

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN
CỦA CAO CHIẾT TOÀN THÂN CHANH DÂY
(PASSIFLORA EDULIS SIMS., PASSIFLORACEAE)
TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG**

**Trần Hoàng Yến*, Nguyễn Hằng Thảo Nhi, Lâm Quang Đức,
Phan Thị Tuyết Nhi, Dương Xuân Chữ**

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

**Email: thyen@ctump.edu.vn*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Chanh dây (*Passiflora edulis* Sims., *Passifloraceae*) là dược liệu phổ biến tại Việt Nam và đã được sử dụng với nhiều tác dụng như an thần, kháng viêm, kháng khuẩn,... Tuy nhiên, hiện nay chưa có nhiều nghiên cứu về Chanh dây được công bố tại Việt Nam. Do đó, để có cơ sở đánh giá tiềm năng ứng dụng của dược liệu Chanh dây trong điều trị và hỗ trợ điều trị bệnh trên người trong tương lai, các dữ liệu về độ an toàn của dược liệu này cần được nghiên cứu đầy đủ. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của cao chiết methanol toàn phần toàn thân Chanh dây trên chuột nhắt trắng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Quy trình thử nghiệm độc tính cấp và độc tính bán trường diễn được tiến hành theo quy định hiện hành. Xác định giá trị LD₅₀ bằng phương pháp Behrens và phương pháp Miller-Tainter. So sánh thể trọng, hoạt tính vận động tự nhiên, các chỉ số huyết học (số lượng hồng cầu,

bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin, hematocrit), sinh hóa (hoạt độ ALT, AST, giá trị ure máu, creatinin máu), hình ảnh đại thể, vi thể gan, thận chuột giữa các lô uống cao chiết toàn thân Chanh dây và lô chứng để đánh giá độc tính bán trường diễn của cao chiết Chanh dây. **Kết quả:** Không xác định được giá trị LD₅₀ của cao chiết toàn phần toàn thân Chanh dây khi cho chuột uống đến liều 5000mg/Kg. Cao chiết toàn thân Chanh dây liều 250mg/Kg và 500mg/Kg không làm thay đổi thể trọng, hoạt tính vận động tự nhiên, chức năng tạo máu, chức năng gan, thận của chuột khi dùng thời gian dài. **Kết luận:** Cao chiết toàn thân Chanh dây không gây độc tính cấp ở liều 5000mg/Kg và không thể hiện độc tính bán trường diễn khi cho chuột uống liều 250mg/Kg và 500mg/Kg trong 28 ngày.

Từ khóa: Chanh dây, *Passiflora edulis*, độc tính cấp, độc tính bán trường diễn.

ABSTRACT

EVALUATION ACUTE AND SUBCHRONIC ORAL TOXICITY OF *PASSIFLORA EDULIS* EXTRACT IN MICE

Tran Hoang Yen*, Nguyen Hang Thao Nhi, Lam Quang Duc,
Phan Thi Tuyen Nhi, Duong Xuan Chu

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: *Passiflora edulis* Sims. (Passifloraceae), a popular herbal medicine in Vietnam, has been used with sedation, anti-inflammatory and antibacterial effects. However, little toxicity data is available regarding its safety. Thus, to evaluate the potential application of *Passiflora edulis* in health care and treatment, acute and subchronic toxicity data need to be fully studied. **Objectives:** Evaluation of acute and subchronic oral toxicities of total *Passiflora edulis* methanolic extract in mice. **Materials and methods:** The experiment procedures were conducted according to recent toxicity evaluation guidelines. **Results:** *Passiflora edulis* extract did not show acute toxicity with the maximum dose of 5000mg/kg. The subchronic toxicity study was studied for 28 days at oral doses of 250mg/kg and 500mg/kg. The results showed that *Passiflora edulis* extract at doses of 250mg/kg and 500mg/kg being used in 28 days did not have the effects on body weight, locomotor activity, hematopoietic organs, haematological parameters, hepatic and renal function of mice. Histopathological examination of vital organs showed normal architecture suggesting no morphological alterations. **Conclusion:** *Passiflora edulis* extract does not cause acute toxicity at the dose of 5000mg/kg and *Passiflora edulis* extract at doses of 250mg/kg and 500mg/kg being used in 28 days do not show subchronic toxicity.

Keywords: *Passiflora edulis* Sims, acute toxicity, subchronic toxicity, LD₅₀.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, việc nghiên cứu và phát triển các chế phẩm từ dược liệu để phục vụ chăm sóc sức khỏe con người rất phổ biến. Với nguồn nguyên liệu phong phú và đa dạng, Việt Nam là quốc gia có tiềm năng rất lớn trong lĩnh vực này.

Chanh dây (*Passiflora edulis* Sims., Passifloraceae) là dược liệu phổ biến tại Việt Nam và trên thế giới. Từ lâu, Chanh dây đã được sử dụng trong các bài thuốc dân gian của Việt Nam với nhiều tác dụng như an thần, kháng viêm, kháng khuẩn,...[13]. Đã có nhiều nghiên cứu chứng minh tác dụng dược lý của loại dược liệu này như kháng viêm, kháng ung thư, an thần, tăng huyết áp, hạ cholesterol máu, kháng nấm, kháng khuẩn, chống oxy hóa [2], [6], [8], [9]. Bên cạnh đó, dữ liệu về độc tính của Chanh dây là thông số quan trọng để đánh giá tính an toàn của dược liệu này và là bước đầu tiên bắt buộc trong nghiên

cứu phát triển thuốc mới. Tuy nhiên, hiện tại ở Việt Nam và trên thế giới vẫn chưa có nhiều nghiên cứu hoàn chỉnh và đầy đủ về độc tính cấp cũng như độc tính bán trường diễn của Chanh dây trên động vật thí nghiệm. Xuất phát từ những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của cao chiết methanol toàn phần toàn thân Chanh dây trên chuột nhắt trắng làm cơ sở đánh giá tác dụng sinh học và tiềm năng ứng dụng của Chanh dây trong các nghiên cứu tiếp theo cũng như tạo tiền đề cho việc phát triển dược liệu này trong tương lai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu và động vật thử nghiệm

Đối tượng nghiên cứu: cao chiết methanol toàn phần toàn thân của cây Chanh dây (CCD).

Động vật thử nghiệm: Chuột nhắt trắng chủng *Swiss albino*, khỏe mạnh, giống đực, 5-6 tuần tuổi, 20-25 gram do Viện Vaccin và Sinh phẩm Y tế Nha Trang cung cấp. Chuột được nuôi giữ trong điều kiện thử nghiệm và chế độ dinh dưỡng đồng đều giữa các lô. Để chuột ổn định 5 ngày trước khi tiến hành thử nghiệm.

2.2. Hóa chất và thiết bị nghiên cứu

Hóa chất: methanol (Chemsol, Việt Nam); Tween 80 (Delta Chemsol, Ấn Độ).

Thiết bị: bếp cách thủy Memmert (Đức); cân kỹ thuật OHAUS Voyager Pro, P = 0,01g, max = 210g (Thụy Sĩ); máy siêu âm Grant, Đức; máy sinh hóa Roche Cobas C311 (Roche-Hitachi, Nhật); máy xét nghiệm huyết học Cell Dyn 3200 (Abbott, Mỹ), máy xử lý mô tự động Tissue Tek Rotary (Sakura Seiki, Nhật), máy cắt mô Cut 4050 Low Profile (MicroTec, Đức).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Chuẩn bị cao chiết toàn thân Chanh dây

Toàn thân trên cây Chanh dây sau khi thu hái được rửa sạch, cắt nhỏ, phơi khô dưới ánh nắng mặt trời trong 7 ngày và sau đó nghiền nhỏ. Bột thân trên của cây sau khi nghiền được chiết với methanol bằng phương pháp ngâm kiệt. Loại bỏ dung môi chiết bằng máy cô quay chân không, sấy đến khối lượng không đổi thu được cao chiết methanol toàn phần toàn thân trên của cây Chanh dây [2].

2.3.2. Nghiên cứu độc tính cấp của cao chiết toàn thân Chanh dây

Quy trình đánh giá độc tính cấp của CCD được thực hiện theo quy định và quy chế hiện hành về đánh giá độc tính cấp trên động vật thử nghiệm [1], [3], [10], [11].

CCD được pha trong hỗn hợp dung môi gồm nước cất và Tween 80 thành dạng hỗn dịch với tỉ lệ Tween 80 là 3% thể tích.

Thử nghiệm được chia 2 giai đoạn:

- Giai đoạn thăm dò: xác định được liều tối đa dung nạp mà không làm chuột chết và liều tối thiểu làm chết tất cả các con chuột thử nghiệm.

- Giai đoạn xác định: chuột được chia ngẫu nhiên thành các lô, mỗi lô 10 con

Lô chứng: uống nước cất.

Lô dung môi: uống hỗn hợp dung môi pha CCD.

Lô thử: uống CCD pha trong hỗn hợp dung môi ở các liều khác nhau.

Theo dõi tình trạng chung, hành vi, hoạt động, ăn uống, bài tiết, các biểu hiện bất thường (nếu có) của chuột và ghi nhận số lượng chuột chết ở mỗi lô trong 72 giờ sau khi dùng chất thử nghiệm. Sau thí nghiệm, tiến hành mổ và quan sát đại thể gan, thận chuột để đánh giá độc tính cấp của CCD trên các cơ quan này.

Xác định giá trị LD₅₀ bằng phương pháp Behrens và phương pháp Miller-Tainter [1], [3].

2.3.3. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao chiết toàn thân Chanh dây

Quy trình đánh giá độc tính cấp của CCD được thực hiện theo quy định và quy chế hiện hành về đánh giá độc tính bán trường diễn của chất thử nghiệm [1], [3], [4].

CCD được pha trong hỗn hợp dung môi như quy trình 2.3.2. Khảo sát độc tính bán trường diễn của CCD được tiến hành trong 28 ngày trên 4 lô chuột thử nghiệm, mỗi lô 20 con.

Lô chứng: uống nước cất.

Lô dung môi: uống hỗn hợp dung môi.

Lô thử: uống CCD pha trong hỗn hợp dung môi với liều 250mg/kg và 500mg/kg.

Chuột được cho uống nước cất, hỗn hợp dung môi hoặc CCD pha trong hỗn hợp dung môi 1 lần/ngày vào buổi sáng trong 28 ngày với thể tích 0,1mL/10g thể trọng. Theo dõi tình trạng chung của chuột về thể trọng, mức tiêu thụ thức ăn, khả năng hoạt động, tình trạng phân, nước tiểu, lông,...

Sau 28 ngày, tiến hành mổ và lấy máu chuột để đánh giá chức năng tạo máu thông qua xét nghiệm huyết học (số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin, hematocrit) và xét nghiệm sinh hóa (hoạt độ ALT, AST, giá trị ure máu, creatinin máu); bóc tách gan và thận để đánh giá ảnh hưởng của CCD trên các cơ quan gan, thận của chuột thí nghiệm ở mức độ đại thể và vi thể [1], [3], [4].

So sánh các thông số khảo sát giữa các lô uống dung môi và CCD với lô chứng nước để đánh giá độc tính bán trường diễn của chất thử nghiệm.

2.3.4. Phương pháp xử lý số liệu

Dữ liệu được trình bày ở dạng số trung bình $\pm$ SEM. Số liệu được thống kê và đồ thị được vẽ bằng phần mềm Microsoft Excel 2013. Sự khác biệt giữa các lô thử nghiệm được so sánh bằng phép kiểm T-test. Khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá độc tính cấp của cao chiết toàn thân Chanh dây CCD

Bảng 1. Kết quả thử nghiệm độc tính cấp của CCD ở giai đoạn thăm dò

Lô thử nghiệm (n=6)	Chất thử nghiệm	Số chuột chết (con)
1	CCD 2500mg/kg	0
2	CCD 3000mg/kg	0
3	CCD 3500mg/kg	0
4	CCD 4000mg/kg	0
5	CCD 4500mg/kg	0
6	CCD 5000mg/kg	0

Bảng 2. Kết quả thử nghiệm độc tính cấp của CCD ở giai đoạn xác định

Lô thử nghiệm (n=10)	Chất thử nghiệm	Số chuột chết (con)
1	Nước cất	0
2	Dung môi	0

Lô thử nghiệm (n=10)	Chất thử nghiệm	Số chuột chết (con)
3	CCD 5000mg/kg	0

Qua giai đoạn thăm dò và giai đoạn xác định, nhận thấy đã dò liều CCD từ 2500mg/kg đến liều tối đa có thể cho chuột uống là 5000mg/kg, kết quả không có chuột chết. Đồng thời, các lô chứng uống nước cất và lô uống hỗn hợp dung môi cũng không có chuột chết.

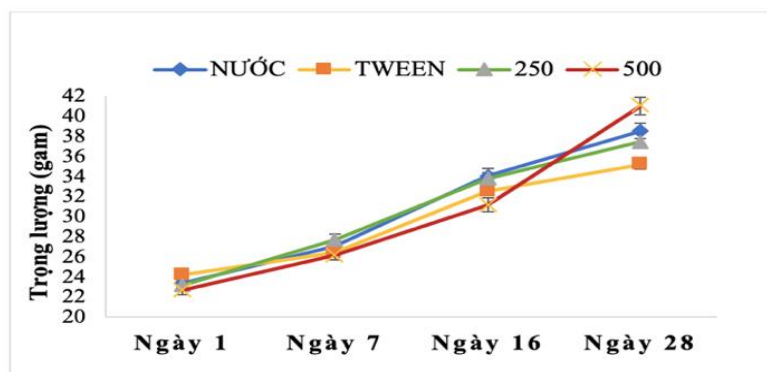
Quan sát trong 72 giờ sau khi cho chuột uống các chất thử nghiệm, không ghi nhận được các dấu hiệu bất thường của độc tính cấp, chuột vẫn ăn uống và hoạt động bình thường và không có chuột chết ở tất cả các lô thử nghiệm, do đó chưa xác định được LD₅₀ của CCD.

Lô thử nghiệm	Nước cất	Hỗn hợp dung môi	CCD 5000mg/Kg
Gan			
Thận			

Trên tất cả các chuột thử nghiệm, không ghi nhận có sự thay đổi hình thái đại thể gan, thận so với lô chứng nước. Các cơ quan gan và thận màu đỏ tươi, bề mặt láng mịn, không phù nề hay sung huyết, không phát hiện có dấu hiệu bất thường hay tổn thương.

3.2. Đánh giá độc tính bán trường diễn của cao chiết toàn thân Chanh dây

3.2.1. Kết quả về trọng lượng chuột



Hình 1: Trọng lượng chuột (gam) trong thử nghiệm độc tính bán trường diễn của CCD

Trọng lượng chuột ở các lô đều tăng sau 28 ngày thử nghiệm độc tính bán trường diễn của CCD.

Tại ngày thứ 28, lô chuột uống hỗn hợp dung môi có trọng lượng thấp hơn lô CCD và lô nước với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Đồng thời, trọng lượng của lô nước không khác biệt với lô CCD 250mg/kg nhưng thấp hơn và khác biệt có ý nghĩa thống kê với lô CCD 500mg/kg ($p < 0,05$).

3.2.2. Kết quả về hoạt tính vận động tự nhiên của chuột

Bảng 3. Số ô di chuyển và số lần vận động bất thường của chuột trong thử nghiệm độc tính bán trường diễn của CCD

Lô thử nghiệm	Nước cất	Hỗn hợp dung môi	CCD 250mg/kg	CCD 500mg/kg
Số ô chuột di chuyển				
Trước thử nghiệm	406,83±25,06	423,8±40,79	389,6±33,2	423,9±27,97
Ngày thứ 14	356,8±51,73	374,8±25,86	372,22±30,68	365,29±35,21
Ngày thứ 28	230,2±23,84	250,2±22,87	247±12,65	254,43±21,79
Số lần vận động bất thường				
Trước thử nghiệm	32,6±2,8	34,2±3,57	31,4±3,03	32,8±4,34
Ngày thứ 14	25,2±2,25	31,4±2,47	29,66±0,92	33,42±6,13
Ngày thứ 28	15±2,2	18,2±2,21	19±2,18	19,71±1,57

Sau 14 ngày và 28 ngày thử nghiệm, tổng số ô di chuyển và số lần vận động bất thường của tất cả các lô chuột đều giảm so với thời điểm trước khi thử nghiệm. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

3.2.3. Kết quả xét nghiệm huyết học và sinh hóa

Bảng 4. Kết quả xét nghiệm huyết học và sinh hóa của các lô trong thử nghiệm độc tính bán trường diễn của CCD

Lô thử nghiệm	Nước cất	Hỗn hợp dung môi	CCD 250mg/kg	CCD 500mg/kg
Hemoglobin (g/L)	15,12±0,33	15,33±0,26	14,71±0,31	14,76±0,4
Hematocrit (%)	42±0,72	43,6±0,71	43,28±0,88	41,5±1,82
Hồng cầu ($10^{12}/L$)	8,96±0,15	8,59±0,08	9,05±0,2	8,69±0,29
Bạch cầu ($10^9/L$)	8,6±0,47	5,83±0,42	7,7±0,52	8,36±0,38
Tiểu cầu ($10^9/L$)	1157,4±64,21	845,66±25,45	885,77±39,2	1028,67±41,63
Hoạt độ ALT (U/L)	146±15,71	108,7±6,4	128,3±10,5	138±26,28
Hoạt độ AST (U/L)	188±6,84	86,67±7,07	175,1±17,36	148,7±34,42
Ure máu (mmol/L)	4,94±0,3	6,3±0,74	5,57±0,36	4±0,41
Creatinin ($\mu\text{mol}/L$)	44,2±2,2	43,13±0,6	44,16±0,93	41,16±1,03

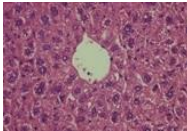
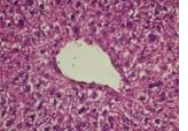
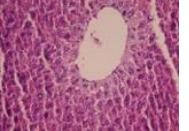
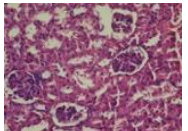
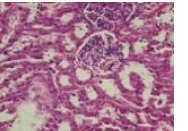
Các chỉ số huyết học gồm hemoglobin, hematocrit, số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và các chỉ số sinh hóa gồm hoạt độ ALT, AST, ure, creatinin ở các lô thử nghiệm đều nằm trong giới hạn bình thường của chuột [4], [7] và các chỉ số này không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sau 28 ngày chuột sử dụng CCD.

3.2.4. Kết quả giải phẫu mô học gan và thận

Lô thử nghiệm	Nước cất	Hỗn hợp dung môi	CCD 250mg/kg	CCD 500mg/kg
Gan				
Thận				

Hình 2: Hình ảnh đại thể gan và thận chuột ở các lô trong thử nghiệm độc tính bán trường diễn của CCD

Trên tất cả các chuột thử nghiệm, nhận thấy không có sự thay đổi hình thái đại thể gan, thận so với lô chứng. Các cơ quan gan và thận màu đỏ tươi, bề mặt láng mịn, không phù nề hay sung huyết, không có dấu hiệu bất thường hay bị tổn thương.

Lô thử nghiệm	Nước cất	Hỗn hợp dung môi	CCD 250mg/kg	CCD 500mg/kg
Gan				
Thận				

Hình 3: Hình ảnh vi thể gan và thận chuột ở các lô trong thử nghiệm độc tính bán trường diễn của CCD

Hình ảnh vi thể gan cho thấy sau 28 ngày, các tế bào gan đều bình thường, các tế bào tiểu thùy, khoảng cửa gan có hình thái bình thường, không sung huyết, không có hiện tượng viêm, xơ hay hoại tử tế bào gan. Hình ảnh vi thể thận cũng cho thấy vi cầu thận, ống thận, mô kẽ ở các lô chuột thử nghiệm có hình thái bình thường, không có hiện tượng viêm, xơ, ống thận không có tổn thương, không sung huyết.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đánh giá độc tính cấp của cao chiết toàn thân Chanh dây

Trong thử nghiệm này, nhận thấy đã thử đến liều tối đa CCD có thể pha được vào hỗn hợp dung môi và cho chuột uống là 5000mg/kg nhưng vẫn không có chuột chết. Trong 3 giờ đầu sau khi dùng thuốc, không ghi nhận các dấu hiệu bất thường của độc tính cấp trên chuột như co giật, thở gấp, rụng lông,..., chuột vẫn ăn uống và hoạt động bình thường. Tiếp tục theo dõi trong 72 giờ, nhận thấy tất cả chuột còn sống, khỏe mạnh và có các biểu hiện bình thường. Theo phân loại độc tính của GHS và hướng dẫn của OECD thì những chất có giá trị $LD_{50} \geq 5000\text{mg/kg}$ được coi là chất gần như không độc [10], [11], [12]. Kết quả này cho thấy CCD an toàn cho động vật ở mức liều khảo sát là 5000mg/kg. Quan sát đại thể để đánh giá chung về tình trạng tổn thương của các cơ quan. Kết quả quan sát đại thể gan, thận chuột ở các lô thử và chứng không thấy có sự bất thường hay

tổn thương nào. Hình dạng, màu sắc gan, thận ở các lô thí nghiệm đều bình thường và không có sự khác biệt. Qua đó chứng tỏ CCD liều 5000mg/Kg thể trọng không làm ảnh hưởng đến đại thể của các cơ quan gan và thận của chuột thí nghiệm.

4.2. Đánh giá độc tính bán trường diễn của cao chiết toàn thân Chanh dây

Liều thử nghiệm độc tính bán trường diễn thường từ 1/20-1/5 giá trị LD₅₀, vì vậy chất thử nghiệm CCD được sử dụng với 2 mức liều là 250mg/kg và 500mg/kg [3]. Trọng lượng ở các lô đều tăng sau 28 ngày, tuy nhiên trọng lượng của chuột ở các lô thử nghiệm không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng. Việc tăng cân của chuột phù hợp với giai đoạn phát triển, đồng thời chứng tỏ chất thử nghiệm chưa ảnh hưởng đến sự phát triển chung của chuột ở các liều khảo sát.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa lô thử và lô uống hỗn hợp dung môi với lô chứng về số ô di chuyển cũng như số lần vận động bất thường. Việc giảm số lần di chuyển của chuột sau 28 ngày khảo sát có thể là do thử nghiệm được lặp lại nhiều lần, chuột trở nên quen thuộc với môi trường, ít có xu hướng khám phá, tìm kiếm như giai đoạn đầu tiếp xúc. Từ đó có thể thấy CCD không ảnh hưởng đến hoạt tính vận động tự nhiên của chuột.

Kết quả xét nghiệm huyết học cho thấy chỉ số của các lô thử nghiệm đều nằm trong khoảng trị số sinh lý bình thường của chuột [4], [7]. CCD ở 2 liều 250mg/kg và 500mg/kg không làm thay đổi số lượng bạch cầu, hồng cầu và tiểu cầu trong 28 ngày. Điều này chứng tỏ CCD không ảnh hưởng đến chức năng tạo máu khi dùng trong thời gian dài.

Kết quả xét nghiệm sinh hóa cho thấy hoạt độ AST, ALT và nồng độ ure máu và creatinin trong huyết thanh ở các lô chuột ổn định và đều nằm trong khoảng giá trị bình thường [4], [7], không có sự thay đổi có ý nghĩa được thấy ở tất cả các lô thử và cũng như lô chứng sau 28 ngày uống CCD. Kết quả thí nghiệm chứng tỏ CCD không ảnh hưởng đến chức năng gan và thận của chuột thử nghiệm khi uống liên tục CCD trong 28 ngày.

Sau 28 ngày, chưa ghi nhận bất thường về đại thể và vi thể gan, thận chuột thử nghiệm, từ đó cho thấy CCD không gây tổn thương gan, thận chuột.

Các kết quả thu được đã thể hiện sự tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới. Chiết xuất methanol từ hạt Chanh dây liều 5000mg/kg hay dịch chiết lá Chanh dây liều 2000mg/kg không gây độc tính cấp trên chuột nhắt trắng, chuột không có các dấu hiệu bất thường về thần kinh và hành vi [5], [6]. Bên cạnh đó, dịch chiết nước lá Chanh dây liều 400mg/kg cũng thể hiện tính an toàn trên chức năng tạo máu và không gây độc cho gan, thận chuột khi sử dụng trong 7 ngày [6].

V. KẾT LUẬN

Độc tính cấp: CCD an toàn với chuột khi cho uống liều tối đa có thể đưa vào dạ dày chuột là 5000mg/kg. CCD 5000mg/kg không gây chết chuột và không ảnh hưởng đến đại thể gan, thận của chuột thử nghiệm.

Độc tính bán trường diễn: CCD liều 250mg/kg và liều 500mg/kg uống liên tục trong 28 ngày không ảnh hưởng đến thể trạng chung, trọng lượng, hoạt tính vận động tự nhiên, chức năng tạo máu, chức năng gan, thận và mô bệnh học (mức độ đại thể và vi thể) của chuột thử nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2015), *Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu*, số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015.

2. Dương Xuân Chữ (2015), Nghiên cứu tác dụng chống oxy hóa của cao chanh dây (*Passiflora edulis* Sim.) trên độc tính tế bào thần kinh chuột nhắt trắng gây ra bởi paraquat, Đề tài nghiên cứu khoa học công nghệ cấp trường.
 3. Đỗ Trung Đàm (2014), *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*, NXB Y học, Hà Nội.
 4. Abraham WB (1978). Techniques of animal and clinical toxicology, *Med. Pub.* Chicago, pp.55-68.
 5. Amedu AM., Wasagu RSU, Lawal M et al (2016), “Acute and subchronic toxicity study of methanol seed extract of Passion fruit (*Passifloraceae* var. *Flavicarpa*) in Albino rats”, *Food Science and Quality Management*, 56, pp.1-9.
 6. Devaki K., Beulah U., Akila G., Gopalakrishnan V.K. (2012), “Effect of aquaous extract of *Passiflora edulis* on biochemical and hematological parameters of Wistar Albino rats”, *Toxicology International*, 19 (1), pp.63-67.
 7. Jann Hau, Gerald L. Van Hoosier, Jr. (2003), *Handbook of laboratory animal science*, 2 nd edition, Vol II, CRC Press, pp.22-28
 8. Jucélia Pizzeti Benincá, Ana Beatriz Montanher, Silvana Maria Zucolotto et al. (2007), “Evaluation of the anti inflammatory efficacy of *Passiflora edulis*”, *Food Chemistry*, 104(3), pp.1097-1105.
 9. Patel SS (2009), “Morphology and Pharmacology of *Passiflora edulis*: A review”, *J Herb Med Toxicol*, 3, pp. 1-6.
 10. OECD/OCDE 420 (2001), “Acute Oral Toxicity – Fixed dose procedure”, OECD guideline for testing of chemicals.
 11. OECD/OCDE 423 (2001), “Acute Oral Toxicity - Acute toxic class method”, OECD guideline for testing of chemicals.
 12. UNECE (2001), Chapter 3.1. Acute toxicity, Globally Harmonised System for Classification of Chemicals, 4th revised edition, United Nations, New York and Geneve, pp.109-121.
 13. World Health Organization (2008), *Traditional Medicine*, Fact sheet no.134.
-
- (Ngày nhận bài: 08/01/2021 - Ngày duyệt đăng: 11/04/2021)