

Kết quả nghiên cứu tác dụng chống ung thư của SAPHIA ALKALI K90 trên thực nghiệm

Đơn vị thực hiện nghiên cứu:

Trung tâm Dược lý Lâm Sàng

Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội



ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU:

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 29 ± 5 g. Động vật thực nghiệm được nuôi trong phòng thí nghiệm 3-5 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu tại Bộ môn Dược lý, Đại học Y Hà Nội. Chuột được ăn bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột nhắt, uống nước tự do.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

Thử nghiệm theo đường uống trong 16 tuần trên mô hình gây ung thư bằng hóa chất DMBA.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU:

Nghiên cứu đánh giá tác dụng chống ung thư và hỗ trợ nghiên cứu lâm sàng của chế phẩm Saphia Alkali K90



KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU THEO BÁO CÁO

1

Saphia Alkali K90 liều 15ml/kg và liều 45 ml/kg uống liên tục trong 16 tuần có tác dụng chống ung thư trên mô hình gây ung thư bằng hóa chất DMBA thông qua tăng tỷ lệ sống sót, giảm tỷ lệ xuất hiện khối ung thư. Liều 15 ml/kg có tác dụng tốt hơn liều 45 ml/kg.

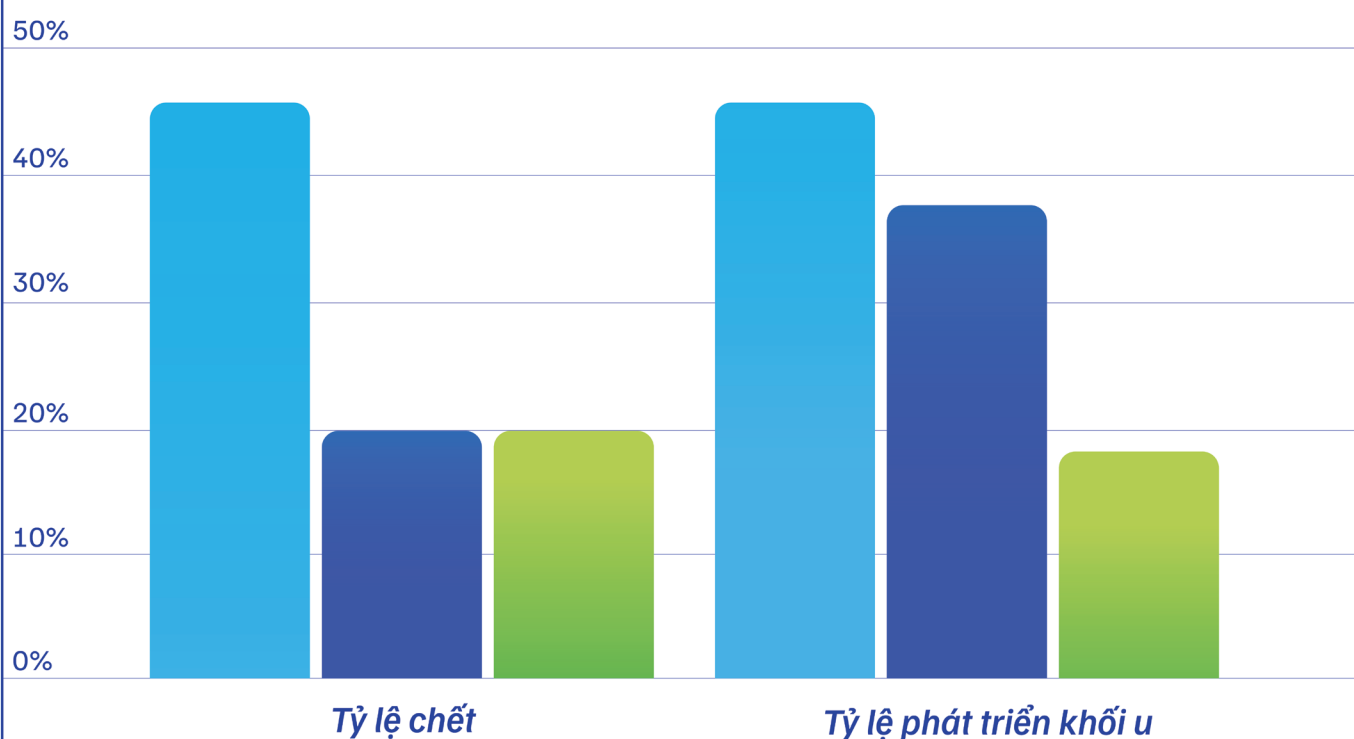
2

Saphia Alkali K90 liều 15ml/kg và liều 45 ml/kg uống liên tục trong 16 tuần không ảnh hưởng đến các xét nghiệm đánh giá chức năng gan và thận.

LIỀU LƯỢNG THỬ NGHIỆM

KHẢ NĂNG CHỐNG UNG THƯ CỦA K90

● Nhóm không dùng K90 ● K90 liều 45ml/kg ● K90 liều 15ml/kg



KẾT LUẬN



Saphia Alkali K90 **CÓ KHẢ NĂNG CHỐNG UNG THƯ** và không làm ảnh hưởng tới các kết quả xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận.

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ MÔN DƯỢC LÝ
TRUNG TÂM DƯỢC LÝ LÂM SÀNG



KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU
TÁC DỤNG CHỐNG UNG THƯ CỦA SAPHIA ALKALI K90
TRÊN THỰC NGHIỆM

Nơi tiến hành nghiên cứu: **Bộ môn Dược lý và Trung tâm Dược
lý lâm sàng – Đại học Y Hà Nội**
Thời gian tiến hành nghiên cứu: **05 – 09/2023**

HÀ NỘI – 2023

1. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1.1. Nguyên liệu và đối tượng nghiên cứu

1.1.1. Nguyên liệu nghiên cứu

- Sản phẩm : **Saphia Alkali K90** (gọi tắt là Saphia)
- Thành phần:
 - + Tổng hợp từ các loại cây dược liệu: Xạ đen; Hoàn ngọc; Bạch hoa xà thiệt thảo; Bán chi liên; Diệp hạ châu; Nhọ nôi; Lá ổi; Tía tô; Cà gai leo; Bạc hà; Sài đất; Bò công anh; Chè đắng; Dền gai; Cỏ xước; Nhân; Trinh nữ hoàng cung; Tỏi.
 - + Khoáng hóa và vi tố lượng: Calci, Magie, Clo, Sắt, Iot, Kali, Natri, Clo.
 - + Hợp chất thiên nhiên: Alkaloid, Polysaccharide, Saponin, Glycoside, Terpenoid, Polyphenol.
- Liều trên người: Uống trước bữa ăn 01 giờ để hấp thu tốt nhất. Pha 20 – 25 mL với 150 mL nước ấm. Người trưởng thành (≈ 60 kg): Uống 03 lần/ngày ($\approx 60 - 75$ mL/ngày $\approx 1,0 - 1,25$ mL/kg/ngày)
- Liều trên chuột nhắt: 12,0 – 15,0 mL/kg/ngày

1.1.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 29 ± 5 g. Động vật thực nghiệm được nuôi trong phòng thí nghiệm 3-5 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu tại Bộ môn Dược lý, Đại học Y Hà Nội. Chuột được ăn bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột nhắt, uống nước tự do.

1.2. Thuốc, hóa chất và máy móc phục vụ nghiên cứu

- 7,12-Dimethylbenzanthracene (DMBA) lọ 1 g (Sigma-Aldrich)
- Nước muối sinh lý
- Formaldehyd, các hóa chất làm giải phẫu bệnh.
- Bộ dụng cụ phẫu thuật, máy ảnh, kính lúp, kính hiển vi

1.3. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp gây mô hình trên chuột nhắt: uống DMBA (pha trong dầu oliu) liều 1 mg/tuần trong 6 tuần đầu của nghiên cứu [1].

Chuột nhắt trắng, được chia ngẫu nhiên thành 4 lô (n = 20) như sau:

- Lô 1 (chứng sinh học): uống dung môi pha thuốc
- Lô 2 (mô hình): uống dung môi pha thuốc + DMBA
- Lô 3 (Saphia liều cao): uống Saphia liều 45 ml/kg + DMBA
- Lô 4 (Saphia liều thấp): uống Saphia liều 15 ml/kg + DMBA

Chuột ở các lô được uống thuốc thử/dung môi pha thuốc liên tục trong thời gian 16 tuần như sau:

- Chuột ở lô 1 được uống dung môi pha thuốc liên tục trong thời gian nghiên cứu, uống 1 lần/ngày.
- Chuột ở các lô từ lô 2 đến lô 4 được uống DMBA liều 1 mg/tuần, uống 1 lần/tuần, uống trong 6 tuần đầu của nghiên cứu.
- Chuột ở các lô từ lô 3 và lô 4 được bắt đầu uống Saphia liều tương ứng là 45 ml/kg và 15 ml/kg cùng thời điểm uống DMBA, uống 1 lần/ngày, uống liên tục trong 16 tuần.

Các chỉ số nghiên cứu được xác định sau khi kết thúc thời gian 16 tuần uống thuốc:

- Sự thay đổi trọng lượng chuột
- Tỷ lệ chuột chết, chuột xuất hiện khối u ở mỗi lô nghiên cứu
- Thời gian xuất hiện khối u tính từ ngày đầu tiên uống DMBA, tổng số lượng khối u của một lô nghiên cứu, số khối u trung bình/1 chuột
- Hình ảnh vi thể khối u.
- Lấy máu động mạch cảnh xác định các chỉ số hoạt độ enzym transaminase, chỉ số huyết học.

1.4. Xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý thống kê theo thuật toán thống kê Chi-squared test, Student's t-test, paired sample t-test bằng phần mềm Microsoft Excel 2010. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

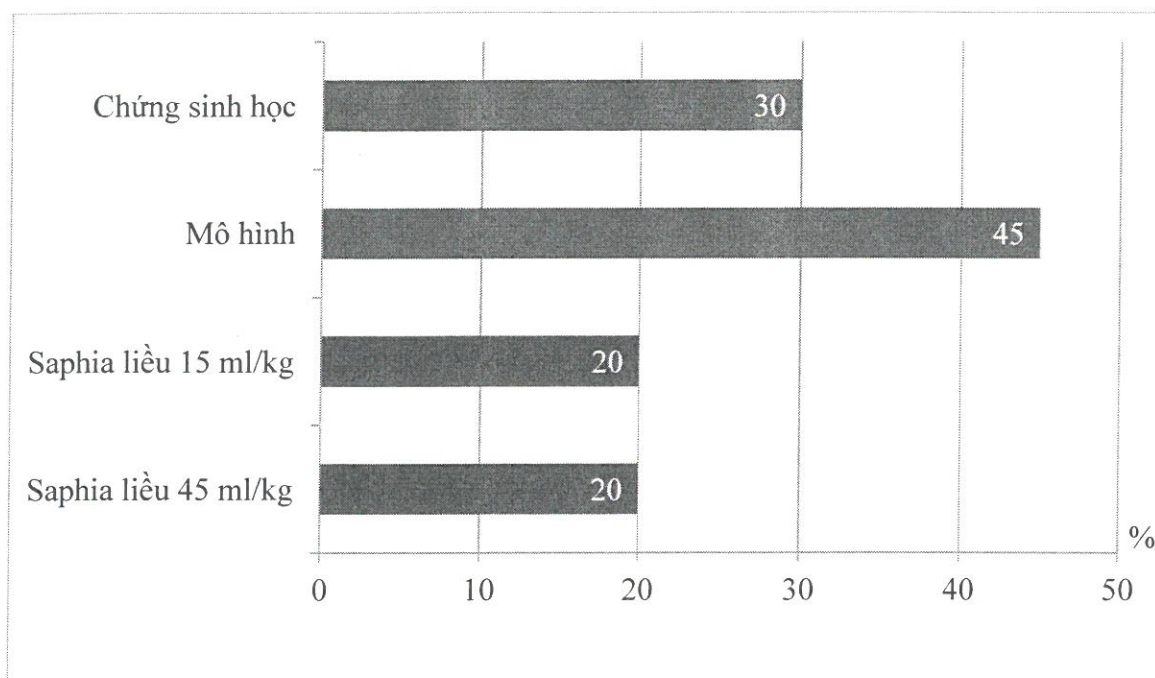
2.1. Sự thay đổi thể trọng chuột ở các lô nghiên cứu

Bảng 1. Sự thay đổi thể trọng chuột ở các lô nghiên cứu

Lô nghiên cứu	Trọng lượng chuột (gam)				
	<i>Trước nghiên cứu</i>	<i>Sau 4 tuần</i>	<i>Sau 8 tuần</i>	<i>Sau 12 tuần</i>	<i>Sau 16 tuần</i>
Chứng sinh học	29,1 ± 7,1	37,3 ± 6,1	39,5 ± 7,2	41,3 ± 8,4	46,1 ± 7,9
$P_{\text{trước-sau}}$		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Mô hình	29,0 ± 3,8	35,9 ± 5,3	37,9 ± 5,2	41,3 ± 6,2	45,5 ± 9,0
$P_{\text{trước-sau}}$		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Saphia liều cao	28,9 ± 5,1	34,5 ± 3,5	36,8 ± 3,8	40,6 ± 4,5	43,3 ± 6,2
$P_{\text{trước-sau}}$		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Saphia liều thấp	29,0 ± 4,4	35,4 ± 4,9	37,4 ± 6,0	40,9 ± 6,2	44,3 ± 7,6
$P_{\text{trước-sau}}$		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Kết quả Bảng 1 cho thấy, sau 16 tuần nghiên cứu, trọng lượng chuột ở tất cả các lô nghiên cứu đều tăng cao hơn so với thời điểm trước nghiên cứu. Không có sự khác biệt về sự gia tăng trọng lượng giữa các lô nghiên cứu.

2.2. Tỷ lệ chuột chết ở các lô nghiên cứu



Biểu đồ 1. Tỷ lệ chuột chết ở các lô nghiên cứu

Số liệu ở Biểu đồ 1 cho thấy, lô mô hình có tỷ lệ chuột chết cao nhất, tỷ lệ này cao gấp 1,5 lần so với lô chứng sinh học, gấp 2,25 lần so với các lô Saphia.

2.3. Tỷ lệ chuột xuất hiện tổ chức nghi ngờ là khối u trong tổng số chuột sống sót

Bảng 2. Tỷ lệ chuột xuất hiện tổ chức nghi ngờ là khối u/số chuột sống sót

Lô nghiên cứu		Tỷ lệ	P so với mô hình
Lô 2	Mô hình	7/11 (63,6%)	
Lô 3	Saphia liều cao	9/16 (56,3%)	> 0,05
Lô 4	Saphia liều thấp	5/16 (31,3%)	< 0,05

Kết quả bảng 2 cho thấy, tỷ lệ chuột xuất hiện tổ chức nghi ngờ là khối u tại lô chuột uống Saphia liều thấp có giá trị thấp nhất trong tất cả các lô nghiên cứu với giá trị 31,3%, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô mô hình ($p > 0,05$).

2.4. Ảnh hưởng của Saphia đến các chỉ số huyết học

Bảng 3. Ảnh hưởng của Saphia đến các chỉ số huyết học

Chỉ số	Chứng sinh học	Mô hình	Saphia liều cao	Saphia liều thấp
WBC $10^3/\text{mm}^3$	$8,0 \pm 1,8$	$9,5 \pm 2,5$	$7,4 \pm 2,2^{\blacktriangle}$	$7,1 \pm 2,2^{\blacktriangle}$
LYM%	$74,2 \pm 6,4$	$69,5 \pm 13,5$	$69,4 \pm 7,7$	$71,9 \pm 8,7$
GRA%	$7,1 \pm 3,7$	$11,5 \pm 5,5^*$	$10,6 \pm 4,3^*$	$9,9 \pm 3,4^*$
RBC $10^6/\text{mm}^3$	$12,1 \pm 1,2$	$12,3 \pm 1,5$	$12,0 \pm 2,0$	$12,2 \pm 1,1$
HGB g/dL	$12,8 \pm 1,2$	$12,7 \pm 1,5$	$11,7 \pm 1,6$	$12,4 \pm 0,8$
HCT %	$56,1 \pm 5,5$	$56,3 \pm 8,5$	$53,3 \pm 8,5$	$57,0 \pm 4,1$
MCV μm^3	$46,8 \pm 2,2$	$45,8 \pm 3,7$	$45,1 \pm 3,3$	$46,9 \pm 2,6$
PLT $10^3/\text{mm}^3$	$945,9 \pm 208,2$	$985,0 \pm 186,5$	$995,9 \pm 222,3$	$867,6 \pm 111,2$

$\blacktriangle p < 0,05$ so với lô mô hình (Student's t-test)

* $p < 0,05$ so với lô chứng sinh học (Mann-Whitney U test)

Kết quả ở bảng 3 cho thấy:

- Số lượng bạch cầu có xu hướng tăng cao hơn ở lô mô hình, kèm theo đó là tỷ lệ BCTT tăng cao hơn rõ rệt ($p < 0,05$) khi so với lô chứng sinh học. Các lô uống Saphia đã làm giảm đáng kể số lượng bạch cầu so với lô mô hình ($p < 0,05$), tuy nhiên tỷ lệ BCTT vẫn cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$).
- Không có sự khác biệt về các chỉ số về hồng cầu và tiểu cầu khi so sánh giữa tất cả các lô nghiên cứu ($p > 0,05$).

2.5. Ảnh hưởng của Saphia đến các chỉ số sinh hoá máu

Bảng 4. Ảnh hưởng của Saphia đến các chỉ số sinh hoá máu

Chỉ số	Chứng sinh học	Mô hình	Saphia liều cao	Saphia liều thấp
AST UI/L	178,9 ± 52,6	212,7 ± 81,2	206,1 ± 92,3	172,7 ± 54,2
ALT UI/L	55,8 ± 16,0	70,5 ± 22,9	57,1 ± 19,8	55,6 ± 19,7
TC mg/dL	86,4 ± 18,4	78,6 ± 19,7	89,7 ± 16,7	82,9 ± 16,1
ALB mmol/L	3,4 ± 0,1	3,1 ± 0,3**	3,3 ± 0,2*	3,2 ± 0,2*
TBIL mmol/L	8,7 ± 0,3	8,7 ± 0,3	8,6 ± 0,3	8,7 ± 0,3
CREA μmol/L	42,9 ± 2,8	44,8 ± 3,3	42,4 ± 3,5	44,6 ± 3,2

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

Kết quả ở bảng 4 cho thấy, không có sự khác biệt về hoạt độ transaminase (AST, ALT), nồng độ cholesterol toàn phần (TC), nồng độ bilirubin toàn phần (TBIL) và nồng độ creatinin (CREA) trong huyết thanh khi so sánh giữa tất cả các lô nghiên cứu ($p > 0,05$). Quan sát thấy mức giảm đáng kể nồng độ albumin (ALB) huyết thanh của chuột ở các lô được uống DMBA so với lô chứng sinh học chỉ uống dung môi đối chứng pha DMBA là dầu ô liu ($p < 0,01$ hoặc $0,05$). Nồng độ albumin huyết thanh ở các lô uống Saphia có xu hướng tăng cao hơn so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

2.6. Hình ảnh đại thể các tổ chức nghi ngờ là khối u tại các lô nghiên cứu

Bảng 5. Hình ảnh đại thể các tổ chức nghi ngờ là khối u tại các lô nghiên cứu

Lô	Hình ảnh đại thể
Chứng	Không có khối u
Các lô uống DMBA	Rất ít các tổ chức nghi ngờ là khối u (sùi trên da) có thể quan sát được bên ngoài cơ thể. Các tổ chức nghi ngờ là khối u được phát hiện phần lớn đều nằm bên trong vùng ngực - bụng. Các tổ chức nghi ngờ là khối u chủ yếu chỉ có thể quan sát được khi mổ chuột, do vậy khó để xác định thời điểm xuất hiện khối u đầu tiên kể từ ngày thứ nhất uống DMBA tại các lô.

2.7. Hình ảnh vi thể các tổ chức nghi ngờ là khối u tại các lô nghiên cứu

Bảng 6. Tổng số tổ chức nghi ngờ là khối u tại các lô nghiên cứu

Lô nghiên cứu	Tổng số mẫu mô		Số khối u trung bình/ 1 chuột sống sót
	Nghi ngờ u	Ung thư trên giải phẫu bệnh	
Mô hình	09	05	5/11 (0,45)
Saphia liều cao	13	06	6/16 (0,38)
Saphia liều thấp	08	03	3/16 (0,19)

Số liệu ở Bảng 6 cho thấy:

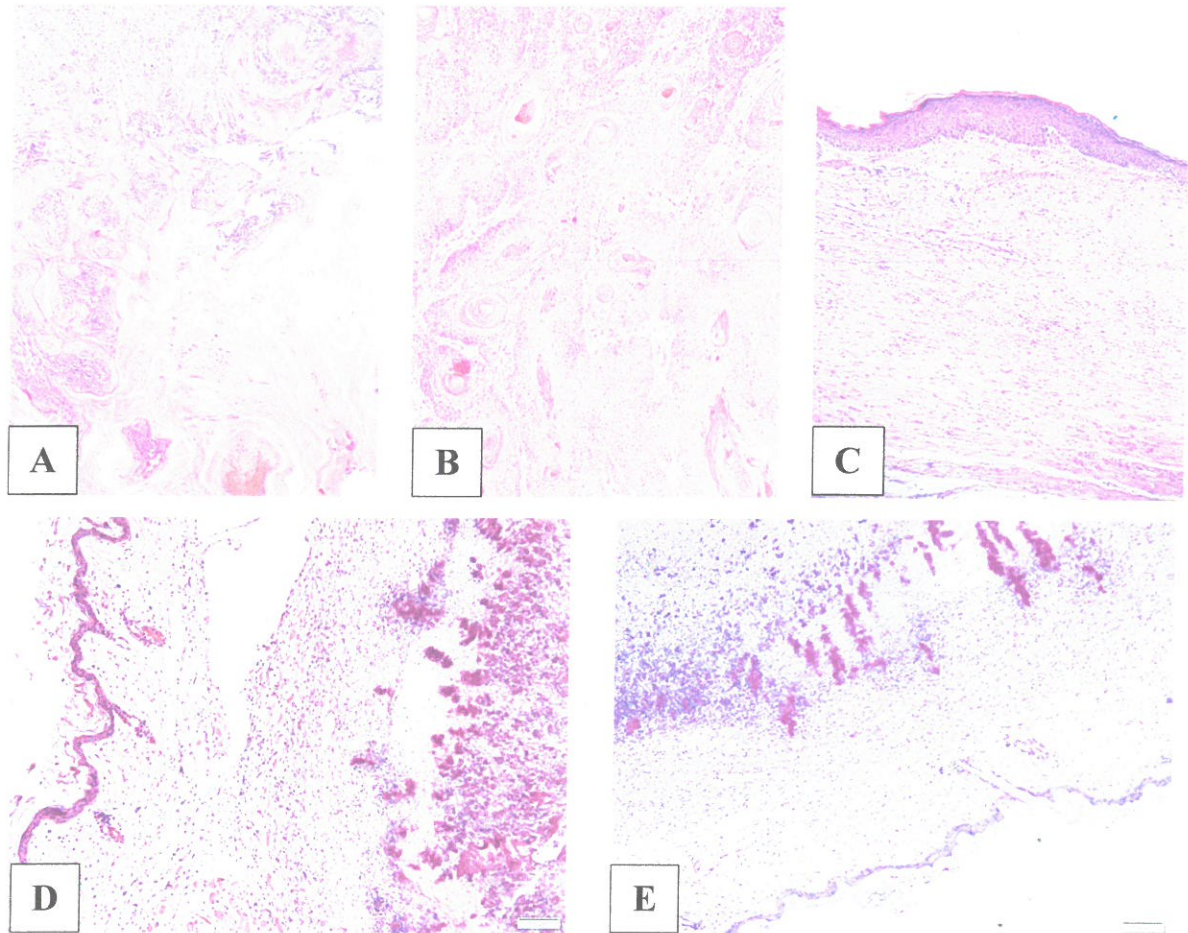
- 6/9 mẫu bệnh phẩm (66,7%) ở lô mô hình có hình ảnh tế bào ác tính, số khối u trung bình/chuột sống sót là 0,56.

Bảng 7. Hình ảnh vi thể các tổ chức nghi ngờ là khối u tại các lô nghiên cứu

Lô	Mẫu bệnh phẩm	Hình ảnh vi thể
Mô hình (09 mẫu)	01 u sùi dưới da	U nhú lành tính
	01 u dưới da	Ung thư tế bào vảy ở da
	01 u dưới da	Bình thường
	01 u dưới da	Abces dưới da do nấm
	01 phổi	Tổ chức ung thư biểu mô ở phổi
	01 phổi	Tổn thương ung thư phổi
	01 thận	Ung thư biểu mô ống thận
	01 gan	Ung thư biểu mô tế bào gan
	01 gan	Abces gan do nấm
Saphia liều cao	01 u sùi trên da	U nhú lành tính
	01 u sùi trên da	Ung thư biểu mô vảy sừng hoá
	02 u dưới da	U lympho không Hodgkin
	01 gan	Ung thư biểu mô tế bào gan
	01 buồng trứng	Buồng trứng bình thường
	01 lách	Bình thường
	01 dạ dày	Bình thường
	01 tuyến nước bọt	Viêm tuyến nước bọt mạn tính
	01 thận	U lympho không Hodgkin
	01 u mạc treo	U lympho không Hodgkin
	02 tuyến ức	Bình thường
Saphia liều thấp	01 u dưới da	Tổ chức abces lành tính
	01 tuyến ức	Bình thường
	01 u mạc treo	Hạch mạc treo viêm mạn tính
	01 lách	Bình thường
	02 thận	U lympho không Hodgkin
	01 u sùi trên da	U hạt sinh mũ
	01 thực quản	Ung thư biểu mô vảy sừng hoá

Bảng 7 cho thấy:

Tổng số mẫu bệnh phẩm được xác định là ung thư trên giải phẫu bệnh và tỷ lệ số khối u trung bình/1 chuột sống sót ở các lô chuột uống Saphia đều thấp hơn so với lô mô hình, trong đó các giá trị ở lô uống Saphia liều thấp là thấp nhất.



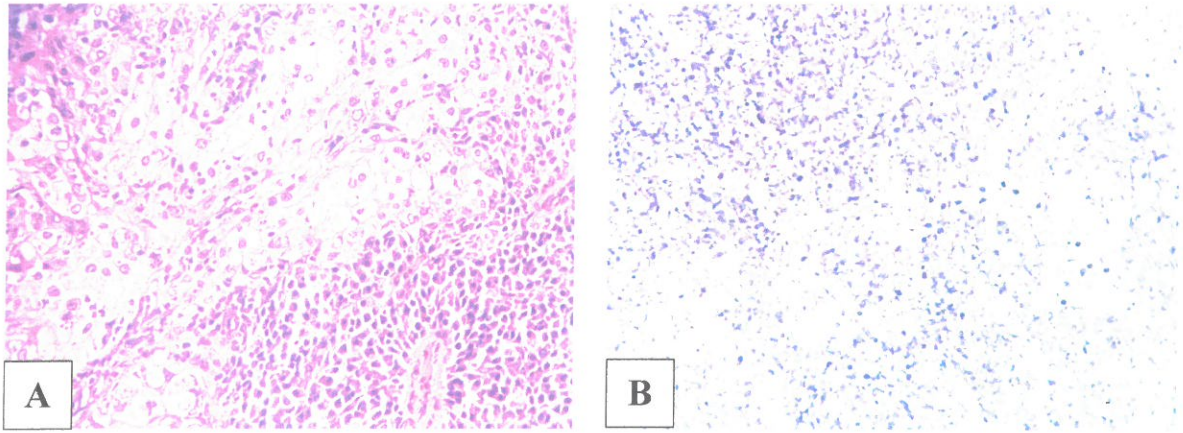
Hình 1. Hình ảnh vi thể các khối u trên/dưới da ở lô mô hình

<A> *U nhú lành tính*: Lớp tế bào vảy và lớp sừng của biểu mô lát tầng sừng hóa quá sản rất mạnh hình thành nhiều nhú với các trục liên kết nhô lên bề mặt của biểu mô. Các tế bào u tròn đều, hạt nhân rõ, lành tính (H&E, 100×).

 Ung thư tế bào vảy ở da: Các tế bào u quá sản mạnh phá vỡ màng đáy xâm nhập xuống vùng mô đệm. Các tế bào u hình đa diện, nhân lớn, hạt nhân rõ, tỉ lệ nhân/bào tương tăng. Có hiện tượng ổ sừng hóa và cầu sừng. Mô đệm xâm nhập tế bào viêm mạn tính (H&E, 100×).

<C> *Cấu trúc da bình thường, không thấy tế bào ác tính*: Mảnh cắt là mô da với biểu mô lát tầng sừng hóa. Đi từ dưới lên biểu mô được cấu tạo bởi 05 lớp tế bào: đáy, sợi, hạt, bóng, sừng. Biểu mô ngăn cách với mô liên kết thừa phía dưới bởi màng đáy. Mô đệm có xuất hiện rải rác tế bào viêm mạn tính. Không thấy tế bào ác tính (H&E, 100×).

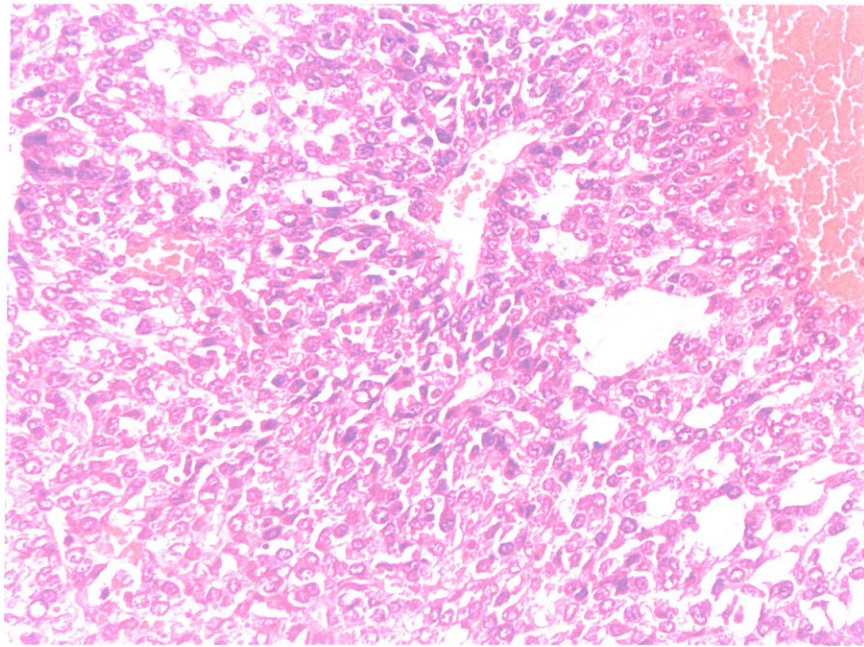
<D&E> *Abscess dưới da do nấm*: Lớp thượng bì có cấu trúc bình thường, dưới trung bì và hạ bì có ổ áp xe; bao quanh ổ áp xe là tế bào bán liên, lympho bào xen kẽ bạch cầu đa nhân trung tính, nhiều ổ nghi ngờ bào tử nấm; trung tâm là hoại tử (Hình D: H&E, 100×). Nhuộm P.A.S thấy bào tử nấm bắt màu thuốc nhuộm rất rõ ràng (Hình E: P.A.S, 100×).



Hình 2. Hình ảnh u phổi ở lô mô hình

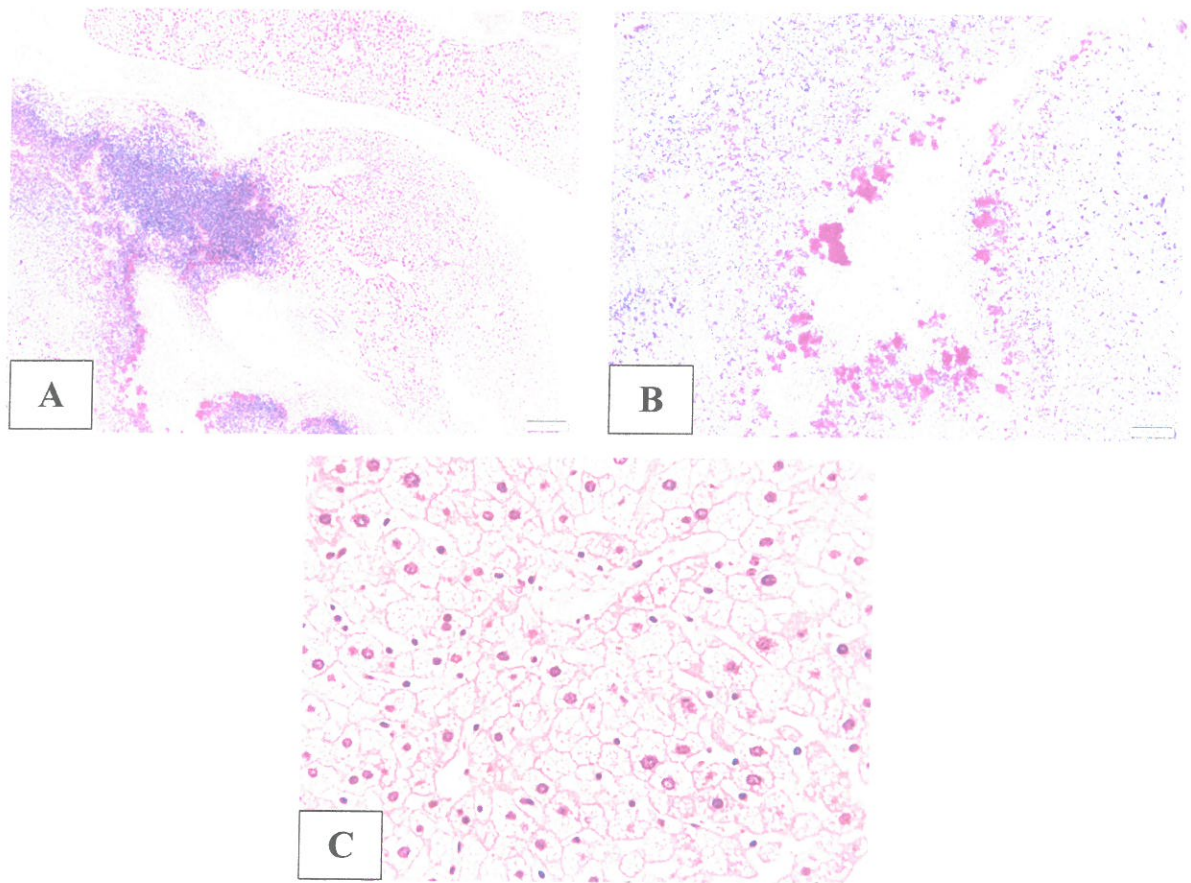
<A> *Tổ chức ung thư biểu mô ở phổi:* Nhu mô phổi có sự xâm nhập các đám tế bào u dạng biểu mô. Các tế bào u hình đa diện, bào tương sáng màu, nhân lớn, tăng sắc, kiềm tính. Mô đệm tăng sinh xơ và có sự xâm nhập rải rác tế bào viêm (H&E, 400×).

 Tổn thương ung thư phổi: Các vùng mô phổi lành xen kẽ các vùng tổn thương U. Các tế bào u sắp xếp thành đám to nhỏ không đều, kiềm tính, chất nhuộm sắc thô, hạt nhân rõ. Rải rác có các ổ hoại tử. Mô đệm xâm nhập tế bào viêm lympho (H&E, 400×).



Hình 3. Hình ảnh u thận ở lô mô hình

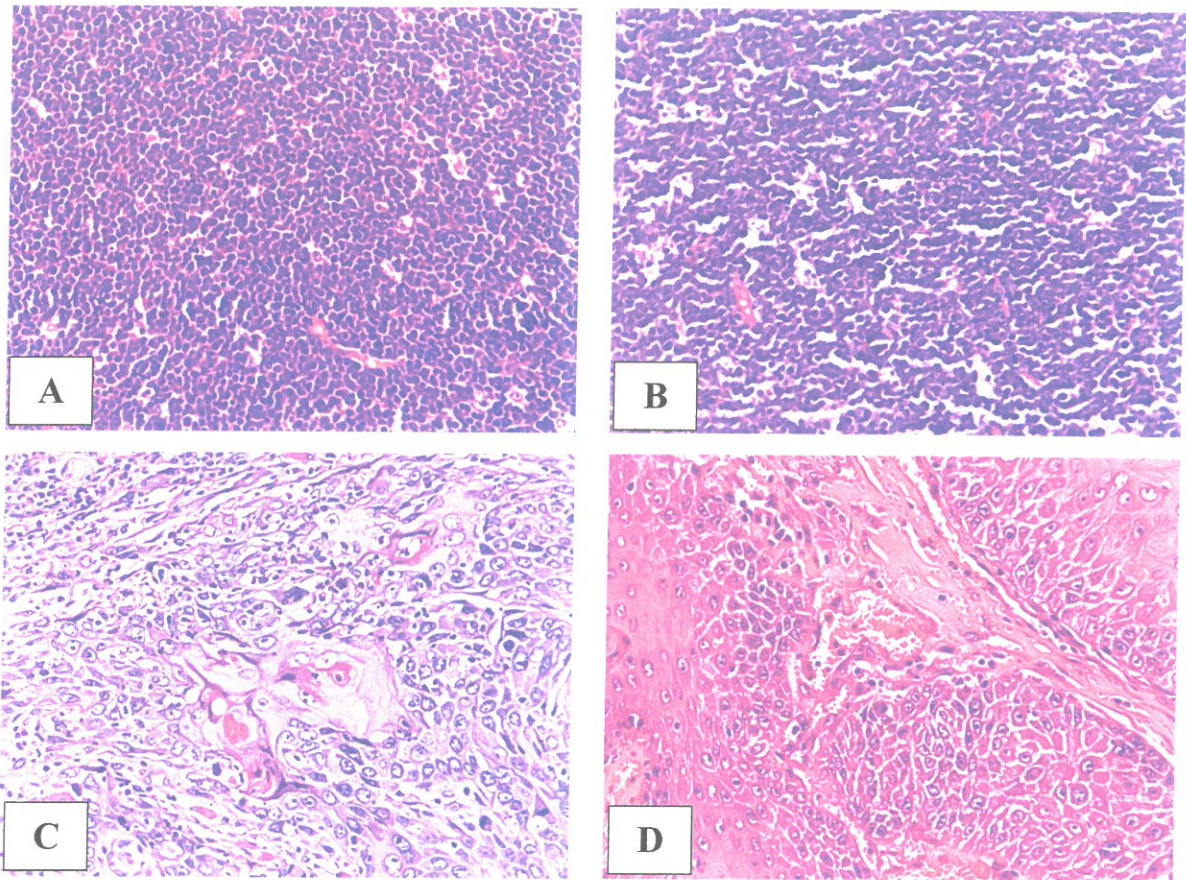
Ung thư biểu mô ống thận: Mô u gồm các tế bào u tập trung thành đám to nhỏ khác nhau xâm nhập và xóa hết cấu trúc thận. Các tế bào u có nhân to nhỏ khác nhau, kiềm tính, hạt nhân rõ, tỷ lệ nhân/bào tương tăng. Mô đệm xâm nhập nhiều tế bào viêm mạn tính như lympho bào và tương bào (H&E, 400×).



Hình 4. Hình ảnh u gan ở lô mô hình

<A&B> *Abces gan do nấm*: Gan có ổ áp xe; bao quanh ổ áp xe là tế bào bán liên, lympho bào xen kẽ bạch cầu đa nhân trung tính, nhiều ổ nghi bào tử nấm; trung tâm là hoại tử bã đậu (Hình A: H&E, 50×). Nhuộm P.A.S thấy bào tử nấm bắt màu thuốc nhuộm rất rõ ràng (Hình B: P.A.S, 100×).

<C> *Ung thư biểu mô tế bào gan*: Mảnh cắt là mô gan với các tế bào u hình đa diện, nhân lớn, kiềm tính, chất nhiễm sắc thô, hạt nhân rõ sắp xếp thành các dải bè dạng dây tế bào gan. Mô đệm xâm nhập nhiều tế bào lympho (H&E, 400×).

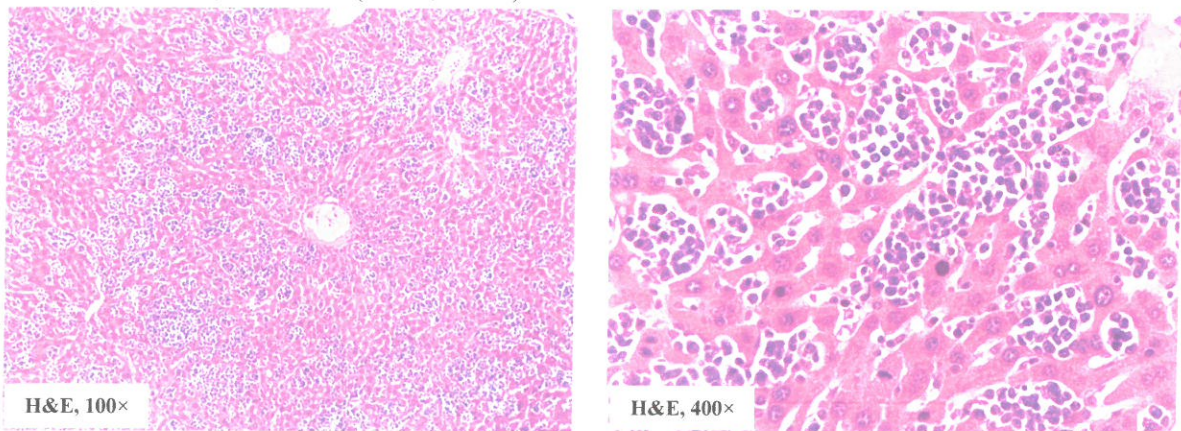


Hình 5. Hình ảnh u trên/dưới da ở lô Saphia liều cao

<A&B> *U lympho không Hodgkin*: Mảnh cắt là mô hạch không còn cấu trúc vùng vỏ và vùng tuỷ. Các nang lympho bị phá vỡ. Thành phần tế bào chủ yếu là các tế bào lympho có kích thước lớn đồng dạng, nhân thô, kiềm tính, méo mó, hạt nhân rõ, bào tương hẹp (H&E, 400×).

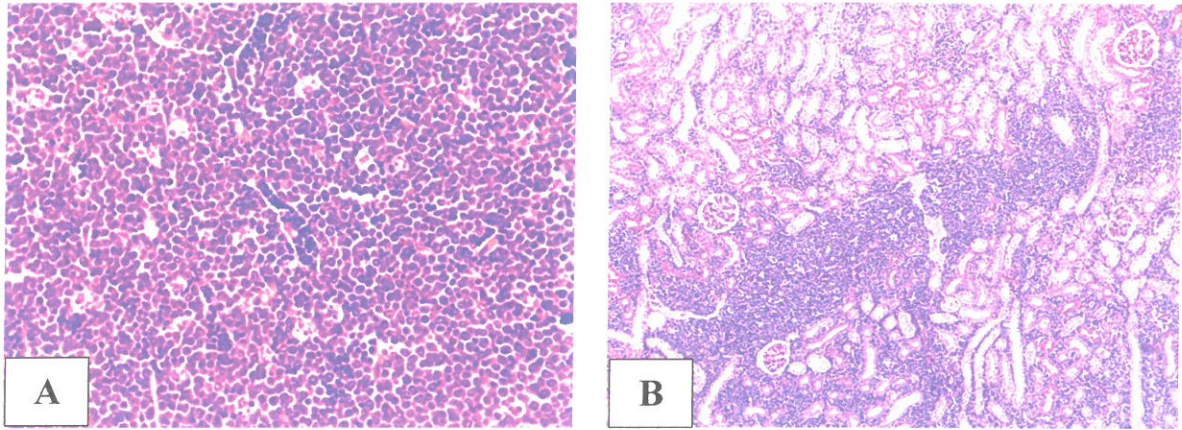
<C> *Ung thư biểu mô vảy sừng hoá*: Mảnh cắt là mô da với các tế bào u hình đa diện, nhân lớn kiềm tính, chất nhuộm sắc thô, bào tương rộng. Các tế bào u sắp xếp thành đám, mảng, một số chỗ tạo hình ảnh cầu sừng. Mô đệm xơ hoá và xâm nhập nhiều lympho bào (H&E, 400×).

<D> *U nhú lành tính*: Lớp tế bào vảy và lớp sừng của biểu mô lát tầng sừng hoá quá sản rất mạnh hình thành nhiều nhú với các trục liên kết nhô lên bề mặt của biểu mô. Các tế bào u tròn đều, hạt nhân rõ, lành tính (H&E, 400×).



Hình 6. Hình ảnh u gan ở lô Saphia liều cao

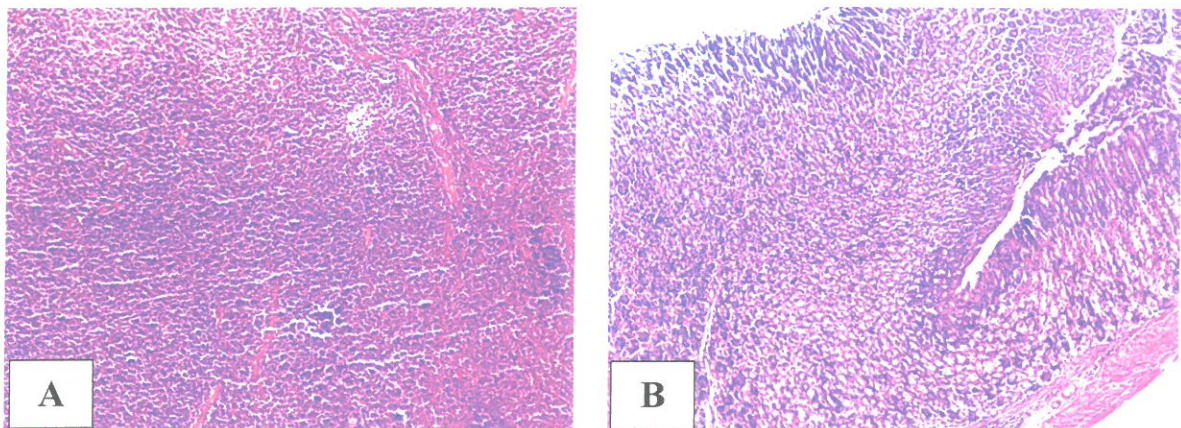
Ung thư biểu mô tế bào gan: Mô ung thư có cấu trúc dạng bè có độ dày mỏng không đều, hướng tâm. Tế bào gan ung thư có hình đa diện gợi lại hình ảnh tế bào gan, nhân lớn, kiềm tính, chất nhiễm sắc thô, hạt nhân rõ sắp xếp thành các dải bè dạng dây tế bào gan. Mô gan lành kế cận bị chèn ép. Mô đệm xâm nhập nhiều tế bào lympho.

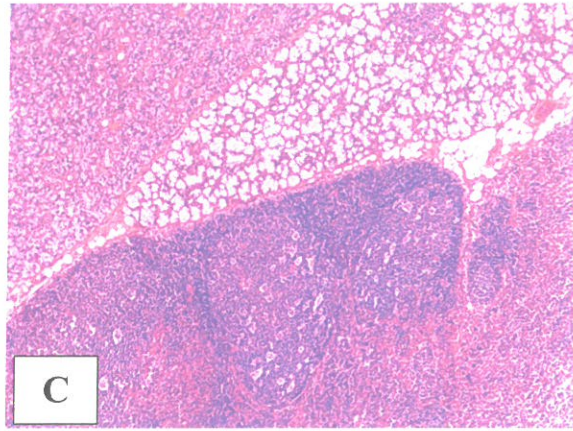


Hình 7. Hình ảnh **u thận** và **u mạc treo** ở lô **Saphia** liều cao

<A> *U lympho không Hodgkin:* Mảnh cắt là mô hạch không còn cấu trúc nang lympho, thành phần chủ yếu là các tế bào lympho có kích thước lớn đồng dạng, nhân thô, kiềm tính, méo mó, hạt nhân rõ, bào tương hẹp (H&E, 400×).

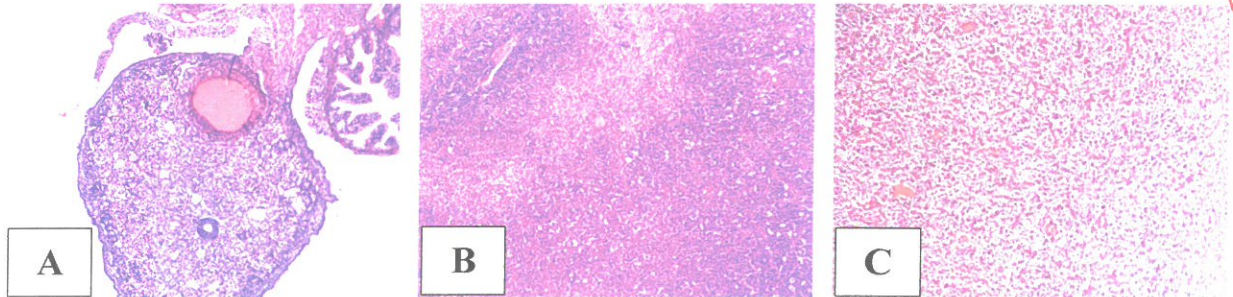
 U lympho không Hodgkin: Mảnh cắt là mô thận với các tiểu cầu thận và ống thận thoái hoá. Mô đệm xâm nhập nhiều tế bào lympho có kích thước lớn đồng dạng, nhân thô, kiềm tính, méo mó, hạt nhân rõ, bào tương hẹp (H&E, 100×).





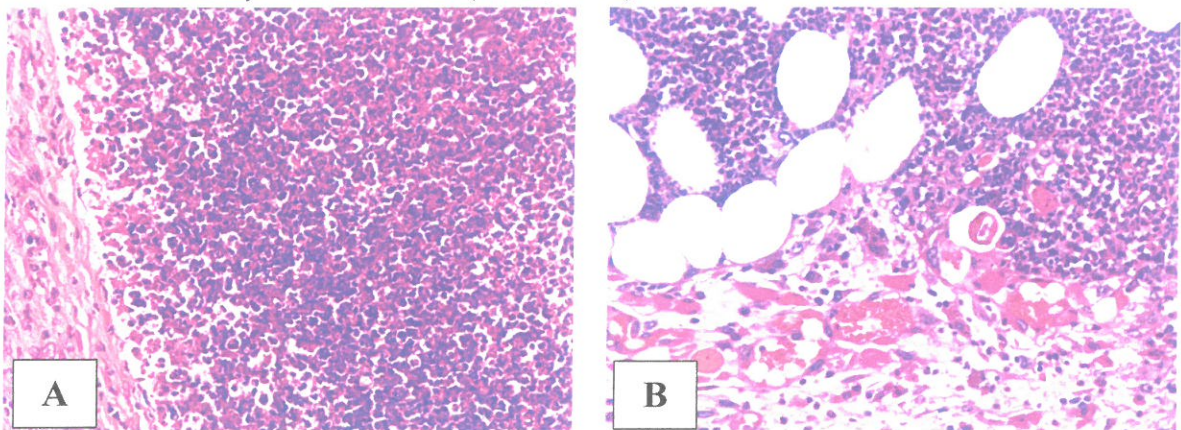
Hình 8. Hình ảnh lách, dạ dày, tuyến nước bọt ở lô Saphia liều cao

- <A> Cấu trúc lách bình thường, không thấy tế bào ác tính (H&E, 100×).
- Cấu trúc dạ dày bình thường, không thấy tế bào ác tính (H&E, 100×).
- <C> Viêm tuyến nước bọt mạn tính, không thấy tế bào ác tính (H&E, 100×).



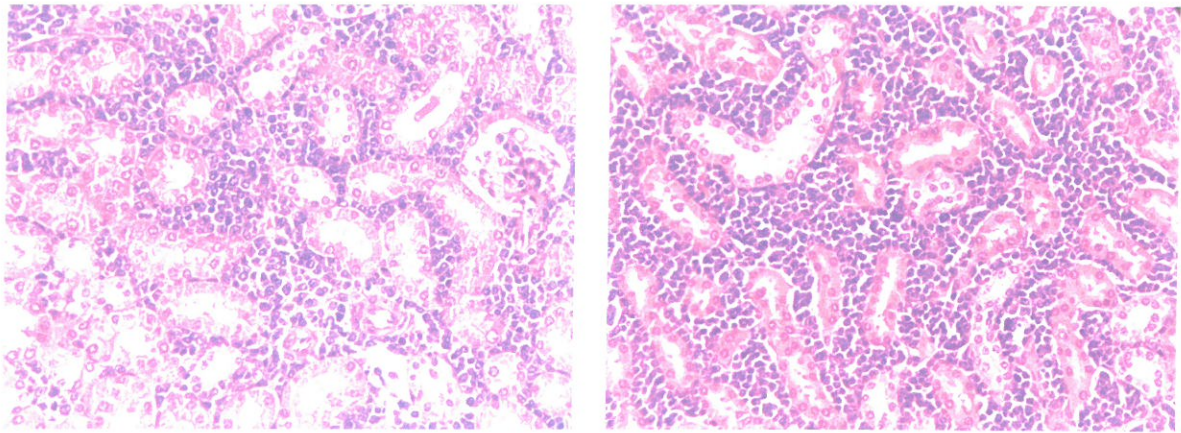
Hình 9. Hình ảnh buồng trứng, tuyến ức ở lô Saphia liều cao

- <A> Cấu trúc buồng trứng và vòi tử cung bình thường (H&E, 100×).
- Cấu trúc tuyến ức bình thường, không thấy tế bào ác tính (H&E, 100×).
- <C> Mô tuyến ức lành tính (H&E, 100×).



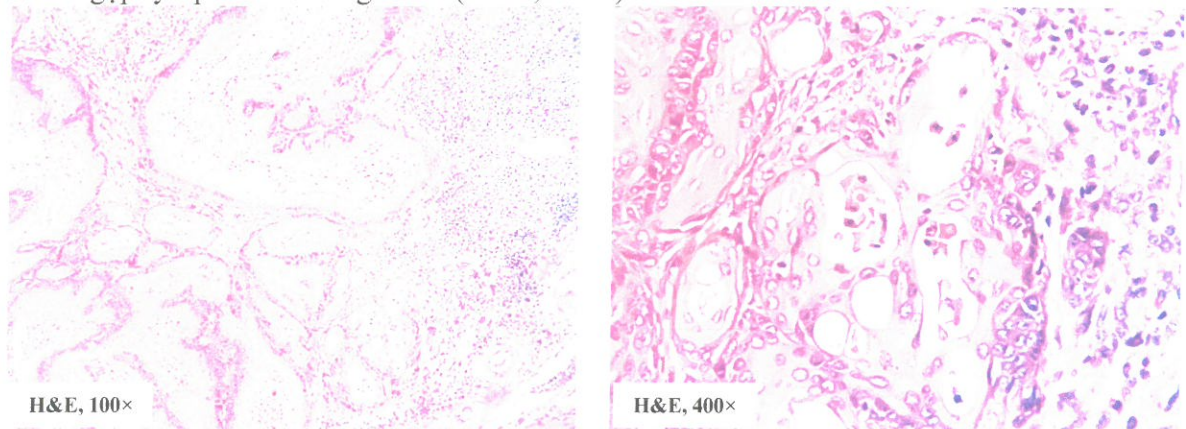
Hình 10. Hình ảnh các khối u trên/dưới da ở lô Saphia liều thấp

- <A> Tổ chức abscess lành tính: Tổn thương dạng nang có thành rõ, trong lòng nang có nhiều tổ chức hoại tử và bạch cầu hạt trung tính thoái hoá. Thành nang thấy hiện tượng tăng sinh xơ và lympho bào. Không thấy tế bào ác tính (H&E, 400×).
- U hạt sinh mù: Mảnh cắt là mô da. Vùng tổn thương được bao phủ bởi một lớp bạch cầu hạt trung tính thoái hoá hoại tử, phía dưới là lympho bào, mô đệm tăng sinh xơ và vi mạch tân tạo. Không thấy tế bào ác tính (H&E, 400×).



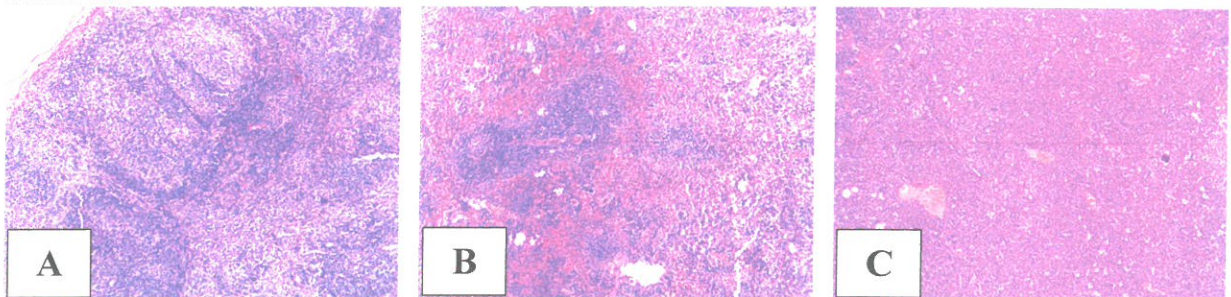
Hình 11. Hình ảnh u thận ở lô Saphia liều thấp

U lympho không Hodgkin: Mảnh cắt là cấu trúc mô thận. Tại vùng vỏ thận, quanh các ống thận và tiểu cầu thận có xuất hiện các tế bào u dạng lympho với mật độ cao. Kích thước các tế bào u khá đơn dạng và lớn gấp vài lần so với các lympho bào bình thường. Các tế bào u có nhân khá lớn, chất nhiễm sắc thô, màng nhân dày, bờ nhân khuyết hoặc méo mó, hạt nhân rõ. Hiếm gặp lympho bào trong mô u (H&E, 400×).



Hình 12. Hình ảnh u thực quản ở lô Saphia liều thấp

Ung thư biểu mô vảy sừng hoá: Mảnh cắt là mô dạ dày và mô thực quản. Tại thực quản thấy tổn thương u dạng nhú, các tế bào u hình đa diện với nhân lớn, chất nhiễm sắc thô, hạt nhân rõ đứng thành đám, mảng, một số vùng có hình ảnh cầu sừng. Mô đệm xơ hoá và xâm nhập nhiều tế bào lympho. Dạ dày có cấu tạo đầy đủ 4 tầng mô. Không thấy tổn thương dạ dày trên mảnh cắt.



Hình 13. Hình ảnh hạch mạc treo, tuyến ức, lách ở lô Saphia liều thấp

- <A> Hạch viêm mạn tính, không có tế bào ác tính (H&E, 100×).
- Cấu trúc lách bình thường, không thấy tế bào ác tính (H&E, 100×).
- <C> Cấu trúc tuyến ức bình thường, không thấy tế bào ác tính (H&E, 100×).

3. NHẬN XÉT

Kết quả nghiên cứu tác dụng chống ung thư của Saphia Alkali K90 uống trong 16 tuần liên tục trên mô hình gây ung thư bằng DMBA liều 1 mg/tuần uống trong 6 tuần cho thấy:

- Tỷ lệ chuột chết ở các lô uống thuốc thử đều giảm nhiều so với lô mô hình.
- Saphia Alkali K90 uống trong 16 tuần không gây độc tính trên các xét nghiệm huyết học, sinh hóa máu (thông qua không thay đổi một số chỉ số huyết học, và sinh hoá máu như hoạt độ transaminase, cholesterol toàn phần, bilirubin toàn phần, creatinin) giữa các lô nghiên cứu.
- Không có sự khác biệt về sự gia tăng trọng lượng,
- Các lô uống Saphia đã làm giảm đáng kể số lượng bạch cầu so với lô mô hình ($p < 0,05$). Tỷ lệ BCTT cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$).
- Nồng độ albumin huyết thanh ở các lô uống thuốc thử:
 - + Giảm đáng kể so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$).
 - + Xu hướng tăng chưa có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).
- Tỷ lệ chuột xuất hiện tổ chức nghi ngờ là khối u, số khối u trung bình/1 chuột sống sót ở các lô chuột uống Saphia đều có xu hướng thấp hơn so với lô mô hình, trong đó các giá trị thấp nhất ở lô uống Saphia liều thấp.

KẾT LUẬN

1. Saphia Alkali K90 liều 15ml/kg và liều 45 ml/kg uống liên tục trong trong 16 tuần có tác dụng chống ung thư trên mô hình gây ung thư bằng hóa chất DMBA thông qua tăng tỷ lệ sống sót, giảm tỷ lệ xuất hiện khối ung thư. Liều 15 ml/kg có tác dụng tốt hơn liều 45 ml/kg.
2. Saphia Alkali K90 liều 15ml/kg và liều 45 ml/kg uống liên tục trong trong 16 tuần không ảnh hưởng đến các xét nghiệm đánh giá chức năng gan và thận

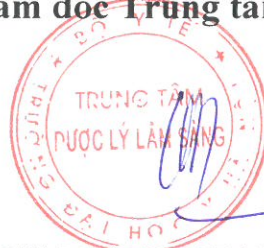
TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. De Oliveira KD, Avanzo GU, Tedardi MV, et al. Chemical carcinogenesis by DMBA (7,12-dimethylbenzanthracene) in female BALB/c mice: new facts. Braz J Vet Res Anim Sci. 2015;52(2):125-133.
2. Đỗ Thị Thảo, Đỗ Thị Phương, Nguyễn Thị Cúc, Nguyễn Thị Nga, Nguyễn Thị Trang. Gây u thực nghiệm trên chuột bằng DMBA (7,12 Dimethyl benz[A] anthracene. Tạp chí Khoa học ĐHQGHN, Khoa học Tự Nhiên và Công nghệ. 2009;25:107-111.
3. Nguyễn Thị Kim Oanh, Đỗ Thị Hồng Tươi. Mô phỏng mô hình gây khối u bằng 7,12-Dimethylbenz[A]anthracene trên chuột nhắt. Y Học TP. Hồ Chí Minh. 2019;25(2):655-661.
4. Juhász K, Gombos K, Szirmai M, Révész P, Magda I, Gocze K, Ember I. DMBA induces deregulation of miRNA expression of let-7, miR-21 and miR-146a in CBA/CA mice. In Vivo. 2012 ;26(1):113-117.

Hà Nội, ngày 05 tháng 10 năm 2023

Trưởng Bộ môn Dược lý

Giám đốc Trung tâm Dược lý lâm sàng



PGS.TS.BS. PHẠM THỊ VÂN ANH