

Đánh giá tính an toàn và tác dụng điều hòa lipid máu, huyết áp của cốm phối hợp từ dược liệu

Nguyễn Hoàng Minh^{1*} và Nguyễn Đình Phúc²

¹Trung Tâm Sâm và Dược liệu Thành phố Hồ Chí Minh

²Công ty TNHH Y học cổ truyền Đại Hồng Phúc

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tăng huyết áp là một thách thức cho y tế trên toàn thế giới bởi vì đó là một bệnh lý phổ biến liên quan đến các bệnh lý tim mạch và rối loạn lipid máu. **Mục tiêu:** Nghiên cứu thử nghiệm độc tính cấp - độc tính bán trường diễn và tác dụng điều hòa lipid máu- huyết áp của cốm phối hợp từ các dược liệu Ngưu tất, Mạch môn, rễ Nhàu, Sinh địa, Đỗ trọng (Cốm Kiện toàn áp, gọi tắt là KTA). **Phương pháp:** Đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn được thực hiện theo Hướng dẫn của Quyết định số 141/QĐ-BYT ngày 27/10/2015 của Bộ Y tế. Nghiên cứu đánh giá tác dụng điều hòa huyết áp trên mô hình gây tăng huyết áp bởi cortisone và uống nước muối trường diễn; thử nghiệm tác dụng điều hòa lipid máu trên mô hình gây tăng lipid máu bởi Tyloxapol. **Kết quả:** KTA không có độc tính ở liều $D_{max} = 15.45$ g/kg. KTA (1.88 g/kg- 2.88 g/kg) không gây ảnh hưởng đến các thông số sinh hóa, công thức máu, cấu trúc chung của gan- tim- thận. KTA không ảnh hưởng đến huyết áp, nồng độ triglyceride, cholesterol toàn phần, HDL-C và LDL-C chuột bình thường; thể hiện tác dụng điều hòa huyết áp trở về mức bình thường tương tự captopril trên mô hình gây tăng huyết áp bởi cortisone và uống nước muối trường diễn. **Kết luận:** Chế phẩm dạng cốm được phối hợp từ các dược liệu Ngưu tất, Mạch môn, rễ Nhàu, Sinh địa, Đỗ trọng (KTA) có tính an toàn và thể hiện tác dụng điều hòa huyết áp - lipid máu trên mô hình thực nghiệm.

Từ khóa: Cốm phối hợp từ các dược liệu (Kiện toàn áp), hạ huyết áp, hạ lipid máu

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp là một bệnh phổ biến và phức tạp đồng thời làm tăng nguy cơ mắc các bệnh tim mạch, thận và các vấn đề y tế khác. Trên toàn cầu, khoảng 26% dân số trưởng thành mắc bệnh, và dự kiến tỷ lệ này có thể tăng lên 29% vào năm 2025 [1]. Rối loạn lipid chủ yếu là tăng cholesterol máu, có mức độ phổ biến đứng thứ ba sau huyết áp cao- yếu tố nguy cơ tim mạch phổ biến nhất trên thế giới [2]. Tuy nhiên, việc sử dụng các loại thuốc tân dược để điều trị các bệnh lý mãn tính này thường đi đôi với chi phí cao và có thể gây ra nhiều tác dụng phụ không mong muốn. Do đó, người ta ngày càng quan tâm đến việc sử dụng các sản phẩm từ nguồn dược liệu tự nhiên để hỗ trợ điều trị một cách an toàn, hiệu quả và ít gây tác dụng phụ.

Ngưu tất (*Achyranthes bidentata*), Mạch môn (*Ophiopogon japonicus*), Nhàu (*Morinda Citrifolia*), Sinh địa (*Rehmannia glutinosa*), Đỗ trọng (*Eucommia ulmoides*) là những dược liệu được sử dụng nhiều trong dân gian, giúp dự phòng và hỗ trợ điều trị các rối loạn chuyển hóa lipid, hạ

huyết áp, phòng chống các bệnh tim mạch. Rễ ngưu tất có tác dụng làm giảm cholesterol máu ở thỏ đã gây tăng cholesterol máu thực nghiệm do ức chế sự hấp thu cholesterol từ ngoài vào và ức chế sự tổng hợp cholesterol trong cơ thể thỏ, có tác dụng hạ huyết áp rõ rệt trên mèo, mức độ hạ áp từ từ, thời gian tác dụng kéo dài; có tác dụng làm giảm huyết áp ở 83% số bệnh nhân cao huyết áp, huyết áp trung bình từ 180/100 mmHg giảm xuống 145/90 mmHg, có tác dụng giảm huyết áp gần tương đương với α -methyl dopa [3]. Trong y học Trung Quốc, rễ củ Mạch môn thường được dùng trị các bệnh tim mạch, cao huyết áp, xơ vữa động mạch [3]. Cao nước sắc rễ Nhàu (tỷ lệ 2:1) liều 1 mL/kg (i.v.) có tác dụng hạ huyết áp 15-16% so với trước điều trị, kéo dài trong vòng 15-20 phút; cao rễ Nhàu (2:1) liều 4 mL/kg (p.o.) có tác dụng hạ huyết áp đạt tới 45% và kéo dài trong 240 phút trên mô hình thực nghiệm ở thỏ và mèo. Theo Trần Đáng và cộng sự (2017), Sinh địa có tác dụng giảm mỡ máu, giảm cholesterol, chống xơ vữa động

Tác giả liên hệ: Nguyễn Hoàng Minh

Email: hoangminhtkd90@gmail.com

mạch, chống tăng huyết áp [4]. Đỗ Trọng có tác dụng hạ huyết áp do tác động trên trung tâm vận mạch ở hành tủy và trên hệ thống dây thần kinh phế vị và làm tăng sức co bóp ở cơ tim; trong nhiều bài thuốc ở Trung Quốc, Đỗ Trọng được dùng để chữa chảy máu não và các di chứng ở bệnh nhân tăng huyết áp [5]. Dựa vào công dụng nêu trên và liều lượng sử dụng theo kinh nghiệm dân gian, nghiên cứu tiến hành đánh giá tính an toàn và tác dụng điều hòa lipid máu, huyết áp của mẫu gói cốt được bào chế từ các hỗn hợp dược liệu Ngưu tất, Mạch môn, rễ Nhàu, Sinh địa, Đỗ trọng (mẫu gói cốt KIỆN TOÀN ÁP) với định hướng sản phẩm có tác dụng tốt, an toàn đối với bệnh lý tăng huyết áp, mỡ máu tăng cao, giảm nguy cơ xơ vữa động mạch trong tương lai.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu gói cốt KIỆN TOÀN ÁP - gọi tắt là KTA được cung cấp bởi Cty TNHH Y học cổ truyền Đại Hồng Phúc (số lô: 01N23, ngày sản xuất: 220923, thời hạn sử dụng: 220926; thành phần 1 gói cốt chứa: Bột Ngưu tất (*Achyranthes bidentata*) 1.5 g; bột Mạch môn (*Ophiopogon japonicus*) 1.5 g; 0.75 g cao hỗn hợp dược liệu (1:10) gồm: rễ Nhàu (*Morinda Citrifolia*) 3.0 g; Sinh địa (*Rehmannia glutinosa*) 3.0 g; Đỗ trọng (*Eucommia ulmoides*) 1.5 g. Mẫu gói cốt KIỆN TOÀN ÁP Đại Hồng Phúc được đóng gói trong màng nhôm ghép PET; cốt màu đen nâu, có mùi thơm đặc trưng dược liệu.

2.2. Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng (*ICR*, 5 - 6 tuần tuổi). Chuột được cung cấp bởi Trung tâm Công nghệ sinh học Tp.HCM. Thức ăn chuột được cung cấp bởi Viện Vacxin và sinh phẩm Y tế Nha Trang. Thể tích cho uống (p.o.), tiêm màng bụng (i.p.) và tiêm tĩnh mạch (i.v.) là 10 mL/kg trọng lượng chuột. Các thí nghiệm trên động vật nghiên cứu được thực hiện theo "Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu" của Bộ Y tế (ban hành kèm theo quyết định số 141/QĐ - K2ĐT ngày 27/10/2015).

2.3. Hóa chất, thuốc thử nghiệm- Thiết bị

Hóa chất- thuốc thử: Hydrocortisone, captopril, tyloxapol, atorvastatin (Sigma, Mỹ). Các bộ kit định lượng AST, ALT, creatinine, ure, triglyceride, protein (Human Co. Ltd., Đức). Các hóa chất khác

đạt tiêu chuẩn nghiên cứu.

Thiết bị: Cân phân tích Ohaus (Mỹ), máy ly tâm (Hermle- Đức), hệ thống đo huyết áp đuôi chuột không xâm lấn Panlab – Harvard Apparatus (Mỹ), máy sinh hóa bán tự động Screen master 3000 (Ý), máy SYSMEX-XN330 (Nhật).

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế thử nghiệm: Thử nghiệm *in vivo*, bố trí ngẫu nhiên, có đánh giá tác dụng so sánh với lô chứng không điều trị và lô đối chiếu.

2.4.1. Thử nghiệm độc tính cấp đường uống

Khảo sát độc tính của mẫu KTA ở liều cao để xác định liều LD₅₀ (liều gây chết 50% động vật thí nghiệm). Mẫu thử được pha loãng trong nước cất ở nồng độ cao nhất có thể qua được kim cho chuột uống (15.45 g/kg). Chuột được nhịn đói ít nhất 12 giờ trước khi thử nghiệm. 10 chuột (gồm 5 đực và 5 cái) được cho uống dịch thử nghiệm 1 lần duy nhất với thể tích 20 mL/kg. Theo dõi các dấu hiệu bất thường trong 72 giờ đầu về thay đổi hành vi, biểu hiện ngộ độc, số chuột tử vong. Chuột được tiếp tục theo dõi đến 14 ngày. Nếu phân suất tử vong thấp hơn 100%, liều gây tử vong tuyệt đối không xác định được do đó không thể xác định được LD₅₀. Trong trường hợp khi cho uống, số chuột trong lô thử nghiệm vẫn bảo toàn, xác định liều cao nhất có thể bơm qua kim mà không làm chết chuột là liều tương đối an toàn, ký hiệu D_{max} [6].

2.4.2. Thử nghiệm độc tính bán trường diễn

Mục đích: Khảo sát tính an toàn của KTA trong một thời gian dài sau khi uống, nếu có độc tính thì không được sử dụng lâu dài.

Chia lô thí nghiệm (n = 10, 5 con đực, 5 con cái): lô chứng cho chuột uống nước cất, lô thử cho chuột uống KTA, thể tích cho uống là 10 ml/kg thể trọng chuột. Chuột uống liên tục trong vòng 2 tháng. Lấy máu ở đuôi chuột để đánh giá các chỉ số sinh hóa. Thời điểm xét nghiệm: Sau 30 ngày, sau 60 ngày; riêng các xét nghiệm đại thể lấy gan, tim, thận tiến hành lúc sau kết thúc thí nghiệm 60 ngày.

Các chỉ tiêu đánh giá: trọng lượng cơ thể chuột, thông số huyết học (số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin), AST, ALT, creatinine, ure, triglyceride, protein, trọng lượng tương đối gan, tim, thận. Các thông số huyết học được xác định bằng máy SYSMEX-XN330 (Nhật). Các thông số về sinh hóa gan-thận, triglyceride, protein

được định lượng theo protocol hướng dẫn của các bộ kit định lượng (Human Co., Germany) và được đo bằng máy sinh hóa bán tự động Screen Master 3000 (Ý). Các mẫu cơ quan tim, gan, thận được tách vào ngày cuối của thử nghiệm (sau 60 ngày) để quan

sát vi thể (30% tổng số chuột mỗi lô) [7].

2.4.3. Thử nghiệm tác dụng hạ lipid máu của mẫu thử trên mô hình gây tăng lipid máu bằng tyloxapol
Chuột được chia ngẫu nhiên vào các lô như Bảng 1.

Bảng 1. Bố trí thử nghiệm tác dụng hạ lipid của mẫu thử

Nhóm	Lô (n = 8)	Mẫu thử nghiệm
Bình thường	Sinh lý	Nước cất
	Mẫu thử	KTA liều 2.82 g/kg
Bệnh	Bệnh lý	Nước cất
	Mẫu thử	KTA liều 1.88 g/kg
		KTA liều 2.82 g/kg
Đối chiếu	Atorvastatin liều 0.064 g/kg	

Chuột ở các lô được cho uống mẫu thử liên tục 8 ngày. Vào ngày thứ 7, một giờ sau khi uống mẫu thử thì tiến hành gây tăng lipid máu bằng tiêm tĩnh mạch đuôi chuột bởi tyloxapol liều 250 mg/kg trọng lượng chuột. Vào ngày thứ 8, một giờ sau khi uống mẫu thử và 24 giờ sau khi tiêm tyloxapol thì tiến hành lấy 200µl máu đuôi chuột để định lượng các chỉ số triglyceride, cholesterol, LDL-cholesterol và HDL-cholesterol trong huyết tương theo kit triglyceride, cholesterol, LDL-cholesterol và HDL-cholesterol (Human- Đức) bởi máy Screen master 3000 (Ý) [8].

2.4.4. Thử nghiệm tác dụng hạ huyết áp của mẫu thử trên mô hình gây tăng huyết áp bằng hydrocortisone và uống nước muối trường diễn

Nhóm bệnh được tiêm hydrocortisone liều 2.5 mg/kg/ngày (i.p., 10 mL/kg) mỗi ngày và uống nước muối 1% trường diễn liên tục trong 30 ngày (nhóm bình thường uống nước cất hằng ngày và không tiêm hydrocortisone). Sau 24 giờ tiêm hydrocortisone ở ngày 30, tiến hành đo huyết áp tâm thu- huyết áp tâm trương- huyết áp trung bình của chuột ở cả 2 nhóm bằng hệ thống đo huyết áp đuôi chuột không xâm lấn Panlab – Harvard Apparatus. Chuột ở nhóm bệnh có huyết áp tâm thu lớn hơn 140 mmHg được coi là chuột tăng huyết áp và được phân lô điều trị tương tự như bảng 1, lô đối chiếu cho uống captopril liều 20 mg/kg.

Chuột được cho uống mẫu thử liên tục trong 7 ngày sau 1 giờ tiêm hydrocortisone liều 2.5 mg/kg/ngày (vẫn duy trì cho chuột uống nước muối trường diễn thay cho nước uống hằng ngày). Ở ngày thứ 8 sau

điều trị (sau 24 giờ tiêm hydrocortisone lần cuối cùng), tiến hành đo huyết áp ở động mạch đuôi chuột thông qua các chỉ số đánh giá bao gồm huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, huyết áp trung bình của chuột nhắt trắng [9].

2.5. Đánh giá kết quả

Các số liệu được biểu hiện bằng giá trị trung bình: $M \pm SEM$ (Standard error of the mean – sai số chuẩn của giá trị trung bình) và được xử lý thống kê dựa vào phép kiểm One – Way ANOVA và hậu kiểm bằng Student – Newman – Keuls test (phần mềm SigmaStat 3.5, USA). Kết quả thử nghiệm đạt ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% khi $p < 0.05$.

3. KẾT QUẢ

3.1. Kết quả độc tính cấp đường uống

Sau khi cho chuột uống thể tích 20 mL/kg thể trọng chuột, chuột giảm hoạt động, di chuyển chậm chạp hơn. Sau khoảng 90 phút, tất cả chuột di chuyển bình thường, ăn cám, uống nước, tiêu tiểu, cử động bình thường, không có dấu hiệu bất thường nào. Trong thời gian 72 giờ không có chuột tử vong. Tiếp tục theo dõi chuột trong 14 ngày ở điều kiện chăm sóc bình thường, kết quả cho thấy không có con chuột nào tử vong; chuột sống không có bất thường về hành vi, trạng thái lông, ăn uống, tiêu tiểu. Thử nghiệm không xác định được LD₅₀ do mức liều tối đa có thể cho chuột uống được không có chuột tử vong. Có thể kết luận mẫu KTA sử dụng đường uống gần như không độc với liều D_{max} (liều của mẫu thử cao nhất có thể bơm qua kim mà không làm chuột tử vong) là 15.45 g/kg thể trọng chuột. Như vậy, KTA không có độc tính cấp trên đường uống ở chuột với D_{max} = 15.45 g/kg/ngày (ở

người trưởng thành 50 kg tương đương 77 gói/ngày, gói 4 Gram), từ đó suy ra liều an toàn cho chuột thử nghiệm được lý $D_s=1/5 D_{max} = 3.09 \text{ g/kg}$. Dựa vào liều an toàn được xác định ở thử nghiệm độc tính cấp đường uống và liều dự kiến dùng trên người: 2-3 gói/ngày cho người trưởng thành 50 kg (tương đương 8 Gram-12 Gram/ngày cho người trưởng thành), ngoại suy liều thử nghiệm được lý

trên chuột nhắt trắng của KTA là: 1.88 g/kg/ngày và 2.82 g/kg/ngày.

3.2. Kết quả độc tính bán trường diễn

Tình trạng chuột: Trong 60 ngày thí nghiệm, chuột ở các nhóm đều hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, ăn uống tốt, phân khô, lông mượt, không có chuột bị chết hoặc có biểu hiện bất thường.

Bảng 2. Chỉ số huyết học của các lô chuột thử nghiệm

Lô	Chứng sinh lý			KTA liều 1.88 g/kg			KTA liều 2.82 g/kg		
	Trước thử nghiệm	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Trước thử nghiệm	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Trước thử nghiệm	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày
<i>Giống đực (n = 5)</i>									
Số lượng Hồng cầu (triệu/ μL)	9.50 \pm 0.09	10.08 \pm 0.32	9.86 \pm 0.14	9.68 \pm 0.12	9.99 \pm 0.08	9.53 \pm 0.14	9.57 \pm 0.15	9.55 \pm 0.14	9.30 \pm 0.32
Hemoglobin (g/dL)	14.38 \pm 0.08	15.26 \pm 0.18	14.94 \pm 0.13	14.46 \pm 0.28	15.12 \pm 0.12	14.52 \pm 0.19	14.76 \pm 0.21	15.36 \pm 0.33	15.12 \pm 0.79
Số lượng bạch cầu (nghìn/ μL)	9.33 \pm 0.09	9.31 \pm 0.45	10.12 \pm 0.35	9.43 \pm 0.31	9.10 \pm 0.30	9.78 \pm 0.28	9.37 \pm 0.18	10.03 \pm 0.42	10.83 \pm 0.79
Số lượng tiểu cầu (K/ μL)	898.20 \pm 14.38	875.80 \pm 39.86	828.40 \pm 37.14	880.80 \pm 31.85	889.60 \pm 32.41	861.40 \pm 34.24	920.40 \pm 19.04	905.00 \pm 48.28	881.60 \pm 40.68
<i>Giống cái (n = 5)</i>									
Số lượng Hồng cầu (triệu/ μL)	9.49 \pm 0.21	9,70 \pm 0,48	9,28 \pm 0,43	9,53 \pm 0,10	9,95 \pm 0,16	9,71 \pm 0,10	9,27 \pm 0,09	9,81 \pm 0,43	9,85 \pm 0,16
Hemoglobin (g/dL)	14.60 \pm 0.04	13.84 \pm 0.33	13.76 \pm 0.27	14.68 \pm 0.45	14.80 \pm 0.21	15.02 \pm 0.21	14.62 \pm 0.14	15.08 \pm 0.74	14.28 \pm 0.38
Số lượng bạch cầu (nghìn/ μL)	9.16 \pm 0.18	9.00 \pm 0.49	9.70 \pm 0.55	9.04 \pm 0.44	9.04 \pm 0.44	9.99 \pm 0.48	9.14 \pm 0,15	9.29 \pm 0.79	9.64 \pm 0.23
Số lượng tiểu cầu (K/ μL)	833.40 \pm 15.00	842.80 \pm 27.21	842.60 \pm 38.16	845.80 \pm 7.28	866.60 \pm 50.75	885.20 \pm 19.78	885,80 \pm 18,98	891,40 \pm 46,81	826.00 \pm 19.71

So sánh trong từng lô giữa các thời điểm và giữa các lô ở cùng một thời điểm cùng giới thấy số lượng hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu không khác biệt giữa các lô thử nghiệm. Như vậy, mẫu KTA ở cả 2 liều thử nghiệm 1.88 g/kg và 2.82 g/kg cho

chuột uống liên tục trong thời gian 30 ngày và 60 ngày không ảnh hưởng tới số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu. Chứng tỏ mẫu KTA an toàn với chức năng tạo máu khi dùng kéo dài.

Bảng 3. Các chỉ số sinh hóa và trọng lượng cơ thể của các lô chuột thử nghiệm

Lô	Chứng sinh lý			KTA liều 1.88 g/kg			KTA liều 2.82 g/kg		
	Trước thử nghiệm	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Trước thử nghiệm	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Trước thử nghiệm	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày
<i>Giống đực (n = 5)</i>									
AST (U/L)	51.60 \pm 1.72	53.40 \pm 1.50	54.00 \pm 1.41	53.00 \pm 0.95	50.40 \pm 1.17	53.60 \pm 2.56	51.60 \pm 0.68	51.00 \pm 1.67	50.00 \pm 2.57

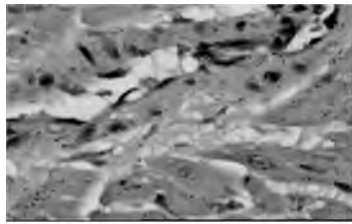
Lô	Chứng sinh lý			KTA liều 1.88 g/kg			KTA liều 2.82 g/kg		
	Trước thử nghiệm	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Trước thử nghiệm	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày	Trước thử nghiệm	Sau 30 ngày	Sau 60 ngày
ALT (U/L)	50.80 ± 1.36	50.00 ± 1.38	53.60 ± 2.80	51.00 ± 1.14	50.00 ± 1.41	53.40 ± 1.81	50.20 ± 1.20	54.80 ± 1.88	55.20 ± 1.88
Creatinine (mg/dL)	0.82 ± 0.04	0.78 ± 0.04	0.80 ± 0.04	0.78 ± 0.04	0.80 ± 0.05	0.82 ± 0.04	0.80 ± 0.04	0.84 ± 0.02	0.80 ± 0.04
Ure (mg/dL)	7.56 ± 0.18	7.78 ± 0.46	8.80 ± 0.34	7.98 ± 0.17	8.08 ± 0.62	9.46 ± 0.35	7.70 ± 0.20	7.48 ± 0.52	8.80 ± 0.42
Triglyceride (mg/dL)	118.00 ± 4.89	121.60 ± 2.66*	136.00 ± 1.64*	113.80 ± 6.28	125.20 ± 3.40*	141.60 ± 2.25*	104.60 ± 5.98	123.80 ± 3.99*	141.20 ± 5.49*
Protein (mg/dL)	6.12 ± 0.09	6.04 ± 0.18	6.22 ± 0.11	6.20 ± 0.08	6.14 ± 0.16	6.44 ± 0.29	6.04 ± 0.10	6.14 ± 0.16	6.02 ± 0.07
Trọng lượng cơ thể chuột (g)	24.80 ± 0.97	29.00 ± 1.26*	32.20 ± 0.97*	24.80 ± 0.86	30.40 ± 1.44*	34.40 ± 1.69*	24.20 ± 0.58	31.20 ± 1.24*	34.60 ± 1.12*
<i>Giống cái (n = 5)</i>									
AST (U/L)	49.80 ± 0.66	51.80 ± 2.60	53.80 ± 3.12	51.40 ± 1.44	52.40 ± 2.06	53.80 ± 2.08	51.60 ± 0.40	53.40 ± 1.25	54.00 ± 1.38
ALT (U/L)	49.00 ± 1.14	51.20 ± 1.88	54.00 ± 1.52	49.00 ± 0.84	49.40 ± 3.36	52.00 ± 1.95	53.20 ± 1.66	52.80 ± 1.77	53.40 ± 2.91
Creatinine (mg/dL)	0.80 ± 0.03	0.78 ± 0.05	0.78 ± 0.06	0.78 ± 0.04	0.80 ± 0.05	0.82 ± 0.05	0.87 ± 0.04	0.74 ± 0.04	0.80 ± 0.04
Ure (mg/dL)	7.80 ± 0.29	7.56 ± 0.22	8.98 ± 0.40	7.38 ± 0.45	7.32 ± 0.32	8.48 ± 0.41	7.62 ± 0.35	7.22 ± 0.11	9.02 ± 0.35
Triglyceride (mg/dL)	103.80 ± 2.03	120.00 ± 4.85*	133.20 ± 4.45*	105.60 ± 5.64	119.80 ± 4.18*	136.00 ± 5.01*	101.00 ± 3.59	116.20 ± 5.27*	131.80 ± 3.62*
Protein (mg/dL)	6.30 ± 0.09	6.36 ± 0.07	6.06 ± 0.17	6.50 ± 0.24	6.24 ± 0.17	6.14 ± 0.12	6.24 ± 0.10	6.34 ± 0.09	6.20 ± 0.26
Trọng lượng cơ thể chuột (g)	24.00 ± 0.63	28.20 ± 0.37*	32.00 ± 0.71*	24.40 ± 0.40	28.40 ± 0.51*	32.20 ± 0.58*	24.40 ± 0.68	28.40 ± 0.60*	32.80 ± 0.86*

(*) $p < 0.05$ so với trước thử nghiệm, cùng lô thử nghiệm và cùng giới

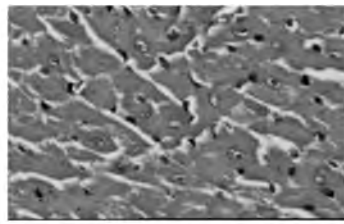
So sánh trong từng lô giữa các thời điểm và giữa các lô ở cùng một thời điểm khảo sát và cùng giới tính thấy hoạt độ AST- ALT, nồng độ ure-creatinine, hàm lượng protein thay đổi không có ý nghĩa thống kê. Trọng lượng cơ thể và hàm lượng triglyceride của lô chuột đực/cái uống KTA liều 1.88 g/kg – 2.82 g/kg sau 30 ngày-60 ngày khác biệt đạt ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước thử nghiệm ($p < 0.05$), nhưng không khác biệt so với lô chứng cùng thời điểm khảo sát tương ứng. Như vậy KTA liều 1.88 g/kg – 2.82 g/kg sau 30 ngày-60 ngày uống cũng không ảnh hưởng tới chức năng gan- thận, hàm lượng triglyceride- protein và không ảnh hưởng trên sự phát triển bình thường về thể trọng của chuột

đực và chuột cái.

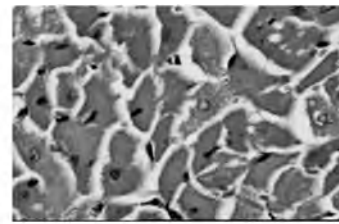
Đồng thời, kết quả Hình 1 cho thấy mô học gan tim thận của các lô cho uống mẫu KTA liều 1.88 g/kg – 2.82 g/kg sau 60 ngày không có sự khác biệt so với lô chứng sinh lý cùng thời điểm khảo sát: mô tim trong giới hạn bình thường, không thấy có sự tổn thương tế bào nội mô mạch máu, không thấy xơ hóa mô kẽ cơ tim cũng như sung huyết; tương tự mô thận ở lô sinh lý và lô thử mẫu không có viêm mô kẽ thận, tế bào ống thận đều bình thường; mô gan ở lô sinh lý và lô thử mẫu không có hiện tượng xơ hóa-hoại tử tế bào gan-vôi hóa ống mật, có viêm mức độ nhẹ ở tế bào viêm lympho bào, bạch cầu đa nhân chưa rõ nguyên nhân.



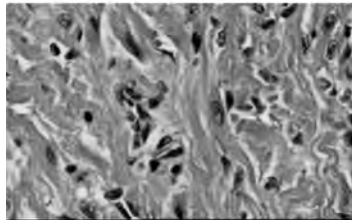
Mô tim chuột đực -
Lô sinh lý



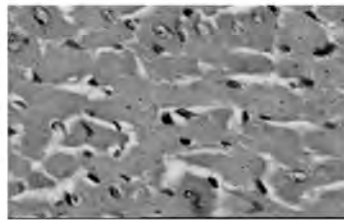
Mô tim chuột đực -
Lô KTA liều 1.88 g/kg



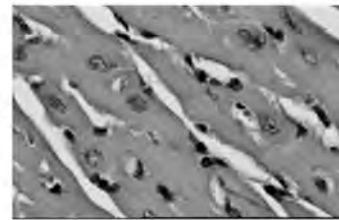
Mô tim chuột đực -
Lô KTA liều 2.82 mg/kg



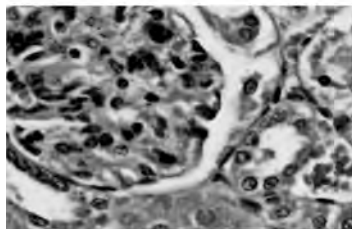
Mô tim chuột cái -
Lô sinh lý



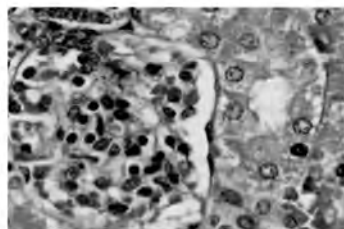
Mô tim chuột cái -
Lô KTA liều 1.88 g/kg



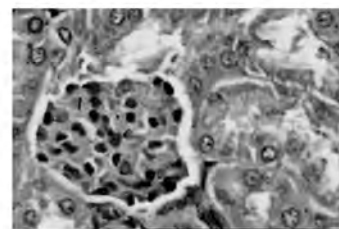
Mô tim chuột cái -
Lô KTA liều 2.82 mg/kg



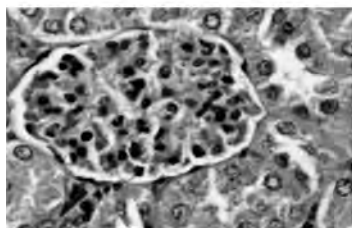
Mô thận chuột đực -
Lô sinh lý



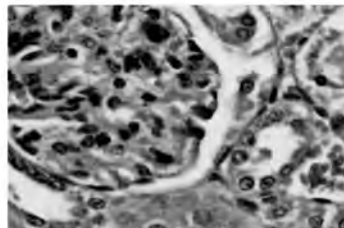
Mô thận chuột đực -
Lô KTA liều 1.88 g/kg



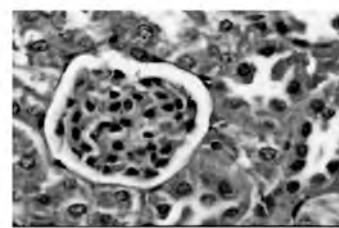
Mô thận chuột đực -
Lô KTA liều 2.82 mg/kg



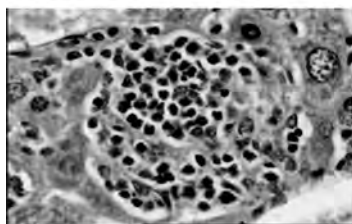
Mô thận chuột cái -
Lô sinh lý



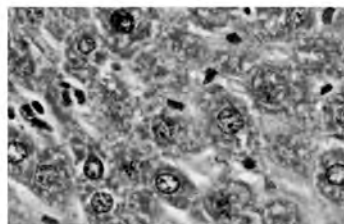
Mô thận chuột cái -
Lô KTA liều 1.88 g/kg



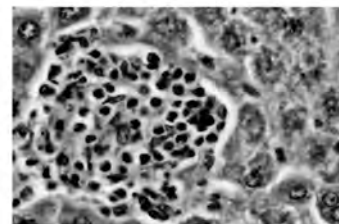
Mô thận chuột cái -
Lô KTA liều 2.82 mg/kg



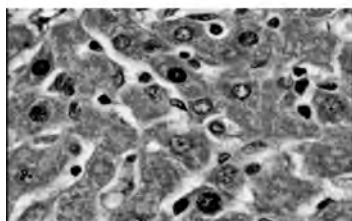
Mô gan chuột đực -
Lô sinh lý



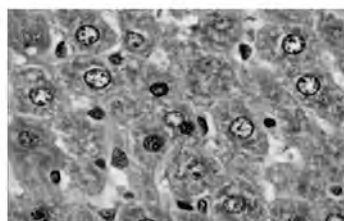
Mô gan chuột đực -
Lô KTA liều 1.88 g/kg



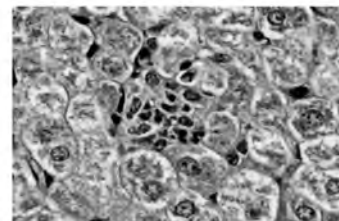
Mô gan chuột đực -
Lô KTA liều 2.82 mg/kg



Mô gan chuột cái -
Lô sinh lý



Mô gan chuột cái -
Lô KTA liều 1.88 g/kg



Mô gan chuột cái -
Lô KTA liều 2.82 mg/kg

Hình 1. Mô học tim - thận - gan của các lô thử nghiệm (X 40)

3.3. Kết quả tác dụng hạ lipid máu của KTA

Ở nhóm tyloxapol (-) lô chuột uống KTA liều 2.82 g/kg có chỉ số triglyceride, cholesterol toàn phần, HDL-C và LDL-C trong huyết tương không khác biệt đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý. Do đó, KTA không ảnh hưởng trên nồng độ triglyceride, cholesterol toàn phần, HDL-C và LDL-C ở chuột bình thường.

Kết quả Bảng 4 cho thấy lô chứng bệnh lý có hàm lượng triglyceride và cholesterol, LDL-C tăng

(509.42%; 363.01%; 504.27%; tương ứng) và HDL-C giảm (11.05%) đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý ($p < 0.001$). Lô bệnh cho uống atorvastatin liều 0.064 g/kg có hàm lượng triglyceride, cholesterol, LDL-C giảm (48.83%; 43.06%; 57.60% tương ứng) và HDL-C tăng (10.69%) đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý ($p < 0.001$); atorvastatin có tác dụng đưa hàm lượng HDL-C trong huyết tương trở về mức giá trị bình thường khi so sánh với chứng sinh lý ($p = 0.424$).

Bảng 4. Hàm lượng triglyceride, cholesterol, LDL-C, HDL-C trong huyết tương chuột

Nhóm	Lô (n = 8)	Triglyceride (mg/dL)	Cholesterol (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)
Tyloxapol (-)	Chứng sinh lý (uống nước cất)	118.13 ± 4.68	79.75 ± 4.13	22.85 ± 1.15	90.83 ± 1.60
	KTA liều 2.82 g/kg	115.63 ± 3.81	81.13 ± 3.37	22.05 ± 0.86	93.18 ± 2.64
Tyloxapol (+)	Chứng bệnh lý (uống nước cất)	719.88 ± 15.80***	369.25 ± 18.16***	138.08 ± 1.45***	80.79 ± 1.11***
	KTA liều 1.88 g/kg	542.25 ± 32.91***,####	218.25 ± 16.26***,####	102.10 ± 5.13***,####	83.70 ± 0.79***
	KTA liều 2.82 g/kg	340.38 ± 30.79***,####	188.75 ± 11.42***,####	87.38 ± 7.64***,####	88.88 ± 0.54####
	Atorvastatin liều 0.064 g/kg	368.38 ± 27.88***,####	210.25 ± 17.88***,####	58.55 ± 4.16***,####	89.43 ± 1.66####

*** $p < 0.001$ vs chứng sinh lý cùng chỉ tiêu khảo sát; #### $p < 0.001$ vs chứng bệnh lý cùng chỉ tiêu khảo sát

Lô bệnh cho uống mẫu KTA ở cả 2 liều thử nghiệm 1.88 g/kg và 2.82 g/kg đều có hàm lượng triglyceride giảm (24.67%, 52.72%; tương ứng); hàm lượng cholesterol giảm (40.89%, 48.88%, tương ứng); hàm lượng LDL-C giảm (26.05%, 36.72%; tương ứng) đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý cùng chỉ tiêu khảo sát ($p < 0.001$). KTA liều 2.82 g/kg thể hiện tác dụng làm giảm triglyceride và LDL-C tốt hơn KTA liều 1.88 g/kg ($p < 0.001$; $p = 0.03$; tương ứng) và tương tự thuốc đối chiếu atorvastatin ($p = 0.431$) trên mô hình gây tăng lipid máu chuột bằng tyloxapol. Đồng thời, KTA liều 2.82 g/kg thể hiện tác dụng làm tăng HDL-C tốt hơn KTA liều 1.88 g/kg ($p = 0.005$) và tương tự thuốc đối chiếu atorvastatin ($p = 0.753$), đưa trị số HDL-C trở về mức bình thường khi so sánh với chứng sinh lý ($p = 0.504$) trên mô hình gây tăng lipid máu chuột bằng tyloxapol. Điều này cho thấy tác dụng hạ lipid máu của KTA có tính phụ thuộc liều trên mô hình thực nghiệm gây tăng lipid máu chuột bằng tyloxapol.

3.4. Kết quả tác dụng hạ huyết áp của KTA

Kết quả Bảng 5 cho thấy lô chuột uống KTA liều

2.82 g/kg có thông số huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình không khác biệt đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý. Do đó, KTA không ảnh hưởng đến huyết áp chuột bình thường.

Lô chứng bệnh lý có huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình tăng (55.95%; 74.54%; 59.16%; tương ứng) đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý ($p < 0.001$), chứng tỏ đã gây thành công mô hình tăng huyết áp ở chuột nhất trắng bằng hydrocortisone (2.5 mg/kg/ngày, i.p.) và uống dung dịch nước muối hằng ngày. Lô bệnh cho uống captopril liều 20 mg/kg có tác dụng làm giảm huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình (35.96%; 14.06%; 18.55% tương ứng) đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý ($p < 0.001$), trở về giá trị bình thường khi so sánh với chứng sinh lý ($p = 0.986$; $p = 0.932$; $p = 0.053$; tương ứng), điều này cho thấy captopril thể hiện tác dụng hạ huyết áp.

Bảng 5. Huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình của các lô thử nghiệm

Nhóm	Lô (n = 8)	Huyết áp tâm thu (mmHg)	Huyết áp tâm trương (mmHg)	Huyết áp trung bình (mmHg)
Bình thường	Chứng sinh lý	104.14 ± 5.02	85.14 ± 5.76	98.29 ± 5.04
	KTA liều 2.82 g/kg	101.50 ± 2.67	87.63 ± 1.82	100.75 ± 3.61
Bệnh	Chứng bệnh lý	158.88 ± 4.12 ^{***}	143.13 ± 4.24 ^{***}	156.38 ± 5.74 ^{***}
	KTA liều 1.88 g/kg	116.75 ± 5.13 ^{###}	96.00 ± 3.82 ^{###}	105.13 ± 3.98 ^{###}
	KTA liều 2.82 g/kg	120.25 ± 6.07 ^{###}	97.88 ± 4.67 ^{###}	106.25 ± 4.17 ^{###}
	Captopril liều 20 mg/kg	101.75 ± 6.56 ^{###}	82.50 ± 3.16 ^{###}	85.63 ± 3.98 ^{###}

^{***} $p < 0.001$ vs chứng sinh lý cùng chỉ tiêu khảo sát; ^{###} $p < 0.001$ vs chứng bệnh lý cùng chỉ tiêu khảo sát

Lô bệnh cho uống mẫu KTA ở cả 2 liều thử nghiệm 1.88 g/kg và 2.82 g/kg đều có huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình giảm đạt ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý cùng chỉ tiêu khảo sát ($p < 0.001$). KTA ở cả 2 liều 1.88 g/kg-2.82 g/kg đều thể hiện tác dụng làm giảm huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình tương tự nhau và tương tự thuốc đối chiếu captopril liều 20 mg/kg; thể hiện tác dụng điều hòa huyết áp trở về mức bình thường khi so sánh với chứng sinh lý.

4. BÀN LUẬN

Tyloxapol (triton WR-1339) là chất diện hoạt ức chế lipoprotein lipase, thường được sử dụng trong các nghiên cứu thực nghiệm gây rối loạn lipid máu nội sinh. Tyloxapol làm tăng dấu hiệu stress oxy hóa gây tăng gốc tự do ROS- đây là sản phẩm của sự chuyển hóa và truyền tín hiệu bình thường trong tế bào nhưng sự oxy hóa gốc tự do là nguyên nhân gây sự thoái biến của acid béo và este hóa màng tế bào và lipoprotein. Quá trình gây tăng lipid máu bằng tyloxapol gồm hai giai đoạn: đầu tiên là sự tăng đột ngột nồng độ cholesterol huyết, đạt mức đỉnh sau 24 giờ và sẽ giảm trở về bình thường sau 48 giờ. Thuốc đối chiếu atorvastatin là thuốc hạ lipid máu thuộc nhóm statin, có tác dụng ức chế cạnh tranh với hydroxymethylglutaryl coenzym (HMG-CoA) reductase, làm ngăn cản sự chuyển HMG-CoA thành mevalonat, tiền chất của cholesterol. Các thuốc nhóm statin ức chế sinh tổng hợp cholesterol, làm giảm cholesterol trong tế bào gan, kích thích tổng hợp thụ thể LDL, và qua đó làm tăng vận chuyển LDL từ máu [10, 11]. Nghiên cứu đã chứng minh KTA được phối từ các dược liệu Ngưu tất, Mạch môn, rễ Nhàu, Sinh địa, Đỗ trọng có tác dụng điều hòa lipid trên mô hình gây tăng lipid máu nội sinh ở chuột bởi tyloxapol. Sang Deog Oh và cộng sự (2014) đã chứng minh Ngưu tất có khả năng ức chế sự biệt hóa tế bào mỡ 3T3-L1 mà không ảnh hưởng đến khả năng sống

của tế bào và làm giảm rõ rệt sự biểu hiện phospho-Akt qua phân tích Western blot, trong khi không có thay đổi đáng kể trong biểu hiện perilipin. Ngoài ra, Ngưu tất (0.5 g/kg trong sáu tuần) có tác dụng làm giảm đáng kể trọng lượng chuột trên chuột được nuôi bằng chế độ ăn nhiều chất béo khi so sánh lô chuột ăn giàu béo uống nước cất sau 6 tuần uống mẫu [12]. Mạch môn có thể ngăn ngừa hoặc điều trị các rối loạn chuyển hóa đặc biệt là các bệnh về hệ tim mạch, tiểu đường và các bệnh liên quan đến viêm nhiễm [13]. Mạch môn chứa ophiopogonin C và D (saponin) đã được chứng minh có tác dụng hỗ trợ điều trị các bệnh tim mạch, hạ lipid máu, chống đột quỵ [13]. Dịch chiết từ rễ Nhàu cũng đã được minh có tác dụng giúp giãn mạch thông qua trung gian phong tỏa canxi phụ thuộc vào điện áp các kênh để chống rối loạn lipid máu [14].

Tăng huyết áp do hydrocortisone ở chuột chủ yếu do cơ chế của glucocorticoid gây ra. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng glucocorticoid gây tăng huyết áp ở người và động vật thử nghiệm liên quan đến nhiều yếu tố như kích hoạt hệ thống renin-angiotensin do tăng chất nền renin huyết tương, giảm hoạt động của các hệ thống ức chế bao gồm hệ thống kallikrein-kinin, prostaglandin và nitric oxide có nguồn gốc từ nội mô, tăng đáp ứng tăng huyết áp với angiotensin II (Ang II) và norepinephrine. Các hướng dẫn hiện nay khuyến cáo nên sử dụng thuốc ức chế enzyme chuyển cho bệnh nhân THA và bệnh thận mãn tính. Captopril ức chế enzyme chuyển ngăn chặn quá trình chuyển đổi angiotensin I thành angiotensin II được sử dụng rộng rãi để điều trị tăng huyết áp và bệnh tim mạch, kiểm soát huyết áp bền vững và có tác dụng phụ tối thiểu trong quá trình điều trị tăng huyết áp lâu dài. Ngoài ra, loại thuốc này còn làm giảm tổn thương thận do tăng huyết áp thông qua việc ức chế viêm và kích hoạt NF- κ B. Điều này dẫn đến giảm sự co mạch toàn thân, hạ huyết áp, giảm sự

nhạy cảm với muối và giảm stress oxy hóa. Ngoài ra, sự ức chế enzyme chuyển còn làm tăng tổng hợp bradykinin cho tác động giãn mạch, hạ huyết áp [15, 16]. Nghiên cứu này đã cho thấy rằng KTA thể hiện tác dụng làm giảm huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình, có tác dụng hạ huyết áp tương tự thuốc đối chiếu captopril. Trong KTA, không chỉ Ngưu tất, Mạch môn hay Đỗ Trọng đã được sử dụng trong nhiều bài thuốc hỗ trợ điều hòa huyết áp mà còn cả rễ Nhàu. Trong rễ Nhàu chứa enzyme angiotensin-I (ACE) để điều hòa huyết áp [14]. Rễ Nhàu còn có tác dụng chống co thắt và giúp giãn mạch thông qua việc phong tỏa các kênh canxi phụ thuộc điện áp và có tác dụng chống rối loạn lipid máu được sử dụng như một dược liệu tiềm năng cho các bệnh tim mạch [14].

Tăng huyết áp và rối loạn lipid máu có mối liên quan với nhau, là các yếu tố nguy cơ chính của bệnh tim mạch vành. Rối loạn lipid máu làm tăng trương lực mạch máu mãn tính dẫn đến tăng huyết áp. Để giảm nguy cơ tim mạch, điều quan trọng là phải điều hòa huyết áp cũng như rối loạn lipid máu [17, 18]. Rối loạn lipid máu có mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ cholesterol toàn phần, cholesterol trọng lượng phân tử thấp (LDL-C) với các biến cố

tim mạch do xơ vữa. Kiểm soát được rối loạn lipid máu, giảm trương lực mạch máu, dự phòng xơ vữa động mạch là việc làm có ý nghĩa nhằm hạn chế những biến chứng nguy hiểm của xơ vữa động mạch, nâng cao chất lượng sống. Tuy nhiên hiện nay chưa có thuốc tân dược nào được chứng minh vừa có tác dụng hỗ trợ hạ huyết áp và hạ lipid máu. Trong khi, nghiên cứu này đã chứng minh được KTA phối hợp từ các dược liệu Ngưu tất, Mạch môn, rễ Nhàu, Sinh địa, Đỗ trọng có tính an toàn vừa có tác dụng điều hòa lipid máu vừa có tác dụng điều hòa huyết áp. Điều này đã giải quyết tính cấp thiết hiện nay trong việc hỗ trợ điều trị bệnh lý mãn tính huyết áp cao, mỡ máu cao, xơ vữa động mạch đang có xu hướng tăng cao như hiện nay.

5. KẾT LUẬN

Gói cốt được phối hợp từ các dược liệu Ngưu tất, Mạch môn, rễ Nhàu, Sinh địa, Đỗ trọng (cốt Kiện toàn áp) không gây độc tính cấp và độc tính bán trường diễn trên động vật thử nghiệm; thể hiện tác dụng điều hòa huyết áp trở về mức bình thường; đồng thời giúp làm giảm triglyceride, cholesterol, LDL-C và làm tăng HDL-C trong huyết tương, thể hiện tác dụng hạ lipid máu trên mô hình thực nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, P. Muntner, P. K. Whelton and J. He, "Global burden of hypertension: analysis of worldwide data," *The Lancet*, 365, 9455, pp 217-223, 2005.
- [2] M. Banach, S. Surma and P. P. Toth, "Endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). 2023: The year in cardiovascular disease - the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024?," *Archives of Medical Science*, 19,6, pp 1602-1615, 2023.
- [3] Đỗ Huy Bích và cs., *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam – Tập II*, NXB Khoa học và Kỹ thuật, 216-445, 2004.
- [4] Trần Đáng, *Thực phẩm chức năng*, Nhà xuất bản Y học, 1007 – 1009, 2017.
- [5] Đỗ Huy Bích và cs., *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam – Tập I*, NXB Khoa học và Kỹ thuật, 800 – 807, 2006.
- [6] Đỗ Trung Đàm, *Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc*, Nhà xuất bản Y học, 11-190, 2014.
- [7] Bộ Y tế-Việt Nam, "Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT

về việc ban hành tài liệu chuyên môn Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc Đông y, thuốc từ Dược liệu," ngày 27/10/2015.

- [8] M. S. Zarzecki, S. M. Araujo, V. C. Bortolotto, M. T. D. Paula, C. R. Jesse and M. Prigol, "Hypolipidemic action of chrysin on Triton WR-1339-induced hyperlipidemia in female C57BL/6 mice," *Toxicology Reports*, pp. 200-208, 2014.

[9] Hà Quang Thanh và cs., "Đánh giá tác dụng của các cao chiết từ lá xa kê trên mô hình chuột bị tăng huyết áp," *Tạp chí Dược liệu*, 29, 1, 47 – 52, 2024.

- [10] Z. Ketani, R. Ketani, R. J. A. Randolph, ..., M. Matteo, "Flavonoids and Their Metabolites: Prevention in Cardiovascular Diseases and Diabetes," *Diseases*, 5, pp.19, 2017.

[11] R. Shelly, S. Sulistiyani and L. Arthur, "Identification of HMG-CoA Reductase Inhibitor Active Compound in Medicinal Forest Plants," *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 7, 2, pp. 95-104, 2017.

- [12] S.D. Oh et al., "Effect of *Achyranthes bidentata* Blume on 3T3-L1 Adipogenesis and Rats Fed with a

High-Fat Diet," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, pp.158018, 2014.

[13] M.H. Chen, X.J. Chen, M. Wang, L. G. Lin and Y.T. Wang, "Ophiopogon japonicus--A phytochemical, ethnomedicinal and pharmacological review," *Journal Ethnopharmacol*, 181, pp.193-213, 2016.

[14] D. R. Singh, "Morinda citrifolia L. (Noni): A review of the scientific validation for its nutritional and therapeutic properties", *Journal of Diabetes and Endocrinology*, 3, 6, pp. 77-91, 2012.

[15] Z. Gan, D. Huang, J. Jiang, Y. Li, H. Li and Y. Ke, "Captopril alleviates hypertension-induced renal damage, inflammation, and NF- κ B activation," *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51,11, pp. e7338, 2018. Doi: 10.1590/1414-

431X20187338.

[16] J. T. Groel, S. S. Tadros, G. R. Dreslinski and A. C. Jenkins, "Long-term antihypertensive therapy with captopril," *Hypertension*, 5,2, pp. 145- 152,1983. doi: 10.1161/01.hyp.5.5_pt_2.iii145.

[17] G. Banos, K. Carvajal, G. Cardoso, J. Zamora and M. Franco, "Vascular Reactivity and Effect of Serum in a Rat Model of Hypertriglyceridemia and Hypertension," *American Journal of Hypertension*, 10, pp. 379-388, 1997.

[18] M. Deshmukh, H.W. Lee and S. McFarlane, "Whaley-Connell A: Antihypertensive medications and their effects on lipid metabolism," *Current Diabetes Reports*, 3, pp 214-220, 2008.

Evaluation of safety and modulatory effect of the herbal products on hyperlipidemia and hypertensive models in mice

Nguyen Hoang Minh and Nguyen Dinh Phuc

ABSTRACT

Background: Hypertension is an important worldwide public-health challenge because of its high frequency of cardiovascular and lipid disorders. **Objective:** Research conducted to evaluate acute oral, subacute toxicity and modulatory effects on lipid profile in blood and hypertensive model, hypertensive, of the products combined *Achyranthes bidentata*, *Ophiopogon japonicus*, *Morinda citrifolia*, *Rehmannia glutinosa*, *Eucommia ulmoides*. **Methods:** Evaluation of acute toxicity and subacute toxicity of KTA were conducted according to "Guidelines for Preclinical and Clinical Study of Traditional and Natural Medicines" approved by Ministry of Health- Vietnam (attached with Decision No.141/QĐ-K2ĐT dated on 27/10/2015. Besides, this study also aimed to evaluate the antihypertensive (on cortisone combined salt-induced hypertension) and hypolipidemic (on triton WR 1339-induced acute hyperlipidemia) effects of KTA. **Results:** KTA was safety in acute toxicity evaluation the maximum dose $D_{max} = 15.45$ g/kg. The KTA (1.88 g/kg - 2.82 g/kg) had no effect on general conditions such as the liver, heart and kidney functions and hematopoietic function. Besides, KTA had no affect blood pressure, triglyceride, cholesterol, HDL-C và LDL-C in normal mice. KTA significantly reduced blood pressure (systolic, diastolic and mean blood pressure), such effects were similar to captopril on cortisone combined salt-induced hypertension. KTA at two doses of 1.88 g/kg - 2.82 g/kg significantly decreased plasma triglycerides, cholesterol, LDL-cholesterol levels as compared to pathological control on triton WR 1339-induced acute hyperlipidemia. **Conclusions:** The granule product combined *Achyranthes bidentata*, *Ophiopogon japonicus*, *Morinda citrifolia*, *Rehmannia glutinosa*, and *Eucommia ulmoide* was safety and exerted modulatory effect on hyperlipidemia and hypertensive models in mice.

Keywords: The granule product combined medicinal plants, antihypertensive, hyperlipidemia

Received: 02/04/2024

Revised: 04/07/2024

Accepted for publication: 16/07/2024