

Đánh giá tác dụng hạ sốt của bài thuốc nam chữa sốt xuất huyết Dengue trên chuột nhắt trắng bị gây sốt bằng men bia

Phạm Luân Hòa An¹, Phan Lê Như Quỳnh², Hứa Hoàng Oanh^{1*}

¹Khoa Y học Cổ truyền, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh, 221B Hoàng Văn Thụ, phường 8, quận Phú Nhuận, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Khoa Dược, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh, 41 Đinh Tiên Hoàng, phường Bến Nghé, quận 1, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài 29/3/2023; ngày chuyển phản biện 31/3/2023; ngày nhận phản biện 10/5/2023; ngày chấp nhận đăng 17/5/2023

Tóm tắt:

Đặc điểm của sốt xuất huyết Dengue là sốt, xuất huyết và thoát huyết tương, có thể dẫn đến sốc giảm thể tích tuần hoàn, rối loạn đông máu, suy tạng, nếu không được chẩn đoán sớm và xử trí kịp thời dễ dẫn đến tử vong. Qua thực tiễn lâm sàng, thuốc y học cổ truyền có tác dụng điều trị sốt xuất huyết ở mức độ sốt xuất huyết Dengue (theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới - WHO năm 2020) đạt hiệu quả cao. Bài thuốc nam (lá tre, hạ khô thảo, cỏ mực, rễ tranh, trắc bá diệp, kim ngân hoa) được GS Bùi Chí Hiếu hướng dẫn điều trị trong giai đoạn sốt. Kết quả nghiên cứu cho thấy, cao chiết nước và cồn của bài thuốc có tác dụng hạ sốt trên chuột nhắt trắng bị gây sốt bằng men bia ở các liều thử nghiệm. Cao chiết nước (liều 2,8 và 1,4 mg/kg), cao chiết cồn (liều 2,45 và 4,9 mg/kg) và paracetamol liều 150 mg/kg làm giảm sốt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

Từ khóa: điều trị sốt xuất huyết, gây sốt chuột bằng men bia, hạ sốt, thuốc nam điều trị sốt xuất huyết.

Chỉ số phân loại: 1.6, 3.4

Antipyretic activity of the anti-Dengue herbal formula on yeast-induced pyrexia mice

Luan Hoa An Pham¹, Le Nhu Quynh Phan², Hoang Oanh Hua^{1*}

¹Faculty of Traditional Medicine, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, 221B Hoang Van Thu Street, Ward 8, Phu Nhuan District, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, 41 Dinh Tien Hoang Street, Ben Nghe Ward, District 1, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received 29 March 2023; revised 10 May 2023; accepted 17 May 2023

Abstract:

Dengue hemorrhagic fever is characterised by fever, hemorrhage, and plasma leakage, which can lead to hypovolemic shock, coagulation disorders, and organ failure. If not diagnosed early and treated promptly, Dengue hemorrhagic fever can easily lead to death. Through many years of practice, traditional medicine has been shown to be effective in treating Dengue fever at the level of Dengue hemorrhagic fever (according to the World Health Organization - 2020 classification). The anti-Dengue herbal formula (bamboo leaves, spica prunellae, false daisy, cogongrass, cacumen platycladi, and honeysuckle flowers) was recommended by Professor Bui Chi Hieu for treatment of the febrile phase of Dengue hemorrhagic fever. Both ethanol and water extracts exhibited significant antipyretic effects on yeast-induced pyrexia mice at all tested dose levels. The aqueous extract (at 2.8 and 1.4 g/kg body weight dose), the ethanolic extract (at 2.45 and 4.9 g/kg body weight dose), and the reference drug paracetamol (150 mg/kg) significantly ($p < 0.05$) reduced the increased rectal temperature as compared to the control.

Keywords: anti-dengue herbal formula, anti-dengue treatment, antipyretic, yeast-induced pyrexia mice.

Classification numbers: 1.6, 3.4

1. Đặt vấn đề

Theo WHO, tỷ lệ mắc bệnh sốt xuất huyết đã gia tăng đáng kể trên khắp thế giới trong những thập kỷ gần đây, với 505.430 trường hợp vào năm 2000 lên 5,2 triệu trường hợp vào năm 2019. Một số lượng lớn các trường hợp mắc bệnh sốt xuất huyết

đã được báo cáo ở châu Á: Bangladesh (101.000 ca), Malaysia (131.000 ca), Philippines (420.000 ca), Việt Nam (320.000 ca) [1]. Năm 2022, thế giới ghi nhận số ca mắc tăng so với năm 2021, nhiều nhất là tại châu Mỹ và các quốc gia châu Á, cụ thể: Lào tăng 21,5 lần, Singapore tăng 6,2 lần, Philippines tăng 3 lần, Malaysia tăng 2,4 lần. Tại Việt Nam, từ đầu năm 2022

*Tác giả liên hệ: Email: hhoanh@ump.edu.vn

đến đầu năm 2023 đã ghi nhận 314.271 trường hợp mắc, 115 trường hợp tử vong [2].

Bệnh sốt xuất huyết Dengue có biểu hiện lâm sàng đa dạng, diễn biến nhanh chóng từ nhẹ đến nặng. Bệnh thường khởi phát đột ngột và diễn biến qua 3 giai đoạn: sốt, nguy hiểm và hồi phục. Bệnh sốt xuất huyết Dengue được chia làm 3 mức độ (theo WHO năm 2009): sốt xuất huyết Dengue, sốt xuất huyết Dengue có dấu hiệu cảnh báo và sốt xuất huyết Dengue nặng [3]. Căn cứ vào biểu hiện lâm sàng, phác đồ điều trị sốt xuất huyết Dengue [4] và luận trị y học cổ truyền bài thuốc nam gồm các thành phần: lá tre 20 g, hạ khô thảo 20 g, rễ tranh 16 g, cỏ mực 16 g, trắc bá diệp 16 g, kim ngân hoa 20 g, có tiềm năng ứng dụng điều trị hạ sốt mức độ sốt xuất huyết Dengue đã có xuất huyết tương ứng với thể nhiệt táo theo y học cổ truyền [5]. Tuy nhiên, bài thuốc trên chưa được nghiên cứu đánh giá về tác dụng cũng như độc tính khi sử dụng. Vì vậy, để bổ sung cơ sở khoa học cho tác dụng của bài thuốc trên, nghiên cứu này được tiến hành để đánh giá tác dụng hạ sốt của bài thuốc trên chuột nhắt trắng gây sốt bằng men bia.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Nguyên liệu sử dụng để chiết cao [5]: lá tre (*Folium Bambusae vulgaris*) 20 g, hạ khô thảo (*Spica Prunellae*) 20 g, rễ tranh (*Rhizoma Imperatae cylindrica*) 16 g, cỏ mực (*Herba Ecliptae*) 16 g, trắc bá diệp (*Cacumen Platycladi orientalis*) 16 g, kim ngân hoa (*Flos Lonicerae*) 20 g.

Các dược liệu khô được cung cấp bởi Bệnh viện Y học Cổ truyền TP Hồ Chí Minh và đạt tiêu chuẩn cơ sở, ký hiệu mẫu: VTNC_LT 0108122022 (lá tre), VTNC_HKT 0208122022 (hạ khô thảo), VTNC_RT 0308122022 (rễ tranh), VTNC_CM 0408122022 (cỏ mực), VTNC_TB 0508122022 (trắc bá diệp), VTNC_KN 0608122022 (kim ngân hoa).

2.2. Quy trình chiết xuất cao thuốc

Chiết xuất cao nước: Cân 540 g dược liệu khô với tỷ lệ: lá tre 18,55%, hạ khô thảo 18,55%, cỏ mực 14,8%, rễ tranh 14,8%, trắc bá diệp 14,8%, kim ngân hoa 18,5% (% theo khối lượng). Rửa sạch và nấu nước 1 với 2,5 lít nước ở nhiệt độ 100°C trong 45 phút, lọc lấy cao chiết, bã còn lại nấu nước 2. Nước 2 nấu với 2,5 lít nước trong 30 phút. Lọc lấy cao chiết, bỏ bã. Gộp cao nấu lần 1 với lần 2 và cô cao bằng phương pháp đun cách thủy thành dạng cao mềm có màu nâu đen, mùi thơm nhẹ, độ ẩm 19,8% [6]. Hiệu suất chiết 13,07%.

Chiết xuất cao ethanol 40%: Cân 540 g dược liệu khô với tỷ lệ: lá tre 18,55%, hạ khô thảo 18,55%, cỏ mực 14,8%, rễ tranh 14,8%, trắc bá diệp 14,8%, kim ngân hoa 18,5% (% theo khối lượng). Rửa sạch, phơi khô và tán bột mịn. Chiết ngâm kiệt dược liệu với dung môi ethanol 40% theo tỷ lệ dung môi: dược liệu là 10:1 (lít/kg). Sau 24 giờ, tiến hành rút dịch chiết và loại bỏ bã. Cô đặc dịch chiết thu hồi dung môi ethanol bằng hệ thống cô quay và đun cách thủy thành dạng cao mềm có màu

nâu đen, có mùi thơm, với hiệu suất chiết 13,76% và độ ẩm của cao thuốc là 18,01% [6].

2.3. Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng *Swiss albino* giống đực, khỏe mạnh, trọng lượng 23-25 g, do Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh cung cấp. Chuột được cho uống nước và ăn đầy đủ thực phẩm viên trong điều kiện phòng thí nghiệm tại Khoa Y học Cổ truyền, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh trong thời gian thử nghiệm và nuôi ổn định trước 1 tuần ở nhiệt độ phòng với chu kỳ tối/sáng: 12/12 giờ.

2.4. Hóa chất và dụng cụ

Hóa chất: Men bia (YSAM-10G, Sigma-Aldrich).

Thuốc đối chiếu: paracetamol (Hapacol 80 mg, Công ty Cổ phần Dược Hậu Giang, số lô: 080222).

Dụng cụ: bình sắc thuốc bằng sứ Gali GL-1801, bộ chiết ngâm kiệt inox 304, máy đo nhiệt độ điện tử (KTM-607).

Cân phân tích 4 số lẻ (Mettler AE), cân điện tử 2 số lẻ (Tanita KD 420).

Hệ thống cô quay Buchi CH9230-F105, bếp đun cách thủy WiseBath WB-11.

2.5. Phương pháp nghiên cứu

2.5.1. Phương pháp khảo sát độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính cấp của thuốc thử trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon [7], hướng dẫn của WHO [8] và Thông tư hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng của Bộ Y tế [9].

Cao thuốc (cao nước và cao cồn) ở dạng cao mềm được pha với từng giọt nước đến khi có thể qua được kim đầu tù để cho chuột uống.

Chuột được nuôi ổn định trong môi trường thí nghiệm 3 ngày, nhịn đói ít nhất 12 giờ trước thí nghiệm và chia thành 3 lô: lô sinh lý (n=8): chuột được cho uống nước cất; lô uống mẫu thử (n=8): chuột được cho uống cao nước; lô uống mẫu thử (n=8): chuột được cho uống cao ethanol 40%.

Cho chuột uống liều duy nhất tối đa có thể qua đường uống với thể tích tối đa 0,2 ml/10 g. Theo dõi cử động tổng quát, biểu hiện hành vi, trạng thái ăn uống, tiêu tiểu, số lượng chết của chuột trong 72 giờ. Sau 72 giờ, chuột không có dấu hiệu bất thường hoặc chết, tiếp tục theo dõi trong 14 ngày.

Ghi lại giờ cho chuột uống thuốc, giờ xuất hiện các triệu chứng khác thường. Ghi nhận số chuột chết trong từng lô. Xác định LD₅₀ theo phương pháp Karber-Behrens. Nếu không có chuột chết thì giá trị liều uống thử độc tính là Dmax. Từ LD₅₀ hoặc Dmax tìm ra liều an toàn với chuột [7]. Từ kết quả nghiên cứu độc tính cấp sẽ tính được liều thuốc thử nghiệm.

2.5.2. Kiểm chứng mô hình gây sốt bằng men bia

Men bia, có nguồn gốc từ loài nấm men *Saccharomyces cerevisiae* thường được sử dụng để gây sốt trong các nghiên

cứ được lý sàng lọc thuốc hạ sốt ở chuột [10]. Mô hình được tiến hành kiểm chứng như sau:

Chuột được nuôi ổn định trước 1 tuần. Chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm, mỗi nhóm 10 con. Tiến hành gây sốt bằng men bia (liều 10 và 20 mg/kg, pha dạng hỗn dịch trong dung dịch nước muối sinh lý 0,9%).

Nhóm 1: Không can thiệp.

Nhóm 2: Tiêm dung dịch nước muối sinh lý 0,9%, đường tiêm dưới da vùng cổ.

Nhóm 3: Tiêm hỗn dịch men bia trong nước muối sinh lý, đường tiêm dưới da vùng cổ với liều 10 mg/kg.

Nhóm 4: Tiêm hỗn dịch men bia trong nước muối sinh lý, đường tiêm dưới da vùng cổ với liều 20 mg/kg.

Đo thân nhiệt chuột (đo trực tràng chuột) vào thời điểm 18, 19, 20, 21 và 24 giờ sau khi chuột uống thuốc.

2.5.3. Thử nghiệm tác dụng hạ sốt của cao thuốc

Phương pháp đánh giá tác dụng hạ sốt của các mẫu cao chiết trên mô hình gây sốt bằng men bia: Áp dụng phương pháp gây sốt trên chuột nhắt trắng đã được công bố trước đây [10], có sửa đổi cho phù hợp với thực tế phòng thí nghiệm.

Trước khi gây sốt, đo nhiệt độ của chuột theo đường trực tràng bằng máy đo nhiệt độ điện tử (KTM-607). Chuột thử nghiệm gây mô hình bằng cách tiêm dưới da hỗn dịch men bia (liều 20 mg/kg) trong 19 giờ (thời gian chuột bắt đầu phát sốt), chia 6 lô (n=6):

Lô 1 (lô chứng): Khi chuột sốt cho chuột uống nước cất, liều 0,1 ml/10 g.

Lô 2 (lô đối chiếu): Khi chuột sốt cho chuột uống paracetamol, liều 150 mg/kg (pha 1 gói Hapacol 80 mg với 5 ml nước cất, khuấy kỹ để phân tán thành hỗn dịch đồng nhất để cho chuột uống).

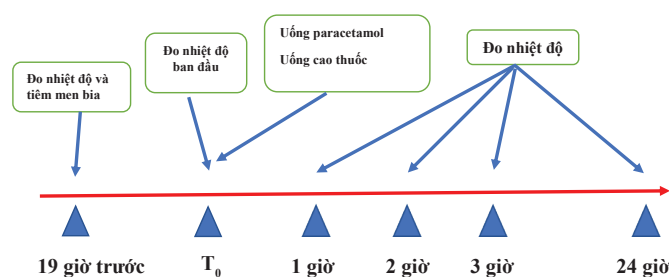
Lô 3 (cao nước liều thấp): Khi chuột sốt cho chuột uống cao nước, liều 1,4 g/kg.

Lô 4 (cao nước liều cao): Khi chuột sốt cho chuột uống cao nước, liều 2,8 g/kg.

Lô 5 (cao ethanol 40% liều thấp): Khi chuột sốt cho chuột uống cao ethanol 40%, liều 2,45 g/kg.

Lô 6 (cao ethanol 40% liều cao): Khi chuột sốt cho chuột uống cao ethanol 40%, liều 4,9 g/kg.

Đo nhiệt độ trực tràng chuột vào các thời điểm 1, 2, 3 và 24 giờ sau khi gây sốt (hình 1). Đánh giá sự thay đổi nhiệt độ (Δt) của chuột ở các lô nghiên cứu ở các thời điểm 1, 2, 3 và 24 giờ so với thời điểm ban đầu T_0 .



Hình 1. Sơ đồ thiết kế thí nghiệm đánh giá tác dụng hạ sốt của cao thuốc.

2.5.4. Phương pháp xử lý thống kê số liệu thực nghiệm

Kết quả được xử lý bằng Excel. Kết quả được biểu diễn dưới dạng Mean $\pm$ SE. Phân tích thống kê bằng phép kiểm t-student, One-Way ANOVA (hay Student-Newman-Keuls test) để đánh giá sự khác biệt giữa các lô với độ tin cậy 95% ($p < 0,05$).

3. Kết quả

3.1. Khảo sát độc tính cấp

Thử nghiệm độc tính cấp của cao ethanol 40% cho thấy, kết quả liều cao nhất có thể bơm được qua kim đầu tù là 1,23 g/ml. Sau khi cho chuột uống, số chuột trong lô vẫn bảo toàn. Liều tối đa có thể qua kim (Dmax) của cao ethanol 40% là 24,6 g/kg. Liều thử nghiệm 1/5 Dmax và 1/10 Dmax lần lượt là 4,9 và 2,45 g/kg.

Tương tự, kết quả liều cao nhất của cao nước có thể bơm được qua kim đầu tù là 0,7 g. Sau khi cho chuột uống, số chuột trong lô vẫn bảo toàn. Liều tối đa có thể qua kim (Dmax) của cao nước là 14,00 g/kg. Liều thử nghiệm 1/5 Dmax và 1/10 Dmax lần lượt là 2,8 và 1,4 g/kg.

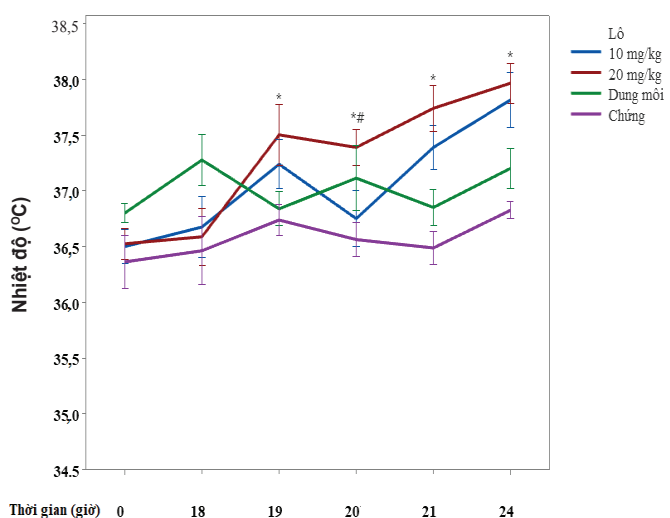
3.2. Kiểm chứng mô hình

Sau khi tiến hành gây sốt bằng men bia và theo dõi nhiệt độ của chuột ở các thời điểm 18, 19, 20, 21 và 24 giờ, kết quả thể hiện ở bảng 1 và hình 2.

Bảng 1. Kết quả kiểm chứng mô hình gây sốt bằng men bia trên chuột nhắt trắng.

Lô (n=8)	Liều thử nghiệm (mg/kg)	Nhiệt độ trung bình					
		Ban đầu	Sau 18 giờ	Sau 19 giờ	Sau 20 giờ	Sau 21 giờ	Sau 24 giờ
Chứng	-	36,36 $\pm$ 0,68	36,46 $\pm$ 0,86	36,74 $\pm$ 0,39	36,56 $\pm$ 0,44	36,49 $\pm$ 0,41	36,83 $\pm$ 0,22
Dung môi	-	36,80 $\pm$ 0,24	37,28 $\pm$ 0,65	36,84 $\pm$ 0,43	37,11 $\pm$ 0,83	36,85 $\pm$ 0,45	37,20 $\pm$ 0,52
Thử 1	10	36,50 $\pm$ 0,43	36,68 $\pm$ 0,76	37,24 $\pm$ 0,62	36,75 $\pm$ 0,71	37,39 $\pm$ 0,56*	37,81 $\pm$ 0,69*
Thử 2	20	36,53 $\pm$ 0,39	36,59 $\pm$ 0,72	37,50 $\pm$ 0,78*	37,39 $\pm$ 0,45*#	37,74 $\pm$ 0,58*	37,96 $\pm$ 0,51*

*: $p < 0,05$ so với lô chứng cùng thời điểm; #: $p < 0,05$ so với lô thử 10 mg/kg cùng thời điểm.



Hình 2. Tác dụng gây sốt giữa các lô. *: $p<0,05$ so với lô chứng; #: $p<0,05$ so với lô thử 10 mg/kg.

Nhiệt độ trung bình ban đầu T_0 giữa 2 lô được tiêm men bia với liều 10 và 20 mg/kg không khác nhau (kết quả có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$). Với liều 20 mg/kg tại thời điểm 19 giờ, chuột bắt đầu chênh nhiệt so với ban đầu là 1 độ và tăng dần đến 24 giờ. Liều 10 mg/kg ở mốc 20 giờ, chuột bắt đầu chênh lệch nhiệt độ với ban đầu là 1 độ và tăng dần đến 24 giờ. Tuy nhiên, liều 20 mg/kg cho thấy chuột tăng nhiệt độ ổn định và chênh lệch rõ hơn nhóm chuột tiêm liều 10 mg/kg, vì thế liều men bia được lựa chọn gây sốt cho chuột là 20 mg/kg.

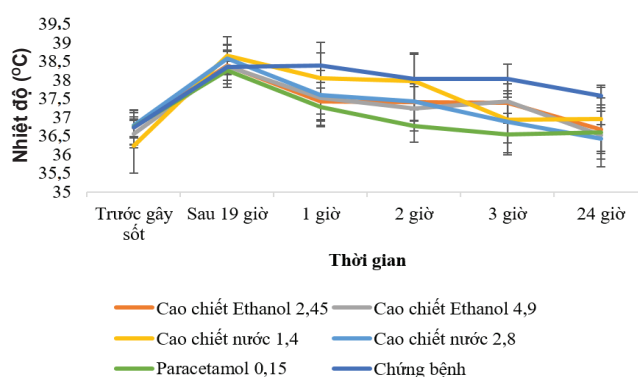
3.3. Thử nghiệm tác dụng hạ sốt của cao thuốc

Chuột thử nghiệm được gây sốt bằng cách tiêm dưới da hỗn dịch men bia 20% trong nước muối sinh lý vào sau gây chuột (liều 20 mg/kg). Sau 19 giờ (thời gian chuột bắt đầu phát sốt), chia 6 lô và cho chuột uống nước cất (lô chứng), cao thuốc (cao nước và cao ethanol 40% với các liều thử nghiệm trong bảng 2), lô đối chiếu uống paracetamol liều 150 mg/kg. Đo nhiệt độ ở hậu môn chuột tại các thời điểm 1, 2, 3 và 24 giờ sau khi uống thuốc. Kết quả được trình bày trong bảng 2 và hình 3.

Bảng 2. Kết quả đánh giá tác dụng hạ sốt của cao nước và cao ethanol 40% của bài thuốc.

Lô (n=6)	Liều thử nghiệm (g/kg)	Gây sốt		Sau điều trị			
		Trước gây sốt	Sau 19 giờ	1 giờ	2 giờ	3 giờ	24 giờ
Chứng bệnh	-	36,73±0,45	38,35±0,46	38,38±0,34	38,03±0,66	38,03±0,39	37,57±0,23
Cao ethanol 40%	2,45	36,73±0,48	38,38±0,38	37,42±0,52*	37,40±0,49*#	37,38±0,51*#	36,67±0,58*
	4,9	36,55±0,37	38,37±0,56	37,52±0,74*	37,23±0,59*	37,43±0,59*#	36,53±0,64*
Cao nước	1,4	36,23±0,73	38,65±0,51	38,05±0,97#	37,98±0,74#	36,93±0,62*	36,95±0,91*
	2,8	36,78±0,34	38,57±0,39	37,60±0,66*	37,43±0,53#	36,88±0,83*	36,42±0,39*
Paracetamol	0,15	36,75±0,27	38,25±0,25	37,27±0,52*	36,77±0,43*	36,55±0,56*	36,60±0,93*

*: $p<0,05$ so với lô chứng bệnh cùng thời điểm; #: $p<0,05$ so với lô paracetamol cùng thời điểm.



Hình 3. So sánh tác dụng hạ sốt giữa các lô thử nghiệm.

So với lô chứng, lô uống paracetamol 150 mg/kg có nhiệt độ trung bình khác biệt so với lô chứng ($p<0,05$) tại các mốc 1, 2, 3 và 24 giờ sau uống thuốc.

So với lô uống paracetamol 150 mg/kg: Tại thời điểm 1 và 24 giờ sau uống thuốc, nhiệt độ của lô uống cao ethanol 40% ở mức liều 2,45 g/kg và lô uống paracetamol không khác nhau ($p>0,05$). Ở mốc 2 và 3 giờ, lô uống cao ethanol 40% ở mức liều 2,45 g/kg có nhiệt độ trung bình khác biệt so với lô uống paracetamol ($p<0,05$).

Tại thời điểm 1, 2 và 24 giờ sau uống thuốc, nhiệt độ của lô uống cao ethanol 40% ở mức liều 4,9 g/kg và lô uống paracetamol không khác nhau ($p>0,05$). Ở mốc 3 giờ, lô uống cao ethanol 40% ở mức liều 4,9 g/kg có nhiệt độ trung bình khác biệt so với lô uống paracetamol ($p<0,05$).

Tại thời điểm 3 và 24 giờ sau uống thuốc, nhiệt độ của lô uống cao nước ở mức liều 1,4 g/kg và lô uống paracetamol không khác nhau ($p>0,05$). Ở mốc 1 và 2 giờ, lô uống cao nước ở mức liều 1,4 g/kg có nhiệt độ trung bình khác biệt so với lô uống paracetamol ($p<0,05$).

Tại thời điểm 1, 3 và 24 giờ sau uống thuốc, nhiệt độ của lô uống cao nước ở mức liều 2,8 g/kg và lô uống paracetamol không khác nhau ($p>0,05$). Ở mốc 2 giờ, lô uống cao nước ở mức liều 2,8 g/kg có nhiệt độ trung bình khác biệt so với lô uống paracetamol ($p<0,05$).

4. Bàn luận

Nghiên cứu khảo sát được liều uống tối đa có thể qua kim (Dmax) không làm chết chuột thử nghiệm, không gây độc tính cấp đường uống trên chuột nhắt trắng là 14,00 và 24,60 g/kg, tương ứng với cao nước và cao ethanol 40% của bài thuốc nam. Như vậy, chuột đã uống đến liều cao nước và cao ethanol 40% tương ứng là 107,1 và 179,58 g được liệu/kg thể trọng. Đây là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của thuốc thử, nhưng không có chuột nào chết. Tiếp tục theo dõi chuột trong 14 ngày sau uống thuốc, không thấy xuất hiện triệu chứng bất thường nào, không có chuột nào chết. Qua khảo sát, chưa tìm thấy LD₅₀ của cao nước và cao ethanol 40% của bài thuốc nam theo đường uống trên chuột nhắt trắng. Với bài thuốc có liều chết LD₅₀ gấp trên 10 lần liều trị được xem là có khoảng an toàn điều trị tốt [7]. Kết quả không tìm thấy LD₅₀ cũng như không thấy biểu hiện của độc tính cấp khi cho chuột uống đến mức liều tối đa, cho thấy cao nước và cao ethanol 40% của bài thuốc nam có tính an toàn cao trong thử nghiệm đánh giá độc tính cấp trên chuột.

Sau khi khảo sát độc tính cấp đường uống của cao nước và cao ethanol 40%, nghiên cứu tiến hành khảo sát tác dụng hạ sốt của cao nước ở các liều lần lượt là 1,4 và 2,8 g/kg và cao ethanol 40% ở các liều 2,45 và 4,90 g/kg. Kết quả cho thấy, cao nước và cao ethanol 40% ở các mức liều thử nghiệm đều có tác dụng hạ sốt so với lô chứng, tác dụng này kéo dài đến 24 giờ ($p < 0,05$).

Sốt là một trong những cách chống nhiễm trùng hiệu quả nhất của cơ thể. Nhiệt độ cơ thể từ 38°C trở lên thì có thể được xem là sốt [11]. Sốt tạo ra một môi trường nhiệt độ không phù hợp cho sự tồn tại và phát triển của vi khuẩn, vi-rút... Vì vậy, sốt là một đặc điểm của hầu hết các bệnh nhiễm trùng (như cúm là nguyên nhân gây sốt phổ biến nhất). Tuy nhiên, sốt cũng xuất hiện ở một số bệnh không nhiễm trùng như: bệnh tự miễn, bệnh tự viêm, phản ứng với thuốc hoặc vắc-xin và thậm chí là một số loại ung thư [11].

Sốt do nấm men gây ra được gọi là sốt gây bệnh và cơ chế gây sốt liên quan đến việc sản xuất prostaglandin. Khi bị sốt, lượng prostaglandin E2 (PGE2) ở vùng dưới đồi tăng lên, làm tăng giá trị của điểm điều nhiệt. Khi điểm điều nhiệt đạt giá trị mới, các tế bào thần kinh ở trung tâm vận mạch sẽ bắt đầu co lại và tế bào thần kinh cảm giác độ ẩm sẽ giảm tốc độ truyền tin, đồng thời tăng sản xuất nhiệt ở vùng ngoại biên [12].

Thuốc hạ sốt là tác nhân làm giảm thân nhiệt khi sốt cao. Tác dụng hạ sốt thường được biết đến là một trong những đặc tính của thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), do tác dụng ức chế của thuốc đối với quá trình sinh tổng hợp prostaglandin trong hệ thần kinh trung ương [12]. Cả cao nước và cao ethanol 40% của bài thuốc nam trong nghiên cứu này đều thể hiện hoạt tính hạ sốt đáng kể ($p < 0,05$) trên chuột nhắt trắng bị gây sốt do nấm men và tác dụng tương đương với thuốc hạ sốt tham chiếu (paracetamol). Cao nước liều 2,8

g/kg cho kết quả hạ sốt cao hơn so với cao ethanol 40%. Tác dụng hạ sốt của bài thuốc này được nghiên cứu trên mô hình gây sốt bằng nấm men nên có thể có liên quan đến sự ức chế tổng hợp prostaglandin [12].

5. Kết luận

Thực nghiệm cho thấy, bài thuốc nam gồm lá tre, hạ khô thảo, cỏ mực, rễ tranh, trắc bá diệp, kim ngân hoa thể hiện tác dụng hạ sốt trên chuột nhắt trắng bị gây sốt bằng men bia. Sau 24 giờ điều trị, cao nước với liều 1,4 và 2,8 g/kg, cao ethanol 40% với liều 2,45 và 4,9 g/kg đều có tác dụng hạ sốt tương đương khi so với nhóm đối chứng sử dụng paracetamol.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin chân thành cảm ơn Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện đề tài này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] World Health Organization (2023), "Dengue and severe dengue", [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue#:~:text=Dengue%20\(break%2Dbone%20fever\),body%20aches%2C%20nausea%20and%20rash](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue#:~:text=Dengue%20(break%2Dbone%20fever),body%20aches%2C%20nausea%20and%20rash), accessed 17 March 2023.
- [2] Department of Preventive Medicine (2023), "Strengthen the prevention and control of dengue fever", <https://vncdc.gov.vn/tang-cuong-cong-tac-phong-chong-benh-sot-xuat-huyet-nd17289.html>, accessed 27 March 2023 (in Vietnamese).
- [3] World Health Organization Regional Office for South-East Asia (2011), *Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever*, World Health Organization, 196pp.
- [4] Ministry of Health (2019), *Decision No. 3705/QĐ-BYT, Decision on Promulgating Guidelines for Diagnosis and Treatment of Dengue Fever Using Traditional Medicine* (in Vietnamese).
- [5] B.C. Hieu (1990), *Disease Control and Treatment According to Traditional Medicine Combined with Modern Medicine*, Dong Nai Publishing House, 430pp (in Vietnamese).
- [6] Ministry of Health (2018), *Vietnam Pharmacopoeia V*, Medical Publishing House, 2200pp (in Vietnamese).
- [7] D.T. Dam (2014), *Method for Determining Drug Toxicity*, Medical Publishing House, 278pp (in Vietnamese).
- [8] World Health Organization (2000), *Working Group on The Safety and Efficacy of Herbal Medicine*, Report of Regional Office for The Western Pacific of The World Health Organization, pp.19-34.
- [9] Ministry of Health (2018), *Circular No. 29/2018/TT-BYT Dated 29 October 2018 on The Guidance on Clinical Drug Trials* (in Vietnamese).
- [10] R. Dangarembizi, K.H. Erlwanger, C. Rummel, et al. (2018), "Brewer's yeast is a potent inducer of fever, sickness behavior and inflammation within the brain", *Brain, Behavior, and Immunity*, **68**, pp.211-223, DOI: 10.1016/j.bbi.2017.10.019.
- [11] X.J. Yao, J.A. Yin, Y.F. Xia, et al. (2012), "Puerarin exerts antipyretic effect on lipopolysaccharide-induced fever in rats involving inhibition of pyrogen production from macrophages", *Journal of Ethnopharmacology*, **141**(1), pp.322-330, DOI: 10.1016/j.jep.2012.02.038.
- [12] C. Liu, H. Su, H. Wan, et al. (2017), "Forsythoside A exerts antipyretic effect on yeast-induced pyrexia mice via inhibiting transient receptor potential vanilloid 1 function", *International Journal of Biological Sciences*, **13**(1), pp.65-75, DOI: 10.7150/ijbs.18045.