

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**
HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN ĐỨC THIÊN

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM,
CHỐNG OXY HÓA CỦA VIÊN NANG 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 ĐỨC THIÊN

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM,
CHỐNG OXY HÓA CỦA VIÊN NANG TIỀN LIỆT HV
TRÊN CHUỘT CÔNG TRẮNG GÂY TĂNG SẢN LÀNH
TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

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 đã động viên, giúp đỡ tôi trong 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 Đức Thiện

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, ngày tháng năm 2020

Người viết cam đoan

Nguyễn Đức Thiện

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ACTH	Adrenocorticotrophic 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
BPH	Benign Prostatic Hyperplasia- 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
LH	Lutenizing Hormon- Nội tiết tố kích thích hoàng thể
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
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor- Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt theo y học hiện đại.....	3
1.1.1. Khái niệm tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt	3
1.1.2. Vị trí, kích thước, khối lượng tuyến tiền liệt	3
1.1.3. Nguyên nhân cơ chế sinh bệnh tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt..	4
1.1.3.1. Yếu tố nội tiết.....	4
1.1.3.2. Yếu tố tăng trưởng	5
1.1.3.3. Hiện tượng chết theo chương trình	6
1.1.3.4. Sự tương tác của vùng biểu mô tuyến - mô đệm	7
1.1.3.5. Vai trò của tuổi.....	7
1.1.4. Triệu chứng của tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt	7
1.1.4.1. Triệu chứng lâm sàng.....	7
1.1.4.2. Cận lâm sàng	10
1.1.5. Chẩn đoán	10
1.1.5.1. Chẩn đoán xác định.....	10
1.1.5.2. Chẩn đoán phân biệt.....	11
1.1.6. Điều trị.....	12
1.1.6.1. Phòng bệnh.....	12
1.1.6.2. Điều trị nội khoa	12
1.1.6.3. Điều trị ngoại khoa.....	13
1.2. Y HỌC CỔ TRUYỀN NHẬN THỨC VỀ TĂNG SẢN LẠNH TÍNH Tuyến TIỀN LIỆT	13
1.2.1. Bệnh danh	13
1.2.2. Nguyên nhân cơ chế gây bệnh.....	15
1.2.3. Biện chứng phân thể theo y học cổ truyền.....	15

1.3. Sinh lý quá trình viêm và oxy hóa	16
1.3.1. Sinh lý bệnh quá trình viêm	16
1.3.2. Tổng quan về các chất chống oxy hóa	16
1.4. Tình hình nghiên cứu điều trị tăng sản lành tính tiền liệt tuyến.....	19
1.4.1. Tình hình y học cổ truyền nghiên cứu điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.....	19
1.4.1.1. Các nghiên cứu trong nước	19
1.4.1.2. Các nghiên cứu nước ngoài.....	19
1.4.2. Y học hiện đại nghiên cứu điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt	21
1.4.2.1. Điều trị nội khoa	21
1.4.2.2. Điều trị ngoại khoa.....	22
1.5. TỔNG QUAN VỀ VIÊN NANG TIỀN LIỆT HV	22
1.5.1. Xuất xứ.....	22
1.5.2. Thành phần viên nang Tiền liệt HV	24
1.5.3. Cơ chế tác dụng của viên nang Tiền liệt HV theo y học cổ truyền. 25	
1.5.4. Những nghiên cứu về viên nang Tiền liệt HV	26
1.5.4.1. Nghiên cứu viên nang Tiền liệt HV dưới dạng cao lỏng từ bài thuốc “Tỳ giải phân thanh ẩm thang gia vị”	26
1.5.4.2. Kết quả về nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang Tiền liệt HV	26
1.6. Tổng quan về thuốc trong mô hình nghiên cứu	27
1.6.1. Testosterone propionate	27
1.6.2. Dutasteride.....	30
Chương 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	33
2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU	33
2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	35

2.3. MỘT SỐ HÓA CHẤT, DỤNG CỤ SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU	35
2.3.1. Dụng cụ, thiết bị	35
2.3.2. Hóa chất	36
2.4. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	36
2.4.1. Nghiên cứu tác dụng chống viêm của viên Tiền liệt HV trên chuột công trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt	36
2.4.2. Nghiên cứu tác dụng chống oxy hóa của viên Tiền liệt HV trên chuột công trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt	37
2.4. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU	38
2.5. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU	38
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	39
3.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm của viên Tiền liệt HV trên chuột công trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt..	39
3.1.1. Kết quả xét nghiệm Interleukin-(IL-)8	39
3.1.2. Kết quả xét nghiệm TNFα	41
3.1.3. Kết quả trọng lượng tuyến tiền liệt	43
3.1.4. Kết quả đánh giá mô bệnh học tuyến tiền liệt.....	46
3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống oxy hóa của viên Tiền liệt HV trên chuột công trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.	46
3.2.1. Kết quả đo hoạt độ SOD (Superoxide Dismutase).....	46
3.2.2. Kết quả đo hàm lượng Malondialdehyde (MDA)	49
Chương 4: BÀN LUẬN.....	52
4.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm của viên Tiền liệt HV trên chuột công trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.	54
4.1.1. Bàn về kết quả xét nghiệm Interleukin 8 (IL- 8).....	55
4.1.2. Bàn về kết quả xét nghiệm TNFα	57
4.1.3. Bàn về kết quả trọng lượng tuyến tiền liệt	58

4.1.4. Bàn về kết quả đánh giá mô bệnh học tuyến tiền liệt	59
4.2. Bàn về kết quả nghiên cứu tác dụng chống oxy hóa của viên Tiền liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt	60
4.2.1. Bàn về kết quả đo hoạt độ SOD (Superoxide Dismutase)	60
4.2.2. Bàn về kết quả đo hàm lượng Malondialdehyde (MDA)	62
KẾT LUẬN	65
KIẾN NGHỊ	66

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Phụ lục: HÌNH ẢNH NGHIÊN CỨU

Phụ lục: Quy trình sản xuất tóm tắt viên nang cứng Tiền Liệt HV

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Thang điểm IPSS	8
Bảng 2.1. Công thức viên nang Tiền liệt HV hàm lượng 500mg	34
Bảng 3.1. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hàm lượng IL-8 trong huyết thanh chuột	39
Bảng 3.2. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hàm lượng IL-8 trong mô tuyến tiền liệt chuột	40
Bảng 3.3. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hàm lượng TNF α trong huyết thanh chuột	41
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hàm lượng TNF α trong mô tuyến tiền liệt chuột	42
Bảng 3.5. Ảnh hưởng viên Tiền liệt HV lên trọng lượng tuyệt đối tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu	43
Bảng 3.6. Ảnh hưởng viên Tiền liệt HV lên trọng lượng tương đối tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu	44
Bảng 3.7. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hoạt độ SOD trong huyết thanh chuột	47
Bảng 3.8. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hoạt độ SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột	48
Bảng 3.9. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hàm lượng MDA trong huyết thanh chuột	49
Bảng 3.10. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột	50

DANH MỤC CÁC HÌNH ẢNH

Hình 1.1 . Tuyến tiền liệt bình thường và tăng sản	3
Hình 1.2. Sơ đồ sự điều hoà nội tiết	6
Hình 2.1. Viên nang Tiền liệt HV	33
Hình 3.1. Kết quả mô bệnh học tuyến tiền liệt các lô chuột nghiên cứu (HE x 400).	44

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt (TSLT-TTL) là thuật ngữ dùng thay thế cho các tên gọi trước đây như: tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, u xơ tuyến tiền liệt, bướu lành tính tuyến tiền liệt... Mặc dù là một bệnh lành tính, ít gây nguy hiểm đến tính mạng, nhưng là bệnh hay gặp nhất ở nam giới trung niên và tăng dần theo tuổi, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Tỷ lệ mắc tăng sản lành tính tuyến tiền liệt có xu hướng ngày một gia tăng trên toàn thế giới [1]. Các nghiên cứu cho thấy, tăng sản lành tính tuyến tiền liệt 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, tăng sản lành tính tuyến tiền liệt tác động đến 70% nam giới ở tuổi 60 - 69 và 80% nam giới trên 70 tuổi [2]. 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 [3].

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt tiến triển từ từ và thường gây ra triệu chứng sau 50 tuổi. Giai đoạn đầu chủ yếu gây rối loạn tiểu tiện, giai đoạn sau có thể gây nhiều biến chứng do làm tắc đường dẫn niệu như: bí đái cấp tính, viêm đường tiết niệu, sỏi bàng quang, túi thừa bàng quang, suy thận...[4], [5].

Hiện nay có nhiều phương pháp khác nhau để điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt với mục đích làm giảm triệu chứng, nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân và đề phòng các biến chứng. Điều trị ngoại khoa bằng phẫu thuật mổ bóc u, cắt u qua nội soi hoặc điều trị nội khoa bằng hoá dược. Tuy nhiên, phẫu thuật có thể gây các biến chứng như: bí tiểu, chảy máu, viêm đường tiết niệu, thời gian tái phát tương đối ngắn, đặc biệt có thể gây xuất tinh ngược, rối loạn cương dương...[6]. Vì vậy, phần lớn bệnh nhân đều muốn tìm những phương pháp điều trị nội khoa để tránh không phải làm phẫu thuật cho một bệnh lành tính ở tuổi mà sức khỏe đã giảm sút và có nhiều bệnh khác kèm theo. Điều trị nội khoa bằng các thuốc kháng α 1-adrenergic, các thuốc

kháng androgen, các hormon... đang được ứng dụng rộng rãi nhưng cũng có những tác dụng không mong muốn như choáng váng, hạ huyết áp tư thế, sưng đau vú, giảm số lượng và chất lượng tinh trùng, đặc biệt là làm thay đổi nồng độ PSA trong máu... nhất là khi bệnh nhân phải dùng thuốc dài ngày [3], [5], [6], [7], [8]. Chính vì vậy, việc tìm ra các chế phẩm thuốc có nguồn gốc thảo mộc có tác dụng làm giảm triệu chứng mà lại hạn chế được các tác dụng không mong muốn luôn là mục tiêu của các nhà nghiên cứu.

Trong Y học cổ truyền, căn cứ vào chứng trạng lâm sàng của tăng sản lành tính tuyến tiền liệt có các rối loạn tiểu tiện như tiểu khó, tiểu rắt, tiểu nhiều lần... bệnh được xếp vào phạm vi các chứng “Long bế”, “Lâm chứng” và “Di niệu”. Phương pháp điều trị chủ yếu là bổ thận, lợi niệu, hoạt huyết, thông lâm, nhuận kiên, tán kết

Một trong những cơ chế bệnh sinh trong bệnh lý tăng sản lành tính tuyến tiền liệt là viêm và oxy hóa. Nhiều thuốc điều trị bệnh lý này được chứng minh có tác dụng theo cơ chế chống viêm và chống oxy hóa. Viên nang tiền liệt HV đã được nghiên cứu có tác dụng tốt trong việc điều trị bệnh tăng sản lành tính tiền liệt tuyến nhưng chưa được nghiên cứu rõ về cơ chế chống viêm và chống oxy hóa. Cho nên nghiên cứu này được tiến hành với 2 mục tiêu:

1. Nghiên cứu tác dụng chống viêm của viên Tiền liệt HV trên chuột công trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.
2. Nghiên cứu tác dụng chống oxy hóa của viên Tiền liệt HV trên chuột công trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.

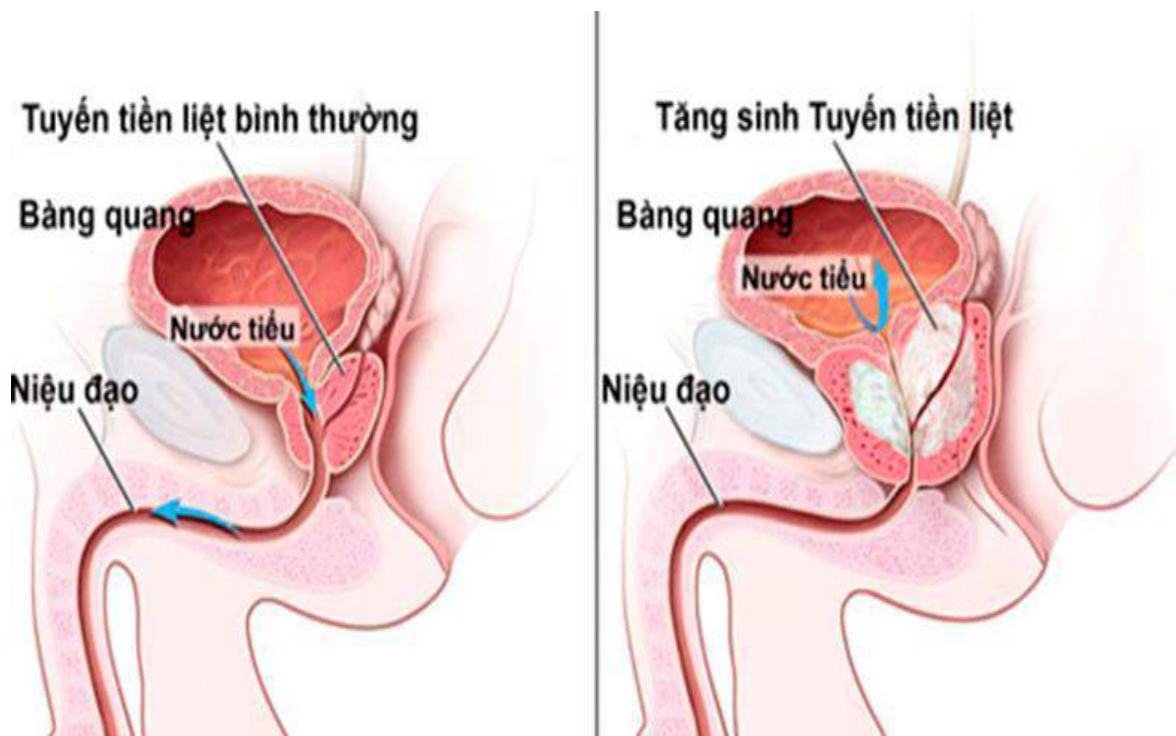
Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

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

1.1.1. Khái niệm tăng sản lành tính tuyến tiền liệt

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (TSLTTTL) 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.

1.1.2. Vị trí, kích thước, khối lượng tuyến tiền liệt

Tuyến tiền liệt 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.

Ở người trung niên, tuyến tiền liệt có kích thước ngang gần đáy là 4cm, dày (chiều trước sau) là 2cm. Tuyến hình hạt dẻ, hay hình nón, dẹt theo chiều trước sau, nặng khoảng 20g (ở trẻ sơ sinh nặng khoảng 1g).

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

Nguyên nhân gây bệnh 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 [9].

1.1.3.1. Yếu tố nội tiết

(1) Vai trò của tinh hoàn và testosterone

Các nghiên cứu cho thấy TSLT-TTL không xuất hiện ở những bệnh nhân cắt tinh hoàn trước tuổi dậy thì và hiếm gặp ở đàn ông cắt tinh hoàn trước tuổi 40. Neubauer và cộng sự (1981) đã cắt tinh hoàn trên động vật thực nghiệm, kết quả thấy có sự thoái triển nhanh của thành phần biểu mô TTL. Testosteron là sản phẩm chủ yếu của tế bào Leydig của tinh hoàn. Testosteron không trực tiếp gây ra TSLT-TTL, để có hoạt tính thực sự thì testosterone phải được chuyển thành dihydrotestosteron (DHT) nhờ kết hợp với enzym 5 α -reductase [4], [6], [10], [11].

DHT sẽ gắn với các thụ cảm thể (receptor) ở màng tế bào TTL và chuyển các mệnh lệnh tăng trưởng và biệt hoá tế bào vào nhân tế bào làm cho phân chia nhân tế bào và gây TSLT-TTL.

Các nghiên cứu cho thấy nồng độ DHT trong máu và trong tổ chức TTL của bệnh nhân có TSLT-TTL cao hơn so với người cùng tuổi không có TSLT-TTL [10], [11]. DHT không chỉ góp phần vào sự tăng trưởng và biệt hoá của tế bào TTL mà còn ức chế quá trình tự tiêu huỷ tế bào (apoptosis) [11].

Tuy nhiên người ta cũng nhận thấy nam giới tuổi càng cao thì nồng độ testosterone càng giảm nhưng vẫn bị TSLT-TTL.

(2) Vai trò của estrogen

Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng estrogen có tham gia vào nguyên nhân gây TSLT-TTL. Trong thời kỳ phôi thai, từ tuần thứ 20, estrogen của mẹ và nhau thai đã thúc đẩy quá trình biệt hóa TTL của thai nhi. TSLT-TTL có thể là do sự thức tỉnh một cách bất thường quá trình hình thành tự nhiên của TTL trong bào thai [12], [13], [14], [15]. Ở nam giới, estrogen được tạo ra phần lớn do chuyển hóa ngoại biên của các androstenedione của tuyến thượng thận và từ testosterone dưới tác dụng của enzym aromatase. Phối hợp với androgen, estrogen kích thích trực tiếp sự sinh trưởng của TTL. Đánh giá vai trò của estrogen trong cơ chế bệnh sinh của TSLT-TTL, Tsugaya và cộng sự đã tiến hành định lượng enzym aromatase RNAm trong mô TTL của các bệnh nhân TSLT-TTL. Kết quả cho thấy nồng độ aromatase RNAm tăng cao trong tất cả các mẫu nghiệm [16].

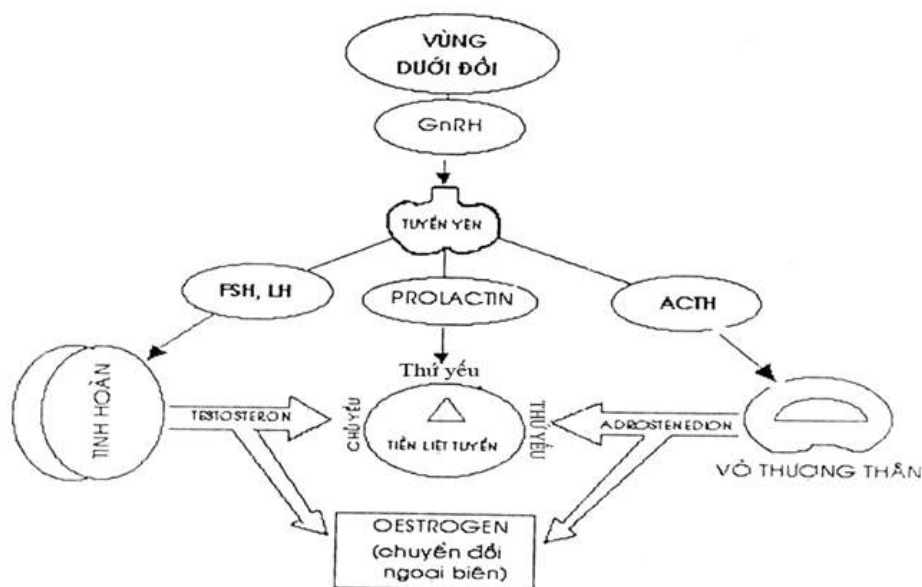
Tỷ số testosterone/estrogen cũng đóng vai trò quan trọng trong quá trình phát triển TSLT-TTL. Ở đàn ông cao tuổi, có sự thay đổi tỷ lệ này do testosterone giảm xuống còn estrogen không giảm gây nên estrogen tăng lên tương đối. Estrogen làm tăng tỷ lệ các thụ thể đối với androgen trong TTL, nó còn tác động lên SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) làm tăng nồng độ nội tế bào của DHT nên gây TSLT-TTL.

(3) Vai trò của androgen thượng thận và prolactin

Các nghiên cứu chưa chứng minh được tác dụng trực tiếp của androgen thượng thận và prolactin gây nên TSLT-TTL. Người ta nhận thấy rằng prolactin có tác dụng làm gia tăng tác dụng của nội tiết tố nam, có lẽ do vậy mà gián tiếp gây TSLT-TTL. Prolactin làm thay đổi quá trình hấp thu và chuyển hóa của các androgen. Các thụ thể nhận cảm prolactin cũng đã được phân lập từ tổ chức TTL.

(3) Các hormone hướng sinh dục

GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) được bài tiết ở vùng dưới đồi dưới sự điều hòa và kiểm soát của vỏ não. GnRH kích thích tế bào thùy trước tuyến yên sản xuất LH (Luteinizing Hormon) và FSH (Follicle Stimulating Hormon). Tỷ lệ LH lưu hành đã giám sát số lượng testosterone do các tế bào Leydig của tinh hoàn sản xuất ra, ngược lại nồng độ testosterone lưu hành có tác dụng điều hòa ngược âm tính đối với trục dưới đồi - tuyến yên [14], [15].



Hình 1.2. Sơ đồ sự điều hòa nội tiết.

1.1.3.2. 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 [17].

1.1.3.3. 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 tăng sản lành tính tuyến tiền liệt [18], [19].

1.1.3.4. 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

1.1.3.5. 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 [18], [19].

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

1.1.4.1. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng cơ năng bao gồm các triệu chứng do kích thích, do chèn ép... Các triệu chứng của hội chứng kích thích do sự đáp ứng của bàng quang đối với chướng ngại vật ở cổ bàng quang, Bàng quang dễ bị kích thích hơn bình thường vì luôn phải tăng cường co bóp để chống lại sức cản do khối TSLT-TTL nên có các triệu chứng như 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[4], [5], [7];

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

Thang điểm các triệu chứng gặp trong u tăng sản tuyến tiền liệt của Hội Tiết niệu Hoa Kỳ (1992) [19], [20]. Thang điểm này gồm các câu hỏi, để đánh giá mức độ nặng nhẹ của các triệu chứng và đề ra biện pháp điều trị cũng như theo dõi khi được điều trị.

Thang điểm IPSS gồm 7 câu hỏi, chia làm 35 điểm. Từ 0-7 điểm các triệu chứng được coi là nhẹ, từ 8- 19 điểm được coi là trung bình, từ 20-35 điểm được coi là nặng.

Bảng 1.1. Thang điểm IPSS

Triệu chứng về tiểu tiện trong một tháng qua	Khoanh tròn điểm tương ứng					
	Hoàn toàn không có	Có ít hơn 1/5 số lần	Có ít hơn 1/2 số lần	Có khoảng 1/2 số lần	Có hơn 1/2 số lần	Hầu như thường xuyên
1. Tiểu chưa hết: ông có thường cảm thấy bàng quang vẫn còn nước tiểu sau khi đi tiểu không?	0	1	2	3	4	5
2. Tiểu nhiều lần: ông có thường tiểu lại trong vòng hai giờ không?	0	1	2	3	4	5
3. Tiểu ngắt quãng: ông có thường ngừng tiểu đột ngột khi đang đi tiểu rồi lại đi tiếp	0	1	2	3	4	5

không?						
4. Tiểu gấp: ông có thấy khó nhin tiểu không?	0	1	2	3	4	5
5. Tiểu yếu: ông có thường thấy tia nước tiểu đi ra yếu không?	0	1	2	3	4	5
6. Tiểu gắng sức: ông có thường phải rặn mới bắt đầu đi tiểu được không?	0	1	2	3	4	5
7. Tiểu đêm: ban đêm ông thường dậy đi tiểu mấy lần?	0 đi	1 lần	2 lần	3 lần	4 lần	5 lần
	0	1	2	3	4	5

Ngoài ra, còn có các câu hỏi về chất lượng cuộc sống, từ 0 đến 6 điểm, nhẹ từ 1-2 điểm, trung bình từ 3-4 điểm, nặng từ 5-6 điểm.

Triệu chứng thực thể

Thăm khám lâm sàng là động tác thăm khám cơ bản. Cách khám để bệnh nhân nằm ngửa, co hai chân, đã đi đại xong, đưa ngón tay đeo găng có dầu nhờn vào trực tràng, trong khi dùng tay kia khám vùng hạ vị. U tăng sản tuyến tiền liệt được phát hiện 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 [21].

Khám bộ phận sinh dục là khám ngoài và vùng hạ vị, khám vùng thắt lưng hai bên.

Khám toàn thân bệnh nhân về tim mạch phổi, thần kinh, tiêu hóa, vận động

1.1.4.2. Cận lâm sàng

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 u tăng sản tuyến tiền liệt tiết $\leq 4\text{ng/ml}$

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.

Siêu âm còn kiểm tra được vùng bàng quang, túi thừa, u bàng quang, nước tiểu tồn đọng sau khi đi tiểu.

Siêu âm giúp kiểm tra thận và niệu quản.

Chụp niệu đồ tĩnh mạch, hiện nay được thay thế bằng siêu âm, và chỉ được dung khi cần xác định u, sỏi đường niệu.

Chụp niệu đạo ngược dòng để kiểm tra khi có nghi hẹp niệu đạo.

Soi bàng quang khi cần xác định u bàng quang, u niệu đạo, di vật (chỉ sót).

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 [19], [20], [22], [23].

1.1.5. Chẩn đoán

1.1.5.1. Chẩn đoán xác định

Hội chứng chèn ép (Tiểu gấp, tiểu nhiều lần).

Hội chứng kích thích (Tiểu khó phải rặn, tia tiểu yếu).

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

Siêu âm thấy tuyến tiền liệt kích thước tăng $\geq 25\text{g}$, ranh giới rõ [5], [19], [20], [22], [23], [24], [25].

1.1.5.2. Chẩn đoán phân biệt

Hai tình huống:

Tuyến tiền liệt to lúc thăm khám trực tràng

Cần phân biệt với Ung thư tuyến tiền liệt bằng các dấu hiệu như 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 nháp nháy; sinh thiết vùng nghi vấn ở tuyến tiền liệt.

Đối với trường hợp viêm tuyến tiền liệt mạn tính, bệnh nhân có tiền sử viêm tuyến tiền liệt, viêm mào tinh hoàn; thăm trực tràng tuyến tiền liệt to, đau, có chỗ rắn.

Tuyến tiền liệt bình thường.

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

Không có chướng ngại vật thì cần thận kiểm tra bàng quang thần kinh, ung thư bàng quang [19], [20].

1.1.6. Điều trị

1.1.6.1. Phòng bệnh

Có tính cách ngăn ngừa và phát hiện các giai đoạn tiến triển 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 (Watchful waiting) và chờ đợi, và chỉ điều trị khi có biến chứng [19], [20].

1.1.6.2. Điều trị nội khoa

Caine (1975) và Lepor (1984) nhận thấy có hai yếu tố gây rối loạn tiểu tiện trong u tăng sản tuyến tiền liệt. Một là do bản thân sự tăng sản lành tính của tuyến tiền liệt (yếu tố tĩnh) và hai là do trương lực các cơ trơn ở cổ bàng

quang và tuyến tiền liệt. Các cơ trơn chịu ảnh hưởng của thần kinh giao cảm thông qua các thụ thể alpha 1 adrenergic (yếu tố động).

Vì vậy, để tác động trên hai yếu tố đó, người ta dùng các biện pháp sau:

Dùng 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. Các thuốc sử dụng là:

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

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

Terazosin 5-10 mg, mỗi ngày

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

Tamsulosin 0,4-0,8mg, mỗi ngày

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

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 hưng phấn tình dục, bất lực. Đặc biệt thuốc làm giảm nồng độ PSA trong máu xuống 50%.

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... [19], [20].

1.1.6.3. Điều trị ngoại khoa

Được chỉ định khi có biến chứng: Bí đái, nhiễm trùng tiết niệu tái diễn, đái máu đái thê 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

mồ: Chảy máu trong và sau mồ, nhiễm khuẩn, suy thận, tiểu rỉ do tổn thương cơ thất vên, hẹp niệu đạo... [9], [23], [26], [27], [28].

1.2. Y HỌC CỔ TRUYỀN NHẬN THỨC VỀ TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT

1.2.1. Bệnh danh

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt được mô tả trong phạm trù chứng “Long bế” của y học cổ truyền [29], [30].

Bệnh danh “long bế”, lần đầu tiên được xuất hiện trong “Nội Kinh”, như diễn tả tiểu không thông, bí tiểu... là long, bế, khí long. “Linh khu - Bản du” nói “Tam tiêu.... thực ất bí tiểu, hư ất tiểu són, tia tiểu yếu”. Trong “Nội kinh” “Tổ Vấn - Khí quyết luận” viết “nhiệt chuyển xuống bàng quang, ất gây ứ huyết”. “Tổ vấn- Tuyên minh ngũ khí luận” viết “bàng quang không thông lợi gây ra bí tiểu, dẫn đến tiểu són”. “Tổ vấn- Tê luận” viết “người bị bàng quang tắc trở, ấn vào bụng dưới ở bàng quang thấy đau bên trong, đau như bị bông, tiểu khó không thông lợi, tiểu dắt”. “Bao” là chỉ bàng quang, “tê” là chỉ khí cơ tắc trở không thông, thực chất là chỉ bàng quang bị tê liệt là nguyên nhân tà nhập bàng quang, bàng quang khí bế, khí hóa thất điều, tà mà hóa nhiệt, thấp nhiệt tập kết mà dẫn đến long bế, chứng trạng chủ yếu là bụng trướng, đau cự án, tiểu khó không thông, chảy nước mũi trong... “Linh khu- Kinh mạch” nói” người căng chướng bàng quang, đầy bụng dưới mà khí không tắc trở”. “Tổ vấn- mạch giải” nói “bệnh bí tiểu, tà làm tổn thương thận.” “Tổ vấn- tiêu bản bệnh truyền luận” nói” bị bệnh bàng quang tiểu tiện bí”. Rõ ràng vị trí bị bệnh của bí tiểu có liên quan mật thiết đến bàng quang, thận, tam tiêu [30].

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 niệu 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 [61].

1.2.2. Nguyên nhân cơ chế gây bệnh

Bệnh vị của long bế là ở bàng quang, bàng quang tàng tân, hoá khí, bài tiết thủy dịch. 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. 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” [32].

Bàng quang sở dĩ chủ xuất nạp nước tiểu được phải nhờ vào khí hoá của tam tiêu. Cũng theo Nội kinh thì “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 [33], [34].

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 [35].

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 chung 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...[34], [35].

1.2.3. Biện chứng phân thể theo y học cổ truyền

Theo lý luận của y học cổ truyền, bệnh vị chứng long bé 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 [28]. 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, bế 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 [16], [28].

Tỳ thận dương hư: Sắc mặt nhợt, tinh thần ủy mị, lưỡi đạm 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 [16], [28].

Tỳ thận khí hư: Tinh thần mệt mỏi không có sức. Chất lưỡi đậm rêu trắng mỏng, có hàn 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 [16].

1.3. SINH LÝ QUÁ TRÌNH VIÊM VÀ OXY HÓA

1.3.1. Sinh lý bệnh quá trình viêm

Phản ứng viêm là một phản ứng bảo vệ cơ thể của hệ miễn dịch trước sự tấn công của các kháng nguyên lạ với cơ thể đến từ môi trường bên ngoài (vi sinh vật, tác nhân vật lý, hóa học) hay từ bên trong (hoại tử do thiếu máu cục bộ, bệnh tự miễn...). Đây là một đáp ứng miễn dịch tự nhiên. Quá trình viêm thường kèm theo các triệu chứng sưng, nóng, đỏ, đau do mạch máu sung huyết, tăng tính thấm thành mạch, bạch cầu xâm nhập vào mô viêm, tiết các chất trung gian hóa học nhằm tiêu diệt hoặc trung hòa các tác nhân gây tổn thương. Khi viêm cấp không loại trừ triệt để có thể trở thành viêm mạn tính.

Yếu tố viêm thường được trình bày trong tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt, như viêm có thể gây tổn thương mô; và cytokine, được tiết ra từ các tế bào viêm, có thể thúc đẩy sự hình thành mạch và sản xuất yếu tố tăng trưởng cục bộ trong các mô như một phản ứng tự bảo vệ. IL-8 và TNF- α , là các cytokine tiền viêm, được coi là yếu tố tăng trưởng mạnh cho các tế bào biểu mô tuyến tiền liệt, tăng trong các mô hình tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt theo các nghiên cứu trước đây. Do đó, các tác nhân có đặc tính chống viêm trong tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt đã được báo cáo.

1.3.2. Tổng quan về các chất chống oxy hóa

Chất chống oxy hóa là những phân tử ổn định đủ để nhận hoặc nhường electron cho các gốc tự do và trung hòa chúng, do đó làm giảm hoặc mất khả năng gây hại tới tế bào.

Cơ chế quá trình chống oxi hóa trong tế bào: Chất chống oxi hóa có thể làm giảm tổn thương oxi hóa trực tiếp thông qua phản ứng với các ROS hoặc gián tiếp bằng cách ức chế các hoạt động hoặc biểu hiện của enzyme tạo ra các ROS như NAD(P)H oxidase và xanthine oxidase (XO) hoặc bằng cách tăng cường các hoạt động và biểu hiện của các enzym chống oxi hóa như superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) và glutathione peroxidase (GPX) trong tế bào.

Hệ thống này hoạt động theo các con đường sau:

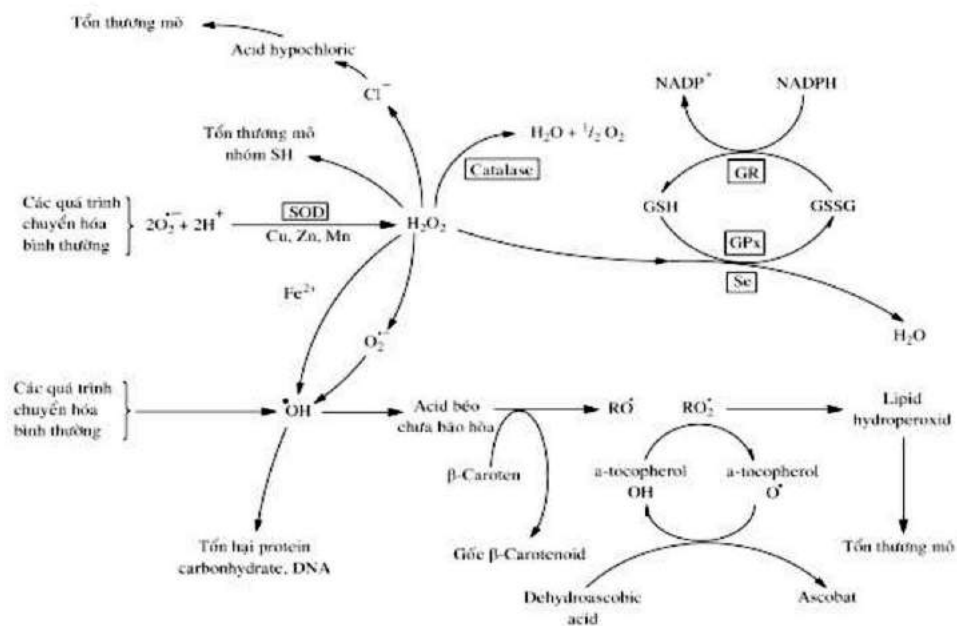
(1) Tạo phức làm mất khả năng xúc tác của các kim loại chuyển tiếp (ví dụ: transferin).

(2) Làm gián đoạn các phản ứng lan truyền (ví dụ: α -tocoferol).

(3) Làm giảm nồng độ các gốc tự do hoạt động (ví dụ: glutathion - GPx).

(4) Thu dọn các gốc tự do tham gia khơi mào phản ứng (ví dụ: superoxid dismutase -SOD).

Hệ thống gồm các chất chống oxi hóa có bản chất enzym (SOD, CAT, Peroxidase, Glutathion peroxidase – GPx, ...) và có bản chất phi enzym (nhóm các polyphenol, Vitamin E- α -tocoferol, các flavonoid, β -caroten, Vitamin C, ...) (hình 1.2)



MDA là một trong những sản phẩm thứ cấp của quá trình peroxi hóa lipid được quan tâm nghiên cứu hàng đầu hiện nay. MDA là chỉ thị của tổn thương oxi hóa ở các tế bào và mô. MDA cũng được sử dụng như một chỉ thị của tổn thương màng tế bào.

MDA là sản phẩm thứ cấp của quá trình peroxi hóa lipid. Sự peroxi hóa lipid hay nói cách khác là phản ứng của oxi với lipid không bão hòa tạo ra một lượng lớn các sản phẩm oxi hóa. Sản phẩm chính của quá trình là sự hình thành nên gốc lipid hydroperoxide (LOOH). Các sản phẩm thứ cấp của quá trình peroxi hóa lipid là các loại aldehydes như là MDA, propanal, hexanal, và 4-hydroxinonenal (4-HNE)[4]. MDA được hình thành chủ yếu trong quá trình peroxide hóa lipid của các lipid có chứa các gốc PUFA, tuy nhiên cơ chế chi tiết cho quá trình này vẫn chưa được rõ ràng. Có hai giả thiết chính về cơ chế hình thành MDA, cơ chế thứ nhất do Dahle và cộng sự cho rằng MDA được hình thành từ các gốc tự do peroxy của các PUFA (có từ 3 nối đôi liên hợp trở lên) bằng quá trình đóng vòng đơn giữa các nguyên tử oxi của các peroxide, cơ chế thứ hai do Pryor và cộng sự cho rằng MDA được hình thành từ các gốc tự do dị vòng chứa gốc -O-O- của các PUFA bằng quá trình đóng

vòng đôi. Ngoài ra, một lượng nhỏ MDA có thể được hình thành từ sự oxi hóa acid arachidonic và quá trình thoái hóa oxi hóa phụ thuộc sắt của amino acid, carbohydrate, đường pentose và hexose

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

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

1.4.1.1. Các nghiên cứu trong nước

Viên nang trinh nữ hoàng cung do Lê Anh Thư điều trị 52 bệnh nhân bằng trong 2 tháng, kết quả tốt 96,1% [36].

Bài thuốc “Thận khí hoàn gia giảm” được Nguyễn Thị Tú Anh nghiên cứu điều trị 42 bệnh nhân dưới dạng viên hoàn trong 1 tháng, kết quả khá và tốt đạt 90,5% [37].

Trần Lập Công, Bành Văn Khiu 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].

Bài thuốc “Hoàn xích hương” được Trần Xuân Dâng cho 100 bệnh nhân PĐLTTL uống Hoàn xích hương trong 30 ngày. Kết quả tốt 76%, khá 16%, trung bình 5%, kém 3% [39].

Lê Trung Chính 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 (dựa theo IPSS). Thể tích TTL giảm ở hầu hết bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu (93,33%) [40].

Viên IQ1 được Trương Việt Bình, Trần Ích Quân nghiên cứu điều trị rối loạn tiểu tiện cho 30 bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt đạt kết quả khá và tốt 90% [41].

1.4.1.2. Các nghiên cứu nước ngoài

Viên quế chi phụ linh gia vị do Triệu Quân Huy nghiên cứu 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% [42].

Lý Kỳ Tín, Bác Vỹ, Viễn Khang Ngạn nghiên cứu bài thuốc Thông long thi bế thang trên 25 bệnh nhân. Kết quả có hiệu quả chung đạt 92% [43].

Bổ thận khứ ứ thang được Tào Lượng Huy 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% [44].

Trương Lai Bình, Viên Nhạc Bằng nghiên cứu trên 62 bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt dùng bài thuốc Lý khí thông lạc thang trong 12 tuần. Kết quả hiệu quả chung nhóm nghiên cứu đạt 91,94%, cao hơn nhóm đối chứng 6% [45].

Ôn thận tán kết thang được Vương Tuyệt Bình, Điền Khắc Hữu nghiên cứu 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% [46].

Thuốc thực đại tràng điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt được Yuqingfu (2001) sử dụng bài thuốc nghiệm phương Tiền liệt tiêu tiễn, sắc thực đại tràng điều trị bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, 4 tuần 1 liệu trình. Cả 2 nhóm 30 bệnh nhân đều điều trị 2 liệu trình. Nhóm đối chứng được điều trị bằng viên Terazolin hydrochloride và Longbishu jiaonan. Kết quả điều trị nhóm nghiên cứu các chỉ số IPSS, QoL đều được cải thiện ưu thế rõ so với nhóm đối chứng ($p < 0,05$) [34].

Châm cứu điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt được Fuxiaohong (1998) sử dụng điều trị 38 bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt. Phương pháp điều trị là thể bệnh tỳ thận lưỡng hư, bàng quang khí hóa bất lợi chọn các huyệt điều trị là quan nguyên, túc tam lý, tam âm giao, bàng quang du, thận du, tỳ du; thể can thận âm hư, thấp nhiệt hạ chú bàng quang, chọn dùng các huyệt trung cực thái sung, tam âm giao, bàng quang du, thận du, can du, châm kết hợp cứu cách gừng. Kết quả điều trị là sau 1-

3 liệu trình điều trị, khỏi hoàn toàn là 10 bệnh nhân, có hiệu quả rõ là 24 bệnh nhân, không hiệu quả là 4 bệnh nhân, tổng có hiệu quả là 89,5% [47].

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

1.4.2.1. 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. Tuy nhiên, thời gian cho cải thiện triệu chứng chậm, 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 [26].

1.4.2.2. Điều trị ngoại khoa

Lại Xuân Nam nghiên cứu 156 bệnh nhân sau mổ cắt nội soi u 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 [27].

Phẫu thuật là phương pháp hợp lý từ trước tới nay vẫn tiến hành có kết quả mỹ mãn nhưng nay không còn đủ sức giải quyết cho số lượng quá đông bệnh nhân. Vì thế nhiều nước trên thế giới phải tìm cách điều trị không phẫu thuật.

Tuy nhiên có một tỉ lệ không ít bệnh nhân không những cao tuổi mà còn có các bệnh kèm theo không thể điều trị bằng những biện pháp can thiệp. Đồng thời cũng có nhiều bệnh nhân không nhất thiết phải lựa chọn phẫu thuật trong khi điều trị nội khoa có thể được dung nạp tốt, hữu hiệu và ít tổn [26].

1.5. TỔNG QUAN VỀ VIÊN NANG TIỀN LIỆT HV

1.5.1. Xuất xứ







Viên nang Tiền liệt HV có xuất xứ từ 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 đái 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 lành tính tuyến tiền liệt (long bế), lý luận biện chứng luận trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (long bế), tác giả Lê Thị Thanh Nhạn đã nghiên cứu bài thuốc “Tỳ giải phân thanh ẩm thang gia vị” gồm 6 vị của “Tỳ giải phân thanh ẩm” trong “Đan Khê tâm pháp” quyển 3 là 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 lành 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% [48].

Tuy nhiên sử dụng thuốc dưới dạng cao lỏng có những bất tiện nhất định cho người bệnh. Vì vậy, tác giả đã cải dạng sử dụng từ cao lỏng thành viên nang cho tiện sử dụng, có tên là viên nang tiền liệt HV.

1.5.2. Thành phần viên nang Tiền liệt HV

Viên nang Tiền liệt HV có hàm lượng 500mg, công thức thành phần cho một viên như sau.

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 Công năng: Hành khí, chỉ thống, khứ hàn, ôn Thận	350mg
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 bồ	<i>Rhizoma Acori gaminei macrospadici</i>		Vị cay tính ôn Quy kinh Tâm Vị Công năng: Khai khiếu ninh thần, hóa thấp hòa vị.	350mg
Bạch phục linh	<i>Poria</i>		Vị nhạt tính bình Quy 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,	100mg

			hoãn cấp, chỉ thống, thanh nhiệt, giải độc	
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 thũng, thác độc, sinh cơ.	700mg
Bán hạ chế	<i>Rhizoma Typhonii trilobati</i>		Vị cay tính ấm, 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 khái, 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, chỉ tả, ích Thận, bé khí, trừ thấp.	350mg
Viễn chí	<i>Radix Polygalae</i>		Vị đắng, cay, tính ôn Quy kinh Tâm, Thận Công năng: An thần, ích trí, khứ 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 tuyền tiền liệt, viêm tuyền 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.

1.5.3. 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 [10], [23], [36]. 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 [36]; 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 dược thận khí, trong sáp có thông. Tuy chữa chứng đái nhiều

mà vẫn phân thanh biệt trợ, thông lâm đượ. 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 [10], [36].

1.5.4. Những nghiên cứu về viên nang Tiền liệt HV

1.5.4.1. 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 đượ 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 đượ 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 đượ liệu/kg là liều tối đa có thể dùng đượ 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 đượ 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 [48].

Trên lâm sàng Lê Thị Thanh Nhạn (2014) nghiên cứu trên 30 bệnh nhân tăng sản lành 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 lành 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% [49].

1.5.4.2. Kết quả về nghiên cứu độc tính cấp và 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:

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 [50].

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).

1.6. Tổng quan về thuốc trong mô hình nghiên cứu

1.6.1. Testosterone propionate

Thành phần chính là Testosterone

Dược lực:

Các nội tiết tố nam nội sinh, chủ yếu là testosterone, được tiết ra bởi tinh hoàn và chất chuyển hóa chính của nó là DHT, chịu trách nhiệm cho sự phát triển các cơ quan sinh dục bên ngoài và bên trong, duy trì các đặc tính sinh dục thứ phát (kích thích phát triển lông, vỡ giọng, xuất hiện khối cảm), và chịu trách nhiệm cho tác dụng chung trên sự đồng hóa protein, cho sự phát triển cơ bám xương, phân bố mỡ trên cơ thể, cho việc hạn chế sự bài tiết nitơ, natri, kali, clo, phospho và nước qua nước tiểu. Testosterone không gây ra sự phát triển tinh hoàn: nó làm giảm sự bài tiết các hormon hướng sinh dục (gonadotrophin) của tuyến yên.

Dược động học :

Sự hấp thu testosterone qua da biến đổi trong khoảng từ 7% đến 13% cho một liều dùng.

Sau khi được hấp thu qua da và bão hòa bề chứa da, testosterone khuếch tán vào tuần hoàn toàn thân với nồng độ tương đối ổn định trong suốt chu kỳ 24 giờ. Nồng độ testosterone trong huyết thanh tăng từ giờ đầu tiên sau khi bôi thuốc và đạt trạng thái ổn định kể từ ngày thứ 2. Sau đó sự biến thiên của nồng độ testosterone hàng ngày có biên độ tương tự như biên độ đã được quan sát trong nhịp xuất hiện một lần mỗi ngày của testosterone nội sinh. Do đó, đường qua da tránh được các đỉnh khuếch tán trong máu xảy ra khi sử dụng đường tiêm. Đường qua da không gây ra nồng độ steroid trong gan quá mức sinh lý, ngược lại với liệu pháp hormon nam qua đường uống.

5g Testosterone đưa vào tạo một nồng độ testosterone trung bình khoảng 2,5ng/ml.

Khi ngưng điều trị, nồng độ testosterone bắt đầu sụt giảm khoảng 24 giờ sau liều cuối cùng. Nồng độ testosterone sẽ trở lại mức căn bản khoảng 72 đến 96 giờ sau liều cuối cùng.

Các chất chuyển hóa chính có hoạt tính chủ yếu của testosterone là dihydrotestosterone và estradiol. Thuốc được đào thải chủ yếu qua nước tiểu và qua phân dưới dạng các chất chuyển hóa testosterone liên hợp.

Tác dụng :

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.

Vỏ thượng thận và buồng trứng cũng bài tiết một lượng hormon sinh dục nam kém mạnh hơn và sau khi chuyển hoá sẽ cho một lượng nhỏ testosterone lưu hành.

Chỉ định :

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.

Liều lượng - cách dùng:

Người lớn và bệnh nhân lớn tuổi:

Liều dùng là 5g gel (tương ứng 50 mg testosterone) thoa một lần/ngày, gần như là vào cùng một thời điểm, tốt nhất là vào buổi sáng.

Liều hàng ngày sẽ do bác sĩ điều chỉnh, tùy thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân về mặt lâm sàng và sinh học, nhưng không vượt quá 10g gel mỗi ngày.

Bệnh nhân phải tự thoa gel trên phần da sạch, khô và lành mạnh ở vùng vai, cánh tay và/hoặc bụng.

Sau khi mở gói, lấy toàn bộ thuốc trong gói ra và bôi ngay trên da. Sau khi thoa gel, để khô vài phút trước khi mặc quần áo. Cần rửa tay với xà phòng và nước sau khi sử dụng gel.

Không được thoa gel trên bộ phận sinh dục.

Nồng độ testosterone trong huyết tương đạt được trạng thái ổn định khoảng từ ngày thứ 2. Để điều chỉnh liều testosterone, cần phải đo nồng độ testosterone trong máu trước khi dùng thuốc và kể từ ngày thứ 3 sau khi bắt đầu dùng thuốc. Có thể giảm liều nếu nồng độ testosterone trong huyết tương cao. Nếu nồng độ thấp, có thể tăng liều dùng nhưng không vượt quá 10g gel mỗi ngày.

Trẻ em:

Testosterone không được chỉ định ở trẻ em và chưa được thử nghiệm lâm sàng ở các em trai dưới 18 tuổi.

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

Ngoài ra, 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.

Tác dụng phụ

Ở liều được khuyến cáo là 5g gel mỗi ngày, tác dụng ngoại ý thường được ghi nhận nhất là các phản ứng da (10%): phản ứng xảy ra tại vị trí được thoa Testosterone, ban đỏ, nổi mụn, da khô.

Các tác dụng ngoại ý khác được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với Testosterone gồm có: nhức đầu, hói đầu, chứng vú to ở đàn ông, đau vú, rối loạn tiền liệt tuyến, tiêu chảy, chóng mặt, suy nhược, cao huyết áp, rối loạn tính khí, thay đổi các xét nghiệm sinh học (tăng hồng cầu...), giảm khoái cảm, tăng cảm giác, dị cảm.

Các tác dụng ngoại ý khác được ghi nhận qua các điều trị bằng testosterone uống hoặc tiêm gồm có: thay đổi tiền liệt tuyến và phát triển ung thư tiền liệt tuyến cận lâm sàng, ngứa, giãn động mạch, buồn nôn, vàng da ứ mật, thay đổi các xét nghiệm chức năng gan; và thay đổi điện giải (ứ natri, kali, calci, phosphat vô cơ và nước), giảm tinh dịch, cương đau dương vật (cường thường xuyên hoặc kéo dài) trong trường hợp điều trị với liều cao và kéo dài.

Vì thuốc có chứa cồn nên bôi trên da thường xuyên có thể gây kích ứng và khô da.

1.6.2. Dutasteride

Dutasteride được chỉ định sử dụng một mình hoặc với một loại thuốc để điều trị tăng sản lành tính tiền liệt tuyến.

Dutasteride được sử dụng để điều trị các triệu chứng của BPH 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.

Liều khuyến cáo của dutasteride là 0,5 mg mỗi ngày một lần; đừng nhai thuốc và không dùng cho bệnh nhân nhi.

Chống chỉ định 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

Tương tác thuốc:

Các thuốc như ketoconazol (Nizoral), cimetidine (Tagamet), diltiazem (Cardizem), verapamil (Calan), ritonavir (Norvir) và clarithromycin (Biaxin) làm chậm sự phân hủy của dutasteride. Điều này có thể dẫn đến tăng nồng độ của dutasteride trong cơ thể, tăng tác dụng phụ như giảm ham muốn, rối loạn chức năng cương dương và bất lực.

Các thuốc như carbamazepine (Tegretol) và primidone (Mysoline) làm tăng sự đào thải dutasteride trong cơ thể. Điều này có thể dẫn đến giảm nồng độ của dutasteride trong cơ thể, làm giảm các tác dụng có lợi của thuốc.

Dược lực :

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%.

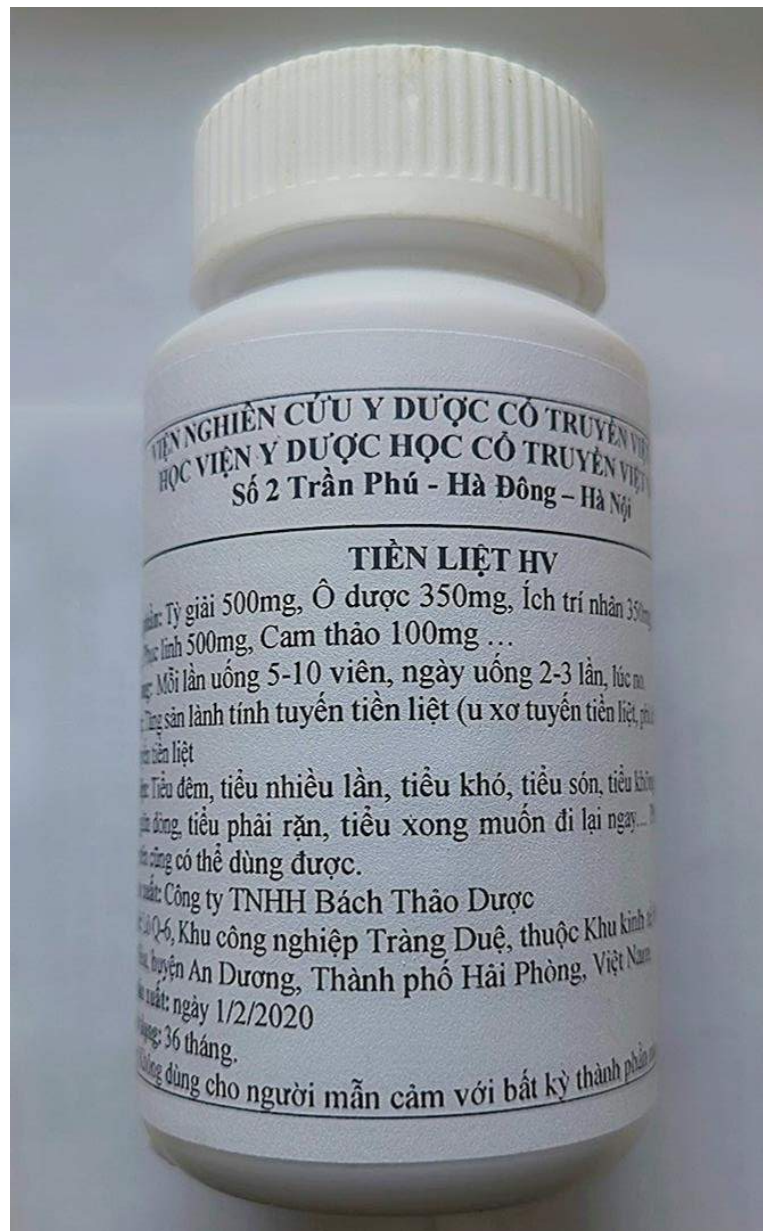
Vì các chất ức chế 5-reductase làm giảm testosterone thành DHT, sự ức chế chúng có thể làm tăng testosterone. Tuy nhiên, một đánh giá năm 2018 cho thấy rằng việc bắt đầu các chất ức chế 5-reductase không làm tăng mức testosterone nhất quán, với một số nghiên cứu cho thấy sự gia tăng và những nghiên cứu 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.

Chương 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

Viên nang Tiên liệt HV do Viện Nghiên cứu Tuệ Tĩnh cung cấp, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Với công thức thành phần trong mỗi viên hàm lượng 500mg như sau:



Hình 2.1. Viên nang Tiên liệt HV

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 bò	<i>Rhizoma Acori gaminei 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
Khiếm thực	<i>Semen Euryales</i>	350mg
Viễn chí	<i>Radix Polygalae</i>	150mg
Tiểu hồi hương	<i>Fructus Foeniculi</i>	250mg

Phụ liệu: Tá dược vừa đủ

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

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

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

Nơi 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, Việt Nam.

Ngày sản xuất: ngày 1/2/2020

Hạn sử dụng: 36 tháng.

Chú ý: Không dùng cho người mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Liều dùng trên động vật thực nghiệm được tính theo mg bột thuốc trong viên nang. Bột thuốc được hòa tan hoàn toàn 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 cống (tương đương với liều điều trị trên người với hệ số ngoại suy 7) là $100.7 = 700 \text{ mg/kg/ngày}$.

Thể tích tối đa có thể dùng trên chuột cống là 10 ml/kg cân nặng. Từ đó có thể tính ra hàm lượng bột thuốc/ thể tích dung dịch thuốc thử tương ứng là $700/10 = 70 \text{ mg/ml}$ đối với chuột cống.

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 5 - 10 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 1ml
- Các dụng cụ mổ chuột.

- Đồng hồ bấm giây.

2.3.2. Hóa chất

- Testosterone propionate (TP)
- Finasteride
- Các kit xét nghiệm Interleukin- (IL-) 8, Tumor Necrosis Factor (TNF)
- Hóa chất xét nghiệm mô bệnh học (Hematoxylin, Eosin).

2.4. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.4.1. Nghiên cứu tác dụng chống viêm của viên Tiền liệt HV trên chuột cống trắng đực gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.

Nghiên cứu tác dụng chống viêm, chống oxy hóa của viên tiền liệt HV trên chuột cống trắng đực gây tăng sinh tiền liệt tuyến được mô tả bởi Sik Shin và cs (2012) [51].

Chuột cống trắng đực được chia ngẫu nhiên thành 5 lô (mỗi lô 10 con) gồm 4 lô gây tăng sản lành tính 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 25µg/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

Trước khi tiến hành nghiên cứu, sau 1, 2, 3 và 4 tuần nghiên cứu, tất cả chuột được theo dõi cân nặng.

Sau 4 tuần uống thuốc, tất cả các chuột được mổ lấy tuyến tiền liệt. Sau đó đem cân tươi tiền liệt tuyến, và một phần đem đi làm mô bệnh học.

Tác dụng chống viêm được đánh giá thông qua các chỉ số sau

- Xét nghiệm các cytokine viêm Interleukin- (IL-) 8, Tumor Necrosis Factor (TNF α) trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt bằng xét nghiệm ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) bằng ELISA kit.

- Đánh giá trọng lượng và mô bệnh học tuyến tiền liệt.

Mức độ ức chế sự tăng trọng lượng tuyệt đối và trọng lượng tương đối của tiền liệt tuyến (trọng lượng tiền liệt tuyến trên 100g trọng lượng cơ thể) được sử dụng để đánh giá tác dụng của thuốc NC.

Phần trăm ức chế sự tăng trọng lượng tiền liệt tuyến (hay phần trăm ức chế tăng sinh) được tính theo công thức sau:

$$I (\%) = \frac{B - T}{B - S} \times 100 \%$$

Trong đó:

- I (%) là tỷ lệ phần trăm ức chế sự tăng trọng lượng tiền liệt tuyến.
- B là trọng lượng tiền liệt tuyến trung bình của lô chứng bệnh lý.
- T là trọng lượng tiền liệt tuyến trung bình của lô dùng thuốc.
- S là trọng lượng tiền liệt tuyến trung bình của lô chứng sinh lý.

Tiền liệt tuyến của các chuột nghiên cứu sau đó được đúc paraffin, cắt tiêu bản dày 4 μ m và nhuộm Hematoxylin-Eosin (HE) để đánh giá mô bệnh học tuyến tiền liệt.

2.4.2. Nghiên cứu tác dụng chống oxy hóa của viên Tiền liệt HV trên chuột công trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.

Chuột công trắng đực 12 tuần tuổi, dòng Wistar, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, được chia ngẫu nhiên thành 5 lô (mỗi lô 10 con) gồm 4 lô gây tăng sản lành tính 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 (lô chứng): tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý.
- + Lô 2 (mô hình): tiêm TP, uống nước muối sinh lý.
- + Lô 3 (Finasteride): tiêm TP, uống Dutasteride liều 25 μ g/kg/24h.
- + Lô 4 (trị 1): tiêm TP, uống thuốc thử, liều 700mg/kg/24h.
- + Lô 5 (trị 2): tiêm TP, uống thuốc thử, liều 1400mg/kg/24h

Tác dụng chống oxy hóa được đánh giá trên các chỉ tiêu:

- Hoạt độ SOD (Superoxide Dismutase) trong máu và trong tiền liệt tuyến.
- Nồng độ Malondialdehyde (MDA) trong máu và trong tiền liệt tuyến.

2.5. 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 $p < 0,05$.

2.6. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU DỰ KIẾN

- Thời gian tiến hành: từ tháng 3/2020 đến tháng 07/2020.
- Địa điểm: Tại Bộ môn Dược Lý - Học viện Quân y.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm của viên Tiền liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.

3.1.1. Kết quả xét nghiệm Interleukin-(IL-)8

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hàm lượng IL-8 trong huyết thanh chuột (Mean \pm SD, n = 10)

Lô thí nghiệm		Hàm lượng IL-8 trong huyết thanh chuột	
		Hàm lượng (ng/ml)	% so với (2)
Lô chứng	(1)	6,38 \pm 0,62	41,24
Lô mô hình	(2)	15,47 \pm 1,56	-
Lô Dutasteride	(3)	8,96 \pm 0,91	57,92
Lô trị 1	(4)	7,62 \pm 0,75	49,26
Lô trị 2	(5)	7,39 \pm 0,73	47,77
p		$p_{2-1} < 0,01$; $p_{3-2} < 0,01$; $p_{4-2} < 0,01$; $p_{5-2} < 0,01$; $p_{3-1} < 0,01$; $p_{4-1} < 0,05$; $p_{5-1} < 0,05$; $p_{3-5} < 0,05$; $p_{4-5} < 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$;	

Bảng 3.1 cho thấy, chuột ở lô mô hình có hàm lượng IL-8 trong huyết thanh tăng cao hơn gấp trên hai lần so với ở lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chuột ở lô dùng thuốc Dutasteride có hàm lượng IL-8 trong huyết thanh giảm so chuột lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p_{3-1} < 0,01$

Chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 có hàm lượng IL-8 trong huyết thanh giảm so với lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p_{4-1} < 0,01$, $p_{5-1} < 0,01$.

Hàm lượng IL-8 trong huyết thanh chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) giảm nhưng còn cao hơn so với ở lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

Hàm lượng IL-8 trong huyết thanh chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV thấp hơn so với ở lô dùng Dutasteride, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng IL-8 trong huyết thanh chuột ở lô dùng liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{4-5} > 0,05$).

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hàm lượng IL-8 trong mô tuyến tiền liệt chuột (Mean \pm SD, n = 10)

Lô thí nghiệm		Hàm lượng IL-8 trong mô tuyến tiền liệt chuột	
		Hàm lượng (pg/mg protein)	% so với (2)
Lô chứng	(1)	58,62 \pm 5,94	35,34
Lô mô hình	(2)	165,86 \pm 14,82	-
Lô Dutasteride	(3)	118,54 \pm 11,69	71,47
Lô trị 1	(4)	96,85 \pm 10,16	58,39
Lô trị 2	(5)	91,83 \pm 9,68	55,37
p		$p_{2-1} < 0,01$; $p_{3-2} < 0,01$; $p_{4-2} < 0,01$; $p_{5-2} < 0,01$; $p_{3-1} < 0,01$; $p_{4-1} < 0,05$; $p_{5-1} < 0,05$; $p_{3-5} < 0,05$; $p_{4-5} < 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$;	

Bảng 3.2 cho thấy, chuột ở lô mô hình có hàm lượng IL-8 trong mô tuyến tiền liệt chuột tăng cao hơn gấp trên hai lần so với ở lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chuột ở lô dùng thuốc Dutasteride có hàm lượng IL-8 trong mô tuyến tiền liệt chuột giảm so chuột lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p_{3-1} < 0,01$

Chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 có hàm lượng IL-8 trong mô tuyến tiền liệt chuột giảm so với lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p_{4-1} < 0,01$, $p_{5-1} < 0,01$.

Hàm lượng IL-8 trong mô tuyến tiền liệt chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) giảm nhưng còn cao hơn so với ở lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

Hàm lượng IL-8 trong mô tuyến tiền liệt chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV thấp hơn so với ở lô dùng Dutasteride, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng IL-8 trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{4-5} > 0,05$).

3.1.2. Kết quả xét nghiệm TNF α

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

Lô thí nghiệm		Hàm lượng TNF α trong huyết thanh chuột	
		Hàm lượng (ng/ml)	% so với (2)
Lô chứng	(1)	0,574 \pm 0,053	35,32
Lô mô hình	(2)	1,625 \pm 0,146	-
Lô Dutasteride	(3)	1,136 \pm 0,113	69,91
Lô trị 1	(4)	0,924 \pm 0,105	56,86
Lô trị 2	(5)	0,908 \pm 0,092	55,88
p		$p_{2-1} < 0,01$; $p_{3-2} < 0,01$; $p_{4-2} < 0,01$; $p_{5-2} < 0,01$; $p_{3-1} < 0,01$; $p_{4-1} < 0,05$; $p_{5-1} < 0,05$; $p_{3-5} < 0,05$; $p_{4-5} > 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$;	

Bảng 3.3 cho thấy, chuột ở lô mô hình có hàm lượng TNF α trong huyết thanh tăng cao hơn gấp trên hai lần so với ở lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chuột ở lô dùng thuốc Dutasteride có hàm lượng TNF α trong huyết thanh giảm so chuột lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p_{3-1} < 0,01$

Chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 có hàm lượng TNF α trong huyết thanh giảm so với lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p_{4-1} < 0,01$, $p_{5-1} < 0,01$.

Hàm lượng TNF α trong huyết thanh chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) giảm nhưng còn cao hơn so với ở lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

Hàm lượng TNF α trong huyết thanh chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV thấp hơn so với ở lô dùng Dutasteride, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng TNF α trong huyết thanh chuột ở lô dùng liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{4-5} > 0,05$).

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

Lô thí nghiệm		Hàm lượng TNF α trong mô tuyến tiền liệt chuột	
		Hàm lượng (pg/mg protein)	% so với (2)
Lô chứng	(1)	6,28 \pm 0,59	34,02
Lô mô hình	(2)	18,46 \pm 1,94	-
Lô Dutasteride	(3)	11,37 \pm 1,26	61,59
Lô trị 1	(4)	10,12 \pm 1,07	54,82
Lô trị 2	(5)	9,91 \pm 0,98	53,68
p		$p_{2-1} < 0,01$; $p_{3-2} < 0,01$; $p_{4-2} < 0,01$; $p_{5-2} < 0,01$; $p_{3-1} < 0,01$; $p_{4-1} < 0,05$; $p_{5-1} < 0,05$; $p_{3-5} < 0,05$; $p_{4-5} < 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$;	

Bảng 3.4 cho thấy, chuột ở lô mô hình có hàm lượng TNF α trong mô tuyến tiền liệt chuột tăng cao hơn gấp trên hai lần so với ở lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chuột ở lô dùng thuốc Dutasteride có hàm lượng TNF α trong mô tuyến tiền liệt chuột giảm so chuột lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p_{3-1} < 0,01$

Chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 có hàm lượng TNF α trong mô tuyến tiền liệt chuột giảm so với lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p_{4-1} < 0,01$, $p_{5-1} < 0,01$.

Hàm lượng TNF α trong mô tuyến tiền liệt chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) giảm nhưng còn cao hơn so với ở lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

Hàm lượng TNF α trong mô tuyến tiền liệt chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV thấp hơn so với ở lô dùng Dutasteride, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng TNF α trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{4.5} > 0,05$).

3.1.3. Kết quả trọng lượng tuyến tiền liệt

* Kết quả về trọng lượng tuyến tiền liệt của các lô chuột nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.5.

Bảng 3.5. Ảnh hưởng viên Tiền liệt HV lên trọng lượng tuyệt đối tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu. (Mean \pm SD, n = 10)

Lô nghiên cứu	Trọng lượng tuyệt đối	
	Trọng lượng (mg)	% ức chế tăng sinh
Lô chứng (1)	322,63 \pm 42,11	-
Lô mô hình (2)	464,62 \pm 51,74	-
Lô Dutasteride (3)	343,98 \pm 46,01	84,97 %

Lô trị 1 (4)	353,64 ± 39,79	78,17%
Lô trị 2 (5)	345,57 ± 34,08	83,85%
p	p ₂₋₁ < 0,01; p ₃₋₂ < 0,01; p ₄₋₂ < 0,01; p ₅₋₂ < 0,01; p ₅₋₃ > 0,05; p ₄₋₃ > 0,05 ; p ₅₋₄ > 0,05	

Bảng 3.5 cho thấy, so với lô chứng, trọng lượng tuyệt đối tuyến tiền liệt chuột ở lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

So với lô mô hình, trọng lượng tuyệt đối tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride 25µg/kg/24h và 2 lô dùng tiền liệt HV, giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.6. Ảnh hưởng viên Tiền liệt HV lên trọng lượng tương đối tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu. (Mean ± SD, n = 10)

Lô nghiên cứu	Trọng lượng tương đối	
	Trọng lượng (mg/100g TLCT)	% ức chế tăng sinh
Lô chứng (1)	129,31 ± 17,13	-
Lô mô hình (2)	189,17 ± 22,89	-
Lô Dutasteride (3)	139,68 ± 15,88	82,67%
Lô trị 1 (4)	144,51 ± 19,86	74,60%
Lô trị 2 (5)	141,03 ± 16,23	80,42%
p	p ₂₋₁ < 0,01; p ₃₋₂ < 0,01; p ₄₋₂ < 0,01; p ₅₋₂ < 0,01; p ₅₋₃ > 0,05; p ₄₋₃ > 0,05 ; p ₅₋₄ > 0,05	

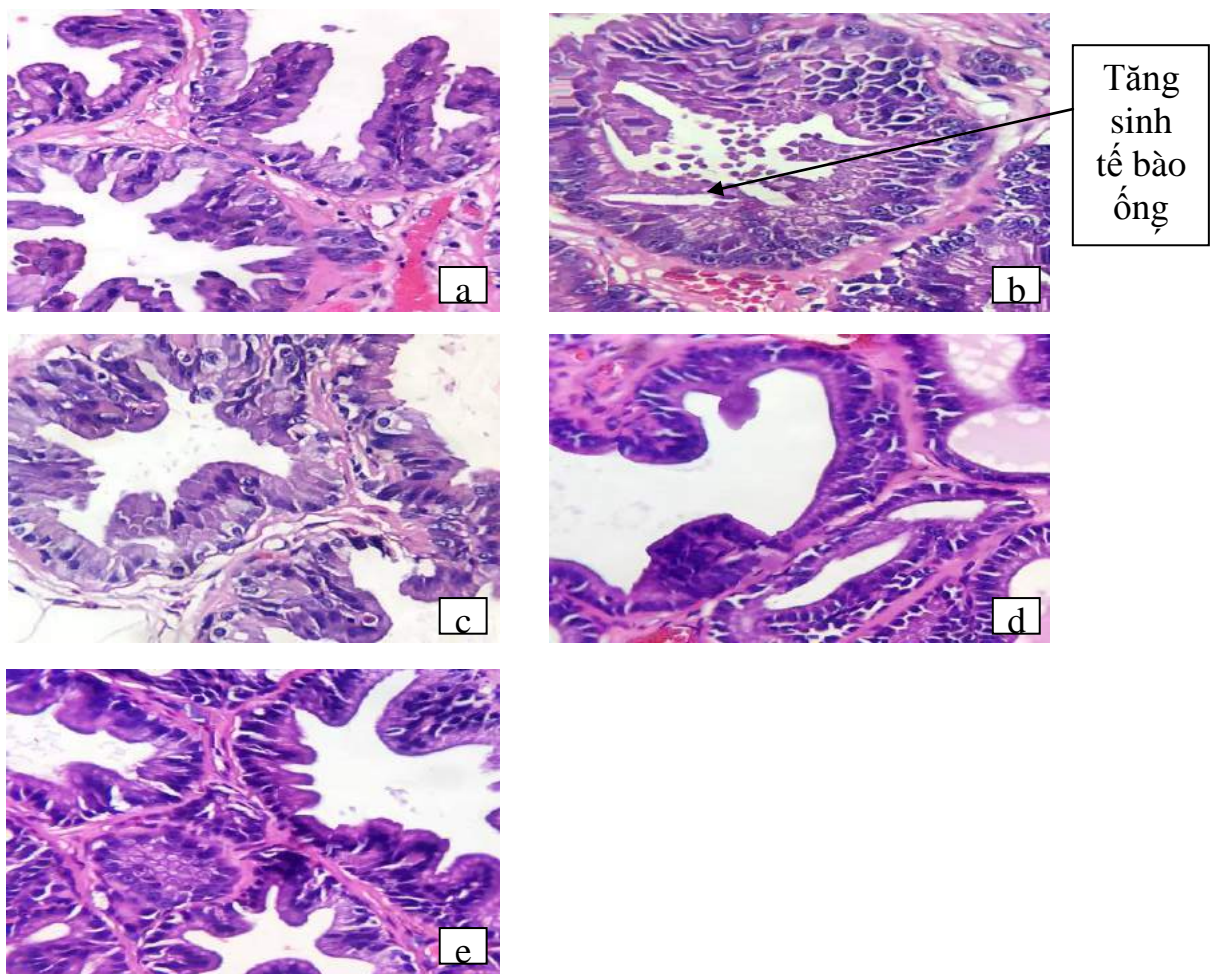
Bảng 3.6 cho thấy, so với lô chứng, trọng lượng tương đối tuyến tiền liệt chuột ở lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

So với lô mô hình, trọng lượng tương đối tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h và 2 lô dùng tiền liệt HV, giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Trọng lượng tuyệt đối và trọng lượng tương đối tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride và 2 lô dùng tiền liệt HV cao hơn không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) so với lô chứng sinh lý.

3.1.4. Kết quả đánh giá mô bệnh học tuyến tiền liệt

Mô bệnh học tuyến tiền liệt của chuột được thực hiện và đọc tại Bộ môn khoa Giải phẫu bệnh Pháp y, bệnh viện Quân y 103. Kết quả mô bệnh học tuyến tiền liệt nhuộm HE với độ phóng đại 400 lần ở các chuột đại diện cho các lô nghiên cứu được trình bày ở ảnh 3.



Hình 3.1. Kết quả mô bệnh học tuyến tiền liệt các lô chuột nghiên cứu (HE x 400).

a - Lô chứng; b - lô mô hình; c - lô Dutasteride; d - lô tiền liệt HV liều thấp; e - lô tiền liệt HV liều cao.

Nhận xét:

Kết quả kiểm tra hình thái vi thể tuyến tiền liệt nhuộm HE với độ phóng đại 400 lần cho thấy, ở lô chứng sinh lý (hình 3.a - chuột số 5) có hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt với số lượng tuyến bình thường, lòng tuyến hầu hết không có dịch tiết, tế bào không tăng sinh, không thoái hoá, mô đệm không tăng sinh, không xung huyết. Các tế bào biểu mô lót lòng tuyến là biểu mô trụ với nhân khá đều, có nơi tế bào biểu mô tăng sinh tạo nhú ngấn phát triển vào lòng ống tuyến.

Ở lô chứng bệnh lý (hình 3.b - chuột số 12) thì trên diện cắt, có sự tăng sinh tế bào ống tuyến, chèn ép mô tuyến bình thường. Trong lòng một số tuyến có chứa ít dịch tiết. Mô kẽ có sự xung huyết các mạch máu.

Ở lô uống Dutasteride 25µg/kg/24h (hình 3.c – chuột 24) có hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt giảm tăng sinh rõ so với lô chứng bệnh lý, không khác biệt nhiều so với lô chứng sinh lý.

Ở lô uống tiền liệt HV liều 1 (hình 3.d – chuột 35) có hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt giảm tăng sinh rõ so với lô chứng bệnh lý, không khác biệt nhiều so với lô uống Dutasteride cũng như so với lô chứng sinh lý.

Ở lô uống tiền liệt HV liều 2 (hình 3.e – chuột 46) hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt giảm tăng sinh rõ so với lô chứng bệnh lý, không khác biệt nhiều so với lô uống Dutasteride cũng như so với lô chứng sinh lý.

3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống oxy hóa của viên Tiền liệt HV trên chuột công trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.

3.2.1. Kết quả đo hoạt độ SOD (Superoxide Dismutase)

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hoạt độ SOD trong huyết thanh chuột (Mean \pm SD, n = 10)

Lô thí nghiệm		Hoạt độ SOD trong huyết thanh chuột	
		Hoạt độ SOD (U/l)	% so với (2)
Lô chứng	(1)	256,19 \pm 24,62	213,96
Lô mô hình	(2)	119,74 \pm 11,91	-
Lô Dutasteride	(3)	210,63 \pm 21,06	175,91
Lô trị 1	(4)	226,45 \pm 19,84	189,12
Lô trị 2	(5)	231,05 \pm 22,15	192,96
p		$p_{2-1} < 0,01$; $p_{3-2} < 0,01$; $p_{4-2} < 0,01$; $p_{5-2} < 0,01$; $p_{3-1} < 0,01$; $p_{4-1} < 0,05$; $p_{5-1} < 0,05$; $p_{3-5} < 0,05$; $p_{4-5} < 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$;	

Bảng 3.7 cho thấy, chuột ở lô mô hình có hoạt độ SOD trong huyết thanh giảm xuống còn thấp hơn trên 2 lần so với ở lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chuột ở lô dùng thuốc Dutasteride có hoạt độ SOD trong huyết thanh tăng so với chuột ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{3-2} < 0,01$.

Chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 có hoạt độ SOD trong huyết thanh tăng so với chuột ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{4-2} < 0,01$, $p_{5-2} < 0,01$.

Hoạt độ SOD trong huyết thanh chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) tăng nhưng còn thấp hơn so với ở lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

Hàm lượng SOD trong huyết thanh chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV cao hơn so với ở lô dùng Dutasteride, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng SOD trong huyết thanh chuột ở lô dùng liều cao lớn hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{4-5} > 0,05$).

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hoạt độ SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột (Mean \pm SD, n = 10)

Lô thí nghiệm		Hoạt độ SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột	
		Hoạt độ SOD (U/g protein)	% so với (2)
Lô chứng	(1)	2,048 \pm 0,212	213,33
Lô mô hình	(2)	0,96 \pm 0,094	-
Lô Dutasteride	(3)	1,452 \pm 0,145	151,25
Lô trị 1	(4)	1,684 \pm 0,139	175,42
Lô trị 2	(5)	1,696 \pm 0,153	176,67
p		$p_{2-1} < 0,01$; $p_{3-2} < 0,01$; $p_{4-2} < 0,01$; $p_{5-2} < 0,01$; $p_{3-1} < 0,01$; $p_{4-1} < 0,05$; $p_{5-1} < 0,05$; $p_{3-5} < 0,05$; $p_{4-5} < 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$;	

Bảng 3.8 cho thấy, chuột ở lô mô hình có hoạt độ SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột giảm xuống còn thấp hơn trên 2 lần so với ở lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chuột ở lô dùng thuốc Dutasteride có hoạt độ SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột tăng so với chuột ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{3-2} < 0,01$.

Chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 có hoạt độ SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột tăng so với chuột ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{4-2} < 0,01$, $p_{5-2} < 0,01$.

Hoạt độ SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) tăng nhưng còn thấp hơn so với ở lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

Hàm lượng SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV cao hơn so với ở lô dùng Dutasteride, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng liều cao lớn hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{4-5} > 0,05$).

3.2.3. Kết quả đo hàm lượng Malondialdehyde (MDA)

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hàm lượng MDA trong huyết thanh chuột (Mean \pm SD, n = 10)

Lô thí nghiệm		Hàm lượng MDA trong huyết thanh chuột	
		Hàm lượng MDA (nmol/l)	% so với (2)
Lô chứng	(1)	6,93 \pm 0,65	32,25
Lô mô hình	(2)	21,49 \pm 2,12	-
Lô Dutasteride	(3)	14,56 \pm 1,54	67,75
Lô trị 1	(4)	12,45 \pm 1,41	57,93
Lô trị 2	(5)	12,18 \pm 1,35	56,68
p		$p_{2-1} < 0,01$; $p_{3-2} < 0,01$; $p_{4-2} < 0,01$; $p_{5-2} < 0,01$; $p_{3-1} < 0,01$; $p_{4-1} < 0,05$; $p_{5-1} < 0,05$; $p_{3-5} < 0,05$; $p_{4-5} < 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$;	

Bảng 3.9 cho thấy, chuột ở lô mô hình có hàm lượng MDA trong huyết thanh tăng cao hơn trên 3 lần so với ở lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chuột ở lô dùng thuốc Dutasteride có hàm lượng MDA trong huyết thanh giảm so với chuột ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{3-2} < 0,01$.

Chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 có hàm lượng MDA trong huyết thanh giảm so với chuột ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{4-2} < 0,01$, $p_{5-2} < 0,01$.

Hàm lượng MDA trong huyết thanh chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) giảm nhưng còn cao hơn so với ở lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

Hàm lượng MDA trong huyết thanh chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV thấp hơn so với ở lô dùng Dutasteride, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng MDA trong huyết thanh chuột ở lô dùng liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của viên Tiền liệt HV lên hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột (Mean \pm SD, n = 10)

Lô thí nghiệm		Hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột	
		Hàm lượng MDA (pmol/g protein)	% so với (2)
Lô chứng	(1)	108,64 \pm 10,42	49,12
Lô mô hình	(2)	221,16 \pm 22,08	-
Lô Dutasteride	(3)	136,82 \pm 12,65	61,86
Lô trị 1	(4)	121,13 \pm 12,16	54,77
Lô trị 2	(5)	115,45 \pm 11,37	52,20
p		$p_{2-1} < 0,01$; $p_{3-2} < 0,01$; $p_{4-2} < 0,01$; $p_{5-2} < 0,01$; $p_{3-1} < 0,01$; $p_{4-1} < 0,05$; $p_{5-1} < 0,05$; $p_{3-5} < 0,05$; $p_{4-5} < 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$;	

Bảng 3.10 cho thấy, chuột ở lô mô hình có hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột tăng cao hơn trên 3 lần so với ở lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chuột ở lô dùng thuốc Dutasteride có hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột giảm so với chuột ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{3-2} < 0,01$.

Chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 có hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột giảm so với chuột ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{4-2} < 0,01$, $p_{5-2} < 0,01$

Hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) giảm nhưng còn cao hơn so với ở lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

Hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV thấp hơn so với ở lô dùng Dutasteride, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt mặc dù là một bệnh lành tính, ít gây nguy hiểm đến tính mạng, nhưng bệnh hay gặp, nhất ở nam giới trung niên, làm ảnh hưởng không nhỏ đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Bệnh lâu ngày có thể gây ra các biến chứng như bí tiểu cấp tính, nhiễm trùng đường tiết niệu, sỏi bàng quang và suy thận. 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 àm sức khoẻ 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 thường 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.

Tăng sản lạnh 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.

Viên nang Tiền liệt HV được xây dựng trên cơ sở lý luận và biện chứng của Y học cổ truyền về tăng sản lạnh 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 đượ. 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. 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. Viên nang rất phù hợp để điều trị những bệnh nhân bị tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt trên lâm sàng.

4.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm của viên Tiền liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt

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 làm giảm cân nặng tuyến tiền liệt, mà còn đánh giá tác dụng làm cải thiện tình trạng viêm.

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 lành tính 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 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. 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. Trọng lượng của tuyến tiền liệt lô chứng bệnh lý tăng cao rõ rệt so với lô chứng sinh lý $p < 0,01$. Nghiên cứu của Jing li và cộng sự cũng cho kết quả tương tự. Kết quả giải phẫu bệnh 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 tác giả Nguyễn Thị Tân và một số các tác giả khác đã áp dụng trước đây [52], [53].

Yếu tố viêm thường được trình bày trong TSLT TTL, như viêm có thể gây tổn thương mô; và cytokine, được tiết ra từ các tế bào viêm, có thể thúc đẩy sự hình thành mạch và sản xuất yếu tố tăng trưởng cục bộ trong các mô như một phản ứng tự bảo vệ. IL-8 và TNF- α , là các cytokine tiền viêm, được coi là yếu tố tăng trưởng mạnh cho các tế bào biểu mô tuyến tiền liệt, tăng trong các mô hình TSLT-TTL theo các nghiên cứu trước đây. Do đó, nghiên cứu tác dụng của thuốc trên hàm lượng các cytokine này phần nào góp phần làm rõ tác động của thuốc lên quá trình viêm nói riêng và TSLT TTL nói chung.

4.1.1. Bàn về kết quả xét nghiệm Interleukin 8 (IL- 8)

Bảng 3.1 cho thấy, chuột ở lô mô hình có hàm lượng IL-8 trong huyết thanh tăng cao hơn gấp trên hai lần so với ở lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chuột ở lô dùng thuốc Dutasteride có hàm lượng IL-8 trong huyết thanh giảm so chuột lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p_{3-1} < 0,01$

Chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 có hàm lượng IL-8 trong huyết thanh giảm so với lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p_{4-1} < 0,01$, $p_{5-1} < 0,01$.

Hàm lượng IL-8 trong huyết thanh chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) giảm nhưng còn cao hơn so với ở lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

Hàm lượng IL-8 trong huyết thanh chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV thấp hơn so với ở lô dùng Dutasteride, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng IL-8 trong huyết thanh chuột ở lô dùng liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{4.5} > 0,05$).

Bảng 3.2 chuột ở lô mô hình có hàm lượng IL-8 trong mô tuyến tiền liệt chuột tăng cao hơn gấp trên hai lần so với ở lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chuột ở lô dùng thuốc Dutasteride có hàm lượng IL-8 trong mô tuyến tiền liệt chuột giảm so chuột lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p_{3-1} < 0,01$

Chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 có hàm lượng IL-8 trong mô tuyến tiền liệt chuột giảm so với lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p_{4-1} < 0,01$, $p_{5-1} < 0,01$.

Hàm lượng IL-8 trong mô tuyến tiền liệt chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) giảm nhưng còn cao hơn so với ở lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

Hàm lượng IL-8 trong mô tuyến tiền liệt chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV thấp hơn so với ở lô dùng Dutasteride, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng IL-8 trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{4.5} > 0,05$).

Như vậy, viên nang Tiền liệt HV cho thấy tác dụng làm giảm hàm lượng IL-8 trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt của chuột thí nghiệm, tương đương Dutasteride liều $25\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$. Bên cạnh đó, hàm lượng IL-8 trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt của chuột ở lô dùng Tiền liệt HV liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng Tiền liệt HV liều thấp, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), điều này gợi ý cho thấy liều tác dụng lý tưởng của Tiền liệt HV trên lâm sàng.

4.1.2. Bàn về kết quả xét nghiệm TNF α

Bảng 3.3 cho thấy, chuột ở lô mô hình có hàm lượng TNF α trong huyết thanh tăng cao hơn gấp trên hai lần so với ở lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chuột ở lô dùng thuốc Dutasteride có hàm lượng TNF α trong huyết thanh giảm so chuột lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p_{3-1} < 0,01$

Chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 có hàm lượng TNF α trong huyết thanh giảm so với lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p_{4-1} < 0,01$, $p_{5-1} < 0,01$.

Hàm lượng TNF α trong huyết thanh chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) giảm nhưng còn cao hơn so với ở lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

Hàm lượng TNF α trong huyết thanh chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV thấp hơn so với ở lô dùng Dutasteride, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng TNF α trong huyết thanh chuột ở lô dùng liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{4-5} > 0,05$).

Bảng 3.4 cho thấy, chuột ở lô mô hình có hàm lượng TNF α trong mô tuyến tiền liệt chuột tăng cao hơn gấp trên hai lần so với ở lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chuột ở lô dùng thuốc Dutasteride có hàm lượng TNF α trong mô tuyến tiền liệt chuột giảm so chuột lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p_{3-1} < 0,01$

Chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 có hàm lượng TNF α trong mô tuyến tiền liệt chuột giảm so với lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p_{4-1} < 0,01$, $p_{5-1} < 0,01$.

Hàm lượng TNF α trong mô tuyến tiền liệt chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) giảm nhưng còn cao hơn so với ở lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

Hàm lượng TNF α trong mô tuyến tiền liệt chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV thấp hơn so với ở lô dùng Dutasteride, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng TNF α trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{4-5} > 0,05$).

Như vậy, viên nang Tiền liệt HV cho thấy tác dụng làm giảm hàm lượng TNF α trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt của chuột thí nghiệm, tương đương Dutasteride liều 25 μ g/kg/24h. Bên cạnh đó, hàm lượng TNF α trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt của chuột ở lô dùng Tiền liệt HV liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng Tiền liệt HV liều thấp, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Viên nang Tiền liệt HV cho thấy tác dụng làm giảm hàm lượng TNF α và IL-8 trong huyết thanh và mô tuyến tiền liệt chuột, qua đó thể hiện khả năng kháng viêm của thuốc, đồng thời cũng chứng minh tác dụng điều trị TSLTTLT của viên nang Tiền liệt HV mà một trong những cơ chế là khả năng chống viêm.

4.1.3. Bàn về kết quả trọng lượng tuyến tiền liệt

Bảng 3.5 cho thấy, so với lô chứng, trọng lượng tuyệt đối tuyến tiền liệt chuột ở lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

So với lô mô hình, trọng lượng tuyệt đối tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h và 2 lô dùng tiền liệt HV, giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.6 cho thấy, So với lô chứng, trọng lượng tương đối tuyến tiền liệt chuột ở lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

So với lô mô hình, trọng lượng tương đối tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h và 2 lô dùng tiền liệt HV, giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Trọng lượng tuyệt đối và trọng lượng tương đối tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride và 2 lô dùng tiền liệt HV cao hơn không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) so với lô chứng sinh lý.

Như vậy, viên nang Tiền liệt HV cho thấy tác dụng làm giảm trọng lượng tương đối và tuyệt đối tuyến tiền liệt của chuột thí nghiệm, tương đương Dutasteride liều $25\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$. Bên cạnh đó, trọng lượng tương đối và tuyệt đối tuyến tiền liệt của chuột ở lô dùng Tiền liệt HV liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng Tiền liệt HV liều thấp, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết quả nghiên cứu trên tương tự kết quả nghiên cứu của Lại Thanh Hiền (2017). So sánh kết quả 2 nghiên cứu, Dutasterid liều $25\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$ có tác dụng rõ rệt làm giảm có ý nghĩa thống kê trọng lượng tuyến tiền liệt trên mô hình nghiên cứu ở cả 2 thí nghiệm; Lô trị 1 và 2 dùng viên nang “Tiền liệt HV” và cốm “Tiền liệt HC” ở 2 mức liều, liều điều trị và gấp đôi liều điều trị, đều cho kết quả làm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt ở cả 2 lô điều trị so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Đồng thời, không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa các lô trị với liều dùng khác nhau [54].

Có được các tác dụng trên nhờ thành phần viên nang Tiền liệt HV có các vị thuốc như 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... 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.

4.1.4. Bàn về kết quả đánh giá mô bệnh học tuyến tiền liệt

Kết quả kiểm tra hình thái vi thể tuyến tiền liệt nhuộm HE với độ phóng đại 400 lần cho thấy, ở lô chứng sinh lý (Hình 3.a - chuột số 5) có hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt với số lượng tuyến bình thường, lòng tuyến hầu hết không

có dịch tiết, tế bào không tăng sinh, không thoái hoá, mô đệm không tăng sinh, không xung huyết. Các tế bào biểu mô lót lòng tuyến là biểu mô trụ với nhân khá đều, có nơi tế bào biểu mô tăng sinh tạo nhú ngấn phát triển vào lòng ống tuyến.

Ở lô chứng bệnh lý (Hình 3.b - chuột số 12) thì trên diện cắt, có sự tăng sinh tế bào ống tuyến, chèn ép mô tuyến bình thường. Trong lòng một số tuyến có chứa ít dịch tiết. Mô kẽ có sự xung huyết các mạch máu.

Ở lô uống Dutasteride 25µg/kg/24h (Hình 3.c – chuột 24) có hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt giảm tăng sinh rõ so với lô chứng bệnh lý, không khác biệt nhiều so với lô chứng sinh lý.

Ở lô uống tiền liệt HV liều 1 (Hình 3.d – chuột 35) có hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt giảm tăng sinh rõ so với lô chứng bệnh lý, không khác biệt nhiều so với lô uống Dutasteride cũng như so với lô chứng sinh lý.

Ở lô uống tiền liệt HV liều 2 (Hình 3.e – chuột 46) hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt giảm tăng sinh rõ so với lô chứng bệnh lý, không khác biệt nhiều so với lô uống Dutasteride cũng như so với lô chứng sinh lý.

Có thể thấy, viên nang Tiền liệt HV có tác dụng làm giảm tình trạng viêm của tuyến tiền liệt, thể hiện trên hình ảnh mô bệnh học làm giảm tăng sinh tế bào ống tuyến, giảm chèn ép nhu mô tuyến, giảm dịch tiết.

Qua các nghiên cứu về sự thay đổi trọng lượng, mô bệnh học Tiền liệt tuyến, chúng ta phần nào làm sáng tỏ thêm cơ chế chống viêm của viên nang Tiền liệt HV, vừa làm giảm hàm lượng các cytokine gây viêm trong huyết thanh và mô tuyến tiền liệt, vừa làm giảm trọng lượng Tiền liệt tuyến, cải thiện kết quả mô bệnh học tiền liệt tuyến của chuột. Như vậy, từ các kết quả trên cho thấy viên nang Tiền Liệt HV có tác dụng làm cải thiện tình trạng viêm trên chuột thực nghiệm.

4.2. Bàn về kết quả nghiên cứu tác dụng chống oxy hóa của viên Tiền liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.

4.2.1. Bàn về kết quả đo hoạt độ SOD (Superoxide Dismutase)

Bảng 3.7 cho thấy, chuột ở lô mô hình có hoạt độ SOD trong huyết thanh giảm xuống còn thấp hơn trên 2 lần so với ở lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chuột ở lô dùng thuốc Dutasteride có hoạt độ SOD trong huyết thanh tăng so với chuột ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{3-2} < 0,01$.

Chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 có hoạt độ SOD trong huyết thanh tăng so với chuột ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{4-2} < 0,01$, $p_{5-2} < 0,01$.

Hoạt độ SOD trong huyết thanh chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) tăng nhưng còn thấp hơn so với ở lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

Hàm lượng SOD trong huyết thanh chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV cao hơn so với ở lô dùng Dutasteride, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng SOD trong huyết thanh chuột ở lô dùng liều cao lớn hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{4-5} > 0,05$).

Bảng 3.8 cho thấy, chuột ở lô mô hình có hoạt độ SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột giảm xuống còn thấp hơn trên 2 lần so với ở lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chuột ở lô dùng thuốc Dutasteride có hoạt độ SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột tăng so với chuột ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{3-2} < 0,01$.

Chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 có hoạt độ SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột tăng so với chuột ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{4-2} < 0,01$, $p_{5-2} < 0,01$.

Hoạt độ SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) tăng nhưng còn thấp hơn so với ở lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

Hàm lượng SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV cao hơn so với ở lô dùng Dutasteride, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng SOD trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng liều cao lớn hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p_{4-5} > 0,05$).

Như vậy, viên nang Tiền liệt HV cho thấy tác dụng làm giảm hàm lượng SOD trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt của chuột thí nghiệm, tương đương Dutasteride liều $25\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$. Bên cạnh đó, hàm lượng SOD trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt của chuột ở lô dùng Tiền liệt HV liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng Tiền liệt HV liều thấp, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

4.2.2. Bàn về kết quả đo hàm lượng Malondialdehyde (MDA)

Bảng 3.9 cho thấy, chuột ở lô mô hình có hàm lượng MDA trong huyết thanh tăng cao hơn trên 3 lần so với ở lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chuột ở lô dùng thuốc Dutasteride có hàm lượng MDA trong huyết thanh giảm so với chuột ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{3-2} < 0,01$.

Chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 có hàm lượng MDA trong huyết thanh giảm so với chuột ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{4-2} < 0,01$, $p_{5-2} < 0,01$.

Hàm lượng MDA trong huyết thanh chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) giảm nhưng còn cao hơn so với ở lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

Hàm lượng MDA trong huyết thanh chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV thấp hơn so với ở lô dùng Dutasteride, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng MDA trong huyết thanh chuột ở lô dùng liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.10 cho thấy, chuột ở lô mô hình có hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột tăng cao hơn trên 3 lần so với ở lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chuột ở lô dùng thuốc Dutasteride có hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột giảm so với chuột ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{3-2} < 0,01$.

Chuột ở lô trị 1 và lô trị 2 có hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột giảm so với chuột ở lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p_{4-2} < 0,01$, $p_{5-2} < 0,01$

Hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) giảm nhưng còn cao hơn so với ở lô chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$).

Hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột ở hai lô dùng tiền liệt HV thấp hơn so với ở lô dùng Dutasteride, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh giữa hai lô dùng tiền liệt HV, hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy, viên nang Tiền liệt HV cho thấy tác dụng làm giảm hàm lượng MDA trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt của chuột thí nghiệm, tương đương Dutasteride liều $25\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$. Bên cạnh đó, hàm lượng MDA trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt của chuột ở lô dùng Tiền liệt HV liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng Tiền liệt HV liều thấp, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Cần phải nói thêm, 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 tuyến tiền liệt. 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 tuyến tiền liệt. Trong nghiên cứu này do hạn chế về thời gian và kinh phí nên chúng tôi chưa thực hiện đánh giá tác dụng của Tiền liệt HV trên các chỉ số này.

Ngoài ra, 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 tuyến tiền liệt hoặc ức chế sự tăng sinh của tế bào tuyến tiền liệt. Cuối cùng mô hình gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt trong nghiên cứu này cũng thực sự khác với cơ chế bệnh sinh gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt 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 Tiền liệt HV trong điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.

Qua kết quả nghiên cứu và những phân tích ở trên, chúng tôi hy vọng có thể góp phần làm sáng tỏ phần nào vai trò và cơ chế tác dụng của Tiền liệt HV trong điều trị bệnh lý tăng sản lành tính tiền liệt tuyến trên cơ sở mối tương quan hỗ trợ lẫn nhau của hai nền Y học, tạo tiền đề cho các nghiên cứu sâu hơn, để có thể ứng dụng viên nang Tiền liệt HV trên lâm sàng, giúp tạo ra một lựa chọn mới cho điều trị tăng sản lành tính tiền liệt tuyến, đóng góp cho công cuộc chăm sóc sức khỏe toàn dân.

KẾT LUẬN

1. Về tác dụng tác dụng chống viêm của viên Tiền liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt.

Viên nang tiền liệt HV liều 700 mg/kg/ngày và liều 1400 mg/kg/ngày có tác dụng chống viêm tốt trên mô hình gây tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng, thể hiện:

- Làm giảm các cytokine viêm Interleukin- (IL-) 8, Tumor Necrosis Factor (TNF α) trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt ($p < 0,01$ so với lô mô hình).

- Làm giảm trọng lượng tuyệt đối và trọng lượng tương đối của tiền liệt tuyến ($p < 0,01$ so với lô mô hình).

- Cải thiện hình ảnh mô bệnh học tuyến tiền liệt.

2. Về tác dụng chống oxy hóa của viên Tiền liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt

Viên nang tiền liệt HV liều 700 mg/kg/ngày và liều 1400 mg/kg/ngày có tác dụng chống oxy hoá tốt trên mô hình gây tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng, thể hiện:

- Làm tăng hoạt tính SOD trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt ($p < 0,01$ so với lô mô hình).

- Làm giảm hàm lượng MDA trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt ($p < 0,01$ so với lô mô hình).

KIẾN NGHỊ

- Tiếp tục nghiên cứu sâu hơn về tác dụng và cơ chế tác dụng của viên nang tiền liệt HV trên thực nghiệm.
- Đánh giá tính an toàn và tác dụng điều trị u xơ lành tính tiền liệt tuyến trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Fong Y.K., Marihart S., Harik M.** (2004). *Preventing Progression in Men With Mild Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia: A Potential Role for Phytotherapy*. *Reviews in urology*, 6(4), 187 - 192.
2. **Wei J.T., Calhoun E., Jacobsen S.J.** (2005). *Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia*. *J. Urol*, 173, 256 - 1261.
3. **Trần Đức Thọ, Đỗ Thị Khánh Hỷ** (2008). *Tình hình u phì đại tuyến tiền liệt ở người Việt Nam*. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 1, 47 - 52.
4. **Trần Đức Thọ, Đỗ Thị Khánh Hỷ** (2003). *Bệnh u lành tính tuyến tiền liệt*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 9 - 15, 17 - 19, 47 - 95, 97 - 115, 130 - 161 .
5. **Nguyễn Bửu Triều** (2004), *U xơ tuyến tiền liệt, ách khoa thư bệnh học*, Nhà xuất bản từ điển bách khoa, 291 - 294.
6. **Sampson N., Madersbacher S., Berger P.** (2008). *Pathophysiology and therapy of benign prostatic hyperplasia*, *Wien Klin Wochenschr*, 120 (13-14), 390 - 401.
7. **Nguyễn Bửu Triều, Lê Ngọc Từ** (2007). *U phì đại lành tính tuyến tiền liệt*, *Bệnh học tiết niệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 419 - 427.
8. **Minutoli L, Bitto A, Squadrito F et al.** (2013). *Serenoa Repens, lycopene and selenium: a triple therapeutic approach to manage benign prostatic hyperplasia*, *Curr Med Chem.*, 20(10), 1306 - 12.
9. **Bộ môn ngoại- Đại học y Hà Nội** (2006), “*Bài giảng bệnh học ngoại khoa*”, Nhà xuất bản Y học, tr. 140- 141.6.
10. **Claus G., Roehrborn. MD., Campbell Walsh** (2011). *Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History*. *Urology*, 10, 2570 - 2610.
11. **Mearini L., Costantini E., Zucchi A.** (2008). *Testosterone levels in*

benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. Urol Int., 80(2), 134 - 140.

12. **Lepor H.** (2004). *Pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia*, Rev. Uro., 6 (9), 3 - 10.

13. **Patel D.N.** (2014). *Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction*. Indian Journal of Urology. 30 (2), 170 - 176.

14. **Gallardo F., Mogas T., Barú T. et al** (2007), *Expression of androgen, oestrogen alpha and beta and progesterone receptors in the canine prostate: differences between normal, inflamed, hyperplastic and neoplastic glands*, J. Comp. Pathol., 136(1), 1 - 8.

15. **Roehrborn C. G.** (2006). *Benign prostatic hyperplasia: an overview*. Rev Uro, 7 (9), 3 - 14.

16. **Tsugaya M., Harada N., Tozawa K. et al.** (1996). *Aromatase mRNA levels in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer*. Int. J. Urol, 3(4), 292 - 296.

17. **Walsh P.C.** (1992), *“Benign prostatic hyperplasia”*, Campbells Urology, (2), pg. 1009 -1024.

18. **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.

19. **Hội tiết niệu- thận học Việt Nam** (2003), *“Bệnh học Tiết niệu”*, Nhà xuất bản Y học, tr. 23, 24, 490- 499.

20. **Hội tiết niệu- thận học Việt Nam** (2007), *“Bệnh học Tiết niệu”*, Nhà xuất bản Y học, tr. 419- 427.

21. **Trần Quán Anh** (2000), *“Thăm khám lâm sàng tiết niệu”*, Bệnh học tiết niệu, Nhà xuất bản y học, tr. 75- 83.

22. **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.

23. **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.

24. **Grayhack J. T.** (2000), “*Benign prostatic hyperplasia*”, Adult and pediatric, Urology, volume 2, third edition, pg. 1501- 1572.

25. **Lepor H.** (2007), “*Alpha Blockers for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia*”, Review in urology, 9 (4), pg. 90- 181.

26. **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.

27. **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 sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.

28. **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.

29. **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. **Xu Wei, Zhuang Tiantian** (2018), “*Thảo luận về căn nguyên và bệnh sinh của tăng sản lành tính tuyến tiền liệt trong nội khoa*”, Y học cổ truyền Châu Á - Thái Bình Dương, 14 (1), 57-58.

30. **张春和** (2011)“*对中医 “癃闭”病名的再认识*”, 云南中医学院学, 34 (3), 53 – 55. **Zhang Chunhe** (2011) “*Tìm hiểu lại tên gọi của bệnh “Long bế”*”, Tạp chí Trường Đại học Y học Cổ truyền Trung Quốc Vân Nam, 34 (3), 53-55.

31. **薛搏瑜** (2008), “癃闭”, 中医内科学, 中国中医药出版社, 北京, 175- 177. Xue Boyu (2008), "Long bé", Nội khoa của Y học cổ truyền Trung Quốc, Nhà xuất bản Y học Trung Quốc, Bắc Kinh, 175-177.

32. **Nguyễn Tử Siêu** (1953), *Hoàng đế nội kinh Tố Vấn*, Nhà xuất bản Hồng Khê, tr. 35- 69.

33. **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.

34. **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. Yu Qingfu, Zhou Hu, Tu Huaijun (2001), "Nghiên cứu lâm sàng về thuốc Tiên liệt tiêu tiên bảo. Chẩn đoán và điều trị hiện đại", 12 (6), 321.

35. **Bùi Văn Lệnh, Lê Tuấn Linh** (2016), “*Cập nhật chẩn đoán và điều trị tăng sản lành tính tiền liệt tuyến*”, Tạp chí nghiên cứu Y học, 101 (số 3), tr. 200- 212.

36. **Lê Anh Thư** (2004), “*Đánh giá tác dụng của viên nang trình nữ hoàng cung trong điều trị PDLTTTL*”, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

37. **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.

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 sĩ, 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. **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.

41. **Trương Việt Bình, Trần Ích Quân** (2013), “*Đánh giá tác dụng của viên IQ1 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.12.

42. **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).

43. **李其信, 傅伟, 远庚彦, 等** (2017) , “*通癰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*.

44. **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 ú thang*, *Dược học Bắc Kinh*, 3, 36-37).

45. **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. Zhang Laiping, Yuan Yuepeng (2014), “*Quan sát hiệu quả của Lý khí thông lạc thang trong điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính*”, *Y học Trung Quốc mới*, 9, 96-97.

46. **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), “*Ôn thận tán kết thang và*

điều trị tăng sản tuyến tiền liệt", 2 (21), 34-34.

47. **Fuxiaohong** (1998), “ *Châm cứu kết hợp với cứu cách gừng trong điều trị tăng sản tuyến tiền liệt* ”, Tạp chí châm cứu lâm sàng , 14 (7): 41.

48. **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.

49. **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.

50. **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, Hà Nội.

51. **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.

52. **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.

53. **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.

54. **Lại Thanh Hiền** (2017), “*Nghiên cứu độc tính và hiệu quả của cốm “tiền liệt HC” trong điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt*”, luận án Tiến sỹ y học, Hà Nội.





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

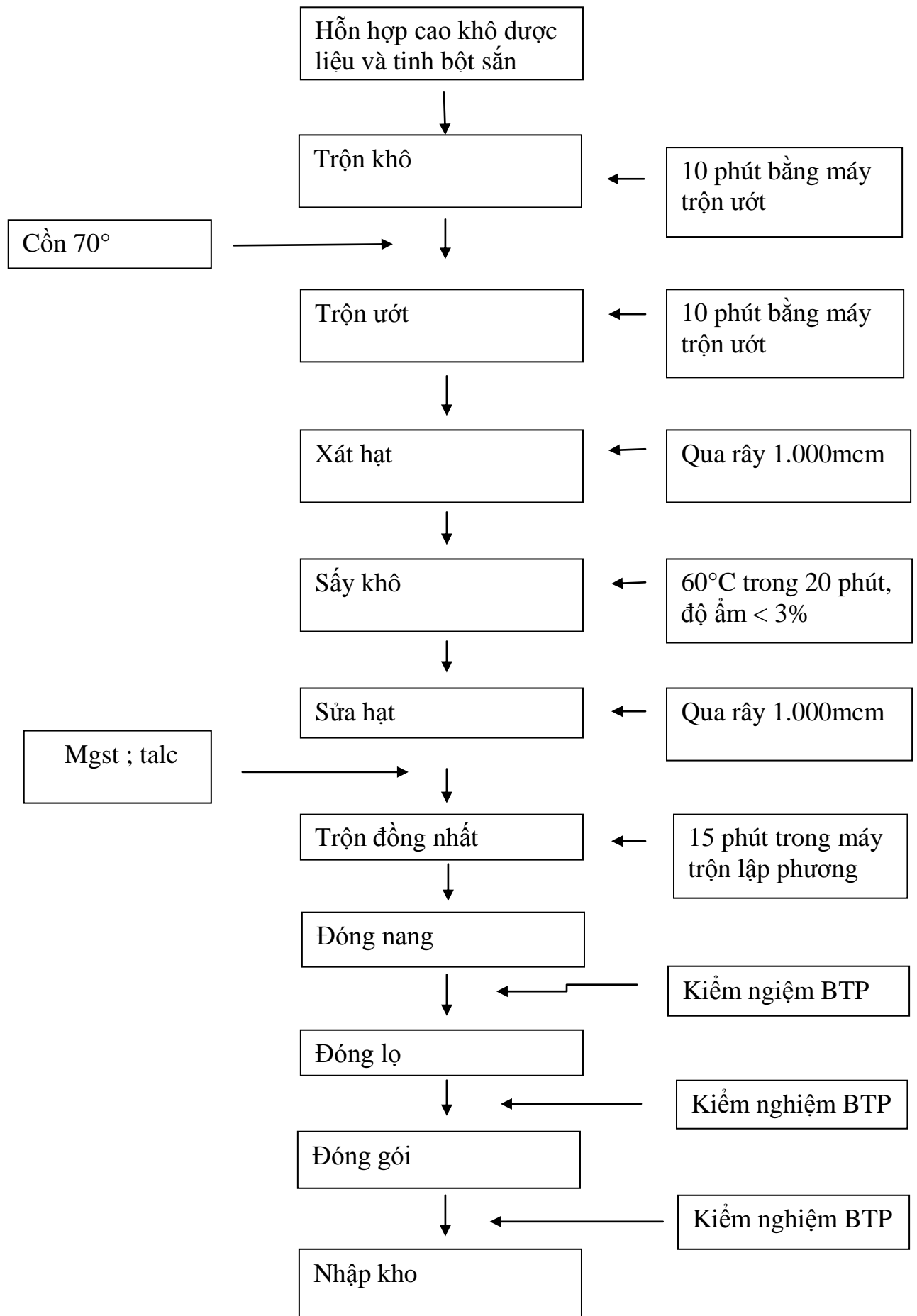
Sấy ở 80°C đến khô (khoảng 50-60h) ; cao khô độ ẩm \leq 2%.

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 còn 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 côm 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. Sửa 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 \pm 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
TM LÃNH ĐẠO VIỆN NGHIÊN CỨU