

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

NGUYỄN VĂN HÙNG

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG LÊN HORMON VÀ CẢI
THIỆN DÒNG TIÊU CỦA VIÊN TIỀN LIỆT HV
TRÊN CHUỘT CÔNG TRẮNG GÂY TĂNG SẢN
LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

NGUYỄN VĂN HÙNG

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG LÊN HORMON VÀ CẢI
THIỆN DÒNG TIÊU CỦA VIÊN TIỀN LIỆT HV
TRÊN CHUỘT CÔNG TRẮNG GÂY TĂNG SẢN
LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học

PGS.TS. Lê Thị Thanh Nhạn

HÀ NỘI – 2020

LỜI CẢM ƠN

Hoàn thành luận văn này, với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn đến Đảng ủy, Ban Giám đốc, Phòng đào tạo Sau Đại học, các Bộ môn, Khoa phòng Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, là nơi trực tiếp đào tạo và tận tình giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Lê Thị Thanh Nhạn, người thầy hướng dẫn luôn theo sát, thường xuyên giúp đỡ, cho tôi nhiều ý kiến quý báu, sát thực trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc, Bộ môn Dược lý – Học viện Quân Y quan tâm, tạo điều kiện tốt nhất cho tôi trong việc nghiên cứu, thu thập, hoàn thiện số liệu để hoàn thành đề tài.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn đến các thầy, các cô trong Hội đồng thông qua đề cương luận văn đã cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình hoàn thiện luận văn này.

Tôi vô cùng biết ơn gia đình, bạn bè, anh chị em đồng nghiệp đã động viên, giúp đỡ tôi suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận văn.

Mặc dù đã cố gắng rất nhiều, nhưng luận văn không tránh khỏi những thiếu sót; tác giả rất mong nhận được sự thông cảm, chỉ dẫn, giúp đỡ và đóng góp ý kiến của các nhà khoa học, của quý thầy cô, các cán bộ quản lý và các bạn đồng nghiệp.

Xin chân thành cảm ơn!

Học viên

Nguyễn Văn Hùng

LỜI CAM ĐOAN

Luận văn này do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của PGS.TS. Lê Thị Thanh Nhạn. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, tháng năm 2020

Người viết cam đoan

Nguyễn Văn Hùng

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

| | |
|----------|--|
| ACTH | Adrenocorticotropic hormone- Nội tiết tố vỏ thượng thận |
| ALT, AST | Alanin Trasamiase, Aspartate Trasamiase- Men gan |
| BC, HC | Bạch cầu, hồng cầu |
| BFGF | Basic Fibroblast Growth Factor- Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi |
| TSLTTLT | Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt |
| cs | Cộng sự |
| DHT | Dihydrotestosteron |
| EGF | Epithelial Growth Factor- Yếu tố tăng trưởng biểu bì |
| FSH | Follicle Stimulating Hormon- Nội tiết tố kích thích nang trứng |
| GnRH | Gonadotropin releasing hormon- Nội tiết tố giải phóng LH và FSH |
| IGF | Insullin like Grow Factor- Yếu tố tăng trưởng giống Insullin |
| PSA | Prostate Specific Antigen- Kháng nguyên đặc hiệu của tuyến tiền liệt |
| TGF | Transforming Growth factor - Yếu tố tăng trưởng chuyển đổi beta |
| TTL | Tuyến tiền liệt |
| WHO | World Health Organization - Tổ chức y tế thế giới |

MỤC LỤC

| | |
|---|-----------|
| ĐẶT VẤN ĐỀ | 1 |
| Chương 1: TỔNG QUAN..... | 3 |
| 1.1. TĂNG SẢN LÀNH TÌNH TUYẾN TIỀN LIỆT THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI..... | 3 |
| 1.1.1. Dịch tễ học tăng sản lành tình tuyến tiền liệt | 3 |
| 1.1.2. Một số khái niệm về tăng sản lành tình tuyến tiền liệt..... | 3 |
| 1.1.3. Nguyên nhân cơ chế sinh bệnh tăng sản lành tình tuyến tiền liệt .. | 4 |
| 1.1.4. Triệu chứng của tăng sản lành tính tuyến tiền liệt | 6 |
| 1.1.4.1. Triệu chứng lâm sàng..... | 6 |
| 1.1.4.2. Triệu chứng cận lâm sàng | 6 |
| 1.1.5. Chẩn đoán | 7 |
| 1.1.5.1. Chẩn đoán xác định..... | 7 |
| 1.1.5.2. Chẩn đoán phân biệt..... | 7 |
| 1.1.6. Điều trị..... | 8 |
| 1.1.6.1. Điều trị nội khoa | 8 |
| 1.1.6.2. Điều trị ngoại khoa..... | 8 |
| 1.1.6.3. Phòng ngừa các biến chứng của bệnh..... | 9 |
| 1.2. Y HỌC CỔ TRUYỀN NHẬN THỨC VỀ TĂNG SẢN LÀNH TÌNH TUYẾN TIỀN LIỆT | 9 |
| 1.2.1. Bệnh danh | 9 |
| 1.2.2. Nguyên nhân cơ chế gây bệnh..... | 11 |
| 1.2.3. Phân loại thể bệnh theo y học cổ truyền | 12 |
| 1.3. Tình hình nghiên cứu điều trị phì đại tiền liệt tuyến..... | 13 |
| 1.3.1. Y học hiện đại nghiên cứu điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt | 13 |
| 1.3.1.1. Điều trị nội khoa | 13 |

| | |
|--|-----------|
| 1.3.1.2. Điều trị ngoại khoa..... | 13 |
| 1.3.2. Tình hình y học cổ truyền nghiên cứu điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt..... | 13 |
| 1.3.2.1. Các nghiên cứu nước ngoài..... | 13 |
| 1.3.2.2. Các nghiên cứu trong nước | 14 |
| 1.3.3. Một số nghiên cứu thực nghiệm điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt | 15 |
| 1.3.3.1. Đánh giá ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên các hormon testosterone và Dihydrotestosterone (DHT) trong máu và mô tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt. | 15 |
| 1.3.3.2. Đánh giá tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang và tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên Tiền liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng. | 15 |
| 1.4. TỔNG QUAN VỀ VIÊN NANG TIỀN LIỆT HV | 17 |
| 1.4.1. Xuất xứ..... | 17 |
| 1.4.2. Thành phần viên nang Tiền liệt HV | 18 |
| 1.4.3. Cơ chế tác dụng của viên nang Tiền liệt HV theo y học cổ truyền. 21 | 21 |
| 1.4.4. Những nghiên cứu về viên nang Tiền liệt HV | 22 |
| 1.4.4.1. Nghiên cứu viên nang Tiền liệt HV dưới dạng cao lỏng từ bài thuốc “Tỳ giải phân thanh ẩm thang gia vị” | 22 |
| 1.4.4.2. Kết quả về nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang Tiền liệt HV..... | 22 |
| 1.4.4.3. Kết quả về nghiên cứu chống viêm của viên Tiền liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt | 23 |
| 1.4.4.4. Kết quả về nghiên cứu chống oxy hóa của viên Tiền liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt | 24 |
| 1.5. Tổng quan về thuốc trong mô hình nghiên cứu | 24 |
| 1.5.1. Testosterone propionate | 24 |

| | |
|---|-----------|
| 1.5.2. Dutasteride..... | 24 |
| Chương 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU..... | 26 |
| 2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU..... | 26 |
| 2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU..... | 26 |
| 2.3. MỘT SỐ HÓA CHẤT, DỤNG CỤ SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU..... | 27 |
| 2.3.1. Dụng cụ, thiết bị..... | 27 |
| 2.3.2. Hóa chất..... | 27 |
| 2.4. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU..... | 27 |
| 2.4.1. Đánh giá ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên các hormon testosterone và Dihydrotestosterone (DHT) trong máu và mô tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt..... | 27 |
| 2.4.2. Đánh giá tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang và tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên Tiền liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng. | 28 |
| 2.4.2.1. Đánh giá tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang..... | 29 |
| 2.4.2.2. Đánh giá tác dụng cải thiện dòng tiểu..... | 30 |
| 2.4. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU..... | 30 |
| 2.5. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU DỰ KIẾN..... | 30 |
| Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU..... | 31 |
| 3.1. Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang Tiền liệt HV lên các hormon testosterone và Dihydrotestosterone trong máu và mô tuyến tiền liệt trên thực nghiệm..... | 31 |
| 3.1.1. Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang Tiền liệt HV lên hormon testosterone..... | 31 |
| 3.1.2. Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang Tiền liệt HV lên hormon Dihydrotestosterone..... | 33 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2. Kết quả đánh giá tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang và tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên nang Tiền liệt HV | 36 |
| 3.2.1. Đánh giá tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang | 36 |
| 3.2.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên Tiền liệt HV trên thực nghiệm. | 38 |
| Chương 4: BÀN LUẬN..... | 41 |
| 4.1. Bàn về kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang Tiền liệt HV lên các hormon testosterone và Dihydrotestosterone trong máu và mô tuyến tiền liệt trên thực nghiệm..... | 44 |
| 4.1.1. Bàn về kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang Tiền liệt HV lên hormon testosterone | 44 |
| 4.1.2. Bàn về kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang Tiền liệt HV lên hormon Dihydrotestosterone | 44 |
| 4.2. Kết quả đánh giá tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang và tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên nang Tiền liệt HV | 46 |
| 4.2.1. Đánh giá tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang | 46 |
| 4.2.2. Bàn về kết quả nghiên cứu tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên Tiền liệt HV trên thực nghiệm. | 47 |
| KẾT LUẬN | 52 |
| KIẾN NGHỊ | 53 |

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Phụ lục: HÌNH ẢNH NGHIÊN CỨU

**Phụ lục: QUY TRÌNH SẢN XUẤT TÓM TẮT VIÊN NANG CỨNG
TIỀN LIỆT HV**

**Phụ lục: TIÊU CHUẨN NGHIÊN CỨU SẢN PHẨM VIÊN NANG TIỀN
LIỆT HV**

DANH MỤC BẢNG

| | |
|--|----|
| Bảng 1.1. Thành phần công thức cấu tạo viên nang Tiền liệt HV..... | 18 |
| Bảng 2.1. Công thức viên nang Tiền liệt HV hàm lượng 500mg..... | 26 |
| Bảng 3.1. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hàm lượng testosterone trong huyết thanh chuột..... | 31 |
| Bảng 3.2. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hàm lượng testosterone trong mô tuyến tiền liệt chuột..... | 32 |
| Bảng 3.3. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hàm lượng Dihydrotestosterone huyết thanh chuột..... | 33 |
| Bảng 3.4. Ảnh hưởng của viên nang Tiền liệt HV lên hàm lượng hàm lượng Dihydrotestosterone trong mô tuyến tiền liệt chuột (Mean \pm SD, n = 10)..... | 35 |
| Bảng 3.5. Kết quả đánh giá độ lớn cơ cơ của cơ trơn cổ bàng quang ghi lại bằng hệ thống powerlab (Mean \pm SD, n = 10)..... | 36 |
| Bảng 3.6. Kết quả đánh giá tần số cơ cơ của cơ trơn cổ bàng quang ghi lại bằng hệ thống powerlab (Mean \pm SD, n = 10)..... | 37 |
| Bảng 3.7. Tác dụng của Tiền liệt HV lên số lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước (30 ml/kg) (n = 10, \pm SD). | 38 |
| Bảng 3.8. Tác dụng của Tiền liệt HV lên thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước (ml/kg) (n = 10, \pm SD)..... | 39 |
| Bảng 3.9. Tác dụng của Tiền liệt HV lên tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước (30 ml/kg) (n = 10, \pm SD). | 40 |

DANH MỤC HÌNH ẢNH

| | |
|---|---|
| Hình 1.1. Tuyến tiền liệt bình thường và tăng sản | 4 |
|---|---|

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (TSLTTLT) là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây ra tình trạng rối loạn tiểu tiện. Đây là một bệnh lành tính, ít gây ảnh hưởng đến tính mạng, nhưng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Bệnh hay gặp nhất ở nam giới trung niên và tăng dần theo tuổi

Các nghiên cứu cho thấy, tại Hoa Kỳ mỗi năm có tới 1,2 triệu người đi khám về bệnh này, trong đó có tới 400.000 người phải can thiệp, tỷ lệ mắc tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ở tuổi 40 là 25 %, ở tuổi 70 là 80% [1]. Tại Pháp, nam giới trên 50 tuổi mắc bệnh chiếm tỷ lệ 35-40%. Tại Thụy Điển có 0,15% dân số mổ tăng sản lành tính tuyến tiền liệt mỗi năm [2]. Ở Việt Nam, 63,8% nam giới trên 50 tuổi mắc bệnh này, trong 5 năm (1982- 1986), số bệnh nhân phẫu thuật tăng sản lành tính tuyến tiền liệt chiếm 11,8% tổng số bệnh nhân điều trị phẫu thuật tiết niệu tại bệnh viện Saint- Paul [3]. Theo điều tra của Trần Đức Thọ tại xã Chu Phan, Mê Linh, Hà Nội có 111 người bị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt trong tổng số 196 nam giới từ 50 tuổi trở lên được khám chiếm tỷ lệ 59,18%, bệnh tăng dần theo lứa tuổi, tỷ lệ tuổi mắc cao nhất ở lứa tuổi từ 75 đến 79 tuổi [4]. Hiện nay, tuổi thọ dân số ngày càng cao cũng là một trong những nguyên nhân khiến tỷ lệ nam giới mắc tăng sản lành tính tuyến tiền liệt cũng tăng theo.

Bệnh nhân cảm nhận được các triệu chứng của tăng sản lành tính tuyến tiền liệt chủ yếu ở giai đoạn sau của bệnh, khi đã có rối loạn tiểu tiện, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Giai đoạn này nếu không điều trị tích cực, đúng phác đồ sẽ gây nhiều biến chứng như chèn ép vào niệu đạo và cổ bàng quang do sự tăng về kích thước, khối lượng tuyến tiền liệt và tăng trương lực cơ trơn; hậu quả là gây nhiễm trùng đường niệu, sỏi bàng quang, bí tiểu và suy thận cấp [1].

Y học hiện đại đã có nhiều phương pháp điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, bằng cả nội khoa và ngoại khoa, với những hiệu quả nhất định. Tuy nhiên các phương pháp này đôi khi còn có những tồn tại như dị ứng thuốc tây y, hoặc chống chỉ định phẫu thuật [5].

Việt Nam với nguồn dược liệu phong phú, đa dạng cùng với vốn lý luận cơ bản y học cổ truyền vững chắc được lưu truyền từ ngàn đời xưa, các thế hệ sau đang kế thừa và phát triển những tinh túy của y học cổ truyền. “Tiền liệt HV” là bài thuốc nghiệm phương của Lê Thị Thanh Nhạn – Khoa thận - tiết niệu - Bệnh Viện Tuệ Tĩnh, được xây dựng trên cơ sở bài “Tỳ giải phân thanh ẩm” kết hợp với một số vị thuốc khác như Hoàng kỳ, Bán hạ chế, Trần bì, Hoài sơn, Kim anh tử Bài thuốc được sử dụng điều trị hơn 10 năm theo phương pháp kê đơn truyền thống cho bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt đạt kết quả tốt. Tuy nhiên, sử dụng thuốc dưới dạng cao lỏng theo phương pháp kê đơn và sắc thuốc truyền thống còn nhiều bất tiện như bảo quản khó khăn, bất cập cho người sử dụng khi phải di chuyển... Vì vậy, chúng tôi đã cải dạng sử dụng bài thuốc dưới dạng viên nang và có tên là “Tiền liệt HV”. Để có thêm cơ sở khoa học, tính an toàn cho người bệnh sử dụng chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “*Nghiên cứu tác dụng lên hormon và cải thiện dòng tiểu của viên nang tiền liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt*”, với các mục tiêu là:

1. Đánh giá ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên các hormon testosterone và Dihydrotestosterone (DHT) trong máu và mô tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.

2. Đánh giá tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang và tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên Tiền liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI

1.1.1. Dịch tễ học tăng sản lành tính tuyến tiền liệt

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt là một bệnh lý phổ biến ở nam giới độ tuổi trung niên. Nhìn chung, bệnh lý này chiếm tỉ lệ 20% nam giới ở độ tuổi 41 - 50, 50% ở độ tuổi 51 - 60 và trên 90% khi > 80 tuổi.

Tại Mỹ, khoảng 70% nam giới ở tuổi 60 - 69 và 80% nam giới trên 70 tuổi bị tác động bởi tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, tỷ lệ mắc tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ở tuổi 40 là 25 %, ở tuổi 70 là 80% [6].

Tại Pháp, nam giới trên 50 tuổi mắc bệnh chiếm tỷ lệ 35-40%. Tại Thụy Điển có 0,15% dân số mắc tăng sản lành tính tuyến tiền liệt mỗi năm [2]. Tại Trung Quốc, tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ở người trên 50 tuổi chiếm 20%.

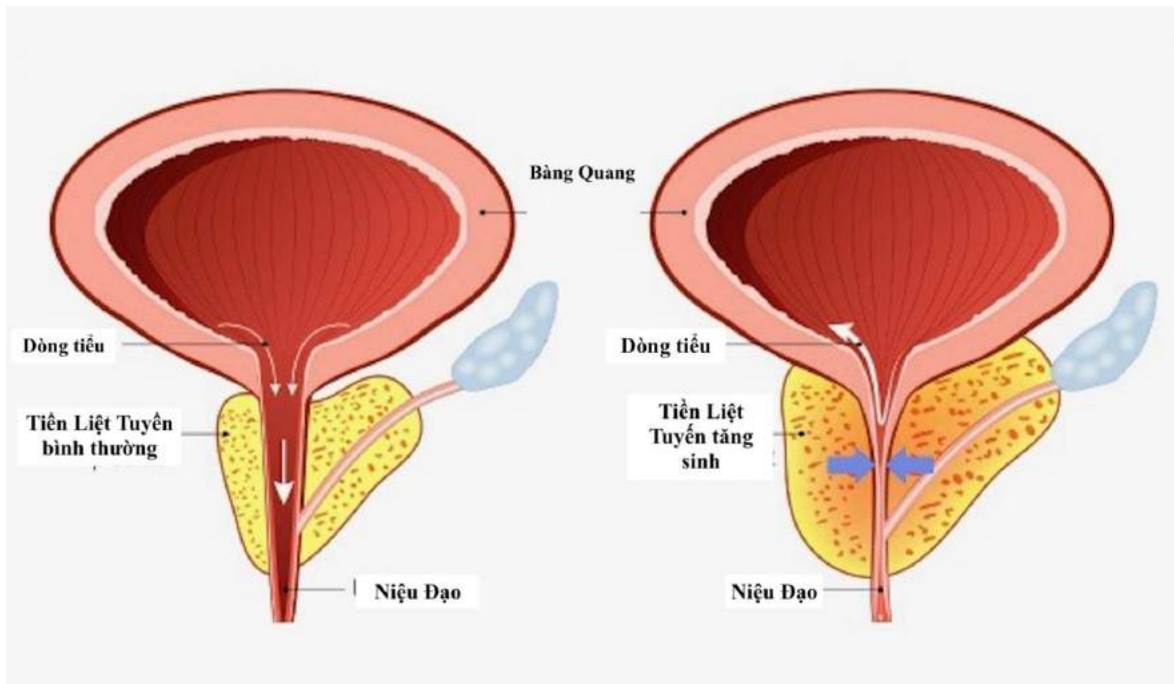
Ở Việt Nam, theo Trần Đức Thọ và Đỗ Thị Khánh Hỷ, trong điều tra 1345 nam giới trên 45 tuổi, tỉ lệ mắc tăng sản lành tính tuyến tiền liệt là 61,2% và tăng dần theo lứa tuổi [4].

1.1.2. Một số khái niệm về tăng sản lành tính tuyến tiền liệt

Tuyến tiền liệt hình dạng như hạt dẻ, hoặc hình nón, dẹt theo chiều trước sau, nặng khoảng 20g (ở trẻ sơ sinh, tuyến tiền liệt nặng khoảng 1g). Tuyến nằm ở trước chậu hông bé, trên hoành chậu hông, giữa hai cân cơ hậu môn, dưới bàng quang, sau khớp mu, trước trực tràng và dính chặt vào đáy bàng quang và đoạn đầu của niệu đạo nam, phần tuyến nằm phía dưới sau niệu đạo to hơn phần tuyến nằm phía trên niệu đạo [4], [6].

Ở người trung niên, tuyến tiền liệt có kích thước ngang gần đáy là 4cm, dày (chiều trước sau) là 2cm.

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt là một loại u lành tính, là sự tăng sản và hình thành các khối tuyến chủ yếu ở vùng chuyển tiếp tuyến tiền liệt. Từ đầu tận của nụ ống tuyến tiền liệt tăng sản rõ ràng hơn ở người tuổi cao. Khối u tuyến phát triển rộng và to lên, đẩy lùi chèn ép các vùng khác tạo thành vỏ bọc, bóc tách dễ dàng.



Hình 1.1. Tuyến tiền liệt bình thường và tăng sản.

1.1.3. Nguyên nhân, cơ chế sinh bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt

Nguyên nhân gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt đến nay còn chưa được khẳng định rõ ràng nhưng vì xuất hiện ở những người cao tuổi và khi tinh hoàn còn chức năng nên đa số các nhà nghiên cứu cho rằng bệnh phát sinh do những rối loạn về nội tiết và tuổi cao [7].

(1) Yếu tố nội tiết

Testosteron: Testosteron dưới xúc tác của men 5α - Reductase sẽ chuyển thành dihydrotestosteron (DHT) gắn vào màng tế bào tuyến tiền liệt làm phân chia nhân tế bào, gây tăng sinh và phì đại tuyến tiền liệt.

Androgen: Cùng với Testosteron kiểm soát sự phát triển của tổ chức tuyến tiền liệt. Trên thực nghiệm nuôi cấy mô tuyến tiền liệt, người ta nhận

thấy chỉ có sự phát triển tế bào khi có mặt đủ 2 yếu tố Testosteron và Androgen.

Estrogen: Cùng với Androgen kích thích trực tiếp sự sinh trưởng của tuyến tiền liệt. Mặt khác ở đàn ông trên 50 tuổi tỉ lệ Testosteron/Estrogen có sự thay đổi, từ đó làm tăng nồng độ nội bào của DHT đồng thời tác động đến Prolactin làm tăng tiềm lực của Androgen dẫn đến tăng sinh tuyến tiền liệt. 5 Gonadotropin releasing Hormone (GH), Lutenizing Hormone (LH),

Follicule Stimulating Hormone (FSH): Những Hormone hướng sinh dục tham gia kiểm soát Testosteron trong cơ chế điều hoà ngược âm tính đối với trục dưới đồi - tuyến yên thay đổi ở những người đàn ông trên 50 tuổi và có sự liên quan tới việc tăng sinh TTL [8],[9].

(2) Yếu tố tăng trưởng

Các yếu tố này có tác dụng làm tăng trưởng các mô sợi, các mô tuyến lân cận hợp thành các nhân xơ quanh niệu đạo. Các nhân phát triển lớn dần, tạo thành BPH. Các yếu tố tăng trưởng EGF, bFGF, IGF, VEGF có tính kích thích. Ngược lại yếu tố tăng trưởng chuyển đổi beta (TGF) có tác dụng kìm hãm sự tăng sản của tuyến tiền liệt [9].

(3) Hiện tượng chết theo chương trình

Đây là hiện tượng có tính di truyền của các tế bào có nhân, là cơ chế sinh lý chủ yếu để duy trì sự hằng định của mô tuyến bình thường. Trong bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt các tế bào biểu mô tuyến tiền liệt cần sự có mặt của các chất tăng trưởng để tồn tại. Khi thiếu các chất này hoặc thiếu androgen, các tế bào biểu mô tuyến tiền liệt sẽ chết theo chương trình. Apoptosis giảm nhiều hơn là tăng sinh tế bào thường xảy ra khi tuyến tiền liệt tăng sản [10], [11], [12].

(4) Sự tương tác của vùng biểu mô tuyến - mô đệm

Quá trình tăng sản tuyến tiền liệt là sự “thức tỉnh” của quá trình hình thành tuyến tiền liệt bào thai trong đó vùng mô đệm tạo ra sự phát triển tế bào biểu mô

(5) Vai trò của tuổi

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt bắt đầu xuất hiện ở tuổi trên 40 nhưng bệnh nhân thường có triệu chứng lâm sàng ở tuổi trên 55, với đỉnh cao 65 – 75 [10],[11],[12].

1.1.4. Triệu chứng của tăng sản lành tính tuyến tiền liệt

1.1.4.1. Triệu chứng lâm sàng

(1) Triệu chứng cơ năng, gồm nhóm các triệu chứng do kích thích và nhóm các triệu chứng do chèn ép.

Các triệu chứng kích thích, do sự đáp ứng của bàng quang đối với chướng ngại vật ở cổ bàng quang, gồm đái nhiều lần, lúc đầu ban đêm, có thể gây mất ngủ và sau là đái nhiều lần ban ngày, làm cản trở sinh hoạt; Đi đái vội, không nhìn được, có khi đái són.

Các triệu chứng do chèn ép, gồm đái khó, phải rặn đái, đứng lâu mới đái hết; Đái có tia nước tiểu yếu và nhỏ, có khi ra hai tia; Đái rớt nước tiểu về sau cùng; Đái xong vẫn còn cảm giác đái không hết.

Trong giai đoạn có biến chứng, còn có thể gặp các biến chứng bí đái hoàn toàn hoặc bí đái không hoàn toàn; Đái đục và đái buốt khi có nhiễm khuẩn; Đái ra máu, do sỏi bàng quang hay viêm nhiễm nặng ở bàng quang

(2) Triệu chứng thực thể

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt được phát hiện trong thăm khám lâm sàng như một khối u tròn đều, nhẵn đàn hồi, đồng nhất, không đau, còn rãnh giữa hay không sờ thấy, mật độ đồng đều, không có nhân rắn, ranh giới rõ rệt [3].

1.1.4.2. Triệu chứng cận lâm sàng

(1) Xét nghiệm sinh hóa

Xét nghiệm urê, creatinine máu và xét nghiệm vi khuẩn, kháng sinh đồ nước tiểu.

Xét nghiệm PSA (prostate specific antigen). Thường 1 gam mô tiền liệt tuyến tăng sản lành tính $\leq 4\text{ng/ml}$

(2) Siêu âm, là xét nghiệm cần làm trước khi phẫu thuật hay trong khi theo dõi điều trị ngoại khoa. Siêu âm có đầu dò trong trực tràng cho phép đo chính xác khối lượng u, phát hiện các điểm giảm âm của ung thư tuyến tiền liệt. Ngoài ra, siêu âm còn giúp loại trừ một số bệnh lý khác của hệ thận, tiết niệu

(3) Thăm khám niệu động học, để đánh giá lưu lượng dòng nước tiểu thông thường lưu lượng nước tiểu tối đa ở nam giới là 15- 20 ml/s [10], [14], [15].

1.1.5. Chẩn đoán

1.1.5.1. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định khi có các hội chứng chèn ép (Tiểu gấp, tiểu nhiều lần), hội chứng kích thích (Tiểu khó phải rặn, tia tiểu yếu), kết hợp thăm trực tràng thấy một khối tròn đều, có tính đàn hồi, không đau, mật độ đồng đều, không có nhân rắn, ranh giới rõ rệt, mềm hoặc chắc. Hoặc siêu âm thấy tuyến tiền liệt kích thước tăng $\geq 25\text{g}$, ranh giới rõ [6], [10], [11], [16], [17], [18].

1.1.5.2. Chẩn đoán phân biệt

Cần chẩn đoán phân biệt khi có các trường hợp sau:

(1) Tuyến tiền liệt to lúc thăm khám trực tràng, cần phân biệt với ung thư tuyến tiền liệt và viêm tuyến tiền liệt mạn tính.

Ung thư tuyến tiền liệt có nhân rắn, mất ranh giới, cần định lượng PSA, kiểm tra siêu âm (có vùng giảm âm, ranh giới vị phá hủy, túi tinh bị xâm lấn),

chụp X quang vùng xương chậu, thắt lưng; chụp nhấp nháy; sinh thiết vùng nghi vấn ở tuyến tiền liệt.

Bệnh nhân viêm tuyến tiền liệt mạn tính có tiền sử viêm tuyến tiền liệt, viêm mào tinh hoàn; thăm trực tràng tuyến tiền liệt to, đau, có chỗ rắn.

(2) Tuyến tiền liệt bình thường, gồm có:

Hẹp niệu đạo, xơ cứng cổ bàng quang thăm khám niệu đạo, chụp niệu đạo, chụp niệu đạo ngược dòng, soi bàng quang.

Nếu không có chướng ngại vật thì cần cẩn thận kiểm tra bàng quang thần kinh, ung thư bàng quang [10].

1.1.6. Điều trị

1.1.6.1. Điều trị nội khoa

Ngày nay, việc điều trị nội khoa chủ yếu dựa trên việc kiểm soát hai yếu tố chính gây rối loạn tiểu tiện trong tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, đó là sự tăng sản lành tính của tuyến tiền liệt (yếu tố tĩnh) và trương lực các cơ trơn ở cổ bàng quang và tuyến tiền liệt. Việc này có thể được thực hiện bằng các thuốc sau:

(1) Nhóm các thuốc kháng alpha 1 adrenergic để làm giảm trương lực cơ trơn, nhờ tác động lên các thụ thể alpha adrenergic ở cổ bàng quang và tuyến tiền liệt.

Prazosin 2mg, 2 lần mỗi ngày (tác dụng ngắn).

Alfuzosin 5mg, 2 lần mỗi ngày (tác dụng ngắn).

Doxazosin 4-8 mg, mỗi ngày (tác dụng dài).

Các thuốc này có thể làm hạ huyết áp và gây một số tác dụng phụ như chóng mặt, nhức đầu.

(2) Dùng thuốc Finasterid là chất ức chế men 5 alpha reductase, do đó testosterone không chuyển thành dihydrotestosterone được. Thuốc tác động lên mô tuyến, hạn chế và làm nhỏ tuyến tiền liệt sau nhiều tháng. Tác dụng phụ

có thể làm giảm hung phần tình dục, bất lực. Đặc biệt thuốc làm giảm nồng độ PSA trong máu xuống 50%.

(3) Các thuốc có nguồn gốc thảo mộc cũng được dùng khá rộng rãi và được bào chế từ các loại cây như vỏ cây *Pygeum africanum*, rễ *Echinices purpures* và *Hypoxis rooperi*, v.v... [10].

1.1.6.2. Điều trị ngoại khoa

Được chỉ định khi có biến chứng: Bí đái, nhiễm trùng tiết niệu tái diễn, đái máu đại thể tái diễn, sỏi bàng quang, túi thừa bàng quang lớn, suy thận; hoặc bệnh gây ảnh hưởng đến sinh hoạt và lao động, hoặc bệnh nhân có bệnh hen... Đã có nhiều nghiên cứu khẳng định ưu thế vượt trội về hiệu quả và thời gian điều trị, tuy nhiên không thể tránh khỏi những biến chứng trong và sau mổ: Chảy máu trong và sau mổ, nhiễm khuẩn, suy thận, tiểu rỉ do tổn thương cơ thắt vằn, hẹp niệu đạo... [7], [15], [19], [20], [21].

1.1.6.3. Phòng ngừa các biến chứng của bệnh

Giúp ngăn ngừa và phát hiện sớm các giai đoạn tiến triển và biến chứng của bệnh. Cần ăn uống điều độ, tránh rượu và thuốc lá. Có chế độ sinh hoạt, lao động hợp lý. Tránh viêm nhiễm đường tiết niệu. Chú ý điều trị các bệnh về tiêu hóa và bệnh đái tháo đường. Nhiều trường hợp chỉ cần theo dõi và điều trị khi có biến chứng [10].

1.2. TĂNG SẢN LÀNH TÌNH TUYẾN TIỀN LIỆT THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

1.2.1. Bệnh danh

Y cổ truyền không có bệnh danh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, tuy nhiên, các triệu chứng của bệnh được mô tả trong phạm trù chứng “Long bế” của y học cổ truyền [22], [23], [24].

Theo “Nội Kinh”, bệnh danh “long bế” diễn tả tình trạng tiểu không thông, bí tiểu... là long bế, khí long.

Trong “Nội kinh” “Tổ Vấn - Khí quyết luận” có viết “nhiệt chuyển xuống bàng quang, ắt gây ứ huyết”.

“Tổ vấn - Tuyên minh ngũ khí luận” có viết rằng, “bàng quang không thông lợi gây ra bí tiểu, dẫn đến tiểu són”.

“Linh khu - Kinh mạch” nói” người căng chướng bàng quang, đầy bụng dưới mà khí không tắc trở”.

“Tổ vấn - mạch giải” có đề cập “bệnh bí tiểu, tà làm tổn thương thận.”

“Tổ vấn - tiêu bản bệnh truyền luận” nói” bị bệnh bàng quang tiểu tiện bí”.

Như vậy, từ các dẫn chứng trên có thể thấy vị trí bị bệnh của bí tiểu có liên quan mật thiết đến bàng quang, thận, tam tiêu [24].

Theo quan niệm y học cổ truyền, long bế tuy chỉ là một bệnh tiểu tiện không thông, bài niệu khó khăn, nhưng có thể chia ra hai loại. Theo nghĩa rộng là chỉ tình trạng bệnh lý chung của đường tiết niệu với biểu hiện là không hình thành được nước tiểu, hoặc có nước tiểu nhưng chỉ một lượng ít, nhưng sự bài tống nước tiểu ra ngoài không bị trở ngại; bệnh vị chủ yếu tại phế, tỳ, thận, tam tiêu. Long bế theo nghĩa hẹp là chỉ bệnh ở nam giới ứng với bệnh lý tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, nước tiểu được hình thành bình thường, không bị rối loạn, nhưng bài tống nước tiểu ra ngoài bị tắc nghẽn do sự cản trở chèn ép đường tiểu mà làm cho bệnh nhân khó đi. Bệnh vị chủ yếu tại thận, bàng quang [25], [26].

1.2.2. Nguyên nhân cơ chế gây bệnh

Nội kinh viết rằng “Bàng quang là quan năng của bên nước, nơi tàng chứa tân dịch, khi nào khí hoá thì mới xuất ra được”. Bàng quang tàng tân, hoá khí, bài tiết thuỷ dịch, nên khi bàng quang có bệnh chủ yếu biểu hiện ở tiểu tiện, hình thành long bế là do khí hoá của bàng quang bất lợi khiến tiểu tiện không thông. Như vậy, bệnh vị của long bế là ở bàng quang [27].

Bàng quang sở dĩ chủ xuất nạp nước tiểu được phải nhờ vào khí hoá của tam tiêu. Cũng theo Nội kinh: “Tam tiêu là quan năng khai ngòi nước, thủy đạo xuất ra từ đó”. Nạn kinh cũng nói: “Tam tiêu là con đường thông đạo của thủy cốc, là nơi chung của khí”. Do đó nếu khí hoá của tam tiêu thất thường, không làm thông lợi được thủy đạo, sẽ đi xuống bàng quang sinh ra chứng long bế. Tam tiêu làm được tác dụng khí hoá lại cần nhờ sự ôn ấm của thận dương. Vì thế, chỉ khi thận, tam tiêu, bàng quang cùng hiệp điều với nhau mới có thể hoàn thành được công năng thải nước tiểu. Ngoài ra, khí hoá ở tam tiêu đều có tác động phối hợp của hai tạng tỳ, phế. Tỳ chủ thăng, chủ về cơ nhục và chủ về vận hoá thủy dịch. Phế chủ về túc giáng và chủ khí làm cho thủy dịch ở thượng tiêu thường xuyên chảy xuống bàng quang [25], [28].

Ở người cao tuổi, công năng tạng phủ thất điều, khí huyết âm dương hư tổn ảnh hưởng tới công năng khí hoá của bàng quang và tam tiêu mà sinh bệnh. Ngoài ra còn phải kể đến nguyên nhân nhiễm lạnh, lao động mệt nhọc, ăn uống mà dẫn đến nguyên nhân phát bệnh cấp tính. Bệnh thường ở bàng quang nhưng có liên quan đến cả thượng tiêu, trung tiêu, hạ tiêu [17].

Bệnh có hư, có thực. Do thực tà dẫn đến bệnh như nhiệt tà ở phế, thấp nhiệt ở hạ tiêu, can uất khí trệ, niệu đạo tắc trở. Do chính khí hư gây nên bệnh, người càng cao tuổi chính khí càng giảm, biểu hiện như bàng quang hư hàn, tỳ thận khí hư, trung khí hạ hãm, thận âm hư lao, mệnh môn hỏa suy...

Chứng hư và thực đôi khi khó phân biệt. Nhiều khi trong hư có thực, trong thực có hư nên có thể nói hư trung hiệp thực. Trên lâm sàng, căn cứ vào lý luận thì đa phần là bản hư tiêu thực, phổ biến nhất là do mệnh môn hỏa suy thêm yếu tố thấp nhiệt cùng phối hợp mà gây bệnh...[17], [28].

1.2.3. Phân loại thể bệnh theo y học cổ truyền

Theo lý luận của y học cổ truyền, bệnh vị chứng long bế là tại bàng quang, có liên quan mật thiết đến các tạng phế, tỳ, can, thận.

Bệnh nhân được lựa chọn theo tiêu chuẩn chẩn đoán các thể bệnh của nội khoa y học cổ truyền gồm 6 thể. Trong phạm vi nghiên cứu, chúng tôi chỉ nhận bệnh nhân thể thận khí hư có biểu hiện thần khí bạc nhược, tinh thần ủy mị, lưỡi hồng nhạt, bệu, rêu trắng, đoản khí. Tiểu mất thông, nhỏ giọt, đau lưng mỏi gối, mạch trầm tế hoặc nhược [29]. Song trên thực tế, bệnh nhân nghiên cứu ngoài thận khí hư còn có thêm kèm chứng tổn thương tạng phủ có liên quan khác như, tạng can, tạng tỳ, và có tổn thương khí huyết. Vì vậy, bệnh nhân nghiên cứu có thận khí hư là gốc, kèm chứng can thận âm hư, tỳ thận khí hư, tỳ thận dương hư, kèm tà khí nội sinh là tiêu, và cũng là các thể bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi.

Thể can thận âm hư: Sắc mặt đỏ, lưỡi đỏ rêu ít, hoặc vàng mỏng. Đi tiểu ít, màu vàng đậm, bết trở không thông. Chóng mặt ù tai, ngũ tâm phiền nhiệt, lưng gối mỏi yếu, ăn ngủ kém. Miệng khát, đại tiện táo. Mạch tế sắc [29], [30].

Tỳ thận dương hư: Sắc mặt nhợt, tinh thần ủy mị, lưỡi đậm rêu trắng. Bài tiết kém, không thoải mái, nước tiểu trong. Tay chân lạnh, lưng gối đau mỏi, ăn ngủ kém. Đi ngoài phân lỏng nát hoặc ngũ canh tả. Mạch trầm tế nhược [29], [30].

Tỳ thận khí hư: Tinh thần mệt mỏi không có sức. Chát lưỡi đậm rêu trắng mỏng, có hằn răng. Tiểu khó không thông, muốn đi, không đi được. Ăn kém, bụng đầy trướng, tâm quý, ít ngủ, mơ nhiều hay quên, đại tiện lỏng. Mạch tế nhược [30].

1.3. Tình hình nghiên cứu điều trị tăng sản lành tính tiền liệt tuyến

1.3.1. Y học hiện đại nghiên cứu điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt

1.3.1.1. Điều trị nội khoa

Nguyễn Việt Thành nghiên cứu trên 106 bệnh nhân điều trị bằng hệ thống laser nội tuyến Indigo 830 tại Viện Lão khoa quốc gia cho 94,8% kết quả tốt và khá. Thời điểm cho hiệu quả điều trị cao nhất là 6 tháng, các biến chứng gặp trong điều trị là 20,8%, bị kích thích niệu đạo và 36,8%, đái khó sau rút sonde tiểu phải điều chỉnh bằng thuốc; trong vòng 1 tháng sau điều trị có 16% bệnh nhân có đái máu đầu bãi [19].

1.3.1.2. Điều trị ngoại khoa

Lại Xuân Nam nghiên cứu 156 bệnh nhân sau mổ cắt nội soi tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, ghi nhận 10,3% bệnh nhân bí đái sau rút ống thông niệu đạo; 22,43% bệnh nhân nhiễm khuẩn tiết niệu kéo dài; 28,84% bệnh nhân còn rối loạn tiểu tiện; 24,56% bệnh nhân suy giảm tình dục; đặc biệt 69,6% bệnh nhân xuất tinh ngược [20].

Từ các nghiên cứu trên, có thể thấy, phẫu thuật là phương pháp điều trị tốt, tuy nhiên không thể điều trị cho số lượng lớn bệnh nhân, chất lượng điều trị phụ thuộc tay nghề người thực hiện và một phần vào cơ sở vật chất, trang thiết bị. Bên cạnh đó, một số bệnh nhân cao tuổi và nhiều bệnh kèm cần cân nhắc khi tiến hành phẫu thuật. Việc điều trị ngoại khoa đôi khi không cần thiết nhưng điều trị nội khoa cũng có những giới hạn nhất định [19].

1.3.2. Tình hình y học cổ truyền nghiên cứu điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt

1.3.2.1. Các nghiên cứu nước ngoài

Trương Lai Bình, Viên Nhạc Bằng (2014) dùng bài thuốc Lý khí thông lạc thang nghiên cứu điều trị trên 62 bệnh nhân tăng sản lành tính

tuyển tiên liệt trong 12 tuần. Kết quả hiệu quả chung nhóm nghiên cứu đạt 91,94%, cao hơn nhóm đối chứng 6% [31].

Bài thuốc Thông long khai bế thang được bệnh viện Bảo An Trung, thành phố Thâm Quyển, tỉnh Quảng Đông nghiên cứu trên 25 bệnh nhân. Kết quả có hiệu quả chung đạt 92% [32].

Triệu Quân Húy (2014) nguyên cứu Viên quế chi phụ linh gia vị điều trị cho 56 bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt trong 3 liệu trình, mỗi liệu trình 1 tháng. Kết quả cho thấy hiệu quả tốt 31 bệnh nhân chiếm 55,44%, có hiệu quả 17 bệnh nhân chiếm 30,4%. Tổng hiệu quả chiếm 85,7% [33].

Tào Lượng Huy và cộng sự (2013) nghiên cứu Bồ thận khứ ú thang điều trị cho 50 bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt. Kết quả có hiệu quả chung đạt 88%, cao hơn nhóm đối chứng 13.6% [34].

Vương Tuyết Bình, Điền Khắc Hựu (2007) nghiên cứu Ôn thận tán kết thang điều trị trên 46 bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt trong 3 liệu trình liên tục mỗi liệu trình 1 tháng. Kết quả có hiệu quả chung đạt 91,3% [35].

1.3.2.2. Các nghiên cứu trong nước

Nguyễn Thị Tú Anh (2003) nghiên cứu bài thuốc “Thận khí hoàn gia giảm” điều trị 42 bệnh nhân dưới dạng viên hoàn trong 1 tháng, kết quả khá và tốt đạt 90,5% [36].

Lê Trung Chính (2003) nghiên cứu 60 bệnh nhân điều trị bằng chế phẩm TADIMAX. Kết quả triệu chứng lâm sàng giảm rõ rệt với 75% tốt, 25% khá, không có kết quả kém. Thể tích TTL giảm ở hầu hết bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu (93,33%) [37].

Trần Lập Công (2012) nghiên cứu điều trị 38 bệnh nhân trong thời gian 1 tháng với bài thuốc “Tỳ giải phân thanh gia giảm”, kết quả tốt 86,85%, khá 7,89%, trung bình 5,26%, không có loại kém [38].

Trần Xuân Dâng (2003) nghiên cứu bài thuốc “Hoàn xích hương” điều trị cho 100 bệnh nhân PĐLTTL uống Hoàn xích hương trong 30 ngày. Kết quả tốt 76%, khá 16%, trung bình 5%, kém 3% [39].

Trương Việt Bình, Trần Ích Quân (2013) nghiên cứu Viên IQ1 điều trị rối loạn tiểu tiện cho 30 bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt đạt kết quả khá và tốt 90% [40].

1.3.3. Một số nghiên cứu thực nghiệm điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt

1.3.3.1. Đánh giá ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên các hormon testosterone và Dihydrotestosterone (DHT) trong máu và mô tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.

Gây tăng sản tuyến tiền liệt theo phương pháp được mô tả bởi Sik Shin và cs (2012). Chuột cống trắng đực được chia ngẫu nhiên thành 5 lô (mỗi lô 10 con) gồm 4 lô gây tăng sản tiền liệt tuyến bằng cách tiêm dưới da testosterone propionate (TP) liều 3mg/kg/24h trong 28 ngày liên tục và một lô chứng sinh lý (tiêm dầu thực vật thay cho TP). Các lô chuột đực cho uống (thuốc nghiên cứu, thuốc tham chiếu, nước muối sinh lý) với cùng thể tích 5mL/kg/24h và tiêm dưới da (TP, dầu thực vật) với cùng thể tích 1mL/kg/24h liên tục trong 28 ngày [41].

Sau quá trình điều trị, tiến hành xét nghiệm nồng độ các hormon testosterone và Dihydrotestosterone (DHT) trong máu và mô tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng, so sánh giữa các lô.

1.3.3.2. Đánh giá tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang và tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên Tiền liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng.

Chuột cống trắng đực được chia ngẫu nhiên thành 5 lô (mỗi lô 10 con) gồm 4 lô gây tăng sản tiền liệt tuyến bằng cách tiêm dưới da testosterone propionate (TP) liều 3mg/kg/24h trong 28 ngày liên tục và một lô chứng sinh

lý (tiêm dầu thực vật thay cho TP). Các lô chuột được cho uống (thuốc nghiên cứu, thuốc tham chiếu, nước muối sinh lý) với cùng thể tích 5mL/kg/24h và tiêm dưới da (TP, dầu thực vật) với cùng thể tích 1mL/kg/24h liên tục trong 28 ngày.

(1) Đánh giá tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang

F. Aura Kullmann và cs, (2014) đã đề xuất phương pháp bóc tách cơ trơn cổ bàng quang, đưa vào hệ thống nuôi cơ quan cô lập và ghi lại hoạt động cơ của cơ trơn cổ bàng quang bằng hệ thống powerlab [42]. Quá trình được thực hiện như sau:

1. Chuẩn bị dung dịch:

- Chuẩn bị dung dịch Krebs theo công thức. Thành phần trong mM: NaCl 118, KCl 4.7, CaCl₂ 1.9, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 24.9, KH₂PO₄ 1.2, dextrose 11.7.

- Sục khí Krebs với 95% O₂, 5% CO₂ và đặt nó vào bể nước 37 °C để sử dụng trong suốt thí nghiệm. Đặt ~ 200 ml sục khí dung dịch Krebs ở nhiệt độ phòng được sử dụng để bóc tách mô.

- Đo pH (~ 7.4) và độ thẩm thấu (~ 300 mOsm) của Krebs được sục khí.

2. Thiết lập thử nghiệm:

- Đổ đầy các buồng của hệ thống nuôi cơ quan cô lập bằng 10 ml Krebs, sục khí (95% O₂, 5% CO₂)

- Khởi động máy bơm nước tuần hoàn để làm nóng các buồng đến 37°C; bật các thiết bị cần thiết: bộ khuếch đại, bộ kích thích và phần mềm ghi tín hiệu.

- Hiệu chỉnh bộ chuyển đổi với trọng lượng 1 g.

3. Bóc tách cơ trơn cổ bàng quang:

- Gây mê chuột, cẩn thận bóc tách lấy bàng quang, loại bỏ các tổ chức liên kết, bóc tách thu lấy cơ trơn cổ bàng quang. Quá trình bóc tách cơ được thực hiện trong khay chứa đầy dung dịch Krebs sục khí.

- Chuyển dải cơ đến các buồng thí nghiệm. Gắn một đầu của dải cơ vào một bộ chuyển đổi lực để đo sự co rút cơ và đầu còn lại gắn vào mấu cố định của buồng nuôi cơ quan cô lập.

4. Sau khi ổn định mô (dải cơ) và kiểm tra khả năng sống với KCl, tiến hành đo sự co cơ của cơ trơn cổ bàng quang.

(2) Đánh giá tác dụng cải thiện dòng tiểu

Khi tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt, chuột sẽ có biểu hiện khó tiểu, dòng tiểu yếu do khối u chèn vào đường niệu dưới. Đánh giá tác dụng làm cải thiện dòng tiểu của thuốc là một trong những tiêu chí để đánh giá tác dụng điều trị của thuốc. Jing Li và cộng sự (2018) đã đề xuất mô hình đánh giá tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện trên chuột cống trắng gây tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt [43].

Chỉ tiêu nghiên cứu này được đánh giá vào ngày thứ 28. 20 phút sau khi dùng thuốc, các chuột được cho uống nước cất 30ml/kg. Ngay sau khi uống nước, chuột được đặt vào vào một chuồng nuôi chuyên biệt đánh giá chuyển hóa, trong đó nước tiểu được hứng trực tiếp vào cốc đựng ở trên một cân điện tử (Ugo Basil). Tần xuất tiểu tiện và lượng nước tiểu trung bình được đánh giá trong vòng 2 giờ kể từ khi cho chuột vào lồng.

1.4. TỔNG QUAN VỀ VIÊN NANG TIỀN LIỆT HV

1.4.1. Xuất xứ

Bài thuốc cổ phương “Tỳ giải phân thanh ẩm” gồm 6 vị thuốc là ích trí nhân, tỳ giải, thạch xương bồ, ô dược, bạch linh, cam thảo, có công dụng ôn âm hạ nguyên, lợi thủy hóa trọc chủ trị chứng dương hư, bạch trọc, đi đại nhiều lần do thận hư mất quyền ước thúc nên đi tiểu nhiều. Dương hư làm thấp trọc không hóa được nên bạch trọc có lúc ra. Dùng thang này để khử thấp, phân thanh, tự nhiên bạch trọc hết, tiểu tiện trở lại bình thường.

Từ lý luận biện chứng phân tích “Tỳ giải phân thanh ẩm”, đồng thời dưới sự chỉ đạo của lý luận cơ bản y học cổ truyền, lý luận chẩn đoán nguyên nhân cơ chế bệnh sinh về tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt (long bé),

lý luận biện chứng luận trị tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt (long bế), tác giả Lê Thị Thanh Nhạn đã nghiên cứu bài thuốc nghiệm phương “Tiền liệt HV” gồm các vị thuốc ích trí nhân, tỳ giải, thạch xương bồ, ô dược, bạch linh, cam thảo, gia thêm các vị hoàng kỳ, tiểu hồi hương, trần bì, bán hạ chế, viễn chí, hoài sơn, kim anh, khiếm thực, có tác dụng ôn âm hạ nguyên, lợi thủy hóa trọc, sử dụng điều trị cho 30 bệnh nhân tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt uống đạt kết quả tốt, với tỷ lệ hiệu quả điều trị tốt là 50%, khá là 43,3%, tổng có hiệu quả là 93,3% [44], [45].






Tuy nhiên, sử dụng thuốc dưới dạng cao lỏng theo phương pháp kê đơn và sắc thuốc truyền thống còn nhiều bất tiện như bảo quản khó khăn, bất cập cho người sử dụng khi phải di chuyển. Vì vậy, chúng tôi đã cải dạng sử dụng từ cao lỏng thành viên nang cho tiện sử dụng, có tên là viên nang Tiền liệt HV.






1.4.2. Thành phần viên nang Tiền liệt HV

Công thức thành phần cấu tạo 1 Viên nang Tiền liệt HV có hàm lượng 500mg được nêu trong bảng sau [10], [46], [47].

Bảng 1.1. Thành phần công thức cấu tạo viên nang Tiền liệt HV

| Tên thuốc | Tên khoa học | Hình ảnh | Tính vị quy kinh, công năng | Hàm lượng |
|-----------|---------------------------|---|--|-----------|
| Tỳ giải | <i>Rhizoma Dioscoreae</i> |  | Vị đắng tính bình Quy kinh Can, Vị Công năng: Trừ thấp nhiệt, trị phong thấp, giải độc, lợi tiểu | 500mg |
| Ô dược | <i>Radix Linderae</i> |  | Vị đắng, tính âm Quy kinh Tỳ, Phế, Thận | 350mg |

| | | | | |
|----------------|---|---|---|-------|
| | | | Công năng: Hành khí, chỉ thống, khứ hàn, ôn Thận | |
| Ích trí nhân | <i>Fructus Alpiniae oxyphyllae</i> |  | Vị cay, tính ôn Quy kinh Tỳ, Thận Công năng: Ôn tỳ, khai vị, nhiếp diên, ôn thận, cố tinh, súc niệu | 350mg |
| Thạch xương bò | <i>Rhizoma Acori gaminei macrospadici</i> |  | Vị cay tính ôn Qui kinh Tâm Vị Công năng: Khai khiếu ninh thần, hóa thấp hòa vị. | 350mg |
| Bạch phục linh | <i>Poria</i> |  | Vị nhạt tính bình Qui kinh Tâm Tỳ Thận. Kiện tỳ, trừ thấp nhiệt | 500mg |
| Cam thảo | <i>Radix Glycyrrhizae</i> |  | Vị ngọt, tính bình Chạy 12 kinh Công năng: BỔ trung, ích khí, nhuận Phế, chỉ khai, hoãn cấp, chỉ thống, thanh nhiệt, giải độc | 100mg |
| Hoàng kỳ | <i>Radix Astragali membranacei</i> |  | Vị ngọt, tính hơi ôn Quy kinh Phế Tâm Tỳ Công năng: Ích vệ, cố biểu, lợi thủy, tiêu | 700mg |

| | | | | |
|------------|--|---|--|-------|
| | | | thũng, thác độc, sinh cơ. | |
| Bán hạ chế | <i>Rhizoma Typhonii trilobati</i> |  | Vị cay tính âm, có độc Quy kinh Phế, tỳ, Vị Công năng: Táo thấp, hóa đàm, giáng nghịch, chỉ thổ | 250mg |
| Trần bì | <i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i> |  | Vị cay, tính ôn Quy kinh Tỳ, Phế, Vị Công năng: Hạ khí, chỉ ẩu, chỉ khát, trừ bàng quang lưu nhiệt, đình thủy ngũ lâm, lợi tiểu tiện | 100mg |
| Hoài sơn | <i>Tuber Dioscoreae persimilis</i> |  | Vị ngọt, tính ôn. Quy kinh Tỳ Phế Thận Công năng: Bổ tỳ, dưỡng vị, sinh tân, ích phế, bổ thận, chỉ khát | 450mg |
| Kim anh | <i>Fructus Rosae laevigatae</i> |  | Vị chua sáp, tính bình. Quy kinh Thận, Bàng quang, Đại tràng Công dụng: Cố tinh sáp niệu, Sáp trường chỉ tả | 450mg |
| Khiếm thực | <i>Semen Euryales</i> |  | Vị ngọt, sáp, tính bình Quy kinh Tỳ, Thận Công năng: Kiện Tỳ, | 350mg |

| | | | | |
|----------------|--------------------------|---|---|-------|
| | | | chỉ tả, ích Thận, bế khí, trừ thấp. | |
| Viễn chí | <i>Radix Polygalae</i> |  | Vị đắng, cay, tính ôn Quy kinh Tâm, Thận Công năng: An thần, ích trí, khử đờm, giải uất | 150mg |
| Tiểu hồi hương | <i>Fructus Foeniculi</i> |  | Vị cay, tính ôn Quy kinh Can Thận Tỳ Vị. Công năng: Tán hàn, ấm can, ôn thận chỉ thống, lý khí khai vị. | 250mg |

Công dụng: Ích khí kiện tỳ bổ thận, hành khí hóa ứ lợi niệu

Đối tượng sử dụng: Tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt, viêm tuyến tiền liệt, nhiễm khuẩn tiết niệu.

Liều dùng: Ngày 10 viên chia 2 lần sáng chiều, mỗi lần 5 viên, uống sau ăn hoặc lúc no.

1.4.3. Cơ chế tác dụng của viên nang Tiền liệt HV theo y học cổ truyền

Phân tích bài thuốc: Tỳ giải tác dụng lợi thấp, trị tiểu đục làm quân dược [45], [46], [47]. Ích trí nhân ôn bổ tỳ thận dương là thần dược. ô dược ôn thận hóa khí cùng với ích trí nhân để khí hóa bàng quang, lợi thủy; hoàng kỳ bổ thận khí lợi tiểu là thần dược; thạch xương bồ hóa thấp hòa vị, thông khiếu hóa trọc là tá dược [47]; viễn chí có tác dụng ích tâm thận; phục linh, hoài sơn kiện tỳ thâm thấp lợi niệu; 2 vị bán hạ, trần bì có tác dụng hóa khí trừ đàm; 2 vị kim anh, khiếm thực bổ thận sáp niệu; cùng giữ vai trò làm tá dược. Cam thảo điều hòa các vị thuốc, là sứ. Phương này trong thông có sáp,

lợi thấp mà cố được thận khí, trong sáp có thông. Tuy chữa chứng đái nhiều mà vẫn phân thanh biệt trọc, thông lâm được. Tất cả các vị thuốc phối ngũ có tác dụng ích khí kiện tỳ bổ thận, hành khí hóa ứ lợi niệu, cùng làm tăng tác dụng điều trị tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt của viên nang Tiền liệt HV một cách chỉnh thể, phù hợp với nguyên nhân cơ chế bệnh sinh của tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt theo lý luận của y học cổ truyền [45], [47].

1.4.4. Những nghiên cứu về viên nang Tiền liệt HV

1.4.4.1. Nghiên cứu viên nang Tiền liệt HV dưới dạng cao lỏng từ bài thuốc “Tỳ giải phân thanh ẩm thang gia vị”

Về kết quả thử độc tính cấp của bài thuốc “Tỳ giải phân thanh ẩm thang gia vị” cho thấy, chuột nhắt trắng được uống cao lỏng “Tỳ giải phân thanh ẩm thang gia vị” từ liều thấp nhất đến liều cao nhất là 0,25ml/10g, 3 lần trong 24 giờ, mỗi lần cách nhau ít nhất 2 giờ. Lô chuột đã uống đến liều 75ml/kg thể trọng chuột tương đương 359,66g dược liệu/kg nhưng không có chuột nào chết, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần đầu và trong suốt 7 ngày. Liều 359,66g dược liệu/kg là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của cao lỏng “Tỳ giải phân thanh ẩm thang gia vị”. So sánh với liều dự kiến trên người là 211g dược liệu/ngày/50kg (người lớn trưởng thành tính 50 kg), chuột nhắt trắng đã uống đến liều gấp trên 8 lần (tính hệ số ngoại suy trên chuột gấp 10 lần liều trên người) nhưng không xuất hiện độc tính cấp [45].

Trên lâm sàng Lê Thị Thanh Nhạn (2014) nghiên cứu trên 30 bệnh nhân tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt uống “Tỳ giải phân thanh ẩm thang gia vị” dưới dạng cao lỏng có tác dụng điều trị tốt tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt, với tỷ lệ hiệu quả điều trị tốt là 50%, khá là 43,3%, tổng có hiệu quả là 93,3% [45].

1.4.4.2. Kết quả về nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang Tiền liệt HV

Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn 1 tháng của viên nang Tiền liệt HV trên các xét nghiệm sinh hóa, huyết học và vi thể gan thận cho thấy:

Viên nang Tiền liệt HV liều tương đương lâm sàng 1,2 viên/kg/ngày và liều gấp 3 liều lâm sàng 3,6 viên/kg/ngày không gây độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng khi cho uống liên tục 1 tháng [45].

1.4.4.3. Kết quả về nghiên cứu độc tính cấp của viên nang Tiền liệt HV

Lê Thị Thanh Nhạn, Nguyễn Thị Như Quỳnh (2019) “Đánh giá tác dụng của viên nang Tiền liệt HV trong điều trị bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt”. Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nang Tiền liệt HV không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 75 viên/kg tương đương 30,75 g cao khô dược liệu/kg.

Viên nang Tiền liệt HV không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 30,75g cao khô dược liệu/kg, gấp 31,25 lần liều trên người (tính hệ số ngoại suy trên chuột nhất là 12).

1.4.4.4. Kết quả về nghiên cứu tác dụng điều trị của viên nang Tiền liệt HV

Lê Thị Thanh Nhạn, Nguyễn Thị Như Quỳnh (2019) “Đánh giá tác dụng của viên nang Tiền liệt HV trong điều trị bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt”. Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nang Tiền liệt HV có tác dụng điều trị tốt tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, với tỷ lệ hiệu quả điều trị tốt là 70%, khá là 26,7%, tổng có hiệu quả là 96,7%.

Viên nang Tiền liệt HV có tác dụng cải thiện thang điểm IPSS, thang chất lượng cuộc sống QoL, nước tiểu tồn dư, kích thước tuyến tiền liệt ($p < 0,05$).

Viên nang Tiền liệt HV đều có hiệu quả điều trị ở thể thận khí hư có kèm chứng với các thể khác. Theo nguyên nhân cơ chế bệnh sinh, kết quả

điều trị rõ ở 43,3% ở thể khí hư huyết ú, 10% ở thể dương hư ú trở, 16,7% thể thấp nhiệt hiệp ú. Theo tổn thương tạng phủ, thể can thận âm hư có 13,3%, thể tỳ thận khí hư có 46,7% và thể tỳ thận dương hư có 10% hiệu quả rõ. Các thể thấp nhiệt hiệp ú, khí hư huyết ú, can thận âm hư, tỳ thận khí hư không có kết quả điều trị kém.

1.5. Tổng quan về thuốc trong mô hình nghiên cứu

1.5.1. Testosterone propionate (TP)

Thành phần chính là Testosterone

Testosteron là hormon nam chính do các tế bào kẽ của tinh hoàn sản xuất dưới sự điều hoà của các hormon hướng sinh dục của thùy trước tuyến yên và dưới tác động của hệ thống điều khiển ngược âm tính lên trục vùng dưới đồi-tuyến yên-tinh hoàn. Testosteron làm phát triển cơ quan sinh dục nam, làm xuất hiện và bảo tồn đặc tính sinh dục phụ ở nam giới.

Chỉ định như một liệu pháp thay thế để điều trị chứng giảm năng tuyến sinh dục ở nam giới do suy giảm testosterone, được xác nhận qua các triệu chứng lâm sàng và sinh học.

Chống chỉ định trong trường hợp carcinoma (ung thư biểu mô) ở vú hoặc ung thư tiền liệt tuyến, nghi ngờ hoặc đã xác định hoặc trong trường hợp nhạy cảm đối với testosterone hoặc với bất cứ thành phần nào của gel.

Testosterone không được chỉ định dùng cho phụ nữ và chưa được thử nghiệm lâm sàng trên phụ nữ. Ở phụ nữ mang thai, Testosterone có thể tác dụng có hại trên bào thai là gây nam hóa.

1.5.2. Dutasteride

Dutasteride được chỉ định sử dụng một mình hoặc với một loại thuốc để điều trị u xơ tiền liệt tuyến (tăng sản tuyến tiền liệt). Dutasteride là một chất ức chế 5-reductase, và do đó là một loại antiandrogen. dutasteride hoạt động bằng cách giảm sự sản xuất của dihydrotestosterone (DHT), một nội tiết tố androgen kích thích tổ tinh dục, trong một số bộ phận của cơ thể như tuyến

tiền liệt và da đầu .Nó ức chế cả ba hình thức của 5α -reductase , và có thể làm giảm nồng độ DHT trong máu lên đến 98%.

Vì các chất ức chế 5-reductase làm giảm testosterone thành DHT, sự ức chế chúng có thể làm tăng testosterone. Tuy nhiên, một đánh giá năm 2018 cho thấy rằng việc bắt đầu các chất ức chế 5-reductase không làm tăng mức testosterone nhất quán, với một số nghiên cứu cho thấy sự gia tăng và những nghiên cứu khác cho thấy không có thay đổi.Không có sự thay đổi đáng kể về mặt thống kê ở mức testosterone từ các thuốc ức chế 5-reductase trong phân tích tổng thể, mặc dù nam giới có nồng độ testosterone cơ bản thấp hơn có thể có cơ hội gặp phải mức testosterone cao hơn.

Dutasteride được sử dụng để điều trị các triệu chứng của tăng sản lành tính tiền liệt tuyến và có thể làm giảm nguy cơ phát triển bí tiểu cấp tính. Dutasteride cũng có thể giảm nguy cơ phẫu thuật tuyến tiền liệt.

Chống chỉ định Dutasteride với phụ nữ có thai và có khả năng mang thai, phụ nữ đang cho con bú, bệnh nhi, bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với các thành phần của thuốc.

Các tác dụng phụ có thể xảy ra bao gồm không có khả năng đạt được hay duy trì sự cương cứng; giảm ham muốn tình dục; vấn đề xuất tinh

Một số tác dụng phụ có thể nghiêm trọng. Nếu bạn gặp bất kỳ những triệu chứng này, hãy gọi bác sĩ ngay lập tức hoặc gọi cấp cứu: thay đổi trong vú như tăng kích thước, khối u, đau, hoặc tiết dịch núm vú; sưng mắt, lưỡi, hoặc họng; khó thở hoặc nuốt; lột da

Chương 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

Viên nang Tiền liệt HV 500mg

Bảng 2.1. Công thức viên nang Tiền liệt HV hàm lượng 500mg

| Tên thuốc | Tên khoa học | Hàm lượng |
|----------------|--|-----------|
| Tỳ giải | <i>Rhizoma Dioscoreae</i> | 500mg |
| Ô dược | <i>Radix Linderae</i> | 350mg |
| Ích trí nhân | <i>Fructus Alpiniae oxyphyllae</i> | 350mg |
| Thạch xương bồ | <i>Rhizoma Acori gamineii macrospadici</i> | 350mg |
| Bạch phục linh | <i>Poria</i> | 500mg |
| Cam thảo | <i>Radix Glycyrrhizae</i> | 100mg |
| Hoàng kỳ | <i>Radix Astragali membranacei</i> | 700mg |
| Bán hạ chế | <i>Rhizoma Typhonii trilobati</i> | 250mg |
| Trần bì | <i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i> | 100mg |
| Hoài sơn | <i>Tuber Dioscoreae persimilis</i> | 450mg |
| Kim anh | <i>Fructus Rosae laevigatae</i> | 450mg |
| Khiêm thực | <i>Semen Euryales</i> | 350mg |
| Viễn chí | <i>Radix Polygalae</i> | 150mg |
| Tiểu hồi hương | <i>Fructus Foeniculi</i> | 250mg |

Liều dùng: Ngày 10 viên chia 2 lần, mỗi lần 5 viên, uống sáng, chiều sau ăn no hoặc lúc no.

Hàm lượng bột thuốc trong mỗi viên là 500mg. Tính quân bình mỗi ngày một người dùng 10 viên, tương đương 5000mg/người/ngày, hay 100mg/kg/ngày.

Liều dùng trên động vật thực nghiệm được tính theo mg bột thuốc trong viên nang. Bột thuốc được phân tán đều trong nước cất thành dung dịch thuốc

thử, với các nồng độ xác định theo mức liều dùng, và cho chuột uống bằng kim cong đầu tù chuyên dụng. Quy đổi liều từ người sang động vật, liều trên chuột công (tương đương với liều điều trị trên người với hệ số ngoại suy 7) là $100.7=70$ mg/kg/ngày.

Ngày sản xuất: 01/02/2020.

Hạn sử dụng: 01/02/2023.

Nơi sản xuất: Công ty TNHH Bách Thảo Dược.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Chuột cống trắng đực 12 tuần tuổi, dòng Wistar, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, do ban cung cấp động vật thí nghiệm, Học viện Quân y cung cấp.

Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột, uống nước tự do.

2.3. MỘT SỐ HÓA CHẤT, DỤNG CỤ SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

2.3.1. Dụng cụ, thiết bị

- Kim đầu tù cho chuột uống.
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1 ml
- Các dụng cụ mổ chuột.
- Đồng hồ bấm giây.
- Hệ thống powerlab và bể nuôi cơ quan cô lập.

2.3.2. Hóa chất

- Testosterone propionate (TP)
- Dutasteride viên nén 0,5mg của Glaxo Smith Kline
- Các kit xét nghiệm testosteron, Dihydrotestosterone (DHT) trên chuột.
- Hóa chất xét nghiệm mô bệnh học (Hematoxylin, Eosin).

2.4. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.4.1. Đánh giá ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên các hormon

Testosteron và Dihydrotestosterone (DHT) trong máu và mô tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.

Gây tăng sản tuyến tiền liệt theo phương pháp được mô tả bởi Sik Shin và cs (2012). Chuột cống trắng đực được chia ngẫu nhiên thành 5 lô (mỗi lô 10 con) gồm 4 lô gây tăng sản tiền liệt tuyến bằng cách tiêm dưới da testosterone propionate (TP) liều 3mg/kg/24h trong 28 ngày liên tục và một lô chứng sinh lý (tiêm dầu thực vật thay cho TP). Các lô chuột được cho uống (thuốc nghiên cứu, thuốc tham chiếu, nước muối sinh lý) với cùng thể tích 5mL/kg/24h và tiêm dưới da (TP, dầu thực vật) với cùng thể tích 1mL/kg/24h liên tục trong 28 ngày, cụ thể:

- + Lô 1 (chứng sinh lý): tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý.
- + Lô 2 (chứng bệnh): tiêm TP, uống nước muối sinh lý.
- + Lô 3 (thuốc tham chiếu): tiêm TP, uống Dutasteride liều 25 μ g/kg/24h.
- + Lô 4 (thuốc thử liều 1): tiêm TP, uống thuốc thử, liều 700mg/kg/24h.
- + Lô 5 (thuốc thử liều 2): tiêm TP, uống thuốc thử, liều 1400mg/kg/24h

Xét nghiệm nồng độ các hormon testosteron và Dihydrotestosterone (DHT) trong máu và mô tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng, so sánh giữa các lô.

2.4.2. Đánh giá tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang và tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên Tiền liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng.

Chuột cống trắng đực được chia ngẫu nhiên thành 5 lô (mỗi lô 10 con) gồm 4 lô gây tăng sản tiền liệt tuyến bằng cách tiêm dưới da testosterone propionate (TP) liều 3mg/kg/24h trong 28 ngày liên tục và một lô chứng sinh lý (tiêm dầu thực vật thay cho TP). Các lô chuột được cho uống (thuốc nghiên cứu, thuốc tham chiếu, nước muối sinh lý) với cùng thể tích 5mL/kg/24h và

tiêm dưới da (TP, dầu thực vật) với cùng thể tích 1 mL/kg/24h liên tục trong 28 ngày, cụ thể:

- + Lô 1 (chứng sinh lý): tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý.
- + Lô 2 (chứng bệnh): tiêm TP, uống nước muối sinh lý.
- + Lô 3 (thuốc tham chiếu): tiêm TP, uống Dutasteride liều 25 μ g/kg/24h.
- + Lô 4 (thuốc thử liều 1): tiêm TP, uống thuốc thử, liều 700mg/kg/24h.
- + Lô 5 (thuốc thử liều 2): tiêm TP, uống thuốc thử, liều 1400mg/kg/24h

2.4.2.1. Đánh giá tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang

Bóc tách cơ trơn cổ bàng quang, đưa vào hệ thống nuôi cơ quan cô lập và ghi lại hoạt động cơ cơ của cơ trơn cổ bàng quang bằng hệ thống powerlab, tiến hành theo phương pháp của F. Aura Kullmann và cs, 2014 [41], có sửa đổi. Quá trình được thực hiện như sau:

(1) Chuẩn bị dung dịch:

- Chuẩn bị dung dịch Krebs theo công thức. Thành phần trong mM: NaCl 118, KCl 4.7, CaCl₂ 1.9, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 24.9, KH₂PO₄ 1.2, dextrose 11.7.

- Sục khí Krebs với 95% O₂, 5% CO₂ và đặt nó vào bể nước 37 °C để sử dụng trong suốt thí nghiệm. Đặt ~ 200 ml sục khí dung dịch Krebs ở nhiệt độ phòng được sử dụng để bóc tách mô.

- Đo pH (~ 7.4) và độ thẩm thấu (~ 300 mOsm) của Krebs được sục khí.

(2) Thiết lập thử nghiệm:

- Đổ đầy các buồng của hệ thống nuôi cơ quan cô lập bằng 10 ml Krebs, sục khí (95% O₂, 5% CO₂)

- Khởi động máy bơm nước tuần hoàn để làm nóng các buồng đến 37⁰C; bật các thiết bị cần thiết: bộ khuếch đại, bộ kích thích và phần mềm ghi tín hiệu.

- Hiệu chỉnh bộ chuyển đổi với trọng lượng 1 g.

(3) Bóc tách cơ trơn cổ bàng quang:

- Gây mê chuột, cẩn thận bóc tách lấy bàng quang, loại bỏ các tổ chức liên kết, bóc tách thu lấy cơ trơn cổ bàng quang. Quá trình bóc tách cơ được thực hiện trong khay chứa đầy dung dịch Krebs sục khí.

- Chuyển dải cơ đến các buồng thí nghiệm. Gắn một đầu của dải cơ vào một bộ chuyển đổi lực để đo sự co rút cơ và đầu còn lại gắn vào mấu cố định của buồng nuôi cơ quan cô lập.

(4) Sau khi ổn định mô (dải cơ) và kiểm tra khả năng sống với KCl, tiến hành đo sự co cơ của cơ trơn cổ bàng quang.

2.4.2.2. *Đánh giá tác dụng cải thiện dòng tiểu*

Tiến hành đánh giá tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện trên chuột cống trắng gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo phương pháp nghiên cứu của Jing Li và cs (2018)[68].

Khi tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, chuột sẽ có biểu hiện khó tiểu, dòng tiểu yếu do khối u chèn vào đường niệu dưới. Đánh giá tác dụng làm cải thiện dòng tiểu của thuốc là một trong những tiêu chí để đánh giá tác dụng điều trị của thuốc. Chỉ tiêu nghiên cứu này được đánh giá vào ngày thứ 28. 20 phút sau khi dùng thuốc, các chuột được cho uống nước cất 30ml/kg. Ngay sau khi uống nước, chuột được đặt vào vào một chuồng nuôi chuyên biệt đánh giá chuyển hóa, trong đó nước tiểu được hứng trực tiếp vào cốc đựng ở trên một cân điện tử (Ugo Basil). Tần xuất tiểu tiện và lượng nước tiểu trung bình được đánh giá trong vòng 2 giờ kể từ khi cho chuột vào lồng.

2.4. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

Các số liệu được xử lý thống kê theo thuật toán thống kê T-test Student bằng phần mềm Microsoft Excel. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.5. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU DỰ KIẾN

- Thời gian tiến hành: từ tháng 3 đến tháng 7 năm 2020.
- Địa điểm: Tại Bộ môn Dược Lý - Học viện Quân y.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang Tiền liệt HV lên các hormon testosterone và Dihydrotestosterone trong máu và mô tuyến tiền liệt trên thực nghiệm.

3.1.1. Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang Tiền liệt HV lên hormon testosterone

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hàm lượng testosterone trong huyết thanh chuột (Mean \pm SD, n = 10)

| Lô thí nghiệm | | Hàm lượng testosterone trong huyết thanh chuột (ng/ml) |
|--|-----|---|
| Lô chứng sinh lý (Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý) | (1) | 5,92 \pm 0,63 |
| Lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý) | (2) | 18,36 \pm 1,95 |
| Lô tham chiếu (Tiêm TP, uống Dutasteride liều 25 μ g/kg/24h) | (3) | 11,35 \pm 1,21 |
| Lô trị 1 (Tiêm TP, uống thuốc thử, liều 700mg/kg/24h) | (4) | 12,61 \pm 1,32 |
| Lô trị 2 (tiêm TP, uống thuốc thử, liều 1400mg/kg/24h) | (5) | 11,92 \pm 1,36 |
| p | | p ₂₋₁ < 0,01; p ₃₋₂ < 0,01; p ₄₋₂ < 0,01; p ₅₋₂ < 0,01; p ₃₋₁ < 0,05; p ₄₋₁ < 0,05; p ₅₋₁ < 0,05 |

Bảng 3.1 cho thấy, chuột ở lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý), có hàm lượng Testosterone trong huyết thanh tăng cao hơn so với lô chứng sinh lý

(Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{2-1} < 0,01$.

Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hàm lượng Testosterone huyết thanh giảm so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{3-2}, p_{4-2}, p_{5-2} < 0,01$.

Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hàm lượng Testosterone trong huyết thanh cao hơn so với ở lô chứng sinh lý, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{3-1}, p_{4-1}, p_{5-1}, < 0,01$.

So sánh giữa các lô dùng thuốc, hàm lượng Testosterone trong huyết thanh chuột ở các lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{3-4} > 0,05; p_{5-4} > 0,05; p_{3-5} > 0,05$).

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hàm lượng testosterone trong mô tuyến tiền liệt chuột (Mean \pm SD, n = 10)

| Lô thí nghiệm | | Hàm lượng testosterone trong mô tuyến tiền liệt chuột (ng/ml) |
|--|-----|--|
| Lô chứng sinh lý (Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý) | (1) | 1,48 \pm 0,23 |
| Lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý) | (2) | 3,56 \pm 0,37 |
| Lô tham chiếu (Tiêm TP, uống Dutasteride liều 25 μ g/kg/24h) | (3) | 2,43 \pm 0,28 |
| Lô trị 1 (Tiêm TP, uống thuốc thử, liều 700mg/kg/24h) | (4) | 2,61 \pm 0,25 |
| Lô trị 2 (tiêm TP, uống thuốc thử, liều 1400mg/kg/24h) | (5) | 2,46 \pm 0,27 |
| p | | $p_{2-1} < 0,01; p_{3-2} < 0,01; p_{4-2} < 0,01;$ $p_{5-2} < 0,01; p_{3-1} < 0,05; p_{4-1} < 0,05;$ $p_{5-1} < 0,05$ |

Bảng 3.2 cho thấy, chuột ở lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý), có hàm lượng Testosterone trong mô tuyến tiền liệt tăng cao hơn so với lô chứng sinh lý (Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{2-1} < 0,01$.

Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hàm lượng Testosterone trong mô tuyến tiền liệt giảm so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p_{3-2} , p_{4-2} , $p_{5-2} < 0,01$.

Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hàm lượng Testosterone trong mô tuyến tiền liệt cao hơn so với ở lô chứng sinh lý, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p_{3-1} , p_{4-1} , $p_{5-1} < 0,01$.

So sánh giữa các lô dùng thuốc, hàm lượng Testosterone trong mô tuyến tiền liệt chuột ở các lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{3-4} > 0,05$; $p_{5-4} > 0,05$; $p_{3-5} > 0,05$).

3.1.2. Kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang Tiền liệt HV lên hormon Dihydrotestosterone

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hàm lượng Dihydrotestosterone huyết thanh chuột (Mean \pm SD, n = 10)

| Lô thí nghiệm | | Hàm lượng Dihydrotestosterone trong huyết thanh chuột (pg/mL) |
|--|-----|---|
| Lô chứng sinh lý (Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý) | (1) | 168,92 \pm 16,36 |
| Lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý) | (2) | 328,45 \pm 31,94 |
| Lô tham chiếu (Tiêm TP, uống Dutasteride liều 25 μ g/kg/24h) | (3) | 206,65 \pm 21,08 |
| Lô trị 1 (Tiêm TP, uống thuốc thử, liều 700mg/kg/24h) | (4) | 229,47 \pm 22,63 |

| | | |
|--|-----|--|
| Lô trị 2 (tiêm TP, uống thuốc thử, liều 1400mg/kg/24h) | (5) | 215,86 ± 21,39 |
| p | | $p_{2-1} < 0,01$; $p_{3-2} < 0,01$; $p_{4-2} < 0,01$; $p_{5-2} < 0,01$; $p_{3-1} < 0,05$; $p_{4-1} < 0,05$; $p_{5-1} < 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$; $p_{5-4} > 0,05$; $p_{3-5} > 0,05$ |

Bảng 3.3 cho thấy, chuột ở lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý), có hàm lượng Dihydrotestosterone trong huyết thanh tăng cao hơn so với ở lô chứng sinh lý (Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{2-1} < 0,01$.

Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hàm lượng Dihydrotestosterone trong huyết thanh thấp hơn so với ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{3-2} < 0,01$, $p_{4-2} < 0,01$, $p_{5-2} < 0,01$.

Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hàm lượng Dihydrotestosterone trong huyết thanh cao hơn so với ở lô chứng sinh lý, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{3-1} < 0,01$, $p_{4-1} < 0,01$, $p_{5-1} < 0,01$.

So sánh giữa các lô dùng thuốc, hàm lượng Dihydrotestosterone trong huyết thanh chuột ở các lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{3-4} > 0,05$; $p_{5-4} > 0,05$; $p_{3-5} > 0,05$).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của viên nang Tiền liệt HV lên hàm lượng hàm lượng Dihydrotestosterone trong mô tuyến tiền liệt chuột (Mean \pm SD, n = 10)

| Lô thí nghiệm | | Hàm lượng Dihydrotestosterone trong mô tuyến tiền liệt chuột (pg/mg protein) |
|--|-----|--|
| Lô chứng sinh lý (Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý) | (1) | 174,16 \pm 16,95 |
| Lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý) | (2) | 402,35 \pm 41,28 |
| Lô tham chiếu (Tiêm TP, uống Dutasteride liều 25 μ g/kg/24h) | (3) | 269,83 \pm 25,62 |
| Lô trị 1 (Tiêm TP, uống thuốc thử, liều 700mg/kg/24h) | (4) | 291,34 \pm 28,69 |
| Lô trị 2 (tiêm TP, uống thuốc thử, liều 1400mg/kg/24h) | (5) | 275,26 \pm 27,13 |
| p | | p ₂₋₁ < 0,01; p ₃₋₂ < 0,01; p ₄₋₂ < 0,01; p ₅₋₂ < 0,01; p ₃₋₁ < 0,05; p ₄₋₁ < 0,05; p ₅₋₁ < 0,05; p ₃₋₄ > 0,05; p ₅₋₄ > 0,05; p ₃₋₅ > 0,05 |

Bảng 3.3 cho thấy, chuột ở lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý), có hàm lượng Dihydrotestosterone trong mô tuyến tiền liệt tăng cao hơn so với ở lô chứng sinh lý (Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{2-1} < 0,01$.

Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hàm lượng Dihydrotestosterone trong mô tuyến tiền liệt thấp hơn so với ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{3-2} < 0,01$, $p_{4-2} < 0,01$, $p_{5-2} < 0,01$.

Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hàm lượng Dihydrotestosterone trong mô tuyến tiền liệt cao hơn so với ở lô chứng sinh lý, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{3-1} < 0,01$, $p_{4-1} < 0,01$, $p_{5-1} < 0,01$.

So sánh giữa các lô dùng thuốc, hàm lượng Dihydrotestosterone trong mô tuyến tiền liệt chuột ở các lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{3-4} > 0,05$; $p_{5-4} > 0,05$; $p_{3-5} > 0,05$).

3.2. Kết quả đánh giá tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang và tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên nang Tiền liệt HV

3.2.1. Đánh giá tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang

Bảng 3.5. Kết quả đánh giá độ lớn cơ cơ của cơ trơn cổ bàng quang ghi lại bằng hệ thống powerlab (Mean \pm SD, n = 10).

| Lô thí nghiệm | | Độ lớn cơ cơ của cơ trơn cổ bàng quang chuột (g) |
|--|-----|---|
| Lô chứng sinh lý (Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý) | (1) | 0,524 \pm 0,058 |
| Lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý) | (2) | 0,536 \pm 0,062 |
| Lô tham chiếu (Tiêm TP, uống Dutasteride liều 25 μ g/kg/24h) | (3) | 0,513 \pm 0,054 |
| Lô trị 1 (Tiêm TP, uống thuốc thử, liều 700mg/kg/24h) | (4) | 0,434 \pm 0,049 |
| Lô trị 2 (tiêm TP, uống thuốc thử, liều 1400mg/kg/24h) | (5) | 0,425 \pm 0,043 |
| p | | $p_{2-1} > 0,05$; $p_{3-1} > 0,05$; $p_{3-2} > 0,05$; $p_{4-1} < 0,05$; $p_{5-1} < 0,05$; $p_{4-2} < 0,05$; $p_{5-2} < 0,05$; $p_{4-3} < 0,05$; $p_{5-3} < 0,05$; $p_{4-5} > 0,05$ |

Bảng 3.5 cho thấy, độ lớn cơ cơ của cơ trơn cổ bàng quang của chuột ở lô chứng sinh lý (Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý) tương đương so với lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý) và lô tham chiếu (Tiêm TP, uống Dutasteride liều 25 μ g/kg/24h), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{2-1} > 0,05$; $p_{3-1} > 0,05$).

Chuột lô trị 1 và lô trị 2 có độ lớn cơ cơ giảm so với ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{4-2} < 0,05$, $p_{5-2} < 0,05$

So sánh giữa hai lô dùng Tiền liệt HV, độ lớn cơ cơ trơn cổ bàng quang chuột ở hai lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{4-5} > 0,05$).

Bảng 3.6. Kết quả đánh giá tần số cơ cơ của cơ trơn cổ bàng quang ghi lại bằng hệ thống powerlab (Mean \pm SD, n = 10).

| Lô thí nghiệm | | Tần số cơ cơ của cơ trơn cổ bàng quang chuột (lần/phút) |
|--|-----|---|
| Lô chứng sinh lý (Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý) | (1) | 5,12 \pm 0,54 |
| Lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý) | (2) | 5,04 \pm 0,46 |
| Lô tham chiếu (Tiêm TP, uống Dutasteride liều 25 μ g/kg/24h) | (3) | 4,96 \pm 0,51 |
| Lô trị 1 (Tiêm TP, uống thuốc thử, liều 700mg/kg/24h) | (4) | 4,85 \pm 0,48 |
| Lô trị 2 (tiêm TP, uống thuốc thử, liều 1400mg/kg/24h) | (5) | 4,92 \pm 0,53 |
| p | | > 0,05 |

Bảng 3.6 cho thấy, tần số cơ cơ của cơ trơn cổ bàng quang của chuột ở các lô chuột nghiên cứu thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên Tiền liệt HV trên thực nghiệm.

Kết quả được trình bày ở các bảng 3.7, 3.8, 3.9.

Bảng 3.7. Tác dụng của Tiền liệt HV lên số lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước (30 ml/kg) ($n = 10$, $\bar{x} \pm SD$).

| Lô nghiên cứu | | Số lần tiểu tiện | Giá trị p |
|--|-----|------------------|--|
| Lô chứng sinh lý (Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý) | (1) | $4,30 \pm 1,15$ | $p_{2-1} < 0,01$; $p_{4-2} < 0,01$; |
| Lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý) | (2) | $6,10 \pm 1,31$ | $p_{5-2} < 0,01$; $p_{3-2} < 0,05$; |
| Lô tham chiếu (Tiêm TP, uống Dutasteride liều $25\mu\text{g/kg/24h}$) | (3) | $5,20 \pm 1,09$ | $p_{4-3} > 0,05$; $p_{5-3} > 0,05$; |
| Lô trị 1 (Tiêm TP, uống thuốc thử, liều 700mg/kg/24h) | (4) | $4,80 \pm 1,03$ | $p_{5-4} > 0,05$; $p_{3-1} > 0,05$ |
| Lô trị 2 (tiêm TP, uống thuốc thử, liều 1400mg/kg/24h) | (5) | $4,50 \pm 0,98$ | $p_{4-1} > 0,05$ $p_{5-1} > 0,05$ |

Bảng 3.7 cho thấy, số lần tiểu tiện ở lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý với $p_{2-1} < 0,01$.

So với lô mô hình, số lần tiểu tiện ở lô trị 1 và lô trị 2 đều giảm có ý nghĩa thống kê với $p_{4-2} < 0,01$ và $p_{5-2} < 0,01$;

Ở lô dùng Dutasteride có số lần tiểu tiện giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p_{3-2} < 0,05$.

So với lô chứng, số lần tiểu tiện ở hai lô dùng Tiền liệt HV cao hơn không có ý nghĩa thống kê với $p_{4-1} > 0,05$ và $p_{5-1} > 0,05$.

So sánh giữa các lô dùng thuốc (hai lô dùng Tiền liệt HV và lô dùng Dutasteride), số lần tiểu tiện ở lô dùng Dutasteride là cao nhất. Tuy nhiên sự khác biệt về số lần tiểu tiện giữa các lô này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Tác dụng của Tiền liệt HV lên thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước (ml/kg) ($n = 10, \bar{x} \pm SD$).

| Lô nghiên cứu | | Thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện | p |
|--|-----|--|--|
| Lô chứng sinh lý (Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý) | (1) | $1,86 \pm 0,43$ | $p_{2-1} < 0,01$; $p_{4-2} < 0,01$; |
| Lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý) | (2) | $1,21 \pm 0,28$ | $p_{5-2} < 0,01$; $p_{3-2} < 0,05$; |
| Lô tham chiếu (Tiêm TP, uống Dutasteride liều $25\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$) | (3) | $1,46 \pm 0,25$ | $p_{4-3} > 0,05$; $p_{5-3} > 0,05$; |
| Lô trị 1 (Tiêm TP, uống thuốc thử, liều $700\text{mg}/\text{kg}/24\text{h}$) | (4) | $1,65 \pm 0,37$ | $p_{5-4} > 0,05$; $p_{3-1} < 0,05$ |
| Lô trị 2 (tiêm TP, uống thuốc thử, liều $1400\text{mg}/\text{kg}/24\text{h}$) | (5) | $1,61 \pm 0,34$ | $p_{4-1} > 0,05$ $p_{5-1} > 0,05$ |

Bảng 3.8 cho thấy, thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện ở lô mô hình giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý với $p_{2-1} < 0,01$.

So với lô mô hình, thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện ở lô trị 1 và lô trị 2 đều tăng có ý nghĩa thống kê với $p_{4-2} < 0,01$ và $p_{5-2} < 0,01$;

Ở lô tham chiếu có thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p_{3-2} < 0,05$.

So với lô chứng sinh lý, thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện ở hai lô dùng Tiền liệt HV giảm hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p_{4-1} > 0,05$ và $p_{5-1} > 0,05$.

So sánh giữa các lô dùng thuốc (hai lô dùng Tiền liệt HV và lô dùng Dutasteride), thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện ở lô dùng Dutasteride là cao nhất. Tuy nhiên sự khác biệt về thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện giữa các lô này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. Tác dụng của Tiền liệt HV lên tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước (30 ml/kg) ($n = 10, \bar{x} \pm SD$).

| Lô nghiên cứu | | Tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước | p |
|--|-----|--|--------|
| Lô chứng sinh lý (Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý) | (1) | $7,32 \pm 0,29$ | > 0,05 |
| Lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý) | (2) | $7,36 \pm 0,31$ | |
| Lô tham chiếu (Tiêm TP, uống Dutasteride liều $25\mu\text{g/kg/24h}$) | (3) | $7,35 \pm 0,36$ | |
| Lô trị 1 (Tiêm TP, uống thuốc thử, liều 700mg/kg/24h) | (4) | $7,34 \pm 0,33$ | |
| Lô trị 2 (tiêm TP, uống thuốc thử, liều 1400mg/kg/24h) | (5) | $7,37 \pm 0,35$ | |

Bảng 3.9 cho thấy, tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước ở các lô chuột nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt tuy là một bệnh lành tính, ít gây ảnh hưởng đến tính mạng, nhưng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Bệnh hay gặp nhất ở nam giới trung niên và tăng dần theo tuổi. Hiện nay, tuổi thọ dân số ngày càng cao cũng là một trong những nguyên nhân khiến tỷ lệ nam giới mắc tăng sản lành tính tuyến tiền liệt cũng tăng theo.

Bệnh nhân cảm nhận được các triệu chứng của tăng sản lành tính tuyến tiền liệt chủ yếu ở giai đoạn sau của bệnh, khi đã có rối loạn tiểu tiện, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Giai đoạn này nếu không điều trị tích cực, đúng phác đồ sẽ gây nhiều biến chứng như chèn ép vào niệu đạo và cổ bàng quang do sự tăng về kích thước, khối lượng tuyến tiền liệt và tăng trương lực cơ trơn; hậu quả là gây nhiễm trùng đường niệu, sỏi bàng quang, bí tiểu và suy thận cấp [1].

Có nhiều phương pháp có thể lựa chọn để điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, từ điều trị nội khoa đến phẫu thuật. Do đặc điểm tiến triển từ từ của khối tăng sản lành tính tuyến tiền liệt nên phương pháp theo dõi và điều trị nội khoa có một vai trò quan trọng trong kế hoạch điều trị. Bên cạnh đó, về phía người bệnh thì phần lớn người bệnh đều muốn tìm những phương pháp điều trị nội khoa để tránh không phải làm phẫu thuật cho một bệnh lành tính ở tuổi làm sức khỏe giảm sút và có nhiều bệnh khác kèm theo.

Điều trị nội khoa bằng các thuốc kháng $\alpha 1$ -adrenecgic, các thuốc kháng androgen, các hormon... đang được ứng dụng rộng rãi nhưng cũng có những tác dụng không mong muốn trên lâm sàng như các thuốc chẹn $\alpha 1$ -adrenecgic có thể gây tụt huyết áp tư thế đứng, chóng mặt, nhức đầu, khó chịu, nôn mửa, mệt mỏi; các thuốc ức chế 5α -reductase (5-ARI) cũng có nhiều tác dụng không mong muốn như đau ngực, giảm ham muốn tình dục, giảm số lượng và chất

lượng tinh trùng và đặc biệt thuốc còn làm thay đổi nồng độ PSA trong máu, dẫn tới việc theo dõi bệnh gặp khó khăn. Hiện nay, sử dụng các thuốc có nguồn gốc thảo dược để điều trị có tác dụng làm giảm triệu chứng của tăng sản lành tính tuyến tiền liệt và hạn chế các tác dụng không mong muốn do dùng các thuốc hoá dược kéo dài luôn là mong muốn của cả bệnh nhân và thầy thuốc. Vì vậy, cần có sự kết hợp các phương pháp y học cổ truyền để có thể tối ưu hóa điều trị, giải quyết được cả về bệnh lý và chất lượng cuộc sống [46], [49].

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt theo biện chứng của Y học cổ truyền có nguyên nhân là do thận hư, đàm trọc huyết ứ kết ở hạ tiêu (là gốc của bệnh) và biểu hiện chứng trạng điển hình của bệnh là tiểu tiện không thông (là ngọn của bệnh). Chính vì vậy pháp điều trị phải chú trọng đến hoạt huyết trừ đàm, thông lâm tán kết, bổ thận.

Viên nang Tiền liệt HV do Viện nghiên cứu Tuệ Tĩnh Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam cung cấp đạt tiêu chuẩn cơ sở. Các thuốc được sử dụng để sản xuất viên nang Tiền liệt HV đều đạt tiêu chuẩn DDVN V.

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt gây triệu chứng rối loạn tiểu tiện, viêm nhiễm đường tiết niệu, là những vấn đề khó chịu mà thuốc điều trị bệnh lý này cần phải giải quyết được. Vì vậy, nghiên cứu không chỉ tiến hành đánh giá tác dụng lên các hormon testosterone và Dihydrotestosterone trong máu và mô tuyến tiền liệt, mà còn đánh giá tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang và tác dụng cải thiện dòng tiểu.

Mô hình gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt trên thực nghiệm càng giống với cơ chế bệnh sinh của tăng sản lành tính tuyến tiền liệt trên người càng tốt. Một số nghiên cứu trước đây đã gây mô hình tăng sản tuyến tiền liệt theo phương pháp của Dorfman bằng cách dùng testosterone (1mg/kg) tiêm dưới da chuột cống đực trong 1 tuần. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu cho thấy tuyến tiền liệt tăng sinh chủ yếu ở mô đệm, tế bào biểu mô tăng sinh ít, chưa thực sự giống với hình ảnh vi thể tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ở người.

Hơn nữa, mô hình này chỉ dùng testosterone trong thời gian ngắn (1 tuần), chưa phù hợp với cơ chế bệnh sinh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ở người thường diễn biến trong thời gian tương đối dài.

Trong nghiên cứu này chúng tôi áp dụng mô hình gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt của Jing Li và cộng sự (2018). Trong mô hình này gây tăng sinh tuyến tiền liệt bằng cách tiêm dưới da testosterone propionate (TP) liều 3mg/kg/24h trong 28 ngày liên tục. Chúng tôi lựa chọn mô hình này vì các kết quả nghiên cứu của Jing Li và cộng sự cho thấy mô hình tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính có cơ chế bệnh sinh gần giống hơn với bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ở người.

Kết quả giải phẫu bệnh từ mô hình nghiên cứu này cũng cho thấy hình ảnh tăng sinh rõ rệt của tuyến tiền liệt, tăng sinh tế bào ống tuyến, tế bào tăng chế tiết, tăng số lượng tế bào. Sự tăng sinh này khá giống với hình thái tuyến tiền liệt trên người. Như vậy với mô hình mà chúng tôi áp dụng trong nghiên cứu này thì kết quả gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt mạnh hơn và phù hợp hơn với cơ chế bệnh sinh hơn so với mô hình của Hà Hồng Bình và một số các tác giả khác đã áp dụng trước đây [49].

4.1. Bàn về kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang Tiền liệt HV lên các hormon testosterone và Dihydrotestosterone trong máu và mô tuyến tiền liệt trên thực nghiệm.

4.1.1. Bàn về kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang Tiền liệt HV lên hormon testosterone

Bảng 3.1 cho thấy, chuột ở lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý), có hàm lượng Testosterone trong huyết thanh tăng cao hơn so với lô chứng sinh lý (Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{2-1} < 0,01$.

Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hàm lượng Testosterone huyết thanh giảm so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{3-2}, p_{4-2}, p_{5-2} < 0,01$.

Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hàm lượng Testosterone trong huyết thanh cao hơn so với ở lô chứng sinh lý, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p_{3-1} , p_{4-1} , p_{5-1} , $< 0,01$.

So sánh giữa các lô dùng thuốc, hàm lượng Testosterone trong huyết thanh chuột ở các lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{3-4} > 0,05$; $p_{5-4} > 0,05$; $p_{3-5} > 0,05$).

Bảng 3.2 cho thấy, chuột ở lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý), có hàm lượng Testosterone trong mô tuyến tiền liệt tăng cao hơn so với lô chứng sinh lý (Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{2-1} < 0,01$.

Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hàm lượng Testosterone trong mô tuyến tiền liệt giảm so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p_{3-2} , p_{4-2} , $p_{5-2} < 0,01$.

Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hàm lượng Testosterone trong mô tuyến tiền liệt cao hơn so với ở lô chứng sinh lý, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p_{3-1} , p_{4-1} , p_{5-1} , $< 0,01$.

So sánh giữa các lô dùng thuốc, hàm lượng Testosterone trong mô tuyến tiền liệt chuột ở các lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{3-4} > 0,05$; $p_{5-4} > 0,05$; $p_{3-5} > 0,05$).

Như vậy, viên nang Tiền liệt HV có tác dụng làm giảm hàm lượng Testosterone trong mô tuyến tiền liệt chuột, tác dụng này tương đương Dutasteride liều $25\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$.

4.1.2. Bàn về kết quả nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang Tiền liệt HV lên hormon Dihydrotestosterone

Bảng 3.3 cho thấy, chuột ở lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý), có hàm lượng Dihydrotestosterone trong huyết thanh tăng cao hơn so với ở lô chứng sinh lý (Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{2-1} < 0,01$.

Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hàm lượng Dihydrotestosterone trong huyết thanh thấp hơn so với ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{3-2} < 0,01$, $p_{4-2} < 0,01$, $p_{5-2} < 0,01$.

Chuột các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có hàm lượng Dihydrotestosterone trong huyết thanh cao hơn so với ở lô chứng sinh lý, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{3-1} < 0,01$, $p_{4-1} < 0,01$, $p_{5-1} < 0,01$.

So sánh giữa các lô dùng thuốc, hàm lượng Dihydrotestosterone trong huyết thanh chuột ở các lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{3-4} > 0,05$; $p_{5-4} > 0,05$; $p_{3-5} > 0,05$).

DHT, được chuyển hóa từ testosterone nhờ enzym 5α -reductase, là một yếu tố gây bệnh quan trọng trong sự phát triển của tăng sản lành tính tiền liệt tuyến. DHT có thể dễ dàng liên kết với thụ thể androgen làm kích thích sự tăng trưởng các tế bào mô tuyến và tế bào cơ trơn ở tuyến tiền liệt. Do đó, DHT về cơ bản chịu trách nhiệm cho tăng sản tế bào biểu mô và tế bào tuyến tiền liệt. Dutasteride ức chế 5α -reductase nên làm giảm nồng độ DHT trong huyết thanh và trong tuyến tiền liệt của tăng sản lành tính tiền liệt tuyến.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu tác dụng trên DHT dựa vào nghiên cứu của Sik Shin và cộng sự nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Yukmijihwang-tang (YJT), có sửa đổi để phù hợp với yêu cầu và điều kiện vật chất của phòng thí nghiệm (Lô chứng sinh lý dùng dầu thực vật thay dầu ngô, lô tham chiếu dùng Dutasteride thay vì dùng Finasteride...).

Ở nghiên cứu của Sik Shin, lô chứng sinh lý có hàm lượng DHT trong huyết thanh là $161,38 \pm 32,09$ pg/mL. Ở lô mô hình, chỉ số này là $356,5 \pm 33,30$ pg/mL, tăng có ý nghĩa thống kê. Lô tham chiếu dùng Finasteride có hàm lượng DHT trong huyết thanh là $236,6 \pm 29,88$ pg/mL, giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Lô trị 1 và 2 được uống dung dịch YJT 2 mức liều 200mg/kg và 400 mg/kg đều cho kết quả hàm lượng DHT trong huyết thanh giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình

($233,4 \pm 52,53$ pg/mL ở nhóm 200 mg/kg, $P < 0,01$; $275,3 \pm 40,79$ pg/mL ở nhóm 400 mg/kg, $P < 0,05$).

Tương tự trong khảo sát hàm lượng DHT trong mô tuyến tiền liệt, lô chứng sinh lý có hàm lượng DHT trong mô tuyến tiền liệt là $161,38 \pm 32,09$ pg/mg. Ở lô mô hình, chỉ số này là $547,6 \pm 140,84$ pg/mg protein, tăng có ý nghĩa thống kê. Lô tham chiếu dùng Finasteride có hàm lượng DHT trong mô tuyến tiền liệt là $315,5 \pm 17,98$ pg/mg, giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,01$). Lô trị 1 và 2 được uống dung dịch YJT 2 mức liều 200mg/kg và 400 mg/kg đều cho kết quả hàm lượng DHT trong mô tuyến tiền liệt giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($308,0 \pm 42,93$ pg/mg ở nhóm 200 mg/kg, $P < 0,01$; $343,6 \pm 49,57$ pg/mg ở nhóm 400 mg/kg, $P < 0,05$).

Như vậy, kết quả chúng tôi thu được tương tự với kết quả nghiên cứu của Sik Shin và cộng sự, cho thấy nghiên cứu đã mô phỏng thành công mô hình bệnh lý sự gia tăng của hàm lượng DHT trong bệnh lý phì đại lành tính tiền liệt tuyến, đồng thời cũng chứng minh tác dụng của viên nang Tiền liệt HV trên hàm lượng DHT trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt [41].

4.2. Kết quả đánh giá tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang và tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên nang Tiền liệt HV

4.2.1. Đánh giá tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang

Bảng 3.5 cho thấy, độ lớn cơ cơ của cơ trơn cổ bàng quang của chuột ở lô chứng sinh lý (Tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý) tương đương so với lô mô hình (Tiêm TP, uống nước muối sinh lý) và lô tham chiếu (Tiêm TP, uống Dutasteride liều $25\mu\text{g/kg/24h}$), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{2-1} > 0,05$; $p_{3-1} > 0,05$).

Chuột lô trị 1 và lô trị 2 có độ lớn cơ cơ giảm so với ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{4-2} < 0,05$, $p_{5-2} < 0,05$

So sánh giữa hai lô dùng Tiền liệt HV, độ lớn cơ cơ tron cổ bàng quang chuột ở hai lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{4-5} > 0,05$).

Như vậy, viên nang Tiền liệt HV có tác dụng làm giảm độ lớn cơ cơ của cơ tron cổ bàng quang chuột, tác dụng này tương đương Dutasteride liều 25 μ g/kg/24h. Không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê về độ lớn cơ cơ tron cổ bàng quang chuột giữa 2 mức liều Tiền liệt HV, điều này gợi ý về mức liều dùng trên lâm sàng như vậy là hợp lý. Viên nang Tiền liệt HV không làm thay đổi tần số cơ cơ của cơ tron cổ bàng quang của chuột ở các mức liều. Nhóm nghiên cứu đã xây dựng thành công mô hình quan sát cơ tron cổ bàng quang dựa theo phương pháp của F. Aura Kullmann và cs, 2014, bằng việc tách cơ tron cổ bàng quang, đưa vào hệ thống nuôi cơ quan cô lập và ghi lại hoạt động cơ cơ của cơ tron cổ bàng quang bằng hệ thống powerlab. Phương pháp này giúp đánh giá được tác động của viên nang Tiền liệt HV lên cơ tron cổ bàng quang, là một cơ chế quan trọng trong bệnh sinh và điều trị phì đại lành tính tiền liệt tuyến.

Một số nghiên cứu cho thấy dịch chiết Trần bì và dịch chiết Cam thảo có tác dụng dược lý giúp thư giãn cơ tron, điều hòa hoạt động của cơ tron. Kết hợp các vị thuốc khác trong thành phần viên nang như Viễn chí an thần, giải uất, Khiêm thực Ích thận, chỉ tả... giúp đem lại khả năng điều hòa hoạt động cơ cơ của cơ tron cổ bàng quang [50].

4.2.2. Bàn về kết quả nghiên cứu tác dụng cải thiện dòng tiêu của viên Tiền liệt HV trên thực nghiệm.

Bảng 3.7 cho thấy, số lần tiêu tiện ở lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý với $p_{2-1} < 0,01$.

So với lô mô hình, số lần tiêu tiện ở lô trị 1 và lô trị 2 đều giảm có ý nghĩa thống kê với $p_{4-2} < 0,01$ và $p_{5-2} < 0,01$;

Ở lô dùng Dutasteride có số lần tiêu tiện giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p_{3-2} < 0,05$.

So với lô chứng, số lần tiểu tiện ở hai lô dùng Tiền liệt HV cao hơn không có ý nghĩa thống kê với $p_{4-1} > 0,05$ và $p_{5-1} > 0,05$.

So sánh giữa các lô dùng thuốc (hai lô dùng Tiền liệt HV và lô dùng Dutasteride), số lần tiểu tiện ở lô dùng Dutasteride là cao nhất. Tuy nhiên sự khác biệt về số lần tiểu tiện giữa các lô này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.8 cho thấy, thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện ở lô mô hình giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý với $p_{2-1} < 0,01$.

So với lô mô hình, thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện ở lô trị 1 và lô trị 2 đều tăng có ý nghĩa thống kê với $p_{4-2} < 0,01$ và $p_{5-2} < 0,01$;

Ở lô tham chiếu có thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p_{3-2} < 0,05$.

So với lô chứng sinh lý, thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện ở hai lô dùng Tiền liệt HV giảm hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p_{4-1} > 0,05$ và $p_{5-1} > 0,05$.

So sánh giữa các lô dùng thuốc (hai lô dùng Tiền liệt HV và lô dùng Dutasteride), thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện ở lô dùng Dutasteride là cao nhất. Tuy nhiên sự khác biệt về thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện giữa các lô này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.10 cho thấy, tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước ở các lô chuột nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy, viên nang Tiền liệt HV có tác dụng làm cải thiện thể tích mỗi lần tiểu tiện ở chuột, tác dụng này tương đương Dutasteride liều $25\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$.

Một số nghiên cứu đã chỉ ra tác dụng dược lý giúp cải thiện lượng nước tiểu ra của dịch chiết Hoàng Kỳ và dịch chiết Bạch Phục Linh trên động vật thực nghiệm [50]. Tuy nhiên, các nghiên cứu này có số lượng động vật chưa nhiều. Vì vậy, Nghiên cứu với số lượng chuột đủ lớn một phần giúp khẳng định lại kết quả của các nghiên cứu trên, một phần giúp chứng minh tác dụng

cải thiện dòng tiểu của viên nang Tiền liệt HV, đồng thời cũng góp phần trả lời câu hỏi, liệu tác dụng cải thiện dòng tiểu của Bạch Linh và Hoàng Kỳ có phải do tác dụng lợi tiểu hay không ?

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước ở các lô chuột nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chứng tỏ lượng nước tiểu chuột được tạo ra là bình thường phù hợp cơ chế bệnh sinh của tăng sản lành tính tiền liệt tuyến và cũng phù hợp kết quả về chức năng thận chuột thí nghiệm bình thường.

Đối với tác dụng làm giảm cân nặng tuyến tiền liệt trên chuột gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, viên nang Tiền liệt HV ở cả 2 mức liều (700 mg/kg/ngày và 1400 mg/kg/ngày) có tác dụng tương đương so với Dutasteride 25 μ g/kg/24h. Dutasterid có tác dụng ức chế 5-alpha reductase mà 5-alpha reductase lại là một chất thiết yếu để biến đổi testosterone thành dihydrotestosteron (DHT), là hoạt chất chịu trách nhiệm chính cho sự phát triển của tuyến tiền liệt. Do làm giảm cân nặng (và kích thước) tuyến tiền liệt, do đó làm giảm chèn ép, từ đó Dutasteride cũng thể hiện tác dụng làm giảm rối loạn tiểu tiện (bảng 3.8, 3.9, 3.10). Sự tăng sinh tuyến tiền liệt kích thích các thụ thể alpha 1 adrenergic hậu sinap làm tăng trương lực sợi cơ trơn đường niệu dưới gây rối loạn tiểu tiện với biểu hiện mót tiểu, tiểu nhiều lần, thể tích mỗi lần tiểu ít và khó. Viên nang Tiền liệt HV ở cả 2 mức liều (700 mg/kg/ngày và 1400 mg/kg/ngày) có tác dụng tốt trên khả năng làm giảm cân nặng tuyến tiền liệt, tương đương Dutasteride 25 μ g/kg/24h, đồng thời có tác dụng tốt trên khả năng cải thiện rối loạn tiểu tiện. Điều này có thể do viên nang Tiền liệt HV là sự phối hợp của nhiều dược liệu, có nhiều đích tác dụng và cơ chế tác dụng khác nhau nên thể hiện được nhiều tác dụng hơn so với các dạng thuốc đơn hoạt chất. Một số nghiên cứu cho thấy dịch chiết Cam thảo có tác dụng trên nội tiết tố sinh dục.

Trên mô hình nghiên cứu này cũng chưa đánh giá được tác động của chế phẩm trên chức năng hệ sinh dục nam khi sử dụng lâu dài, cũng như chưa xác định được thành phần nào của chế phẩm có tác dụng làm giãn cơ trơn tiền liệt tuyến hoặc ức chế sự tăng sinh của tế bào tiền liệt tuyến. Cuối cùng mô hình gây tăng sản lành tính tiền liệt tuyến trong nghiên cứu này cũng thực sự khác với cơ chế bệnh sinh gây tăng sản lành tính tiền liệt tuyến trên người.

Do vậy, vẫn cần thực hiện nhiều nghiên cứu tiếp theo ở mức độ tế bào và phân tử để làm sáng tỏ cơ chế tác dụng của viên nang Tiền liệt HV trong điều trị tăng sản lành tính tiền liệt tuyến.

Viên nang Tiền liệt HV được xây dựng trên cơ sở lý luận và biện chứng của Y học cổ truyền về tăng sản lành tính tuyến tiền liệt kết hợp với nguyên nhân cơ chế bệnh sinh của Y học hiện đại. Thành phần của bài thuốc gồm các vị: Tỳ giải tác dụng lợi thấp, trị tiểu đục làm quân dược. Ích trí nhân ôn bổ tỳ thận dương là thần dược. ô dược ôn thận hóa khí cùng với ích trí nhân để khí hóa bàng quang, lợi thủy; hoàng kỳ bổ thận khí lợi tiểu là thần dược; thạch xương bồ hóa thấp hòa vị, thông khiếu hóa trọc là tá dược ; viển chí có tác dụng ích tâm thận; phục linh, hoài sơn kiện tỳ thẩm thấp lợi niệu; 2 vị bán hạ, trần bì có tác dụng hóa khí trừ đàm; 2 vị kim anh, khiếm thực bổ thận sáp niệu; cùng giữ vai trò làm tá dược. Cam thảo điều hòa các vị thuốc, là sứ. Phương này trong thông có sáp, lợi thấp mà cố dược thận khí, trong sáp có thông. Tuy chữa chứng đái nhiều mà vẫn phân thanh biệt trọc, thông lâm dược. Tất cả các vị thuốc phối ngũ có tác dụng ích khí kiện tỳ bổ thận, hành khí hóa ứ lợi niệu, cùng làm tăng tác dụng điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt của viên nang Tiền liệt HV một cách chỉnh thể, phù hợp với nguyên nhân cơ chế bệnh sinh của tăng sản lành tính tuyến tiền liệt theo lý luận của y học cổ truyền. Các vị thuốc kết hợp lại có tác dụng nhuận kiên tán kết, lợi niệu thông lâm làm giảm kích cỡ của tuyến tiền liệt, cải thiện các triệu chứng đi tiểu khó, tiểu rất, tiểu nhiều lần.

Tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt gây triệu chứng rối loạn tiểu tiện, viêm nhiễm đường tiết niệu, là những vấn đề khó chịu mà thuốc điều trị bệnh lý này cần phải giải quyết được. Các kết quả nghiên cứu trên không chỉ giúp chứng minh tác dụng lên các hormon testosterone và Dihydrotestosterone trong máu và mô tuyến tiền liệt, mà giúp thể hiện tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang và tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên nang Tiền liệt HV.

Cùng với sự tiện dụng và tác dụng trên lâm sàng, có thể thấy viên nang rất phù hợp để điều trị những bệnh nhân bị tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt. Hy vọng rằng nghiên cứu trên có thể phần nào chứng minh tác dụng của viên nang Tiền liệt HV, tạo cơ sở để ứng dụng rộng rãi viên nang Tiền liệt HV vào điều trị lâm sàng, góp phần cải thiện chất lượng sống cho các bệnh nhân tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt.

Tuy nhiên vì sự giới hạn về kinh phí và thời gian của nghiên cứu mà còn nhiều cơ chế của viên nang Tiền liệt HV vẫn chưa được chứng minh và làm sáng tỏ, cũng như chưa có nhiều nghiên cứu về tác dụng thực tiễn trên lâm sàng vốn nhiều tiềm năng của viên thuốc này. Vì vậy, trong tương lai chúng tôi sẽ sớm tiến hành thêm các nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng về các tác dụng điều trị khác của chế phẩm.

KẾT LUẬN

1. Về ảnh hưởng của viên nang Tiền liệt HV lên các hormon testosterone và Dihydrotestosterone (DHT) trong máu và mô tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.

Viên nang Tiền liệt HV liều 700mg/kg/ngày và liều 1400mg/kg/ngày có tác dụng làm giảm nồng độ các hormon testosterone và Dihydrotestosterone (DHT) trong máu và mô tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (gây bệnh không dùng thuốc) với $p < 0,01$. Tác dụng này của viên nang Tiền liệt HV tương đương với Dutasteride liều 25 μ g/kg/24h.

2. Về tác dụng giãn cơ trơn cổ bàng quang và tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên Tiền liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng

Trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, viên nang Tiền liệt HV liều 700mg/kg/ngày và liều 1400mg/kg/ngày có tác dụng:

- Làm giãn cơ trơn cổ bàng quang, thể hiện qua chỉ số làm giảm độ lớn co cơ cổ bàng quang (không làm thay đổi biên độ co cơ) khi đo độ co cơ cổ bàng quang cô lập bằng hệ thống powerlab.

- Làm giảm rối loạn tiểu tiện (giảm số lần tiểu tiện, tăng thể tích mỗi lần tiểu tiện) so với lô mô hình ($p < 0,01$).

KIẾN NGHỊ

- Tiếp tục nghiên cứu sâu hơn về tác dụng và cơ chế tác dụng của viên nang Tiên liệt HV trên thực nghiệm.
- Nghiên cứu sâu hơn về tác dụng điều trị tăng sản lành tính tiền liệt tuyến của viên nang Tiên liệt HV trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phan Anh Tuấn, Hoàng Đô** (2013), “*Đánh giá tác dụng điều trị của viên nang Salamin trên bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt*”, Luận văn thạc sỹ y học, Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam.
2. **O'leavy M. P.** (2006), “*Treatment and pharmacologic management of BPH in the context of common comorbidities*”, The American journal of managed care, vol 12, No 5, sup, pg. 129 - 40
3. **Trần Quán Anh, Doãn Ngọc Vân** (1998), “*Nhận xét điều trị 230 bệnh nhân u xơ tiền liệt tuyến tại khoa Tiết niệu bệnh viện Saint Paul từ 1982-1996*”, Ngoại khoa, 3, tr. 12- 16.
4. **Trần Đức Thọ** (2003), “*Bệnh u lành tuyến tiền liệt*”, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
5. **Nguyễn Thị Tân** (2007), “*Sự thay đổi một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt được điều trị bằng bài thuốc Tiền liệt thanh giải*”, Tạp chí Y học thực hành, (số 564), tr. 43- 47.
6. **Grayhack J. T.** (2000), “*Benign prostatic hyperplasia*”, Adult and pediatric, Urology, volume 2, third edition, pg. 1501- 1572.
7. **Bộ môn ngoại- Đại học y Hà Nội** (2006), “*Bài giảng bệnh học ngoại khoa*”, Nhà xuất bản Y học, tr. 140- 141.6.
8. **Trần Quán Anh** (2002), “*Bệnh học giới tính nam*”, Nhà xuất bản Y học, tr. 104
9. **Walsh P.C.** (1992), “*Benign prostatic hyperplasia*”, Campbells Urology, (2), pg. 1009 -1024
10. **Hội tiết niệu- thận học Việt Nam** (2003), “*Bệnh học Tiết niệu*”, Nhà xuất bản Y học, tr. 23, 24, 490- 499.
11. **Yanxin Tian Jing Li, Shimeng Guo, et al** (2018). *Testosterone induced benign prostatic hyperplasia rat and dog as facile models to assess drugs targeting lower urinary tract symptoms*. Plos One; 13(1):e0191469.

12. **W. Scott McDougal, Alan J. Wein** (2011), “*Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review*”, chapter 91 Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History, Elsevier Health Sciences, pg. 2570- 260
13. **Trần Quán Anh** (2000), “*Thăm khám lâm sàng tiết niệu*”, Bệnh học tiết niệu, Nhà xuất bản y học, tr. 75- 83.
14. **Nguyễn Bửu Triều, Lê Ngọc Từ** (2003), “*U phì đại lành tính tuyến tiền liệt*”, Bệnh học tiết niệu, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 490- 98.
15. **Nguyễn Bửu Triều, Vũ Văn Kiên** (2002), “*U phì đại lành tính tuyến tiền liệt*”, Bệnh học Ngoại khoa, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, Hà Nội, tr. 387- 403.
16. **Nguyễn Văn Bằng** (2008), “*Chẩn đoán và điều trị Y học hiện đại*”, Nhà xuất bản y học, tập 2, tr. 304 – 315.
17. **Bùi Văn Lệnh, Lê Tuấn Linh** (2016), “*Cập nhật chẩn đoán và điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt*”, Tạp chí nghiên cứu Y học, 101 (số 3), tr. 200- 212.
18. **Lê Thị Thanh Nhạn, Trần Thị Thúy Phương** (2014), “*Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng điều trị chứng long bế thể thận khí hư của bài thuốc “Tỳ giải phân thanh ẩm thang gia vị” trên bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt*”, Luận văn thạc sỹ y học, Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam.
19. **Tạ Văn Bình, Nguyễn Thị Liễu** (2010), “*Bước đầu đánh giá hiệu quả bài thuốc “tiền liệt linh phương giải” điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt*”, Luận văn thạc sỹ y học, Đại học y Hà Nội.
20. **Lại Xuân Nam** (2009), “*Nghiên cứu biến chứng muộn sau mổ cắt nội soi u PDLT-TTL tại bệnh viện Việt Đức*”, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
21. **彭怀仁, 项平** (1999), *中医方剂大词典清选本*, 下册, 人民卫生出版社, 北京, 1999: 1663. (Bàng Hoài Nhân, Hạng Bình (1999), tuyển tập đại từ điển phương tể Trung y, tập hạ, nhà xuất bản Bộ Y tế nhân dân, Bắc Kinh, 1999: 1663.

22. **Lê Thị Thanh Nhạn** (2016), “*Tình hình y học cổ truyền nghiên cứu điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt*”, Tạp chí y học thực hành, 1005 (số 4), tr.157- 159.
23. **徐薇, 庄田畋** (2018), “*内经中良性前列腺增生症病因病机探讨*”, 亚太传统医药, 14 (1), 57-58. (Từ Vi, Trang Điền Thụy (2018). “*Bệnh nguyên bệnh cơ của tăng sản lành tính tuyến tiền trong Nội kinh*”, Y dược cổ truyền Nghiệp Thái, 14 (1), 57-58).
24. **张春和** (2011)“*对中医“癃闭”病名的再认识*”, 云南中医学院学报, 34 (3), 53 – 55. (Trương Xuân Hòa (2011), “*Y học cổ truyền nhận thức về bệnh danh của chứng “long bế”*”, Tạp chí Trung y Học viện Vân Nam, 34 (3) , 53 - 55)
25. **Viện nghiên cứu Y học dân tộc Thượng hải** (1992), “*Chữa bệnh nội khoa bằng y học cổ truyền Trung Quốc*”, Nhà xuất bản Thanh Hóa, tr.113-122.
26. **薛搏瑜** (2008), “*癃闭*”, 中医内科学, 中国中医药出版社, 北京, 175- 177. (Tích Bác Du (2008), “*Long bế*”, Nội khoa Trung y, Nhà xuất bản Trung y dược Trung Quốc, Bắc Kinh, 175-177).
27. **Nguyễn Tử Siêu** (1953), *Hoàng đế nội kinh Tố Vấn*, Nhà xuất bản Hồng Khê, tr. 35- 69.
28. **俞庆福, 周虎, 涂怀军** (2001), “*前列消煎保留灌肠的临床研究现代诊断与治疗*”, 12 (6), 321. (Du Khánh Phú, Chu Hồ, Từ Hoài Quân (2001), “*nghiên cứu chẩn đoán và tác dụng điều trị phì đại tiền liệt tuyến bằng thuốc tiền liệt tiêu tiễn bằng phương pháp thụt đại tràng*”).
29. **彭怀仁, 项平** (1999), *中医方剂大词典清选本*, 下册, 人民卫生出版社, 北京, 1999: 1663. (Bàng Hoài Nhân, Hạng Bình (1999), tuyển tập đại từ điển phương tễ Trung y, tập hạ, nhà xuất bản Bộ Y tế nhân dân, Bắc Kinh, 1999: 1663.
30. **Nguyễn Thiên Quyên** (2008), *Chẩn đoán phân biệt chứng hậu trong đông y*, Nhà xuất bản văn hóa dân tộc, Hà Nội, tr.1200- 1206.

31. 张来平, 袁岳鹏 (2014), “**理气通络汤治疗良性前列腺增生症疗效观察**”, 新中医, 9, 96-97. (Trương Lai Bình, Ái Lục Hồng (2014), “**đánh giá tác dụng điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt của Lý khí thông lạc thang**”, Tân Trung y, 9, 96-97).
32. 李其信, 傅伟, 远庚彦, 等 (2017), “**通癃启闭汤干预对良性前列腺增生患者生存质量影响的研究**”, 山西中医, 33(10). (Lý Kỳ Tín, Bác Vỹ, Viễn Khang Ngạn và cộng sự (2017), “**Nghiên cứu tác dụng của Thông long thi bế thang điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt**, Trung y Sơn Tây, 33(10)).
33. 赵军辉 (2014), “**加味桂枝茯苓颗粒治疗良性前列腺增加味桂枝茯苓颗粒治疗良性前列腺增生症 56 例**”, 广西中医药, 37 (2), 58- 59. (Triệu Quân Huy (2014), “**Nghiên cứu tác dụng điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt của bài thuốc Quế chi phục linh hoàn gia vị**”, Quảng Tây Trung y dược, 37 (2), 58 – 59).
34. 曹亮辉, 伍树潜, 萧伟凯 (2013), “**补肾祛瘀汤治疗良性前列腺增生症的疗效观察**”, 北方药学, 3, 36-37. (Tào Lượng Huy, Ngũ Tô Tiềm, Túc Vỹ Khải (2013), “**Đánh giá tác dụng điều trị Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt của Bổ thận khứ ứ thang**, Dược học Bắc Kinh, 3, 36-37).
35. 王雪平, 田克友 (2007), “**温肾散结汤及治疗前列腺增生**”, 2 (21), 34- 34. (Vương Tuyết Bình, Điền Khắc Hữu (2007), “**Nghiên cứu tác dụng điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt của Ôn thận tán kết thang**”, 2 (21), 34- 34.).
36. **Nguyễn Thị Tú Anh** (2003), “**Đánh giá tác dụng của bài thuốc thận khí hoàn gia giảm trong điều trị u PDLTTTL**”, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
37. **Lê Trung Chính và cs** (2003), “**Báo cáo kết quả điều trị bệnh u PDLTTTL của chế phẩm “Tadimax” do xí nghiệp dược phẩm TW5- Đà Nẵng sản xuất**”, Kỷ yếu hội nghị khoa học lần II - Y học cổ truyền, Sở Y tế Bình định, tr.38- 51.

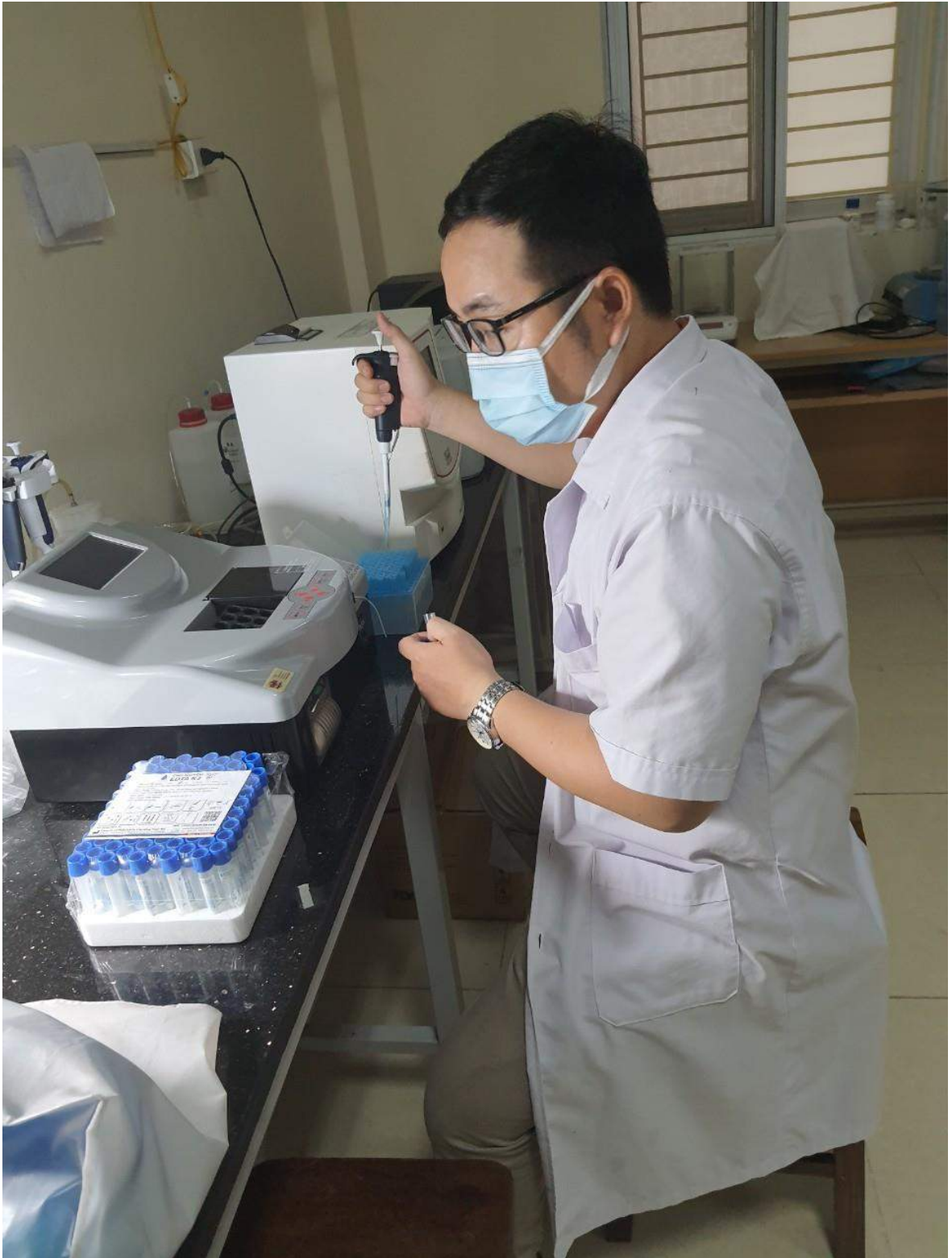
38. **Trần Lập Công** (2011), “*Nghiên cứu hiệu quả điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt của trà tan “Thủy long ẩm”*”, Luận án Tiến sỹ, Đại học Y Hà Nội.
39. **Trần Xuân Dâng** (2003), “*Nghiên cứu tình hình u TTL và kết quả điều trị bằng thuốc YHCT tại một số địa phương Hà Tĩnh*”, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Huế.
40. **Tạ Văn Bình, Nguyễn Thị Liễu** (2010), “*Bước đầu đánh giá hiệu quả bài thuốc “tiền liệt linh phương giải” điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt*”, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học y Hà Nội.
41. **Shin IS, Lee MY, Ha HK, Seo CS, Shin HK** (2012). *Inhibitory effect of Yukmijihwang-tang, a traditional herbal formula against testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats*. BMC Complement Altern Med;12:48.
42. **Kullmann, F.A., Daugherty, S.L., de Groat, W.C., Birder, L.A**(2014), *Bladder Smooth Muscle Strip Contractility as a Method to Evaluate Lower Urinary Tract Pharmacology*, J. Vis. Exp. (90), e51807, doi:10.3791/51807.
43. **Yanxin Tian Jing Li, Shimeng Guo, et al** (2018). *Testosterone induced benign prostatic hyperplasia rat and dog as facile models to assess drugs targeting lower urinary tract symptoms*. Plos One; 13(1):e0191469
44. **Lê Thị Thanh Nhạn** (2016), *Tác dụng của bài thuốc “Tỳ giải phân thanh ẩm gia vị” trong điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt*, Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam, (số 48), tr. 301- 309.
45. **Lê Thị Thanh Nhạn, Trần Thị Thúy Phương** (2014), “*Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng điều trị chứng long bế thể thận khí hư của bài thuốc “Tỳ giải phân thanh ẩm thang gia vị” trên bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt*”, Luận văn thạc sĩ y học, Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam.
46. **Bộ Y tế** (2010), “*Dược điển Việt Nam IV*”, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, tr. 694-930.
47. **Viện y học trung y Bắc Kinh** (1994), “*Phương tế học giảng nghĩa*”, lược dịch Dương Hữu Nam, Dương Trọng Hiếu, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 456- 457.

48. **Lê Thị Thanh Nhạn, Nguyễn Thị Như Quỳnh** (2019) “*Đánh giá tác dụng của viên nang Tiền liệt HV trong điều trị bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt*”, Luận văn thạc sỹ y học, Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam.

49. **何红兵**(2001), “*从瘀辨证分型治疗老龄前列腺增生症72例*”, 安徽医临床杂志, 13 (3): 181. (**Hà Hồng Bình** (2001), “*Từ ứ biến chứng phân thể điều trị 72 bệnh nhân cao tuổi tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt*”, tạp chí lâm sàng Y học An Huy, 13 (3): 181).

50. **Đỗ Tất Lợi** (2004), “*Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*”, NXB Y học, Hà Nội, tr 222-223, 384-385, 863-864, 887-888.

Phụ lục: HÌNH ẢNH NGHIÊN CỨU





Phụ lục:

**QUY TRÌNH SẢN XUẤT TÓM TẮT
VIÊN NANG CỨNG TIỀN LIỆT HV**

HVYDHCTVN
VIỆN NGHIÊN CỨU Y DƯỢC CỔ TRUYỀN TUỆ TĨNH

XÁC NHẬN
QUY TRÌNH SẢN XUẤT TÓM TẮT
VIÊN NANG CỨNG TIỀN LIỆT HV

I. THÀNH PHẦN VÀ ĐẶC ĐIỂM NGUYÊN LIỆU :

| tt | Tên nguyên liệu | Tên khoa học | Tiêu chuẩn |
|----|-----------------|--|-----------------------|
| 1 | Tỳ giải | <i>Rhizoma Dioscoreae</i> | Đạt tiêu chuẩn ĐBVN V |
| 2 | Ô dược | <i>Radix Linderae</i> | Đạt tiêu chuẩn ĐBVN V |
| 3 | Ích trí nhân | <i>Fructus Alpiniae oxyphyllae</i> | Đạt tiêu chuẩn ĐBVN V |
| 4 | Thạch xương bồ | <i>Rhizoma Acori gaminei macrospadici</i> | Đạt tiêu chuẩn ĐBVN V |
| 5 | Phục linh | <i>Poria</i> | Đạt tiêu chuẩn ĐBVN V |
| 6 | Cam thảo | <i>Radix Glycyrrhizae</i> | Đạt tiêu chuẩn ĐBVN V |
| 7 | Hoàng kỳ | <i>Radix Astragali membranacei</i> | Đạt tiêu chuẩn ĐBVN V |
| 8 | Bán hạ N chế | <i>Rhizoma Typhonii trilobati</i> | Đạt tiêu chuẩn ĐBVN V |
| 9 | Trần bì | <i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i> | Đạt tiêu chuẩn ĐBVN V |
| 10 | Hoài sơn | <i>Tuber Dioscoreae persimilis</i> | Đạt tiêu chuẩn ĐBVN V |
| 11 | Kim anh | <i>Fructus Rosae laevigatae</i> | Đạt tiêu chuẩn ĐBVN V |
| 12 | Khiếm thực | <i>Semen Euryales</i> | Đạt tiêu chuẩn ĐBVN V |
| 13 | Viễn trí | <i>Radix Polygalae</i> | Đạt tiêu chuẩn ĐBVN V |
| 14 | Tiểu hồi hương | <i>Fructus Foeniculi</i> | Đạt tiêu chuẩn ĐBVN V |

Tất cả các nguyên liệu được kiểm tra tại phòng kiểm nghiệm của VNC theo tiêu chuẩn của dược điển Việt Nam V. Yêu cầu phải đạt trước khi đưa vào sản xuất.

II. CÔNG THỨC SẢN XUẤT :

| TT | Tên nguyên liệu | Hàm lượng viên dạng dược liệu (mg) | Cao khô hỗn hợp tương ứng (mg) |
|----|-----------------|------------------------------------|--------------------------------|
| 1 | Tỳ giải | 500 | 410mg |
| 2 | Ô dược | 350 | |
| 3 | Ích chí nhân | 350 | |
| 4 | Thạch xương bồ | 350 | |
| 5 | Phục linh | 500 | |
| 6 | Cam thảo | 100 | |
| 7 | Hoàng kỳ | 700 | |
| 8 | Bán hạ chế | 250 | |
| 9 | Trần bì | 100 | |
| 10 | Hoài sơn | 450 | |
| 11 | Kim anh | 450 | |
| 12 | Khiếm thực | 350 | |
| 13 | Viễn trí | 150 | |
| 14 | Tiểu hồi hương | 250 | |

III. XỬ LÝ NGUYÊN LIỆU :

1. Bào chế, chế biến :

Các nguyên liệu dược liệu được xử lý, chế biến theo dược điển Việt Nam V.

2. Chiết xuất cao đặc :

2.1. Phương pháp chiết xuất

phương pháp chiết nước

2.2. Điều kiện chiết xuất

- Số lần chiết : 2
- Tỷ lệ dung môi : dược liệu = 7:1
- Nhiệt độ chiết : 100°C

- Thời gian chiết : 3h cho lần 1 và 2h cho lần 2
- Để lắng và lọc trước khi cô cao

2.3. Cô cao

- Phương pháp cô : cô hử, áp suất thường
- Nhiệt độ cô : 100°C
- Độ ẩm cao : cô về cao có độ ẩm 15 – 20%

3. Làm cao khô :

Cao đặc còn nóng được đổ mỏng ra khay lót nilon chống dính.

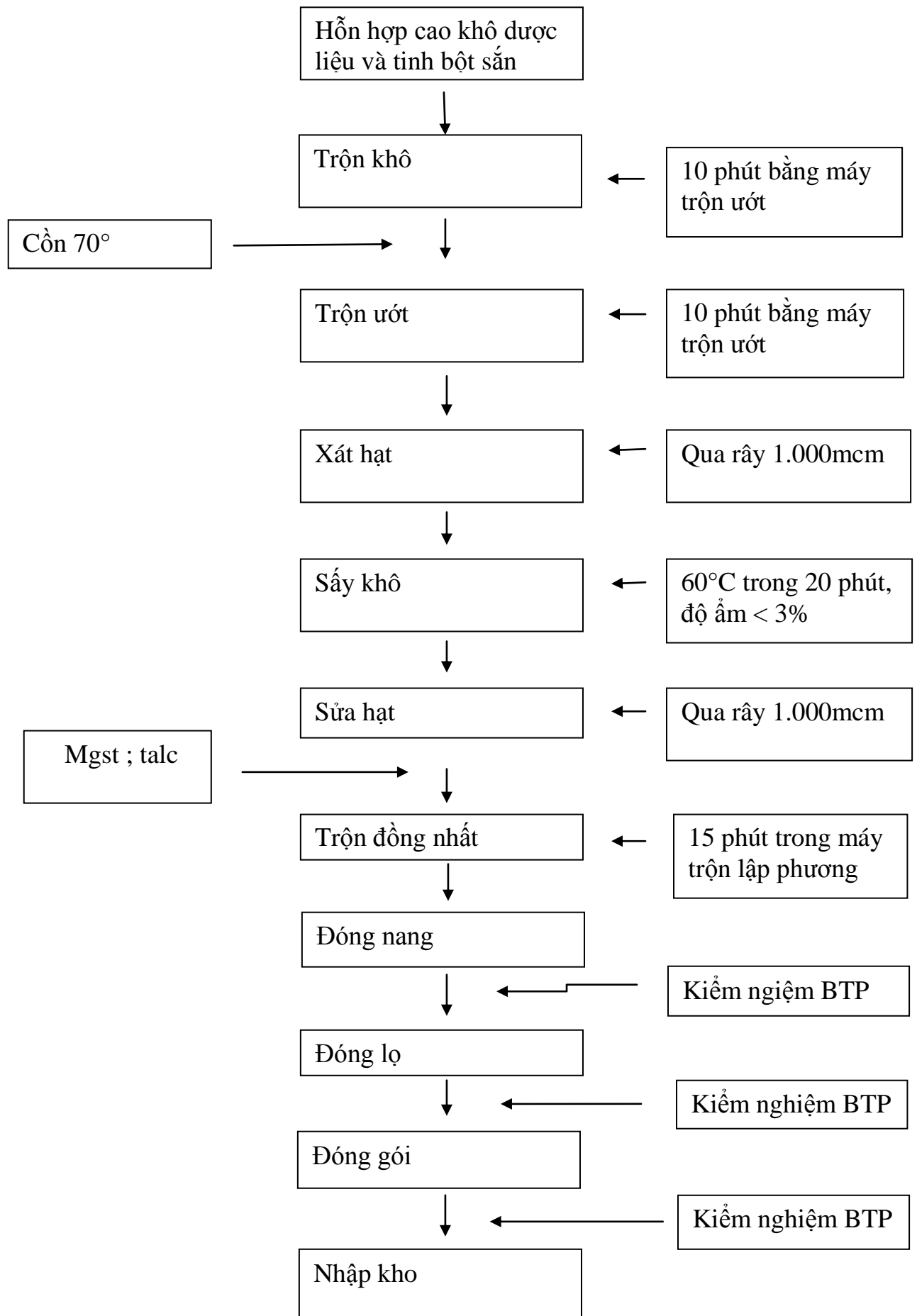
Sấy ở 80°C đến khô (khoảng 50-60h) ; cao khô độ ẩm \leq 2%.

Bánh cao khô được bẻ vỡ rồi nghiền thành bột mịn.

Tỉ lệ cao khô thu được đạt 8,5% so với dược liệu.

IV. QUY TRÌNH SẢN XUẤT :

1. Sơ đồ sản xuất :



2. Mô tả quy trình sản xuất :

2.1. chuẩn bị :

- Kiểm tra dọn quang dây chuyền theo SOP.

- Công nhân phải được trang bị đầy đủ dụng cụ bảo hộ lao động, vệ sinh sạch sẽ, đeo găng tay khi thao tác công việc theo đúng quy trình thao tác chuẩn.

Tổ trưởng, IPC phải kiểm tra việc thực hiện tốt công việc này theo SOP đã phê duyệt.

2.2. tiến hành sản xuất :

a. Nhào trộn

Pha chế tá dược dính :

- Ethanol 70°

Thiết bị: Máy trộn ướt tạo hạt JP300

- Cài đặt thông số máy:

| | Thông số cài đặt | Ghi chú |
|----------------------------|-------------------------|----------------|
| Thời gian trộn khô | 10 phút | |
| Thời gian trộn ướt tạo hạt | 10 phút | |
| Tốc độ cánh trộn | 30 vòng/phút | |

- Tiến hành: cho hỗn hợp cao dược liệu và tinh bột sắn vào máy trộn, trộn khô 10 phút cho đều rồi đổ đều lên 70° lên khối bột. Bật máy, thời gian trộn là 10 phút.

- Sau khi hết thời gian trộn. xả khối bột ẩm vào các xô có lồng túi PE.

b. Xát hạt

- Nguyên liệu: Hỗn hợp bột ẩm ở trên.

- Thiết bị: rây xát hạt, cỡ lưới 1.000 mcm,

- Côm sau khi xát, cho vào thuyền sấy của máy sấy tầng sôi để sấy khô.

c. Sấy khô

- Nguyên liệu: Hạt cốm còn ẩm từ giai đoạn trên.
- Thiết bị: Máy sấy tầng sôi tự động FG-120 Cài đặt thông số:

| | Thông số vận hành |
|---------------------------|--------------------------|
| Tốc độ quạt hút | 1800-2000 |
| Vị trí cửa gió vào | 4 |
| Thời gian làm việc (phút) | 25 - 35 |
| Nhiệt nguồn | 70 |
| Nhiệt làm việc | 60 |
| Số lần đóng mở cửa | 4 |
| Số lần giữ túi | 2 |

- Kết thúc quá trình sấy, khi hàm ẩm hạt <4%

d. Sira hạt

- Nguyên liệu: hạt cốm đã sấy khô ở giai đoạn trên.
- Thiết bị: rây 1.000mcm
- Tiến hành:
- Rây cốm đã sấy khô qua rây 1.000mcm.
- + Cân tổng khối lượng cốm thu được.
- + Ghi nhãn.

e. Trộn đồng nhất

- Nguyên liệu: cốm đã sấy khô và 2% magnesium stearat và 2% talc
- Thiết bị: máy trộn lập phương
- Cài đặt thông số:
- + Vận tốc trộn: 20 vòng/phút
- + Thời gian trộn: 15 phút
- Tiến hành: Hỗn hợp Talc, Magnesium stearat, cốm khô cho vào máy, sau khi trộn xong thu lại cốm qua rây 1.400 mm.
- Sau khi trộn xong, đựng cốm trong 2 lần túi PE buộc kín, cân khối lượng cốm thu được, dán nhãn và ghi vào hồ sơ lô.
- + Nhập kho bán thành phẩm cốm.

+ Lấy mẫu kiểm tra bán thành phẩm cốm:

f. đóng nang :

- sau khi kết quả kiểm tra bán thành phẩm cốm đạt kết quả tiến hành chuyển cốm sang đóng nang.

- nguyên liệu : bán thành phẩm cốm trên

- thiết bị : sử dụng máy đóng nang tự động JP200 để đóng nang.

- Yêu cầu : khối lượng viên : 500mg +- 5% cả vỏ

- sau khi đóng xong chứa vào 2 lần túi PE, nhập kho bán thành phẩm

- lấy mẫu viên kiểm tra bán thành phẩm viên

Nhân viên đóng nang phải kiểm tra 15 phút/lần trong quá trình đóng nang.

g. đóng lọ :

- sau khi kết quả kiểm tra bán thành phẩm viên đạt kết quả tiến hành chuyển viên qua đóng lọ.

- đóng lọ : 60 viên/lọ.

h. đóng gói :

- quy cách đóng gói theo lệnh sản xuất.

i. kiểm tra thành phẩm, đạt nhập kho

V. KẾT QUẢ KIỂM NGHIỆM TRONG QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT :

| Giai đoạn kiểm tra | Nội dung kiểm tra | Phương pháp kiểm tra | Tiêu chuẩn áp dụng | Kết quả | Người tiến hành | Người kiểm tra |
|--------------------|------------------------|----------------------|--------------------|------------|------------------------|-----------------|
| Trộn đồng nhất | Định tính được liệu | Sắc ký lớp mỏng | tccs | Dương tính | Nhân viên QC | Trưởng phòng QC |
| Đóng nang | Độ đồng đều khối lượng | cân | tccs | Đạt | Nhân viên vận hành máy | Nhân viên IPC |
| | Độ rã | Đo độ rã bằng máy đo | tccs | Đạt | Nhân viên IPC | Nhân viên QC |
| | Định tính được liệu | Sắc ký lớp mỏng | tccs | Dương tính | Nhân viên QC | Trưởng phòng QC |
| Đóng gói | Độ đồng đều khối lượng | cân | tccs | Đạt | Nhân viên vận hành máy | Nhân viên IPC |
| | Độ rã | Đo độ rã bằng máy đo | tccs | Đạt | Nhân viên IPC | Nhân viên QC |
| | Định tính được liệu | Sắc ký lớp mỏng | tccs | Dương tính | Nhân viên QC | Trưởng phòng QC |

Hà Nội, Ngày Tháng Năm
LĐ VIỆN NGHIÊN CỨU

Phụ lục:

**TIÊU CHUẨN NGHIÊN CỨU SẢN PHẨM
VIÊN NANG TIỀN LIỆT HV**

TIÊU CHUẨN NGHIÊN CỨU SẢN PHẨM

1. Sản phẩm nghiên cứu: VIÊN NANG TIỀN LIỆT HV

2. Tên, địa chỉ cơ sở ban hành tiêu chuẩn:

VIỆN NGHIÊN CỨU Y DƯỢC CỔ TRUYỀN TUỆ TĨNH

Địa chỉ: 2 Trần Phú, Hà Đông, Hà Nội

3. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất:

CÔNG TY TNHH BÁCH THẢO DƯỢC

Địa chỉ: Lô Q-6, Khu công nghiệp Tràng Duệ, thuộc khu Kinh tế Đình Vũ – Cát Hải, xã An Hòa, huyện An Dương, thành phố Hải Phòng

4. Trạng thái sản phẩm:

- Dạng bào chế: viên nang cứng

- Màu sắc: màu nâu

- Khối lượng trung bình viên: 500mg ± 7,5%

5. Thành phần cấu tạo:

Cao khô chiết xuất từ các nguyên liệu:

| | | | |
|----------------|-------|----------------|-------|
| Tỳ giải | 500mg | Bán hạ chế | 250mg |
| Ô dược | 350mg | Trần bì | 100mg |
| Ích trí nhân | 350mg | Hoài sơn | 450mg |
| Thạch xương bồ | 350mg | Kim anh | 450mg |
| Bạch phục linh | 500mg | Khiếm thực | 350mg |
| Cam thảo | 100mg | Viễn chí | 150mg |
| Hoàng kỳ | 700mg | Tiểu hồi hương | 250mg |

Phụ liệu: Calcium carbonate, polyvinylpyrrolidon (PVP K30), magnesium stearate, talc, , sodium benzoate, phẩm màu,.....vừa đủ 1 viên nén bao phim.

5. Chỉ tiêu chất lượng chủ yếu:

| STT | Tên chỉ tiêu | Đơn vị tính | Mức công bố |
|-----|----------------|-------------|-------------|
| 1 | Tỳ giải | Định tính | Dương tính |
| 2 | Ô dược | Định tính | Dương tính |
| 3 | Ích trí nhân | Định tính | Dương tính |
| 4 | Thạch xương bồ | Định tính | Dương tính |

| | | | |
|---|--------------|-----------|------------|
| 5 | Bán hạ N chế | Định tính | Dương tính |
| 6 | Trần bì | Định tính | Dương tính |
| 7 | Hoài sơn | Định tính | Dương tính |

7. Chỉ tiêu an toàn

7.1. Giới hạn về vi sinh vật

| STT | Tên chỉ tiêu | Đơn vị tính | Mức tối đa |
|-----|--------------------------------|-------------|------------|
| 1 | Tổng số vi sinh vật hiếu khí | CFU/g | 10000 |
| 2 | Coliform | CFU/g | 10 |
| 3 | Cl.perfringens | CFU/g | 10 |
| 4 | E.coli | CFU/g | 10 |
| 5 | Tổng số bào tử nấm men nấm mốc | CFU/g | 100 |

7.2 Giới hạn về kim loại nặng

| STT | Tên kim loại nặng | Đơn vị tính | Mức tối đa |
|-----|-------------------|-------------|------------|
| 1 | Pb | ppm | 3 |
| 2 | Cd | ppm | 1 |
| 3 | Hg | ppm | 0,1 |

8. Hướng dẫn sử dụng:

Xem Nhãn Sản phẩm.

9. Chất liệu bao bì, quy cách đóng gói

- Chất liệu bao bì: Lọ nhựa HDPE/PET/PP hoặc lọ thủy tinh, nắp nhựa, nắp nhôm phù hợp với tiêu chuẩn bao bì dùng cho thực phẩm của Bộ Y tế.

- Quy cách đóng gói:

Lọ 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 120, 150 viên. Hộp 1 lọ, 2 lọ.

10. Thời hạn sử dụng

36 tháng kể từ ngày sản xuất. Ngày sản xuất và Hạn sử dụng in trên bao bì.

11. Hướng dẫn bảo quản

Để nơi khô mát, tránh ánh nắng trực tiếp, nhiệt độ dưới 30°C. Để xa tầm tay trẻ em.

Hà Nội, ngày tháng năm
Lãnh đạo Viện nghiên cứu