TVN liều cao có xu hướng giảm mạnh hơn so với ở lô dùng Vn-TVN liều thấp, tuy nhiên khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

**\* Ảnh hưởng của Vn-TVN lên nồng độ NOx trong dịch rửa phế quản**

**Bảng 4. Nồng độ NOx trong dịch rửa phế quản ở các lô nghiên cứu (n = 10,  $\bar{x} \pm SD$ )**

| Lô nghiên cứu | Nồng độ NOx (µmol/L) | p          |          |        |
|---------------|----------------------|------------|----------|--------|
|               |                      | p(b,c,d-a) | p(c,d-b) | p(d-c) |
| Lô chứng (a)  | 3,26 ± 0,12          | -          | -        | -      |

|                |             |       |       |       |
|----------------|-------------|-------|-------|-------|
| Lô mô hình (b) | 8,05 ± 0,26 | <0,01 | -     | -     |
| Lô trị 1 (c)   | 4,68 ± 0,54 | <0,01 | <0,01 | -     |
| Lô trị 2 (d)   | 4,29 ± 0,68 | <0,01 | <0,01 | >0,05 |

**Nhận xét:** Ở các lô chuột gây viêm phổi bằng LPS, nồng độ NO<sub>x</sub> trong dịch rửa phế quản đều tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng không gây viêm (p < 0,01). Ở các lô trị dùng Vn-TVN, nồng độ NO<sub>x</sub> trong dịch rửa phế quản giảm rõ so với lô mô hình không uống thuốc (p < 0,01). Tác dụng làm giảm nồng độ NO<sub>x</sub> trong dịch rửa phế quản ở lô dùng Vn-TVN liều cao có xu hướng giảm mạnh hơn so với ở lô dùng Vn-TVN liều thấp, tuy nhiên khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

**\* Ảnh hưởng của Vn-TVN lên tổng số tế bào trong dịch rửa phế quản**

**Bảng 5. Tổng số tế bào trong dịch rửa phế quản ở các lô nghiên cứu (n = 10,  $\bar{x} \pm SD$ )**

| Lô nghiên cứu  | Tổng số tế bào trong dịch rửa phế quản (G/L) | p          |          |        |
|----------------|--|------------|----------|--------|
|                |  | P(b,c,d-a) | P(c,d-b) | P(d-c) |
| Lô chứng (a)   | 0,458 ± 0,016                                | -          | -        | -      |
| Lô mô hình (b) | 5,628 ± 0,102                                | <0,01      | -        | -      |
| Lô trị 1 (c)   | 1,494 ± 0,046                                | <0,01      | <0,01    | -      |
| Lô trị 2 (d)   | 1,268 ± 0,034                                | <0,01      | <0,01    | >0,05  |

**Nhận xét:** Ở các lô chuột gây viêm phổi bằng LPS, tổng số tế bào trong dịch rửa phế quản đều tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng không gây viêm (p < 0,01). Ở các lô trị dùng Vn-TVN, tổng số tế bào trong dịch rửa phế quản giảm rõ so với lô mô hình không uống thuốc (p < 0,01). Tác dụng làm giảm tổng số tế bào trong dịch rửa phế quản ở lô dùng Vn-TVN

liều cao có xu hướng giảm mạnh hơn so với ở lô dùng Vn-TVN liều thấp, tuy nhiên khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

**3. Kết quả đánh giá mức độ phù nề nhu mô phổi**

Mức độ phù nề phổi được đánh giá bằng cách xác định tỷ lệ trọng lượng ướt/khô các mô phổi (chỉ số W/D phổi chuột). Kết quả cụ thể như sau:

**Bảng 5. Tỷ lệ trọng lượng W/D phổi của các chuột ở các lô nghiên cứu (n = 10,  $\bar{x} \pm SD$ )**

| Lô nghiên cứu  | Tỷ lệ trọng lượng W/D phổi | p          |          |        |
|----------------|----------------------------|------------|----------|--------|
|                |                            | P(b,c,d-a) | P(c,d-b) | P(d-c) |
| Lô chứng (a)   | 4,36 ± 0,25                | -          | -        | -      |
| Lô mô hình (b) | 5,86 ± 0,28                | <0,01      | -        | -      |
| Lô trị 1 (c)   | 4,91 ± 0,26                | <0,01      | <0,01    | -      |
| Lô trị 2 (d)   | 4,64 ± 0,23                | <0,01      | <0,01    | >0,05  |

**Nhận xét:** Ở các lô chuột gây viêm phổi bằng LPS, tỷ lệ trọng lượng W/D phổi chuột đều tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng không gây viêm (p < 0,01). Ở các lô trị dùng Vn-TVN, tỷ lệ trọng lượng W/D phổi chuột giảm rõ so với lô mô hình không uống thuốc (p < 0,01). Tác dụng làm giảm tỷ lệ trọng lượng W/D phổi chuột ở lô dùng Vn-TVN liều cao có xu hướng giảm mạnh hơn so với ở lô dùng Vn-TVN liều thấp, tuy nhiên khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

**4. Kết quả đánh giá mô bệnh học phổi**

**\*Kết quả đánh giá cho điểm tổn thương phổi.** Tiến hành đánh giá cho điểm tổn thương phổi theo thang điểm từ 0-3 cho mỗi mục. Trong đó, 0 điểm: tổn thương ở mức độ tối thiểu; 1 điểm: Tổn thương nhẹ; 2 điểm: Tổn thương vừa phải; 3 điểm: Tổn thương nghiêm trọng. Tổng số điểm được dùng để đánh giá tổn thương phổi có giá trị từ 0 đến 15.

**Bảng 6. Điểm đánh giá tổn thương phổi ở các lô chuột nghiên cứu (n = 10,  $\bar{x} \pm SD$ )**

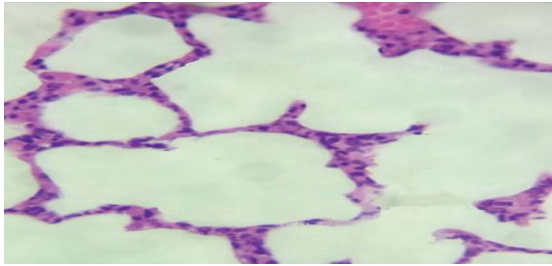
| Lô nghiên cứu  | Điểm đánh giá tổn thương phổi | p          |          |        |
|----------------|-------------------------------|------------|----------|--------|
|                |                               | P(b,c,d-a) | P(c,d-b) | P(d-c) |
| Lô chứng (a)   | 0,126 ± 0,002                 | -          | -        | -      |
| Lô mô hình (b) | 10,163 ± 0,106                | <0,01      | -        | -      |
| Lô trị 1 (c)   | 3,219 ± 0,035                 | <0,01      | <0,01    | -      |
| Lô trị 2 (d)   | 3,095 ± 0,028                 | <0,01      | <0,01    | >0,05  |

**Nhận xét:** Ở các lô chuột gây viêm phổi bằng LPS, điểm đánh giá tổn thương phổi đều tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng không gây viêm (p < 0,01). Ở các lô trị dùng Vn-TVN, điểm đánh giá tổn thương phổi giảm rõ so với lô

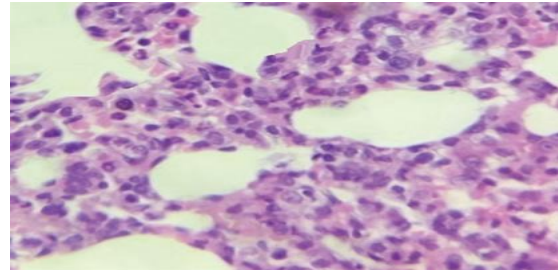
mô hình không uống thuốc (p < 0,01). Tác dụng làm giảm tổn thương phổi ở lô dùng Vn-TVN liều cao có xu hướng giảm mạnh hơn so với ở lô dùng Vn-TVN liều thấp, tuy nhiên khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

**\*Kết quả mô bệnh học phổi.** Các tiêu bản mô bệnh học phổi dưới kính hiển vi với độ

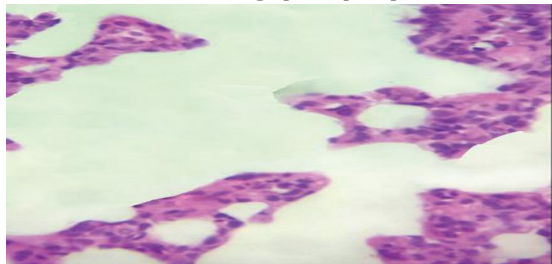
khuếch đại 400 lần được đọc tại Bộ môn Giải phẫu bệnh – Pháp y, bệnh viện Quân y 103.



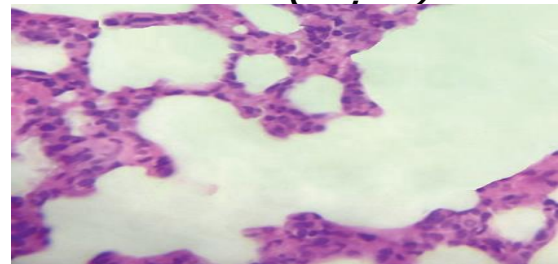
**Hình ảnh vi thể phổi chuột  
lô chứng (chuột 8)**



**Hình ảnh vi thể phổi chuột  
lô mô hình (chuột 15)**



**Hình ảnh vi thể phổi chuột  
lô trị 1 (chuột 24)**



**Hình ảnh vi thể phổi chuột  
lô trị 2 (chuột 36)**

**Hình 1. Hình ảnh mô bệnh học phổi chuột các lô nghiên cứu**

**Nhận xét:** Kết quả mô bệnh học phổi chuột ở lô mô hình cho thấy rõ hình ảnh phổi phù nề, xâm nhiễm nhiều tế bào viêm. Sự hồi phục nhìn thấy rõ ở các lô dùng viên nang Tổng Vệ Nhân liều 416 mg/kg/ngày và 832 mg/kg/ngày.

#### IV. BÀN LUẬN

Lipopolysaccharid (LPS) là thành phần chính của màng ngoài vi khuẩn Gram âm, góp phần đáng kể vào tính toàn vẹn cấu trúc của vi khuẩn và bảo vệ màng khỏi một số tác nhân hóa học. Sự giải phóng LPS là yếu tố căn nguyên chính của vi khuẩn nội độc tố và nhiễm trùng huyết có liên quan đến rối loạn chức năng của nhiều cơ quan như phổi, gan, thận... [3].

Mô hình gây viêm phổi trên chuột bằng cách tiêm phúc mạc LPS được tiến hành theo phương pháp được mô tả bởi Alaa N. A. Fahmi và cộng sự (2015) [2]. Mô hình này có ưu điểm có thể triển khai ở điều kiện cho phép, giá thành hợp lý, phù hợp để nghiên cứu trong khoảng thời gian ngắn. Tiêm LPS dẫn đến stress oxy hóa trong các mô phổi. Tổn thương do stress oxy hóa là nguyên nhân chính gây ra bệnh sinh của tổn thương phổi cấp tính (ALI) [4], [5]. Sự kích hoạt của bạch cầu trung tính trong quá trình tổn thương phổi dẫn đến sản xuất quá nhiều các gốc oxy, cuối cùng dẫn đến sự thay đổi các thông số chức năng phổi [3], [6].

Kết quả nghiên cứu cho thấy sử dụng LPS tiêm phúc mạc trên chuột gây ra tình trạng viêm cấp tính, biểu hiện bằng sự tăng đáng kể mức CRP huyết thanh ( $p < 0,01$  so với nhóm chứng). CRP là một glycoprotein được sản xuất chủ yếu ở gan. Tình trạng viêm cấp tính, tổn thương mô trong cơ thể sẽ kích thích sản xuất CRP và làm tăng nhanh nồng độ protein này trong huyết thanh.

Tỷ lệ trọng lượng phổi W/D của các chuột lô mô hình cũng tăng lên đáng kể so với lô chứng ( $p < 0,001$ ). Đây là một chỉ số thường được sử dụng để đánh giá tình trạng phù phổi thực nghiệm. Ngoài ra, những con chuột sử dụng LPS còn có biểu hiện tăng rò rỉ mao mạch, thể hiện bằng sự tăng đáng kể nồng độ protein trong dịch rửa phế quản và tổng số tế bào ( $p < 0,01$  so với lô chứng).

Trong dịch rửa phế quản của các chuột sử dụng LPS, hoạt độ LDH và tổng lượng NOx tăng đáng kể so với lô chứng ( $p < 0,01$ ). LDH là một enzym oxy hoá khử, tham gia vào phản ứng pyruvat tạo thành lactat, LDH tăng cao trong các tổn thương mô và cơ quan. Tình trạng viêm hô hấp cũng dẫn đến sự tăng tổng hợp NO ở các tế bào viêm bằng cách hoạt hóa NO synthases cảm ứng (iNOS). Sự tăng NO ở phổi có liên quan đến bệnh sinh của viêm do LPS, stress oxy hóa và độc tố tế bào, góp phần gây ra các triệu chứng viêm trong ALI [7]. NO phản ứng với anion superoxid, tạo ra anion peroxynitrit, phân hủy

thành các gốc oxy hóa có phản ứng mạnh [8]. Nó cũng có thể phản ứng với dư lượng protein tyrosin để tạo thành nitrotyrosin, một sản phẩm oxy hóa ổn định. Phản ứng này có thể làm thay đổi quá trình truyền tín hiệu của tế bào, dẫn đến rối loạn chức năng của hàng rào nội mô [9].

Hình ảnh mô bệnh học phổi chuột lô mô hình cho thấy rõ hình ảnh phổi phù nề, xung huyết, xuất huyết, dày thành phế nang và sự xâm nhiễm nhiều tế bào viêm vào các khoảng kẽ phế nang. Tiến hành đánh giá cho điểm tổn thương phổi theo thang điểm từ 0-3 cho mỗi mục, cũng thu được kết quả điểm đánh giá trung bình của chuột lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng ( $p < 0,01$ ).

Như vậy, sử dụng LPS liều cao trên chuột theo phương pháp được mô tả bởi Alaa N. A. Fahmi và cộng sự (2015) đã tạo ra ALI thực nghiệm gần giống với tổn thương phổi trong hội chứng suy hô hấp cấp tính (ALI/ARDS) ở người.

Trong nghiên cứu, Vn-TVN thể hiện các đặc tính chống oxy hóa mạnh chống lại stress oxy hóa do LPS gây ra. Ở các lô trị, chuột được sử dụng Vn-TVN trước khi tiêm LPS. Các kết quả nghiên cứu đều chứng minh rõ ràng việc sử dụng Vn-TVN ở cả 2 mức liều 416 mg/kg/ngày và 832 mg/kg/ngày đều làm giảm tính thấm thành mạch liên quan đến ALI, phù phổi và giảm tổn thương phổi thông qua đánh giá mô bệnh học phổi. Mức liều 832 mg/kg/ngày có vẻ hiệu quả hơn trong việc chống lại ALI do LPS gây ra. Tuy nhiên chưa có khác biệt mang ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Sử dụng Vn-TVN cho chuột có tiêm LPS ở các mức liều trong nghiên cứu đều làm giảm mức LDH và CRP huyết thanh ( $p < 0,01$ ). Chỉ số NOx trong dịch rửa phế quản cũng giảm đáng kể so với lô mô hình ( $p < 0,01$ ). Theo nghiên cứu của Kralora và cộng sự [10], các chất đối kháng thụ thể histamin H1 có khả năng ức chế sản xuất NO bởi các đại thực bào thông qua việc điều hòa enzym cảm ứng iNOS. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, vẫn chưa thể chắc chắn rằng liệu Vn-TVN có ảnh hưởng tới hoạt động của enzym cảm ứng iNOS ở phổi của chuột tiêm LPS hay không, vẫn cần phải làm thêm các nghiên cứu sâu hơn mới có thể hiểu rõ hơn về cơ chế của chế phẩm nghiên cứu.

Tỷ lệ trọng lượng phổi W/D, số lượng tế bào và hàm lượng protein trong dịch rửa phế quản chuột đều giảm đáng kể so với lô tham chiếu ( $p < 0,01$ ). Ngoài ra, kết quả mô học của các mô phổi cũng cho thấy Vn-TVN làm giảm sự xâm nhập lan tỏa của bạch cầu trung tính trong phổi. Như vậy, điều trị trước bằng Vn-TVN làm giảm

tính thấm thành mạch liên quan tới ALI, phù phổi và thay đổi mô bệnh học. Như vậy, có thể khẳng định ở các mức liều 416 mg/kg/ngày và 832 mg/kg/ngày trên chuột cống trắng thực nghiệm, Vn-TVN có khả năng hỗ trợ tác dụng chống viêm đường hô hấp.

## V. KẾT LUẬN

Viên nang mềm Tổng Vệ Nhân liều 416 mg/kg/ngày và 832 mg/kg/ngày có tác dụng chống viêm phổi gây ra do Lipopolysaccharide ở chuột cống trắng. Cụ thể: làm giảm phù phổi thông qua tỷ lệ W/D của nhu mô phổi; giảm tổn thương phổi thông qua đánh giá mô bệnh học phổi; giảm tình trạng viêm phổi thông qua làm giảm protein phản ứng C trong máu chuột đồng thời làm giảm protein, tế bào, LDH và NOx trong dịch rửa phế quản. Khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với  $p < 0,01$ . Các tác dụng này của viên nang mềm Tổng Vệ Nhân có xu hướng đáp ứng theo liều.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT** "Quyết định về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đồng y, thuốc từ dược liệu" (2015).
2. **Alaa N. A. Fahmi, George S. G. Shehatou, Abdelhadi M. Shebl, Hatem A. Salem (2015)**, Febuxostat protects rats against lipopolysaccharide-induced lung inflammation in a dose-dependent manner, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 389 269-78
3. **S. Biswas J. Bhattacharyya, and A. G. Datta (2004)**, Mode of action of endotoxin: role of free radicals and antioxidants, *Current Medicinal Chemistry*, 11 359-68
4. **X. Dai C. Fu, Y. Yang, M. Lin, et al (2017)**, Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apoptosis in rats, *Molecular Medicine Reports*, 15 131-8
5. **Z. Dong and Y. Yuan (2018)**, Accelerated inflammation and oxidative stress induced by LPS in acute lung injury: Iotant inhibition by ST1926, *International Journal of Molecular Medicine*, 41 3405-21
6. **R. F. Guo and P. A. Ward (2007)**, Role of oxidants in lung injury during sepsis, *Antioxidants & Redox Signaling*, 9 (11), 1991-2002
7. **S. Mehta (2005)**, The effects of nitric oxide in acute lung injury, *Vascular Pharmacology*, 390-403
8. **M. O. Maybauer S. Rehberg, D. M. Maybauer, L. D. Traber, P. Enkhbaatar, and D. L. Traber (2010)**, The role of nitric oxide and reactive nitrogen species in experimental ARDS, *Frontiers in Bioscience - Scholar*, 18-29
9. **Y. Ling Z. Gu, and B. Cong (2000)**, Peroxynitrite mediated acute lung injury induced by lipopolysaccharides in rats, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 80 (1), 58-61.