

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



BÙI THỊ TÂM

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, BÁN
TRƯỜNG DIỄN VÀ TÁC DỤNG DƯỢC
LÝ CỦA VIÊN NANG “TLHV” ĐIỀU
TRỊ TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN
TIỀN LIỆT TRÊN THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN BÁC SỸ NỘI TRÚ

HÀ NỘI - 2022

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



BÙI THỊ TÂM

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, BÁN
TRƯỜNG DIỄN VÀ TÁC DỤNG DƯỢC
LÝ CỦA VIÊN NANG “TLHV” ĐIỀU
TRỊ TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN
TIỀN LIỆT TRÊN THỰC NGHIỆM**

Chuyên ngành: Y Học Cổ Truyền

Mã số: 8720115

LUẬN VĂN BÁC SỸ NỘI TRÚ

Người hướng dẫn: PGS.TS. Lê Thị Thanh Nhạn

HÀ NỘI - 2022

LỜI CẢM ƠN

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

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

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

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

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

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

Xin trân trọng cảm ơn!

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là Bùi Thị Tâm, học viên BSNT khóa 2 chuyên ngành Nội 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. Lê Thị Thanh Nhạn.

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 tháng năm

Người viết cam đoan

Bùi Thị Tâm

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH TÍNH AN TOÀN CỦA THUỐC	3
1.1.1. Xác định độc tính cấp	3
1.1.2. Xác định độc tính bán trường diễn	5
1.2. MỘT SỐ MÔ HÌNH GÂY TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM	6
1.2.1. Mô hình in vitro	6
1.2.2. Mô hình in vivo	6
1.3. TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI	8
1.3.1. Giải phẫu và sinh lý tuyến tiền liệt	8
1.3.2. Bệnh nguyên, bệnh sinh của tăng sản lành tính tuyến tiền liệt	9
1.3.3. Điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt	10
1.4. TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN	11
1.4.1. Bệnh danh	11
1.4.2. Bệnh nguyên, bệnh cơ và điều trị	12
1.5. Y HỌC CỔ TRUYỀN NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT	16
1.5.1. Pháp bổ thận đạo trọc, hành khí hóa ứ	16
1.5.2. Pháp thanh nhiệt lợi thấp nhuyễn kiên tán kết	18
1.5.3. Pháp thanh tam tiêu, khí hóa bàng quang	19
1.5.4. Nghiên cứu vị thuốc	20
1.6. THUỐC NGHIÊN CỨU VIÊN NANG “TLHV”	20
1.6.1. Xuất xứ	20
1.6.2. Một số nét về các vị thuốc trong viên nang “TLHV”	20
1.6.3. Phân tích bài thuốc theo quân thân tá sứ	22
1.7. THUỐC ĐỐI CHỨNG TRONG MÔ HÌNH NGHIÊN CỨU	233

1.7.1. Testosterone propionate	23
1.7.2. Dutasteride.....	23
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	25
2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU	25
2.1.1. Công thức viên nang “TLHV”	25
2.1.2. Liều lượng	26
2.2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH.....	26
2.2.1. Đối tượng, phương pháp nghiên cứu độc tính cấp	26
2.2.2. Đối tượng, phương pháp nghiên cứu độc tính bán trường diễn	28
2.3. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG LÀM GIẢM TRỌNG LƯỢNG TUYẾN TIỀN LIỆT TRÊN MÔ HÌNH	31
2.3.1. Đối tượng nghiên cứu.....	31
2.3.2. Phương pháp nghiên cứu.....	32
2.3.3. Chỉ tiêu và phương pháp đánh giá kết quả	33
2.4. PHƯƠNG TIỆN MÁY MÓC VÀ HÓA CHẤT NGHIÊN CỨU	35
2.4.1. Thuốc và hóa chất dùng trong nghiên cứu	35
2.4.2. Máy móc và dụng cụ phục vụ nghiên cứu.....	36
2.5. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU.....	37
2.6. XỬ LÝ SỐ LIỆU	37
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	38
3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP CỦA VIÊN NANG “TLHV”	38
3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG “TLHV”	39
3.2.1. Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng	39
3.2.2. Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” đối với một số chỉ tiêu huyết học của chuột cống trắng	40

3.2.3. Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên chỉ số AST, ALT của chuột cống trắng.....	46
3.2.4. Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên albumin, bilirubin của chuột cống trắng.....	48
3.2.5. Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên cholesterol của chuột cống trắng	49
3.2.6. Ảnh hưởng viên nang “TLHV” lên creatinine của chuột cống trắng.....	51
3.2.7. Kết quả mô bệnh học tạng của chuột thí nghiệm	52
3.3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA VIÊN NANG “TLHV” TRÊN MÔ HÌNH GÂY TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT TRÊN THỰC NGHIỆM.....	55
3.3.1. Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên cân nặng của chuột cống trắng.....	56
3.3.2. Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” trọng lượng tuyệt đối tuyến tiền liệt của chuột cống trắng.....	57
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN	61
4.1. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ ĐỘC TÍNH CẤP, ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG “TLHV”	61
4.1.1. Bàn về độc tính cấp của viên nang “TLHV” trên động vật thực nghiệm	61
4.1.2. Về độc tính bán trường diễn của viên nang “TLHV” trên động vật thực nghiệm	63
4.2. BÀN LUẬN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT CỦA VIÊN NANG “TLHV” TRÊN MÔ HÌNH	79
4.2.1. Về mô hình thực nghiệm	79
4.2.2. Thuốc đối chứng trên thực nghiệm	80
4.2.3. Về hiệu quả ức chế TSLTTTL của viên nang “TLHV” trên thực nghiệm	80
KẾT LUẬN	84
KIẾN NGHỊ	86

TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC I. TIÊU CHUẨN CƠ SỞ

PHỤ LỤC II. QUY TRÌNH SẢN XUẤT VIÊN NANG TLHV

PHỤ LỤC III. ĐẶC ĐIỂM CÁC VỊ THUỐC TRONG THÀNH PHẦN VIÊN NANG “TLHV”

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ALT	Chỉ số enzyme gan	Alanine aminotransferase
AST	Chỉ số enzyme gan	Aspartate aminotransferase
DHT	Hormon sinh dục nam	Dihydrotestosterone
HEx400	Nhuộm Hematoxylin – Eosin, độ phóng đại 400 lần	Hematoxylin – Eosin
IPSS	Thang điểm quốc tế đánh giá mức độ nặng nhẹ của triệu chứng bệnh lý tuyến tiền liệt	International Prostate Symptom Score
LD ₅₀	Liều gây chết 50% số động vật thực nghiệm	Lethal Dose 50%
PSA	Kháng nguyên đặc hiệu với tuyến tiền liệt	Prostate Specific Antigen
TSLTTTL	Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt	BPH – Benign Prostatic Hyperplasia
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới	World Health Organization
YHCT	Y học cổ truyền	Traditional medicine
YHHĐ	Y học hiện đại	Modern medicine

DANH MỤC BẢNG BIỂU

Bảng 2.1 Thành phần các vị thuốc trong một thang thuốc dùng bào chế viên nang “TLHV”.....	25
Bảng 3.1 Độc tính cấp đường uống của viên nang ”TLHV” trên chuột nhắt trắng.....	38
Bảng 3.2 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” đối với thể trọng chuột	39
Bảng 3.3 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên số lượng hồng cầu	40
Bảng 3.4 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên hàm lượng huyết sắc tố.....	41
Bảng 3.5 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên hematocrit trong máu chuột ..	42
Bảng 3.6 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên thể tích trung bình hồng cầu.....	43
Bảng 3.7 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên số lượng bạch cầu.. ..	44
Bảng 3.8 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên số lượng tiểu cầu	45
Bảng 3.9 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” đối với hoạt độ AST.....	46
Bảng 3.10 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” đối với hoạt độ ALT	47
Bảng 3.11 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên chỉ số albumin huyết tương..	48
Bảng 3.12 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên chỉ số bilirubin toàn phần.....	49
Bảng 3.13 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên cholesterol toàn phần.....	50
Bảng 3.14 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên hàm lượng creatinin.....	51
Bảng 3.15 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên cân nặng của chuột	56
Bảng 3.16 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên cân nặng của tuyến tiền liệt.....	57

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1 Sơ đồ nghiên cứu độc tính cấp	28
Sơ đồ 2.2 Sơ đồ nghiên cứu độc tính bán trường diễn	31
Sơ đồ 2.3 Sơ đồ nghiên cứu tác dụng làm giảm phì đại tuyến tiền liệt trên mô hình	34
Sơ đồ 2.4 Sơ đồ tổng quát nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn và tác dụng dược lý viên nang “TLHV” trong điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.....	35

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 2.1	Một số máy móc và dụng cụ trong nghiên cứu	36
Hình 3.1	Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô chứng	52
Hình 3.2	Hình ảnh đại thể gan, lách, thận của chuột lô trị 1	52
Hình 3.3	Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô trị 2	52
Hình 3.4	Hình ảnh vi thể gan chuột lô chứng	53
Hình 3.5	Hình ảnh vi thể gan chuột lô trị 1	53
Hình 3.6	Hình ảnh vi thể gan chuột lô trị 2	53
Hình 3.7	Hình ảnh vi thể lách chuột lô chứng	54
Hình 3.8	Hình ảnh vi thể lách chuột lô trị 1	54
Hình 3.9	Hình ảnh vi thể lách chuột lô trị 2	54
Hình 3.10	Hình ảnh vi thể thận chuột lô chứng	55
Hình 3.11	Hình ảnh vi thể thận chuột lô trị 1	55
Hình 3.12	Hình ảnh vi thể thận chuột lô trị 2	55
Hình 3.13	Hình ảnh lô chứng sinh lý	59
Hình 3.14	Hình ảnh lô chứng bệnh lý	59
Hình 3.15	Hình ảnh lô Dutasterid	59
Hình 3.16	Hình ảnh lô uống “TLHV” liều điều trị	59
Hình 3.17	Hình ảnh lô uống “TLHV” liều cao	59

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (BPH – Benign Prostatic Hyperplasia) là một trong các bệnh thường gặp nhất ở nam giới. Mặc dù là một bệnh lành tính, nhưng ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Tỷ lệ mắc bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt tăng đáng kể sau tuổi 50 [73]. Bệnh có xu hướng ngày một gia tăng trên toàn thế giới [57].

Tại Hoa Kỳ mỗi năm có tới 1,2 triệu người đi khám về bệnh này, trong đó có tới 400.000 người phải can thiệp, theo Cofey (1989), tỷ lệ mắc BPH ở tuổi 40 là 25%, ở tuổi 70 là 80% [9], [71]. Tại Pháp, nam giới trên 50 tuổi mắc bệnh chiếm tỷ lệ 35 – 40%. Tại Thụy Điển có 0,15% dân số mổ tăng sản lành tính tuyến tiền liệt mỗi năm [42]. Tại Trung Quốc, theo Vương Kỳ (Trung y học Bắc Kinh 1995), BPH ở người trên 50 tuổi chiếm 20%. Ở Việt Nam tỷ lệ bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt 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 [34]. Theo điều tra của Trần Đức Thọ tại xã Chu Phan, Mê Linh, Hà Nội có 111 người bị BPH trong tổng số 196 nam giới từ 50 tuổi trở lên được khám chiếm tỷ lệ 59,18%, bệnh tăng dần theo lứa tuổi, tỷ lệ tuổi mắc cao nhất ở lứa tuổi từ 75 đến 79 tuổi [35]. Hiện nay, tuổi thọ dân số ngày càng cao cũng là một trong những nguyên nhân khiến tỷ lệ nam giới mắc tăng sản lành tính tuyến tiền liệt cũng tăng theo.

Trong những năm gần đây chất lượng cuộc sống và nhận thức bệnh tật của người dân ngày một được nâng cao, cùng với sự phát triển không ngừng của nền Y học đã có nhiều những phương pháp điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, người bệnh cũng chủ động hơn trong việc lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp. Hiện nay, ngoại khoa là phương pháp điều trị tối ưu nhất, nhưng vẫn chưa thể kiểm soát được hoàn toàn biến chứng sau phẫu thuật và có bệnh nhân chống

chỉ định với phẫu thuật. Nội y học hiện đại (YHHĐ) có nhiều tiến bộ nhưng vẫn để lại tác dụng không mong muốn. Y học cổ truyền (YHCT) ngày càng phát triển, thể hiện được nhiều ưu điểm, đặc biệt cho những bệnh nhân không có chỉ định phẫu thuật hoặc dị ứng với các thành phần trong thuốc tây y [9], [65].

Việt Nam với nguồn dược liệu phong phú, đa dạng cùng với vốn lý luận cơ bản y học cổ truyền vững chắc được lưu truyền từ ngàn đời xưa, các thế hệ sau đang kế thừa và phát triển những tinh túy của y học cổ truyền. Bài thuốc “TLHV” được Bệnh viện Tuệ Tĩnh sử dụng nhiều năm theo phương pháp kê đơn truyền thống cho bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt đạt kết quả tốt. Nhưng sử dụng thuốc dưới dạng thuốc sắc còn nhiều bất tiện. Vì vậy, để thuận tiện cho người sử dụng, chúng tôi bước đầu đã sản xuất thành viên nang có tên là “TLHV”. Để có thêm cơ sở khoa học, đảm bảo tính an toàn cho người bệnh sử dụng chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn và tác dụng dược lý của “TLHV” điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt” với hai mục tiêu:

- 1. Đánh giá độc tính cấp, độc tính bán trường diễn của viên nang cứng "TLHV".*
- 2. Đánh giá tác dụng làm giảm phì đại lành tính tuyến tiền liệt của viên nang cứng "TLHV" trên chuột cống trắng.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH TÍNH AN TOÀN CỦA THUỐC

1.1.1. Xác định độc tính cấp

1.1.1.1. Một vài định nghĩa hiện đang sử dụng

Độc tính (toxicity) của thuốc là tính chất được biểu hiện bằng tác dụng không mong muốn, có hại cho cơ thể. Độc tính của thuốc có thể nhẹ như thay đổi hành vi, thay đổi vận động, buồn nôn, mẩn ngứa, có thể rất nặng, thậm chí gây chết.

Độc tính cấp (acute toxicity) của thuốc là độc tính xảy ra sau khi dùng thuốc một lần hoặc vài ba lần trong ngày. Nghiên cứu độc tính cấp của thuốc trên động vật thí nghiệm, mục đích chính là xác định liều chết trung bình (mean lethal dose) tức là liều làm chết 50% số động vật thí nghiệm trong những điều kiện nhất định và được ký hiệu là LD₅₀ (lethal dose 50%) [12, 18].

1.1.1.2. 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 [2, 4].

1.1.1.3. Động vật thực nghiệm và đường dùng

Động vật nghiên cứu: thử ít nhất trên 2 loài động vật có vú, trong đó có một loài không gặm nhấm. Tùy điều kiện, có thể chấp nhận thử độc tính cấp trên một loài động vật. Loài gặm nhấm thường sử dụng là chuột nhắt, chuột cống, loài không gặm nhấm có thể dùng là chó hoặc khỉ. Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng động vật thực nghiệm là chuột nhắt [12].

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

1.1.1.4. Một số mô hình

Mô hình liều cố định: Thử với một số liều cố định, dùng 5 động 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 [49, 68].

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 nữa với cùng mức liều đó hoặc thử thêm trên 3 con nữa ở mức liều cao hơn hoặc thấp hơn [45].

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. Động vật đầu tiên uống ở mức liều thấp hơn gần nhất với liều ước tính LD₅₀ [45]. Nếu động 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 động vật để quyết định cho thử liều tiếp [59].

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 [69]. Đây là mô hình được sử dụng phổ biến trong nghiên cứu trong và ngoài nước. Trong phạm vi nghiên cứu của đề tài, chúng tôi đã sử dụng mô hình này [78].

1.1.1.5. Chỉ tiêu theo dõi

Tình trạng chung của chuột gồm 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 [55].

1.1.2. Xác định độc tính bán trường diễn

1.1.2.1. Mục tiêu

Thử độc tính bán trường diễn chỉ tiến hành sau khi đã có thông tin về độc tính cấp trên một loài nào đó và mẫu thử được dự định dùng dài ngày trên người. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn để xác định được mức liều tối đa không gây ra những thay đổi đáng kể tới một số chỉ tiêu của sự sống, mức liều tối đa có thể gây ra những thay đổi đáng kể một số chỉ tiêu cho sự sống khi dùng nhiều lần (nếu có), những độc tính có thể quan sát được trên động vật và khả năng phục hồi nếu có thể [46].

1.1.2.2. Động vật thí nghiệm và đường dùng

Động vật nghiên cứu: Thử ít nhất trên 2 loài động vật có vú, trong đó có một loài không gặm nhấm. Tùy điều kiện, có thể chấp nhận thử độc tính bán trường diễn trên một loài động vật. Loài gặm nhấm thường sử dụng là chuột nhắt, chuột cống. Loài không gặm nhấm có thể dùng là chó hoặc khỉ. Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng động vật thực nghiệm là chuột cống.

Dùng theo đường dự kiến dùng cho người.

1.1.2.3. Mức liều thử

Thử nghiệm nên được thực hiện với 3 mức liều. Liều thấp là liều không gây ảnh hưởng độc nào trên động vật thí nghiệm, liều trung bình là mức liều có thể không gây những độc tính quan sát được hoặc gây ảnh hưởng không đáng kể, liều cao là mức liều dự kiến sẽ quan sát được biểu hiện ngộ độc trên động vật thí nghiệm. Thử nghiệm nên được tiến hành song song với một nhóm chứng [46, 58].

1.1.2.4. Thời gian thử nghiệm

Thời gian thử thuốc trên động vật được tính dựa theo thời gian dự kiến dùng trên người, được tính bằng 3 – 4 lần thời gian dự kiến dùng trên người [60]. Có thể áp dụng các mô hình thời gian thử trên động vật như sau với 3 mức thời gian cố định là 14 ngày, 28 ngày và 90 ngày. Trong phạm vi nghiên cứu của đề tài, chúng tôi sử dụng mức thời gian là 28 ngày [76].

1.1.2.5. Chỉ tiêu theo dõi

Theo dõi hàng ngày tình trạng của động vật thí nghiệm. Xác định các chỉ tiêu đánh giá như trọng lượng, các chỉ số sinh hóa, huyết học. Tiến hành mổ để quan sát đại thể các tổ chức, so sánh với nhóm chứng, nếu cần thiết có thể quan sát vi thể. Theo dõi khả năng phục hồi cần bổ sung số động vật thí nghiệm muốn giữ lại để theo dõi sau khi hết thời gian dùng thuốc [22, 46].

1.2. MỘT SỐ MÔ HÌNH GÂY TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

1.2.1. 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 nuôi cấy có thể là những tế bào lấy từ các mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân, do tăng sản lành tính tuyến tiền liệt hoặc do bệnh lý khác như ung thư tuyến tiền liệt. Các dòng tế bào tuyến tiền liệt bình thường có thể được lấy từ tuyến tiền liệt của chuột.

1.2.2. Mô hình in vivo

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

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

1.2.2.2. 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 cao do nguồn động vật phải nhập từ nước ngoài, cần điều kiện nuôi dưỡng, chăm sóc riêng biệt.

1.2.2.3. Mô hình gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt bằng hormone, hoá chất

Scolnik và cộng sự (1994) gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt bằng citral [63].

Lee và cộng sự (1998) phát triển mô hình gây tắc nghẽn đường niệu bằng cách kích thích sự phát triển tuyến tiền liệt của chuột theo con đường hormone - thần kinh. Trong mô hình này, sự phát triển tuyến tiền liệt 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 [44].

Ngoài các mô hình động vật gặm nhấm, chó đã được sử dụng để nghiên cứu về bệnh tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ở người. Bệnh TSLTTTL ở người và chó có nhiều đặc điểm chung. Ở cả hai loài, sự phát triển của TSLTTTL 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 TSLTTTL ở chó bị thiến bằng cách cho dùng trong thời gian dài 5α-androstane-3α, 17β-diol (3α-diol) 75mg/tuần, kết hợp với 17β-estradiol 0,75mg/tuần [72].

Jian-Hui Wu và cộng sự (2011) [52] báo cáo sử dụng bisphenol A đường uống liều thấp (10µg/kg) làm tăng mức độ phì đại tuyến tiền liệt trên chuột công trắng đực uống gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt 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 tuyến tiền liệt trên chuột cống trắng đực bằng cách kết hợp testosterone (1mg/kg) tiêm dưới da và bisphenol A đường uống liều thấp (10 μ g/kg) trong 4 tuần.

Trong các công bố gần đây trên các tạp chí quốc tế uy tín, phần lớn các tác giả sử dụng mô hình gây TSLTTTL bằng sử dụng testosterone propionate trên chuột cống trắng, có thể thiếu [77] hoặc không thiếu [64] để đánh giá tác dụng của thuốc làm giảm kích thước tuyến tiền liệt. Trên mô hình thiếu chuột, testosterone propionate được tiêm liều 0,5mg/kg/ngày trong 28 ngày liên tục để gây mô hình tăng sản tuyến tiền liệt đánh giá tác dụng làm giảm sự phì đại tuyến tiền liệt của chế phẩm [77]. 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 [54]. Trên mô hình không thiếu, testosterone propionate được tiêm liều 3mg/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 [64]. 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. Chính vì vậy, trong phạm vi nghiên cứu của đề tài, chúng tôi sử dụng mô hình này.

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

1.3.1. Giải phẫu và sinh lý tuyến tiền liệt

1.3.1.1. Hình thể và vị trí

Tuyến tiền liệt (TTL) nằm ở ngay dưới cổ bàng quang, sau xương mu, trước trực tràng, bao quanh phần niệu đạo sát cổ bàng quang. Có hình nón, đáy ở trên rộng và đỉnh ở dưới hẹp, có 4 mặt là mặt trước, mặt sau và hai mặt dưới bên,

phần niệu đạo xuyên qua tuyến dài khoảng 3cm. Thể tích TTL thay đổi tùy theo từng người và từng lứa tuổi, thông thường ở nam giới lúc trưởng thành TTL nặng khoảng 15 – 25gram, trung bình 20gram, rộng khoảng 4cm, cao 3cm, dày 2,5cm [29, 39].

1.3.1.2. Sinh lý của tuyến tiền liệt

TTL là một tuyến ngoại tiết kiểu ống túi, gồm rất nhiều nang nhỏ, trong lòng nang được lót bằng những tế bào biểu mô chế tiết hình trụ, làm nhiệm vụ tiết ra dịch của TTL [43, 48]. 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 citric, 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. Tuyến tiền liệt còn giúp ngăn cản tinh dịch chảy ngược về phía bàng quang trong quá trình phóng tinh [27].

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

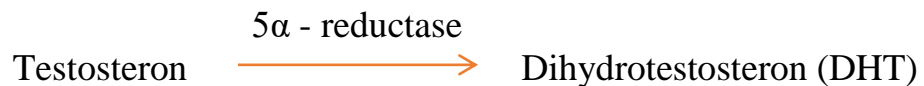
Nguyên nhân sinh bệnh của TSLTTTL còn nhiều điều chưa được thật sáng tỏ, tuy nhiên vì bệnh xuất hiện và phát triển ở người cao tuổi nên có khả năng là do sự thay đổi môi trường nội tiết ở người già [50].

Hiện nay có một số khuynh hướng nghiên cứu về nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của bệnh là vai trò của nội tiết, mối quan hệ giữa tổ chức đệm với lớp biểu mô và các yếu tố tăng trưởng, sự cân bằng giữa sự tăng sinh và tiêu hủy tế bào, vai trò của tuổi và một số yếu tố khác [61]. Nhưng được đề cập đến nhiều là vai trò của các yếu tố nội tiết. Như vậy đã có nhiều giả thiết về quá trình hình thành TSLTTTL nhưng cho tới nay chưa có thuyết nào hoàn chỉnh. Tuy nhiên các tác giả đều thống nhất điều kiện hình thành bệnh là tinh hoàn phải còn chức năng và tuổi cao, thường từ 45 tuổi trở lên [56, 74].

Các nghiên cứu cho thấy TSLT-TTL không xuất hiện ở những bệnh nhân cắt tinh hoàn trước tuổi dậy thì và hiếm gặp ở đàn ông cắt tinh hoàn trước tuổi

40. Neubauer và cộng sự (1981) đã cắt tinh hoàn trên động vật thực nghiệm, kết quả thấy có sự thoái triển nhanh của thành phần biểu mô TTL.

Testosteron là sản phẩm chủ yếu của tế bào Leydig của tinh hoàn. Testosteron không trực tiếp gây ra TSLT-TTL, để có hoạt tính thực sự thì testosterone phải được chuyển thành dihydrotestosteron nhờ kết hợp với enzym 5α - reductase.



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

Các nghiên cứu cho thấy nồng độ DHT trong máu và trong tổ chức TTL của bệnh nhân có TSLT-TTL cao hơn so với người cùng tuổi không có TSLT-TTL [20], [21]. DHT không chỉ góp phần vào sự tăng trưởng và biệt hóa của tế bào TTL mà còn ức chế quá trình tự tiêu huỷ tế bào (apoptosis) [21]. Tuy nhiên người ta cũng nhận thấy nam giới tuổi càng cao thì nồng độ testosteron càng giảm nhưng vẫn bị TSLT-TTL.

1.3.3. Điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt

TSLTTTL hiện nay được điều trị theo phác đồ sau [21, 47].

1.3.3.1. 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 α -adrenergic (chủ yếu là α_1). Do đó các thuốc điều trị nội khoa nhằm tác động vào 2 cơ chế này.

Các thuốc chẹn alpha làm giãn cơ trơn cổ bàng quang và niệu đạo TTL, làm giảm sức cản ngoại vi, do vậy giải phóng dòng nước tiểu [57, 62]. Được sử dụng cho những trường hợp có triệu chứng đường tiểu dưới, mức độ tắc

ngheñ trung bình. 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. Các thuốc trong nhóm này gồm Alfuzosin, Tamsulosin, Doxazosin, Terazosin, Silodosin [51, 53].

Thuốc ức chế 5-alpha reductase (5-ARI) làm giảm phì đại TTL do ngăn cản sự chuyển hóa testosterone thành dihydrotestosterone (DHT) làm giảm thể tích tuyến, do đó làm giảm sự chèn ép vào niệu đạo. Thuốc làm giảm kích thước TTL và đạt hiệu quả lâm sàng tối đa bắt đầu từ tháng thứ 3. Thuốc nhóm này gồm Finasteride, Dutasteride [8, 70].

1.3.3.2. Điều trị ngoại khoa

Chỉ định trong các trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu tái diễn, sỏi bàng quang thứ phát, tiểu máu tái diễn, bí tiểu cấp tái diễn, giãn niệu quản do trào ngược bàng quang niệu quản, túi thừa bàng quang, suy thận do trào ngược nguyên nhân từ tắc nghẽn do TSLTTTL. Chỉ định điều trị ngoại khoa tương đối khi điều trị nội khoa không hiệu quả [41, 62]. Nhược điểm là bệnh nhân đau, có nhiều rối loạn chức năng sau mổ nhất là ở những người trẻ tuổi.

1.3.3.3. Điều trị bằng các phương pháp xâm lấn tối thiểu

Điều trị bằng nhiệt vi sóng qua niệu đạo (Áp điện) (TUMT - Transurethral Microwave Therapy).

Hủy tuyến tiền liệt bằng kim nhiệt qua niệu đạo (Transurethral Needle Ablation (TUNATM) - of the prostate).

Sử dụng laser trong điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.

Một số phương pháp khác như nong tuyến tiền liệt, đặt nòng niệu đạo tuyến tiền liệt, dùng siêu âm hội tụ cường độ cao định vị phá u (HIFU) [66].

1.4. TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

1.4.1. Bệnh danh

Tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt được quy nạp vào các chứng long bế, lâm chứng, di niệu, tích tụ của YHCT [96], [89].

1.4.1.1. Long bế (Lung 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 bệnh 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 hóa ở bàng quang bị rối loạn.

1.4.1.2. Lâm chứng

Là thứ 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 là 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 [6].

1.4.1.3. 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 với thận và bàng quang, nếu thận khí hư hoặc bàng quang không chế ước được sẽ gây nên bệnh [6], [88].

1.4.2. Bệnh nguyên, bệnh cơ và điều trị

1.4.2.1. Nguyên nhân cơ chế bệnh sinh

Biểu hiện long bế trong TSLTTTL 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 [90]. 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 kết, khí huyết ứ

trệ ở hạ tiêu. Nguyên nhân của chứng lâm thường do thấp nhiệt tích tụ tại hạ tiêu làm trở ngại 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 TSLTTTL là do 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 [91], [98].

1.4.2.2. Biện chứng luận trị

TSLTTTL tương ứng với “long bế”, “di niệu” của YHCT, trên lâm sàng thường có các chứng rối loạn tiểu tiện như 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 trong “long bế” của YHCT.

Nguyên nhân của long bế là do công năng khí hóa của thận khí và bàng quang suy giảm. Bình thường, thủy dịch thông qua sự thu nạp ở vị, vận hoá ở tỳ, thăng lên phế, phế túc giáng tới 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 thành 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 TSLTTTL 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 TSLTTTL, khi điều trị cần phải bổ thận, tăng cường khí hoá bàng quang [82], [98].

Trong TSLTTTL, 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 có liên quan đến đàm kết, khí huyết ứ trệ 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 kết, khí huyết ứ trệ ở hạ tiêu cũng là một nguyên nhân quan trọng gây ra chứng long bế trong TSLTTTL. Vì vậy trong pháp điều trị cũng cần có biện chứng rõ ràng, ngoài bổ thận cũng cần phải nhuễn kiên, tán kết, tiêu trừ tích trệ 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 thấy 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 TSLTTTL. Như vậy, một nguyên nhân nữa của TSLTTTL 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 [14], [17].

Trong TSLTTTL, thận khí hư, đàm trọc, huyết ứ là cái gốc (bản) của bệnh. Còn các biểu hiện lâm sàng như đi tiểu khó, tiểu tiện không thông, nước tiểu ra nhỏ giọt... là biểu hiện ngọn (tiêu) của bệnh. 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 bệnh. Như vậy, biến chứng của TSLTTTL căn cứ vào 3 luận điểm chính, đó là thận hư, đàm trọc, huyết ứ trệ là gốc của bệnh (bản), tiểu tiện không thông là biểu hiện chứng trạng điển hình của bệnh (tiêu), các biến chứng của bệnh như là nhiệt lâm, thạch lâm, huyết lâm và niệu bí [30].

Thận hư, thận chủ thủy, tàng tinh, thu nhận tinh của lục phủ ngũ tạng mà tàng trữ lại. Thận là gốc của sinh mệnh, là nơi thủy hoả âm dương cùng ngụ, có chức năng sưởi ấm, nuôi dưỡng ngũ tạng lục phủ [38], [37]. TSLTTTL thường gặp ở người cao tuổi, theo YHCT, khi người ta qua tuổi trung niên thì thận khí bắt đầu suy, chức năng khí hoá của thận giảm, ảnh hưởng tới công năng khí hóa của bàng quang làm bài tiết nước tiểu bị đình trệ dẫn tới rối loạn

đi tiểu mà sinh bệnh. YHHD cũng cho rằng sự thay đổi nội tiết khi về già trong cơ thể nam giới đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của TSLTTTL, giả thuyết này cũng giống với vai trò tạng thận trong cơ chế bệnh sinh của bệnh theo quan điểm của YHCT [87], [98].

Đàm trọc sinh ra do chức năng của tạng tỳ bị suy giảm do các nguyên nhân ở trên, hoặc sau tuổi trung niên, lục phủ ngũ tạng bắt đầu suy nên tỳ khí cũng suy yếu. Tỳ mất chức năng kiện vận, thủy thấp đình trệ lại ở bên trong dễ ngưng tụ thành đàm. Sau tuổi trung niên thân hình cũng thường đầy đà (phát phì), thể chất bị khí hư đàm trọc cũng là thường thấy. Đàm trọc ứ kết ở hạ tiêu mà sinh ra bệnh [95], [79].

Huyết ứ tuổi cao, thận khí suy nhược, chức năng ngũ tạng lục phủ thất thường, trong đó có tâm khí hư suy, không có sự kích lệ, cổ động huyết đi trong lòng mạch, dòng huyết chảy chậm mà ứ lại, trọc ứ kết hợp với nhau, mạch lạc không thông, càng làm khí huyết ứ trệ. Huyết ứ, đàm trọc kết hợp với nhau, mạch lạc bị trở ngại do bị chèn ép cùng sinh ra bệnh [93], [81].

1.4.2.3. Nguyên tắc điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt theo Y học cổ truyền

Trong các y văn cổ, điều trị lung bế (long bế) lấy tiểu tiện không thông, đái nhỏ giọt làm chứng trạng đặc trưng, thể hiện đường lối biện chứng và nguyên tắc điều trị. Qua những biện chứng, luận trị chứng lung bế của các y gia cổ xưa đã cho thấy nguyên tắc căn bản, được đề cập nhiều nhất vẫn là “Phủ dĩ thông vi dụng” (vì phủ là cơ quan truyền tống nên nhất định phải thông). Nhằm đạt được mục tiêu là phải “thông” thì dùng phép công tà khi thực chứng và bổ hư khi hư chứng. “Trị bệnh tất cầu kỳ bản” (chữa bệnh phải tìm nguồn gốc của bệnh), song “cấp tắc trị kỳ tiêu”, vì trong TSLTTTL theo YHCT chủ yếu thấy biểu hiện “tiêu” là những rối loạn tiểu tiện là chính (còn theo YHHD lại thấy “bản” là sự tăng sản của tuyến tiền liệt là chính). Ngày nay, căn cứ vào

lý luận của YHCT kết hợp với những hiểu biết về TSLTTTL theo YHHD, điều trị căn cứ vào nguồn gốc sinh bệnh và cơ chế bệnh sinh của bệnh, gồm các nguyên tắc chính sau [86].

“Bổ thận, hoạt huyết hoá ứ, nhuận kiên tán kết” thận hư, huyết ứ đàm kết là nguyên nhân căn bản của TSLTTTL theo YHCT, chính vì vậy phép điều trị cần bổ thận, tăng cường khí hoá bàng quang, bên cạnh đó cần phải nhuận kiên tán kết, làm mềm và làm tiêu nhỏ khối tích tụ mới là điều trị vào cái gốc của bệnh [80], [92].

“Thanh tam tiêu, khí hoá bàng quang” ở hạ tiêu thấp nhiệt ứ kết, chức năng khí hoá của bàng quang bị giảm sút thì phải điều trị thanh lợi thấp nhiệt, tăng cường khí hoá bàng quang [100], [105].

“Thanh lợi chuyển hoá, chữa theo chứng” trên lâm sàng còn tùy theo các chứng trạng biểu hiện như nhiệt lâm, thạch lâm, huyết lâm, niệu bí mà có thêm các pháp điều trị phối hợp khác nhau. Đối với nhiệt lâm thì phải dùng pháp thanh nhiệt thông lâm, thạch lâm thì phải dùng pháp bài thạch thông lâm, huyết lâm thì phải dùng pháp lương huyết, chỉ huyết thông lâm [92].

1.5. Y HỌC CỔ TRUYỀN NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT

1.5.1. Pháp bổ thận đạo troy, hành khí hóa ứ

Lê Thị Thanh Nhạn, Nguyễn Thị Như Quỳnh (2019) “Đánh giá tác dụng của viên nang Tiền liệt HV trong điều trị bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt”. Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nang có tác dụng điều trị tốt tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, với tỷ lệ hiệu quả điều trị tốt là 70%, khá là 26,7%, tổng có hiệu quả là 96,7%; có tác dụng cải thiện thang điểm IPSS, thang chất lượng cuộc sống QoL, nước tiểu tồn dư, kích thước tuyến tiền liệt [3].

Lê Thị Thanh Nhạn, Nguyễn Đức Thiện (2020) nghiên cứu đánh giá tác dụng chống viêm, chống oxy hóa của viên nang Tiền liệt HV trên động vật thực nghiệm,

kết quả cho thấy có tác dụng chống viêm tốt, làm giảm IL-8, TNF α trong huyết tương, làm tăng hoạt tính SOD và giảm hàm lượng MDA trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt [26].

Lê Thị Thanh Nhạn, Nguyễn Văn Hùng (2020) nghiên cứu tác động lên hormon và cải thiện dòng tiểu tiện của viên nang Tiền Liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, kết quả cho thấy làm giảm nồng độ các hormon testosterone và dihydrotestosterone (DHT) trong máu và mô tuyến tiền liệt có ý nghĩa thống kê, làm giãn cơ trơn cổ bàng quang, làm giảm rối loạn tiểu tiện trên động vật thực nghiệm [24].

Dương Trọng Nghĩa và cộng sự (2014) nghiên cứu trên 30 bệnh nhân TSLTTTL, dùng bài thuốc Tế sinh thận khí dưới dạng thuốc sắc trong 30 ngày có tác dụng cải thiện tốt 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 [34].

Lại Thanh Hiền và cộng sự (2017) nghiên cứu cốm “Tiền liệt HC” cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng trên bệnh nhân TSLTTTL thể thận khí hư, làm giảm điểm IPSS, và cải thiện điểm CLCS tốt hơn nhóm đối chứng, làm tăng lưu lượng dòng tiểu, làm giảm thể tích nước tiểu tồn dư, 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 [15].

Đậu Xuân Cảnh, Lương Minh Thụy và cộng sự (2017) nghiên cứu viên nang “Linh Phụ Khang” cải thiện tốt rối loạn tiểu tiện trên lâm sàng, điểm IPSS trung bình từ $23,14 \pm 3,35$ xuống còn $11,09 \pm 2,67$, điểm QoL trung bình từ $4,67 \pm 3,26$ xuống còn $2,37 \pm 0,45$, thể tích tuyến tiền liệt giảm từ $43,69 \pm 13,11$ xuống còn $24,45 \pm 6,77$, thể tích nước tiểu tồn dư giảm từ $46,51 \pm 10,62\text{ml}$ xuống còn $19,85 \pm 9,06\text{ml}$ [1].

Vương Dũng, Tôn Đại Lâm và cộng sự (Trung Quốc) (2015) đã nghiên cứu điều trị TSLTTTL bằng thuốc Bổ thận đạo trọc, gồm sinh hoàng kỳ 20g,

vương bất lưu hành 20g, thỏ ty tử 10g, ích trí nhân 10g, hoàng bá 10g, hoàng cầm 10g, ngũ vị tử 10g, xa tiền tử 10g, quế chi 10g, mã tiền thảo 20g, dùng trong 4 tuần, 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 $8,25 \pm 1,91\text{ml/s}$ lên $16,38 \pm 2,93\text{ml/s}$; lượng nước tiểu tồn dư giảm từ $46,81 \pm 3,38\text{ml}$ xuống còn $30,51 \pm 2,15\text{ml}$; so với nhóm chứng, các chỉ số IPSS, QoL, Qmax, lượng NTTD đều cải thiện có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [83].

Hoàng Hữu Long (Trung Quốc) (2012) đã nghiên cứu bài “Bổ dương hoàn ngũ thang” đánh giá trên 32 bệnh nhân TSLTTTL. Sau 30 ngày điều trị, kết quả tốt đạt 25%, khá là 65,6%, trung bình là 9,4% [99].

Ngoài ra, nhiều nghiên cứu khác ở Trung Quốc cũng tập trung vào pháp nhuyễn kiên tán kết để điều trị thấy có hiệu quả tốt như nghiên cứu của Đổng Kiên Tôn, Phi Trương Lập Quốc (2011) dùng Tiền liệt nhuyễn kiên phương điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt [94].

1.5.2. Pháp thanh nhiệt lợi thấp nhuyễn kiên tán kết

Lê Thị Thanh Nhạn, Trần Thị Thúy Phương (2014) nghiên cứu trên 30 bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt uống “Tỳ giải phân thanh ẩm thang gia vị” dưới dạng cao lỏng có tác dụng điều trị tốt tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, với tỷ lệ hiệu quả điều trị tốt là 50%, khá là 43,3%, tổng có hiệu quả là 93,3% [25].

Trần Lập Công (2011) đánh giá tác dụng “Trà tan Thủy Long” (gồm có thủy xương bồ, biển súc, côn bố, ngư tử, tang phiêu tiêu, tỳ giải dược, vương bất lưu hành) trên 117 bệnh nhân u xơ tuyến tiền liệt trong 6 tuần. Kết quả điểm trung bình IPSS giảm từ $22,63 \pm 5,12$ xuống còn $9,52 \pm 3,88$ 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 $3,59 \pm 2,29\text{ml/s}$ lên $6,99 \pm 2,53\text{ml/s}$; thể tích nước tiểu tồn dư giảm từ $38,99 \pm 11,93\text{ml}$ xuống còn $16,13 \pm 10,74\text{ml}$; thể tích TTL trung

bình sau 6 tuần điều trị giảm từ $40,54 \pm 7,01\text{cm}^3$ xuống còn $28,02 \pm 6,44\text{cm}^3$ [10]

Tưởng Học Trung (Trung Quốc) (2001) nghiên cứu pháp “nhuyễn kiên tán kết, thanh nhiệt lợi thấp” trong điều trị 217 bệnh nhân bị TSLTTTL trong 2 tháng. Bài thuốc nghiên cứu gồm thủy điệt, xuyên sơn giáp, tây dương sâm, đào nhân, ngư tử, đại hoàng, cam thảo, mẫu lệ. Kết quả khỏi 71 bệnh nhân, có hiệu quả 115 bệnh nhân, hiệu quả kém 20 bệnh nhân và không hiệu quả 11 bệnh nhân [101].

Tưởng Vinh Vĩ, Nhạc Tôn Tương và cộng sự (Trung Quốc) (2008) dùng Quế chi phục linh thang gia vị điều trị 54 bệnh nhân TSLTTTL trong 2 tháng, 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% [90].

Tưởng Vinh Vĩ, Nhạc Tôn Tương và cộng sự (Trung Quốc) (2009) báo cáo 62 ca TSLTTTL 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, sau 2 tháng thấy cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng và làm nhỏ khối tuyến tiền liệt tăng sinh trên siêu âm [80].

Giải Phẩm Khải, Yên Cát Xuân (Trung Quốc) (2011) dùng Quế chi Phục linh hoàn phối hợp với hoạt chất xuyên khung điều trị 120 bệnh nhân TSLTTTL, 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% [74].

Lưu Thành, Lý Lỗi (Trung Quốc) (2012) dùng Chân vũ thang hợp Quế chi Phục linh hoàn điều trị TSLTTTL cho những bệnh nhân bị TSLTTTL thể Tỳ thận dương hư cũng cho kết quả tốt [85].

1.5.3. Pháp thanh tam tiêu, khí hóa bàng quang

Quách Nguyên Kỳ và cộng sự đã nghiên cứu 100 trường hợp TSLTTTL với nhóm nghiên cứu gồm 60 bệnh nhân, dùng bài “Song trạch thang”, thời

gian điều trị 40 ngày. Nhóm đối chứng dùng “Nhĩ nội sa hoàng” 1g mỗi ngày uống chia 2 lần, liệu trình điều trị như trên. Kết quả cho thấy có hiệu quả tốt là 84 trường hợp, có chuyển biến là 19 trường hợp và 5 trường hợp không có hiệu quả, không khác biệt so với nhóm đối chứng [102].

1.5.4. Nghiên cứu vị thuốc




Nguyễn Xuân Hương nghiên cứu lá trinh nữ hoàng cung điều trị 158 bệnh nhân u xơ TTL, kết quả khá và tốt chiếm 97%. Các triệu chứng lâm sàng được cải thiện đáng kể, kích thước TTL giảm [16].








1.6. THUỐC NGHIÊN CỨU VIÊN NANG “TLHV”




1.6.1. Xuất xứ

Viên nang “TLHV” được bào chế từ bài thuốc nghiệm phương, đã được sử dụng nhiều năm tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh theo phương pháp kê đơn sắc thuốc truyền thống điều trị cho bệnh nhân TSLTTTL.

1.6.2. Một số nét về các vị thuốc trong viên nang “TLHV” [19], [23].

STT	Dược liệu và tên khoa học	Hình ảnh	Tính vị quy kinh	Công dụng	Liều dùng (g)
1	Tang phiêu tiêu (<i>Cotheca Mantidis</i>)		Mặn ngọt, tính bình. Quy kinh can, thận	Cố tinh, sáp niệu	6-12
2	Ích trí nhân (<i>Alpinia oxyphylla</i>)		Cay ôn. Quy kinh tỳ, thận	Bổ thận, sáp tinh, cố khí	6-16
3	Bồ cốt chi (<i>Fractus Psoralea Corylifolia</i>)		Cay đắng, đại ôn. Quy kinh tỳ, thận, tâm bào	Bổ thận dương, kiện tỳ	6-16

4	Phụ tử (<i>Radix Aconiti lateralis</i>)		Cay ngọt, đại nhiệt, có độc. Quy 12 kinh	Hồi dương cứu nghịch, bổ thận dương	6-10
5	Nhục quế (<i>Cortex Cinnamomi</i>)		Cay ngọt, đại nhiệt, hơi có độc. Quy kinh can, thận	Bổ mệnh môn hỏa, kiện tỳ, kích thích tiêu hóa	4-16
6	Thục địa (<i>Radix Rehmanniae glutinosae praeparata</i>)		Ngọt, ôn. Quy kinh tâm, can, tỳ	Đại bổ âm huyết	8-32
7	Sơn dược (<i>Tuber Dioscoreae persimilis</i>)		Vị cam, bình. Quy kinh tỳ vị, phế, thận	Bổ tỳ, dưỡng vị, chỉ tả, sinh tân, ích phế, bổ thận, sáp tinh	8-12
8	Sơn thù du (<i>Fructus Corni officinalis</i>)		Vị chua, sáp tính âm. Quy kinh can, thận	Bổ can thận, cố tinh sáp niệu	8-12
9	Trạch tả (<i>Rhizoma Alismatis</i>)		Vị cam, hàn, hàn. Quy kinh thận, bàng quang	Lợi thủy trừ thấp, tả hỏa chỉ di	10-30
10	Đan bì (<i>Cortex Paeoniae suffruticosae</i>)		Cay đắng hàn. Quy kinh tâm, can, thận	Lương huyết, hoạt huyết	6-12

11	Hoàng kỳ (<i>Radix Astragalus membranaceu</i>)		Ngọt ôn. Quy kinh phế, tỳ	Bổ khí, cố biểu, lợi tiểu, thác sang	6-32
12	Trần bì (<i>Pericarpium Citri reticulatae perettne</i>)		Cay đắng, tính âm. Quy kinh phế, tỳ	Lý khí, kiện tỳ, hóa thấp, tiêu đàm	4-12
13	Ý dĩ (<i>Semen Coicis</i>)		Vị ngọt, nhạt, tính hơi lạnh. Quy kinh tỳ, vị, phế	Kiện tỳ, bổ phế, thanh nhiệt, thảm thấp	8-16

1.6.3. Phân tích bài thuốc theo quân thần tá sứ

Bài thuốc được xây dựng để điều trị bệnh lý tăng sản lành tính tuyến tiền liệt gồm 13 vị thuốc tang phiêu tiêu, ích trí nhân, bổ cốt chỉ, phụ tử, nhục quế, thực địa, sơn dược, sơn thù du, trạch tả, đan bì, hoàng kỳ, trần bì, ý dĩ. Trong bài dùng hoàng kỳ vị ngọt ôn, vừa bổ khí vừa lợi niệu, giúp khí hóa bàng quang; nhục quế, phụ tử dùng một lượng nhỏ cùng ôn bổ thận dương, thông lợi niệu đạo làm quân dược; tang phiêu tiêu, ích trí nhân cố tinh, sáp niệu là thần; bổ cốt chỉ bổ thận dương, phối hợp làm tăng tác dụng ôn bổ thận dương, thông lợi niệu đạo, khí hóa bàng quang của các vị quân dược làm thần; sơn thù du thu nhiếp khí hao tán, đan bì tiết thấp nhiệt; trạch tả thảm thấp lợi bàng quang; sơn dược cùng ý dĩ kiện tỳ, ngăn thủy; trần bì hành khí hóa ứ, cùng với hoàng kỳ, một bổ khí, một hành khí, giúp cho bổ khí mà không trệ, giúp làm tăng tác dụng khí hóa bàng quang. Phương này trong bổ cốt tả, trong thông cốt sáp, lợi thấp mà cố được thận khí, trong sáp cốt thông. Tuy chữa chứng đái nhiều mà vẫn phân thanh biệt trọc, thông lâm được. Tất cả các vị thuốc phối ngũ có tác dụng ích khí kiện tỳ bổ thận, hành khí hóa ứ lợi niệu, cùng làm tăng tác dụng điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt của viên

nang “TLHV” một cách chính thể, phù hợp với nguyên nhân cơ chế bệnh sinh của tăng sản lành tính tuyến tiền liệt theo lý luận của y học cổ truyền.

1.7. THUỐC ĐỐI CHỨNG TRONG MÔ HÌNH NGHIÊN CỨU

1.7.1. Testosterone propionate

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

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

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

Testosterone không được chỉ định dùng cho phụ nữ và chưa được thử nghiệm lâm sàng trên phụ nữ. Ở phụ nữ mang thai, testosterone có thể tác dụng có hại trên bào thai là gây nam hóa [67].

Thuốc chúng tôi sử dụng trong nghiên cứu là Testosterone propionate 100ml thuốc nhập khẩu của Thái Lan, lô sản xuất CBK-6876, hạn sử dụng đến 22/8/2023. Dùng trong mô hình gây phì đại tuyến tiền liệt chuột cống đực với liều 3mg/kg/24h trong 28 ngày liên tục.

1.7.2. Dutasteride

Dutasteride được chỉ định sử dụng một mình hoặc với một loại thuốc để điều trị u xơ tiền liệt tuyến (tăng sản tuyến tiền liệt). Dutasteride là một chất ức chế 5-reductase, và do đó là một loại antiandrogen. Dutasteride hoạt động bằng

cách giảm sự sản xuất của dihydrotestosterone (DHT), một nội tiết tố androgen kích thích tổ tinh dục, trong một số bộ phận của cơ thể như tuyến tiền liệt và da đầu. Nó ức chế cả ba hình thức của 5 α -reductase, và có thể làm giảm nồng độ DHT trong máu lên đến 98%. Vì các chất ức chế 5-reductase làm giảm testosterone thành DHT, sự ức chế chúng có thể làm tăng testosterone. Tuy nhiên, một đánh giá năm 2018 cho thấy rằng việc bắt đầu các chất ức chế 5-reductase không làm tăng mức testosterone nhất quán, với một số nghiên cứu cho thấy sự gia tăng và những nghiên cứu khác cho thấy không có thay đổi. Không có sự thay đổi đáng kể về mật thống kê ở mức testosterone từ các thuốc ức chế 5-reductase trong phân tích tổng thể, mặc dù nam giới có nồng độ testosterone cơ bản thấp hơn có thể có cơ hội gặp phải mức testosterone cao hơn.

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

Chống chỉ định Dutasteride với phụ nữ có thai và có khả năng mang thai, phụ nữ đang cho con bú, bệnh nhi, bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với các thành phần của thuốc. Các tác dụng phụ có thể xảy ra bao gồm không có khả năng đạt được hay duy trì sự cương cứng, giảm ham muốn tình dục, vấn đề xuất tinh [75].

Thuốc chúng tôi sử dụng trong nghiên cứu là Dutasteride viên nén 0,5mg của GlaxoSmith Kline sản xuất tại Ba Lan, lô sản xuất SU8U, hạn dùng 25/4/2023. Dùng làm thuốc dương chứng trong mô hình gây phì đại tuyến tiền liệt chuột cống đực với liều 25 μ g/kg/24h.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

2.1.1. Công thức viên nang “TLHV”

Bảng 2.1 Thành phần các vị thuốc trong một thang thuốc dùng bào chế viên nang “TLHV”

STT	Dược liệu	Tên khoa học	Hàm lượng (g)
1	Tang phiêu tiêu	<i>Cotheca Mantidis</i>	10
2	Ích trí nhân	<i>Alpinia oxyphylla</i>	08
3	BỔ cốt chi	<i>Fractus Psoralea Corylifolia</i>	10
4	Phụ tử	<i>Radix Aconiti lateralis</i>	04
5	Nhục quế	<i>CortexCinnantomi</i>	04
6	Thục địa	<i>Radix Rehmanniae glutinosae praeparata</i>	10
7	Son đước	<i>Tuber Dioscoreae persimilis</i>	08
8	Son thù du	<i>Fructus Corni officinalis</i>	08
9	Trạch tả	<i>Rhizoma Alismatis</i>	06
10	Đan bì	<i>Cortex Paeoniae suffruticosae</i>	06
11	Hoàng kỳ	<i>Radix Astragalus membranaceus</i>	10
12	Trần bì	<i>Pericarpium Citri reticulatae perettne</i>	06
13	Ý dĩ	<i>Semen Coicis</i>	06

Viên nang “TLHV” do Viện nghiên cứu Tuệ Tĩnh, Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam cung cấp, các dược liệu trong bài thuốc đều đạt tiêu chuẩn trong Dược điển Việt Nam V và đạt tiêu chuẩn cơ sở (phụ lục I) [32], [8].

Một thang thuốc sau khi bào chế cho ra 16 viên nang, mỗi viên có hàm lượng 500mg, tương đương với 06g dược liệu khô.

2.1.2. Liều lượng

Liều dùng trên lâm sàng là 08 viên/người/ngày. Theo quy ước tính liều lấy cân nặng của người trưởng thành là 50kg, liều dùng trên lâm sàng là 4g/50kg/ngày (tương đương 48g dược liệu khô/50kg/ngày), tương ứng với 0,08g/kg/ngày.

Quy đổi ra liều trên chuột cống trắng (hệ số 7), mức liều dùng cho chuột cống là 0,56g/kg/ngày (tương đương 6,7g dược liệu khô/kg/ngày).

Liều trên chuột nhắt trắng (hệ số 12) là 0,96g/kg/ngày (tương đương 11,5g dược liệu khô/kg/ngày).

Bột thuốc trong viên nang được phân tán trong nước cất và được cho chuột uống qua kim cong đầu tù chuyên dụng. Chế phẩm TLHV dùng trong nghiên cứu này có lô sản xuất TL200501, hạn sử dụng từ 5/2020 đến 5/2022.

2.2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH

2.2.1. Đối tượng, phương pháp nghiên cứu độc tính cấp

2.2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Động vật nghiên cứu là chuột nhắt trắng chủng Swiss, khỏe mạnh, thuần chủng, cả hai giống, trọng lượng 18 – 22g, số lượng 60 con.

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.

2.2.1.2. Phương pháp nghiên cứu

Xác định LD₅₀ của thuốc “TLHV” trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon và theo hướng dẫn của WHO. Chuột nhắt trắng được chia thành 6 lô, mỗi lô 10 con và được uống thuốc “TLHV” với liều tăng dần.

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

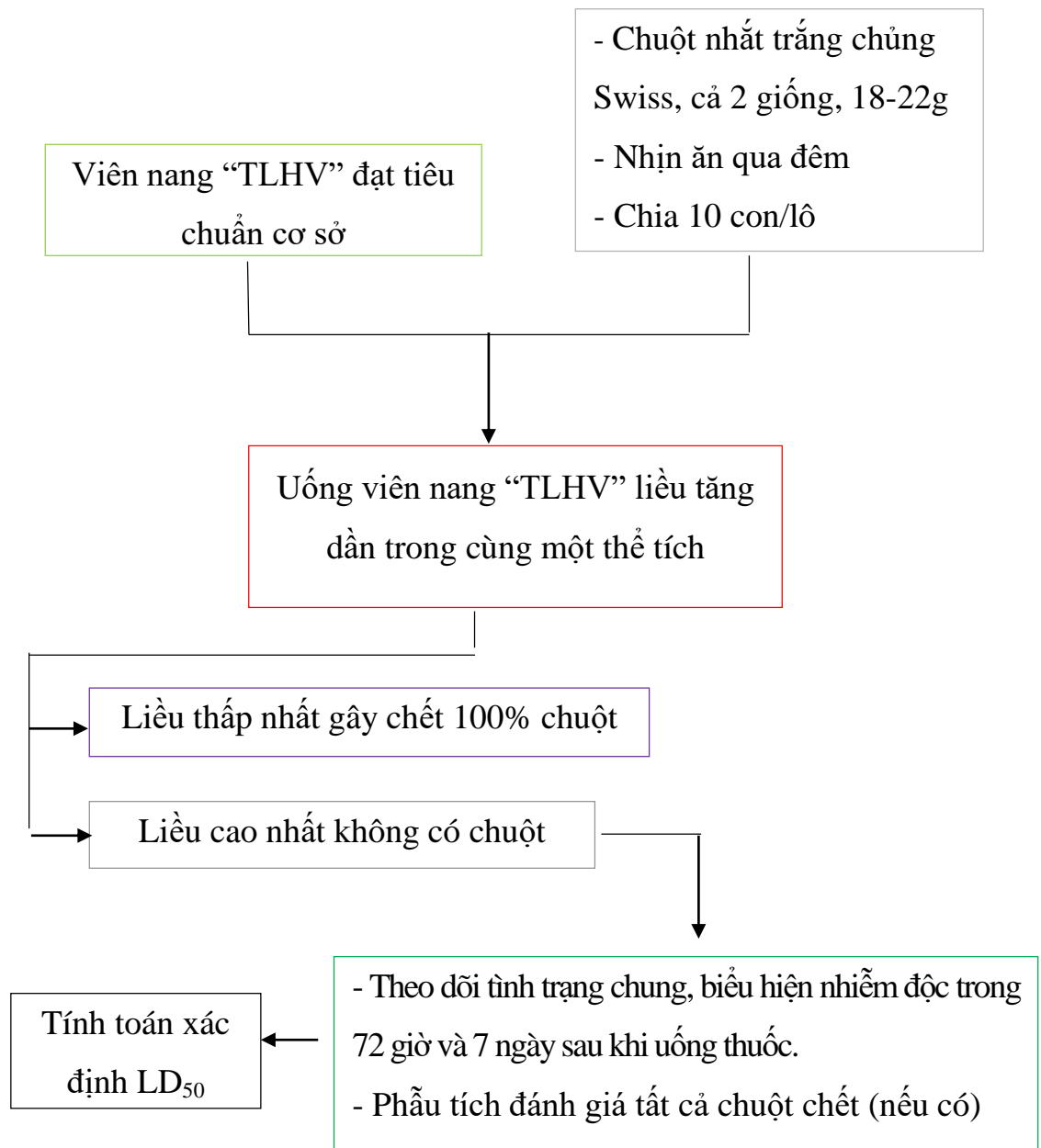
Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con.

Sau 12 giờ nhịn ăn, chuột được uống thuốc cưỡng bức, thuốc thử được đưa thẳng vào dạ dày chuột bằng kim cong đầu tù.

Cho chuột uống thuốc với thể tích 0,25ml/10g thể trọng/lần nhưng với các liều tăng dần, tối đa 3 lần/24 giờ, mỗi lần uống cách nhau ít nhất 3 giờ. Tìm liều cao nhất không gây chết chuột, liều thấp nhất gây chết 100% số chuột và các liều trung gian.

2.2.1.3. Chỉ tiêu và phương pháp đánh giá kết quả

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.



Sơ đồ 2.1 Sơ đồ nghiên cứu độc tính cấp

2.2.2. Đối tượng, phương pháp nghiên cứu độc tính bán trường diễn

2.2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

Động vật nghiên cứu là chuột cống trắng chủng Wistar, cả hai giống, trưởng thành, khỏe mạnh, trọng lượng từ 180 – 200g, số lượng 30 con.

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.

2.2.2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột cống theo đường uống theo hướng dẫn của WHO đối với thuốc Y học cổ truyền [78].

Chuột cống được chia ngẫu nhiên làm 3 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô chứng (n = 10): Uống nước cất 3ml/kg/ngày.
- Lô trị 1 (n = 10): Uống “TLHV” liều 0,56g/kg/ngày (quy đổi từ liều dùng trên người, tính theo hệ số 7).
- Lô trị 2 (n = 10): Uống “TLHV” liều 1,68g/kg/ngày (gấp 3 lần liều 1).

Chuột được uống nước hoặc thuốc thử trong 4 tuần liền, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

2.2.2.3. Chỉ tiêu và phương pháp đánh giá kết quả

Các chỉ tiêu theo dõi trước, trong và sau quá trình nghiên cứu

Tình trạng chung, thể trọng của chuột cống, theo dõi đánh giá tình trạng chung của chuột (hoạt động, ăn uống, tình trạng phân, tình trạng lông, các biểu hiện bất thường khác). Tình trạng chung của chuột được theo dõi đánh giá hàng ngày. Cân nặng của chuột được đánh giá tại các thời điểm trước lúc uống thuốc, sau 2 tuần và sau 4 tuần uống thuốc để đánh giá sự phát triển cân nặng của chuột.

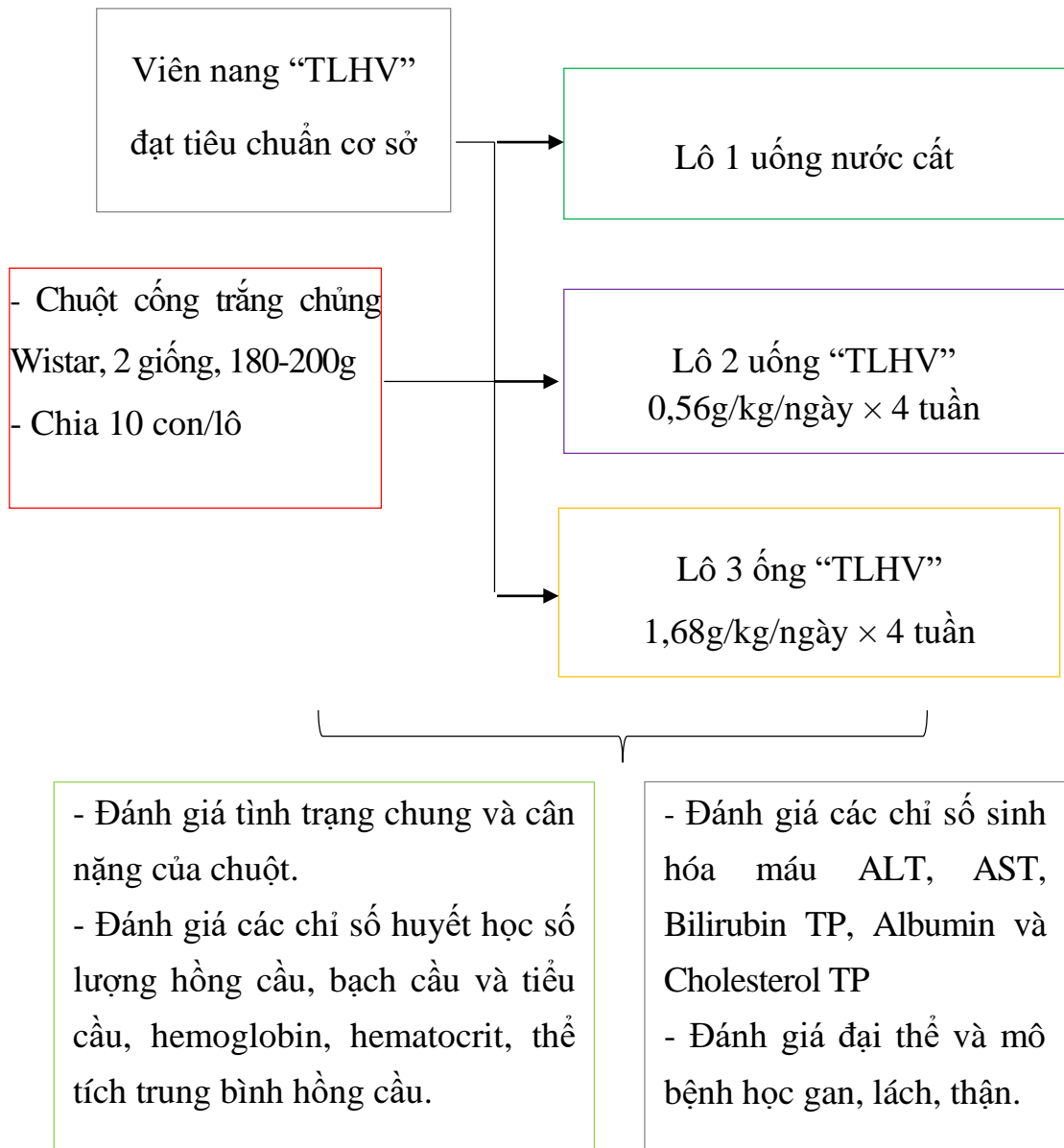
Đánh giá các chỉ số huyết học, lấy máu xét nghiệm huyết học để đánh giá các chỉ số như số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

Đánh giá chức năng gan, lấy máu xét nghiệm các chỉ số sinh hóa máu đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số enzym và chất chuyển hoá trong máu như ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

Đánh giá chức năng thận, lấy máu xét nghiệm chỉ số nồng độ creatinin huyết thanh đánh giá chức năng thận.

Các thời điểm lấy máu xét nghiệm là trước lúc uống thuốc, sau 2 tuần và sau 4 tuần uống thuốc.

Đánh giá mô bệnh học sau 4 tuần uống thuốc, chuột cống được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, lách, thận của 30% số chuột cống ở mỗi lô. Xét nghiệm mô bệnh học được tiến hành tại khoa Giải phẫu bệnh – Pháp y, Bệnh viện Quân y 103.



Sơ đồ 2.2 Sơ đồ nghiên cứu độc tính bán trường diễn

2.3. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG LÀM GIẢM TRỌNG LƯỢNG TUYẾN TIỀN LIỆT TRÊN MÔ HÌNH

2.3.1. Đối tượng nghiên cứu

Động vật nghiên cứu là chuột cống trắng chủng Wistar, giống đực, trưởng thành, khỏe mạnh, trọng lượng từ 200 – 250g, số lượng 50 con.

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.

2.3.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tác dụng làm giảm phì đại tuyến tiền liệt trên mô hình tăng sản lành tính tuyến tiền liệt theo phương pháp nghiên cứu của In Sik Shin và cộng sự (2012) [54].

Chuột cống trắng đực 12 tuần tuổi, dòng Wistar, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con, gồm 4 lô (từ lô 2 đến lô 5) gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt bằng cách tiêm dưới da testosterone propionate (TP) liều 3mg/kg/24h trong 28 ngày liên tục và một lô chứng sinh lý (lô 1) tiêm dầu thực vật thay cho testosterone propionate.

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 TSLTTTL, uống nước muối sinh lý.

Lô 2 (chứng bệnh lý): Gây TSLTTTL, uống nước muối sinh lý.

Lô 3 (Dutasteride): Gây TSLTTTL, uống Dutasteride liều 25 μ g/kg/24h.

Lô 4 (trị 1): Gây TSLTTTL, uống “TLHV” liều 0,56g/kg/ngày (liều tương đương liều điều trị).

Lô 5 (trị 2): Gây TSLTTTL, uống “TLHV” 1,12g/kg/ngày.

2.3.3. Chỉ tiêu và phương pháp đánh giá kết quả

Các chỉ tiêu đánh giá:

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

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

Trong đó:

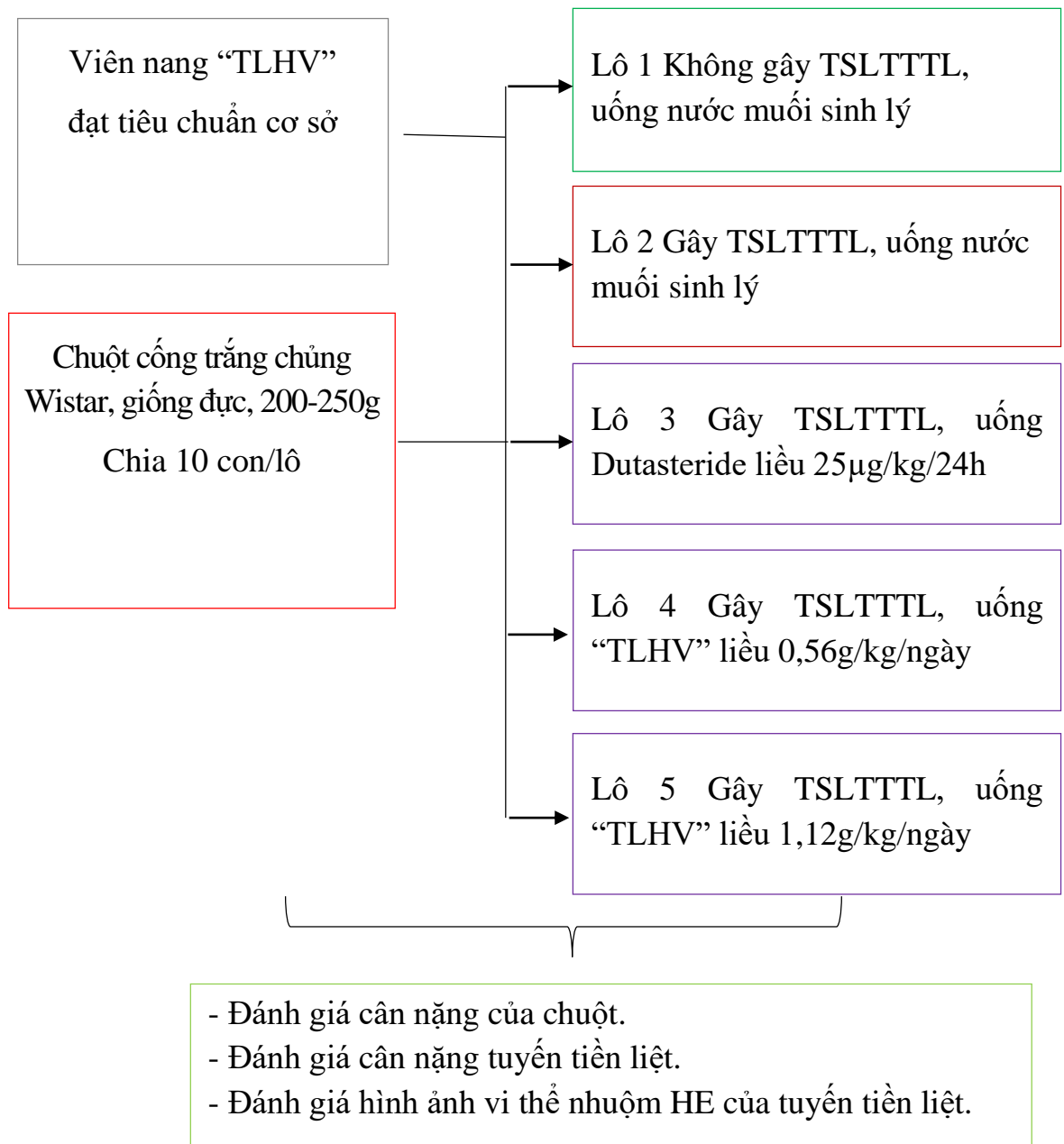
PI (%) là tỷ lệ phần trăm ức chế sự tăng cân nặng tuyến tiền liệt.

B là cân nặng tuyến tiền liệt trung bình của lô chứng bệnh lý.

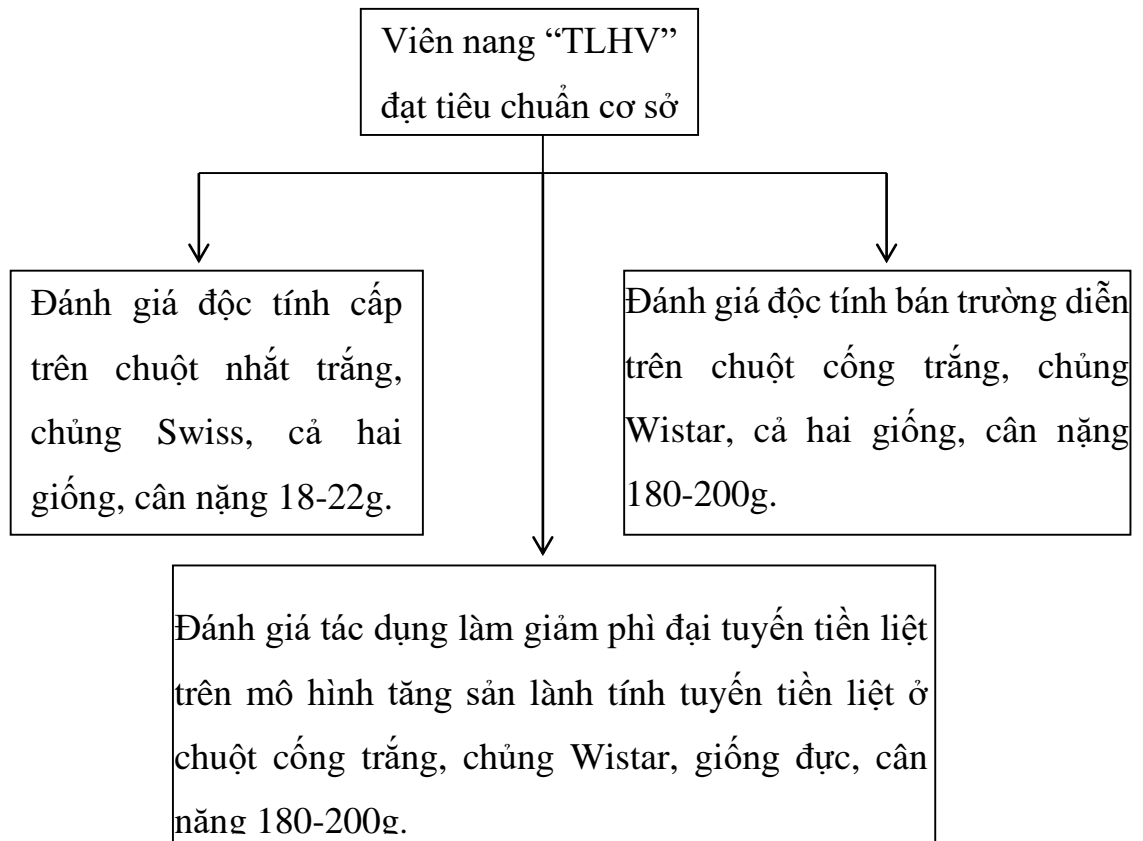
T là cân nặng tuyến tiền liệt trung bình của lô dùng thuốc.

S là cân nặng tuyến tiền liệt trung bình của lô chứng sinh lý.

Sau 4 tuần dùng thuốc, tất cả các chuột được gây mê bằng thiopental, mổ lấy tuyến tiền liệt, đánh giá cân nặng tuyến tiền liệt. Tuyến tiền liệt của các chuột nghiên cứu sau đó được đúc paraffine, 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 nghiên cứu tác dụng làm giảm phì đại tuyến tiền liệt trên mô hình tăng sản lành tính tuyến tiền liệt



Sơ đồ 2.4 Sơ đồ tổng quát nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn và tác dụng dược lý “TLHV” trong điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt

2.4. PHƯƠNG TIỆN MÁY MÓC VÀ HÓA CHẤT NGHIÊN CỨU

2.4.1. 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.

- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT (alaninaminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, creatinin của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy).

- Testosteron dạng ống 100 mg/1ml, thuốc nhập khẩu của Thái Lan, lô sản xuất CBK-6876, hạn sử dụng đến 22/8/2023.

- Thuốc chứng dương: Dutasteride viên nén 0,5mg của Glaxo Smith Kline sản xuất tại Ba Lan, lô sản xuất SU8U, hạn dùng 25/4/2023.
- Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

2.4.2. 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™ 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.
- Kính hiển vi quang học, tủ sấy.
- Các dụng cụ thí nghiệm khác.



Ảnh 2.1. Một số máy móc và dụng cụ phục vụ nghiên cứu.

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

2.5. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện tại Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y.

Thời gian từ tháng 6 đến tháng 11 năm 2020.

2.6. 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 $p < 0,01$.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP CỦA VIÊN NANG “TLHV”

Bảng 3.1 Độc tính cấp đường uống của viên nang ”TLHV” trên chuột nhắt trắng

Lô chuột	Số chuột thí nghiệm	Liều dùng (g/kg thể trọng)	Số chuột sống/chết sau 72 giờ	Số chuột sống/chết sau 7 ngày
Lô 1	10	12,5	10/0	10/0
Lô 2	10	17,5	10/0	10/0
Lô 3	10	22,5	10/0	10/0
Lô 4	10	27,5	10/0	10/0
Lô 5	10	32,5	10/0	10/0
Lô 6	10	37,5	10/0	10/0

Bảng 3.1 cho thấy chuột nhắt trắng được uống chế phẩm nghiên cứu “TLHV” với các mức liều khác nhau từ liều thấp nhất là 12,5g/kg thể trọng đến liều cao nhất là 37,5g/kg thể trọng, 0,25ml/10g/lần x 3 lần/ngày (mỗi lần cách nhau 3 tiếng). Chuột đã uống đến liều 37,5g/kg thể trọng là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của thuốc thử nhưng không có chuột nào chết, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần cuối và trong suốt 7 ngày sau uống thuốc. Như vậy, không xác định được LD₅₀ của chế phẩm nghiên cứu “TLHV” theo đường uống trên chuột nhắt trắng. Với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong 24h là 37,5g/kg thể trọng không xuất hiện độc tính cấp.

3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG “TLHV”

3.2.1. Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng

3.2.1.1. Tình trạng chung

Chuột cống trắng được theo dõi hàng ngày về tình trạng chung gồm hoạt động, ăn uống, tình trạng lông, da, niêm mạc, chất tiết. Các chuột ở cả lô chứng và các lô dùng viên nang “TLHV” đều hoạt động bình thường. Chuột lông mượt, da niêm mạc bình thường, ăn uống bình thường, phân thành khuôn.

3.2.1.2. Sự thay đổi thể trọng của chuột

Bảng 3.2 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” đối với thể trọng chuột (n = 30) (đơn vị g)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	$P_{\text{giữa các lô}}$
Trước thí nghiệm (a)	164,36 ± 4,38	162,25 ± 4,92	163,49 ± 4,21	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
Sau 14 ngày (b)	188,45 ± 6,32	189,26 ± 6,28	186,1 ± 6,83	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
Sau 28 ngày (c)	205,18 ± 6,62	204,76 ± 6,34	205,30 ± 7,22	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
$P_{\text{trong cùng lô}}$	$P_{b,c-a} < 0,01; p_{c-b} < 0,01$			-

Bảng 3.2 cho thấy trong cùng lô trị 1, thể trọng chuột tại thời điểm sau 14 ngày là 189,26 ± 6,28 so với thể trọng chuột trước xét nghiệm là 162,25 ± 4,92 có sự tăng lên, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Tương tự so sánh giữa các thời điểm sau so với trước thấy thể trọng chuột của cả ba lô nghiên cứu đều tăng, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,01$). Tại các thời điểm

sau 14 ngày, 28 ngày uống thuốc, thể trọng chuột các lô cho uống viên nang “TLHV” không có sự khác biệt so với ở lô chứng sinh lý ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” không ảnh hưởng đến sự phát triển thể trọng của chuột.

3.2.2. Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” đối với một số chỉ tiêu huyết học

Bảng 3.3 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên số lượng hồng cầu trong máu chuột (n = 30) (đơn vị T/L)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	$p_{\text{giữa các lô}}$
Trước thí nghiệm (a)	$7,16 \pm 0,91$	$7,19 \pm 1,02$	$7,12 \pm 1,21$	$p_{2-1} > 0,05$
Sau 14 ngày (b)	$7,20 \pm 1,16$	$7,23 \pm 1,24$	$7,17 \pm 0,99$	$p_{3-2} > 0,05$
Sau 28 ngày (c)	$7,22 \pm 1,32$	$7,24 \pm 1,26$	$7,21 \pm 1,75$	$p_{3-1} > 0,05$
$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

Bảng 3.3 cho thấy tại thời điểm sau 14 ngày, số lượng hồng cầu trong máu chuột lô trị 1 là $7,23 \pm 1,24$ lớn hơn số lượng hồng cầu trong máu chuột lô chứng là $7,20 \pm 1,16$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tương tự như vậy, so sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, số lượng hồng cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, số lượng hồng cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 14 ngày là $7,23 \pm 1,24$ so với số lượng hồng cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $7,19 \pm 1,02$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh tương tự trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, số lượng hồng cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu số lượng hồng cầu trong máu chuột.

Bảng 3.4 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột (n = 30) (đơn vị g/dL)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	$p_{\text{giữa các lô}}$
Trước thí nghiệm (a)	12,36 ± 1,29	12,54 ± 1,35	12,61 ± 1,18	$p_{2-1} > 0,05$
Sau 14 ngày (b)	12,83 ± 1,35	12,57 ± 1,46	12,68 ± 1,29	$p_{3-2} > 0,05$
Sau 28 ngày (c)	12,72 ± 1,32	12,74 ± 1,85	12,65 ± 1,30	$p_{3-1} > 0,05$
$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

Bảng 3.4 cho thấy tại thời điểm sau 14 ngày, hàm lượng huyết sắc tố lô trị 1 là $12,57 \pm 1,46$ nhỏ hơn hàm lượng huyết sắc tố lô chứng là $12,83 \pm 1,35$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng huyết sắc tố của lô trị 2 là $12,68 \pm 1,29$ nhỏ hơn hàm lượng huyết sắc tố lô chứng là $12,83 \pm 1,35$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh tương tự như vậy tại cùng một thời điểm, hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, hàm lượng huyết sắc tố tại thời điểm sau 14 ngày là $12,57 \pm 1,46$ so với hàm lượng huyết sắc tố trước xét nghiệm là $12,54 \pm 1,35$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tương tự như vậy so sánh giữa các thời điểm sau so với trước, hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột.

Bảng 3.5 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên hematocrit trong máu chuột (n = 30) (đơn vị %)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	$p_{\text{giữa các lô}}$
Trước thí nghiệm (a)	$31,91 \pm 2,85$	$32,69 \pm 3,32$	$32,42 \pm 5,31$	$p_{2-1} > 0,05$
Sau 14 ngày (b)	$32,15 \pm 3,14$	$31,26 \pm 2,89$	$32,27 \pm 2,65$	$p_{3-2} > 0,05$
Sau 28 ngày (c)	$32,46 \pm 2,98$	$32,76 \pm 2,54$	$32,39 \pm 2,16$	$p_{3-1} > 0,05$
$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

Bảng 3.5 cho tại thời điểm sau 14 ngày, hematocrit lô trị 1 là $31,26 \pm 2,89$ nhỏ hơn hematocrit lô chứng là $32,15 \pm 3,14$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hematocrit của lô trị 2 là $32,27 \pm 2,65$ lớn hơn hematocrit lô chứng là $32,15 \pm 3,14$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh tương tự như vậy tại cùng một thời điểm, chỉ số hematocrit trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, hematocrit tại thời điểm sau 14 ngày là $31,26 \pm 2,89$ so với hematocrit trước xét nghiệm là $32,69 \pm 3,32$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tương tự như vậy so sánh giữa các thời điểm sau so với trước, chỉ số hematocrit trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu hematocrit trong máu chuột.

Bảng 3.6 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột (n = 30) (đơn vị fL)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	p giữa các lô
Trước thí nghiệm (a)	46,31 ± 2,49	45,83 ± 2,64	44,91 ± 2,26	$p_{2-1} > 0,05$
Sau 14 ngày (b)	45,69 ± 2,74	46,12 ± 2,39	44,63 ± 2,18	$p_{3-2} > 0,05$
Sau 28 ngày (c)	46,02 ± 2,56	45,24 ± 2,73	47,02 ± 2,34	$p_{3-1} > 0,05$
p trong cùng lô	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

Bảng 3.6 cho thấy, tại thời điểm sau 14 ngày, thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột lô trị 1 là $46,12 \pm 2,39$ lớn hơn thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột lô chứng là $45,69 \pm 2,74$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh tương tự như vậy tại cùng một thời điểm, thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 14 ngày là $46,12 \pm 2,39$ so với thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $45,83 \pm 2,64$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tương tự như vậy so sánh giữa các thời điểm sau so với trước, thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột.

Bảng 3.7 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên số lượng bạch cầu trong máu chuột (n = 30) (đơn vị G/l)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	$p_{\text{giữa các lô}}$
Trước thí nghiệm (a)	$6,98 \pm 1,28$	$6,86 \pm 2,26$	$6,72 \pm 3,11$	$p_{2-1} > 0,05$
Sau 14 ngày (b)	$6,49 \pm 2,92$	$6,74 \pm 2,83$	$6,71 \pm 2,92$	$p_{3-2} > 0,05$
Sau 28 ngày (c)	$6,85 \pm 1,32$	$6,94 \pm 3,48$	$6,83 \pm 2,73$	$p_{3-1} > 0,05$
$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

Bảng 3.7 cho thấy, tại thời điểm sau 14 ngày, số lượng bạch cầu trong máu chuột lô trị 1 là $6,74 \pm 2,83$ lớn hơn số lượng bạch cầu trong máu chuột lô chứng là $6,49 \pm 2,92$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng bạch cầu trong máu chuột của lô trị 2 là $6,71 \pm 2,92$ lớn hơn số lượng bạch cầu trong máu chuột lô chứng là $6,49 \pm 2,92$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh tương tự như vậy tại cùng một thời điểm, số lượng bạch cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, số lượng bạch cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 14 ngày là $6,74 \pm 2,83$ so với số lượng bạch cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $6,86 \pm 2,26$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tương tự như vậy so sánh giữa các thời điểm sau so với trước, số lượng bạch cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về số lượng bạch cầu trong máu chuột.

Bảng 3.8 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên số lượng tiểu cầu trong máu chuột (n = 30) (đơn vị G/l)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	$p_{\text{giữa các lô}}$
Trước TN (a)	498,30 ± 140,22	516,30 ± 193,45	483,40 ± 102,63	$p_{2-1} > 0,05$
Sau 14 ngày (b)	492,80 ± 98,42	552,70 ± 145,69	489,30 ± 129,72	$p_{3-2} > 0,05$
Sau 28 ngày (c)	483,40 ± 132,17	486,30 ± 126,84	495,60 ± 114,18	$p_{3-1} > 0,05$
$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

Bảng 3.8 cho thấy tại thời điểm sau 14 ngày, số lượng tiểu cầu trong máu chuột lô trị 1 là $552,70 \pm 145,69$ lớn hơn số lượng tiểu cầu trong máu chuột lô chứng là $492,80 \pm 98,42$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). tại thời điểm sau 28 ngày, số lượng tiểu cầu trong máu chuột lô trị 1 là $486,30 \pm 126,84$ lớn hơn số lượng tiểu cầu trong máu chuột lô chứng là $483,40 \pm 132,17$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh tương tự như vậy tại cùng một thời điểm, số lượng tiểu cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô chứng, số lượng tiểu cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 14 ngày là $492,80 \pm 98,42$ so với số lượng tiểu cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $498,30 \pm 140,22$ có sự giảm đi, song sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Tương tự như vậy so sánh giữa các thời điểm sau so với trước, số lượng tiểu cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về số lượng tiểu cầu trong máu chuột.

3.2.3. Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên chỉ số AST, ALT của chuột cống trắng

Bảng 3.9 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” đối với hoạt độ AST (n = 30) (đơn vị UI/L)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	p giữa các lô
Trước TN (a)	99,75 ± 16,12	99,61 ± 17,49	95,38 ± 1,23	$p_{2-1} > 0,05$
Sau 14 ngày (b)	98,45 ± 28,18	98,16 ± 19,28	96,21 ± 20,35	$p_{3-2} > 0,05$
Sau 28 ngày (c)	97,64 ± 28,23	96,48 ± 21,16	98,34 ± 14,89	$p_{3-1} > 0,05$
Trong cùng lô	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

Bảng 3.9 cho thấy tại thời điểm sau 14 ngày, hoạt độ AST lô trị 1 là 98,16 ± 19,28 nhỏ hơn hoạt độ AST lô chứng là 98,45 ± 28,18; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hoạt độ AST của lô trị 2 là 96,21 ± 20,35 nhỏ hơn hoạt độ AST lô chứng là 98,45 ± 28,18; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh tương tự như vậy tại cùng một thời điểm, hoạt độ AST trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô chứng, hoạt độ AST tại thời điểm sau 14 ngày là 98,45 ± 28,18 so với hoạt độ AST trước xét nghiệm là 99,75 ± 16,12 có sự giảm đi, song sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tương tự như vậy so sánh giữa các thời điểm sau so với trước, hoạt độ AST trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về hoạt độ AST trong máu chuột.

**Bảng 3.10 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” đối với hoạt độ ALT
(n = 30) (đơn vị UI/L)**

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	$p_{\text{giữa các lô}}$
Trước TN (a)	74,89 ± 20,13	80,53 ± 12,69	83,32 ± 19,01	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
Sau 14 ngày (b)	81,26 ± 15,29	79,59 ± 15,31	79,27 ± 14,65	
Sau 28 ngày (c)	75,16 ± 16,21	82,29 ± 22,54	76,42 ± 17,33	
Trong cùng lô	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

Bảng 3.10 cho thấy tại thời điểm sau 14 ngày, hoạt độ ALT lô trị 1 là 79,59 ± 15,31 nhỏ hơn hoạt độ ALT lô chứng là 81,26 ± 15,29; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hoạt độ ALT của lô trị 2 là 79,27 ± 14,65 nhỏ hơn hoạt độ ALT lô chứng là 81,26 ± 15,29; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh tương tự như vậy tại cùng một thời điểm, hoạt độ ALT trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô chứng, hoạt độ ALT tại thời điểm sau 14 ngày là 81,26 ± 15,29 so với hoạt độ ALT trước xét nghiệm là 74,89 ± 20,13 có sự tăng lên, song sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tương tự như vậy so sánh giữa các thời điểm sau so với trước, hoạt độ ALT trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về hoạt độ ALT trong máu chuột.

3.2.4. Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên albumin, bilirubin của chuột cống trắng

Bảng 3.11 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên chỉ số albumin huyết tương (n = 30) (đơn vị g/l)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	$p_{\text{giữa các lô}}$
Trước thí nghiệm (a)	$21,64 \pm 3,09$	$21,59 \pm 2,24$	$20,95 \pm 2,38$	$p_{2-1} > 0,05$
Sau 14 ngày (b)	$22,08 \pm 2,81$	$21,81 \pm 2,29$	$21,17 \pm 2,43$	$p_{3-2} > 0,05$
Sau 28 ngày (c)	$21,72 \pm 3,06$	$22,11 \pm 4,54$	$22,13 \pm 2,75$	$p_{3-1} > 0,05$
$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

Bảng 3.11 cho thấy tại thời điểm sau 14 ngày, albumin huyết tương lô trị 1 là $21,81 \pm 2,29$ nhỏ hơn albumin huyết tương lô chứng là $22,08 \pm 2,81$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Albumin huyết tương của lô trị 2 là $21,17 \pm 2,43$ nhỏ hơn albumin huyết tương lô chứng là $22,08 \pm 2,81$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh tương tự như vậy tại cùng một thời điểm, chỉ số albumin huyết tương thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô chứng, albumin huyết tương tại thời điểm sau 14 ngày là $22,08 \pm 2,81$ so với albumin huyết tương trước xét nghiệm là $21,64 \pm 3,09$ có sự tăng lên, song sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tương tự như vậy so sánh giữa các thời điểm sau so với trước, chỉ số albumin huyết tương thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về chỉ số albumin trong máu chuột.

Bảng 3.12 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên chỉ số bilirubin toàn phần trong máu (n = 30) (đơn vị $\mu\text{mol/L}$)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	$p_{\text{giữa các lô}}$
Trước thí nghiệm (a)	$52,67 \pm 6,75$	$53,29 \pm 5,83$	$50,46 \pm 6,35$	$p_{2-1} > 0,05$
Sau 14 ngày (b)	$50,72 \pm 6,54$	$51,39 \pm 5,96$	$52,42 \pm 8,69$	$p_{3-2} > 0,05$
Sau 28 ngày (c)	$53,43 \pm 7,49$	$52,31 \pm 6,46$	$53,15 \pm 9,26$	$p_{3-1} > 0,05$
$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

Bảng 3.12 cho thấy tại thời điểm sau 14 ngày, chỉ số bilirubin lô trị 1 là $51,39 \pm 5,96$ lớn hơn chỉ số bilirubin lô chứng là $50,72 \pm 6,54$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số bilirubin của lô trị 2 là $52,42 \pm 8,69$ lớn hơn chỉ số bilirubin lô chứng là $50,72 \pm 6,54$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh tương tự như vậy tại cùng một thời điểm, chỉ số bilirubin toàn phần trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, chỉ số bilirubin tại thời điểm sau 14 ngày là $51,39 \pm 5,96$ so với chỉ số bilirubin trước xét nghiệm là $53,29 \pm 5,83$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tương tự như vậy so sánh giữa các thời điểm sau so với trước, chỉ số bilirubin toàn phần trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về chỉ số bilirubin trong máu chuột.

3.2.5. Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên cholesterol của chuột cống trắng

Bảng 3.13 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên cholesterol toàn phần trong máu (n = 30) (đơn vị mmol/l)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	$p_{\text{giữa các lô}}$
Trước TN (a)	$1,96 \pm 0,27$	$2,01 \pm 0,29$	$2,04 \pm 0,46$	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
Sau 14 ngày (b)	$1,94 \pm 0,23$	$2,03 \pm 0,36$	$2,01 \pm 0,38$	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
Sau 28 ngày (c)	$1,98 \pm 0,25$	$1,95 \pm 0,33$	$1,97 \pm 0,42$	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

Bảng 3.13 cho thấy tại thời điểm sau 14 ngày, cholesterol toàn phần lô trị 1 là $2,03 \pm 0,36$ lớn hơn cholesterol toàn phần lô chứng là $1,94 \pm 0,23$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh tương tự như vậy tại cùng một thời điểm, cholesterol toàn phần trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, cholesterol toàn phần tại thời điểm sau 14 ngày là $2,03 \pm 0,36$ so với cholesterol toàn phần trước xét nghiệm là $2,01 \pm 0,29$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tương tự như vậy so sánh giữa các thời điểm sau so với trước, cholesterol toàn phần trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về cholesterol toàn phần trong máu chuột.

3.2.6. Ảnh hưởng viên nang “TLHV” lên creatinine của chuột cống trắng

Bảng 3.14 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên hàm lượng creatinin máu chuột (n = 30) (đơn vị $\mu\text{mol/l}$)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	$p_{\text{giữa các lô}}$
Trước thí nghiệm (a)	81,95 \pm 12,63	82,02 \pm 12,96	88,28 \pm 11,69	$p_{2-1} > 0,05$
Sau 14 ngày (b)	83,83 \pm 10,54	84,39 \pm 10,81	84,64 \pm 11,35	$p_{3-2} > 0,05$
Sau 28 ngày (c)	85,29 \pm 11,75	84,36 \pm 12,18	83,24 \pm 11,47	$p_{3-1} > 0,05$
$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

Bảng 3.14 cho thấy tại thời điểm sau 14 ngày, hàm lượng creatinin trong máu chuột lô trị 1 là 84,39 \pm 10,81 lớn hơn hàm lượng creatinin trong máu chuột lô chứng là 83,83 \pm 10,54; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng creatinin trong máu chuột của lô trị 2 là 84,64 \pm 11,35 lớn hơn hàm lượng creatinin trong máu chuột lô chứng là 83,83 \pm 10,54; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh tương tự như vậy tại cùng một thời điểm, hàm lượng creatinin trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, hàm lượng creatinin trong máu chuột tại thời điểm sau 14 ngày là 84,39 \pm 10,81 so với hàm lượng creatinin trong máu chuột trước xét nghiệm là 82,02 \pm 12,96 có sự tăng lên, nhưng sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tương tự như vậy so sánh giữa các thời điểm sau so với trước, hàm lượng creatinin trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về hàm lượng creatinin trong máu chuột.

3.2.7. Kết quả mô bệnh học tạng của chuột thí nghiệm

Quan sát đại thể bằng mắt thường và dưới kính lúp có độ phóng đại 25 lần thấy màu sắc, hình thái của gan, lách và thận ở hai lô dùng viên nang “TLHV” không khác so với chúng.



Hình 3.1 Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô chứng (chuột 06, lô chứng)



Hình 3.2 Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô trị 1 (chuột 15, lô trị 1)



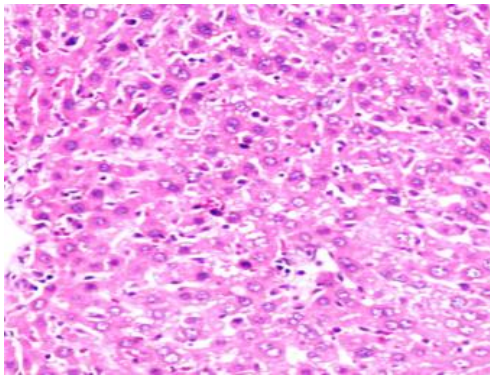
Hình 3.3 Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô trị 2 (chuột 26, lô trị 2)

Từ các hình ảnh trên cho thấy hình ảnh đại thể các tạng gan, lách, thận của chuột ở các lô trị 1 (hình 3.2), lô trị 2 (hình 3.3), là các lô cho uống

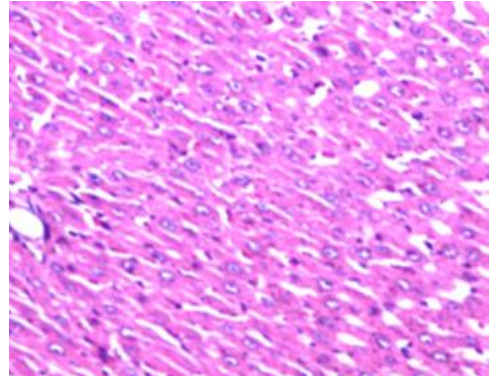
viên nang “TLHV”, có màu nâu đỏ thẫm đồng đều, bề mặt nhẵn, không có u cục hoặc xuất huyết, có đàn hồi khi ấn xuống, không khác biệt so với hình ảnh gan, lách, thận của chuột ở lô chứng (hình 3.1).

Các tiêu bản mô bệnh học đọc tại Bộ môn Giải phẫu bệnh – Pháp y, Bệnh viện Quân y 103. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học gan, lách, thận chuột cho thấy viên nang “TLHV” dùng đường uống liên tục trong 28 ngày, không gây tổn thương trên gan, thận, lách của chuột.

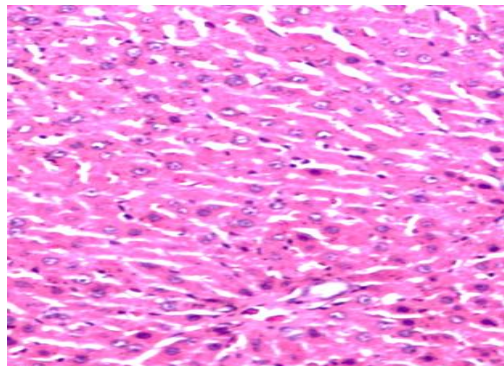
Hình ảnh mô bệnh học gan chuột sau 4 tuần uống thuốc



Hình 3.4 Hình ảnh vi thể gan chuột lô chứng (chuột 9, lô chứng) HE x 400



Hình 3.5 Hình ảnh vi thể gan chuột lô trị 1 (chuột 16, lô trị 1) HE x 400

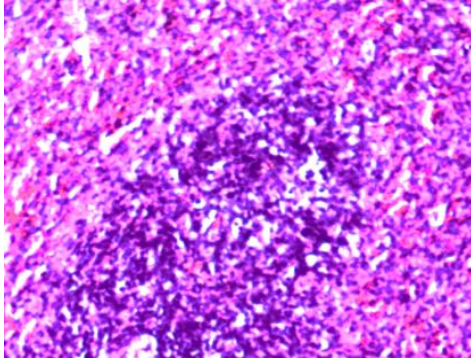


Hình 3.6 Hình ảnh vi thể gan chuột lô trị 2 (chuột 27, lô trị 2). HE x 400

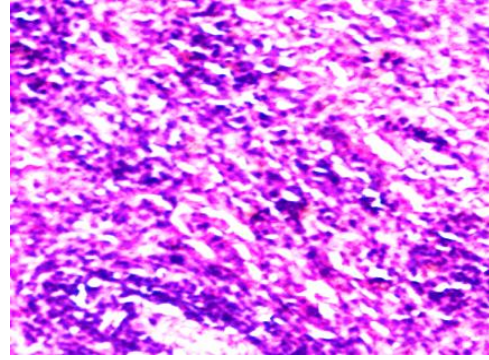
Từ các hình ảnh trên cho thấy hình ảnh vi thể gan chuột dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần ở lô trị 1 (hình 3.5) và lô trị 2 (hình 3.6), là các lô

cho viên nang “TLHV”, không khác biệt so với hình ảnh vi thể gan chuột ở lô chứng (hình 3.4). Trên hình ảnh không thấy ổ xuất huyết hoặc ổ hoại tử, thoái hóa tế bào gan.

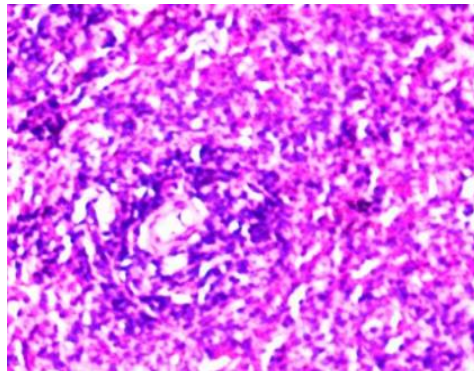
Hình ảnh mô bệnh học lách chuột sau 4 tuần uống thuốc



Hình 3.7 Hình ảnh vi thể lách chuột lô chứng (chuột 5, lô chứng) HE x 400



Hình 3.8 Hình ảnh vi thể lách chuột lô trị 1 (chuột 14, lô trị 1) HE x 400

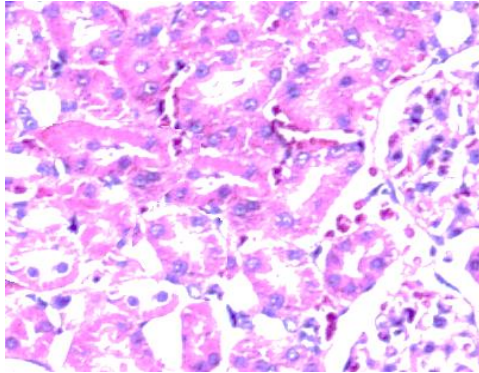


Hình 3.9 Hình ảnh vi thể lách chuột lô trị 2 (chuột 22, lô trị 2). HE x 400

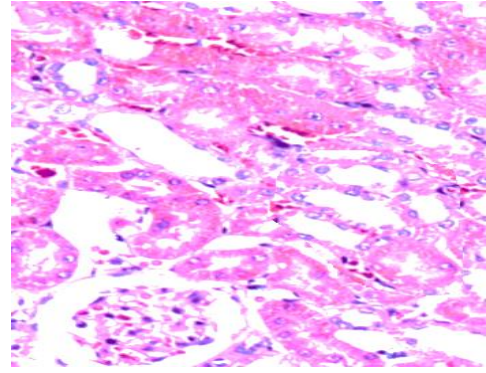
Từ các hình ảnh trên cho thấy hình ảnh vi thể lách chuột dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần ở lô trị 1 (hình 3.8) và lô trị 2 (hình 3.9), là các lô cho uống viên nang “TLHV”, không khác biệt so với hình ảnh vi thể lách chuột ở lô chứng (hình 3.7). Trên hình ảnh thấy vùng tủy trắng bắt màu xanh thẫm, tập trung các nang lympho lớn. Vùng tủy đỏ có màu xanh đỏ, với các xoang

nang chứa nhiều hồng cầu và một số đại thực bào. Không thấy ổ xuất huyết hoặc hoại tử.

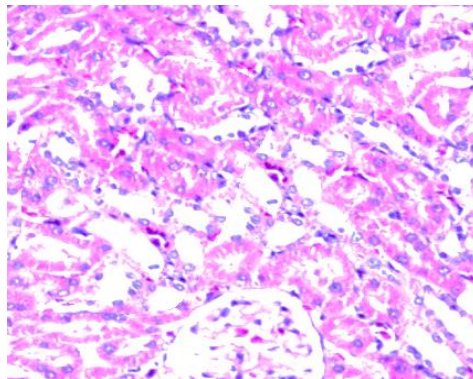
Hình ảnh mô bệnh học thận chuột sau 4 tuần uống thuốc



Hình 3.10 Hình ảnh vi thể thận chuột lô chứng (chuột 6, lô chứng). HE x 400



Hình 3.11 Hình ảnh vi thể thận chuột lô trị 1 (chuột 12, lô trị 1). HE x 400



Hình 3.12 Hình ảnh vi thể thận chuột lô trị 2 (chuột 24, lô trị 2). HE x 400

Từ các hình ảnh trên cho hình ảnh vi thể thận chuột dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần ở lô trị 1 (hình 3.11) và lô trị 2 (hình 3.12), là các lô cho uống viên nang “TLHV”, không khác biệt so với hình ảnh vi thể thận chuột ở lô chứng (hình 3.10). Cấu trúc các vùng chức năng thận bình thường.

3.3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA VIÊN NANG “TLHV” TRÊN MÔ HÌNH GÂY TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT TRÊN THỰC NGHIỆM

3.3.1. Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên cân nặng của chuột cống trắng

Bảng 3.15 Ảnh hưởng của thuốc “TLHV” lên cân nặng của chuột (n = 50)

Lô nghiên cứu	Cân nặng của chuột (g)		P _{trước- sau}
	Thời điểm bắt đầu	Thời điểm kết thúc	
Chứng sinh lý (1)	238,69 ± 13,26	245,83 ± 16,15	< 0,01
Chứng bệnh lý (2)	239,18 ± 15,12	246,02 ± 14,29	< 0,01
Dutasteride 25µg/kg/24h (3)	240,06 ± 14,38	247,13 ± 18,32	< 0,01
“TLHV” 0,56g/kg/ngày (4)	241,12 ± 16,02	247,65 ± 15,66	< 0,01
“TLHV” 1,68g/kg/ngày (5)	239,45 ± 12,95	246,24 ± 17,54	< 0,01
P _{giữa các lô}	> 0,05	> 0,05	-

Bảng 3.15 cho thấy, cân nặng chuột của lô chứng bệnh lý tại thời điểm kết thúc là $246,02 \pm 14,29$ so với thời điểm bắt đầu là $239,18 \pm 15,12$ có sự tăng lên, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,01$). Tương tự như vậy, 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 ($p < 0,01$).

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, cân nặng của chuột uống “TLHV” 0,56g/kg/ngày là $247,65 \pm 15,66$ so với chuột uống Dutasteride 25µg/kg/24h là $247,13 \pm 18,32$ có tăng lên, song sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tương tự như vậy 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 ($p > 0,05$). Từ kết quả trên cho thấy viên nang “TLHV” không làm ảnh hưởng lên cân nặng của chuột.

3.3.2. Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” trọng lượng tuyệt đối tuyến tiền liệt của chuột cống trắng

Bảng 3.16 Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên cân nặng của tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu (n = 50)

Lô nghiên cứu	Cân nặng tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu(mg)			
	$\bar{X} \pm SD$	% tăng so với chúng sinh lý	% giảm so với chúng bệnh lý	% ức chế sự tăng cân nặng TTL
Chúng sinh lý (1)	318,96 ± 46,24	-	-	-
Chúng bệnh lý (2)	458,64 ± 53,71	43,34 %	-	-
Dutasteride 25µg/kg/24h (3)	346,12 ± 43,95	8,18 %	24,53 %	81,14 %
“TLHV” 0,56g/kg/ngày (4)	358,62 ± 50,32	12,08 %	21,81 %	72,12%
“TLHV” 1,68g/kg/ngày (5)	348,16 ± 44,16	8,81 %	24,09 %	79,67%
p	$p_{2-1} < 0,01$; $p_{3,4,5-2} < 0,01$; $p_{3,4,5-1} > 0,05$; $p_{4,5-3} > 0,05$; $p_{4-5} > 0,05$			

Kết quả bảng 3.16 cho thấy so với lô chúng sinh lý, cân nặng tuyến tiền liệt chuột ở lô chúng bệnh lý tăng 43,34%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

So với lô chúng bệnh lý, cân nặng tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride 25µg/kg/24h và 2 lô dùng viên nang “TLHV” liều 1 (0,56g/kg/ngày),

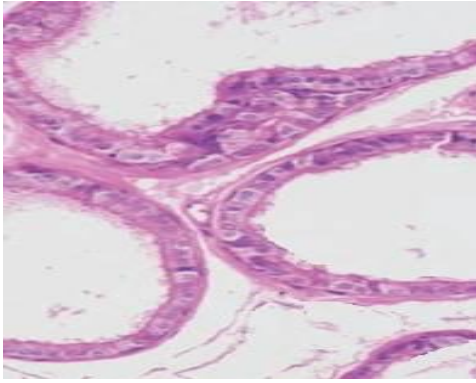
liều 2 (1,12g/kg/ngày), giảm lần lượt là 24,53%, 21,81% và 24,09%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Cân nặng tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride và 2 lô dùng viên nang “TLHV” lần lượt là $346,12 \pm 43,95$; $358,62 \pm 50,32$; $348,16 \pm 44,16$ cao hơn so với lô chứng sinh lý $318,96 \pm 46,24$, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

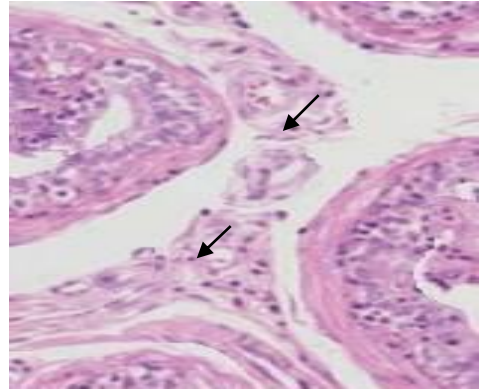
Phần trăm ức chế sự tăng cân nặng tuyến tiền liệt ở lô dùng Dutasteride là 81,14%, ở lô dùng viên nang “TLHV” liều thấp là 72,12% và ở lô dùng viên nang “TLHV” liều cao là 79,67%; so sánh giữa lô dùng viên nang “TLHV” liều thấp, liều cao với lô dùng Dutasteride và so sánh giữa lô dùng viên nang “TLHV” liều thấp với liều cao, kết quả cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

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

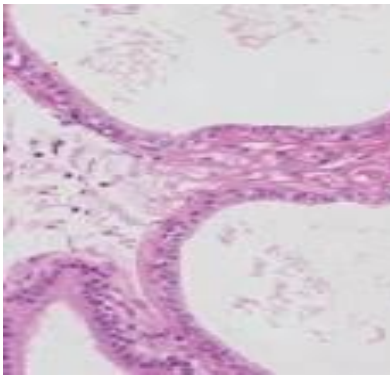
Mô bệnh học tuyến tiền liệt của chuột được thực hiện và đọc tại Bộ môn Giải phẫu bệnh – Pháp y, Bệnh viện Quân y 103. Kết quả mô bệnh học tuyến tiền liệt nhuộm HE với độ phóng đại 400 lần ở các chuột đại diện cho các lô nghiên cứu được trình bày ở hình 3.13 đến hình 3.17.



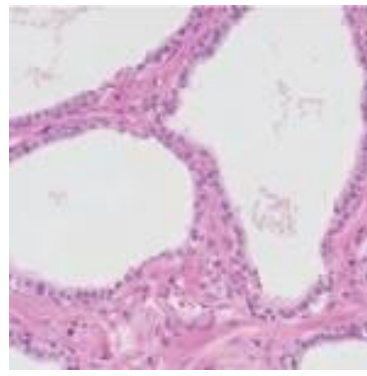
Hình 3.13 Lô chứng sinh lý



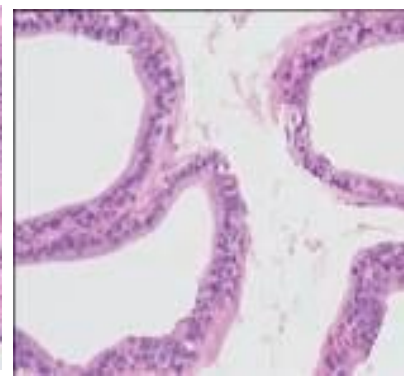
Hình 3.14 Lô chứng bệnh lý



Hình 3.15 Lô Dutasterid



**Hình 3.16 Lô “TLHV”
liều điều trị**



**Hình 3.17 Lô “TLHV”
liều cao**

**Mô bệnh học tuyến tiền liệt các lô chuột nghiên cứu
(HE x 400)**

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 ngấn phát triển vào lòng ống tuyến.

Ở lô chứng bệnh lý (hình b chuột số 12): 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 25 μ g/kg/24h (hình c chuột 25): 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 “TLHV” 0,56g/kg/ngày (hình d chuột 32): 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 “TLHV” 1,12 g/kg/ngày (hình e chuột 46): Hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt giảm tăng sinh rõ so với lô chứng bệnh lý, không khác biệt nhiều so với lô uống Dutasteride cũng như so với lô chứng sinh lý.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ ĐỘC TÍNH CẤP, ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NANG “TLHV”

4.1.1. Bàn về độc tính cấp của viên nang “TLHV” trên động vật thực nghiệm

Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của thuốc cho thấy chuột nhắt trắng đã uống viên nang “TLHV” ở nồng độ đậm đặc nhất, thể tích tối đa 0,25ml/10g và số lần tối đa 3 lần trong 24 giờ, tương đương 37,5g/kg nhưng không có chuột nào chết, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần đầu và trong suốt 7 ngày tiếp theo sau khi uống thuốc thử (Bảng 3.1). Liều 37,5g/kg là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của thuốc thử (nồng độ 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 nang “TLHV” 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.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả của Lê Thị Thanh Nhạn, Trần Như Quỳnh (2019) nghiên cứu bài thuốc “Tiền liệt HV” thành phần có tỳ giải, ô dược, ích trí nhân, thạch xương bồ, phục linh, cam thảo, hoàng kỳ, bán hạ, trần bì, hoài sơn, kim anh tử, khiếm thực, viễn trí, tiểu hồi hương, cũng chưa xác định được LD₅₀ của bài thuốc [3]. Kết quả này cũng tương tự kết quả của các tác giả Lại Thanh Hiền, Nguyễn Nhược Kim (2017) nghiên cứu “Cốm tiền liệt HC” thành phần gồm đào nhân, hoài sơn, lê chi hạch, ngư tất, quế chi, sơn thù, tạo giác thích, thỏ ty tử, trạch tả, vương bất lưu hành, xa tiền tử, ý dĩ, kết quả cũng chưa xác định được LD₅₀ của thuốc [15]; Đậu Xuân Cảnh, Đoàn Minh Thụy, Lương Nhật Thăng (2017) nghiên cứu xác định

LD₅₀ của bài thuốc “Linh Phụ Khang”, thành phần gồm có kết quả cũng chưa tìm được LD₅₀ của bài thuốc.

Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp với việc sử dụng thuốc “TLHV” dạng thuốc sắc truyền thống nhiều năm tại khoa Khám bệnh học Tuệ Tĩnh, chưa phát hiện bệnh nhân nào có biểu hiện ngộ độc trên lâm sàng. Trong thành phần bài thuốc có vị phụ tử là thuốc độc bảng B. Tuy nhiên thuốc đã được bào chế theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam, liều dùng trong bài thuốc là liều thấp 04 gam, hàm lượng aconitin trong giới hạn cho phép [33, 84].

Trong quá trình nghiên cứu, chuột được đưa thuốc cưỡng bức bằng đường uống vào dạ dày bằng kim cong đầu tù chuyên dụng. Thao tác này có thể gây xuất huyết thực quản, thủng dạ dày, hoặc có thể đưa nhầm thuốc vào đường hô hấp gây sặc, suy hô hấp làm chuột chết. Chính vì vậy thao tác này được tiến hành bởi một kỹ thuật viên có kinh nghiệm, bảo đảm không gây tổn thương cho chuột [12]. Việc theo dõi đánh giá tình trạng chung của chuột, cũng như số chuột chết ở mỗi lô đòi hỏi các nghiên cứu viên có kinh nghiệm và phải theo dõi liên tục, tránh việc để sót các dấu hiệu bị ngộ độc. Khi tiến hành công việc theo dõi, chúng tôi phân theo ca với mỗi ca ít nhất có 2 nghiên cứu viên kinh nghiệm. Việc phẫu tích chuột luôn được chuẩn bị sẵn sàng để nếu có chuột chết thì tiến hành phẫu tích ngay nhằm đánh giá nguyên nhân gây chết. Các nguyên nhân gây chết chuột có thể là do độc tính của thuốc kích thích thần kinh gây co giật, suy hô hấp, hoặc gây suy gan, suy thận, cũng có thể do đi lỏng nhiều làm rối loạn điện giải, do tắc ruột, do tổn thương gây chảy máu trong mà chết... Trong nghiên cứu về độc tính cấp của viên nang “TLHV”, không có chuột nào bị chết nên không có bất kỳ các nguyên nhân nào kể trên.

Như vậy, việc không xác định được LD₅₀ của viên nang “TLHV”, chứng tỏ thuốc có tính an toàn khi sử dụng. Kết quả này thực hiện được một trong những nội dung mục tiêu 1 của đề tài nghiên cứu.

4.1.2. Về độc tính bán trường diễn của viên nang “TLHV” trên động vật thực nghiệm

❖ *Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng*

Tình trạng chung và cân nặng của động vật thực nghiệm là các chỉ số nghiên cứu bắt buộc theo dõi trước khi dùng thuốc và định kỳ trong thời gian dùng thuốc [78]. Trong suốt thời gian nghiên cứu, chuột ở cả ba lô đều hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, da niêm mạc bình thường, ăn uống bình thường, phân thành khuôn.

Kết quả nghiên cứu của chúng cho thấy thể trọng chuột (bảng 3.2) tại thời điểm sau 14 ngày của lô trị 1 là $189,26 \pm 6,28$ lớn hơn thể trọng chuột lô chứng là $188,45 \pm 6,32$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thể trọng chuột của trị 2 là $186,18 \pm 6,83$ nhỏ hơn thể trọng chuột lô chứng là $188,45 \pm 6,32$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thể trọng chuột của lô trị 2 là $186,18 \pm 6,83$ nhỏ hơn thể trọng chuột của lô trị 1 là $189,26 \pm 6,28$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tương tự như vậy, tại thời điểm 28 ngày, thể trọng chuột giữa các lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy, khi dùng viên nang “TLHV” ở liều tương đương điều trị trên người và liều cao trong thời gian 28 ngày đều không ảnh hưởng lên tình trạng chung và thể trọng của chuột.

❖ *Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” đến chức năng tạo máu*

Máu là một tổ chức rất quan trọng vì máu liên quan mật thiết với mọi bộ phận, cơ quan trong cơ thể. Về mặt bệnh lý, máu chịu ảnh hưởng của tất cả các tổ chức đó nhưng đồng thời cũng bị ảnh hưởng và phản ánh tình trạng riêng của cơ quan tạo máu. Nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì trước hết các thành phần của máu sẽ bị thay đổi, đặc biệt thường làm giảm số lượng bạch cầu [28]. Theo WHO, đánh giá được càng nhiều thông số của máu càng có khả

năng đánh giá chính xác độc tính của thuốc trên cơ quan tạo máu. Vì vậy trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành định lượng các thành phần của máu gồm số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu của chuột thí nghiệm.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số lượng hồng cầu trong máu chuột (bảng 3.3) tại thời điểm sau 14 ngày, số lượng hồng cầu trong máu chuột lô trị 1 là $7,23 \pm 1,24$ lớn hơn số lượng hồng cầu trong máu chuột lô chứng là $7,20 \pm 1,16$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng hồng cầu trong máu chuột của lô trị 2 là $7,17 \pm 0,99$ nhỏ hơn số lượng hồng cầu trong máu chuột lô chứng là $7,20 \pm 1,16$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng hồng cầu trong máu chuột của lô trị 2 là $7,17 \pm 0,99$ nhỏ hơn số lượng hồng cầu trong máu chuột lô trị 1 là $7,23 \pm 1,24$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy ở thời điểm 28 ngày, sự khác biệt hồng cầu giữa các lô không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, số lượng hồng cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 14 ngày là $7,23 \pm 1,24$ so với số lượng hồng cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $7,19 \pm 1,02$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng hồng cầu trong máu chuột sau 28 ngày là $7,24 \pm 1,26$ so với số lượng hồng cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $7,19 \pm 1,02$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng hồng cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 28 ngày là $7,24 \pm 1,26$ so với chuột ở thời điểm sau 14 ngày là $7,23 \pm 1,24$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả so sánh trong cùng lô 2 cho thấy số lượng hồng cầu giữa các thời điểm xét nghiệm thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với các mức liều tương đương với liều điều trị và liều gấp 3 lần liều điều trị trong thời gian sử dụng 28 ngày chưa thấy gây ra các

thay đổi trên chỉ tiêu số lượng hồng cầu trong máu chuột.

Kết quả nghiên cứu về hàm lượng huyết sắc tố (bảng 3.4) cho thấy, tại thời điểm sau 14 ngày, hàm lượng huyết sắc tố lô trị 1 là $12,57 \pm 1,46$ nhỏ hơn hàm lượng huyết sắc tố lô chứng là $12,83 \pm 1,35$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng huyết sắc tố của lô trị 2 là $12,68 \pm 1,29$ nhỏ hơn hàm lượng huyết sắc tố lô chứng là $12,83 \pm 1,35$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng huyết sắc tố của lô trị 2 là $12,68 \pm 1,29$ lớn hơn hàm lượng huyết sắc tố lô trị 1 là $12,57 \pm 1,46$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng như vậy ở các lô tại thời điểm 28 ngày, hàm lượng huyết sắc tố khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, hàm lượng huyết sắc tố tại thời điểm sau 14 ngày là $12,57 \pm 1,46$ so với hàm lượng huyết sắc tố trước xét nghiệm là $12,54 \pm 1,35$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng huyết sắc tố sau 28 ngày là $12,74 \pm 1,85$ so với trước xét nghiệm là $12,54 \pm 1,35$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng huyết sắc tố tại thời điểm sau 28 ngày là $12,74 \pm 1,85$ so với chuột ở thời điểm sau 14 ngày là $12,57 \pm 1,46$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả tương tự như vậy ở lô trị 2 tại các thời điểm thí nghiệm, số lượng huyết sắc tố thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với mức liều tương đương với liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong thời gian 28 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột.

Kết quả về hàm lượng hematocrit trong máu của chuột (bảng 3.5) cho thấy tại thời điểm sau 14 ngày, hematocrit lô trị 1 là $31,26 \pm 2,89$ nhỏ hơn hematocrit lô chứng là $32,15 \pm 3,14$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hematocrit của lô trị 2 là $32,27 \pm 2,65$ lớn hơn hematocrit lô

chúng là $32,15 \pm 3,14$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hematocrit của lô trị 2 là $32,27 \pm 2,65$ lớn hơn hematocrit lô trị 1 là $31,26 \pm 2,89$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy, tại thời điểm 28 ngày, sự khác biệt hematocrit không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, hematocrit tại thời điểm sau 14 ngày là $31,26 \pm 2,89$ so với hematocrit trước xét nghiệm là $32,69 \pm 3,32$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hematocrit sau 28 ngày là $32,76 \pm 2,54$ so với hematocrit trước xét nghiệm là $32,69 \pm 3,32$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hematocrit tại thời điểm sau 28 ngày là $32,76 \pm 2,54$ so với chuột ở thời điểm sau 14 ngày là $31,26 \pm 2,89$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả tương tự như vậy ở lô trị 2 tại các thời điểm thí nghiệm, hematocrit thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với mức liều tương đương với liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong thời gian 28 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu hematocrit trong máu chuột.

Kết quả về thể tích trung bình hồng cầu (bảng 3.6) cho thấy, tại thời điểm sau 14 ngày, thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột lô trị 1 là $46,12 \pm 2,39$ lớn hơn thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột lô chứng là $45,69 \pm 2,74$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột của lô trị 2 là $44,63 \pm 2,18$ nhỏ hơn thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột lô chứng là $45,69 \pm 2,74$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột của lô trị 2 là $44,63 \pm 2,18$ nhỏ hơn thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột lô trị 1 là $46,12 \pm 2,39$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết

quả cũng tương tự như vậy tại thời điểm 28 ngày, thể tích trung bình hồng cầu giữa các thời điểm thí nghiệm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 14 ngày là $46,12 \pm 2,39$ so với thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $45,83 \pm 2,64$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột sau 28 ngày là $45,24 \pm 2,73$ so với thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $45,83 \pm 2,64$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 28 ngày là $45,24 \pm 2,73$ so với chuột ở thời điểm sau 14 ngày là $46,12 \pm 2,39$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy ở lô trị 2, thể tích trung bình hồng cầu giữa các thời điểm thí nghiệm thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với mức liều tương đương với liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong thời gian 28 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột.

Kết quả nghiên cứu về số lượng bạch cầu (bảng 3.7) cho thấy, tại thời điểm sau 14 ngày, số lượng bạch cầu trong máu chuột lô trị 1 là $6,74 \pm 2,83$ lớn hơn số lượng bạch cầu trong máu chuột lô chứng là $6,49 \pm 2,92$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng bạch cầu trong máu chuột của lô trị 2 là $6,71 \pm 2,92$ lớn hơn số lượng bạch cầu trong máu chuột lô chứng là $6,49 \pm 2,92$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng bạch cầu trong máu chuột của lô trị 2 là $6,71 \pm 2,92$ nhỏ hơn số lượng bạch cầu trong máu chuột lô trị 1 là $6,74 \pm 2,83$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy với thời điểm 28 ngày, số lượng bạch cầu giữa các lô khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, số lượng bạch cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 14 ngày là $6,74 \pm 2,83$ so với số lượng bạch cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $6,86 \pm 2,26$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng bạch cầu trong máu chuột sau 28 ngày là $6,94 \pm 3,48$ so với số lượng bạch cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $6,86 \pm 2,26$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng bạch cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 28 ngày là $6,94 \pm 3,48$ so với chuột ở thời điểm sau 14 ngày là $6,74 \pm 2,83$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy ở lô trị 2, số lượng bạch cầu trong máu chuột giữa các thời điểm thí nghiệm thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với mức liều tương đương với liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong thời gian 28 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về số lượng bạch cầu trong máu chuột.

Kết quả nghiên cứu về số lượng tiểu cầu trong máu chuột (bảng 3.8) cho thấy, tại thời điểm sau 14 ngày, số lượng tiểu cầu trong máu chuột lô trị 1 là $552,70 \pm 145,69$ lớn hơn số lượng tiểu cầu trong máu chuột lô chứng là $492,80 \pm 98,42$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng tiểu cầu trong máu chuột của lô trị 2 là $489,30 \pm 129,72$ nhỏ hơn số lượng tiểu cầu trong máu chuột lô chứng là $492,80 \pm 98,42$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng tiểu cầu trong máu chuột của lô trị 2 là $489,30 \pm 129,72$ nhỏ hơn số lượng tiểu cầu trong máu chuột lô trị 1 là $552,70 \pm 145,69$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tại thời điểm 28 ngày, số lượng tiểu cầu giữa các lô cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, số lượng tiểu cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 14 ngày là $552,70 \pm 145,69$ so với số lượng tiểu cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $516,30 \pm 193,45$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng tiểu cầu trong máu chuột sau 28 ngày là $486,30 \pm 126,84$ so với số

lượng tiểu cầu trong máu chuột trước xét nghiệm là $516,30 \pm 193,45$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng tiểu cầu trong máu chuột tại thời điểm sau 28 ngày là $486,30 \pm 126,84$ so với chuột ở thời điểm sau 14 ngày là $552,70 \pm 145,69$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trong cùng lô trị 2 tại các thời điểm thí nghiệm, sự thay đổi của số lượng tiểu cầu không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với mức liều tương đương với liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong thời gian 28 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về số lượng tiểu cầu trong máu chuột.

Từ các kết quả nghiên cứu trên đã phản ánh viên nang “TLHV” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu và đời sống hồng cầu của chuột cống trắng. Kết quả này cũng phù hợp với việc sử dụng bài thuốc “TLHV” tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh nhiều năm qua, mà chưa ghi nhận ca bệnh nhân nào có biểu hiện thiếu máu hoặc rối loạn các chỉ số về máu sau khi sử dụng bài thuốc ở dạng thuốc sắc truyền thống.

❖ *Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” đến gan*

Trong cơ thể, gan là cơ quan đảm nhận nhiều chức năng quan trọng. Khi đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc cho gan làm ảnh hưởng đến chức năng của gan. Vì vậy, nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đến gan là rất cần thiết khi đánh giá độc tính của thuốc [77]. Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, chúng tôi định lượng nồng độ các enzym có nguồn gốc tại gan có trong huyết thanh. Sự tăng nồng độ các enzym này có liên quan đến độc tính của thuốc có liên quan đến sự hủy hoại tế bào gan. ALT là enzym có nhiều nhất ở gan, khu trú trong bào tương của tế bào nhu mô gan. Khi tổn thương hủy hoại tế bào gan, thậm chí chỉ cần thay đổi tính thấm của màng tế bào gan, hoạt độ ALT trong máu đã tăng cao. Khác với ALT, 2/3 AST khu trú trong ty thể (mitochondria) và chỉ 1/3 lượng AST khu trú ở bào tương của tế bào. Khi tổn thương tế bào

gan ở mức độ dưới tế bào, AST trong ty thể được giải phóng ra. Do đó, khi tổn thương gan, AST và ALT đều tăng rất cao so với bình thường, nhưng mức độ tăng của ALT cao hơn so với AST, tăng sớm trước khi có vàng da, ở tuần đầu vàng da [77].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về AST (bảng 3.9) cho thấy, tại thời điểm sau 14 ngày, hoạt độ AST lô trị 1 là $98,16 \pm 19,28$ nhỏ hơn hoạt độ AST lô chứng là $98,45 \pm 28,18$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hoạt độ AST của lô trị 2 là $96,21 \pm 20,35$ nhỏ hơn hoạt độ AST lô chứng là $98,45 \pm 28,18$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hoạt độ AST của lô trị 2 là $96,21 \pm 20,35$ nhỏ hơn hoạt độ AST lô trị 1 là $98,16 \pm 19,28$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy với thời điểm 28 ngày, sự thay đổi AST không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, hoạt độ AST tại thời điểm sau 14 ngày là $98,16 \pm 19,28$ so với hoạt độ AST trước xét nghiệm là $99,61 \pm 17,49$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hoạt độ AST sau 28 ngày là $96,48 \pm 21,16$ so với hoạt độ AST trước xét nghiệm là $99,61 \pm 17,49$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hoạt độ AST tại thời điểm sau 28 ngày là $96,48 \pm 21,16$ so với chuột ở thời điểm sau 14 ngày là $98,16 \pm 19,28$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy với các lô còn lại, sự thay đổi AST giữa các thời điểm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với mức liều tương đương mức liều điều trị và liều gấp 3 lần trong 28 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về hoạt độ AST trong máu chuột.

Kết quả nghiên cứu về hoạt độ ALT (bảng 3.10) cho thấy, tại thời điểm sau 14 ngày, hoạt độ ALT lô trị 1 là $79,59 \pm 15,31$ nhỏ hơn hoạt độ ALT lô chứng

là $81,26 \pm 15,29$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hoạt độ ALT của lô trị 2 là $79,27 \pm 14,65$ nhỏ hơn hoạt độ ALT lô chứng là $81,26 \pm 15,29$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hoạt độ ALT của lô trị 2 là $79,27 \pm 14,65$ nhỏ hơn hoạt độ ALT lô trị 1 là $79,59 \pm 15,31$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả tương tự như vậy ở thời điểm 28 ngày, sự thay đổi ALT giữa các lô không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, hoạt độ ALT tại thời điểm sau 14 ngày là $79,59 \pm 15,31$ so với hoạt độ ALT trước xét nghiệm là $80,53 \pm 12,69$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hoạt độ ALT sau 28 ngày là $82,29 \pm 22,54$ so với hoạt độ ALT trước xét nghiệm là $80,53 \pm 12,69$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hoạt độ ALT tại thời điểm sau 28 ngày là $82,29 \pm 22,54$ so với chuột ở thời điểm sau 14 ngày là $79,59 \pm 15,31$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy ở lô trị 2, ALT tại các thời điểm thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với mức liều tương đương mức liều điều trị và liều gấp 3 lần trong 28 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về hoạt độ ALT trong máu chuột.

Từ hai kết quả nghiên cứu về AST và ALT ở trên, chứng tỏ rằng viên nang “TLHV” với mức liều tương đương liều điều trị và mức liều cao trong 28 ngày không gây tổn thương hủy hoại tế bào gan. Kết quả này phù hợp với việc sử dụng bài thuốc “TLHV” tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh nhiều năm qua, mà chưa ghi nhận ca bệnh nhân nào có biểu hiện tăng men gan sau khi sử dụng bài thuốc ở dạng thuốc sắc truyền thống.

Kết quả này cũng phù hợp với kết quả mô bệnh học hình ảnh đại thể và vi thể của gan của cả 2 liều thuốc “TLHV” đều có cấu trúc tế bào gan bình

thường, khoảng cửa và các mạch máu bình thường giống như lô chứng, không thấy hình ảnh tổn thương vi thể gan.

Albumin là loại protein quan trọng nhất của huyết thanh. Albumin tham gia vào hai chức năng chính là duy trì từ 70 đến 80% áp lực thẩm thấu trong huyết tương, đồng thời liên kết vận chuyển các chất có dạng phân tử nhỏ như bilirubin, các acid béo hoặc thuốc có bên trong máu. Gan là nơi tổng hợp protein chính cho nên khi nội tạng này bị tổn thương thì sẽ kéo theo chức năng gan bị suy giảm. Điều này dẫn đến việc hấp thụ các chất dinh dưỡng protein không tốt hoặc bị đình trệ dẫn tới sự tổng hợp albumin kém, do đó việc xét nghiệm chỉ số nồng độ albumin có trong máu có giá trị trong đánh giá tổn thương chức năng gan.

Kết quả nghiên cứu về Albumin huyết tương (bảng 3.11) cho thấy, tại thời điểm sau 14 ngày, albumin huyết tương lô trị 1 là $21,81 \pm 2,29$ nhỏ hơn albumin huyết tương lô chứng là $22,08 \pm 2,81$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Albumin huyết tương của lô trị 2 là $21,17 \pm 2,43$ nhỏ hơn albumin huyết tương lô chứng là $22,08 \pm 2,81$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Albumin huyết tương của lô trị 2 là $20,95 \pm 2,38$ nhỏ hơn albumin huyết tương lô trị 1 là $21,81 \pm 2,29$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả cũng tương tự như vậy với thời điểm 28 ngày, albumin giữa các lô thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, albumin huyết tương tại thời điểm sau 14 ngày là $21,81 \pm 2,29$ so với albumin huyết tương trước xét nghiệm là $21,59 \pm 2,24$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Albumin huyết tương sau 28 ngày là $22,11 \pm 4,54$ so với albumin huyết tương trước xét nghiệm là $21,59 \pm 2,24$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Albumin huyết tương tại thời điểm sau 28 ngày là $22,11 \pm 4,54$ so với chuột ở thời điểm sau 14 ngày là $21,81 \pm 2,29$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p >$

0,05). Kết quả cũng tương tự như vậy ở lô trị 2, sự thay đổi albumin giữa các thời điểm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với mức liều tương đương với liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong thời gian 28 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về chỉ số albumin trong máu chuột.

Bilirubin là sản phẩm thoái hóa của hemoglobin ở lưới nội mạc võng mô như gan, lách, tủy xương. Trong nghiên cứu này, chỉ số bilirubin toàn phần trong máu được đánh giá trước hết nhằm đánh giá xem thuốc có độc tính với gan không (như gây hủy hoại tế bào gan, gây tắc mật, làm suy giảm chức năng liên hợp của gan... sẽ làm tăng bilirubin trong máu). Đồng thời, chỉ số này cũng cho phép đánh giá thuốc có gây ảnh hưởng đến đời sống hồng cầu không (gây độc làm tan máu cũng dẫn đến tăng bilirubin).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về bilirubin trong máu chuột (bảng 3.12) cho thấy, tại thời điểm sau 14 ngày, chỉ số bilirubin lô trị 1 là $51,39 \pm 5,96$ lớn hơn chỉ số bilirubin lô chứng là $50,72 \pm 6,54$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số bilirubin của lô trị 2 là $52,42 \pm 8,69$ lớn hơn chỉ số bilirubin lô chứng là $50,72 \pm 6,54$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số bilirubin của lô trị 2 là $52,42 \pm 8,69$ lớn hơn chỉ số bilirubin lô trị 1 là $51,39 \pm 5,96$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Tại thời điểm sau 28 ngày, chỉ số bilirubin lô trị 1 là $52,31 \pm 6,46$ nhỏ hơn chỉ số bilirubin lô chứng là $53,43 \pm 7,49$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số bilirubin của lô trị 2 là $53,15 \pm 9,26$ nhỏ hơn chỉ số bilirubin lô chứng là $53,43 \pm 7,49$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số bilirubin của lô trị 2 là $53,15 \pm 9,26$ lớn hơn chỉ số bilirubin lô trị 1 là $52,31 \pm 6,46$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, chỉ số bilirubin tại thời điểm sau 14 ngày là $51,39 \pm 5,96$ so với chỉ số bilirubin trước xét nghiệm là $53,29 \pm 5,83$ có sự giảm đi, sự thay

đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số bilirubin sau 28 ngày là $53,43 \pm 7,49$ so với chỉ số bilirubin trước xét nghiệm là $53,29 \pm 5,83$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số bilirubin tại thời điểm sau 28 ngày là $53,43 \pm 7,49$ so với chuột ở thời điểm sau 14 ngày là $51,39 \pm 5,96$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 2, chỉ số bilirubin tại thời điểm sau 14 ngày là $52,42 \pm 8,69$ so với chỉ số bilirubin trước xét nghiệm là $50,46 \pm 6,35$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số bilirubin sau 28 ngày là $53,15 \pm 9,26$ so với chỉ số bilirubin trước xét nghiệm là $50,46 \pm 6,35$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số bilirubin tại thời điểm sau 28 ngày là $53,15 \pm 9,26$ so với chuột ở thời điểm sau 14 ngày là $52,42 \pm 8,69$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với mức liều tương đương với liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong thời gian 28 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về chỉ số bilirubin trong máu chuột.

Cholesterol là một thành phần của lipid máu, đồng thời đóng vai trò quan trọng trong hầu hết các hoạt động của cơ thể. Cholesterol là một yếu tố không thể thiếu trong quá trình hoạt động của tế bào sợi thần kinh, cũng như trong việc sản xuất một số loại hormone, giúp cơ thể hoạt động bình thường và khỏe mạnh. Cholesterol toàn phần được tổng hợp ở nhiều mô khác nhau nhưng chủ yếu là ở gan (75%) và tế bào thành ruột. Nó được sử dụng để phát hiện nguy cơ vữa xơ động mạch và để chẩn đoán và theo dõi điều trị các bệnh có liên quan đến nồng độ cholesterol cũng như các rối loạn chuyển hóa lipid hay lipoprotein.

Kết quả nghiên cứu về cholesterol của chúng tôi (bảng 3.13) cho thấy, tại thời điểm sau 14 ngày, cholesterol toàn phần lô trị 1 là $2,03 \pm 0,36$ lớn hơn cholesterol toàn phần lô chứng là $1,94 \pm 0,23$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cholesterol toàn phần của lô trị 2 là $2,01 \pm 0,38$ lớn hơn

cholesterol toàn phần lô chúng là $1,94 \pm 0,23$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cholesterol toàn phần của lô trị 2 là $2,01 \pm 0,38$ nhỏ hơn cholesterol toàn phần lô trị 1 là $2,03 \pm 0,36$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Tại thời điểm sau 28 ngày, cholesterol toàn phần lô trị 1 là $1,95 \pm 0,33$ nhỏ hơn cholesterol toàn phần lô chúng là $1,98 \pm 0,25$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cholesterol toàn phần của lô trị 2 là $1,97 \pm 0,42$ nhỏ hơn cholesterol toàn phần lô chúng là $1,98 \pm 0,25$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cholesterol toàn phần của lô trị 2 là $1,97 \pm 0,42$ lớn hơn cholesterol toàn phần lô trị 1 là $1,95 \pm 0,33$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, cholesterol toàn phần tại thời điểm sau 14 ngày là $2,03 \pm 0,36$ so với cholesterol toàn phần trước xét nghiệm là $2,01 \pm 0,29$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cholesterol toàn phần sau 28 ngày là $1,95 \pm 0,33$ so với cholesterol toàn phần trước xét nghiệm là $2,01 \pm 0,29$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cholesterol toàn phần tại thời điểm sau 28 ngày là $1,95 \pm 0,33$ so với chuột ở thời điểm sau 14 ngày là $2,03 \pm 0,36$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 2, cholesterol toàn phần tại thời điểm sau 14 ngày là $2,01 \pm 0,38$ so với cholesterol toàn phần trước xét nghiệm là $2,04 \pm 0,46$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cholesterol toàn phần sau 28 ngày là $1,97 \pm 0,42$ so với cholesterol toàn phần trước xét nghiệm là $2,04 \pm 0,46$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Cholesterol toàn phần tại thời điểm sau 28 ngày là $1,97 \pm 0,42$ so với chuột ở thời điểm sau 14 ngày là $2,01 \pm 0,38$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với mức liều tương đương với liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong thời gian 28 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về cholesterol toàn phần trong máu chuột.

Từ các kết quả nghiên cứu về sự ảnh hưởng của thuốc albumin, bilirubin, cholesterol, chứng tỏ rằng viên nang “TLHV” với mức liều tương đương liều điều trị và mức liều cao trong 28 ngày không gây ảnh hưởng xấu lên chức năng gan. Kết quả này phù hợp với việc sử dụng bài thuốc “TLHV” tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh nhiều năm qua, mà chưa ghi nhận ca bệnh nhân nào có biểu hiện suy giảm chức năng gan sau khi sử dụng bài thuốc ở dạng thuốc sắc truyền thống.

❖ *Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” đến chức năng thận*

Trong đánh giá độc tính của thuốc, ảnh hưởng của chế phẩm tới gan và thận là yêu cầu bắt buộc phải đánh giá [78]. Thứ nhất, đây là 2 cơ quan rất quan trọng trong quá trình chuyển hóa và thải trừ thuốc. Thứ hai, đây là hai cơ quan dễ bị tổn thương nhất khi dùng thuốc. Hiện nay, creatinin là chỉ số thường được dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận [78], [5]. Nguyên nhân là do creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, gần như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm và tin cậy.

Trong đề tài này, kết quả nghiên cứu về chỉ số creatinin (bảng 3.14) cho thấy, tại thời điểm sau 14 ngày, hàm lượng creatinin trong máu chuột lô trị 1 là $84,39 \pm 10,81$ lớn hơn hàm lượng creatinin trong máu chuột lô chứng là $83,83 \pm 10,54$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng creatinin trong máu chuột của lô trị 2 là $84,64 \pm 11,35$ lớn hơn hàm lượng creatinin trong máu chuột lô chứng là $83,83 \pm 10,54$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng creatinin trong máu chuột của lô trị 2 là 84,64

$\pm 11,35$ lớn hơn hàm lượng creatin trong máu chuột lô trị 1 là $84,39 \pm 10,81$; song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong cùng lô trị 1, hàm lượng creatinin trong máu chuột tại thời điểm sau 14 ngày là $84,39 \pm 10,81$ so với hàm lượng creatinin trong máu chuột trước xét nghiệm là $82,02 \pm 12,96$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng creatinin trong máu chuột sau 28 ngày là $84,36 \pm 12,18$ so với hàm lượng creatinin trong máu chuột trước xét nghiệm là $82,02 \pm 12,96$ có sự tăng lên, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hàm lượng creatinin trong máu chuột tại thời điểm sau 28 ngày là $84,36 \pm 12,18$ so với chuột ở thời điểm sau 14 ngày là $84,39 \pm 10,81$ có sự giảm đi, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy viên nang “TLHV” với mức liều tương đương liều điều trị và mức liều gấp 3 lần trong 28 ngày chưa thấy gây ra các thay đổi trên chỉ tiêu về hàm lượng creatinin trong máu chuột.

Ngoài chỉ số creatinin, chỉ số albumin máu cũng được dùng để đánh giá xem có tổn thương ở thận hay không. Mức nồng độ albumin thấp cũng có thể phản ánh tình trạng tổn thương hoặc hư hại của thận do không thể ngăn chặn albumin rò rỉ từ máu vào nước tiểu và mất đi nhanh chóng [78]. Trong trường hợp này, xét nghiệm nồng độ albumin bên trong nước tiểu để có thể xác định chính xác hơn. Trong nghiên cứu này, việc dùng viên nang “TLHV” trong thời gian dài không bị ảnh hưởng lên nồng độ albumin máu, và cũng là một bằng chứng chứng tỏ không gây tổn thương thận.

❖ *Ảnh hưởng của viên nang “TLHV” lên mô bệnh học gan và thận của chuột*

Kết quả nghiên cứu về giải phẫu đại thể và vi thể hình ảnh các tạng gan, lách, thận của chuột ở các lô dùng viên nang “TLHV” có màu nâu đỏ thẫm đồng đều, bề mặt nhẵn, không có u cục hoặc xuất huyết, có đàn hồi khi ấn xuống, không khác biệt so với hình ảnh gan, thận, lách của chuột ở lô chứng

(hình 3.1). Kết quả hình ảnh vi thể của gan, lách, thận của chuột không có sự khác biệt giữa lô chứng và các lô nghiên cứu. Hình ảnh vi thể gan, lách, thận bình thường ở tất cả các lô (Hình 3.4 đến hình 3.13).

Từ các kết quả nghiên cứu sự ảnh hưởng của thuốc nghiên cứu lên tình trạng chung, cơ quan tạo máu, các chỉ số liên quan đến gan và thận chứng tỏ viên nang “TLHV” với mức liều tương đương điều trị và mức liều gấp 3 lần điều trị trong 28 ngày không có độc tính bán trường diễn.

So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với các đề tài nghiên cứu độc tính bán trường diễn trong các bài thuốc điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt cho thấy kết quả là tương quan và phù hợp, đề tài của Lê Thị Thanh Nhạn, Trần Như Quỳnh (2019) nghiên cứu độc tính bán trường diễn của “Tiền liệt HV” thành phần có thành phần có tỳ giải, ô dược, ích trí nhân, thạch xương bồ, phục linh, cam thảo, hoàng kỳ, bán hạ, trần bì, hoài sơn, kim anh tử, khiếm thực, viễn trí, tiểu hồi hương, kết quả nghiên cứu là thuốc không có độc tính bán trường diễn ở mức liều điều trị [3]. Kết quả này cũng tương tự kết quả của các tác giả Lại Thanh Hiền, Nguyễn Nhược Kim (2017) nghiên cứu độc tính bán trường diễn của “Cốm tiền liệt HC” thành phần gồm đào nhân, hoài sơn, lê chi hạch, ngưu tất, quế chi, sơn thù, tạo giác thích, thỏ ty tử, trạch tả, vương bát lưu hành, xa tiền tử, ý dĩ, kết quả thuốc cũng không có độc tính ở mức liều và mức thời gian nghiên cứu [15]. Một số tác giả khác cũng nghiên cứu độc tính bán trường diễn bài thuốc điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt như Trần Công lập (2011), nghiên cứu bài “Trà tan Thủy long” [10]; Nguyễn Thị Tân (2008) nghiên cứu độc tính bán trường diễn bài “Cốm tan Tiền liệt thanh giải” [31].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với việc sử dụng bài thuốc “TLHV” tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh nhiều năm qua, mà chưa ghi nhận ca bệnh nhân có tác dụng không mong muốn khi sử dụng bài thuốc ở dạng

thuốc sắc truyền thống. Bài thuốc được xây dựng phối ngũ theo quân thần tá sú chặt chẽ, dưới sự chỉ đạo của y lý Y học cổ truyền giúp giảm độc tính, tăng tác dụng điều trị. Kết quả này thực hiện được một trong những nội dung mục tiêu 1 của đề tài nghiên cứu.

4.2. BÀN LUẬN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT CỦA VIÊN NANG “TLHV” TRÊN MÔ HÌNH

4.2.1. Về mô hình thực nghiệm

Mô hình gây TSLTTTL trên thực nghiệm càng giống với cơ chế bệnh sinh của TSLTTTL trên người càng tốt. Từ kết quả nghiên cứu của Jian-Hui Wu và cộng sự (2011) [52], một số nghiên cứu đã gây mô hình phì đại TTL sử dụng testosterone tiêm dưới da (1mg/kg) phối hợp với bisphenol A liều thấp (10µg/kg) uống liên tục trong 4 tuần. Mô hình này về cơ bản phù hợp với điều kiện nghiên cứu của Việt Nam, cơ chế gây mô hình cơ bản giống với cơ chế bệnh sinh của TSLTTTL trên người, tuy nhiên khi nghiên cứu tác dụng của thuốc, việc vừa uống thuốc vừa uống bisphenol A khiến chuột bị tác động nhiều nên mô hình hầu như không được các tác giả nước ngoài sử dụng trong nghiên cứu đánh giá tác dụng làm giảm phì đại tuyến tiền liệt. Mô hình thường được sử dụng nhiều hơn là mô hình gây TSLTTTL bằng sử dụng testosterone propionate trên chuột cống trắng, có thể thiến [77] hoặc không thiến [64] để đánh giá tác dụng của thuốc làm giảm kích thước tuyến tiền liệt. Mô hình không thiến tiến hành đơn giản hơn, đặc biệt là mô hình đã được In Sik Shin và cộng sự (2012) [64] tiến hành trên chuột cống đực chủng Wistar, là chủng chuột đang được sử dụng phổ biến ở nước ta. Do vậy, chúng tôi đã lựa chọn mô hình tiến hành theo mô tả của In Sik Shin và cộng sự (2012). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau 4 tuần, testosterone đã gây ra tình trạng phì đại rất rõ ràng tuyến tiền liệt ở lô gây mô hình. Trọng lượng tuyến tiền liệt tăng cao rõ rệt so với lô chứng sinh học với $p < 0,01$. Kết quả giải phẫu bệnh cũng cho thấy

hình ảnh tăng sinh rõ rệt của TTL, tăng các túi tuyến có các nhú, tế bào tăng chế tiết, tăng chiều cao các tế bào, tăng số lượng tế bào, mô đệm giãn rộng. Sự tăng sản này khá giống với hình thái tăng sản TTL lành tính trên người. Như vậy với mô hình mà chúng tôi áp dụng trong nghiên cứu này thì kết quả gây TSLTTTL rõ rệt và phù hợp với cơ chế bệnh sinh trên người, được xem là mô hình phù hợp trong điều kiện nghiên cứu trong nước cũng như là mô hình hiện đang được nhiều tác giả sử dụng và công bố trên các tạp chí quốc tế, có tính cập nhật tốt.

4.2.2 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 TSLTTTL. Thuốc nhóm này có Finasteride 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 TSLTTTL 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 tuyến tiền liệt tốt hơn Finasteride. Đây cũng là lý do nhóm nghiên cứu chúng tôi chọn Dutasteride làm thuốc đối chứng trên mô hình thực nghiệm trong nghiên cứu này.

4.2.3. Về hiệu quả ức chế TSLTTTL của viên nang “TLHV” trên thực nghiệm

Kết quả nghiên cứu về hiệu quả ức chế sự tăng cân nặng của tuyến tiền liệt (bảng 3.16) cho thấy dùng Dutasteride $25\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$ có tác dụng giảm rõ rệt phần trăm ức chế sự tăng cân nặng tuyến tiền liệt tới 81,14%, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Viên nang “TLHV” liều tương đương với liều điều trị $0,56\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$ và liều cao $0,12\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$ đều làm giảm trọng lượng TTL so với

lô mô hình lần lượt là 72,12% và 79,67% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Phần trăm ức chế sự tăng cân nặng tuyến tiền liệt ở lô dùng Dutasteride là 81,14%, ở lô dùng viên nang “TLHV” liều điều trị là 72,12% và ở lô dùng viên nang “TLHV” liều cao là 79,67%; so sánh hai lô dùng “TLHV” với lô dùng Dutasteride kết quả cho thấy có sự khác biệt, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

So sánh kết quả nghiên cứu chúng tôi với Lại Thanh Hiền, Nguyễn Nhược Kim, Đỗ Khánh Hỷ (2017) nghiên cứu bài “Cổm tiền liệt HC” tác dụng lên trọng lượng của chuột gây phì đại trên mô hình, thành phần gồm đào nhân, hoài sơn, lê chi hạch, ngưi tất, quế chi, sơn thù, tạo giác thích, thỏ ty tử, trạch tả, vương bất lưu hành, xa tiền tử, ý dĩ, kết quả phần trăm ức chế sự tăng trọng lượng TTL ở hai lô trị là 70,37% và 75,49% kết quả nghiên cứu là tương đương [15]. Tương quan với một số đề tài nghiên cứu trên thể tích của tuyến tiền liệt trên lâm sàng, đề tài của Lê Thị Thanh Nhạn (2019) nghiên cứu viên nang “Tiền liệt HV” thành phần có tỳ giải, ô dược, ích trí nhân, thạch xương bồ, phục linh, cam thảo, hoàng kỳ, bán hạ, trần bì, hoài sơn, kim anh tử, khiếm thực, viễn trí, tiểu hồi hương, có tác dụng điều trị tốt tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt, với tỷ lệ hiệu quả điều trị tốt là 70%, khá là 26,7%, tổng có hiệu quả là 96,7% [3]. Lê Anh Thư điều trị bằng viên nang trinh nữ hoàng cung, trước điều trị, thể tích trung bình TTL là $38,88 \pm 14,61\text{cm}^3$, sau 1 tháng điều trị là $37,26 \pm 20,05\text{cm}^3$ [36]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp nghiên cứu của Nguyễn Thị Tú Anh dùng bài Thận khí hoàn để điều trị TSLTTTL làm giảm thể tích TTL từ $36,37 \pm 17,3\text{cm}^3$ xuống còn $32,8 \pm 17,59\text{cm}^3$ [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với một số đề tài nghiên cứu khác như nghiên cứu của Trần Công Lập (2011) có thể tích TTL trung bình giảm từ $40,54 \pm 7,01\text{cm}^3$ xuống còn $28,02 \pm 6,44\text{cm}^3$ [11]; nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân, thể tích TTL giảm từ $43,54 \pm 18,74\text{cm}^3$ xuống $35,9 \pm 6,18\text{cm}^3$ sau 1 tháng điều trị và còn $31,15 \pm$

16,59cm³ sau 2 tháng điều trị [31]; nghiên cứu của Trần Quang Minh sau 2 tháng điều trị, thể tích tuyến tiền liệt giảm được từ $38,1 \pm 13,1\text{cm}^3$ xuống còn $30,3 \pm 13,1\text{cm}^3$ [20].

Thuốc viên nang “TLHV” được xây dựng từ bài thuốc nghiệm phương, đã được sử dụng trên lâm sàng nhiều năm. Trong thành phần thuốc nghiên cứu viên nang “TLHV”, nghiên cứu về tác dụng dược lý cho thấy các vị thuốc có tác dụng ức chế khối u. Vị thuốc phụ tử có tác dụng chống viêm, tăng cường miễn dịch, tăng sức co bóp và tăng nhịp tim. Theo nghiên cứu các tác giả Tất Quyên và cộng sự (2019), nghiên cứu lâm sàng dùng nước sắc phụ tử lên men để điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt trên lâm sàng, kết quả cho thấy nhóm dùng nước phụ tử lên men giảm rõ rệt triệu chứng lâm sàng [104]. 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 huyết khối, chống viêm, chống dị ứng. Cinnamaldehyd trong tinh dầu quế ức chế sự phát triển của khối u ở chuột nhắt trắng. Theo nghiên cứu của Mã Tùng Đào, ông nghiên cứu nước sắc quế nhục trên chuột cho thấy tác dụng giảm phì đại tuyến tiền liệt rõ rệt [97]. Một nghiên cứu trên chuột của Lưu Kim Linh và cộng sự cho thấy nước sắc của bồ cốt chỉ có tác dụng điều trị làm giảm phì đại tuyến tiền liệt thông qua việc ức chế estrogen và androgen [103]. Vị thuốc ý dĩ nhân được Thái Liệt Đào và cộng sự nghiên cứu năm 2010 có tác dụng ức chế sự phát triển của tuyến tiền liệt trên mô hình thực nghiệm [106].

Các nghiên cứu trên là nghiên cứu độc vị, dạng thuốc nghiên cứu là chiết xuất hoạt chất, đòi hỏi công nghệ cao. Bài thuốc nghiên cứu theo YHCT được phối ngũ chặt chẽ trên cơ sở bài thuốc cổ phương đã được sử dụng điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt từ xa xưa, trên cơ sở đó chúng tôi gia giảm cho phù hợp hơn với thực tế lâm sàng và có sự chứng minh bằng khoa học.

Viên nang “TLHV” 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 $p < 0,01$. 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. Kết quả này thực hiện được mục tiêu 2 của đề tài nghiên cứu.

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

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

KẾT LUẬN

1. Về độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang “TLHV” trên động vật thực nghiệm

1.1. Độc tính cấp theo đường uống trên chuột nhắt trắng

Chưa tìm thấy LD₅₀ của viên nang “TLHV” theo đường uống trên chuột nhắt trắng. Với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống là 37,5g/kg cân nặng chuột (liều quy đổi sang liều điều trị cho chuột nhắt tính theo hệ số 12 là 0,96g/kg/24h), liều này gấp 40 lần liều điều trị, mà không gây chết chuột nhắt trắng thực nghiệm chứng tỏ viên nang “TLHV” an toàn trong đánh giá độc tính cấp.

1.2. Độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng

Trên các lô chuột cống trắng uống “TLHV” liều 0,56g/kg/ngày (liều tương đương với liều điều trị trên người quy đổi theo hệ số 7) và liều 1,68g/kg/ngày, liên tục trong 28 ngày cho thấy:

- Tình trạng chung gồm hoạt động, ăn uống, tình trạng lông, da, niêm mạc, chất tiết của chuột bình thường.
- Không gây ảnh hưởng đến sự phát triển cân nặng của chuột.
- Không làm thay đổi các chỉ số huyết học (số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, nồng độ huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu).
- Không làm thay đổi các chỉ số sinh hóa máu bao gồm hoạt độ các enzym AST, ALT, albumin, creatinin và cholesterol toàn phần.
- Không gây tổn thương mô bệnh học gan, lách, thận.

Như vậy viên nang “TLHV” an toàn ở các mức liều dùng và thời gian sử dụng trong nghiên cứu thực nghiệm trên chuột cống trắng.

2. Kết luận về tác dụng của viên nang “TLHV” trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt

Viên nang “TLHV” uống liều 0,56g/kg/ngày (liều tương đương với liều điều trị trên người quy đổi theo hệ số 7) và liều 1,12g/kg/ngày có tác dụng làm giảm phần trăm ức chế sự tăng cân nặng tuyến tiền liệt lần lượt là 72,12% và 79,67% trên mô hình gây TSLTTTL bằng testosterone trên chuột cống trắng đực trưởng thành. Kết quả có ý nghĩa thống kê.

KIẾN NGHỊ

Tiếp tục nghiên cứu sâu hơn về tác dụng và cơ chế tác dụng của bài thuốc “TLHV” trên thực nghiệm như nghiên cứu độc tính bán trường diễn trong 90 ngày, nghiên cứu sự ảnh hưởng của thuốc lên hormon testosterone và Dihydrotestosterone, tác dụng chống viêm, chống oxy hóa, tác dụng lên nước tiểu tồn dư và cơ trơn bàng quang...

Tiến hành nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 1 và giai đoạn 2 về tính an toàn, tác dụng và tác dụng không mong muốn của viên nang “TLHV” để qua đó có thể áp dụng chế phẩm rộng rãi trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. **Đậu Xuân Cảnh, Đoàn Minh Thụy và Lương Nhật Thăng** (2017), *Bước đầu đánh giá tác dụng của viên nang "Linh Phụ Khang" trên bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt*, Luận văn Thạc Sĩ y học, Học Viện Y Dược Học Cổ Truyền Việt Nam.
2. **Lê Quang Cường chủ biên** (2015), *Hướng dẫn thử nghiệm phi lâm sàng và lâm sàng đông y, thuốc từ dược liệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. **Lê Thị Thanh Nhạn và Nguyễn Thị Như Quỳnh** (2019), *Đánh giá tác dụng của viên nang Tiền liệt HV trong điều trị bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt*, Luận văn Thạc sĩ y học, Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam
4. **Bộ Y tế** (2012), *Thông tư 03/2012/TT-BYT, Thông tư hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng*.
5. **Bộ Y tế** (2018), *"Thông tư 29/2018/TT-BYT", Thông tư quy định về thử thuốc trên lâm sàng*.
6. **Trần Thúy và Vũ Nam** (2006), *Chuyên đề Nội khoa Y học cổ truyền, Bệnh lâm, Bí đái*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội
7. **Nguyễn Thị Tú Anh** (2003), *Đánh giá tác dụng của bài thuốc "Thận khí hoàn gia giảm trong điều trị u PDLT-TTL*, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội.
8. **Vũ Lê Chuyên** (2013), *Các khối u đường tiết niệu*, NXB Y học, 158 - 234.
9. **Trần Lập Công** (2011), *Nghiên cứu hiệu quả điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt của trà tan "Thủy long ẩm*, Luận án Tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội.

10. **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 học, Trường Đại học Y Hà Nội.
11. **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 học, Trường Đại học Y Hà Nội, tr 66 - 82.
12. **Đỗ Trung Đàm** (2014), *Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
13. **Đỗ Tất Lợi** (2015), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Hồng Đức, Hà Nội.
14. **Nguyễn Thị Thu Hà** (2016), *Bệnh học nội khoa y học cổ truyền*, Lâm chứng, Nhà xuất bản y học, 144 - 151.
15. **Lại Thanh Hiền** (2017), *Nghiên cứu độc tính và hiệu quả của cốm "Tuyến liệt HC" trong điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.
16. **Nguyễn Xuân Hương** (1998), "Kết quả điều trị 158 bệnh nhân u xơ tiền liệt tuyến bằng thuốc dân tộc", *Tạp chí Y học thực hành*, tr. 225 (9), 100 - 101.
17. **Nguyễn Nhược Kim** (2012), *Bệnh học Nội khoa Y học cổ truyền*, Phì đại lành tính tuyến tiền liệt, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 126 - 129.
18. **Viện dược liệu** (2006), *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật.
19. **Đỗ Tất Lợi** (2015), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 48 - 49, 215 - 217, 217-218, 441 - 443, 706 - 707, 732 - 734, 844 - 846, 848 - 850, 852 - 853, 857 - 862, 911 - 912

20. **Trần Quang Minh** (2006), *Đánh giá hiệu quả điều trị của viên nén Tadimax trên bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt*, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú bệnh viện, Trường Đại học Y Hà Nội.
21. **Hội tiết niệu Thận học Việt Nam** (2013), *Phác đồ hướng dẫn và điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 12-16.
22. **Viện kiểm nghiệm** (2005), "Dự thảo hướng dẫn thử độc tính của thuốc".
23. **Nguyễn Nhược Kim và Hoàng Minh Chung** (2009), *Dược học cổ truyền* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 38 - 39, 70, 104 - 105, 121, 125, 127, 140- 142, 169, 232, 239 - 240.
24. **Lê Thị Thanh Nhạn và Nguyễn Văn Hùng** (2020), *Nghiên cứu tác động lên hormon và cải thiện dòng tiểu dòng tiểu tiện của viên nang Tiền Liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt*, Luận văn Thạc sỹ y học, Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam.
25. **Lê Thị Thanh Nhạn và Trần Thị Thúy Phương** (2014), *Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng điều trị chứng long bế thể thận khí hư của bài thuốc "Tỳ giải phân thanh ẩm thang gia vị" trên bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt*, Luận văn Thạc sỹ y học, Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam.
26. **Lê Thị Thanh Nhạn và Nguyễn Đức Thiện** (2020), *Nghiên cứu tác dụng chống viêm, chống oxy hóa của viên nang tuyến liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt*, Luận văn thạc sỹ y học, Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam.
27. **Trường Đại học Y Hà Nội** (2020), *Sinh lý học Y khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
28. **Đỗ Trung Phấn** (2013), *Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu ứng dụng trên lâm sàng*, Nhà Xuất bản Y học, tr 46-49.

29. **Trường Đại học Y Hà Nội - Bộ môn Giải Phẫu** (2020), *Giải phẫu học*, Nhà Xuất bản Y học, Hà Nội.
30. **Nguyễn Thiên Quyên** (2013), *Chẩn đoán phân biệt chứng hậu trong đông y*, Chứng hậu toàn thân, Nhà xuất bản Văn hóa Dân tộc, 449 - 456.
31. **Nguyễn Thị Tân** (2008), *Nghiên cứu tác dụng của côm tan Tiên liệt thanh giải trong điều trị bệnh phì đại lành tính tuyến tiền liệt*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, tr 69 - 8.
32. **Bộ Y tế** (2017), *Dược điển Việt Nam 5*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội.
33. **Bộ Y Tế** (2018), *Dược Điển Quốc Gia*, Nhà Xuất Bản Y học.
34. **Nguyễn Tiến Thành** (2017), *Nghiên cứu hiệu quả điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt bằng kỹ thuật Laser phóng bên*, Luận văn nghiên cứu sinh, Luận án nghiên cứu sinh, Đại học Y Hà Nội.
35. **Trần Đức Thọ** (2003), *Bệnh u lành tính tuyến tiền liệt*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
36. **Lê Anh Thư** (2004), *Đánh giá tác dụng của viên nang trinh nữ hoàng cung trong điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt*, Luận văn thạc sỹ Y học.
37. **Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác (2016)** *Hải Thượng Y tông tâm lĩnh*, Nhà xuất bản Y học, 33 - 34.
38. **Trần Thúy, Phạm Duy Nhac và Hoàng Bảo Châu** (2011), *Tiểu tiện ít, tiểu tiện khó và bí tiểu tiện*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 125 - 126.
39. **Trần Xuân Tuấn** (2018), *Đặc điểm về giải phẫu đường tiết niệu dưới: bàng quang, tiền liệt tuyến ứng dụng trong phẫu thuật*, tr. 48 - 55.
40. **Võ Văn Chi** (2012), *Từ điển cây thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
41. **Vũ Sơn và các cộng sự.** (2011), "Kết quả phẫu thuật nội soi qua niệu đạo điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt được theo dõi tại cộng đồng

dân cư của tỉnh Thái Bình", *Tạp chí Y học thực hành*, tr. 769+770, 154 - 162.

TIẾNG ANH

42. **Robert, G., De La Taille, A. và Descazeaud, A.** (2018), "[Epidemiology of benign prostatic hyperplasia]", *Prog Urol.* 28(15), tr. 803-812.
43. **T, Flam** (2013), "Anatomie chirurgical et voies d'abord de la prostate. EMC, Urology", *Tạp chí y học*, tr. 3, 41 - 260.
44. **Grayhack, J. T., Kozlowski, J. M. và Lee, C.** (1998), "The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia: a proposed hypothesis and critical evaluation", *J Urol.* 160(6 Pt 2), tr. 2375-80.
45. **Adamson, R. H.** (2016), "The acute lethal dose 50 (LD50) of caffeine in albino rats", *Regul Toxicol Pharmacol.* 80, tr. 274-6.
46. **Brenner, C. et al.** (2013), "Decoding cell death signals in liver inflammation", *J Hepatol.* 59(3), tr. 583-94.
47. **Cindolo, L. et al.** (2014), "Actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia: temporal trends of prescription and hospitalization rates over 5 years in a large population of Italian men", *Int Urol Nephrol.* 46(4), tr. 695-701.
48. **Costello, A. J.** (2020), "Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care", *Nat Rev Urol.* 17(3), tr. 177-188.
49. **Crepaldi, N. Y. et al.** (2018), "Towards a Clinical Trial Protocol to Evaluate Health Information Systems: Evaluation of a Computerized System for Monitoring Tuberculosis from a Patient Perspective in Brazil", *J Med Syst.* 42(6), tr. 113.

50. **Devlin, C. M., Simms, M. S. và Maitland, N. J.** (2021), "Benign prostatic hyperplasia - what do we know?", *BJU Int.* 127(4), tr. 389-399.
51. **Hieble, J. P., Boyce, A. J. và Caine, M.** (1986), "Comparison of the alpha-adrenoceptor characteristics in human and canine prostate", *Fed Proc.* 45(11), tr. 2609-14.
52. **Jian-Hui Wu, Xiu-Rong Jiang, Gui-Ming Liu, Xiang-Yun Liu, GuiLin He and Zu-Yue Sun** (2011), "Oral exposure to low-dose bisphenol A aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats", *Toxicology and Industrial Health*, tr. 27 (2), 1 - 10.
53. **Karavitakis, M.** et al.. (2019), "Management of Urinary Retention in Patients with Benign Prostatic Obstruction: A Systematic Review and Meta-analysis", *Eur Urol.* 75(5), tr. 788-798.
54. **Li, J.** 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), tr. e0191469.
55. **Liu, C** et al. (2017), "Effect of Natural β -Glucosidase Inhibitors in Reducing Toxicity of Amygdalin in Persicae Semen", *Phytother Res.* 31(5), tr. 771-777.
56. **Madersbacher, S., Sampson, N. và Culig, Z.** (2019), "Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review", *Gerontology.* 65(5), tr. 458-464.
57. **Oelke, M.** et al. (2013), "EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction", *Eur Urol.* 64(1), tr. 118-40.
58. **Ortland, I.** et al. (2021), "Drug-induced liver injury in Switzerland: an analysis of drug-related hepatic disorders in the WHO

pharmacovigilance database VigiBase □ from 2010 to 2020", *Swiss Med Wkly*. 151, tr. w20503.

59. **Puzanov, I.** et al. (2017), "Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group", *J Immunother Cancer*. 5(1), tr. 95.
60. **Rotta, I.** et al. (2015), "Effectiveness of clinical pharmacy services: an overview of systematic reviews (2000-2010)", *Int J Clin Pharm*. 37(5), tr. 687-97.
61. **Sánchez, P.** et al. (2022), "Impact of chronic exposure of rats to bisphenol A from perinatal period to adulthood on intraprostatic levels of 5 α -reductase isozymes, aromatase, and genes implicated in prostate cancer development", *Environ Res*. 212(Pt A), tr. 113142.
62. **Sandhu, J. S.** et al. (2019), "Incontinence after Prostate Treatment: AUA/SUFU Guideline", *J Urol*. 202(2), tr. 369-378.
63. **Scolnik, M. D., Servadio, C. và Abramovici, A.** (1994), "Comparative study of experimentally induced benign and atypical hyperplasia in the ventral prostate of different rat strains", *J Androl*. 15(4), tr. 287-97.
64. **Shin, I. S.** et al. (2012), "Inhibitory effect of Yukmijihwang-tang, a traditional herbal formula against testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats", *BMC Complement Altern Med*. 12, tr. 48.
65. **Shvero, A.** et al. (2021), "HoLEP: the new gold standard for surgical treatment of benign prostatic hyperplasia", *Can J Urol*. 28(S2), tr. 6-10.
66. **Sievert, K. D. và Kunit, T.** (2017), "Emerging techniques in 'truly' minimal-invasive treatment options of benign prostatic obstruction", *Curr Opin Urol*. 27(3), tr. 287-292.

67. **Solanki, A.** et al. (2021), "Inhibitory Effect of Artemisinin on Testosterone Propionate Induced Benign Prostatic Hyperplasia", *Curr Drug Discov Technol.* 18(4), tr. 518-524.
68. **Sun, M.** (1983), "Lots of talk about LD50", *Science.* 222(4628), tr. 1106.
69. **Tattersall, M. L.** (1982), "Statistics and the LD50 study", *Arch Toxicol Suppl.* 5, tr. 267-70.
70. **Van Asseldonk, B., Barkin, J. và Elterman, D. S.** (2015), "Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review", *Can J Urol.* 22 Suppl 1, tr. 7-17.
71. **Vuichoud, C. và Loughlin, K. R.** (2015), "Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation", *Can J Urol.* 22 Suppl 1, tr. 1-6.
72. **Walsh, P. C.** (1976), "Benign prostatic hyperplasia: etiological considerations", *Prog Clin Biol Res.* 6, tr. 1-8.
73. **Welliver, C.** et al.. (2020), "Trends in Lower Urinary Tract Symptoms Associated with Benign Prostatic Hyperplasia, 2004 to 2013: the Urologic Diseases in America Project", *J Urol.* 203(1), tr. 171-178.
74. **Yafi, F. A.** et al.. (2018), "Aquablation outcomes for the U.S. cohort of men with LUTS due to BPH in large prostates (80-150 cc)", *Int J Impot Res.* 30(5), tr. 209-214.
75. **Zhou, Z.** et al. (2019), "Meta-analysis of the efficacy and safety of combination of tamsulosin plus dutasteride compared with tamsulosin monotherapy in treating benign prostatic hyperplasia", *BMC Urol.* 19(1), tr. 17.
76. **AHFS** (2019), "Clinical drug information, Elsevier".

77. Cai, H., Zhang, G. và Yan, Z. (2018), "The Effect of Xialiqi Capsule on Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia in Rats". 2018, tr. 5367814.
78. **Organization, World Health** (2000), "Working group on the safety and efficacy of herbal medicine, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization", tr. 36 - 42.

TIẾNG TRUNG

79. **馮彩云、等** (2008), "前列腺增生宜從症論治中醫研究", *醫研究編輯*, tr. 部 3, 44-46.
Phùng Thái Vân và cs (2006). "Luận trị PĐLTTL". *Tạp chí Nghiên cứu Trung y* - Kỳ 3, 44-46.
80. **赵冰** và cs. (2014), "补肾活血法在治疗前列腺增生症中的理论探讨", *中国性科学* 第 23 卷第 3 期 2014 年 3 月, tr. 36-39.
Triệu Băng, Lý Hải Tùng, Vương Bân, Mạc Húc Uy, Đặng Tiến (2014). Pháp bổ thận hoạt huyết trong điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt. *Khoa học giới tính Trung Quốc*, Kỳ 3 quyển 23 tháng 3 năm 2014, 36-39.
81. **刘利华** (2013), "良性前列腺增生症的病因病机及辨证论治", *现代中西医结合杂志* 第 19 卷第 1 期, tr. 23 - 26.
Lưu Lợi Hoa (2013). Biện chứng luận trị và nguyên nhân cơ chế của chứng tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính. *Tạp chí Hiện đại Trung Tây y kết hợp*, tháng 2 năm 2013, quyển thứ 19, Kỳ 1, trang 23 - 26.
82. **张亚大 và 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*.

- Trương Á Đại, Lư Tử Kiệt (2009).** Nghiên cứu lâm sàng về tính tương quan bệnh cơ, phân loại và biện chứng điều trị PĐLT-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.
83. **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*, tr. 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 Bổ thận đạo trọc 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.
84. **强小娟, 朱智慧等 (2019),** "附子减毒方式与药效浅析", *中医药导报*.
85. **刘成 và 李磊 (2012),** "真武汤合桂枝茯苓丸治疗良性前列腺增生", *中国实用医药*, tr. 2012, 5, 162-16.
- Lưu Thành, Lý Lỗi (2012).** Chân vũ thang hợp Quế chi phục linh hoàn điều trị PĐLT-TTL. *Thực dụng dược Trung Quốc*, 2012, 5 (5), 162-163.
86. **朱文雄, 杨晶, 贺哲淳, 刘涛. (2015),** "治疗良性前列腺增生症用药规律研究", *中医学报总* 第 200 期, 第 30 卷, 2015 年 1 月 1 日 第 1 期, tr. 57 - 58.
- Chu Văn Hùng, Dương Tinh, Lưu Đào (2015).** Trị liệu chứng tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính cùng với nghiên cứu quy luật dùng thuốc. *Học báo Trung y*, Kỳ 200, quyển 30 Kỳ 1 ngày 1 tháng 1 năm 2015, trang 57 - 58.
87. **易青(2016),** "再论“肾主水液”之内涵", *医学杂志*, tr. 2006,8(3), 40 - 41.
- Ân Hội Hà, Đồng Dao (2006).** Lý luận cơ sở Trung y, Bắc Kinh, Nhà xuất bản Y tế nhân dân, 2006, 87.

88. **马腾骤 牛远杰** (2018), *良性前列腺增生症的病因及发病机制*, 新医学, 31 (9), 521.
Ngư Viên Kiệt, Mã Đăng Sậu (2008). Nguyên nhân, cơ chế phát bệnh của PDLTTTL, *Tân y học*, 2008, **31(9)**, 521.
89. **巫君玉、và白水波** (2012), *现代难治病中医诊治学*, 中医古籍出版社 304 - 317 页.
Vũ Quân Ngọc, Bạch Thủy Ba (2012). *Trung y chẩn trị bệnh khó trị ngày nay*, Nhà xuất bản Trung y cổ tịch, 304 - 317.
90. **王存选** (2007), "前列腺增生症的中医诊断和疗效标准设想", *辽宁中医杂志*, tr. 25(6), 258 - 259.
Vương Tôn Tuyển (2007). Tiêu chuẩn chẩn đoán và điều trị Trung y PDLTTTL, *Tạp chí Trung y Liêu Ninh*, 2007, 25, 258 - 259.
91. **孔珉立 và王亮** (2008), *中西医结合实用心血管病学*, 东南大学出版社, 536 - 542.
Khổng Dân Lập, Vương Lượng (2008). *Thực dụng Trung Tây y kết hợp tâm huyết quản bệnh học*, Nhà xuất bản Đại học Đông Nam, 536 - 542
92. **那彦群、叶章群 và孙光** (2012), *中国泌尿科疾病诊断治疗指南2011版*, 人民卫生出版社, 北京, 122 - 125.
Na Ngạn Quần, Diệp Chương Quần, Tử Quang (2011). *Chỉ nam chẩn đoán điều trị bệnh tiết niệu Trung Quốc*. Bắc Kinh, Nhà xuất bản Y tế nhân dân 2011, 122 - 125.
93. **苏全新** (2010), "李日庆辩治泌尿男科疾病经验则探", *北京中医药杂志*, tr. 29 (11) , 829 - 831.

- Tô Toàn Tân (2010).** Kinh nghiệm biện chứng luận trị bệnh nam khoa tiết niệu của Lý Nhật Khánh. *Trung y dược Bắc Kinh*, 2010, **29(11)**, 829-831.
94. **飞张立国 现代董坚孙 (2011)**, "前列软坚方治疗良性前列腺增生.", *中西医结合杂志*, tr. 第 20 卷第 6 期, 2011 年 3 月, 708-709.
Đổng Kiên Tôn, Phi Trương Lập Quốc (2011). Tiên liệt nhuyễn kiên phương điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt. *Tạp chí Hiện đại Trung Tây y kết hợp*, **6 (20)**, 708-709.
95. **邱云轿 (2008)**, *前列腺增生中医型相关因素分析*, 博士学位论文, 广州中医药大学, 2010, 29(11), 829-831
Câu Vân Kiều (2008). Phân tích nhân tố tương quan trong Trung y phân thể chứng Tiên liệt tuyến tăng sinh, *Tạp chí Trung dược Quảng Châu, Trung Quốc*, **25**, 28-32.
96. **田镛 (2019)**, *中医内科学*, 中医内科学, 641 - 656 页.
Diễn Ý (2006). *Trung y nội khoa học*. Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Quý Châu, 641 - 656.
97. **辛志伟, 马松涛, 朱军 (2008)**, "肉桂提取物对实验性前列腺增生的研究", *四川生理科学杂志*. 年 30 卷 4 期 tr. 168-169 页.
Tân Chí Vĩ, Mã Tùng Đào, Chu Quân (2008) "Nghiên cứu chiết xuất cây Quế trong tăng sản lành tính tuyến tiền liệt" *Tạp trí Khoa học Tứ Xuyên*, tập 30, số 4, trang 168-169
98. **宽海骅 (2010)**, *前列腺增生症的中医临床研究*, 研究生部, 中国中医研究院, 北京.
Khoan Hải Hoa (2010). *Nghiên cứu Trung y lâm sàng chứng tiên liệt tuyến tăng sinh*, Bộ Nghiên cứu sinh Viện Trung y Trung Quốc, Bắc Kinh, 63 - 71.

99. **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 Bỗ dương hoàn ngũ thang gia vị điều trị 32 ca tăng sinh tuyến tiền liệt", *Công trình y học lâm sàng*, 19(5), 817.
100. **齐放** (2017), "化瘀法治疗前列腺增生所致癃闭", *北京中医杂志*. 1, tr. 51 - 53.
Tề Phóng (2007). Hóa ú pháp điều trị Long bế do PĐLT-TTL. *Trung y Bắc Kinh*, 2007 (1), 51 - 53.
101. **漿學中** (2001), "軟堅散結化瘀降濁清熱利濕法治療前列腺 增生證 217 例", *新中醫-第 12 期*. 第 31 卷, tr. 26-27 頁.
Tưởng Học Trung (2001). Pháp nhuyễn kiên tán kết hóa ú giáng trọc thanh nhiệt lợi thấp điều trị 217 bệnh nhân PĐLT-TTL. *Tân Trung y - Kỳ 12 quyển 31*, trang 26- 27.
102. **郭元琪、等** (2001), "雙澤湯治療慢性前列腺炎 60 例", *新中醫-中國自然科學核心期刊*. 第 3 期, tr. 45-46 頁.
Quách Nguyên Kỳ và cs (2001). "Song Trạch thang" điều trị 60 bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt mạn tính. *Tân Trung y - Tạp chí Trung tâm khoa học tự nhiên Trung Quốc*, Kỳ 3, trang 45-46.
103. **刘金玲 và các cộng sự.** (2005), "中药补骨脂对大鼠前列腺增生治疗作用", *医药世界*. 007(008), tr. 731-733.
Lưu Kim Trân và cộng sự (2005) "Tác dụng trị liệu của bổ cốt chỉ với tăng sản lành tính tuyến tiền liệt", *Tạp chí Y Dược thế giới*, 007(008), tr 731-733.
104. **毕娟 và các cộng sự.** (2019), "隔发酵附子饼灸治疗肾阳虚型良性前列腺增生症临床效果分析", *饮食保健*. 006(030), tr. 44-45.

- Tất Quyên và cộng sự** (2019), “Tác dụng của vị thuốc phụ tử lên bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt trên lâm sàng” *Tạp chí Âm thực bảo kiện*, 006(030), tr. 44-45
105. **王水炎** (2017), *临床中医内科学*, 北京出版社 2007年, 65 - 68.
Vương Thuỷ (2007), *Trung y lâm sàng nội khoa học*, Nhà xuất bản Bắc Kinh, 65-68.
106. **蔡烈涛** và các cộng sự.(2010), "薏苡仁油软胶囊对移植于裸鼠的人体前列腺肿瘤 PC-3M 的抑制作用", *中国现代应用药学*. 27(012), tr. 1080-1083.
Thái Liệt Đào và cộng sự (2017), “ Tác dụng của viên nang mềm ỷ dĩ nhân lên khối u tăng sản lành tính tuyến tiền liệt” *Dược phẩm ứng dụng hiện đại Trung Quốc*, 27(012), tr. 1080-1083.

PHỤ LỤC I
TIÊU CHUẨN CƠ SỞ

HỌC VIỆN YDHCT VIỆT NAM VIỆN NGHIÊN CỨU TUỆ TĨNH	VIÊN NANG TLHV	TLHV - 2020
		Có hiệu lực kể từ ngày ký

PHẠM VI ÁP DỤNG:

Tiêu chuẩn chất lượng này áp dụng cho viên nang cứng TLHV do Viện nghiên cứu Tuệ Tĩnh, Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam nghiên cứu và sản xuất.

1. YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG

1.1. Công thức

Công thức bào chế cho 1 viên nang cứng TLHV

Tang phiêu tiêu	Năm hai miligam	52 mg
Ích trí nhân	Bốn hai miligam	42 mg
Bồ cốt chỉ	Năm hai miligam	52 mg
Phụ tử	Hai một miligam	21 mg
Nhục quế	Hai một miligam	21 mg
Thục địa	Năm hai miligam	52 mg
Sơn thù du	Bốn hai miligam	42 mg
Sơn dược	Bốn hai miligam	42 mg
Trạch tả	Ba một miligam	31 mg
Đan bì	Ba một miligam	31 mg
Hoàng kỳ	Năm hai miligam	52 mg
Trần bì	Ba một miligam	31 mg
Ý dĩ	Ba một miligam	31 mg
Tá dược (tinh bột ngô, natri starch glycolat, magnesi stearat, aerosil)	Tá dược vừa đủ 1 viên	

1.2. Tiêu chuẩn nguyên liệu

1.3. Chất lượng thành phẩm

1.3.1. Tính chất

Viên nang cứng bên trong chứa bột màu vàng nâu, khô toi, đồng nhất, có mùi thơm dược liệu, vị hơi ngọt và đắng.

1.3.2. Độ rã: Không quá 15 phút.

1.3.3. Độ đồng đều khối lượng: Khối lượng trung bình thuốc trong nang \pm 7,5%.

1.3.4. Giới hạn kim loại nặng: Cadimi \leq 0,3mg/kg; Thủy ngân \leq 0,1mg/kg; Chì \leq 3,0mg/kg; Asen \leq 1,0mg/kg.

1.3.5. Mất khối lượng do làm khô: Không quá 5%.

1.3.6. Định tính

Chế phẩm phải thể hiện phép thử định tính của tang phiêu tiêu, ích trí nhân, bồ cốt chỉ, phụ tử, nhục quế, thực địa, sơn thù du, sơn dược, trạch tả, đan bì, hoàng kỳ, trần bì, ý dĩ.

1.3.7. Định lượng

Hàm lượng polysaccharid trong một viên nang không được nhỏ hơn 150mg.

Hàm lượng acid amin tổng trong một viên nang không được nhỏ hơn 4mg.

Hàm lượng saponin tổng trong một viên nang không được nhỏ hơn 3mg.

1.3.8. Giới hạn nhiễm khuẩn: Đạt mức 4, ĐĐVN V – Phụ lục 13.6 - “Thử giới hạn nhiễm khuẩn” phương pháp đĩa thạch.

2. PHƯƠNG PHÁP THỬ

2.1. Tính chất: Bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu.

2.2. Độ rã: Tiến hành theo phương pháp thử độ rã viên nén và viên nang (Phụ lục 11.6, ĐĐVN V).

2.3. Độ đồng đều khối lượng: Thử theo ĐĐVN V, Phụ lục 11.3.

2.4. Giới hạn kim loại nặng:

Xác định giới hạn kim loại nặng gồm: Cadimi, thủy ngân, chì, Asen. Thử theo phương pháp của Phụ lục 9.4.11, ĐĐVN V.

2.5. Mất khối lượng do làm khô

Lấy hỗn hợp bột đóng nang của 20 viên nang ở phân định lượng để thử. Thử theo Phụ lục 9.6 - ĐĐVN V. Dùng khoảng 2g chế phẩm sấy ở 105⁰C, áp suất thường trong 4 giờ.

2.6. Định tính

2.6.1. Định tính tang phiêu tiêu

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - methanol - acid formic (10:1:0,1).

Dung dịch thử: Lấy 20 viên nang bất kỳ, mở nắp nang lấy phần bột đóng trong nang, trộn đều thành hỗn hợp bột đồng nhất (HH1). Lấy 2 g bột HH1, thêm 20ml ethanol 96% (TT), đun hồi lưu trên cách thủy 30 phút, lọc. Bay hơi dịch lọc tới cạn, hoà tan cạn trong 1ml ethyl acetat (TT), dùng lớp trên làm dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 2g bột tang phiêu tiêu (mẫu đối chiếu), tiến hành chiết như mẫu thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí ở nhiệt độ phòng. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 366nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết phát quang cùng giá trị R_f và màu sắc với vết đạt được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Hoặc phun lên bản mỏng hỗn hợp dung môi gồm dung dịch kali ferrocyanid 2% (TT) và dung dịch sắt (III) clorid 2% (TT) (1:1). Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 366nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết phát quang cùng giá trị R_f và màu sắc với vết đạt được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2.6.2. Định tính ích trí nhân

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng Silicagel G.

Hệ dung môi khai triển: Ether dầu – ethyl acetat – acid acetic băng (7,5:2,5:0,25)

Dung dịch thử: Lấy 20 viên nang bất kỳ, mở nắp nang lấy phần bột đóng trong nang, trộn đều thành hỗn hợp bột đồng nhất (HH1). Lấy khoảng 3g bột HH1 thêm 10ml nước, lắc để nước thấm đều, để yên 15 phút, thêm 40ml methanol (TT), cho vào bình cầu miệng mài, đun sôi hồi lưu trên cách thủy trong 30 phút, lọc, làm bay hơi dung môi đến cạn. Thêm 5ml nước và 20ml ether dầu hỏa (TT), lắc khoảng 3 - 5 phút, để lắng, gạn lấy phần dịch chiết, làm bay hơi hết dung môi. Hòa lẫn trong 2ml methanol (TT) làm dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 5g dược liệu ích trí nhân (mẫu đối chiếu) và tiến hành như đối với dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, phun dung dịch kali hydroxyd trong ethanol (TT). Sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết (2 - 3 vết) màu đỏ, cùng màu sắc và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2.6.3. Định tính bổ cốt chỉ

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng Silicagel H có natri carboxymethylcellulose (dung dịch 0,2-0,5%).

Dung môi khai triển: Ethylacetat – butanol – acid formic – nước (10:1:1:1)

Dung dịch thử: Lấy 20 viên nang bất kỳ, mở nắp nang lấy phần bột đóng trong nang, trộn đều thành hỗn hợp bột đồng nhất (HH1). Lấy 1g bột HH1, thêm 10ml ethanol 96% (TT), ngâm nóng trong 30 phút, lọc, cô bốc hơi dịch lọc tới khô. Hoà tan cạn trong 1ml ethanol 96% (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dùng 0,5g bột bở cốt chi (mẫu đối chiếu), tiến hành chiết như dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký xong, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí rồi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 366nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng màu (màu đỏ thẫm) và giá trị Rf với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, khi phun dung dịch nhôm clorid 10% trong ethanol (TT) vết màu đỏ thẫm sẽ chuyển sang màu da cam hoặc/và trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng màu sắc và giá trị Rf với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2.6.4. Định tính phụ tử

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng Silicagel G.

Dung môi khai triển: Cloroform – ethyl acetat – acid formic (2:3:1).

Dung dịch thử: Lấy 20 viên nang bất kỳ, mở nắp nang lấy phần bột đóng trong nang, trộn đều thành hỗn hợp bột đồng nhất (HH1). Lấy 1g bột HH1 cho vào bình nón 50ml, thêm 20 ml nước, đun cách thủy trong 20 phút, để nguội, lọc lấy dịch lọc. Chiết dịch lọc với 15ml ethyl acetat (TT) (3 lần, mỗi lần 5ml). Gộp chung dịch chiết ethyl acetat, bay hơi đến cạn trên cách thủy. Hòa tan cặn với 1ml ethyl acetat (TT), được dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Lấy khoảng 0,5g bột phụ tử (mẫu đối chiếu), chiết như mẫu thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Sau khi triển khai xong, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365nm. Sắc ký đồ của

dung dịch thử phải có các vết có cùng màu sắc và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2.6.5. Định tính nhục quế

Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng silicagel 60 F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ether – Ethyl acetat – Acid formic (5:4:0,1).

Dung dịch thử: Lấy 20 viên nang bất kỳ, mở nắp nang lấy phần bột đóng trong nang, trộn đều thành hỗn hợp bột đồng nhất (HH1). Đun hồi lưu 2 g bột HH1 với 20ml nước cất trong 30 phút. Lọc. Dịch lọc được cô đến khoảng 1ml làm dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 5g dược liệu (mẫu đối chiếu) tiến hành như dung dịch thử.

Cách tiến hành: chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ngoài không khí ở nhiệt độ phòng sau đó hiện màu bằng dung dịch acid sulfuric trong ethanol.

Kết quả: trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có cùng màu sắc và R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2.6.6. Định tính thực địa

Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng silicagel 60 F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Dicloromethan – methanol (10:1).

Dung dịch thử: Lấy 20 viên nang bất kỳ, mở nắp nang lấy phần bột đóng trong nang, trộn đều thành hỗn hợp bột đồng nhất (HH1). Cho khoảng 2g bột HH1 vào 20ml ethanol, siêu âm trong 30 phút, lọc qua màng lọc thu phần dịch trong. Dịch lọc được cô đến khoảng 1ml làm dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 5g dược liệu (mẫu đối chiếu) tiến hành như dung dịch thử.

Cách tiến hành: chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ngoài không khí ở nhiệt độ phòng sau đó hiện màu bằng dung dịch acid sulfuric trong ethanol.

Kết quả: trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có cùng màu sắc và R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2.6.7. Định tính sơ thủ du

Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng silica gel 60.F254.

Dung môi khai triển: Toluene – Ethyl acetat – Acid formic (20:4:0,5).

Dung dịch thử: Lấy 20 viên nang bất kỳ, mở nắp nang lấy phần bột đóng trong nang, trộn đều thành hỗn hợp bột đồng nhất (HH1). Đun hồi lưu 0,5g bột HH1 với 20ml nước cất trong 30 phút, lọc. Dịch lọc được cô đến khoảng 1ml làm dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 5g dược liệu (mẫu đối chiếu) tiến hành như dung dịch thử.

Cách tiến hành: chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ngoài không khí ở nhiệt độ phòng sau đó hiện màu bằng dung dịch acid sulfuric trong ethanol.

Kết quả: trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có cùng màu sắc và R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2.6.8. Định tính sơ dược

Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng Silicagel G, dùng dung dịch natri carboxymethylcellulose 0,2% đến 0,5% để tráng bản mỏng.

Dung môi khai triển: n-Butanol – acid acetic băng – nước (3:1:1).

Dung dịch thử: Lấy 20 viên nang bất kỳ, mở nắp nang lấy phần bột đóng trong nang, trộn đều thành hỗn hợp bột đồng nhất (HH1). Lấy khoảng 1g bột HH1, thêm 5ml ethanol 70 % (TT), lắc siêu âm 15 phút, lọc, dịch lọc để chấm sắc ký.

Dung dịch đối chiếu: Lấy khoảng 0,4g bột sơn dược (mẫu đối chiếu), tiến hành chiết như dung dịch thử được dung dịch đối chiếu sơn dược. Hòa tan glycin chuẩn trong ethanol 70 % (TT) để được dung dịch có nồng độ 2mg/ml làm dung dịch đối chiếu glycin.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 8 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu sơn dược và 1 μ l dung dịch đối chiếu glycin, triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12cm đến 13cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, phun dung dịch ninhydrin 2% trong acetone (TT), sấy ở 105°C cho đến khi hiện rõ vết.

Trên sắc ký đồ của dung dịch mẫu thử phải có vết cùng màu, cùng R_f với vết trên sắc ký đồ mẫu đối chiếu lọc nhung và mẫu đối chiếu glycin.

2.6.9. Định tính trích tử

Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng silica gel 60 F254.

Dung môi khai triển: Toluene – Ethyl acetat – Acid formic (20:4:0,5).

Dung dịch thử: Lấy 20 viên nang bất kỳ, mở nắp nang lấy phần bột đóng trong nang, trộn đều thành hỗn hợp bột đồng nhất (HH1). Đun hồi lưu 0,5g bột HH1 với 20ml nước cất trong 30 phút, lọc. Dịch lọc được cô đến khoảng 1ml làm dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 5g dược liệu (mẫu đối chiếu) tiến hành như dung dịch thử.

Cách tiến hành: chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ngoài không khí ở nhiệt độ phòng sau đó hiện màu bằng dung dịch acid sulfuric trong ethanol.

Kết quả: trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có cùng màu sắc và Rf với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2.6.10. Định tính đan bì

Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng silica gel 60 F254.

Dung môi khai triển: Toluene – Ethyl acetat – Acid formic (20:4:0,5).

Dung dịch thử: Lấy 20 viên nang bất kỳ, mở nắp nang lấy phần bột đóng trong nang, trộn đều thành hỗn hợp bột đồng nhất (HH1). Đun hồi lưu 0,5g bột HH1 với 20ml nước cất trong 30 phút, lọc. Dịch lọc được cô đến khoảng 1ml làm dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 5g dược liệu (mẫu đối chiếu) tiến hành như dung dịch thử.

Cách tiến hành: chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ngoài không khí ở nhiệt độ phòng sau đó hiện màu bằng dung dịch acid sulfuric trong ethanol.

Kết quả: trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có cùng màu sắc và Rf với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2.6.11. Định tính hoàng kỳ

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng Silicagel G.

Dung môi khai triển: Cloroform – ethyl acetat – acid formic (2:3:1).

Dung dịch thử: Lấy 20 viên nang bất kỳ, mở nắp nang lấy phần bột đóng trong nang, trộn đều thành hỗn hợp bột đồng nhất (HH1). Lấy 1g bột HH1 cho vào

bình nón 50ml, thêm 20 ml nước, đun cách thủy trong 20 phút, để nguội, lọc lấy dịch lọc. Chiết dịch lọc với 15ml ethyl acetat (TT) (3 lần, mỗi lần 5ml). Gộp chung dịch chiết ethyl acetat, bay hơi đến cạn trên cách thủy. Hòa tan cặn với 1ml ethyl acetat (TT), được dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Lấy khoảng 0,5g bột hoàng kỳ (mẫu đối chiếu), chiết như mẫu thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Sau khi triển khai xong, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365nm. Sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có cùng màu sắc và giá trị Rf với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2.6.12. Định tính trần bì

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng Silicagel G.

Dung môi khai triển: Cloroform – ethyl acetat – acid formic (2:3:1).

Dung dịch thử: Lấy 20 viên nang bất kỳ, mở nắp nang lấy phần bột đóng trong nang, trộn đều thành hỗn hợp bột đồng nhất (HH1). Lấy 1g bột HH1 cho vào bình nón 50ml, thêm 20 ml nước, đun cách thủy trong 20 phút, để nguội, lọc lấy dịch lọc. Chiết dịch lọc với 15ml ethyl acetat (TT) (3 lần, mỗi lần 5ml). Gộp chung dịch chiết ethyl acetat, bay hơi đến cạn trên cách thủy. Hòa tan cặn với 1ml ethyl acetat (TT), được dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Lấy khoảng 0,5g bột trần bì (mẫu đối chiếu), chiết như mẫu thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Sau khi triển khai xong, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365nm. Sắc ký đồ của

dung dịch thử phải có các vết có cùng màu sắc và giá trị Rf với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2.6.13. Định tính ý dĩ

Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng silica gel 6F254.

Dung môi khai triển: Toluene – Ethyl acetat – Acid formic (20:4:0,5).

Dung dịch thử: Lấy 20 viên nang bất kỳ, mở nắp nang lấy phần bột đóng trong nang, trộn đều thành hỗn hợp bột đồng nhất (HH1). Đun hồi lưu 0,5g bột HH1 với 20ml nước cất trong 30 phút, lọc. Dịch lọc được cô đến khoảng 1ml làm dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 5g dược liệu (mẫu đối chiếu) tiến hành như dung dịch thử.

Cách tiến hành: chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ngoài không khí ở nhiệt độ phòng sau đó hiện màu bằng dung dịch acid sulfuric trong ethanol.

Kết quả: trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết có cùng màu sắc và Rf với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2.7. Định lượng

2.7.1. Định lượng polysaccharid toàn phần bằng phương pháp quang phổ UV-Vis

* Chuẩn bị mẫu chuẩn:

- Pha dung dịch chuẩn glucose gốc có nồng độ 100 μ g/ml. Tiến hành pha loãng dung dịch chuẩn để được dung dịch chuẩn có nồng độ khoảng 40 μ g/ml.

- Thực hiện phản ứng thủy phân glucose bằng acid sulfuric đặc: Hút chính xác 1ml các dung dịch chuẩn vào ống nghiệm. Thêm 1ml dung dịch phenol 5%. Cuối cùng thêm chính xác 5ml dung dịch acid sulfuric đặc. Lắc đều, sau đó đun nóng cách thủy hỗn hợp ở nhiệt độ 90⁰C trong 15 phút để phản ứng thủy phân

diễn ra hoàn toàn. Làm lạnh nhanh trong 10 phút để nhiệt độ của hỗn hợp ổn định.

- Mẫu trắng được chuẩn bị tương tự mẫu chuẩn nhưng thay dung dịch glucose chuẩn bằng nước cất.

- Đo mật độ quang của dãy chuẩn ở bước sóng 488nm.

* *Chuẩn bị mẫu thử:*

- Lấy 20 viên nang bất kỳ. Cân xác định khối lượng trung bình thuốc đóng trong 20 viên. Trộn đều bột trong 20 viên (hỗn hợp bột A). Cân chính xác khoảng 450mg hỗn hợp bột A cho vào cốc có mỏ 250ml. Thêm khoảng 80ml nước vào, siêu âm ở nhiệt độ 60°C trong 30 phút, thỉnh thoảng khuấy đều rồi chuyển sang bình định mức 100ml. Dùng khoảng 10ml nước nóng để tráng cốc có mỏ, cho vào bình định mức. Sau khi để dịch hòa tan nguội về nhiệt độ phòng thì thêm nước cất vừa đủ 100ml, lắc đều. Lọc dịch hòa tan qua giấy lọc có kích thước 1 - 3µm, bỏ khoảng 10ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 1ml dịch lọc cho vào bình định mức 25ml, thêm nước cất vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc dung dịch qua màng lọc 0,45µm thu được dung dịch thử.

- Thực hiện phản ứng thủy phân bằng acid sulfuric đặc: Hút chính xác 1ml dung dịch thử rồi tiến hành phản ứng thủy phân tương tự như mẫu chuẩn.

- Đo mật độ quang ở bước sóng 488nm.

- Làm mẫu trắng song song với mẫu thử, chỉ khác là có tá dược nhưng không có các cao dược liệu.

- Hàm lượng polysaccharid toàn phần (theo glucose) tính theo công thức sau:

$$HL \text{ (mg)} = \frac{A_t \times C_c \times 50 \times 100 \times m_v}{A_c \times m_t \times 1000}$$

Trong đó:

HL: Hàm lượng polysaccharid toàn phần tính theo glucose trong viên (mg)

A_t, A_c : Độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn

C_c : Nồng độ dung dịch chuẩn ($\mu\text{g/ml}$)

m_t : Khối lượng mẫu thử (mg)

m_v : Khối lượng trung bình thuốc đóng trong nang (mg).

2.7.2. Định lượng acid amin tổng bằng phương pháp quang phổ UV-VIS

- *Dung dịch thử:*

Lấy 20 viên nang bất kỳ. Cân xác định khối lượng trung bình thuốc đóng trong 20 viên. Trộn đều bột trong 20 viên (hỗn hợp bột A). Cân chính xác khoảng 600mg hỗn hợp bột A, cho vào cốc có mỏ 100ml. Thêm khoảng 40ml nước vào, siêu âm trong 30 phút, rồi chuyển sang bình định mức 50ml. Dùng khoảng 2ml nước để tráng cốc có mỏ (3 lần) cho vào bình định mức. Thêm nước cất vừa đủ 50ml, lắc đều. Lọc dịch hòa tan qua giấy lọc có kích thước 1 - 3 μm . Hút chính xác 1ml dịch lọc cho vào bình định mức 20ml, thêm nước cất vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Mẫu trắng được làm song song với mẫu thử nhưng chỉ có tá dược mà không có các cao dược chất. Hút chính xác 4ml dung dịch đã pha loãng ở trên cho vào ống nghiệm sạch, thêm 3ml thuốc thử Ninhydrin, đun ở 80°C trong 30 phút, lấy ra làm lạnh bằng nước đá trong 20 phút, thêm 6ml cồn 50° rồi đem đo quang phổ UV-VIS ở $\lambda = 570\text{nm}$.

- *Dung dịch chuẩn:* Sử dụng dung dịch chuẩn Leucin trong nước có nồng độ 5 $\mu\text{g/ml}$ và tiến hành phản ứng như dung dịch thử.

Hàm lượng acid amin tổng được tính theo công thức:

$$\text{HL (mg)} = \frac{A_t \times C_c \times 50 \times 20 \times m_v}{A_c \times m_t \times 1000}$$

Trong đó:

HL: Hàm lượng acid amin tổng tính theo Leucin (mg)

A_t, A_c : Độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch

chuẩn C_c : Nồng độ dung dịch chuẩn ($\mu\text{g/ml}$)

m_t : Khối lượng mẫu thử (mg)

m_v : Khối lượng trung bình của thuốc đóng trong viên nang (mg)

2.7.3. Định lượng saponin tổng bằng phương pháp quang phổ UV-Vis

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chuẩn gốc acid oleanolic có nồng độ khoảng 1000 $\mu\text{g/ml}$ trong MeOH. Từ dung dịch chuẩn gốc, pha các dung dịch chuẩn làm việc có nồng độ thay đổi từ 100 đến 300 $\mu\text{g/ml}$.

Dung dịch thử: Lấy 20 viên nang bất kỳ. Cân xác định khối lượng trung bình thuốc đóng trong 20 viên. Trộn đều bột trong 20 viên (hỗn hợp bột A). Cân chính xác khoảng 500mg hỗn hợp bột A, cho vào bình định mức 50ml, thêm MeOH vừa đủ tới vạch, lắc siêu âm trong 30 phút, để lắng. Lấy 10ml dịch trong lọc qua màng lọc 0,45 μm trước khi làm phản ứng tạo màu.

Mẫu trắng: MeOH

Tiến hành phản ứng tạo màu Rosenthaler:

Hút chính xác 0,2ml dung dịch thử (hoặc dung dịch chuẩn hoặc mẫu trắng), cho vào ống nghiệm, rồi thêm 0,2ml dung dịch vanilin 5%/acid acetic băng và 1,2ml acid perchloric. Đậy kín ống nghiệm rồi ủ trong parafin lỏng ở 70°C trong khoảng thời gian 40 phút. Ngâm ống nghiệm trong nước đá rồi chuyển vào bình định mức 5ml, tráng ống nghiệm bằng ethyl acetat và bổ sung ethyl acetat vừa đủ đến vạch. Đo độ hấp thụ ở bước sóng 550nm. Lập đường chuẩn thể hiện mối tương quan giữa nồng độ acid oleanolic và độ hấp thụ đo được. Tính toán nồng độ saponin toàn phần theo đường chuẩn xây dựng được.

Tính toán kết quả: Hàm lượng saponin toàn phần (mg) trong viên nang tính theo công thức sau:

$$\text{Saponin (mg)} = \frac{C \times n \times V \times m_v}{m_t \times 1000}$$

Trong đó:

C- nồng độ saponin toàn phần trong dịch chiết tính theo acid oleoic từ đường chuẩn xây dựng được ($\mu\text{g/ml}$);

V- Thể tích pha mẫu (ml);

n- Hệ số pha loãng;

m_v - Khối lượng trung bình thuốc đóng trong nang (mg);

m_t : Khối lượng mẫu thử (mg).

2.8. Giới hạn nhiễm khuẩn: thử theo DĐVN V - Phụ lục 13.6 – Thử giới hạn nhiễm khuẩn.

3. ĐÓNG GÓI, GHI NHÃN, BẢO QUẢN

- Đóng gói: Sản phẩm dược đóng trong bao bì kín, tránh ánh sáng.
- Ghi nhãn: Nhãn trình bày rõ ràng, đúng quy chế.
- Bảo quản: Nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh sáng trực tiếp.

Hà Nội, ngày tháng năm 20

GIÁM ĐỐC TRUNG TÂM

PHỤ LỤC II

QUY TRÌNH SẢN XUẤT VIÊN NANG TLHV

I. ĐẶC ĐIỂM THÀNH PHẨM

1.1. Tên thành phẩm: Viên nang cứng TLHV

1.2. Chất lượng thành phẩm

1.2.1. Tính chất

Viên nang cứng bên trong chứa bột màu vàng nâu, khô toại, đồng nhất, có mùi thơm dược liệu, vị hơi ngọt và đắng.

1.2.2. Độ rã: Không quá 15 phút.

1.2.3. Độ đồng đều khối lượng: Khối lượng trung bình thuốc trong nang $\pm 7,5\%$.

1.2.4. Giới hạn kim loại nặng: Cadimi $\leq 0,3\text{mg/kg}$; Thủy ngân $\leq 0,1\text{mg/kg}$; Chì $\leq 3,0\text{mg/kg}$; Asen $\leq 1,0\text{ mg/kg}$.

1.2.5. Mất khối lượng do làm khô: Không quá 5%.

1.2.6. Định tính

Chế phẩm phải thể hiện phép thử định tính của tang phiêu tiêu, ích trí nhân, bồ cốt chỉ, phụ tử, nhục quế, thực địa, sơn thù, sơn dược, trạch tả, đan bì, hoàng kỳ, trần bì, ý dĩ.

1.2.7. Định lượng

Hàm lượng polysaccharid trong một viên nang không được nhỏ hơn 150mg.

Hàm lượng acid amin tổng trong một viên nang không được nhỏ hơn 4mg.

Hàm lượng saponin tổng trong một viên nang không được nhỏ hơn 3mg.

1.2.8. Giới hạn nhiễm khuẩn: Đạt mức 4, ĐĐVN V - Phụ lục 13.6 - “Thử giới hạn nhiễm khuẩn” phương pháp đĩa thạch.

1.3. Trình bày, ghi nhãn và bảo quản

- *Trình bày:* Lọ 60 viên.

- *Nhãn:* Đúng qui chế.

- *Bảo quản:* Nơi khô mát, tránh ánh sáng trực tiếp.

II. ĐẶC ĐIỂM NGUYÊN PHỤ LIỆU

Bảng 1. Đặc điểm nguyên phụ liệu

<i>Tên nguyên liệu</i>	<i>Tiêu chuẩn</i>
Tang phiêu tiêu	TCCS
Ích trí nhân	TCCS
Bồ cốt chỉ	TCCS
Phụ tử	TCCS
Nhục quế	TCCS
Thục địa	TCCS
Sơn thù du	TCCS
Sơn dược	TCCS
Trạch tả	TCCS
Đan bì	TCCS
Hoàng kỳ	TCCS
Trần bì	TCCS
Ý dĩ	TCCS
Tinh bột ngô	BP 2014
Natri starch glycolat	BP 2014
Magnesi stearat	BP 2014
Aerosil	USP 38
Vỏ nang cứng số 0	TCCS

III. THIẾT BỊ

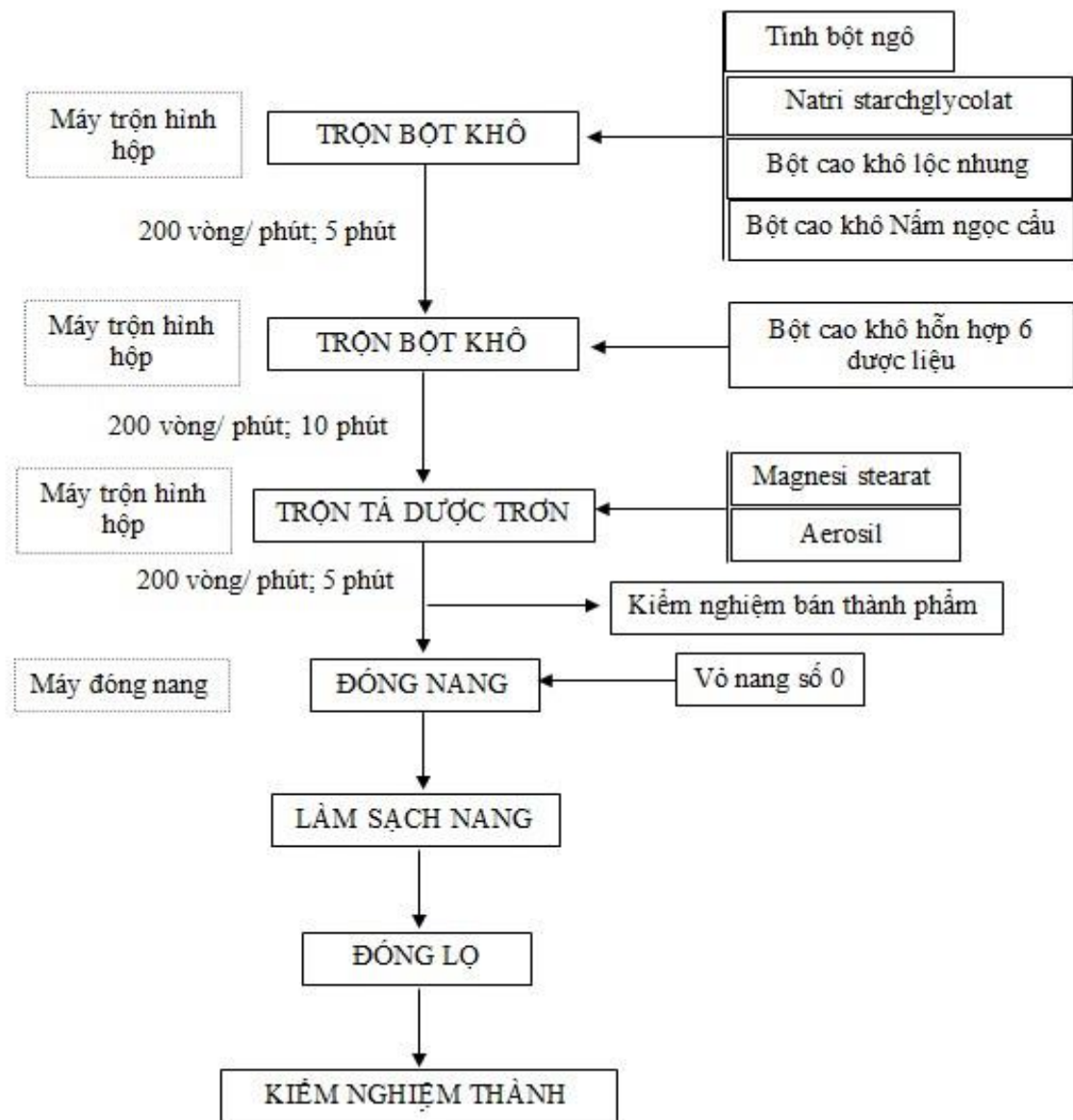
- Cân phân tích Mettler Toledo, độ chính xác 0,1mg (Thụy sỹ).
- Cân kỹ thuật Mettler Toledo 3000, độ chính xác 0,01g (Thụy sỹ).
- Máy xác định hàm ẩm tự động ADAM AMB310 (Anh).
- Tủ sấy tĩnh Ketong TDA-8001 (Trung Quốc).
- Máy trộn hình lập phương (Trung Quốc) - Máy đóng nang KW-F2 (Trung Quốc).
- Máy làm sạch viên nang YPJ-II (Trung Quốc).

IV. CÔNG THỨC BÀO CHẾ

Bảng 2. Công thức bào chế cho mẻ 10.000 viên nang TLHV

TT	Thành phần	Tiêu chuẩn	Khối lượng	
			1 viên (mg)	10.000 viên (g)
1	Tang phiêu tiêu	TCCS	52	520
2	Ích trí nhân	TCCS	42	420
3	Bổ cốt chỉ	TCCS	52	520
4	Phụ tử	TCCS	21	210
5	Nhục quế	TCCS	21	210
6	Thục địa	TCCS	52	520
7	Son thù	TCCS	42	420
8	Son dược	TCCS	42	420
9	Trạch tả	TCCS	31	310
10	Đan bì	TCCS	31	310
11	Hoàng kỳ	TCCS	52	520
12	Trần bì	TCCS	31	310
13	Ý dĩ	TCCS	31	310
14	Tinh bột ngô	BP 2014	20	200
15	Natri starchglycolat	BP 2014	20	200
16	Magnesi stearat	BP 2014	7	70
17	Aerosil	USP 38	3	30
18	Vỏ nang cứng số 0	TCCS		

V. SƠ ĐỒ CÁC GIAI ĐOẠN SẢN XUẤT



Hình 1. Sơ đồ các giai đoạn sản xuất viên nang cứng TLHV

VI. MÔ TẢ QUI TRÌNH

1. Chuẩn bị nguyên phụ liệu

- + Các nguyên liệu đạt tiêu chuẩn mới đưa vào bào chế.
- + Thiết bị, dụng cụ sạch.
- + Phòng trộn và đóng nang: Nhiệt độ đạt 25⁰C, độ ẩm < 30%.
- Xử lý nguyên liệu: tá dược trộn rây qua rây số 180. Các tá dược còn lại rây qua rây số 315.

2. Trộn bột

- Cân riêng rẽ các nguyên liệu theo công thức.
- Cho tinh bột ngô, natri starch glycolat vào thiết bị trộn hình hộp, trộn đều với tốc độ đầu trộn 200vòng/ phút trong 5 phút.
- Cho tiếp 13 vị dược liệu vào trộn đều với tốc độ đầu trộn 200vòng/ phút trong 10 phút.
- Cho tiếp magnesi stearat và aerosil vào và tiếp tục trộn trong 5 phút với tốc độ 200vòng/ phút.
- Lấy mẫu bột kiểm nghiệm bán thành phẩm.

3. Đóng nang

- Hỗn hợp bột được đóng vào nang cứng số 0 trên máy đóng nang bán tự động. Loại bỏ những nang bị lỗi.
- Làm sạch nang: Cho nang qua máy làm sạch nang 2 lần.

4. Đóng lọ

Viên nang TLHV được đóng trong lọ nhựa, nắp kín.

5. Kiểm nghiệm thành phẩm theo tiêu chuẩn cơ sở của chế phẩm

VII. PHƯƠNG PHÁP KIỂM SOÁT, KIỂM NGHIỆM

Bảng 3. Kiểm soát, kiểm nghiệm

STT	Giai đoạn bào chế	Nội dung kiểm tra, kiểm soát	Yêu cầu
1	Nguyên liệu	Tiêu chuẩn	Đạt
2	Cân nguyên liệu	Cân đủ, đúng nguyên liệu theo công thức	Đúng
3	Trộn bột	Thứ tự trộn và thời gian trộn	Đúng
4	Kiểm nghiệm bán thành phẩm	Chỉ số Carr: 15 – 20. Khối lượng riêng: 0,76 – 0,68g/ml. Hàm ẩm: < 4%.	Đạt

5	Đóng nang	Nhiệt độ phòng 25 ⁰ C, độ ẩm phòng < 30% Hình thức viên, độ đồng đều khối lượng trong khoảng: KLTB ± 7,5%	Đạt
6	Đóng lọ	Số lượng viên, độ kín của lọ	Đúng
7	Đóng gói	Số lượng một đơn vị đóng gói, NSX. Nhãn đúng qui chế	Đúng
8	Kiểm nghiệm thành phẩm	Theo TCCS	Đạt

VIII. DƯ PHÂM, PHẾ PHÂM

Bột nguyên phụ liệu và thành phẩm không đạt, rơi vãi, bản phải hủy.

IX. CÁC HỒ SƠ LÀM VIỆC CẦN THIẾT

1. DĐVN V.
2. Sổ pha chế.
3. Qui trình vận hành thiết bị.
4. Tiêu chuẩn cơ sở chế phẩm.
5. Các hồ sơ và nội qui khác có liên quan.

X. BỔ SUNG QUI TRÌNH

Hà Nội, ngày tháng năm 2022

GIÁM ĐỐC TRUNG TÂM

PHỤ LỤC III
ĐẶC ĐIỂM CÁC VỊ THUỐC TRONG THÀNH PHẦN VIÊN NANG
“TLHV”

1. Thục địa

Tên khoa học Radix Rehmanniae glutinosae praeparata.

Thuộc họ Hoa mõm chó *Scrophulariaceae*.

Bộ phận dùng: Rễ củ của cây sinh địa (địa hoàng) cứu chung cứu sái.

Tính vị quy kinh: Ngọt, ôn; quy kinh tâm, can, tỳ.

Tác dụng: Bổ huyết, dưỡng âm. Dùng để chữa huyết hư, huyết thiếu, kinh nguyệt không đều, kinh ít nhạt màu. Trị âm hư sinh ho suyễn, khát nước, vật vã ít ngủ, đái tháo đường, chữa di tinh, di niệu, lưng gối mềm yếu, sáng tai mắt, đen râu tóc

Nghiên cứu dược lý: Các kết quả nghiên cứu trên chuột cống và chó cho thấy chất rehmanin trong nước sắc thục địa có tác dụng hạ đường huyết, mạnh tim, tăng huyết áp. cầm máu, ức chế sự sinh trưởng của một số loại vi trùng.

Liều dùng: 8-32 gram/ngày [13].

2. Đan bì

Tên khoa học: Cortex Moutan hoặc Cortex Paeoniae Suffuticosa

Thuộc họ Hoàng liên (hoặc họ Mao Lương) *Ranunculaceae*.

Bộ phận dùng: Vỏ rễ cây hoa Mẫu đơn.

Tính vị quy kinh: Cay, đắng, hàn; quy kinh tâm, can, thận.

Tác dụng: Lương huyết, hoạt huyết. Dùng sống chữa sốt cao phát cuồng, sốt phát ban, đau đầu, đau lưng do sang chấn. Tẩm rượu sao trị kinh nguyệt không đều, thống kinh, hậu sản. Sao cháy, cầm máu khi chảy máu cam, thổ huyết, đại tiện ra máu.

Nghiên cứu dược lý: Thí nghiệm trên thỏ, đan bì có tác dụng chữa sốt. Các tác giả cho rằng chất axit benzoic trong đan bì có tác dụng này. Thí nghiệm

tính chất kháng sinh của đan bì cho thấy nó có tác dụng chủ yếu trên vi trùng gây thương hàn, thổ tả, lỵ

Liều dùng: 5 - 10 gram/ngày [40].

3. Trạch tả

Tên khoa học *Rhizoma Alismatis*.

Thuộc họ Trạch tả *Alismataceae*.

Bộ phận dùng: Thân rễ khô của cây Trạch tả.

Tính vị quy kinh: Vị cam, hàn, hàn; quy kinh thận, bàng quang.

Tác dụng: Lợi thủy trừ thấp, tả hỏa chỉ di, công dụng bổ, kích thích, nhuận tràng, lợi sữa, long đờm, đàm ẩm. Có công dụng chữa tiểu tiện bất lợi, bí tiểu tiện, đái ra máu, đái buốt, bụng đầy trướng, hoàng đản, đau lưng, di tinh.

Tác dụng dược lý: Nước sắc và cao lỏng trạch tả đều có tác dụng lợi tiểu rõ rệt cả trên động vật thực nghiệm và trên người. Nước sắc trạch tả liều 20g/kg trên chuột cống trắng trong 7 tuần lễ có tác dụng làm giảm Triglycerid trong máu, lượng mỡ ở các tạng phủ và giảm trọng lượng của chuột béo phì.

Liều dùng: 10-30 gram/ngày [40].

4. Nhục quế

Tên khoa học *Cinnamomum obtusifolium* Ness.

Thuộc họ Long não *Lauraceae*.

Bộ phận dùng: Vỏ thân của cây quế từ 5 năm trở lên.

Tính vị quy kinh: Cay ngọt, đại nhiệt, hơi có độc; quy kinh can, thận.

Tác dụng: Bổ mệnh môn hỏa, kiện tỳ, kích thích tiêu hóa. Dùng để điều trị trụ mạch do mất nước mất máu. Chữa di tinh, liệt dương, chân tay co quắp, lưng gối đau mỏi. Chữa phù do viêm thận mạn tính. Chữa thống kinh, bế kinh do lạnh, bồi bổ cho phụ nữ sau đẻ. Chữa đầy bụng chậm tiêu, ăn kém, đầy bụng do lạnh. Chữa đau mắt, ho hen, mụn nhọt lâu ngày không vỡ.

Tác dụng dược lý: Tinh dầu quế được coi là một vị thuốc có tác dụng kích thích làm cho sự tuần hoàn máu lưu thông. Quế còn gây co mạch. Nó gây co bóp tử cung và tăng nhu động ruột, tinh dầu có tính sát trùng mạnh.

Liều dùng: 3-15 gram/ngày [40].

5. Phụ tử

Tên khoa học *Aconitum fortunei hemsl.*

Thuộc họ Hoàng liên *Ranunculaceae.*

Bộ phận dùng: Dùng củ con bào chế thành phụ tử.

Tính vị quy kinh: Cay ngọt, đại nhiệt, có độc; quy 12 kinh.

Tác dụng: Hồi dương cứu nghịch, bổ thận dương, trừ phong hàn thấp. Chữa choáng trụy mạch, chữa đau lưng mỗi gối, di tinh, liệt dương, di niệu. Chữa ngực bụng lạnh đau, ỉa chảy mãn do tỳ hư. Chữa đau khớp, đau thần kinh do lạnh, chân tay tê mỏi.

Liều dùng: 3-15 gram/ngày [40].

6. Sơn dược

Tên khoa học *Tuber Dioscoreae persimilis.*

Thuộc họ Củ nâu *Dioscoreaceae.*

Bộ phận dùng: Rễ củ phơi hay sấy khô của cây Củ mài.

Tính vị quy kinh: Vị cam, bình; quy kinh tỳ vị, phế, thận.

Tác dụng: Bổ tỳ, dưỡng vị, chỉ tả, sinh tân, ích phế, bổ thận, sáp tinh. Chữa kém ăn, tiêu chảy, phế hư, ho suyễn, di tinh, đờm hạ, tiêu khát.

Nghiên cứu dược lý: Chất mucin hoà tan trong nước, phân giải thành chất protid và hydrat cacbon, có tính chất bổ. Sơn dược còn được dùng để chữa đái tháo đường. Nước sắc sơn dược có tác dụng làm lành vết loét miệng súc vật.

Liều dùng: 4-12g/ngày.

7. Sơn thù du

Tên khoa học *Fructus Corni officinalis*.

Thuộc họ Thù du *Cornaceae*.

Bộ phận dùng: Quả chín phơi hay sấy khô, bỏ hạt của cây sơn thù du.

Tính vị quy kinh: Vị chua, sáp tính âm; quy kinh can, thận.

Tác dụng: Bổ can thận, cố tinh sáp niệu. Chữa di mộng tinh, tiểu nhiều lần, đái dầm, đau lưng gối, ù tai, mờ hôi nhiều, phụ nữ khí hư, rong kinh, rong huyết.

Nghiên cứu dược lý: Cao sơn thù du có tác dụng kháng khuẩn, làm ngừng ỉa chảy ở chuột nhắt trắng. Nghiên cứu cho thấy quả sơn thù du khô có tác dụng chống viêm cấp và viêm mạn tính.

Liều dùng: 6-15 gram/ngày.

8. Hoàng kỳ

Tên khoa học *Astragalus membranaceus*.

Thuộc họ Đậu *Fabaceae*.

Bộ phận dùng: Rễ thu hoạch ở cây trồng từ 3 năm trở lên.

Tính vị quy kinh: Ngọt, ôn; quy kinh phế tỳ.

Tác dụng: Bổ khí, cố biểu, lợi tiểu, thác sang. Trích kỳ có tác dụng bổ tỳ thăng dương, chữa tỳ hư gây ỉa lỏng, sa trực tràng, khí huyết hư nhược. Sinh kỳ chữa biểu hư, ra mồ hôi trộm, phù do viêm cầu thận, suy dinh dưỡng, bài nung sinh cơ, trị tiêu khát, huyết tỳ.

Tác dụng dược lý: Trên cơ sở nghiên cứu Tây y, hoàng kỳ được dùng để chữa những trường hợp lở loét mãn tính, suy nhược lâu ngày, huyết áp cao, mạch máu nhỏ dễ đứt vỡ, hội chứng thận hư mạn tính, cơ thể suy nhược hay ra nhiều mồ hôi.

Liều dùng: 6-32 gram/ngày.

9. Tang phiêu tiêu

Tên khoa học *Ootheca Mantidis*.

Thuộc họ Dâu tằm *Moraceae*.

Bộ phận dùng: Dùng tổ bọ ngựa trên cây dâu tằm.

Tính vị quy kinh: Mặn, ngọt, tính bình; quy kinh can, thận.

Tác dụng: Cố tinh, sáp niệu. Dùng cho bệnh nhân thận hư, di tinh, mộng tinh, xuất tinh sớm, liệt dương. Chữa đái dầm, đái són, tiểu nhiều lần, tiểu đêm nhiều lần. Chữa ra mồ hôi trộm, khí hư bạch đới, chữa đái đục.

Tác dụng dược lý: Mới có tài liệu nghiên cứu của Nhật Bản về vỏ rễ cây dâu. Cho thử uống nước sắc vỏ rễ cây dâu. Mới đầu khi uống uống vào lượng đường tăng lên, sau đó giảm dần xuống. Các bộ phận khác hiện chưa thấy tài liệu nào nghiên cứu.

10. BỔ CỐT CHỈ

Tên khoa học *Psoralea Corylifolia L.*

Thuộc họ Đậu (*Fabaceae*) *Cánh bướm Papilionaceae*.

Bộ phận dùng: Hạt khô tẩm muối sao.

Tính vị quy kinh: Cay đắng, đại ôn; quy kinh tỳ, thận, tâm bào.

Tác dụng: Bổ thận dương, kiện tỳ. Chữa di tinh, liệt dương, lưng gối đau mỏi, phụ nữ khí hư bạch đới, trụy thai. Chữa chứng ngũ canh tả do tỳ thận dương hư. Chữa tiểu tiện nhiều lần, đái són.

Liều dùng: 6-15g/ngày.

11. ÍCH TRÍ NHÂN

Tên khoa học *Alpinia oxyphylla Mig.*

Thuộc họ gừng *Zingiberaceae*.

Bộ phận dùng: Hạt chín phơi khô của cây ích trí nhân.

Tính vị quy kinh: Cay, ôn; quy kinh tỳ, thận.

Tác dụng: Bổ thận, sáp tinh, cố khí. Dùng để trị di tinh, di niệu, tiểu buốt, tiểu rắt. Chữa đau bụng do lạnh, tiêu chảy, đái dầm, chảy nhiều nước dãi, băng lậu.

Tác dụng dược lý: Ức chế sự co bóp đại tràng, hỗ trợ giãn mạch, cường tim, chống viêm loét dạ dày - tá tràng, ức chế viêm tuyến tiền liệt. Tăng tế bào bạch cầu ở ngoại vi.

Liều dùng: 8-16g/ngày.

12. Ý dĩ

Tên khoa học *Semen Coicis Coix lachryma jobi L.*

Thuộc họ họ Lúa (*Poaceae*).

Bộ phận dùng: Là nhân của hạt cây ý dĩ hay cây Bo bo.

Tính vị quy kinh: Vị ngọt, nhạt, tính hơi lạnh; quy kinh tỳ, vị, phế.

Tác dụng: Kiện tỳ bổ phế, thanh nhiệt, thâm thấp. Chữa phù thũng, tiêu tiện khó khăn, đái buốt. Chữa các bệnh tỳ hư, tiêu hóa kém, tiết tả. Trừ phong thấp đau nhức. Thanh nhiệt trừ mụn.

Nghiên cứu dược lý: quả ý dĩ có tác dụng ức chế sự phát triển của khối u, chống ung thư, làm kéo dài thời gian sống của chuột đã bị gây ung thư. Trên chuột nhắt trắng, dạng chiết bằng aceton có tác dụng ức chế rõ rệt ung thư cổ tử cung. Thành phần có tác dụng chống ung thư là hoạt chất coixenolid.

13. Trần bì

Tên khoa học *Pericarpium Citri Reticulatae.*

Thuộc họ Cam *Rutaceae.*

Bộ phận dùng: Vỏ chín, phơi khô của một số cây họ cam, quýt.

Tính vị quy kinh: Cay, đắng, tính ấm; quy kinh phế tỳ.

Tác dụng: Lý khí, kiện tỳ, hóa thấp, tiêu đàm. Chữa đau bụng do khí trệ, do lạnh. Kích thích tiêu hóa, chữa đầy bụng chậm tiêu. Chữa nôn mửa ỉa chảy do lạnh, chữa ho đờm nhiều [109].

Liều dùng: 4-12 gram/ngày.

