

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN DUY HOÀN

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG
ỨC CHẾ TĂNG SINH LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT
CỦA VIÊN HOÀN CỨNG “TLT-BCA”
TRÊN THỰC NGHIỆM

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN DUY HOÀN

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG
ỨC CHẾ TĂNG SINH LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT
CỦA VIÊN HOÀN CỨNG “TLT-BCA”
TRÊN THỰC NGHIỆM**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 8720115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. Phạm Bá Tuyển**
- 2. TS. Nguyễn Trường Nam**

HÀ NỘI - 2023

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận văn này, với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, Tôi xin được gửi lời cảm ơn chân thành nhất đến Ban giám đốc, phòng đào tạo Sau đại học Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam; Ban giám đốc Bệnh viện Y học cổ truyền - Bộ Công An đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin được bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Phạm Bá Tuyên và TS. Nguyễn Trường Nam, hai người thầy đã luôn theo sát, trực tiếp hướng dẫn, chỉ bảo, giúp đỡ và cho tôi những ý kiến quý báu trong quá trình thực hiện hoàn thành đề tài.

Tôi xin gửi lời cảm ơn đến các thầy cô trong Hội đồng thông qua đề cương, Hội đồng chấm luận văn thạc sĩ Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam, các Thầy Cô đã đóng góp cho tôi nhiều ý kiến quý báu để tôi hoàn thành nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới tập thể các thầy cô, đồng nghiệp và bạn bè những người luôn ở bên cạnh tôi chia sẻ, động viên giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Cuối cùng, xin được dành tất cả những tình cảm trân trọng nhất cảm ơn cha mẹ tôi, những người thân thiết đã luôn bên cạnh tôi, động viên, lo lắng, sát cánh bên tôi, để tôi có được thành công ngày hôm nay.

Xin được trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày 04 tháng 12 năm 2023

Nguyễn Duy Hoàn

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là: Nguyễn Duy Hoàn, học viên cao học khóa 14 (2021-2023) Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Phạm Bá Tuyền và TS. Nguyễn Trường Nam.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã công bố tại Việt nam.

3. Các số liệu 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.

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

Hà Nội, ngày 04 tháng 12 năm 2023

Người viết cam đoan

Nguyễn Duy Hoàn

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Tổng quan về tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo y học hiện đại.....	3
1.1.1. Giải phẫu và sinh lý tuyến tiền liệt.....	3
1.1.2. Bệnh nguyên, bệnh sinh của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.....	4
1.1.3. Các yếu tố tăng trưởng	7
1.1.4. Sinh bệnh học	8
1.1.5. Ảnh hưởng của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt lên hệ tiết niệu ..	9
1.1.6. Chẩn đoán tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.....	10
1.1.7. Điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.....	11
1.2. Tổng quan về tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo Y học cổ truyền	13
1.2.1. Quan niệm về tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo y học cổ truyền	13
1.2.2. Nguyên nhân và biện chứng luận trị của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo y học cổ truyền.....	16
1.2.3. Các thể lâm sàng của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt và điều trị theo y học cổ truyền.....	18
1.3. Tổng quan về bài thuốc dùng bào chế viên hoàn cứng “TLT-BCA”...	24
1.3.1. Cơ sở khoa học xây dựng bài thuốc	24
1.3.2. Tổng quan về các vị thuốc trong bài thuốc nghiên cứu	24
1.4. Tổng quan về phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc và mô hình gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.	24
1.4.1. Xác định độc tính cấp.....	24
1.4.2. Một số mô hình gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt trên thực nghiệm.....	26

Chương 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	29
2.1. Chất liệu nghiên cứu	29
2.1.1. Thuốc nghiên cứu	29
2.1.2. Phương tiện trang thiết bị nghiên cứu	30
2.2. Đối tượng nghiên cứu	32
2.3. Phương pháp nghiên cứu	33
2.3.1. Nghiên cứu độc tính cấp	33
2.3.2. Nghiên cứu tác dụng ức chế tăng sinh lành tính Tuyến tiền liệt trên thực nghiệm	34
2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	37
2.5. Thu thập và xử lý số liệu	37
2.6. Sai số và cách khống chế sai	37
2.7. Đạo đức nghiên cứu	37
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	38
3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên hoàn cứng “TLT-BCA”	38
3.2. Nghiên cứu tác dụng ức chế tăng sinh lành tính Tuyến tiền liệt của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên thực nghiệm	41
3.2.1. Ảnh hưởng của “TLT-BCA” lên cân nặng chuột và tuyến tiền liệt ...	41
3.2.2. Kết quả đánh giá tác dụng chống viêm và chống oxy hóa của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên mô hình gây u xơ lành tính TLT ở chuột	46
3.2.3. Kết quả đánh giá tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện trên chuột cống trắng gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt	52
3.2.4. Kết quả mô bệnh học tuyến tiền liệt của các lô chuột nghiên cứu.	56
Chương 4: BÀN LUẬN	58
4.1. Về thuốc nghiên cứu viên hoàn cứng “TLT-BCA”	58
4.2. Bàn luận về độc tính cấp của viên hoàn cứng “TLT-BCA”	59

4.3. Bàn luận tác dụng ức chế tăng sinh lành tính Tuyến tiền liệt của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên thực nghiệm.....	60
4.3.1. Về mô hình gây TSLT-TTL trên chuột thực nghiệm.....	64
4.3.2. Về hiệu quả ức chế TSLT-TTL của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên thực nghiệm	66
4.4. Các nghiên cứu điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng thuốc y học cổ truyền.....	67
4.4.1. Các nghiên cứu trong nước:	67
4.4.2. Các nghiên cứu ở nước ngoài.....	69
KẾT LUẬN	71
KIẾN NGHỊ	72
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
BN	Bệnh nhân
CLCS	Chất lượng cuộc sống
DĐTQ	Dược điển Trung Quốc
ĐĐVN	Dược điển Việt Nam
DHT	Dihydrotestosteron
HE	Hematoxylin - Eosin
IPSS	International Prostate Symptoms Score (Thang điểm triệu chứng tuyến tiền liệt quốc tế)
LD ₅₀	Lethal dose 50 (Liều gây chết cho 50% số động vật thử nghiệm)
MDA	Malondialdehyd
NC	Nghiên cứu
NTTD	Nước tiểu tồn dư
PSA	Prostate Specific Antigen (Kháng nguyên đặc hiệu với Tuyến tiền liệt)
RLTT	Rối loạn tiểu tiện
TCCS	Tiêu chuẩn cơ sở
TDKMM	Tác dụng không mong muốn
TSLT-TTL	Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt
TTL	Tuyến tiền liệt
V _{td}	Thể tích nước tiểu tồn dư
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)
YHCT	Y học cổ truyền
YHĐ	Y học hiện đại

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1.	Thành phần các vị thuốc có trong viên hoàn cứng “TLT-BCA”. 29
Bảng 2.2.	Số lượng động vật thực nghiệm..... 32
Bảng 3.1.	Kết quả đánh giá thử nghiệm thăm dò..... 38
Bảng 3.2.	Kết quả đánh giá thử nghiệm chính thức..... 39
Bảng 3.3.	Tác dụng của viên hoàn cứng “TLT-BCA” lên cân nặng của chuột nghiên cứu..... 41
Bảng 3.4.	Tác dụng của viên hoàn cứng “TLT-BCA” lên cân nặng tuyệt đối của tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu..... 42
Bảng 3.5.	Tác dụng của viên hoàn cứng “TLT-BCA” lên cân nặng tương đối của tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu..... 44
Bảng 3.6.	Kết quả đánh giá nồng độ IL-6 trong huyết thanh chuột 46
Bảng 3.7.	Kết quả đánh giá hàm lượng IL-6 trong mô tuyến tiền liệt chuột 47
Bảng 3.8.	Kết quả đánh giá nồng độ MDA trong huyết thanh chuột 49
Bảng 3.9.	Kết quả đánh giá hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột..... 50
Bảng 3.10.	Tác dụng lên số lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước 52
Bảng 3.11.	Tác dụng lên thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước 54
Bảng 3.12.	Tác dụng lên tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước 55

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Tuyến tiền liệt qua thiết đồ đứng dọc	3
Hình 1.2.	Sơ đồ phân vùng tuyến tiền liệt của Mc Neal.....	4
Hình 1.3.	Ảnh hưởng của TSLT-TTL lên hệ tiết niệu.....	9
Hình 2.1.	Thành phẩm viên hoàn cứng “TLT-BCA”	30
Hình 2.2.	Các thuốc chứng dương dùng trong nghiên cứu.....	31
Hình 2.3.	Một số máy móc và dụng cụ phục vụ nghiên cứu	31
Hình 3.1.	Đại thể Tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu.....	43
Hình 3.2.	Kết quả mô bệnh học tuyến tiền liệt các lô chuột nghiên cứu.....	56

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1.	Sơ đồ nghiên cứu độc tính cấp.....	34
Sơ đồ 2.2.	Sơ đồ nghiên cứu tác dụng ức chế tăng sinh lành tính Tuyến tiền liệt trên thực nghiệm	36
Sơ đồ 2.3.	Sơ đồ tổng quát nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng ức chế tăng sinh lành tính Tuyến tiền liệt của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên thực nghiệm	37

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt (TSLT-TTL) là sự phát triển quá mức không ác tính tuyến tiền liệt (TTL) bao quanh niệu đạo, là một trong các bệnh thường gặp nhất ở nam giới với tỷ lệ mắc tăng đáng kể sau tuổi 50 [1]. TSLT-TTL mặc dù là một bệnh lành tính, nhưng ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của người bệnh, nhất là việc tiểu đêm khiến người bệnh không có giấc ngủ ngon hoặc tiểu nhiều lần, tiểu gấp... tại bàng quang, khi bệnh tiến triển lâu, có thể làm giảm chức năng của bàng quang, làm trầm trọng hơn triệu chứng đường tiểu dưới, hoặc gây ảnh hưởng đến chức năng thận.

Tỷ lệ mắc TSLT-TTL có xu hướng ngày một gia tăng trên toàn thế giới. Các nghiên cứu về tần suất mắc bệnh tại Việt Nam tương tự như các báo cáo nước ngoài, cho thấy tỷ lệ bệnh TSLT-TTL khoảng 60% nam giới trên 50 tuổi, tỷ lệ tăng dần theo tuổi đạt đỉnh 88% ở lứa tuổi trên 90. Trong đó tỷ lệ có rối loạn tiểu tiện từ vừa đến nặng có thể xảy ra ở 13 - 56% nam giới trên 70 tuổi [2].

Y học hiện đại (YHHĐ) có nhiều phương pháp khác nhau để điều trị bệnh như dùng thuốc, điều trị bằng các phương pháp xâm lấn tối thiểu... Tuy nhiên, khi điều trị bằng các thuốc như kháng α 1-adrenergic, các thuốc kháng androgen, cũng có những tác dụng không mong muốn như choáng váng, hạ huyết áp tư thế, sưng đau vú, rối loạn cương dương, 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 [2] [3]. Phẫu thuật lại có thể gây những biến chứng nhất định... hoặc người bệnh thuộc đối tượng chống chỉ định phẫu thuật. Vì vậy, để có thêm sự lựa chọn điều trị cho người bệnh đặc biệt kéo dài thời gian điều trị giai đoạn nội khoa là một việc làm cần thiết cho người bệnh tăng sản lành tính TTL.

Trong y học cổ truyền (YHCT), căn cứ vào chứng trạng lâm sàng của TSLT-TTL có các rối loạn tiểu tiện, 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. [4]

Viên hoàn cứng “TLT-BCA” được chiết xuất từ các vị thuốc có nguồn gốc thảo dược, toàn bài thuốc có tác dụng hỗ trợ điều trị TSLT-TTL. Đây là một bài thuốc kinh nghiệm đã và đang được áp dụng điều trị nội khoa dưới dạng thuốc sắc mang lại hiệu quả điều trị. Tại Bệnh viện YHCT - Bộ Công An viên hoàn cứng “TLT-BCA” chưa được đánh giá tính an toàn và tác dụng dược lý dưới dạng viên hoàn cứng. Để có cơ sở khoa học và an toàn khi sử dụng sản phẩm trong cộng đồng để điều trị TSLT-TTL, chúng tôi thực hiện đề tài: ***“Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng ức chế tăng sinh lành tính Tuyến tiền liệt của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên thực nghiệm”*** với hai mục tiêu:

- 1. Đánh giá độc tính cấp của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên thực nghiệm.*
- 2. Đánh giá tác dụng ức chế tăng sinh lành tính Tuyến tiền liệt của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên thực nghiệm.*

Chương 1

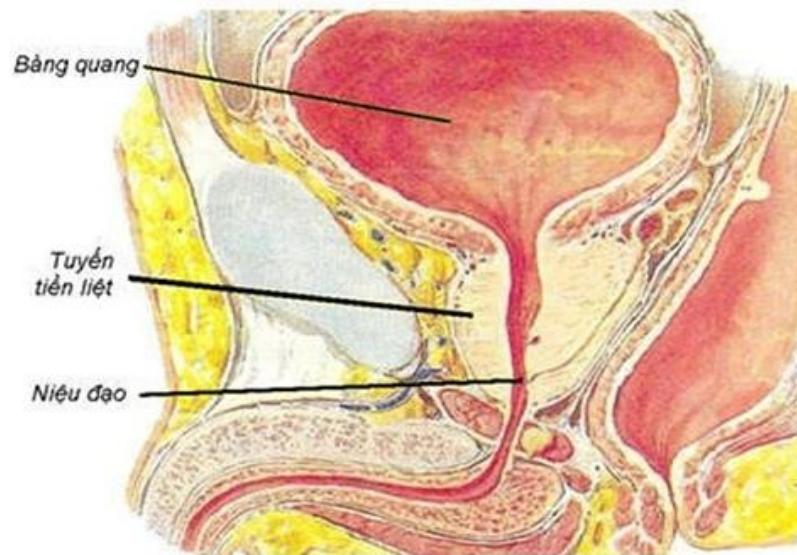
TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo y học hiện đại

1.1.1. Giải phẫu và sinh lý tuyến tiền liệt

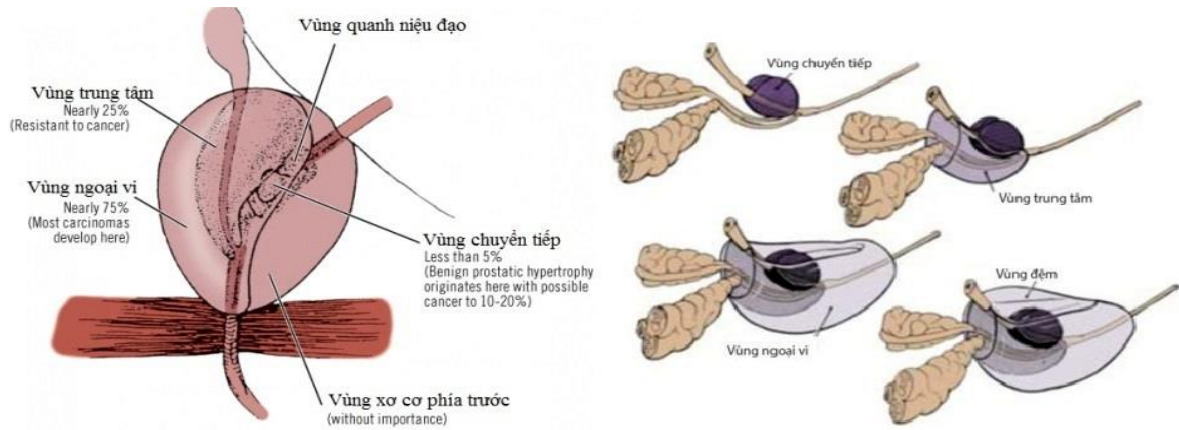
1.1.1.1. Giải phẫu tuyến tiền liệt

Tuyến tiền liệt (TTL) nằm ở ngay dưới cổ bàng quang, có hình nón, đáy ở trên và đỉnh ở dưới. Tuyến bao quanh phần niệu đạo sát cổ bàng quang, phần niệu đạo xuyên qua tuyến dài khoảng 3cm. TTL có 4 mặt (mặt trước, mặt sau và hai mặt bên dưới), một nền và một đỉnh. Thể tích TTL thay đổi tùy theo từng người và từng lứa tuổi. Thông thường ở nam giới lúc trưởng thành TTL rộng khoảng 4 cm, cao 3cm, dày 2 cm và nặng khoảng 15-20gr [5] [6] [7]. Vì TTL nằm ở gần trực tràng nên sự to lên của tuyến có thể kiểm tra bằng cách khám hậu môn trực tràng [8].



Hình 1.1. Tuyến tiền liệt qua thiết đồ đứng dọc [8]

Về phương diện giải phẫu, TTL chia làm 3 thùy là thùy phải và thùy trái (còn gọi là hai thùy bên) ngăn cách nhau bởi một rãnh ở mặt sau thùy thứ ba gọi là eo TTL hay thùy giữa, nằm giữa niệu đạo và ống phóng tinh.



Hình 1.2. Sơ đồ phân vùng tuyến tiền liệt của Mc Neal

1.1.1.2. Sinh lý của tuyến tiền liệt

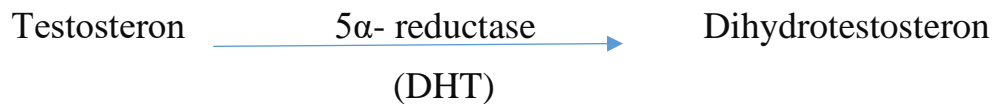
Tuyến tiền liệt là một tuyến ngoại tiết kiểu ống túi, gồm rất nhiều nang nhỏ, trong lòng nang được lót bằng những tế bào biểu mô chết tiết hình trụ, làm nhiệm vụ tiết ra dịch của TTL. Lượng dịch do TTL bài tiết chiếm khoảng 30% thể tích tinh dịch phóng ra mỗi lần giao hợp. Dịch của TTL bao gồm các chất kẽm, acid xitric, fructose, photphorylcholin, specmin, acid amin tự do và các phosphatase acid để nuôi dưỡng và kích thích sự di động của tinh trùng, giúp tinh trùng di chuyển trong đường sinh dục nữ. TTL còn ngăn cản tinh dịch chảy ngược về bàng quang trong quá trình phóng tinh [9].

1.1.2. Bệnh nguyên, bệnh sinh của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

Nguyên nhân sinh bệnh của TSLT-TTL còn nhiều điều chưa thật sáng tỏ, tuy nhiên vì bệnh xuất hiện và phát triển ở người cao tuổi nên có khả năng là do sự thay đổi môi trường nội tiết ở người già. Hiện nay có một số khuynh hướng nghiên cứu về nguyên nhân cơ chế bệnh sinh của bệnh là: vai trò của nội tiết; vai trò của yếu tố gây viêm và stress oxy hóa, mối quan hệ giữa tổ chức đệm với lớp biểu mô và các yếu tố tăng trưởng; Sự mất cân bằng giữa sự tăng sinh và tiêu hủy tế bào (Apoptose)... nhưng được đề cập đến nhiều nhất là vai trò của các yếu tố nội tiết. [10] [11] [12]

1.1.2.1. Các yếu tố nội tiết

+ Testosteron: 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 testosteron phải được chuyển thành dihydrotestosteron (DHT) nhờ kết hợp với enzym 5 α - reductase.



DHT sẽ gắn với các thụ thể (receptor) ở màng tế bào TTL và chuyển các mệnh lệnh tăng trưởng và biệt hóa 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. DHT không chỉ góp phần vào sự tăng trưởng và biệt hóa của tế bào TTL mà còn ức chế quá trình tự tiêu hủy tế bào (apoptosis). Tuy nhiên người ta cũng nhận thấy nam giới tuổi càng cao thì nồng độ testosteron càng giảm những vẫn bị TSLT-TTL.

+ Estrogen: Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng estrogen có tham gia vào nguyên nhân gây TSLT-TTL. Ở nam giới, estrogen được tạo ra phần lớn do chuyển hóa ngoại biên của các androstenedione của tuyến thượng thận và từ testosteron dưới tác dụng của enzym aromatase. Phối hợp với androgen estrogen kích thích trực tiếp sự sinh trưởng của TTL.

+ Androgen thượng thận và Prolactin: Người ta nhận thấy rằng prolactin có tác dụng làm gia tăng tác dụng của nội tiết tố nam, gián tiếp gây TSLT-TTL.

+ Các hormon hướng sinh dục: GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) 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 testosteron do các tế bào Leydig của tinh hoàn sản xuất ra, ngược lại nồng độ testosteron lưu hành có tác dụng điều hòa ngược âm tính đối với trục dưới đồi - tuyến yên. [10] [13] [14] [15]

1.1.2.2. Các yếu tố gây viêm và stress oxy hóa

Một số yếu tố như chất trung gian gây viêm, hormon, chế độ ăn uống và stress oxy hóa được coi là đóng một vai trò trong sự phát triển của tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Stress oxy hóa là sự mất cân bằng giữa việc tạo ra và loại bỏ các oxy phản ứng (reactive oxygen species - ROS) có thể gây tổn thương mô. Bạch cầu là nguồn chính của ROS và trong trường hợp bị viêm, việc sản xuất ROS tăng cao rất nhiều có thể làm cạn kiệt hệ thống bảo vệ chống oxy hóa [16]. Do đó, stress oxy hóa có thể là kết quả của sự dư thừa trong sản xuất chất oxy hóa hoặc sự suy giảm khả năng chống oxy hóa. Tổn thương mô tuyến tiền liệt do stress oxy hóa có thể dẫn đến tăng sinh tế bào bù trừ với kết quả là tăng sản. Stress oxy hóa có thể gây ra tổn thương mô mạch máu, cấu trúc và chức năng protein, tổn thương bộ gen và gây ra các biến đổi liên quan đến quá trình sửa chữa DNA và quá trình tự chết của tế bào (apoptosis). Stress oxy hóa cũng gây ra các thay đổi ở các tế bào gốc. Sự thay đổi bộ gen trong DNA của tế bào dẫn đến sự mất cân bằng giữa tăng sinh tế bào và chết tế bào, dẫn đến sự biến đổi tăng sản hoặc tiền ung thư [17].

ROS cũng có thể gián tiếp gây ra sự hình thành các sản phẩm phụ do quá trình peroxy hóa lipid, tạo ra nhiều sản phẩm phân hủy gây độc gen tiềm ẩn, bao gồm các gốc alkoxy, gốc peroxy và aldehyd, chẳng hạn như malondialdehyd (MDA) [18]. Quá trình peroxy hóa lipid, ước tính bằng phép đo các chất phản ứng với acid thiobarbituric được phát hiện là tăng ở bệnh nhân BPH so với nhóm chứng [19]. MDA là sản phẩm cuối cùng có nguồn gốc từ quá trình peroxy hóa acid béo không bão hòa và các este liên quan. Ngược lại với các gốc tự do, các aldehyd tương đối ổn định và do đó có thể khuếch tán trong hoặc ra ngoài tế bào và tấn công các mục tiêu xa vị trí ban đầu phát sinh gốc tự do. Hơn nữa, MDA không chỉ phản ánh quá trình peroxy hóa lipid mà còn là sản phẩm phụ của hoạt động cyclooxygenase trong tiểu cầu, và hoạt hóa tiểu cầu dai dẳng là đặc điểm chung của nhiều hội chứng lâm sàng liên quan đến quá trình peroxy hóa lipid tăng cường. Do đó, đo nồng độ

MDA trong huyết tương hoặc huyết thanh cung cấp chỉ số peroxy hóa lipid in vivo thuận tiện và đại diện cho một dấu ấn sinh học không xâm lấn của stress oxy hóa thường được sử dụng trên lâm sàng để đánh giá tình trạng hoạt động của các gốc tự do [18].

Thông thường, stress oxy hóa được loại bỏ bằng cơ chế bảo vệ tự nhiên, chẳng hạn như enzym superoxid dismutase (SOD), glutathion peroxidase (GPX) và enzym catalase (CAT), cũng như các chất chống oxy hóa. Mức độ tổn thương oxy hóa do ROS gây ra có thể trở nên trầm trọng hơn do giảm hiệu quả của các cơ chế bảo vệ chống oxy hóa. Cân bằng giữa stress oxy hóa và thành phần chống oxy hóa của tế bào có vai trò quan trọng trong việc phát triển bệnh tuyến tiền liệt. Các thuốc có tác dụng chống oxy hóa vì vậy được xem là có cơ chế làm giảm quá trình phát triển bệnh lý tăng sinh tuyến tiền liệt. [17] [19].

1.1.3. Các yếu tố tăng trưởng (Growth factors)

Ngoài vai trò của các hormone, các công trình nghiên cứu thực nghiệm cũng cho thấy sự tác động qua lại giữa mô đệm và biểu mô tuyến thông qua các yếu tố tăng trưởng. Yếu tố tăng trưởng được màng đáy của các tế bào TTL quanh niệu đạo tiết ra khi bị kích thích bởi các chấn thương nhỏ như đi tiểu, xuất tinh hay do bị nhiễm trùng mạn tính. Các yếu tố tăng trưởng sẽ làm tăng trưởng các mô sợi và sau đó là các mô tuyến lân cận hợp thành các nhân xơ đầu tiên quanh niệu đạo. Các nhân này sẽ phát triển lớn dần tạo thành khối TSLT-TTL. Nhiều yếu tố tăng trưởng đã tìm được trong TTL ở người, đó là: bFGF, TGF β 1, TGF β 2, EGF và IGF. [11] [20] [21] [22]

1.1.3.1. Hiện tượng chết theo chương trình (Apoptosis)

Chỉ số Apoptosis (tỷ lệ số tế bào chết theo chương trình/toàn bộ tế bào TTL) của mô tăng sinh TTL thấp hơn là TTL bình thường. Sự giảm apoptosis nhiều hơn là sự tăng sinh tế bào xảy ra khi TTL bị tăng sinh. [13] [14]

1.1.3.2. Sự tương tác của vùng biểu mô tuyến - mô đệm

Do một sự thiếu hụt trong thành phần mô đệm, mà thành phần này bình thường sẽ ức chế sự tăng trưởng của tế bào, do đó làm mất cơ chế tăng trưởng bình thường, dẫn đến sự tăng trưởng của tế bào vùng mô đệm.

1.1.3.3. Vai trò của tuổi và một số yếu tố khác

TSLT-TTL bắt đầu xuất hiện ở tuổi trên 40 nhưng bệnh nhân thường có triệu chứng lâm sàng ở tuổi trên 55 và đỉnh cao là ở tuổi từ 65 đến 75. Các nghiên cứu cho thấy các yếu tố viêm và một số cytokine có vai trò trong TSLT-TTL.

1.1.4. Sinh bệnh học

- Tuyến tiền liệt và vỏ TTL có cấu tạo gồm tổ chức đệm và tổ chức tuyến. Bình thường có sự cân bằng giữa 2 tổ chức này. Khi có sự thắng thế của tổ chức sợi và tổ chức liên kết sẽ phát triển thành các u lành. Phân tích hình thể cho thấy TSLT-TTL tiên phát là phì đại tổ chức đệm, quá sản tổ chức sợi và tổ chức liên kết, giảm chức năng tuyến nên còn gọi là u xơ TTL.

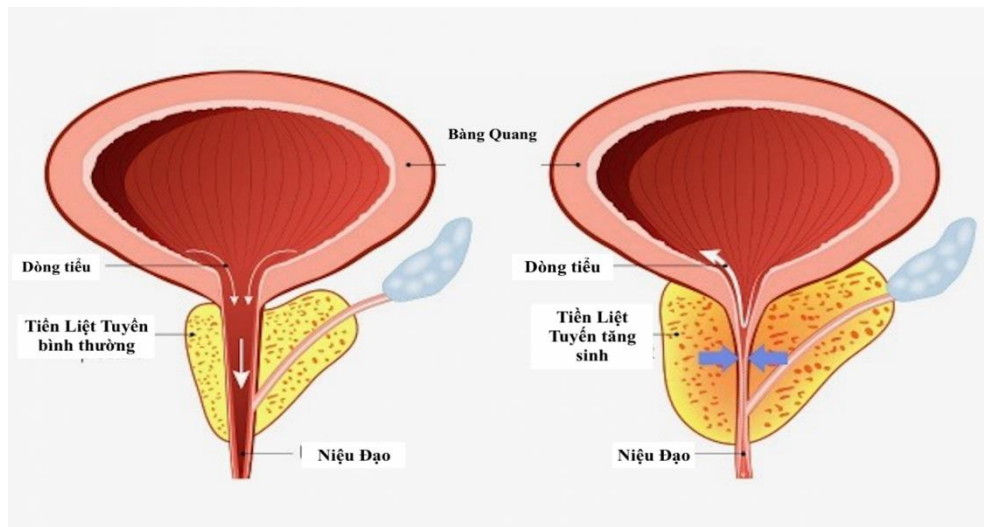
- Trong tổ chức tuyến có hệ thần kinh tự động gây co thắt khi bị kích thích. TTL còn là nơi tập trung rất nhiều thụ cảm α adrenergic và một số nhỏ β adrenergic, không thấy có sự có mặt các cảm thụ quan cholinergic. Sự co thắt cơ trơn TTL phụ thuộc chủ yếu vào cảm thụ quan $\alpha 1$. Chính vì vậy nên tồn tại 2 cơ chế gây tắc nghẽn đường tiểu trong TSLT-TTL.

+ Khi TTL phì đại to ra sẽ chèn ép vào niệu đạo, cản trở đường tiểu gây nên triệu chứng tắc nghẽn.

+ TTL phì đại to kích thích những cảm thụ quan α adrenergic tạo phản xạ co thắt cơ trơn co thắt cổ bàng quang và niệu đạo gây nên triệu chứng kích thích.

Đường tiểu bị cản trở làm cho bệnh nhân không đái được hết, bí đái, nước tiểu tồn dư tăng lên gây nhiễm trùng tiết niệu và sỏi bàng quang. Hơn nữa, áp lực trong bàng quang tăng lên có thể dẫn đến phì đại cơ bàng quang, ứ nước ở thận và túi thừa bàng quang [23]

1.1.5. Ảnh hưởng của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt lên hệ tiết niệu



Hình 1.3. Ảnh hưởng của TSLT-TTL lên hệ tiết niệu

Tùy theo phần nào của TTL bị tăng sinh và xu hướng chèn ép mà có ảnh hưởng tới hệ tiết niệu. Nhìn chung, hầu hết các phần của hệ tiết niệu đều bị ảnh hưởng: [9]

+ Ảnh hưởng đến niệu đạo: TTL bao quanh niệu đạo sát cổ bàng quang nên khi tổ chức tuyến phì đại thì niệu đạo sẽ bị ảnh hưởng đầu tiên. Niệu đạo TTL bị kéo dài và bị chèn ép bởi các thùy của TTL làm cản trở sự đi tiểu.

+ Ảnh hưởng đến cổ bàng quang: khi TTL tăng sinh, cổ bàng quang đẩy lên cao vào trong lòng bàng quang dẫn đến sự biến dạng, chèn ép, xơ cứng cổ bàng quang làm mép sau bị đẩy lên cao thành bè chắn cản trở sự đi tiểu.

+ Ảnh hưởng đến cổ bàng quang: khi TSLT-TTL gây bí tắc ở cổ bàng quang, giai đoạn đầu bàng quang phải tăng cường co bóp chống lại sự cản trở để đẩy nước tiểu ra ngoài, dẫn đến thành bàng quang phì đại dày lên. Thành bàng quang có hình bè, hình cột, hình hang và có thể có túi thừa. Giai đoạn còn bù này không có nước tiểu tồn dư. Tình trạng kéo dài làm bàng quang ngày càng bị tăng áp lực. Sang giai đoạn mất bù, bàng quang giảm khả năng co bóp, gây ứ đọng nước tiểu trong bàng quang, dẫn đến tình trạng viêm nhiễm, có thể gây bí đái hoàn toàn hoặc không hoàn toàn.

+ Ảnh hưởng đến niệu quản: đoạn niệu quản trong thành bàng quang có hệ thống van chống trào ngược, khi áp lực bàng quang càng tăng thì van càng đóng kín. Vì thế khi TTL bị tăng sinh chèn ép vào niệu đạo và cổ bàng quang làm cho áp lực bàng quang luôn tăng, khiến van đóng kín gây cản trở lưu thông nước tiểu từ thận và niệu quản xuống bàng quang làm giãn niệu quản quá mức, ứ nước thận, lâu ngày sẽ gây suy giảm chức năng thận.

+ Ảnh hưởng đến thận: giãn niệu quản lâu ngày sẽ dẫn đến tăng áp lực thủy tĩnh tại khoang Bowman, ảnh hưởng tới chức năng lọc của thận và gây ứ nước tại bể thận, nếu lâu ngày sẽ dẫn tới suy thận, tử vong.

1.1.6. Chẩn đoán tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

1.1.6.1. Triệu chứng cơ năng

* Hội chứng kích thích: 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 [24]. Các triệu chứng gồm: tiểu gấp, tiểu nhiều lần (tiểu rất), tiểu đêm, tiểu són (đái rĩ).

* Hội chứng tắc nghẽn: gồm tiểu gắng sức (tiểu khó), tiểu yếu, tiểu ngắt quãng, tiểu không hết (còn nước tiểu tồn dư), cuối cùng là bí đái.

1.1.6.2. Triệu chứng thực thể

Thăm trực tràng: ước lượng khối lượng TTL, sơ bộ đánh giá, phát hiện viêm, ung thư TTL. Thăm trực tràng đánh giá về độ lớn, mật độ bề mặt và ranh giới của khối tăng sinh. Trong TSLT-TTL thường TTL to đều, hình hơi tròn, mát rãnh giữa, ranh giới rõ rệt, mật độ hơi chắc, đàn hồi và không đau.

Thăm khám vùng hạ vị, vùng thắt lưng 2 bên: để phát hiện cầu bàng quang, thận ứ nước.

1.1.6.3. Các khám nghiệm cận lâm sàng

Các khám nghiệm cận lâm sàng gồm: xét nghiệm cơ bản, siêu âm, đo lưu lượng dòng tiểu (niệu dòng đồ), định lượng PSA trong máu...

1.1.7. Điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

TSLT-TTL hiện nay được điều trị theo các phác đồ sau: [25]

1.1.7.1. Theo dõi, điều chỉnh thói quen sinh hoạt

Chỉ định khi triệu chứng đường tiểu dưới nhẹ và vừa, chưa có tình trạng tắc nghẽn nặng, BN chưa có những than phiền về các triệu chứng trên.

1.1.7.2. Điều trị nội khoa

Có hai cơ chế gây rối loạn bài tiết nước tiểu đó là sự phì đại của TTL và sự co cơ hay tăng trương lực cơ thắt ở cổ bàng quang và TTL – đều chịu ảnh hưởng của yếu tố nội tiết và các thụ thể alpha –adrenergic (chủ yếu là alpha1). Do đó các thuốc điều trị nội khoa nhằm tác động vào 2 cơ chế này.

Các thuốc điều trị tăng sinh lành tính TTL bao gồm: nhóm chẹn thụ thể α , nhóm ức chế men 5 α -reductase, nhóm ức chế men aromatase, các thuốc nguồn gốc thực vật; và một số thuốc mới đang được thử nghiệm hoặc mới đưa vào điều trị như dạng kết hợp liều cố định 2 thuốc chẹn thụ thể α và nhóm ức chế men 5 α -reductase, thuốc kháng muscarinic, thuốc đồng vận β_3 , thuốc ức chế men phosphodiesterase. Trong số đó, nhóm chẹn thụ thể α , nhóm ức chế men 5 α -reductase, hoặc phác đồ kết hợp 2 nhóm, được áp dụng rộng rãi và đã có nhiều nghiên cứu đánh giá tính an toàn, hiệu quả của những thuốc này trong điều trị tăng sinh lành tính TTL. Trong trường hợp TSLT-TTL kết hợp với tiểu đêm, bàng quang tăng hoạt sẽ chỉ định các thuốc điều trị kết hợp.

* **Các thuốc chẹn alpha1 – adrenergic**: làm giãn cơ trơn cổ bàng quang và niệu đạo TTL, làm giảm sức cản ngoại vi, do vậy giải phóng dòng nước tiểu.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp là tụt huyết áp tư thế đứng, chóng mặt, nhức đầu, khó chịu, nôn mửa, mệt mỏi...Hiện thị trường Việt Nam đang lưu hành 3 loại thuốc Alfuzosin, Tamsulosin và Doxazosin. Tamsulosin dùng liều 0,4 mg/ngày, có thể tăng đến 0,8mg/ngày, dùng 1 lần trong ngày. [26]

* **Thuốc ức chế 5 alpha-reductase (5-ARI):** ngăn cản sự chuyển hoá testosterone thành dihydrotestosterone (DHT) do đó làm giảm thể tích TTL.

Chỉ định cho những trường hợp có triệu chứng đường niệu dưới, mức độ tắc nghẽn trung bình trở lên, thể tích TTL lớn > 30cm³. Thuốc làm giảm kích thước TTL và đạt hiệu quả lâm sàng tối đa từ tháng thứ 3. Các tác dụng không mong muốn bao gồm giảm cảm hứng tình dục, bất lực, đau ngực lan toả, sưng đau vú, giảm số lượng tinh trùng và đặc biệt thuốc còn làm thay đổi nồng độ PSA trong máu dẫn tới việc theo dõi bệnh khó khăn. Nhóm thuốc này chỉ có Finasteride và Dutasteride. Dutasteride là thuốc ức chế đôi men 5 alpha reductase type I và II, liều dùng 0,5mg/ngày (một lần). Finasteride là thuốc chế men 5 alpha reductase II, liều dùng 5mg/ngày (một lần). [27]

* **Thuốc kháng muscarinic:** Các chất dẫn truyền thần kinh chiếm ưu thế của bàng quang là acetylcholine có thể kích thích thụ thể muscarin (m-cholinoreceptors) trên bề mặt tế bào cơ trơn của cơ chóp. Kháng thụ thể muscarinic sẽ làm giảm co thắt của cơ chóp bàng quang. Hiện nay ở Việt Nam đang lưu hành Oxybutynin và Solifenacin.

Phối hợp 2 nhóm chẹn α và kháng muscarinic điều trị BN có triệu chứng đường tiểu dưới do TSLT-TTL kết hợp bàng quang tăng hoạt là an toàn, làm cải thiện chất lượng sống và niệu động học tốt hơn so với đơn trị liệu. tỉ lệ bí tiểu cấp dưới 1%, không thay đổi về niệu dòng đồ và thể tích nước tiểu tồn dư.

Một số thuốc khác: Chất đồng vận beta 3 (Mirabegron), thuốc đối kháng Vassopressin (Desmopressin), thuốc ức chế PDE5 (Tadalafil), thuốc chiết xuất từ thảo dược (Tadenan, Permixon...).

1.1.7.3. Điều trị ngoại khoa

Phẫu thuật mở, cắt đốt nội soi qua niệu đạo, điều trị bằng các phương pháp xâm lấn tối thiểu, nong tuyến tiền liệt...

1.2. Tổng quan về tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo Y học cổ truyền

1.2.1. Quan niệm về tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo y học cổ truyền

TSLT-TTL là bệnh có tăng sinh lành tính mô tuyến, cơ trơn và mô liên kết của TTL, thường gặp ở nam giới cao tuổi mà đặc trưng là gây ra chèn ép làm tắc đường dẫn niệu dưới, trên lâm sàng thường có các chứng trạng đi tiểu khó, tiểu rất, tiểu buốt, tiểu đêm, tiểu nhiều lần... có thể dẫn đến biến chứng nhiễm khuẩn tiết niệu, sỏi tiết niệu... nên được quy nạp vào các chứng “long bế”, “lâm chứng”, “di niệu” và “tích tụ” của YHCT [28].

Giai đoạn đầu là cơ năng, bệnh nhân đi tiểu khó, nước tiểu ra chậm, dòng tiểu nhỏ và yếu, ngắt quãng, đi tiểu xong còn nhỏ giọt, thời gian đi tiểu kéo dài. Các triệu chứng này ứng với chứng “long” trong “long bế” của YHCT.

Giai đoạn tổn thương thực thể, bàng quang giãn và có thể tích nước tiểu tồn dư >100ml, có thể có nhiễm trùng đường tiết niệu gây đái buốt, đái rắt, tương ứng với “lâm chứng” của YHCT.

Giai đoạn cuối tổn thương thực thể nặng hơn, đã ảnh hưởng tới chức năng thận. Giai đoạn này thành bàng quang mỏng, mất trương lực, thể tích nước tiểu tồn dư tăng, các triệu chứng đái khó tăng, bệnh nhân phải đi tiểu nhiều lần, bí đái, có khi dẫn đến tình trạng đái rĩ liên tục, bệnh nhân có thể bị suy thận do tắc đường tiết niệu. Giai đoạn này tương ứng với “long bế”, “di niệu” ở người cao tuổi [23].

Ngoài ra hiện tại cũng có nhiều quan điểm cho rằng TSLT-TTL trên thực thể có thay đổi hình thành khối u lành tính trong vùng bụng gây ra chèn ép, nên quy vào chứng “tích tụ” của YHCT [29] [30] [31].

1.2.1.1. Long bế

Long bế là tiểu tiện lượng ít, đái không thông hoặc bí đái. Đi tiểu không thông thoát, nước tiểu thường nhỏ giọt, nước tiểu ít, ngắn, bệnh diễn biến từ từ gọi là “long”. Còn buồn đi tiểu mà không đi được, nhỏ giọt, thể hiện cấp, đến đột ngột, gọi là “bế”. Tuy mức độ khác nhau song nếu đi tiểu khó ra đều gọi là bí tiểu (long bế). Nguyên nhân là do khí hoá ở vùng bàng quang bị rối loạn.

Liên hệ với YHHĐ chứng long bế gặp trong các bệnh gây vô niệu hoặc rối loạn bài tiết nước tiểu (ứ trệ nước tiểu). Như vậy long bế có 2 loại: loại thứ nhất là do rối loạn quá trình hình thành nước tiểu mà bài tiết ra một lượng ít (vô niệu, thiếu niệu); loại thứ 2 là quá trình hình thành nước tiểu không bị trở ngại nhưng khi bài tiết ra thì bị tắc làm cho lượng nước tiểu đi ra ít hoặc không ra, nguyên nhân là do tắc nghẽn ở quá trình bài tiết nước tiểu, bệnh này chủ yếu liên quan đến thận, bàng quang.

Ngày nay, từ góc độ lâm sàng và cơ chế bệnh sinh của YHHĐ thấy rằng TSLT-TTL phù hợp với long bế theo trường hợp thứ 2, tức là quá trình sinh ra nước tiểu bình thường nhưng quá trình bài xuất nước tiểu bị cản trở.

1.2.1.2. Lâm chứng

Là loại bệnh tiểu tiện đi luôn, nhiều lần, ngắn rít, nhỏ rất từng giọt, đau buốt, muốn đái ra không hết, bụng dưới đau lan đến eo lưng. Lâm chứng thường chia làm 6 loại: khí lâm, thạch lâm, huyết lâm, nhiệt lâm, cao lâm và lao lâm. Trong mối liên hệ với YHHĐ thì các chứng nhiễm trùng đường tiết niệu, sỏi tiết niệu của YHHĐ tương ứng với chứng lâm của YHCT.

TSLT-TTL giai đoạn có tổn thương thực thể, bàng quang giãn và có nước tiểu tồn dư thì ngoài đái khó, có thể có dấu hiệu nhiễm trùng tiết niệu gây đái buốt, đái rắt, tương ứng với “chứng lâm” (nhiệt lâm) của YHCT. Nước tiểu ứ lại lâu ngày có thể sinh ra chứng “thạch lâm”, “huyết lâm”, là những biến chứng của TSLT-TTL [32]

1.2.1.3. Di niệu

Di niệu là chỉ chứng trạng mà nước tiểu tự bài tiết không chịu sự khống chế của ý thức con người, nước tiểu tự rỉ ra, hay đái dầm. Đái dầm thường thấy ở trẻ em, chứng đi tiểu luôn không nín được phần nhiều gặp ở người cao tuổi. Bệnh có quan hệ trực tiếp tới thận và bàng quang, nếu thận khí hư hoặc bàng quang không thể chế ước được sẽ gây nên bệnh. [33]

TSLT-TTL giai đoạn tổn thương thực thể nặng, thành bàng quang mỏng, mất trương lực, thể tích nước tiểu tồn dư tăng, đi tiểu nhiều lần, có khi dẫn đến đái rỉ liên tục do nước tiểu tràn đầy bàng quang giãn căng. Giai đoạn này tương ứng với “di niệu”.

1.2.2.4. Tích tụ

Tích tụ là một loại bệnh tật do chính khí hư yếu, tạng phủ mất điều hoà, khí trệ, huyết ứ, đàm trọc tích kết ở bụng làm cho trong bụng kết khối, hoặc chướng hoặc đau. Bệnh này có thể chia ra chứng tích và chứng tụ.

Chứng tích là cố định không di chuyển, chướng và đau đều ở một chỗ nhất định. Chứng tụ thì chướng xen thúc, đau không nơi nhất định. Vì vậy chứng tích có khối rõ rệt, phần nhiều thuộc về huyết. Chứng tụ, vật khối dễ tụ dễ tan, phần nhiều thuộc về khí.

Chứng tích phải thời gian khá dài mới hình thành, bệnh tình cũng nặng, điều trị hơi khó khăn. Chứng tụ gây bệnh, thời gian hơi ngắn, bệnh tình khá nhẹ điều trị dễ hơn.

Các tài liệu cổ trước đây cũng có bệnh danh trung hà, huyền tích, đều thuộc phạm trù tích tụ, như “Thánh tế tổng lục – Tích tụ thống luận” có viết: “Trung hà tích kết giả, tên khác của tích tụ vậy”.

Tây y chẩn đoán các bệnh gan lách to, ung bướu vùng bụng, rối loạn công năng tiêu hoá, tắc ruột không hoàn toàn... khi xuất hiện những triệu chứng tương tự tích tụ, đều có thể tham khảo để biện chứng luận trị. Trong đó TSLT-TTL đặc trưng về sự tăng sinh lành tính của tế bào cơ, tổ chức liên kết và/hoặc tế bào tuyến mà gây ra sự chèn ép niệu đạo.

Qua nghiên cứu các khái niệm về “lâm chứng”, “long bế”, “di niệu” và “tích tụ” của YHCT, chúng ta thấy bệnh lý của TSLT-TTL liên quan đến cả 4 khái niệm trên.

1.2.2. Nguyên nhân và biện chứng luận trị của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo y học cổ truyền

1.2.2.1. Nguyên nhân

Biểu hiện long bế trong TSLT-TTL chủ yếu do rối loạn khí hoá thủy dịch và bài xuất nước tiểu, do vậy những nguyên nhân làm rối loạn chức năng của thận và bàng quang thì đều có thể là nguyên nhân gây bệnh. Ngoài vai trò của tạng thận trong việc khí hoá bàng quang thì còn vai trò của trở lực hữu hình là khối tăng sinh của TTL, điều này có liên quan đến đàm trọc, ứ huyết, thấp nhiệt ở hạ tiêu. Nguyên nhân của chứng lâm thường do thấp nhiệt tích tụ tại hạ tiêu làm cản trở chức năng khí hoá của bàng quang, còn di niệu thường là do thận khí hư không khí hoá được bàng quang gây nên. Như vậy nguyên nhân của TSLT-TTL gồm: tạng phủ hư nhược mà đặc biệt là thận khí hư, khí hoá bàng quang kém; đàm trọc huyết ứ và thấp nhiệt ứ trệ ở hạ tiêu. [34] [35]

1.2.2.2. Biện chứng luận trị

TSLT-TTL tương ứng với “long bế”, “di niệu” của YHCT, trên lâm sàng thường có các chứng rối loạn tiểu tiện như: đi tiểu khó, tiểu rắt, tiểu đêm, tiểu nhiều lần... bệnh lâu ngày có thể dẫn đến các biến chứng nhiễm khuẩn, sỏi tiết niệu... với các chứng trạng như tiểu đau buốt, tiểu rắt tiểu ra máu, bí đái, tương ứng với “chứng lâm”, “chứng bế” của YHCT.

Nguyên nhân của long bế là do công năng khí hoá của thận khí và bàng quang suy giảm. Bình thường, thủy dịch thông qua sự thu nạp của vị, vận hoá ở tỳ, thăng lên phế, phế túc giáng xuống thận. Nhờ sự khí hoá của thận khí, thủy dịch được phân thành thanh và trọc: phần thanh lên phế, hoàn nguyên thành tân dịch để sử dụng phân bố toàn thân, phần trọc hạ trú xuống bàng quang rồi bài xuất ra ngoài bằng nước tiểu. Bàng quang là nơi chứa niệu dịch, lại là phủ quản lý xuất nạp nước tiểu, sự bài xuất nước tiểu là nhờ vào sự khí hoá của bàng quang. Bàng quang và thận có quan hệ biểu lý. Sự

phát sinh các chứng trạng của “long bế” trong TSLT-TTL có liên quan trực tiếp đến sự suy giảm công năng khí hoá của thận và bàng quang. Như vậy, thận hư, khí hoá bàng quang kém là nguyên nhân hàng đầu được đề cập đến của chứng “long bế” trong TSLT-TTL, khi điều trị cần phải bổ thận, tăng cường khí hoá bàng quang.

Trong TSLT-TTL, ngoài vai trò của tạng thận trong việc khí hoá bàng quang thì còn vai trò của trở lực hữu hình là khối tăng sinh của TTL chèn ép, theo YHCT, điều này liên quan đến đàm trọc, ứ huyết, thấp nhiệt ở hạ tiêu làm cho mạch lạc ở hạ tiêu bị chèn ép, tắc trở, làm tiểu tiện không thông.

Như vậy, theo quan niệm của YHCT, đàm trọc, ứ huyết và thấp nhiệt ở hạ tiêu cũng là nguyên nhân quan trọng gây ra chứng long bế trong TSLT-TTL. Vì vậy trong pháp điều trị cũng cần có biện chứng rõ ràng, ngoài bổ thận cũng cần phải trừ thấp thanh nhiệt, hoá ứ tiêu chưng thì mới có hiệu quả.

Bệnh lâu ngày thấy đi tiểu đau buốt, tiểu nóng (nhiệt lâm); tiểu ra cặn sỏi (thạch lâm); tiểu máu (huyết lâm); hoặc bí đái (niệu bí) thì thuộc về các biến chứng của bệnh... là dấu hiệu của nhiễm trùng đường tiết niệu. Giai đoạn này có thể tương ứng với “chứng lâm” (nhiệt lâm) của YHCT. Nước tiểu ứ lại lâu ngày có thể sinh ra chứng “thạch lâm”, “huyết lâm”, là những biến chứng của TSLT-TTL. Như vậy, một nguyên nhân nữa của TSLT-TTL theo YHCT, đặc biệt khi có nhiễm trùng tiết niệu kèm theo là do thấp nhiệt uất kết ở hạ tiêu, điều trị cần thanh thấp nhiệt hạ tiêu.

Trong TSLT- TTL, bệnh cơ quan trọng nhất là huyết ứ, trên điều trị thì lấy sơ thông làm đầu, tuổi cao sức yếu, thận khí hư suy là cơ sở phát bệnh của TSLT-TTL. Lao lực quá độ, tình chí thất tiết, ngoại cảm lục dâm, ăn uống vô độ là những điều kiện phát bệnh thường gặp. Ứ huyết, đàm trọc, thấp nhiệt là nhân tố bệnh lý cơ bản. TSLT TTL gây ra TTL tăng sinh cục bộ, trở ngại niệu đạo, kiểm tra qua đường hậu môn có thể thấy TTL phì đại, đây là biểu hiện hữu hình,

mà huyết ứ là mắt xích quan trọng gây ra thay đổi bệnh lý, huyết ứ là nguyên nhân chính và cũng là sản vật bệnh lý. Chứng bệnh này chủ yếu là do ứ huyết bại tinh hoặc u khối kết thạch cản trở niệu đạo, làm cho nước tiểu khó bài tiết ra ngoài, lâm sàng biểu hiện tiểu tiện khó khăn hoặc nước tiểu tồn dư là chủ chứng, như Trương Trọng Cảnh có nói: “Hoặc do bại tinh, hoặc do ứ huyết, tắc trở thủy đạo mà làm không thông”. Để đối phó với tình trạng huyết ứ cản trở niệu đạo, thì trị liệu lấy sơ thông làm chủ, nhân mạnh tán ứ huyết, tiêu chung tích, thông niệu đạo, từ đó cải thiện chứng trạng và thay đổi về thực thể. [35] [36] [37]

1.2.3. Các thể lâm sàng của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt và điều trị theo y học cổ truyền

Theo PGS.TS. Trần Quốc Bảo (2012) chia bệnh này ra làm 7 thể: [38]

1.2.3.1. Niệu đạo tắc trệ

- Lâm sàng: tiểu dầm dề, nhỏ từng giọt hoặc tia nước yếu nhỏ hoặc tắc hoàn toàn, bụng dưới căng tức khó chịu, chất lưỡi ám tím hoặc có ban huyết ứ, mạch huyền hoạt sáp.

- Pháp điều trị: tán kết hành ứ, thông lợi thủy đạo.

- Bài thuốc: Đại đở đương hoàn gia vị.

Đại hoàng 120g Mang tiêu 20g Đào nhân 60 hạt Nhục quế 15g
Quy vĩ 30g Sinh địa 30g Xuyên sơn giáp 30g

Các vị trên tán nhỏ, hoàn mật ong làm viên, uống mỗi lần 09g.

Trong bài thuốc trên thì quy vĩ, xuyên sơn giáp, đào nhân, sinh địa có tác dụng hoạt huyết hóa ứ. Nhục quế có tác dụng hoạt huyết thông kinh. Đại hoàng, mang tiêu có tác dụng tả hạ huyết ứ.

Nếu đái máu thì gia tam thất 06g, hoàng cầm 12g để hóa ứ chỉ huyết.

Nếu khí huyết lưỡng hư thì gia hoàng kỳ 30g, đan sâm 20g, quy thân 12g để ích khí dưỡng huyết.

Nếu sỏi tiết niệu thì gia kim tiền thảo 30g, hải kim sa 15g, thạch vĩ 20g.

1.2.3.2. Thấp nhiệt hạ trí

- Lâm sàng: tiểu tiện nhiều lần, nhỏ giọt, tiểu nóng buốt, nước tiểu sẫm màu hoặc đái máu, bụng đầy trướng, khát nhưng không thích uống, bứt rứt không yên, đại tiện táo bón, chất lưỡi hồng, rêu lưỡi vàng hoặc nhớt, mạch hoạt sác.

- Pháp điều trị: thanh nhiệt lợi thấp.

- Bài thuốc: Đạo xích tán phối hợp với Bát chính tán.

Sinh địa 12g	Mộc thông 12g	Cam thảo 10g
Xa tiền tử 20g	Cù mạch 20g	Biên súc 12g
Hoạt thạch 20g	Chi tử 10g	Đại hoàng 05g

Bài thuốc trên sắc uống, ngày 01 thang.

Trong bài thuốc trên thì cù mạch, biên súc có vị đắng tính hàn; có tác dụng thanh lợi thấp nhiệt bàng quang, lợi tiểu tiện, trừ lâm trọc để trừ chứng đi tiểu nhỏ giọt. Mộc thông có tác dụng thanh tâm lợi tiểu trường. Xa tiền tử có tác dụng thanh phế lợi bàng quang. Hoạt thạch, chi tử có tác dụng thanh lợi thấp nhiệt tam tiêu. Đại hoàng có tác dụng tả nhiệt giáng hỏa lợi thấp. Các vị thuốc này phối hợp có tác dụng đưa thấp nhiệt theo đường tiểu tiện ra ngoài. Sinh địa nhập kinh tâm, thận; tính vị ngọt, lạnh, nhuận; có tác dụng thanh tâm nhiệt mà lương huyết tư âm; phối hợp với mộc thông lợi thủy mà không thương âm. Cam thảo điều hòa vị thuốc, đề phòng tính hàn lương của mộc thông, sinh địa dễ gây tổn thương vị.

Nếu nhiệt gây tổn thương bàng quang gây tiểu tiện ra máu thì gia tiểu kế 10g, bạch mao căn 30g, hạn liên thảo 15g để lương huyết chỉ huyết.

Nếu thấp nhiệt uẩn kết gây đái ra sỏi thì gia hải kim sa 15g, kim tiền thảo 30g để hóa thạch thông lâm.

Tiểu tiện đục thì gia tỳ giải 12g, xương bồ 12g để phân thanh lợi trọc.

1.2.3.3. Âm hư hỏa vượng

- Lâm sàng: tiểu ít, nước tiểu màu vàng sẫm, mót đi tiểu liên tục hoặc tiểu tiện không thông, họng khô, miệng khát, chân tay nóng, ù tai, chóng mặt, bốc hỏa từng cơn, bứt rứt, mất ngủ, bụng dưới đầy trướng, đại tiện táo, chất lưỡi hồng ít tân, rêu lưỡi vàng nhớt ở gốc, mạch tế sác.

- Pháp điều trị: tư âm giáng hỏa.

- Bài thuốc: Tri bá địa hoàng thang.

Thục địa 15g	Hoài sơn 12g	Sơn thù 10g
Trạch tả 12g	Đan bì 12g	Bạch linh 12g
Tri mẫu 12g	Hoàng bá 12g	

Bài thuốc trên sắc uống, ngày 01 thang.

Trong bài thuốc trên thì thục địa có vị ngọt thuần âm, nhập kinh thận để tư bổ thận, trấn tinh ích tủy. Sơn thù chua âm, nhập kinh can, tư bổ can thận, cố sáp tinh khí. Hoài sơn có tính vị ngọt bình, nhập tỳ kinh; có tác dụng kiện tỳ bổ hư, sáp tinh cố thận, bổ hậu thiên chi bản để tăng cường cho tiên thiên. Thận là thủy tạng, thận hư làm thủy trọc tích trệ bên trong nên dùng trạch tả để lợi thấp tiết trọc, đồng thời đề phòng thục địa nề trệ làm biến tà. Âm hư không khống chế được dương, cho nên dùng đan bì để thanh tiết tương hỏa, đồng thời làm giảm bớt tính âm của sơn thù. Bạch linh có tác dụng thấm lợi tỳ thấp, giúp cho trạch tả thanh trừ trọc khí ở thận, giúp cho hoài sơn kiện vận để tăng cường tư bổ hậu thiên chi bản. Tri mẫu, hoàng bá để thanh nhiệt giáng hỏa.

Nếu tiểu ít thì gia xa tiền tử 20g, quyết minh tử 15g,

Nếu kèm theo tiểu buốt, tiểu ra máu thì gia hoàng liên 15g, bạch mao căn 30g.

1.2.3.4. Thận dương hư suy

- Lâm sàng: tiểu tiện không thông hoặc tiểu tiện nhỏ giọt, tia nước tiểu yếu, sắc mặt trắng, thần sắc hư nhược, đau lưng mỏi gối, người lạnh, chân tay lạnh, chất lưỡi nhợt, rêu trắng mỏng, mạch trầm trì.

- Pháp điều trị: ôn bổ thận dương, hành khí lợi thủy.
- Bài thuốc: Gia vị thận khí hoàn (Tế sinh thận khí hoàn).

Thục địa 15g	Bạch linh 30g	Trạch tả 30g
Sơn dược 30g	Sơn thù 30g	Đan bì 30g
Quế nhục 15g	Phụ tử 15g	Ngưu tất 15g
Xa tiền tử 30g		

Các vị thuốc trên tán nhỏ, hoàn với mật ong, mỗi lần uống 09g.

Trong bài thuốc địa hoàng làm quân, ích tinh huyết, điền cốt tủy. Thần dùng sơn thù bổ can thận, sáp tinh khí; sơn dược kiện tỳ khí, cố thận tinh, hai thuốc phối hợp với địa hoàng, làm tăng tác dụng bổ thận điền tinh. Thần dùng phụ tử, nhục quế, ôn thận trợ dương, cố vũ thận khí. Tá dùng phục linh kiện tỳ ích thận, trạch tả lợi thấp tiết trọc, phối ngũ cũng phục linh, có tác dụng thông điều thủy đạo. Đan bì giáng tương hỏa, 3 thuốc và quân thần phối hợp, ngụ ý trong bổ có tả, làm bổ mà không nê trệ. Sau thêm ngưu tất ích tinh huyết, xa tiền tử lợi thấp. Các thuốc phối hợp chú trọng bổ thận ôn dương để trợ khí hóa.

1.2.3.5. Trung khí hư hãm

- Lâm sàng: muốn đi tiêu nhưng khó đi, nước tiểu trong, số lượng ít, mệt mỏi, ngại nói, hụt hơi, ăn uống kém, bụng dưới trướng, trĩ, chất lưỡi nhạt bệu, rêu lưỡi trắng mỏng, mạch tế nhược hoặc nhu.

- Pháp điều trị: bổ trung cử hãm, thăng thanh giáng trọc.
- Bài thuốc: Bổ trung ích khí thang phối hợp với Xuân trạch thang.

Hoàng kỳ 20g	Cam thảo 10g	Nhân sâm 06g
Thăng ma 12g	Sài hồ 06g	Trần bì 06g
Đương quy 12g	Bạch truật 06g	Bạch linh 12g
Trư linh 12g	Trạch tả 12g	Quế chi 06g

Bài thuốc trên sắc, ngày 01 thang, uống khi thuốc còn ấm.

Trong bài thuốc phối hợp trên thì hoàng kỳ nhập kinh tỳ phế, một mặt bổ trung ích khí, thăng dương cử hãm, mặt khác lại bổ phế thực vệ, cố biểu chỉ hãn. Nhân sâm, bạch truật, cam thảo có tính vị ngọt ấm, có tác dụng bổ trung, phối hợp với hoàng kỳ để bổ khí kiện tỳ. Khí hư lâu ngày thường tổn thương đến huyết, cho nên phối hợp đương quy để dưỡng huyết hòa doanh. Thanh dương bát thang làm trợ âm không giáng, cho nên phối hợp với trần bì để điều lý khí cơ, giúp cho khôi phục thăng giáng làm cho chất thanh trợ được vận hành đúng đường, đồng thời còn lý khí hòa vị làm cho thuốc bổ mà không trệ. Sài hồ, thăng ma là vị nhẹ mà thăng tán, phối hợp các vị ích khí để thăng đề trung khí hạ hãm. Bạch linh, trư linh, trạch tả để tăng cường thấm thấp kiện tỳ, phân thanh giáng trợ. Cam thảo điều hòa vị thuốc.

Nếu kiêm khí trệ, bụng tức đầy trướng thì gia chỉ thực 10g, mộc hương 10g, sa nhân 10g để hành khí tiêu trệ.

Nếu đi lỏng lâu ngày thì gia liên nhục 10g, kha tử 10g, nhục đậu khấu 10g để tăng cường sáp trường chỉ tả.

Nếu phát sốt, bứt rứt thì gia hoàng bá 12g, sinh địa 12g để tăng cường tiết hỏa ở hạ tiêu.

1.2.3.6. Can khí uất trệ

- Lâm sàng: tự nhiên tắc nước tiểu hoặc đi tiểu xong vẫn không thoải mái, dễ cáu giận, bực bội, bứt rứt, ngực bụng đầy tức và đau, rêu lưỡi vàng mỏng hoặc trắng mỏng, mạch huyền tế.

- Pháp điều trị: sơ can giải uất, tán kết thông lợi.

- Bài thuốc: Sài hồ sơ can tán phối hợp với trầm hương tán.

Trần bì 10g	Sài hồ 12g	Xuyên khung 12g
Hương phụ 12g	Chỉ xác 10g	Xích thực 12g
Cam thảo 10g	Trầm hương 05g	Đông quỳ tử 10g
Thạch vĩ 15g	Hoạt thạch 20g	Đương quy 12g
Vương bất lưu hành 12g		

Các vị thuốc trên sắc uống, ngày 01 thang.

Trong bài thuốc trên thì sài hồ, hương phụ, trầm hương, chỉ xác có tác dụng lý khí sơ can giải uất, thăng giáng khí cơ. Xuyên khung, đương quy, xích thược, vương bất lưu hành có tác dụng thông khí huyết ở hạ tiêu. Thạch vĩ, đông quỳ tử, hoạt thạch, cam thảo, có tác dụng thông lợi thủy đạo.

Nếu can uất hóa hỏa, bút rút, dễ cáu giận thì gia đan bì 12g, chi tử 12g, long đởm thảo 15g để tăng cường thanh nhiệt tả hỏa, giải độc trừ phiền.

1.2.3.7. Phế nhiệt ứng trị

- Lâm sàng: tiểu tiện lâu, tiểu nhỏ giọt, tiểu xong không thoải mái, miệng họng khô, bút rút, thích uống, đầy tức ngực, hụt hơi, ho, chất lưỡi hồng, rêu lưỡi vàng mỏng, mạch sắc.

- Pháp điều trị: thanh nhiệt lợi thủy, khai tiết phế khí.

- Bài thuốc: Thanh phế ẩm gia vị.

Thỏ phục linh 15g	Hoàng cầm 12g	Mạch môn 15g
Địa cốt bì 12g	Tang bạch bì 12g	Chi tử 12g
Mộc thông 12g	Trạch tả 15g	

Bài thuốc trên sắc uống, ngày 01 thang.

Trong bài thuốc trên thì hoàng cầm, tang bạch bì, mạch môn, địa cốt bì có tác dụng thanh tiết phế nhiệt, tư dưỡng phế âm. Chi tử, mộc thông, trạch tả, thỏ phục linh có tác dụng thanh nhiệt lợi thủy.

Nếu tâm hỏa vượng gây bút rút thì gia trúc diệp 15g, hoàng liên 12g để thanh tả tâm hỏa.

Nếu phế âm bất túc thì gia sa sâm 12g, bách hợp 12g, bạch mao căn 20g để tư dưỡng phế âm.

Đại tiện táo bón thì gia đại hoàng 06g, hạnh nhân 10g để tuyên phế thông tiện.

1.3. Tổng quan về bài thuốc dùng bào chế viên hoàn cứng “TLT-BCA”

1.3.1. Cơ sở khoa học xây dựng bài thuốc

Trên cơ sở lý luận này, bài thuốc được xây dựng để điều trị bệnh lý tăng sinh lành tính tiền liệt tuyến gồm 15 vị thuốc: Đẳng sâm, Tang phiêu tiêu, Ích trí nhân, Vương bất lưu hành, Bạch hoa xà, Bán chi liên, Trinh nữ hoàng cung, Hoàng bá, Ô dược, Quế chi, Ngưu tất, Xa tiền tử, Bình vôi, Mẫu lệ, Cam thảo. Toàn bài thuốc nghiên cứu có tác dụng bổ thận khí, lợi niệu, thông lâm, nhuận kiên tán kết.

1.3.2. Tổng quan về các vị thuốc trong bài thuốc nghiên cứu

(Danh mục các vị thuốc có trong viên hoàn cứng “TLT-BCA” được thể hiện trong phụ lục kèm theo) [39] [40]

1.4. Tổng quan về phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc và mô hình gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.

1.4.1. Xác định độc tính cấp

1.4.1.1. Mục tiêu

Thử độc tính cấp nhằm cung cấp thông tin cho việc xếp loại mức độ độc của thuốc; điều trị ngộ độc cấp; thiết lập mức liều cho những thử nghiệm độc tính tiếp theo. Do vậy, các phép thử độc tính cấp cần xác định: Liều an toàn; Liều dung nạp tối đa; Liều gây ra độc tính có thể quan sát được; Liều thấp nhất có thể gây chết động vật thí nghiệm (nếu có); Liều LD50 gần đúng (nếu có thể xác định được); Những triệu chứng ngộ độc điển hình và khả năng hồi phục (nếu có). [41]

1.4.1.2. Động vật thực nghiệm

Động vật nghiên cứu: Loài gặm nhấm thường sử dụng là chuột nhắt, chuột cống. Loài không gặm nhấm có thể dùng là chó hoặc khỉ.

1.4.1.3. Đường dùng

Theo đường dự kiến dùng cho người (đường uống, tiêm, hô hấp).

1.4.1.4. *Mức liều thử*

Một số mô hình được dùng với số lượng động và số liều dùng ít nhất như:

- Mô hình liều cố định: thử với một số liều cố định [42]. Dùng 5 con vật cho mỗi nhóm, thử lần lượt từng mức liều một. Liều khởi đầu là một liều cố định đã gợi ý, tùy theo kết quả đáp ứng của liều khởi đầu mà tiến hành thử tiếp những mức liều cao hơn hoặc thấp hơn. Thử nghiệm tiếp tục cho đến khi xác định được một mức liều gây độc tính rõ ràng, hoặc liều gây chết không quá 1 con, hoặc liều cao nhất không gây ảnh hưởng gì. [1] [43]

- Mô hình phân loại độc: thử theo quy trình bậc thang, mỗi bước dùng 3 con cùng giới. Tùy theo động vật có chết hay không ở một bước thử mà xác định cho bước thử tiếp theo, như không cần thử thêm nữa, hoặc thử thêm 3 con vật nữa với cùng mức liều đó hoặc thử thêm trên 3 con nữa ở mức liều cao hơn hoặc thấp hơn. [44]

- Mô hình thử Tăng - Giảm: thử lần lượt các liều định trước, mỗi liều ở một thời điểm, cách nhau tối thiểu là 48 giờ. Con vật đầu tiên uống ở mức liều thấp hơn gần nhất với liều ước tính LD50 [42]. Nếu con vật đó sống thì liều cho con tiếp theo sẽ tăng 3,2 lần so với liều vừa thử trước đó, còn nếu bị chết thì giảm liều xuống 3,2 lần. Quan sát cẩn thận tình trạng từng con vật để quyết định cho thử liều tiếp [44].

- Mô hình theo Litchfield - Wilcoxon: Động vật thường dùng là chuột nhắt trắng, cả 2 giống. Cho từng lô chuột uống thuốc thử với các liều khác nhau từ liều cao nhất không gây chết tới liều thấp nhất gây chết 100% chuột. Chuột được nhịn ăn 12 giờ trước khi uống thuốc, vẫn uống nước đầy đủ. [43]

1.4.1.5. *Chỉ tiêu theo dõi*

Tình trạng chung của chuột: hoạt động tự nhiên, tư thế, màu sắc (mũi, tai, đuôi), lông, phân, nước tiểu...; Tỷ lệ chuột chết trong vòng 72 giờ; Khi có chuột chết, mổ để quan sát đại thể các cơ quan phủ tạng. Nếu cần, làm thêm vi thể để xác định nguyên nhân. [45]

1.4.2. Một số mô hình gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt trên thực nghiệm

Dựa trên những nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh bệnh của bệnh lý tăng sinh lành tính tiền liệt tuyến, các mô hình thực nghiệm đã mô phỏng điều kiện, nguyên nhân gây bệnh và tạo ra một tình trạng bệnh gần giống trong thực tế.

1.4.2.1. Mô hình in vitro

Nuôi cấy tế bào biểu mô tuyến tiền liệt bình thường trong các điều kiện ảnh hưởng đến sự phát triển và biệt hóa của chúng. Các tế bào biểu mô được nuôi cấy có thể là những tế bào lấy các mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân, do tăng sinh lành tính tiền liệt tuyến hoặc do bệnh lý khác như ung thư tiền liệt tuyến. Các dòng tế bào tiền liệt tuyến bình thường có thể được lấy từ tiền liệt tuyến của chuột.

1.4.2.2. Mô hình in vivo

**** Mô hình ghép dị loài (xenograft models)***

Tế bào tiền liệt tuyến người được cấy ghép lên chuột đã loại bỏ tuyến ức, có ưu điểm là đánh giá trực tiếp trên tế bào tiền liệt tuyến của người, tuy nhiên là kỹ thuật khó, đòi hỏi sự đầu tư cơ sở vật chất lớn, chi phí nghiên cứu cao.

**** Mô hình sử dụng chuột nhất biến đổi gen***

Chuột nhất biến đổi gen được sử dụng rộng rãi cho nhiều mô hình nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh cũng như hiệu quả của các phương pháp điều trị. Tuy nhiên việc sử dụng chuột biến đổi gen hiện vẫn chưa phổ biến tại các cơ sở nghiên cứu trong nước. Chi phí nghiên cứu với chuột biến đổi gen thường cao do nguồn động vật phải nhập từ nước ngoài, cần điều kiện nuôi dưỡng, chăm sóc riêng biệt.

**** Mô hình gây tăng sinh lành tính tiền liệt tuyến bằng hormone, hoá chất.***

Scolnik và cộng sự (1994) gây tăng sinh lành tính tiền liệt tuyến bằng citral [46]. Lee và cộng sự (1998) phát triển mô hình gây tắc nghẽn đường

niệu bằng cách kích thích sự phát triển tiền liệt tuyến của chuột theo con đường hormone-thần kinh. Trong mô hình này, sự phát triển tiền liệt tuyến của chuột được gây ra bằng cách kết hợp dihydrotestosteron liều 1,25mg/kg/ngày và prazosin (chất đối kháng alpha-1 adrenoreceptor) liều 30µg/kg/ngày tiêm dưới da trong 14 ngày [47]. Ngoài các mô hình gặm nhấm, chó đã được sử dụng để nghiên cứu về bệnh tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt ở người. Bệnh TSLT-TTL ở người và chó có nhiều đặc điểm chung. Ở cả hai loài, sự phát triển của BPH xảy ra tự phát với tuổi cao và có thể được ngăn ngừa bằng cách thiến sớm/chuẩn bị trước. Tăng sản biểu mô tuyến tiền liệt ở cả người và chó đều nhạy cảm với androgen. Walsh và Wilson (1976) đã phát triển mô hình gây TSLT-TTL ở chó bị thiến bằng cách cho dùng trong thời gian dài 5 α -androstane-3 α , 17 β -diol (3 α -diol), 75mg/tuần, kết hợp với 17 β -estradiol, 0,75mg/tuần [2]. Jian-Hui Wu và cộng sự (2011) [48], báo cáo sử dụng bisphenol A đường uống liều thấp (10 µg/kg) làm tăng mức độ phì đại tiền liệt tuyến trên chuột cống trắng đực uống gây tăng sinh TTL lành tính bằng testosterone (1mg/kg) tiêm dưới da chuột cống đực trong 4 tuần. Dựa trên kết quả này, một số tác giả trong nước đã sử dụng mô hình gây phì đại tiền liệt tuyến trên chuột cống trắng đực bằng cách kết hợp testosterone (1mg/kg) tiêm dưới da và bisphenol A đường uống liều thấp (10 µg/kg) trong 4 tuần [49].

Trong các công bố gần đây trên các tạp chí quốc tế uy tín, phần lớn các tác giả sử dụng mô hình gây TSLT-TTL bằng sử dụng testosterone propionate trên chuột cống trắng, có thể thiến hoặc không thiến để đánh giá tác dụng của thuốc làm giảm kích thước tuyến tiền liệt. Trên mô hình thiến chuột, testosterone propionate được tiêm liều 0,5 mg/kg/ngày trong 28 ngày liên tục để gây mô hình tăng sinh tiền liệt tuyến đánh giá tác dụng làm giảm sự phì đại TTL của chế phẩm [50]. Với liều tiêm testosterone propionate 25mg/kg/ngày liên tục trong 28 ngày sau cắt bỏ tinh hoàn 2 bên của chuột 1 tuần, sự phì đại nhiều của

tuyến tiền liệt đã gây chèn ép làm cho các triệu chứng tắc nghẽn đường niệu dưới thể hiện rõ rệt [51]. Trên mô hình không thiên, testosterone propionate được tiêm liều 3 mg/kg/ngày trong 28 ngày liên tục, đã gây được mô hình rõ rệt và phù hợp để đánh giá tác dụng làm giảm sự phì đại tuyến tiền liệt của chế phẩm [52]. Đặc biệt mô hình được mô tả bởi In Sik Shin được tiến hành trên chuột cống đực chủng Wistar, là chủng chuột đang được sử dụng phổ biến ở nước ta.

Chương 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

2.1.1. Thuốc nghiên cứu

- Viên hoàn cứng “TLT-BCA” do Trung tâm sản xuất và bào chế thuốc Khoa Dược Bệnh viện YHCT Bộ Công an sản xuất, đạt tiêu chuẩn TCCS (phụ lục).

- Viên hoàn cứng “TLT-BCA” được bào chế từ bài thuốc nghiệm phương, đóng lọ 100g tương ứng 500 viên hoàn. Thành phần cho lọ 100g gồm 34g cao khô dược liệu tương đương:

Bảng 2.1. Thành phần các vị thuốc có trong viên hoàn cứng “TLT-BCA”

Dược liệu	Tên khoa học	Hàm lượng(g)
Tang phiêu tiêu	<i>Cotheca Mantidis</i>	16.7
Ích trí nhân	<i>Alpinia oxyphylla</i>	20.8
Đẳng sâm	<i>Codolopsis pilosula</i>	25
Vương bất lưu hành	<i>Vaccaria segetalis</i>	25
Bạch hoa xà	<i>Plumbago zeylanica</i>	25
Bán chi liên	<i>Scutellaria barbata wall</i>	12.5
Trinh nữ hoàng cung	<i>Crinum latifolium L</i>	20.8
Hoàng bá	<i>Phellodendron chinensis Schneid</i>	20.8
Ô dược	<i>Lindera myrrha Merr</i>	25
Ngưu tất	<i>Achyranthes bidentata</i>	25
Xa tiền tử	<i>Plantago major L</i>	20.8
Bình vôi	<i>Stephania Glabra</i>	29.2
Mẫu lệ	<i>Ostrea Sp</i>	33.3
Quế chi	<i>Cinnamomum cassia Presl</i>	20.8
Cam thảo	<i>Clycyrrhiza uralensis</i>	20.8
Tá dược vừa đủ		



Hình 2.1. Thành phẩm viên hoàn cứng “TLT-BCA”

Viên hoàn cứng “TLT-BCA” bào chế từ bài thuốc có hàm lượng mỗi viên 200mg. Liều dùng dự kiến trên lâm sàng là 5-6g/ngày tương ứng 25-30 viên/người/ngày. Theo quy ước tính liều lấy cân nặng của người trưởng thành là 50kg, liều dùng trên lâm sàng là 5g/50kg/ngày, tương ứng với 0,1g/kg/ngày.

Quy đổi ra liều trên chuột cống trắng (hệ số 7), mức liều dùng cho chuột cống là $0,1 \times 7 = 0,7$ g/kg/ngày.

Liều trên chuột nhắt trắng (hệ số 12) là $0,1 \times 12 = 1,2$ g/kg/ngày.

Bột thuốc trong viên hoàn cứng được phân tán đều trong nước cất và được cho chuột uống qua kim công đầu tù chuyên dụng.

2.1.2. Phương tiện trang thiết bị nghiên cứu

2.1.2.1. Thuốc và hóa chất dùng trong nghiên cứu:

- Hóa chất xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX - Diagnostics, định lượng trên máy Vet abcTM Animal Blood Counter.
- Testosteron dạng ống 100mg/1ml.
- Thuốc chống dương: Dutasteride viên nén 0,5mg (Avodart) và Tamsulosin 0,4mg (Harnal Ocas)
- Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.



Hình 2.2. Các thuốc chứng dương dùng trong nghiên cứu

2.1.2.2. Máy móc và dụng cụ phục vụ nghiên cứu

- Kim cong đầu tù cho chuột uống,
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.
- Máy xét nghiệm huyết học Vet abc TM Animal Blood Counter
- Máy xét nghiệm sinh hóa Screen - Master của hãng Hospitex Diagnostic, Italy.
- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.



- a. Máy xét nghiệm huyết học. b. Máy xét nghiệm sinh hóa. c. Cân điện tử chính xác 0,001 gam.
d. Kim cong đầu tù chuyên dụng dùng cho chuột uống thuốc

Hình 2.3. Một số máy móc và dụng cụ phục vụ nghiên cứu

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Động vật nghiên cứu:

- Chuột nhắt trắng chủng Swiss, khỏe mạnh, thuần chủng, giống đực, trọng lượng 18 - 22g dùng để nghiên cứu độc tính cấp.

- Chuột cống trắng chủng Wistar, giống đực, trưởng thành, khỏe mạnh, trọng lượng từ 200-250g để nghiên cứu tác dụng trên mô hình gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.

Các chuột thí nghiệm được cung cấp bởi ban động vật - Học viện Quân y. Các chuột khỏe mạnh được đánh giá gồm: lông mượt, mắt trong, hậu môn khô, hoạt động, vận động bình thường, ăn uống bình thường, chất thải bình thường. Việc lựa chọn chuột nghiên cứu được tiến hành bởi 2 kỹ thuật viên có nhiều kinh nghiệm. Sau khi lựa chọn xong, trực tiếp cán bộ nghiên cứu kiểm tra, đánh giá lại.

Động vật được nuôi dưỡng trong điều kiện chuẩn về thời gian sáng tối, nhiệt độ, thức ăn chuẩn dành riêng cho từng loài, nước sạch đun sôi để nguội uống tự do. Động vật được nuôi dưỡng trong phòng nuôi động vật thí nghiệm ít nhất một tuần trước khi tiến hành thí nghiệm.

Số lượng chuột thí nghiệm được trình bày ở bảng 2.2.

Bảng 2.2. Số lượng động vật thực nghiệm

Động vật	N	Tiêu chuẩn	Nghiên cứu
Chuột nhắt trắng chủng Swiss	50	Cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18 - 22g	Nghiên cứu độc tính cấp
Chuột cống trắng chủng Wistar	60	Giống đực, khỏe mạnh, trọng lượng 200 - 250g	Nghiên cứu tác dụng trên mô hình gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu thực nghiệm có đối chứng

2.3.1. Nghiên cứu độc tính cấp

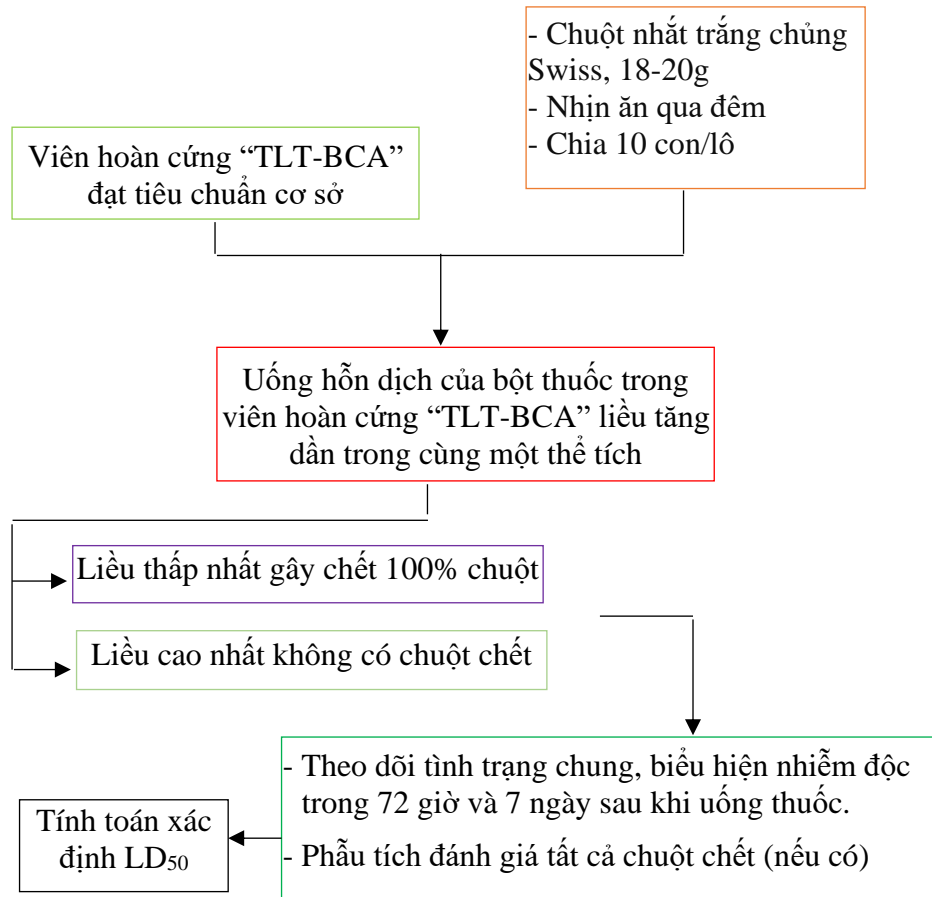
Xác định LD₅₀ của thuốc “TLT-BCA” trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon và theo hướng dẫn của WHO. Chuột nhắt trắng được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con. [53]

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm.

Thuốc được pha trong dung môi là nước cất với nồng độ khác nhau để có thể tích tương ứng cho mỗi lần uống 0,25ml/10g chuột, 3 lần trong 24 giờ, mỗi lần cách nhau 3 giờ. Tìm liều cao nhất không gây chết chuột (0%), liều thấp nhất gây chết chuột hoàn toàn (100%) và các liều trung gian.

Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến từ khi có biểu hiện nhiễm độc (nôn, co giật, kích thích.....) và số lượng chuột chết ở mỗi lô trong 72 giờ sau uống thuốc. Tất cả chuột chết (nếu có) được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀ của thuốc nghiên cứu. Tiếp tục theo dõi tình trạng chung của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc nghiên cứu.

Trước khi tiến hành thử nghiệm chính thức, tiến hành thử nghiệm thăm dò trên 03 chuột để xác định sơ bộ liều thử trên chuột.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu độc tính cấp

2.3.2. Nghiên cứu tác dụng ức chế tăng sinh lành tính Tuyến tiền liệt trên thực nghiệm

Theo phương pháp nghiên cứu của In Sik Shin và cs (2012): [52]

Chuột công trắng đực 12 tuần tuổi, dòng Wistar, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, được chia ngẫu nhiên thành 6 lô, mỗi lô 10 con gồm 05 lô (từ lô 2 đến lô 6) gây tăng sản tiền liệt tuyến bằng cách tiêm dưới da testosterone propionate (TP) liều 3mg/kg/24h trong 28 ngày liên tục và 01 lô chứng sinh lý (lô 1) 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): không gây TSLT-TTL, uống nước muối sinh lý.

- + Lô 2 (chứng bệnh lý): gây TSLT-TTL, uống nước muối sinh lý.
- + Lô 3 (Dutasteride): gây TSLT-TTL, uống Dutasteride liều 25µg/kg/24h.
- + Lô 4 (Tamsulosin): gây TSLT-TTL, uống Tamsulosin 80µg /kg/24h.
- + Lô 5 (trị 1): gây TSLT-TTL, uống “ TLT-BCA “ liều 0,7g/kg/ngày.
- + Lô 6 (trị 2): gây TSLT-TTL, uống “ TLT-BCA “ liều 2,1g/kg/ngày.

Các chỉ tiêu đánh giá:

- Đánh giá tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên chuột cống trắng gây TTL theo phương pháp nghiên cứu của Jing Li và cs (2018). [54]

Khi TSLT-TTL, chuột sẽ có biểu hiện khó tiêu, dòng tiêu yếu do khối u chèn vào đường niệu dưới làm hẹp đường niệu đồng thời kích thích làm tăng trương lực cơ thắt ở cổ bàng quang. Đánh giá tác dụng làm cải thiện rối loạn tiểu tiện của thuốc là một trong những tiêu chí để đánh giá tác dụng điều trị của thuốc. Chỉ tiêu nghiên cứu này được đánh giá vào ngày thứ 28. Tại ngày thứ 28, sau khi dùng thuốc 20 phút, các chuột được cho uống nước cất 30ml/kg. Ngay sau khi uống nước, chuột được đặt vào vào một chuồng nuôi chuyên biệt đánh giá chuyên hóa, trong đó nước tiểu được hứng trực tiếp vào cốc đựng ở trong lồng trao đổi chất Ugo Basile. Số lần tiểu tiện, lượng nước tiểu trung bình ở mỗi lần tiểu tiện và tổng số lượng nước tiểu được đánh giá trong vòng 2 giờ kể từ khi cho chuột vào lồng.

- Cân nặng của chuột tại các thời điểm và sau 4 tuần dùng thuốc.
- Cân nặng TTL và mức độ ức chế sự tăng cân nặng TTL.

Phần trăm ức chế sự tăng cân nặng TTL (hay phần trăm ức chế tăng sinh) được tính theo công thức sau:

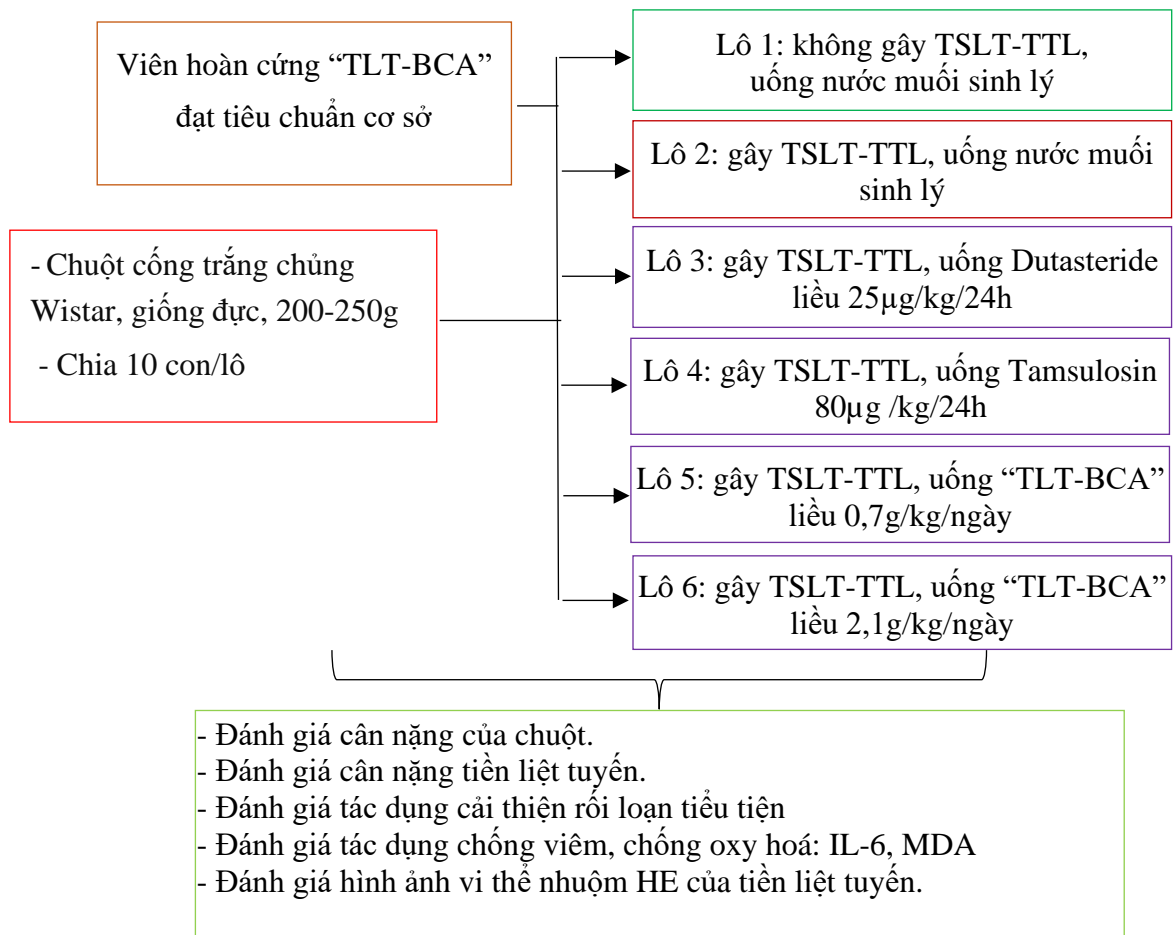
$$PI (\%) = \frac{B - T}{B - S} \times 100 \%$$

Trong đó:

- PI (%) là tỷ lệ phần trăm ức chế sự tăng cân nặng TTL.
- B là cân nặng TTL trung bình của lô chứng bệnh lý.
- T là cân nặng TTL trung bình của lô dùng thuốc.
- S là cân nặng TTL trung bình của lô chứng sinh lý.

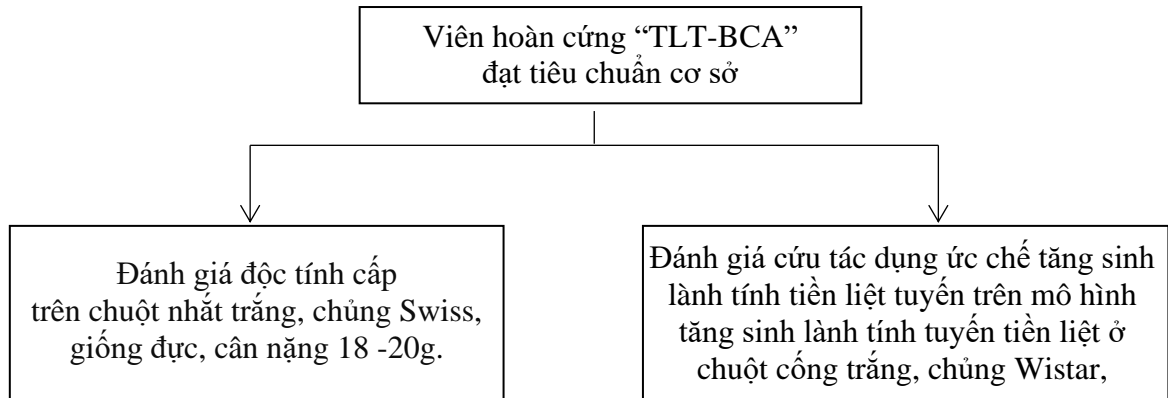
Sau 4 tuần dùng thuốc: tất cả các chuột được gây mê bằng thiopental, mổ lấy TTL. Đánh giá cân nặng TTL.

- Đánh giá tác dụng chống viêm thông qua định lượng nồng độ IL-6 trong huyết thanh và trong mô TTL, sử dụng xét nghiệm ELISA. Đánh giá tác dụng chống oxy hoá thông qua định lượng nồng độ MDA (Malondialdehyd) trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt, sử dụng hoá chất của hãng Sigma.



Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng ức chế tăng sinh lành tính Tuyến tiền liệt trên thực nghiệm

Tuyến tiền liệt 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 độ dày (phản ánh mức độ tăng sinh) các tế bào biểu mô tuyến tiền liệt.



Sơ đồ 2.3. Sơ đồ tổng quát nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng ức chế tăng sinh lành tính Tuyến tiền liệt của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên thực nghiệm

2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Địa điểm: Nghiên cứu thực hiện tại Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y.

Thời gian: Từ tháng 5 đến tháng 10 năm 2023.

2.5. Thu thập và xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý theo các phương pháp thống kê y sinh học, so sánh bằng anova test sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.6. Sai số và cách khống chế sai

Sai số các phương pháp thu thập số liệu. Khống chế bằng cách chuẩn hóa các công cụ thu thập thông tin trước khi tiến hành nghiên cứu.

2.7. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua hội đồng bảo vệ luận văn cao học Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam và được Học viện Quân y đồng ý tiến hành.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên hoàn cứng “TLT-BCA”

Kết quả được trình bày ở các bảng 3.1 và 3.2

Bảng 3.1. Kết quả đánh giá thử nghiệm thăm dò

Chuột thí nghiệm	Liều dùng (g/kg thể trọng)	Tình trạng chuột trong thời gian 72h sau uống thuốc	Tình trạng chuột trong thời gian 7 ngày sau uống thuốc
Chuột 1	6,0	Sau uống thuốc chuột giảm vận động, ăn uống, sau khoảng 6-8h chuột nhanh chóng trở về trạng thái bình thường, đi ngoài phân bình thường, không có chuột nào chết cũng như có biểu hiện độc tính	Các chuột hoạt động, vận động bình thường, đi ngoài phân bình thường, không có chuột nào chết cũng như có biểu hiện độc tính
Chuột 2	12,0		
Chuột 3	24,0		

Nhận xét:

Mẫu thử (hỗn dịch bột thuốc trong viên hoàn cứng “TLT-BCA”) được cho chuột uống ở các mức liều 6,0g/kg; 12,0g/kg; 24,0g/kg, ở cùng thể tích 0,25 mL/10g/lần x 3 lần (tức 75mL/kg).

Đánh giá tình trạng chuột trong thời gian 72h sau uống thuốc cho thấy: sau uống thuốc chuột giảm vận động, ăn uống, sau khoảng 6-8h chuột nhanh chóng trở về trạng thái bình thường, đi ngoài phân bình thường, không có chuột nào chết cũng như có biểu hiện độc tính.

Đánh giá tình trạng chuột trong thời gian 7 ngày sau uống thuốc cho thấy: các chuột hoạt động, vận động bình thường, đi ngoài phân bình thường, không có chuột nào chết cũng như có biểu hiện độc tính.

Như vậy với các mức liều cho uống, chưa thấy có chuột nào có biểu hiện độc tính. Vì vậy liều thử chính thức được chọn là ở các mức liều tương đương hoặc cao hơn so với các mức liều đã dùng trong thử nghiệm thăm dò.

Bảng 3.2. Kết quả đánh giá thử nghiệm chính thức

Lô chuột	Số chuột thí nghiệm	Liều dùng (g/kg thể trọng)	Thể tích cho uống	Số chuột sống/ chết sau 72 giờ	Số chuột sống/ chết sau 7 ngày
Lô 1	10	6,0	0,25 mL/10g x 3lần	10/0	10/0
Lô 2	10	12	0,25 mL/10g x 3lần	10/0	10/0
Lô 3	10	18	0,25 mL/10g x 3lần	10/0	10/0
Lô 4	10	24	0,25 mL/10g x 3lần	10/0	10/0
Lô 5	10	30	0,25 mL/10g x 3lần	10/0	10/0

Nhận xét:

Mẫu thử (hỗn dịch bột thuốc trong viên hoàn cứng “TLT-BCA”) được cho chuột ở các lô uống với các mức liều khác nhau, ở cùng thể tích 0,25 mL/10g/lần x 3 lần (tức 75mL/kg). Chuột được uống từ mức liều thấp nhất là 6,0g/kg thể trọng cho đến mức liều cao nhất là 30,0g/kg thể trọng, không có chuột thí nghiệm nào bị chết sau uống thuốc 72 giờ. Liều 30,0g/kg là mức liều mà ở đó dung dịch mẫu thử pha ở mức độ đậm đặc tối đa có thể cho phép thuốc qua kim thuận lợi để cho chuột uống. Ở các mức liều cho uống, ban đầu chuột giảm vận động, ăn uống, nhưng sau khoảng 6-8h chuột nhanh chóng trở về trạng thái bình thường. Các chuột đi ngoài phân bình thường, lông mượt, mắt trong, quan sát hoạt động của chuột thấy chuột bình thường.

Theo dõi tiếp các chuột cho đến hết 7 ngày (168 giờ) sau uống thuốc thấy các chuột hoạt động, ăn uống bình thường, chất thải bình thường, không có chuột nào chết.

So với liều dự kiến có tác dụng ở chuột nhắt trắng (1,2g/kg), liều 30,0g/kg cao gấp 25 lần. Như vậy chuột đã được cho uống đến mức liều cao gấp 25 lần liều dự kiến có tác dụng mà không có chuột nào chết cũng như không có biểu hiện của độc tính.

Như vậy, chưa tìm thấy LD₅₀ của viên hoàn cứng “TLT-BCA” theo đường uống trên chuột nhắt trắng với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong 24h là 30,0g/kg thể trọng.

3.2. Nghiên cứu tác dụng ức chế tăng sinh lành tính Tuyến tiền liệt của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên thực nghiệm

3.2.1. Ảnh hưởng của “TLT-BCA” lên cân nặng chuột và tuyến tiền liệt

Kết quả được trình bày ở các bảng 3.3, 3.4 và 3.5

Bảng 3.3. Tác dụng của viên hoàn cứng “TLT-BCA” lên cân nặng của chuột nghiên cứu ($n = 10$, $\bar{X} \pm SD$).

Lô nghiên cứu		Cân nặng của chuột (g)		P _{trước- sau}
		Thời điểm bắt đầu	Thời điểm kết thúc	
Chứng sinh lý	(1)	238,56 ± 11,64	246,20 ± 13,35	< 0,01
Chứng bệnh lý	(2)	237,65 ± 11,62	249,14 ± 13,08	< 0,01
Dutasteride 25µg/kg/24h	(3)	240,12 ± 13,51	248,65 ± 13,95	< 0,01
Tamsulosin 80µg/kg/24h	(4)	239,77 ± 12,22	247,55 ± 13,44	< 0,01
Viên hoàn cứng “TLT-BCA” 0,7g/kg/ngày.	(5)	236,74 ± 11,37	249,03 ± 12,24	< 0,01
Viên hoàn cứng “TLT-BCA” 2,1g/kg/ngày.	(6)	239,10 ± 10,42	246,81 ± 12,90	< 0,01
P _{giữa các lô}		> 0,05	> 0,05	-

Nhận xét:

- So sánh trong cùng một lô tại thời điểm kết thúc nghiên cứu so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu, cân nặng của chuột tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- So sánh giữa các lô tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu cũng như tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, sự khác biệt giữa các lô không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Tác dụng của viên hoàn cứng “TLT-BCA” lên cân nặng tuyệt đối của tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu ($n = 10$, $\bar{X} \pm SD$).

Lô nghiên cứu		Cân nặng tuyệt đối của tuyến tiền liệt (mg)			
		$\bar{X} \pm SD$	% tăng so với chứng sinh lý	% giảm so với chứng bệnh lý	% ức chế sự tăng cân nặng tuyến tiền liệt
Chứng sinh lý	(1)	320,38 $\pm 33,29$	-	-	-
Chứng bệnh lý	(2)	464,97 $\pm 45,61$	45,13 %	-	-
Dutasteride 25 μ g/kg/24h	(3)	346,01 $\pm 38,84$	8,00 %	25,58 %	82,27 %
Tamsulosin 80 μ g/kg/24h	(4)	436,36 $\pm 38,81$	36,20 %	6,15 %	19,79 %
Viên hoàn cứng “TLT-BCA” 0,7g/kg/ngày.	(5)	370,47 $\pm 25,76$	17,20 %	19,25 %	61,90 %
Viên hoàn cứng “TLT-BCA” 2,1g/kg/ngày.	(6)	341,08 $\pm 22,44$	5,99 %	26,97 %	86,72 %
p_{so} với chứng sinh lý		$p_{2,4-1} < 0,01$; $p_{3,6-1} > 0,05$; $p_{5-1} < 0,05$;			
p_{so} với chứng bệnh lý		$p_{3,5,6-2} < 0,01$; $p_{4-2} > 0,05$;			
p_{so} sánh giữa các lô dùng thuốc		$p_{3,5,6-4} < 0,01$; $p_{5-6} < 0,05$; $p_{5,6-3} > 0,05$			

Nhận xét:

- So với lô chứng sinh lý, cân nặng tuyệt đối của tuyến tiền liệt chuột ở lô chứng bệnh lý tăng 45,13%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày cũng như lô dùng Dutasteride tăng (5,99% và 8%) không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$); ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày tăng 17,20 %, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- *So với lô chứng bệnh lý*, cân nặng tuyệt đối của tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h và 2 lô dùng TLT-BCA liều 1 (0,7g/kg/ngày), liều 2 (2,1g/kg/ngày), giảm lần lượt là 25,58%, 19,25% và 26,97%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; ở lô dùng Tamsulosin 80 μ g/kg/24h có giảm (6,15%) nhưng không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý ($p > 0,05$).

- *So với ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h*, cân nặng tuyệt đối của tuyến tiền liệt chuột ở 2 lô dùng TLT-BCA là tương đương, không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

- *So với ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7 g/kg/ngày*, cân nặng tuyệt đối của tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1 g/kg/ngày nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- *Phần trăm ức chế sự tăng cân nặng tuyệt đối của tuyến tiền liệt* ở lô dùng Dutasteride là 82,27%, ở lô dùng Tamsulosin là 19,79%, ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày là 61,90 % và ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1 g/kg/ngày là 86,72%.



Hình 3.1. Đại thể Tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu

Bảng 3.5. Tác dụng của viên hoàn cứng “TLT-BCA” lên cân nặng tương đối của tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu ($n = 10$, $\bar{X} \pm SD$).

Lô nghiên cứu	N	Cân nặng tương đối của tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu (mg/100g)			
		$\bar{X} \pm SD$	% tăng so với chứng sinh lý	% giảm so với chứng bệnh lý	% ức chế sự tăng chỉ số tuyến tiền liệt
Chứng sinh lý	(1)	130,88 $\pm 10,54$	-	-	-
Chứng bệnh lý	(2)	186,49 $\pm 13,67$	43,20 %	-	-
Dutasteride 25 μ g/kg/24h	(3)	139,03 $\pm 11,89$	6,76 %	25,45 %	84,35 %
Tamsulosin 80 μ g/kg/24h	(4)	176,64 $\pm 17,40$	35,64 %	5,28 %	17,50 %
Viên hoàn cứng “TLT-BCA” 0,7g/kg/ngày.	(5)	149,00 $\pm 11,43$	15,83 %	19,11 %	63,36 %
Viên hoàn cứng “TLT-BCA” 2,1g/kg/ngày.	(6)	138,41 $\pm 9,96$	5,78 %	26,13 %	86,63 %
P_{so} với chứng sinh lý	$p_{2,4-1} < 0,01$; $p_{3,6-1} > 0,05$; $p_{5-1} < 0,05$;				
P_{so} với chứng bệnh lý	$p_{3,5,6-2} < 0,01$; $p_{4-2} > 0,05$;				
P_{so} sánh giữa các lô dùng thuốc	$p_{3,5,6-4} < 0,01$; $p_{5-6} < 0,05$; $p_{5,6-3} > 0,05$				

Nhận xét:

- *So với lô chứng sinh lý*, cân nặng tương đối của tuyến tiền liệt chuột ở lô chứng bệnh lý tăng 43,20%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày cũng như lô dùng Dutasteride tăng (5,78% và 6,76%) không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$); ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7 g/kg/ngày tăng 15,83%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- *So với lô chứng bệnh lý*, cân nặng tương đối của tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h và 2 lô dùng TLT-BCA liều 1 (0,7g/kg/ngày), liều 2 (2,1g/kg/ngày), giảm lần lượt là 25,45%, 19,11% và 26,13%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; ở lô dùng Tamsulosin 80 μ g/kg/24h có giảm (5,28%) nhưng không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý ($p > 0,05$).

- *So với ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h*, cân nặng tương đối của tuyến tiền liệt chuột ở 2 lô dùng TLT-BCA là tương đương, không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

- *So với ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7 g/kg/ngày*, cân nặng tương đối của tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1 g/kg/ngày nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- *Phần trăm ức chế sự tăng cân nặng tương đối của tuyến tiền liệt ở* lô dùng Dutasteride là 84,35%, ở lô dùng Tamsulosin là 17,50 %, ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày là 63,36% và ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1 g/kg/ngày là 86,63%.

3.2.2. Kết quả đánh giá tác dụng chống viêm và chống oxy hóa của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên mô hình gây u xơ lành tính TLT ở chuột

Kết quả được trình bày ở các bảng 3.6, 3.7, 3.8 và 3.9

Bảng 3.6. Kết quả đánh giá nồng độ IL-6 trong huyết thanh chuột
(Mean \pm SD, n = 10)

Lô thí nghiệm		Nồng độ IL-6 trong huyết thanh chuột		
		Nồng độ IL-6 (ng/ml)	% tăng so với (1)	% giảm so với (2)
Chứng sinh lý	(1)	6,52 \pm 0,96	-	-
Chứng bệnh lý	(2)	10,89 \pm 2,06	66,99	-
Dutasteride 25 μ g/kg/24h	(3)	8,55 \pm 1,20	31,07	21,52
Tamsulosin 80 μ g/kg/24h	(4)	10,13 \pm 1,04	55,38	6,97
Viên hoàn cứng “TLT-BCA” 0,7g/kg/ngày.	(5)	8,69 \pm 1,15	33,33	20,17
Viên hoàn cứng “TLT-BCA” 2,1g/kg/ngày.	(6)	7,51 \pm 0,99	15,12	31,07
P _{so} với chứng sinh lý		p _{2,4-1} < 0,001; p _{3,5-1} < 0,01; p ₆₋₁ < 0,05;		
P _{so} với chứng bệnh lý		p _{3,5-2} < 0,01; p ₄₋₂ > 0,05; p ₆₋₂ < 0,001		
P _{so} sánh giữa các lô dùng thuốc		p _{3,5,6-4} < 0,01; p ₅₋₃ > 0,05; p _{5,3-6} < 0,05		

Nhận xét:

- So với lô chứng sinh lý, nồng độ IL-6 trong huyết thanh chuột ở lô chứng bệnh lý tăng 66,99%, có ý nghĩa thống kê với p < 0,001; ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày cũng như lô dùng Dutasteride tăng lần lượt là 33,33% và 31,07%, có ý nghĩa thống kê với p < 0,01; ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1 g/kg/ngày tăng 15,12%, có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

- So với lô chứng bệnh lý, nồng độ IL-6 trong huyết thanh chuột ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h và lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày,

giảm lần lượt là 21,52% và 20,17%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày giảm 31,07%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$; ở lô dùng Tamsulosin 80 μ g/kg/24h có giảm (6,97%) nhưng không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý ($p > 0,05$).

- *So với ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h*, nồng độ IL-6 trong huyết thanh chuột ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày là tương đương, không có sự khác biệt ($p > 0,05$); ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày giảm thấp hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- *So với ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7 g/kg/ngày*, nồng độ IL-6 trong huyết thanh chuột ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1 g/kg/ngày nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.7. Kết quả đánh giá hàm lượng IL-6 trong mô tuyến tiền liệt chuột (Mean \pm SD, n = 10)

Lô thí nghiệm		Nồng độ IL-6 trong mô tuyến tiền liệt chuột		
		Nồng độ IL-6 (pg/mg protein)	% tăng so với (1)	% giảm so với (2)
Chứng sinh lý	(1)	80,16 \pm 9,07	-	-
Chứng bệnh lý	(2)	129,35 \pm 18,28	61,36	-
Dutasteride 25 μ g/kg/24h	(3)	104,06 \pm 9,99	29,81	19,55
Tamsulosin 80 μ g/kg/24h	(4)	124,79 \pm 15,46	55,68	3,52
Viên hoàn cứng “TLT-BCA” 0,7g/kg/ngày.	(5)	106,46 \pm 10,45	32,81	17,69
Viên hoàn cứng “TLT-BCA” 2,1g/kg/ngày.	(6)	91,32 \pm 12,99	13,92	29,40
P_{so} với chứng sinh lý		$p_{2,4-1} < 0,001$; $p_{3,5-1} < 0,01$; $p_{6-1} < 0,05$;		
P_{so} với chứng bệnh lý		$p_{3,5-2} < 0,01$; $p_{4-2} > 0,05$; $p_{6-2} < 0,001$		
P_{so} sánh giữa các lô dùng thuốc		$p_{3,5,6-4} < 0,01$; $p_{5-3} > 0,05$; $p_{5,3-6} < 0,05$		

Nhận xét:

- *So với lô chứng sinh lý*, nồng độ IL-6 trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô chứng bệnh lý tăng 61,36%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$; ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày cũng như lô dùng Dutasteride tăng lần lượt là 32,81% và 29,81%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1 g/kg/ngày tăng 13,92%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- *So với lô chứng bệnh lý*, nồng độ IL-6 trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h và lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày, giảm lần lượt là 19,55% và 17,69%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày giảm 29,40%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$; ở lô dùng Tamsulosin 80 μ g/kg/24h có giảm (3,52%) nhưng không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý ($p > 0,05$).

- *So với ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h*, nồng độ IL-6 trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày là tương đương, không có sự khác biệt ($p > 0,05$); ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày giảm thấp hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- *So với ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7 g/kg/ngày*, nồng độ IL-6 trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1 g/kg/ngày nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.8. Kết quả đánh giá nồng độ MDA trong huyết thanh chuột
(Mean \pm SD, n = 10)

Lô thí nghiệm		Nồng độ MDA trong huyết thanh chuột		
		Nồng độ MDA (nmol/l)	% tăng so với (1)	% giảm so với (2)
Chứng sinh lý	(1)	10,26 \pm 1,65	-	-
Chứng bệnh lý	(2)	17,70 \pm 2,46	72,50	-
Dutasteride 25 μ g/kg/24h	(3)	14,08 \pm 1,80	37,26	20,44
Tamsulosin 80 μ g/kg/24h	(4)	17,17 \pm 1,97	67,36	2,99
Viên hoàn cứng “TLT- BCA” 0,7g/kg/ngày.	(5)	14,46 \pm 2,16	40,92	18,32
Viên hoàn cứng “TLT- BCA” 2,1g/kg/ngày.	(6)	12,06 \pm 1,81	17,56	31,85
P _{so} với chứng sinh lý		p _{2,4-1} < 0,001; p _{3,5-1} < 0,01; p ₆₋₁ < 0,05;		
P _{so} với chứng bệnh lý		p _{3,5-2} < 0,01; p ₄₋₂ > 0,05; p ₆₋₂ < 0,001		
P _{so} sánh giữa các lô dùng thuốc		p _{3,5,6-4} < 0,01; p ₅₋₃ > 0,05; p _{5,3-6} < 0,05		

Nhận xét:

- So với lô chứng sinh lý, nồng độ MDA trong huyết thanh chuột ở lô chứng bệnh lý tăng 72,50%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$; ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày cũng như lô dùng Dutasteride tăng lần lượt là 40,92% và 37,26%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1 g/kg/ngày tăng 17,56%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- So với lô chứng bệnh lý, nồng độ MDA trong huyết thanh chuột ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h và lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày, giảm lần lượt là 20,44% và 18,32%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; ở lô

dùng TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày giảm 31,85%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$; ở lô dùng Tamsulosin 80 μ g/kg/24h có giảm (2,99%) nhưng không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý ($p > 0,05$).

- *So với ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h*, nồng độ MDA trong huyết thanh chuột ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày là tương đương, không có sự khác biệt ($p > 0,05$); ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày giảm thấp hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- *So với ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7 g/kg/ngày*, nồng độ MDA trong huyết thanh chuột ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1 g/kg/ngày nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.9. Kết quả đánh giá hàm lượng MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột
(Mean \pm SD, n = 10)

Lô thí nghiệm		Nồng độ MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột		
		Nồng độ MDA (pmol/g protein)	% tăng so với (1)	% giảm so với (2)
Chứng sinh lý	(1)	103,75 \pm 10,84	-	-
Chứng bệnh lý	(2)	161,05 \pm 25,72	55,23	-
Dutasteride 25 μ g/kg/24h	(3)	127,25 \pm 12,57	22,65	20,99
Tamsulosin 80 μ g/kg/24h	(4)	155,22 \pm 19,72	49,61	3,62
Viên hoàn cứng “TLT- BCA” 0,7g/kg/ngày.	(5)	130,65 \pm 14,07	25,93	18,87
Viên hoàn cứng “TLT- BCA” 2,1g/kg/ngày.	(6)	114,93 \pm 12,31	10,78	28,64
p _{so} với chứng sinh lý		p _{2,4-1} < 0,001; p _{3,5-1} < 0,01; p ₆₋₁ < 0,05;		
p _{so} với chứng bệnh lý		p _{3,5-2} < 0,01; p ₄₋₂ > 0,05; p ₆₋₂ < 0,001		
p _{so} sánh giữa các lô dùng thuốc		p _{3,5,6-4} < 0,01; p ₅₋₃ > 0,05; p _{5,3-6} < 0,05		

Nhận xét:

- *So với lô chứng sinh lý*, nồng độ MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô chứng bệnh lý tăng 55,23%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$; ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày cũng như lô dùng Dutasteride tăng lần lượt là 25,93 % và 22,65 %, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1 g/kg/ngày tăng 10,78%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- *So với lô chứng bệnh lý*, nồng độ MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h và lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày, giảm lần lượt là 20,99 % và 18,87%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày giảm 28,64%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$; ở lô dùng Tamsulosin 80 μ g/kg/24h có giảm (3,62%) nhưng không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý ($p > 0,05$).

- *So với ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h*, nồng độ MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày là tương đương, không có sự khác biệt ($p > 0,05$); ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày giảm thấp hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- *So với ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7 g/kg/ngày*, nồng độ MDA trong mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1 g/kg/ngày nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2.3. Kết quả đánh giá tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện trên chuột công trạng gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

Kết quả được trình bày ở các bảng 3.10, 3.11, 3.12.

Bảng 3.10. Tác dụng lên số lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước (30 ml/kg) (n = 10, $\bar{X} \pm SD$).

Lô thí nghiệm		Số lần tiểu tiện trong 2 giờ đầu sau uống nước		
		Số lần tiểu tiện (lần)	% tăng so với (1)	% giảm so với (2)
Chứng sinh lý	(1)	4,30 ± 0,48	-	-
Chứng bệnh lý	(2)	6,40 ± 0,52	48,84	-
Dutasteride 25µg/kg/24h	(3)	5,50 ± 1,08	27,91	14,06
Tamsulosin 80µg/kg/24h	(4)	4,40 ± 0,70	2,33	31,25
Viên hoàn cứng “TLT-BCA” 0,7g/kg/ngày.	(5)	5,40 ± 0,97	25,58	15,63
Viên hoàn cứng “TLT-BCA” 2,1g/kg/ngày.	(6)	4,50 ± 0,71	4,65	29,69
P _{so} với chứng sinh lý		p ₂₋₁ < 0,001; p _{3,5-1} < 0,01; p _{4,6-1} > 0,05;		
P _{so} với chứng bệnh lý		p _{3,5-2} < 0,05; p _{4,6-2} < 0,001		
P _{so} sánh giữa các lô dùng thuốc		p _{3,5-4,6} < 0,05; p ₅₋₃ > 0,05; p ₄₋₆ > 0,05		

Nhận xét:

- *So với lô chứng sinh lý*, số lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước ở lô chứng bệnh lý tăng 48,84%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$; ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày và lô dùng Dutasteride tăng lần lượt là 25,58 % và 27,91 %, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày và lô dùng Tamsulosin tăng lần lượt là 4,65 % và 2,33 %, không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- *So với lô chứng bệnh lý*, số lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h và lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày, giảm lần lượt là 14,06 % và 15,63 %, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$; ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1 g/kg/ngày và lô dùng Tamsulosin giảm lần lượt là 29,69% và 31,25%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- *So với ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h*, số lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày là tương đương, không có sự khác biệt ($p > 0,05$); ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày giảm thấp hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- *So với ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7 g/kg/ngày*, số lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1 g/kg/ngày cũng như ở lô dùng Tamsulosin nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.11. Tác dụng lên thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước (30 ml/kg) (n = 10, $\bar{X} \pm SD$).

Lô thí nghiệm		Thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước		
		Thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện (ml)	% giảm so với (1)	% tăng so với (2)
Chứng sinh lý	(1)	1,80 ± 0,14	-	-
Chứng bệnh lý	(2)	1,18 ± 0,11	34,28	-
Dutasteride 25µg/kg/24h	(3)	1,44 ± 0,26	19,94	22,12
Tamsulosin 80µg/kg/24h	(4)	1,79 ± 0,30	0,33	52,03
Viên hoàn cứng “TLT-BCA” 0,7g/kg/ngày.	(5)	1,46 ± 0,28	19,17	23,31
Viên hoàn cứng “TLT-BCA” 2,1g/kg/ngày.	(6)	1,71 ± 0,11	4,83	45,17
P _{so} với chứng sinh lý		p ₂₋₁ < 0,001; p _{3,5-1} < 0,01; p _{4,6-1} > 0,05;		
P _{so} với chứng bệnh lý		p _{3,5-2} < 0,05; p _{4,6-2} < 0,001		
P _{so} sánh giữa các lô dùng thuốc		p _{3,5-4,6} < 0,05; p ₅₋₃ > 0,05; p ₄₋₆ > 0,05		

Nhận xét:

- So với lô chứng sinh lý, thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước ở lô chứng bệnh lý giảm 34,28%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$; ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày và lô dùng Dutasteride giảm lần lượt là 19,17 % và 19,94 %, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1 g/kg/ngày và lô dùng Tamsulosin giảm lần lượt là 4,83 % và 0,33 %, không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- *So với lô chứng bệnh lý*, thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h và lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày, tăng lần lượt là 22,12 % và 23,31%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$; ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1 g/kg/ngày và lô dùng Tamsulosin tăng lần lượt là 45,17% và 52,03%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- *So với ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h*, thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày là tương đương, không có sự khác biệt ($p > 0,05$); ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- *So với ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7 g/kg/ngày*, thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1 g/kg/ngày cũng như ở lô dùng Tamsulosin lớn hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.12. Tác dụng lên tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước (30 ml/kg) ($n = 10, \bar{X} \pm SD$).

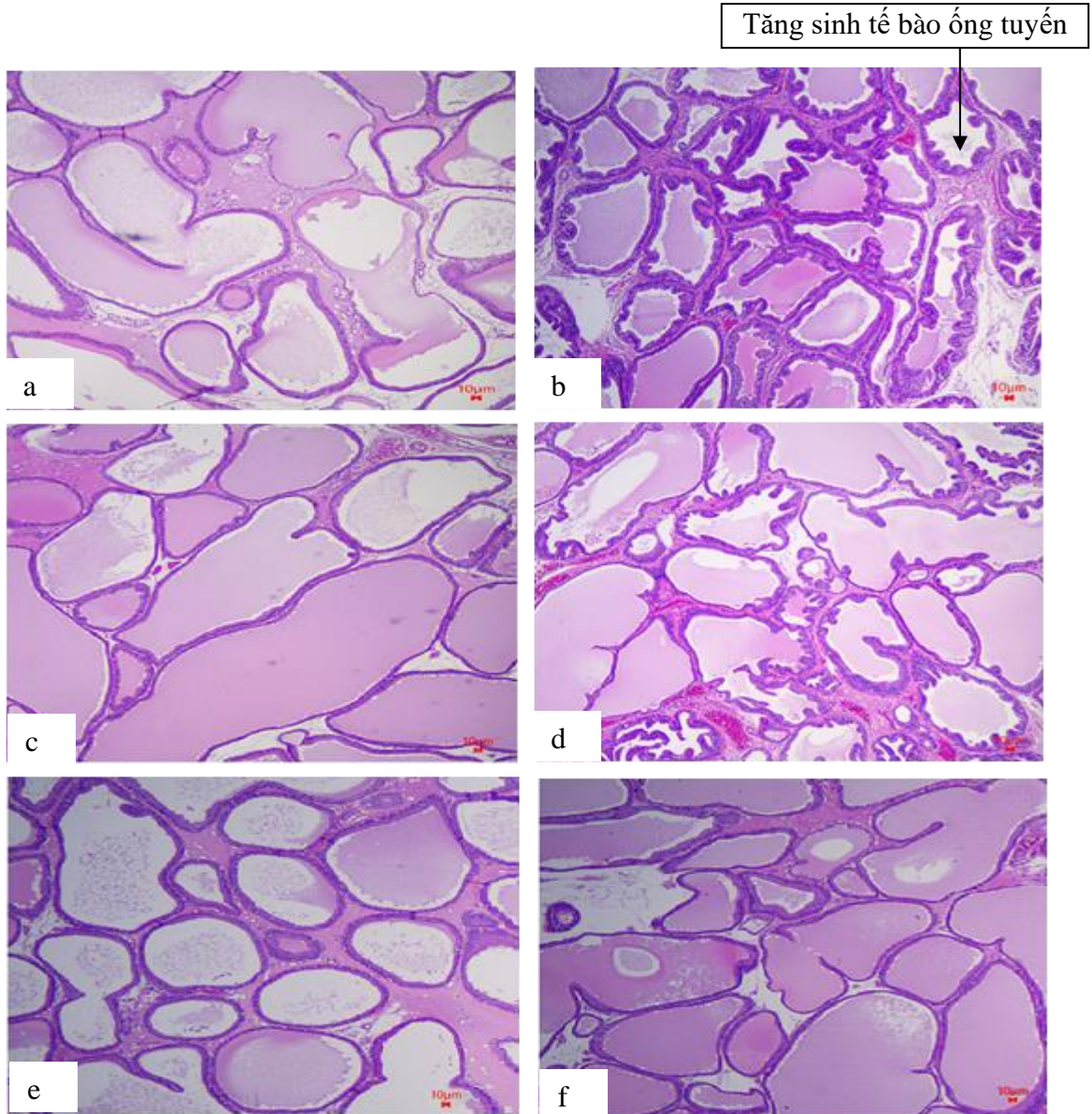
Lô nghiên cứu		Tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước	Giá trị p
Chứng sinh lý	(1)	7,71 \pm 0,93	> 0,05
Chứng bệnh lý	(2)	7,57 \pm 0,94	
Dutasteride 25 μ g/kg/24h	(3)	7,68 \pm 0,43	
Tamsulosin 80 μ g/kg/24h	(4)	7,72 \pm 0,49	
Viên hoàn cứng “TLT-BCA” 0,7g/kg/ngày.	(5)	7,62 \pm 0,33	
Viên hoàn cứng “TLT-BCA” 2,1g/kg/ngày.	(6)	7,70 \pm 1,23	

Nhận xét:

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

3.2.4. Kết quả mô bệnh học tuyến tiền liệt của các lô chuột nghiên cứu

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 hình 3.2.



a - Lô chứng sinh lý; b - lô chứng bệnh lý; c - lô Dutasteride; d - lô Tamsulosin;
e - lô TLT-BCA 0,7 g/kg/ngày; f - lô TLT-BCA 2,1 g/kg/ngày

Hình 3.2. Kết quả mô bệnh học tuyến tiền liệt các lô chuột nghiên cứu (HE x 400).

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 a - chuột số 6): 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 ngắn phát triển vào lòng ống tuyến.

+ Ở lô chứng bệnh lý (hình b - chuột số 15): 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 c – chuột 27): 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 Tamsulosin 80µg/kg/24h (hình d – chuột 36): Hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt có giảm tăng sinh so với lô chứng bệnh lý, tuy nhiên mức độ giảm kém hơn so với ở lô uống Dutasteride 25µg/kg/24h.

+ Ở lô uống TLT-BCA 0,7g/kg/ngày (hình e – chuột 42): 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 TLT-BCA 2,1g/kg/ngày (hình f – chuột 54): 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.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Về thuốc nghiên cứu viên hoàn cứng “TLT-BCA”

Tăng sản tuyến tiền liệt lành tính là một bệnh tiến triển mạn tính và phổ biến, có thể được định nghĩa chính xác là phì đại tuyến tiền liệt thứ phát sau tăng sinh tế bào mô đệm và tế bào tuyến, với ưu thế là tế bào trung mô. Đây là một căn bệnh rất phổ biến ở nam giới có tuổi và có tỷ lệ mắc bệnh rất cao với các triệu chứng tiểu khó, tắc nghẽn đường tiểu.

TSLT-TTL 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 TSLT-TTL, từ điều trị nội khoa đến phẫu thuật. Do đặc điểm tiến triển từ từ của khối TSLT-TTL 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 trung niên làm 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 TSLT-TTL 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.

TSLT-TTL theo biện chứng của YHCT 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 hoàn cứng “TLT-BCA” do Trung tâm sản xuất và bào chế thuốc Khoa Dược - Bệnh viện YHCT Bộ Công an sản xuất, đạt tiêu chuẩn TCCS.

Viên hoàn cứng “TLT-BCA” được xây dựng trên cơ sở lý luận và biện chứng của YHCT kết hợp với nguyên nhân cơ chế bệnh sinh của YHHĐ. Thành phần của bài thuốc gồm 15 vị: Tang phiêu tiêu, Ích trí nhân, Đẳng sâm, Vương bất lưu hành, Bạch hoa xà, Bán chi liên, Trinh nữ hoàng cung, Hoàng bá, Ô dược, Quế chi, Ngưu tất, Xa tiền tử, Bình vôi, Mẫu lệ, Cam thảo.

Toàn bài thuốc nghiên cứu có tác dụng bổ thận khí, lợi niệu, thông lâm, nhuận kiên tán kết. Viên thuốc rất phù hợp để điều trị những bệnh nhân bị TSLT-TTL trên lâm sàng. Đồng thời bài thuốc được bào chế thành dạng viên hoàn cứng để việc sử dụng trên lâm sàng, bảo quản được thuận tiện và góp phần kế thừa, phát triển và hiện đại hoá YHCT.

4.2. Bàn luận về độc tính cấp của viên hoàn cứng “TLT-BCA”

Theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới, tất cả các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu đều phải đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn trên động vật thực nghiệm trước khi đưa vào thử nghiệm trên người [55]

Viên hoàn cứng “TLT-BCA” là một bài thuốc nghiệm phương đã được gia giảm một số vị thuốc cho phù hợp với các chứng trạng của bệnh TSLT-TTL trên lâm sàng. Hơn nữa, viên hoàn cứng “TLT-BCA” là dạng hoàn cứng

thay đổi so với các dạng thuốc sắc truyền thống thông thường của Y học cổ truyền. Đây là một bài thuốc gồm 15 vị, khi kết hợp các vị thuốc và thay đổi dạng bào chế mới, nghiên cứu tính an toàn trong đó gồm nghiên cứu độc tính cấp trên thực nghiệm là cần thiết và bắt buộc.

Xác định độc tính cấp và liều chết 50% để đánh giá mức độ độc của bài thuốc và có cơ sở chọn liều thử tác dụng cho các bước nghiên cứu tiếp theo.

Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của thuốc cho thấy chuột nhắt trắng đã uống viên hoàn cứng “TLT-BCA” ở nồng độ đậm đặc nhất, thể tích tối đa 0,25ml/10g và số lần tối đa 3 lần trong 24 giờ, từ mức liều thấp nhất là 6,0g/kg thể trọng cho đến mức liều cao nhất là 30,0g/kg thể trọng, 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 tiếp theo sau khi uống thuốc thử. Liều 30,0g dược liệu/kg là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của thuốc thử (nồng độ đậm đặc nhất, thể tích mỗi lần uống tối đa, số lần dùng tối đa trong 24 giờ) nhưng không xuất hiện độc tính cấp.

Trong nghiên cứu này chưa xác định được LD₅₀ của viên hoàn cứng “TLT-BCA” theo đường uống trên chuột nhắt trắng và không thấy xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần đầu và trong suốt 7 ngày sau uống thuốc. Điều này chứng tỏ thuốc có tính an toàn cao khi sử dụng. Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp vì các vị thuốc trong bài thuốc này đều có nguồn gốc từ thảo mộc và đã được nhân dân ta cũng như một số nước Đông Nam Á sử dụng từ lâu đời để làm thuốc uống và không thấy gây độc đối với người sử dụng.

4.3. Bàn luận tác dụng ức chế tăng sinh lành tính Tuyến tiền liệt của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên thực nghiệm

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt gây triệu chứng rối loạn tiểu tiện, là một trong 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 rối loạn tiểu tiện.

* Về mô hình thực nghiệm

Mô hình gây TSLT-TTL trên thực nghiệm càng giống với cơ chế bệnh sinh của TSLT-TTL trên người càng tốt. Một số nghiên cứu trước đây đã gây mô hình phì đại TTL 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 TTL tăng sinh chủ yếu ở mô đệm, tế bào biểu mô tăng sinh ít, chưa thực sự giống với hình ảnh vi thể TSLT-TTL 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 TSLT-TTL ở người thường diễn biến trong thời gian tương đối dài.

Trong nghiên cứu này chúng tôi áp dụng mô hình gây TSLT-TTL 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 TTL lành tính có cơ chế bệnh sinh gần giống hơn với bệnh TSLT-TTL ở người. Trọng lượng của TTL lô chứng bệnh lý tăng cao rõ rệt 45,13% so với lô chứng sinh lý $p < 0,01$ (Bảng 3.4). 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 TTL, 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 TSLT-TTL trên người. Như vậy với mô hình mà chúng tôi áp dụng trong nghiên cứu này thì kết quả gây TSLT-TTL 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.

* Về hiệu quả ức chế TSLT-TTL của viên hoàn cứng “TLT-BCA trên thực nghiệm

Thành phần của bài thuốc gồm 15 vị, các vị thuốc kết hợp lại có tác dụng bổ thận khí, lợi niệu, thông lâm, nhuận kiên tán kết làm giảm kích cỡ của tuyến tiền liệt, cải thiện các triệu chứng đi tiểu khó, tiểu rắt, tiểu nhiều lần.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước ở các lô chuột nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chứng tỏ lượng nước tiểu chuột được tạo ra là bình thường phù hợp cơ chế bệnh sinh của TSL-TTTL và cũng phù hợp kết quả về chức năng thận chuột thí nghiệm bình thường. Đồng thời, trên tác dụng làm giảm cân nặng tuyến tiền liệt trên chuột gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, viên hoàn cứng “TLT-BCA” ở cả 2 mức liều (0,7g/kg/ngày và 2,1g/kg/ngày) có tác dụng tương đương so với Dutasteride 25 μ g/kg/24h. Dutasterid có tác dụng ức chế 5-alpha reductase mà 5-alpha reductase lại là một chất thiết yếu để biến đổi testosterone thành dihydrotestosterone (DHT), là hoạt chất chịu trách nhiệm chính cho sự phát triển của tuyến tiền liệt. Do làm giảm cân nặng (và kích thước) tuyến tiền liệt, do đó làm giảm chèn ép, từ đó Dutasteride cũng thể hiện tác dụng làm giảm rối loạn tiểu tiện (*bảng 3.10, 3.11, 3.12*). Tamsulosin là chất đối kháng chọn lọc trên các thụ thể alpha 1 adrenergic hậu sinap, đặc hiệu đối với các thụ thể tại tam giác bàng quang, niệu đạo và tuyến tiền liệt. Sự tăng sinh tuyến tiền liệt kích thích các thụ thể alpha 1 adrenergic hậu sinap làm tăng trương lực sợi cơ trơn đường niệu dưới gây rối loạn tiểu tiện với biểu hiện mót tiểu, tiểu nhiều lần, thể tích mỗi lần tiểu ít và khó. Tamsulosin đối kháng chọn lọc trên các thụ thể alpha 1 adrenergic hậu sinap nên giải quyết tốt tình trạng rối loạn tiểu tiện. Kết quả nghiên cứu thực nghiệm cũng cho thấy Tamsulosin (80 μ g /kg/24h) tuy không làm giảm cân nặng tuyến tiền liệt (*bảng 3.4, 3.5*), nhưng có tác dụng tốt trên khả năng cải

thiện rối loạn tiểu tiện (*bảng 3.10, 3.11, 3.12*). Viên hoàn cứng “TLT-BCA” ở cả 2 mức liều (0,7g/kg/ngày và 2,1g/kg/ngày) có tác dụng tốt trên khả năng làm giảm cân nặng tuyến tiền liệt, tương đương Dutasteride 25 μ g/kg/24h, đồng thời có tác dụng tốt trên khả năng cải thiện rối loạn tiểu tiện, tương đương Tamsulosin 80 μ g/kg/24h. Điều này có thể do viên hoàn cứng “TLT-BCA” là sự phối hợp của nhiều dược liệu, có nhiều đích tác dụng và cơ chế tác dụng khác nhau nên thể hiện được nhiều tác dụng hơn so với các dạng thuốc đơn hoạt chất. Các cơ chế tác dụng của viên hoàn cứng “TLT-BCA” cần được nghiên cứu sâu hơn ở các nghiên cứu sau.

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-6 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, các tác nhân có đặc tính chống viêm trong TSLT-TTL đã được báo cáo.

Kết quả nghiên cứu cho thấy: so với lô chứng sinh lý và lô chứng bệnh lý, nồng độ IL-6 trong huyết thanh chuột ở lô chứng bệnh lý tăng có ý nghĩa thống kê; ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày và liều 2,1g/kg/ngày cũng như lô dùng Dutasteride tăng tương tự có ý nghĩa thống kê (*bảng 3.6, 3.7*). Điều này cho thấy tác dụng chống viêm, làm giảm nồng độ IL-6 trong huyết thanh và trong mô tiền liệt tuyến chuột của viên hoàn cứng “TLT-BCA” từ đó có tác dụng làm giảm yếu tố nguy cơ gây tăng kích thước tuyến tiền liệt.

DHT, được chuyển hóa từ testosterone nhờ enzym 5 α -reductase, là một yếu tố gây bệnh quan trọng trong sự phát triển của TSLT-TTL. 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 sinh 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 TSLT-TTL.

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 TTL hoặc ức chế sự tăng sinh của tế bào TTL.

Do vậy, vẫn cần thực hiện nhiều nghiên cứu tiếp theo ở mức độ tế bào và phân tử để làm sáng tỏ cơ chế tác dụng của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trong điều trị TSLT-TTL.

4.3.1. Về mô hình gây TSLT-TTL trên chuột thực nghiệm

Các yếu tố nội tiết tác động đến sự tăng sinh của TTL bao gồm: dihydrotestosteron (DHT), estrogen, androgen thượng thận và prolactin, progesterone, các hormone hướng sinh dục (LH, FSH, GnRH) nhưng được đề cập nhiều hơn cả là vai trò của DHT và estrogen. DHT là sản phẩm từ testosterone. Testosterone không trực tiếp gây ra TSLT-TTL nhưng quá trình phát triển của TSLT-TTL không thể xảy ra nếu như không có sự có mặt của testosterone trong suốt cuộc đời bệnh nhân từ lúc sinh ra, dậy thì và về già. Để có hoạt tính thực sự thì testosterone phải được chuyển thành DHT nhờ kết hợp với enzym 5α -reductase, gắn vào màng tế bào làm cho phân chia nhân tế bào và gây TSLT-TTL. Nồng độ DHT trong máu bệnh nhân có TSLT-TTL cao hơn so với máu người bình thường cùng tuổi [56]. Bên cạnh đó còn có vai trò của estrogen. Có 2 loại receptor estrogen trên mô tiền liệt tuyến: ER- α nằm trên tế bào đệm và ER- β nằm trên tế bào biểu mô, cả hai đều liên quan đến các bệnh lý của TTL [57] Ở nam giới, bình thường 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 men aromatase. Phối hợp với androgen, estrogen kích thích trực tiếp sự sinh trưởng của TTL [23] [58]. Tỷ

lệ testosterone/estrogen có sự thay đổi do khi tuổi cao testosterone giảm xuống còn estrogen không giảm nên estrogen tăng lên tương đối. Estrogen làm tăng tỷ lệ các cảm thụ đối với androgen trong TTL, tác động lên SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) làm tăng nồng độ DHT nội tế bào, tác động đến prolactin và làm tăng tiềm lực của androgen nên gián tiếp gây TSLT-TTL.

** Thuốc đối chứng trên thực nghiệm:*

Các thuốc ức chế 5α - reductase (5-ARI) có tác dụng ngăn cản sự chuyển hóa testosterone thành dihydrotestosterone (DHT) do đó làm giảm khối TSLT-TTL. Thuốc nhóm này có Finasterid và Dutasteride. Finasterid ức chế chọn lọc cạnh tranh với enzym 5α - reductase vì vậy làm giảm DHT trong huyết tương do đó làm giảm khối TSLT-TTL và cải thiện lưu lượng nước tiểu. Tuy nhiên Finasteride chỉ ức chế hoạt động của 5α - reductase type I nên DHT chỉ bị ức chế khoảng 70% trong huyết tương. Dutasteride có khả năng ức chế cả type I và II nên 90% lượng DHT trong huyết tương bị ức chế. Chính vì vậy Dutasteride có khả năng làm nhỏ khối lượng TTL tốt hơn Finasteride. Đây cũng là lý do nhóm nghiên cứu chúng tôi cứu chọn Dutasteride làm thuốc đối chứng trên mô hình thực nghiệm trong nghiên cứu này.

Tamsulosin là chất đối kháng chọn lọc trên các thụ thể alpha 1 adrenergic hậu sinap, đặc hiệu đối với các thụ thể tại tam giác bàng quang, niệu đạo và TTL. Sự tăng sinh TTL kích thích các thụ thể alpha 1 adrenergic hậu sinap làm tăng trương lực sợi cơ trơn đường niệu dục gây rối loạn tiểu tiện với biểu hiện mót tiểu, tiểu nhiều lần, thể tích mỗi lần tiểu ít và khó. Tamsulosin đối kháng chọn lọc trên các thụ thể alpha 1 adrenergic hậu sinap nên giải quyết tốt tình trạng rối loạn tiểu tiện. Kết quả nghiên cứu thực nghiệm cũng cho thấy Tamsulosin (80 μ g /kg/24h) tuy không làm giảm cân nặng TTL (bảng 3.4, 3.5), nhưng có tác dụng tốt trên khả năng cải thiện rối loạn tiểu tiện (bảng 3.10, 3.11, 3.12).

4.3.2. Về hiệu quả ức chế TSLT-TTL của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên thực nghiệm

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.4 cho thấy: Dutasterid liều 25 μ g /kg/ngày có tác dụng rõ rệt làm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt có ý nghĩa thống kê. Viên hoàn cứng “TLT-BCA” liều tương đương 0,7g dược liệu/kg và 2,1g dược liệu/kg đều làm giảm trọng lượng TTL sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tác dụng này không có sự khác biệt với lô dùng Dutasterid liều 25 μ g /kg/ngày với $p > 0,05$.

Viên hoàn cứng “TLT-BCA” được xây dựng nghiệm phương là bài thuốc có tác dụng bổ thận khí, lợi niệu, thông lâm, nhuận kiên tán kết. Trong thành phần thuốc nghiên cứu viên hoàn cứng “TLT-BCA” có các vị thuốc hoạt huyết tán kết như Bạch hoa xà, Vương bất lưu hành, Ngưu tất, Quế chi. Nghiên cứu về tác dụng dược lý cho thấy các vị thuốc này có khả năng ức chế sự phát triển của các tế bào khối u. Tinh dầu quế chứa cinnamaldehyd có tác dụng diệt khuẩn. Cao nước quế có tác dụng dự phòng sự tăng nồng độ protein trong nước tiểu ở chuột cống trắng bị viêm thận. Tinh dầu quế và cao quế còn có tác dụng chống chứng huyết khối, chống viêm, chống dị ứng. Cinnamaldehyd trong tinh dầu quế ức chế sự phát triển của khối u ở chuột nhắt trắng. Thí nghiệm trên chuột nhắt, polysaccarid của quả trâu cổ (Vương bất lưu hành) có tác dụng ức chế nhiều loại tế bào khối u đã được cấy ghép trên chuột, làm tăng cường phản ứng miễn dịch của chuột cả ở lô bình thường cũng như lô đã cấy ghép khối u.

Trong YHCT các vị thuốc Vương bất lưu hành, Ngưu tất có tác dụng hoạt huyết hoá ứ; Bán chi liên, Bạch hoa xà có tác dụng tán kết, nhuận kiên;... Các vị thuốc hoạt huyết tán kết mạnh giúp cho việc hành khí hoạt huyết tiêu trừ các khối tích trệ trong cơ thể, làm mềm và nhỏ u cục, chính vì vậy mà bài thuốc đã có hiệu quả rất rõ rệt trong việc ức chế sự phát triển của khối TSLT-TTL trên thực nghiệm.

Viên hoàn cứng “TLT-BCA” có tác dụng 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 $p < 0,05$. Kết quả này rất có ý nghĩa giúp cho nghiên cứu tiếp theo trên lâm sàng ở bệnh nhân TSLT-TTL. Hơn nữa, kết quả ức chế sự tăng sinh TTL của lô dùng liều trung bình (tương đương liều điều trị) và lô dùng liều cao (gấp đôi liều điều trị) là tương đương nhau ($p > 0,05$), điều này cũng góp phần quan trọng trong việc lựa chọn liều dùng thuốc trên lâm sàng.

4.4. Các nghiên cứu điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng thuốc y học cổ truyền

Các thuốc thảo mộc hiện nay được dùng rộng rãi do hiệu quả tốt trên bệnh nhân TSLT-TTL vì có tác dụng chống viêm, lợi tiểu và hầu như không có tác dụng không mong muốn. Một số thuốc đã được nghiên cứu:

4.4.1. Các nghiên cứu trong nước:

- Năm 2021 Đoàn Minh Thụy và cộng sự nghiên cứu “Linh phụ khang Tuệ Tĩnh” thành phần gồm có: Tam thất, Náng hoa trắng, Cốt khí củ, Bạch hoa xà thiệt thảo. Nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của viên nang “Linh phụ khang Tuệ Tĩnh” đến sự phát triển BPH trên mô hình chuột mắc bệnh BPH gây ra bởi testosterone propionate (TP). Kết quả cho thấy “Linh phụ khang Tuệ Tĩnh” làm giảm tần số tiểu tiện và tăng thể tích nước tiểu so với nhóm đối chứng ($p < 0,01$). Kết quả tương đương với kết quả của alfuzosin. “Linh phụ khang Tuệ Tĩnh” giảm trọng lượng tuyến tiền liệt và tỷ lệ trọng lượng tuyến tiền liệt so với trọng lượng cơ thể khi so sánh với nhóm đối chứng ($p < 0,01$). Mức giảm này giống với nhóm dutasteride. [59]

- Năm 2017 nghiên cứu của Lại Thanh Hiền về độc tính và hiệu quả của cốm “Tiền liệt HC” trên bệnh nhân TSLT-TTL thể thận hư. Làm giảm điểm IPS trung bình từ $20,50 \pm 5,81$ điểm xuống $8,63 \pm 4,35$ điểm và cải thiện điểm CLCS trung bình từ $4,38 \pm 0,83$ điểm về $1,80 \pm 0,76$ điểm ($P < 0,01$). Tăng lưu

lượng dòng tiêu từ $4,43 \pm 1,21\text{ml/s}$ lên $8,68 \pm 1,90\text{ml/s}$ sau 2 tháng điều trị. Làm giảm thể tích TTL từ $39,83 \pm 8,38\text{cm}^3$ xuống còn $30,23 \pm 7,42\text{cm}^3$ sau 2 tháng điều trị. Làm giảm thể tích nước tiểu tồn dư trung bình từ $74,17 \pm 18,23\text{ml}$ xuống còn $8,85 \pm 6,01\text{ml}$. [60]

- Năm 2017 nghiên cứu của Lương Thị Thắng bước đầu đánh giá tác dụng của “Viên nang LPKTT”. Không có độc tính cấp trên thực nghiệm. Sau 8 tuần điều trị điểm IPS trung bình giảm $23,14 \pm 3,35$ điểm xuống còn $11,09 \pm 2,67$ ($p < 0,01$). Điểm CLCS trung bình giảm từ $4,67 \pm 3,26$ điểm xuống còn $2,37 \pm 0,45$ điểm. Thể tích nước tiểu tồn dư từ $46,51 \pm 10,62$ xuống còn $19,85 \pm 9,06$. Thể tích TTL giảm từ $43,69 \pm 13,11\text{cm}^3$ xuống còn $24,45 \pm 6,77\text{cm}^3$. Không làm thay đổi xét nghiệm sinh hóa máu, huyết học và chưa phát hiện tác dụng không mong muốn.

- Năm 2014 Nghiên cứu của Lê Thị Hương và Nguyễn Thị Thu Hà trên 30 bệnh nhân TSLT-TTL, dùng bài thuốc Tế sinh thận khí dưới dạng thuốc sắc trong 30 ngày. Nhóm đối chứng được dùng Xatral 5mg uống 2 viên/ngày chia 2 lần trong 30 ngày. Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Nội bệnh viện YHCT Trung ương. Kết quả cho thấy bài thuốc có tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng về rối loạn tiểu tiện, điểm IPSS trung bình từ $20,07 \pm 7,98$ điểm xuống $9,67 \pm 4,62$ điểm, điểm QoL trung bình từ $3,67 \pm 0,88$ điểm xuống $1,84 \pm 0,83$ điểm. Bài thuốc có tác dụng cải thiện đáng kể các chứng trạng của YHCT như: Ăn, tiêu đêm, đại tiện, đau lưng của bệnh nhân TSLT-TTL thể thận khí hư nhưng thấy bài thuốc làm thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê về thể tích TTL so với trước điều trị ($p > 0,05$). [61]

- Năm 2011 nghiên cứu của Trần Lập Công điều trị TSLT-TTL bằng “Trà tan thủy long” thành phần gồm có: Thủy xương bồ, Biển xúc, Côn bố, Ngưu tất, Tang phiêu tiêu, Tỳ giải, Ô dược, Vương bất lưu hành. Nghiên cứu trên 117 bệnh nhân trong 6 tuần. kết quả cho thấy sau điều trị, điểm trung bình IPS giảm

từ $22,63 \pm 5,12$ xuống còn $9,52 \pm 0,85$ điểm; Điểm CLCS trung bình cải thiện từ $3,98 \pm 0,98$ xuống còn $2,08 \pm 0,85$ điểm; Lưu lượng nước tiểu tăng từ $3,59 \pm 2,29$ ml/s lên $6,99 \pm 2,53$ ml/s; Thể tích nước tiểu tồn dư giảm từ $38,99 \pm 11,93$ ml xuống còn $16,13 \pm 10,74$ ml; Thể tích TTL trung bình sau 6 tuần điều trị giảm từ $40,54 \pm 7,01$ cm³ xuống còn $28,02 \pm 6,44$ cm³. [62]

4.4.2. Các nghiên cứu ở nước ngoài

- Hoàng Hữu Long (2012) đã nghiên cứu bài thuốc “Bổ dương hoàn ngũ thang” trên 32 bệnh nhân TSLT-TTL. Bệnh nhân được uống thuốc mỗi ngày 1 thang. Sau 30 ngày điều trị, kết quả tốt đạt 25%, khá là 65,6%, trung bình là 9,4%. [63]

- Vương Dũng, Tôn Đại Lâm và cộng sự (2015) đã nghiên cứu điều trị TSLT-TTL bằng thuốc bổ thận đạo trọc (BD), gồm: Sinh kỳ 20g, Vương bất lưu hành 20g, Thổ ty tử 20g, Ích trí nhân 10g, Hoàng bá 10g, Hoàng cầm 10g, Ngũ vị tử 10g, Xa tiền tử 10g, Quế chi 10g, Mã tiên thảo 20g, Ô dược 10g. 120 bệnh nhân TSLT-TTL chia làm 2 nhóm: Nhóm chứng gồm 55 bệnh nhân dùng 4mg doasoin (Cardura) hàng ngày và nhóm nghiên cứu được dùng thuốc thang BD (1 thang/200ml chia 2 lần/ngày) trong 4 tuần. Sau điều trị nhóm nghiên cứu có điểm IPSS giảm từ $18,15 \pm 2,99$ xuống còn $10,18 \pm 3,29$; lưu lượng dòng tiểu (Qmax) tăng đáng kể từ $8,25 \pm 1,91$ m/s lên $16,38 \pm 2,93$ ml/s; lượng nước tiểu tồn dư giảm từ $46,81 \pm 3,38$ ml xuống còn $30,51 \pm 2,15$ ml; So với nhóm chứng các chỉ số IPS, QoL, Qmax, lượng NTTD đều cải thiện có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$). [64]

- Nghiên cứu của Hàn Bằng, Trương Xuân Giang, Vương Huy (2015), tại Khoa tiết niệu, bệnh viện Fuxin, tỉnh Liêu Ninh, Trung Quốc. 100 bệnh nhân TSLT-TTL chia 2 nhóm: nhóm chứng 48 bệnh nhân uống finasteride 5mg/ngày; Nhóm NC 52 bệnh nhân phối hợp uống finasteride 5mg + thuốc điều trị TTL bằng thang sắc gồm: Câu kỷ tử 15g, Trạch tả 15g, Vương bất lưu hành 15g, Đào nhân 15g, Nhũ hương 10g, Bại tương thảo 10g, Xích thược 15g, uống ngày 1 thang, 150ml/lần x 2 lần/ngày trong 2 tháng. [65]

Kết quả: nhóm chứng có 21 bệnh nhân đạt hiệu quả tốt, 12 bệnh nhân có hiệu quả, 15 bệnh nhân không có hiệu quả, tổng hiệu suất là 68,8%. Nhóm NC dùng phối hợp có 35 bệnh nhân đạt kết quả tốt, 11 bệnh nhân có hiệu quả và 6 bệnh nhân không có hiệu quả, tổng hiệu suất hiệu quả đạt 88,5%. Như vậy, hiệu quả điều trị TSLT-TTI bằng phối hợp thuốc là có ý nghĩa [66] [67].

Nghiên cứu của Bành Thế Kiều, Chu Lập Tân, Trình Hoa (Trung Quốc) (2007) trên lâm sàng điều trị 100 bệnh nhân TSLT-TTL điều trị bằng Quế chi phục linh hoàn trong 2 tháng cho thấy có cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng như đi tiểu khó, tiểu nhiều lần. [68]

Năm 2008, Trương Vinh Vĩ, Nhạc Tôn Trương và cộng sự dùng Quế chi phục linh thang gia vị điều trị 54 bệnh nhân TSLT-TTL. Bài thuốc gồm Quế chi, Phục linh, Đan bì, Thược dược, Đào nhân gia Hoàng bá, Thủy điệt, Miết giáp lượng bằng nhau, làm hoàn ngày uống 15g trong 2 tháng. Kết quả cho thấy có 19 bệnh nhân đạt hiệu quả tốt, 24 bệnh nhân có hiệu quả và 11 bệnh nhân không có hiệu quả. Tổng suất hiệu quả là 79,6%. [69]

Vương Thành, Phạm Tiên (2009) cũng báo cáo 62 ca TSLT-TTL được điều trị bằng Quế chi phục linh thang gia các vị Xuyên sơn giáp 10g, Lệ chi hạch 15g, Xa tiền tử 15g và Hải tảo 15g. Bệnh nhân dùng thuốc thang sau 2 tháng thấy cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng và làm nhỏ khối tuyến tiền liệt tăng sinh trên siêu âm. [70]

Năm 2011, Giải Phẩm Khải, Yên Cát Xuân đã dùng Quế chi Phục linh hoàn phối hợp với Hoạt chất Xuyên khung điều trị 120 bệnh nhân TSLT-TTL. Kết quả cho thấy có 46 bệnh nhân có hiệu quả tốt chiếm 38,3%; 61 bệnh nhân có hiệu quả chiếm 50,8%. Tổng suất hiệu quả là 89,2%. [71]

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng ức chế TSLT-TTL của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên thực nghiệm chúng tôi đưa ra một số kết luận sau đây:

1. Về độc tính cấp

Viên hoàn cứng “TLT-BCA” không có biểu hiện độc tính cấp. Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng trên đường uống bằng phương pháp Litchfield - Wilcoxon, với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong 24h là 30,0g/kg thể trọng.

2. Về tác dụng ức chế tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

Viên hoàn cứng “TLT-BCA” liều 0,7g/kg/ngày và 2,1g/kg/ngày có tác dụng ức chế TSLT-TTL, cải thiện rối loạn tiểu tiện trên mô hình gây TSLT-TTL bằng testosterone ở chuột cống trắng đực trưởng thành. Cụ thể:

- Làm giảm cân nặng tuyệt đối và cân nặng tương đối (tính trên 100g chuột) của tiền liệt tuyến chuột
- Thể hiện tác dụng chống viêm, làm giảm nồng độ IL-6 trong huyết thanh và trong mô tiền liệt tuyến chuột.
- Thể hiện tác dụng chống oxy hoá, làm giảm nồng độ MDA (Malondialdehyd) trong huyết thanh và trong mô tiền liệt tuyến chuột.
- “TLT-BCA” liều 0,7g/kg/ngày có các tác dụng (giảm số lần tiểu tiện, tăng thể tích thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện).
- Hình ảnh mô bệnh học tuyến tiền liệt thấy giảm tăng sinh rõ so với lô chứng bệnh lý, không khác biệt nhiều so với lô chứng sinh lý.

Các tác dụng trên của viên hoàn cứng “TLT-BCA” đáp ứng theo liều, ở liều 2,1g/kg/ngày có tác dụng mạnh hơn so với ở liều 0,7g/kg/ngày có tác dụng ($p < 0,05$). Viên hoàn cứng “TLT-BCA” liều 0,7g/kg/ngày có các tác dụng giảm cân nặng tuyến tiền liệt, chống viêm, chống oxy hoá tương đương Dutasteride 25 μ g/kg/24h ($p > 0,05$). Viên hoàn cứng “TLT-BCA” liều 2,1g/kg/ ngày có tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện tương đương Tamsulosin 80 μ g/kg/24h ($p > 0,05$).

KIẾN NGHỊ

- Nghiên cứu đánh giá thêm ở một số mức liều dùng của viên hoàn cứng “TLT-BCA”, xây dựng mối liên hệ giữa tác dụng và liều dùng, từ đó xác định liều dùng tối ưu.
- Liều cao (2,1g/kg/ngày trên chuột cống trắng) được khuyến cáo sử dụng do tác dụng vượt trội và tính an toàn cao của viên hoàn cứng “TLT-BCA”.
- Tiếp tục nghiên cứu sâu hơn về tác dụng và cơ chế tác dụng của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên thực nghiệm.
- Đánh giá độc tính của chế phẩm trên chức năng sinh sản, trên lâm sàng và tác dụng của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên bệnh nhân TSLT TTL.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN VĂN**

STT	Tên bài báo	Năm công bố	Nơi công bố
1.	Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng lên Interleukin-6 của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên động vật thực nghiệm	2023	Tạp chí Y dược cổ truyền Việt Nam
2.	Đánh giá tác dụng ức chế tăng sinh tuyến tiền liệt và tác dụng chống oxy hóa của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên thực nghiệm	2024	Tạp chí Y học Cộng đồng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] **Dương Trọng Nghĩa và Nguyễn Thị Thu Hà** (2016), *Tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện và chất lượng cuộc sống của bài tế sinh thận khí hoàn trên bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt thể thận dương hư*, Tạp chí Y học, tr. 172-180.
- [2] **Nguyễn Tiến Thành** (2017), *Nghiên cứu hiệu quả điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt bằng kỹ thuật Laser phóng bên*, Luận án tiến sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
- [3] **Hội tiết niệu thận học Việt Nam** (2019). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt*. Nhà xuất bản y học; p. 9-38.
- [4] **Hoàng Bảo Châu** (1997), *Nội khoa Y học cổ truyền, Lâm chứng, di niệu, long bế*, Nxb Y học, Hà Nội. p. 59-61.
- [5] **Nguyễn Văn Huy, Hoàng Văn Cúc** (2006), *Giải phẫu học*, Nhà xuất bản y học Hà Nội.
- [6] **Hồ Nguyễn Tuấn Anh** (2011), *Giải phẫu học sau đại học*. Nhà xuất bản y học.
- [7] **Trần Văn Tuấn** (2008), *Đặc điểm về giải phẫu đường tiết niệu dưới: bàng quang, tiền liệt tuyến ứng dụng trong phẫu thuật*. p. 48 -55.
- [8] **Franhk H. M.**, (2009), *Atlas giải phẫu người - Vietnamese edition*. Nhà xuất bản y học. p.78-82.
- [9] **Phạm Thị Minh Đức**, (2011), *Sinh lý học*, Nhà xuất bản y học.
- [10] **Trần Đức Thọ, Đỗ Thị Khánh Hỷ** (2003). *Bệnh u lành tính tuyến tiền liệt*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. p.42-47.
- [11] **Lepor H.** (2004). *Pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia*, Rev. Uro., 6 (9), 3 - 10.
- [12] **Roehrborn C. G.** (2008). *Pathology of benign prostatic hyperplasia*. Int. J. Impot. Res., 20 (3), 11 - 18.
- [13] **Sampson N., Madersbacher S., Berger P.** (2008). *Pathophysiology and therapy of benign prostatic hyperplasia*, Wien Klin Wochenschr, 120 (13-14), 390 - 401.
- [14] **Claus G., Roehrborn. MD., Campbell Walsh** (2011). *Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History*. Urology, 10, 2570 – 2610.

- [15] **Mearini L., Costantini E., Zucchi A.** (2008). *Testosterone levels in benign prostatic hypertrophy and prostate cancer*. Urol Int., 80(2), 134 – 140.
- [16] **Kullisaar T, Türk S, Punab M, Mändar R** (2012). *Oxidative stress - cause or consequence of male genital tract disorders?* Prostate;72:977-983.
- [17] **Minciullo P, L, Inferrera A, Navarra M, et al** (2015). *Oxidative Stress in Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review*. Urol Int; 94:249-254.
- [18] **Meagher EA, FitzGerald GA** (2000). *Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations*. Free Radic Biol Med;28:1745-1750.
- [19] **Aydin A, Arsova-Sarafinovska Z, Sayal A, et al** (2006). *Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia*. Clin Biochem;39:176-179.
- [20] **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.
- [21] **Gu H., Dong Z. X., Wang C. B. et al.** (2006). *Role of bFGF and TGF-beta1 in primary cultured prostatic stromal cells*. Zhonghua Nan Ke Xue, 12(10), 917 – 922.
- [22] **Wang F., Wang H., Qin W. J. et al.** (2009). *Expression and its significance of b-FGF in human benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma tissues*. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi, 20(2), 203 – 205.
- [23] **Vũ Nam, Trần Thúy** (2006) *Bệnh lâm, bí đái. Chuyên đề nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản y học. tr37-39
- [24] **Đỗ Doãn Lợi, Ngô Quý Châu** (2017), *Triệu chứng học Nội khoa tập 1*, Nhà xuất bản y học. tr 56-58.
- [25] **Hội tiết niệu thận học Việt Nam** (2019), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt*, Nhà xuất bản y học: p. 9-38.
- [26] **Oelke M., Bachmann A.** (2012). *Guidelines on male lower urinary tract symptoms (LUTS), including benign prostatic obstruction (BPO)*, European Association of Urology, page 123 - 144.
- [27] **Vũ Lê Chuyên** (2013). *Các khối u đường tiết niệu*, NXB Y học, 158 - 234.
- [28] **Hoàng Bảo Châu**, (2010). *Lâm chứng, di niệu, lung bê*. Nội khoa y học cổ truyền. Hà Nội: Nhà xuất bản y học.
- [29] **Trường đại học y Hà Nội Khoa y học cổ truyền, Lâm chứng, Tích tụ** (2016), *Bệnh học nội khoa y học cổ truyền (sách đào tạo sau đại học)*: Nhà xuất bản y học.

- [30] 巫君玉、白水波, (2012). 现代难治病中医诊断学. 中医古籍出版社.
- Vu Quân Ngọc, Bạch Thủy Bạc** (2012) *Trung y chân đoán học các bệnh khó chữa hiện đại*. Nhà xuất bản sách y cổ Trung Quốc
- [31] 田德祿, 中医内科学. (2011). 人民卫生出版社.
- Điền Đức Lộc** (2011). *Nội khoa trung y học*. Nhà xuất bản y tế nhân dân
- [32] **Nguyễn Thị Thu Hà** (2016). *Lâm chứng, Bệnh học nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản y học, 144 - 151.
- [33] 印会河、童瑶, (2006). 中医基础理论. 人民卫生出版社.
- Ấn Hội Hà, Đồng Dao** (2006) *Lý luận cơ bản Trung y*. Nhà xuất bản y tế nhân dân
- [34] 王存选, 童瑶, (2007). 前列腺增生的中医诊断和疗效标准设想. 辽宁中医杂志, 25: p. 258 - 259.”
- Ấn Hội Hà, Đồng Dao** (2006) *Lý luận cơ bản Trung y*. Nhà xuất bản y tế nhân dân, 2007. 25: p. 258 - 259.
- [35] 张亚大、卢子杰 (2019)。前列腺增生症病机与辩证分型相关性的临床研究。中国中西医结合学会泌尿外科专业委员会, 第三次全国学术会议论文汇编, 2009: 165-166.
- Trương Á Đại, Lư Tử Kiệt** (2019). *Nghiên cứu lâm sàng về tính tương quan bệnh cơ, phân loại và biện chứng điều trị PDLT-TTL. Hội thảo Trung Quốc về Trung tây y kết hợp - Chuyên gia tiết niệu ngoại khoa - Tuyển tập*. Luận văn học thuật toàn quốc lần thứ 3, 2009: 165-166.
- [36] **Trường đại học y Hà Nội Khoa y học cổ truyền** (2012). *Phi đại lãnh tính tuyến tiền liệt. Bệnh học nội khoa y học cổ truyền*. Nhà xuất bản y học.
- [37] 郑入文、蒋静、宁艳哲, (2017). 中医对良性前列腺增生的认识及治疗现状. *World Chinese Medicine*, p. 1974 – 1978.
- Trịnh Nhập Văn, Trương Tịnh, Ninh Diễm Triết**, (2017). *Nhận thức và hiện trạng điều trị của Trung y đối với bệnh tăng sản lành tính tiền liệt tuyến*. *World Chinese Medicine*, p. 1974 – 1978.
- [38] **Trần Quốc Bảo**, (2011). *Phi đại lãnh tính tuyến tiền liệt. Bệnh học nội khoa y học cổ truyền* (Giáo trình sau đại học),
- [39] **Nguyễn Nhược Kim và Hoàng Minh Chung** (2009), *Dược học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.”

- [40] **Đỗ Tất Lợi** (2006). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 48-49, 89-90, 197-199, 215-217, 405-406, 432-433, 483-484, 511-512, 723-725, 779-781, 811-812, 851-853, 854-855, 857-862.
- [41] **Lê Đình Khánh** (2013), ‘Sự thay đổi một số chỉ số niệu động học ở bệnh nhân u xơ tiền liệt tuyến’, *Tạp chí Y học*, tr. 11, 13-19.
- [42] **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 sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [43] **Nguyễn Nhược Kim** (2012), *Bệnh học Nội khoa Y học cổ truyền, Phì đại lành tính tuyến tiền liệt*, Nxb Y học, Hà Nội.
- [44] **Nguyễn Thị Thu Hà** (2016), *Bệnh học nội khoa y học cổ truyền, Lâm chứng*, Nxb Y học, Hà Nội.
- [45] **Hoàng Phương Liên** (2007), *Nhận xét một số yếu tố ảnh hưởng tới nồng độ PSA huyết thanh ở bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt*, Luận văn thạc sĩ, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
- [46] **M. D. Scolnik, C. Servadio., A. Abramovici** (1994), ‘Comparative study of experimentally induced benign and atypical hyperplasia in the ventral prostate of different rat strains’, *J Androl.* 15(4), p. 287-97.
- [47] **J. T. Grayhack, J. M. Kozlowski., C. Lee** (1998), ‘The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia: a proposed hypothesis and critical evaluation’, *J Urol.* 160(6 Pt 2), p. 2375-80.
- [48] **Xiu-Rong Jiang Jian-Hui Wu, Gui-Ming Liu, Xiang-Yun Liu, GuiLin He 和 Zu-Yue Sun** (2011), ”口服低剂量双酚 A 加重大鼠睾酮诱导的良性前列腺增生”, *毒理学和工业健康*, tr. 27 (2), 1 - 10. .
- Xiu-Rong Jiang Jian-Hui Wu, Gui-Ming Liu, Xiang-Yun Liu, GuiLin He và Zu-Yue Sun** (2011), “Bisphenol A liều thấp đường uống làm gia tăng tình trạng tăng sản lành tính tiền liệt tuyến do testosterone gây ra ở chuột cống,” *Độc chất học và Sức khỏe Công nghiệp* tr. 27 (2), 1 - 10.
- [49] **Minh TD, Thanh Ha TN, Duy TN, et al** (2021). Linh Phu Khang Tue Tinh inhibited prostate proliferation in rats induced benign prostatic hyperplasia by testosterone propionate. *J Ethnopharmacol.* 28;279: 114388.

- [50] **Hongcai Cai, Guowei Zhang, Zechen Yan, Xuejun Shang** (2018), ‘The Effect of Xialiqi Capsule on Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia in Rats’, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, vol. 2018, *Article ID* 5367814, 9 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/5367814>.
- [51] **J. Li 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), p. e0191469.
- [52] **Sik Shin et al** (2012), Inhibitory effect of Yukmijihwang-tang, a traditional herbal formula against testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*.
- [53] **World Health Organization** (2000), Working group on the safety and efficacy of herbal medicine., Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization, chủ biên.56. Y. K. Fong và các cộng sự. (2004), ‘Preventing progression in men with mild symptoms of benign prostatic hyperplasia: a potential role for phytotherapy’, *Rev Urol*. 6(4), p. 187-92.
- [54] **Phạm Huy Hiền**, (2009). ‘Nghiên cứu tác dụng của Nga Phụ Khang đối với u xơ tử cung’ *Anaesthesia* 64.1: 79-83.
- [55] **World Health Organization** (2000), Working group on the safety and efficacy of herbal medicine, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.
- [56] **Lê Văn Lóng**, (2011). Đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn của phác đồ phối hợp thuốc Carduran và Avodar trong điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa II, Trường đại học Y Hà Nội, p. 69 -71.
- [57] **Đỗ Thị Khánh Hỷ, Nguyễn Văn Hưng**, (2009). Đánh giá hiệu quả điều trị PĐLT-TTL bằng phối hợp thuốc. *Tạp chí y học Việt Nam*, 4: p. 54 - 56.
- [58] **Luo Y., Waladali W., Li S. et al.** (2008). 17-beta-estradiol affects proliferation and apoptosis of rat prostatic smooth muscle cells by modulating cell cycle transition and related proteins. *Cell. Biol. Int.*, 32(8), 899 – 905.
- [59] **Đoan Minh Thuy** (2021), Linh Phu Khang Tue Tinh inhibited prostate proliferation in rats induced benign prostatic hyperplasia by testosterone propionate, *Ethnopharmacology*, Volume 279, 114388.

- [60] **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 sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [61] **Lê Thị Hương, Nguyễn Thị Thu Hà** (2014). *Đánh giá hiệu quả điều trị của bài thuốc 'Tế sinh thận khí thang' trên bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt*. Luận văn tốt nghiệp thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [62] **Trần Lập Công** (2011), *Nghiên cứu hiệu quả điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt của trà tan Thủy long*, Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [63] **黄有龙** (2012). '补阳还五汤加减治疗前列腺增生32例观察', 临床医学工程, 第19卷第05期 817页.
- Hoàng Hữu Long** (2012). 'Quan sát Bồ dương hoàn ngũ thang gia vị điều trị 32 ca tăng sinh tuyến tiền liệt', *Công trình y học lâm sàng*, 19(5), 817.
- [64] **王勇, 孙大林, 金保方, 张新东, 夏国守, 徐福松** (2015). 补肾导浊颗粒治疗良性前列腺增生症65例的临床研究. 中华中医药杂志, 2015年10月第30卷第10期, 75-77.
- Vương Dũng, Tôn Đại Lâm, Kim Bảo Phương và cs** (2015). Nghiên cứu lâm sàng thuốc Bồ thận đạo浊 điều trị 65 bệnh nhân TSLT-TTL. *Tạp chí Trung y dược Trung Hoa*, Kỳ 10 quyển 30 tháng 10 năm 2015, trang 75-77.
- [65] **韩鹏, 张春江, 王辉, 项鹏飞** (2015). 中西医结合治疗前列腺增生症52例. 辽宁阜新市中医医院泌尿科新, 期2015年4月,第13卷第7期, 50-51.
- Hàn Bằng, Trương Xuân Giang, Vương Huy và cs** (2015). 52 trường hợp kết hợp đông tây y điều trị chứng tăng sinh tuyến tiền liệt. Khoa Tiết niệu, Bệnh viện Trung y Tân Phụ, Liêu Ninh. Quyển 13 kỳ 7, năm 2015 tháng 4, trang 50-51.
- [66] **孙自学, 陈建设**, (2018). **周东**, 补肾活血通淋方对良性前列腺增生症大鼠模型 Ki-67 及凋亡小体的影响. *World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*, 第15卷 第4期: p. 653-658.
- Tôn Tự Học, Trần Kiến Thiết, Châu Đông** (2018). *Ảnh hưởng của bài thuốc bổ thận hoạt huyết thông lâm đối với Ki-67 và cơ thể tế bào chết theo chu trình trong mô hình chuột cống tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt tuyến*. Khoa học và Công nghệ Thế giới/Hiện đại hóa Y học Cổ truyền Trung Quốc và Dược liệu, quyển 15, kỳ 4: p. 653-658.

- [67] 王莹¹, 褚扬, 李伟, 马晓慧, 魏振平, (2015).三七中皂昔成分及其药理作用的研究进展. 中草药 Chinese Traditional and Herbal Drugs, 第46卷 第9期: p. 1381-1392.
- Vương Diễm, Trữ Dương, Lý Vĩ, Mã Tiểu Huệ, Nguy Chấn Bình, (2015).** Tiến trình nghiên cứu thành phần saponin trong tam thất và tác dụng dược lý của nó. Trung thảo dược. quyển 46 kỳ 9, p. 1381-1392.
- [68] 彭世桥, 朱立新, 程华 (2007)。桂枝茯苓丸治疗前列腺增生症100例临床观察.中医中药, 2007, 4(8), 115.
- Bành Thế Kiều, Chu Lập Tân, Trình Hoa (2007).** *Quan sát lâm sàng 100 bệnh nhân PDLT-TTL điều trị bằng Quế chi phục linh hoàn.* Trung dược Trung Y, 2007, 4(8), 115.
- [69] 蒋荣伟, 岳宗相, 王久源, 等 (2008)。桂枝茯苓汤加味治疗良性前列腺增生症54例 [J]。新中医, 2008, 40, (1), 77-78.
- Tưởng Vinh Vĩ, Nhạc Tôn Tương, Vương Cửu Nguyên và cs (2008).** Quế chi phục linh thang gia vị điều trị 54 bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt, Tân Trung y, 2008, 40 (1), 77-78.
- [70] 王成, 范先 (2009)。桂枝茯苓丸治疗前列腺增生症62例临床报告. 齐齐哈尔医学院学报, 2009, (19), 2142.
- Vương Thành, Phạm Tiên (2009).** Báo cáo lâm sàng 62 bệnh nhân PDLTTTL điều trị bằng Quế chi phục linh hoàn. Học báo Bệnh viện Tê Tê Cấp Nhĩ, 2009, (19), 2142.
- [71] 解品启, 晏吉春 (2017)。桂枝茯苓丸合川芎嗪治疗前列腺增生症120例。实用中医药杂志, 17 (7), 25.
- Giải Phẩm Khải, Yên Cát Xuân (2017).** Quế chi Phục linh hoàn hợp Hoạt chất Xuyên khung điều trị 120 bệnh nhân TSLT-TTL. *Tạp chí Trung y dược ứng dụng*, 2011, 17 (7), 25.

PHỤ LỤC

DANH MỤC CÁC VỊ THUỐC TRONG VIÊN HOÀN CỨNG “TLT-BCA”

1. *Đảng sâm:*

Tên khoa học *Codolopsis pilosula*.

Bộ phận dùng: Rễ của cây đảng sâm

Tính vị quy kinh: Vị ngọt, tính bình, không có độc. Quy vào kinh Phế và Tỳ

Công dụng: Sinh tân chỉ khát, ích khí, bổ trung, thanh phế và dưỡng huyết.

Tác dụng dược lý: chống mệt mỏi, tăng nồng độ cortisone trong huyết tương, kháng viêm, tăng cường khả năng miễn dịch...

Liều dùng: 6-30 gram/ngày.

2. *Vương bất lưu hành:*

Tên khoa học *Vaccaria segetalis*

Bộ phận dùng: hạt của quả Trâu cổ

Tính vị quy kinh: Vị đắng, bình. Quy kinh can và vị

Công dụng: Hành huyết thông kinh, thúc dục sinh xuông sữa, tiêu sưng thu liễm vết thương, bổ thận tráng dương, cố tinh, hoạt huyết, lợi thấp, thông sữa. Dùng làm thuốc bổ, chữa di tinh, liệt dương, đau lưng, viêm tinh hoàn, ung thũng.

Nghiên cứu dược lý: Thí nghiệm trên chuột nhắt, polysaccarid của quả trâu cổ có tác dụng ức chế nhiều loại tế bào khối u đã được cấy ghép trên chuột, làm tăng cường phản ứng miễn dịch của chuột cả ở lô bình thường cũng như lô đã cấy ghép khối u

Liều dùng: 6 - 10 gram/ngày.

3. *Bạch hoa xà:*

Tên khoa học *Plumbago zeylanica*

Bộ phận dùng: Toàn cây.

Tính vị quy kinh: Vị ngọt mặn, tính âm, có độc; Vào kinh Can, vị, đại trường, tiểu trường.

Công dụng: Thanh nhiệt giải độc, lợi niệu thông lâm, tiêu ung tán kết. Chủ trị: Ho, hen xuyên do phế thực nhiệt, lâm lậu do bàng quang thấp nhiệt, viêm amidan, viêm họng cấp, sang chấn, rắn độc cắn, mụn nhọt ung bướu, dương hoàng (viêm gan cấp tính).

Liều dùng: 4 - 16 gram/ngày.

4. Bán chi liên:

Tên khoa học *Scutellaria barbata Wall*

Bộ phận dùng: Toàn cây

Tính vị: Vị hơi đắng, tính mát

Công dụng: Thanh nhiệt, giải độc, kháng u, tiêu viêm, giảm đau.

Tác dụng dược lý: chống viêm, chống oxy hóa,

Liều dùng: 30 gram/ngày.

5. Trinh nữ hoàng cung:

Tên khoa học *Crinum Lalifolium L*

Bộ phận dùng: Lá cây

Tính vị quy kinh: Vị đắng chát

Công dụng: Thanh nhiệt giải độc, hành huyết tán ứ, thông lạc hoạt huyết, tiêu thũng giảm đau.

Liều dùng: 10-15 gram/ngày.

6. Hoàng bá:

Tên khoa học *Phellodendron Chinensis Schenid.*

Bộ phận dùng: Vỏ thân, vỏ cành đã cạo lớp bần

Tính vị quy kinh: Vị đắng cay, tính hàn, không chứa độc. Quy kinh thận, tỳ và bàng quang

Công dụng: thanh nhiệt, tiêu độc, an thần, trừ lao, tả hỏa, hạ xích bạch, táo thấp, tiêu viêm, tư âm.

Liều dùng: 6-16g/ ngày.

7. Ô dược:

Tên khoa học *Lindera Myrha Merr.*

Bộ phận dùng: Rễ phơi hay sấy khô

Tính vị quy kinh: Vị cay, hơi đắng, tính ôn và không có độc. Quy kinh Phế, thận, tỳ, vị, bàng quang

Công dụng: Khai uất, chỉ thống, thuận khí, khứ hàn, ôn Thận, lý nguyên khí.

Tác dụng dược lý: tăng nhu động ruột, giảm trương lực ruột, tăng tiết dịch ruột, cầm máu, và làm tăng nhu động ruột.

Liều dùng: 3-10 gram/ngày.

8. Quế chi:

Tên khoa học *Cinnamomum cassia Pressl*

Bộ phận dùng: Cành phơi hoặc sấy khô

Tính vị quy kinh: Đắng, thơm, ngọt và ấm. Quy tâm, phế và bàng quang.

Công dụng: Giải biểu hàn, thông dương khí, ôn thông kinh mạch, hoá khí. Trị cảm phong hàn, khí huyết ứ trệ, phù tiểu không lợi.

Nghiên cứu dược lý: Tinh dầu quế chứa cinnamaldehyd có tác dụng diệt khuẩn. Cao nước quế có tác dụng dự phòng sự tăng nồng độ protein trong nước tiểu ở chuột cống trắng bị viêm thận. Tinh dầu quế và cao quế còn có tác dụng chống chứng huyết khối, chống viêm, chống dị ứng. Cinnamaldehyd trong tinh dầu quế ức chế sự phát triển của khối u ở chuột nhắt trắng

Liều dùng: 3-10 gram/ngày.

9. Ngưu tất:

Tên khoa học *Achyranthes bidentata.*

Bộ phận dùng: Rễ cây

Tính vị quy kinh: Vị đắng, chua và tính ôn. Quy kinh Can và thận

Công dụng: Hoạt huyết, trừ ứ bế và điều kinh. Bổ can, thận, khoẻ cơ gân, lợi tiểu, chống loạn tiểu tiện. Làm thuốc dẫn (sứ dược) cho các bài thuốc trị bệnh phần dưới cơ thể - Tăng tưới máu cho phần dưới cơ thể.

Liều dùng: 12-20 gram/ngày

10. Tang phiêu tiêu:

Tên khoa học *Otheca Mantisdis*

Bộ phận dùng: Tổ bộ ngựa

Tính vị quy kinh: mẫn ngọt tính bình, quy kinh can thận

Công dụng: Cố tinh, sáp niệu.

Tác dụng dược lý: tăng nhu động ruột

Liều dùng: từ 4-12g.

11. Ích trí nhân:

Tên khoa học *Alpinia oxyphylla*

Bộ phận dùng: hạt cây ích trí

Tính vị quy kinh: tính nhiệt vị đắng cay, quy kinh phế tỳ thận

Công dụng: Cố tinh, sáp niệu, ôn thận, khai vị, ôn tỳ. Hỗ trợ làm uất kết khí được tuyên thông, chỉ tả. Chủ trị tiêu chảy, đau bụng, nôn mửa, miệng nhiều bọt dãi, đầy hơi, tiểu nhiều về đêm, đái dầm, tiểu đục, di tinh

Liều dùng: từ 4-12g.

12. Xa tiền tử:

Tên khoa học: *Semen Plantaginis.*

Bộ phận dùng: Hạt đã phơi hay sấy khô của cây mã đề

Tính vị quy kinh: Vị ngọt, tính hàn; vào can, thận và bàng quang

Công dụng: Lợi niệu thâm thấp; mát gan, sáng mắt, Thanh thấp nhiệt, trừ đờm, lợi tiểu, thông lâm, chỉ huyết. Trị viêm phế quản, viêm bàng quang, sỏi tiết niệu, tiểu tiện ra máu.

Tác dụng dược lý: Lợi tiểu, chữa ho, kháng sinh

Nghiên cứu dược lý: Nước sắc Mã đề có tác dụng lợi tiểu, cũng có tác dụng kháng khuẩn, có tác dụng thúc đẩy sự di động của sỏi tiết niệu, chống viêm, giảm sự ứ trệ nước tiểu và góp phần thúc đẩy sự bài xuất sỏi

Liều dùng: 6 - 12 g/ ngày.

13. Bình vôi:

Tên khoa học *Stephania Glabra*

Bộ phận dùng: Củ (Tuber *Stephania*) đã cạo sạch vỏ cây bình vôi.

Tính vị quy kinh: Vị đắng nhẹ, chua, tính mát.

Công dụng: Thanh nhiệt giải độc, tán kết, hành huyết, an thần tuyên phế. Chủ trị mất ngủ, sốt nóng, nhức đầu, đau dạ dày, ho đờm nhiều, hen suyễn khó thở

Cách dùng: từ 6 - 12g.

14. Mẫu lệ:

Tên khoa học *Ostrea Sp.*

Bộ phận dùng: Vỏ đã phơi khô của một số loại hào

Tính vị quy kinh: Vị mặn, sáp và tính hàn, quy vào kinh Thận, đờm và can.

Công dụng: Ích âm, tiềm dương, hóa đờm, tán kết, thu liễm cố sáp. Dùng sống trị lao, nóng trong xương, mồ hôi ra nhiều, tràng nhạc sung cứng. Nung lên dùng trị di tinh, ra khí hư, băng huyết, còn giữ vững được hạ tiêu, tiêu chảy.

Tác dụng dược lý: Bột Mẫu lệ 150-200g, bột Bạch cập 10-20g có thể dùng làm thuốc cản quang.

Liều dùng: 12 - 40 g/ ngày.

15. Cam thảo:

Tên khoa học *Glycyrrhiza uralensis*.

Bộ phận dùng: Rễ và thân rễ còn vỏ hoặc đã được cạo lớp vỏ, phơi hay sấy khô của ba loài cam thảo

Tính vị quy kinh: Tính bình và vị ngọt. Quy vào kinh tỳ vị, tâm và phế

Công dụng: Chỉ thông, thanh nhiệt, giải độc, tâm khí hư, táo nhiệt thương tổn tân dịch, điều hoà các vị thuốc.

Tác dụng dược lý: Giải độc, kiện gân, nội lực và trương cơ nhục; Lợi khí huyết, chỉ khát, ôn trung và thông kinh mạch; Định phách, dưỡng khí, ích tinh, thông cửu khiếu, lợi bách mạch và an hồn; Ích khí, nhuận phế, thông hành 12 kinh và hoãn cấp; Chỉ thông, chỉ khát và thanh nhiệt

Liều dùng: từ 4-12g.

QUY TRÌNH SẢN XUẤT VIÊN HOÀN CỨNG TT-BCA

1. Mục đích, yêu cầu:

- Nhằm đưa ra công thức, quy trình sản xuất, yêu cầu về thiết bị sản xuất và tiêu chuẩn chất lượng của nguyên liệu, bán thành phẩm và thành phẩm của Viên hoàn cứng “TLT-BCA”

- Mọi quy trình pha chế, đóng gói Viên hoàn cứng “TLT-BCA” đều phải tuân theo tài liệu này.

2. Phạm vi áp dụng:

- Trong quá trình thực hiện đề tài

- Trong quá trình ứng dụng thực tế kết quả nghiên cứu đề tài

3. Đối tượng thực hiện:

- Người xây dựng quy trình pha chế gốc, đóng gói gốc, người xây dựng định mức vật tư cho 1 lô Viên hoàn cứng “TLT-BCA”

- Người kiểm tra và giám sát các công đoạn sản xuất: Quản lý tổ sản xuất thành phẩm.

4. Nội dung tài liệu:

STT	Nội dung	Trang
4.1	Thông tin tổng quát	
4.2	Định mức vật tư	
4.3	Tiêu chuẩn nguyên phụ liệu và bao bì	
4.4	Tiêu chuẩn thành phẩm	
4.5	Máy móc, thiết bị	
4.6	Pha chế	
4.7	Đóng gói	
4.8	Biệt trữ sản phẩm	
4.9	Kiểm tra, kiểm soát quy trình	
4.10	Kỹ thuật an toàn và vệ sinh công nghiệp	

4.1. Thông tin tổng quát:

Tên sản phẩm: Viên hoàn cứng “TLT-BCA”

Mã số sản phẩm:

SKS: 012023 Ngày sản xuất: 02/05/2023 Hạn dùng: 24 tháng

Thành phần cho lọ 100g có chứa 34g Cao hỗn hợp dược liệu tương đương:

Tang phiêu tiêu.....	16.7g
Ích trí nhân.....	20.8g
Đẳng sâm.....	25g
Vương bất lưu hành.....	25g
Bạch hoa xà.....	25g
Bán chi liên.....	12.5g
Trinh nữ hoàng cung.....	20.8g
Hoàng bá.....	20.8g
Ô dược.....	25g
Mẫu lệ.....	33.3g
Ngưu tất.....	25g
Xa tiền tử.....	20.8g
Bình vôi.....	29.2g
Qué chi.....	20.8g
Cam thảo.....	20.8g
Tá dược vừa đủ	

Đơn vị đóng gói: Thùng 24 lọ, lọ 100g

4.2. ĐỊNH MỨC VẬT TƯ: Cho 1 lô sản xuất 1 kg thành phẩm

Stt	Nguyên phụ liệu	Đvt	Số lượng	Ghi chú
I. Nguyên liệu chính				
1	Đảng sâm	kg	0,6	
2	Tang phiêu tiêu	kg	0,4	
3	Ích trí nhân	kg	0,5	
4	Vương bất lưu hành	kg	0,6	
5	Bán chi liên	kg	0,3	
6	Bạch hoa xà	kg	0,6	
7	Trình nữ hoàng cung	kg	0,5	
8	Hoàng bá	kg	0,5	
9	Ô dược	kg	0,6	
10	Mẫu lệ	kg	0,8	
11	Ngưu tất	kg	0,6	
12	Xa tiền tử	kg	0,5	
13	Ngải tởng	kg	0,7	
14	Quế chi	kg	0,5	
15	Cam thảo	kg	0,5	
II. Phụ liệu, tá dược, bao bì				
1	Cồn 96	lít	2	
2	Bột mỳ	kg	0,2	
3	Dầu parafin	lít	0,1	
4	Sáp ong	kg	0,1	
5	Acid benzoic	kg	0,04	
6	Cloramin B	kg	0,5	
7	Thùng carton	Bộ	1	
8	Túi nilon	kg	0,25	
9	Nhãn	cái	17	
10	Lọ nhựa	Bộ	17	
11	Dầu diezen	lít	20	
12	Silicagel	kg	0,3	
13	Băng dính to	cuộn	0,25	
14	Xà phòng	kg	0,25	

4.3. Tiêu chuẩn nguyên phụ liệu và bao bì:

4.3.1. Nguyên phụ liệu:

Tên	Tiêu chuẩn	Ghi chú
Đảng sâm	DĐVN V	
Tang phiêu tiêu	TCCS	
Ích trí nhân	DĐVN V	
Vương bất lưu hành	TCCS	
Bán chi liên	DĐVN V	
Bạch hoa xà	DĐVN V	
Trinh nữ hoàng cung	DĐVN V	
Hoàng bá	TCCS	
Ô dược	DĐVN V	
Quế chi	DĐVN V	
Ngưu tất	DĐVN V	
Xa tiền tử	DĐVN V	
Ngải tỵ	DĐVN V	
Mẫu lệ	DĐVN V	
Cam thảo	DĐVN V	

4.3.2. Bao bì:

4.3.2.1. Lọ thủy tinh:

- Đặc điểm kỹ thuật: Lọ được làm bằng thủy tinh, màu cánh gián.
- Tiêu chuẩn kiểm tra: TCCS.
- Điều kiện bảo quản: Để trong bao bì kín, nơi khô ráo thoáng mát, tránh ánh sáng.

4.3.2.2. Nhãn thuốc.

- Đặc điểm kỹ thuật:
 - + Chất liệu giấy bề mặt bóng.

+ In đầy đủ các thông tin về sản phẩm theo đúng nội dung được duyệt.

- *Tiêu chuẩn kiểm tra:* TCCS.

- *Bảo quản:* Khô ráo, thoáng mát, nhiệt độ dưới 30⁰C

4.3.2.3. Thùng carton:

- *Đặc điểm kỹ thuật:*

+ *Chất liệu:* Giấy carton 5 lớp, độ dày tối thiểu 3,5 mm

- *Tiêu chuẩn kiểm tra:* TCCS.

- *Bảo quản:* Khô ráo, thoáng mát, nhiệt độ dưới 30⁰C.

4.4. Tiêu chuẩn thành phẩm:

TCCS của viên hoàn cứng “TLT-BCA” phải đạt tiêu chuẩn DĐVN V quy định tại phụ lục 1.11 về tiêu chuẩn thuốc hoàn cứng.

4.4.1. *Tính chất:* Hoàn hình cầu, màu nâu đen, mặt viên nhẵn bóng, mùi thơm đặc trưng của dược liệu, vị ngọt hơi đắng.

4.4.2. *Độ đồng đều khối lượng:*

Cân 10 phần, mỗi phần 10 viên, xác định khối lượng trung bình chung. Sự chênh lệch khối lượng của từng phần so với khối lượng trung bình phải nằm trong khoảng giới hạn $\pm 10\%$, trong đó, không được có quá 2 phần vượt giới hạn cho phép và không được có phần nào gấp đôi giới hạn cho phép.

4.4.3. *Độ ẩm:* Không quá 9%

4.4.4. *Độ nhiễm khuẩn:* Mẫu thử phải đạt tiêu chuẩn sau

- Tổng số vi khuẩn hiếu khí sống lại được không quá 10^4 trong 1g
- Nấm và mốc không quá 100 trong 1g
- Tổng số *Enterobacteria* không quá 500 trong 1g
- Không được có *Salmonella* trong 10g
- Không có *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* trong 1g

4.4.5. *Độ rã*: Không quá 60 phút.

4.4.6. *Định tính*:

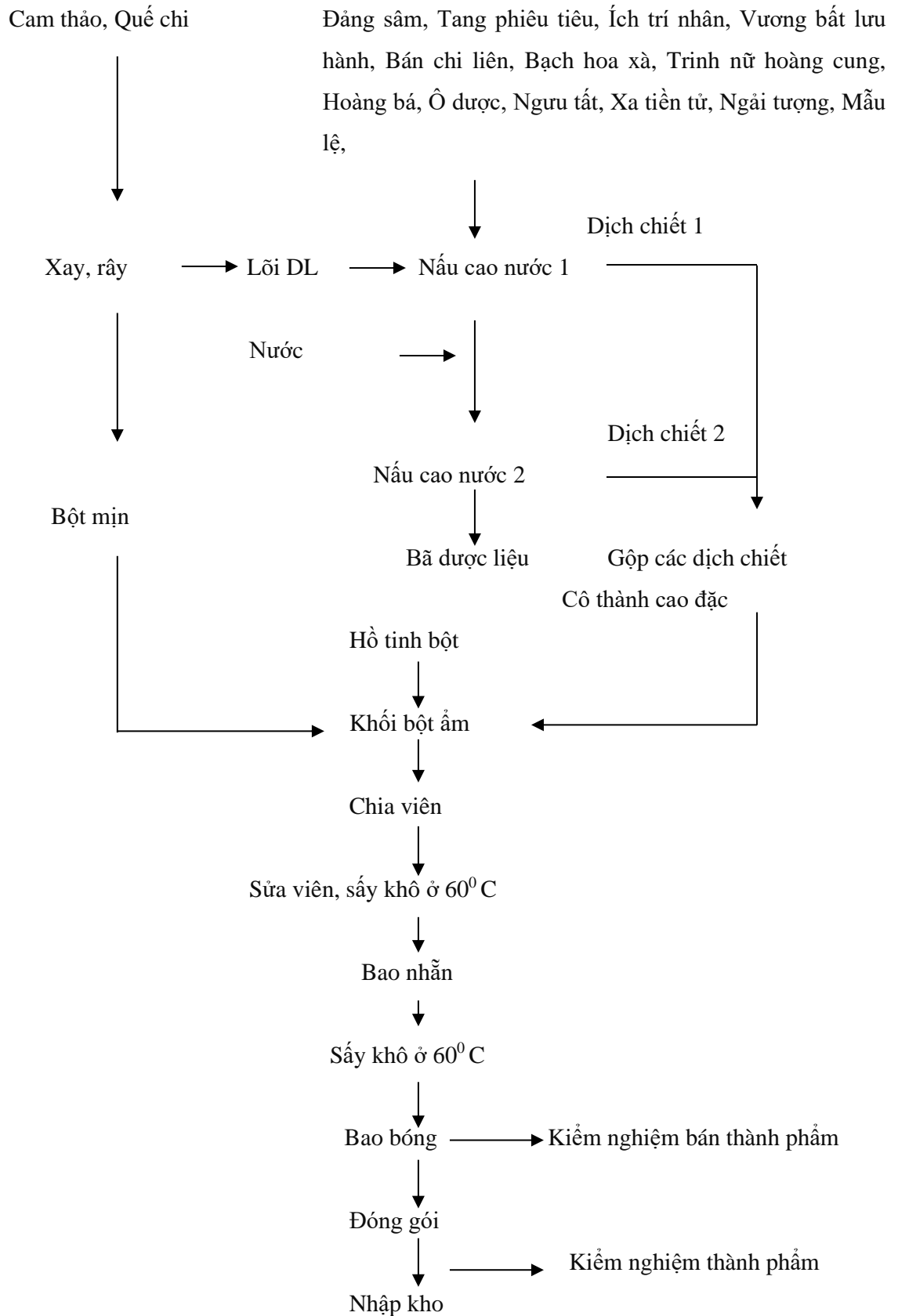
Định tính Bình vôi, Đãng sâm có trong hoàn bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

4.4.7. *Quy cách đóng gói*: Lọ 100 gam hoàn cứng

4.5. Máy, thiết bị

STT	Thiết bị, dụng cụ	Số lượng	Ghi chú
1	Dao cầu	02	
2	Máy xay dược liệu 11kW	01	
3	Máy nhào 1 cánh chữ Z 3kW	01	
4	Máy cắt hoàn cứng 1,7kW	01	
5	Nồi bao viên 1.1kW	01	
6	Tủ sấy 20kW	01	
7	Máy hàn túi + đập số kiểm soát 1kW	01	
8	Cân Robecvan 200g, cân bàn 100 kg, cân đồng hồ.	03	
9	Chậu nhôm to, rổ rửa dược liệu	05	
10	Xoong nhôm 20 lít, 30 lít	03	
11	Khăn lọc	01	
12	Hệ thống dây chuyền chiết xuất cô cao Chiết xuất: 1,2 kW Cô cao: 5,5 kW	01	
13	Bếp từ 1,5kW	01	

4.6. Pha chế: Một lô sản xuất 1 kg thành phẩm



4.6.1. Chuẩn bị trước pha chế

Các nguyên phụ liệu đưa vào sản xuất đều phải đạt tiêu chuẩn qui định.

- Chuẩn bị máy móc, dụng cụ:

Rửa sạch, tiệt trùng máy móc dụng cụ bằng bông tẩm cồn

- Chuẩn bị phòng pha chế:

Phòng pha chế, bàn pha chế phải được vệ sinh, tiệt trùng sạch sẽ bằng dung dịch cloramin B

- Chuẩn bị nguyên liệu, phụ liệu:

+ Cân đủ dược liệu, loại tạp, rửa sạch.

+ Chuẩn bị tá dược, phụ liệu đủ số lượng và đạt chất lượng.

4.6.2. Tiến hành pha chế

4.6.2.1. Nguyên liệu cho một lô sản xuất

Đảng sâm	0,6 kg	Ô dược	0,6 kg
Tang phiêu tiêu	0,4 kg	Ngưu tất	0,6 kg
Ích trí nhân	0,5 kg	Xa tiền tử	0,5 kg
Vương bất lưu hành	0,6 kg	Ngải tợng	0,7 kg
Bán chi liên	0,3 kg	Mẫu lệ	0,8 kg
Bạch hoa xà	0,6 kg	Qué chi	0,5 kg
Trinh nữ hoàng cung	0,5 kg	Cam thảo	0,5 kg
Hoàng bá	0,5 kg		

4.6.2.2. Chuẩn bị bột dược liệu

- Qué chi, cam thảo được sấy ở 60°C khoảng 8h đến khô giòn, xay trên máy xay trong 2h, rây lấy bột mịn. Lõi dược liệu bảo quản riêng.

- Bảo quản bột mịn trong 2 lần túi PE kín, có nhãn theo qui chế.

4.6.2.3. Nấu cao dược liệu

Các dược liệu: Đảng sâm, Tang phiêu tiêu, Ích trí nhân, Vương bất lưu hành, Bán chi liên, Bạch hoa xà, Trinh nữ hoàng cung, Hoàng bá, Ô dược,

Ngưu tất, Xa tiền tử, Ngải tợng, Mẫu lệ, thêm lõi dược liệu cam thảo, quế chi (đựng trong túi vải gạc), đưa lên nồi, thêm 10 lít nước, đun sôi trong 4h, rút lấy dịch chiết, lọc qua vải phin.

Bã dược liệu cho thêm 5 lít nước, nấu nước 2 trong 4h, rút dịch chiết.

Gộp dịch chiết của cả 2 lần, cô đặc trên hệ thống cô chân không trong khoảng 1h được cao đặc dược liệu.

4.6.2.3. Phối hợp cao dược liệu, tạo đũa, chia viên

- Bột dược liệu đưa lên máy nhào 1 cánh, thêm hồ tinh bột và cao đặc dược liệu, nhào trong 30 phút được khối ẩm đồng nhất.

- Đưa hỗn hợp ẩm lên máy hoàn cứng, tạo 2 đũa viên kèm gia nhiệt, cắt viên với tốc độ phù hợp trong khoảng 30 phút. Viên xấu được nhặt ra và tạo viên lại.

4.6.2.4. Sửa viên trên nồi bao

- Viên mới cắt được sửa cho tròn đều trên nồi bao viên trong 15 phút. Lượng nước vừa đủ để tránh dính viên.

4.6.2.5. Sấy viên

- Sấy viên ở 60⁰C trong khoảng 8h. Viên được rải thành một lớp mỏng trên khay, sau 2h đảo viên một lần, sau mỗi ca sấy 6h đảo vị trí các khay một lần. Đo độ ẩm của viên. Nếu độ ẩm đạt 6 – 7% thì dừng sấy. Nếu chưa đạt thì sấy tiếp cho đến khi đạt.

4.6.2.6. Bao bóng và kiểm nghiệm bán thành phẩm

- Ngay khi viên còn nóng thì đưa lên bao bóng bằng một lượng vừa đủ hỗn hợp dầu parafin và sáp ong duy trì chảy lỏng 1h trên bếp từ. Viên đã bao bóng được kiểm nghiệm bán thành phẩm.

*** Bảo quản bán thành phẩm:**

- Đựng viên vào 2 lớp túi PE, có nhãn BTP đúng qui định chuyển về phòng chờ đóng gói.

4.7. Đóng gói:

4.7.1. Chuẩn bị cho giai đoạn đóng gói

- Lĩnh bao bì phụ liệu từ kho
- Người đóng gói phải thực hiện đầy đủ các qui trình vệ sinh cá nhân
- Kiểm lại bao bì, phụ liệu trước khi đóng gói:
 - + Tên bao bì phụ liệu.
 - + Số lượng, khối lượng bao bì phụ liệu.
 - + Kiểm tra lại bằng cảm quan bao bì phụ liệu.

4.7.2. Dập SKS, hạn dùng trên nhãn túi

- Vận hành máy hàn + dập số kiểm soát
- Kiểm tra lại số lô sản xuất, ngày sản xuất, hạn dùng.
- Loại bỏ các nhãn không đạt tiêu chuẩn: in nhòe, in mờ...

4.7.3. Đóng lọ

- Đóng viên vào lọ nhựa, 100g/lọ, nhãn rõ ràng, kiểm nghiệm thành phẩm

4.7.4. Đóng đóng thùng Carton

- Thiết bị: thủ công
- Một thùng carton được xếp 24 lọ, xếp theo chiều dọc của lọ.

4.7.5. Cân đối số lượng thành phẩm:

- Số lượng theo lý thuyết: 1kg thành phẩm
- Số lượng thực tế
- Biệt trữ sản phẩm
- Lấy mẫu kiểm nghiệm thành phẩm

4.8. Biệt trữ sản phẩm:

- Xếp sản phẩm vào kho biệt trữ
- Vào sổ số lượng thành phẩm nhập kho biệt trữ.
- Dán nhãn sản phẩm biệt trữ chờ kiểm tra chất lượng.

4.9. Kiểm tra, kiểm soát quá trình

4.9.1. Kiểm soát quá trình sản xuất

TT	Quá trình sản xuất	Nội dung kiểm soát	Yêu cầu	Người kiểm soát
1	Chuẩn bị nguyên phụ liệu	- Chung loại - Chất lượng - Số lượng	- Đủ chung loại - Đạt chất lượng - Đủ số lượng	KCS, CN
2	Sơ chế dược liệu	- Phương pháp bào chế - Chất lượng sơ chế	- Đúng phương pháp - Đạt chất lượng	TT, CN
3	Phòng pha chế dụng cụ, máy móc	- Vệ sinh - Tiệt khuẩn - Phương pháp	- Sạch sẽ - Đúng quy định - Đúng quy trình	TT, CN
4	Pha chế	- Bột đã xay rây - Hình thức viên - Sấy viên - Bao viên	- Độ mịn, độ đồng đều - Tròn, nhẵn, đồng đều - Đúng nhiệt độ, đủ thời gian, đạt độ ẩm - Viên bóng, đồng đều	TT, CN
5	Đóng gói	- Bao bì - Khối lượng - Phiếu đóng gói	- Sạch khô, tiệt trùng - Đủ theo quy định - Đầy đủ, rõ ràng	KCS, CN, TT

4.9.2. Kiểm tra chất lượng: Theo TCCS

4.10. Kỹ thuật an toàn và vệ sinh công nghiệp:

4.10.1. Kỹ thuật an toàn trong lao động:

- Nhân viên tham gia sản xuất đều phải chấp hành các quy định trong quy chế Dược của Bộ y tế và nội quy công nghệ đã được quy định. Có đầy đủ quần áo, mũ, khẩu trang, găng tay cho nhân viên làm việc.

- Phòng pha chế phải sạch. Các dụng cụ pha chế, đóng gói phải tiệt trùng cẩn thận bằng cách sấy, đốt, hoặc lau bằng cồn.

- Kiểm tra nút, khóa, cầu dao điện trước và sau khi khởi động máy để đảm bảo an toàn.

- Có đủ hồ sơ pha chế, những nội quy đảm bảo an toàn lao động, sổ sách cần thiết khác.

- Có tủ thuốc cơ quan cấp cứu sơ bộ khi bị tai nạn lao động.

4.10.2. Vệ sinh công nghiệp: Sau ca sản xuất tiến hành vệ sinh máy, thiết bị, nhà xưởng hết khoảng 300 lít nước.

5. Hình thức lưu trữ:

Tập tin tên: D/QTSX/ Viên hoàn cứng “TLT-BCA” được lưu trong máy số 1 tổ sản xuất thành phẩm.

6. Sửa đổi, bổ sung:

Số TT Lần sửa	Lý do sửa đổi	Nội dung sửa đổi	Người thực hiện	Ngày ban hành
1				
2				
.....				

TIÊU CHUẨN CƠ SỞ

BỘ CÔNG AN BỆNH VIỆN YHCT	Viên hoàn cứng “TLT-BCA”	Số TC: 04B-01023
		Có hiệu lực từ:

Quyết định ban hành số:

ngày 02 tháng 05 năm 2023

1. YÊU CẦU KỸ THUẬT

1.1. Công thức điều chế cho lọ 100g gồm 34g cao khô hỗn hợp dược liệu:

1.1.1 Hỗn hợp cho 34g cao khô hỗn hợp dược liệu tương ứng với các dược liệu:		
Tang phiêu tiêu	Mười sáu phẩy bảy gam	16.7g
Ích trí nhân	Hai mươi phẩy tám gam	20.8g
Đẳng sâm	Hai mươi lăm gam	25g
Vương bất lưu hành	Hai mươi lăm gam	25g
Bạch hoa xà	Hai mươi lăm gam	25g
Bán chi liên	Mười hai phẩy năm gam	12.5g
Trinh nữ hoàng cung	Hai mươi phẩy tám gam	20.8g
Hoàng bá	Hai mươi phẩy tám gam	20.8g
Ô dược	Hai mươi lăm gam	25g
Ngưu tất	Hai mươi lăm gam	25g
Xa tiền tử	Hai mươi phẩy tám gam	20.8g
Bình vôi	Hai mươi chín phẩy hai gam	29.2g
Mẫu lệ	Ba mươi ba phẩy ba gam	33.3g
Quế chi	Hai mươi phẩy tám gam	20.8g
Cam thảo	Hai mươi phẩy tám gam	20.8g

1.1.2 Tá dược:		
Cellulose vi tinh thể	Hai mươi phẩy không miligam	20,0 mg
Natri starch glyconat	Mười lăm phẩy không miligam	15,0 mg
PVP K30	Mười phẩy không miligam	10,0 mg
Magnesi stearat	Năm phẩy không miligam	5,0 mg
HPMC 15cps	Mười một phẩy năm trăm năm mươi sáu miligam	11,556 mg
PEG 6000	Một phẩy bốn trăm linh bảy miligam	1,407 mg
Bột talc	Một phẩy năm trăm linh bảy miligam	1,507 mg
Titan dioxyd	Bốn phẩy không trăm mười chín miligam	4,019 mg
Chocolate brown lake	Không phẩy bảy trăm linh ba miligam	0,703 mg
Ethanol 96 %	Hai trăm mười một phẩy ba miligam	211,3 mg

1.2. Nguyên liệu, phụ liệu:

Tang phiêu tiêu	<i>Cotheca Mantidis</i>	Đạt tiêu chuẩn cơ sở
Ích trí nhân	<i>Alpinia oxyphylla</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Đẳng sâm	<i>Codolopsis pilosula</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Vương bất lưu hành	<i>Vaccaria segetalis</i>	Đạt tiêu chuẩn cơ sở
Bạch hoa xà	<i>Plumbago zeylanica</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Bán chi liên	<i>Scutellaria barbata wall</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Trinh nữ hoàng cung	<i>Crinum latifolium L</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Hoàng bá	<i>Phellodendron chinensis Schneid</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Ô dược	<i>Lindera myrrha Merr</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Ngưu tất	<i>Achyranthes bidentata</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Xa tiền tử	<i>Plantago major L</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Bình vôi	<i>Stephania Glabra</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Mẫu lệ	<i>Ostrea Sp</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V

Quế chi	<i>Cinnamomum cassia Presl</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Cam thảo	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Cellulose vi tinh thể	Cellulosum microcrystallinum	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Natri starch glyconat	<i>Sodium starch glyconate</i>	Đạt tiêu chuẩn USP 42
PVP K30	<i>Povidone K30</i>	Đạt tiêu chuẩn USP 42
Magnesi stearat	<i>Magnesii stearas</i>	Đạt tiêu chuẩn USP 42
HPMC 15cps	<i>Hydroxypropyl methylcellulose 60 HD 15</i>	Đạt tiêu chuẩn USP 42
PEG 6000	<i>Polyethylene glycol 6000</i>	Đạt tiêu chuẩn USP 42
Bột talc	<i>Talcum</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Titan dioxyd	<i>Titanii dioxidum</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
Chocolate brown lake	<i>Chocolate brown lake</i>	Đạt tiêu chuẩn NSX
Ethanol 96 %	Ethanolum 96 %	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V

1.3. Yêu cầu chất lượng:

1.3.1 *Hình thức:* Viên hoàn cứng “TLT-BCA” hình tròn, đều, đen bóng, mùi thơm dược liệu, vị ngọt đắng, toàn viên lành lặn.

1.3.2 *Độ đồng đều khối lượng:*

Cân 10 phần, mỗi phần 10 viên, xác định khối lượng trung bình chung. Sự chênh lệch khối lượng của từng phần so với khối lượng trung bình phải nằm trong giới hạn khoảng $\pm 7\%$, trong đó không được quá 2 phần vượt giới hạn cho phép và không được có phần nào vượt gấp đôi giới hạn cho phép

1.3.3 *Độ ẩm:* Tiến hành theo phương pháp xác định mất khối lượng do làm khô (Phụ lục 9.6 ĐĐVN V): Độ ẩm của hoàn hồ không quá 9%

1.3.4 *Độ rã*: Tiến hành theo phương pháp thử độ rã của viên nén và viên nang (Phụ lục 11.6 ĐĐVN V): Độ rã của hoàn hồ không quá 120 phút.

1.3.5 *Mất khối lượng do làm khô*: Không quá 9,0 %.

1.3.6 *Định tính*: Phải có phản ứng định tính của Hoàng bá, Nguưu tất.

1.3.7 *Độc tính bất thường*: Đạt theo yêu cầu của ĐĐVN V - Thử trên chuột nhắt trắng với liều 0,1 g bột chế phẩm/chuột không có độc tính bất thường. Phụ lục 13.5 - Thử độc tính bất thường.

1.3.8 *Độ nhiễm khuẩn*: Tiến hành theo phép thử độ nhiễm khuẩn Phụ lục 13.6 ĐĐVN V:

- Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không quá 10^4 CFU/g.
- Tổng số nấm: Không quá 10^2 CFU/g.
- Không quá 10^2 CFU vi khuẩn Gram âm dung nạp mật trong 1 g chế phẩm.
- Không có *Salmonella* trong 10 g chế phẩm.
- Không có *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* trong 1 g chế phẩm.

2. PHƯƠNG PHÁP THỬ:

2.1. **Hình thức**: Bằng cảm quan chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu.

2.2. **Độ đồng đều khối lượng**: Thử theo ĐĐVN V - phụ lục 11.3 - Phép thử độ đồng đều khối lượng - Phương pháp 1.

2.3. **Độ rã**: Thử theo Dược Điển Việt Nam V - Phụ lục 11.6 - Phép thử độ rã của viên nén và nang.

2.4. **Mất khối lượng do làm khô**: Thử theo Dược Điển Việt Nam V - Phụ lục 9.6 - Xác định mất khối lượng do làm khô (1g, 100 °C trong 4 giờ).

2.5. **Định tính**:

2.5.1 **Định tính Hoàng bá**: Phương pháp sắc ký lớp mỏng

a. Dụng cụ, thuốc thử:

- Bản mỏng *silica gel GF₂₅₄*.
- *Acid acetic, n-butanol, methanol (PA)*.

b. Tiến hành:

- *Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄* đã hoạt hóa ở 100 ± 5 °C trong 30 phút.
- *Dung môi khai triển: n-Butanol - acid acetic - nước (7 : 1 : 2)*.
- *Dung dịch thử: Lấy bột của 2 viên chế phẩm, cho vào bình nón nút mài 100 ml, thêm 30 ml nước, đun sôi 30 phút, để nguội, lọc. Cô dịch lọc đến cạn. Hòa cồn trong 2 ml methanol (TT) được dung dịch thử.*
- *Dung dịch dược liệu đối chiếu: Lấy khoảng 1,5 g bột dược liệu đối chiếu Hoàng liên, cho vào bình nón nút mài 100 ml, thêm 30 ml nước đun sôi 1 giờ, để nguội, lọc. Cô dịch lọc đến cạn. Hòa cồn trong 2 ml methanol (TT) được dung dịch đối chiếu.*
- *Dung dịch chất đối chiếu: Hòa tan chuẩn berberin clorid trong methanol (TT) để được dung dịch có nồng độ 1 mg/ml.*
- *Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch đối chiếu và 10 µl dung dịch thử. Tiến hành sắc ký theo Dược điển Việt Nam V - Phụ lục 5.4. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát bản mỏng dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 366 nm.*
- *Kết quả: Sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho các vết có cùng màu sắc và có giá trị R_f tương đương với các vết trên sắc ký đồ của các dung dịch đối chiếu.*

2.6. Độ tính bất thường: Lấy 20 viên chế phẩm, nghiền mịn, trộn đều. Cân chính xác khoảng 1,0 g bột chế phẩm, thêm 10 ml nước, khuấy đều thu được hỗn dịch thuốc. Thử trên 5 chuột nhắt trắng có cân nặng từ 18 - 22 g mỗi con. Cho chuột uống 1 ml dung dịch thuốc/con. Quan sát chuột sau 48 giờ, không được có chuột nào chết. Nếu có chuột chết

trong thời gian trên, phải thử lại với 10 chuột khác, nhưng dùng chuột có cân nặng từ 19 ± 1 g mỗi con. Sau 48 giờ nếu không có chuột nào chết thì mẫu thử đạt yêu cầu.

2.7. Độ nhiễm khuẩn: Thử theo DĐVN V - Phụ lục 13.6 - Thử giới hạn nhiễm khuẩn.

3. ĐÓNG GÓI, GHI NHÃN, BẢO QUẢN.

- Đóng gói: Lọ 100 gam.
- Nhãn: In nhãn rõ ràng, đúng quy định tại thông tư hướng dẫn ghi nhãn thuốc.
- Bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30 °C.
- Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hà Nội, ngày..... tháng..... năm.....

BỆNH VIỆN Y HỌC CỔ TRUYỀN BỘ CÔNG AN