

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN TRỌNG ĐỨC

**ĐÁNH GIÁ ĐỘ TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG CỦA
CAO KHÔ “BÁN CHI LIÊN TV” TRÊN MÔ HÌNH
TĂNG SINH LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Hà Nội, Năm 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN TRỌNG ĐỨC

**ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG CỦA
CAO KHÔ “BÁN CHI LIÊN TV” TRÊN MÔ HÌNH
TĂNG SINH LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. TS. TRỊNH HOÀNG GIANG

2. TS. NGUYỄN TRƯỜNG NAM

Hà Nội, Năm 2025

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành được luận văn này tôi xin chân thành cảm ơn Đảng ủy, ban giám đốc Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam, phòng đào tạo sau đại học, các phòng ban của nhà trường đã tạo điều kiện thuận lợi để giúp tôi hoàn thành luận văn này.

Với lòng biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn các thầy cô đã giảng dạy, chỉ bảo cho tôi trong suốt quá trình học tập đặc biệt thầy **TS. Trịnh Hoàng Giang** và **TS. Nguyễn Trường Nam**, người đã dày công, tận tụy hướng dẫn cho tôi hoàn thành luận văn.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến các thầy cô trong hội đồng, những người đã công tâm chỉ cho tôi những thiếu sót cần phải khắc phục.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ sự biết ơn đến bố mẹ người đã sinh thành nuôi dưỡng tôi cùng gia đình bạn bè, đồng nghiệp đã ủng hộ, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình hoàn thành luận văn này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Tác giả

Nguyễn Trọng Đức

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan công trình nghiên cứu này là do tôi thực hiện tại **Bộ môn Dược lý – Học viện Quân Y**. Toàn bộ nội dung và kết quả trong luận văn là sản phẩm nghiên cứu độc lập, không trùng lặp với một công trình nào của các tác giả khác. Các số liệu trong nghiên cứu này là hoàn toàn trung thực và chưa từng được công bố trong bất kì một nghiên cứu nào khác.

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Tác giả

Nguyễn Trọng Đức

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1 Tổng quan tăng sinh lành tính tiền liệt tuyến theo Y học hiện đại	3
1.1.1 Định nghĩa	3
1.1.2 Dịch tễ học	3
1.1.3 Giải phẫu và sinh lý tuyến tiền liệt	3
1.1.3.1 Hình thể và vị trí	3
1.1.3.2 Sinh lý của tuyến tiền liệt	5
1.1.4 Bệnh nguyên, bệnh sinh của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.....	5
1.1.4.1 Yếu tố nội tiết.....	5
1.1.4.2 Các yếu tố tăng trưởng (Growth factors)	7
1.1.4.3 Hiện tượng chết theo chương trình (Apoptosis).....	8
1.1.4.4 Sự tương tác của vùng biểu mô tuyến - mô đệm	8
1.1.4.5 Vai trò của tuổi và một số yếu tố khác	9
1.1.5 Ảnh hưởng của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt lên hệ tiết niệu	9
1.1.6 Chẩn đoán	11
1.1.6.1 Chẩn đoán xác định	11
1.1.6.2 Chẩn đoán phân biệt.....	13
1.1.7 Điều trị.....	13
1.2. Tổng quan tăng sinh lành tính tiền liệt tuyến theo Y học cổ truyền.....	15
1.2.1. Bệnh danh	15
1.2.1.1. Long bế (Lung bế)	15
1.2.1.2 Lâm chứng	16
1.2.1.3 Di niệu	16
1.2.2 Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh và điều trị	16
1.2.2.1 Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh	16
1.2.2.2 Biện chứng luận trị	16
1.2.2.3 Nguyên tắc điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo Y học cổ truyền.....	19
1.2.2.4 Pháp bổ thận đạo trực, hành khí hóa ứ.....	20

1.2.2.5	Pháp thanh nhiệt lợi thấp nhuận kiên tán kết.....	21
1.2.2.6	Nghiên cứu vị thuốc	21
1.3.	Tổng quan về một số phương pháp xác định tính an toàn của thuốc và mô hình gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.....	22
1.3.1	Phương pháp xác định độc tính cấp	22
1.3.2	Một số mô hình gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt trên động vật thực nghiệm.....	24
1.3.2.1	Mô hình in vitro.....	24
1.3.2.2	Mô hình in vivo.....	24
1.4	Tổng quan về cao khô “Bán chi liên TV”	26
1.4.1	Cơ sở xây dựng cao khô:.....	26
1.4.2	Xuất xứ cao khô “Bán chi liên TV”	27
1.4.3	Tổng quan các vị thuốc trong cao khô “Bán chi liên TV”	27
1.4.3.1	Bán chi liên	27
1.4.3.2	Trinh nữ hoàng cung	27
1.4.3.3	Xạ đen	28
1.4.3.4	Hoàng bá nam	28
1.4.3.5	Cối xay.....	28
1.4.3.6	Bạch hoa xà thiệt thảo	28
1.4.3.7	Bồ công anh	28
1.5	Thuốc đối chứng trong mô hình nghiên cứu	29
1.5.1	Testosterone propionate.....	29
1.5.2	Dutasteride	29
CHƯƠNG 2. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU		31
2.1.	Chất liệu và đối tượng nghiên cứu	31
2.1.1.	Chế phẩm nghiên cứu	31
2.1.2.1.	Hóa chất phục vụ nghiên cứu	32
2.1.2.2.	Dụng cụ phục vụ nghiên cứu	32
2.1.3.	Động vật sử dụng trong nghiên cứu	32
2.2.	Phương pháp nghiên cứu.....	33
2.2.1.	Nghiên cứu độc tính cấp	33

2.2.2. Nghiên cứu tác dụng dược lý của cao khô trên mô hình	36
2.2.3 Phương pháp xử lý số liệu.....	39
2.2.4. Sai số và biện pháp khống chế sai số.....	39
2.3. Đạo đức trong nghiên cứu.....	39
2.4. Thời gian và địa điểm tiến hành nghiên cứu.....	39
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	40
3.1 Đánh giá độc tính cấp của cao khô “Bán chi liên TV” ” trên động vật thực nghiệm.....	40
3.2 Đánh giá tác dụng dược lý của cao khô “Bán chi liên TV” trên mô hình chuột tăng sinh tuyến tiền liệt.....	43
3.2.1. Kết quả đánh giá tình trạng chung và cân nặng của chuột.....	43
3.3.2. Kết quả đánh giá tác dụng của cao khô “Bán chi liên TV” lên khối lượng tuyến tiền liệt chuột ở các lô chuột nghiên cứu.....	46
3.3.3. Kết quả đánh giá tác dụng của cao khô “Bán chi liên TV” lên khối lượng tuyến tiền liệt chuột ở các lô chuột nghiên cứu.....	48
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	50
KẾT LUẬN	65
KHUYẾN NGHỊ.....	66
TÀI LIỆU THAM KHẢO	67

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
AUA	Hội tiết niệu Hoa Kỳ	American Urological Association
BPH	Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt	Benign Prostate Hypogonadism
DHT		Dihydrotestosterone
TTL	Tuyến tiền liệt	
YHHĐ	Y học hiện đại	
YHCT	Y học cổ truyền	

DANH MỤC BẢNG BIỂU

Bảng 2.1 Thành phần các vị thuốc trong cao khô “Bán chi liên TV”

Bảng 3.1 Độc tính cấp đường uống của cao khô “Bán chi liên TV” trên chuột nhắt trắng.

Bảng 3.2 Hình dáng, da, lông, trạng thái của chuột.

Bảng 3.3 Kết quả đánh giá lượng thức ăn tiêu thụ của chuột.

Bảng 3.4 Kết quả đánh giá lượng nước uống vào của chuột.

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của cao khô “Bán chi liên TV” lên cân nặng của chuột.

Bảng 3.6. Tác dụng của cao khô “Bán chi liên TV” lên khối lượng của tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu.

Bảng 3.7. Tác dụng của cao khô “Bán chi liên TV” lên thể tích của tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu

Bảng 3.8. Tác dụng của cao khô “Bán chi liên TV” lên chỉ số tuyến tiền liệt (mg/100g BW)

Bảng 3.9 Ảnh hưởng của cao khô “Bán chi liên TV” đến tần suất đi tiểu và thể tích tiểu tiện trung bình.

Bảng 3.10 Ảnh hưởng của cao khô “Bán chi liên TV” đến nước tiểu tồn dư.

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1 Sơ đồ nghiên cứu độc tính cấp.

Sơ đồ 2.2 Sơ đồ nghiên cứu tác dụng làm giảm tăng sinh tuyến tiền liệt trên mô hình tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1. Tuyến tiền liệt và các túi tinh [17].

Hình 1.2. Ảnh hưởng của BPH lên hệ tiết niệu [24].

Hình 3.1 Hình ảnh mô bệnh học tuyến tiền liệt của các lô chuột nghiên cứu.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt (BPH) là một rối loạn tăng sinh không ác tính của tuyến tiền liệt. Sự phát triển của BPH thường xảy ra sau 40 tuổi và tỷ lệ hiện mắc tăng dần theo tuổi [1]. Tỷ lệ mắc bệnh này là gần 50% ở nam giới trên 50 tuổi và đạt 80% ở nam giới trên 90 tuổi [2]. BPH được đặc trưng bởi sự tăng sinh của các tế bào mô đệm và biểu mô của tuyến tiền liệt, do đó làm tăng kích thước tuyến tiền liệt và gây ra các triệu chứng đường tiết niệu dưới như tiểu khó [3]. Bệnh nhân mắc bệnh tăng sinh tuyến tiền liệt bị ảnh hưởng về tinh thần và thể chất vì số lần đi tiểu gấp và thường xuyên hơn do sự co thắt niệu đạo do áp lực từ tuyến tiền liệt tăng sinh [4].

Ngày nay, với mục đích ngăn ngừa các triệu chứng của bệnh, nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh và dự phòng biến chứng, có nhiều phương pháp để điều trị BPH. Điều trị ngoại khoa bằng phẫu thuật mổ bóc u, cắt u qua nội soi có thể gặp các biến chứng như: Bí tiểu, chảy máu, viêm đường tiết niệu, thời gian tái phát ngắn, đặc biệt có thể gây xuất tinh ngược, rối loạn cương dương. Bên cạnh đó, các lựa chọn điều trị nội khoa bằng thuốc y học hiện đại (YHHĐ) hiện nay đối với bệnh tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính (BPH) có nhiều mức độ hiệu quả đã được ghi nhận. Ví dụ, các chất ức chế 5 α -reductase (5 α RI, ví dụ: finasteride) thường được sử dụng để điều trị BPH vì chúng làm giảm nồng độ dihydrotestosteron (DHT) [5]. Một tác nhân điều trị BPH khác, thuốc đối kháng thụ thể α 1-adrenoceptor (chẳng hạn như thuốc chẹn α) chủ yếu nhắm vào các cơ trơn ở cổ bàng quang và tuyến tiền liệt, dẫn đến giãn các cơ trơn và sau đó làm giảm các triệu chứng [6]. Thật không may, việc sử dụng cả 5 α RI và thuốc chẹn α sẽ dẫn đến một số tác dụng phụ, chẳng hạn như rối loạn cương dương và nguy cơ tim mạch, làm hạn chế việc sử dụng chúng trong thực hành lâm sàng [7].

Ngược lại, thuốc thảo dược được coi là một phương pháp thay thế hữu ích để điều trị BPH vì bệnh nhân thường nhận thấy rằng một số chất chiết xuất từ thực vật có thể có hiệu quả tương tự với tác dụng phụ nhẹ hơn. Ở một số nước châu Âu, dược liệu thực vật chiếm khoảng 50% trong tất cả các phương pháp điều trị BPH, trong khi 40% nam giới Mỹ chọn sử dụng thuốc thảo dược để điều trị BPH [8].

Việt Nam với nguồn dược liệu phong phú, sẵn có cùng với vốn lí luận cơ bản y học cổ truyền được lưu truyền từ ngàn đời xưa, các thế hệ sau đang kế thừa và phát triển những tinh hoa của y học cổ truyền. Mặc dù nhiều bài thuốc YHCT đã được nghiên cứu trong điều trị BPH, tuy nhiên các chế phẩm sử dụng phối hợp nhóm thuốc thanh nhiệt – giải độc – nhuận kiên – kháng viêm với định hướng ức chế tăng sinh tuyến tiền liệt trên mô hình thực nghiệm còn hạn chế. Cao khô “Bán chi liên TV” được xây dựng theo hướng này nhưng chưa có dữ liệu thực nghiệm về độc tính cấp và tác dụng dược lý, do đó cần được nghiên cứu nhằm cung cấp bằng chứng khoa học cho khả năng ứng dụng.

Nhằm có thêm bằng chứng khoa học để ứng dụng cao khô “Bán chi liên TV” trên lâm sàng, chúng tôi tiến hành đề tài **“Đánh giá độc tính cấp và tác dụng của cao khô “Bán chi liên TV” trên mô hình tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt”**. Đề tài nghiên cứu với hai mục tiêu:

1. *Đánh giá độc tính cấp của cao khô “Bán chi liên TV” .*
2. *Đánh giá tác dụng của cao khô “Bán chi liên TV” lên mô hình gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng Testosterone Propionato.*

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Tổng quan tăng sinh lành tính tiền liệt tuyến theo Y học hiện đại

1.1.1 Định nghĩa

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt (BPH) được Hiệp hội Tiết niệu Hoa Kỳ (AUA) định nghĩa là một chẩn đoán mô học đề cập đến sự tăng sinh của cơ trơn và tế bào biểu mô nằm tại vùng chuyển tiếp tuyến tiền liệt [9]. Một số định nghĩa tồn tại trong tài liệu khi mô tả BPH. Chúng bao gồm tắc nghẽn lối ra bàng quang, các triệu chứng đường tiết niệu dưới và tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính. BPH mô tả những thay đổi mô học, tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính mô tả kích thước tăng lên của tuyến (thường là thứ phát sau BPH) và tắc nghẽn đường ra bàng quang mô tả tắc nghẽn dòng chảy. Những người bị tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính có biểu hiện tắc nghẽn đường ra bàng quang được gọi là tắc nghẽn tuyến tiền liệt lành tính [10]. BPH là một căn bệnh phổ biến của nam giới, ảnh hưởng đến cuộc sống của hàng triệu người đàn ông thông qua việc gây ra các triệu chứng đường tiết niệu dưới và ngày càng phổ biến theo tuổi tác [11]. Tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng đường tiết niệu dưới ở nam giới lớn tuổi có thể tiến triển và là một chẩn đoán quan trọng trong chăm sóc sức khỏe bệnh nhân [12].

1.1.2 Dịch tễ học

Tỷ lệ tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính theo độ tuổi đã được ước tính từ các nghiên cứu khám nghiệm tử thi là 8% trong thập kỷ thứ tư của cuộc đời, 50% trong thập kỷ thứ sáu của cuộc đời và 80% trong thập kỷ thứ chín của cuộc đời [13]. Khối lượng tuyến tiền liệt hàng năm tăng theo tuổi, dựa trên nghiên cứu theo chiều dọc của Krimpen và Baltimore về lão hóa, là khoảng 2.0–2.5% mỗi năm ở nam giới lớn tuổi [14]. Có một số bằng chứng cho thấy tỷ lệ hiện mắc thay đổi theo chủng tộc và dân tộc [15].

1.1.3 Giải phẫu và sinh lý tuyến tiền liệt

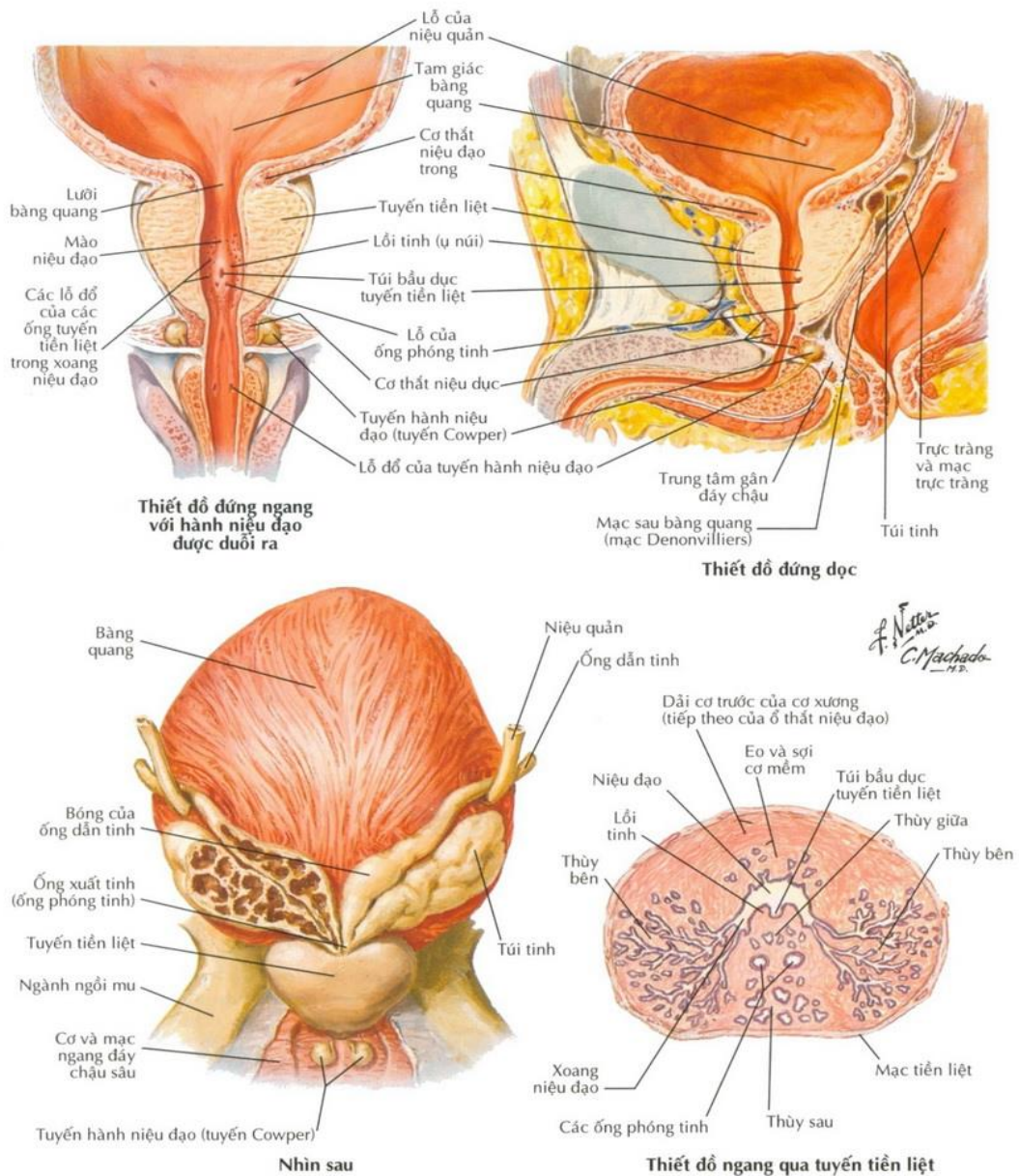
1.1.3.1 Hình thể và vị trí

Tuyến tiền liệt (TTL) nằm ngay dưới cổ bàng quang, có hình dạng như một khối nón với đáy hướng lên trên và đỉnh hướng xuống dưới. Tuyến bao quanh đoạn đầu của niệu đạo, với phần niệu đạo xuyên qua tuyến dài khoảng 3 cm. Về mặt giải phẫu, TTL có 4 mặt (mặt trước, mặt sau và hai mặt dưới bên), một nền và một đỉnh.

Kích thước và thể tích của tuyến thay đổi tùy theo từng cá nhân và độ tuổi. Ở nam giới trưởng thành, kích thước điển hình của TTL là rộng khoảng 4 cm, cao 3 cm, dày 2 cm, với trọng lượng dao động từ 15 đến 20 gram [16]. Do vị trí nằm gần trực tràng, tình trạng phì đại (to lên) của tuyến có thể được đánh giá thông qua thăm khám hậu môn – trực tràng (Hình 1.1).

5 Tuyến Tiền Liệt và Các Túi Tinh

Xem thêm hình 361, 363, 366, 403, 410



Hình 384

CÁC CẤU TRÚC CỦA NAM GIỚI

Hình 1.1. Tuyến tiền liệt và các túi tinh [17].

1.1.3.2 Sinh lý của tuyến tiền liệt

Tuyến tiền liệt (TTL) là một tuyến ngoại tiết thuộc kiểu ống túi, được cấu tạo từ vô số nang nhỏ. Thành trong của các nang này được lót bởi một lớp tế bào biểu mô chế tiết hình trụ, có chức năng sản xuất dịch tuyến tiền liệt [12, 13]. Lượng dịch này đóng góp khoảng 30% thể tích tinh dịch trong mỗi lần phóng tinh. Dịch tuyến tiền liệt chứa nhiều thành phần quan trọng như kẽm, acid citric, fructose, phosphorylcholin, specmin, acid amin tự do và các phosphatase acid. Những chất này đóng vai trò nuôi dưỡng, kích thích sự di động của tinh trùng và hỗ trợ chúng di chuyển trong đường sinh dục nữ. Ngoài ra, tuyến tiền liệt còn có chức năng cơ học, giúp ngăn chặn hiện tượng tinh dịch chảy ngược vào bàng quang trong quá trình phóng tinh [14].

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

Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của u phì đại tuyến tiền liệt (BPH) đến nay vẫn chưa được hoàn toàn sáng tỏ. Tuy nhiên, do bệnh thường khởi phát và tiến triển ở nam giới cao tuổi, nhiều giả thuyết cho rằng sự thay đổi môi trường nội tiết ở người già là một yếu tố then chốt. Hiện nay, các hướng nghiên cứu chủ yếu tập trung vào: vai trò của các yếu tố nội tiết; mối tương tác giữa tổ chức đệm và lớp biểu mô, cũng như ảnh hưởng của các yếu tố tăng trưởng; sự mất cân bằng giữa quá trình tăng sinh tế bào và cơ chế chết tế bào theo chương trình (apoptosis). Trong số đó, vai trò của các yếu tố nội tiết vẫn là chủ đề được thảo luận và nghiên cứu nhiều nhất [18].

1.1.4.1 Yếu tố nội tiết

** Vai trò của tinh hoàn và testosterone*

Dựa trên các nghiên cứu, u phì đại tuyến tiền liệt (BPH) không xảy ra ở những bệnh nhân đã cắt tinh hoàn trước tuổi dậy thì và rất hiếm gặp ở nam giới được cắt tinh hoàn trước tuổi 40. Thí nghiệm của Neubauer và cộng sự (1981) trên động vật cũng cho thấy: sau khi cắt tinh hoàn, thành phần biểu mô của tuyến tiền liệt thoái triển nhanh chóng.

Testosterone, hormone sinh dục nam chủ yếu được sản xuất bởi tế bào Leydig của tinh hoàn, không trực tiếp gây ra BPH. Để phát huy tác dụng sinh học tại tuyến tiền liệt, testosterone phải được chuyển hóa thành dihydrotestosterone

(DHT) nhờ enzyme 5α -reductase [19].



Dihydrotestosterone (DHT) sau khi hình thành sẽ liên kết với các thụ thể đặc hiệu trên tế bào tuyến tiền liệt. Sự liên kết này kích hoạt các tín hiệu tăng trưởng và biệt hóa tế bào, được truyền vào nhân tế bào, dẫn đến sự phân chia tế bào quá mức và gây ra tình trạng phì đại tuyến (BPH).

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng nồng độ DHT trong máu và trong chính mô tuyến tiền liệt ở bệnh nhân BPH cao hơn đáng kể so với người cùng độ tuổi không mắc bệnh [19]. DHT không chỉ thúc đẩy sự tăng sinh và biệt hóa tế bào mà còn có tác dụng ức chế quá trình chết tế bào theo chương trình (apoptosis), từ đó góp phần làm tăng số lượng tế bào [20]. Mặc dù nồng độ testosterone trong máu giảm dần theo tuổi tác, tỷ lệ mắc BPH ở nam giới lớn tuổi vẫn gia tăng.

*** Vai trò của estrogen**

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng estrogen cũng tham gia vào cơ chế bệnh sinh của phì đại tuyến tiền liệt (BPH). Ngay từ giai đoạn phôi thai (khoảng tuần thứ 20), estrogen từ người mẹ và nhau thai đã đóng vai trò thúc đẩy quá trình biệt hóa tuyến tiền liệt của thai nhi. Một giả thuyết cho rằng, BPH có thể là kết quả của sự "thức tỉnh" bất thường chương trình phát triển vốn có của tuyến từ thời kỳ bào thai [21]. Ở nam giới trưởng thành, estrogen chủ yếu được tạo ra từ quá trình chuyển hóa ngoại vi của androstenedione (từ tuyến thượng thận) và từ testosterone nhờ enzyme aromatase. Estrogen, khi phối hợp với androgen (như testosterone), có tác dụng kích thích trực tiếp sự tăng sinh của tuyến tiền liệt.

Tỷ lệ testosterone/estrogen đóng một vai trò then chốt trong sự phát triển BPH. Ở nam giới cao tuổi, tỷ lệ này thay đổi do nồng độ testosterone suy giảm trong khi estrogen không giảm tương ứng, dẫn đến sự gia tăng tương đối của estrogen. Cơ chế tác động của estrogen bao gồm: làm tăng mật độ thụ thể đối với androgen trong tuyến tiền liệt; tác động lên Globulin gắn kết hormone sinh dục (SHBG), làm tăng nồng độ nội bào của Dihydrotestosterone (DHT). Những tác động này cuối cùng thúc đẩy quá trình phì đại và hình thành BPH.

*** Vai trò của androgen thượng thận và prolactin**

Các nghiên cứu hiện tại chưa chứng minh được tác dụng trực tiếp của

androgen thượng thận và prolactin trong việc gây ra BPH. Tuy nhiên, người ta nhận thấy prolactin có khả năng làm tăng cường hoạt tính của các nội tiết tố nam (androgen), qua đó có thể gián tiếp thúc đẩy sự phát triển của BPH. Prolactin được cho là làm thay đổi quá trình hấp thu và chuyển hóa của androgen trong cơ thể. Hơn nữa, các thụ thể đặc hiệu với prolactin cũng đã được phân lập từ chính tổ chức tuyến tiền liệt, gợi ý về một tương tác trực tiếp tại vị trí của hormone này.

*** Các hormone hướng sinh dục**

Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) được tiết ra từ vùng dưới đồi, dưới sự điều hòa của vỏ não. GnRH kích thích các tế bào ở thùy trước tuyến yên sản xuất hai hormone quan trọng là LH (Luteinizing Hormone) và FSH (Follicle Stimulating Hormone). Nồng độ LH trong máu điều chỉnh lượng testosterone được sản xuất bởi tế bào Leydig của tinh hoàn. Ngược lại, chính nồng độ testosterone lưu hành lại có tác dụng điều hòa ngược theo cơ chế phản hồi âm tính lên trục dưới đồi - tuyến yên [22].

1.1.4.2 Các yếu tố tăng trưởng (Growth factors)

Bên cạnh vai trò của hormone, các nghiên cứu thực nghiệm còn chỉ ra sự tương tác giữa mô đệm và tế bào biểu mô tuyến thông qua các yếu tố tăng trưởng (growth factors). Các yếu tố này được tiết ra từ màng đáy của các tế bào tuyến tiền liệt xung quanh niệu đạo khi bị kích thích bởi các tổn thương nhỏ lặp đi lặp lại, chẳng hạn như do đi tiểu, xuất tinh hoặc nhiễm trùng mạn tính. Sau khi được tiết ra, các yếu tố tăng trưởng kích thích sự phát triển của các mô sợi, tiếp theo là mô tuyến lân cận, hình thành nên các nhân xơ đầu tiên quanh niệu đạo. Theo thời gian, các nhân này phát triển dần, tạo thành khối u phì đại tuyến tiền liệt (BPH) [23]. Nhiều yếu tố tăng trưởng đã được phát hiện trong mô tuyến tiền liệt ở người, bao gồm: bFGF (yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản), TGF β 1, TGF β 2 (yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta), EGF (yếu tố tăng trưởng biểu bì) và IGF (yếu tố tăng trưởng giống insulin).

- *Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản (bFGF)*: Đây được xem là yếu tố tăng trưởng chính thúc đẩy sự phát triển của tuyến tiền liệt. Nồng độ bFGF tăng cao trong BPH, có khả năng kích thích phân bào cả ở nguyên bào sợi lẫn tế bào biểu mô.

- *Yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF)*: Yếu tố này tham gia điều hòa quá trình tăng sinh của các tế bào biểu mô tuyến.
- *Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta (TGF- β)*: Có vai trò kép: vừa ức chế sự tăng trưởng của nguyên bào sợi và tế bào biểu mô, vừa thúc đẩy sự phát triển của mô đệm.
- *Yếu tố tăng trưởng giống Insulin (IGF)*: Tham gia vào quá trình điều hòa sự tăng sinh của tế bào sợi (nguyên bào sợi).
- *Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF)*: Đóng vai trò kích thích sự phát triển của khối BPH, có lẽ thông qua cơ chế tăng tưới máu.

Nhìn chung, các yếu tố EGF, bFGF, IGF và VEGF có đặc tính kích thích sự tăng sinh tế bào. Ngược lại, TGF- β chủ yếu có tác dụng ức chế sự tăng sinh tế bào biểu mô, nhưng lại hỗ trợ cho sự phát triển của mô đệm. Trong suốt cuộc đời, các vi chấn thương lặp đi lặp lại tại vùng niệu đạo và mô tuyến tiền liệt xung quanh (do đi tiểu, xuất tinh, nhiễm trùng mạn tính...) dẫn đến sự giải phóng bFGF từ các tế bào mô đệm, tế bào biểu mô và màng đáy. Lượng bFGF được phóng thích này sau đó khởi động một chuỗi phản ứng, thúc đẩy sự phát triển song song của cả mô đệm lẫn biểu mô tuyến, cuối cùng dẫn đến tình trạng tăng sinh và hình thành khối BPH.

1.1.4.3 Hiện tượng chết theo chương trình (Apoptosis)

Apoptosis là quá trình chết tế bào theo chương trình, mang tính di truyền và là cơ chế sinh lý quan trọng để duy trì sự cân bằng mô ở các tuyến bình thường. Trong bệnh lý phì đại tuyến tiền liệt (BPH), sự cân bằng này bị phá vỡ chủ yếu do ảnh hưởng của các yếu tố tăng trưởng. Các yếu tố này không chỉ kích thích sự phát triển nhanh của các tế bào gốc mà còn làm chậm lại quá trình apoptosis ở các tế bào đã biệt hóa. Đặc biệt, ở bệnh nhân BPH, các tế bào biểu mô tuyến tiền liệt trở nên phụ thuộc vào các tác nhân tăng trưởng để tồn tại. Chỉ số apoptosis (tỷ lệ tế bào chết theo chương trình trên tổng số tế bào tuyến) trong mô TTL tăng sinh thấp hơn rõ rệt so với mô tuyến bình thường. Như vậy, nguyên nhân chính dẫn đến phì đại tuyến không chỉ là do tăng sinh tế bào mà quan trọng hơn là do sự suy giảm đáng kể của quá trình apoptosis [18].

1.1.4.4 Sự tương tác của vùng biểu mô tuyến - mô đệm

Các tế bào biểu mô và mô đệm của tuyến tiền liệt duy trì một hệ thống liên

lạc cận tiết (paracrine) rất tinh tế. Trong bệnh lý tăng sinh, có thể xảy ra tình trạng thiếu hụt các thành phần ức chế tăng trưởng bình thường từ mô đệm, dẫn đến mất kiểm soát cơ chế điều hòa tăng trưởng. Hậu quả là các tế bào thuộc vùng mô đệm bị kích thích tăng sinh. Mối tương tác qua lại giữa biểu mô và mô đệm này là một cơ chế quan trọng, được quan sát thấy cả ở tuyến tiền liệt bình thường lẫn tuyến tiền liệt tăng sinh.

1.1.4.5 Vai trò của tuổi và một số yếu tố khác

BPH thường bắt đầu từ sau tuổi 40 nhưng triệu chứng lâm sàng chủ yếu xuất hiện sau tuổi 55, với tỷ lệ cao nhất trong độ tuổi từ 65 đến 75. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra sự tham gia của các yếu tố viêm và cytokine (như IL-2, IL-3, IL-7, interferon- α) do tế bào miễn dịch tiết ra trong cơ chế hình thành BPH.

Đến nay, vẫn chưa có giả thuyết nào được xem là hoàn chỉnh để giải thích trọn vẹn quá trình phát sinh BPH. Tuy nhiên, giới nghiên cứu đều đồng thuận rằng hai điều kiện cần thiết cho sự hình thành bệnh là: chức năng tinh hoàn hoạt động bình thường và tuổi tác cao, thường từ 45 trở lên.

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

Khối tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt có thể phát triển theo hai hướng chính:

- **Phát triển sang hai bên:** trường hợp này thường ít gây tắc nghẽn đường tiểu do vẫn còn một khe hở giữa hai thùy bên, cho phép nước tiểu lưu thông qua được.
- **Phát triển lên trên (về phía bàng quang):** Khối tăng sinh chủ yếu ở thùy giữa, đẩy cổ bàng quang lên cao và hoạt động như một “nắp đậy”. Điều này ngăn cổ bàng quang mở ra khi đi tiểu, gây bế tắc đường tiểu đáng kể.



Hình 1.2. Ảnh hưởng của BPH lên hệ tiết niệu [24]

Dựa vào vị trí tăng sinh của tuyến tiền liệt và hướng chèn ép vào đường tiết niệu, mức độ ảnh hưởng đến hệ tiết niệu sẽ khác nhau. Nhìn chung, hầu hết các cấu trúc trong hệ tiết niệu, từ niệu đạo sau đến bàng quang, niệu quản và thận, đều có thể chịu tác động trực tiếp hoặc gián tiếp. (hình 1.2)

+ *Ảnh hưởng đến niệu đạo*: do tuyến tiền liệt (TTL) bao quanh đoạn niệu đạo gần cổ bàng quang, nên khối tăng sinh sẽ tác động trực tiếp lên cấu trúc này đầu tiên. Niệu đạo bị kéo dài, chèn ép và thu hẹp bởi các thùy tuyến phì đại, gây cản trở cơ học ngay từ đầu dòng chảy của nước tiểu.

+ *Ảnh hưởng đến cổ bàng quang*: do tuyến tiền liệt (TTL) bao quanh đoạn niệu đạo gần cổ bàng quang, nên khối tăng sinh sẽ tác động trực tiếp lên cấu trúc này đầu tiên. Niệu đạo bị kéo dài, chèn ép và thu hẹp bởi các thùy tuyến phì đại, gây cản trở cơ học ngay từ đầu dòng chảy của nước tiểu.

+ *Ảnh hưởng đến bàng quang*: Để khắc phục tắc nghẽn ở cổ bàng quang, bàng quang trong giai đoạn đầu phải tăng co bóp, dẫn đến phì đại thành cơ (tăng sản). Thành bàng quang xuất hiện các cột cơ, bè cơ và có thể hình thành túi thừa. Đây là giai đoạn còn bù, thường chưa có nước tiểu tồn dư. Khi tình trạng tắc nghẽn kéo dài, áp lực trong bàng quang tăng cao liên tục, cuối cùng dẫn đến giai đoạn mất bù. Lúc này, cơ bàng quang suy yếu, khả năng co bóp giảm sút, gây ứ đọng nước tiểu, tạo môi trường cho nhiễm trùng và có thể dẫn đến bí tiểu cấp tính hoặc mạn tính.

+ *Ảnh hưởng đến niệu quản*: Áp lực cao kéo dài trong bàng quang khiến cơ chế van chống trào ngược tại đoạn niệu quản trong thành bàng quang đóng kín thường xuyên. Điều này cản trở dòng nước tiểu từ thận xuống, dẫn đến ứ nước tại niệu quản (giãn niệu quản) và tiến triển lên thận (ứ nước thận). Hậu quả lâu dài là suy giảm chức năng thận.

+ *Ảnh hưởng đến thận*: tình trạng ứ nước thận kéo dài làm tăng áp lực tại đài bể thận. Áp lực này truyền ngược về các cầu thận, làm tăng áp lực thủy tĩnh trong khoang Bowman, ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình lọc máu. Hậu quả cuối cùng là tổn thương nhu mô thận, suy thận mạn tính và có thể đe dọa tính mạng nếu không được can thiệp.

1.1.6 Chẩn đoán

1.1.6.1 Chẩn đoán xác định

Dựa vào triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng. Hỏi bệnh sử cần khai thác tiền sử và bệnh sử có liên quan.

Triệu chứng lâm sàng của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt là triệu chứng đường tiết niệu dưới bao gồm các triệu chứng chứa đựng nước tiểu (còn gọi là triệu chứng kích thích: đi tiểu nhiều lần, tiểu đêm, tiểu gấp, và tiểu không kiểm soát), các triệu chứng tổng thoát nước tiểu (còn gọi là triệu chứng tắc nghẽn đường tiểu dưới: tia tiểu chậm, tách đôi dòng nước tiểu, tiểu cách quãng, tiểu ngập ngừng, tiểu phải rặn gắng sức, tia nước tiểu yếu, tiểu không hết nước tiểu và tiểu nhỏ giọt cuối dòng).

Bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt cũng có thể có tiểu máu. Cần chẩn đoán phân biệt với ung thư tuyến tiền liệt hoặc ung thư bàng quang, nhất là ở bệnh nhân lớn tuổi. Những triệu chứng này thường xuất hiện từ từ và tăng dần, tuy nhiên lại không đặc trưng cho tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt. Những triệu chứng này có thể gặp trong nhiều bệnh khác: tăng hoạt cơ bàng quang, đa niệu về đêm, cơ bàng quang hoạt động kém, bàng quang thần kinh, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, dị vật, viêm tuyến tiền liệt, hẹp niệu đạo, bứu bàng quang, hội chứng đau vùng chậu mạn tính, sỏi niệu quản đoạn cuối... Ở giai đoạn cuối khi bị bệnh đã có các biến chứng, bệnh nhân có thể nhập viện vì: bí tiểu (cấp tính hay mạn tính), tiểu ra máu, sỏi bàng quang, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, túi thừa bàng quang, thận ứ nước hai bên, suy thận... Nhật ký đi tiểu: giải thích và hướng dẫn bệnh nhân ghi vào phiếu tình trạng đi tiểu trong 24 giờ: số lần đi tiểu, khoảng cách giữa các lần đi tiểu, lượng nước tiểu...trong tối thiểu 3 ngày liên tục.

Thăm khám:

- Khám hệ tiết niệu: khám thận và bàng quang, xác định dấu hiệu cầu bàng quang, khám cơ quang sinh dục ngoài (dương vật, tinh hoàn, miệng niệu đạo).

- Khám trực tràng bằng tay là thao tác kỹ thuật quan trọng và bắt buộc để đánh giá các đặc điểm của tuyến tiền liệt: Kích thước, bề mặt, mật độ, giới hạn, đau hay không, có nhân cứng hay không, liên quan với các cơ quan lân cận...

Cận lâm sàng

- Xét nghiệm:

- Tổng phân tích nước tiểu: xác định tình trạng nhiễm khuẩn tiết niệu (nitrit, bạch cầu), hồng cầu, glucose, đạm, pH...
- Xét nghiệm chức năng thận (BUN, creatinin).
- Định lượng PSA (bình thường: < 4 ng/mL). Nếu PSA > 4 ng/mL cần chẩn đoán phân biệt với ung thư và một số bệnh khác của tuyến tiền liệt.
- Giá trị PSA càng cao thì nguy cơ bị ung thư tuyến tiền liệt càng cao. Tuy nhiên, không có giá trị PSA nào để có thể tuyên bố rằng bệnh nhân bị ung thư tuyến tiền liệt.
- PSA từ 4-10 ng/mL: thử tỉ lệ PSA tự do/PSA toàn phần. Nếu tỉ lệ này $< 20\%$ thì có chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt qua ngã trực tràng. Nếu tỉ lệ này $> 20\%$ thì tiếp tục theo dõi và xét nghiệm lại PSA hàng năm. PSA > 10 ng/mL có chỉ định sinh thiết tuyến tiền liệt dưới hướng dẫn của siêu âm qua ngã trực tràng.
 - Siêu âm:
 - Khảo sát tuyến tiền liệt: bằng siêu âm ngã trên xương mu hay qua ngã trực tràng: xác định hình thái, tính chất và thể tích của tuyến tiền liệt...
 - Khảo sát toàn bộ hệ tiết niệu: tình trạng thành bàng quang (chiều dày, túi thừa, bứu bàng quang...), tình trạng ứ nước đường tiết niệu trên (niệu quản và thận), các bệnh lí khác của thận...
 - Đo thể tích nước tiểu tồn lưu, bình thường < 30 mL.
 - Siêu âm qua ngã trực tràng: cho hình ảnh rõ và đáng tin cậy của bứu, cho biết thể tích nước tiểu tồn lưu, tính thể tích tuyến tiền liệt. Thể tích ước tính bằng đơn vị mL hoặc cm^3 (1cm^3 tương ứng khoảng 1g). Siêu âm qua ngã trực tràng còn giúp sinh thiết tuyến tiền liệt khi có chỉ định.
 - Xét nghiệm khác được chỉ định khi cần thiết:
 - Đo lưu lượng dòng nước tiểu (hay niệu dòng đồ: uroflowmetry): ghi nhận các thông số như tốc độ dòng tiểu trung bình, tốc độ dòng tiểu tối đa (Q_{max}), thể tích nước tiểu và thời gian đi tiểu. Kết quả chỉ có giá trị khi thể tích nước tiểu mỗi lần đi tiểu đạt tối thiểu 150 mL. Nếu Q_{max} từ 10-15 mL/giây: tắc nghẽn trung bình; $Q_{\text{max}} < 10$ mL/giây là tắc nghẽn nặng.
 - Cây nước tiểu và kháng sinh đồ: xét nghiệm này được thực hiện để xác định tình trạng nhiễm khuẩn tiết niệu, định danh vi khuẩn gây bệnh và đánh giá mức

độ nhạy cảm hay đề kháng của vi khuẩn với các loại kháng sinh, từ đó hỗ trợ lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp.

- X-quang hệ tiết niệu: chỉ định khi có nghi ngờ sỏi bàng quang hoặc sỏi tại các vị trí khác trong đường tiết niệu đi kèm.

- Soi niệu đạo-bàng quang: chỉ định trong trường hợp nghi ngờ các bệnh lý kèm theo tại niệu đạo hoặc bàng quang như u bướu bàng quang, túi thừa bàng quang hoặc các tổn thương bất thường khác.

- Đo áp lực đồ bàng quang: chỉ định khi có nghi ngờ các bệnh lý bàng quang như bàng quang tăng hoạt, bàng quang hỗn loạn thần kinh...

1.1.6.2 Chẩn đoán phân biệt

Tuyên tiền liệt bất thường khi thăm khám trực tràng

- Ung thư tuyến tiền liệt: trên lâm sàng thường sờ thấy nhân cứng, mất ranh giới rõ của tuyến. Cần chỉ định định lượng PSA, siêu âm tuyến tiền liệt (có thể thấy hình ảnh giảm âm, phá vỡ ranh giới, xâm lấn túi tinh), chụp X-quang xương chậu và sinh thiết vùng nghi ngờ để khẳng định chẩn đoán.

- Viêm tuyến tiền liệt mạn tính: bệnh nhân có tiền sử viêm tuyến tiền liệt hoặc viêm mào tinh hoàn. Thăm trực tràng thấy tuyến to, ấn đau, có thể có các vùng cứng cục bộ.

- Tuyến tiền liệt bình thường: Không phát hiện bất thường về kích thước, cấu trúc hay độ đàn hồi khi thăm khám.

- Hẹp niệu đạo, xơ hẹp cổ bàng quang: cần thăm khám niệu đạo và thực hiện các phương pháp chẩn đoán hình ảnh như chụp niệu đạo ngược dòng, chụp niệu đạo hoặc soi bàng quang để xác định vị trí và mức độ hẹp.

- Trường hợp không có tác nghẽn thực thể cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh lý như bàng quang tăng hoạt (rối loạn chức năng thần kinh), ung thư bàng quang, sỏi bàng quang và nhiễm khuẩn đường tiết niệu dưới.

1.1.7 Điều trị

Các phương pháp điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt hiện nay:

- Theo dõi thận trọng
- Điều trị nội khoa
- Điều trị ngoại khoa.

1. Theo dõi thận trọng

- Chỉ định: áp dụng cho bệnh nhân có triệu chứng đường tiểu dưới mức độ nhẹ đến trung bình, chưa xuất hiện tình trạng tắc nghẽn nặng và chất lượng cuộc sống chưa bị ảnh hưởng đáng kể. Các chỉ số cận lâm sàng ở mức bình thường hoặc chỉ rối loạn nhẹ.

- Các chỉ tiêu theo dõi: bệnh nhân cần được tái khám định kỳ mỗi 3–6 tháng, bao gồm:

- Đánh giá lâm sàng: mức độ than phiền về triệu chứng.
- Đánh giá bằng thang điểm: điểm triệu chứng tuyến tiền liệt (IPSS) và điểm chất lượng cuộc sống (QoL).
- Siêu âm: đo kích thước tuyến tiền liệt, đánh giá hình thái hệ tiết niệu và thể tích nước tiểu tồn lưu.
- Xét nghiệm nước tiểu.
- Đo niệu dòng đồ (khi cần thiết). Nếu các chỉ số có xu hướng xấu đi, cần xem xét chuyển sang phương pháp điều trị tích cực hơn.

2. Điều trị nội khoa

Chỉ định điều trị nội khoa:

- Thuốc chẹn alpha: được chỉ định ưu tiên cho bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt có triệu chứng đường tiết niệu dưới mức độ trung bình. Thuốc có tác dụng nhanh, giúp giảm triệu chứng bằng cách làm giãn cơ trơn tuyến tiền liệt và cổ bàng quang.

- Thuốc ức chế 5-alpha reductase (5ARI): thuốc được chỉ định cho các trường hợp có triệu chứng đường tiết niệu dưới từ mức độ trung bình trở lên, kèm theo kích thước tuyến tiền liệt lớn (trên 40 mL). Thuốc giúp giảm kích thước tuyến, đạt hiệu quả tối đa từ tháng thứ 3 điều trị và có tác dụng làm giảm nguy cơ bí tiểu cấp cũng như nhu cầu phẫu thuật.

- Phác đồ phối hợp 5ARI với thuốc chẹn alpha: chỉ định ưu tiên cho bệnh nhân có triệu chứng từ trung bình đến nặng, tuyến tiền liệt lớn trên 40 mL kèm giảm Qmax. Phác đồ này cũng được áp dụng khi điều trị đơn thuần bằng thuốc chẹn alpha cho kết quả không đạt yêu cầu.

- Thuốc kháng muscarinic được chỉ định cho bệnh nhân có triệu chứng đường tiết niệu dưới mức độ trung bình, đồng thời biểu hiện triệu chứng của bàng quang tăng hoạt nổi trội. Cần thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân có dấu hiệu tắc

ngheñ đường tiết niệu dưới và chống chỉ định trong trường hợp thể tích nước tiểu tồn lưu vượt quá 100 mL.

- Phác đồ phối hợp thuốc kháng muscarinic với thuốc chẹn alpha có thể được xem xét sử dụng khi hiệu quả của từng loại thuốc đơn trị liệu chưa đạt mức tối ưu, nhằm kiểm soát đồng thời cả triệu chứng tắc nghẽn và kích thích.

- Thuốc đối kháng vasopressin - desmopressin được chỉ định chuyên biệt cho bệnh nhân có triệu chứng tiểu đêm do tình trạng đa niệu ban đêm.

- Các thảo dược hiện nay chưa có khuyến cáo chính thức và bằng chứng rõ ràng để đưa vào phác đồ điều trị chuẩn cho bệnh tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.

3. Điều trị ngoại khoa

- Chỉ định tuyệt đối:

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu tái phát
 - Sỏi bàng quang
 - Tiểu máu tái phát
 - Bí tiểu cấp tái phát
 - Giảm niệu quản nguyên nhân từ tắc nghẽn do tuyến tiền liệt lành tính
 - Túi thừa bàng quang
 - Suy thận nguyên nhân từ tắc nghẽn do tuyến tiền liệt lành tính
- Chỉ tương đối: điều trị nội khoa không hiệu quả.

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

1.2.1. Bệnh danh

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt được quy nạp vào các chứng long bế, lâm chứng, di niệu, tích tụ của YHCT.

1.2.1.1. Long bế (Lung bế)

Long bế là tình trạng tiểu tiện khó, lượng nước tiểu ít hoặc bí tiểu hoàn toàn. Trong đó, “long” chỉ hiện tượng tiểu không thông thoát, nước tiểu nhỏ giọt, lượng ít, dòng ngắn, diễn biến từ từ; còn “bế” chỉ tình trạng buồn tiểu cấp tính nhưng không thể đi được, chỉ nhỏ giọt, xuất hiện đột ngột. Dù khác nhau về mức độ và tính chất, cả hai đều được gọi chung là bí tiểu (long bế). Nguyên nhân theo Y học cổ truyền là do sự rối loạn chức năng khí hóa của bàng quang.

1.2.1.2 Lâm chứng

Là bệnh lý với các biểu hiện tiểu nhiều lần, tiểu gắt, tiểu buốt, nước tiểu nhỏ giọt và đau tức vùng bụng dưới lan đến thắt lưng. Trong Y học cổ truyền, chứng này thường được phân thành 6 loại: khí lâm (tiểu khó do khí trệ), thạch lâm (tiểu ra sỏi), huyết lâm (tiểu ra máu), nhiệt lâm (tiểu nóng rát do nhiệt), cao lâm (tiểu đục như nước gạo) và lao lâm (tiểu khó kèm mệt mỏi, gầy sút).

1.2.1.3 Di niệu

Di niệu chỉ tình trạng không kiểm soát được việc tiểu tiện, nước tiểu tự rỉ ra ngoài ý muốn, thường gặp ở hai nhóm đối tượng: đái dầm (thường ở trẻ em) và tiểu không tự chủ (phổ biến ở người cao tuổi)[25].

1.2.2 Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh và điều trị

1.2.2.1 Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh

Trong bệnh lý tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, biểu hiện “long bé” chủ yếu là do rối loạn khí hóa và bài xuất nước tiểu. Do đó, mọi nguyên nhân gây ảnh hưởng đến chức năng của thận và bàng quang đều có thể dẫn đến chứng này [26]. Ngoài vai trò chủ đạo của tạng thận trong việc khí hóa bàng quang, còn có yếu tố trở lực hữu hình – khối tăng sinh tuyến tiền liệt – liên quan đến tình trạng đàm kết và khí huyết ứ trệ tại hạ tiêu. Nguyên nhân của chứng “lâm” thường do thấp nhiệt tích tụ ở hạ tiêu, gây cản trở công năng khí hóa của bàng quang. Trong khi đó, “di niệu” (tiểu không tự chủ) chủ yếu do thận khí hư suy, không đảm đương được chức năng khí hóa bàng quang. Tóm lại, căn nguyên của bệnh tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo Y học cổ truyền bắt nguồn từ sự hư nhược của tạng phủ (đặc biệt là thận khí hư), dẫn đến khí hóa bàng quang kém, kết hợp với các yếu tố thực tà như đàm trọc, huyết ứ và thấp nhiệt ứ trệ tại hạ tiêu [27].

1.2.2.2 Biện chứng luận trị

BPH (phì đại lành tính tuyến tiền liệt) tương ứng với chứng “long bé” và “di niệu” trong Y học cổ truyền (YHCT). Trên lâm sàng, bệnh thường biểu hiện qua các rối loạn tiểu tiện như tiểu khó, tiểu rất, tiểu đêm và tiểu nhiều lần. Nếu bệnh kéo dài, có thể dẫn đến các biến chứng như nhiễm khuẩn tiết niệu hoặc sỏi tiết niệu, với các triệu chứng điển hình như tiểu buốt, tiểu rất, tiểu ra máu, bí tiểu... – những biểu hiện này tương ứng với chứng “lâm” và chứng “bé” trong phạm trù “long bé” của

YHCT. Nguyên nhân gây chứng long bế được YHCT cho là do sự suy giảm công năng khí hóa của thận khí và bàng quang. Bình thường, thủy dịch được thu nạp ở vị, vận hóa ở tỳ, thăng lên phế, rồi được phế túc giáng xuống thận. Tại đây, nhờ sự khí hóa của thận khí, thủy dịch được phân thành phần “thanh” và phần “trọc”. Phần thanh được đưa lên phế để tái tạo thành tân dịch, phân bố khắp cơ thể, trong khi phần trọc được chuyển xuống bàng quang và bài xuất ra ngoài thành nước tiểu. Bàng quang là nơi chứa đựng và bài xuất nước tiểu, hoạt động này chủ yếu dựa vào chức năng khí hóa của bàng quang. Bàng quang và thận có quan hệ biểu lý chặt chẽ. Trong bệnh lý phì đại lành tính tuyến tiền liệt (BPH), chứng “long bế” khởi phát chủ yếu liên quan đến sự suy giảm chức năng khí hóa của thận và bàng quang. Do đó, thận hư dẫn đến khí hóa bàng quang kém được xem là nguyên nhân cốt lõi của chứng “long bế” trong BPH. Trong điều trị, cần chú trọng bổ thận và tăng cường khí hóa bàng quang [28] [29].

Trong bệnh lý phì đại lành tính tuyến tiền liệt (BPH), theo Y học cổ truyền (YHCT), ngoài yếu tố chính là chức năng khí hóa của thận suy giảm, còn phải kể đến vai trò của trở lực hữu hình là khối tăng sinh tuyến tiền liệt chèn ép đường niệu. Sự hình thành khối này có liên quan đến tình trạng đàm kết, khí huyết ứ trệ tích tụ ở hạ tiêu, khiến mạch lạc bị chèn ép, tắc trở, dẫn đến tiểu tiện không thông. Do đó, nguyên nhân quan trọng khác gây chứng long bế trong BPH chính là đàm kết và khí huyết ứ trệ. Vì vậy, trong điều trị cần biện chứng rõ ràng. Ngoài pháp bổ thận, cần phải kết hợp các pháp như nhuận kiên (làm mềm khối cứng), tán kết (phá tan kết tụ), và tiêu trừ tích trệ mới đạt hiệu quả. Bệnh tiến triển lâu ngày có thể xuất hiện các triệu chứng như tiểu buốt, tiểu nóng (tương ứng “nhiệt lâm”), tiểu ra cặn sỏi (“thạch lâm”), tiểu máu (“huyết lâm”) hoặc bí tiểu hoàn toàn (“niệu bí”). Những biểu hiện này thường là dấu hiệu của nhiễm trùng đường tiết niệu – một biến chứng của BPH. Giai đoạn này, trên lâm sàng YHCT thường quy về chứng “lâm”, chủ yếu là “nhiệt lâm”. Như vậy, một nguyên nhân khác của BPH theo YHCT, đặc biệt khi có biểu hiện nhiễm trùng đi kèm, là do thấp nhiệt uất kết ở hạ tiêu. Điều trị trong trường hợp này cần tập trung vào pháp thanh nhiệt, lợi thấp để giải trừ uất kết ở hạ tiêu [30].

Theo Y học cổ truyền, biến chứng luận trị bệnh phì đại lành tính tuyến tiền liệt (BPH) được xây dựng trên ba luận điểm trọng tâm, phản ánh đầy đủ bản chất bệnh từ gốc đến ngọn và các biến chứng có thể xảy ra. Trước hết, thận khí hư, đàm trọc và huyết ứ được xác định là căn nguyên (phần bản) của bệnh. Đây là yếu tố nền tảng, tạo điều kiện cho khối tăng sinh hình thành và gây tắc trở ở hạ tiêu. Thứ hai, chính sự tắc trở này dẫn đến biểu hiện lâm sàng đặc trưng nhất là chứng tiểu tiện không thông, với các triệu chứng như tiểu khó, dòng tiểu nhỏ yếu, tiểu ngắt quãng. Đây được coi là phần tiêu (phần ngọn) của bệnh, là kết quả trực tiếp của căn nguyên bên trong. Cuối cùng, bệnh kéo dài hoặc tiến triển có thể phát sinh các biến chứng, thường được mô tả trong phạm vi chứng "Lâm" và "Bí" của Y học cổ truyền, bao gồm: tiểu buốt, tiểu nóng (Nhiệt lâm), tiểu ra sỏi cặn (Thạch lâm), tiểu máu (Huyết lâm) hoặc bí tiểu hoàn toàn (Niệu bí). Những biến chứng này thường phản ánh tình trạng nhiễm trùng hoặc ứ đọng nặng, đòi hỏi pháp trị đặc thù.

Thận có chức năng chủ về Thủy, tàng tinh, và tiếp nhận tinh khí của lục phủ ngũ tạng để tích trữ. Thận được coi là gốc của sinh mệnh, là nơi hội tụ của Thủy và Hỏa (Âm và Dương), có vai trò ôn ấm và nuôi dưỡng toàn bộ cơ thể. Bệnh phì đại lành tính tuyến tiền liệt (BPH) thường gặp ở nam giới cao tuổi. Quan điểm YHCT cho rằng, khi qua tuổi trung niên, thận khí bắt đầu suy giảm, dẫn đến chức năng khí hóa của thận kém đi. Điều này trực tiếp ảnh hưởng đến công năng khí hóa của bàng quang, khiến việc bài xuất nước tiểu bị trì trệ và gây ra các rối loạn tiểu tiện, từ đó phát sinh bệnh. Y học hiện đại cũng ghi nhận sự thay đổi nội tiết tố ở nam giới khi lớn tuổi đóng một vai trò then chốt trong cơ chế bệnh sinh của BPH. Nhận định này, trên thực tế, có sự tương đồng rõ rệt với vai trò trung tâm của tạng Thận mà YHCT đã chỉ ra từ lâu.

Đàm trọc hình thành chủ yếu do chức năng của tạng Tỳ suy giảm. Sau tuổi trung niên, tỳ khí thường suy yếu cùng với sự suy giảm chung của lục phủ ngũ tạng. Khi Tỳ mất đi chức năng kiện vận (vận hóa và chuyển hóa), thủy thấp sẽ đình trệ bên trong cơ thể, dần ngưng tụ lại mà sinh ra đàm trọc. Điều này cũng lý giải tại sao ở độ tuổi này, thể chất thường có xu hướng béo trệ (phát phì) và thể trạng khí hư đàm thấp là phổ biến. Đàm trọc khi tích tụ và ứ kết ở vùng hạ tiêu sẽ trở thành một yếu tố gây bệnh. Huyết ứ phát sinh do nhiều cơ chế. Tuổi cao dẫn đến thận khí suy

nhược, gây rối loạn chức năng toàn thân. Trong đó, tâm khí hư suy khiến khí không đủ sức thúc đẩy huyết vận hành trong lòng mạch. Huyết dịch lưu thông chậm chạp, dễ dẫn đến ứ trệ. Tình trạng này kết hợp với đàm trọc sẵn có, tạo thành thể "trọc ứ tương kết", làm tắc nghẽn mạch lạc và khiến khí huyết ứ trệ càng trầm trọng hơn. Như vậy, chính sự kết hợp giữa đàm trọc và huyết ứ ở hạ tiêu đã gây trở ngại, chèn ép lên hệ thống mạch lạc, từ đó dẫn đến sự hình thành khối tăng sinh và phát sinh bệnh.

1.2.2.3 Nguyên tắc điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo Y học cổ truyền

Trong các tài liệu y văn cổ, điều trị lung bé (long bé) 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 bé 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 BPH theo YHCT chủ yếu thấy biểu hiện “tiêu” là những rối loạn tiểu tiện là chính (còn theo YHHĐ lại thấy “bản” là sự tăng sinh của tuyến tiền liệt là chính). Ngày nay, căn cứ vào lý luận của YHCT kết hợp với những hiểu biết về BPH theo YHHĐ, điều trị căn cứ vào nguồn gốc sinh bệnh và cơ chế bệnh sinh của bệnh, gồm các nguyên tắc chính sau[31].

“Bổ thận, hoạt huyết hoá ứ, nhuận kiên tán kết” thận hư, huyết ứ đàm kết là nguyên nhân căn bản của BPH 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[32].

“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[33].

“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 [34].

1.2.2.4 Pháp bổ thận đạo trục, hành khí hóa ú

Lê Thị Thanh Nhạn và Nguyễn Văn Hùng (2020) đã tiến hành một nghiên cứu đánh giá tác động của viên nang Tiên Liệt HV trên mô hình chuột cống trắng bị gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt. Kết quả nghiên cứu cho thấy sản phẩm này có hiệu quả rõ rệt: nó làm giảm nồng độ testosterone và dihydrotestosterone (DHT) trong máu cũng như trong mô tuyến tiền liệt với ý nghĩa thống kê. Đồng thời, nghiên cứu cũng ghi nhận tác dụng làm giãn cơ trơn cổ bàng quang, từ đó cải thiện các rối loạn tiểu tiện trên động vật thực nghiệm [35].

Lê Thị Thanh Nhạn, Nguyễn Văn Hùng (2020) đã khảo sát tác động của viên nang Tiên Liệt HV lên mô hình chuột cống trắng được gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt. Kết quả cho thấy chế phẩm này có hiệu quả làm giảm nồng độ testosterone và dihydrotestosterone (DHT) trong cả huyết tương và mô tuyến tiền liệt một cách có ý nghĩa thống kê. Đồng thời, nghiên cứu cũng ghi nhận tác dụng làm giãn cơ trơn vùng cổ bàng quang, góp phần cải thiện đáng kể các rối loạn về tiểu tiện trên động vật thực nghiệm[36].

Đậu Xuân Cảnh, Lương Minh Thụy và cộng sự (2017) đã đánh giá hiệu quả của viên nang "Linh Phụ Khang" trong việc cải thiện các rối loạn tiểu tiện ở bệnh nhân mắc phì đại lành tính tuyến tiền liệt (BPH). Kết quả nghiên cứu cho thấy, sau điều trị, các chỉ số đánh giá đều được cải thiện rõ rệt: điểm IPSS trung bình giảm từ $23,14 \pm 3,35$ xuống còn $11,09 \pm 2,67$; điểm chất lượng cuộc sống (QoL) liên quan đến tiểu tiện giảm từ $4,67 \pm 3,26$ xuống còn $2,37 \pm 0,45$. Bên cạnh đó, thể tích tuyến tiền liệt giảm đáng kể từ $43,69 \pm 13,11 \text{ cm}^3$ xuống còn $24,45 \pm 6,77 \text{ cm}^3$, và lượng nước tiểu tồn dư cũng giảm từ $46,51 \pm 10,62 \text{ ml}$ xuống còn $19,85 \pm 9,06 \text{ ml}$ [37].

Trong một nghiên cứu vào năm 2015, Vương Dũng, Tôn Đại Lâm và cộng sự đã đánh giá hiệu quả điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt (BPH) bằng bài thuốc Bổ thận đạo trục. Bài thuốc có thành phần 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) và mã tiền thảo (20g). Sau 4 tuần điều trị, nhóm nghiên cứu ghi nhận kết quả khả quan: chỉ số IPSS giảm từ

18,15 ± 2,99 xuống còn 10,18 ± 3,29; lưu lượng dòng tiểu tối đa (Qmax) tăng rõ rệt từ 8,25 ± 1,91 ml/s lên 16,38 ± 2,93 ml/s; lượng nước tiểu tồn dư giảm từ 46,81 ± 3,38 ml xuống còn 30,51 ± 2,15 ml. So với nhóm chứng, tất cả các chỉ số trên đều cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [38].

1.2.2.5 Pháp thanh nhiệt lợi thấp nhuận kiên tán kết

Lê Thị Thanh Nhạn, Trần Thị Thúy Phương (2014) đã đánh giá hiệu quả của bài thuốc "Tỳ giải phân thanh ẩm thang gia vị" (dưới dạng cao lỏng) trên 30 bệnh nhân mắc bệnh tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt. Kết quả cho thấy phác đồ này có tác dụng điều trị tốt, với tỷ lệ bệnh nhân đạt kết quả tốt là 50% và kết quả khá là 43,3%. Như vậy, tổng tỷ lệ có hiệu quả điều trị đạt 93,3% [39].

Tường Học Trung (Trung Quốc) (2001) đã áp dụng pháp trị "Nhuyễn kiên tán kết, thanh nhiệt lợi thấp" để điều trị cho 217 bệnh nhân mắc phì đại lành tính tuyến tiền liệt (BPH) trong thời gian 2 tháng. Bài thuốc được sử dụng dưới dạng cao khô, với thành phần gồm: thủy điệt, xuyên sơn giáp, tây dương sâm, đào nhân, ngư tử, đại hoàng, cam thảo và mẫu lệ. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng điều trị rất khả quan: 71 bệnh nhân khỏi bệnh, 115 bệnh nhân có hiệu quả điều trị rõ rệt, 20 bệnh nhân có hiệu quả thấp và chỉ có 11 bệnh nhân không đáp ứng với điều trị [40].

Giải Phẩm Khải, Yên Cát Xuân (Trung Quốc) (2011) trong một nghiên cứu lâm sàng năm 2011, Giải Phẩm Khải và Yên Cát Xuân đã điều trị 120 bệnh nhân mắc phì đại lành tính tuyến tiền liệt (BPH) bằng phác đồ phối hợp Quế chi Phục linh hoàn và hoạt chất xuyên khung. Kết quả cho thấy: 46 bệnh nhân (chiếm 38,3%) đạt hiệu quả điều trị tốt, 61 bệnh nhân (chiếm 50,8%) có hiệu quả điều trị. Như vậy, tổng tỷ lệ hiệu quả điều trị đạt 89,2% [26].

1.2.2.6 Nghiên cứu vị thuốc

Viên nang Qianliexin (QLX) là một cao khô thảo dược truyền thống của Trung Quốc, gồm các vị thuốc như: Đan sâm, Một dược, Bạch thược, Hồng hoa, Tạo giác thích..... . Nghiên cứu này điều tra hoạt động chống viêm của QLX trong việc cải thiện các triệu chứng đường tiết niệu dưới (LUTS) bằng cách giảm tăng sinh tuyến tiền liệt, độ dày biểu mô, thời gian phản ứng với cơn đau, lượng nước tiểu và thời gian chảy máu, đồng thời cải thiện lưu lượng máu tuyến tiền liệt. Sự

biểu hiện của các cytokine tiền viêm interleukin (IL)-1 β và yếu tố hoại tử khối u (TNF)- α , yếu tố hạt nhân của yếu tố phiên mã tiền viêm kappa-chất tăng cường chuỗi ánh sáng của tế bào B hoạt hóa (NF- κ B), và các thành phần gây sốt (NLRP3, caspase-1 và ASC) trong các mô CNP và BPH đã bị giảm khi bổ sung QLX. QLX làm giảm LUTS trong mô hình chuột CNP và BPH bằng cách ức chế viêm [41].

Có nghiên cứu báo cáo rằng Cây cọ lùn có hiệu quả trong việc làm giảm các triệu chứng đường tiết niệu dưới (LUTS). Nghiên cứu này chỉ ra rằng Cây cọ lùn có tác dụng tương tự trong điều trị BPH so với tamsulosin về IPSS, QoL và PVR sau chu kỳ điều trị ít nhất 6 tháng. Tuy nhiên, loại sau có sự cải thiện nhiều hơn về PV so với loại trước. Và Cọ lùn không làm tăng nguy cơ tác dụng phụ, đặc biệt là đối với rối loạn xuất tinh và giảm ham muốn tình dục [42].

Annona muricata (mãng cầu xiêm) được sử dụng trong y học cổ truyền châu Phi để kiểm soát tắc nghẽn đường tiết niệu. Thành phần hexane của hạt *Annona muricata* (HFAM) có tác dụng cải thiện chứng tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính (BPh) do testosterone propionate (Tp) gây ra. Hơn hết, điều trị bằng HFAM hoặc finasteride (hoặc kết hợp) làm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt, chỉ số viêm và chống oxy hóa ở chuột BPH [43].

LPKTT giảm số lần đi tiểu và tăng thể tích tiểu tiện so với nhóm chứng ($p < 0,01$). Kết quả tương đương với kết quả của alfuzosin (G4). LPKTT làm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt và tỷ lệ trọng lượng tuyến tiền liệt trên trọng lượng cơ thể khi so sánh với nhóm đối chứng ($p < 0,01$). Những mức giảm này giống nhau ở những người dùng dutasteride. Mô bệnh học ở G5 và G6 cũng cho thấy LPKTT ức chế tăng sinh tuyến tiền liệt do TP gây ra. Các kết quả tương tự như ở nhóm dutasteride. Hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt ở G5 và G6 gần giống với G1 [44].

1.3. Tổng quan về một số phương pháp xác định tính an toàn của thuốc và mô hình gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.

1.3.1 Phương pháp xác định độc tính cấp

Độc tính cấp (acute toxicity) được định nghĩa là những tác dụng có hại của thuốc xảy ra sau một lần dùng hoặc sau vài lần dùng trong một khoảng thời gian ngắn (thường trong vòng 24 giờ). Nghiên cứu độc tính cấp trên động vật thực nghiệm có mục đích chính là xác định liều gây chết trung bình, tức là liều thuốc làm

chết 50% số động vật trong điều kiện nghiên cứu cụ thể. Chỉ số này được ký hiệu là LD50 (Lethal Dose 50%), và đây là một thông số quan trọng để đánh giá mức độ an toàn cấp tính của một thuốc [45].

*** Mục tiêu:**

Thử nghiệm độc tính cấp nhằm cung cấp các thông tin quan trọng về độ an toàn của thuốc, bao gồm: xếp loại mức độ độc hại của thuốc, hướng dẫn xử trí và điều trị trong các trường hợp ngộ độc cấp tính, cũng như làm cơ sở để thiết lập phạm vi liều lượng phù hợp cho các nghiên cứu độc tính tiếp theo [46].

*** Động vật thực nghiệm và đường dùng**

Theo hướng dẫn tiêu chuẩn, nghiên cứu độc tính cấp nên được thực hiện trên ít nhất hai loài động vật có vú, trong đó bắt buộc có một loài không thuộc họ gặm nhấm. Các loài gặm nhấm thường được lựa chọn là chuột nhắt hoặc chuột cống, trong khi các loài không gặm nhấm có thể là chó hoặc khỉ. Tuy nhiên, tùy theo điều kiện cụ thể, có thể chấp nhận nghiên cứu trên một loài động vật duy nhất. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng chuột nhắt làm đối tượng thực nghiệm [45].

*** Một số mô hình**

Mô hình liều cố định: Phương pháp thử được tiến hành với một số mức liều cố định, sử dụng 5 động vật cho mỗi nhóm liều và thử nghiệm tuần tự từng mức liều một. Liều khởi đầu được chọn dựa trên một mức gợi ý sẵn có. Tùy vào kết quả đáp ứng của nhóm động vật ở liều khởi đầu, các mức liều cao hơn hoặc thấp hơn sẽ được lần lượt thử nghiệm tiếp theo. Quy trình này tiếp tục cho đến khi đạt được một trong các tiêu chí xác định sau: xác định được mức liều gây độc tính rõ ràng, mức liều gây chết không quá 1 con, hoặc mức liều cao nhất không gây bất kỳ ảnh hưởng nào [47].

Mô hình thử Tăng - Giảm: Phương pháp thử được tiến hành tuần tự theo các mức liều đã định trước, mỗi mức liều được thực hiện vào một thời điểm riêng biệt, cách nhau tối thiểu 48 giờ. Động vật đầu tiên sẽ được dùng liều ở mức thấp nhất, gần với liều LD50 ước tính nhất [48]. Dựa trên kết quả quan sát, quyết định liều cho động vật tiếp theo được xác định như sau:

- Nếu động vật sống sót, liều dùng cho con tiếp theo sẽ tăng gấp 3,2 lần so với liều vừa thử.

- Nếu động vật tử vong, liều dùng cho con tiếp theo sẽ giảm đi 3,2 lần so với liều vừa thử.

Quá trình này được tiếp tục dựa trên việc quan sát cẩn thận phản ứng của từng động vật để quyết định mức liều thử nghiệm tiếp theo.

Mô hình theo Litchfield - Wilcoxon: Động vật thực nghiệm thường được sử dụng là chuột nhắt trắng, bao gồm cả hai giống đực và cái. Chuột được phân thành các lô và cho uống thuốc thử với một dãy liều khác nhau, trải từ liều cao nhất không gây chết đến liều thấp nhất gây chết 100% số chuột trong lô. Trước khi thử nghiệm, chuột được nhịn ăn 12 giờ nhưng vẫn được cung cấp nước uống đầy đủ [49]. Đây là mô hình thử nghiệm kinh điển, được sử dụng rộng rãi bởi nhiều nhà nghiên cứu trong và ngoài nước. Trong phạm vi nghiên cứu của đề tài này, chúng tôi đã áp dụng mô hình nêu trên.

* *Chỉ tiêu theo dõi*

Trong suốt thời gian theo dõi, tình trạng chung của chuột được quan sát và ghi nhận cẩn thận, bao gồm: hoạt động tự nhiên, tư thế, màu sắc da (đặc biệt ở vùng mũi, tai và đuôi), cũng như đặc điểm của phân và nước tiểu.

Tỷ lệ chuột chết được ghi nhận trong vòng 72 giờ sau khi dùng thuốc. Đối với những con chuột tử vong, tiến hành mổ khám nghiệm tử thi để quan sát tổng thể các cơ quan phủ tạng. Trong trường hợp cần thiết, sẽ tiến hành thêm xét nghiệm vi thể để xác định nguyên nhân gây chết và tổn thương bệnh lý [55].

1.3.2 Một số mô hình gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt trên động vật thực nghiệm

1.3.2.1 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 sinh 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.

1.3.2.2 Mô hình in vivo

*** 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.

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

Các dòng tế bào biểu mô tuyến tiền liệt bình thường có thể được nuôi cấy trong phòng thí nghiệm để nghiên cứu cơ chế điều hòa sự phát triển và biệt hóa của chúng. Những tế bào này thường được thu nhận từ các nguồn khác nhau, bao gồm: Mẫu bệnh phẩm từ tuyến tiền liệt của bệnh nhân, ví dụ như từ mô bị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt (BPH) hoặc từ ung thư tuyến tiền liệt và tuyến tiền liệt của chuột trong các nghiên cứu trên mô hình động vật. Việc nuôi cấy tế bào trong điều kiện được kiểm soát cho phép phân tích chi tiết các yếu tố ảnh hưởng đến sinh học tế bào tuyến tiền liệt.

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

Scolnik và cộng sự (1994) gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng citral [50].

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[51].

Bên cạnh các mô hình động vật gặm nhấm, chó cũng được sử dụng để nghiên cứu bệnh tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt (BPH) ở người, do hai loài có nhiều điểm tương đồng về mặt bệnh lý. Ở cả hai loài, BPH đều có xu hướng phát triển tự phát theo tuổi tác và có thể được ngăn ngừa bằng việc thiến sớm. Đặc biệt, sự tăng sinh biểu mô tuyến tiền liệt ở cả người và chó đều phụ thuộc vào androgen. Một mô hình nghiên cứu kinh điển đã được Walsh và Wilson phát triển năm 1976 trên chó đực bị thiến. Họ gây ra tình trạng BPH bằng cách tiêm cho chó liều kết hợp 5α-androstane-3α, 17β-diol (3α-diol) 75 mg/tuần và 17β-estradiol 0,75 mg/tuần trong một thời gian dài [52].

Jian-Hui Wu và cộng sự (2011) báo cáo đã sử dụng bisphenol A (BPA) đường uống ở liều thấp (10µg/kg) để kích thích sự tăng sinh tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng đực. Trong nghiên cứu này, chuột cống cũng được tiêm testosterone dưới da

với liều 1 mg/kg trong 4 tuần để gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt [53]. Dựa trên mô hình này, một số nhà nghiên cứu trong nước đã áp dụng phương pháp tương tự, kết hợp tiêm testosterone dưới da (1 mg/kg) và cho uống bisphenol A liều thấp (10 μ g/kg) trong 4 tuần để gây tăng sinh tuyến tiền liệt trên chuột cống trắng đực.

Trong các nghiên cứu quốc tế gần đây, mô hình gây phì đại lành tính tuyến tiền liệt (BPH) bằng cách sử dụng testosterone propionate trên chuột cống trắng (có thể được thiến hoặc không) là phương pháp phổ biến để đánh giá tác dụng làm giảm kích thước tuyến tiền liệt của các chế phẩm thử nghiệm [54] [55]. Trên mô hình thiến chuột, testosterone propionate được tiêm với liều 0,5 mg/kg/ngày trong 28 ngày liên tiếp để gây tăng sinh tuyến tiền liệt, phục vụ đánh giá tác dụng ức chế tăng sinh của thuốc [54]. Một nghiên cứu khác sử dụng liều cao hơn (25 mg/kg/ngày trong 28 ngày, bắt đầu từ 1 tuần sau khi thiến) đã tạo ra sự tăng sinh mạnh, gây chèn ép và làm biểu hiện rõ rệt các triệu chứng tắc nghẽn đường tiểu dưới [56]. Trên mô hình không thiến, với liều tiêm 3 mg/kg/ngày trong 28 ngày, testosterone propionate cũng tạo ra mô hình BPH rõ rệt và phù hợp để đánh giá hiệu quả của thuốc [55]. Đặc biệt, mô hình do In Sik Shin mô tả, được thực hiện trên chuột cống đực dòng Wistar, rất thích hợp vì đây là chủng chuột phổ biến tại Việt Nam. Vì vậy, trong phạm vi nghiên cứu của đề tài này, chúng tôi đã lựa chọn và áp dụng mô hình nêu trên.

1.4 Tổng quan về cao khô “Bán chi liên TV”

1.4.1 Cơ sở xây dựng cao khô:

BPH là bệnh thường gặp ở nam giới ≥ 50 tuổi, đặc trưng là rối loạn bài tiết nước tiểu với các triệu chứng như tiểu tiện lượng ít, bí tiểu, có hiện tượng tiểu nhiều về đêm. Nguyên nhân theo YHCT là do thận khí hư, thận dương hư, khí hoá bàng quang kém, huyết ứ, đàm kết, khí trệ ở hạ tiêu là những nguyên nhân chính dẫn tới BPH. Theo YHHĐ, BPH có đặc điểm là sự viêm, phù nề, tăng sinh lành tính các tế bào của tuyến tiền liệt.

Trên cơ sở lý luận này, cao khô được xây dựng để điều trị bệnh lý tăng sinh lành tính tiền liệt tuyến gồm các vị thuốc: Bán chi liên, trinh nữ hoàng cung, xạ đen, bồ công anh, hoàng bá nam, côi xay, bạch hoa xà. Toàn cao khô nghiên cứu có tác dụng lợi niệu thông lâm, hóa ứ tán kết.

Trong đó hoàng bá, bạch hoa xà thiệt thảo, bán chi liên thanh thấp nhiệt hạ tiêu, có tác dụng lợi thủy thông lâm. Xạ đen là một vị thuốc có tác dụng chống oxy hóa, chống khối u, hạn chế sự phát triển khối u và tăng cường sức đề kháng, tăng miễn dịch [57]. Trinh nữ hoàng cung được biết đến là một cây thuốc có tác dụng điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt từ rất lâu, với tác dụng là ức chế sự phân bào, giảm sinh các khối u, ngoài ra còn có tác dụng chống oxy hóa thông qua chống các gốc tự do [57] [58].

Toàn cao khô đều tập trung bổ thận giúp khí hóa bàng quang, thông lợi niệu đạo, làm giảm các triệu chứng tiểu khó, tiểu rất, tiểu nhiều lần, tiểu đêm nhiều lần, tiểu không tự chủ, giảm kích thước và giảm xơ hóa tuyến tiền liệt.

1.4.2 Xuất xứ cao khô “Bán chi liên TV”

“Bán chi liên TV” là bài thuốc nghiệm phương được lưu truyền nhiều đời của gia đình tôi, dựa trên cơ sở biện chứng YHCT, với công dụng chính là thanh nhiệt ở hạ tiêu, ức chế sự tăng sinh tuyến tiền liệt, giảm các triệu chứng bí tiểu, khó tiểu tiện, tiểu nhiều lần do tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt. Để tiện sử dụng, bài thuốc được chuyển dạng cao khô có phụ liệu đóng thành viên đã đăng ký và được cấp chứng nhận thực phẩm bảo vệ sức khỏe.

1.4.3 Tổng quan các vị thuốc trong cao khô “Bán chi liên TV”

1.4.3.1 Bán chi liên

Tên khoa học: *Cutellariae barbata*.

Bộ phận dùng: Toàn cây

Tính vị, quy kinh: Vị đắng, cay, tính hàn. Quy kinh phế, can, thận.

Công năng: Thanh nhiệt giải độc, hóa ứ, lợi tiểu.

Chủ trị: Hỗ trợ điều trị ung thư phổi, ung thư trực tràng, ung thư dạ dày, thực quản, chữa trứng, gan bị cứng hóa, bùng bóng, viêm tuyến vú, nhọt sưng thũng [59].

1.4.3.2 Trinh nữ hoàng cung

Tên khoa học: *Crini latifolii*

Bộ phận dùng: Toàn cây

Tính vị, quy kinh: Vị đắng, chất tính ôn. Quy kinh bàng quang, thận

Công năng: Lợi niệu, nhuận kiên, tán kết, tiêu u, giải độc(ôn bổ thận dương, hóa khí hành thủy)

Chủ trị: Tiêu tiện bí dất, u xơ tuyến tiền liệt, u vú, u tử cung, dạ dày[59].

1.4.3.3 Xạ đen

Tên khoa học: *Celastrus hindsii*

Bộ phận dùng: Vỏ thân.

Tính vị, quy kinh: Vị đắng, tính hàn. Quy kinh bàng quang, tỳ.

Công năng: Thanh nhiệt lợi thấp

Chủ trị: thông kinh, lợi tiểu, phòng ngừa ung thư [59].

1.4.3.4 Hoàng bá nam

Tên khoa học: *Oroxylum indicum*

Bộ phận dùng: Vỏ thân.

Tính vị, quy kinh: Vị đắng, tính hàn. Quy kinh bàng quang, tỳ.

Công năng: Thanh nhiệt lợi thấp

Chủ trị: Đái buốt, đái đục, đái đỏ do bàng quang thấp nhiệt.

1.4.3.5 Cối xay

Tên khoa học: *Abutili indici*

Bộ phận dùng: Toàn cây

Tính vị, quy kinh: Vị ngọt, tính bình. Quy kinh tâm, đờm.

Công năng: Hoạt huyết lợi niệu.

Chủ trị: Tiêu tiện vàng đỏ, đái dất, đái buốt, phù thũng [59].

1.4.3.6 Bạch hoa xà thiệt thảo

Tên khoa học: *Hedyotis diffusae*

Bộ phận dùng: Toàn cây

Tính vị, quy kinh: Vị đắng, tính hàn. Quy kinh can, vị đại trường, tiểu trường.

Công năng: Lợi niệu thông lâm, tiêu ung tán kết.

Chủ trị: Lâm lậu do bàng quang thấp nhiệt, mụn nhọt ung bứu[59].

1.4.3.7 Bò công anh

Tên khoa học: *Lactucae indiace*

Bộ phận dùng: Toàn cây

Tính vị, quy kinh: Vị ngọt, đắng, tính hàn. Quy kinh Can, vị.

Công năng: Thanh nhiệt giải độc, tiêu viêm tán kết.

Chủ trị: Nhiễm trùng tiết niệu, viêm tuyến vú [59].

1.5 Thuốc đối chứng trong mô hình nghiên cứu

1.5.1 Testosterone propionate

Testosterone là hormone sinh dục nam chính, được sản xuất bởi các tế bào kẽ của tinh hoàn dưới sự điều hòa của trục dưới đồi - tuyến yên. Hormone này đóng vai trò thiết yếu trong sự phát triển của cơ quan sinh dục nam và duy trì các đặc tính sinh dục phụ.

Về mặt điều trị, testosterone được chỉ định trong liệu pháp thay thế cho nam giới bị suy giảm chức năng sinh dục (hypogonadism) với nồng độ testosterone thấp đã được xác nhận qua lâm sàng và xét nghiệm. Thuốc chống chỉ định đối với bệnh nhân bị ung thư vú hoặc ung thư tuyến tiền liệt (đã xác định hoặc nghi ngờ), cũng như ở những người mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Testosterone không được chỉ định cho phụ nữ và chưa được thử nghiệm lâm sàng trên đối tượng này. Đặc biệt, ở phụ nữ mang thai, testosterone có thể gây hại cho thai nhi, dẫn đến hiện tượng nam hóa [60].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng thuốc Testosterone propionate 100ml, nhập khẩu từ Thái Lan (số lô: CBK-6876, hạn sử dụng đến ngày 22/8/2023). Thuốc được dùng để gây mô hình tăng sinh tuyến tiền liệt trên chuột cống đực với liều 3 mg/kg/ngày, tiêm liên tục trong 28 ngày.

1.5.2 Dutasteride

Dutasteride là một thuốc thuộc nhóm chất ức chế men 5α -reductase, có tác dụng như một antiandrogen. Cơ chế hoạt động chính của nó là ức chế sự chuyển hóa testosterone thành dihydrotestosterone (DHT), một hormone androgen mạnh có vai trò quan trọng trong sự phát triển của tuyến tiền liệt. Dutasteride có khả năng ức chế cả ba dạng enzyme 5α -reductase, do đó có thể làm giảm nồng độ DHT trong máu lên đến 98%.

Chỉ định của thuốc được chỉ định đơn độc hoặc phối hợp để điều trị các triệu chứng của phì đại lành tính tuyến tiền liệt (BPH), giúp giảm nguy cơ bí tiểu cấp tính và nhu cầu phẫu thuật tuyến tiền liệt.

Chống chỉ định của thuốc không sử dụng cho phụ nữ có thai hoặc có khả năng mang thai, phụ nữ cho con bú, trẻ em và bệnh nhân quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Về tác dụng không mong muốn, các tác dụng phụ có thể gặp bao gồm rối loạn chức năng cương, giảm ham muốn tình dục và các vấn đề về xuất tinh.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng thuốc Dutasteride dạng cao khô 0,5 mg do GlaxoSmithKline sản xuất tại Ba Lan (số lô: SU8U, hạn dùng đến 25/4/2023). Thuốc được dùng làm thuốc đối chứng dương trong mô hình gây tăng sinh tuyến tiền liệt ở chuột cống đực với liều 25 µg/kg/ngày [61].

CHƯƠNG 2. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu và đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu

Chế phẩm nghiên cứu là cao khô “Bán chi liên TV” được bào chế tại chi nhánh công ty CP Dược phẩm Syntex, nhà máy Hải Dương, đạt tiêu chuẩn cơ sở.

Bảng 2.1 Thành phần các vị thuốc trong cao khô “Bán chi liên TV”

STT	Tên dược liệu (DL)	Tên khoa học	Hàm lượng cao dược liệu	Dược liệu khô tương ứng
1	Bán chi liên	<i>Scutellaria barbata</i>	250mg	2,5 g
2	Trinh nữ hoàng cung	<i>Crinum latifolium</i>	250mg	2,5 g
3	Xạ đen	<i>Celastrus hindsii</i>	200mg	2,0 g
4	Bồ công anh	<i>Taraxacum officina</i>	150mg	1,5 g
5	Hoàng bá nam	<i>Cortex Oroxyli</i>	150mg	1,5 g
6	Cối xay	<i>Abutilon indicum (L.) Sweet</i>	100mg	1,50 g
7	Bạch hoa xà thiệt thảo	<i>Hedyotis diffusa</i>	80mg	0,8 g
<i>Tổng</i>			1180 mg	11,8g

Theo tỷ lệ bào chế và kinh nghiệm sử dụng dân gian, dự kiến liều dùng trên lâm sàng là 03 viên/người/ngày, tương ứng 3540mg/người/ngày. Cân nặng trung bình của người trưởng thành được lấy để tính quy đổi liều là 60kg, liều dùng trên lâm sàng là 3540mg/60kg/ngày hay 59 mg/kg/ngày. Quy đổi ra liều trên chuột cống trắng (hệ số 6,2), mức liều dùng cho chuột cống là 365,8 mg/kg/ngày. Quy đổi ra liều trên chuột nhắt trắng (hệ số 12,3), mức liều dùng cho chuột nhắt là 725,7 mg/kg/ngày.

Cao khô được nghiền nhỏ bằng cối sứ và phân tán trong nước cất, sau đó cho chuột uống qua kim cong đầu tù chuyên dụng.

* Thuốc tham chiếu: Dutasteride cao khô 0,5mg của Glaxo Smith Kline

2.1.2. Hóa chất và dụng cụ phục vụ nghiên cứu

2.1.2.1. Hóa chất phục vụ nghiên cứu

- Testosterone propionate (Sigma-Aldrich)
- Dầu ô liu
- Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học: dung dịch cố định (formalin 10%, Bouin's, ethanol), các dung môi xử lý mô (ethanol, xylene, paraffin), thuốc nhuộm H&E cùng hóa chất gắn lam (DPX, xylene).

2.1.2.2. Dụng cụ phục vụ nghiên cứu

- Kim cong đầu tù chuyên dụng dùng cho chuột uống thuốc (Nhật Bản), loại thích hợp dùng cho chuột cống (16 gauge feeding tubes, dài 7,62 cm), và loại thích hợp dùng cho chuột nhắt (20 gauge feeding tubes, dài 3,81 cm).
- Ống mao quản thủy tinh dùng để lấy máu chuột ((Brand™ Micro-haematocrit Capillary Tubes, đường kính trong 1.15 ± 0.05 mm, đường kính ngoài khoảng 1,5 mm).
- Cân điện tử Sartorius (Nhật Bản), Model: AUW220D, độ chính xác 0,001 gam.
- Các thiết bị làm tiêu bản mô bệnh học: máy cố định và xử lý mô, máy đúc paraffin, microtome, bể nước nổi lát cắt, máy nhuộm mô, máy gắn lam, kính hiển vi và hệ thống chụp ảnh. Dụng cụ phụ trợ: lam, lamén, dao, nhíp, kéo, tủ sấy, tủ hút...
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml và các dụng cụ thí nghiệm khác.

2.1.3. Động vật sử dụng trong nghiên cứu

Chuột nhắt trắng, dòng *Swiss albino*, trưởng thành 5-6 tuần tuổi, cân nặng trung bình $20 \pm$

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

Động vật do cơ sở chăn nuôi động vật thí nghiệm Đan Phượng cung cấp, nuôi dưỡng trong điều kiện phòng thí nghiệm (nhiệt độ $24-27$ °C, ẩm 50–60%, chu kỳ sáng/tối 12/12 h, chiếu sáng 6:00–18:00) ít nhất 1 tuần trước khi làm thí nghiệm, ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu (do Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y cung cấp), nước (đun sôi để nguội) uống tự do.

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.

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

Bảng 2.2. Số lượng động vật sử dụng trong thực nghiệm

Động vật	n	Tiêu chuẩn	Nghiên cứu
Chuột nhắt trắng dòng <i>Swiss</i>	23	Giới tính cái, khỏe mạnh, trọng lượng 18 - 22g	Nghiên cứu độc tính cấp
Chuột cống trắng dòng <i>Wistar</i>	50	Giới tính đực, khỏe mạnh, trọng lượng 200 - 250g	Nghiên cứu tác dụng trên mô hình gây tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Nghiên cứu độc tính cấp

Xác định độc tính cấp của thuốc thử trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo mô hình liều cố định [64].

Nguyên tắc: Mô hình thử liều cố định được các nước thuộc OECD áp dụng và ban hành chính thức năm 2001 (OECD). Thử nghiệm được thực hiện với các mức liều cố định 5, 50, 300, 2000, có thể dùng liều 5000mg/kg đến 1,0/kg động vật thực nghiệm trong trường hợp đặc biệt (khi mẫu ít độc tính). Lựa chọn liều thử đầu tiên liều thử trên một nhóm 5 động vật thực nghiệm. Thử nghiệm tiếp tục cho đến khi xác định mức độ độc dựa trên đáp ứng động vật thực nghiệm chết hoặc không và các triệu chứng ngộ độc, khả năng hồi phục quan sát được. Xác định giá trị LD50 gần đúng (nếu có). Phép thử phù hợp với tất cả trường hợp cần xác định độc tính cấp. Nghiên cứu thường dùng một giới tính (ưu tiên giới tính cái vì độ nhạy cao) để giảm biến thiên.

Tiến hành

Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, số lượng 23 con, chuột cái trưởng thành, khỏe mạnh, trọng lượng 18- 22g, được nuôi trong phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý- Học viện Quân y 7 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu. Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm.

- *Thử nghiệm sơ bộ*: tiến hành thử trên 3 chuột, mỗi chuột cho uống một mức liều khác nhau để có nhận định sơ bộ về độc tính của mẫu thử. Mẫu thử được cho chuột uống bằng xilanh có gắn kim đầu tù chuyên dụng của Nhật Bản, loại thích hợp dùng cho chuột cống, nhẹ nhàng bơm mẫu thử vào thẳng dạ dày chuột theo liều đã xác định.

- *Thử nghiệm chính thức*: Mức liều khởi đầu trong thử nghiệm chính thức được xác định từ thử nghiệm sơ bộ, thường là mức liều bắt đầu quan sát được các triệu chứng ngộ độc hoặc ở mức liều cao cho chuột uống mà chuột chưa có biểu hiện độc tính. Không dùng các mức liều đã gây chết trong giai đoạn thử sơ bộ để khởi đầu trong thử nghiệm chính thức.

Số lượng động vật thực nghiệm: 5 con/mức liều (mỗi lô), bao gồm cả 01 con đã dùng thử ở thử nghiệm sơ bộ. Thử nghiệm sẽ dừng lại khi có đủ thông tin về các mức liều theo quy định chung. Sử dụng tổng số 4 mức liều để đánh giá. Khoảng thời gian nghỉ giữa hai đợt thử ở mức liều khác nhau là 3 ngày, đủ để kết luận ĐTVN dùng nhóm liều trước đó sống sót. Sử dụng thêm một lô chứng uống nước cất để so sánh cân nặng chuột so với các lô uống mẫu thử (5 chuột, lô 0).

- Trường hợp mẫu có độc tính cao: khi có 01 động vật thực nghiệm dùng liều 5mg/kg bị chết, thử lại trên con vật thứ 2 với mức liều này. Nếu con thứ 2 chết, dừng thử nghiệm, phân loại chất này vào nhóm 1 của GSH. Nếu con thứ 2 còn sống, thử lần lượt thêm nhiều nhất 3 con nữa cùng mức liều 5mg/kg. Nếu có thêm 01 con nữa chết, dừng thí nghiệm (không kể số lượng động vật thực nghiệm đã dùng là bao nhiêu), phân loại chất đó vào loại 1 của GSH, nếu không có thêm con nào chết, phân loại chất đó vào loại 2 của GSH.

- Trường hợp mẫu có độc tính thấp hoặc không độc: tiến hành thử với các mức liều tăng dần để xác định được các thông tin và tăng với mức liều giới hạn.

Ghi chép và báo cáo các biểu hiện quan sát được theo quy định chung. Tùy kết quả thử nghiệm và bảng phân loại GSH để xếp loại mức độ độc của mẫu thử (bảng 2.3).

Theo dõi & chỉ tiêu đánh giá

Quan sát lâm sàng: liên tục vài giờ đầu, ít nhất 1 - 2 lần/ngày; ghi thời điểm khởi phát, mức độ, thời gian của các biểu hiện (tư thế, dáng đi, hô hấp, co giật, tiết

dịch, lông, mắt, hành vi...). Theo dõi sát trong 72h đầu sau uống thuốc. Tiếp tục theo dõi cho đến hết 14 ngày sau uống thuốc.

Cân nặng: Ngày 0 (trước liều), ngày 3 (sau 72h), ngày 7, ngày 14. Giảm cân đáng kể là chỉ dấu độc tính. Tính % thay đổi cân theo cá thể và theo nhóm:

$$\% \Delta \text{cân} = \frac{\text{Cân ngày X} - \text{Cân ngày 0}}{\text{Cân ngày 0}} \times 100\%$$

So sánh với nhóm chứng uống nước cất theo từng mốc thời gian để xem xu hướng giảm cân có liên quan liều (dose-related) hay không.

Trong quá trình thử nghiệm, cần áp dụng các tiêu chí dừng hoặc giảm đau khổ cho động vật theo quy trình chuẩn (SOP) của cơ sở. Khi động vật có dấu hiệu đau đớn nặng, suy kiệt, mất > 20% trọng lượng cơ thể, không ăn uống, hoặc rối loạn vận động nghiêm trọng, phải ngừng thí nghiệm và xử lý nhân đạo (cho an tử bằng CO₂). Mục tiêu là tránh để động vật chịu đau khổ kéo dài, đảm bảo tuân thủ đạo đức trong nghiên cứu thực nghiệm.

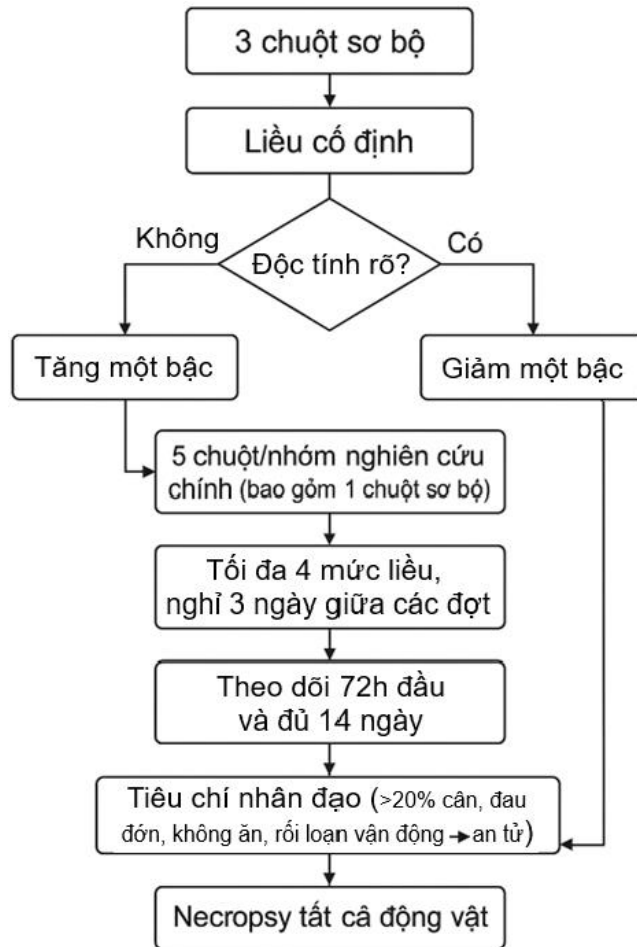
Giải phẫu bệnh (necropsy): tất cả động vật (chết hoặc sống đến cuối kỳ) cần mổ khám và ghi nhận tổn thương đại thể; mô tả tổn thương cơ quan đích nếu có. Nếu cần, lấy mẫu mô để cố định trong formol 10% cho phân tích mô bệnh học.

Bảng 2.3. Phân loại độc tính cấp theo giá trị LD50 gần đúng

(Globally Harmonised Classification System for Chemical Substances and Mixtures)

Nhóm	Mức độ độc cấp	Liều LD50 gần đúng
1	Cực kỳ độc	> 0 - 5 mg/kg
2	Rất độc	>5 - 50 mg/kg
3	Độc	> 50 - 300 mg/kg
4	Độc trung bình	> 300 - 2000 mg/kg
5	Độc tính thấp	> 2000 - 5000 mg/kg
6	Gần như không độc	> 5000 mg/kg

Tiến trình thử và cách xác định giá trị LD50 ước tính được mô tả cụ thể trong sơ đồ 1, 2 (Phụ lục 3).



Sơ đồ 2.1 Sơ đồ nghiên cứu độc tính cấp

2.2.2. Nghiên cứu tác dụng dược lý của cao khô trên mô hình

Nghiên cứu tác dụng làm giảm tăng sinh tuyến tiền liệt trên mô hình tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo mô tả bởi Kayode, O. T. và cộng sự (2020) [65].

Nguyên lý: Testosterone ngoại sinh sau khi tiêm dưới da được enzyme 5 α -reductase chuyển thành dihydrotestosterone (DHT) – chất có hoạt lực cao hơn, gắn vào thụ thể androgen (AR) trong tế bào biểu mô và mô đệm tuyến tiền liệt, kích thích tổng hợp DNA, tăng sinh tế bào, phì đại tuyến và làm mất cân bằng giữa tăng sinh – chết tế bào theo chương trình. Việc tiêm TP liều 3 mg/kg/24 h trong 28 ngày duy trì nồng độ androgen cao kéo dài, dẫn đến hình thành mô hình phì đại tuyến tiền liệt tương tự bệnh lý tăng sinh tiền liệt tuyến lành tính ở người.

Tiến hành:

Chuột cống trắng đực 10-12 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 sinh 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 10ml/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 BPH, uống nước muối sinh lý.

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

Lô 3 (Dutasteride): Gây BPH, uống Dutasteride liều 25µg/kg/24h.

Lô 4 (trị 1): Gây BPH, uống “Bán chi liên TV” liều 365,8 mg/kg/ngày.

Lô 5 (trị 2): Gây BPH, uống “Bán chi liên TV” liều 731,6 mg/kg/ngày.

* Chỉ tiêu và phương pháp đánh giá kết quả:

Các chỉ tiêu đánh giá:

- Tình trạng chung của chuột nghiên cứu.
- Cân nặng của chuột tại thời điểm ban đầu và sau 4 tuần dùng thuốc.
- Khả năng cải thiện dòng tiểu: Hai mươi phút sau lần điều trị cuối cùng (vào ngày thứ 28), động vật được cho uống nước cất (30 mL/kg). Sau đó, mỗi chuột trong số chúng được đặt trong lồng trao đổi chất (Ugo Basile), trong đó nước tiểu được dẫn vào bộ phận thu gom trên một cân điện tử. Tần suất đi tiểu, thể tích tiểu tiện trung bình, tổng thể tích tiểu tiện được theo dõi trong 2 giờ [66].

- Cân nặng tuyến tiền liệt và phần trăm ức chế sự tăng cân nặng tuyến tiền liệt.

Cân nặng tuyến tiền liệt được đánh giá cả cân nặng tuyệt đối (g/chuột) và cân nặng tương đối (g/100g chuột).

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

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

Trong đó:

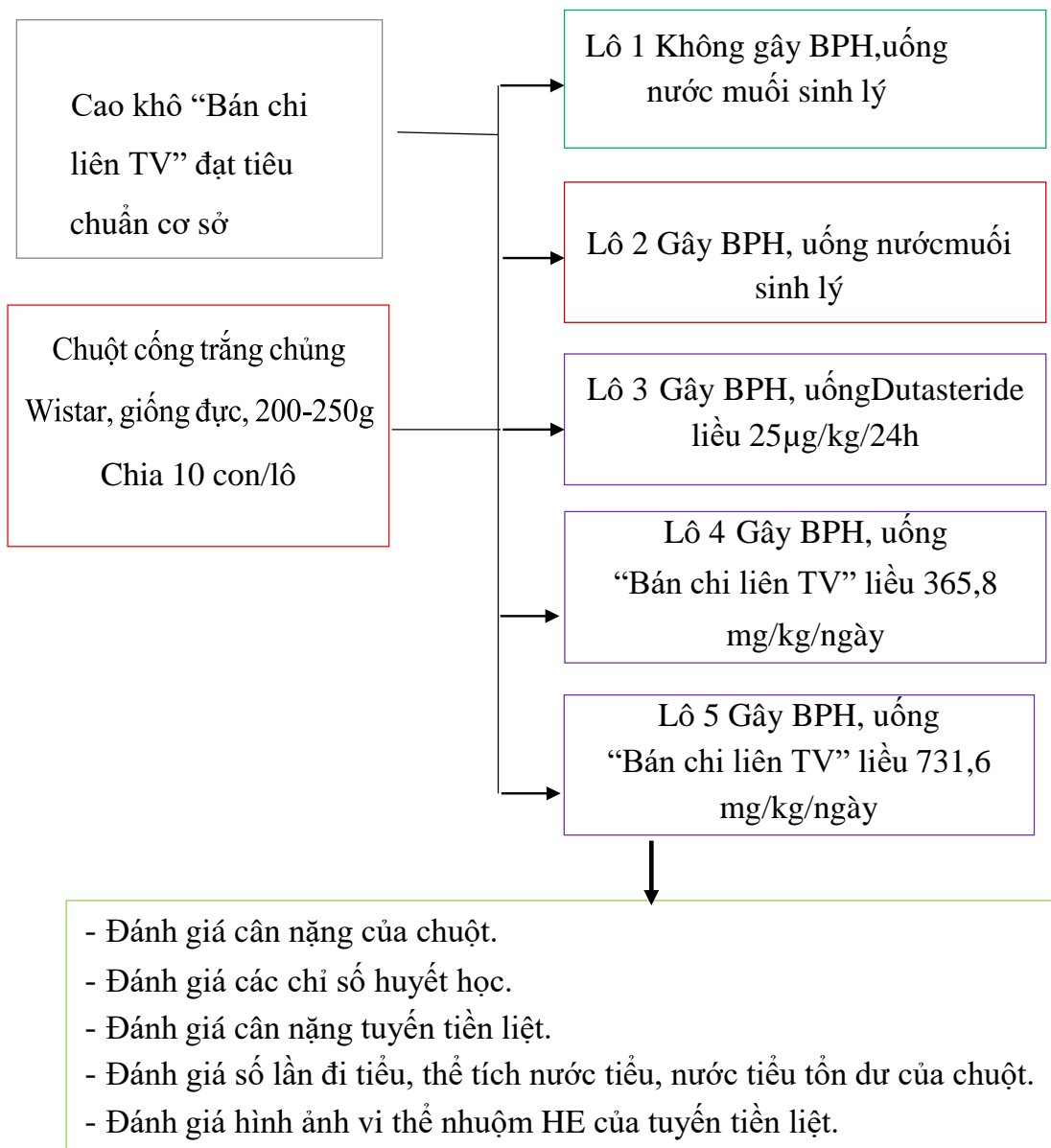
PI (%) là tỷ lệ phần trăm ức chế sự tăng cân nặng tuyến tiền liệt.

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 2.2. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng làm giảm tăng sinh tuyến tiền liệt trên mô hình tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.

2.2.3 Phương pháp xử lý số liệu

- Các số liệu nghiên cứu 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: ($\bar{X} \pm SD$).

- Áp dụng các phương pháp phân tích mô tả: tính tỷ lệ phần trăm, giá trị trung bình, độ lệch chuẩn.

- Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

2.2.4. Sai số và biện pháp khống chế sai số

Các phương pháp được áp dụng để hạn chế tối đa các sai số có thể xảy ra trong quá trình thu thập, phân tích và xử lý số liệu:

- Động vật nghiên cứu được lựa chọn tương đối đồng đều, khỏe mạnh, không có dị tật hay dấu hiệu bất thường.

- Thời gian thực hiện các bước thí nghiệm giữa các lô chuột là thống nhất cùng một thời điểm.

- Số liệu được đo đạc cẩn thận và chính xác bằng các dụng cụ, máy móc tại phòng thí nghiệm. Lưu trữ số liệu, thông tin bằng sổ ghi chép, chụp ảnh.

- Xử lý số liệu bằng phần mềm chuyên dụng trên máy tính.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được thông qua Hội đồng bảo vệ đề cương Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.

- Nghiên cứu được thực hiện trên chuột nhắt và chuột cống trắng, số lượng động vật sử dụng trong các mô hình thí nghiệm được hạn chế ở mức tối thiểu, đủ để thu được kết quả đảm bảo độ tin cậy và đủ xử lý thống kê.

- Những chuột chết trong quá trình làm thí nghiệm (nếu có) và số chuột sau khi thí nghiệm hoàn thành đều được xử lý theo đúng quy định.

- Trung thực trong xử lý số liệu.

2.4. Thời gian và địa điểm tiến hành nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện tại: Bộ môn Dược lý, Học viện Quân Y.

- Thời gian: tháng 5/2025 đến tháng 09/2025

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đánh giá độc tính cấp của cao khô “Bán chi liên TV” trên động vật thực nghiệm.

3.1.1. Kết quả thăm dò liều ban đầu

Kết quả thử nghiệm thăm dò liều được tiến hành trên 3 chuột. Sau khi nhịn ăn 12h, chuột được cho uống mẫu thử bằng kim cong đầu tù chuyên dụng, mẫu thử được bơm nhẹ nhàng, trực tiếp vào dạ dày chuột.

Bảng 3.1. Kết quả thử nghiệm thăm dò liều ban đầu

Chuột thí nghiệm	Liều dùng (mg/kg thể trọng)	Kết quả theo dõi
Chuột 1	5	Cả 3 chuột đều hoạt động, ăn uống bình thường, phân bình thường. Không có chuột nào chết hoặc có biểu hiện bất thường nào khác.
Chuột 2	50	
Chuột 3	300	

Kết quả bảng 3.1 cho thấy: Cả 3 chuột thử nghiệm đều bình thường, không có biểu hiện độc tính. Như vậy, liều cao nhất trong thử nghiệm thăm dò liều ban đầu (300mg/kg) được chọn làm liều khởi đầu cho thử nghiệm chính thức

3.1.2. Kết quả thử nghiệm chính thức

Thử nghiệm chính thức được tiến hành trên 4 lô chuột. Từ kết quả thử nghiệm sơ bộ, nhóm nghiên cứu tiến hành thử nghiệm chính thức với 4 mức liều là Lô 1: 300mg/kg; Lô 2: 2000mg/kg; Lô 3: 5000mg/kg và Lô 4: 10000mg/kg (1,0g/kg). Mỗi lô gồm 5 chuột (tính cả 1 chuột ở lô thử mức liều 300mg/kg trong thử nghiệm sơ bộ).

Kết quả đánh giá tình trạng chuột sau dùng mẫu thử được theo dõi liên tục trong 6 giờ đầu, theo dõi sát trong 72 giờ đầu và tiếp tục theo dõi cho đến hết 14 ngày sau uống mẫu thử. Các chỉ tiêu theo dõi gồm hoạt động, vận động, ăn uống, chất thải, thần kinh thực vật (da, lông, mồ hôi, đồng tử mắt), niêm mạc, tình trạng hô hấp, cân nặng, các bất thường khác và số chuột chết ở mỗi lô.

Kết quả đánh giá được trình bày ở các bảng 3.2 - 3.4.

Bảng 3.2. Kết quả đánh giá số chuột chết ở mỗi lô sau khi uống mẫu thử

Lô chuột	Số chuột sống/chết trong 72 giờ sau uống mẫu thử	Số chuột sống/chết trong 14 ngày sau uống mẫu thử
Lô 1 (300 mg/kg)	5 / 0	5 / 0
Lô 2 (2000 mg/kg)	5 / 0	5 / 0
Lô 3 (5000 mg/kg)	5 / 0	5 / 0
Lô 4 (10000 mg/kg)	5 / 0	5 / 0

Nhận xét: Không có chuột nào chết trong thử nghiệm chính thức.

Bảng 3.3. Kết quả về tình trạng của chuột

(n = 05 con/lô, liều theo thử nghiệm)

Tình trạng	Lô 1	Lô 2	Lô 3	Lô 4
	300 mg/kg	2000 mg/kg	5000 mg/kg	10000 mg/kg
Hoạt động, vận động trong 72 giờ đầu	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Hoạt động, vận động trong 14 ngày	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Ăn uống trong 72 giờ đầu	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Ăn uống sau 14 ngày	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Chất thải trong 72 giờ đầu	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Chất thải trong 14 ngày	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Thần kinh thực vật trong 72 giờ đầu	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Thần kinh thực vật trong 14 ngày	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Hô hấp trong 72 giờ đầu	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Hô hấp trong 14 ngày	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Biểu hiện bất thường khác	Không có	Không có	Không có	Không có

Kết quả bảng 3.3 cho thấy: Các chỉ tiêu theo dõi gồm hoạt động, vận động, ăn uống, chất thải, thần kinh thực vật (da, lông, mồ hôi, đồng tử mắt), niêm mạc, tình trạng hô hấp của chuột cả trong giai đoạn theo dõi sát 72h đầu sau uống mẫu thử và giai đoạn theo dõi tiếp theo cho đến hết 14 ngày sau uống mẫu thử đều bình thường. Quá trình quan sát cũng không thấy có biểu hiện bất thường khác.

Bảng 3.4. Kết quả về thay đổi cân nặng chuột

(n = 05 con/lô, Mean \pm SD)

Lô chuột	Phần trăm thay đổi cân nặng chuột (%)		
	72h sau uống mẫu thử	7 ngày sau uống mẫu thử	14 ngày sau uống mẫu thử
Lô 0 (uống nước cất)	0,96 \pm 1,23	5,23 \pm 1,10	11,00 \pm 1,41
Lô 1 (300 mg/kg)	0,94 \pm 1,23	5,21 \pm 1,09	10,97 \pm 1,43
Lô 2 (2000 mg/kg)	0,98 \pm 1,22	5,20 \pm 1,09	10,99 \pm 1,40
Lô 3 (5000 mg/kg)	0,95 \pm 1,23	5,19 \pm 1,09	11,02 \pm 1,41
Lô 4 (10000 mg/kg)	0,93 \pm 1,10	5,24 \pm 1,08	10,98 \pm 1,42
P _{giữa các lô}	> 0,05	> 0,05	> 0,05

*Ghi chú: số dương là tăng, số âm là giảm

Nhận xét: Tại các thời điểm đánh giá, cân nặng trung bình của chuột ở các lô đều tăng. Tại thời điểm 72h sau uống mẫu thử, cân nặng trung bình của chuột ở các lô tăng từ 0,93 đến 0,98%. Tại thời điểm 7 ngày sau uống mẫu thử, cân nặng trung bình của chuột ở các lô tăng từ 5,19 đến 5,24%. Tại thời điểm 14 ngày sau uống mẫu thử, cân nặng trung bình của chuột ở các lô tăng từ 10,98 đến 11,02%. Không có sự khác biệt đáng kể giữa các lô ($p > 0,05$). Việc cân nặng tăng dần, không bị giảm cân, và sự tăng cân nặng ở các lô uống mẫu thử là không khác khi so

với lô chứng cũng như khi so sánh giữa các lô uống mẫu thử, chứng tỏ mẫu thử không gây độc tính làm ảnh hưởng đến cân nặng chuột.

Từ các kết quả bảng 3.2-2.4 cho thấy cao khô “Bán chi liên TV” ” an toàn, không gây độc tính khi đã uống đến liều 10.000mg/kg. Chiếu theo bảng phân loại độc tính cấp theo giá trị LD50 gần đúng, chế phẩm được xếp vào nhóm an toàn nhất, đó là nhóm gần như không độc. Liều 10.000mg/kg gấp khoảng 13,8 lần liều dự kiến có tác dụng trên chuột nhất, cho thấy chế phẩm có khoảng an toàn điều trị rộng.

3.2 Đánh giá tác dụng dược lý của cao khô “Bán chi liên TV” trên mô hình chuột tăng sinh tuyến tiền liệt.

3.2.1. Kết quả đánh giá tình trạng chung và cân nặng của chuột

a. *Tình trạng chung của chuột:* Chuột được theo dõi tình trạng chung gồm hoạt động, ăn uống, chất thải, lông, da, niêm mạc. Các chuột ở tất cả các lô đều ăn uống, hoạt động bình thường, phân khô, lông khô mượt, da niêm mạc bình thường. Không thấy có biểu hiện bất thường trong quá trình quan sát đánh giá tình trạng chung của chuột. Không có sự khác biệt giữa các lô nghiên cứu.

b. *Cân nặng chuột tại các thời điểm đo*

Kết quả được trình bày ở bảng 3.5.

Bảng 3.5. Cân nặng của chuột nghiên cứu

Lô nghiên cứu	n	Cân nặng chuột (g) ($\bar{X} \pm SD$).		P _{trước- sau}	
		Thời điểm bắt đầu	Thời điểm kết thúc		
Chứng sinh lý	(1)	10	239,53 ± 6,69	246,00 ± 9,10	< 0,01
Chứng bệnh lý	(2)	10	240,84 ± 9,56	245,14 ± 11,69	< 0,01
Dutasteride	(3)	10	241,11 ± 9,24	246,05 ± 10,44	< 0,01
Trị 1	(4)	10	238,84 ± 8,18	245,63 ± 10,15	< 0,01
Trị 2	(5)	10	239,37 ± 9,59	246,42 ± 10,70	< 0,01
P _{giữa các lô}			> 0,05	> 0,05	-

Nhận xét:

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

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

3.2.2. Kết quả đánh giá tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện.

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

Bảng 3.6. Số lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước

Lô nghiên cứu		n	Số lần tiểu tiện			Giá trị p
			$\bar{x} \pm SD$	% tăng so với chứng sinh lý	% giảm so với chứng bệnh lý	
Chứng sinh lý	(1)	10	4,40 ± 0,84	-	-	$p_{2-1} < 0,01$; $p_{3,4-2} < 0,05$; $p_{5-2} < 0,01$; $p_{4,5-3} > 0,05$; $p_{5-4} > 0,05$
Chứng bệnh lý	(2)	10	6,10 ± 1,10	38,64	-	
Dutasteride	(3)	10	5,10 ± 0,88	15,91	16,39	
Trị 1	(4)	10	4,80 ± 1,14	9,09	21,31	
Trị 2	(5)	10	4,60 ± 1,07	4,55	24,59	

Nhận xét:

- So với lô chứng sinh lý, số lần tiểu tiện ở lô chứng bệnh lý tăng 38,64%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- So với lô chứng bệnh lý, số lần tiểu tiện ở lô dùng Dutasteride và lô dùng cao khô “Bán chi liên TV”liều thấp đều giảm (16,39% và 21,31%, tương ứng), có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$; ở lô dùng cao khô “Bán chi liên TV”liều cao giảm 24,59%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- So sánh giữa các lô dùng thuốc (hai lô dùng cao khô “Bán chi liên TV”và lô dùng Dutasteride), số lần tiểu tiện ở lô dùng Dutasteride là cao nhất. Tuy nhiên sự khác biệt về số lần tiểu tiện giữa các lô này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.7. Thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước

Lô nghiên cứu		n	Thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện			Giá trị p
			$\bar{x} \pm SD$	% giảm so với chứng sinh lý	% tăng so với chứng bệnh lý	
Chứng sinh lý	(1)	10	1,72 ± 0,22	-	-	$p_{2-1} < 0,001$;
Chứng bệnh lý	(2)	10	1,20 ± 0,17	30,23	-	$p_{3,4-2} < 0,01$; $p_{5-2} < 0,001$;
Dutasteride	(3)	10	1,42 ± 0,17	17,44	18,33	$p_{4-3} > 0,05$;
Trị 1	(4)	10	1,56 ± 0,24	9,30	30,00	$p_{5-4} > 0,05$;
Trị 2	(5)	10	1,63 ± 0,24	5,23	35,83	$p_{5-3} < 0,05$;

Nhận xét:

- So với lô chứng sinh lý, thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện ở lô chứng bệnh lý giảm 30,23%; có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- So với lô chứng bệnh lý, thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện ở lô dùng Dutasteride và lô dùng cao khô “Bán chi liên TV”liều thấp đều tăng (18,33% và 30,00%, tương ứng), có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; ở lô dùng cao khô “Bán chi liên TV”liều cao tăng 35,83%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- So sánh giữa các lô dùng thuốc (hai lô dùng cao khô “Bán chi liên TV”và lô dùng Dutasteride), thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện ở lô dùng Dutasteride là ít nhất. Tuy nhiên sự khác biệt về thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện chỉ có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa lô dùng “BÁN CHI LIÊN TV” liều cao so với lô dùng Dutasteride ($p < 0,05$).

Bảng 3.8. Tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước

Lô nghiên cứu		n	Tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước ($\bar{x} \pm SD$).	Giá trị P
Chứng sinh lý	(1)	10	7,44 ± 0,83	> 0,05
Chứng bệnh lý	(2)	10	7,15 ± 0,77	
Dutasteride	(3)	10	7,20 ± 1,01	
Trị 1	(5)	10	7,26 ± 0,81	
Trị 2	(6)	10	7,29 ± 1,04	

Nhận xét:

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

3.3.2. Kết quả đánh giá tác dụng của cao khô “Bán chi liên TV” lên khối lượng tuyến tiền liệt chuột ở các lô chuột nghiên cứu.

Bảng 3.9. Cân nặng tuyệt đối tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu (n = 10 ở mỗi lô, $\bar{x} \pm SD$).

Lô nghiên cứu		Cân nặng tuyệt đối tuyến tiền liệt chuột (mg/chuột)			
		$\bar{x} \pm SD$	% tăng so với chứng sinh lý	% giảm so với chứng bệnh lý	% ức chế sự tăng sinh tuyến tiền liệt
Chứng sinh lý	(1)	325,75 ± 32,39	-	-	
Chứng bệnh lý	(2)	465,02 ± 40,05	42,75 %	-	
Dutasteride	(3)	344,38 ± 33,38	5,72 %	25,94 %	86,23 %
Trị 1	(4)	357,99 ± 31,85	9,90 %	23,02 %	76,85 %
Trị 2	(5)	347,42 ± 34,84	6,65 %	25,29 %	84,44 %
p		$p_{2-1} < 0,001$; $p_{3,4,5-2} < 0,001$; $p_{4,5-3} > 0,05$; $p_{5-4} > 0,05$			

Nhận xét:

- So với lô chứng sinh lý, cân nặng tuyệt đối của tuyến tiền liệt chuột ở lô chứng bệnh lý tăng 42,75%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- So với lô chứng bệnh lý, cân nặng tuyệt đối của tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride 25µg/kg/24h và 2 lô dùng cao khô “Bán chi liên TV” liều 1, liều 2, giảm lần lượt là 25,94%; 23,02% và 25,29%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- Cân nặng tuyệt đối của tuyến tiền liệt chuột giữa 3 lô (lô dùng Dutasteride và 2 lô dùng cao khô “Bán chi liên TV”) khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Phần trăm ức chế sự tăng sinh tuyến tiền liệt tính theo cân nặng tuyệt đối ở các lô dùng Dutasteride $25\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$ và 2 lô dùng cao khô “Bán chi liên TV”liều 1, liều 2 lần lượt là 86,62%; 76,85% và 84,44%.

Bảng 3.10. Cân nặng tương đối tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu

($n = 10$ ở mỗi lô, $\bar{x} \pm \text{SD}$).

Lô nghiên cứu		Cân nặng tương đối tuyến tiền liệt chuột (mg/100g)			
		$\bar{x} \pm \text{SD}$	% tăng so với chứng sinh lý	% giảm so với chứng bệnh lý	% ức chế sự tăng sinh tuyến tiền liệt
Chứng sinh lý	(1)	$132,34 \pm 11,08$	-	-	-
Chứng bệnh lý	(2)	$189,60 \pm 11,52$	43,27 %	-	-
Dutasteride	(3)	$139,83 \pm 10,62$	5,66 %	26,25 %	86,92 %
Trị 1	(4)	$145,72 \pm 11,11$	10,11 %	23,14 %	76,63 %
Trị 2	(5)	$140,84 \pm 10,85$	6,42 %	25,72 %	85,16 %
p		$p_{2-1} < 0,001$; $p_{3,4,5-2} < 0,001$; $p_{4,5-3} > 0,05$; $p_{5-4} > 0,05$			

Nhận xét:

- So với lô chứng sinh lý, cân nặng tương đối của tuyến tiền liệt chuột ở lô chứng bệnh lý tăng 43,27%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

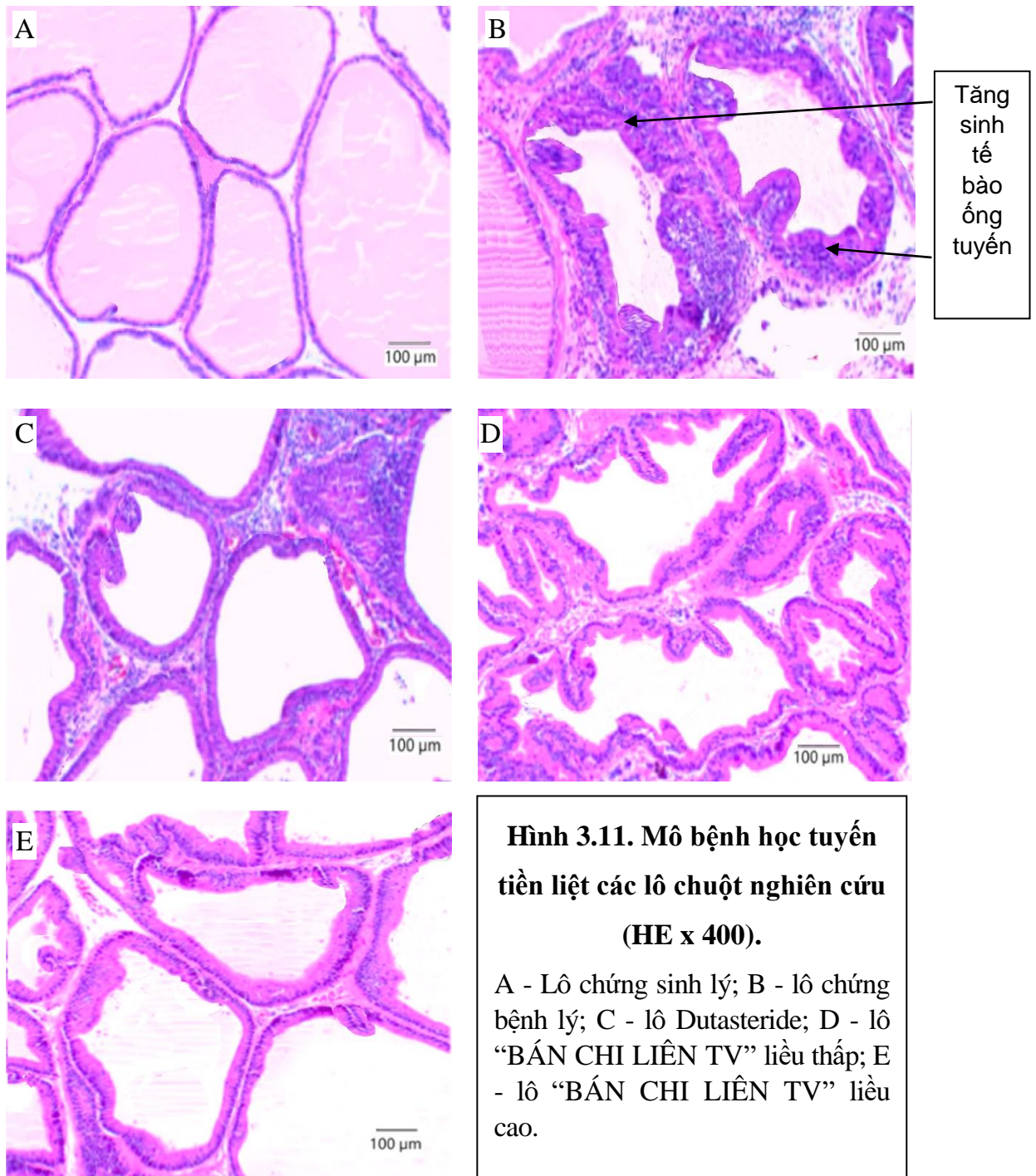
- So với lô chứng bệnh lý, cân nặng tương đối của tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride $25\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$ và 2 lô dùng cao khô “Bán chi liên TV”liều 1, liều 2, giảm lần lượt là 26,25%; 23,14% và 25,72%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- Cân nặng tuyệt đối của tuyến tiền liệt chuột giữa 3 lô (lô dùng Dutasteride và 2 lô dùng cao khô “Bán chi liên TV”) khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Phần trăm ức chế sự tăng sinh tuyến tiền liệt tính theo cân nặng tương đối ở các lô dùng Dutasteride $25\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$ và 2 lô dùng cao khô “Bán chi liên TV”liều 1, liều 2 lần lượt là 86,92%; 76,63% và 85,16%.

3.3.3. Kết quả đánh giá tác dụng của cao khô “Bán chi liên TV” lên khối lượng tuyến tiền liệt chuột ở các lô chuột nghiên cứu.

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



Nhận xét: Kết quả kiểm tra hình thái vi thể tuyến tiền liệt nhuộm HE với độ phóng đại 400 lần cho thấy:

+ Ở lô chứng sinh lý (hình A): Hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt với số lượng tuyến bình thường, 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): 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), lô uống “Bán chi liên TV” liều thấp (hình D) và lô uống “Bán chi liên TV” liều cao (hình E): Hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt giảm tăng sinh rõ so với lô chứng bệnh lý. Không có sự khác biệt nhiều khi so sánh giữa 3 lô này.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về độc tính cấp của cao khô “Bán chi liên TV” trên mô hình chuột tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.

Theo thông lệ quốc tế, mọi chế phẩm có nguồn gốc dược liệu, dù là thuốc mới hoàn toàn hay chỉ thay đổi dạng bào chế so với công thức truyền thống, đều phải được đánh giá an toàn tiền lâm sàng trước khi tiến hành thử nghiệm trên người. Việc đánh giá này đặc biệt quan trọng trong bối cảnh phát triển các sản phẩm có nguồn gốc từ thảo dược, bởi quá trình chiết tách, cô đặc, hay chuyển dạng bào chế (như từ cao lỏng sang viên nang) đều có thể làm thay đổi đặc tính dược động học và độc tính tiềm tàng của chế phẩm. Các hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) cũng như các khuôn khổ khu vực như ASEAN và ICH/OECD đều nhấn mạnh việc phải có bằng chứng khoa học cụ thể về độ an toàn của sản phẩm, không chỉ dựa vào lịch sử sử dụng truyền thống.

Trong các thử nghiệm an toàn tiền lâm sàng, phép thử độc tính cấp và độc tính bán trường diễn là hai bước cơ bản và bắt buộc để xác định ngưỡng an toàn sinh học, cơ quan đích chịu tác động và đặc biệt là giá trị NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) – liều cao nhất mà không ghi nhận bất kỳ tác dụng có hại nào trên động vật thử nghiệm. NOAEL là thông số trung tâm để quy đổi sang liều khởi đầu an toàn cho người trong nghiên cứu lâm sàng giai đoạn đầu, đồng thời giúp định hướng phạm vi liều dùng điều trị hợp lý cho sản phẩm sau này.[63]

Với nguyên tắc đó, cao khô “Bán chi liên TV” , một công thức nghiệm phương mới được phát triển trên nền tảng kinh nghiệm y học cổ truyền Việt Nam, đã được tiến hành thử nghiệm độc tính cấp đường uống nhằm đánh giá khả năng dung nạp và xác định liều an toàn ban đầu. Đây là bước đầu tiên trong chuỗi nghiên cứu tiền lâm sàng, có vai trò sàng lọc các nguy cơ độc tính tiềm ẩn, đồng thời làm căn cứ khoa học cho các thử nghiệm độc tính bán trường diễn và đánh giá dược lý tiếp theo.

Thử nghiệm được thực hiện trên cả chuột nhắt trắng đực để bảo đảm đánh giá toàn diện ảnh hưởng tiềm tàng của chế phẩm. Đường dùng được lựa chọn là đường uống (gavage) – phù hợp với dạng bào chế và đường sử dụng dự kiến trên người.

Tuy nhiên, đây là kỹ thuật có nguy cơ cao gây sai số hoặc tai biến nếu thao tác không chuẩn, chẳng hạn như tổn thương niêm mạc thực quản – dạ dày, sặc vào khí quản gây ngạt, stress cấp hoặc chấn thương cơ học trong quá trình bắt giữ và cho uống. Vì vậy, toàn bộ quy trình được thực hiện nghiêm ngặt bởi kỹ thuật viên có kinh nghiệm, theo quy trình thao tác chuẩn (SOP) đã được phê duyệt trong hệ thống quản lý chất lượng của phòng thí nghiệm.

Trong suốt giai đoạn nghiên cứu, động vật được theo dõi liên tục và ghi nhận có hệ thống các thông số lâm sàng: tình trạng hoạt động, dáng đi, phản xạ, biểu hiện hô hấp, màu lông, tình trạng ăn uống, phân, nước tiểu và thay đổi thể trọng hàng ngày. Mọi biến cố hoặc dấu hiệu bất thường đều được ghi nhận và phân loại theo mức độ (nhẹ – trung bình – nặng). Đặc biệt, nhóm nghiên cứu bố trí tối thiểu hai người trực ca trong thời gian quan sát 14 ngày sau khi dùng liệu thử, nhằm đảm bảo không bỏ sót bất kỳ biểu hiện bất thường nào, đồng thời kịp thời xử trí nếu xảy ra phản ứng độc cấp tính.

Ngoài quan sát lâm sàng, nhóm nghiên cứu cũng chuẩn bị sẵn quy trình phẫu tích và khám nghiệm động vật tử vong (nếu có) để xác định nguyên nhân và cơ quan đích bị tổn thương. Mô bệnh học dự kiến sẽ được tiến hành trên các cơ quan trọng yếu (gan, thận, tim, phổi, lách, dạ dày – ruột) trong trường hợp có biểu hiện bất thường đại thể. Tuy nhiên, trong toàn bộ giai đoạn thử nghiệm, không có bất kỳ trường hợp tử vong nào, không ghi nhận hiện tượng giảm ăn, sụt cân, thay đổi hành vi hay tổn thương mô học rõ rệt.

Kết quả thử nghiệm độc tính cấp cho thấy, chuột nhắt trắng được uống cao khô “Bán chi liên TV” từ liều thấp nhất đến liều cao nhất. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp cho thấy chuột nhắt trắng đã uống cao khô “Bán chi liên TV” ở 4 mức liều là lô 1: 300mg/kg; lô 2: 2000mg/kg; lô 3: 5000mg/kg và lô 4: 10000mg/kg (1,0g/kg). Mỗi lô gồm 5 chuột (tính cả 1 chuột ở lô thử mức liều 300mg/kg trong thử nghiệm sơ bộ), không có chuột nào chết, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần đầu và trong suốt 14 ngày tiếp theo sau khi uống thuốc thử. Liều 10,0g dược liệu/kg là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của thuốc thử (nồng độ đặc nhất, thể tích mỗi lần uống tối đa, số lần dùng tối đa trong 24 giờ) nhưng không xuất hiện độc tính

cấp. Ở liều cao nhất đã thử nghiệm qua đường uống, chế phẩm “Bán chi liên TV” không gây độc cấp cho chuột đực. Không xuất hiện dấu hiệu thần kinh, hô hấp hoặc tiêu hóa bất thường; thể trọng các cá thể trong nhóm thử và nhóm đối chứng tăng ổn định theo thời gian; da, lông và niêm mạc bình thường. Việc không ghi nhận tử vong hoặc triệu chứng độc tính hệ thống gợi ý LD₅₀ của cao khô “Bán chi liên TV” vượt quá liều cao nhất đã thử, chứng tỏ mức độ an toàn tương đối cao của chế phẩm khi dùng đường uống.

Những kết quả này phù hợp với các báo cáo trước đây về tính an toàn của các thành phần dược liệu trong công thức, như Bán chi liên (*Scutellaria barbata*), Xạ đen (*Ardisia sylvestris*), và các vị thuốc hỗ trợ có hoạt tính điều hòa miễn dịch, kháng viêm, chống oxy hóa. Tuy nhiên, do cao khô “Bán chi liên TV” là sản phẩm phối hợp nhiều thành phần và đã được hiện đại hóa dạng bào chế, việc thực hiện đầy đủ thử nghiệm độc tính cấp là cần thiết để xác nhận rằng sự phối hợp và công nghệ bào chế không tạo ra tương tác bất lợi hoặc biến đổi độc tính tiềm ẩn so với từng vị riêng lẻ.

Từ kết quả trên, có thể kết luận sơ bộ rằng chế phẩm cao khô “Bán chi liên TV” an toàn khi dùng đường uống ở liều cấp cao, không gây tử vong hay phản ứng độc tính rõ rệt ở động vật thí nghiệm. Điều này cung cấp bằng chứng quan trọng để tiến hành các nghiên cứu tiếp theo về độc tính bán trường diễn (28–90 ngày), nhằm xác định thêm cơ quan đích bị ảnh hưởng (nếu có), NOAEL, và cơ sở để quy đổi liều khởi đầu an toàn trên người (HED) theo hướng dẫn của OECD và WHO. Việc tuân thủ đúng quy trình chuẩn quốc tế không chỉ bảo đảm tính hợp pháp của dữ liệu tiền lâm sàng mà còn giúp nâng cao giá trị khoa học, độ tin cậy và khả năng được chấp nhận trong hồ sơ phát triển thuốc có nguồn gốc dược liệu ở phạm vi quốc tế.

4.2. Bàn luận về tác dụng của cao khô “Bán chi liên TV” trên mô hình chuột tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt là một trong số nguyên nhân gây rối loạn tiểu tiện, là một trong những vấn đề mà thuốc điều trị bệnh lý này cần phải giải quyết. Do đó, nghiên cứu không chỉ tiến hành đánh giá tác dụng cải thiện chỉ số tuyến tiền liệt mà còn đánh giá tác dụng cải thiện tình trạng rối loạn tiểu tiện.

4.2.1. Mô hình và sự phù hợp của mô hình nghiên cứu

Sự phát triển của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt (TSLT-TTL) chịu chi phối mạnh mẽ bởi các yếu tố nội tiết, trong đó hai hormone được nhấn mạnh nhiều nhất là dihydrotestosteron (DHT) và estrogen. DHT được tạo thành từ testosterone nhờ xúc tác của enzym 5 α -reductase, đây là dạng androgen có hoạt tính sinh học cao gấp nhiều lần so với testosterone. DHT gắn vào thụ thể androgen ở màng tế bào tuyến tiền liệt, kích hoạt quá trình phiên mã gen, thúc đẩy tăng tổng hợp protein và phân chia nhân tế bào, từ đó gây nên hiện tượng tăng sinh tuyến. Dù testosterone không trực tiếp gây ra TSLT-TTL, nhưng sự hiện diện liên tục của nó trong suốt cuộc đời – từ lúc sinh ra, qua tuổi dậy thì đến khi về già – là điều kiện cần thiết để tuyến tiền liệt duy trì kích thước và chức năng sinh lý. Nghiên cứu cho thấy, nồng độ DHT trong huyết tương của bệnh nhân bị TSLT-TTL cao hơn rõ rệt so với người bình thường cùng độ tuổi, chứng tỏ vai trò trung tâm của androgen trong cơ chế bệnh sinh.

Song song với đó, estrogen cũng đóng vai trò quan trọng trong quá trình tăng sinh tuyến. Trong mô tuyến tiền liệt có hai loại thụ thể estrogen là ER- α (chủ yếu nằm ở tế bào đệm) và ER- β (nằm ở tế bào biểu mô). Sự hoạt hóa không cân bằng của hai thụ thể này có thể dẫn đến tăng sinh hoặc biến đổi cấu trúc mô tuyến. Ở nam giới, estrogen chủ yếu được hình thành thông qua quá trình chuyển hóa ngoại biên từ androstenedione (do tuyến thượng thận tiết ra) và từ testosterone dưới tác dụng của men aromatase. Ở tuổi trung niên và cao tuổi, khi nồng độ testosterone giảm dần theo sinh lý trong khi estrogen ít thay đổi, tỷ lệ estrogen/testosterone tăng lên tương đối. Sự thay đổi này làm tăng cảm thụ thể androgen trong tuyến tiền liệt, đồng thời estrogen còn tác động đến SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) làm tăng nồng độ DHT nội bào, qua đó gián tiếp thúc đẩy quá trình tăng sinh tuyến. Ngoài ra, estrogen còn ảnh hưởng đến prolactin, góp phần làm tăng hoạt tính androgen, tạo nên mối tương tác phức tạp giữa các hormone trong bệnh sinh của TSLT-TTL.

Từ hiểu biết về cơ chế bệnh sinh nêu trên, mô hình thực nghiệm lý tưởng phải phản ánh được vai trò trung tâm của DHT và tương tác estrogen–androgen trong sự phát triển phì đại tuyến tiền liệt. Nhiều mô hình đã được công bố, trong đó đáng chú

ý là nghiên cứu của Jian-Hui Wu và cộng sự (2011) đã xây dựng mô hình gây TSLT-TTL bằng cách tiêm dưới da testosterone (1 mg/kg) kết hợp uống bisphenol A liều thấp (10 µg/kg) trong 4 tuần. Mô hình này có cơ sở bệnh sinh phù hợp, song việc phối hợp đồng thời hai tác nhân (testosterone và bisphenol A) có thể gây nhiều tác động sinh lý khác, làm nhiễu kết quả khi đánh giá tác dụng điều trị của thuốc. Vì vậy, đa số các nghiên cứu quốc tế gần đây lựa chọn mô hình đơn tác nhân testosterone propionate, với ưu điểm đơn giản, ổn định và tái lập được cơ chế bệnh sinh tương đối điển hình của TSLT-TTL.

Theo đó, trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn mô hình gây TSLT-TTL bằng testosterone propionate trên chuột cống trắng đực chủng Wistar không thiên, tham khảo quy trình mô tả của In Sik Shin và cộng sự (2012) và được Kayode, O. T. cùng cộng sự (2020) xác nhận là mô hình có độ tin cậy cao để đánh giá tác dụng điều trị của các dược chất hoặc dược liệu có khả năng ức chế tăng sinh tuyến tiền liệt. Mô hình này có ưu điểm nổi bật là duy trì được nền nội tiết sinh lý tự nhiên, bảo toàn chức năng tinh hoàn, qua đó phản ánh chính xác hơn mối quan hệ nội tiết sinh dục trong bệnh sinh của TSLT-TTL. So với mô hình thiên, mô hình không thiên giúp hạn chế các yếu tố can thiệp ngoại lai, tránh biến đổi toàn thân mạnh, đồng thời quy trình thực hiện đơn giản, chi phí thấp, dễ chuẩn hóa và áp dụng trong điều kiện phòng thí nghiệm trong nước.

Sau 4 tuần gây mô hình bằng testosterone propionate, kết quả cho thấy tuyến tiền liệt của chuột ở lô gây mô hình tăng trọng lượng rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$). Kết quả giải phẫu bệnh mô học cũng cho thấy sự tăng sinh điển hình của tuyến tiền liệt, bao gồm: sự tăng số lượng và chiều cao tế bào biểu mô tuyến, xuất hiện các nhú trong lòng tuyến, tăng chế tiết, mô đệm giãn rộng và tăng sinh tế bào đệm. Hình ảnh vi thể này tương đồng với hình thái tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt ở người, chứng tỏ mô hình đã tái lập được tổn thương mô học đặc trưng của bệnh lý.

Như vậy, mô hình gây TSLT-TTL bằng testosterone propionate trên chuột Wistar không thiên theo mô tả của Kayode, O. T. và cộng sự (2020) cho kết quả tăng sinh tuyến tiền liệt rõ rệt, ổn định và tái lập được cơ chế bệnh sinh trung tâm của TSLT-TTL trên người. Mô hình này đáp ứng tốt các yêu cầu khoa học về tính

tương đồng sinh lý, khả năng tái lập, độ an toàn và chi phí hợp lý, đồng thời đang được nhiều nhóm nghiên cứu quốc tế sử dụng và công bố trên các tạp chí uy tín. Với những ưu điểm đó, đây được xem là mô hình phù hợp và cập nhật nhất trong điều kiện nghiên cứu tại Việt Nam, đặc biệt trong các đề tài đánh giá tác dụng ức chế tăng sinh tuyến tiền liệt hoặc cải thiện rối loạn nội tiết androgen–estrogen của các dược chất và dược liệu.

4.2.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng của cao khô “Bán chi liên TV”

Kết quả nghiên cứu trên mô hình chuột gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt cho thấy, cao khô “Bán chi liên TV” có tác dụng cải thiện rõ rệt cả về chức năng tiểu tiện và chỉ số khối lượng tuyến tiền liệt, đồng thời thể hiện hiệu quả tương đương với thuốc chuẩn Dutasteride. Tác dụng này là kết quả của sự phối hợp nhiều vị thuốc có hoạt tính sinh học khác nhau, tạo nên hiệu ứng cộng hưởng vừa tác động lên cơ chế nội tiết, vừa cải thiện tình trạng viêm và xung huyết mô tuyến.

4.2.2.1. Ảnh hưởng của cao khô “Bán chi liên TV” lên chức năng tiểu tiện

Phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH) đặc trưng bởi sự tăng kích thước của tuyến tiền liệt, gây chèn ép niệu đạo và dẫn đến các triệu chứng rối loạn tiểu tiện như tiểu nhiều lần, tiểu đêm, tiểu khó và tiểu không hết. Trong nghiên cứu này, chuột bệnh lý cho thấy số lần tiểu tiện tăng 38,64% và thể tích trung bình mỗi lần tiểu giảm 30,23% so với nhóm chứng sinh lý, phản ánh tình trạng rối loạn chức năng bàng quang do phì đại tuyến tiền liệt.

Việc điều trị bằng cao khô “Bán chi liên TV” giúp giảm có ý nghĩa số lần tiểu tiện và tăng thể tích trung bình mỗi lần tiểu. Ở liều cao, thuốc cho thấy hiệu quả vượt trội hơn cả Dutasteride ($p < 0,05$), chứng tỏ tác dụng phục hồi khả năng chứa và tổng xuất nước tiểu của bàng quang. Đáng chú ý, tổng lượng nước tiểu trong 2 giờ đầu không thay đổi đáng kể giữa các nhóm, cho thấy tác dụng của thuốc không phải do tăng bài tiết nước tiểu mà do cải thiện cơ chế sinh lý của đường niệu dưới.

Cơ chế cải thiện này có thể liên quan đến tác dụng chống viêm và giảm xung huyết mô tuyến của các thành phần như Hoàng bá, Xạ đen, Bò công anh và Cối xay, giúp giảm chèn ép cơ học lên niệu đạo và bàng quang. Đồng thời, các hoạt chất flavonoid, alkaloid và triterpenoid trong Bán chi liên và Bạch hoa xà thiệt thảo còn

có khả năng ức chế co thắt cơ trơn, làm giảm triệu chứng kích thích bàng quang – một trong những nguyên nhân gây tiểu nhiều lần.

Nghiên cứu của tác giả Phạm Khắc Linh và cộng sự (2021) được thực hiện nhằm đánh giá tác dụng của chế phẩm Tavinga trên bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt. Tổng cộng 56 bệnh nhân được chẩn đoán xác định đã được điều trị bằng Tavinga với liều 3 viên/lần, ngày 2 lần trong thời gian 60 ngày. Kết quả sau 2 tháng cho thấy các triệu chứng rối loạn tiểu tiện cải thiện rõ rệt, điểm IPSS trung bình giảm từ $17,62 \pm 7,42$ xuống còn $4,84 \pm 3,75$; điểm chất lượng cuộc sống (QoL) giảm từ $3,90 \pm 0,47$ xuống còn $1,70 \pm 0,35$; lưu lượng nước tiểu trung bình tăng từ $4,26 \pm 2,65$ ml lên $8,76 \pm 2,97$ ml; thể tích nước tiểu tồn dư giảm từ $35,34 \pm 12,86$ ml xuống còn $14,51 \pm 10,29$ ml; thể tích tuyến tiền liệt giảm trung bình $13,82$ cm³. Bên cạnh đó, tình trạng toàn thân của người bệnh được cải thiện như ăn ngủ tốt hơn, tiêu hóa ổn định, tinh thần thoải mái và chức năng sinh lý được cải thiện. Trong suốt quá trình nghiên cứu không ghi nhận biến đổi bất thường về các chỉ số sinh hóa, huyết học cũng như tác dụng không mong muốn. Kết luận cho thấy chế phẩm Tavinga có hiệu quả rõ rệt trong cải thiện triệu chứng rối loạn tiểu tiện ở bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt và đảm bảo tính an toàn khi sử dụng trong thời gian nghiên cứu [64].

So với nghiên cứu về chế phẩm Tavinga trên bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt, kết quả của cao khô “Bán chi liên TV” có nhiều điểm tương đồng về xu hướng cải thiện chức năng tiểu tiện nhưng khác biệt về mô hình nghiên cứu và chỉ số đánh giá. Ở nghiên cứu trên động vật, cao khô “Bán chi liên TV” làm giảm số lần tiểu tiện và tăng thể tích trung bình mỗi lần tiểu, cho thấy khả năng phục hồi chức năng chứa và tổng xuất nước tiểu của bàng quang; đồng thời tổng lượng nước tiểu không thay đổi đáng kể, chứng minh cơ chế tác dụng chủ yếu là điều hòa sinh lý đường niệu dưới chứ không phải tăng bài niệu. Trong khi đó, nghiên cứu trên người với chế phẩm Tavinga ghi nhận sự cải thiện rõ rệt về lưu lượng dòng tiểu (tăng từ $4,26 \pm 2,65$ ml/s lên $8,76 \pm 2,97$ ml/s), giảm thể tích nước tiểu tồn dư và cải thiện điểm IPSS, QoL, phản ánh hiệu quả trực tiếp trên dòng tiểu và triệu chứng lâm sàng. Như vậy, cả hai nghiên cứu đều cho thấy tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện do phì đại tuyến tiền liệt thông qua cơ chế phục hồi chức năng đường tiểu dưới;

tuy nhiên, cao khô “Bán chi liên TV” được chứng minh chủ yếu qua chỉ số sinh lý học trên mô hình động vật, còn Tavinga có bằng chứng lâm sàng trên bệnh nhân với các thông số dòng tiểu và triệu chứng thực tế. Sự tương đồng về xu hướng cải thiện chức năng bàng quang và dòng tiểu giữa hai nghiên cứu góp phần củng cố giả thuyết về hiệu quả điều hòa cơ chế tiểu tiện của các chế phẩm thảo dược trong điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt.

4.2.2.2. Ảnh hưởng của cao khô “Bán chi liên TV” lên sự tăng sinh tuyến tiền liệt

Kết quả về khối lượng tuyến tiền liệt cho thấy, ở nhóm bệnh lý, tuyến tiền liệt tăng trọng lượng tuyệt đối và tương đối hơn nhóm chứng sinh lý với mức tăng khoảng 42–43% ($p < 0,001$). Sự gia tăng này phản ánh hiện tượng tăng sinh quá mức của mô tuyến và mô đệm tuyến tiền liệt dưới tác động của androgen, đồng thời khẳng định mô hình gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt đã được thiết lập thành công, đáp ứng yêu cầu để đánh giá hiệu quả của các biện pháp can thiệp điều trị.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.9 cho thấy: Dutasterid liều 25 μ g/kg/ngày có tác dụng rõ rệt làm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt có ý nghĩa thống kê. Tác dụng này phù hợp với cơ chế đã được chứng minh của dutasteride trong việc làm giảm chuyển đổi testosterone thành dihydrotestosterone (DHT), từ đó ức chế quá trình tăng sinh mô tuyến và mô đệm của tuyến tiền liệt. Cao khô “Bán chi liên TV” liều tương đương 365,8 mg dược liệu/kg và 731,6 mg dược liệu/kg đều làm giảm trọng lượng TTL sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Tác dụng này không có sự khác biệt với lô dùng Dutasterid liều 25 μ g/kg/ngày với $p > 0,05$.

Cao khô “Bán chi liên TV” 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 $p < 0,001$. Kết quả này rất có ý nghĩa giúp cho nghiên cứu tiếp theo trên lâm sàng ở bệnh nhân TSLT-TTL. Về mặt cơ chế, tác dụng làm giảm khối lượng và chỉ số tuyến tiền liệt của cao khô “Bán chi liên TV” liên quan đến khả năng ức chế quá trình tăng sinh của mô tuyến và mô đệm thông qua nhiều cơ chế tác động phối hợp. Các nghiên cứu dược lý trước đây cho thấy Bán chi liên có tác dụng kháng viêm, chống oxy hóa và điều hòa miễn dịch, góp phần làm giảm phản ứng viêm mạn tính và stress oxy hóa – những yếu tố được xem là đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt. Bên cạnh đó, chế phẩm có thể tham gia điều hòa

trục nội tiết androgen tại mô đích, từ đó làm giảm tín hiệu kích thích tăng sinh tế bào tuyến tiền liệt. So với dutasteride – thuốc tác động trực tiếp và mạnh lên enzym 5α -reductase – cơ chế của cao khô “Bán chi liên TV” có xu hướng đa đích, hiệu lực ức chế tăng sinh tương đối nhẹ hơn nhưng bền vững và phù hợp cho điều trị dài ngày.

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 ($p > 0,05$). Kết quả này cho thấy tác dụng của chế phẩm có thể đạt ngưỡng hiệu quả tối ưu ngay ở liều tương đương liều điều trị, trong khi việc tăng liều không mang lại lợi ích bổ sung rõ rệt về mặt hiệu quả. Phát hiện này có ý nghĩa thực tiễn quan trọng, không chỉ giúp tối ưu hóa liều dùng trong các nghiên cứu lâm sàng tiếp theo mà còn góp phần giảm nguy cơ tác dụng không mong muốn và nâng cao tính an toàn khi sử dụng thuốc trên bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.

Kết quả mô bệnh học củng cố kết quả định lượng: ở nhóm dùng cao khô “Bán chi liên TV”, mô tuyến tiền liệt giảm rõ hiện tượng tăng sinh biểu mô ống tuyến, mô đệm không xung huyết, cấu trúc tuyến gần trở lại bình thường. Sự phục hồi hình thái mô học cho thấy tác dụng điều hòa tăng sinh tế bào và chống viêm mô kẽ của thuốc.

Tác giả Phạm Thị Vân Anh và cộng sự (2023) đã thực hiện nghiên cứu về viên nang Banikha là chế phẩm phối hợp các dược liệu Đông trùng hạ thảo, Nấm men, Linh chi và Hồng sâm, được nghiên cứu nhằm đánh giá tác dụng trên mô hình phì đại lành tính tuyến tiền liệt thực nghiệm ở chuột nhất trắng. Trong nghiên cứu, chuột được chia thành 5 lô: lô chứng sinh lý không thiếu, tiêm dầu oliu và uống nước; các lô còn lại được thiếu và gây mô hình bằng tiêm testosterone propionat 10 mg/kg/ngày. Sau đó, các nhóm lần lượt được điều trị bằng dutasterid 2 mg/kg/ngày hoặc viên nang Banikha với liều 1,44 viên/kg/ngày và 4,32 viên/kg/ngày trong 14 ngày. Kết quả cho thấy viên nang Banikha ở cả hai mức liều đều có xu hướng làm giảm chỉ số tuyến tiền liệt và cải thiện hình ảnh mô bệnh học so với nhóm mô hình bệnh lý. Từ đó có thể kết luận rằng viên nang Banikha có tác dụng hỗ trợ làm giảm phì đại lành tính tuyến tiền liệt trên mô hình chuột nhất trắng [65].

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Duy Hoàn và cộng sự (2024) được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng ức chế tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên mô hình chuột cống trắng gây tăng sản tuyến tiền liệt bằng testosterone propionate (TP). Trong thiết kế nghiên cứu, chuột được tiêm dưới da TP với liều 3 mg/kg/24 giờ để gây mô hình bệnh lý, riêng lô chứng sinh lý được tiêm dầu vừng. Song song đó, các nhóm chuột được điều trị tương ứng bằng viên hoàn cứng “TLT-BCA” ở hai mức liều khác nhau, dutasteride làm thuốc tham chiếu hoặc nước muối sinh lý đối với nhóm chứng sinh lý và chứng bệnh lý, trong thời gian liên tục 28 ngày. Kết quả cho thấy viên hoàn cứng “TLT-BCA” ở liều 700 mg/kg/24 giờ và 2100 mg/kg/24 giờ có khả năng làm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt, đồng thời làm giảm nồng độ MDA trong máu và trong mô tuyến tiền liệt so với nhóm chứng bệnh lý ($p < 0,01$). Từ đó có thể kết luận rằng viên hoàn cứng “TLT-BCA” có tác dụng làm giảm tăng sản lành tính tuyến tiền liệt trên mô hình chuột Wistar, với cơ chế tác dụng có thể liên quan đến đặc tính chống oxy hóa [66].

So sánh với các nghiên cứu về viên nang Banikha và viên hoàn cứng “TLT-BCA”, kết quả của cao khô “Bán chi liên TV” cho thấy nhiều điểm tương đồng về xu hướng ức chế tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt nhưng cũng có những khác biệt đáng chú ý về mức độ bằng chứng và cơ chế tác dụng.

Trước hết, cả ba nghiên cứu đều ghi nhận hiệu quả làm giảm tăng sinh tuyến tiền liệt thông qua các chỉ số hình thái và định lượng. Ở nghiên cứu cao khô “Bán chi liên TV”, trọng lượng tuyến tiền liệt giảm rõ rệt ở cả hai liều với $p < 0,001$ và hiệu quả tương đương Dutasteride. Tương tự, nghiên cứu về viên nang Banikha cũng cho thấy xu hướng giảm chỉ số tuyến tiền liệt và cải thiện hình ảnh mô bệnh học so với nhóm mô hình, chứng minh tác dụng ức chế tăng sinh ở mức mô học. Nghiên cứu về viên hoàn cứng “TLT-BCA” cũng ghi nhận sự giảm trọng lượng tuyến tiền liệt có ý nghĩa thống kê và cải thiện tình trạng tăng sản trên mô hình thực nghiệm. Như vậy, cả ba chế phẩm đều thể hiện khả năng làm giảm mức độ phì đại tuyến tiền liệt trên mô hình động vật.

Tuy nhiên, về mức độ hiệu quả và độ mạnh của bằng chứng, nghiên cứu cao khô “Bán chi liên TV” cho thấy hiệu quả rõ rệt và mạnh hơn khi sự giảm trọng lượng tuyến tiền liệt đạt ý nghĩa thống kê cao ($p < 0,001$) và không khác biệt so với

nhóm Dutasteride, trong khi viên nang Banikha chỉ cho thấy xu hướng giảm chỉ số tuyến tiền liệt và cải thiện mô bệnh học, chưa nhấn mạnh sự khác biệt có ý nghĩa thống kê rõ ràng. Viên hoàn cứng “TLT-BCA” có hiệu quả rõ rệt về giảm trọng lượng tuyến và giảm MDA, nhưng cơ chế chủ yếu được nhấn mạnh là chống oxy hóa, trong khi cao khô “Bán chi liên TV” thể hiện cơ chế đa đích hơn bao gồm kháng viêm, chống oxy hóa, điều hòa miễn dịch và khả năng điều hòa trực androgen tại mô đích.

Về cơ chế tác dụng, cao khô “Bán chi liên TV” được đánh giá có tác động toàn diện lên nhiều khâu bệnh sinh như giảm viêm mạn tính, giảm stress oxy hóa và điều hòa tăng sinh tế bào tuyến; viên hoàn “TLT-BCA” chủ yếu thể hiện cơ chế chống oxy hóa thông qua giảm MDA; còn viên nang Banikha cho thấy cải thiện chỉ số tuyến và hình thái mô học nhưng chưa phân tích sâu cơ chế phân tử. Ngoài ra, nghiên cứu “BÁN CHI LIÊN TV” còn chứng minh hiệu quả đạt ngưỡng tối ưu ngay ở liều điều trị, giúp định hướng liều dùng lâm sàng, trong khi hai nghiên cứu còn lại chủ yếu dừng ở đánh giá hiệu quả bước đầu trên mô hình thực nghiệm.

Nhìn chung, cả ba chế phẩm đều có tiềm năng trong điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt nhờ khả năng ức chế tăng sinh mô tuyến và cải thiện cấu trúc mô học. Tuy nhiên, cao khô “Bán chi liên TV” cho thấy bằng chứng mạnh hơn về hiệu quả tương đương thuốc chuẩn và cơ chế tác dụng đa hướng, trong khi viên nang Banikha và viên hoàn “TLT-BCA” cung cấp thêm dữ liệu hỗ trợ về hiệu quả chống tăng sinh và cải thiện mô học, góp phần củng cố vai trò của các chế phẩm thảo dược trong hướng điều trị bệnh lý này.

4.2.2.3. Cơ chế tác dụng của cao khô “Bán chi liên TV” ” qua phân tích thành phần dược liệu

Công thức cao khô “Bán chi liên TV” gồm bảy dược liệu (tổng 11,8 g dược liệu khô tương đương), mỗi vị thuốc đều có cơ chế tác dụng riêng, song được xây dựng chủ yếu theo pháp thanh nhiệt lợi thấp, nhuận kiên tán kết, kết hợp hỗ trợ hoạt huyết hóa ứ, phù hợp với thể bệnh BPH có đả nhiệt – ứ trệ tại hạ tiêu, đồng thời phù hợp với mô hình tăng sinh tuyến tiền liệt do androgen.

Bán chi liên (*Scutellaria barbata*) là vị chủ dược, chứa các hoạt chất baicalin, wogonin, scutellarein có tác dụng chống viêm, chống oxy hóa, ức chế tăng sinh tế

bào và cảm ứng apoptosis (chết tế bào theo chương trình). Các nghiên cứu hiện đại chứng minh Bán chi liên có khả năng ức chế biểu hiện androgen receptor (AR) và giảm hoạt động enzym 5 α -reductase, qua đó làm giảm chuyển testosterone thành dihydrotestosterone (DHT) – hormon chủ yếu gây phì đại tuyến tiền liệt. Ngoài ra, thuốc còn ức chế NF- κ B và COX-2, giúp giảm phản ứng viêm mạn tính trong mô tuyến.[67]

Trinh nữ hoàng cung (*Crinum latifolium*) là vị thuốc có tác dụng điều hòa nội tiết và ức chế tăng sinh tế bào tuyến tiền liệt, nhờ chứa alkaloid nhóm lycorine, crinafoline, crinafolidine. Các nghiên cứu cho thấy dịch chiết Trinh nữ hoàng cung có khả năng ức chế 5 α -reductase tương tự Dutasteride, đồng thời giảm biểu hiện yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGF) và IGF-1, từ đó ngăn chặn tăng sinh quá mức mô tuyến.[68]

Xạ đen (*Celastrus hindsii*) chứa các flavonoid, saponin triterpenoid và quinon có tác dụng chống viêm, chống oxy hóa mạnh, điều hòa miễn dịch và ức chế tăng sinh tế bào bất thường. Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước đã chứng minh dịch chiết Xạ đen có tác dụng giảm kích thích tuyến tiền liệt và giảm chỉ số PSA huyết thanh trong mô hình BPH. Ngoài ra, thuốc còn hỗ trợ chống stress oxy hóa, góp phần hạn chế tổn thương mô.[69]

Bồ công anh (*Taraxacum officinale*) có thành phần chính là taraxasterol, sesquiterpen lacton, inulin và nhiều flavonoid có tác dụng lợi niệu, chống viêm, giải độc gan và hạ men gan. Trong mô hình viêm và phì đại tuyến tiền liệt, Bồ công anh giúp giảm xung huyết, giảm phù nề mô tuyến và tăng lưu thông tiểu tiện, hỗ trợ cải thiện triệu chứng rối loạn đi tiểu.[70]

Hoàng bá nam (*Cortex Oroxyli*) chứa hoạt chất oroxylin A, baicalein có tác dụng ức chế enzym COX-2, TNF- α và IL-6, giúp giảm viêm và giảm tăng sinh tế bào biểu mô tuyến tiền liệt. Ngoài ra, Hoàng bá còn có tính thanh nhiệt táo thấp, làm giảm môi trường viêm mạn tính trong mô tuyến – một yếu tố quan trọng duy trì phì đại tuyến tiền liệt.[71]

Cối xay (*Abutilon indicum*) được biết đến với tác dụng lợi niệu, thanh nhiệt, giảm viêm và làm giãn cơ trơn đường tiết niệu. Thành phần polysaccharid và

flavonoid trong Cối xay giúp tăng lưu lượng nước tiểu, đồng thời làm giảm co thắt cơ trơn bàng quang, qua đó cải thiện triệu chứng tiểu nhiều lần và tiểu khó.

Bạch hoa xà thiệt thảo (*Hedyotis diffusa*) là vị thuốc có tác dụng thanh nhiệt giải độc, chống viêm, ức chế sự tăng sinh tế bào bất thường. Các hợp chất iridoid glycosid, ursolic acid và flavonoid trong dược liệu này có khả năng ức chế biểu hiện COX-2, iNOS và NF- κ B, từ đó giảm viêm mạn tính mô tuyến tiền liệt và hỗ trợ điều hòa tăng sinh tế bào.

Sự phối ngũ của các vị thuốc trong cao khô “Bán chi liên TV” hình thành mạng lưới tác dụng đa thành phần, đa mục tiêu, đa cơ chế: ức chế nội tiết androgen thông qua giảm chuyển hóa testosterone thành DHT, ức chế tăng sinh tế bào và kích thích apoptosis nhằm giảm kích thích tuyến tiền liệt, tác dụng chống viêm, chống oxy hóa nhằm làm giảm stress mô tuyến tiền liệt, tác dụng giảm xung huyết, phù nề mô kẽ nhằm giảm áp lực lên niệu đạo, cải thiện chức năng rối loạn tiểu tiện. Việc nghiên cứu dược lý hiện đại cung cấp cơ sở khoa học cho việc ứng dụng điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt và định hướng phát triển chế phẩm trên lâm sàng.

4.2.2.4. Cơ chế tác dụng của cao khô “Bán chi liên TV” theo y học cổ truyền

Cao khô điều trị tăng sản lành tính tuyến đực xây dựng trên cơ sở lý luận y học cổ truyền, phối ngũ các vị Bán chi liên, Trinh nữ hoàng cung, Xạ đen, Bồ công anh, Hoàng bá nam, Cối xay và Bạch hoa xà theo nguyên tắc Quân – Thần – Tá – Sứ, với pháp điều trị chủ đạo là thanh nhiệt giải độc, lợi niệu thông lâm, hóa ứ tán kết và tiêu khối kết vùng hạ tiêu.

Về tính vị – quy kinh, các vị thuốc trong bài cao khô chủ yếu có vị đắng hoặc ngọt, tính hàn hoặc bình, thiên về thanh nhiệt, giải độc, lợi thấp và thông lâm, đồng thời hướng tác dụng vào vùng hạ tiêu và hệ tiết niệu. Bán chi liên vị đắng cay, tính hàn, quy kinh Phế, kinh can, kinh thận, có tác dụng thanh nhiệt giải độc, hóa ứ và lợi tiểu. Trinh nữ hoàng cung vị đắng chát, tính ôn, quy kinh bàng quang – thận, có công năng lợi niệu, nhuận kiên tán kết, tiêu u giải độc và ôn bổ thận dương, hóa khí hành thủy. Xạ đen vị đắng, tính hàn, quy kinh bàng quang – tỳ, có tác dụng thanh nhiệt lợi thấp. Hoàng bá nam cũng có vị đắng, tính hàn, quy kinh bàng quang – tỳ, chuyên thanh nhiệt táo thấp, đặc biệt đối với chứng thấp nhiệt ở bàng quang. Cối xay vị ngọt, tính bình, quy kinh tâm, kinh đởm, có tác dụng hoạt huyết và lợi

niệu. Bạch hoa xà thiết thảo vị đắng, tính hàn, quy kinh can, kinh vị, phủ đại trường, có công năng lợi niệu thông lâm, tiêu ung tán kết. Bò công anh vị ngọt đắng, tính hàn, quy kinh can, kinh vị, có tác dụng thanh nhiệt giải độc, tiêu viêm tán kết. Nhìn chung, sự phối hợp các vị thuốc với tính mát – hàn là chủ đạo giúp thanh nhiệt trừ thấp, lợi niệu thông lâm và tiêu kết; đồng thời quy kinh chủ yếu vào tạng can, thận, bàng quang và hệ tiêu hóa – tiết niệu, phù hợp với cơ chế bệnh sinh của tăng sinh lành tính tiền liệt tuyến theo y học cổ truyền.

Xét theo nguyên tắc phối ngũ, quân dược gồm trinh nữ hoàng cung, bạch hoa xà và bán chi liên, có công năng thanh nhiệt giải độc, tiêu u tán kết, nhuận kiên tiêu tích, hoạt huyết tiêu ứ. Các vị này tác động trực tiếp vào căn nguyên bệnh sinh của tăng sinh lành tính tiền liệt tuyến trong y học cổ truyền, vốn được cho là do khí trệ, huyết ứ và đàm thấp tích tụ lâu ngày tại hạ tiêu làm bế tắc đường niệu và hình thành khối kết. Thần dược gồm xạ đen và hoàng bá nam có công năng thanh nhiệt táo thấp, giải độc tiêu viêm, giúp tăng cường hiệu quả thanh nhiệt trừ thấp của quân dược, đồng thời hỗ trợ làm giảm tình trạng thấp nhiệt hạ tiêu, giảm sung huyết, giảm viêm và hạn chế tiến triển của khối tăng sinh. Tá dược gồm bò công anh và côi xay có tác dụng thanh nhiệt giải độc, lợi niệu thông lâm, tiêu viêm giảm đau, giúp cải thiện các triệu chứng lâm sàng như tiểu khó, tiểu buốt, tiểu rắt, tiểu nhiều lần; đồng thời hỗ trợ điều hòa khí huyết vùng tiểu khung, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị chung của phương thuốc. Ngoài ra, côi xay và bò công anh còn đóng vai trò sứ dược khi giúp dẫn thuốc quy kinh can, kinh thận và kinh bàng quang, hướng tác dụng của bài thuốc về hạ tiêu, tăng cường hiệu quả điều trị tại cơ quan đích và điều hòa tính vị của các vị thuốc thanh nhiệt giải độc mạnh trong phương.

Về cơ chế tác dụng theo y học cổ truyền, bài thuốc có tác dụng thanh nhiệt giải độc nhằm loại trừ thấp nhiệt tích tụ ở hạ tiêu – một yếu tố bệnh sinh thường gặp gây tiểu buốt, tiểu nóng rắt và sung huyết tuyến tiền liệt; hóa ứ tán kết giúp hoạt huyết tiêu ứ, nhuận kiên tán kết, làm mềm và giảm kích thích khối tăng sinh; lợi niệu thông lâm nhằm khơi thông thủy đạo, phục hồi chức năng khí hóa của Thận và Bàng quang, cải thiện các rối loạn tiểu tiện như tiểu khó, bí tiểu, tiểu ngắt quãng; đồng thời điều hòa chức năng tạng can, tạng tỳ, tạng thận, trong đó can khí uất gây khí trệ, tỳ hư sinh thấp và thận khí hư làm giảm khả năng khí hóa bàng quang. Sự

phối hợp hài hòa giữa các vị thuốc vừa khu tà thanh nhiệt, hóa ứ, tiêu kết, vừa điều hòa tạng phủ và thông lợi đường niệu, do đó phù hợp với cơ chế bệnh sinh của tăng sinh lành tính tiền liệt tuyến thuộc phạm vi “long bế”, “lâm chứng” trong Y học cổ truyền, thường biểu hiện với thấp nhiệt uất kết kết hợp khí trệ và huyết ứ tại hạ tiêu.

4.2.2.5. *Đánh giá tổng quát và tiềm năng ứng dụng*

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt gây triệu chứng rối loạn tiểu tiện, viêm nhiễm đường tiết niệu, là những vấn đề khó chịu mà thuốc điều trị bệnh lý này cần phải giải quyết được. Các kết quả nghiên cứu trên không chỉ giúp chứng minh tác dụng lên các hormon testosterone và Dihydrotestosterone trong máu và mô tuyến tiền liệt, mà còn cải thiện rối loạn tiểu tiện của cao khô “Bán chi liên TV” tương đương với thuốc Dutasteride nhưng có ưu điểm về nguồn gốc tự nhiên và ít tác dụng phụ, có thể sử dụng lâu dài.

Cùng với sự tiện dụng và tác dụng trên lâm sàng, có thể thấy cao khô rất phù hợp để điều trị những bệnh nhân bị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt. Hy vọng rằng nghiên cứu của chúng tôi có thể phần nào chứng minh tác dụng của cao khô “Bán chi liên TV”, tạo cơ sở để ứng dụng rộng rãi cao khô “Bán chi liên TV” 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 cao khô “Bán chi liên TV” 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 sản phẩm 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. Kết luận về độc tính cấp của cao khô “Bán chi liên TV”

Cao khô “Bán chi liên TV” an toàn, không gây độc tính khi đã uống đến liều 10.000mg/kg trong thử nghiệm độc tính cấp đường uống ở chuột nhắt trắng. Chiếu theo bảng phân loại độc tính cấp theo giá trị LD₅₀ gần đúng, chế phẩm được xếp vào nhóm an toàn nhất, đó là nhóm gần như không độc. Liều 10.000mg/kg gấp khoảng 13,8 lần liều dự kiến có tác dụng trên chuột nhắt, cho thấy chế phẩm có khoảng an toàn điều trị rộng.

2. Kết luận về tác dụng của cao khô “Bán chi liên TV” trên mô hình chuột tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.

Cao khô “Bán chi liên TV” liều 5g/kg/ngày và 10g/kg/ngày có tác dụng ức chế TSLT-TTL, cải thiện rối loạn tiểu tiện trên mô hình gây TSLT-TTL bằng testosterone ở chuột cống trắng đực trưởng thành. Cụ thể:

- Làm giảm cân nặng tuyệt đối và cân nặng tương đối (tính trên 100g chuột) của tiền liệt tuyến chuột
- Cao khô “Bán chi liên TV” liều 5g/kg/ngày có các tác dụng (giảm số lần tiểu tiện, tăng thể tích thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện).
- Hình ảnh mô bệnh học tuyến tiền liệt thấy giảm tăng sinh rõ so với lô chứng bệnh lý, không khác biệt nhiều so với lô chứng sinh lý.

Các tác dụng trên của cao khô “Bán chi liên TV” đáp ứng theo liều, ở liều 10g/kg/ngày có tác dụng mạnh hơn so với ở liều 5g/kg/ngày có tác dụng ($p < 0,05$). Cao khô “Bán chi liên TV” liều 10g/kg/ngày có các tác dụng giảm cân nặng tuyến tiền liệt, tương đương Dutasteride 25 μ g/kg/24h ($p > 0,05$).

KHUYẾN NGHỊ

1. Về an toàn sử dụng

Kết quả thử nghiệm độc tính cấp cho thấy cao khô “Bán chi liên TV” an toàn, gần như không độc, ngay cả khi sử dụng ở liều cao gấp nhiều lần liều dự kiến có tác dụng trên chuột. Do đó, có thể tiếp tục triển khai các nghiên cứu độc tính bán trường diễn và mạn tính để khẳng định độ an toàn dài hạn, cũng như làm cơ sở cho đánh giá tiền lâm sàng.

2. Về hiệu quả dược lý

Trên mô hình chuột phì đại tuyến tiền liệt lành tính, cao khô “Bán chi liên TV” cho thấy hiệu quả cải thiện rối loạn tiểu tiện và ức chế tăng sinh tuyến tiền liệt rõ rệt, tương đương với thuốc chuẩn Dutasteride. Vì vậy, cần tiến hành thêm các nghiên cứu cơ chế tác dụng và thử nghiệm lâm sàng giai đoạn đầu (trên người) để đánh giá tính khả thi và hiệu quả ứng dụng của chế phẩm trong hỗ trợ điều trị phì đại tuyến tiền liệt lành tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shin, I. S., Lee, M. Y., Ha, H. K., Seo, C. S., & Shin, H.-K. (2012). Inhibitory effect of Yukmijihwang-tang, a traditional herbal formula against testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12(1), 48.
2. Lim, S., Lee, W., Lee, D., Nam, I.-J., Yun, N., Jeong, Y., Rho, T., & Kim, S. (2018). Botanical Formulation HX109 Ameliorates TP-Induced Benign Prostate Hyperplasia in Rat Model and Inhibits Androgen Receptor Signaling by Upregulating Ca²⁺/CaMKK β and ATF3 in LNCaP Cells. *Nutrients*, 10(12), 1946.
3. Jeon, W.-Y., Kim, O. S., Seo, C.-S., Jin, S. E., Kim, J.-A., Shin, H.-K., Kim, Y., & Lee, M.-Y. (2017). Inhibitory effects of Ponciri Fructus on testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 384.
4. Ammar, A. E., Esmat, A., Hassona, M. D. H., Tadros, M. G., Abdel-Naim, A. B., & Guns, E. S. T. (2015). The effect of pomegranate fruit extract on testosterone-induced BPH in rats: The Effect of Pomegranate Fruit Extract on PBH. *The Prostate*, 75(7), 679–692.
5. Kim, E. H., Brockman, J. A., & Andriole, G. L. (2018). The use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Asian Journal of Urology*, 5(1), 28–32
6. Lepor, H. (2016). Alpha-blockers for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urologic Clinics of North America*, 43(3), 311–323.
7. Favilla, V., Russo, G. I., Privitera, S., Castelli, T., Giardina, R., Calogero, A. E., Condorelli, R. A., La Vignera, S., Cimino, S., & Morgia, G. (2016). Impact of combination therapy 5-alpha reductase inhibitors (5-ARI) plus alpha-blockers (AB) on erectile dysfunction and decrease of libido in patients with LUTS/BPH: A systematic review with meta-analysis. *The Aging Male*, 19(3), 175–181
8. Fourcade, R.-O., Théret, N., Taïeb, C., & the BPH USAGE Study Group. (2008). Profile and management of patients treated for the first time for lower

- urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia in four European countries. *BJU International*, 101(9), 1111–1118
9. Lerner, L. B., McVary, K. T., Barry, M. J., Bixler, B. R., Dahm, P., Das, A. K., Gandhi, M. C., Kaplan, S. A., Kohler, T. S., Martin, L., Parsons, J. K., Roehrborn, C. G., Stoffel, J. T., Welliver, C., & Wilt, T. J. (2021). Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART I—Initial Work-up and Medical Management. *Journal of Urology*, 206(4), 806–817.
 10. Ng, M., & Baradhi, K. M. (2022). *Benign Prostatic Hyperplasia*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
 11. Foo, K. T. (2019). What is a disease? What is the disease clinical benign prostatic hyperplasia (BPH)? *World Journal of Urology*, 37(7), 1293–1296
 12. Lerner, L. B., McVary, K. T., Barry, M. J., Bixler, B. R., Dahm, P., Das, A. K., Gandhi, M. C., Kaplan, S. A., Kohler, T. S., Martin, L., Parsons, J. K., Roehrborn, C. G., Stoffel, J. T., Welliver, C., & Wilt, T. J. (2021). Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART I—Initial Work-up and Medical Management. *Journal of Urology*, 206(4), 806–817
 13. Berry, S. J., Coffey, D. S., Walsh, P. C., & Ewing, L. L. (1984). The Development of Human Benign Prostatic Hyperplasia with Age. *Journal of Urology*, 132(3), 474–479. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)49698-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)49698-4)
 14. Bosch, J. L. H. R., Tilling, K., Bohnen, A. M., Bangma, C. H., & Donovan, J. L. (2007). Establishing normal reference ranges for prostate volume change with age in the population-based Krimpen-study: Prediction of future prostate volume in individual men. *The Prostate*, 67(16), 1816–1824
 15. Egan, K. B. (2016). The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms. *Urologic Clinics of North America*, 43(3), 289–297
 16. Hồ Nguyễn Anh Tuấn (2011). *Giải phẫu học sau đại học*, Nhà xuất bản Y học, 670 - 717.

17. Frank H. M. (2009). *Atlas giải phẫu người - Vietnamese edition*, Nhà xuất bản y học, 128 - 129.
18. Roehrborn C. G. (2008). Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int. J. Impot. Res.*, 20 (3), 11 - 18.
19. Claus G., Roehrborn. MD., Campbell Walsh (2011). Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History. *Urology*, 10, 2570 - 2610.
20. Mearini L., Costantini E., Zucchi A. (2008). Testosterone levels in benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Urol Int.*, 80(2), 134 - 140
21. Patel D.N. (2014). Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian Journal of Urology*. 30 (2), 170 - 176.
22. Gallardo F., Mogas T., Barú T. et al (2007), Expression of androgen, oestrogen alpha and beta and progesterone receptors in the canine prostate: differences between normal, inflamed, hyperplastic and neoplastic glands, *J. Comp. Pathol.*, 136(1), 1 - 8.
23. Wang F., Wang H., Qin W. J. et al. (2009). Expression and its significance of b-FGF in human benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma tissues. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 20(2), 203 - 205.
24. Trần Xuân Tuấn (2008). *Đặc điểm về giải phẫu đường tiết niệu dưới*, Bàn quang, tiền liệt tuyến ứng dụng trong phẫu thuật, 48 - 55.
25. 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
26. 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 Tồn Tuyển (2007). Tiêu chuẩn chẩn đoán và điều trị Trung y PDLTTTL, *Tạp chí Trung y Liêu Ninh*, 2007, 25, 258 - 259.
27. 孔珉立 và 王亮 (2008), *中西医结合实用心肾管病学*, 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.
28. 张亚大 và 卢子杰 (2019), 前列腺增生症病机与辨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.
29. 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 tiền liệt tuyến tăng sinh, *Bộ Nghiên cứu sinh Viện Trung y Trung Quốc, Bắc Kinh*, 63 - 71.
30. Nguyễn Thị Thu Hà (2016), *Bệnh học nội khoa y học cổ truyền*, Lâm chứng, Nhà xuất bản y học, 144 - 151.
31. 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.
32. 赵冰 và cs. (2014), “补肾活髓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 Bản, Mạc Húc Uy, Đặng Tiên (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.
33. 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.
34. 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.
35. 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 sỹ y học*, Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam.

36. Lê Thị Thanh Nhạn và Nguyễn Văn Hùng (2020), Nghiên cứu tác động lên hormon và cải thiện dòng tiểu dòng tiểu tiện cầu viên nang Tiên 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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 âm 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
40. 槩學中 (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. Trương Học Trung (2001). Pháp nhuyễn kiên tán kết hóa ứ giáng trọc thanh nhiệt lợi thấp điều trị 217 bệnh nhân PĐLT-TTL. *Tân Trung y* - Kỳ 12 quyển 31, trang 26- 27.
41. Zang L, Tian F, Yao Y, Chen Y, Shen Y, Han M, Meng Z, Fan S, Zhang X, Cai T, Gao Q, Zhang Y, Lu J. Qianliexin capsule exerts anti-inflammatory activity in chronic non-bacterial prostatitis and benign prostatic hyperplasia via NF-κB and inflammasome. *J Cell Mol Med*. 2021 Jun;25(12):5753-5768
42. Cai T, Cui Y, Yu S, Li Q, Zhou Z, Gao Z. Comparison of Serenoa repens With Tamsulosin in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Mens Health*. 2020 Mar-Apr;14(2):1557988320905407

43. Adaramoye OA, Oladipo TD, Akanni OO, Abiola OJ. Hexane fraction of *Annona muricata* (Sour sop) seed ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *Biomed Pharmacother.* 2019 Mar;111:403-413.
44. Doan Minh Thuy, Nguyen Thi Thanh Ha, Nguyen Duy Thuan, Nguyen Hoang Ngan, Linh Phu Khang Tue Tinh inhibited prostate proliferation in rats induced benign prostatic hyperplasia by testosterone propionate. *J Ethnopharmacol.* 2021 Oct 28;279:114388.
45. Đỗ Trung Đàm (2014), *Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội
46. 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.
47. 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.
48. Adamson, R. H. (2016), “The acute lethal dose 50 (LD50) of caffeine in albino rats”, *Regul Toxicol Pharmacol.* 80, tr. 274-6.
49. Tattersall, M. L. (1982), “Statistics and the LD50 study”, *Arch Toxicol Suppl.* 5, tr. 267-70
50. 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.
51. 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.
52. Walsh, P. C. (1976), “Benign prostatic hyperplasia: etiological considerations”, *Prog Clin Biol Res.* 6, tr. 1-8.
53. 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.

54. Cai, H., Zhang, G. và Yan, Z. (2018), “*The Effect of Xialiqi Capsule on Testosterone-Induced Benign Prostatic Hyperplasia in Rats*”. 2018, tr. 5367814.
55. 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.
56. 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.
57. Trần Đáng(2017), *Thực phẩm chức năng-* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
58. Viện dược liệu(2006), *Những cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội.
59. Bộ Y tế (2018). *Dược điển Việt Nam, lần xuất bản thứ năm*, tập 2, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
60. 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.
61. 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.
62. Li, J., Tian, Y., Guo, S., Gu, H., Yuan, Q., Xie, X., 2018. Testosterone-induced benign prostatic hyperplasia rat and dog as facile models to assess drugs targeting lower urinary tract symptoms. *PloS One* 13 (1), e0191469
63. Deriving a Data-Based Interspecies Assessment Factor Using the NOAEL and the Benchmark Dose Approach: *Critical Reviews in Toxicology*: Vol 37, No 5, <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408440701249224>
64. Phạm K.L., Đào N.M., Trần T.T., Quách T.Q., Nguyễn V.N., Phạm N.Q., Lê V.Q.: Đánh giá hiệu quả điều trị của viên nang Tavinga trên bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt. *VMJ.* 499, (2021). <https://doi.org/10.51298/vmj.v499i1-2.221>

65. Anh P.T.V., Hồng N.T., Trang N.T.V., Dương Đ.T.: Nghiên cứu tác dụng của viên nang Banikha trên mô hình gây phì đại lành tính tuyến tiền liệt ở động vật thực nghiệm. *VMJ*. 525, (2023). <https://doi.org/10.51298/vmj.v525i1B.5111>
66. Hoàn N.D., Tuyển P.B., Nam N.T., Liên N.T.: Tác dụng ức chế tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt của viên hoàn cứng “TLT-BCA” trên thực nghiệm. *YHCD*. 65, (2024). <https://doi.org/10.52163/yhc.v65i2.946>
67. Chen Q., Rahman K., Wang S.-J., Zhou S., Zhang H.: *Scutellaria barbata*: A Review on Chemical Constituents, Pharmacological Activities and Clinical Applications. <http://www.eurekaselect.com>.
68. Thongphichai, W., Uttarawichien, T., Chanvorachote, P., Pitiporn, S., Charoen-ame, T., Kwankhao, P., Towiwat, P., Sukrong, S.: Standardization of the ethanolic extract of *Crinum latifolium* leaves by two bioactive markers with antiproliferative activity against TGF- β -promoted prostate stromal cells (WPMY-1). *BMC Complement Med Ther*. 22, 139 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12906-022-03617-x>
69. Pham, D.-C., Nguyen, H.-C., Nguyen, T.-H.L., Ho, H.-L., Trinh, T.-K., Riyaphan, J., Weng, C.-F.: Optimization of Ultrasound-Assisted Extraction of Flavonoids from *Celastrus hindsii* Leaves Using Response Surface Methodology and Evaluation of Their Antioxidant and Antitumor Activities. *BioMed Research International*. 2020, 3497107 (2020). <https://doi.org/10.1155/2020/3497107>
70. Fan, M., Zhang, X., Song, H., Zhang, Y.: Dandelion (*Taraxacum* Genus): A Review of Chemical Constituents and Pharmacological Effects. *Molecules*. 28, 5022 (2023). <https://doi.org/10.3390/molecules28135022>
71. Peng, X., Zhang, Y., Jiang, M., Zhang, W. HPLC determination of baicalin and chrysin in *Cortex Oroxyli*. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 28, 769–771 (2008).