

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



TRẦN ĐỨC QUANG HUY

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN
VÀ TÁC DỤNG CỦA CAO KHÔ “THĂNG THANH
GIÁNG TRỌC ” TRÊN MÔ HÌNH BỆNH THẬN
MẠN BẰNG ADENIN**

LUẬN VĂN THẠC SỸ

HÀ NỘI – 2024

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



TRẦN ĐỨC QUANG HUY

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN
VÀ TÁC DỤNG CỦA CAO KHÔ “THĂNG THANH
GIÁNG TRỌC” TRÊN MÔ HÌNH BỆNH THẬN
MẠN BẰNG ADENIN**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 8720115

LUẬN VĂN THẠC SỸ

Người hướng dẫn khoa học

Hướng dẫn 1 : PGS.TS. Lê Thị Thanh Nhạn

Hướng dẫn 2 : TS. Phạm Thủy Phương

HÀ NỘI – 2024

LỜI CẢM ƠN

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

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

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

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

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

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

Xin trân trọng cảm ơn!

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là Trần Đức Quang Huy, học viên cao học khoá 15 chuyên ngành Y học cổ truyền xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS. TS. Lê Thị Thanh Nhạn và TS. BSCCKII. Phạm Thuỷ Phương.

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

3. Các số liệu, thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày..... tháng.....năm 2025

Người viết cam đoan

Trần Đức Quang Huy

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
ACE	Ức chế men chuyển	Angiotensin-converting enzyme
ANP	Peptide natri lợi niệu tâm nhĩ	Atrial natriuretic peptide
ALT	Enzym chuyển hóa ở gan	Alanin amino transferase
AST	Enzym chuyển hóa ở gan	Aspartat amino transferase
ATP	Enzym chuyển hóa năng lượng	Adenosintriphosphat
BUN	Nito ure máu	Blood Urea Nitrogen
BMI	Chỉ số khối cơ thể	Body mass index
CKD	Bệnh thận mạn tính	Chornic Kidney diease
CKD- MDB	Bệnh xương khoáng sản	Chornic kidney disease and mineral bone disorder
CRF	Suy thận mạn	Chornic renal failure
ESRD	Bệnh thận giai đoạn cuối	End stage renal disease
eGFR	Độ lọc cầu thận ước tính	estimated Glomerular Filtration Rate
GRF	Độ lọc cầu thận	Glomerular Filtration Rate
HB	Hemoglobin trong máu	Hemoglobin
KIDGIO	Hội đồng về cải thiện kết cục bệnh thận toàn cầu	Kidney Disease Improving Global Out
LD	Liều gây chết	Lethal dose
NSAIDs	Thuốc chống viêm không chứa Steroid	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
NFK	Tổ chức thận Mỹ	National Kidney Foudation
UOO	Tắc nghẽn niệu quản một bên	Unilateral ureteral obstruction
YHCT	Y học cổ truyền	
YHHĐ	Y học hiện đại	
PTH	Nội tiết tố tuyến cận giáp	Parathyroid Hormone
w/w	Cân nặng/ cân nặng	Weight/weight

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Tổng quan bệnh thận mạn theo y học hiện đại	3
1.1.1. Các khái niệm.....	3
1.1.2. Cơ chế bệnh sinh bệnh thận mạn tính	3
1.1.3. Nguyên nhân	5
1.1.4. Triệu chứng lâm sàng của bệnh thận mạn	6
1.1.5. Chẩn đoán bệnh thận mạn.....	11
1.1.6. Diễn tiến của bệnh thận mạn và các yếu tố ảnh hưởng	13
1.1.7. Điều trị bệnh thận mạn	14
1.2. Tổng quan bệnh thận mạn theo y học cổ truyền	17
1.2.1 Bệnh danh	17
1.2.2. Nguyên nhân cơ chế bệnh sinh bệnh thận mạn theo Y học cổ truyền	19
1.2.3. Chẩn đoán và điều trị bệnh thận mạn theo YHCT	20
1.3. Một số nghiên cứu về thuốc điều trị bệnh thận mạn tính bằng y học cổ truyền..	22
1.3.1. Nghiên cứu thực nghiệm.....	22
1.3.2. Nghiên cứu lâm sàng	24
1.4. Khái quát về độc tính bán trường diễn và mô hình gây bệnh thận mạn bằng Adenine.....	25
1.4.1. Tổng quan về độc tính bán trường diễn.....	25
1.4.2. Một số mô hình gây bệnh thận mạn trên thực nghiệm.....	27
1.4.3. Phương pháp gây bệnh thận mạn bằng Adenine.....	28
1.5. Tổng quan về bài thuốc nghiên cứu	31
CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	33
2.1. Chất liệu nghiên cứu.....	33
2.2. Đối tượng nghiên cứu	34
2.2.1. Đối tượng nghiên cứu độc tính bán trường diễn	34

2.2.2. Đối tượng nghiên cứu tác dụng trên mô hình bệnh thận mạn bằng adenine...	34
2.3. Phương tiện máy móc, hoá chất trong nghiên cứu.....	35
2.3.1. Thuốc và hoá chất dùng trong nghiên cứu.....	35
2.3.2. Máy móc và dụng cụ phục vụ nghiên cứu.....	36
2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:.....	36
2.5. Phương pháp nghiên cứu	36
2.5.1. Đánh giá độc tính bán trường diễn.....	36
2.5.2. Đánh giá tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên mô hình gây bệnh thận mạn bằng Adenine.....	37
2.6. Chỉ tiêu quan sát và chỉ tiêu đánh giá trên thực nghiệm	38
2.6.1. Đánh giá độc tính bán trường diễn.....	38
2.6.2. Đánh giá tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”	39
2.7. Sơ đồ nghiên cứu.....	40
2.7.1. Sơ đồ nghiên cứu độc tính bán trường diễn.....	40
2.7.2. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng.....	41
2.8. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu	41
2.9. Sai số và biện pháp khắc phục sai số.....	41
2.10. Đạo đức trong nghiên cứu.....	42
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	43
3.1. Kết quả đánh giá độc tính bán trường diễn.....	43
3.1.1. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng khi dùng dài ngày.....	43
3.1.2. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đối với một số chỉ tiêu huyết học của chuột.....	44
3.1.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan khi dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dài ngày.	47
3.1.4. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng gan khi dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dài ngày.	48
3.1.5. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng thận khi dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dài ngày.	49

3.1.6. Kết quả đại thể và mô bệnh học gan, thận của chuột thí nghiệm	50
3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng.....	53
3.2.1. Kết quả đánh giá tình trạng chung và cân nặng của chuột	53
3.2.2. Kết quả đánh giá ure, creatinin máu chuột	54
3.2.3. Kết quả đánh giá một số chỉ số huyết học của chuột	56
3.2.4. Kết quả đánh giá một số chỉ số nước tiểu của chuột.....	57
3.2.5. Kết quả đánh giá cân nặng và vi thể thận chuột	59
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	61
4.1. Bàn luận về độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên động vật thực nghiệm	61
4.2. Bàn luận về tác dụng của cao khô trên động vật thực nghiệm	71
4.2.1. Bàn luận về mô hình thực nghiệm	71
4.2.2. Bàn luận dựa vào kết quả trên thực nghiệm	73
4.2.3. Sự lựa chọn cao khô “Thăng thanh giáng trọc”	80
4.2.4. Bàn luận về bệnh thận mạn tính theo YHCT và YHHD	84
KẾT LUẬN	89
KHUYẾN NGHỊ.....	90
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại nguyên nhân bệnh thận mạn theo KDIGO 2012	6
Bảng 1.2.	Chiến lược điều trị bệnh thận mạn theo giai đoạn bệnh.....	15
Bảng 2.1	Thành phần bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc”	33
Bảng 2.2.	Động vật nghiên cứu	35
Bảng 3.1.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đối với cân nặng (g) của chuột.....	43
Bảng 3.2.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột	44
Bảng 3.3.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột	45
Bảng 3.4.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên số lượng bạch cầu và tiểu cầu trong máu chuột	46
Bảng 3.5.	Ảnh hưởng của “Thăng thanh giáng trọc” đối với hoạt độ AST và ALT	47
Bảng 3.6.	Ảnh hưởng của “Thăng thanh giáng trọc” lên chỉ số albumin và cholesterol toàn phần máu chuột	48
Bảng 3.7.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên hàm lượng creatinin máu chuột	49
Bảng 3.8.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên cân nặng chuột....	53
Bảng 3.9.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên nồng độ ure huyết thanh của chuột.....	54
Bảng 3.10.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên nồng độ creatinin huyết thanh của chuột	55
Bảng 3.11.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên một số chỉ số huyết học của chuột.....	56
Bảng 3.12.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên số lượng nước tiểu 24h của chuột	57

Bảng 3.13.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên protein niệu 24h của chuột.....	58
Bảng 3.14.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên cân nặng thận chuột	59

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Ảnh 3.1.	Hình ảnh vi thể thận chuột ở các lô nghiên cứu	60
Hình 1.1.	Cơ chế bệnh sinh bệnh thận mạn tính.....	5
Hình 1.2.	Phân loại giai đoạn của bệnh thận mạn	13
Hình 3.1.	Hình ảnh đại thể gan, thận chuột đại diện cho các lô chuột nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”.	50
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 cao khô “Thăng thanh giáng trọc”.....	51
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 cao khô “Thăng thanh giáng trọc”..	52

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thận mạn tính (Chronic Kidney Disease- CKD) được định nghĩa là những bất thường về cấu trúc hoặc chức năng thận, kéo dài trên 3 tháng, và ảnh hưởng đến sức khỏe của người bệnh. Trên lâm sàng, được biểu hiện qua tình trạng lọc ở cầu thận, tăng bài tiết albumin trong nước tiểu hoặc kết cả hai [1].

Theo thống kê, khoảng 10% dân số toàn cầu bị ảnh hưởng bởi bệnh thận mạn tính, với tỷ lệ mắc bệnh ở nhóm người từ 65 tuổi trở lên vượt ngưỡng 20% và tiếp tục gia tăng một cách nhanh chóng [2]. Theo Tổ chức Y tế thế giới, năm 2005 có khoảng 58 triệu ca tử vong trên toàn thế giới, trong đó 35 triệu ca liên quan đến bệnh thận mạn tính [3]. Dựa theo nghiên cứu của “Gánh nặng bệnh tật năm toàn cầu” cho thấy, bệnh thận mạn tính đứng thứ 27 trong danh sách nguyên nhân gây ra tổng số ca tử vong trên toàn thế giới vào năm 1990, nhưng đã tăng lên vị trí thứ 18 vào năm 2010 [2]. Đến năm 2016, bệnh thận mạn tính xếp thứ 13 trong các nguyên nhân gây tử vong hàng đầu, và dự kiến sẽ đứng vị trí thứ 5 vào năm 2040 [4].

Tại Việt Nam, một cuộc khảo sát quy mô lớn được thực hiện vào năm 2008 tại khu vực miền Bắc ở nhóm đối tượng trên 40 tuổi cho thấy tỉ lệ mắc bệnh thận mạn giai đoạn 3-5 chiếm 3,1% [5]. Năm 2017 theo “Gánh nặng toàn cầu của bệnh thận mạn tính” có hơn 10 triệu người mắc bệnh thận mạn tính ở mọi giai đoạn trên toàn quốc, với hơn 17 nghìn trường hợp tử vong liên quan đến bệnh lý này [6].

Hiện nay bệnh thận mạn tính chủ yếu được điều trị bằng y học hiện đại. Ở những giai đoạn đầu chủ yếu tập trung vào điều trị triệu chứng, ở giai đoạn IV-V áp dụng các biện pháp lọc máu, lọc màng bụng, thay thế thận được áp dụng nhằm điều trị, kiểm soát các biến chứng và kéo dài tuổi thọ cho người bệnh. Tuy nhiên, do đặc điểm tiến triển mạn tính của bệnh, việc sử dụng thuốc kéo dài hoặc các biện pháp thay thế có thể dẫn đến nhiều tác dụng phụ ảnh hưởng đến các cơ quan khác trong cơ thể. Đồng thời, gánh nặng tài chính liên quan đến điều trị kéo dài cũng tạo ra áp lực lớn đối với người bệnh và gia đình.

Bên cạnh việc điều trị bệnh thận mạn bằng y học hiện đại, việc sử dụng y học cổ truyền trong điều trị bệnh thận mạn đã có từ lâu, dựa trên cơ sở lý luận của tứ chẩn và bát cương đã sử dụng các triệu chứng lâm sàng nhằm chẩn đoán bệnh, kinh nghiệm điều trị phong phú, hiệu quả cao, an toàn, người bệnh dễ tiếp cận điều trị. Theo y học cổ truyền, cơ chế bệnh sinh bệnh thận mạn phức tạp, nguyên nhân chủ yếu do chính khí hư, tà khí thực. Chính khí hư bao gồm ngũ tạng, khí huyết, âm dương hư nhược mà căn vẫn là tỳ thận hư nhược. Tà thực có thấp, nhiệt, độc, đàm, trọc ứ,... mà then chốt là trọc ứ.

Bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc” được được khoa Thận bệnh viện Tuệ Tĩnh sử dụng trong điều trị bệnh thận mạn nhiều năm, đạt được hiệu quả trong điều trị. Tuy nhiên, do nhu cầu sử dụng thuốc trong thời gian dài, việc sử dụng bài thuốc dưới dạng thang truyền thống bộc lộ một số hạn chế, bao gồm thời gian sắc thuốc kéo dài, khó khăn trong việc bảo quản và vận chuyển, gây bất tiện cho người bệnh. Để khắc phục các hạn chế kể trên, chúng tôi tiến hành cải dạng bài thuốc sang cao khô, nhằm đảm bảo tính khoa học của bài thuốc chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “**Nghiên cứu độc tính bán trường diễn và tác dụng của cao khô Thăng Thanh Giáng Trọc trên mô hình bệnh thận mạn bằng Adenine**”

1- Đánh giá độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên thực nghiệm.

2- Đánh giá tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên mô hình bệnh thận mạn bằng adenin.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan bệnh thận mạn theo y học hiện đại

1.1.1. Các khái niệm

Bệnh thận mạn tính: bệnh nhân được chẩn đoán xác định CKD khi có bất thường về cấu trúc hoặc chức năng thận kéo dài trên 3 tháng, kèm theo hoặc không kèm theo giảm mức lọc cầu thận ảnh hưởng đến sức khỏe của bệnh nhân [1], [7].

Suy thận mạn: Là tình trạng giảm chức năng thận mạn tính không hồi phục theo thời gian nhiều tháng nhiều năm, do tổn thương không phục hồi về số lượng và chất lượng nephron [1], [7], [8]. Bệnh thận mạn tương ứng với CKD từ giai đoạn 3 đến giai đoạn 5 (G3 đến G5) [8]. Việc chẩn đoán giai đoạn được tiến hành khi chức năng thận ổn định, loại bỏ các yếu tố làm nặng thêm tình trạng thận [9], [10].

Bệnh thận giai đoạn cuối (End - Stage - Renal - Disease - ESRD): hay bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối là giai đoạn nặng nhất của bệnh thận mạn. Các biểu hiện thường gặp trên lâm sàng là do hậu quả tình trạng tích tụ độc chất, nước và điện giải trong máu. Các độc tố này là khi thận bình thường được thải qua thận. Hậu quả cuối cùng biểu hiện trên lâm sàng là hội chứng ure máu cao. Thận mạn giai đoạn cuối tương ứng với bệnh thận mạn tính giai đoạn 5 [1], [7].

Hội chứng ure máu cao (Uremic Synderome): Đây là hội chứng hay gặp trên lâm sàng khi mà lọc máu ngoài thận còn chưa phát triển, ngày nay vẫn gặp bệnh nhân có hội chứng ure máu cao đặc biệt ở bệnh nhân giai đoạn thận nặng. Bao gồm là tăng ure huyết thanh, creatinin huyết thanh, tăng các sản phẩm có nguồn gốc nitrogen [1].

1.1.2. Cơ chế bệnh sinh bệnh thận mạn tính

Bệnh thận mạn (Chronic Kidney Disease - CKD) là một tình trạng suy giảm chức năng thận kéo dài và tiến triển, đặc trưng bởi sự xơ hóa thận – một quá trình tích tụ sẹo trong nhu mô thận. Xơ hóa thận được coi là con đường chung cuối cùng trong hầu hết các trường hợp bệnh thận mạn tiến triển, phản ánh tổn thương không

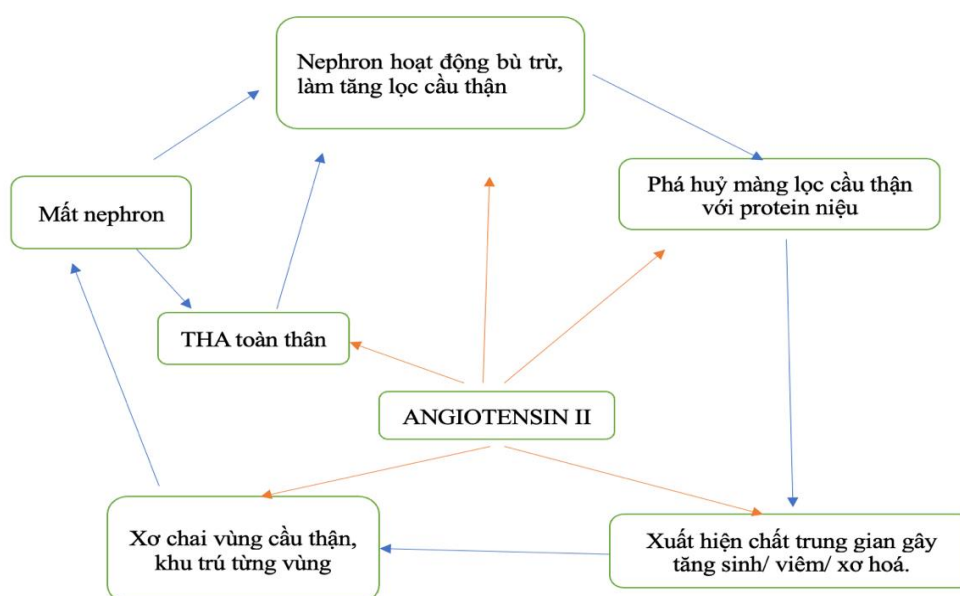
hồi phục và sự suy giảm dần chức năng lọc của thận.. Xơ hoá chủ yếu xảy ra ở kẽ ống thận được gọi là xơ hoá ống kẽ thận (Tubulointerstitial Fibrosis - TIF). TIF thể hiện qua các đặc điểm mô bệnh học bao gồm tích lũy chất nền ngoại bào (ECM), teo ống thận, thâm nhiễm tế bào viêm, và mất vi tuần hoàn quanh ống thận. Đây là điểm cuối chung của nhiều nguyên nhân gây bệnh, bao gồm tổn thương cầu thận, tổn thương thận cấp tái phát, và tổn thương kẽ ống thận mạn [11], [12].

Quá trình xơ hóa thận bắt đầu khi nephron là đơn vị chức năng của thận bị tổn thương. Theo giả thuyết nephron toàn vẹn của Bricker, một nephron chỉ hoạt động bình thường khi các cấu trúc như cầu thận, ống thận, và mạch máu đều nguyên vẹn. Khi một hoặc nhiều thành phần bị tổn thương, chức năng của nephron sẽ ngừng lại. Các nephron còn lại phải tăng hoạt động và phì đại để bù trừ, dẫn đến tăng áp lực thủy tĩnh tại mao mạch cầu thận. Khi áp lực tăng kéo dài, màng lọc cầu thận bị phá hủy, gây viêm tại chỗ, sản sinh các chất trung gian hóa học và mô xơ, dẫn đến xơ hóa cầu thận và mất thêm nephron[9], [10], [11], [12]. Sự mất nephron không chỉ giới hạn tại cầu thận mà còn lan tỏa đến các ống thận, đặc biệt là các ống lượn gần. Biểu mô ống thận, khi bị tổn thương cấp hoặc mạn tính, trải qua quá trình không phân hóa nhằm tăng khả năng thích nghi và tham gia vào việc sửa chữa mô tổn thương, thêm vào đó sau khi bị thoái hoá, các tế bào biểu mô sẽ tăng sinh để bù đắp số lượng tế bào bị mất do tổn thương, điều này đóng vai trò trong việc phục hồi cấu trúc của ống thận sau khi bị tổn thương. Tuy nhiên, nếu tổn thương lặp đi lặp lại hoặc kéo dài, hiện tượng chết theo chương trình hoặc tổn thương biểu mô mà không dẫn đến mức gây chết tế bào đều dẫn đến thay đổi cấu trúc và chức năng ống thận, kích thích xơ hóa mô kẽ [11], [12], [13], [14].

Ngoài ra, các yếu tố tăng trưởng như TGF- β , HIF-1 α , và integrin-linked kinase đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển đổi biểu mô - trung mô (Epithelial-to-Mesenchymal Transition - EMT), một cơ chế thúc đẩy sản xuất ECM và xơ hóa [11], [12]. Sự tổn thương kéo dài không chỉ làm suy giảm chức năng lọc của nephron mà còn ảnh hưởng đến cơ chế điều hòa huyết áp của thận. Sự tăng hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS), đặc biệt là Angiotensin II, gây

co mạch, tăng giữ muối và nước, làm tăng huyết áp toàn thân, đồng thời tăng áp lực lọc tại cầu thận, tạo vòng xoắn bệnh lý, dẫn đến mất thêm nephron và suy thận giai đoạn cuối (ESRD)[11], [12], [15], [16].

Khi số nephron mất chức năng vượt quá 70%, khả năng lọc cầu thận giảm nghiêm trọng, dẫn đến tích tụ các chất thải trong máu sớm nhất là creatinine và urea, tiếp theo đó là acid và nhiều chất khác [15],[16]. Cuối cùng, tình trạng xơ hóa lan rộng, cùng với sự mất cân bằng huyết động và viêm mạn tính, dẫn đến mất chức năng toàn bộ thận [11],[12].



Hình 1.1. Cơ chế bệnh sinh bệnh thận mạn tính

1.1.3. Nguyên nhân

Để chẩn đoán nguyên nhân cần tiến hành khai thác chi tiết bệnh sử, theo dõi tiến triển trên lâm sàng và thực hiện thăm khám lâm sàng toàn diện kể cả thăm khám trực tràng và soi đáy mắt kết hợp cận lâm sàng như xét nghiệm sinh hoá, huyết học, X-quang, siêu âm hoặc sinh thiết tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng cụ thể. Tuy nhiên một số trường hợp trên lâm sàng không tìm được nguyên nhân [7][17].

Ở các nước phát triển, nguyên nhân chính gây bệnh thận mạn là đái tháo đường, trong khi ở các nước đang phát triển, viêm cầu thận mạn là nguyên nhân hàng đầu, chiếm tỉ lệ mắc chiếm khoảng 30-45% [13].

Theo Hội Thận học Quốc Tế KDIGO năm 2012, nguyên nhân bệnh thận mạn được phân trên cơ sở dựa vào vị trí tổn thương giải phẫu học và căn nguyên chủ yếu tại thận, hoặc thứ phát sau các bệnh lý toàn thân.

Bảng 1.1. Phân loại nguyên nhân bệnh thận mạn theo KDIGO 2012 [8]

Nguyên nhân	Bệnh thận nguyên phát	Bệnh thận thứ phát sau bệnh toàn thân
Bệnh cầu thận	Bệnh cầu thận tổn thương thiếu, bệnh cầu thận màng, ...	Đái tháo đường, thuốc, bệnh ác tính, bệnh tự miễn.
Bệnh ống thận mô kẽ	Nhiễm trùng tiểu, bệnh thận tắc nghẽn, sỏi niệu.	Bệnh tự miễn, bệnh thận do thuốc, đa u tủy.
Bệnh mạch máu thận	Viêm mạch máu do ANCA, loạn dưỡng xơ cơ.	Xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, thuyên tắc mạch do cholesterol.
Bệnh nang thận và bệnh thận bẩm sinh	Thiếu sản thận, nang tủy thận.	Bệnh thận đa nang, hội chứng Alport

1.1.4. Triệu chứng lâm sàng của bệnh thận mạn

Bệnh thận mạn (CKD) gây ra rối loạn nội mô, ảnh hưởng đến hầu hết các cơ quan trong cơ thể. Theo hướng dẫn KDIGO 2012, việc đánh giá tiến triển của CKD dựa vào một trong hai yếu tố: mức lọc cầu thận (GRF) và tốc độ tiến triển bệnh. Bệnh cảnh lâm sàng của CKD trên lâm sàng có nhiều biểu hiện đa dạng, tùy thuộc vào từng giai đoạn tiến triển của bệnh.

1.1.4.1. Phù

Thường gặp ở bệnh nhân CKD do viêm cầu thận mạn. Giai đoạn đầu, do độ lọc cầu thận giảm làm giảm tái hấp thu natri ở quai henle và ống lượn xa, gây tăng thải natri trong nước tiểu. Sau đó, các nephron hoạt động bù trừ, tăng thải natri và

các anion, tăng ANP (atrial natriuretic peptide) làm tăng bài tiết natri. Khi CKD tiến triển, ANP giảm tác dụng gây tăng giữ muối, sau đó giữ nước, làm tăng thể tích lòng mạch và gây phù. Ở giai đoạn cuối phù thường do tim hay dinh dưỡng [18].

1.1.4.2. Rối loạn cân bằng nước, điện giải, acid-base

Thận đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa thể tích dịch ngoại bào thông qua cơ chế tái hấp thu hoặc bài tiết natri và nước. Trong bệnh thận mạn (CKD), có thể xảy ra tình trạng mất nước hoặc ứ đọng dịch, tùy thuộc vào mức độ tổn thương và tiến triển bệnh lý. Bên cạnh chức năng điều chỉnh thể tích dịch, khả năng cô đặc nước tiểu của thận cũng bị suy giảm. Một trong những dấu hiệu sớm nhất của tổn thương thận là tình trạng đa niệu, trong đó nước tiểu gần như đẳng trương so với huyết tương.

Suy giảm chức năng thận trong bệnh thận mạn (CKD) ảnh hưởng đáng kể đến khả năng lọc natri tại cầu thận. Ở thận khỏe mạnh, nồng độ natri trong cơ thể và natri huyết thanh được duy trì ở mức ổn định nhờ các cơ chế tái hấp thu hiệu quả tại ống lượn gần, ống lượn xa và quai Henle [10]. Tuy nhiên, trong CKD, sự giảm số lượng nephron chức năng dẫn đến rối loạn trong điều hòa tái hấp thu và bài tiết natri, gây mất cân bằng trong điều hòa nội môi. Khoảng 90% lượng kali trong cơ thể được bài tiết qua thận. Trong bệnh thận mạn, thận thích nghi với sự giảm mức lọc cầu thận bằng cách tăng cường bài tiết kali tại mỗi nephron, đồng thời gia tăng bài tiết kali qua đường tiêu hóa. Nhờ các cơ chế bù trừ này, việc hạn chế kali trong chế độ ăn thường không cần thiết cho đến khi GFR giảm xuống dưới 5-10 mL/phút/1,73 m². Tăng kali máu ở bệnh nhân CKD thường xảy ra do không tuân thủ chế độ ăn hạn chế kali, táo bón, nhiễm toan chuyển hóa cấp tính, chấn thương hoặc nhiễm trùng dẫn đến giải phóng kali từ mô cơ thể, hoặc do sử dụng các thuốc chứa kali hoặc thuốc ức chế bài tiết kali [16].

Sự cân bằng acid-base trong cơ thể được duy trì thông qua quá trình bài tiết ion hydro, sản phẩm của chuyển hóa, và tái tạo bicarbonate tại ống lượn xa [10]. Cơ chế này bao gồm sự tái hấp thu natri và bicarbonate, bài tiết ion hydro, và sản xuất amoniac, chất đệm giúp duy trì nồng độ acid trong cơ thể ở mức ổn định. Khi chức

năng thận suy giảm, hiệu quả của các cơ chế này bị suy yếu, dẫn đến nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa, đặc biệt khi bệnh nhân tiếp xúc với lượng acid quá mức hoặc mất kiềm, chẳng hạn trong trường hợp tiêu chảy. Ở bệnh nhân CKD, tình trạng nhiễm toan chuyển hóa thường ổn định khi bệnh tiến triển, có thể do vai trò đệm lớn của xương. Tuy nhiên, cơ chế này làm tăng sự tiêu xương, góp phần vào các rối loạn xương thường gặp ở bệnh nhân CKD [14].

1.1.4.3. Rối loạn chuyển hoá Canxi, Photpho và bệnh xương

Rối loạn trong chu trình chuyển hóa canxi và photpho thường xuất hiện từ sớm trong bệnh thận mạn (CKD). Sự suy giảm chức năng thận dẫn đến giảm bài tiết photphat, gây tăng nồng độ photphat trong huyết thanh. Đồng thời, nồng độ canxi trong huyết thanh giảm, kích thích tuyến cận giáp tăng tiết hormone PTH, nhằm thúc đẩy sự huy động canxi từ xương để bù đắp. Mặc dù nồng độ canxi huyết thanh được duy trì nhờ cơ chế bù trừ này, nhưng sự tăng tiết PTH lại gây tổn hại đến cấu trúc xương và ảnh hưởng tiêu cực đến các cơ quan khác trong cơ thể [18].

Sự tổng hợp vitamin D cũng bị suy giảm ở bệnh thận mạn (CKD). Thận điều chỉnh hoạt động của vitamin D bằng cách chuyển đổi dạng không hoạt động của vitamin D thành calcitriol, dạng hoạt động của vitamin D. Calcitriol có tác dụng ức chế trực tiếp sự sản xuất PTH, do đó giúp giảm nồng độ PTH và ức chế quá trình tái tạo canxi từ xương. Khi nồng độ calcitriol giảm, khả năng hấp thu canxi từ đường tiêu hóa cũng bị giảm. Ngoài ra, vitamin D còn tham gia điều chỉnh sự biệt hóa nguyên bào xương, ảnh hưởng đến quá trình thay thế xương. Hầu hết bệnh nhân mắc bệnh thận mạn đều phát triển bệnh cường cận giáp thứ phát [18].

1.1.4.4. Rối loạn xương

Rối loạn xương và khoáng trong bệnh thận mạn (CKD-MBD) là thuật ngữ mô tả các biến chứng liên quan đến xương và chuyển hóa khoáng ở bệnh nhân CKD. Những biến đổi này được phân loại thành hai nhóm rối loạn chính. Các dạng khiếm khuyết chuyển hóa xương mức độ nhẹ thường xuất hiện ở giai đoạn sớm của bệnh thận mạn (giai đoạn 2) và có xu hướng trở nên nghiêm trọng hơn khi chức năng thận tiếp tục suy giảm [18], [19].

1.1.4.5. Rối loạn về huyết học

Thiếu máu

Thiếu máu mạn tính là một vấn đề phổ biến và nghiêm trọng ở bệnh nhân bệnh thận mạn (CKD). Theo khuyến cáo của NKF, những người có mức lọc cầu thận (GFR) dưới 60 mL/phút/1,73m² nên được đánh giá tình trạng thiếu máu. Thiếu máu trong CKD có thể do nhiều yếu tố, bao gồm mất máu mạn tính, tan máu, ức chế sản xuất hồng cầu tại tủy xương do sự tích tụ các yếu tố ure trong máu, và giảm sản xuất hồng cầu do thiếu erythropoietin và thiếu sắt [1], [18]. Thận là cơ quan sản xuất chính hormone erythropoietin, hormone điều hòa quá trình sản xuất hồng cầu [10]. Tuy nhiên, trong bệnh thận mạn, sản xuất erythropoietin thường không đủ để kích thích tủy xương tạo ra đủ số lượng hồng cầu. Một số nguyên nhân gây thiếu sắt ở bệnh nhân CKD bao gồm chế độ ăn kiêng quá mức, làm hạn chế lượng sắt hấp thụ qua đường tiêu hóa, và tình trạng mất máu trong quá trình lọc máu [1], [18].

Rối loạn đông máu

Rối loạn đông máu trong bệnh thận mạn (CKD) thường biểu hiện qua các triệu chứng như chảy máu cam, rong kinh, xuất huyết tiêu hóa, và bầm tím da vùng mô dưới da. Mặc dù sản xuất tiểu cầu trong CKD vẫn bình thường, chức năng của tiểu cầu lại bị suy giảm. Chức năng đông máu có thể cải thiện khi bệnh nhân được lọc máu, tuy nhiên, vẫn không hoàn toàn trở lại bình thường, điều này cho thấy mức ure huyết cao cũng góp phần vào các vấn đề này. Bệnh nhân CKD cũng có xu hướng dễ bị rối loạn huyết khối [18].

1.1.4.6. Rối loạn tim mạch

Tăng huyết áp

Tăng huyết áp thường là dấu hiệu sớm của bệnh thận mạn. Cơ chế gây tăng huyết áp trong CKD là kết quả của nhiều yếu tố, bao gồm thừa thể tích dịch ngoại bào do tích tụ muối và nước, vai trò của hệ Renin-Angiotensin, tăng hoạt tính giao cảm, suy giảm chức năng nội mạch dẫn đến giảm khả năng đáp ứng giãn mạch đối với các tác nhân giãn mạch, tác động của cường cận giáp thứ phát, và việc sử dụng thuốc làm tăng sản xuất erythropoietin [1], [18].

Bệnh tim

Các bệnh tim mạch liên quan đến bệnh thận mạn bao gồm phì đại thất trái và thiếu máu cơ tim cục bộ. Bệnh nhân CKD có xu hướng tăng tỷ lệ rối loạn chức năng tâm thất trái, bao gồm cả giảm phân suất tống máu thất trái, như trong rối loạn chức năng tâm thu, và giảm khả năng đồ đầy tâm thất, như trong rối loạn chức năng tâm trương. Các bất thường này, kết hợp với tình trạng tăng huyết áp kéo dài, làm tăng gánh nặng cho cơ tim và nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim. Quá trình này diễn ra kéo dài và có thể dẫn đến suy tim [18].

Viêm màng ngoài tim

Viêm màng ngoài tim thường xảy ra ở bệnh nhân CKD giai đoạn 5, chủ yếu do tăng ure huyết và quá trình lọc máu kéo dài. Các biểu hiện của viêm màng ngoài tim do tăng ure huyết thường giống với viêm màng ngoài tim do virus, với các triệu chứng lâm sàng bao gồm đau ngực từ nhẹ đến nặng, khó thở và tiếng cọ ngoài màng tim [18].

1.1.4.7. Rối loạn tiêu hoá

Chán ăn, buồn nôn và nôn thường gặp ở bệnh nhân tăng ure huyết, kèm theo vị kim loại trong miệng, làm giảm cảm giác thèm ăn [18]. Buồn nôn chủ yếu xảy ra vào buổi sáng. Ngoài ra, loét và chảy máu niêm mạc đường tiêu hóa, nấc cụt cũng là những triệu chứng phổ biến. Nguyên nhân của nôn và buồn nôn là do hệ vi khuẩn đường ruột phân hủy ure, dẫn đến tăng nồng độ amoniac. Đồng thời, hormone PTH làm tăng tiết acid dạ dày, góp phần vào các vấn đề tiêu hóa ở bệnh nhân CKD [18].

1.1.4.8. Rối loạn thần kinh cơ

Nhiều bệnh nhân mắc bệnh thận mạn gặp phải các thay đổi về chức năng của hệ thần kinh trung ương và ngoại biên. Bệnh thần kinh ngoại biên, hoặc các rối loạn liên quan đến dây thần kinh ngoại biên, thường ảnh hưởng đến chi dưới nhiều hơn chi trên. Tình trạng này có tính đối xứng và ảnh hưởng đến cả cảm giác và vận động. Bệnh lý thần kinh này thường là kết quả của teo và mất myelin của các sợi thần kinh, có thể do tác động của các độc tố niệu [18].

Hội chứng chân không nghỉ (Restless Legs Syndrome - RLS) là một rối loạn liên quan đến dây thần kinh ngoại biên và có thể gặp ở khoảng 2/3 bệnh nhân chạy thận nhân tạo [20]. Hội chứng này đặc trưng bởi cảm giác châm chích và ngứa, thường trở nên dữ dội khi nghỉ ngơi. Cảm giác này có thể giảm tạm thời khi di chuyển chân, kèm theo cảm giác nóng rát ở bàn chân. Theo thời gian, hội chứng này có thể dẫn đến yếu cơ và teo cơ, là những biểu hiện của hội chứng thiếu máu [18].

1.1.4.9. Rối loạn chức năng miễn dịch

Nhiễm trùng là một biến chứng thường gặp và là nguyên nhân chính dẫn đến nhập viện và tử vong ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn. Các bất thường về miễn dịch làm suy giảm khả năng chống lại các tác nhân gây bệnh. Nguyên nhân chính gây giảm miễn dịch thường liên quan đến mức ure máu cao và sự tích tụ các chất thải trong cơ thể. Tình trạng giảm miễn dịch ở bệnh nhân CKD thể hiện qua việc giảm số lượng bạch cầu hạt, suy giảm khả năng miễn dịch qua trung gian tế bào và dịch thể, chức năng thực bào bị khiếm khuyết, cùng với sự giảm phản ứng viêm cấp tính và phản ứng quá mẫn muộn [18].

1.1.4.10. Rối loạn tính toàn vẹn của da

Các biểu hiện da liễu thường gặp ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn bao gồm da nhợt nhạt do thiếu máu và có thể có màu vàng nâu. Da và niêm mạc thường khô, kèm theo các vết bầm tím dưới da. Khô da chủ yếu do giảm kích thước của tuyến mồ hôi và giảm hoạt động của tuyến bã nhờn [18].

Ngứa là triệu chứng phổ biến, chủ yếu do nồng độ phosphat trong huyết thanh cao. Đặc biệt, khi bệnh nhân chạy thận, tình trạng này có thể làm tổn thương tính toàn vẹn của da, từ đó tăng nguy cơ nhiễm trùng. Trong giai đoạn nặng của bệnh thận, nếu không được điều trị, tinh thể ure có thể kết tủa trên da do nồng độ ure cao trong dịch cơ thể [18].

1.1.5. Chẩn đoán bệnh thận mạn

1.1.5.1. Chẩn đoán xác định

- Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh thận dựa theo Bộ Y tế [20]: Biểu hiện tổn thương thận (1 hoặc hơn) tồn tại kéo dài trên 3 tháng

- Có albumin nước tiểu (tỷ lệ albumin/creatinin nước tiểu $>30\text{mg/g}$ hoặc albumin nước tiểu 24 giờ $> 30\text{mg}/24\text{giờ}$).
- Bất thường cận lẳng nước tiểu.
- Bất thường điện giải hoặc các bất thường khác do rối loạn chức năng ống thận.
- Bất thường về mô bệnh học thận và hình ảnh học thận.
- Những bệnh nhân sau khi được ghép thận cũng được xếp loại là mắc bệnh thận mạn tính và được thêm kí hiệu T trong khi tiến hành phân loại.

Giảm mức lọc cầu thận (Glomerular filtration rate: GRF) $< 60 \text{ mL/ph}/1,73\text{m}^2$ tồn tại kéo dài trên 3 tháng. Với mức lọc cầu thận được đánh giá dựa vào mức lọc cầu thận ước tính qua công thức MDRD hoặc mức độ thanh thải creatinin ước tính theo công thức Cockcroft- Gault.

1.1.5.2. Chẩn đoán giai đoạn

Giai đoạn bệnh thận mạn: được xây dựng trên cơ sở GRF. Năm 2002, KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) phân bệnh thận mạn thành 5 giai đoạn [8] cho đến năm 2012, KDIGO đã tách giai đoạn 3 thành 3a và 3b, kèm theo bổ sung albumin niệu vào trong bảng phân giai đoạn hỗ trợ cho việc đánh giá tiên lượng và tiến triển của bệnh thận mạn [8]. 5 giai đoạn bệnh thận mạn theo KDIGO 2012:

- G1: mức lọc cầu thận $\geq 90\text{ml/phút}/1,73\text{m}^2$
- G2: mức lọc cầu thận từ 60 - 89 ml/phút/1,73m²
- G3a: mức lọc cầu thận từ 45 - 59 ml/phút/1,73m²
- G3b: mức lọc cầu thận từ 30 - 44 ml/phút/1,73m²
- G4: mức lọc cầu thận từ 15 - 29 ml/phút/1,73m²
- G5: mức lọc cầu thận $<15 \text{ ml/phút}/1,73\text{m}^2$

				Albumine niệu kéo dài (tỷ lệ albumin/creatinine) (mg/g)		
				A1	A2	A3
				Bình thường đến tăng nhẹ	Tăng trung bình	Tăng nhiều
				<30	30-300	>300
Phân loại theo GFR (ml/ph/1,73 m ²)	G1	Bình thường hoặc tăng	≥ 90			
	G2	Giảm nhẹ	60-89			
	G3a	Giảm nhẹ đến trung bình	45-59			
	G3b	Giảm trung bình đến nặng	30-44			
	G4	Giảm nặng	15-49			
	G5	Suy thận	≤ 15			

Màu	Nguy cơ bệnh thận tiến triển	Tần suất khám bệnh mỗi năm
	Nguy cơ thấp	ít nhất 1 lần/năm
	Nguy cơ trung bình	ít nhất 2 lần/năm
	Nguy cơ cao	ít nhất 3 lần/năm
	Nguy cơ rất cao	ít nhất 4 lần/năm

Hình 1.2. Phân loại giai đoạn của bệnh thận mạn (KDIGO2012)[1][10]

1.1.6. Diễn tiến của bệnh thận mạn và các yếu tố ảnh hưởng

Bệnh thận mạn có diễn tiến giảm chức năng thận dần dần trong nhiều năm và không hồi phục. Ở người bình thường, nếu không mắc các bệnh về thận, mức lọc cầu thận giảm trung bình khoảng 1 mL/phút/1,73m² mỗi năm sau tuổi 30 [8]. Theo KDIGO 2002, CKD được coi là tiến triển nhanh khi eGFR giảm hơn 4 mL/phút/1,73m² mỗi năm [8]. Theo KDIGO 2012, GFR là một biến số động nên sẽ có những giao động nhỏ và không phải là chỉ điểm của bệnh thận tiến triển [8].

Theo KDIGO 2012, việc đánh giá bệnh thận mạn tiến triển cần dựa vào GFR được gọi là giảm khi có sự sụt giảm eGFR theo từng giai đoạn của bệnh có kèm theo hoặc không kèm giảm 25% giá trị eGFR nền. CKD được gọi là tiến triển nhanh khi mỗi năm eGFR giảm hơn 5ml/ph/1,73m² và khẳng định tiến triển qua sự gia tăng creatinin huyết tương theo thời gian [10],[11]. Các nhóm yếu tố ảnh hưởng lên tiến triển của bệnh thận mạn: gồm nhóm yếu tố thay đổi được và nhóm yếu tố không thay đổi được.

Nhóm các yếu tố không thay đổi được:

- Tuổi: tuổi cao tình trạng diễn tiến của bệnh nhanh hơn so với người trẻ tuổi.
- Giới tính: nghiên cứu cho thấy, phụ nữ có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn so với nam giới, tuy nhiên, nam giới có xu hướng tiến triển bệnh nhanh hơn [8], [22].
- Chủng tộc: người da đen mắc bệnh đái tháo đường có nguy cơ tiến triển đến giai đoạn cuối của CKD cao gấp 2-3 lần so với người da trắng, cho thấy mối liên hệ giữa yếu tố chủng tộc và sự tiến triển của bệnh. [8].
- Yếu tố di truyền Trẻ sinh nhẹ cân (dưới 2500g), sinh non, hoặc có mẹ mắc bệnh thận hay sử dụng thuốc độc thận trong thời kỳ mang thai có thể tổn thương hơn, làm tăng nguy cơ phát triển bệnh thận mạn trong tương lai [8].

Nhóm yếu tố có thể thay đổi được [7], [8]

- Mức độ tiểu protein: tiểu protein càng nhiều thì tốc độ diễn tiến bệnh càng nhanh.
- Bệnh thận căn nguyên: đái tháo đường, bệnh cầu thận có diễn tiến bệnh thận mạn nhanh hơn tăng huyết áp và bệnh ống thận mô kẽ
- Tăng lipid máu.
- Mức độ lan toả của tổn thương ống thận mô kẽ trên sinh thiết thận càng nhiều thì bệnh thận mạn diễn tiến càng nhanh.
- Hút thuốc lá làm tăng quá trình xơ hoá cầu thận, ống thận và mạch máu.

1.1.7. Điều trị bệnh thận mạn

1.1.7.1. Mục tiêu điều trị

Bệnh thận mạn tính không thể điều trị khỏi hoàn toàn, vậy nên trong điều trị bệnh thận mạn tính cần đạt được mục tiêu khi bắt đầu điều trị [1], [21]:

- Điều trị nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ cũng như bệnh phối hợp.
- Điều trị nguyên nhân gây giảm GFR cấp tính có thể hồi phục được.
- Điều trị làm chậm tiến triển của bệnh thận mạn.
- Điều trị biến chứng tim mạch và các yếu tố nguy cơ tim mạch.
- Thay thế bệnh thận mạn giai đoạn cuối bằng lọc máu, lọc màng bụng hoặc ghép thận.

1.1.7.2. Nguyên tắc điều trị bệnh thận mạn

Theo KDOQI 2002, chiến lược điều trị bệnh thận mạn được phân theo giai đoạn của phân độ bệnh thận mạn [8][21]:

Bảng 1.2. Chiến lược điều trị bệnh thận mạn theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn	Mức lọc cầu thận (ml/ph/1,73m ²)	Việc cần làm
1	≥ 90	Chẩn đoán và điều trị bệnh căn nguyên, tránh yếu tố nguy cơ gây suy thận cấp, làm chậm sự tiến triển bệnh thận, điều trị yếu tố nguy cơ tim mạch.
2	60-89	+ Ước đoán tốc độ phát triển bệnh thận
3	30-59	+ Đánh giá và điều trị biến chứng.
4	15-29	+ Chuẩn bị điều trị thay thế thận
5	≤ 15	Điều trị thay thế thận nếu có hội chứng ure huyết.

Các giai đoạn sau, sẽ tiếp tục việc cần làm của giai đoạn trước.

Căn cứ vào giai đoạn của bệnh mà các biện pháp được sử dụng cho phù hợp.

Có hai phương pháp cơ bản để điều trị bệnh thận mạn bao gồm [1]:

- Điều trị bảo tồn
- Điều trị thay thế thận.

Điều trị bảo tồn

Bao gồm các biện pháp điều trị làm chậm sự giảm chức năng thận hay là làm giảm tình trạng mất nephron của thận. Biện pháp điều trị bảo tồn được áp dụng khi mức lọc cầu thận >15 /ml/phút, tương ứng với bệnh thận mạn tính giai đoạn 1 đến giai đoạn 4 theo phân loại của KDIGO 2012.

Các cách điều trị bệnh thận mạn: điều trị nguyên nhân, điều trị bằng chế độ ăn, điều trị triệu chứng.

- Điều trị căn nguyên:

- Điều trị căn nguyên là phương pháp điều trị quan trọng nhất trong việc bảo vệ thận và làm giảm quá trình tiến triển của CKD. Bệnh thận mạn giai đoạn 4,5 điều trị căn nguyên ít hiệu quả, điều trị bảo tồn khó khăn [8], [15].

- Điều trị bằng chế độ ăn và lối sống:

- Điều trị bằng chế độ ăn: Điều trị bằng chế độ ăn rất quan trọng, kể cả từ những giai đoạn đầu của bệnh, việc sử dụng chế độ ăn đúng cách Natri, Photpho, protein đóng vai trò quan trọng trong việc bảo vệ thận [23].

- Ăn nhạt: Kiểm soát lượng muối nạp vào trong cơ thể hàng ngày, mức sodium $<2\text{g/ngày}$ hay $\text{NaCl} < 5\text{g/ngày}$ [15].

- Giảm protein trong khẩu phần ăn hàng ngày: áp dụng cho CKD giai đoạn 4 và 5 hay mức lọc cầu thận của bệnh nhân $<30\text{ml/ph}/1,73\text{m}^2$. Lượng protein trong khẩu phần ăn được quy đổi theo cân nặng của bệnh nhân, lượng protein nhập $<0,8\text{g/Kg/ngày}$ [23].

- Thay đổi lối sống: cần kiểm soát cân nặng ở bệnh nhân CKD, tránh béo phì, bỏ hút thuốc lá. Tuỳ theo tình hình thể lực mà duy trì luyện tập 30p/lần/ngày và khoảng 5 lần một tuần [7], [23].

- Điều trị triệu chứng

Giảm protein niệu, tiểu albumin: mục tiêu điều trị được coi là chuẩn khi protein/creatinine $<0,5\text{ mg/g}$ và Albumin/creatinine niệu $< 30\text{mg/g}$ [8][15]. Để giảm protein niệu cần phải kiểm soát được huyết áp, điều trị được bệnh căn nguyên, hạn chế protein trong khẩu phần ăn.

Kiểm soát huyết áp: ở người mắc CKD là điều tiên quyết nhằm làm chậm sự tiến triển của bệnh thận mạn. Người bệnh có tỷ lệ albumin/creatinin niệu $< 30\text{mg/g}$ huyết áp mục tiêu cần duy trì là nhỏ hơn hoặc bằng $140/90\text{mmHg}$, nếu tỷ lệ albumin/creatinin niệu $\geq 30\text{mg/g}$ thì duy trì huyết áp mục tiêu nhỏ hơn hoặc bằng $130/80\text{mmHg}$. Nhóm thuốc ức chế men chuyển và nhóm ức chế thụ thể angiotensin II được ưu tiên lựa chọn cho bệnh nhân CKD [7], [21].

Kiểm soát đường huyết: Trên bệnh nhân CKD kèm tiểu đường, cơ sở điều trị chính là kiểm soát đường huyết tốt bên cạnh đó cần kiểm soát chặt chẽ huyết áp và sử dụng thuốc ức chế ACE hoặc ARB [18]. Nên duy trì mức HbA1c ở bệnh nhân tiểu đường trong ngưỡng 7%. Không sử dụng thuốc metformin khi mức độ lọc cầu thận nhỏ hơn 60ml/ph/1,73m² [7], [21].

Điều trị thiếu máu: duy trì Hb trong cơ thể trong khoảng từ 11-12g/dL. Sử dụng sắt và erythropoietin tái tổ hợp trong điều trị thiếu máu do CKD [1].

Điều trị thay thế

Chỉ định điều trị cho bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối bao gồm các phương pháp thay thế thận như chạy thận nhân tạo, lọc màng bụng và ghép thận. Việc lựa chọn phương pháp điều trị phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm nguyên nhân gây bệnh thận mạn, các bệnh kèm theo, điều kiện sống và khả năng kinh tế của bệnh nhân, mức độ hiểu biết và nhận thức của bệnh nhân về bệnh lý cũng như các phương pháp điều trị, cùng với khả năng cung cấp dịch vụ y tế của cơ sở điều trị. Quyết định điều trị cần được đưa ra một cách hợp lý và toàn diện dựa trên các yếu tố này [1], [15], [24].

1.2. Tổng quan bệnh thận mạn theo y học cổ truyền

1.2.1 Bệnh danh

Theo YHCT chưa có bệnh danh cụ thể dành cho bệnh thận mạn tính bởi nguyên lý diễn biến của bệnh phức tạp và sự đa dạng về triệu chứng lâm sàng. Do đó, dựa trên những lý luận của y học cổ truyền kèm theo quá trình phát sinh và tiến triển của bệnh lý, bệnh thận mạn được y văn mô tả trong phạm vi các chứng:

Quan cách: là một chứng bệnh nguy trọng của CKD. Đến đời Hán, Trương Trọng Cảnh trong “Thương hàn luận” đã miêu tả quan cách là bệnh danh: “Quan tức là không đi tiểu được, Cách tức là nôn” [26].

Đến đời Hán, Trương Trọng Cảnh đã chỉ ra cơ chế bệnh sinh của chứng Quan cách là hư thực tương kiêm, âm dương thăng giáng thất điều [27]. Cung Diên Hiền, Lý Trung Tử cũng nêu rõ “Đã quan ất cách, tất yếu tiểu tiện bất thông, nôn và buồn nôn, là do trọc tà ủng tắc tam tiêu, chính khí mất thăng giáng, nên hạ quan mà

tiểu tiện bé, cách thượng mà ấu thổ, âm dương bé tuyệt” [25]. Hà Liêm Thần trong “Trọng đính quang ôn nhiệt luận” lần đầu nêu lên nguyên nhân bệnh sinh do niệu độc nhập huyết, huyết độc đưa lên não. Nguyên nhân quan cách biểu hiện là hàn nhiệt thác tạp, bệnh ở ngũ tạng cùng xuất hiện. Do chính hư tà thực, thuận theo bệnh tiến triển không ngừng, cuối cùng thì chính không thắng được tà gây chứng nội bế ngoại thoát, âm kiệt dương vong [26].

Long bế: đã được mô tả trong “Nội kinh”, “Hoàng đế nội kinh” viết “Bệnh long bế của nó, tả thương thận” [25].

Để duy trì chức năng tiểu tiện là phải dựa vào tác dụng khí hoá của thận và bàng quang. Theo lý luận cơ bản y học cổ truyền việc hấp thu, vận hành, bài tiết thủy dịch còn dựa vào khí hoá của tam tiêu thông điều và chuyển vận, và chưng hoá của phế tỳ thận. Sách “Tổ vấn- Kinh mạch biện luận” viết “Đồ uống vào vị hoà nhập cùng tinh khí lên tỳ, tỳ khí tán tinh lên phế, phế thông điều thủy đạo hạ xuống bàng quang, tinh phân đi bốn hướng, ngũ kinh đều hành” [28]. Vì vậy long bế phát sinh ngoài thận và bàng quang còn liên quan đến phế tỳ và tam tiêu. Khí thượng tiêu không hoá được là do phế, phế không tuyên túc thì không thông điều thủy đạo xuống bàng quang. Khí ở trung tiêu không hoá là do tỳ, tỳ khí hư nhược nên không thăng thanh giáng trọc. Khí ở hạ tiêu không hoá là do thận, thận dương hao hư nên khí không hoá thủy, thận âm bất túc nên thủy phủ khô kiệt đều gây long bế. Can khí uất kết làm rối loạn tam tiêu cũng gây ra long bế [29].

Thủy thũng: đã được sách “Nội kinh” gọi là thủy và trong “Linh khu - Thủy chứng” đã mô tả về chứng bệnh. Sách “Kim quỹ yếu lược” gọi là thủy khí. Chu Đan Khê thời Nguyên có viết trong “Đan Khê tâm pháp” đã phân thủy thũng thành âm thủy và dương thủy [27]. Thủy nhờ vào khí mà vận hành trong toàn cơ thể. Trong cơ chế bệnh sinh thủy thũng thì 3 tạng phế, tỳ và thận có mối quan hệ mật thiết với nhau, vừa tương hỗ vừa ảnh hưởng lẫn nhau [28], [29].

Lâm chứng: Trong nội kinh đã mô tả về chứng “Lâm”. Trong “Tổ vấn - Lục nguyên chính kỹ đại luận thiên” gọi là lâm bí. Đến đời Hán, Hoa Đà trong “Trung tàng kinh” phân thành tám loại [28], [29].

Lâm chứng là chứng bệnh chủ yếu thuộc về phủ bàng quang và tạng thận, và có mối quan hệ mật thiết đến hai tạng can, tỳ. Chủ yếu do ban đồ thấp nhiệt uẩn kết ở hạ tiêu gây rối loạn khí hoá của bàng quang. Nếu thấp nhiệt không được điều trị triệt để mà kéo dài làm nhiệt uất thương âm, thấp bức dương khí hoặc là âm thương ảnh hưởng đến khí thì sẽ làm cho tỳ thận lưỡng hư, rối loạn chức năng khí hoá của bàng quang dẫn đến bệnh chuyển từ thực thành hư hoặc hư thực thác tạp [29], [30].

Thận phong: “Tổ vấn – Kỳ bệnh luận” chỉ ra thận phong có triệu chứng phù chủ yếu ở mặt kèm theo đau mỏi thắt lưng, thận nặng đá ít, da phù đen tối, ăn kém, sau ăn hồi hộp trống ngực, tâm khí bại suy [25].

Niệu độc: Hà Liêm Thần trong “Trọng định quang ôn nhiệt luận” đã chỉ ra “Niệu độc nhập huyết, huyết độc thượng não là chứng hậu, đau đầu mà chóng mặt, thị lực mờ lung, ù tai, điếc tai, nôn buồn nôn, hơi thở có mùi khai, có trường hợp xuất hiện co giật, bất tỉnh, tay bắt chuồn chuồn, lưỡi có điểm loét điểm đen” [31].

1.2.2. Nguyên nhân cơ chế bệnh sinh bệnh thận mạn theo Y học cổ truyền

Do cảm thụ ngoại tà: phong nhiệt hoặc phong hàn xâm nhập, Phế mất công năng tuyên giáng và thông điều thủy đạo, tam tiêu không thông lợi, thấp trọc trở trệ làm tổn thương đến Tỳ thổ. Hoặc sống lâu ở nơi ẩm thấp, thủy thấp xâm nhập vào trong vây khôn át chế Tỳ dương, không thể kiện vận thủy thấp và hoá sinh khí huyết, đều có thể khiến tỳ dương hư suy, lâu ngày thì ảnh hưởng đến Thận dẫn đến Tỳ Thận dương hư, thủy thấp trọc tà không khí hoá mà biến chứng sinh bệnh. Do cảm phải các loại tà khí có tính chất khác nhau hoặc hàn hoá thương dương hoặc nhiệt hoá thương âm [32].

Do ẩm thực bất điều: thời gian dài ăn nhiều đồ béo ngọt, bổ dưỡng, đồ ăn cay nóng kích thích nhiều làm tổn thương Tỳ Vị, thấp tà sinh ra bên trong, thấp uất hoá nhiệt có thể dẫn đến thấp nhiệt uẩn kết làm tổn thương tạng phủ, trở trệ khí cơ hoặc ăn nhiều đồ sống lạnh, Tỳ dương bị tổn thương không thể vận hoá tốt, Tỳ hư nên hoá sinh khí huyết bất túc, thận tinh thiên thiên không được nuôi dưỡng đầy đủ, có thể dẫn đến Tỳ Thận hư suy, thấp trọc không vận, từ đó mà sinh ra bệnh [32].

Do lao lực quá độ: làm lưng mệt mỏi quá độ, tình dục quá độ. Thận khí tổn

thương không thể hoá khí được thuỷ dịch dẫn đến thuỷ thấp đình trệ ở trong. Hoặc lo nghĩ quá độ, thể chất mệt mỏi, hao tổn tinh thần, tổn thương Tỳ Vị, hao thương khí cơ, có thể dẫn đến Tỳ mất kiện vận, thuỷ thấp đình tụ ở trong sinh bệnh [32].

Do tình chí làm tổn thương: giận dữ làm tổn thương Can, lo nghĩ tổn thương Tỳ, sợ hãi làm tổn thương Thận, nếu tình chí không thoải mái, Can khí uất trệ hoành nghịch phạm Tỳ, làm Tỳ mất kiện vận. Hoặc khí cơ uất trệ, huyết lưu hành không thông mà thành ứ huyết. Hoặc khí uất hoá hoả làm tổn thương đến Can Thận, Can thận âm hư mà không điều trị dẫn đến bệnh tình nặng hoá thành chứng Can dương hoá phong [32].

Do các bệnh khác mà thành: Thuỷ thũng, lâm chứng, tiêu khát kéo dài mà không khỏi hoặc không kiểm soát bệnh tốt dẫn đến Tỳ Thận hư suy. Hoặc dùng quá nhiều thứ đắng lạnh làm tổn thương Vị, cay nóng làm tổn thương phần âm. Hoặc làm dụng chất độc, đều có thể dẫn đến Tỳ Thận hư suy không thể thăng thanh giáng trọc, khí hoá bất thường, dẫn đến thấp trọc đình lưu mà phát thành bệnh [32].

Từ những nguyên nhân trên nhận thấy, tỳ thận hư suy và trọc độc lưu tích là quan trọng nhất, trong tỳ thận hư suy là gốc, trọc độc lưu tích là ngọn. Tỳ hư không thể thăng thanh giáng trọc, Thận hư mất chức năng chung bốc khí hoá, dẫn đến chất thanh và chất trọc lẫn lộn, thăng giáng thất thường, nên có thể thấy các chứng như niệu bết, nôn ói, trướng bụng, hôn mê. Bệnh kéo dài lâu ngày dẫn đến âm dương khí huyết đều bị tổn thương, có thể xuất hiện khí huyết hư suy, khí âm lưỡng hư, âm dương lưỡng hư. Trong quá trình biến đổi của bệnh, ngoài trọc độc là tình trạng xuyên suốt của bệnh, còn kèm thường kèm có thuỷ thấp, thấp nhiệt, phong tà, ứ huyết là ngọn của bệnh, có khi nặng thì mấy loại tà cùng nhau kết hợp mà gây bệnh, trong các điều kiện nhất định có thể ảnh hưởng và chuyển hoá lẫn nhau [31], [32].

1.2.3. Chẩn đoán và điều trị bệnh thận mạn theo YHCT [26], [29], [30], [31], [32]

1.2.3.1. Thể tỳ thận khí (dương) hư

Triệu chứng: cơ thể mệt mỏi không có lực, đoản hơi, ngại nói, bụng chướng, ăn kém, lưng gối đau mỏi, tiểu tiện nhiều trong dài, có thể kèm theo triệu chứng sợ lạnh, tay chân lạnh, lưỡi đạm có hàn răng, rêu trắng, mạch trầm trì.

Pháp điều trị: kiện tỳ, ích khí ôn thận

Phương điều trị: Hương sa lục quân tử thang gia giảm

1.2.3.2. *Thể khí âm lưỡng hư:*

Triệu chứng: sắc mặt ít sáng, khí đoản, lực yếu, lưng gối mỏi, da khô táo, miệng khô không thích uống nước, hoặc lòng bàn tay bàn chân nóng, lưỡi đạm có hàn răng, mạch trầm tế.

Pháp điều trị: Ích khí dưỡng âm

Phương điều trị: Lục vị địa hoàng thang gia giảm

1.2.3.3. *Thể khí trệ huyết ứ*

Triệu chứng: da xỉn màu, đau thắt lưng, da và móng không đều màu, tê chân tay, lưỡi có điểm ứ huyết, đại lạc mạch tím, mạch

Pháp điều trị: hoạt huyết hoá ứ

Phương điều trị: Huyết phủ trục ứ thang gia giảm

1.2.3.4. *Thủy thấp đình trệ*

Triệu chứng: Toàn thân phù thũng khá rõ ràng, có thể kèm tràn dịch màng phổi, bàng bụng, bụng trướng đại tiện phân sệt lỏng, tiểu tiện ngắn ít, lưỡi nhạt rêu trắng, mạch trầm trì.

Pháp điều trị: hành khí hoá thủy

Phương điều trị: Ngũ linh tán hợp Ngũ bì ẩm

1.2.3.5. *Ngoại cảm*

Phong nhiệt ngoại cảm, triệu chứng thấy phát nhiệt hơi sợ gió, đau đầu, họng đau, miệng khô mà khát, ho khạc đờm vàng, rêu lưỡi vàng mỏng, mạch phù sắc. Phong hàn ngoại cảm, triệu chứng thấy sợ lạnh, phát nhiệt, đau đầu, ho khạc đàm trắng mà ít, không ra mồ hôi, rêu lưỡi trắng mỏng mạch phù khản.

Pháp điều trị: Sơ phong thanh nhiệt

Phương điều trị: Ngân kiều tán gia giảm, Tang cúc ẩm gia giảm

1.2.3.6. *Thủy thấp đình trệ*

Toàn thân phù thũng khá rõ ràng, có thể kèm tràn dịch màng phổi, bàng bụng, bụng trướng đại tiện phân sệt lỏng, tiểu tiện ngắn ít, lưỡi nhạt rêu trắng, mạch trầm trì.

Pháp điều trị: hành khí hoá thuỷ.

Phương điều trị: Ngũ linh tán hợp Ngũ bì ẩm.

1.2.3.7. *Can thận âm hư*

Xây xẩm chóng mặt, đau đầu, miệng lưỡi họng khô, khát thích uống nước mát, ngũ tâm phiền nhiệt, lưng gối mỏi yếu, tinh thần mệt mỏi yếu sức, đại tiện phân khô cứng, tiểu lượng ít sắc vàng, lưỡi đỏ nhạt không có rêu, mạch tế sác.

Pháp điều trị: tư dưỡng can thận.

Phương điều trị: Lục vị địa hoàng thang hợp Nhị chí hoàn.

1.2.3.8. *Thể thấp nhiệt trở trệ*

Triệu chứng: buồn nôn và nôn, nóng bức, chán ăn, khô miệng, miệng có vị nước tiểu, chướng bụng, miệng dính, rêu lưỡi màu vàng nhờn, mạch hoạt sác.

Pháp điều trị: thăng thanh giáng trọc, thanh nhiệt, hoá thấp.

Phương điều trị: Hoàng liên ôn đởm thang gia giảm

1.2.3.9. *Đàm thấp trở trệ*

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn ói, lâu tiêu, bụng trướng, miệng có vị nước tiểu, miệng dính muốn uống nước, rêu lưỡi trắng nhớt hoặc trắng bản.

Pháp điều trị: thăng thanh giáng trọc, hoà vị, hoá ú.

Bài thuốc: Ôn đởm thang gia giảm, Thăng thanh giáng trọc thang gia giảm

Thể bệnh đàm thấp thường gặp trên lâm sàng ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính. Pháp điều trị thăng thanh giáng trọc, hoà vị được xem là pháp điều trị cơ bản trong việc điều trị thể bệnh này. Tuy nhiên, nếu tình trạng đàm thấp trở trệ không được can thiệp kịp thời, bệnh có thể diễn tiến thành thể Thấp nhiệt trở trệ, làm trầm trọng thêm tình trạng bệnh lý. Dựa trên cơ sở này, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu bài thuốc “Thăng Thanh Giáng Trọc” nhằm đánh giá hiệu quả và cơ chế tác động của bài thuốc này trong điều trị bệnh thận mạn tính.

1.3. Một số nghiên cứu về thuốc điều trị bệnh thận mạn tính bằng y học cổ truyền

1.3.1. Nghiên cứu thực nghiệm

Hiện nay các nghiên cứu trên thực nghiệm nhằm tìm hiểu cơ chế tác dụng của các vị thuốc, bài thuốc thường được sử dụng trong điều trị bệnh thận mạn và

nghiên cứu các mô hình gây bệnh thận mạn khác nhau .

1.3.1.1. Tại Việt Nam

Trần Khánh Linh và cộng sự (2019) nghiên cứu tác dụng của dịch chiết cây Hạ khô thảo nam – *Blumea lacera* trên chuột gây suy thận mạn bằng adenine, kết quả cho thấy nhóm chuột được sử dụng dịch chiết cây hạ khô thảo có tỷ lệ sống cao hơn các nhóm chứng còn lại [33].

Trần Thị Tuyết Nhung và cộng sự (2023) đánh giá tác dụng của viên nang GK1 điều trị suy thận mạn trên lâm sàng. Viên nang GK1 gồm các vị thuốc: Đại hoàng, Thổ phục linh, Bồ công anh, Long cốt, Mẫu lệ, Hạ khô thảo nam. Kết quả cho thấy viên nang GK1 có tác dụng tăng mức lọc cầu thận, cải thiện các triệu chứng thường gặp trên lâm sàng [34].

1.3.1.2. Trên thế giới

Ping-lan Lin và cộng sự (2023) nghiên cứu trên thực nghiệm bài thuốc Shen-shuai-yi trên chuột gây tắc nghẽn niệu quản một bên. Bài thuốc “ Shen-shuai-yi” hay “SSYR” gồm các vị thuốc: Đương quy 10g, Hoàng kỳ 30g, Bán hạ 10g, Trần bì 10g, Thổ phục linh 10g, Vương bất lưu hành 10g, Hồ lô ba 30g và Đại hoàng 10g. Kết quả cho thấy trên thực nghiệm SSYR giảm tổn thương thận và xơ hoá thận, ngăn chặn quá trình phosphoryl hoá STAT3 và Smad3, đồng thời ức chế CTGF [35].

Xian Sun và cộng sự (2022) đã nghiên cứu tác dụng của bài thuốc “ Yishen Qingli Heluo” hay “ YQHG” trên mô hình chuột bị cắt thận 5/6. Bài thuốc YQHG gồm các vị: Đương quy, Ngưu tất, Liên tiền thảo, Ngọc trúc, Thổ phục linh, Đại hoàng, Thạch vĩ, Hoàng kỳ, Bông nê, Cốt khí củ. Kết quả của thực nghiệm cho thấy YHQG có tác dụng bảo vệ thận nhờ cơ chế giảm tình trạng xơ hoá và viêm thận, cải thiện hàng rào đường ruột nhờ tăng số lượng vi khuẩn sản xuất SCFA có lợi cho đường ruột [36].

Chen Hui Xia và cộng sự (2019) đã tiến hành nghiên cứu trên mô hình chuột mắc bệnh thận do Adenine gây ra, sử dụng bài thuốc "Yiqihuoxue" gồm các vị thuốc: Hoàng Kỳ, Xuyên Ngưu Tất, Chỉ Thực, Cốt khí củ, Tam Lăng, Uất Kim, Thổ Miết Trùng và Địa Long. Kết quả thực nghiệm cho thấy các chỉ số sinh hóa thận như Scr và BUN, cũng như các chỉ số sinh hóa gan như ALT và AST đều giảm rõ rệt ở nhóm điều trị bằng "Yiqihuoxue". Kết quả giải phẫu bệnh cho thấy tình

trạng xơ hóa thận giảm đáng kể so với nhóm chỉ sử dụng Adenine, khi nhuộm ba màu của Mason. Đối với giải phẫu bệnh gan, nhuộm bằng HE cho thấy nhóm chuột dùng Adenine bị xâm nhập bởi các tế bào viêm lớn, trong khi nhóm chuột sử dụng "Yiqihuoxue" thấy giảm tình trạng thâm nhiễm tế bào viêm [37].

Xinhui Liu và cộng sự (2019) nghiên cứu thực nghiệm thuốc sắc “ Huangqi-Danshen” hay “HDD” trên mô hình chuột gây bệnh thận mạn bằng Adenine. Bài thuốc bao gồm 2 vị Hoàng kỳ 30g và Đan sâm 15g. Kết quả trên thực nghiệm cho thấy, chức năng thận được cải thiện thông qua việc đánh giá mức độ Scr và BUN. Hình ảnh nhuộm PAS cho thấy, hình ảnh teo ống thận được cải thiện khi sử dụng HDD, nhuộm Masson cho thấy tình trạng xơ hoá kẽ được cải thiện. HDD làm giảm sự phân hạch của ty thể và làm tăng sự hợp nhất của ty thể ở chuột [38].

Meng Wang và cộng sự (2018) sử dụng công thức “ShenShuai II” hay “SSR” trên mô hình gây bệnh thận mạn ở chuột bằng phương pháp cắt 5/6 thận để nghiên cứu xác định tác dụng của SSR trên bệnh thận mạn. SSR gồm các vị thuốc: Đảng sâm 15g, Dâm dương hoắc 15g, Đan sâm 15g, Đương quy 15g, Đại hoàng 15g, Hoàng liên 6g, Tô tử 15g, Xuyên khung 15g, Đào nhân 15g. Nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh SSR có tác dụng trung gian bảo vệ thận bằng cách cải thiện trình trạng thiếu oxy trong thận, tham gia vào các tác dụng chống apoptotic [39].

Xinhui Liu và cộng sự (2018) nghiên cứu trên tác dụng bài thuốc “ Jian-Pi-Yi-Shen” hay “JPYSF” trên thực nghiệm mô hình chuột gây bệnh thận mạn bằng phương pháp cắt 5/6 thận. Bài thuốc JPYSF gồm các vị: Hoàng kỳ, Bạch truật, Hoài sơn, Nhục thung dung, Bạch đậu khấu, Đan sâm, Đại hoàng và Cam thảo. Qua thực nghiệm thấy JPYSF cải thiện tổn thương bệnh lý ở thận, với kết quả nhuộm PAS cho thấy sự cải thiện đáng kể ở tình trạng phì đại cầu thận và teo ống thận. Nhuộm Masson cho thấy tình trạng xơ hoá giảm rõ rệt. Ngoài ra, bài thuốc còn cải thiện chức năng ty thể ở chuột, giảm sự phân hạch của ty thể và tăng sự hợp nhất [40].

1.3.2. Nghiên cứu lâm sàng

1.3.2.1 Trên thế giới

Trong vài chục năm gần đây, dựa trên trên lý luận YHCT mà người xưa để lại các thầy thuốc YHCT, đặc biệt ở Trung Quốc, đã tiến hành nhiều nghiên cứu để

chứng minh tác dụng của YHCT trong điều trị bệnh thận mạn.

Lê Thị Thanh Nhạn và cộng sự (2005) nghiên cứu bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc thang” trong điều trị suy thận mạn trên lâm sàng. Nghiên cứu được thực hiện trên 50 bệnh nhân suy thận mạn tính tại Viện y học- Bệnh viện Trung y số 1, thuộc trường đại học trung y dược Quảng Châu- Trung Quốc. Kết quả điều trị đạt 89,6%, sau điều trị các triệu chứng trên lâm sàng đều có tiến triển tốt hoặc khỏi hẳn, chức năng thận được cải thiện, cải thiện được tình trạng thiếu máu của bệnh nhân suy thận [41].

Feixia Dong và cộng sự (2010) nghiên cứu lâm sàng về sự thay đổi của Cysatin C trên lâm sàng bằng việc sử dụng bài thuốc “Gubenqudiyishen” phát triển từ bài thuốc cổ phương “ Lục vị địa hoàng” để điều trị hội chứng thận hư và viêm thận mạn tính trong bệnh thận mạn tính. Nghiên cứu được thực hiện trên 68 bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính giai đoạn 2 chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm. Nhóm 1 uống thuốc đối chứng, nhóm 2 uống thuốc sắc Gubenqudiyishen. Sau 48 tháng điều trị, kết quả ở nhóm sử dụng thuốc sắc Gubenqudiyishen cho thấy nồng độ Cys-C, Scr và BUN trong huyết thanh giảm đáng kể, trong khi đó ở nhóm đối chứng không thấy được điều này [42]

Shanshan Wang và cộng sự (2016) đã làm 20 nghiên cứu bao gồm 1606 người tham gia mắc CKD. Sử dụng cao khô “ Shen shaining” bao gồm các vị thuốc: Đại hoàng, Hoàng liên, Hồng hoa, Đan sâm, Ngưu tất, Nhân sâm. Kết quả cho thấy cao khô làm giảm đáng kể SCR và BUN, tăng HB và cải thiện hiệu quả tổng thể các triệu chứng và dấu hiệu ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn [43].

1.3.2.2. Tại Việt Nam

Vũ Hoàng Long và cộng sự (2011), nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh nhân suy thận mạn của bài thuốc “ Thăng thanh giáng trọc thang” trên 30 bệnh nhân cho thấy có 80% bệnh nhân đáp ứng với thuốc điều trị, bài thuốc làm giảm chỉ số ure máu và làm tăng mức lọc cầu thận [31].

1.4. Khái quát về độc tính bán trường diễn và mô hình gây bệnh thận mạn bằng Adenine

1.4.1. Tổng quan về độc tính bán trường diễn [44], [45], [46].

Độc tính bán trường diễn là một nghiên cứu độc tính đa liều (multi dose toxicity) và liều lặp lại (repeated dose toxicity), mục đích tìm ra các tác dụng không mong muốn gây ra bởi thuốc trong một thời gian dài, với liều nhỏ, lặp lại trên cơ quan chuyển hoá trong cơ thể. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn là một bước quan trọng trong quá trình đánh giá tiền lâm sàng, cung cấp thông tin chi tiết về các tác động lâu dài của thuốc đối với các cơ quan và hệ thống trong cơ thể. Loại nghiên cứu này thường được thực hiện trong một khoảng thời gian kéo dài, nhằm xác định các biến đổi sinh lý, hóa sinh và mô học có thể xảy ra khi thuốc được sử dụng ở liều lặp lại. Những dữ liệu thu thập được không chỉ giúp đánh giá tính an toàn tổng thể của thuốc mà còn cung cấp cơ sở khoa học để xác định mức liều tối ưu, mức liều không gây độc (NOAEL), và liều gây độc (LOAEL).

Thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn có thể khác nhau tùy thuộc vào quy định ở từng quốc gia. Tại Việt Nam, các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu, thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn thường gấp 4 lần so với thời gian dùng dự kiến trên người. Đường dùng thuốc cho động vật thường được chọn sao cho tương tự với đường dùng dự kiến trên người. Mỗi một lô chuột thử nghiệm sẽ được sử dụng với các liều lượng khác nhau để đánh giá tác động của thuốc một cách toàn diện.

Các thông số thường được sử dụng để đánh giá độc tính bán trường diễn bao gồm các chỉ số về huyết học, chỉ số về sinh hoá, chức năng gan và chức năng thận. Xét nghiệm đại thể và vi thể là các phương pháp quan trọng trong việc đánh giá tác động của thuốc trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn. Cụ thể:

- Xét nghiệm đại thể: Đánh giá các cơ quan lớn như gan, thượng thận, lách, dạ dày, thận, tim, phổi, và ruột để nhận diện những thay đổi rõ ràng về hình dáng, kích thước hoặc màu sắc của các cơ quan này. Việc kiểm tra đại thể giúp phát hiện các tổn thương, viêm nhiễm hoặc các biểu hiện bất thường khác.

- Xét nghiệm vi thể: Đánh giá các thay đổi ở mức độ mô học bằng cách sử dụng kính hiển vi để quan sát các tế bào và mô. Các cơ quan thường xuyên được kiểm tra vi thể bao gồm gan, thận và tim. Việc đánh giá vi thể giúp phát hiện tổn thương tế bào, như viêm, hoại tử, xơ hóa, hoặc các biến đổi bất thường khác không

thể phát hiện được qua xét nghiệm đại thể.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn cung cấp những thông tin chi tiết về tác động lâu dài của thuốc đối với các cơ quan và hệ thống trong cơ thể. Những dữ liệu này giúp đánh giá tính an toàn của thuốc và hỗ trợ quyết định liệu có thể áp dụng thuốc đó trong điều trị lâm sàng hay không. Nếu được chỉ định sử dụng, nghiên cứu độc tính bán trường diễn cũng giúp xác định các yếu tố cần được theo dõi để phát hiện và quản lý các phản ứng phụ tiềm ẩn trong quá trình điều trị.

1.4.2. Một số mô hình gây bệnh thận mạn trên thực nghiệm

1.4.2.1. Một số mô hình gây bệnh thận mạn bằng phương pháp phẫu thuật

Tắc nghẽn niệu quản một bên (UOO): Đây là mô hình *in vivo* quan trọng trong việc nghiên cứu cơ chế xơ hoá ống kẽ thận liên quan đến bệnh thận ở người. Khi tắc nghẽn niệu quản, lưu lượng máu qua thận bị giảm, và mức lọc cầu thận giảm rõ rệt trong vòng 24 giờ sau khi tắc thận. Viêm kẽ đạt đỉnh sau 2-3 ngày kèm theo có sự giãn nở ống thận. Sau một tuần có tình trạng teo ống thận và xơ hoá. Sau khoảng 2 tuần từ ngày bắt đầu, mô hình sẽ đi đến giai đoạn cuối [47], [48], [49], [51].

Cắt 5/6 thận: là phương pháp giảm khối lượng thận, được thực hiện bằng phương pháp cắt bỏ một phần thận gây xơ cứng cầu thận tiến triển và xơ hoá ống kẽ thận [48], [49]. Phương pháp thường được thực hiện ở chuột là cắt bỏ thận, sau đó thắt các nhánh cực của động mạch thận. Phương pháp khuyến nghị là cắt bỏ thận phải và cắt bỏ cực trên và cực dưới của thận trái (2/3 quả thận) [49], [51]. Tuy nhiên, khả năng tổn thương thận bằng phương pháp này ở các chủng chuột là khác nhau [51].

1.4.2.2. Một số mô hình động vật gây bệnh thận mạn bằng hoá chất hoặc chế độ ăn

Adriamycin gây bệnh thận mạn: là một kháng sinh gây độc tế bào, được sử dụng trong hoá trị ung thư, và được phân lập từ *Streptomyces peucetius var caesius*. Đây là tác nhân gây tổn thương thường gặp ở động vật gặm nhấm, với tổn thương tương tự bệnh thận mạn ở người. Adriamycin chuyển hoá một cách hạn chế và chủ yếu được tích lũy ở thận [47], [48], [49], [51].

Bệnh thận do tiểu đường là nguyên nhân chính gây bệnh thận mạn tính ở các nước phát triển [22]. Trong đó mô hình sử dụng Streptozotocin làm độc tố tế bào

beta tuyến tụy (STZ) thường gây ra tiểu đường type 1. Đối với bệnh tiểu đường type 2, các mô hình sử dụng các loại gặm nhấm béo phì về mặt di truyền, những động vật này bị thiếu leptin, chế độ ăn nhiều chất béo dẫn đến kháng insulin [49], [50].

Mô hình áp dụng chế độ ăn kiêng oxalate: là một phương pháp nghiên cứu thực nghiệm đáng tin cậy. Oxalate dễ dàng được chuột tiêu thụ, và việc đo lượng bài tiết oxalate qua nước là một chỉ số quan trọng giúp theo dõi chính xác lượng oxalate hấp thụ. Đặc biệt, chỉ trong khoảng thời gian ngắn từ một đến ba tuần có thể khởi phát bệnh thận mạn giai đoạn nặng [48], [51].

Mô hình tăng huyết áp tự phát (SHR): được sử dụng để mô phỏng tình trạng tăng huyết áp tương tự ở người. Chuột SHR bị tăng huyết áp khi được 5-6 tuần tuổi và huyết áp tâm thu duy trì 180-200 mmHg [48]. Bên cạnh đó còn có mô hình tăng huyết áp muối (Deoxycorticosterone Acetate (DOCA)): được thực hiện bằng cách cấy một viên DOCA dưới da, cắt bỏ thận, và bổ sung 1% NaCl vào trong nước uống hoặc áp dụng chế độ ăn nhiều muối. Phương pháp này gây ra tình trạng tăng huyết áp ở chuột [48], [51].

Mô hình Adenine: Adenine và chất chuyển hoá 2,8- dihydroxyadenine, có khả năng đều kết tủa trong các ống thận, gây ra những những thay đổi ở ống thận và mô kẽ. Điều này dẫn đến thay đổi về sinh hoá, hình thái và mô bệnh học ở thận, tương tự như bệnh thận mạn ở người [48], [51].

1.4.2.3. Mô hình gây bệnh thận mạn khác [47], [51]

Mô hình biến đổi gen

Mô hình gây bệnh thận do phóng xạ.

1.4.3. Phương pháp gây bệnh thận mạn bằng Adenine

Giới thiệu khái quát về mô hình

Mô hình bệnh thận mạn (CKD) sử dụng adenine, được Yokowaza đề xuất năm 1986, dựa trên việc cung cấp adenine qua đường ăn uống hoặc tiêm, gây tắc nghẽn ống thận, mất nephron, tăng ure huyết, rối loạn chuyển hóa và suy thận [53], [54]. Adenine và chất chuyển hóa 2,8-dihydroxyadenine (2,8-DHA) đóng vai trò chính trong cơ chế bệnh sinh. 2,8-DHA kết tủa trong ống thận, gây tổn thương mô thận nghiêm trọng.

Adenine, một nucleobase purine thiết yếu, được chuyển hóa qua enzym APRT thành AMP hoặc qua enzym XO thành 2,8-DHA. Mô hình này là công cụ quan trọng để nghiên cứu cơ chế bệnh sinh CKD [51], [52], [53], [54], [55], [56].

Cơ chế gây bệnh thận mạn ở chuột ăn chế độ ăn giàu adenin [53], [54], [56].

Viêm và tổn thương ống thận: Tinh thể 2,8-DHA gây tổn thương tế bào ống thận, kích hoạt thụ thể toll-like (TLRs) trên đại thực bào và NF- κ B trên lympho B, dẫn đến viêm kéo dài với sự xâm nhập của đại thực bào và các tế bào miễn dịch khác. Viêm hạt hình thành xung quanh tinh thể, giúp loại bỏ tinh thể khỏi ống thận. Tuy nhiên, nếu tổn thương kéo dài, viêm mạn tính làm tăng sản xuất cytokine gây xơ hóa và thúc đẩy xơ hóa thận. Stress oxy hóa và thiếu oxy thận: tắc nghẽn ống thận do tinh thể 2,8-DHA gây áp lực lên mao mạch quanh ống, dẫn đến thiếu oxy và tăng sản xuất hypoxanthine, kích hoạt xanthine oxidase (XO) và stress oxy hóa. Stress oxy hóa góp phần tổn thương thêm ống thận và thúc đẩy viêm. Tế bào chết theo chương trình: Chết theo chương trình bao gồm apoptosis, necroptosis, ferroptosis, pyroptosis và autophagy. Rối loạn chuyển hoá: CKD do adenine gây rối loạn nhiều con đường chuyển hóa, bao gồm tryptophan, acid mật, phospholipid và acid béo. Sự suy giảm tryptophan 5-MTP và TPH-1 kích hoạt NF- κ B, ức chế Nrf2, thúc đẩy tích lũy chất nền ngoại bào và xơ hóa thận. Xơ hóa và chuyển đổi trung mô-biểu mô (EMT): Tổn thương kéo dài ở RTECs kích thích sản xuất các yếu tố tăng trưởng và cytokine, thúc đẩy nguyên bào sợi biệt hóa thành myofibroblast. Myofibroblast tăng sinh nhanh, sản xuất ECM (collagen, fibronectin), làm trầm trọng xơ hóa thận thông qua các con đường tín hiệu như TGF- β /Smad và Wnt/ β -catenin.

So sánh cơ chế gây bệnh thận mạn của adenin và bệnh thận mạn trên người

Hai cơ chế mô tả về tổn thương thận liên quan đến viêm, tổn thương ống thận do tinh thể 2,8-DHA và quá trình xơ hóa thận trong CKD có nhiều điểm giống nhau, đặc biệt trong các cơ chế sinh bệnh và các yếu tố thúc đẩy tổn thương. Các điểm giống nhau bao gồm:

Quá trình viêm kéo dài: Trong cả hai cơ chế, tình trạng viêm kéo dài đóng vai trò trung tâm trong thúc đẩy tổn thương thận. Viêm gây ra sự xâm nhập của các

tế bào miễn dịch như đại thực bào và lympho T/B, đồng thời kích thích sản xuất cytokine viêm (TNF- α , IL-1 β , IL-6) và các yếu tố trung gian hóa học khác.

Xơ hóa thận và tích lũy chất nền ngoại bào (ECM): Cả hai cơ chế đều dẫn đến xơ hóa thận thông qua tích lũy ECM (collagen, fibronectin). Quá trình này được thúc đẩy bởi các yếu tố tăng trưởng như TGF- β và các con đường tín hiệu như TGF- β /Smad hoặc Wnt/ β -catenin.

Vai trò của stress oxy hóa: Stress oxy hóa là yếu tố chung, góp phần gây tổn thương thêm tế bào ống thận và thúc đẩy viêm. Trong viêm do tinh thể 2,8-DHA, sự tắc nghẽn ống thận gây thiếu oxy cục bộ, kích hoạt stress oxy hóa thông qua enzyme xanthine oxidase (XO). Tương tự, trong CKD, stress oxy hóa gia tăng do mất cân bằng vi tuần hoàn quanh ống thận và các tín hiệu viêm mạn tính.

Sự chết tế bào theo chương trình: Cả hai cơ chế, các hình thức chết tế bào theo chương trình như apoptosis, necroptosis, hoặc pyroptosis đóng vai trò quan trọng trong sự tiến triển tổn thương thận. Dẫn đến làm giảm số lượng tế bào chức năng, tạo điều kiện cho xơ hóa lan rộng.

Vai trò của chuyển đổi biểu mô - trung mô (EMT): Trong cả hai cơ chế, quá trình EMT đóng vai trò chính trong việc kích thích sự hình thành myofibroblast, các tế bào này sản xuất ECM, dẫn đến xơ hóa kẽ ống thận.

Vòng xoắn bệnh lý: Cả hai cơ chế đều thể hiện một vòng xoắn bệnh lý, trong đó tổn thương tế bào, viêm, stress oxy hóa và xơ hóa liên tục củng cố lẫn nhau, dẫn đến sự tiến triển không hồi phục của tổn thương thận.

Nhìn chung, hai cơ chế đều phản ánh các con đường bệnh lý chung trong tổn thương thận: viêm, stress oxy hóa, xơ hóa, và mất chức năng của nephron.

Theo khuyến cáo, liều lượng adenine để gây bệnh thường được thiết lập ở mức 0,75% w/w đối với chuột cống và 0,20% w/w đối với chuột nhắt. Chuột nhắt có ngưỡng dung nạp adenine thấp hơn, do đó liều lượng được kiểm soát ở mức 0,20% w/w nhằm tránh gây độc quá mức. Ngược lại, chuột cống có khả năng dung nạp adenine tốt hơn, cho phép thiết lập liều lượng ở mức cao hơn, khoảng 0,75% w/w [56]. Việc tối ưu hóa liều lượng adenine trong chế độ ăn là cần thiết để xây dựng mô hình CKD phù hợp, cung cấp nền tảng cho nghiên cứu cơ chế bệnh sinh và phát

triển liệu pháp điều trị.

Để xác định tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên mô hình bệnh thận mạn bằng adenine chúng tôi tiến hành gây mô hình bệnh thận mạn trên thực nghiệm bằng adenine 0,2% (w/w) [56], [57], phù hợp với điều kiện nghiên cứu tại các phòng thí nghiệm ở Việt Nam.

1.5. Tổng quan về bài thuốc nghiên cứu

Thể bệnh đàm thấp trở trệ là một tình trạng thường gặp trên lâm sàng, đặc trưng bởi sự tích tụ và ứ trệ của thấp trọc, gây cản trở khí cơ và sự tuần hoàn tân dịch trong cơ thể. Pháp điều trị chủ yếu cho thể bệnh này bao gồm thăng thanh giáng trọc, hoà vị, hoá ứ nhằm điều loại bỏ thấp trọc, nâng cao chính khí, cải thiện sự vận hành của tân dịch trong cơ thể. Dựa trên cơ sở lý luận này, bài thuốc "Thăng thanh giáng trọc" đã được kế thừa và cải tiến dựa trên bài thuốc cổ phương "Ôn đởm thang". Bài thuốc "Thăng thanh giáng trọc thang" đã được Lê Thị Thanh Nhạn và cộng sự nghiên cứu và ứng dụng điều trị lâm sàng tại Trung Quốc. Tại Việt Nam, bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc thang” đã được sử dụng điều trị cho bệnh nhân suy thận mạn tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh trong nhiều năm, mang lại hiệu quả rõ rệt trong việc cải thiện triệu chứng lâm sàng. Năm 2011, nghiên cứu của Vũ Hoàng Long đã tiến hành xây dựng và phát triển bài thuốc "Thăng thanh giáng trọc thang" cho thấy hiệu quả điều trị cho bệnh suy thận mạn và đồng thời sử dụng các phương pháp khoa học y học hiện đại để đánh giá độc tính trên thực nghiệm và hiệu quả của bài thuốc trên lâm sàng.

Tác dụng: Thăng thanh giáng trọc, hoà vị, hoá ứ.

Chỉ định: Theo YHCT thường được chỉ định trong thể bệnh thấp trọc. Theo YHĐ thường được sử dụng điều trị cho bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn bảo tồn, chưa có chỉ định thay thế thận kèm theo ure máu và creatinin máu tăng. Điều trị bệnh nhân bệnh thận mạn tính có các triệu chứng mệt mỏi, ăn kém, nôn, mụn nhọt, ngứa ngoài da, da niêm mạc nhợt, xuất huyết dưới da, phù, tăng huyết áp, viêm ngoại tâm mạc, viêm thần kinh ngoại vi.

Phân tích bài thuốc[58], [59], [60],[61]:

Bài thuốc sử dụng Bán hạ chế làm quân dược với tác dụng hóa đàm, giáng trọc, kiện tỳ, giảm buồn nôn và đầy trướng, đồng thời hỗ trợ vận hóa của tỳ vị, ngăn ngừa thấp trọc tích tụ trong cơ thể. Hoàng kỳ phối hợp cùng Bán hạ chế, thăng dương khí, kiện tỳ, điều hòa khí cơ, giúp loại bỏ đàm trọc và tăng cường chính khí. Sự kết hợp giữa Bán hạ chế và Hoàng kỳ tạo sự cân bằng giữa thăng và giáng, vừa loại bỏ đàm trọc vừa nâng cao chính khí. Bài thuốc được phát triển từ “Ôn đởm thang,” thay Chỉ thực bằng Chỉ xác nhằm lý khí nhẹ nhàng hơn, bảo vệ chính khí, đặc biệt phù hợp với bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Trần bì phối hợp với Bán hạ chế hóa đàm, lý khí, trong khi Trúc nhự thanh nhiệt, giáng nghịch và dưỡng tân dịch, đảm bảo cân bằng ôn táo mà không gây tổn hại đến tỳ khí.

Các vị Đở trọng và Ngưu tất bổ can thận, hỗ trợ âm cân bằng âm dương. Đở trọng bổ dương, ích thận, dẫn dương khí về hạ tiêu, trong khi Ngưu tất dẫn huyết đi xuống, thông kinh mạch, giảm ứ trệ. Rau má, Đại hoàng và Hòe hoa tạo cơ chế thanh nhiệt, lợi thấp, giáng hỏa, và lương huyết. Rau má giải độc, thanh nhiệt; Đại hoàng thông đại tiện, loại bỏ thấp nhiệt trọc tích tụ tại hạ tiêu; Hòe hoa bảo vệ mạch máu, tăng tuần hoàn khí huyết và thanh nhiệt lương huyết. Đan sâm và Cốt khí củ hỗ trợ hoạt huyết, phá ứ, sinh huyết mới, đồng thời thanh thấp nhiệt và cải thiện lưu thông máu. Tầm sa khu phong, hóa đàm, thông kinh mạch, còn Thổ phục linh thanh nhiệt, lợi tiểu, trừ phong thấp, hỗ trợ đào thải thấp, nhiệt, trọc qua đường tiểu tiện.

Sự phối hợp của các dược liệu trong bài thuốc không chỉ giúp loại bỏ đàm thấp trở trệ, cải thiện khí cơ mà còn hỗ trợ chức năng tỳ, thận, cân bằng âm dương, tăng cường chính khí và bảo vệ cơ thể khỏi các tác động bệnh lý, đặc biệt ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính.

Vũ Hoàng Long và cộng sự (2011), đã nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh nhân suy thận mạn của bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc thang” trên 30 bệnh nhân nội trú tại Khoa thận- Bệnh viện Tuệ Tĩnh, kết quả cho thấy có 80% bệnh nhân đáp ứng với thuốc điều trị thông qua xét nghiệm ure và creatinin huyết thanh [31].

CHƯƠNG 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Chất liệu nghiên cứu là cao khô “Thăng thanh giáng trọc” do Viện nghiên cứu Y Dược Bách Thảo Dược sản xuất từ bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc”. Các dược liệu trong bài thuốc đều đạt tiêu chuẩn trong Dược điển Việt Nam V và tiêu chuẩn cơ sở. Thành phần bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc” được trình bày ở bảng 2.1.

Bảng 2.1 Thành phần bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc”

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng (g)
1	Thổ phục linh	<i>Rhizoma Smilacis glabrae</i>	10g
2	Đan sâm	<i>Radix et Rhizoma Salviae miltiorrhizae</i>	10g
3	Đỗ trọng	<i>Cortex Eucommiae</i>	10g
4	Hoa hòe	<i>Flos Styphnolobii japonici imaturi</i>	10g
5	Hoàng kỳ	<i>Radix Astragali membranacei</i>	10g
6	Rau má	<i>Herba Centellae asiaticae</i>	10g
7	Cốt khí	<i>Radix Polygoni cuspidati</i>	10g
8	Bán hạ (ché)	<i>Rhizoma Pinelliae</i>	5g
9	Trần bì	<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>	5g
10	Trúc nhự	<i>Caulis Bambusae in Taeniis</i>	5g
11	Chỉ xác	<i>Fructus Aurantii</i>	5g
12	Tầm sa	<i>Faeces Bombycum</i>	5g
13	Đại hoàng	<i>Rhizoma Rhei</i>	5g
14	Nguru tât	<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>	5g
Tổng			105g

Tỷ lệ bào chế cao khô “Thăng thanh giáng trọc” là 10:1, tức từ 10g dược liệu khô bào chế ra 1g cao khô. Bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc” có tổng 105g dược liệu khô, bào chế ra 10,5g cao khô. Theo kinh nghiệm sử dụng lâm sàng, một thang

thuốc được sử dụng cho bệnh nhân trong 2 ngày. Với liều cao khô tương ứng 10,5g bào chế từ bài thuốc, liều cao khô sử dụng trên người được dự kiến là 5,25g/người/ngày hay 0,105g/kg/ngày. Quy đổi ra liều dự kiến có tác dụng ở chuột nhắt trắng (hệ số 12) là $0,105 \times 12 = 1,26$ g/kg/ngày; liều dự kiến có tác dụng ở chuột cống trắng (hệ số 7) là $0,105 \times 7 = 0,735$ g/kg/24h [62]. Cao khô “Thăng thanh giáng trọc” (viết tắt là TTGT) được cho phân tán đều trong nước cất thành hỗn dịch và được cho chuột uống cưỡng bức qua kim cong đầu tù chuyên dụng.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Động vật nghiên cứu độc tính bán trường diễn là chuột cống trắng, thuần chủng, chủng *Wistar* cả 2 giống, trọng lượng 200-250g, số lượng 30 con.

Động vật thực nghiệm được cung cấp bởi Ban động vật - Học viện Quân Y. Tiêu chí đánh giá lựa chọn động vật thực nghiệm bao gồm: động vật khỏe mạnh, lông mượt, mắt sáng trong, hậu môn khô ráo, hành vi hoạt động và vận động bình thường, ăn uống đều đặn, chất thải ổn định. Quá trình lựa chọn động vật nghiên cứu được thực hiện bởi 2 kỹ thuật viên có nhiều kinh nghiệm, sau được kiểm tra và đánh giá lại bởi cán bộ nghiên cứu để đảm bảo đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

Chuột thí nghiệm được nuôi trong môi trường điều kiện chuẩn với chu kỳ sáng tối 12 giờ sáng/ 12 giờ tối, nhiệt độ duy trì ổn định ở $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Chế độ dinh dưỡng bao gồm thức ăn dành riêng cho động vật thí nghiệm, cùng với nước sạch đun sôi để nguội uống, cung cấp tự do cho chuột ăn và uống. Trước khi tiến hành nghiên cứu, chuột được nuôi ổn định trong phòng thí nghiệm ít nhất 7 ngày để đảm bảo chuột nghiên cứu thích nghi tốt với môi trường..

2.2.2. Đối tượng nghiên cứu tác dụng trên mô hình bệnh thận mạn bằng adenine

Động vật nghiên cứu tác dụng trên mô hình bệnh thận mạn là chuột nhắt trắng, thuần chủng, cả 2 giống, trọng lượng 18-22g số lượng 40 con.

Động vật thực nghiệm được cung cấp bởi Ban động vật - Học viện Quân Y.

Tiêu chí đánh giá lựa chọn động vật thực nghiệm bao gồm: động vật khỏe mạnh, lông mượt, mắt sáng trong, hậu môn khô ráo, hành vi hoạt động và vận động

bình thường, ăn uống đều đặn, chất thải ổn định. Quá trình lựa chọn động vật nghiên cứu được thực hiện bởi 2 kỹ thuật viên có nhiều kinh nghiệm, sau được kiểm tra và đánh giá lại bởi cán bộ nghiên cứu để đảm bảo đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

Chuột thí nghiệm được nuôi trong môi trường điều kiện chuẩn với chu kỳ sáng tối 12 giờ sáng/ 12 giờ tối, nhiệt độ duy trì ổn định ở $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Chế độ dinh dưỡng bao gồm thức ăn dành riêng cho động vật thí nghiệm, cùng với nước sạch đun sôi để nguội uống, cung cấp tự do cho chuột ăn và uống. Trước khi tiến hành nghiên cứu, chuột được nuôi ổn định trong phòng thí nghiệm ít nhất 7 ngày để đảm bảo chuột nghiên cứu thích nghi tốt với môi trường.

Bảng 2.2. Động vật nghiên cứu

Động vật	n	Tiêu chuẩn	Nghiên cứu
Chuột cống trắng chủng Wistar	30	Cả hai giống, khỏe mạnh, cân nặng 160 - 180g	Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”
Chuột nhắt trắng thuần chủng	40	Cả hai giống, khỏe mạnh, cân nặng 18 - 22g	Nghiên cứu tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”

2.3. Phương tiện máy móc, hoá chất trong nghiên cứu

2.3.1. Thuốc và hoá chất dùng trong nghiên cứu

- Các hóa chất xét nghiệm sinh hóa:

AST: Hóa chất GOT ASAT 5+1 IFCC của hãng MEDIA, sản xuất tại Italya.

ALT: Hóa chất GPT-ALT, của hãng MEDIA, sản xuất tại Italya.

Cholesterol: Hoá chất Cholesterol hãng MEDIA, sản xuất tại Italya.

Ure: Hóa chất Ure UV Fluid 5+3, hãng PRESTIC, sản xuất tại Đức.

Creatinin: Hóa chất Creatinin OSR6178 hãng Beckman Coulter, Sản xuất tại Ailen

Albumin: Hoá chất albumin của hãng MEDIA, sản xuất tại Italia.

- Hóa chất xét nghiệm huyết học của hãng Human, Đức.

- Nước muối sinh lý 0,9%.

- Adenine Hemisulphate (Duchefa, Hà Lan) dùng gây bệnh thận mạn thực nghiệm.

- Các hóa chất dùng trong xét nghiệm mô bệnh học:

Hoá chất nhuộm Eosin: Eosin Y hãng sản xuất Merck, sản xuất tại Đức.

Hoá chất nhuộm Hematoxylin: Hematoxyline Harris, hãng Cancer Diagnostics, sản xuất tại Mỹ.

Formol 10%: hãng Cancer Diagnostics, sản xuất tại Mỹ

Cồn (100 độ, 95 độ, 90 độ), parafin, xylen...

2.3.2. Máy móc và dụng cụ phục vụ nghiên cứu

- 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).

- Kim công đầu tù chuyên dụng dùng cho chuột uống thuốc, sản xuất tại Nhật Bản.

- Ống mao quản thủy tinh dùng để lấy máu chuột ((Brand™ Micro-haematocrit Capillary Tubes, đường kính trong 1.15 ± 0.05 mm, đường kính ngoài khoảng 1,5 mm).

- Bộ dụng cụ mổ động vật cỡ nhỏ và các dụng cụ thí nghiệm khác.

- Các thiết bị, dụng cụ xét nghiệm mô bệnh học: máy đúc parafin, máy cắt bệnh phẩm, giá đựng bệnh phẩm, bể nhuộm bằng thủy tinh, kính hiển vi đọc và chụp tiêu bản, ...

2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

Thời gian: nghiên cứu được tiến hành từ 4/2024 đến tháng 10/2024.

Địa điểm: Bộ môn Dược Dược lý- Học viện Quân y

Cơ quan làm và đọc tiêu bản: Bộ môn Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Quân y 103.

2.5. Phương pháp nghiên cứu

2.5.1. Đánh giá độc tính bán trường diễn

Phương pháp nghiên cứu thực nghiệm, có đối chứng.

Theo qui định của Bộ Y tế Việt Nam [45], hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới, và hướng dẫn của OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) về đánh giá tính an toàn và hiệu lực của thuốc Y học cổ truyền [46], [63].

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 1 (mô hình): Uống nước cất hằng ngày 10 ml/kg/24h.

Lô 2 (trị 1): Uống “Thăng thanh giáng trọc” liều 0,735 g/kg/24h.

Lô 3 (trị 2): Uống “Thăng thanh giáng trọc” liều 2,205 g/kg/24h.

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

2.5.2. Đánh giá tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên mô hình gây bệnh thận mạn bằng Adenine

2.5.2.1. Phương pháp gây mô hình bệnh thận mạn bằng Adenine

Chúng tôi lựa chọn mô hình gây CKD trên chuột nhắt trắng bằng adenine, dựa trên mô hình bệnh thận mạn tính gây ra bởi chế độ ăn giàu adenine [56], [57]. Mô hình này được tham khảo từ một số luận văn trong và ngoài nước, với những cải tiến sao cho phù hợp với điều kiện của phòng nghiên cứu của chúng tôi. Các bước nghiên cứu tiến hành như sau: Nuôi 60 chuột nhắt trắng trong khẩu phần ăn chứa có Adenine 0,2% w/w trong vòng 42 ngày. Cách trộn thức ăn có chứa adenine cho chuột: lấy 1kg thức ăn đạt tiêu chuẩn, dựa theo khẩu phần ăn tiêu chuẩn của chuột nhắt trắng nuôi dưỡng trong phòng thí nghiệm. Sau đó, trộn thức ăn với Adenine 0,2% w/w và đóng thành khuôn trước khi cho vào lồng nuôi dưỡng chuột, chuột được ăn tự do theo nhu cầu.

Trong quá trình nuôi dưỡng chuột bằng adenine để gây bệnh thận mạn, cần thường xuyên quan sát và đánh giá tình trạng sức khỏe của chuột. Các chỉ số cần theo dõi bao gồm sự thay đổi về cân nặng, tình trạng da lông, thay đổi về cân nặng, chất tiết và hành vi của chuột (sự thay đổi trong hoạt động, ăn uống, di chuyển, hay các dấu hiệu bất thường khác).

Tiêu chuẩn để xác định chuột đã gây bệnh thận mạn thành công của mô hình được đánh giá tại thời điểm sau 42 chuột ăn thức ăn có chứa adenin, khi chuột có hai trong ba biểu hiện của suy giảm chức năng thận: ure máu, creatinin máu tăng trên hoặc bằng 2,0 lần so với trước, protein niệu 24h tăng trên hoặc bằng 1,5 lần so với trước.

Các chuột lô chứng (10 chuột) được nuôi trong cùng điều kiện nhưng cho ăn bằng thức ăn tiêu chuẩn của chuột nhắt trắng không trộn adenine.

2.5.2.2. Phương pháp đánh giá tác dụng trên mô hình bệnh thận mạn ở chuột

Chuột ăn thức ăn tiêu chuẩn của chuột nhắt trắng không trộn adenine gồm 10 con được cho vào lô chứng. Các chuột ăn thức ăn có chứa adenin trong 42 ngày, sau khi được xác định gây mô hình bệnh thận mạn thành công được chia ngẫu nhiên vào 3 lô, mỗi lô 10 con. Như vậy nghiên cứu gồm 4 lô chuột, mỗi lô 10 con.

Lô 1 (lô chứng): không gây bệnh + uống nước cất.

Lô 2 (mô hình): gây bệnh + uống nước cất.

Lô 3 (TTGT-1): gây bệnh + uống TTGT liều 1,26 g/kg/ngày.

Lô 4 (TTGT-2): gây bệnh + uống TTGT liều 2,52 g/kg/ngày.

Các lô chuột được cho uống mẫu thử hoặc nước cất theo phân lô trong 28 ngày để đánh giá tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”.

2.6. Chỉ tiêu quan sát và chỉ tiêu đánh giá trên thực nghiệm

2.6.1. Đánh giá độc tính bán trường diễn

2.6.1.1. Chỉ tiêu quan sát độc tính bán trường diễn

- Đánh giá tình trạng chung, thể trọng của chuột.

- Cả 3 nhóm đều được lấy máu trước uống thuốc, sau 45 ngày, và sau 90 ngày uống thuốc để làm xét nghiệm máu đánh giá các chỉ số liên quan tới chức phận tạo máu (huyết học toàn bộ), chức năng gan, chức năng thận.

- Phân tích mô bệnh học: Sau 90 ngày uống thuốc, mô ngẫu nhiên 30% số chuột ở mỗi lô để quan sát đại thể các cơ quan nội tạng, làm tiêu bản nhuộm HE.

2.6.1.2. Chỉ tiêu đánh giá kết quả độc tính bán trường diễn

- *Chỉ tiêu đánh giá chung:* đánh giá tình trạng chung của chuột (lông, hoạt động, phân), sự phát triển cân nặng của chuột. So sánh cân nặng của chuột tại các thời điểm trước khi dùng thuốc, sau khi dùng thuốc 45 ngày và 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, Cholesterol toàn phần.

+ Đánh giá chức năng thận: Creatinin huyết thanh

- *Chỉ tiêu giải phẫu bệnh*

Quan sát mô bệnh học gan, thận dưới kính hiển vi, chụp ảnh, đánh giá kết quả.

2.6.2. Đánh giá tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”

2.6.2.1. Chỉ tiêu quan sát

- Theo dõi hằng ngày về tình trạng chung.

- Quan sát và ghi chép những biểu hiện bất thường của chuột.

- Cả 4 lô lấy máu làm xét nghiệm nồng độ ure, creatinin huyết thanh.

- Đánh giá cân nặng và giải phẫu bệnh của thận.

2.6.1.2. Chỉ tiêu đánh giá kết quả tác dụng của cao khô.

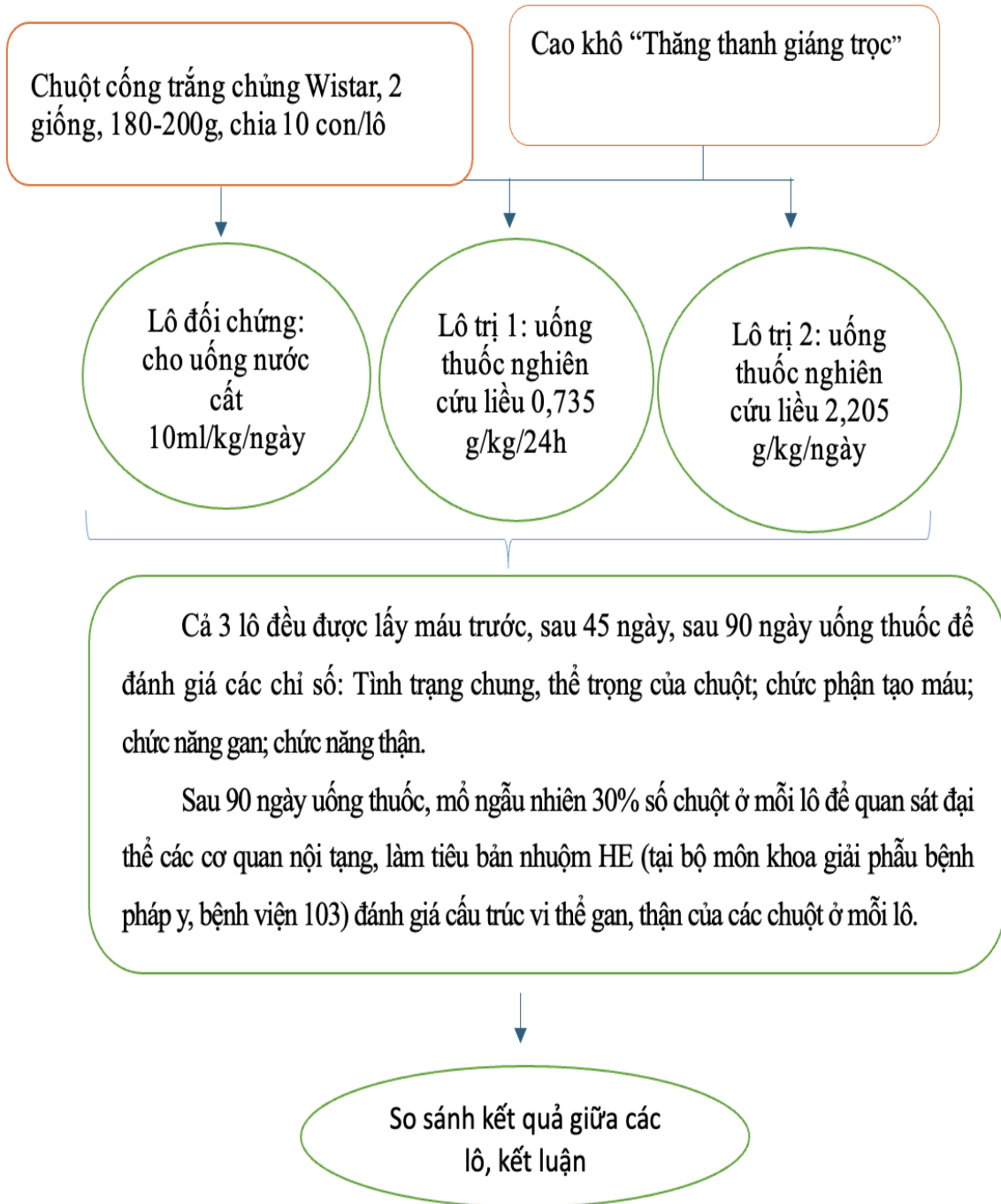
- *Chỉ tiêu đánh giá chung:* Hằng ngày đánh giá tình trạng chung của chuột: tình trạng lông, hoạt động, ăn uống. Đánh giá cân nặng của chuột tại 3 thời điểm: trước gây bệnh, sau gây bệnh (trước uống thuốc) và sau uống thuốc.

- *Chỉ tiêu xét nghiệm:* Xét nghiệm máu và nước tiểu đánh giá chức năng thận: nồng độ ure máu, creatinine huyết thanh, thể tích nước tiểu 24h, protein niệu 24h. Đánh giá tại 3 thời điểm: trước gây bệnh, sau gây bệnh (trước uống thuốc) và sau uống thuốc.

- *Chỉ tiêu giải phẫu bệnh:* Kết thúc thí nghiệm, chuột được giết trong điều kiện gây mê quá liều, phẫu tích lấy thận đánh giá cân nặng thận và làm tiêu bản mô bệnh học nhuộm HE đánh giá vi thể.

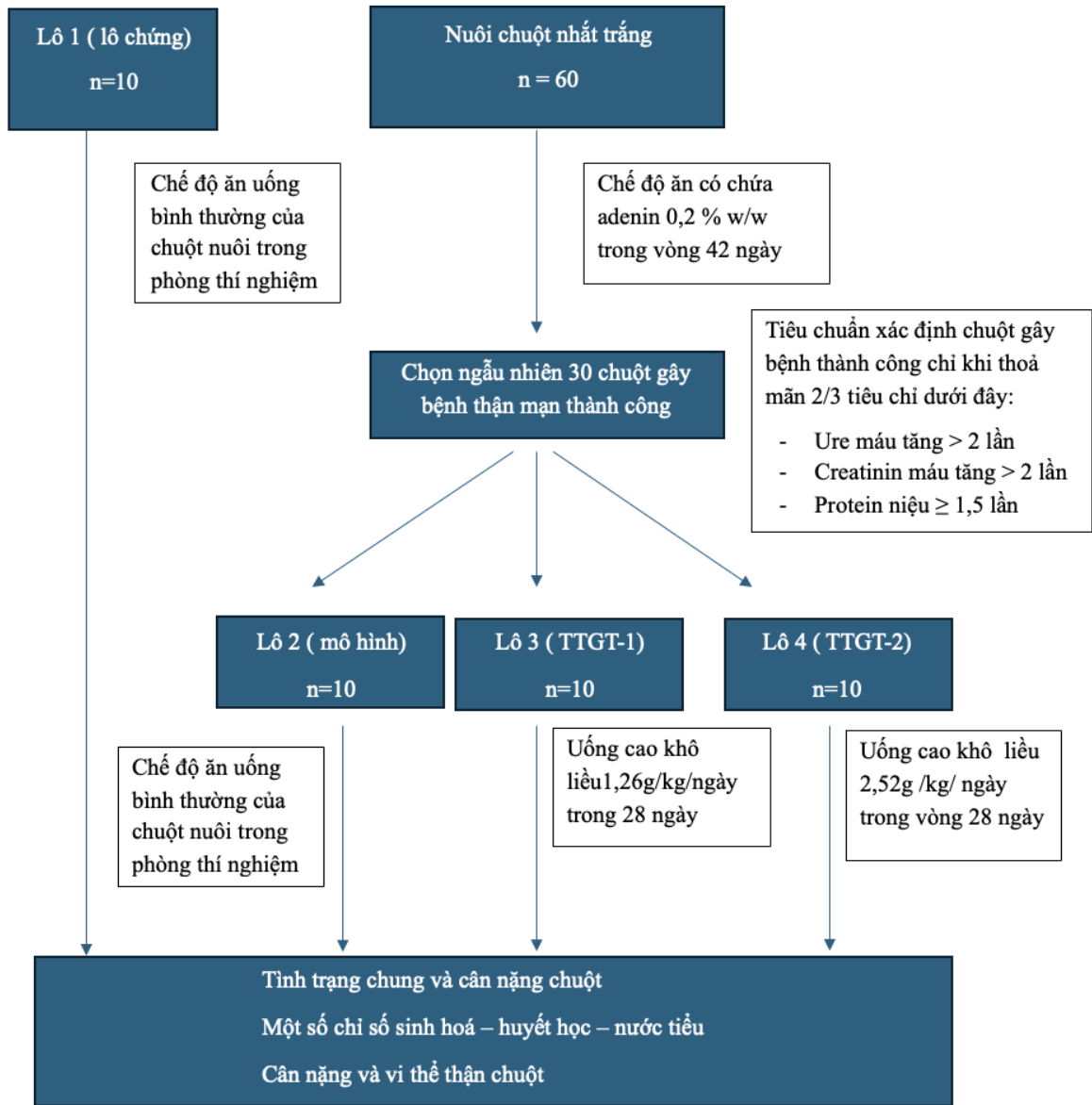
2.7. Sơ đồ nghiên cứu

2.7.1. Sơ đồ nghiên cứu độc tính bán trường diễn



Sơ đồ độc tính bán trường diễn

2.7.2. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng



Sơ đồ nghiên cứu tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”

2.8. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu

Các số liệu được trình bày dưới dạng Mean \pm SD. So sánh thống kê bằng test T-student, sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.9. 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.

2.10. Đạo đức trong nghiên cứu

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

Nghiên cứu 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 quá trình 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 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.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả đánh giá độc tính bán trường diễn

3.1.1. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng khi dùng dài ngày.

a. 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.

b. Sự thay đổi cân nặng của chuột

Kết quả nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.1.

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đối với cân nặng (g) của chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô).

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	pgiữa các lô
Cân nặng chuột (g)				
Trước thí nghiệm (a)	190,60±6,48	191,50±5,54	192,80±5,90	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	211,90±8,20	210,20±13,73	213,00±11,52	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	228,40±10,18	227,10±10,48	229,30±13,21	$p_{3-2} > 0,05$
Ptrong cùng lô	$p_{b-a} < 0,01$; $p_{c-a} < 0,01$; $p_{c-b} < 0,01$			-

Nhận xét:

- So sánh giữa các lô trong cùng một thời điểm đánh giá, 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 cao khô “Thăng thanh giáng trọc” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa gây ra các thay đổi trên sự phát triển cân nặng của chuột.

3.1.2. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đối với một số chỉ tiêu huyết học của chuột.

Kết quả được trình bày ở các bảng 3.2, 3.3, và 3.4.

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột ($\bar{x} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô).

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	pgiữa các lô
Số lượng hồng cầu chuột ($\times 10^{12}$g/l)				
Trước thí nghiệm (a)	7,65 \pm 0,94	7,87 \pm 0,99	7,80 \pm 0,56	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	7,95 \pm 0,68	7,74 \pm 1,02	7,69 \pm 0,75	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	7,80 \pm 0,95	7,70 \pm 1,15	7,93 \pm 0,50	$p_{3-2} > 0,05$
Ptrong cùng lô	$p_{b-a} < 0,01$; $p_{c-a} < 0,01$; $p_{c-b} < 0,01$			-
Hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột (g/dL)				
Trước thí nghiệm (a)	145,70 \pm 15,94	132,00 \pm 14,89	133,90 \pm 12,90	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	133,90 \pm 12,17	129,70 \pm 14,31	131,79 \pm 17,66	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	133,70 \pm 14,31	130,70 \pm 20,58	132,70 \pm 12,93	$p_{3-2} > 0,05$
Ptrong cùng lô	$p_{b-a} < 0,01$; $p_{c-a} < 0,01$; $p_{c-b} < 0,01$			-

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 cao khô “Thăng thanh giáng trọc” 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 3.3. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột ($\bar{x} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô).

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	P giữa các lô
Hematocrit (%)				
Trước thí nghiệm (a)	31,63±4,00	33,55±3,75	33,80±3,08	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	33,54±2,97	34,34±3,72	34,08±3,48	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	34,12±4,18	33,33±3,63	34,34±2,81	$p_{3-2} > 0,05$
P trong cùng lô	$p_{b-a} < 0,01$; $p_{c-a} < 0,01$; $p_{c-b} < 0,01$			-
Thể tích trung bình hồng cầu (fl)				
Trước thí nghiệm (a)	47,91±5,11	47,08±5,65	47,30±2,55	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	45,20±2,38	47,25±6,07	46,53±2,11	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	46,16±3,08	48,68±3,97	47,10±1,57	$p_{3-2} > 0,05$
P trong cùng lô	$p_{b-a} < 0,01$; $p_{c-a} < 0,01$; $p_{c-b} < 0,01$			-

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 cao khô “Thăng thanh giáng trọc” 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 3.4. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên số lượng bạch cầu và tiểu cầu trong máu chuột ($\bar{x} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô).

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	pgiữa các lô
Số lượng bạch cầu (G/l)				
Trước thí nghiệm (a)	6,40±2,19	6,95±1,22	6,24±1,05	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	6,48±1,06	6,28±1,134	6,40±1,29	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	6,91±1,08	6,83±0,18	6,54±1,10	$p_{3-2} > 0,05$
Ptrong cùng lô	$p_{b-a} < 0,01$; $p_{c-a} < 0,01$; $p_{c-b} < 0,01$			-
Số lượng tiểu cầu (G/l)				
Trước thí nghiệm (a)	687,20±171,81	762,30±160,17	720,20±120,39	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	727,20±91,02	640,20±141,15	654,60±138,45	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	699,30±119,21	636,20±137,77	635,70±75,77	$p_{3-2} > 0,05$
Ptrong cùng lô	$p_{b-a} < 0,01$; $p_{c-a} < 0,01$; $p_{c-b} < 0,01$			-

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 cao khô “Thăng thanh giáng trọc” 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.

3.1.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan khi dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dài ngày.

Kết quả được trình bày ở bảng 3.5.

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của “Thăng thanh giáng trọc” đối với hoạt độ AST và ALT ($\bar{x} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô).

Thời điểm XN	Lô chúng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Pgiữa các lô
Hoạt độ AST (UI/l)				
Trước thí nghiệm (a)	102,99±16,43	98,30±23,18	105,21±15,98	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	114,58±32,79	100,57±23,12	110,77±24,26	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	106,59±17,64	92,21±21,26	96,55±18,95	$p_{3-2} > 0,05$
Ptrong cùng lô	$p_{b-a} < 0,01$; $p_{c-a} < 0,01$; $p_{c-b} < 0,01$			-
Hoạt độ ALT (UI/l)				
Trước thí nghiệm (a)	93,71±13,82	86,48±26,69	94,56±20,96	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	92,68±14,95	84,44±21,92	87,24±27,28	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	82,05±19,46	85,29±25,97	81,31±16,28	$p_{3-2} > 0,05$
Ptrong cùng lô	$p_{b-a} < 0,01$; $p_{c-a} < 0,01$; $p_{c-b} < 0,01$			-

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 cao khô “Thăng thanh giáng trọc” 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 “Cao khô thăng thanh giáng trọc” không gây ra hủy hoại tế bào gan trên chuột nghiên cứu.

3.1.4. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng gan khi dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dài ngày.

Kết quả được trình bày ở bảng 3.6.

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của “Thăng thanh giáng trọc” lên chỉ số albumin và cholesterol toàn phần máu chuột ($\bar{x} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô).

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	pgiữa các lô
Albumin huyết tương (g/l)				
Trước thí nghiệm (a)	21,40 ± 1,30	21,58 ± 1,52	21,92 ± 1,78	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	20,72 ± 1,99	21,82 ± 2,14	21,12 ± 2,18	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	22,42 ± 2,57	22,06 ± 2,00	22,60 ± 2,58	$p_{3-2} > 0,05$
Trong cùng lô	$p_{b-a} < 0,01$; $p_{c-a} < 0,01$; $p_{c-b} < 0,01$			-
Cholesterol toàn phần (mmol/l)				
Trước thí nghiệm (a)	2,20 ± 0,27	2,18 ± 0,3	2,10 ± 0,28	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	2,12 ± 0,29	2,07 ± 0,21	2,02 ± 0,19	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	1,95 ± 0,32	2,15 ± 0,31	1,9 ± 0,33	$p_{3-2} > 0,05$
Trong cùng lô	$p_{b-a} < 0,01$; $p_{c-a} < 0,01$; $p_{c-b} < 0,01$			-

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 cao khô “Thăng thanh giáng trọc” 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.

3.1.5. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng thận khi dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dài ngày.

Kết quả được trình bày ở bảng 3.7.

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên hàm lượng creatinin máu chuột ($\bar{x} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô).

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	pgiữa các lô
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)				
Trước thí nghiệm (a)	79,19 \pm 8,93	79,64 \pm 7,99	78,08 \pm 5,92	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	71,47 \pm 9,36	76,16 \pm 9,85	74,74 \pm 6,74	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	72,51 \pm 11,52	73,19 \pm 11,11	70,65 \pm 12,08	$p_{3-2} > 0,05$
Trong cùng lô	$p_{b-a} < 0,01$; $p_{c-a} < 0,01$; $p_{c-b} < 0,01$			-

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 cao khô “Thăng thanh giáng trọc” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi nồng độ creatinin trong máu chuột nghiên cứu.

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

a) 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 cao khô “Thăng thanh giáng trọc”.

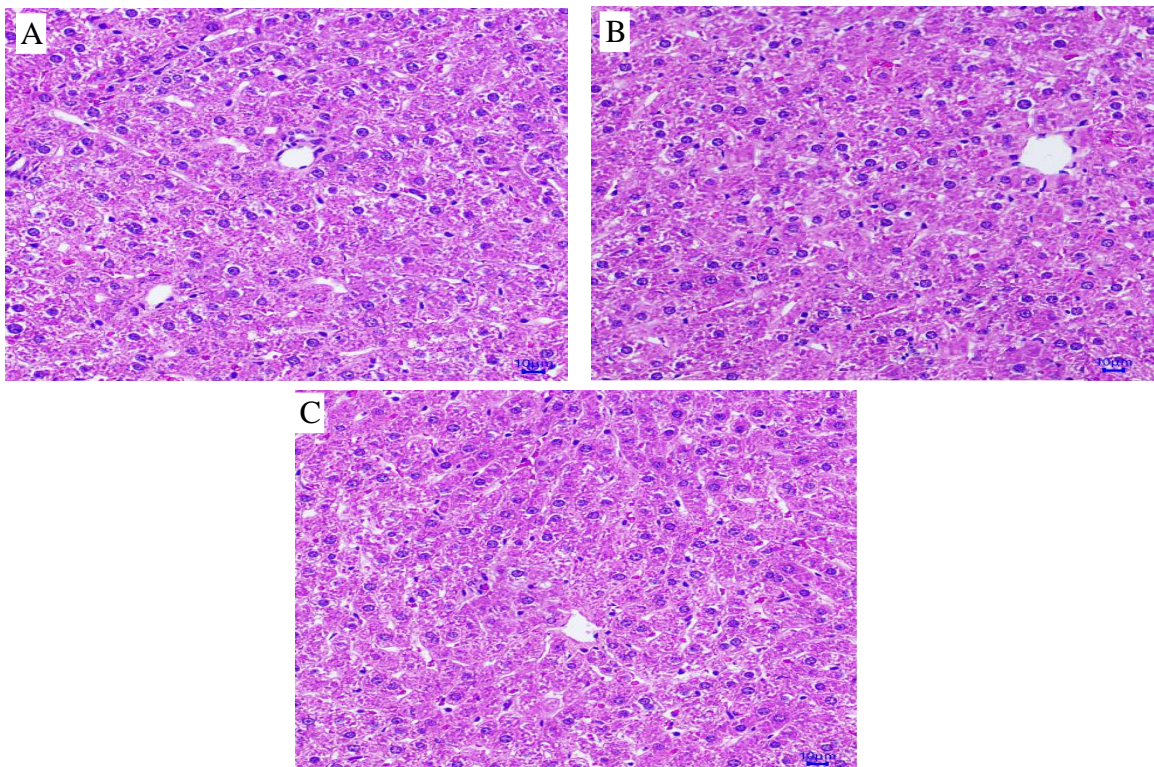
A. Lô chứng (chuột 6); B. Lô trị 1 (chuột 15); C. Lô trị 2 (chuột 24).

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 cao khô “Thăng thanh giáng trọc”, 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).

b) 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 cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dùng đường uống với liều 0,735g/kg/24h và liều 2,205g/kg/24h 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.

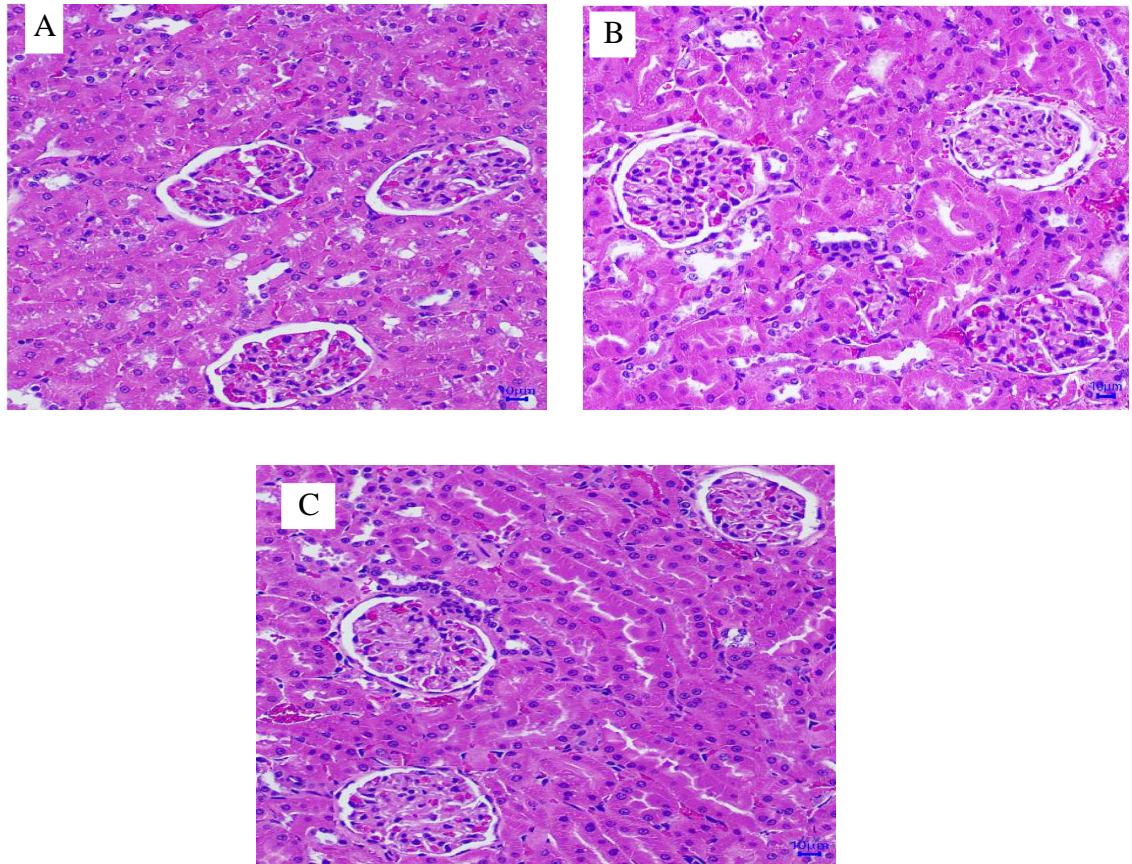


Hình 3.2. Hình ảnh vi thể gan chuột nhuộm HE, (x 400) đại diện cho các lô chuột nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”.

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

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 cao khô “Thăng thanh giáng trọc”, 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 cao khô “Thăng thanh giáng trọc”.
Lô chứng (chuột 6); B. Lô trị 1 (chuột 11); C. Lô trị 2 (chuột 25).**

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 cao khô “Thăng thanh giáng trọc”, 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.

3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng

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

Kết quả đánh giá tình trạng chung cho thấy chuột ở các lô gây bệnh có biểu hiện xù lông, lông sạm màu hơn, hoạt động và ăn uống giảm so với lô chứng, với biểu hiện ngày càng rõ rệt hơn theo thời gian. Tình trạng chung của chuột ở các lô dùng TTGT có cải thiện tốt hơn (ít xù lông hơn, hoạt động và ăn uống tốt hơn) so với lô mô hình.

Kết quả đánh giá cân nặng của chuột được trình bày ở bảng 3.8.

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên cân nặng chuột
($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Cân nặng chuột (g)			P _{b-a}	P _{c-a}	P _{c-b}
	Trước gây bệnh (a)	Trước uống thuốc (b)	Sau uống thuốc 28 ngày (c)			
Lô chứng (1)	19,65 ± 1,86	22,18 ± 2,09	23,86 ± 2,63	< 0,05	< 0,01	< 0,05
Mô hình (2)	19,98 ± 2,01	19,63 ± 1,89	19,37 ± 1,96	> 0,05	> 0,05	> 0,05
TTGT-1 (3)	19,31 ± 1,72	19,40 ± 1,91	21,98 ± 2,02	> 0,05	> 0,05	< 0,01
TTGT-2 (4)	19,75 ± 1,96	19,54 ± 1,99	22,25 ± 2,11	> 0,05	> 0,05	< 0,01
P ₂₋₁	> 0,05	< 0,01	< 0,01	-	-	-
P _{3,4-1}	> 0,05	< 0,01	< 0,05	-	-	-
P _{3,4-2}	> 0,05	> 0,05	< 0,01	-	-	-
P ₄₋₃	> 0,05	> 0,05	> 0,05	-	-	-

Nhận xét:

- Tại thời điểm trước gây bệnh: cân nặng chuột ở các lô là như nhau ($p > 0,05$).
- Tại thời điểm trước uống thuốc: cân nặng chuột ở các lô 2,3,4 (là những lô gây bệnh thận) không tăng, trong khi ở lô chứng chuột tăng cân. Kết quả cân nặng chuột ở các lô gây bệnh thận giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p < 0,01$).
- Tại thời điểm sau 28 ngày uống thuốc: cân nặng chuột ở các lô uống thuốc tăng so với trước uống thuốc ($p < 0,01$). Cân nặng chuột ở lô mô hình không tăng. So với lô mô hình, cân nặng chuột ở các lô dùng thuốc cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

3.2.2. Kết quả đánh giá ure, creatinin máu chuột

Kết quả được trình bày ở các bảng 3.9 và 3.10

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên nồng độ ure huyết thanh của chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Nồng độ ure huyết thanh (mmol/l)			P _{b-a}	P _{c-a}	P _{c-b}
	Trước gây bệnh (a)	Trước uống thuốc (b)	Sau uống thuốc 28 ngày (c)			
Lô chứng (1)	7,72 ± 0,92	7,69 ± 0,86	8,01 ± 0,95	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Mô hình (2)	7,68 ± 0,95	24,93 ± 2,98	33,57 ± 3,82	< 0,01	< 0,01	< 0,001
TTGT-1 (3)	7,48 ± 0,79	24,36 ± 3,04	15,29 ± 2,49	< 0,01	< 0,01	> 0,05
TTGT-2 (4)	7,92 ± 0,86	25,12 ± 2,79	11,85 ± 2,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05
P ₂₋₁	> 0,05	< 0,01	< 0,001	-	-	-
P _{3,4-1}	> 0,05	< 0,01	< 0,01	-	-	-
P _{3,4-2}	> 0,05	> 0,05	< 0,01	-	-	-
P ₄₋₃	> 0,05	> 0,05	< 0,05	-	-	-

Nhận xét:

- Tại thời điểm trước gây bệnh: nồng độ ure huyết thanh của chuột ở các lô là như nhau ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm trước uống thuốc: nồng độ ure huyết thanh của chuột ở các lô 2,3,4 (là những lô gây bệnh thận) tăng ($p < 0,01$ so với trước gây bệnh cũng như so với ở lô chứng). So sánh giữa ở các lô gây bệnh, nồng độ ure huyết thanh của chuột khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm sau 28 ngày uống thuốc:

+ Nồng độ ure huyết thanh của chuột ở lô chứng không tăng so với các thời điểm trước ($p > 0,05$).

+ Nồng độ ure huyết thanh của chuột ở lô mô hình tăng cao so với các thời điểm trước ($p < 0,01$ và $p < 0,001$), và tăng cao so với ở lô chứng với $p < 0,001$.

+ So với lô mô hình, nồng độ ure huyết thanh của chuột ở các lô uống thuốc giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Nồng độ ure huyết thanh của chuột ở lô TTGT-2 giảm có ý nghĩa thống kê so với ở lô TTGT-1 ($p < 0,05$).

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Nồng độ creatinin huyết thanh ($\mu\text{mol/l}$)			P _{b-a}	P _{c-a}	P _{c-b}
	Trước gây bệnh (a)	Trước uống thuốc (b)	Sau uống thuốc 28 ngày (c)			
Lô chứng (1)	36,29 ± 3,74	36,71 ± 3,91	37,02 ± 4,11	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Mô hình (2)	35,97 ± 3,53	88,95 ± 9,23	108,26 ± 12,84	> 0,05	< 0,01	< 0,001
TTGT-1 (3)	36,99 ± 4,02	90,12 ± 9,56	61,56 ± 7,93	> 0,05	< 0,01	< 0,05
TTGT-2 (4)	35,41 ± 3,61	89,28 ± 9,19	54,21 ± 6,57	> 0,05	< 0,01	> 0,05
P ₂₋₁	> 0,05	< 0,01	< 0,001	-	-	-
P _{3,4-1}	> 0,05	< 0,01	< 0,01	-	-	-
P _{3,4-2}	> 0,05	> 0,05	< 0,01	-	-	-
P ₄₋₃	> 0,05	> 0,05	> 0,05	-	-	-

Nhận xét:

- Tại thời điểm trước gây bệnh: nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở các lô là như nhau ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm trước uống thuốc: nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở các lô 2,3,4 (là những lô gây bệnh thận) tăng ($p < 0,01$ so với trước gây bệnh cũng như so với ở lô chứng). So sánh giữa ở các lô gây bệnh, nồng độ creatinin huyết thanh của chuột khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm sau 28 ngày uống thuốc:

+ Nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở lô chứng không tăng so với các thời điểm trước ($p > 0,05$).

+ Nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở lô mô hình tăng cao so với các thời điểm trước ($p < 0,01$ và $p < 0,001$), và tăng cao so với ở lô chứng với $p < 0,001$.

+ So với lô mô hình, nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở các lô uống thuốc giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở lô TTGT-2 giảm có ý nghĩa thống kê so với ở lô TTGT-1 ($p < 0,05$).

3.2.3. Kết quả đánh giá một số chỉ số huyết học của chuột

Kết quả được trình bày ở các bảng 3.11

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên một số chỉ số huyết học của chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Số lượng hồng cầu máu chuột (T/l)	Hàm lượng huyết sắc tố máu chuột (g/l)	Hematocrit máu chuột (%)
Lô chứng (1)	9,86 ± 1,05	154,92 ± 16,81	41,79 ± 5,08
Mô hình (2)	6,16 ± 0,73	106,84 ± 12,09	41,98 ± 4,21
TTGT-1 (3)	7,45 ± 0,88	127,52 ± 13,74	42,21 ± 4,29
TTGT-2 (4)	8,98 ± 0,93	135,86 ± 14,61	42,13 ± 4,72
P₂₋₁	< 0,001	< 0,001	> 0,05
P_{3,4-1}	< 0,01	< 0,01	> 0,05
P_{3,4-2}	< 0,01	< 0,01	> 0,05
P₄₋₃	< 0,05	< 0,05	> 0,05

Nhận xét:

- So với lô chứng, số lượng hồng cầu máu chuột và hàm lượng huyết sắc tố máu chuột ở lô mô hình giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- So với lô mô hình, số lượng hồng cầu máu chuột và hàm lượng huyết sắc tố máu chuột ở các lô dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” tăng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Số lượng hồng cầu máu chuột và hàm lượng huyết sắc tố máu chuột ở lô TTGT-2 (lô dùng cao khô liều cao) lớn hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với ở lô TTGT-1 (lô dùng cao khô liều thấp)

- Hematocrit máu chuột ở các lô khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.4. Kết quả đánh giá một số chỉ số nước tiểu của chuột

Kết quả được trình bày ở các bảng 3.12, 3.13

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên số lượng nước tiểu 24h của chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Số lượng nước tiểu 24h (ml/24h)			P _{b-a}	P _{c-a}	P _{c-b}
	Trước gây bệnh (a)	Trước uống thuốc (b)	Sau uống thuốc 28 ngày (c)			
Lô chứng (1)	0,833 ± 0,112	0,854 ± 0,096	0,849 ± 0,142	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Mô hình (2)	0,826 ± 0,125	3,829 ± 0,940	6,862 ± 0,989	< 0,01	< 0,001	< 0,01
TTGT-1 (3)	0,907 ± 0,091	3,886 ± 0,905	4,713 ± 0,857	< 0,01	< 0,05	> 0,05
TTGT-2 (4)	0,896 ± 4,02	3,914 ± 1,019	3,686 ± 0,799	< 0,01	< 0,05	> 0,05
P ₂₋₁	> 0,05	< 0,01	< 0,001	-	-	-
P _{3,4-1}	> 0,05	< 0,01	< 0,01	-	-	-
P _{3,4-2}	> 0,05	> 0,05	< 0,01	-	-	-
P ₄₋₃	> 0,05	> 0,05	< 0,05	-	-	-

Nhận xét:

- Tại thời điểm trước gây bệnh: số lượng nước tiểu 24h của chuột ở các lô là như nhau ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm trước uống thuốc: số lượng nước tiểu 24h của chuột ở các lô 2,3,4 (là những lô gây bệnh thận) tăng ($p < 0,01$ so với trước gây bệnh cũng như so với ở lô chứng). So sánh giữa ở các lô gây bệnh, số lượng nước tiểu 24h của chuột khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm sau 28 ngày uống thuốc:

+ Số lượng nước tiểu 24h của chuột ở lô chứng không tăng so với các thời điểm trước ($p > 0,05$).

+ Số lượng nước tiểu 24h của chuột ở lô mô hình tăng cao so với các thời điểm trước ($p < 0,01$ và $p < 0,001$), và tăng cao so với ở lô chứng với $p < 0,001$.

+ So với lô mô hình, số lượng nước tiểu 24h của chuột ở các lô uống thuốc giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Số lượng nước tiểu 24h của chuột ở lô TTGT-2 giảm có ý nghĩa thống kê so với ở lô TTGT-1 ($p < 0,05$).

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên protein niệu 24h của chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Protein niệu 24h của chuột ($\mu\text{g}/24\text{h}$)			P_{b-a}	P_{c-a}	P_{c-b}
	Trước gây bệnh (a)	Trước uống thuốc (b)	Sau uống thuốc 28 ngày (c)			
Lô chứng (1)	1,38 \pm 0,09	1,25 \pm 0,12	1,23 \pm 0,16	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Mô hình (2)	1,21 \pm 0,13	2,01 \pm 0,15	2,69 \pm 0,27	< 0,01	< 0,001	< 0,01
TTGT-1 (3)	1,19 \pm 0,11	2,06 \pm 0,22	1,72 \pm 0,18	< 0,01	< 0,05	< 0,05
TTGT-2 (4)	1,26 \pm 0,15	2,11 \pm 0,24	1,49 \pm 0,16	< 0,01	< 0,05	< 0,05
P_{2-1}	> 0,05	< 0,05	< 0,001	-	-	-
$P_{3,4-1}$	> 0,05	< 0,05	< 0,05	-	-	-
$P_{3,4-2}$	> 0,05	> 0,05	< 0,01	-	-	-
P_{4-3}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	-	-	-

Nhận xét:

- Tại thời điểm trước gây bệnh: Protein niệu 24h của chuột ở các lô là như nhau ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm trước uống thuốc: Protein niệu 24h của chuột ở các lô 2,3,4 (là những lô gây bệnh thận) tăng ($p < 0,05$ so với trước gây bệnh cũng như so với ở lô chứng). So sánh giữa ở các lô gây bệnh, protein niệu 24h của chuột khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm sau 28 ngày uống thuốc:

+ Protein niệu 24h của chuột ở lô chứng không tăng so với các thời điểm trước ($p > 0,05$).

+ Protein niệu 24h của chuột ở lô mô hình tăng cao so với các thời điểm trước ($p < 0,01$ và $p < 0,001$), và tăng cao so với ở lô chứng với $p < 0,001$.

+ So với lô mô hình, protein niệu 24h của chuột ở các lô uống thuốc giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Protein niệu 24h của chuột ở lô TTGT-2 giảm có ý nghĩa thống kê so với ở lô TTGT-1 ($p < 0,05$).

3.2.5. Kết quả đánh giá cân nặng và vi thể thận chuột

Kết quả được trình bày ở bảng 3.14 và ảnh 3.1

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên cân nặng thận chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

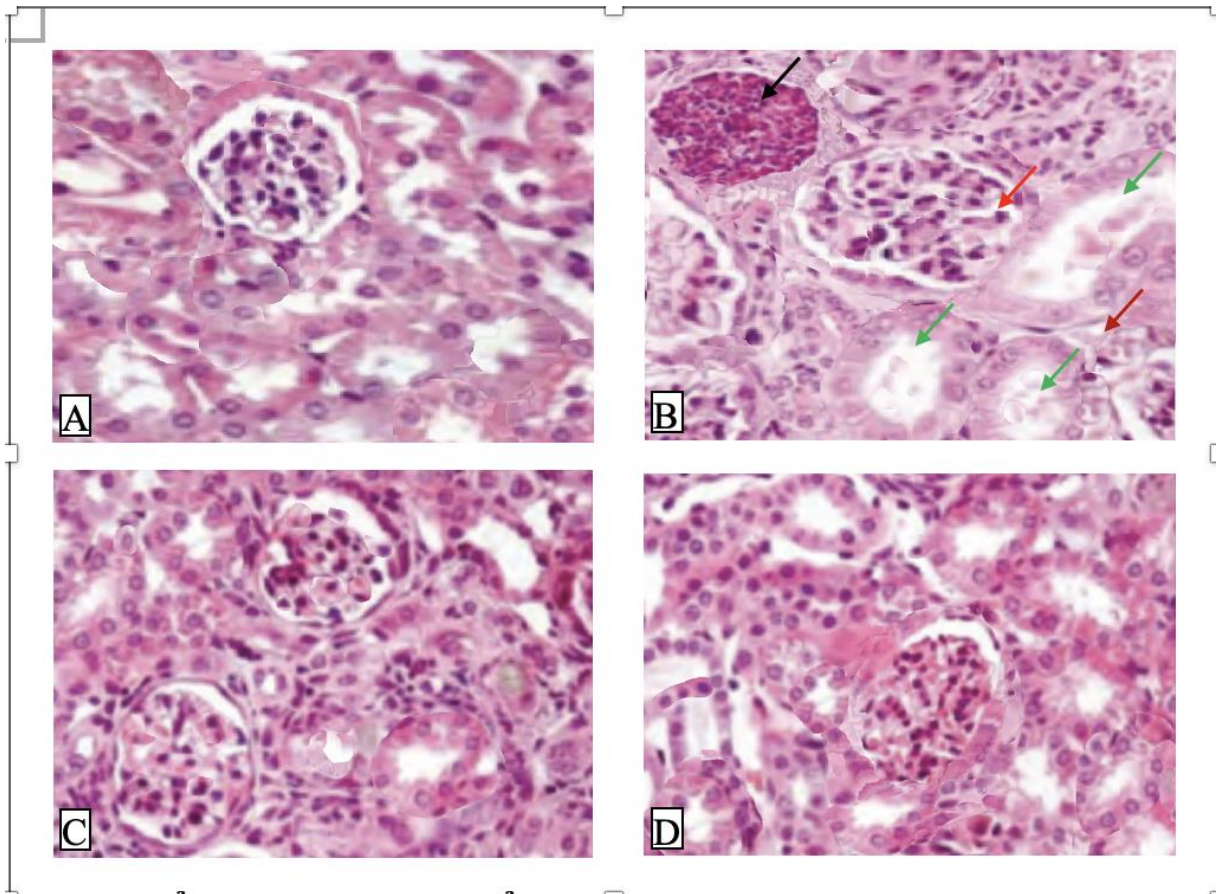
Lô nghiên cứu	Cân nặng thận chuột (g/kg chuột)	% tăng so với lô chứng	% giảm so với lô mô hình
Lô chứng (1)	9,146 ± 0,565	-	-
Mô hình (2)	11,985 ± 0,846	31,041 %	
TTGT-1 (3)	10,654 ± 0,852	16,488 %	11,106 %
TTGT-2 (4)	10,312 ± 0,917	12,749 %	13,959 %
P₂₋₁	< 0,01	-	-
P_{3,4-2}	< 0,05	-	-
P_{4,3-1}	< 0,05	-	-
P₄₋₃	> 0,05	-	-

Nhận xét:

- So với lô chứng, cân nặng thận chuột ở lô mô hình tăng 31,041%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- So với lô mô hình, cân nặng thận chuột ở các lô TTGT-1, TTGT-2 giảm lần lượt là 11,106% và 13,959%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

+ So sánh giữa 1 lô TTGT-1 và TTGT-2, cân nặng thận chuột ở 2 lô này không có sự khác biệt ($p > 0,05$).



Ảnh 3.1. Hình ảnh vi thể thận chuột ở các lô nghiên cứu (HE x 200).

A. Lô chứng (chuột 6); B. Lô mô hình (chuột 15);

C. Lô TTGT-1 (chuột 27); E. Lô TTGT-2 (chuột 35).

Mũi tên đen: trụ niệu; Mũi tên đỏ: phì đại cầu thận;

Mũi tên xanh: giãn lòng ống thận; Mũi tên nâu: giãn mô kẽ;

Nhận xét:

- Hình ảnh mô bệnh học của thận chuột ở lô chứng (ảnh A) cho thấy nhu mô thận bình thường, vỏ thận với cấu trúc cầu thận, ống thận và mô kẽ bình thường.

- Hình ảnh mô bệnh học thận chuột ở lô mô hình (ảnh B) cho thấy giãn mô kẽ, phì đại cầu thận, giãn lòng ống thận, có trụ niệu (mũi tên đen).

- Hình ảnh mô bệnh học thận chuột ở các lô TTGT-1 (ảnh C), lô TTGT-2 (ảnh D) thấy các tổn thương ở thận được cải thiện rõ so với ở lô mô hình (ảnh B).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Bệnh thận mạn (CKD), là một vấn đề y tế toàn cầu với tỷ lệ tử vong tăng nhanh. Năm 2016, CKD xếp thứ 13 trong các nguyên nhân gây tử vong toàn cầu và dự báo sẽ xếp thứ 5 vào năm 2040. Do tiến triển âm thầm, CKD thường được chẩn đoán muộn, đi kèm nhiều biến chứng nghiêm trọng [2],[3],[4]. Điều trị CKD hiện nay kết hợp thay đổi chế độ ăn, lối sống và sử dụng thuốc theo từng giai đoạn bệnh. Đồng thời, Y học cổ truyền được chứng minh có hiệu quả trong việc hỗ trợ chức năng thận và giảm biến chứng khi phối hợp với Y học hiện đại. Nghiên cứu này cải tiến bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc” từ dạng thuốc sắc sang cao khô, nhằm tăng tiện lợi và khả năng ứng dụng. Kết quả đánh giá độc tính bán trường diễn và hiệu quả điều trị không chỉ khẳng định tính an toàn mà còn mở ra hướng hiện đại hóa YHCT, hỗ trợ điều trị toàn diện cho bệnh nhân CKD.

4.1. Bàn luận về độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên động vật thực nghiệm

Nghiên cứu độc tính là một bước rất quan trọng trong nghiên cứu phát triển thuốc. Thuốc muốn được sử dụng ngoài hiệu lực thì cần phải an toàn. Xét về tổng thể thì an toàn còn quan trọng hơn hiệu lực, vì một thuốc dù hiệu lực đến đâu, nhưng nếu không an toàn thì cũng không được sử dụng [64]. Theo hướng dẫn của WHO và quy định của Bộ Y tế Việt Nam, ngoại trừ các bài thuốc cổ phương được chiết xuất theo phương pháp truyền thống, tất cả các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu phải đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn trên động vật trước khi đưa vào thử nghiệm trên người. Ngoài ra, tùy từng loại thuốc bắt buộc phải thử thêm các độc tính khác như độc tính trên sinh sản và phát triển, độc tính sinh miễn dịch,... Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ tiến hành đánh giá độc tính bán trường diễn của chế phẩm cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên động vật thực nghiệm.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn là nghiên cứu được thực hiện bằng cách cho động vật thí nghiệm uống thuốc thử hàng ngày liên tục trong một thời gian nhất định. Đối tượng nghiên cứu của độc tính bán trường diễn thường là thỏ hoặc chuột

công trắng hoặc cả hai loài [64]. Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn đối tượng nghiên cứu là chuột công trắng, do loài này dễ nuôi hơn và các chỉ số nghiên cứu cũng tương đối ổn định.

Chế phẩm cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dựa trên bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc thang”, do thay đổi cách thức sử dụng dạng bài thuốc vì vậy 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. Theo quy định, thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn tối thiểu phải gấp bốn lần thời gian dự kiến sử dụng thuốc trên lâm sàng. Việc kéo dài thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn so với thời gian sử dụng thuốc trên lâm sàng góp phần nâng cao tính chặt chẽ và khoa học trong nghiên cứu [64].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian dự kiến sử dụng thuốc trên lâm sàng là 21 ngày. Để đảm bảo yêu cầu về thời gian và tính khoa học, chúng tôi đã tiến hành thử nghiệm độc tính bán trường diễn trên chuột công trắng trong vòng 90 ngày. Kết quả này cho thấy nghiên cứu đã đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn quy định về thời gian và phương pháp khoa học. Theo WHO, tình trạng chung, trọng lượng cơ thể và các chỉ số huyết học là những xét nghiệm bắt buộc khi đánh giá độc tính của thuốc thử. Nếu thuốc có độc tính sẽ ảnh hưởng đến tình trạng toàn thân, hình thái và một số cơ quan trong cơ thể như cơ quan tạo máu và chức năng gan, thận [44],[45].

◆ *Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột công*

Tình trạng chung và cân nặng của động vật thực nghiệm là các chỉ số nghiên cứu quan trọng cần được theo dõi chặt chẽ trước khi bắt đầu và định kỳ trong suốt quá trình nghiên cứu độc tính bán trường diễn [64].

Cao khô “Thăng thanh giáng trọc” không gây ra các biểu hiện bất thường về tình trạng chung của chuột thí nghiệm trong suốt thời gian theo dõi. Chuột ở cả lô chứng và các lô dùng thuốc đều duy trì hoạt động bình thường, ăn uống tốt, lông mượt, da và niêm mạc không có tổn thương, phân thành khuôn. Đây là các chỉ số quan trọng phản ánh tình trạng sức khỏe tổng thể ổn định và không bị ảnh hưởng tiêu cực bởi thuốc. Kết quả không ghi nhận bất kỳ thay đổi nào về da, niêm mạc

hoặc chất tiết, cho thấy cao khô “Thăng thanh giáng trọc” không gây phản ứng viêm tại chỗ. Đồng thời, không có dấu hiệu stress hoặc rối loạn hành vi, điều này chứng tỏ thuốc không có tác động tiêu cực lên hệ thần kinh hoặc trạng thái tâm lý của động vật thí nghiệm.

Về cân nặng, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô trong cùng một thời điểm đánh giá ($p > 0,05$), cho thấy cao khô không ảnh hưởng đến sự phát triển tự nhiên của chuột. Trong khi đó, cân nặng của chuột tăng lên theo thời gian trong cùng một lô ($p < 0,01$), phản ánh quá trình tăng trưởng sinh lý bình thường. Sự ổn định này loại trừ khả năng cao khô "Thăng thanh giáng trọc" gây ra các tác dụng phụ như suy dinh dưỡng, giảm hấp thu, hoặc ảnh hưởng đến hệ chuyển hóa và nội tiết.

Như vậy, khi dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” ở liều tương đương liều điều trị trên người và liều cao trong thời gian 45 ngày và 90 ngày đều không ảnh hưởng lên tình trạng chung và thể trọng của chuột.

◆ *Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên hệ thống tạo máu*

Máu là một tổ chức sinh học quan trọng, đóng vai trò thiết yếu trong việc kết nối và tương tác với các cơ quan và hệ thống 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. Các tác động của thuốc lên cơ quan tạo máu có thể dẫn đến sự thay đổi trong thành phần máu, đặc biệt thường biểu hiện thông qua sự giảm số lượng bạch cầu [65]. Việc đánh giá được càng nhiều thông số của máu trong thử nghiệm độc tính của thuốc càng có khả năng đánh giá chính xác về độc tính trên cơ quan tạo máu. Vì vậy trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành định lượng các thành phần của máu gồm số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu của chuột thí nghiệm.

Trong nghiên cứu, hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu đều là các thành phần máu được sản xuất từ tế bào gốc tạo máu tại tủy xương. Mỗi loại tế bào máu có quá trình hình thành và chức năng riêng biệt, đóng vai trò quan trọng trong các hoạt động

sinh lý của cơ thể. Số lượng hồng cầu phản ánh tổng thể số lượng tế bào hồng cầu trong máu, trong đó huyết sắc tố (hemoglobin) đảm nhiệm chức năng vận chuyển oxy từ phổi đến các mô và loại bỏ CO₂. Định lượng huyết sắc tố cung cấp thông tin về khả năng hoạt động của hồng cầu, trong khi hematocrit biểu thị tỷ lệ giữa thể tích khối hồng cầu và thể tích máu toàn phần, còn thể tích trung bình hồng cầu (MCV) giúp đánh giá kích thước hồng cầu và phát hiện tình trạng thiếu máu. Số lượng bạch cầu là chỉ số phản ánh một phần khả năng bảo vệ cơ thể, bao gồm đáp ứng miễn dịch và chức năng tạo máu. Tiểu cầu, một thành phần quan trọng trong quá trình đông máu và cầm máu, được sản xuất từ tủy xương, và việc định lượng tiểu cầu giúp đánh giá tình trạng đông máu cũng như tác động của các tác nhân nghiên cứu lên hệ tạo máu [10], [66]. Các chỉ số trên là cơ sở quan trọng để đánh giá toàn diện tình trạng sinh lý và các ảnh hưởng tiềm tàng của thuốc hoặc chất thử lên cơ quan tạo máu.

Kết quả cho thấy số lượng hồng cầu trong máu chuột không thay đổi có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa các lô ở cùng một thời điểm ($p > 0,05$). Điều này cho thấy cao khô "Thăng thanh giáng trọc" không gây ảnh hưởng bất lợi đến số lượng hồng cầu, bất kể liều lượng hoặc thời gian sử dụng. Bên cạnh đó, khi so sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, số lượng hồng cầu cũng không thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này cho thấy thuốc không ảnh hưởng đến sự sản sinh hay tiêu hủy hồng cầu trong suốt thời gian nghiên cứu. Sự ổn định của số lượng hồng cầu là một dấu hiệu tích cực, chứng minh rằng cao khô không gây ra các tình trạng thiếu máu hoặc tan máu, và không làm rối loạn chức năng tạo máu trong tủy xương.

Hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột cũng không có sự thay đổi đáng kể khi so sánh giữa các lô trong cùng một thời điểm ($p > 0,05$). Điều này cho thấy rằng thuốc không ảnh hưởng đến khả năng vận chuyển oxy của máu. Ngoài ra, khi so sánh trong từng lô giữa các thời điểm nghiên cứu, hàm lượng huyết sắc tố cũng không thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sự ổn định này cho thấy rằng cao khô "Thăng thanh giáng trọc" không gây ra các tác động tiêu cực đến quá trình tổng

hợp hoặc phá hủy huyết sắc tố, đồng thời đảm bảo chức năng cung cấp oxy cho mô và cơ quan không bị suy giảm.

Hematocrit là một chỉ số quan trọng, đại diện cho tỷ lệ phần trăm thể tích hồng cầu trong tổng thể tích máu, phản ánh khả năng vận chuyển oxy của hệ tuần hoàn. Kết quả nghiên cứu không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô chuột tại cùng một thời điểm ($p > 0,05$) hoặc giữa các thời điểm trong cùng một lô ($p > 0,05$). Sự ổn định của chỉ số HCT chứng tỏ rằng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” không gây ảnh hưởng đến tỷ lệ hồng cầu trong máu, không làm thay đổi trạng thái cân bằng giữa việc sản sinh và tiêu hủy hồng cầu. Điều này cho thấy thuốc không gây rối loạn chức năng tạo máu hoặc tăng nguy cơ mất máu, đảm bảo tính an toàn đối với hệ tuần hoàn khi sử dụng lâu dài.

Thể tích trung bình hồng cầu là chỉ số phản ánh kích thước trung bình của hồng cầu và là cơ sở để đánh giá các loại thiếu máu như thiếu máu hồng cầu nhỏ hay thiếu máu hồng cầu to [67]. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê về MCV giữa các lô trong cùng một thời điểm ($p > 0,05$) cũng như giữa các thời điểm trong cùng một lô ($p > 0,05$). Điều này cho thấy cao khô “Thăng thanh giáng trọc” không gây ra các biến đổi về kích thước hồng cầu, loại trừ nguy cơ gây rối loạn về dinh dưỡng hoặc bệnh lý liên quan đến chức năng máu.

Bạch cầu là các tế bào tham gia vào phản ứng miễn dịch của cơ thể và có vai trò quan trọng trong việc bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân gây bệnh. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, số lượng bạch cầu trong máu chuột không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê. Cụ thể, so sánh giữa các lô tại các thời điểm khác nhau cũng không ghi nhận sự thay đổi đáng kể ($p > 0,05$). Điều này cho thấy rằng việc sử dụng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trong các liều lượng và thời gian thí nghiệm không gây ra tác động tiêu cực đến sự sản sinh hoặc tiêu hủy bạch cầu, cũng như không làm thay đổi khả năng đáp ứng miễn dịch của cơ thể chuột. Điều này củng cố thêm luận điểm về tính an toàn của cao khô này đối với hệ miễn dịch trong thí nghiệm bán trường diễn.

Tiểu cầu đóng vai trò quan trọng trong quá trình đông máu, giúp ngừng chảy

máu khi có tổn thương ở mạch máu. Trong nghiên cứu này, số lượng tiểu cầu không thay đổi có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa các lô thí nghiệm tại cùng một thời điểm và giữa các thời điểm trong từng lô chuột ($p > 0,05$). Sự ổn định của số lượng tiểu cầu trong máu chuột cho thấy rằng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” không gây tác động đến quá trình sinh sản hoặc chức năng của tiểu cầu. Điều này đồng nghĩa với việc cao khô “Thăng thanh giáng trọc” không làm rối loạn quá trình đông máu hoặc làm tăng nguy cơ chảy máu, một yếu tố quan trọng trong đánh giá độc tính.

Kết quả này hoàn toàn tương đồng với kết quả nghiên cứu Vũ Hoàng Long và cộng sự (2011) đánh giá độc tính bán trường diễn của bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc” sử dụng dưới dạng thuốc thang không có độc tính lên các chỉ số của cơ quan tạo máu [31].

◆ *Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đến gan*

Gan là một cơ quan lớn trong cơ thể, chiếm khoảng 2% tổng trọng lượng cơ thể, đảm nhiệm đồng thời chức năng ngoại tiết và nội tiết. Đây là nơi dự trữ nhiều chất quan trọng, đồng thời đóng vai trò trung tâm trong các quá trình chuyển hóa cơ bản của cơ thể. Với vai trò thiết yếu đối với sự sống, gan được xem là một cơ quan có tính chất quyết định đối với sự duy trì và điều hòa các hoạt động sinh lý. Các chức năng này được thực hiện nhờ hệ thống enzym đa dạng và phong phú trong gan, đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa các chất. Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc có thể gây độc cho gan, làm suy giảm hoặc rối loạn chức năng gan. Do đó, việc đánh giá độc tính của thuốc thông qua nghiên cứu tác động của chúng đối với gan là một bước quan trọng trong quá trình phát triển và sử dụng thuốc an toàn [65]. Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, nồng độ các enzym có nguồn gốc từ gan trong huyết thanh thường được định lượng. Sự gia tăng nồng độ của các enzym này thường phản ánh mức độ độc tính của thuốc, do quá trình phá hủy tế bào gan. Alanine aminotransferase (ALT) hầu như hiện diện trong tế bào chất, cũng được tìm thấy ở nhiều cơ quan, nhưng chủ yếu là tại gan, chủ yếu khu trú trong bào tương của tế bào nhu mô gan [66]. Khi xảy ra tổn thương hoặc thay đổi tính thấm màng tế bào gan, hoạt độ ALT trong huyết thanh tăng đáng kể, ngay cả ở mức độ

tổn thương nhẹ. Ngược lại, Aspartate aminotransferase (AST) không chỉ hiện diện trong gan mà còn tồn tại ở nhiều cơ quan khác. Trong tế bào gan, AST chủ yếu nằm trong ty thể, với khoảng 1/3 lượng enzym khu trú ở bào tương. Hoạt độ AST trong huyết thanh chỉ tăng mạnh khi tổn thương tế bào gan ở mức độ nghiêm trọng, dẫn đến giải phóng enzym từ ty thể. Vì vậy, trong các tổn thương gan, hoạt độ ALT thường tăng cao hơn so với AST, giúp phân biệt mức độ và loại tổn thương gan [67]. Kết quả nghiên cứu của đề tài cho thấy rằng sau 45 và 90 ngày sử dụng cao khô "Thăng thanh giáng trọc," các xét nghiệm đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan thông qua hoạt độ ALT và AST ở các lô điều trị (lô trị 1 và lô trị 2) không có sự khác biệt đáng kể so với nhóm chứng. Ngoài ra, khi so sánh kết quả giữa hai thời điểm trước và sau khi sử dụng thuốc, không ghi nhận sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này cho thấy cao khô "Thăng thanh giáng trọc" không gây ảnh hưởng tiêu cực đến chức năng gan trong thời gian nghiên cứu.

Gan sở hữu một hệ thống enzym chuyển hóa phong phú, đóng vai trò quan trọng trong quá trình sinh tổng hợp và thoái hóa protein, lipid, và các chất chuyển hóa khác. Hơn 90% protein huyết tương và 15% tổng khối lượng protein trong cơ thể được sản xuất tại gan. Gan tổng hợp rất nhiều protein huyết tương, trong đó albumin là protein quan trọng nhất. Albumin là một protein thiết yếu trong cơ thể, được gan tổng hợp hoàn toàn và cùng với một phân globulin, góp phần quan trọng trong duy trì áp suất keo của máu và chức năng vận chuyển. Khi chức năng gan suy giảm, nồng độ albumin trong huyết thanh giảm, tuy nhiên sự giảm này diễn ra chậm do thời gian bán thải của albumin tương đối dài, khoảng 20 ngày ở người và 53 giờ ở chuột cống. Việc định lượng albumin huyết thanh là phương pháp quan trọng để đánh giá chức năng tổng hợp và chuyển hóa protein của gan [66], [67]. Trong nghiên cứu, hàm lượng albumin trong máu của chuột cống ở hai nhóm điều trị (lô trị 1 và 2) sau 45 ngày và 90 ngày sử dụng cao khô "Thăng thanh giáng trọc" không có sự thay đổi so với nhóm chứng. Kết quả này cho thấy việc sử dụng thuốc thử ở cả hai liều lượng không gây ảnh hưởng đến khả năng sinh tổng hợp protein của gan.

Gan không chỉ đảm nhận vai trò tổng hợp protein mà còn tham gia tích cực

vào quá trình tổng hợp và chuyển hóa lipid. Gan đóng vai trò quan trọng trong việc tổng hợp, chuyển hóa và điều hòa cholesterol trong cơ thể. Nó sản xuất cholesterol từ acetyl-CoA và chuyển hóa một phần cholesterol dư thừa thành axit mật, giúp tiêu hóa chất béo. Gan cũng tổng hợp các lipoprotein như VLDL, LDL và HDL để vận chuyển cholesterol trong máu, phân phối cholesterol đến các mô và thu gom cholesterol dư thừa. Khi chức năng gan bị tổn thương, khả năng tổng hợp và chuyển hóa cholesterol bị ảnh hưởng, dẫn đến sự mất cân bằng cholesterol trong cơ thể [66]. Tổn thương gan có thể làm giảm khả năng bài tiết cholesterol qua mật, làm tăng LDL và giảm HDL. Vì vậy, có thể dùng xét nghiệm định lượng cholesterol để đánh giá chức năng gan [67]. Nồng độ cholesterol trong máu của chuột cống ở cả hai lô nghiên cứu uống cao khô “Thăng thanh giáng trọc” ở cả hai thời điểm 45 ngày và 90 ngày nghiên cứu không có gì thay đổi so với trước nghiên cứu, và so sánh với lô chứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Đánh giá trên hình thái gan:

Đánh giá đại thể: Không quan sát thấy tổn thương rõ rệt tại gan. Gan có màu nâu đỏ thẫm, đồng đều, bề mặt nhẵn, không xuất hiện u cục hay dấu hiệu xuất huyết. Khi ấn xuống, gan có tính đàn hồi và không có sự khác biệt đáng kể so với gan của nhóm đối chứng.

Đánh giá vi thể: Quan sát dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần cho thấy hình ảnh mô gan ở các lô trị 1 và trị 2 (cho uống cao khô “Thăng thanh giáng trọc”) không khác biệt so với lô chứng. Cấu trúc mô gan vẫn duy trì bình thường với các tế bào gan được sắp xếp thành dải hoặc bè, xen giữa là các xoang mạch. Những đặc điểm này cho thấy mô gan vẫn giữ được cấu trúc cơ bản và chức năng sinh lý bình thường. Các tế bào gan không có dấu hiệu thoái hóa, xuất huyết hay hoại tử, cho thấy không có sự tổn thương tế bào gan dưới tác động của cao khô. Hình ảnh đại thể và vi thể gan bình thường bên cạnh đó các chỉ số đánh giá chức năng gan như nồng độ enzym albumin, cholesterol và sự toàn vẹn của tế bào gan thông qua hai chỉ số AST, ALT vẫn nằm trong giới hạn bình thường. Từ những điều trên cho thấy, chưa phát hiện tổn thương gan khi sử dụng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên mô hình thực nghiệm.

Trong cao khô “Thăng thanh giáng trọc” có Hoàng kỳ có khả năng bảo vệ

gan và chống xơ hoá gan [68], [69]; Thổ phục linh có tác dụng bảo vệ gan bằng cách tăng hoạt động của các enzym chống oxy hoá, tăng nồng độ glutathione [70], [71]; Rau má nhờ chiết xuất ethyl acetate có khả năng làm giảm xơ hoá gan, làm giảm đáng kể nồng độ các chỉ số men gan và hydroxyproline [72], [73]; Trần bì có chứa hesperidine có tác dụng giảm cholesterol máu và bảo vệ gan [74]; Đại hoàng có chứa Aloe-emodin có tác dụng bảo vệ gan, bên cạnh đó emodin trong Đại hoàng còn cải thiện vi tuần hoàn và bảo vệ gan nhờ khả năng ức chế tế bào sao gan [75], [76]; Ngưu tất chứa alkaloid bảo vệ gan thông qua điều chỉnh chuyển hoá lipid, giảm sự tích tụ mỡ trong gan và chống stress oxy hoá gan [77], [78]; Rutin trong Hoè hoa có tác dụng làm giảm LDL-C và VLDL-C, đồng thời làm tăng HDL-C do việc ức chế tạo ra Hydroperoxit và α -tocopherol được bảo vệ mang trong các lipoprotein khỏi bị tiêu thụ bởi quá trình oxy hoá LDL [79], [80]; Chiết xuất MeOH (methanol) của Trúc nhự đã được chứng minh là có tác dụng giảm tổng lượng cholesterol và LDL [81].

◆ *Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đến hình thái và chức năng thận.*

Thận là một cơ quan quan trọng trong cơ thể, đảm nhiệm nhiều chức năng. Thận được cấu tạo bởi các nhu mô, nhu mô ở thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh. Thận dễ bị ngộ độc hơn các mô và cơ quan khác trong cơ thể, vì chức năng chính của thận là lọc máu. Khi đưa thuốc vào cơ thể, phần lớn các hoạt chất của thuốc theo máu đi qua thận để lọc và đào thải. Một số hoạt chất có thể gây độc cho các nhu mô thận dẫn đến tình trạng tổn thương thận, tình trạng này kéo dài các nhu mô thận bị xơ hoá và làm giảm khả năng lọc máu và ảnh hưởng nghiêm trọng đến chức năng thận [64].

Đánh giá chức năng thận sau khi sử dụng thuốc thường được thực hiện thông qua xét nghiệm định lượng creatinin máu. Creatinin nội sinh, một chất có nguồn gốc từ sự chuyển hóa creatin trong cơ, được lọc hoàn toàn qua cầu thận và đào thải qua nước tiểu mà không bị tái hấp thu. Mức độ sản sinh creatinin nội sinh ổn định và chủ yếu phụ thuộc vào khối lượng cơ bắp. Do đó, nồng độ creatinin trong máu là một chỉ số đáng tin cậy để đánh giá chức năng lọc của thận. Khi nồng độ creatinin

máu tăng cao, điều này thường phản ánh sự suy giảm khả năng lọc máu của thận, gợi ý tổn thương hoặc suy giảm chức năng thận [67]. So sánh giữa các lô tại cùng thời điểm: Kết quả cho thấy nồng độ creatinin máu chuột ở các lô sử dụng cao khô "Thăng thanh giáng trọc" không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng tại cùng một thời điểm ($p > 0,05$). Điều này cho thấy sản phẩm không gây ảnh hưởng tức thời hoặc cấp tính đến chức năng lọc cầu thận, đảm bảo an toàn trong quá trình sử dụng ngắn hạn và trung hạn. So sánh trong từng lô qua các thời điểm: Không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê về nồng độ creatinin máu chuột giữa các thời điểm thí nghiệm trong cùng một lô ($p > 0,05$). Kết quả này cho thấy cao khô "Thăng thanh giáng trọc" không gây tích lũy hoặc làm thay đổi mức creatinin máu qua thời gian, củng cố thêm sự an toàn của sản phẩm trong việc duy trì ổn định chức năng thận trong suốt thời gian nghiên cứu.

Ngoài chỉ số creatinin máu để đánh giá chức năng thận, chỉ số Albumin máu cũng có thể sử dụng trong chẩn đoán bệnh lý tổn thương tại thận. Nếu nồng độ Albumin máu thấp phản ánh tình trạng thận tổn thương hoặc hư hại do màng lọc ở thận bị tổn thương không ngăn chặn được sự rò rỉ từ máu vào nước tiểu trong quá trình lọc ở cầu thận. Trong trường hợp này nên xét nghiệm thêm nồng độ Albumin nước tiểu để đánh giá chính xác hơn. Trong nghiên cứu cho thấy, việc sử dụng cao khô "Thăng thanh giáng trọc" nồng độ albumin máu ở lô trị 1 và lô trị 2 so với lô chứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Và so sánh giữa hai lô trị không có sự khác biệt, có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Đánh giá đại thể thận không quan sát thấy tổn thương tại thận, thận có màu nâu đỏ thẫm, đồng đều, bề mặt nhẵn, không có u cục hay xuất huyết, có tính đàn hồi khi ấn xuống, không có sự khác biệt so với hình ảnh đại thể của thận ở lô chứng, và so sánh hình thể đại thể của hai lô điều trị không có sự khác biệt. Đánh giá vi thể thận nhận thấy kết quả hình ảnh vi thể thận dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần cho thấy không có sự khác biệt giữa các lô chuột uống cao khô "Thăng thanh giáng trọc" (lô trị 1 và lô trị 2) so với lô chứng. Cấu trúc nhu mô thận được duy trì bình thường, bao gồm các cầu thận, các ống thận và các mạch máu giữa các ống

thận. Đặc biệt, các tế bào biểu mô ống thận không bị thoái hóa hay tổn thương, không ghi nhận tình trạng xuất huyết, hoại tử hay bất kỳ dấu hiệu bất thường nào. Kết quả này cho thấy cao khô "Thăng thanh giáng trọc" với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không gây tác động bất lợi lên cấu trúc vi thể của thận. Như vậy cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dùng liên tục trong 45 ngày và 90 ngày ở cả hai lô điều trị đều không gây ảnh hưởng đến chức năng thận và hình thái đại thể hay vi thể của thận.

Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trước đây về đánh giá độc tính của thuốc trên các cơ quan trong cơ thể, bao gồm nghiên cứu của Vũ Hoàng Long và cộng sự (2011); Trần Thị Tuyết Nhung và cộng sự (2023).

4.2. Bàn luận về tác dụng của cao khô trên động vật thực nghiệm

4.2.1. Bàn luận về mô hình thực nghiệm

Mô hình thực nghiệm gây bệnh thận mạn càng mô phỏng sát cơ chế bệnh sinh của bệnh thận mạn trên người thì càng có giá trị trong nghiên cứu. Dựa trên mô hình thực nghiệm được mô tả bởi Frutos và cộng sự (2019) trong nghiên cứu "*chronic kidney disease induced by an adenine-rich diet upregulates integrin-linked kinase (ILK) and its depletion prevents the disease progression*", chúng tôi đã triển khai đề tài nghiên cứu. Mô hình này không chỉ phù hợp với điều kiện nghiên cứu tại Việt Nam mà còn có cơ chế gây bệnh tương đồng với cơ chế bệnh sinh của bệnh thận mạn ở người.

Trong nghiên cứu của các tác giả chúng tôi chưa thấy có tác giả hoặc tài liệu nào quy định rõ các tiêu chuẩn để xác định mô hình gây bệnh thận mạn thành công. Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu của các tác giả trên mô hình gây bệnh thận mạn đều cho thấy các chỉ số ure, creatinin máu máu tăng, protein nước tiểu tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng cũng như so với trước. Khi đánh giá sâu về mô bệnh học thận cho thấy có tổn thương cầu thận, ống thận và tiến triển xơ hóa [54], [55]. Trong mô hình gây bệnh thận mạn bằng adenine, sau chuyển hóa Adenine tạo thành 2,8-dihydroxyadenine (2,8-DHA), một hợp chất khó hòa tan, lắng đọng trong ống

thận và gây tổn thương nghiêm trọng. Tổn thương cầu thận bao gồm tăng biểu hiện desmin và yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta (TGF- β), góp phần tích tụ collagen trong mô thận và thúc đẩy xơ hóa. Apoptosis được ghi nhận tăng cao, minh chứng qua sự gia tăng protein caspase-3, dẫn đến tình trạng teo ống thận và cầu thận. Đồng thời, stress oxy hóa cũng được kích hoạt mạnh mẽ, với biểu hiện tăng cao của heme oxygenase-1 (HO-1). Ngoài ra, các yếu tố viêm như TNF- α và IL-6 tăng cao, kèm theo sự thâm nhiễm của bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và nguyên bào sợi cơ. Đáng chú ý, chức năng nội mô bị rối loạn nghiêm trọng, thể hiện qua giảm tổng hợp oxit nitric nội mô (eNOS) và tăng tổng hợp oxit nitric cảm ứng (iNOS). Những thay đổi này không chỉ gây tổn thương cấu trúc mà còn thúc đẩy tiến triển xơ hóa và mất chức năng thận. Do độc tính gây độc trên thận trong thời gian dài, tổn thương thận trên các chuột là ổn định ở tất cả các chuột và rất khó hồi phục, theo hướng diễn biến của bệnh thận mạn tính tiến triển. Mô hình gây bệnh thận mạn bằng cho ăn chế độ ăn chứa 0,2% adenine (w/w) trong 42 ngày ở chuột nhắt trắng trước đây cũng đã được triển khai tại Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y, với kết quả các chỉ số Ure, Creatinine máu của chuột tăng từ 2 đến 3 lần so với trước và protein niệu 24h tăng từ 1,5 lần đến 2,5 lần so với trước. Đồng thời, các chỉ số này tiếp tục tăng kể cả sau khi đã ngừng chế độ ăn giàu adenin, chứng tỏ sự tiến triển của bệnh thận. Tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả khác [56], [57], kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên mô hình gây bệnh thận mạn bằng chế độ ăn chứa 0,2% adenine (w/w) trong 42 ngày đều cho thấy các chỉ số ure, creatinin máu máu tăng, protein nước tiểu tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng cũng như so với trước. Tuy nhiên, để quy chuẩn mô hình, dựa trên những số liệu trước đây cũng như trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn chỉ tiêu đánh giá mô hình thực hiện thành công mô hình gây bệnh thận mạn bằng chế độ ăn chứa 0,2% adenine (w/w) là khi chuột có hai trong ba biểu hiện của suy giảm chức năng thận: ure máu, creatinin máu tăng trên hoặc bằng 2,0 lần so với trước, protein niệu 24h tăng trên hoặc bằng 1,5 lần so với trước. Kết quả nghiên cứu cho thấy toàn bộ chuột tham gia thí nghiệm đều đáp ứng đầy đủ ít nhất hai trong ba tiêu chí nêu trên, có trên 80% số chuột đáp ứng đủ cả 3 tiêu chí. Điều này khẳng định

rằng mô hình gây bệnh thận mạn sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi thành công, thích hợp với điều kiện nghiên cứu trong nước và tương đồng với các mô hình đang được nhiều tác giả sử dụng để nghiên cứu về bệnh thận mạn, được công bố trên các tạp chí quốc tế, đảm bảo tính cập nhật và giá trị khoa học.

4.2.2. Bàn luận dựa vào kết quả trên thực nghiệm

Kết quả đánh giá tình trạng chung và cân nặng chuột

Kết quả nghiên cứu cho thấy bài thuốc "Thăng thanh giáng trọc" có tác động tích cực đến tình trạng chung và cân nặng của chuột trong mô hình gây bệnh thận. Cụ thể, chuột ở các lô gây bệnh thận biểu hiện rõ các triệu chứng bệnh lý như lông xù, lông sạm màu, giảm hoạt động và ăn uống so với lô chứng, và các triệu chứng này ngày càng nặng hơn theo thời gian. Tuy nhiên, ở các lô sử dụng TTGT, các biểu hiện bệnh lý này được cải thiện đáng kể, với tình trạng lông mượt hơn, hoạt động và ăn uống tốt hơn so với lô mô hình.

Về thay đổi cân nặng, tại thời điểm trước khi gây bệnh, cân nặng chuột ở tất cả các lô không có sự khác biệt ($p > 0,05$), đảm bảo tính đồng nhất ban đầu của mô hình. Trước khi uống thuốc, chuột ở các lô gây bệnh thận không tăng cân, trong khi lô chứng có sự gia tăng cân nặng, và sự chênh lệch này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Sau 28 ngày sử dụng thuốc, cân nặng chuột ở các lô được uống TTGT tăng lên đáng kể ($p < 0,01$), trong khi cân nặng chuột ở lô mô hình không thay đổi. So sánh giữa các lô, cân nặng chuột ở lô dùng thuốc cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,01$). Những kết quả này khẳng định hiệu quả của TTGT trong việc cải thiện tình trạng sức khỏe và thúc đẩy tăng trưởng ở chuột mắc bệnh thận.

Kết quả huyết học

Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố máu có sự thay đổi rõ rệt ở các nhóm chuột, phản ánh tác động của bệnh lý thận và hiệu quả của thuốc thử nghiệm trong việc cải thiện tình trạng này. So với lô chứng, số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố máu của chuột ở lô mô hình bị giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Điều này cho thấy tình trạng thiếu máu, một hiện tượng phổ biến trong các bệnh thận mãn tính. Thiếu máu trong bệnh thận chủ yếu là do

giảm sản xuất erythropoietin (EPO), một hormone do thận tiết ra, có vai trò kích thích sản sinh hồng cầu từ tủy xương. Khi thận bị tổn thương, khả năng sản xuất EPO giảm, dẫn đến giảm số lượng hồng cầu và huyết sắc tố, gây ra tình trạng thiếu máu.

Ở các lô chuột dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc,” số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố máu được cải thiện đáng kể so với lô mô hình, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Điều này chỉ ra tác dụng tích cực của thuốc thử nghiệm trong việc khôi phục số lượng hồng cầu và huyết sắc tố, có thể liên quan đến khả năng tăng cường chức năng thận hoặc kích thích sản xuất EPO. Các dược liệu trong cao khô "Thăng thanh giáng trọc" có thể chứa các hợp chất giúp phục hồi chức năng thận, giảm viêm hoặc làm tăng hoạt động của các tế bào sản xuất EPO.

Khi so sánh giữa hai nhóm chuột sử dụng liều thấp và liều cao của cao khô, kết quả cho thấy số lượng hồng cầu và huyết sắc tố máu ở lô TTGT-2 (liều cao) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô TTGT-1 (liều thấp) ($p < 0,05$). Điều này gợi ý rằng liều cao của thuốc thử nghiệm có thể mang lại hiệu quả tốt hơn trong việc cải thiện tình trạng thiếu máu, có thể do tác dụng mạnh mẽ hơn trong việc phục hồi chức năng thận hoặc kích thích sản xuất EPO. Tuy nhiên, sự khác biệt này cần được nghiên cứu thêm để xác định cơ chế chính xác.

Cuối cùng, hematocrit (tỷ lệ thể tích hồng cầu trong máu) ở các lô không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này có thể do các yếu tố khác như sự thay đổi về thể tích huyết tương không đồng đều giữa các nhóm, hoặc tác dụng của thuốc thử nghiệm chưa đủ mạnh để làm thay đổi hematocrit rõ rệt. Tuy nhiên, việc không có sự khác biệt thống kê cũng không loại trừ khả năng rằng các thay đổi nhỏ trong hematocrit có thể đang diễn ra nhưng chưa đạt đủ độ nhạy để phát hiện trong khuôn khổ thí nghiệm này.

Từ kết quả cho thấy cao khô “Thăng thanh giáng trọc” có tác dụng tích cực trong việc cải thiện số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố máu ở chuột bị tổn thương thận, đặc biệt là ở liều cao, mở ra hướng điều trị tiềm năng cho các bệnh lý thiếu máu do bệnh thận mạn.

Kết quả sinh hoá máu

Ure huyết thanh được hình thành từ quá trình chuyển hóa protein trong cơ thể. Ure có nguồn gốc nội sinh từ sự thoái hóa protein của mô cơ thể và ngoại sinh từ protein trong thức ăn. Sau khi được tổng hợp tại gan thông qua chu trình ure, ure được thải loại chủ yếu qua nước tiểu thông qua chức năng lọc của thận. Mặc dù bản chất của ure không độc, nhưng nồng độ ure huyết thanh là một chỉ số để đo lường, phản ánh mức độ tích tụ các chất chuyển hóa khi thận không thực hiện đầy đủ chức năng bài tiết, như thường gặp ở bệnh thận mạn. Nồng độ ure huyết thanh tăng cao thường liên quan đến sự suy giảm khả năng lọc của cầu thận [66].

Kết quả nghiên cứu cho thấy rõ ảnh hưởng của bệnh lý thận và hiệu quả của thuốc thử nghiệm đối với nồng độ ure huyết thanh. Trước khi gây bệnh, nồng độ ure huyết thanh ở các lô chuột không có sự khác biệt ($p > 0,05$), đảm bảo tính đồng nhất ban đầu giữa các nhóm. Sau khi gây bệnh, nồng độ ure ở các lô gây bệnh (lô 2, 3, 4) tăng đáng kể so với trước gây bệnh và lô chứng ($p < 0,01$), phản ánh tổn thương thận nghiêm trọng và sự suy giảm khả năng lọc ure của thận. Tuy nhiên, giữa các lô gây bệnh, nồng độ ure không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), cho thấy mức độ tổn thương đồng đều, phù hợp để đánh giá hiệu quả của thuốc thử nghiệm. Sau 28 ngày uống thuốc, chuột ở lô chứng duy trì nồng độ ure ổn định ($p > 0,05$), trong khi lô mô hình không được điều trị tiếp tục tăng cao đáng kể ($p < 0,01$ và $p < 0,001$), vượt xa lô chứng ($p < 0,001$), cho thấy sự tiến triển nặng nề của bệnh. Ngược lại, các lô dùng thuốc thử nghiệm có nồng độ ure giảm đáng kể so với lô mô hình ($p < 0,01$), khẳng định hiệu quả của thuốc trong việc cải thiện chức năng thận. Đặc biệt, lô TTGT-2 có nồng độ ure thấp hơn lô TTGT-1 ($p < 0,05$), chứng tỏ hiệu quả vượt trội của liều cao

Kết quả nghiên cứu phản ánh rõ ràng tác động của bệnh lý thận và hiệu quả của thuốc thử nghiệm đối với nồng độ creatinin huyết thanh ở chuột thí nghiệm. Trước khi gây bệnh, nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở tất cả các lô không có sự khác biệt ($p > 0,05$), đảm bảo tính đồng nhất giữa các nhóm thí nghiệm. Sau khi gây bệnh, nồng độ creatinin huyết thanh ở các lô gây bệnh (lô 2, 3, 4) tăng đáng kể so với trước gây bệnh và so với lô chứng ($p < 0,01$), phản ánh sự suy giảm chức

năng lọc creatinin của thận do tổn thương thận gây ra. Tuy nhiên, giữa các lô gây bệnh, nồng độ creatinin không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), cho thấy mức độ tổn thương thận tương đương giữa các nhóm, tạo điều kiện thuận lợi để đánh giá hiệu quả của thuốc thử nghiệm. Sau 28 ngày uống thuốc, nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở lô chứng vẫn ổn định ($p > 0,05$), trong khi ở lô mô hình không điều trị, nồng độ creatinin tiếp tục tăng cao đáng kể so với các thời điểm trước ($p < 0,01$ và $p < 0,001$) và cao hơn rõ rệt so với lô chứng ($p < 0,001$), chứng tỏ sự tiến triển nghiêm trọng của bệnh lý thận. Đáng chú ý, nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở các lô dùng thuốc thử nghiệm giảm đáng kể so với lô mô hình ($p < 0,01$), khẳng định hiệu quả của thuốc trong việc cải thiện chức năng lọc của thận. Đặc biệt, lô TTGT-2 có nồng độ creatinin thấp hơn lô TTGT-1 ($p < 0,05$), cho thấy hiệu quả vượt trội của liều cao hơn

Ure và creatinin đều được lọc qua thận và đào thải qua nước tiểu. Khi hai chất này tích tụ quá mức trong cơ thể, chúng có thể gây ra tác động tiêu cực đối với hoạt động của các cơ quan, đặc biệt là thận và hệ tuần hoàn. Sự tăng cao nồng độ của ure và creatinin trong máu thường là dấu hiệu của chức năng thận suy giảm, phản ánh sự ứ đọng các sản phẩm chuyển hóa mà thận không thể đào thải hiệu quả. Theo Y học cổ truyền, sự tích tụ của các sản phẩm chuyển hóa như ure và creatinin có thể được hiểu như là biểu hiện của thể thấp trọc, một thể bệnh trong đó cơ thể bị ứ đọng các chất không được đào thải, dẫn đến sự suy giảm chức năng của thận và các cơ quan liên quan. Kết quả nghiên cứu cho thấy, việc sử dụng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” có hiệu quả trong việc điều chỉnh nồng độ ure huyết thanh, góp phần giảm bớt các chất độc tích tụ trong cơ thể. Đặc biệt, liều dùng cao cho thấy hiệu quả điều trị cao hơn so với liều dùng thấp.

Kết quả đánh giá một số chỉ số nước tiểu chuột

Tăng lượng nước tiểu 24 giờ là một biểu hiện thường gặp trong giai đoạn đầu của bệnh thận mạn. Trong giai đoạn này, thận mất khả năng cô đặc nước tiểu do tổn thương ở ống thận hoặc rối loạn độ thẩm thấu tại túy thận, dẫn đến tăng bài tiết nước và chất điện giải. Hiện tượng này thường xuất hiện trước khi chuyển sang giai

đoạn suy giảm chức năng nặng hơn, khi bệnh nhân có thể gặp thiếu niệu hoặc vô niệu. Ngoài ra, tăng nước tiểu có thể liên quan đến tăng lọc cầu thận bù trừ ở các cầu thận còn hoạt động [66], [67].

Kết quả nghiên cứu cho thấy sự thay đổi số lượng nước tiểu 24 giờ là một chỉ số rõ ràng phản ánh tác động của bệnh lý thận và hiệu quả của thuốc thử nghiệm. Trước khi gây bệnh, số lượng nước tiểu 24 giờ ở các lô chuột không có sự khác biệt ($p > 0,05$), đảm bảo tính đồng nhất ban đầu giữa các lô thí nghiệm. Tuy nhiên, sau khi gây bệnh, số lượng nước tiểu 24 giờ ở các lô gây bệnh (lô 2, 3, 4) tăng đáng kể ($p < 0,01$) so với trước gây bệnh và lô chứng. Sự gia tăng này phản ánh tổn thương chức năng thận, đặc biệt là khả năng tái hấp thu nước và điện giải, dẫn đến tình trạng lợi niệu bệnh lý. Giữa các lô gây bệnh, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), cho thấy mức độ tổn thương đồng đều giữa các nhóm, tạo điều kiện thuận lợi để đánh giá hiệu quả điều trị. Sau 28 ngày uống thuốc, số lượng nước tiểu 24 giờ của chuột ở lô chứng vẫn ổn định ($p > 0,05$), trong khi ở lô mô hình không được điều trị, chỉ số này tiếp tục tăng cao đáng kể ($p < 0,01$ và $p < 0,001$) so với các thời điểm trước và cao hơn rõ rệt so với lô chứng ($p < 0,001$). Điều này phản ánh sự tiến triển nghiêm trọng của bệnh thận không được điều trị. Ở các lô dùng thuốc thử nghiệm, số lượng nước tiểu 24 giờ giảm đáng kể so với lô mô hình ($p < 0,01$), cho thấy hiệu quả của thuốc trong việc cải thiện chức năng tái hấp thu của thận. Đặc biệt, lô TTGT-2 có số lượng nước tiểu 24 giờ thấp hơn lô TTGT-1 ($p < 0,05$), chứng tỏ sử dụng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” ở liều cao có tác dụng nhiều hơn so với liều sử dụng thấp.

Protein niệu là một dấu hiệu quan trọng phản ánh tổn thương thận và có mối liên hệ chặt chẽ với bệnh thận mạn. Bình thường, màng lọc cầu thận giữ lại protein trong máu, chỉ cho phép một lượng nhỏ thoát vào nước tiểu, nhưng khi màng lọc cầu thận bị tổn thương, protein (đặc biệt là albumin) sẽ rò rỉ qua và xuất hiện trong nước tiểu với lượng lớn. Trong CKD, protein niệu không chỉ là biểu hiện của tổn thương cầu thận mà còn là yếu tố tiên lượng bệnh, liên quan đến viêm, xơ hóa thận và suy giảm chức năng lọc [67].

Kết quả nghiên cứu về protein niệu 24 giờ ở chuột cho thấy rõ sự ảnh hưởng

của bệnh lý thận và tác dụng của thuốc thử nghiệm trong việc cải thiện tình trạng tổn thương thận. Trước khi gây bệnh, protein niệu 24 giờ của chuột ở các lô không có sự khác biệt ($p > 0,05$), khẳng định tính đồng nhất giữa các nhóm thí nghiệm. Sau khi gây bệnh, protein niệu 24 giờ ở các lô gây bệnh thận (lô 2, 3, 4) tăng rõ rệt so với trước gây bệnh và so với lô chứng ($p < 0,05$). Sự gia tăng protein niệu này cho thấy tổn thương thận, đặc biệt là sự mất khả năng tái hấp thu và lọc protein của thận, dẫn đến hiện tượng protein niệu. Tuy nhiên, giữa các lô gây bệnh, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), chứng tỏ mức độ tổn thương thận ở các nhóm gây bệnh là tương đương, đảm bảo tính khách quan trong việc đánh giá tác dụng của thuốc thử nghiệm. Sau 28 ngày uống thuốc, protein niệu 24 giờ của chuột ở lô chứng không có sự thay đổi so với các thời điểm trước ($p > 0,05$), khẳng định rằng chuột ở nhóm chứng duy trì trạng thái sức khỏe ổn định. Trong khi đó, chuột ở lô mô hình không điều trị có protein niệu 24 giờ tăng cao so với các thời điểm trước ($p < 0,01$ và $p < 0,001$) và so với lô chứng ($p < 0,001$), cho thấy sự tiến triển xấu của bệnh thận mà không có can thiệp điều trị. Tuy nhiên, ở các lô uống thuốc, protein niệu 24 giờ giảm có ý nghĩa so với lô mô hình ($p < 0,01$), chứng tỏ tác dụng cải thiện chức năng thận của thuốc thử nghiệm. Đặc biệt, lô TTGT-2 có mức protein niệu thấp hơn lô TTGT-1 ($p < 0,05$), gợi ý rằng liều sử dụng cao của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” có tác dụng hơn so với liều sử dụng thấp.

Kết quả cân nặng thận và trên hình ảnh vi thể thận chuột

Kết quả nghiên cứu cho thấy cân nặng thận chuột ở lô mô hình tăng 31,041% so với lô chứng, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Điều này phản ánh sự xuất hiện của tổn thương thận hoặc tình trạng phì đại thận do bệnh lý được mô hình hóa, có thể liên quan đến viêm, xơ hóa hoặc tích tụ dịch trong mô thận. Trong khi đó, ở các lô can thiệp TTGT-1 và TTGT-2, cân nặng thận chuột giảm lần lượt 11,106% và 13,959% so với lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả này cho thấy cả hai biện pháp can thiệp đều có hiệu quả trong việc giảm phì đại hoặc cải thiện tổn thương thận. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa TTGT-1 và TTGT-2 ($p > 0,05$), gợi ý rằng hai phương pháp

này có hiệu quả tương đương trong điều kiện thí nghiệm. Các kết quả trên cho thấy tiềm năng của TTGT-1 và TTGT-2 trong việc kiểm soát tổn thương thận, nhưng cần nghiên cứu thêm về chức năng thận, phân tích mô bệnh học và các chỉ số sinh hóa để củng cố kết luận và làm rõ cơ chế tác động.

Kết quả nghiên cứu hình ảnh vi thể thận chuột ở các lô nghiên cứu cho thấy cao khô “Thăng thanh giáng trọc” (TTGT) có tác dụng bảo vệ và cải thiện rõ rệt các tổn thương thận do mô hình bệnh lý gây ra. Ở lô chứng (ảnh A), cấu trúc nhu mô thận hoàn toàn bình thường, vỏ thận bao gồm cầu thận, ống thận và các mạch máu giữa ống thận đều nguyên vẹn, không có dấu hiệu bất thường, là cơ sở để so sánh với các lô khác. Trong khi đó, ở lô mô hình (ảnh B), hình ảnh vi thể thận biểu hiện rõ các tổn thương nghiêm trọng, bao gồm giãn mô kẽ, phì đại cầu thận, giãn lòng ống thận và xuất hiện trụ niệu, phản ánh sự phá hủy cấu trúc thận do các yếu tố gây bệnh. Đáng chú ý, ở các lô TTGT-1 (ảnh C) và TTGT-2 (ảnh D), các tổn thương đã được cải thiện đáng kể. Mặc dù vẫn còn một số dấu hiệu tổn thương nhẹ, nhưng cầu thận, ống thận và mô kẽ đã có sự phục hồi rõ rệt, cho thấy tác dụng tích cực của cao khô TTGT. Tác dụng này có thể nhờ vào các cơ chế như chống oxy hóa, chống viêm, và bảo vệ tế bào thận. Các hợp chất như flavonoid, resveratrol, polyphenol và polysaccharide,... của các vị thuốc trong bài thuốc giúp loại bỏ gốc tự do, giảm stress oxy hóa, ức chế các cytokine viêm TNF- α và IL-6, đồng thời bảo vệ tế bào thận.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu của Ping-lan Lin và cộng sự (2023) sử dụng bài thuốc “Shen-shuai-yi” trên thực nghiệm cho thấy thận giảm tổn thương và xơ hoá [34]; Nghiên cứu của Xian Sun và cộng sự (2023) sử dụng bài thuốc “Yishen Qingli Heluo” trên thực nghiệm thấy giảm tình trạng xơ hoá và viêm thận [35]; Nghiên cứu của Chen Hui Xia và cộng sự (2019) nghiên cứu trên mô hình chuột mắc bệnh thận mạn do Adenin sử dụng bài thuốc “Yiqihuoxue” cho thấy các chỉ số sinh hoá như creatinin huyết thanh, nồng độ ure huyết thanh giảm, thông qua nhuộm HE thấy tình trạng xơ hoá thận của nhóm sử dụng thuốc cải thiện hơn so với nhóm chứng [36]; Nghiên cứu của Xinhui Liu và cộng sự (2019) nghiên cứu về thuốc sắc gồm 2 vị

Hoàng kỳ và Đan sâm, hai vị thuốc đều có trong bài thuốc nghiên cứu của chúng tôi, chức năng thận được cải thiện thông qua nồng độ ure huyết thanh và creatinin huyết thanh giảm, trên vi thể thận thấy tình trạng xơ hoá kẽ của thận giảm [37]; Nghiên cứu của Wenxiu Yu và cộng sự (2024) sử dụng bài thuốc “N1F”, chiết xuất được 361 thành phần hoá học, các thành phần này làm giảm đáng kể diện tích liên quan đến xơ hoá kẽ trong thận, nồng độ creatinin huyết thanh, ure huyết thanh và protein trong nước tiểu giảm [82]; Nghiên cứu của Ming-Ming-Zhao và cộng sự (2017) đánh giá sự hiệu quả và độ an toàn của thuốc sắc “ Danggui Buxue” ghi nhận tăng hoạt động sinh trưởng của tế bào tiền thân tạo máu trong tuỷ xương [83]; Nghiên cứu của Yue Guan và cộng sự (2015) về tác dụng của hai vị thuốc của Đan sâm và Đại hoàng cho thấy hiệu quả điều trị trong việc cải thiện đáng kể chức năng thận, tăng lượng máu đến thận và giảm xơ hoá [84].

4.2.3. Sự lựa chọn cao khô “Thăng thanh giáng trọc”

Cao khô “Thăng thanh giáng trọc” để điều trị chứng thấp trọc trong bệnh thận mạn theo YHCT có tác dụng Thăng thanh giáng trọc, hoá ứ thông lạc. Cao khô góp phần hiện đại hoá thuốc YHCT, mang lại sự thuận tiện cho người bệnh trong quá trình sử dụng. Công thức cao khô được xây dựng từ các dược liệu giàu hoạt chất sinh học, thể hiện đa dạng các tác dụng dược lý. Các thành phần trong bài thuốc có khả năng chống viêm, bảo vệ gan, điều hòa cholesterol, chống oxy hóa mạnh mẽ, hỗ trợ chức năng tạo máu, bảo vệ thận, giảm acid uric, ổn định huyết áp và một số tác dụng khác. Hiệu quả này đạt được nhờ vào sự tương tác của các hoạt chất sinh học đặc trưng từ từng vị thuốc, giúp tối ưu hóa tác dụng tổng hợp và tạo nên hiệu quả điều trị toàn diện.

Với tác dụng chống viêm các thành phần như alkaloid, flavonoid và saponin trong Bán hạ [85], [86], [87]; emodin, resveratrol và polydatin trong Cốt khí củ [88], [89], [90]; rutin có trong hòe hoa [80]; tanshinone IIA, cryptotanshinone và axit salvianolic B trong Đan sâm [87], [88]; Saponin, flavonoid, astragalus polysaccharide có trong Hoàng kỳ [68], [91], [92]; Cùng polyphenol và flavonoid trong Đỗ trọng [93], đều có khả năng ức chế các con đường tín hiệu NF- κ B và

MAPK, từ đó làm giảm sản xuất các cytokine tiền viêm như TNF- α , IL-6, IL-1 β . Đồng thời, chúng ngăn chặn hoạt động của enzyme COX-2 và iNOS, dẫn đến giảm tổng hợp nitric oxide (NO) và prostaglandin E2 (PGE2), hai yếu tố chính liên quan đến quá trình viêm. Ngoài ra, một số vị thuốc như Trúc nhự, Hoàng kỳ và Đỗ trọng tác động sâu hơn thông qua các con đường tín hiệu khác. Trúc nhự kích hoạt yếu tố phiên mã Nrf-2, qua đó tăng biểu hiện enzyme HO-1, giúp giảm stress oxy hóa và chống viêm [94], [95]. Hoàng kỳ kích hoạt con đường MEK/ERK, làm tăng biểu hiện yếu tố KLF2, bảo vệ tế bào khỏi tổn thương do stress oxy hóa [68]; Đỗ trọng còn điều hòa con đường PI3K/Akt/mTOR và ức chế TLR-4 độc lập Myd88 [93], góp phần kiểm soát viêm hiệu quả. Các hoạt chất trong Thổ phục linh bao gồm phenolic và các hợp chất chống oxy hóa, giúp điều hòa phản ứng viêm thông qua giảm hoạt động của prostaglandin E2 và ức chế enzyme peroxidase [70]. Tương tự, Trần bì với các hợp chất như terpen, flavonoid, và alkaloid cũng góp phần giảm viêm, thông qua việc ức chế các enzym epoxigenase và lipoxigenase, từ đó giảm sản xuất các chất trung gian gây viêm, giúp làm giảm mức độ viêm trong cơ thể, đồng thời bảo vệ tế bào khỏi tổn thương [74], [96], [97]. Đặc biệt, emodin và aloemodin có trong Đại hoàng, cùng saponin có trong Ngưu tất giúp giảm sản xuất cytokine tiền viêm, điều hòa miễn dịch và ngăn ngừa tổn thương mô [77], [78], [98], [99], [100]. Các hoạt chất này hoạt động phối hợp để tạo nên tác dụng chống viêm toàn diện của bài thuốc, bao gồm việc kiểm soát các yếu tố gây viêm, bảo vệ tế bào và tăng cường chức năng miễn dịch.

Các dược liệu trong bài thuốc thể hiện tác dụng chống oxy hóa mạnh mẽ thông qua nhiều cơ chế sinh hóa, giúp bảo vệ tế bào và mô khỏi tổn thương do stress oxy hóa. Nhiều hoạt chất như flavonoid, phenolic và polyphenol trong Bán hạ, Chỉ xác, Thổ phục linh, Rau má và Trần bì có khả năng trung hòa gốc tự do, giảm stress oxy hóa và bảo vệ màng tế bào khỏi tổn thương do quá trình peroxid hóa lipid [70],[74], [87], [96], [101], [102]. Resveratrol và polydatin trong Cốt khí củ, cùng với axit salvianolic B và Tanshinone IIA trong Đan sâm, không chỉ loại bỏ gốc tự do mà còn kích thích sản xuất enzyme chống oxy hóa nội sinh thông qua việc kích

hoạt yếu tố phiên mã Nrf2, tăng biểu hiện HO-1 và NQO1, từ đó tăng cường khả năng bảo vệ tế bào [88],[103],[104]. Đồng thời, saponin và polysaccharide trong Hoàng kỳ góp phần giảm mức độ malondialdehyde và tăng tổng hoạt tính chống oxy hóa [91],[92]. Một số flavonoid (như naringin và hesperidin) và polyphenol trong Chi xác còn ức chế enzym xanthine oxidase, giảm sản xuất các gốc oxy hóa phản ứng, bảo vệ cấu trúc DNA, protein và lipid khỏi tổn thương [101]. Hợp chất Rutin trong Hoè hoa có tác dụng ức chế enzym catecholamin-O-Methyl-transferase và oxidase, những enzym liên quan đến oxy hoá và thoái biến của catecholamin [79], [80]. Ngoài ra, các flavonoid từ thảo phục linh cũng có khả năng chống oxy hóa mạnh mẽ thông qua việc loại bỏ các gốc tự do như DPPH và ABTS+ [70]. Tóm lại, sự kết hợp các vị thuốc trong bài thuốc không chỉ tăng cường loại bỏ các tác nhân gây stress oxy hóa mà còn thúc đẩy hệ thống chống oxy hóa nội sinh, bảo vệ cơ thể toàn diện trước các tổn thương oxy hóa.

Các vị thuốc như Hoàng kỳ, Chi xác, Đan sâm, Thảo phục linh, Rau má, Đại hoàng, Ngưu tất và Đỗ trọng đều có tác dụng bảo vệ thận, giảm acid uric máu, hạ huyết áp và ngăn ngừa xơ hóa thông qua nhiều cơ chế phối hợp. Cụ thể, chúng giảm stress oxy hóa, cải thiện chức năng ty thể, bảo vệ màng tế bào thận, và làm chậm quá trình lão hóa tế bào. Hoàng kỳ tăng hoạt động telomerase [69],[105], trong khi Rau má và Đỗ trọng giúp giảm creatinin, albumin niệu và nitơ urê máu, đồng thời cải thiện tốc độ lọc cầu thận làm giảm quá trình xơ hoá thận [106],[107],[108]. Flavonoid trong Chi xác và Thảo phục linh ức chế enzym xanthine oxidase (XO), giảm quá trình chuyển đổi hypoxanthine thành acid uric và tăng biểu hiện các chất vận chuyển anion hữu cơ (OAT1, OCTN2), hỗ trợ bài tiết acid uric qua thận [109] [2 thảo phục]. Để ngăn ngừa xơ hóa, các hoạt chất như Tanshinone IIA, axit salvianolic B của Đan sâm và Flavonoid trong Thảo phục linh đều ức chế quá trình tổng hợp collagen, giảm biểu hiện của actin cơ trơn α (α -SMA) và điều chỉnh con đường tín hiệu TGF- β 1/Smad, từ đó giảm sự hình thành mô xơ tại thận [103],[111]. Rau má còn điều chỉnh yếu tố tăng trưởng mô liên kết (CTGF) và collagen loại III, giúp duy trì cấu trúc mô thận [112], Đan sâm có Tanshinone IIA giúp ức chế quá

trình tạo collagen quá mức, giảm hình thành mô xơ [104]. Bên cạnh đó, các dược liệu như Đỗ trọng, Tầm sa, Đan sâm có tác dụng hạ huyết áp thông qua giãn mạch, giảm sức cản mạch máu và bảo vệ nội mô mạch máu [103],[113], [114]. Enzym ALDH2 trong Thổ phục linh hỗ trợ kiểm soát huyết áp bằng cách giảm tổn thương do stress oxy hóa. Rau má hỗ trợ điều hoà huyết áp thông qua điều hoà hệ thống renin-angiotensin-aldosterone giúp ngăn ngừa tăng huyết áp và bảo vệ tim khỏi tổn thương do L-NAME gây ra [115]. Rutin trong Hoè hoa cũng có tác dụng trị cao huyết áp thông qua việc kích thích tổng hợp oxit nitric [79]. Nhờ các cơ chế này, các dược liệu trên không chỉ bảo vệ chức năng thận mà còn ngăn ngừa các bệnh lý liên quan đến tăng huyết áp, gout và xơ hóa, đồng thời hỗ trợ cải thiện sức khỏe tim mạch và hệ tuần hoàn.

Trong cao khô “Thăng thanh giáng trọc” có Hoàng kỳ có khả năng bảo vệ gan và chống xơ hoá gan [68], [69]; Thổ phục linh có tác dụng bảo vệ gan bằng cách tăng hoạt động của các enzym chống oxy hoá, tăng nồng độ glutathione [70], [71]; Rau má nhờ chiết xuất ethyl acetate có khả năng làm giảm xơ hoá gan, làm giảm đáng kể nồng độ các chỉ số men gan và hydroxyproline [72], [73]; Trần bì có chứa hesperidine có tác dụng giảm cholesterol máu và bảo vệ gan [74]; Đại hoàng có chứa Aloe-emodin có tác dụng bảo vệ gan, bên cạnh đó emodin trong Đại hoàng còn cải thiện vi tuần hoàn và bảo vệ gan nhờ khả năng ức chế tế bào sao gan [75], [76]; Ngưu tất chứa alkaloid bảo vệ gan thông qua điều chỉnh chuyển hoá lipid, giảm sự tích tụ mỡ trong gan và chống stress oxy hoá gan [77], [78]; Rutin trong Hoè hoa có tác dụng làm giảm LDL-C và VLDL-C, đồng thời làm tăng HDL-C do việc ức chế tạo ra Hydroperoxit và α -tocopherol được bảo vệ mang trong các lipoprotein khỏi bị tiêu thụ bởi quá trình oxy hoá LDL [79], [80]; Chiết xuất MeOH (methanol) của Trúc nhự đã được chứng minh là có tác dụng giảm tổng lượng cholesterol và LDL [81].

Hoàng kỳ có tác dụng bảo vệ và hỗ trợ chức năng của tế bào gốc tạo máu, góp phần thúc đẩy quá trình tạo máu, cải thiện hoạt động của hệ tuần hoàn và hoạt chất polysaccharide trong Hoàng kỳ cũng có tác dụng chống lão hóa nhờ kích hoạt

các con đường tín hiệu như insulin/IGF-1, tăng cường biểu hiện các yếu tố chống oxy hóa như Nrf2, HO-1 và NQO1, đồng thời giảm stress lưới nội chất [68],[69]. Đan sâm, với các hợp chất hoạt tính như Tanshinone IIA và Dihydrotanshinone I, giúp cải thiện lưu thông máu thông qua cơ chế ức chế kết tập tiểu cầu, giảm nguy cơ hình thành huyết khối, đồng thời kích thích sản xuất oxit nitric (NO), từ đó giãn mạch và tăng lưu lượng tuần hoàn máu [116]. Axit salvianolic B trong Đan sâm cũng hỗ trợ giãn mạch và cải thiện dòng máu [117]. Bán hạ chứa các alkaloid có tác dụng điều hòa hoạt động của vùng chemoreceptor trigger zone (CTZ) trong não, từ đó ức chế cảm giác buồn nôn và nôn [85],[86]. Ngưu tất và Đỗ trọng là các dược liệu có tác dụng phòng ngừa và điều trị loãng xương [118]. Ngưu tất chứa glycoside sterol, đặc biệt là daucosterol, giúp cân bằng quá trình chuyển hóa xương, thúc đẩy phát triển và duy trì khối lượng xương [77]. Đỗ trọng, thông qua kích hoạt các con đường tín hiệu BMP-2 (Bone Morphogenetic Protein-2) và Wnt/ β -catenin, tăng cường quá trình tạo xương bằng cách thúc đẩy sự biệt hóa và hoạt động của tế bào tạo xương, đồng thời ức chế hoạt động của tế bào hủy xương, góp phần duy trì sức khỏe hệ xương khớp và ngăn ngừa loãng xương [119],[120].

4.2.4. Bàn luận về bệnh thận mạn tính theo YHCT và YHHĐ

“Hải thượng Y tông tâm lĩnh” đề cập tới tạng thận là nơi chứa của cả “Chân âm” và “Chân dương”, là gốc rễ của sự sống, là nơi tàng trữ tinh khí của cả tiên thiên và hậu thiên YHCT cho rằng, khí là dạng vật chất vận động và duy trì chức năng các cơ quan trong cơ thể [121]. Tinh là cơ sở vật chất của sự sống của con người và các loại hoạt động cơ năng của cơ thể. Khí là một thành phần cấu tạo của cơ thể, là bản chất cơ bản để duy trì sự sống của con người, Khí còn gọi là nguyên khí, chân khí, tinh khí, được hoá sinh trong thận, là khí cơ bản nhất trong cơ thể con người, động lực để duy trì sự sống. Tinh và khí có nguồn gốc từ tinh tiên thiên và tinh hậu thiên được chuyển hoá tại tạng thận, sau khi được chuyển hoá trong thận sẽ giúp duy trì hoạt động hằng ngày, giúp thúc đẩy khí huyết lưu thông toàn cơ thể và bảo vệ cơ thể khỏi ngoại tà xâm nhập [28]. Bệnh thận mạn tính theo YHCT không có bệnh danh cụ thể, mà dựa vào triệu chứng và cơ chế bệnh sinh mà nằm trong các

chứng “Quan cách”, “Long bế”, “Lâm chứng”, “Thận phong”, “Niệu độc”. Theo YHHD, bệnh thận mạn tính đặc trưng bởi tính chất giảm mức lọc cầu thận trên 3 tháng [1] và có sự xuất hiện của protein trong nước tiểu, đặc biệt là albumin niệu. Sự xuất hiện của albumin niệu trong YHCT có thể coi là hiện tượng “ tinh hoa” trong cơ thể bị thất thoát ra ngoài, dẫn đến hao tổn tinh chất của cơ thể. Albumin, về bản chất là một loại protein quan trọng, trong đó protein được xem là thành phần cơ bản cấu tạo nên cơ thể con người và duy trì các hoạt động sống. Trong YHCT, protein có thể được so sánh với “ tinh khí”, một yếu tố nền tảng giúp nuôi dưỡng và bảo vệ cơ thể. Ở trạng thái cơ thể khỏe mạnh, protein niệu không xuất hiện hoặc chỉ xuất hiện với lượng rất nhỏ. Điều này là do trong điều kiện bình thường, chỉ một số protein huyết tương có kích thước nhỏ có thể lọt qua màng lọc cầu thận. Tuy nhiên, các protein này sau đó được tái hấp thu hoàn toàn hoặc gần như hoàn toàn tại ống thận, dẫn đến việc không có hoặc chỉ có một lượng protein không đáng kể trong nước tiểu. Sự hiện diện protein niệu ở mức cao hơn mức bình thường là dấu hiệu cho thấy sự bất thường trong chức năng lọc của cầu thận hoặc rối loạn cơ chế tái hấp thu tại ống thận [67]. Theo YHCT, các tổn thương tại tạng thận dẫn đến sự hao hụt tinh khí. Khi tinh khí mất đi, các chất cấu tạo cơ bản của của thể cũng bị tiêu hao, dẫn đến tình trạng thiếu hụt khí và dương. Ngoài việc lưu trữ tinh khí, tạng thận còn đảm nhiệm chức năng chủ về khí hoá nước trong cơ thể, tức là điều hoà quá trình phân bố thủy dịch trong cơ thể. Quá trình này được thực hiện thông qua sự phối hợp của ba tạng chính, tạng tỳ đảm nhận việc vận hoá và hấp thu nước sau đó chuyển lên tạng phế; tạng phế đảm nhận túc giáng, đưa nước xuống thận; và tạng thận khí hoá những chất trong đở đưa lên phế, từ đó phân bố khắp toàn thân, đồng thời đẩy phần cặn bã xuống bàng quang để đưa ra ngoài thông qua đường tiểu tiện. Sự cân bằng và phối hợp nhịp nhàng giữa các tạng này là yếu tố quan trọng giúp duy trì chức năng sinh lí bình thường, đặc biệt trong việc điều hoà thủy dịch. Khi tạng thận suy yếu, quá trình khí hoá nước bị rối loạn, dẫn đến các triệu chứng phù thũng, tiểu tiện bất thường hoặc tích tụ dịch đục trong cơ thể [28]. Khi thận tinh bị tổn thương, gốc rễ của tiên thiên bất túc kết hợp với sự thiếu hụt tinh do hậu thiên cung cấp, dẫn đến tình trạng tinh khí trong cơ thể suy kiệt. Điều này làm cho quá

trình khí hoá bị gián đoạn, không thể thúc đẩy sự lưu thông của huyết mạch. Khi khí không vận hành được huyết, huyết sẽ ứ trệ lại kinh lạc và tạng phủ, từ đó hình thành huyết ứ [28]. Theo quan điểm của YHHĐ, tình trạng này có thể tương ứng với sự suy giảm mức lọc cầu thận, dẫn đến tích tụ các chất độc trong cơ thể do thận không còn khả năng đào thải hiệu quả [122]. Sự liên hệ giữa YHCT và YHHĐ cho thấy mối quan hệ chặt chẽ giữa sự rối loạn khí hoá tại tạng thận và các vấn đề sinh lý học hiện đại về chức năng sinh lý của thận.

Nguyên nhân chủ yếu của bệnh thận mạn tính theo YHCT là do chính khí hư và tà khí thực. Chính khí hư là tình trạng suy giảm sức mạnh của cơ thể, làm mất khả năng duy trì và bảo vệ chức năng bình thường, trong khi tà khí thực là các yếu tố ngoại tà xâm nhập vào cơ thể và gây tổn thương cho các tạng làm mất sự cân bằng của âm dương. Ở giai đoạn đầu của bệnh thận mạn tính, mặc dù tỳ và thận bị hư tổn, nhưng chính khí còn đủ mạnh để chống lại tà khí xâm nhập từ bên ngoài. Cơ chế bệnh sinh lúc này chủ yếu do thực tà, thường gặp là thấp nhiệt và huyết ứ. Khi bệnh tiến triển đến giai đoạn giữa, chính khí lúc này suy yếu, khả năng chống lại tà khí giảm sút, các nhân tố gây bệnh tích tụ không đào thải được từ đó hình thành nhiều sản phẩm bệnh lý. Lúc này, bệnh lý biểu hiện là tình trạng hư thực xen lẫn, vừa có hư tổn của chính khí lại có sự tồn tại của tà khí. Khi bệnh tiến triển đến giai đoạn cuối, chính khí dần suy kiệt, dẫn đến các biểu hiện bệnh sinh chủ thuộc về chính khí hư. Hậu quả là thủy dịch, thấp trọc tích tụ lại, làm nặng thêm tình trạng bệnh lý. Ở các giai đoạn khác nhau của bệnh thận, mức độ hư và thực cũng khác nhau. Hư và thực trong cơ chế bệnh sinh của bệnh thận mạn tính có mối quan hệ nhân quả chặt chẽ, là nguyên nhân và hệ quả của nhau. Hư là biểu hiện sự suy yếu của chính khí, làm giảm khả năng bảo vệ và duy trì cân bằng cơ thể. Điều này tạo điều kiện cho thực tà, như thấp nhiệt hoặc huyết ứ, xâm nhập và gây tổn thương thêm. Ngược lại, thực tà tích tụ sẽ làm tổn thương chính khí, khiến tình trạng hư ngày càng trầm trọng. Sự tương tác liên tục giữa hư và thực thúc đẩy tiến trình bệnh lý của CKD, làm cho bệnh ngày càng phức tạp và khó kiểm soát hơn.

Chính khí hư bao gồm sự hư suy ngũ tạng, mất cân bằng âm dương, khí huyết

hur, trong đó căn bản là tỳ thận hư nhược. Đồng thời các yếu tố gây bệnh như nội thấp, nhiệt, độc, đàm, thấp trọc, huyết ú,... có quan hệ mật thiết đối với sự mất điều hoà của tạng phủ trong cơ thể, nguyên nhân chủ yếu biểu hiện qua huyết ú, thấp nhiệt và độc trọc [123], [124]. Thể bệnh huyết ú có thể đối chứng với các tổn thương cấu trúc và chức năng được mô tả trong YHHĐ. Các biểu hiện bao gồm xơ hoá cầu thận, phản ánh tình trạng mất chức năng và tổn thương không hồi phục; sự gia tăng mô ngoại cầu thận, thể hiện sự tích tụ các mô sợi tại khu vực quanh cầu thận; sự dày lên của màng đáy, làm giảm khả năng lọc cầu thận. Bên cạnh đó là hiện tượng dính bao Bowman, gây giảm diện tích lọc hiệu quả, huyết khối vi mạch máu trong cầu thận làm cản trở dòng máu lưu thông. Các hiện tượng xẹp hoặc hẹp lòng mao mạch, chèn ép hoặc tắc nghẽn mao mạch trong bó mạch cầu thận làm giảm khả năng cung cấp máu và oxy, trong khi xơ hoá và teo ống kẽ gây suy giảm chức năng tái hấp thu và bài tiết của thận [123], [125].

Khi tỳ thận hư nhược, chức năng vận hóa thủy dịch suy giảm, dẫn đến thủy thấp tích tụ và thấp tà ẩn trú trong cơ thể, bệnh kéo dài lâu ngày thấp tà hóa nhiệt tà. Thấp nhiệt trong bệnh lý thận thường biểu hiện qua các hiện tượng gia tăng kích thước của các tế bào nội mô, sự hình thành và giải phóng quá mức các chất trung gian hoá học gây viêm. Nếu thấp nhiệt không được điều trị, sẽ ảnh hưởng chức năng vận hoá của tỳ vị, dẫn đến việc tích tụ các chất chuyển hoá lại cơ thể. Các sản phẩm của chuyển hoá tích tụ lâu ngày có thể dẫn đến hội chứng ure huyết, điều này tương ứng với thể thấp trọc theo YHCT [126], [127]. “ Trọc độc ” tác động lên cơ thể con người, gây ra những biến đổi bệnh lý bất thường ở cấp độ tế bào, mô và cơ quan. Các biến đổi này bao gồm phì đại, tăng sản, và ung thư hóa trong các bệnh lý theo y học hiện đại, cùng với các phản ứng như viêm, thoái hóa, chết tế bào theo chương trình (apoptosis), và hoại tử [128], [129].

Thấp thường ú trệ và tích tụ trong cơ thể, gây cản trở sự vận hành của khí huyết và tân dịch. Khi thấp tích tụ lâu ngày, nó có thể hóa thành nhiệt, và nhiệt nung đốt kéo dài sẽ sinh độc. Đồng thời, thấp dai dẳng không được loại bỏ kịp thời sẽ sinh ra trọc. Sự tương tác giữa thấp, trọc, nhiệt và độc tạo thành một vòng luẩn quẩn,

làm tăng thêm mức độ nghiêm trọng của bệnh. Điều này dẫn đến sự rối loạn khí cơ và mất cân bằng âm dương trong cơ thể, gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe. Từ đó việc thúc đẩy bài xuất hoặc loại bỏ thấp, nhiệt, độc, trọc trong bệnh thận mạn là rất quan trọng, có thể sử dụng một số pháp điều trị như: thăng thanh giáng trọc, thanh nhiệt lợi thấp. Bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc” bào chế dưới dạng cao khô được xây dựng dựa trên cơ sở này.

KẾT LUẬN

1. Về độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”

Trên các lô chuột cống trắng cho uống cao khô “Thăng thanh giáng trọc” liều 0,735 g/kg/24h và liều 2,205 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 cao khô “Thăng thanh giáng trọc” 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 của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên mô hình.

Cao khô “Thăng Thanh Giáng Trọc” liều 1,26 g/kg/24h và liều 2,52 g/kg/24h có tác dụng điều trị, làm giảm biểu hiện bệnh thận mạn tính tiến triển trên mô hình gây bệnh thận mạn tính bằng adenin ở chuột nhắt trắng. Cụ thể:

- Làm giảm các chỉ số đánh giá tổn thương chức năng thận: ure, creatinin máu, thể tích nước tiểu 24h và protein niệu 24h so với lô mô hình.
- Làm giảm biểu hiện thiếu máu trên chuột gây bệnh.
- Giảm sự phì đại thận và biến đổi mô bệnh học thận thông qua các chỉ số: giảm cân nặng thận, cải thiện các hình ảnh tổn thương mô bệnh học thận.

KHUYẾN NGHỊ

Cao khô “Thăng Thanh Giáng Trọc” đã được nghiên cứu độc tính cấp (thực hiện trong một nghiên cứu khác) và độc tính bán trường diễn trên động vật thực nghiệm (thực hiện trong nghiên cứu này). Đồng thời, cao khô “Thăng Thanh Giáng Trọc” cũng thể hiện rõ tác dụng điều trị trên mô hình gây bệnh thận mạn tiến triển bằng Adenin. Với kết quả đạt được trong nghiên cứu này, chúng tôi kiến nghị sử dụng cao khô điều trị bệnh thận mạn trên lâm sàng. Sau đó có thể tiếp tục nghiên cứu điều chế viên nang từ cao khô kết hợp nghiên cứu đánh giá tính an toàn và tác dụng của viên nang “Thăng Thanh Giáng Trọc” trên bệnh nhân bị bệnh thận mạn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Gia Tuyển (2021)**, *Bệnh học nội khoa Thận- Tiết niệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tập 2, trang 131-197.
2. **Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., et al.** (2013). Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*, 382(9888), 260–272.
3. **Levey, A. S., Atkins, R., Coresh, J., et al.** (2007). Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney International*, 72, 247–259.
4. **Foreman, K. J., Marquez, N., Dolgert, A., et al.** (2018). Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *The Lancet*, 392(10159), 2052–2090.
5. **Ito, J., Dung, D. T. K., Vuong, M. T., et al.** (2008). Impact and perspective on chronic kidney disease in an Asian developing country: A large-scale survey in North Vietnam. *Nephron Clinical Practice*, 109(1), c25–c32.
6. **Bikbov, B., Purcell, C. A., Levey, A. S., et al.** (2020). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 395(10225), 709–733.
7. **中华预防医学会肾脏病预防与控制专业委员会.** (2023). 中国慢性肾脏病早期评价与管理指南. *中华内科杂志*, 62(8), 902–930. Ủy ban Chuyên môn Phòng ngừa và Kiểm soát Bệnh thận thuộc Hiệp hội Y học Dự phòng Trung Quốc. (2023). **Hướng dẫn đánh giá và quản lý giai đoạn đầu bệnh thận mạn tính tại Trung Quốc.** *Tạp chí Nội khoa Trung Hoa*, 62(8), 902–930.
8. **Trần Thị Bích Hương** (2014), Chẩn đoán và điều trị bệnh thận mạn từ KDOQI 2002 đến KDIGO Guidelines 2012, *tạp chí Y học TP.Hồ Chí Minh*, 18, 11-22.

9. **Châu Ngọc Hoa** (2012). *Điều trị bệnh thận mạn và suy thận mạn* Nhà xuất bản Y học, Hồ Chí Minh, trang 389–401.
10. **Phạm Thị Minh Đức** (2023). *Sinh lý học*, Nhà xuất bản Giáo dục, trang 9–31, 180–187.
11. **Delrue, C., & Speeckaert, M. M.** (2024). Decoding kidney pathophysiology: Omics-driven approaches in precision medicine. *Journal of Personalized Medicine*, *14*(12), 1157.
12. **Gewin, L., Zent, R., & Pozzi, A.** (2017). Progression of chronic kidney disease: Too much cellular talk causes damage. *Kidney International*, *91*(3), 552–560.
13. **Schelling, J. R.** (2016). Tubular atrophy in the pathogenesis of chronic kidney disease progression. *Pediatric Nephrology*, *31*(5), 693–706.
14. **Humphreys, B. D.** (2018). Mechanisms of renal fibrosis. *Annual Review of Physiology*, *80*, 309–326.
15. **Hà Hoàng Kiệt** (2010). *Suy thận và điều trị thay thế thận- Thận học lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 732–749.
16. **Nguyễn Ngọc Lanh** (2022). *Sinh lý bệnh học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 410–435.
17. **Đỗ Gia Tuyên** (2022). *Bệnh học nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 564–577.
18. **Tommie L. Norris** (2019). *Porth's Pathophysiology, concepts of altered health states* season 10, Wolters Kluwer Health, page 2686–2736.
19. **KDIGO.** (2017). KDIGO 2017 Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements*, *7*(1), 1–59.
20. **Novak, M., Winkelman, J. W., & Unruh, M.** (2015). Restless legs syndrome in patients with chronic kidney disease. *Seminars in Nephrology*, *35*(4), 347–358.
21. “**Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh về thận - tiết niệu**” theo quyết định 3931/QĐ-BYT của Bộ Y tế. Nhà xuất bản Y học năm 2016: tr 63-67.

22. **Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al** (2004), chronic kidney disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*, 351(13), 1296–1305.
23. **Campbell K.L., Ash S., Davies P.S.W., et al** (2008), Randomized Controlled Trial of Nutritional Counseling on Body Composition and Dietary Intake in Severe CKD. *Am J Kidney Dis*, 51(5), 748–758.
24. **Fassett RG** (2014) Current and emerging treatment options for the elderly patient with chronic kidney disease, *Clin Interv Aging*, 9, page 191-199.
25. **Hoàng đế Nội kinh Tố vấn**, Nhà xuất bản lao động- Trung tâm văn hoá ngôn ngữ Đông Tây, Hà Nội, trang 275–331.
26. **Trần Quốc Bảo** (2022), *Bệnh học nội khoa y học cổ truyền và ứng dụng lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hồ Chí Minh, trang 469–507.
27. **Trương Trọng Cảnh** (2002). *Kim quỹ yếu lược*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 231–235.
28. **Bành Khừ -Đặng Quốc Khánh** (2004), *Những học thuyết cơ bản của Y học cổ truyền*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
29. **Hoàng Thị Tuyết** (2006). *Khảo sát các chứng trạng y học cổ truyền trên bệnh thận mạn tính tại BV E từ tháng 9/2017-8/2018*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
30. **譚明月** (2022), *刘明教授治疗慢性肾衰竭的用药规律分析* 学位申, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine. **Tan Mingyue** (2022), **Professor Liu Ming's Analysis of Medication Patterns in the Treatment of Chronic Renal Failure, Thesis**, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine.
31. **Vũ Hoàng Long** (2011), *Nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh nhân suy thận mạn của bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc thang,”* Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.

32. Bộ môn Nội khoa Đông y, Trường Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh. *Bệnh học và điều trị lão khoa kết hợp Đông tây y*. Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, 2024.
33. **Trịnh Khánh Linh, Trần Văn Cường, Hồ Anh Sơn** (2019). *Nghiên cứu tác dụng của dịch chiết cây Hạ khô thảo nam – Blumea lacera (Bur.f.) trên chuột bị gây suy thận mạn bởi adenin*, *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*, 20-24.
34. **Trần, T. T. N., Pham, X. P., Lại, D. N., & Bùi, T. L. N.** (2024). Đánh giá tác dụng của viên nang GK1 điều trị suy thận mạn trên lâm sàng *Tạp Chí Y học Việt Nam*, 541(2).
35. **Lin, P.-L., Weng, T.-T., Duan, L.-X., et al.** (2023). *Protective Effects and Regulatory Mechanisms of Shen-shuai-yi Recipe on Renal Fibrosis in Unilateral Ureteral Obstruction-Induced Mice*. *Heliyon*, 9(7), e17908.
36. **Sun X., Chen J., Huang Y., et al** (2022), Yishen Qingli Heluo Granule Ameliorates Renal Dysfunction in 5/6 Nephrectomized Rats by Targeting Gut Microbiota and Intestinal Barrier Integrity, *Front Pharmacol*, 13, 858881.
37. **Xia C.H., Han X.T., Zhang X., et al** (2019), Yiqi Huoxue Formula Activates Autophagy and Offers Renoprotection in a Rat Model of Adenine-Induced Kidney Disease. *Evid- Complement Altern Med ECAM*, , 3423981.
38. **Liu X., Huang S., Wang F., et al** (2019), Huangqi-Danshen Decoction Ameliorates Adenine-Induced Chronic Kidney Disease by Modulating Mitochondrial Dynamics. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*, 2019, 9574045.
39. **Wang M., Yang J., Zhou Y., et al** (2018), ShenShuai II Recipe Attenuates Apoptosis and Renal Fibrosis in Chronic Kidney Disease by Increasing Renal Blood Flow and Improving Oxygen Consumption. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*, 7602962.
40. **Liu X., Chen J., Liu X., et al** (2018), Jian-Pi-Yi-Shen Formula ameliorates chronic kidney disease: involvement of mitochondrial quality control network. *BMC Complement Altern Med*, 18(1), 340.

41. **Lê Thị Thanh Nhạn (2005)**, 升清泄油汤治疗慢性肾功能衰竭的临床研究, 博士学位论文, 广州中医药大学。Nghiên cứu lâm sàng về điều trị suy thận mạn bằng bài thuốc Thăng Thanh giáng trọc Thang. Luận án tiến sĩ, Đại học Y học Cổ truyền Quảng Châu.
42. **Dong F, Cheng J, Lin S, Hu Z, Chen G, He L (2010)**, The clinical research on serum cystatin-C alteration on stage II chronic kidney disease with gubenquduyishen decoction treatment. *J Ethnopharmacol*.
43. **Wang S., Zhang J., Guo M., et al. (2016)**, The Efficacy of Shen Shuaining Capsule on Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*, 7515413.
44. **Nguyễn Thượng Dong, (2006)**, Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, trang 311–320.
45. **Bộ Y Tế, Cục khoa học công nghệ và đào tạo (2015)**, Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu, Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/08/2015.
46. **"Quy chế đánh tính an toàn và hiệu lực thuốc cổ truyền" theo quyết định 371/BYT-QĐ năm 1996.**
47. **Hosszu A., Kaucsar T., Seeliger E., et al (2021)**, Animal Models of Renal Pathophysiology and Disease. *Preclinical MRI of the Kidney: Methods and Protocols [Internet]. Humana Press*.
48. **Yang H.-C., Zuo Y., and Fogo A.B, (2010)**, Models of chronic kidney disease. *Drug Discov Today Dis Models*, 7(1–2), 13–19.
49. **Glastras S.J., Chen H., Teh R., et al (2016)**, Mouse Models of Diabetes, Obesity and Related Kidney Disease. *PLoS ONE*, 11(8), e0162131.
50. **Karasawa T. and Steyger P.S (2015)**, An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicol Lett*, 237(3), 219–227.
51. **Amarasiri S.S., Attanayake A.P., Jayatilaka K.A.P.W., et al (2020)**, Animal models of chronic kidney disease: Screening tool to investigate nephroprotective effects of natural products. *Int J Pharm Chem Anal*, 5(2), 52–58.

52. **Brulé D., Sarwar G., Savoie L., et al (1988)**, Differences in uricogenic effects of dietary purine bases, nucleosides and nucleotides in rats. *J Nutr*, 118(6), 780–786.
53. **Yokozawa T., Zheng P.D., Oura H., et al (1986)**, Animal model of adenine-induced chronic renal failure in rats. *Nephron*, 44(3), 230–234.
54. **Diwan, V., Brown, L., & Gobe, G. C. (2018)**. Adenine-induced chronic kidney disease in rats. *Nephrology*, 23, 5–11.
55. **Dos Santos, I. F., Sheriff, S., Amlal, S., Ahmed, R. P. H., Thakar, C. V., & Amlal, H. (2019)**. Adenine acts in the kidney as a signaling factor and causes salt- and water-losing nephropathy: Early mechanism of adenine-induced renal injury. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 316(4), F743–F757.
56. **Yang, Q., Su, S., Luo, N., & Cao, G. (2024)**. Adenine-induced animal model of chronic kidney disease: Current applications and future perspectives. *Renal Failure*, Article 2336128.
57. **De Frutos, S., Luengo, A., García-Jérez, A., Hatem-Vaquero, M., Griera, M., O'Valle, F., Rodríguez-Puyol, M., Rodríguez-Puyol, D., & Calleros, L. (2019)**. Chronic kidney disease induced by an adenine-rich diet upregulates integrin linked kinase (ILK) and its depletion prevents the disease progression. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, 1865(6), 1284–1297.
58. **Bộ Y Tế. (2017)**. *Dược điển Việt Nam* (tr. 1080–1082; 1111–1112; 1123–1125; 1147–1149; 1152–1154; 1169–1171; 1188–1190; 1275–1276; 1344–1345; 1358–1359). Nhà xuất bản Y học.
59. **Đào Ân Tích. (2018)**. *Thần nông bản thảo kinh* (tr. 56–57; 108–109; 124–125; 170–171). Nhà xuất bản Hồng Đức.
60. **Đỗ Tất Lợi. (2022)**. *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam* (tr. 631–632; 1002). Nhà xuất bản Hồng Đức.
61. **Hoàng, D. T., & Hoàng, A. T. (2009)**. *Phương Tế Học*. Nhà xuất bản Thuận Hóa.

62. **Đỗ Trung Đàm.** (2001). Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm. *Tạp chí Dược học*, 29–35.
63. **OECD.** (2008). *Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents 407*.
64. **Đỗ Trung Đàm.** (2014). *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
65. **Đỗ Trung Phấn.** (2013). *Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu ứng dụng trên lâm sàng* (tr. 46–49). Nhà Xuất bản Y học.
66. **Trần Văn Ngọc, & Nguyễn Thị Lệ.** (2016). *Sinh lý học y khoa* (tr. 3–41; tr. 170–179; tr. 280–301). Nhà xuất bản Y học.
67. **Nguyễn Thế Khánh, & Phạm Tử Dương.** (2015). *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học.
68. **Tang, Z., & Huang, G.** (2022). Extraction, structure, and activity of polysaccharide from *Radix astragali*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 150, 113015.
69. **Chen, Y. J., Xie, M. R., Zhou, S. Q., et al.** (2024). Research state of the herbal medicine Huangqi (*Radix Astragali*): A global and bibliometric study. *Medicine (Baltimore)*, 103(8), e37277.
70. **Wu, H., Wang, Y., Zhang, B., et al.** (2022). *Smilax glabra* Roxb.: A review of its traditional usages, phytochemical constituents, pharmacological properties, and clinical applications. *Drug Design, Development and Therapy*, 16, 3621–3643.
71. **Xia, D., Fan, Y., Zhang, P., et al.** (2013). Protective effects of the flavonoid-rich fraction from rhizomes of *Smilax glabra* Roxb. on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Membrane Biology*, 246(6), 479–485.
72. **Pittella F, Dutra RC, Junior DD, Lopes MTP, Barbosa NR.** Antioxidant and cytotoxic activities of *Centella asiatica*(L) Urb. *Int J Mol Sci.* 2009 Aug 26;10(9):3713-3721. PMID: 19865514; PMCID: PMC2769141.
73. **Qin H., Lin S., Deng L., Zhu H.** (2021). 研究积雪草苷的药理作用及机制. *福建药学*, 21, 2683-2688. Study on the Pharmacological Effects and Mechanisms of Asiaticoside. *Fujian Pharmacy*.

74. **Bian X**, Xie X, Cai J, Zhao Y, Miao W, Chen X, Xiao Y, Li N, Wu JL. Dynamic changes of phenolic acids and antioxidant activity of *Citri Reticulatae Pericarpium* during aging processes. *Food Chem.* 2022 Mar 30;373(Pt A):131399.
75. **Zheng Q**, Li S, Li X, Liu R. Advances in the study of emodin: an update on pharmacological properties and mechanistic basis. *Chin Med.* 2021 Oct 10;16(1):102. PMID: 34629100; PMCID: PMC8504117.
76. **Xu H**, Wang W, Li X, Li Y, Jiang Y, Deng C, Song X, Zhang D. Botany, Traditional Use, Phytochemistry, Pharmacology and Clinical Applications of Rhubarb (*Rhei Radix et Rhizome*): A Systematic Review. *Am J Chin Med.* 2024;52(7):1925-1967. PMID: 39558546.
77. **吴海燕** (2009), 牛膝类药材的化学成分与药理作用的研究进展, *慈林畜牧兽医*, 12(30), 13-15.
Wu Hai Yan (2009), Tiến độ nghiên cứu thành phần hóa học và tác dụng dược lý của cây *Achyranthes bidentata*, *Tạp chí chăn nuôi Thú y tỉnh Cát Lâm*, 12(30), 13-15.
78. **Yang, L.**, Hou, A.-J., Yan, M.-L., Xing, X.-D., Guo, X.-Y., Jiang, H., Yang, B.-Y., Chan, K., Wang, Q.-H., & Kuang, H.-X. (2019). Investigation of *Radix Achyranthis Bidentatae* phytochemistry and pharmacology. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, 5(1), 50–60.
79. **P. Stanely Mainzen Prince** and **N. K. Kannan** (2006), Protective effect of rutin on lipids, lipoproteins, lipid metabolizing enzymes and glycoproteins in streptozotocin-induced diabetic rats, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, JPP 2006, 58: 1373–1383.
80. **K. Sattanathan, C. K. Dhanapal, R. Umarani** and **R. Manavalan** (2011), Beneficial health effects of rutin supplementation in patients with diabetes mellitus, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 01 (08); 2011: 227-231.
81. **Ham I, Yang G, Lee J, Lee KJ, Choi HY**. Hypolipidemic effect of MeOH extract of *Bambusae Caulis in Taeniam* in hyperlipidemia induced by Triton WR-1339 and high cholesterol diet in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2009;31(3):439-45.

82. **Yu W, Zeng C, Wang C, Jia S, Liu C, Zeng Y, Cheng J.** N1F (Improved-Nephropathy 1 Formula) ameliorates renal interstitial fibrosis via inhibiting extracellular matrix deposition and regulating the FGF23/P38MAPK/Wnt pathway. *Cell Biochem Biophys*. 2024 Jun;82(2):927-943. Epub 2024 May 9. PMID: 38722471.
83. **Zhao MM, Zhang Y, Li LS, Yu ZK, Li B.** Efficacy and safety of Danggui Buxue Decoction in combination with western medicine treatment of anemia for renal anemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2017 Mar;5(6):136. PMID: 28462216; PMCID: PMC5395475.
84. **Guan Y, Wu XX, Duan JL, Yin Y, Guo C, Wei G, Wang YH, Zhu YR, Weng Y, Xi MM, Wen AD.** Effects and Mechanism of Combination of Rhein and Danshensu in the Treatment of Chronic Kidney Disease. *Am J Chin Med*. 2015;43(7):1381-400. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26503560.
85. **Zou, T., Wang, J., Wu, X., Yang, K., Zhang, Q., Wang, C., Wang, X., & Zhao, C.** (2023). A review of the research progress on *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit.: Botany, traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicity and quality control. *Heliyon*, 9(11), e22153.
86. **Zhou, Y., & Li, X.** (2024). Research progress on the chemical components and pharmacological effects of *Pinellia ternata* and prediction of its quality markers (Q-Markers). *Chinese Herbal Medicine Journal*. Published on July 28, 2024.
87. **Wang, Y., & Wang, Q.** (2020). Research progress on the chemical components, pharmacological effects, and toxicity of *Pinellia ternata*. *Chinese Pharmacy*, 31(21), 2676–2682.
88. **Lu, Y., Jeong, Y. T., Li, X., Kim, M. J., Park, P. H., Hwang, S. L., Son, J. K., & Chang, H. W.** (2013). Emodin isolated from *Polygoni cuspidati* Radix inhibits TNF- α and IL-6 release by blockading NF- κ B and MAP kinase pathways in mast cells stimulated with PMA plus A23187. *Biomol Ther (Seoul)*, 21(6), 435–441.

89. **Paczkowska-Walendowska, M., Miklaszewski, A., & Cielecka-Piontek, J.** (2022). Is it possible to improve the bioavailability of resveratrol and polydatin derived from *Polygoni cuspidati* Radix as a result of preparing electrospun nanofibers based on polyvinylpyrrolidone/cyclodextrin? *Nutrients*, 14(19), 3897.
90. **Zhang, H., Li, C., Kwok, S. T., Zhang, Q. W., & Chan, S. W.** (2013). A review of the pharmacological effects of the dried root of *Polygonum cuspidatum* (Hu Zhang) and its constituents. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 208349.
91. **Yao, J., Peng, T., Shao, C., Liu, Y., Lin, H., Liu, Y.** (2024). The Antioxidant Action of *Astragali radix*: Its Active Components and Molecular Basis. *Molecules*, 29(8), 1691.
92. **Qi, Y., Gao, F., Hou, L., Wan, C.** (2017). Anti-Inflammatory and Immunostimulatory Activities of Astragalosides. *Am J Chin Med*, 45(6), 1157-1167.
93. **Cai, H., Wang, M., Zhu, H., Song, P., Pei, K., Duan, Y., Bao, Y., Cao, G.** (2025). Phytochemical component profiling and anti-renal fibrosis effects of crude and salt-stir fried *Eucommiae Cortex* extracts on renal fibrosis rats caused by high-purine diet. *Food Chem*, 464(Pt 2), 141784.
94. **Ra, J., Lee, S., Kim, HJ., Jang, YP., Ahn, H., Kim, J.** (2010). Bambusae Caulis in Taeniam extract reduces ovalbumin-induced airway inflammation and T helper 2 responses in mice. *J Ethnopharmacol*, 128(1), 241-247.
95. **Jin, GH., Park, SY., Kim, E., Ryu, EY., Kim, YH., Park, G., Lee, SJ.** (2012). Anti-inflammatory activity of Bambusae Caulis in Taeniam through heme oxygenase-1 expression via Nrf-2 and p38 MAPK signaling in macrophages. *Environ Toxicol Pharmacol*, 34(2), 315-323.
96. **Zhang, X., Jiang, Y., Zeng, J., Li, X., Xie, H., Yang, R., Qi, H., Zeng, N.** (2024). Phytochemistry, pharmacological properties and pharmacokinetics of *Citri Reticulatae Pericarpium*: A systematic review. *J Ethnopharmacol*, 333, 118503.

97. **Yu, X., Sun, S., Guo, Y., Liu, Y., Yang, D., Li, G., Lü, S.** (2018). *Citri Reticulatae Pericarpium* (Chenpi): Botany, ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of a frequently used traditional Chinese medicine. *J Ethnopharmacol*, 220, 265-282.
98. **Huang, Q., Fan, M., Ji, F., Wang, Y., Ding, H., Xu, J., Wang, X., Liu, B., Wang, B., Yu, X., Qiu, Z., Yao, F.** (2024). The safety evaluation of Shenze Shugan capsule and mechanism of apoptosis induced by five potentially nephrotoxic components. *J Ethnopharmacol*, 324, 117777.
99. **Wang, Y., Zhang, J., Xu, Z., Zhang, G., Lv, H., Wang, X., Xu, G., Li, X., Yang, Z., Wang, H., Wang, Y., Li, H., Shi, Y.** (2022). Identification and action mechanism of lipid regulating components from *Rhei Radix et Rhizoma*. *J Ethnopharmacol*, 292, 115179.
100. **Cao, Y.J., Pu, Z.J., Tang, Y.P., Shen, J., Chen, Y.Y., Kang, A., Zhou, G.S., Duan, J.A.** (2017). Advances in bio-active constituents, pharmacology and clinical applications of rhubarb. *Chin Med*, 12, 36.
101. **Lin, Z., Wang, H., Xu, Y., Dong, J., Hashi, Y., Chen, S.** (2012). Identification of antioxidants in *Fructus aurantii* and its quality evaluation using a new on-line combination of analytical techniques. *Food Chem*, 134(2), 1181-1191.
102. **Witkowska, K., Paczkowska-Walendowska, M., et al.** (2024). Topical Application of *Centella asiatica* in Wound Healing: Recent Insights into Mechanisms and Clinical Efficacy. *Pharmaceutics*, 16(10), 1252.
103. **Ma, J., Chen, X., Bian, Y.Q., Chen, Z.J., Qiao, Y.J., & Zhang, Y.L.** (2020). Study on efficacy markers of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* for promoting blood circulation and removing blood stasis based on systematic traditional Chinese medicine. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 45(14), 3259–3265.
104. **Wan, X., & Wang, L.** (2020). Research progress on the chemical components and pharmacological effects of *Danshen*(*Salvia miltiorrhiza*). *Chinese Herbal Medicine Journal*, April 15, 2020.

105. **Zhang, Z., Fang, J., Sun, D., et al.** (2022). Study on the Mechanism of *Radix Astragali* against Renal Aging Based on Network Pharmacology. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 6987677.
106. **Jiang, W., He, Z., Yao, R., Xiao, W., Chen, Z., Zeng, X., Zheng, M., Wang, J., Li, J., Jiang, Y.** (2024). *Eucommiae cortex* extract alleviates renal fibrosis in CKD mice induced by adenine through the TGF- β 1/Smad signaling pathway. *J Nat Med*. Oct 24. doi: 10.1007/s11418-024-01848-5.
107. **Sari, DCR, Budiharjo, S., Afifah, H., Jasmin, D., Kokasih, O., Putri, TG, Arifiani, K., Setyaningsih, WAW, Arfian, N.** (2021). *Centella asiatica* extract attenuates kidney fibrosis through reducing mesenchymal transition and inflammation in ureteral ligation model in mice. *Front Pharmacol*, 12:621894. doi: 10.3389/fphar.2021.621894.
108. **Vishnumukkala, T., Gopalakrishna, PK, Karikalan, B., Thomas, W., Jagadeesan, S., Musa Chiroma, S., Mohd Nor, NH, Mohd Moklas, MA.** (2024). *Centella asiatica* ameliorates AlCl₃ and D-galactose induced nephrotoxicity in rats via modulation of oxidative stress. *Bioinformation*, 20(5):508-514. doi: 10.6026/973206300200508.
109. **Wang S, Zhang Y, Kong H, Zhang M, Cheng J, Wang X, Lu F, Qu H, Zhao Y.** Antihyperuricemic and anti-gouty arthritis activities of *Aurantii fructus immaturus carbonisata*-derived carbon dots. *Nanomedicine (Lond)*. 2019 Nov;14(22):2925-2939. PMID: 31418646.
110. **Huang, L., Deng, J., Chen, G., et al.** (2019). The anti-hyperuricemic effect of four astilbin stereoisomers in *Smilax glabra* on hyperuricemic mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 238, Article 111777.
111. **Luo, Q., Cai, Z., Tu, J., et al.** (2019). Total flavonoids from *Smilax glabra* Roxb blocks epithelial-mesenchymal transition and inhibits renal interstitial fibrosis by targeting miR-21/PTEN signaling. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(3), 3861–3873.

112. **Zhang Z., Ma J., Feng R., Wang Z.** (2018). *Centella asiatica* inhibits renal interstitial fibrosis by regulating Smad3 and Smad7 expression in the TGF β signaling pathway. *Int J Clin Exp Pathol*, 11(2), 1009-1017. PMID: 31938195; PMCID: PMC6958017.
113. **Cui XQ, Li XC, Wang L, Chen RY.** [Chemical constituents from Faeces bombycis]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2008 Nov;33(21):2493-6. Chinese. PMID: 19149256.
114. **Hu H, Xiao H, Bao H, Li M, Xue C, Li Y, Wang G, Chen S, Huang Y, Zheng L, Wang A, Li Y, Gong Z.** Tissue Distribution Comparison of Six Active Ingredients from an *Eucommiae Cortex* Extract between Normal and Spontaneously Hypertensive Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020 Jun 7; 2020:2049059. PMID: 32595724; PMCID: PMC7298282.
115. **Yang, X., Qian, H., Yang, C., et al.** (2024). Investigation of the molecular mechanism of *Smilax glabra* Roxb. in treating hypertension based on proteomics and bioinformatics. *Frontiers in Pharmacology*, 15, Article 1360829.
116. **Wei, B., Sun, C., Wan, H., Shou, Q., Han, B., Sheng, M., Li, L., & Kai, G.** (2023). Bioactive components and molecular mechanisms of *Salvia miltiorrhiza* Bunge in promoting blood circulation to remove blood stasis. *Journal of Ethnopharmacology*, 317, 116697.
117. **Pang, H., Wu, L., Tang, Y., Zhou, G., Qu, C., & Duan, J. A.** (2016). Chemical analysis of the herbal medicine *Salviae miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (Danshen). *Molecules*, 21(1), 51.
118. **Lee JH, Wei YJ, Zhou ZY, Hou YM, Wang CL, Wang LB, Wu HJ, Zhang Y, Dai WW.** Efficacy of the herbal pair, *Radix Achyranthis Bidentatae* and *Eucommiae Cortex*, in preventing glucocorticoid-induced osteoporosis in the zebrafish model. *J Integr Med*. 2022 Jan;20(1):83-90.
119. **Li F, Yang X, Bi J, Yang Z, Zhang C.** Antiosteoporotic activity of *Du-Zhong-Wan* water extract in ovariectomized rats. *Pharm Biol*. 2016 Sep;54(9):1857-64. PMID: 26760929.

120. **Gao Z, Lu Y, Halmurat Upur, Jing J, Xu D.** Study of osteoporosis treatment principles used historically by ancient physicians in Chinese Medicine. *Chin J Integr Med.* 2013 Nov;19(11):862-8. PMID: 23754164.
121. **Lê Hữu Trác** (2022). *Hải Thượng Lãn Ông Y tông tâm lĩnh quyển 1*. Nhà xuất bản Y học, trang 28.
122. **Sun L, Yang Z, Zhao W, Chen Q, Bai H, Wang S, Yang L, Bi C, Shi Y, Liu Y.** Integrated lipidomics, transcriptomics, and network pharmacology analysis to reveal the mechanisms of *Danggui Buxue Decoction* in the treatment of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol.* 2022 Jan 30; 283:114699.
123. **Liu M, Leng W.** On the treatment of kidney fibrosis from the theory of internal deficiency of Qi and the coexistence of phlegm and blood stasis. Distributed under Creative Commons License 4.0, Volume 5, Issue 1. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi Province, China, 2021.
124. **Guo C, Li S, Rao XR.** New goals and strategies of Chinese medicine in prevention and treatment of chronic kidney disease. *Chin J Integr Med.* 2019;25(3):163-167.
125. **Wu D, Ma H.** Treatment according to "deficiency" and "blood stasis" for chronic kidney disease. *Chin Arch Tradit Chin Med.* 2011;29(6):1232–1234.
126. **Han J, Xian Z, Zhang Y, Liu J, Liang A.** Systematic overview of aristolochic acids: Nephrotoxicity, carcinogenicity, and underlying mechanisms. *Front Pharmacol.* 2019 Jun 11; 10:648.
127. **Guo C, Li S, Rao XR.** New goals and strategies of Chinese medicine in prevention and treatment of chronic kidney disease. *Chin J Integr Med.* 2019 Mar;25(3):163–167.
128. **Wang Z, Li D, Du Y, Wang Y, Zhang W, Liu Q, Jia J, Fang J, Guo Q, Zhang J, Guo M.** 浊毒致病论与现代中医病因学 [The theory of pathogenic turbid toxin and modern etiology of traditional Chinese medicine]. 同方知网（北京）技术有限公司, 2010.
129. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine.* 2021;44(9):812.

PHỤ LỤC
CÁC VỊ THUỐC TRONG BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU

STT	Dược liệu	Tính vị quy kinh	Công dụng	Thành phần hoá học	Liều dùng
1	Bán hạ chế (<i>Rhizoma Pinelliae</i>)	Tân ôn có độc. Quy kinh Tỳ vị	Giáng nghịch, cầm nôn	Saponin, coumarin,..	3-9g
2	Cốt khí (<i>Radix Polygoni cuspidati</i>)	Vi khô, vi hàn. Quy Can Đờm Phế	Trừ thấp, hoá đờm, chỉ ho	Tannin, polygolin,...	9-15g
3	Chỉ xác (<i>Fructus Aurantii</i>)	Khô, tân lương. Quy kinh tỳ, vị.	Phá khí hoá đờm, tiêu tích.	9,98% glicozit, flavonoid	3-9g
4	Đan sâm (<i>Radix et Rhizoma Salviae miltorhizae</i>)	Khô, vi hàn. Quy kinh can, tâm.	Hoạt huyết, lương huyết.	Gồm 3 xeton: Tansinon I Tansinon II Tansinon III	9-15g
5	Hoàng kỳ: (<i>Radix Astragali membranacei</i>)	Cam, ôn. Quy kinh phế, tỳ.	Bồi khí cố biểu, lợi tiêu, trừ mù, sinh cơ.	Cholin betain	9-30g
6	Thổ phục linh (<i>Smilax glabra Roxb</i>)	Cam, đạm, bình Quy kinh can, vị.	Trừ thấp, tiêu độc, lợi niệu.	Flavonoid, Lingnas	12-30g
7	Rau má (<i>Centella asiatica(L.)Urb.</i>)	Đẳng, hàn Quy kinh Can, thận, tỳ.	Thanh nhiệt lợi thấp, giải độc, tiêu sung.	Ancaloit, triterpenoids, flavonoids, và polyphenols	10-12g
8	Trúc nhự: (<i>Caulis Bambusae in Taeniis</i>)	Ngọt, hàn. Quy kinh can, phế, vị.	Thanh nhiệt lương huyết, trừ phiền.	Chưa rõ hoạt chất	3-9g

9	Tầm sa (<i>Faeces Bombycum</i>)	Ngọt, cay, ôn. Quy kinh can, tỳ, vị.	Khứ phong, táo thấp.	Vitamin A, Vitamin B	6-12g
10	Ngưu tất (<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>)	Khô, toan, bình Quy kinh can, thận.	Thông kinh, bổ can thận, hoạt huyết.	Saponin, ecdysteron, inokosteron,...	8-12g
11	Đại hoàng (<i>Rhizoma Rhei</i>)	Khô hàn. Quy kinh tỳ, vị, đại trường.	Thanh trường thông tiện, tả hoả giải độc, trục ứ	Tanin, Rheoanthraglucozit	6-9g
12	Hoè hoa (<i>Flos Styphnolobii japonici imaturi</i>)	Ngọt tính bình. Quy kinh can	Lương huyết, chỉ huyết.	Rutin, Quecertin.	6-9g
13	Trần bì (<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>)	Khô, tân, ôn. Quy kinh phế, tỳ.	Lý khí kiện tỳ, hoá đờm ráo thấp.	Tinh dầu, vitamin A, vitamin B	10-20g
14	Đỗ trọng <i>Cortex Eucommiae</i>	Quy kinh can thận	Bổ can thận	Flavonoid, alkaloid, polyphenols	10-15g