

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



**NGUYỄN TRỌNG PHÚC**

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG  
NÂNG HUYẾT ÁP CỦA BÀI THUỐC BỔ  
TRUNG ÍCH KHÍ THANG GIA GIẢM TRÊN  
THỰC NGHIỆM**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI, NĂM 2024**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM**



**NGUYỄN TRỌNG PHÚC**

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG  
NÂNG HUYẾT ÁP CỦA BÀI THUỐC BỔ  
TRUNG ÍCH KHÍ THANG GIA GIẢM TRÊN  
THỰC NGHIỆM**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**Chuyên ngành: Y học cổ truyền**

**Mã số: 8720115**

**Người hướng dẫn khoa học: 1. PGS.TS ĐOÀN QUANG HUY**

**2. PGS.TS NGUYỄN HOÀNG NGÂN**

**HÀ NỘI, NĂM 2024**

## LỜI CẢM ƠN

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

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, em xin gửi lời cảm ơn chân thành tới **PGS.TS Đoàn Quang Huy** và **PGS.TS Nguyễn Hoàng Ngân**- những người thầy hướng dẫn trực tiếp đã luôn theo sát, thường xuyên giúp đỡ, cho em nhiều ý kiến quý báu, sát thực trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn này. Sự tận tâm và kiến thức của hai thầy là tấm gương sáng cho em noi theo trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Em xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới tập thể các Giáo sư, Phó giáo sư, Tiến sĩ trong Hội đồng thông qua đề cương, Hội đồng chấm luận văn Thạc sĩ là những người thầy, những nhà khoa học đã đóng góp cho em nhiều ý kiến quý báu để em hoàn thiện và bảo vệ thành công luận văn này.

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

Xin chân thành cảm ơn!

Hà Nội, ngày 30 tháng 09 năm 2024

Học viên

Nguyễn Trọng Phúc

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Trọng Phúc, học viên Cao học khóa 15 Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

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

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

Hà Nội, ngày 30 tháng 09 năm 2024 .

**Người viết cam đoan**

**Nguyễn Trọng Phúc**

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ.....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Tổng quan về huyết áp thấp theo Y học hiện đại.....</b>	<b>3</b>
1.1.1. Tổng quan về huyết áp .....	3
1.1.2. Định nghĩa huyết áp thấp .....	5
1.1.3. Nguyên nhân gây ra bệnh huyết áp thấp.....	5
1.1.4. Phân loại huyết áp thấp.....	6
1.1.5. Triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán huyết áp thấp .....	6
1.1.6. Điều trị huyết áp thấp.....	8
1.1.7. Dự phòng.....	9
<b>1.2. Tổng quan bệnh huyết áp thấp theo Y học cổ truyền.....</b>	<b>10</b>
1.2.1. Đại cương.....	10
1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh .....	10
1.2.3. Các thể lâm sàng .....	12
<b>1.3. Tổng quan về bài thuốc nghiên cứu “Bổ trung ích khí thang gia giảm” .....</b>	<b>15</b>
1.3.1. Thành phần bài thuốc nghiên cứu.....	15
1.3.2. Phân tích dược lý các vị thuốc.....	16
1.3.3. Một số nghiên cứu về bài thuốc Bổ trung ích khí thang.....	20
<b>1.4. Tổng quan về mô hình nghiên cứu .....</b>	<b>21</b>
<b>1.5. Tình hình nghiên cứu về huyết áp thấp trên thế giới và Việt Nam.....</b>	<b>22</b>
<b>Chương 2 CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>24</b>
<b>2.1. Chất liệu nghiên cứu .....</b>	<b>24</b>
<b>2.2. Đối tượng nghiên cứu.....</b>	<b>25</b>
<b>2.3. Hóa chất, dụng cụ trang thiết bị nghiên cứu.....</b>	<b>26</b>
2.3.1. Thuốc - hóa chất.....	26
2.3.2. Dụng cụ và trang thiết bị.....	26
<b>2.4. Phương pháp nghiên cứu.....</b>	<b>27</b>
2.4.1. Đánh giá độc tính cấp.....	27
2.4.2. Đánh giá độc tính bán trường diễn .....	30

2.4.3. Đánh giá tác dụng nâng chỉ số huyết áp của bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm trên thực nghiệm.....	33
<b>2.5. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....</b>	<b>35</b>
<b>2.6. Sai số và biện pháp khắc phục sai số.....</b>	<b>35</b>
<b>2.7. Phương pháp xử lý số liệu .....</b>	<b>35</b>
<b>2.8. Đạo đức trong nghiên cứu .....</b>	<b>35</b>
<b>Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>37</b>
<b>3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp.....</b>	<b>37</b>
3.1.1. Kết quả đánh giá biểu hiện độc tính sớm.....	37
3.1.2. Kết quả đánh giá biểu hiện độc tính muộn .....	38
<b>3.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn.....</b>	<b>39</b>
3.2.1. Ảnh hưởng của BTKGG lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng khi dùng dài ngày. ....	39
3.2.2. Ảnh hưởng của BTKGG đối với một số chỉ tiêu huyết học của chuột.....	40
3.2.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan khi dùng BTKGG dài ngày. ....	43
3.2.4. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng gan khi dùng BTKGG dài ngày.....	44
3.2.5. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng thận khi dùng BTKGG dài ngày.....	45
3.2.6. Kết quả đại thể và mô bệnh học gan, thận của chuột thí nghiệm. ....	46
<b>3.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng nâng chỉ số huyết áp. ....</b>	<b>49</b>
<b>Chương 4 BÀN LUẬN .....</b>	<b>51</b>
<b>4.1. Bàn luận về động vật nghiên cứu.....</b>	<b>51</b>
<b>4.2. Độc tính cấp của bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm.....</b>	<b>52</b>
<b>4.3. Độc tính bán trường diễn của bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm. ....</b>	<b>55</b>
<b>4.4. Tác dụng nâng chỉ số huyết áp của bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm trên thực nghiệm.....</b>	<b>61</b>
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>65</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>66</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO .....</b>	<b>67</b>
<b>PHỤ LỤC.....</b>	<b>73</b>

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

<b>Viết tắt</b>	<b>Tiếng Việt</b>	<b>Tiếng Anh</b>
AST		Aspartate transaminase
ALT		Alanine transaminase
BTKGG	Bổ trung ích khí thang gia giảm	
HA	Huyết áp	Blood pressure
HAT	Huyết áp thấp	Low blood pressure
HATT	Huyết áp tâm thu	Systolic blood pressure
HATTr	Huyết áp tâm trương	Diastolic blood pressure
OECD	Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế	Organisation for Economic Co-operation and Development
YHHĐ	Y học hiện đại	Modern medicine
YHCT	Y học cổ truyền	Traditional medicine
WHO	Tổ chức y tế thế giới	World Health Organization

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1 Thành phần bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm .....	24
Bảng 3.1. Kết quả đánh giá độc tính sớm (72 giờ sau uống thuốc).....	37
Bảng 3.2. Kết quả đánh giá độc tính muộn (từ ngày 4 đến ngày 7 sau uống thuốc).....	38
Bảng 3.3. Ảnh hưởng của BTKGG đối với cân nặng chuột .....	39
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của BTKGG lên số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột.....	40
Bảng 3.5. Ảnh hưởng của BTKGG lên hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột .....	41
Bảng 3.6. Ảnh hưởng của BTKGG lên số lượng bạch cầu và tiểu cầu trong máu chuột .....	42
Bảng 3.7. Ảnh hưởng của BTKGG đối với hoạt độ AST, ALT .....	43
Bảng 3.8. Ảnh hưởng của BTKGG lên các chỉ số albumin và cholesterol toàn phần trong máu .....	44
Bảng 3.9. Ảnh hưởng của BTKGG lên hàm lượng creatinin máu chuột .....	45
Bảng 3.10. Mô hình gây hạ huyết áp bằng Diltiazem ở chuột nghiên cứu.....	49
Bảng 3.11. Ảnh hưởng của BTKGG lên áp lực động mạch trung bình.....	50



## DANH MỤC HÌNH

Hình 2.1. Chuột nhắt trắng và chuột cống trắng sử dụng trong nghiên cứu .....	26
Hình 2.2. Chuột uống thuốc bằng kim đầu tù .....	28
Hình 3.1. Hình ảnh đại thể gan, thận chuột. ....	46
Hình 3.2. Hình ảnh vi thể gan chuột nhuộm HE .....	47
Hình 3.3. Hình ảnh vi thể thận chuột nhuộm HE .....	48

## DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu độc tính cấp .....	29
Sơ đồ 2.2. Quy trình nghiên cứu độc tính bán trường diễn .....	32
Sơ đồ 2.3. Quy trình nghiên cứu tác dụng nâng chỉ số huyết áp của bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm trên động vật thực nghiệm .....	34

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Huyết áp thấp (HAT) là một vấn đề sức khỏe khá phổ biến trong cộng đồng, chiếm tỷ lệ từ 10 – 20% dân số ở Việt Nam cũng như các nước trên thế giới. Bệnh thường hay gặp ở phụ nữ với tỉ lệ mắc gấp 30 lần so với nam giới, tỷ lệ mắc cũng tăng dần theo độ tuổi [1]. Huyết áp thấp xảy ra ở khoảng hơn 20% người cao tuổi trong cộng đồng, nhất là trên 65 tuổi [2]. Bệnh cũng hay gặp ở người hay căng thẳng, thể trạng yếu, suy dinh dưỡng, người bệnh tim mạch, béo phì, tiểu đường... Tuy hiện nay, bệnh đang gia tăng trong cộng đồng đặc biệt là những người trẻ đang độ tuổi lao động, gây ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe, chất lượng cuộc sống của người bệnh [3],[4],[5].

Đây là một vấn đề đáng quan tâm của ngành y tế. Huyết áp hạ quá thấp có thể làm nhịp tim nhanh, gây nên tình trạng choáng, ngất. Trước đây, người ta vẫn nghĩ, huyết áp cao mới gây tai biến mạch máu não nhưng huyết áp thấp cũng gây tai biến chiếm tỷ lệ tới 10-15% [1],[3].

Điều trị HAT bằng các thuốc Y học hiện đại (YHHĐ) đã mang lại những hiệu quả nhất định. Tuy nhiên, việc sử dụng các thuốc như Ephedrine, Cafein, Heptaminol... thường chỉ có tác dụng điều trị triệu chứng tức thời. Hơn nữa, huyết áp thấp là một bệnh dễ tái phát nên việc sử dụng thuốc tây y kéo dài dễ gây ra nhiều tác dụng phụ không mong muốn. Do vậy các nhà khoa học hiện nay đang hướng tới sử dụng các loại thuốc có nguồn gốc từ thảo dược, ít tác dụng phụ, ít gây ảnh hưởng tới các chức năng cơ quan của cơ thể, mà vẫn đem lại hiệu quả điều trị tốt, giúp nâng huyết áp cho người bệnh. Vì vậy, các bài thuốc Đông y, vốn có nguồn gốc thảo dược tự nhiên, lại có ý nghĩa thực tiễn điều trị hiệu quả các triệu chứng huyết áp thấp, đang ngày càng được chú trọng.

Trong Y học cổ truyền (YHCT), không có bệnh danh cụ thể cho bệnh huyết áp thấp. Các chứng trạng của bệnh huyết áp thấp như hoa mắt chóng mặt, đau đầu, mệt mỏi, giảm trí nhớ,... được quy nạp thuộc chứng huyễn vựng, một chứng bệnh do hậu quả rối loạn chức năng tạng phủ và khí huyết. Để điều trị chứng huyễn vựng,

YHCT thường sử dụng một số bài thuốc như: Quy tỳ hoàn, Sinh mạch tán, Kỷ cúc địa hoàng hoàn...điều trị mang lại những kết quả nhất định.

Bài thuốc Bổ trung ích khí thang từ lâu cũng đã được sử dụng để bổ trung ích khí, thăng dương cử hãm, mang lại nhiều kết quả tích cực trong điều trị bệnh hạ huyết áp. Tuy vậy, cách chữa đều chỉ dựa trên những biện chứng luận trị theo lí luận YHCT, việc nghiên cứu bài thuốc dựa trên nghiên cứu khoa học lại ít được đề cập. Để sáng tỏ hơn tác dụng của bài thuốc đồng thời có thể đưa thuốc và sử dụng thuận tiện hơn trên lâm sàng, trước tiên cần phải đánh giá tính an toàn và tác dụng của chế phẩm trên thực nghiệm. Xuất phát từ những lý do trên, nhóm nghiên cứu chúng tôi tiến hành đề tài “**Nghiên cứu độc tính và tác dụng nâng huyết áp của bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm trên thực nghiệm**” với 2 mục tiêu sau:

1. *Đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của bài thuốc “Bổ trung ích khí thang gia giảm” trên thực nghiệm.*
2. *Đánh giá tác dụng nâng chỉ số huyết áp của bài thuốc “Bổ trung ích khí thang gia giảm” trên mô hình chuột cống gây hạ huyết áp bằng Diltiazem hydrochloride thực nghiệm.*

# Chương 1

## TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Tổng quan về huyết áp thấp theo Y học hiện đại

#### 1.1.1. Tổng quan về huyết áp

##### 1.1.1.1. Định nghĩa

- Huyết áp (HA) là áp lực máu tác động lên thành mạch nhằm đưa máu đến nuôi dưỡng các mô trong cơ thể [3],[4],[6].

- Các thông số huyết áp thường được ứng dụng:

+ Huyết áp tâm thu (HATT) là giới hạn cao nhất của những giao động có chu kỳ của huyết áp trong mạch, thể hiện sức bơm máu của tim. Trị số bình thường ở người trưởng thành là 90 - 140 mmHg.

+ Huyết áp tâm trương (HATTr) là giới hạn thấp nhất của những giao động có chu kỳ của huyết áp trong mạch, thể hiện sức cản của mạch. Trị số bình thường ở người trưởng thành là 60 - 90 mmHg.

+ Huyết áp trung bình (HATB) là áp suất tạo ra với dòng máu chảy liên tục và có lưu lượng bằng với cung lượng tim, được tính theo công thức:

$$HATB = \frac{HATT - HATTr}{3} + HATTr$$

+ Hiệu áp hay áp lực máu là hiệu số giữa HATT và HATTr.

##### 1.1.1.2. Các yếu tố ảnh hưởng huyết áp

$$\text{Huyết áp} = \text{Cung lượng tim} \times \text{Sức cản ngoại vi}$$

Trong đó:

+ Cung lượng tim: phụ thuộc vào lực bóp của tim và thể tích máu được tim đưa vào cơ thể.

+ Sức cản của mạch máu: phụ thuộc vào độ đàn hồi thành mạch, các tác nhân thần kinh, thể dịch, nội tiết, điện giải.

- Huyết áp phải giữ được mức cho phép thì mao mạch của hệ thống tuần hoàn mới được tưới máu đầy đủ. Khi lưu lượng tuần hoàn giảm, sức cản ngoại vi giảm thì huyết áp sẽ giảm và ngược lại [3],[7].

- Cung lượng tim (hay lưu lượng tim):

+ Thể tích tâm thu do tâm thất trái (hay tâm thất phải) tống được vào động mạch chủ (hay động mạch phổi) trong mỗi nhát bóp của tim ở thì tâm thu. Hệ thống tĩnh mạch đóng vai trò rất quan trọng vì nó có thể chứa 65 - 67% toàn bộ thể tích máu cho nên ứ máu tĩnh mạch cũng sẽ làm giảm lưu lượng tim [3],[7].

+ Lực co bóp của tim: để máu trở về tim được nhiều, tim phải có khả năng đẩy được nhiều máu đi. Cơ tim co bóp càng yếu thì thể tích tâm thu càng giảm, lưu lượng tim giảm làm cho huyết áp giảm [3],[7].

+ Nhịp tim: khi tim đập chậm mà thể tích tâm thu không tăng thì lưu lượng tim giảm và huyết áp giảm. Khi tim đập nhanh, tuy thể tích tâm thu không tăng nhưng vẫn làm cho lưu lượng tăng vì vậy huyết áp tăng. Nhưng khi tim đập quá nhanh do thời gian tâm trương ngắn, lượng máu về tim giảm vì vậy thể tích tâm thu giảm nhiều làm cho lưu lượng tim giảm và huyết áp giảm [3],[7].

- Sức cản ngoại vi: là trở lực mà tâm thất trái phải thắng để có thể đẩy được máu từ tâm thất trái tới các mạch máu ngoại vi, phụ thuộc vào:

+ Độ nhớt của máu: khi độ nhớt máu tăng, đòi hỏi một sức co bóp lớn hơn mới đẩy máu lưu thông được trong lòng mạch, cho nên khi độ nhớt máu giảm cũng góp phần làm huyết áp giảm [3],[7].

+ Sức đàn hồi của thành mạch: trở kháng của một mạch máu tỉ lệ nghịch với bán kính lũy thừa bậc 4 của mạch máu đó. Như vậy, huyết áp phụ thuộc nhiều vào mức độ co giãn cơ trơn của thành mạch. Sức đàn hồi của thành mạch là yếu tố chính ảnh hưởng tới sức cản ngoại vi. Khi giãn mạch, sức cản ngoại vi giảm dẫn tới huyết áp giảm [3],[7].

- Các yếu tố ảnh hưởng tới huyết áp đã nêu trên hoạt động phối hợp chặt chẽ để duy trì huyết áp ở mức ổn định. Nếu một trong các yếu tố trên thay đổi, những

yếu tố còn lại sẽ hoạt động bù ngay dưới sự kiểm soát điều hòa của hai cơ chế thần kinh và thể dịch [3],[7].

### **1.1.2. Định nghĩa huyết áp thấp**

Huyết áp thấp (Low blood pressure) là huyết áp luôn luôn ở con số thấp hơn mức bình thường ở người cùng lứa tuổi [3],[4],[7].

Không kể những trường hợp hạ huyết áp trong sóc cấp cứu như: mất máu, mất nước... mà chỉ nói tới những người có huyết áp thấp liên tục, từ trước tới nay vẫn thấp hoặc thấp trong thời gian dài không có tính chất đột ngột. Người trưởng thành có huyết áp tối đa trong giới hạn 90 - 140 mmHg, huyết áp tối thiểu 60 - 90 mmHg [3],[6],[7].

Vậy nên, huyết áp thấp là chỉ số huyết áp dưới 90/60 mmHg, tức HATT <90 hoặc/và HATTr <60.

### **1.1.3. Nguyên nhân gây ra bệnh huyết áp thấp**

Huyết áp thấp xảy ra do nhiều nguyên nhân, bao gồm:

- Hạ huyết áp thể đứng : Điều này xảy ra khi đứng lên quá nhanh và cơ thể không thể bù đắp bằng lượng máu chảy lên não nhiều hơn [8],[9].

- Bệnh lý thần kinh: Các bệnh như bệnh Parkinson, Tabets,... có thể ảnh hưởng đến cách hệ thần kinh kiểm soát huyết áp [8],[9].

- Thiếu máu: Mất máu cấp do chấn thương nặng, thiếu máu mạn tính có thể gây ra hạ huyết áp [8],[9].

- Mất nước: Mất nước cũng có thể góp phần làm giảm lượng máu. Điều này có thể khiến huyết áp giảm xuống. Sốt, nôn mửa, tiêu chảy nặng, lạm dụng thuốc lợi tiểu và tập thể dục vất vả có thể dẫn đến mất nước [8],[9].

- Bệnh lý tim phổi: Hạ huyết áp khi tim đập quá nhanh hoặc quá chậm hoặc nếu chức năng phổi không hoạt động như bình thường . Các bệnh lý như suy tim, viêm cơ tim, nhồi máu cơ tim,... cũng gây hạ huyết áp [8],[9].

- Tình trạng đe dọa tính mạng : Phản ứng dị ứng đe dọa tính mạng (sốc phản vệ) hoặc phản ứng miễn dịch đối với nhiễm trùng nặng (nhiễm trùng huyết), nhiễm độc cũng có thể gây hạ huyết áp [8],[9].

- Thuốc kê đơn: Hạ huyết áp có thể xảy ra khi sử dụng quá liều các loại thuốc điều trị huyết áp cao, suy tim, rối loạn cương dương, vấn đề về thần kinh, trầm cảm,...[8],[9].

- Mang thai : Hạ huyết áp thể đứng có thể xảy ra trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Chảy máu hoặc các biến chứng khác của thai kỳ cũng có thể gây ra tình trạng hạ huyết áp [8],[9].

- Nhiệt độ khắc nghiệt: Quá nóng hoặc quá lạnh có thể ảnh hưởng đến tình trạng hạ huyết áp [8],[9].

#### ***1.1.4. Phân loại huyết áp thấp***

Huyết áp thấp được chia ra làm hai loại: huyết áp thấp tiên phát và huyết áp thấp thứ phát [1], [4].

- Huyết áp thấp nguyên phát: có những người thường xuyên có huyết áp thấp. Huyết áp tâm thu từ 85 - 90 mmHg nhưng sức khỏe hoàn toàn bình thường, chỉ khi đo huyết áp mới phát hiện ra huyết áp bị thấp. Đây là những người có thể trạng đặc biệt, từ nhỏ tới lớn huyết áp vẫn như thế nhưng không hề có biểu hiện tổn thương ở bộ phận nào trong cơ thể. Những người này vẫn sinh hoạt bình thường. Tuy nhiên, khi gắng sức thì vẫn có thể chóng mặt [4]. Do đó đa phần không được coi là bệnh lý và không cần điều trị gì.

- Huyết áp thấp thứ phát: là những trường hợp trước đó vẫn có huyết áp bình thường, nhưng sau huyết áp bị giảm dần sau một đến ba tháng. Huyết áp thấp thứ phát này thường gặp ở những người suy nhược kéo dài, mắc các bệnh như nhiễm khuẩn, lao, thiếu năng tuần hoàn não, nhiễm độc kéo dài.

Huyết áp thấp thường có ảnh hưởng rõ rệt tới khả năng làm việc và sức khỏe của người bệnh [4]. Đây là loại bệnh cần được điều trị kịp thời tránh gây hậu quả cho bệnh nhân, đồng thời có thể đề phòng các biến chứng nguy hiểm xảy ra cho người bệnh.

#### ***1.1.5. Triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán huyết áp thấp***

##### **• Triệu chứng lâm sàng:**

- Huyết áp thấp không có triệu chứng đặc hiệu



- Triệu chứng cơ năng: mệt mỏi, hoa mắt chóng mặt, đau đầu, mất ngủ, giảm trí nhớ. Khi thay đổi tư thế đột ngột có thể choáng hoặc ngất. Nếu để bệnh nhân ở tư thế nằm thì sau 1- 2 phút các triệu chứng có thể giảm dần rồi hết hẳn [1],[10],[11]. Một số triệu chứng điển hình như:

+ Đau đầu mạn tính: Là triệu chứng thường gặp, thường đau đầu phía sau, không có điểm đau cố định mà ở cả khu vực chẩm- cổ, cường độ đau vừa phải có thể chịu đựng được, đau ê ẩm, râm ran, nặng đầu, khó chịu, thường xen kẽ với các triệu chứng khác (chóng mặt, rối loạn thăng bằng, rối loạn thị giác...).

+ Chóng mặt: Là triệu chứng thường xuất hiện sớm nhất, thời gian có thể bị rất ngắn thoáng qua hoặc kéo dài vài giờ đến vài ngày. Đặc biệt thường xảy ra lúc thay đổi tư thế đột ngột nhất là khi quay cổ nhanh, khi chuyển tư thế từ nằm sang ngồi hay sang tư thế đứng. Cảm giác bồng bênh, có vật quay quanh mình, tối sầm mắt đứng không vững.

+ Mất ngủ: Là triệu chứng thường gặp, dai dẳng, khó chịu. Ở giai đoạn đầu hay gặp là chứng mất ngủ ở nửa đầu của đêm. Ở giai đoạn sau, hay gặp tình trạng mới ngủ thì được nhưng đến nửa đêm thì thức giấc không sao ngủ được.

+ Giảm trí nhớ: Đặc điểm giảm trí nhớ của người xơ vữa động mạch não là tính giao động và có xu hướng luôn thay đổi. Dễ nhận thấy nhất là ở một thời điểm nào đó bệnh nhân quên hẳn tên một người hay một vật mà trong điều kiện khác họ rất nhớ, không thể quên được vì đó là những người, những vật vốn gặp hằng ngày. Những hiện tượng như vậy rất phổ biến, có thể gọi là tiền triệu, sau này rối loạn trí nhớ mới rõ rệt và trầm trọng thêm.

- Triệu chứng thực thể: nhịp tim nhanh, có khi có ngoại tâm thu, có khi có nhịp chậm, cung lượng tim giảm rõ rệt, có thể có trụy mạch [1],[10].

- **Chẩn đoán:**

- Chẩn đoán xác định: chẩn đoán huyết áp thấp dựa vào đo huyết áp nhiều lần (nên theo dõi huyết áp liên tục 24 giờ bằng Holter) ở nhiều tư thế khác nhau [1],[12].

Huyết áp tâm thu < 90 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương < 60 mmHg được coi là tình trạng huyết áp thấp.

- Chẩn đoán phân biệt: kết hợp lâm sàng với cận lâm sàng để phân biệt huyết áp thấp tiên phát hay thứ phát sau cơn động kinh, hạ canxi huyết, hạ đường huyết [12].

### **1.1.6. Điều trị huyết áp thấp**

- Nguyên tắc điều trị:

- Đánh giá các thực thể bệnh chính có khả năng hồi phục.
- Phương thức đặc hiệu cho huyết áp thấp không hồi phục.
- Phối hợp các phương pháp dùng thuốc và không dùng thuốc.

- Mục tiêu:

- Nâng huyết áp về mức độ bình thường.
- Hạn chế thấp nhất các biến chứng do huyết áp thấp gây ra

- Các thuốc thường dùng trong điều trị huyết áp thấp

Trong điều trị người bệnh huyết áp thấp thứ phát, các thuốc sau thường được xem xét và sử dụng cho phù hợp với từng người bệnh và mức độ bệnh:

- Ephedrin: có tác dụng co mạch, tăng huyết áp. Tuy là loại thuốc chủ yếu để chữa và phòng cơn hen suyễn song cũng có tác dụng nâng huyết áp với liều dùng ngày 1 – 3 lần, mỗi lần 1 viên 10mg [1],[6].

- Cafein: có tác dụng trợ tim, kích thích hệ thần kinh, tiêm dưới da với liều 0,25 - 1,5g/24h hoặc uống từ 0,5 - 1,5g/24h [1],[6].

- Dihydroergotamine: thuốc có tác dụng chống suy tuần hoàn tĩnh mạch ngoại vi làm tăng huyết áp, điều chỉnh các rối loạn về thần kinh thực vật. Viên nén 1mg uống mỗi lần 1 viên, ngày 1 - 3 lần [1],[6].

- Heptamyl: có tác dụng trợ tim mạch, tăng sức co bóp cơ tim (tăng lưu lượng tim và lưu lượng vành). Viên nén 187,8mg, ngày uống 1 - 3 lần, mỗi lần 1 viên [1].

- Pantocrin: là dạng cao lỏng cồn nước chế từ nhung của ba loại hươu của Nga có tác dụng bồi bổ cơ thể, kích thích tim mạch. Uống hoặc tiêm, ống tiêm 01ml tiêm dưới da hoặc tiêm bắp 1 - 2 ống/ngày [1].

- Bioton: chống suy nhược cơ thể, tăng trí lực, thể lực. Ống 10ml chứa 3,42 cao cò Kola; 0,75 acid phosphoric; 0,29 inositol calcium; 0,58g Glycerophosphat. Liều thường dùng để uống 10ml/ống x 2 ống/ ngày [1].

- Prednisolon: có thể dùng trong trường hợp nặng, liều thường dùng để uống 5 - 20 mg/ngày, một đợt từ 5 - 15 ngày [1],[6].

### **1.1.7. Dự phòng**

- Khi ngủ không được gối cao đầu, cần phải ngủ đủ giấc, khoảng 9 - 11 h/ngày. Biết thức giấc ngồi dậy đúng cách. Vì khi ngủ, máu sẽ tập trung vào khu vực dạ dày (gan, phổi, lá lách), xuất hiện tình trạng thiếu máu não tạm thời. Nếu người huyết áp thấp dậy đột ngột, có thể bị ngất đi [1],[13],[14].

- Khi thức dậy, cần phải nằm thêm một lúc, tập một vài động tác thể dục đơn giản (vận động các khớp xương chân tay), sau đó ngồi dậy, để chân trên giường, rồi mới từ từ cho chân ra khỏi giường và vẫn tiếp tục ngồi. Khi đứng dậy nên vịn vào ghế, cứ đứng như thế một lúc.[1], [13], [14].

- Nên nằm đầu thấp khi có các dấu hiệu hoa mắt chóng mặt, mệt mỏi, buồn ngủ để tăng lượng máu lên não [1],

- Tập thể dục rất có lợi với những người huyết áp thấp, ví như đi bộ, bơi, các trò chơi thể thao (không vận động quá mạnh). Hoạt động thể lực vừa phải, tập thể dục đều bằng phương pháp đi bộ mỗi ngày (1-3km) [1],[13], [14].

- Người bị huyết áp thấp không nên ăn quá nhiều thức ăn bổ dưỡng như trứng, thịt, mỡ, sữa béo... nên ăn mặn hơn bình thường hoặc uống nước khoáng mặn hằng ngày.[1]

- Thận trọng khi xông hơi, tắm nước nóng. tránh nguy cơ có thể gây mất nước, giãn mạch làm tụt huyết áp...[1]

#### **• Cách xử trí tại nhà khi có cơn tụt huyết áp cấp [1]:**

Khi có cơn tụt huyết áp cấp, bệnh nhân thường thấy đột nhiên hoa mắt chóng mặt, xây xẩm mặt mày, da nhợt nhạt, chân tay lạnh, đổ mồ hôi hột, thậm chí có thể xuất hiện choáng và ngất. Cần xử trí tại nhà:

- Ngay lập tức cho người bệnh nằm đầu thấp, chân gác cao để tăng lưu lượng máu lên nuôi dưỡng não.

- Ủ ấm bằng chăn ấm, túi chườm hoặc ngâm chân nước nóng cho người nóng ấm...
- Uống trà đường nóng, ngâm sâm...
- Dùng thuốc nâng huyết áp đang dùng theo đơn của bác sĩ.

## **1.2. Tổng quan bệnh huyết áp thấp theo Y học cổ truyền**

### **1.2.1. Đại cương**

Huyết áp thấp thuộc phạm vi chứng Huyền vựng của YHCT, biểu hiện hoa mắt, có cảm giác tối sầm, váng đầu, thấy đầu xoay chuyển, có cảm giác chòng chành như ngồi trên thuyền, hai triệu chứng này thường xuất hiện cùng nhau nên gọi là chứng huyền vựng [15],[16].

Huyền vựng (眩暈) là chứng bệnh có biểu hiện lâm sàng chủ yếu là chóng mặt và hoa mắt, do thanh khiếu không được nuôi dưỡng đầy đủ gây nên. Huyền (眩) có nghĩa là mắt hoa, vựng (暈) có nghĩa là chóng mặt; hai triệu chứng này cùng xuất hiện nên gọi là huyền vựng. Trường hợp nhẹ thì người bệnh chỉ cần nhắm mắt một lúc là hết; nếu nặng thì giống như ngồi xe, ngồi thuyền, lắc lư không ổn định, không thể đứng vững, hoặc có thể kèm theo buồn nôn, nôn, ra mồ hôi, sắc mặt tái nhợt; bệnh nghiêm trọng thì có thể đột nhiên ngã [17].

### **1.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh**

Chứng Huyền vựng đầu tiên thấy mô tả trong cuốn “Nội kinh”. Trong Tố vấn - Chí chân yếu đại luận cho rằng: “Huyền vựng có quan hệ mật thiết đến tạng can”. Trong Linh khu - Vệ khí cho rằng: “Thượng hư tắc huyền”. Trong Linh khu - Khâu vấn có nêu: “thượng khí bất túc thì não không sung mãn, tai bị ù, đầu bị nghiêng, mắt bị hoa”. Trong Linh khu - Hải luận có nêu: “tỳ hải bất túc sẽ thấy đầu quay cuồng, tai ù, chân mỏi, mắt hoa, nhìn không rõ vật” [17]. Hải Thượng y tông tâm lĩnh cũng có viết: “Âm huyết của hậu thiên hư thì hỏa động lên chân thủy của tiên thiên suy thì hỏa bốc lên gây chứng huyền vựng” [18].

Nguyên nhân cơ bản là do mất cân bằng âm dương, rối loạn chức năng một số tạng phủ trong cơ thể, thường gặp nhất là ba tạng tâm, tỳ, thận suy yếu mà gây bệnh: khí hư, huyết hư, tỳ hư, trong đó thể khí huyết lưỡng hư là thường gặp nhất.

Khí có thể sinh ra vạn vật, bồi bổ và dinh dưỡng cho tất cả các tạng trong cơ thể, nhờ đó mà điều hòa được những hoạt động cơ năng của các cơ quan trong cơ thể. Sự tuần hoàn của khí huyết phải nhờ ở khí làm động lực, huyết không có khí thì ngừng mà không lưu thông. Khí hư sẽ gây huyết trệ. Huyết hư không nuôi dưỡng được toàn thân nên sắc nhợt, móng tay móng chân nhợt nhạt, mạch vô lực, huyết hư không dưỡng được tâm nên ngủ ít, hay hồi hộp, tinh thần không minh mẫn, giảm trí nhớ, ăn uống kém, chất lưỡi nhợt. Khí hư nên mệt mỏi vô lực, đoản khí, đoản hơi, ngại nói, tự hãn, mạch tế sắc [17]. Các nguyên nhân hay gặp gồm:

- **Nội thương hư tổn**: Lao động quá sức, ăn uống kham khổ hoặc do suy nhược lâu ngày làm cho các tạng phủ bị hư tổn. Tâm dương hư tổn khi không tàng chứa được thần làm cho bệnh nhân luôn cảm thấy mệt mỏi, bất an. Tâm ở thượng tiêu, chủ về hỏa là dương ở trong dương, khi tâm dương bất túc thì khí thanh dương không thăng lên được, không nuôi dưỡng được não bộ gây hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ. Tâm chủ hỏa, tâm dương duy thì tâm hỏa sẽ thiếu. Thận hư không cung cấp đủ tinh chất cho tủy đi nuôi dưỡng não bộ, não không được nuôi dưỡng đầy đủ sẽ gây ra mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt, hồi hộp, ngủ ít, hay mơ. Thận hư tổn gây ra ù tai, đau lưng, mỏi gối, đêm đi tiểu nhiều lần. Dương và hỏa không đủ làm cho chân tay lạnh, chất lưỡi nhợt bệu, rêu lưỡi trắng, mạch trầm tế [15].

- **Tỳ vị hư nhược**: Do ăn uống không điều độ hoặc bệnh lâu ngày làm cho tỳ vị hư nhược sẽ không tiêu hóa được thức ăn, không có chất dinh dưỡng cần thiết để nuôi dưỡng cơ thể gây ra mệt mỏi, hơi thở ngắn, hồi hộp, váng đầu, cơ nhục mềm nhẽo, chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng, mạch trầm vô lực. Tỳ chủ vận hóa thủy thấp, nếu tỳ hư thì thấp ú lại hóa đàm, đàm trọc ngăn trở trung khí vận hành gây ra kém ăn, đầy bụng. Tỳ hư không vận chuyển được chất tinh đi nuôi dưỡng phần biểu của cơ thể, làm cho vệ khí ngày một kém đi, vệ khí suy thì dễ sợ lạnh, ra mồ hôi nhiều [15].

- **Khí huyết lưỡng hư**: Do bệnh lâu ngày không khỏi, hao tổn khí huyết hoặc sau khi mất máu chưa kịp hồi phục làm cho khí huyết hư tổn. Khí hư thì dương yếu, không đủ nuôi dưỡng não bộ gây ra hoa mắt, chóng mặt, nặng thì ngã ra ngất. Huyết

hư không lưu thông được toàn thân nên sắc mặt nhợt nhạt, huyết thiếu không nuôi dưỡng được tâm nên hồi hộp, đánh trống ngực, mất ngủ. Khí huyết hư không nuôi dưỡng cơ thể gây đoản khí, đoản hơi, chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng mỏng, mạch hư tế vô lực [15].

### **1.2.3. Các thể lâm sàng**

#### **• Thể tâm dương bất túc**

- Chứng trạng: Váng đầu, hoa mắt, tinh thần mỏi mệt, buồn ngủ, hồi hộp, chân tay lạnh, chất lưỡi nhợt bệu, rêu lưỡi trắng nhuận, mạch trầm sáp hoặc tế nhược.

- Phân tích: Tâm chủ thần minh, tàng thần, tâm dương hư tổn không tàng được thần làm cho bệnh nhân luôn cảm thấy tinh thần mệt mỏi bất an. Tâm chủ về hỏa, là dương trong dương, nay tâm dương bất túc thì khí thanh dương không thăng lên được, không nuôi dưỡng được cho não bộ gây ra hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ. Tâm chủ hỏa, tâm dương hư suy thì tâm hỏa sẽ thiếu. Dương và hỏa đều không đủ gây ra tay chân lạnh, chất lưỡi nhợt bệu, rêu lưỡi trắng, mạch trầm tế.

- Pháp điều trị: Ôn bổ tâm dương.

- Phương thuốc: Quế chi cam thảo thang gia vị [15],[16],[19].

Quế chi 8g

Chích cam thảo 6g

Sinh địa 12g

Nhân sâm 4g

Đại táo 12g

Sinh khương 3 lát

Mạch môn 12g

A giao 12g

Cách dùng: sắc uống mỗi ngày 1 thang sắc uống liên tục 9 - 12 thang, hoặc hãm nước sôi uống như nước trà.

- Châm cứu: Châm bổ hoặc cứu Tâm du, Quan nguyên, Khí hải, Mệnh môn.

Nhĩ châm: Điểm Tâm, Thận môn.

#### **• Thể Tỳ Vị hư nhược**

- Chứng trạng: váng đầu, hồi hộp, hơi thở ngắn, tinh thần mệt mỏi, chân tay mềm yếu, sợ lạnh, dễ ra mồ hôi, ăn kém, ăn xong bụng đầy, chất lưỡi nhợt, rêu trắng nhuận, mạch trầm tế vô lực.

- Phân tích: Tỳ chủ vận hóa, tỳ vị hư làm thức ăn không được vận hóa, không có các chất dinh dưỡng cần thiết để nuôi dưỡng cơ thể làm cho người bệnh mệt mỏi,

hơi thở ngắn, vầng đầu, hồi hộp, cơ nhục mềm nhẽo. Tỳ chủ vận hóa thủy thấp, tỳ hư làm chức năng vận hóa suy giảm nên thấp đình lại mà hóa đàm, đàm trọc ngăn trở trung khí vận hành mà gây ra ăn kém, đầy bụng. Tỳ hư không vận chuyển chất tinh vi của thủy cốc đi nuôi dưỡng phần cơ biểu của cơ thể, làm cho vệ khí kém đi. Vệ khí suy thì người sợ lạnh, dễ ra mồ hôi. Tỳ hư, khí huyết không đủ làm cho chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng, mạch trầm vô lực.

- Pháp điều trị: Bổ tỳ kiện vị.

- Phương thuốc: Hương sa lục quân tử gia vị [15],[16],[19].

Đẳng sâm 12g	Bạch truật 12g	Bạch linh 8g
Chích cam thảo 4g	Trần bì 8g	Bán hạ chế 8g
Sa nhân 6g	Mộc hương 6g	Hoàng kỳ 12g
Quế chi 6g	Đại táo 12g	Sinh khương 3 lát

Cách dùng: sắc nước uống ngày 1 thang, chia 2 lần.

Hoặc bài Bổ trung ích khí thang [15],[16],[19].

Đẳng sâm 12g	Hoàng kỳ 4g
Đương quy 12g	Bạch truật 8g
Thăng ma 6g	Sài hồ 6g
Trần bì 4g	Cam thảo 6g

Cách dùng: sắc nước uống ngày 1 thang, chia 2 lần.

- Châm cứu: Châm bổ Tỳ du, Vị du, Túc tam lý.

Nhĩ châm: Điểm Tỳ, Vị.

• **Thể thận dương hư**

- Triệu chứng: mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt, ù tai, hồi hộp, đau lưng, mỏi gối, ít ngủ hay mơ, đêm đi tiểu nhiều lần, sợ lạnh, chân tay lạnh, đại tiện lỏng, chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng, mạch trầm tế.

- Phân tích: bệnh lâu ngày làm thận hư, rối loạn nhiếp nạp, khí không quy nguyên gây hụt hơi, thở gấp, vận động bệnh nặng hơn, thở khó khăn. Tinh khí thận hao hư không nuôi dưỡng não tủy nên thấy chóng mặt, ù tai, đau lưng. Mệt mỏi gây

thương thận nên bệnh dễ tái phát. Sợ lạnh, chân và tay lạnh, sắc mặt trắng bệch, chất lưỡi nhợt bệu, rêu lưỡi trắng, mạch trầm tế là biểu hiện của chứng thận dương hư suy gây hàn.

- Pháp điều trị: Bổ thận trợ dương.

- Phương thuốc: Kim quỹ thận khí hoàn [15],[16],[19].

Thục địa 24g Hoài sơn 12g

Sơn thù 12g Bạch linh 8g

Đan bì 8g Trạch tả 8g

Nhục quế 4g Phụ tử chế 4g

Cách dùng: Tất cả tán bột, hoàn làm viên, mỗi ngày uống 20g chia 2 lần.

- Châm cứu: Ôn châm hoặc cứu Thận du, Quan nguyên, Khí hải, Mệnh môn.

Nhĩ châm điểm Thận

• ***Thẻ khí huyết lưỡng hư***

- Chứng trạng: đau đầu, hoa mắt chóng mặt, sắc mặt nhợt, đoản khí đoản hơi, tự hãn, hồi hộp đánh trống ngực, mất ngủ, chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng mỏng, mạch hư tế vô lực.

- Phân tích: Khí huyết không đủ nuôi dưỡng phần não bộ gây ra chóng mặt, nặng thì ngã ngất. Huyết hư không lưu thông được toàn thân nên sắc mặt nhợt nhạt, huyết thiếu không đủ dưỡng tâm nên hay hồi hộp, đánh trống ngực, mất ngủ. Khí huyết hư không đủ nuôi dưỡng cơ thể gây đoản hơi, đoản khí, chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng mỏng, mạch hư tế vô lực.

- Pháp điều trị: Bổ dưỡng khí huyết

- Phương thuốc: Quy tỳ thang [15],[16],[19].

Đẳng sâm 12g Hoàng ký 12g Nhục quế 6g

Đương quy 12g Bạch truật 12g Sinh khương 3 lát

Viễn chí 6g Phục thần 12g Cam thảo 4g

Toan táo nhân 12g Mộc hương 6g Đại táo 12g

Cách dùng: sắc nước uống ngày 1 thang, chia 2 lần.



- Châm cứu: Châm bổ Túc tam lý, Huyết hải, Nội quan, Thần môn, Tam âm giao. Nhĩ châm điểm Tỳ.

### 1.3. Tổng quan về bài thuốc nghiên cứu “Bổ trung ích khí thang gia giảm”

Bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm (viết tắt là BTKGG) có xuất xứ từ cuốn Tỳ vị luận của tác giả Lý Đông Viên [15],[18].

#### 1.3.1. Thành phần bài thuốc nghiên cứu

Tên vị thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng
Sinh hoàng kỳ	<i>Radix Astragali membranacei</i>	40g
Nhân sâm	<i>Rhizoma et Radix Ginseng</i>	15g
Đương quy	<i>Radix Angelicae sinensis</i>	15g
Bạch truật	<i>Rhizoma Atractylodis macrocephalae</i>	15g
Thăng ma	<i>Rhizoma Cimicifugae</i>	10g
Sài hồ	<i>Radix Bupleuri chinensis</i>	15g
Trần bì	<i>Pericarpium Citri reticulatae perettne</i>	10g
Chích cam thảo	<i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>	04g

- Công dụng: Bổ trung ích khí, thăng dương cử hãm.

- Chủ trị: Tỳ vị khí hư, khí hư hạ hãm. Khí huyết hư nhược, tinh thần mệt mỏi, sợ lạnh, tự ra mồ hôi hoặc phát sốt mạch hư không có sức. Dùng cho bệnh nhân huyết áp thấp thứ phát, bệnh nhân thiếu năng tuần hoàn não, suy giảm trí nhớ,...

#### - Phân tích phương thuốc:

Trong phương, Hoàng kỳ ích khí làm quân. Nhân sâm, Bạch truật, Cam thảo kiện tỳ ích khí, làm thân. Phôi ngũ có Trần bì lý khí, Đương quy bổ huyết, đều là tá dược. Thăng ma, Sài hồ thăng cử thanh dương, hãm ở dưới, là sứ. Toàn phương vừa bổ khí kiện tỳ để trị gốc của khí hư, lại thăng đề dương khí bị hãm ở dưới khiến cái

đục giáng xuống, cái thanh thăng lên. Do đó điều hoà được tỳ vị, tinh khí của thủy cốc sinh hoá có nguồn, các chứng khí hư của tỳ vị sẽ hết [19].

### 1.3.2. Phân tích dược lý các vị thuốc

#### • Nhân sâm:

- Tên khác: Viên sâm, sơn sâm.
- Tên khoa học: *Rhizoma et Radix Ginseng*.
- Bộ phận dùng: Thân rễ và rễ đã phơi hay sấy khô của cây Nhân sâm.
- Tác dụng dược lý: Trong nhân sâm có saponin sterolic, glucozit, panaxen, các vitamin B1 và B2, axit photphoric, các axit béo (gồm hỗn hợp axit panmitic, stearic và linoleic), phytosterin, tinh bột, chất pectin và đường, germanium.
- Tính vị quy kinh: Cam, khô, bình. Vào kinh tỳ, phế, tâm.
- Công dụng: Đại bổ nguyên khí, ích huyết, kiện tỳ ích phế, sinh tân, an thần ích trí.
- Chủ trị: Khí hư muốn thoát, chân tay lạnh, mạch vi, tỳ hư, kém ăn, phế hư ho suyễn; tân dịch thương tổn, miệng khát nước, nội nhiệt tiêu khát, đái tháo, bệnh lâu ngày gây yếu, tâm hồi hộp, suy tim kiệt sức, hay choáng ngất.
- Kiên kỵ: Không dùng chung với Lê lô, Ngũ linh chi [20], [21], [22].

#### • Hoàng kỳ:

- Tên khác: Miên hoàng kỳ, tiền kỳ.
- Tên khoa học: *Radix Astragali membranacei*
- Bộ phận dùng: Rễ đã phơi hay sấy khô của cây Hoàng kỳ.
- Thành phần hóa học: Rễ Hoàng kỳ chứa sacaroza, glucose, tinh bột, chất nhầy, gôm; còn có cholin, betain, nhiều loại acid amin, selenium, astragaloside I-V, III.
- Tác dụng dược lý: Hoàng kỳ có tác dụng tăng sức đề kháng, tăng miễn dịch của cơ thể, thúc đẩy quá trình chuyển hóa, lợi tiểu, tăng sức co bóp của cơ tim, bài nùng, sinh cơ.
- Tính vị quy kinh: Hoàng kỳ vị ngọt tính ôn, quy kinh phế tỳ can.
- Công dụng: Bổ khí cố biểu, lợi tiểu, trừ mủ, sinh cơ
- Chủ trị: Trị chứng khí hư mệt mỏi, kém ăn; trung khí hạ hãm, tiêu chảy lâu

ngày, sa tạng phủ, tiện huyết, rong huyết; ra mồ hôi; nhọt độc khó vỡ; nội nhiệt tiêu khát; viêm thận mạn.

+ Hoàng kỳ chích mật: Kiện tỳ ích khí.

+ Hoàng kỳ phiến: cố biểu, lợi tiểu, trừ mủ sinh cơ [20], [21], [22].

• **Đương quy.**

- Tên khác: Tần quy, vân quy, xuyên quy.

- Tên khoa học: *Radix Angelicae sinensis*.

- Bộ phận dùng: rễ phơi khô hay sấy khô của cây Đương qui

- Thành phần hóa học: Butylidene phthalide, n-valerophenone-o-carboxylic acid, n-butylphthalit, becgapten, sesquitecpen, safrola, vitamin B12.

- Tác dụng dược lý: Làm tăng huyết sắc tố và hồng cầu, tăng lưu lượng máu tới mạch vành, giảm đau an thần, tăng miễn dịch của cơ thể, giãn cơ trơn phế quản.

- Tính vị quy kinh: Vị ngọt cay ôn, qui kinh Can Tâm Tỳ.

- Công dụng: Bỏ huyết, điều kinh, nhuận tràng, giảm đau.

- Chủ trị: Huyết hư, chóng mặt, chữa kinh nguyệt không đều, kinh nguyệt ít, chảy máu tử cung, đau do ứ máu, tê nhức xương khớp [20], [21], [22].

• **Bạch truật:**

- Tên khác: Ruột sơn kê, sơn liên.

- Tên khoa học: *Rhizoma Atractylodis macrocephalae*.

- Bộ phận dùng: thân rễ

- Thành phần hóa học: 1,4% tinh dầu, atractylola, atractylon, vitamin A.

- Tác dụng dược lý: Tác dụng bổ ích cường tráng.

+, Ảnh hưởng đến ruột: lúc ruột ở trạng thái hưng phấn thì thuốc có tác dụng ức chế, ngược lại lúc ruột đang ở trong trạng thái ức chế thì thuốc có tác dụng hưng phấn.

+, Tác dụng đối với máu: Nước sắc và cồn Bạch truật đều có tác dụng chống đông máu, dẫn mạch máu.

+, Tác dụng lợi niệu: Bạch truật có tác dụng lợi niệu rõ và kéo dài, có thể do thuốc có tác dụng ức chế tiểu quản thận tái hấp thu nước, tăng bài tiết Natri.

- Tính vị quy kinh: Vị đắng, ngọt, tính ấm. Quy kinh tỳ vị

- Công dụng: Kiện tỳ ích khí, táo thấp, lợi thủy, cố biểu liễm hân, an thai.

- Chủ trị:

+ Trị phù thũng, đầu đau, đầu vầng, chảy nước mắt, tiêu đàm thủy, trục phong thủy kết thũng dưới da, trừ tâm hạ cấp hoặc mạn, hoặc loạn thổ tả.

+ Trị Tỳ Vị khí hư, không muốn ăn uống, hơi thở ngắn, hay mệt, hư lao, tiêu chảy, đờm ẩm, thủy thũng, hoàng đản, thấp tý, tiểu không thông, chóng mặt, tự ra mồ hôi, thai động không yên [20], [21], [22].

#### • Thăng ma

- Tên khác: Châu thăng ma, châu ma.

- Tên khoa học: *Rhizoma Cimicifugae*.

- Bộ phận dùng: Thân rễ phơi khô

- Thành phần hóa học: ximitin (cimitin), ancaloit, salicylic acid, sebum acidum.

- Tác dụng dược lý:

+ Nước chiết xuất Thăng ma có tác dụng hạ nhiệt, giảm đau, chống viêm, chống co giật, giải độc.

+ Dịch chiết thăng ma có tác dụng ức chế tim, làm chậm nhịp tim, hạ huyết áp, ức chế ruột và tử cung cô lập có thai nhưng lại gây hưng phấn bàng quang và tử cung không có thai.

+ Nước sắc Thăng ma có tác dụng ức chế vi khuẩn lao và một số nấm ngoài da.

- Tính vị quy kinh: Vị đắng, ngọt, kiêm cay, tính hơi hàn. Quy kinh tỳ vị, phế, đại trường

- Công dụng: Giải độc, thấu chẩn, thăng dương, tán phong.

- Chủ trị: Trị dương độc mà mặt đỏ loang lổ, họng đau, nôn ra mủ; Trị đột nhiên bị mụn nhọt, đau; Trị tử cung sa, hạ trĩ [20], [21], [22].

#### • Sài hồ

- Tên khác: Bắc sài hồ, Trúc điệp sài hồ.

- Tên khoa học: *Radix Bupleuri chinensis*.

- Bộ phận dùng: rễ và lá cây Sài hồ phơi khô.

- Thành phần hóa học: saponin, Bupleurumola, flavonoid, polysaccharid, phytosterola và một ít tinh dầu.

- Tác dụng dược lý: Giải nhiệt, an thần, giảm đau làm dịu đau tức sườn ngực, giảm ho rõ rệt, khai uất điều kinh. Bảo vệ gan và lợi mật. Hạ mỡ trong máu. Tác dụng như corticoid kháng viêm. Tác dụng tăng cường thể dịch miễn dịch và miễn dịch tế bào, kháng khuẩn, kháng virut:

+ Kháng khuẩn: ức chế sự tăng trưởng của vi khuẩn lao.

+ Kháng virut: có tác dụng ức chế mạnh virut cúm và ức chế virut bại liệt.

- Tính vị quy kinh: Vị đắng tính hơi hàn, quy kinh can đờm

- Tác dụng: Hòa giải biểu lý, sơ can thăng dương.

- Chủ trị: Hàn nhiệt vãng lai, ngực sườn đau trướng, miệng đắng, không muốn ăn, buồn nôn (như sốt rét); đau đầu, chóng mặt, dễ cáu gắt, rối loạn kinh nguyệt, sa dạ con, sa trực tràng [20], [21], [22].

#### • Trần bì

- Tên khác: Trần bì, quất bì, quảng trần bì, tần hội bì, vỏ quýt.

- Tên khoa học: *Pericarpium Citri reticulatae perettne*.

- Bộ phận dùng: Vỏ quả chín khô.

- Thành phần hóa học: tinh dầu (d-limonen và linalool), flavonoid (Hesperidin, tangeretin và nobiletin), polysaccharides, alkaloid, vitamin A,B,C.

- Tác dụng dược lý:

+ Tác dụng đối với cơ trơn của dạ dày và ruột: Tinh dầu Trần bì có tác dụng kích thích nhẹ đối với đường tiêu hóa, giúp cho ruột bài khí tích trệ ra ngoài dễ dàng, tăng tiết dịch vị, có lợi cho tiêu hóa, có tác dụng làm giãn cơ trơn của dạ dày và ruột.

+ Tác dụng khu đàm, bình suyễn: Thuốc kích thích niêm mạc đường hô hấp, làm tăng dịch tiết, làm loãng đờm, dễ khạc ra. Xuyên trần bì làm giãn phế quản, hạ cơn hen.

+ Tác dụng đối với hệ tim mạch: nước sắc Trần bì tươi và dịch Trần bì chiết còn với liều bình thường có tác dụng hưng phấn tim, liều lượng lớn có tác dụng ức chế.

- Tính vị quy kinh: Vị cay đắng, tính ôn. Quy kinh phế tỳ.

- Tác dụng: Lý khí kiện tỳ, hóa đờm táo thấp.

- Chủ trị: Trị bụng đau, đầy trướng, kém ăn, nôn mửa, ỉa lỏng, rối loạn tiêu hoá, trẻ nhỏ suy dinh dưỡng. Trị ho có đờm (do cảm hàn), ho do họng viêm, phế quản viêm [20], [21], [22].

- **Cam thảo:**

- Tên khác: bắc cam thảo, sinh cam thảo, quốc lão.

- Tên khoa học: *Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*.

- Bộ phận dùng: cam thảo là rễ và thân phơi sấy khô của cây cam thảo.

- Thành phần hóa học: Trong Cam Thảo có Glycyrrhetic acid Glycyrrhizin, Uralenic acid, Liquiritigenin, Isoliquiritigenin, Liquiritin, Neoliquiritin, Neoisoliquiritin, Licurazid.

- Tác dụng dược lý:

- + Tác dụng giải độc: thuốc có tác dụng giải độc đối với độc tố của bạch hầu.

- + Tác dụng chỉ khát hóa đờm: Cam thảo kích thích xuất tiết của hầu họng và khí quản, làm cho loãng đờm.

- + Tác dụng như loại corticoid: Cam thảo có tác dụng giữ muối NaCl và nước trong cơ thể.

- + Tác dụng chống loét đường tiêu hóa: Trên thực nghiệm súc vật, cao lỏng nước chiết xuất Cam thảo đều có tác dụng chống loét, ức chế tiết acid dịch vị do có tác dụng ức chế histamin, làm vết loét chóng lành.

- Tính vị quy kinh: vị ngọt tính bình. Quy kinh tâm, phế, tỳ vị và thông 12 kinh.

- Tác dụng: Kiện tỳ ích khí, nhuận phế chỉ ho, giải độc, chỉ thống, điều hòa tác dụng các thuốc. Chích Cam thảo: Bỏ tỳ, ích khí, phục mạch.

- Chủ trị: Trị Tỳ vị suy nhược, táo nhiệt thương tổn tân dịch, ho khan, họng đau, họng viêm, đình nhọt sung độc, trúng độc, mạch kết đại (mạch dừ), loạn nhịp tim [20], [21], [22].

### ***1.3.3. Một số nghiên cứu về bài thuốc Bỏ trung ích khí thang***

- Liu Na, và cộng sự (2024). Phân tích chuyển hóa về tác dụng và cơ chế của thuốc sắc Bỏ trung ích khí thang trên chuột bị loét dạ dày do căng thẳng. Kết quả

cho thấy bài thuốc giúp làm giảm bớt hiện tượng loét dạ dày bằng cách điều chỉnh các khớp thần kinh serotonergic, chuyển hóa histidine, tín hiệu adenosine monophosphate tuần hoàn, chuyển hóa axit arachidonic và các con đường khác, cũng như sự biểu hiện của protein G6PDH và YY1 [23].

- Cao Zhendong, Li Lei (2024). Đánh giá hiệu quả và phản ứng bất lợi của thuốc sắc Bỏ trung ích khí thang trong điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân mắc bệnh lao phổi, kết quả các triệu chứng của bệnh lao phổi được cải thiện ở 40/42 bệnh nhân, tỷ lệ phản ứng phụ thấp [24].

- Lanchun Liu và cộng sự (2022). Trình bày hợp chất chức năng của Nhân sâm và thuốc có chứa nhân sâm để điều trị các bệnh tim mạch, chỉ ra Nhân sâm có tác dụng hạ huyết áp trong một số nghiên cứu, nhưng cũng có báo cáo về việc làm tăng huyết áp, có thể liên quan đến tác dụng hai chiều [25].

- Shilei Wang và cộng sự (2023). Phân tích cấu trúc và hoạt động bảo vệ tim mạch của Polysaccharides từ Radix Astragali (Hoàng kỳ), thể hiện ở cải thiện chức năng co bóp và tâm trương của tim [26].

- Chih-Yang Huang và cộng sự (2014) nghiên cứu tác dụng bảo vệ tim mạch của Đương quy đối với apoptosis do Angiotensin II gây ra ở tế bào cơ tim [27].

- Xiao-Hua Cui và cộng sự (2018) cho thấy rễ cây *Atractylodes macrocephala* (Bạch truật) có tác dụng tái cấu trúc tâm thất thông qua tác dụng chống oxy hóa và ức chế hoạt hóa rennin-angiotensin-aldosterone [28].

- Jiami Zou và cộng sự (2022) nghiên cứu các đặc tính bảo vệ tim mạch của *Citri Reticulatae Pericarpium* (Trần bì) [29]

- Peder Af Geijerstam và cộng sự (2024) đánh giá liều lượng Cam thảo thấp hàng ngày ảnh hưởng đến renin, aldosterone và huyết áp tại nhà, cho kết quả gia tăng đáng kể huyết áp và ức chế renin, aldosterone [30].

#### **1.4. Tổng quan về mô hình nghiên cứu**

Thiết lập một mô hình động vật hạ huyết áp hiệu quả và ổn định sẽ góp phần vào việc hiểu được cơ chế sinh bệnh của hạ huyết áp và phát triển các loại thuốc mới. Hiện nay, các mô hình động vật được sử dụng rộng rãi trong nghiên cứu về hạ

huyết áp bao gồm mô hình phẫu thuật và mô hình thuốc. Trong số đó, mô hình phẫu thuật được sử dụng phổ biến nhất là phương pháp thắt động mạch chủ bụng. Mô hình phẫu thuật có độ ổn định cao, nhưng chỉ cho thấy hạ huyết áp dưới điểm thắt, khá khác so với trạng thái hạ huyết áp chung của con người. Mô hình thuốc thường được sử dụng để gây hạ huyết áp chung ở chuột, phù hợp hơn với tình hình lâm sàng thực tế và phù hợp hơn để đánh giá hiệu quả và thảo luận về cơ chế [31].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng mô hình hạ huyết áp bằng thuốc Diltiazem hydrochloride trên chuột, theo mô hình được mô tả bởi Shinya Yokote và cộng sự (2012). Các chuột được gây mê bằng isoflurane và được đặt nằm trên tấm sưởi. Một ống thông catheter được đưa vào động mạch chủ bụng qua động mạch đùi trái để đo áp lực động mạch. Ống thông thứ hai được cấy vào bên trái tĩnh mạch đùi để tiêm tĩnh mạch Diltiazem. Diltiazem hydrochloride được hòa tan trong nước muối sinh lý (5mg/ml) và được bơm qua tĩnh mạch đùi trái bằng bơm điện tử [32]. Chuột cống trắng chủng Wistar, 12 tuần tuổi, được chia làm 4 lô, mỗi lô 10 con.

+ Lô chứng: uống nước cất + không gây hạ huyết áp

+ Lô mô hình: Uống nước cất + gây hạ huyết áp.

+ 2 lô trị: Uống thuốc nghiên cứu + gây hạ huyết áp

Huyết áp được theo dõi trong suốt thời gian từ lúc bắt đầu tiêm Diltiazem cho đến hết 360 phút sau đó.

## **1.5. Tình hình nghiên cứu về huyết áp thấp trên thế giới và Việt Nam**

### **1.5.1. Trên thế giới**

- Chisholm P, Anpalahan M (2017) nghiên cứu chỉ ra rằng cả huyết áp cao và huyết áp thấp đều là những vấn đề liên quan tới yếu tố tuổi và là những vấn đề thường gặp ở người lớn tuổi. [33].

- Frith J (2017) nghiên cứu Midodrine gần đây đã trở thành loại thuốc được cấp phép duy nhất cho điều trị HAT ở Anh. Các phương pháp điều trị mới khác bao gồm atomoxetine và droxidopa nhưng chúng cần được đánh giá thêm [34].



- Yin Yushun (2018) báo cáo điều trị 46 bệnh nhân bị hạ huyết áp vô căn bằng y học cổ truyền kết hợp châm cứu. Kết quả đem lại hiệu quả tốt trong điều trị hạ huyết áp nguyên phát mà không có tác dụng phụ rõ ràng [35].

- Sevil Biçer, Sultan Taşci (2022), nghiên cứu tác dụng của châm cứu cơ thể lên huyết áp và mức độ mệt mỏi ở những người bị hạ huyết áp trong quá trình thăm phân máu. Kết quả cho thấy rằng châm cứu được thực hiện tại huyết Nội quan bằng thiết bị kích thích điện có tác dụng điều hòa huyết áp tâm thu và tâm trương [36].

- Jill M Wecht, Joseph P Weir và cộng sự (2023) báo cáo theo dõi huyết áp tại nhà sau khi dùng midodrine ở những người bị hạ huyết áp bị tổn thương tủy sống. Kết quả Midodrine 10 mg có hiệu quả làm tăng huyết áp và giảm tỷ lệ hạ huyết áp, tuy nhiên lại làm tăng tình trạng mất ổn định huyết áp và cường độ các triệu chứng của rối loạn phản xạ tự chủ [37].

### **1.5.2. Tại Việt Nam**

- Nguyễn Thị Minh Tâm, Nguyễn Nhược Kim, Nguyễn Trọng Minh (2004) nghiên cứu tác dụng điều trị huyết áp thấp của trà tan Sinh mạch Bảo Nguyên Sau 30 ngày điều trị, các triệu chứng lâm sàng đều cải thiện, tăng huyết áp cho 93,33% số bệnh nhân [38].

- Nguyễn Trung Kiên (2017), Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc “Sinh mạch tán gia giảm” điều trị bệnh huyết áp thấp, đạt hiệu quả trên 43/52 bệnh nhân huyết áp thấp, chiếm tỷ lệ 82,7% [39].

- Vũ Nam và cộng sự (2021). Trong đề tài “Nghiên cứu bào chế, đánh giá độc tính và tác dụng điều trị huyết áp thấp của viên nang cứng ích khí dưỡng não” đã đánh giá tác dụng nâng chỉ số huyết áp của viên nang cứng “Ích khí dưỡng não” trên thực nghiệm, cho kết quả với liều 700mg/kg/ngày và 1400mg/kg/ngày có tác dụng nâng chỉ số huyết áp trên chuột cống trắng, đạt hiệu quả 100% [40].

- Trần Long (2021). Đánh giá tác dụng của viên nang “Ích khí dưỡng não” trong điều trị bệnh nhân huyết áp thấp, đạt hiệu quả 30/30 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 100% [41].

## Chương 2

### CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Chất liệu nghiên cứu

- Nghiên cứu bài thuốc “Bổ trung ích khí thang gia giảm”

**Bảng 2.1 Thành phần bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm**

Tên vị thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng (g)	Tiêu chuẩn
Sinh hoàng kỳ	<i>Radix Astragali membranacei</i>	40g	Dược điển Việt Nam V [20]
Nhân sâm	<i>Rhizoma et Radix Ginseng</i>	15g	
Đương quy	<i>Radix Angelicae sinensis</i>	15g	
Bạch truật	<i>Rhizoma Atractylodis macrocephalae</i>	15g	
Thăng ma	<i>Rhizoma Cimicifugae</i>	10g	
Sài hồ	<i>Radix Bupleuri chinensis</i>	15g	
Trần bì	<i>Pericarpium Citri reticulatae perettne</i>	10g	
Chích cam thảo	<i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>	04g	
<b>Tổng cộng</b>		<b>124g</b>	

- Tên khoa học của các vị thuốc được viết theo thông tư 05, năm 2015 của Bộ Y tế [42]. Bài thuốc với các dược liệu đạt tiêu chuẩn dược điển Việt Nam V [20], được cân theo tỷ lệ của các dược liệu trong thang thuốc, được chiết xuất với dung môi nước, đóng chai 500ml. Dịch chiết được chiết xuất từ bài thuốc “BTIKGG” có tỉ lệ 1:1 (1ml dịch chiết tương đương 1g dược liệu của bài thuốc). Quá trình chiết xuất được thực hiện tại công ty cổ phần Dược phẩm Phú Tín. Từ dịch chiết 1:1 thuốc được cô đặc về dịch chiết 5:1 (1ml dịch chiết tương đương 5g dược liệu của bài thuốc), sau đó được pha loãng với nước cất đến tỷ lệ thích hợp để cho chuột uống.

- Liều dùng: được tính theo g dược liệu/kg/ngày. Liều dự kiến sử dụng trên người là 01 thang/người/ngày, tương ứng 124 g/người/ngày. Tính quân bình một người 50kg thì liều dùng dự kiến trên người sẽ là 2,48 g/kg/ngày. Quy đổi theo hệ số quy đổi từ người sang động vật thực nghiệm [43], liều tương đương trên chuột cống với hệ số quy đổi là 07 thì liều dự kiến có tác dụng trên chuột cống là 17,36 g/kg/ngày. Liều tương đương trên chuột nhắt với hệ số quy đổi là 12 thì liều dự kiến có tác dụng trên chuột nhắt là 29,76 g/kg/ngày.

## **2.2. Đối tượng nghiên cứu**

- Chuột nhắt trắng, 50 con, chủng Swiss, cả hai giống đực cái với số lượng bằng nhau, khỏe mạnh, trọng lượng  $20 \pm 2$ g, được dùng cho nghiên cứu độc tính cấp.

- Chuột cống trắng, 30 con, chủng Wistar, cả hai giống đực cái với số lượng bằng nhau, khỏe mạnh, trọng lượng 180 – 220g, được dùng cho nghiên cứu độc tính bán trường diễn.

- Chuột cống trắng, 40 con, chủng Wistar, cả hai giống đực cái với số lượng bằng nhau, khỏe mạnh, trọng lượng 180 – 220g, được dùng cho nghiên cứu tác dụng nâng chỉ số huyết áp.

Động vật được cung cấp bởi Ban chăn nuôi động vật thí nghiệm - Học viện Quân y, nuôi dưỡng trong phòng nuôi động vật thí nghiệm ít nhất một tuần trước khi tiến hành thí nghiệm.

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.

Chuột thí nghiệm được cho ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu, nước sạch đun sôi để nguội uống tự do. Hằng ngày theo dõi ghi chép diễn biến kết quả thí nghiệm.



Chuột công trắng, chủng Wistar, 180 – 220g

Chuột nhắt trắng, chủng Swiss, 18 - 22g

### **Hình 2.1. Chuột nhắt trắng và chuột công trắng sử dụng trong nghiên cứu**

## **2.3. Hóa chất, dụng cụ trang thiết bị nghiên cứu**

### **2.3.1. Thuốc - hóa chất**

- Diltiazem hydrochloride (Sigma – Aldrich, St. Louis, MO).
- Isofluran (Baxter Healthcare, Puerto Rico)
- Các hóa chất xét nghiệm sinh hóa AST, ALT, Creatinin, Albumin của hãng MEDIA, sản xuất tại Italia..

- Hóa chất xét nghiệm huyết học của hãng Human, Đức.
- Nước muối sinh lý 0,9%.
- Heparin Injection BP 5000IU/ml (Sintez Joint Stock Company, Nga).

### **2.3.2. Dụng cụ và trang thiết bị**

- Máy xét nghiệm sinh hoá Biochemical Systems International Srl, Italia, model 3000 Evolution.
- Máy phân tích huyết học Humancout 30TS, hãng Human, Đức, sử dụng phần mềm phân tích huyết học dành cho chuột thí nghiệm.
- Máy ly tâm lạnh Universal 320 (Hettich - Đức).
- Cân phân tích  $10^{-4}$ , model CP224S (Sartorius - Đức).
- Hệ thống Powerlab (ADIstruments – Australia) với đầu đo huyết áp Mikro-Tip BP Foundation System (Product Code RSBMIL001) và phần mềm LabChart v8.0.0.

- Kim công đầu tù dùng cho chuột uống thuốc, sản xuất tại Nhật Bản.
- Bộ dụng cụ mô động vật cỡ nhỏ và các dụng cụ thí nghiệm khác.

## **2.4. Phương pháp nghiên cứu**

Nghiên cứu thực nghiệm, có đối chiếu với nhóm chứng.

### **2.4.1. Đánh giá độc tính cấp**

#### *2.4.1.1. Thiết kế nghiên cứu*

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD<sub>50</sub> của bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm (BTIKGG) trên chuột nhắt trắng chủng Swiss theo đường uống bằng phương pháp của Litchfield – Wilcoxon và theo quy định của Bộ Y Tế Việt Nam về đánh giá tính an toàn và hiệu lực của thuốc [44],[45].

#### *2.4.1.2. Cỡ mẫu*

Mẫu nghiên cứu là 50 chuột nhắt trắng được chia làm 5 lô, mỗi lô 10 con và được uống mẫu thuốc nghiên cứu theo liều tăng dần.

#### *2.4.1.3. Phương pháp tiến hành*

- **Chuẩn bị mẫu thử**

Cao lỏng bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm, được cô đặc hoặc pha loãng với nước cất để đạt được các nồng độ thích hợp tương ứng với liều dùng.

- **Chuẩn bị chuột nghiên cứu**

- Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm.
- Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con.
- Sau 12h nhịn ăn, chuột được uống thuốc cưỡng bức, thuốc thử được đưa thẳng vào dạ dày chuột bằng kim công đầu tù.
- Cho chuột uống thuốc với thể tích 0,25ml/10g thể trọng/lần nhưng với các liều tăng dần, tối đa 3 lần/24 giờ, mỗi lần uống cách nhau 3 giờ.



**Hình 2.2. Chuột uống thuốc bằng kim đầu tù**

- **Chỉ tiêu theo dõi đánh giá kết quả**

- Theo dõi các biểu hiện nhiễm độc sớm:

- +, Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu và có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động, bài tiết...), khả năng và thời gian hồi phục và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc.

- +, Tất cả chuột chết (nếu có) được mổ để đánh giá tổn thương đại thể và xác định nguyên nhân gây độc.

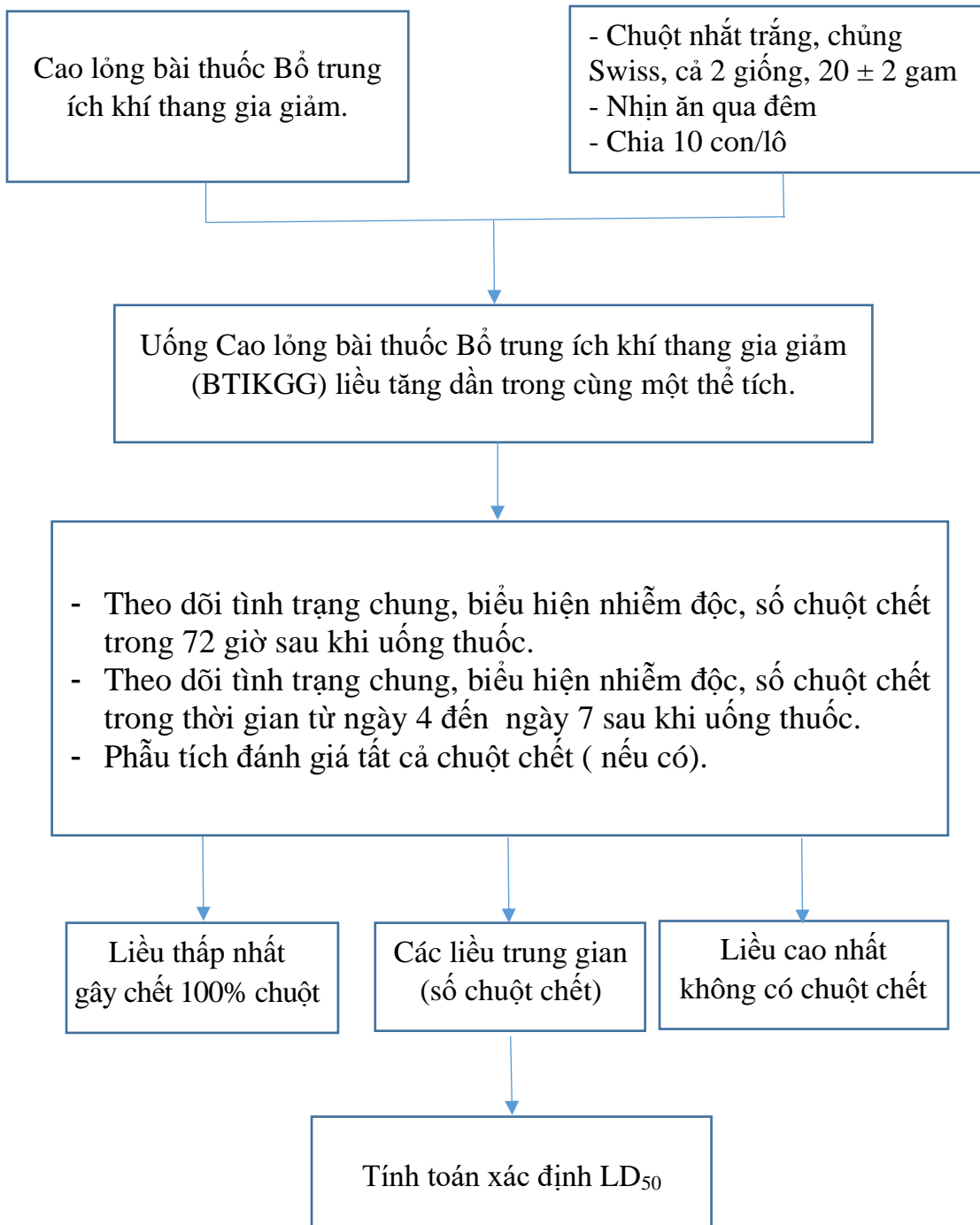
- +, Tìm liều cao nhất không gây chết chuột, liều thấp nhất gây chết 100% số chuột và các liều trung gian, số chuột chết ở các liều trung gian (nếu có).

Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính (sử dụng giấy probit hoặc phần mềm excel) để xác định  $LD_{50}$  của mẫu thử.

- Theo dõi các biểu hiện nhiễm độc muộn và khả năng hồi phục các biểu hiện nhiễm độc:

- +, Tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống Cao lỏng bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm. Các chỉ tiêu theo dõi tương tự như theo dõi trong 72 giờ đầu.

- **Quy trình nghiên cứu**



**Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu độc tính cấp**

## **2.4.2. Đánh giá độc tính bán trường diễn**

### **2.4.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm (viết tắt là BTIKGG) trên chuột cống trắng chủng Wistar theo đường uống trong thời gian 90 ngày, theo quy định của Bộ y tế Việt Nam, hướng dẫn của WHO và của OECD [44],[46],[47].

### **2.4.2.2. Cỡ mẫu**

Mẫu nghiên cứu là 30 chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

### **2.4.2.3. Phương pháp tiến hành**

#### **• Chuẩn bị mẫu thử**

Cao lỏng bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm, được cô đặc hoặc pha loãng với nước cất để đạt được các nồng độ thích hợp tương ứng với liều dùng.

#### **• Chuẩn bị chuột nghiên cứu**

Chuột cống trắng, thuần chủng, chủng Wistar cả 2 giống, số lượng 30 con, được chia ngẫu nhiên làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô chứng: uống nước cất 10 ml/kg/ngày

- Lô trị 1: uống BTIKGG liều 17,36 g/kg/ngày (quy đổi từ liều dùng trên người, tính theo hệ số 7).

- Lô trị 2: uống BTIKGG liều 52,08 g/kg/ngày (liều gấp 3 lần lô trị 1).

Chuột được uống nước hoặc mẫu thử trong 90 ngày liền, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.



- **Chỉ tiêu theo dõi đánh giá kết quả**

- **Chỉ tiêu đánh giá chung:** Đánh giá tình trạng chung của chuột, sự phát triển cân nặng của chuột. So sánh cân nặng của chuột tại các thời điểm trước, sau khi dùng thuốc 45 ngày và sau khi dùng thuốc 90 ngày giữa các lô chuột.

- **Chỉ tiêu xét nghiệm:**

+ Đánh giá chức phận tạo máu: Số lượng hồng cầu, Thể tích trung bình hồng cầu, Hàm lượng hemoglobin, Hematocrit, Số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu.

+ Đánh giá chức năng gan: ALT, AST, Albumin máu

+ Đánh giá chức năng thận: Creatinin huyết thanh

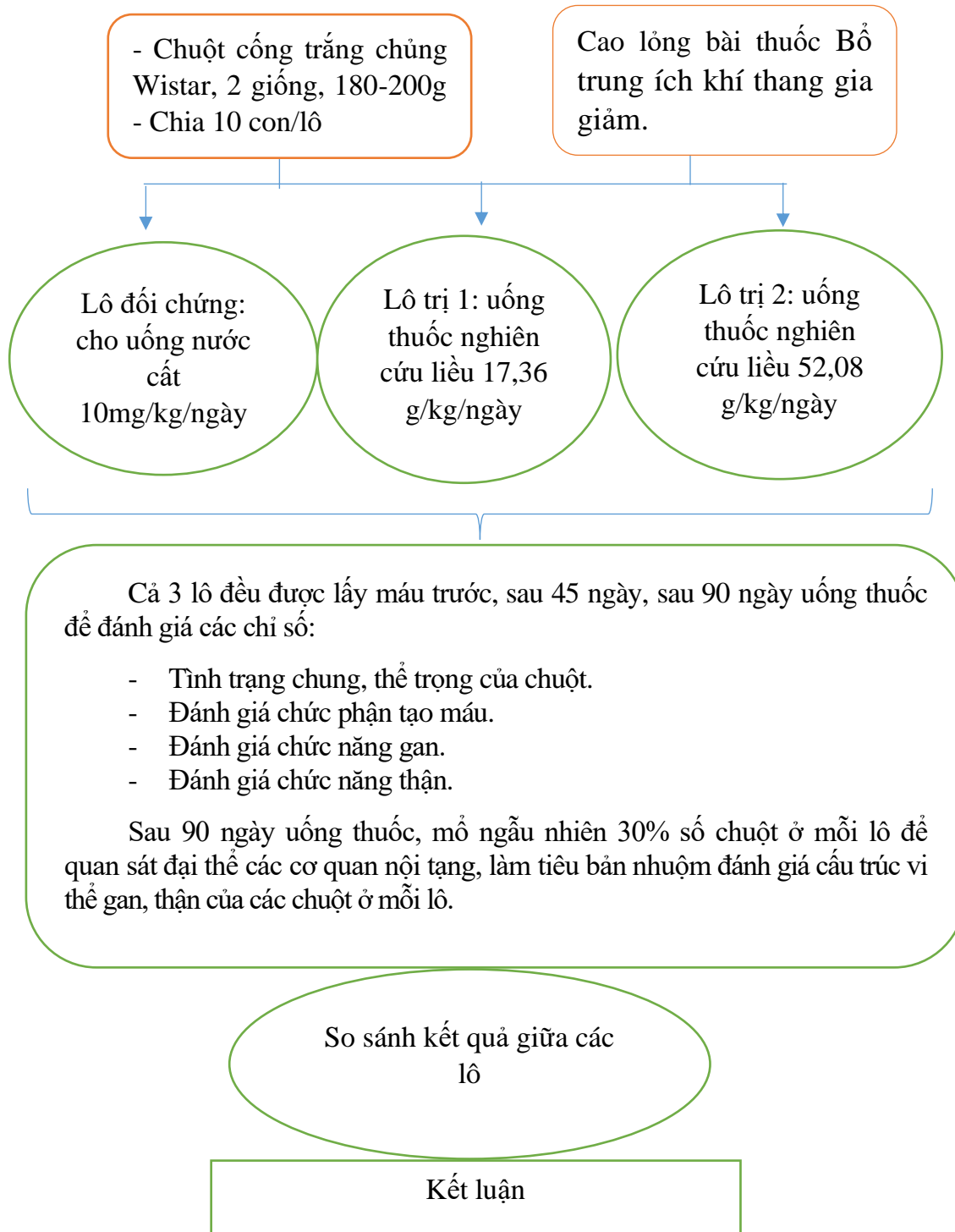
+ Đánh giá chuyển hóa: Cholesterol toàn phần.

So sánh các giá trị cận lâm sàng về chức phận tạo máu, chức năng gan và chức năng thận trước, sau khi dùng thuốc 45 ngày và sau khi dùng thuốc 90 ngày.

- **Chỉ tiêu giải phẫu bệnh:**

Sau dùng thuốc 90 ngày, chuột được giết trong điều kiện gây mê quá liều (mỗi lô lấy ngẫu nhiên 3 con), phẫu tích lấy gan, thận đánh giá đại thể và làm tiêu bản mô bệnh học nhuộm HE đánh giá vi thể.

- **Quy trình nghiên cứu**



**Sơ đồ 2.2. Quy trình nghiên cứu độc tính bán trường diễn**

### **2.4.3. Đánh giá tác dụng nâng chỉ số huyết áp của bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm trên thực nghiệm**

#### **2.4.3.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu tác dụng nâng chỉ số huyết áp trên mô hình gây hạ huyết áp bằng Diltiazem hydrochloride, theo phương pháp nghiên cứu được mô tả bởi Shinya Yokote và cộng sự (2012) [32]. Với việc tiêm từ từ thuốc hạ huyết áp chẹn kênh canxi, huyết áp chuột sẽ hạ từ từ.

#### **2.4.3.2. Cỡ mẫu**

Mẫu nghiên cứu là 40 chuột cống trắng chủng Wistar, 12 tuần tuổi, được chia làm 4 lô, mỗi lô 10 con.

+ Lô 1 (lô chứng): uống nước cất + không gây hạ huyết áp

+ Lô 2 (mô hình): Uống nước cất + gây hạ huyết áp bằng Diltiazem.

+ Lô 3 (trị 1): Uống BTKGG liều 17,36 g/kg/ngày + gây hạ huyết áp

+ Lô 4 (trị 2): Uống BTKGG liều 52,08 g/kg/ngày + gây hạ huyết áp

#### **2.4.3.3. Phương pháp tiến hành**

##### **• Chuẩn bị mẫu thử**

Cao lỏng bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm, được pha loãng với nước cất để đạt được các nồng độ thích hợp tương ứng với liều dùng.

##### **• Chuẩn bị chuột nghiên cứu**

Chuột được cho uống thuốc hoặc nước cất trong 14 ngày. Vào ngày thứ 14, sau uống thuốc 2 giờ, chuột được gây hạ huyết áp và theo dõi sự biến đổi của huyết áp động mạch theo thời gian. Các chuột được gây mê bằng isoflurane và được đặt nằm trên tấm sưởi. Luồn catheter vào động mạch chủ bụng thông qua động mạch đùi bên trái, catheter được đổ đầy nước muối sinh lý chứa heparin (100 UI/ml) để đo áp lực động mạch nhờ hệ thống chuyển đổi và đo huyết áp của hệ thống powerlab. Catheter thứ hai được đặt vào tĩnh mạch đùi trái để tiêm Diltiazem (lô 2 đến lô 4), lô 1 không tiêm. Diltiazem hydrochloride (Sigma – Aldrich, St. Louis, MO) được hòa tan trong nước muối sinh lý (5mg/ml) và được bơm qua tĩnh mạch đùi trái bằng bơm điện tử, với liều 0,025 mg/kg/phút trong 2 giờ, và sau đó là liều

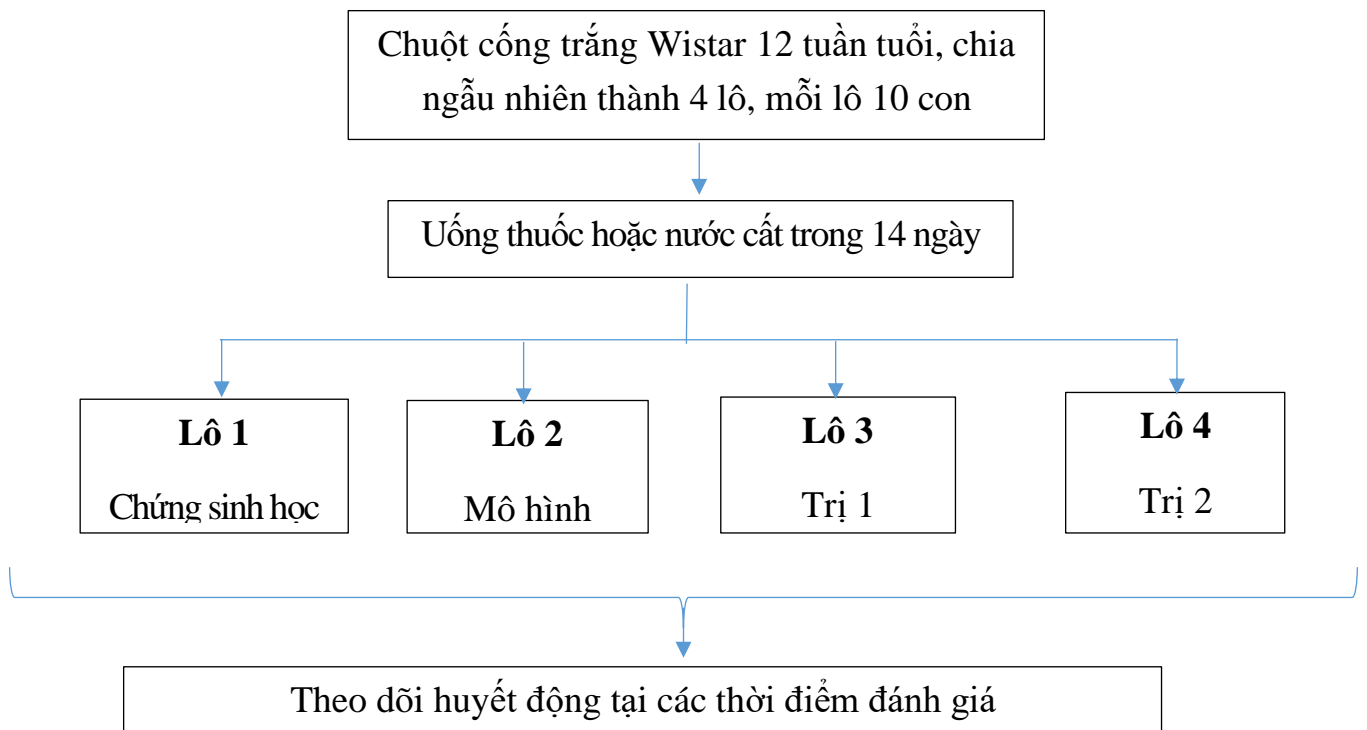
0,05 mg/kg/phút trong 2 giờ nữa. Huyết áp được theo dõi trong suốt thời gian từ lúc bắt đầu tiêm Diltiazem cho đến hết 360 phút sau đó.

- **Chỉ tiêu theo dõi:**

- *Đo huyết áp động mạch trung bình của chuột:* tiến hành đo huyết áp động mạch trung bình ở động mạch chủ bụng theo phương pháp đo huyết áp xâm lấn (luồn catheter vào động mạch chủ bụng thông qua động mạch đùi bên trái), đo bởi đầu đo huyết áp Mikro-Tip BP Foundation System (Product Code RSBMIL001) của hệ thống Powerlab (ADInstruments – Australia). Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm LabChart v8.0.0.

- *Các thời điểm đánh giá:* xuất phát điểm (trước khi tiêm Diltiazem), thời điểm 60 phút, 120 phút, 180 phút, 240 phút, 300 phút và 360 phút (kể từ lúc bắt đầu tiêm Diltiazem).

- **Quy trình nghiên cứu.**



**Sơ đồ 2.3. Quy trình nghiên cứu tác dụng nâng chỉ số huyết áp của bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm trên động vật thực nghiệm**

### **2.5. Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

- Địa điểm: Bộ môn Dược lý - Học viện Quân Y
- Cơ quan làm và đọc tiêu bản: Khoa giải phẫu bệnh và pháp y - Bệnh viện Quân y 103 - Học viện Quân y.
- Thời gian: từ tháng 02/2024 đến tháng 09/2024

### **2.6. Sai số và biện pháp khắc phục sai số**

- Sai số các phương pháp thu thập số liệu.
- 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 đã được chuẩn hóa và có độ chính xác cao.
  - + Xử lý số liệu bằng phần mềm chuyên dụng trên máy tính.
  - + Các tiêu chuẩn và chỉ tiêu rõ ràng để đưa ra kết quả chính xác và sát với mục tiêu.
  - + Lưu trữ số liệu, thông tin bằng sổ ghi chép, chụp ảnh.

### **2.7. Phương pháp xử lý số liệu**

Các số liệu nghiên cứu được xử lý bằng thuật toán thống kê y sinh học với sự hỗ trợ của phần mềm Microsoft Excel 2013 và SPSS 20.0, được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn ( $\bar{X} \pm SD$ ).

Mẫu được kiểm định bằng T test để so sánh sự khác biệt giữa các lô. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### **2.8. 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, được triển khai theo đúng đề cương đã được phê duyệt.

Nghiên cứu được thực hiện trên chuột cống trắng và chuột nhắt 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. Trung thực trong xử lý số liệu.

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.

Việc lựa chọn động vật thí nghiệm, điều kiện nuôi, chăm sóc và sử dụng động vật đều tuân thủ chặt chẽ theo “Hướng dẫn nội dung cơ bản thẩm định kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng thuốc tân dược, thuốc cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm y tế” của Bộ y tế [44].

## Chương 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp

##### 3.1.1. Kết quả đánh giá biểu hiện độc tính sớm (72 giờ sau uống thuốc)

- Kết quả đánh giá số chuột có biểu hiện bất thường, số chuột sống/chết ở các lô nghiên cứu:

Kết quả nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.1.

**Bảng 3.1. Kết quả đánh giá độc tính sớm (72 giờ sau uống thuốc) của mẫu thử ở các lô nghiên cứu (n=10 ở mỗi lô)**

Lô chuột	Liều dùng (g/kg thể trọng)	Thể tích cho uống	Trong 72 giờ đầu sau uống thuốc	
			Số chuột có biểu hiện bất thường	Số chuột sống/chết
Lô 1	60 g/kg	20 mL/kg x 3 lần	Không	10/0
Lô 2	120 g/kg	20 mL/kg x 3 lần	Không	10/0
Lô 3	180 g/kg	20 mL/kg x 3 lần	Không	10/0
Lô 4	240 g/kg	20 mL/kg x 3 lần	Không	10/0
Lô 5	300 g/kg	20 mL/kg x 3 lần	Không	10/0

#### Nhận xét:

Chuột được cho uống mẫu thử với các mức liều từ 60g/kg thể trọng đến 300g/kg thể trọng. Theo dõi sát sau uống thuốc 72 giờ đầu sau uống thuốc, tất cả các chuột ở tất cả các lô nghiên cứu đều không thấy có biểu hiện bất thường cũng như không thấy có chuột chết.

**3.1.2. Kết quả đánh giá biểu hiện độc tính muện (từ ngày 4 đến ngày 7 sau uống thuốc)**

Kết quả nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.2.

**Bảng 3.2. Kết quả đánh giá độc tính muện (từ ngày 4 đến ngày 7 sau uống thuốc) của mẫu thử ở các lô nghiên cứu (n=10 ở mỗi lô)**

Lô chuột	Liều dùng (g/kg thể trọng)	Thể tích cho uống	Từ ngày 4 đến ngày 7 sau uống thuốc	
			Số chuột có biểu hiện bất thường	Số chuột sống/chết
Lô 1	60 g/kg	20 mL/kg x 3 lần	Không	10/0
Lô 2	120 g/kg	20 mL/kg x 3 lần	Không	10/0
Lô 3	180 g/kg	20 mL/kg x 3 lần	Không	10/0
Lô 4	240 g/kg	20 mL/kg x 3 lần	Không	10/0
Lô 5	300 g/kg	20 mL/kg x 3 lần	Không	10/0

**Nhận xét:**

Tiếp tục theo dõi chuột trong thời gian từ ngày 4 đến ngày 7 sau uống mẫu thử, tất cả các chuột ở tất cả các lô nghiên cứu đều không thấy có biểu hiện bất thường cũng như không thấy có chuột chết.

Như vậy chuột đã uống đến liều 300 g/kg thể trọng mà không thấy có biểu hiện độc tính. So với mức liều quy đổi từ liều dùng trên người sang chuột nhắt trắng (29,76 g/kg/ngày), chuột đã được cho uống với liều gấp trên 10 lần liều lâm sàng quy đổi. Với mức liều này nhưng chưa quan sát thấy có độc tính chứng tỏ thuốc nghiên cứu là an toàn trong thử nghiệm độc tính cấp.



### 3.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn

#### 3.2.1. Ảnh hưởng của BTKGG lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng khi dùng dài ngày.

- **Tình trạng chung**

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

- **Sự thay đổi cân nặng của chuột**

Kết quả được trình bày ở bảng 3.3

**Bảng 3.3. Ảnh hưởng của BTKGG đối với cân nặng chuột**

(n = 10 ở mỗi lô,  $\bar{X} \pm SD$ )

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Pgiữa các lô
<b>Cân nặng chuột (g)</b>				
<b>Trước TN (a)</b>	189,00 ± 7,32	188,20 ± 9,35	187,10 ± 8,21	$p_{2-1} > 0,05$ ;
<b>Sau 45 ngày (b)</b>	207,30 ± 8,96	204,10 ± 17,19	205,30 ± 13,92	$p_{3-1} > 0,05$ ;
<b>Sau 90 ngày (c)</b>	220,20 ± 19,89	229,60 ± 18,66	223,50 ± 11,36	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Ptrong cùng lô</b>	$p_{b-a} < 0,01$ ; $p_{c-a} < 0,01$ ; $p_{c-b} < 0,01$ ;			-

**Nhận xét:**

- So sánh giữa các lô trong cùng một thời điểm đánh giá, ta thấy cân nặng của chuột ở các lô không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ).

- So sánh trong cùng một lô giữa các thời điểm đánh giá, cân nặng chuột ở thời điểm sau cao hơn so với thời điểm trước ( $p < 0,01$ ).

Như vậy BTKGG với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên sự phát triển cân nặng của chuột.

### 3.2.2. Ảnh hưởng của BTIKGG đối với một số chỉ tiêu huyết học của chuột.

Kết quả được trình bày ở các bảng 3.4, bảng 3.5 và bảng 3.6.

**Bảng 3.4. Ảnh hưởng của BTIKGG lên số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột (n = 10 ở mỗi lô,  $\bar{X} \pm SD$ )**

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	P giữa các lô
Số lượng hồng cầu chuột ( $\times 10^{12}$ g/l)				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	7,52 $\pm$ 1,17	7,19 $\pm$ 1,29	7,10 $\pm$ 1,62	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 45 ngày (b)</b>	7,66 $\pm$ 1,09	7,40 $\pm$ 1,28	7,73 $\pm$ 1,11	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 90 ngày (c)</b>	7,75 $\pm$ 1,10	7,81 $\pm$ 1,45	7,90 $\pm$ 1,39	$p_{3-1} > 0,05$
<b>P trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-
Hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột (g/dL)				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	13,67 $\pm$ 0,91	13,25 $\pm$ 1,20	13,90 $\pm$ 0,93	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 45 ngày (b)</b>	13,47 $\pm$ 1,76	13,75 $\pm$ 1,63	14,15 $\pm$ 1,01	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 90 ngày (c)</b>	13,79 $\pm$ 1,42	13,86 $\pm$ 1,32	14,29 $\pm$ 1,10	$p_{3-1} > 0,05$
<b>P trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

#### Nhận xét:

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Như vậy BTIKGG với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên các chỉ tiêu về số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột.

**Bảng 3.5. Ảnh hưởng của BTKGG lên hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột (n = 10 ở mỗi lô,  $\bar{x} \pm SD$ )**

Thời điểm XN	Lô chúng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Pgiữa các lô
<b>Hematocrit (%)</b>				
<b>Trước TN (a)</b>	32,80 ± 2,08	32,23 ± 3,03	33,50 ± 3,08	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 45 ngày (b)</b>	32,91 ± 3,19	32,79 ± 3,06	32,64 ± 3,15	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 90 ngày (c)</b>	32,72 ± 3,45	32,16 ± 4,43	33,77 ± 4,35	$p_{3-1} > 0,05$
<b>Ptrong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-
<b>Thể tích trung bình hồng cầu (fl)</b>				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	48,80 ± 2,86	48,90 ± 2,85	48,50 ± 2,17	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 45 ngày (b)</b>	49,40 ± 3,13	49,90 ± 2,23	49,20 ± 2,90	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 90 ngày (c)</b>	50,10 ± 2,77	49,00 ± 3,16	49,60 ± 3,13	$p_{3-1} > 0,05$
<b>Ptrong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

**Nhận xét:**

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

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

**Bảng 3.6. Ảnh hưởng của BTKGG lên số lượng bạch cầu và tiểu cầu trong máu chuột**(n = 10 ở mỗi lô,  $\bar{X} \pm SD$ )

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Pgiữa các lô
Số lượng bạch cầu (G/l)				
<b>Trước TN (a)</b>	6,84 ± 1,04	6,72 ± 1,85	6,50 ± 1,46	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 45 ngày (b)</b>	6,26 ± 0,81	6,96 ± 1,32	6,36 ± 1,32	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 90 ngày (c)</b>	6,85 ± 1,26	6,89 ± 1,16	6,22 ± 0,96	$p_{3-1} > 0,05$
<b>Ptrong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-
Số lượng tiểu cầu (G/l)				
<b>Trước TN (a)</b>	663,70 ± 92,93	671,50 ± 153,11	635,80 ± 150,11	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 45 ngày (b)</b>	625,10 ± 108,29	639,90 ± 90,48	618,20 ± 125,66	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 90 ngày (c)</b>	632,90 ± 132,75	645,50 ± 101,15	638,30 ± 148,98	$p_{3-1} > 0,05$
<b>Ptrong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

**Nhận xét:**

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

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

### 3.2.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan khi dùng BTIKGG dài ngày.

Kết quả được trình bày ở bảng 3.7

**Bảng 3.7. Ảnh hưởng của BTIKGG đối với hoạt độ AST, ALT**

(n = 10 ở mỗi lô,  $\bar{x} \pm SD$ )

Thời điểm XN	Lô chúng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	P giữa các lô
<b>Hoạt độ AST (UI/l)</b>				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	93,50 ± 24,15	96,60 ± 15,81	89,10 ± 15,34	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 45 ngày (b)</b>	89,50 ± 16,65	92,60 ± 20,35	95,30 ± 18,02	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 90 ngày (c)</b>	99,80 ± 32,11	95,00 ± 29,35	91,90 ± 16,39	$p_{3-1} > 0,05$
<b>P trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-
<b>Hoạt độ ALT (UI/l)</b>				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	84,60 ± 21,09	87,90 ± 16,97	85,20 ± 15,74	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 45 ngày (b)</b>	83,30 ± 18,57	86,50 ± 14,48	83,20 ± 13,30	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 90 ngày (c)</b>	83,80 ± 15,81	81,90 ± 23,97	81,30 ± 14,93	$p_{3-1} > 0,05$
<b>P trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

#### Nhận xét:

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, hoạt độ các enzym AST, ALT trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, hoạt độ các enzym AST, ALT trong máu của chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Như vậy BTIKGG với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi hoạt độ các enzym AST, ALT có ý nghĩa thống kê, cho thấy BTIKGG không gây ra hủy hoại tế bào gan trên chuột nghiên cứu.

### 3.2.4. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng gan khi dùng BTKGG dài ngày.

Kết quả được trình bày ở bảng 3.8.

**Bảng 3.8. Ảnh hưởng của BTKGG lên các chỉ số albumin và cholesterol toàn phần trong máu (n = 10 ở mỗi lô,  $\bar{x} \pm SD$ )**

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	P giữa các lô
<b>Albumin huyết tương (g/l)</b>				
Trước thí nghiệm (a)	22,80 ± 2,53	22,30 ± 2,21	22,50 ± 2,51	$p_{2-1} > 0,05$
Sau 45 ngày (b)	23,10 ± 2,77	22,70 ± 2,45	21,80 ± 2,53	$p_{3-2} > 0,05$
Sau 90 ngày (c)	22,50 ± 2,37	22,10 ± 2,92	22,60 ± 3,69	$p_{3-1} > 0,05$
P trong cùng lô	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-
<b>Cholesterol toàn phần (μmol/L)</b>				
Trước thí nghiệm (a)	1,88 ± 0,15	1,80 ± 0,38	1,91 ± 0,15	$p_{2-1} > 0,05$
Sau 45 ngày (b)	1,79 ± 0,28	1,85 ± 0,21	1,97 ± 0,36	$p_{3-2} > 0,05$
Sau 90 ngày (c)	1,92 ± 0,30	1,86 ± 0,32	1,77 ± 0,31	$p_{3-1} > 0,05$
P trong cùng lô	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

#### Nhận xét:

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, các chỉ số albumin và cholesterol toàn phần máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, các chỉ số albumin và cholesterol toàn phần máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Như vậy BTKGG với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi các chỉ số albumin và cholesterol toàn phần trong máu chuột nghiên cứu.

### 3.2.5. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng thận khi dùng BTKGG dài ngày.

Kết quả được trình bày ở bảng 3.9.

**Bảng 3.9. Ảnh hưởng của BTKGG lên hàm lượng creatinin máu chuột**  
(n = 10 ở mỗi lô,  $\bar{x} \pm SD$ )

Thời điểm XN	Lô chúng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	P giữa các lô
<b>Creatinin (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>				
<b>Trước thí nghiệm(a)</b>	88,60 $\pm$ 11,36	82,20 $\pm$ 12,28	86,00 $\pm$ 6,48	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 45 ngày (b)</b>	83,50 $\pm$ 11,24	84,60 $\pm$ 12,19	81,80 $\pm$ 14,13	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 90 ngày (c)</b>	88,30 $\pm$ 16,83	83,90 $\pm$ 14,36	82,90 $\pm$ 15,19	$p_{3-1} > 0,05$
<b>Trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05; p_{a-c} > 0,05$			-

#### Nhận xét:

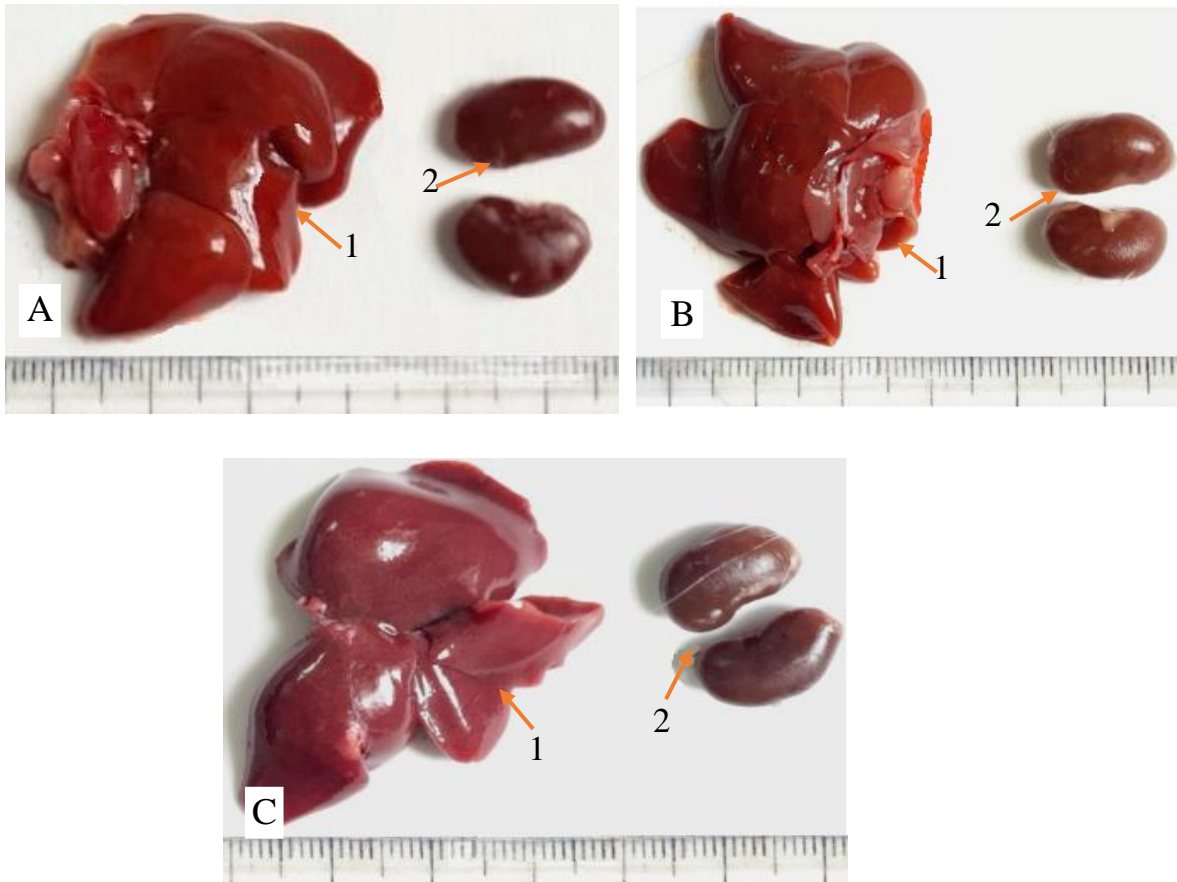
- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, nồng độ creatinin máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, nồng độ creatinin máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Như vậy BTKGG với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi nồng độ creatinin trong máu chuột nghiên cứu.

### 3.2.6. Kết quả đại thể và mô bệnh học gan, thận của chuột thí nghiệm.

#### 3.2.6.1. Hình ảnh đại thể gan, thận chuột nghiên cứu.



**Hình 3.1. Hình ảnh đại thể gan, thận chuột đại diện cho các lô chuột nghiên cứu độc tính bán trường diễn của BTKGG .**

A. Lô chứng (chuột 6); B. Lô trị 1 (chuột 15); C. Lô trị 2 (chuột 24).

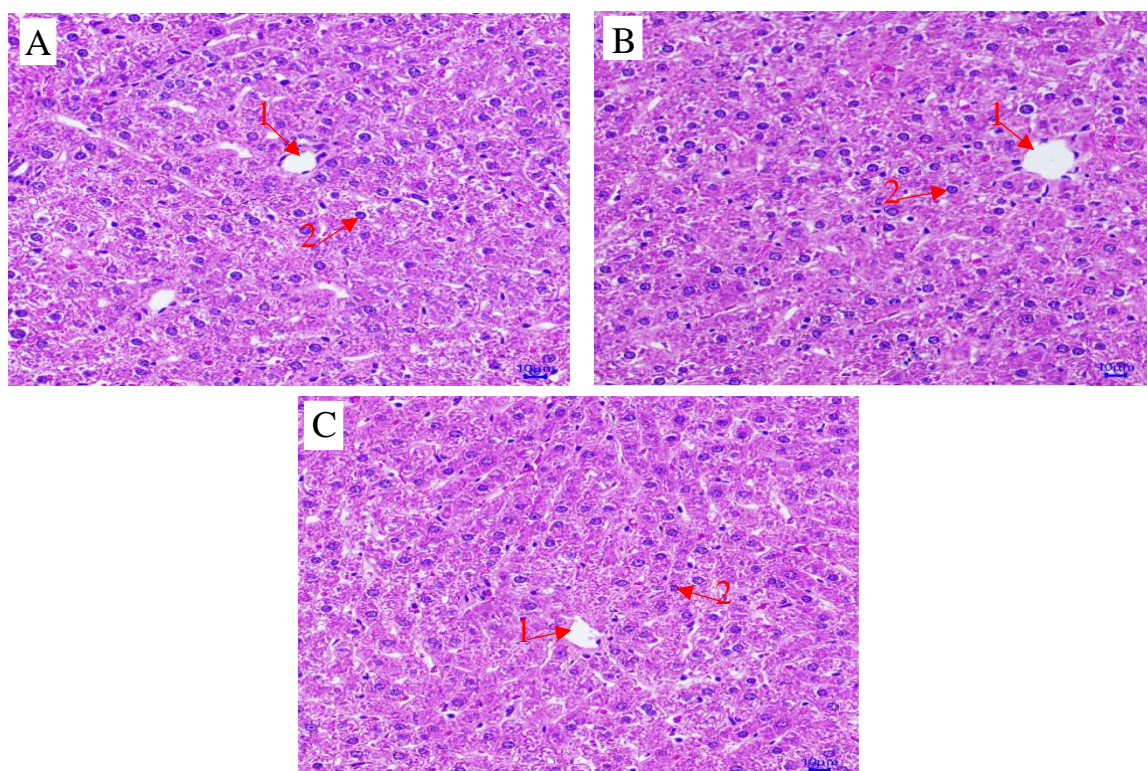
1. Gan; 2. Thận.

**Nhận xét ảnh:** Hình ảnh đại thể các tạng gan, thận của chuột ở các lô trị 1 (ảnh 3.1B), lô trị 2 (ảnh 3.1C), là các lô cho uống BTKGG, có màu nâu đỏ thẫm đồng đều, bề mặt nhẵn, không có u cục hoặc xuất huyết, có đàn hồi khi ấn xuống, không khác biệt so với hình ảnh gan, lách, thận của chuột ở lô chứng (ảnh 3.1A).



### 3.2.6.2. Hình ảnh vi thể gan, thận chuột nghiên cứu.

Các tiêu bản mô bệnh học đọc tại khoa hình thái giải phẫu bệnh, bệnh viện 103. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học gan, lách, thận chuột cho thấy BTIKGG dùng đường uống với liều 17,36 g/kg/ngày và liều 52,08 g/kg/ngày liên tục trong 90 ngày, không gây tổn thương trên gan, thận của chuột. Hình ảnh vi thể gan, thận của các chuột đại diện cho các lô chuột nghiên cứu được trình bày ở các ảnh dưới đây.

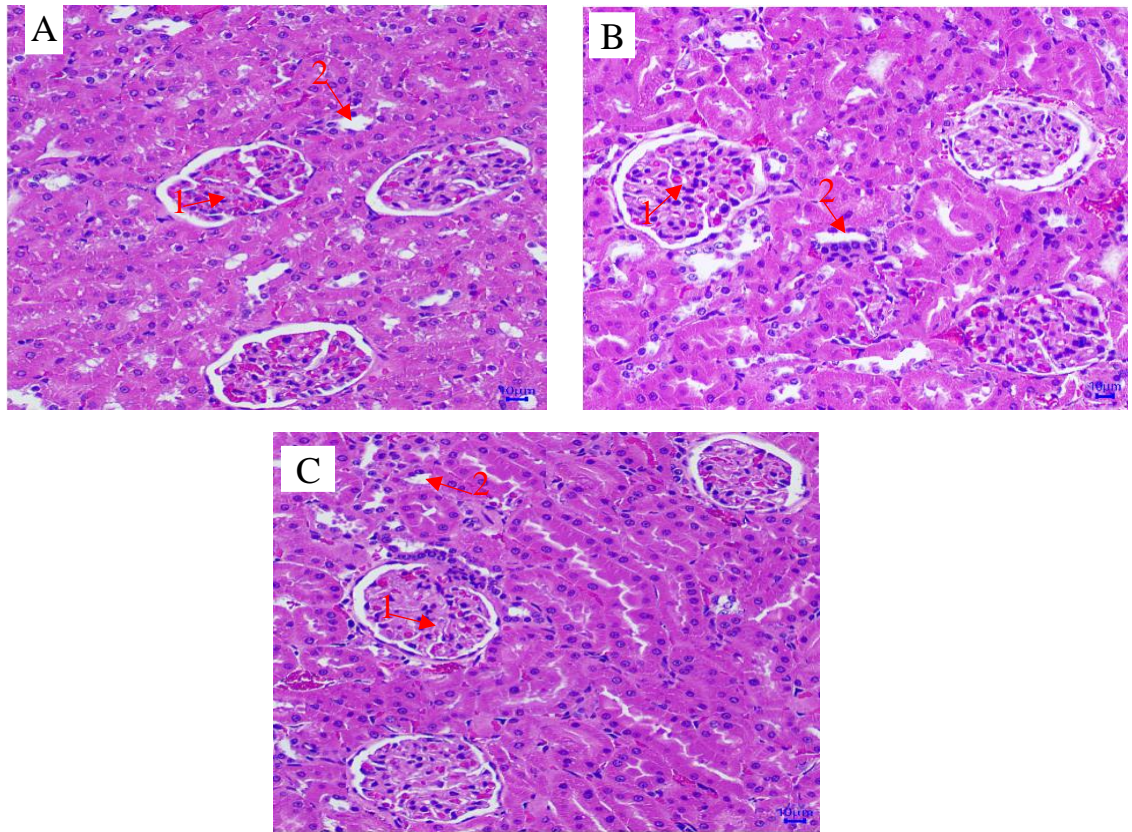


**Hình 3.2. Hình ảnh vi thể gan chuột nhuộm HE, (x 400) đại diện cho các lô chuột nghiên cứu độc tính bán trường diễn của BTIKGG.**

A. Lô chứng (chuột 3); B. Lô trị 1 (chuột 12); C. Lô trị 2 (chuột 27).

1. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thụ; 2. Tế bào gan.

**Nhận xét ảnh:** Hình ảnh vi thể gan dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần của chuột ở lô trị 1 (ảnh 3.2B) và lô trị 2 (ảnh 3.2C), là các lô cho uống BTIKGG, không khác biệt so với hình ảnh vi thể gan chuột ở lô chứng (ảnh 3.2A). Trên hình ảnh các tế bào gan sắp xếp thành dải, thành bè, giữa chúng có xoang mạch. Hình ảnh nhu mô gan bình thường, các tế bào gan không bị thoái hóa, không có xuất huyết, hoại tử.



**Hình 3.3. Hình ảnh vi thể thận chuột nhuộm HE, (x 400) đại diện cho các lô chuột nghiên cứu độc tính bán trường diễn của BTIKGG**

A. Lô chứng (chuột 6); B. Lô trị 1 (chuột 11); C. Lô trị 2 (chuột 25).

1. Cầu thận; 2. Ống thận

**Nhận xét ảnh:** Hình ảnh vi thể thận dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần của chuột ở lô trị 1 (ảnh 3.4B) và lô trị 2 (ảnh 3.4C), là các lô cho uống BTIKGG, không khác biệt so với hình ảnh vi thể thận chuột ở lô chứng (ảnh 3.4A). Nhu mô thận bình thường. Vỏ thận có các cầu thận, các ống thận và các mạch máu giữa các ống thận. Các tế bào biểu mô ống thận không bị thoái hóa.

### 3.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng nâng chỉ số huyết áp trên động vật thí nghiệm.

Kết quả được trình bày ở các bảng 3.10 và 3.11

**Bảng 3.10. Mô hình gây hạ huyết áp bằng Diltiazem ở chuột nghiên cứu**  
( $\bar{X} \pm SD, n = 10$ ).

Thời điểm đánh giá \n Lô nghiên cứu	Lô 1 (1) (chứng trắng)	Lô 2 (2) (mô hình)	Giá trị p
Xuất phát điểm (Trước tiêm Diltiazem)	98,56 $\pm 9,97$	95,95 $\pm 10,67$	$p > 0,05$
Thời điểm 60 phút (kể từ lúc bắt đầu tiêm Diltiazem)	92,94 $\pm 10,91$	82,69 $\pm 10,47$	$p_{2-1} < 0,05$
Thời điểm 120 phút (kể từ lúc bắt đầu tiêm Diltiazem)	94,68 $\pm 13,86$	81,88 $\pm 12,00$	$p_{2-1} < 0,05$
Thời điểm 180 phút (kể từ lúc bắt đầu tiêm Diltiazem)	92,69 $\pm 9,39$	79,32 $\pm 6,65$	$p_{2-1} < 0,01$
Thời điểm 240 phút (kể từ lúc bắt đầu tiêm Diltiazem)	91,63 $\pm 17,36$	72,33 $\pm 11,18$	$p_{2-1} < 0,01$
Thời điểm 300 phút (kể từ lúc bắt đầu tiêm Diltiazem)	91,01 $\pm 10,88$	66,53 $\pm 7,79$	$p_{2-1} < 0,001$
Thời điểm 360 phút (kể từ lúc bắt đầu tiêm Diltiazem)	90,96 $\pm 17,20$	62,14 $\pm 11,21$	$p_{2-1} < 0,001$

#### Nhận xét:

- Tại thời điểm xuất phát điểm, áp lực động mạch trung bình của chuột ở các lô là tương đương ( $p > 0,05$ ).

- Tại các thời điểm đo sau khi bắt đầu tiêm Diltiazem, áp lực động mạch trung bình của chuột ở lô mô hình giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng trắng ( $p < 0,05$  tại thời điểm 60 phút và 120 phút;  $p < 0,01$  tại các thời điểm 180, 240 phút;  $p < 0,001$  tại các thời điểm 300 và 360 phút).

**Bảng 3.11. Ảnh hưởng của BTKGG lên áp lực động mạch trung bình (mmHg) (Mean arterial blood pressure - MAP) của các lô chuột nghiên cứu ( $\bar{X} \pm SD$ , n = 10).**

Lô nghiên cứu Thời điểm đánh giá	Lô mô hình (1)	Lô Trị 1 (2)	Lô Trị 2 (3)	Giá trị p
Xuất phát điểm (Trước tiêm Diltiazem)	95,95 ± 10,67	98,69 ± 10,49	96,54 ± 11,09	p > 0,05
Thời điểm 60 phút (kể từ lúc bắt đầu tiêm Diltiazem)	82,69 ± 10,47	89,19 ± 10,68	90,86 ± 12,23	P <sub>2,3-1</sub> < 0,05 P <sub>3-2</sub> > 0,05
Thời điểm 120 phút (kể từ lúc bắt đầu tiêm Diltiazem)	81,88 ± 12,00	89,05 ± 14,14	90,11 ± 9,49	P <sub>2,3-1</sub> < 0,05 P <sub>3-2</sub> > 0,05
Thời điểm 180 phút (kể từ lúc bắt đầu tiêm Diltiazem)	79,32 ± 6,65	86,84 ± 8,94	89,69 ± 9,43	P <sub>2,3-1</sub> < 0,05 P <sub>3-2</sub> > 0,05
Thời điểm 240 phút (kể từ lúc bắt đầu tiêm Diltiazem)	72,33 ± 11,18	82,64 ± 9,73	85,56 ± 11,50	P <sub>2,3-1</sub> < 0,05 P <sub>3-2</sub> > 0,05
Thời điểm 300 phút (kể từ lúc bắt đầu tiêm Diltiazem)	66,53 ± 7,79	78,13 ± 9,37	81,68 ± 8,39	P <sub>2,3-1</sub> < 0,05 P <sub>3-2</sub> > 0,05
Thời điểm 360 phút (kể từ lúc bắt đầu tiêm Diltiazem)	62,14 ± 11,21	74,80 ± 7,88	77,92 ± 8,13	P <sub>2,3-1</sub> < 0,05 P <sub>3-2</sub> > 0,05

**Nhận xét:**

- Tại thời điểm xuất phát điểm, áp lực động mạch trung bình của chuột ở các lô là tương đương (p > 0,05).

- Tại các thời điểm đo sau khi bắt đầu tiêm Diltiazem, áp lực động mạch trung bình của chuột ở hai lô dùng BTKGG tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình (p < 0,05 tại thời điểm 60, 120, 180 và 240 phút; p < 0,01 tại các thời điểm 300 và 360 phút).

- Ở lô dùng BTKGG liều cao, áp lực động mạch trung bình của chuột luôn có xu hướng cao hơn so với ở lô dùng BTKGG liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. Bàn luận về động vật nghiên cứu**

Nghiên cứu thuốc trên động vật thực nghiệm là một việc bắt buộc phải tiến hành trước khi thuốc được đưa ra điều trị trên lâm sàng. Trong đề tài này đã chọn chuột nhắt trắng và chuột cống trắng để tiến hành thí nghiệm. Chuột thí nghiệm đảm bảo đồng đều về các tiêu chuẩn:

+, Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống đực cái với số lượng bằng nhau, khỏe mạnh, trọng lượng  $20 \pm 2g$ , được dùng cho nghiên cứu độc tính cấp.

+, Chuột cống trắng chủng Wistar, cả hai giống đực cái với số lượng bằng nhau, khỏe mạnh, trọng lượng 180 – 220g, được dùng cho nghiên cứu độc tính bán trường diễn và tác dụng nâng chỉ số huyết áp.

Động vật được cung cấp bởi Ban cung cấp động vật thí nghiệm - Học viện Quân y, nuôi dưỡng trong phòng nuôi động vật thí nghiệm ít nhất một tuần trước khi tiến hành thí nghiệm. Chuột được ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu, nước (đun sôi để nguội) uống tự do. Những tiêu chuẩn trên nhằm đảm bảo sự đồng đều về đáp ứng sinh học của chuột thực nghiệm. So với các nghiên cứu sử dụng các loài động vật khác nhau như thỏ, lợn, khỉ..., chuột nhắt trắng và chuột cống trắng là động vật chọn làm thí nghiệm phổ biến hơn cả do nó có một số ưu điểm: tuổi sinh trưởng của chuột ngắn hơn do quá trình sinh học xảy ra trong cơ thể nhanh chóng hơn, tác dụng của thuốc trên cơ thể cũng xảy ra sớm hơn so với các súc vật khác có thời gian sinh trưởng kéo dài hơn. Do đó, thời gian tiến hành thí nghiệm ngắn hơn, các hóa chất, dược liệu dùng trong nghiên cứu đỡ tốn kém hơn, việc cho ăn, chăm sóc dễ dàng, tiện lợi, an toàn so với súc vật khác. Hơn nữa giá thành của chuột rẻ hơn so với các động vật lớn khác nên chọn động vật này sẽ tiết kiệm được chi phí [44].



#### **4.2. Độc tính cấp của bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm.**

Theo quy định của Bộ y tế Việt Nam, ngoại trừ các bài thuốc cổ phương, tất cả các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu đều phải đánh giá tính an toàn (độc tính cấp và độc tính bán trường diễn) trên động vật thực nghiệm trước khi đưa vào thử nghiệm trên người [48]. Bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm mặc dù các thành phần dược liệu vẫn giữ nguyên so với bài thuốc cổ phương Bổ trung ích khí thang tuy nhiên tỷ lệ phối hợp các vị thuốc có thay đổi, có vị giảm liều (Cam thảo), có vị tăng liều (Nhân sâm, Hoàng kỳ, Đương quy, Bạch truật, Thăng ma, Sài hồ) do đó vẫn cần được đánh giá về độc tính cấp và bán trường diễn để có cơ sở khoa học về tính an toàn của bài thuốc.

Theo định nghĩa của Hệ thống hòa hợp toàn cầu (Globally Harmonised System- GHS), độc tính cấp là những tác dụng không mong muốn xảy ra sau khi dùng một chất trong vòng 24 giờ [49]. Động vật (thường dùng chuột) được dùng thuốc một lần hoặc có thể dùng thuốc nhiều lần (2-3 lần) trong 24 giờ (mỗi lần nên cách nhau khoảng 3 tiếng). Khoảng cách cho uống mẫu thử giữa các liều không nên quá gần vì cần thời gian để tháo rỗng dạ dày trước khi cho uống lần kế tiếp. Cũng không nên để khoảng cách giữa các liều quá xa nhau vì như thế không thể hiện hết được độc tính của tổng liều. Vì thuốc nghiên cứu là bài thuốc từ dược liệu, ít độc tính, cần được cho uống với liều lượng cao để khảo sát tốt về tính an toàn của bài thuốc, nên nghiên cứu đã cho chuột uống nhiều lần (3 lần) trong 24h, mỗi lần cách nhau 3 tiếng.

Chuột được quan sát đánh giá độc tính cấp tính xuất hiện trong 72h đầu, và được tiếp tục quan sát trong vòng 1 tuần sau uống thuốc để xác định các biểu hiện độc tính muộn (nếu có). Có thể quan sát chuột cho đến hết 2 tuần (14 ngày) sau uống thuốc để đánh giá khả năng hồi phục nếu trước đó chuột có biểu hiện bị độc tính. Trong nghiên cứu này do chuột không xuất hiện độc tính nên sự quan sát đánh giá chuột kết thúc trong vòng 1 tuần sau uống thuốc. Khi tiến hành công việc theo dõi này, chúng tôi luôn phân thành ca với mỗi ca ít nhất có 2 nghiên cứu viên có kinh nghiệm, và việc theo dõi được tiến hành liên tục. Việc phẫu tích chuột được

chuân bị sẵn sàng để nếu có chuột chết cần phải tiến hành phẫu tích ngay nhằm đánh giá nguyên nhân gây chết chuột. Các nguyên nhân gây chết chuột có thể là do độc tính của thuốc như gây kích thích thần kinh làm chuột co giật, suy hô hấp và chết; hoặc gây suy gan, suy thận; nhưng cũng có thể do đi lỏng nhiều gây rối loạn điện giải mà chết; do tắc ruột; do tổn thương gây chảy máu trong... Trong nghiên cứu độc tính cấp của bài thuốc BTKGG, không có chuột nào bị chết nên không có nguyên nhân nào kể trên.

Nghiên cứu trên động vật cần có sự tương đồng so với khi dùng trên người để có sự liên hệ kết quả từ động vật sang người. Vì bài thuốc không phân biệt giới tính nam nữ khi sử dụng trên người nên chuột nghiên cứu được lựa chọn cũng bao gồm cả chuột đực và chuột cái, nhằm cho kết quả nghiên cứu bao hàm đối với cả 2 giống. Đường đưa thuốc trong nghiên cứu được sử dụng là đường uống, theo đúng như đường dự kiến sử dụng trên người. Khi sử dụng đường uống, để bảo đảm cho chuột dùng được một lượng thuốc lớn với độ chính xác cao, việc đưa thuốc cưỡng bức vào dạ dày chuột qua kim cong đầu tù chuyên dụng được thực hiện. Thao tác này có thể gây tổn hại đường thực quản dạ dày gây xuất huyết hoặc thủng dạ dày, hoặc có thể đưa nhầm thuốc vào đường hô hấp gây sặc thuốc, suy hô hấp làm chuột chết. Ngoài ra thao tác bắt chuột nếu thực hiện không tốt sẽ gây tổn thương chuột, thậm chí có thể làm chết chuột. Chính vì vậy thao tác này được tiến hành bởi một kỹ thuật viên có kinh nghiệm, bảo đảm việc đưa thuốc vào dạ dày ruột với một lượng chính xác mà không gây tổn thương cho chuột.

Bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm dựa trên kinh nghiệm lâm sàng của PSG.TS. Đoàn Quang Huy nhằm hướng đến đối tượng bệnh nhân mắc bệnh huyết áp thấp. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp cho thấy chuột đã uống đến liều 300 g/kg thể trọng là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của thuốc thử nhưng không có chuột nào chết, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần cuối và trong suốt 7 ngày sau uống thuốc. Như vậy chưa xác định được LD50 của bài thuốc. Liều 300 g/kg thể trọng được xem là liều dung nạp tối đa trong thử nghiệm độc tính cấp trên chuột nhất theo

đường uống. So sánh với liều dự kiến có tác dụng trên chuột nhắt trắng là 29,76 g/kg/ngày, thì chuột đã uống đến mức liều gấp  $300/29,76 = 10,08$  lần mà vẫn chưa phát hiện thấy có biểu hiện của độc tính. Điều này chứng tỏ thuốc có tính an toàn khi sử dụng và khoảng an toàn điều trị rộng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thể được lý giải dựa trên tính an toàn các vị thuốc thành phần của bài thuốc BTKGG cũng như sự phối hợp hợp lý của các vị thuốc trong bài thuốc. Các vị thuốc trong bài thuốc BTKGG đều là những dược liệu đã được dùng từ lâu đời và sử dụng thường xuyên trên lâm sàng, một số vị thuốc còn được nghiên cứu thực nghiệm và cho thấy không có độc tính. Murbach và cộng sự (2019) nghiên cứu độc tính của hỗn hợp chiết xuất từ rễ cây Hoàng kỳ và Tam thất ở chuột, cho kết quả an toàn, không gây tử vong trên chuột với liều cao nhất 1200mg/kg thể trọng/ngày [50]. Hay một nghiên cứu của Bak Su-Bin và cộng sự (2024) đánh giá độc tính cấp của chiết xuất thảo dược từ Đương quy, Xuyên khung, Thục dược, cho kết quả không gây chết chuột khi đã dùng đến liều cao nhất là 5000mg/10ml/kg/ngày [51]. Bản thân bài thuốc có các thành phần dược liệu hoàn toàn giống với bài thuốc cổ phương Bổ trung ích khí thang. Sự gia giảm, thay đổi tỷ lệ các thành phần dược liệu theo định hướng điều trị nâng huyết áp, và luôn tuân thủ đúng nguyên lý y học cổ truyền. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với một số nghiên cứu của các tác giả khác khi gia giảm bài bổ trung ích khí để định hướng cho điều trị nhưng vẫn giữ được tính an toàn, hợp lý của bài thuốc. PGS.TS Vũ Nam và cộng sự (2021) đã tiến hành nghiên cứu viên nang cứng “Ích khí dưỡng não”, có thành phần là bài Bổ trung ích khí thang gia thêm Xuyên khung, Hồng hoa, Địa long. Viên nang đã được đánh giá độc tính trên thực nghiệm cho thấy không gây độc tính cấp và bán trường diễn [40]. Đồng thời, tác giả Trần Long (2021) cũng đã kiểm chứng viên nang cứng “Ích khí dưỡng não” không gây tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng khi điều trị trên bệnh nhân huyết áp thấp thứ phát [41].



### **4.3. Độc tính bán trường diễn của bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm.**

Trong thực tế lâm sàng, huyết áp thấp là một bệnh lý mạn tính, cần điều trị thuốc kéo dài nên để xác định tính an toàn của bài thuốc, ngoài nghiên cứu độc tính cấp chúng tôi còn tiến hành nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột thực nghiệm. Ngoài một số dược liệu y học cổ truyền có biểu hiện tác dụng điều trị nhanh thì đa số các dược liệu có đặc điểm là phải dùng thời gian dài thì mới phát huy tác dụng. Vì vậy, với các dược liệu khi sử dụng lâu dài trên lâm sàng thì việc nghiên cứu độc tính bán trường diễn là hoàn toàn cần thiết và là yêu cầu bắt buộc để đảm bảo vấn đề y đức trong nghiên cứu. Thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn càng dài so với thời gian nghiên cứu trên lâm sàng càng tăng tính chặt chẽ, khoa học trong nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời tiến hành thử độc tính bán trường diễn trên chuột là 90 ngày. Như vậy, nghiên cứu đã đảm bảo tốt yêu cầu về mặt thời gian và khoa học.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Bài thuốc BTKGG được thực hiện trên chuột cống trắng, số lượng chuột mỗi lô là 10 con, và gồm 3 lô: một lô chứng sinh lý; một lô dùng thuốc với mức liều tương đương mức liều dự kiến điều trị (quy đổi theo hệ số liều ở chuột cống trắng gấp 7 lần liều ở người khi tính theo thể trọng); và một lô dùng liều gấp 3 lần liều 1. Việc thiết kế các mức liều và số lượng như vậy nhằm đảm bảo độ tin cậy của nghiên cứu và tuân theo quy định của Bộ Y tế trong đánh giá tính an toàn của thuốc [44].

#### **4.3.1. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng**

Theo Tổ chức y tế thế giới WHO, tình trạng chung và cân nặng của động vật thực nghiệm là các chỉ số nghiên cứu bắt buộc theo dõi trước khi dùng thuốc và định kỳ trong thời gian dùng thuốc [46]. Sự thay đổi trọng lượng cơ thể chuột là một chỉ số nhạy cảm cho thấy tình trạng sức khỏe của động vật trong thời gian uống thuốc thử. Nguyên nhân dẫn tới sự thay đổi về cân nặng chuột có thể do sự thay đổi nồng độ hormon, rối loạn chức năng của các cơ quan quan trọng hay sự tăng giảm

vấn đề tiêu thụ thức ăn. Một tình trạng bất thường cũng có thể biểu thị bằng tốc độ tăng giảm thể trọng so với nhóm chứng sinh học.

Trong suốt quá trình nghiên cứu, cả hai liều thuốc thử (17,36 g/kg/ngày ở lô trị 1 và 52,08 g/kg/ngày ở lô trị 2) đều không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung, mức độ tăng trọng lượng của chuột so với lô chứng. Cân nặng của chuột ở các lô không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ) và cân nặng chuột ở thời điểm sau cao hơn so với thời điểm trước ( $p < 0,01$ ). Trong thời gian uống thuốc, chuột ở cả 3 lô đều hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, ăn uống tốt, phân khô, lông mượt, mắt trong, không có chuột bị chết hoặc có các biểu hiện bất thường.

Như vậy BTIKGG với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên sự phát triển cân nặng của chuột.

#### **4.3.2. Ảnh hưởng của BTIKGG đối với một số chỉ tiêu huyết học**

Công thức máu là một chỉ số rất quan trọng để đánh giá tình trạng sức khỏe, vì máu liên quan mật thiết với mọi bộ phận, cơ quan trong cơ thể. Về mặt bệnh lý, máu chịu ảnh hưởng của tất cả các tổ chức đó nhưng đồng thời cũng bị ảnh hưởng và phản ánh tình trạng riêng của cơ quan tạo máu. Nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì sẽ gây nên các biến đổi trong chỉ số của công thức máu.

Mức độ tăng sinh, biệt hóa của các tế bào máu, rối loạn chức năng tạo máu có thể là biểu hiện đầu tiên của độc tính dài ngày do mẫu thuốc thử gây ra. Vì vậy, để đánh giá ảnh hưởng của thuốc đến chức năng tạo máu, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành xác định số lượng và chất lượng của 3 dòng tế bào máu ngoại vi: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Hồng cầu có chức năng vận chuyển O<sub>2</sub> đến các cơ quan trong cơ thể và thải CO<sub>2</sub> qua phổi. Số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin và thể tích trung bình hồng cầu là các thông số quan trọng để đánh giá tình trạng và tìm nguyên nhân gây bệnh lý về máu. Trong đó, huyết sắc tố là thành phần chủ yếu của hồng cầu, định lượng huyết sắc tố giúp đánh giá chức năng của hồng cầu. Hematocrit là tỷ lệ phần trăm thể tích huyết cầu trong máu toàn phần, có thể giảm do tan máu, mất máu hoặc tăng trong trường hợp mất nước. Bạch cầu là những tế

bào tham gia vào quá trình viêm, là một yếu tố quan trọng của hàng rào miễn dịch của cơ thể, có chức năng chống lại các tác nhân lạ đi vào cơ thể. Số lượng bạch cầu là số bạch cầu có trong một đơn vị máu. Công thức bạch cầu là tỷ lệ phần trăm các loại bạch cầu trong máu. Sự thay đổi số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu trong máu ngoại vi phản ánh được vai trò bảo vệ cơ thể và một phần chức năng tạo máu. Bình thường, hai thành phần chiếm tỷ lệ cao nhất là bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu lympho. Tiểu cầu tham gia vào quá trình đông cầm máu. Thuốc thử làm tăng hay giảm số lượng tiểu cầu sẽ làm ảnh hưởng đến quá trình đông – cầm máu của cơ thể, số lượng tiểu cầu cũng đánh giá một phần tác động của thuốc lên chức năng tạo máu.

Sau 45 ngày và 90 ngày sử dụng bài thuốc BTIKGG, ở lô trị 1 liều 17,36 g/kg/ngày (quy đổi từ liều dùng trên người, tính theo hệ số 7) và lô trị 2 liều 52,08 g/kg/ngày (gấp 3 lần liều lô trị 1), kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ở tất cả các chỉ số nghiên cứu bao gồm: Số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hematocrit, huyết sắc tố ( $p > 0,05$ ) (Bảng 3.4, 3.5, 3.6). Các kết quả này bước đầu cho phép khẳng định chưa thấy có độc tính trên tủy xương và các tế bào máu ngoại vi.

#### **4.3.3. Ảnh hưởng của BTIKGG đối với gan**

Gan là cơ quan đảm nhận nhiều chức năng rất quan trọng, là nơi xảy ra quá trình chuyển hóa, thải trừ thuốc và đảm nhiệm nhiều chức năng quan trọng trong cơ thể. Khi đưa thuốc vào cơ thể thì có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến chức năng gan. Vì vậy, khi đánh giá độc tính bán trường diễn của thuốc, nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với tế bào gan, chức năng và mô bệnh học của gan là rất cần thiết.

- **Đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan khi dùng BTIKGG dài ngày**

Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, chúng tôi định lượng nồng độ các enzym có nguồn gốc tại gan có trong huyết thanh, quan trọng nhất là ALT (Alanin

transaminase) và AST (Aspartat transaminase). Sự tăng nồng độ các enzym này thường gắn liền với độc tính của thuốc do sự hủy hoại tế bào gan. ALT là enzym có nhiều nhất ở gan, chúng khu trú trong bào tương của tế bào nhu mô gan. Khi tổn thương hủy hoại tế bào gan, nồng độ ALT đã tăng cao. Khác với ALT, đa số AST khu trú trong ty thể, chỉ 1/3 AST khu trú ở bào tương của tế bào. Khi tổn thương tế bào gan ở mức độ dưới tế bào, AST trong ty thể được giải phóng ra ngoài. Vì vậy, khi tổn thương gan, nồng độ ALT và AST luôn tăng cao hơn bình thường, nhưng độ tăng của ALT luôn cao hơn AST.

Trong quá trình nghiên cứu, sau 45 ngày và 90 ngày uống thuốc BTKGG, ở lô trị 1 liều 17,36 g/kg/ngày (quy đổi từ liều dùng trên người, tính theo hệ số 7) và lô trị 2 liều 52,08 g/kg/ngày (gấp 3 lần liều lô trị 1), kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ở hoạt độ AST và ALT ( $p > 0,05$ ) (Bảng 3.7).

Như vậy cho thấy bài thuốc BTKGG ở cả 2 mức liều 17,36 g/kg/ngày và 52,08 g/kg/ngày đều không gây ra tổn thương tế bào gan (hoạt độ AST, ALT) trên chuột nghiên cứu.

- **Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng gan khi dùng BTKGG dài ngày.**

Chức năng của gan biểu hiện qua khả năng tổng hợp và khả năng bài tiết các chất. Chức năng tổng hợp của gan có thể được đánh giá qua albumin và cholesterol toàn phần. Albumin là loại protein quan trọng nhất của huyết thanh, chỉ được tổng hợp ở gan. Khi gan bị tổn thương thì sẽ dẫn tới chức năng gan bị suy giảm, ảnh hưởng tới quá trình tổng hợp Albumin. Do đó việc xét nghiệm chỉ số nồng độ Albumin có trong máu có giá trị trong đánh giá tổn thương chức năng gan. Mặt khác, gan còn tham gia vào quá trình tổng hợp và chuyển hóa lipid. Cholesterol toàn phần là một trong những thành phần chính của mật, được tổng hợp chủ yếu ở gan (75%). Định lượng cholesterol trong máu để đánh giá chức năng tổng hợp lipid của gan.

Trong quá trình nghiên cứu, sau 45 ngày và 90 ngày uống thuốc BTIKGG, ở lô trị 1 liều 17,36 g/kg/ngày (quy đổi từ liều dùng trên người, tính theo hệ số 7) và lô trị 2 liều 52,08 g/kg/ngày (gấp 3 lần liều lô trị 1), các chỉ số Albumin, Cholesterol toàn phần không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ( $p > 0,05$ )(bảng 3.8). Như vậy, bài thuốc BTIKGG với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi các chỉ số albumin và cholesterol toàn phần trong máu chuột nghiên cứu.

Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu về mô bệnh học cấu trúc của gan. Quan sát đại thể gan của chuột ở cả lô chứng và 2 lô trị (17,36 g/kg/ngày và 52,08 g/kg/ngày) đều không thấy có biểu hiện bệnh lý nào. Hình thái vi thể gan chuột ở lô chứng và 2 lô trị không thấy có sự khác biệt, các bè gan và tiểu thùy gan không thay đổi về cấu trúc, tế bào gan không bị tổn thương thoái hóa, không có xâm nhập viêm (ảnh 3.1, 3.2).

Các kết quả này phản ánh bài thuốc BTIKGG ở cả hai mức liều nghiên cứu đều không làm tổn thương tế bào gan, chức năng và mô bệnh học của gan.

#### **4.3.4. Ảnh hưởng của BTIKGG đối với chức năng thận**

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể, vậy nên nhu mô thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh. Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể, thuốc có thể gây độc, làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận. Hiện nay, để đánh giá chức năng thận sau khi dùng thuốc, thường dùng xét nghiệm định lượng creatinin máu. Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm hơn ure. Creatinin máu là chỉ tiêu tin cậy và quan trọng dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận.

Trong quá trình nghiên cứu, sau 45 ngày và 90 ngày uống thuốc BTIKGG, ở lô trị 1 liều 17,36 g/kg/ngày (quy đổi từ liều dùng trên người, tính theo hệ số 7) và lô trị 2 liều 52,08 g/kg/ngày (gấp 3 lần liều lô trị 1), hàm lượng Creatinin máu

không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ( $p > 0,05$ ). Như vậy, bài thuốc BTKGG với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi nồng độ creatinin trong máu chuột nghiên cứu.

Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu về mô bệnh học của thận. Quan sát đại thể thận của chuột ở cả lô chứng và 2 lô trị (17,36 g/kg/ngày và 52,08 g/kg/ngày) đều không thấy có biểu hiện bệnh lý nào. Hình thái vi thể thận chuột ở lô chứng và 2 lô trị không thấy có sự khác biệt, nhu mô thận, các cầu thận, các ống thận và các mạch máu giữa các ống thận đều bình thường. Các tế bào biểu mô ống thận không bị thoái hóa (ảnh 3.1, 3.3).

Các kết quả này phản ánh bài thuốc BTKGG ở cả hai mức liều nghiên cứu đều không làm tổn thương chức năng và mô bệnh học của thận.

Như vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa thấy bài thuốc BTKGG gây độc bán trường diễn trên động vật thực nghiệm. Tính an toàn của bài thuốc có thể do các vị thuốc trong bài thuốc là những vị thuốc quen thuộc dùng trên lâm sàng, đã được bào chế theo tiêu chuẩn dược điển, đảm bảo đúng quy định, do đó đã hạn chế được những độc tính. Trong thành phần bài thuốc có những vị thuốc được nghiên cứu dược lý hiện đại, có tác dụng giải độc, chống dị ứng như Cam thảo; bảo vệ tế bào gan như Nhân sâm;... Do đó, bài thuốc BTKGG không gây độc ở các liều nghiên cứu. Tuy nhiên, cần có những nghiên cứu sâu hơn nữa để làm rõ hơn tính an toàn của bài thuốc.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng hoàn toàn phù hợp với các kết quả nghiên cứu của một số tác giả về tính an toàn của các thành phần trong bài BTKGG. Các vị thuốc trong bài BTKGG đã được nghiên cứu thực nghiệm chứng minh có tác dụng giải độc, giảm độc gan, tăng cường chức năng lọc của thận. Nhân sâm có tác dụng chống oxy hóa, giảm gốc tự do [52]. Cam thảo làm giảm ảnh hưởng độc hại của cacbon tetrachloride và giảm độc tế bào do galactosamine gây ra ở tế bào gan chuột thông qua tác dụng chống oxy hóa. Nó còn có tác dụng chống dị ứng giống như hoạt động chống dị ứng của corticosteroid [53]. Theo nghiên cứu của Yu Shu-Yi và cộng sự (2007), nghiên cứu độc tính bán trường diễn của chiết xuất

Radix Astragali ở chuột và chó trong 3 tháng. Kết quả nghiên cứu chứng minh rõ ràng rằng hoàng kỳ an toàn mà không có bất kỳ độc tính hay tác dụng phụ nào, phạm vi liều dùng an toàn là 5,7-39,9g/kg đối với chuột và 2,85-19,95g/kg đối với chó săn thỏ, tương đương với 70 hoặc 35 lần liều dùng cho người [54].

#### **4.4. Tác dụng nâng chỉ số huyết áp của bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm trên thực nghiệm.**

Huyết áp thấp (HAT) là một vấn đề sức khỏe khá phổ biến trong cộng đồng, chiếm tỷ lệ từ 10 – 20% dân số ở Việt Nam cũng như các nước trên thế giới. Bệnh thường hay gặp ở phụ nữ với tỉ lệ mắc gấp 30 lần so với nam giới, tỷ lệ mắc cũng tăng dần theo độ tuổi [1]. Huyết áp thấp xảy ra ở khoảng hơn 20% người cao tuổi trong cộng đồng, nhất là trên 65 tuổi [2]. Trước đây, người ta vẫn nghĩ, huyết áp cao mới gây tai biến mạch máu não nhưng huyết áp thấp cũng gây tai biến chiếm tỷ lệ tới 10-15% [1],[3]. Từ đó có thể thấy, HAT là một vấn đề đáng được quan tâm của ngành y tế và xã hội.

Huyết áp là áp lực đẩy do sự tuần hoàn của máu trong các mạch máu, huyết áp thấp được xác định khi chỉ số huyết áp dưới 90/60 mmHg, trong đó, huyết áp tâm thu <90 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương <60 mmHg. Hậu quả của huyết áp thấp kéo dài là làm nhịp tim nhanh, gây choáng, ngất. Do đó, để giảm thiểu tối đa những hậu quả này thì việc dự phòng huyết áp thấp là cần thiết. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm đánh giá tác dụng nâng chỉ số huyết áp của bài thuốc nghiên cứu trên mô hình gây hạ huyết áp bằng Diltiazem hydrochloride.

Diltiazem hydrochloride là một thuốc chẹn kênh calci thuộc dẫn chất benzothiazepin, không có cấu trúc dihydropyridin (nondihydropyridin). Tác dụng dược lý chủ yếu của Diltiazem do ức chế dòng ion calci ở ngoài tế bào đi vào qua màng tế bào cơ tim và cơ trơn mạch máu mà không làm thay đổi nồng độ calci trong huyết thanh. Do “chẹn” kênh calci, Diltiazem đã ức chế quá trình co bóp của cơ tim và cơ trơn mạch máu dẫn đến giãn mạch vành và mạch máu toàn thân, giảm co bóp cơ tim. Tác dụng giãn mạch của Diltiazem làm giảm sức cản ngoại vi, giảm huyết áp và giảm hậu gánh cho tim. Khác với nifedipin, Diltiazem ức chế hệ thống

dẫn truyền tim, tác dụng chủ yếu vào nút nhĩ thất và một phần vào nút xoang. Do gắn vào kênh calci, Diltiazem làm tăng thời kỳ trơ trên nút nhĩ thất, làm chậm dẫn truyền và kéo dài tái cực. Do đó, Diltiazem được sử dụng để điều trị tăng huyết áp nhẹ và vừa, điều trị cơn đau thắt ngực và một số chứng rối loạn nhịp tim. Thuốc cũng có thể được sử dụng trong cường giáp nếu không thể sử dụng thuốc chẹn beta. Diltiazem được uống qua miệng hoặc tiêm vào tĩnh mạch. Khi được đưa vào cơ thể bằng việc tiêm thì hiệu ứng thường bắt đầu trong vòng vài phút và kéo dài một vài giờ. Diltiazem dung nạp tốt trong điều trị, song cũng có một vài tác dụng phụ là làm chậm nhịp tim, rối loạn tiêu hoá và phát ban nhưng tỉ lệ chỉ gặp ở 1% bệnh nhân sử dụng thuốc [55]. Vậy nên, thuốc chẹn kênh canxi Diltiazem thường được coi là thuốc điều trị tăng huyết áp an toàn và hiệu quả so với các nhóm khác, do đó chúng tôi lựa chọn để gây mô hình hạ huyết áp. Kết quả nghiên cứu cho thấy tại các thời điểm đo sau khi bắt đầu tiêm Diltiazem, áp lực động mạch trung bình của chuột ở lô mô hình giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng trắng chứng tỏ mô hình hạ huyết áp trên chuột bằng thuốc huyết áp chẹn kênh canxi đã được thực hiện thành công. Các lô chuột dùng BTIKGG có áp lực động mạch trung bình của chuột tăng có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình, chứng tỏ bài thuốc BTIKGG có tác dụng nâng huyết áp. Chỉ số áp lực động mạch trung bình ở các lô chuột dùng bài thuốc BTIKGG được nâng lên 20-25% so với lô mô hình. Bài thuốc đã thể hiện tốt tác dụng nâng huyết áp ở mức liều 17,36g/kg/ngày, và việc dùng mức liều cao hơn 52,08g/kg/ngày không làm cho huyết áp nâng cao hơn nữa. Đây có thể xem là một đặc điểm an toàn trong tác dụng nâng huyết áp của bài thuốc. Thực tế bài thuốc có xu hướng điều chỉnh huyết áp về giá trị tối ưu để duy trì hoạt động của các cơ quan trong cơ thể. Việc huyết áp hạ thấp hay tăng cao một cách cơ học đều gây hại cho cơ thể. Chỉ khi điều chỉnh huyết áp về giá trị tối ưu, cơ thể mới hoạt động tốt, không bị nguy hại. Một số nghiên cứu cũng đã chứng minh bài thuốc bổ trung ích khí có tác dụng hạ huyết áp khi huyết áp cao. Yang Lihua (2020) đã nghiên cứu về tác dụng của thuốc sắc Bổ trung ích khí và thuốc sắc Tongqiao Huoxue để điều trị cho 40 bệnh nhân tăng huyết áp do thiếu khí và ứ máu. Kết quả thu được bài thuốc sắc



có tác dụng hạ huyết áp tốt [56].

Tác dụng nâng huyết áp của bài thuốc có thể được lý giải từ tác dụng của các dược liệu thành phần trong bài thuốc BTKGG. Các nhà khoa học Liên Xô Bukrat và Xakxopov (1974) và Kixeelev (1948-1959) đã nghiên cứu dịch chiết nước và dịch chiết cồn của nhân sâm, đưa ra kết luận tác dụng của Nhân sâm trên thần kinh thực vật có 2 hướng: Liều nhỏ có tác dụng như thần kinh giao cảm, liều lớn có tác dụng như thần kinh phó giao cảm. Khi tiêm nhân sâm vào tĩnh mạch với nồng độ thấp sẽ co bóp tim mạch và số lần co bóp tim tăng cao [21]. Chất saponin trong Nhân sâm (ginsenoside Rb1), nếu được dùng liều lượng lớn có thể gây tăng huyết áp [25]. Hoàng kỳ có tác dụng làm co mạch và làm nhanh nhịp tim. Theo TỰ ĐIỀN và Cao Kiều (1941), Hoàng kỳ có tác dụng tăng sự co bóp của tim bình thường, đối với tim bị trúng độc hay mệt mỏi mà suy kiệt thì tác dụng càng rõ rệt [21]. Trong Hoàng kỳ, chất polysaccharides có thể cải thiện đáng kể cả chức năng co bóp và chức năng tâm trương của cơ tim, đồng thời làm giảm giải phóng tri-enzym LDH (Lactate Dehydrogenase), AST và CK (Creatine Kinase) do thiếu oxy/thiếu máu cục bộ [26]. Cam thảo cũng có tác dụng làm tăng huyết áp, thông qua tác dụng của acid glycyrrhizinic. Theo nghiên cứu của Peder Af Geijerstam và cộng sự (2024), 100g acid glycyrrhizinic/ngày giúp làm gia tăng đáng kể huyết áp [30]. Như vậy, với các tác dụng như trên chứng tỏ rằng, bài thuốc BỔ trung ích khí thang gia giảm có tác dụng nâng chỉ số huyết áp phù hợp với kết quả thu được.

So sánh một nghiên cứu gần đây của Nguyễn Trung Kiên (2017): Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc “Sinh mạch tán gia giảm” điều trị bệnh huyết áp thấp, có chứa Hoàng kỳ 30g, Đảng sâm 30g, Ngũ vị tử 20g, Mạch đông 10g, Bắc Sài hồ 3g. Đánh giá đạt hiệu quả trên 43/52 bệnh nhân huyết áp thấp, chiếm tỷ lệ 82,7% [39]. Đây là nghiên cứu lâm sàng và có chứa một số vị thuốc giống với bài thuốc nghiên cứu của chúng tôi như Hoàng kỳ, Sài hồ, tuy nhiên kết quả nghiên cứu vẫn cho thấy chiều hướng cải thiện chỉ số huyết áp, song cần có nghiên cứu thêm để làm rõ.

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Minh Tâm và cộng sự, sau 30 ngày điều trị trà tan Sinh mạch Bảo Nguyên (có chứa Nhân sâm, Hoàng kỳ, Mạch môn, Ngũ vị, Cam

thảo) trên các bệnh nhân huyết áp thấp, đem lại kết quả cải thiện huyết áp cho 28/30 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 93,33% [36].

Mặt khác, theo YHCT huyết áp thấp thuộc phạm vi chứng Huyền vựng do các nguyên nhân do khí hư, huyết hư, tỳ hư, nhưng trong đó thể khí huyết lưỡng hư là thường gặp nhất. Khí có thể sinh ra vạn vật, bồi bổ và dinh dưỡng cho tất cả các tạng trong cơ thể, nhờ đó mà điều hòa được những hoạt động cơ năng của các cơ quan trong cơ thể. Nếu khí huyết không đầy đủ thì não không được nuôi dưỡng mà gây nên Huyền vựng[17]. Bài thuốc Bổ trung ích khí thang với Hoàng kỳ làm quân dược kết hợp với Nhân sâm, Bạch truật, Cam thảo có tác dụng kiện tỳ, tỳ mạnh thì tinh hậu thiên được bổ sung không ngừng mà sinh ra khí huyết nuôi dưỡng não. Trần bì, Đương quy có tác dụng lý khí, dưỡng huyết, đưa khí huyết đi đúng đường. Hai vị thuốc Thăng ma, Sài hồ thúc đẩy dẫn thuốc đi lên trên từ đó kéo theo khí huyết lên nuôi dưỡng não mà giảm được huyền vựng [19],[20]. Tác dụng này phù hợp với những tác dụng nâng cao chỉ số huyết áp theo dược lý hiện đại.

## KẾT LUẬN

### **1. Về tính an toàn của bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm.**

#### **1.1. Về độc tính cấp**

Bài thuốc “Bổ trung ích khí gia giảm” với liều cao nhất cho chuột uống là 300g/kg thể trọng trên chuột nhắt trắng không có biểu hiện độc tính cấp và không có chuột nào chết. Do đó chưa xác định được LD50 của bài thuốc BTKGG trên chuột nhắt trắng theo đường uống.

#### **1.2. Về độc tính bán trường diễn**

Trên các lô chuột cống trắng cho uống cao chiết nước của bài thuốc BTKGG liều 17,36 g/kg/ngày và liều 52,08 g/kg/ngày, liên tục trong 90 ngày, cho thấy: Không gây ảnh hưởng đến tình trạng chung và sự phát triển cân nặng của chuột, không làm thay đổi các chỉ số huyết học, không làm thay đổi các chỉ tiêu sinh hóa đánh giá chức năng gan và thận, không gây tổn thương mô bệnh học gan, thận của chuột thực nghiệm.

Như vậy bài thuốc “Bổ trung ích khí gia giảm” an toàn ở các mức liều dùng và thời gian sử dụng uống 90 ngày liên tục trong nghiên cứu thực nghiệm trên chuột cống trắng.

### **2. Về tác dụng nâng chỉ số huyết áp của bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm trên thực nghiệm.**

Bài thuốc “Bổ trung ích khí gia giảm” liều 17,36 g/kg/ngày và 52,08 g/kg/ngày có tác dụng nâng chỉ số huyết áp lên 20-25% trên chuột cống trắng bị gây hạ huyết áp bằng Diltiazem hydrochloride, thông qua việc làm tăng áp lực động mạch trung bình của chuột ( $p < 0,05$ ).

**KIẾN NGHỊ**

Trên cơ sở “*Nghiên cứu độc tính và tác dụng nâng huyết áp của bài thuốc Bổ trung ích khí thang gia giảm trên thực nghiệm*”, từ các kết quả đạt được, chúng tôi kiến nghị:

- Nghiên cứu sâu hơn tác dụng nâng huyết áp của bài thuốc trên thực nghiệm.
- Đánh giá tính an toàn và tác dụng nâng huyết áp của bài thuốc trên lâm sàng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Quách Tuấn Vinh** (2017). *Huyết áp thấp và những điều cần biết*. Nhà xuất bản Phụ nữ, Hà Nội.
2. **Saedon NI, Pin Tan M, Frith J** (2020). “The Prevalence of Orthostatic Hypotension: A Systematic Review and Meta-Analysis”. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 75(1), 117-122.
3. **Bộ môn Sinh lý** (2019). “Sinh lý tuần hoàn động mạch”. *Sinh lý học*, Nhà xuất bản Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 172-182.
4. **Trần Văn Kỳ** (2021). “Huyết áp thấp”. *Đông- Tây y điều trị bệnh tim mạch*, Nhà xuất bản Đà Nẵng, 49-55.
5. **Fedorowski A, Ricci F, Hamrefors V, et al** (2022). Orthostatic Hypotension: Management of a Complex, But Common, Medical Problem. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 15(3), 010573.
6. **Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A** (2015). “Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment”. *J Am Coll Cardiol*, 66(7), 848-860.
7. **Bộ môn Miễn dịch - sinh lý bệnh** (2020). “Sinh lý bệnh tuần hoàn”. *Sinh lý bệnh*, Nhà xuất bản Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 367-369.
8. **Molnar F, Frank CC** (2018). “Determining the causes of postural hypotension”. *Can Fam Physician*, 64(1), 40.
9. **Kulkarni S, Jenkins D, Dhar A, et al** (2024). “Treating Lows: Management of Orthostatic Hypotension”. *J Cardiovasc Pharmacol*, 84(3), 303-315.
10. **Juraschek SP, Miller ER 3rd, Appel LJ** (2018). “Orthostatic Hypotension and Symptoms in the AASK Trial”. *Am J Hypertens*, 31(6), 665-671.
11. **Wessely S, Nickson J, Cox B** (1990). “Symptoms of low blood pressure: a population study”. *BMJ*, 301(6748), 362-5.
12. **Lahrman H, Cortelli P, Hilz M, et al** (2006). “EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension”. *Eur J Neurol*, 13(9), 930-936.

13. **Ngô Xuân Thiều, Nguyễn Văn Phú** (2004). “Huyết áp thấp”. *1000 phương pháp dưỡng sinh chữa bách bệnh*, Nhà xuất bản văn hoá thông tin, Hà Nội, 138-143.
14. **Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, et al** (2018). “Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review”. *J Am Coll Cardiol*, 72(11), 1294-1309.
15. **Khoa y học cổ truyền - Trường Đại học Y Hà Nội** (2020). *Bệnh học nội khoa y học cổ truyền*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 35-39.
16. **Trần Thúy** (2006). *Nội khoa y học cổ truyền- Sau đại học*. Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội, 364-367.
17. **Trần Quốc Bảo** (2020). “Huyễn vựng”. *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền và ứng dụng lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 413-416.
18. **Hải Thượng Lãn Ông- Lê Hữu Trác** (2012). *Hải Thượng Y tông tâm lĩnh-quyển 1*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 487-489, 498.
19. **Bộ môn Phương tế** (2019). *Giáo trình phương tế*, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, 184.
20. **Bộ Y tế** (2018). *Dược điển Việt Nam V- tập 2*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 1095, 1077, 1173, 1188, 1279, 1307, 1336, 1358
21. **Đỗ Tất Lợi** (2019). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Hồng Đức, 55-59, 384, 391, 633, 669, 804-808, 863-868, 887-889.
22. **Bộ môn Đông dược** (2018). *Giáo trình Đông dược*, Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam, 35,36,121,184-188.
23. **刘娜,梁佳林,李积良,等**(2024).“补中益气汤对高原应激性胃溃疡小鼠的作用效果及其机制的代谢组学分析”. *厦门大学学报*, 63(5), 943-953. Liu Na, Liang Jialin, Li Jiliang, và cộng sự (2024). “Phân tích chuyên hóa về tác dụng và cơ chế của Thuốc sắc Buzhong Yiqi trên chuột bị loét dạ dày do căng thẳng”. *Tạp chí Đại học Hạ Môn*, 63(5), 943-953.

24. **曹振东,李磊**(2024).“补中益气汤辅助治疗肺结核患者的效果及不良反应评价”. *中国防痨杂志*, 46, 70-72. Cao Zhendong, Li Lei (2024). “Đánh giá hiệu quả và phản ứng bất lợi của Thuốc sắc Buzhong Yiqi trong điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân mắc bệnh lao phổi”, *Tạp chí Chống lao Trung Quốc*, 46, 70-72.
25. **Liu Lanchu, Hu Jun, Mao Qiyan, et al** (2022). “Functional compounds of ginseng and ginseng-containing medicine for treating cardiovascular diseases”. *Front Pharmacol*, 13, 1034870.
26. **Wang Shilei, Peng Yuan, Zhuang Yixin, et al** (2023). “Purification, Structural Analysis and Cardio-Protective Activity of Polysaccharides from Radix Astragali”. *Molecules*, 28(10), 4167.
27. **Huang CY, Kuo WW, Kuo CH, et al** (2014). “Protective effect of Danggui (Radix Angelicae Sinensis) on angiotensin II-induced apoptosis in H9c2 cardiomyoblast cells”. *BMC Complement Altern Med*, 14, 358.
28. **Cui XH, Wang HL, Wu R, et al** (2018). “Effect of Atractylodes macrocephala rhizoma on isoproterenol-induced ventricular remodeling in rats”. *Mol Med Rep*, 17(2), 2607-2613.
29. **Zou J, Wang J, Ye W, et al** (2022). “Citri Reticulatae Pericarpium (Chenpi): A multi-efficacy pericarp in treating cardiovascular diseases”. *Biomed Pharmacother*, 154, 113626.
30. **Af Geijerstam P, Joelsson A, Rådholm K, et al** (2024). “A low dose of daily licorice intake affects renin, aldosterone, and home blood pressure in a randomized crossover trial”. *Am J Clin Nutr*, 119(3), 682-691.
31. **Zhang X, Wang C, Zhang ZY, et al** (2023). “Establishment of a Rat Model of Hypotension Induced by Reserpine”. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 45(4), 533-540.
32. **Shinya Yokote, Yokoo T, Matsumoto K, et al** (2012). “The effect of metanephros transplantation on blood pressure in anephric rats with induced acute hypotension”. *Nephrol Dial Transplant*, 27(9), 3449-3455

33. **Chisholm P, Anpalahan M** (2017). “Orthostatic hypotension: pathophysiology, assessment, treatment and the paradox”. *Internal medicine journal* 2017, 47(4), 370-379.
34. **Frith J, Steve W Parry** (2017). “New Horizons in orthostatic hypotension”, *Age and Aging*, 46 (2), 168-174.
35. **阴雨顺** (2018). “中药配合针刺治疗原发性低血压46例”. *中国保健营养*, 28 (24), 301. Yin Yushun (2018), 46 trường hợp hạ huyết áp nguyên phát được điều trị bằng y học cổ truyền và châm cứu, *Dinh dưỡng sức khỏe Trung Quốc*, 28 (24), 301.
36. **Biçer S, Taşci S** (2022). “The Effect of Body Acupressure on Blood Pressure and Fatigue Levels in Individuals Suffering From Hypotension During Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial”. *Altern Ther Health Med*, 28(2), 6-16.
37. **Wecht JM, Weir JP, Katzelnick CG, et al** (2023). “Clinical trial of home blood pressure monitoring following midodrine administration in hypotensive individuals with spinal cord injury”. *J Spinal Cord Med*, 46(4), 531-539.
38. **Nguyễn Thị Minh Tâm, Nguyễn Nhược Kim, Nguyễn Trọng Minh** (2004). Nghiên cứu tác dụng điều trị huyết áp thấp của trà tan Sinh mạch Bảo Nguyên, *Tạp chí Thông tin y dược học*, số 3/2004, 27-29.
39. **Nguyễn Trung Kiên** (2017). “Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Sinh mạch tán gia giảm điều trị bệnh huyết áp thấp”. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2 (450),4-7.
40. **Vũ Nam và cộng sự** (2021). *Nghiên cứu bào chế đánh giá độc tính và tác dụng điều trị huyết áp thấp của viên nang cứng ích khí dưỡng não*. Đề tài cấp thành phố Hà Nội, Bệnh viện Y học cổ truyền Trung Ương.
41. **Trần Long** (2021). *Đánh giá tác dụng của viên nang “Ích khí dưỡng não” trong điều trị bệnh nhân huyết áp thấp*, Luận văn Thạc sĩ y học, Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam.



42. **BỘ Y TẾ** (2015). *Thông tư số 05/2015/TT-BYT Ban hành danh mục thuốc đông y, thuốc từ dược liệu và vị thuốc y học cổ truyền thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế*, ngày 17 tháng 3 năm 2015
43. **VIỆN DƯỢC LIỆU** (2006). *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ thảo dược*, Nhà xuất bản khoa học và Kỹ thuật, 345..
44. **BỘ Y TẾ** (2015). *Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu*, Thông tư số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015, Hà Nội.
45. **Litchfield JT Jr, Wilcoxon F** (1949). “A simplified method of evaluating dose-effect experiment”. *J.pharmacol Exp Ther*, 96(2), 99- 113.
46. **World Health Organization - WHO** (2000). *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine*, Geneva, Switzerland.
47. **OECD** (2018). “Test No. 408: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals”. *OECD Publishing*, Paris.
48. **BỘ Y TẾ** (1996). *Quy chế đánh giá tính an toàn và hiệu lực thuốc cổ truyền*, Quyết định số 371/BYT-QĐ ngày 12/03/1996, Hà Nội.
49. **United Nation** (2023). “Health hazards”. *Globally Harmonized System Of Classification And Labelling Of Chemicals (GHS)*, Tenth edition, New York and Geneva, 115.
50. **Murbach TS, Glávits R, Endres JR, et al** (2019). “Toxicological Evaluation of a Mixture of Astragalus membranaceus and Panax notoginseng Root Extracts (InnoSlim®)”. *J Toxicol*, 2019,5723851.
51. **Bak Su-Bin., Choi Hansol, Kim Ju Gyong, et al** (2024). “Evaluation of acute, 28-day, 13-week repeated dose oral toxicity and genotoxicity of a herbal extract (HemoHIM G) from Angelica sinensis, Ligusticum chuanxiong, and Peonia lactiflora”. *Toxicol Res*, 40, 297–311.

52. **Kim Jong-Hoon.** (2018). “Pharmacological and medical applications of Panax ginseng and ginsenosides: a review for use in cardiovascular diseases”, *Journal of Ginseng Research*, 42(3), 264–269.
53. **WHO** (1999). “Radix Glycyrrhizae”. *Monographs on Selected Medicinal Plants*, 183.
54. **Yu Shu-Yi, Ouyang Hong-Tao, Yang Ju-Yun, et al** (2007). “Subchronic toxicity studies of Radix Astragali extract in rats and dogs”. *J Ethnopharmacol*, 2, 110,352-5.
55. **BỘ Y TẾ** (2022). *Dược thư quốc gia Việt Nam*, Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật, Hà Nội.
56. **李秀清, 叶攀** (2022). “中医治疗气虚血瘀型高血压病的研究进展[J]”. *中医学*, 11(1), 126-131. Li Xiuqing, Ye Pan (2022). “Tiến độ nghiên cứu y học cổ truyền điều trị tăng huyết áp do thiếu khí và ứ máu”. *Trung y học*, 11(1), 126-131.

## PHỤ LỤC

*Hình ảnh các vị thuốc trong bài "Bổ trung ích khí thang gia giảm" theo Dược điển Việt Nam V*

