

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

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



**PHẠM THÁI HÀ**

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG  
TĂNG SỨC CHỊU ĐỰNG GÁNH NẶNG NHIỆT CỦA  
CAO KHÔ SINH MẠCH TÁN - NHỤC THUNG DUNG  
TRÊN THỰC NGHIỆM**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ**

**HÀ NỘI - 2025**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



**PHẠM THÁI HÀ**

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ TÁC DỤNG  
TĂNG SỨC CHỊU ĐỰNG GÁNH NẶNG NHIỆT CỦA  
CAO KHÔ SINH MẠCH TÁN - NHỤC THUNG DUNG  
TRÊN THỰC NGHIỆM**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC**

- 1. TS. TRẦN BÁ HIẾU**
- 2. TS. TRẦN THỊ HỒNG NGÃI**

**Hà Nội - 2025**

## LỜI CẢM ƠN

*Lời đầu tiên, từ tận đáy lòng mình với sự biết ơn, tôi xin được gửi lời cảm ơn đến Đảng ủy, Ban Giám đốc Học viện, Phòng đào tạo Sau Đại Học, Bộ Môn, khoa phòng của Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam đã giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu làm luận văn.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn Ban giám đốc Học viện Quân y- Viện nghiên cứu Y - Dược học Quân sự đã tạo điều kiện cho tôi là thành viên trong đề tài cấp Bộ Quốc phòng để hoàn thành luận văn này, tạo điều kiện cho tôi nghiên cứu, thu thập lấy số liệu.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn thầy TS.Trần Bá Hiếu- Viện nghiên cứu Y - Dược học Quân sự, Học viện Quân y đã luôn đồng hành cùng tôi khi nghiên cứu, hướng dẫn các thao tác làm thực nghiệm, thu thập và xử lý số liệu, truyền đạt kiến thức quý báu, và sửa chữa luận văn chi tiết cho tôi. Tôi xin chân thành cảm ơn cô TS.Trần Thị Hồng Ngã- Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam đã luôn đồng hành cùng tôi trong quá trình học tập tại Học viện, cô không chỉ truyền đạt kiến thức và kinh nghiệm quý báu, mà còn luôn hỗ trợ tôi hết sức trong quá trình làm luận văn.*

*Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy cô trong Hội đồng thông qua đề cương đã chỉ bảo, góp ý cho tôi để tôi hoàn thành luận văn này.*

*Tôi rất biết ơn gia đình, bạn bè, đồng nghiệp đã giúp đỡ, tạo điều kiện trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận văn.*

*Tôi biết luận văn khó tránh khỏi rất nhiều thiếu sót dù đã nỗ lực hết mình. Tôi rất mong nhận được những đóng góp, những kinh nghiệm quý báu từ các quý thầy cô, các nhà khoa học, các anh chị em đồng nghiệp để tôi hoàn thành luận văn tốt hơn.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn !*

*Hà Nội, ngày 18 tháng 12 năm 2025*

**HỌC VIÊN**

**Phạm Thái Hà**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Phạm Thái Hà- học viên lớp Cao Học 16 - Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan :

1. Tôi xin cam đoan rằng luận văn thạc sĩ Y học với đề tài “ Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng tăng sức chịu đựng gánh nặng nhiệt của cao khô sinh mạch tán- nhục thung dung trên thực nghiệm ” là công trình nghiên cứu do chính tôi thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của TS. Trần Bá Hiếu và TS. Trần Thị Hồng Ngãi.

2. Các số liệu, tài liệu và kết quả nghiên cứu trình bày trong luận văn đều trung thực, được thu thập và phân tích đúng theo quy trình nghiên cứu khoa học.

3. Công trình này không trùng lặp với nghiên cứu khác đã được công bố tại Việt Nam.

*Hà Nội, ngày 18 tháng 12 năm 2025*

**HỌC VIÊN**

**Phạm Thái Hà**

## MỤC LỤC

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....</b>  | <b>3</b>  |
| 1.1. Tổng quan về chứng say nắng say nóng theo y học hiện đại. ....  | 3         |
| 1.1.1. Khái niệm .....   | 3         |
| 1.1.2. Tình hình về say nắng, say nóng.....  | 3         |
| 1.1.3. Cơ chế say nắng, say nóng.....  | 4         |
| 1.1.4. Triệu chứng của say nắng say nóng .....   | 9         |
| 1.1.5. Cấp cứu và điều trị .....   | 11        |
| 1.1.6. Những biện pháp dự phòng say nắng, say nóng .....   | 12        |
| 1.2. Tổng quan y học cổ truyền về say nắng, say nóng.....  | 13        |
| 1.2.1. Nguyên nhân gây bệnh và đặc điểm bệnh lý. ....  | 13        |
| 1.2.2. Tình hình nghiên cứu chống say nóng bằng y học cổ truyền trên thế giới và trong nước .....                                | 15        |
| 1.3 Tổng quan về Cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung.....  | 17        |
| 1.3.1. Nguồn gốc xuất sứ và công thức.....   | 17        |
| 1.3.2 Thành phần hóa học và công dụng của các vị thuốc trong bài thuốc .   | 18        |
| 1.3.3. Tổng quan về bài thuốc Sinh mạch tán (SMT).....   | 19        |
| 1.4. Tổng quan về các phương pháp nghiên cứu độc tính và ý nghĩa về việc nghiên cứu tính an toàn của thuốc y học cổ truyền. .... | 26        |
| 1.4.1. Thuốc y học cổ truyền và nguyên nhân tiến hành thử độc tính .....   | 26        |
| 1.4.2. Các phương pháp thử nghiệm độc tính cấp.....  | 27        |
| 1.5. Tổng quan về các mô hình nghiên cứu tạo gánh nặng nhiệt trên động vật...44  |           |
| 1.5.1. Mô hình nghiên cứu trên thỏ .....   | 28        |
| 1.5.2. Mô hình nghiên cứu trên chuột .....   | 29        |
| <b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>  | <b>30</b> |
| 2.1. Nguyên vật liệu.....  | 30        |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.2 Phương tiện nghiên cứu.....   | 32        |
| 2.3. Địa điểm nghiên cứu.....   | 34        |
| 2.4. Thời gian nghiên cứu:.....   | 34        |
| 2.5. Đối tượng nghiên cứu .....   | 35        |
| 2.6. Phương pháp nghiên cứu .....   | 35        |
| 2.6.1. Đánh giá độc tính cấp của cao khô Sinh mạch tán- Nhục thung dung trên thực nghiệm.....                                     | 35        |
| 2.6.2. Đánh giá tác dụng chịu đựng gánh nặng nhiệt của cao khô Sinh mạch tán- Nhục thung dung trên thực nghiệm.....               | 37        |
| 2.7. Phương pháp xử lý số liệu .....  | 40        |
| 2.8. Đạo đức trong nghiên cứu .....   | 40        |
| 2.9. Sơ đồ nghiên cứu .....   | 41        |
| <b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>   | <b>42</b> |
| 3.1. Kết quả đánh giá độc tính cấp của cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung trên thực nghiệm .....                             | 42        |
| 3.1.1. Tình trạng chung của chuột.....  | 42        |
| 3.1.2. Ảnh hưởng của cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung lên trọng lượng chuột.....   | 43        |
| 3.2. Đánh giá tác dụng tăng sức chịu đựng gánh nặng nhiệt của Cao khô Sinh mạch tán- Nhục thung dung trên thực nghiệm.....        | 44        |
| 3.2.1. Biến đổi nhiệt độ trung tâm của thỏ khi bị say nóng .....  | 44        |
| 3.2.2. Biến thiên nhịp tim của thỏ dưới tác động của gánh nặng nhiệt....  | 47        |
| 3.2.3. Các chỉ số huyết học, sinh hóa, điện giải trong máu của thỏ dưới tác động của gánh nặng nhiệt.....                         | 50        |
| 3.2.4. Ảnh hưởng của môi trường nóng tới tần số hô hấp của thỏ thực nghiệm khi chịu gánh nặng nhiệt .....                         | 61        |
| 3.2.5. Ảnh hưởng của môi trường nóng tới chỉ số bão hòa oxy trong máu ngoại vi của thỏ thực nghiệm khi chịu gánh nặng nhiệt ..... | 65        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN .....</b>  | <b>68</b> |
| 4.1. Về kết quả nghiên cứu độc tính của cao khô sinh mạch tán- nhục thung....                    | 68        |
| 4.1.1. Về độc tính cấp.....  | 68        |
| 4.2. Về kết quả tác dụng trên gánh nặng nhiệt .....  | 69        |
| 4.2.1. Bàn luận biến đổi về nhiệt độ trung tâm .....   | 70        |
| 4.2.2. Biến đổi về tần số tim.....   | 71        |
| 4.2.3. Biến đổi một số chỉ số huyết học của thỏ khi chịu tác động của<br>gánh nặng nhiệt .....   | 71        |
| 4.2.4. Biến đổi một số chỉ số hóa sinh đánh giá chức năng gan, thận sau<br>gánh nặng nhiệt ..... | 72        |
| 4.2.5. Biến đổi một số chỉ số điện giải sau gánh nặng nhiệt.....                                 | 75        |
| 4.2.6. Biến đổi tần số hô hấp sau gánh nặng nhiệt.....   | 76        |
| 4.2.7. Biến đổi SpO <sub>2</sub> sau gánh nặng nhiệt.....  | 77        |
| <b>KẾT LUẬN .....</b>  | <b>80</b> |
| <b>KHUYẾN NGHỊ.....</b>  | <b>83</b> |
| <b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>  |           |
| <b>PHỤ LỤC</b>   |           |

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

|           |  |
|-----------|--|
| ALT       | Alanin transaminase                    |
| AST       | Aspartat transaminase                  |
| CKSMT-NTD | Cao khô Sinh mạch tán- Nhục thung dung |
| n         | Số lượng ( cỡ mẫu )                    |
| SD        | độ lệch chuẩn                          |
| SMT       | Sinh mạch tán                          |
| VKH21     | Vi khí hậu 21                          |
| WHO       | Tổ chức y tế thế giới                  |
| X         | Trung bình                             |
| YHCT      | Y học cổ truyền                        |
| YHHĐ      | Y học hiện đại                         |

## DANH MỤC CÁC BẢNG

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| Bảng 2.1. | Thành phần Cao khô Sinh mạch tán + Nhục thung dung.....                                   | 30 |
| Bảng 2.2. | Thiết kế liều cho động vật.....   | 30 |
| Bảng 3.1. | Số chuột sống/chết trong nghiên cứu độc tính cấp.....                                     | 42 |
| Bảng 3.2. | Ảnh hưởng của cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung lên trọng lượng chuột nhất.....     | 43 |
| Bảng 3.3. | So sánh nhiệt độ trung tâm (°C) của thỏ giữa các thời điểm khác nhau trong từng nhóm..... | 46 |
| Bảng 3.4. | So sánh tần số tim (lần/phút) của thỏ giữa các thời điểm khác nhau trong từng nhóm.....   | 49 |
| Bảng 3.5. | Sự biến đổi các chỉ số huyết học trong máu thỏ dưới tác động của gánh nặng nhiệt.....     | 50 |
| Bảng 3.6. | Biến đổi các chỉ số sinh hóa của thỏ dưới tác động của gánh nặng nhiệt.....               | 55 |
| Bảng 3.7. | Biến đổi chỉ số điện giải dưới tác động của gánh nặng nhiệt.....                          | 58 |
| Bảng 3.8. | Biến đổi tần số hô hấp của thỏ khi chịu tác động gánh nặng nhiệt.....                     | 63 |
| Bảng 3.9. | Biến đổi chỉ số SpO <sub>2</sub> của thỏ khi chịu tác động gánh nặng nhiệt.....           | 66 |

## DANH MỤC ẢNH

- Ảnh 1.1. Nhân sâm ..... **Error! Bookmark not defined.**
- Ảnh 1.2. Ngũ vị tử ..... **Error! Bookmark not defined.**
- Ảnh 1.3. Mạch môn đông ..... **Error! Bookmark not defined.**
- Ảnh 1.4. Nhục thung dung *Cistanche deserticola* ..... **Error! Bookmark not defined.**

## DANH MỤC HÌNH

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Hình 2.1. | Sơ đồ quy trình sản xuất cao khô bài thuốc Cao khô Sinh mạch tán + Nhục thung dung ..... | 31 |
| Hình 2.2. | Phòng vi khí hậu .....   | 33 |
| Hình 2.3. | Hệ thống lồng quay gây vận động cưỡng bức .....  | 34 |
| Hình 2.4. | Sơ đồ tiến hành nghiên cứu độc tính cấp.....   | 37 |
| Hình 3.1. | Biến đổi nhiệt độ trung tâm của thỏ khi chịu tác động của gánh nặng nhiệt.....           | 44 |
| Hình 3.2. | Biến đổi tần số tim của thỏ dưới tác động của gánh nặng nhiệt.                           | 47 |
| Hình 3.3. | Biến đổi tần số hô hấp của thỏ dưới tác động của điều kiện môi trường nóng ẩm.....       | 61 |
| Hình 3.4. | Biến đổi độ bão hòa oxy của thỏ dưới tác động của điều kiện môi trường nóng ẩm.....      | 65 |

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Việt Nam thuộc kiểu khí hậu nhiệt đới nóng ẩm, mỗi năm có tới gần 300 ngày mà nhiệt độ trung bình vượt trên 20°C, đồng thời độ ẩm không khí thường duy trì ở mức trên 80% [1]. Lao động, vận động thể lực đặc biệt là hoạt động quân sự trong điều kiện nắng nóng có thể làm tổn thương cơ thể, các tổn thương cơ thể, các tổn thương liên quan đến nắng nóng bao gồm say nắng và say nóng [2]. Khi cơ thể chịu tác động của gánh nặng nhiệt, các phản ứng sinh lý được huy động để kích hoạt những cơ chế điều hòa thân nhiệt nhằm duy trì cân bằng nội môi. Tuy nhiên, nếu lượng nhiệt tích lũy vượt quá khả năng tản nhiệt, tình trạng quá tải nhiệt sẽ xảy ra và có thể dẫn đến tổn thương cho cơ thể.

Tổn thương do nắng nóng, điển hình là các tình trạng say nắng và say nóng, là hậu quả của việc cơ thể bị rối loạn cân bằng nước và điện giải toàn thân, đồng thời suy giảm khả năng điều hòa thân nhiệt. Những rối loạn này kéo theo hàng loạt biến đổi bệnh lý ở nhiều cơ quan và hệ thống trong cơ thể. Say nắng, say nóng không chỉ gây ra các triệu chứng như mệt mỏi, choáng váng, nhức đầu... mà còn tiềm ẩn nguy cơ dẫn đến đột quỵ; nếu không được can thiệp kịp thời, người bệnh có thể gánh chịu di chứng thần kinh vĩnh viễn, tổn thương nhiều cơ quan và nguy cơ tử vong. Do đó, các tổn thương do nhiệt ảnh hưởng đáng kể đến sức khỏe và khả năng công tác của bộ đội cũng như người lao động, cần được nhận diện sớm và có biện pháp phòng ngừa, khắc phục phù hợp. Hiện nay, ngoài các biện pháp dự phòng say nắng, say nóng như cải thiện môi trường lao động, luôn trang bị đầy đủ thiết bị chống nắng khi lao động, uống đầy đủ nước khi trời nóng hoặc lao động nặng ... Thì việc nghiên cứu các loại thuốc có thể nâng cao khả năng chịu đựng với gánh nặng nhiệt của cơ thể cũng là vấn đề cấp thiết cho lao động nói chung và bộ đội nói riêng khi phải hoạt động, lao động trong điều kiện khắc nghiệt của môi trường. [3], [4], [5].

Y học cổ truyền phương Đông xếp hội chứng say nóng vào phạm trù “trúng thử”, tức tình trạng cơ thể bị tác động bởi khí thử (nắng nóng). Theo quan niệm này, tác nhân gây bệnh vừa do ngoại cảm (nắng, nóng, thấp) vừa do bên trong chính khí suy yếu, cơ thể giảm khả năng thích ứng với biến đổi môi trường, đặc biệt khi nhiệt độ và độ ẩm tăng cao kèm lao động trong không gian kém thông thoáng.. Đã có một số bài thuốc YHCT được sử dụng khá hiệu quả trong điều trị say nóng. Trong đó Sinh mạch tán là bài thuốc được nghiên cứu và sử dụng hiệu quả trên cả thực nghiệm và thực tế lâm sàng. Tuy nhiên bài thuốc được sử dụng dưới dạng thuốc sắc truyền thống, phải dùng ngay.

Bài thuốc được xây dựng dựa trên nền tảng Sinh mạch tán, sau đó gia thêm một số vị nhằm hoàn thiện hơn về tác dụng, giúp phù hợp với nhiều thể bệnh khác nhau của chứng say nóng. Trong đó, vị được bổ sung là Nhục thung dung, góp phần tăng cường chức năng bổ thận, ích tinh, nâng đỡ chính khí cho người bệnh [41]. Nhục thung dung có tác dụng bổ thận, nhuận tràng, ích tinh huyết. Sinh mạch tán (SMT) là một bài thuốc cổ truyền nổi tiếng của Trung Quốc được sử dụng để bồi bổ sức khỏe tăng cường thể lực cũng như điều trị và dự phòng các bệnh tim mạch hàng ngàn năm ở Trung Quốc. Lý luận y học cổ truyền Trung Quốc cho rằng SMT có tác dụng bổ khí, dưỡng âm, phục hồi mạch, ngăn tiết mồ hôi bất thường. Từ những kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm và lâm sàng cho thấy, bài thuốc Sinh mạch tán phù hợp với mục tiêu nghiên cứu hiện đại hóa y học cổ truyền để bào chế sản phẩm dùng cho bộ đội hoạt động trong môi trường khắc nghiệt [6].

Để có cơ sở khoa học về tính an toàn và tác dụng của Cao khô Sinh mạch tán- Nhục thung dung, tạo tiền đề cho việc ứng dụng bài thuốc trên lâm sàng, đồng thời góp phần làm phong phú thêm các phương pháp chống say nắng, say nóng cho người làm việc trong môi trường khắc nghiệt, chúng tôi tiến hành đề tài với 2 mục tiêu.

*1. Đánh giá độc tính cấp của cao khô Sinh mạch tán- Nhục thung dung trên thực nghiệm.*

*2. Đánh giá tác dụng tăng sức chịu đựng gánh nặng nhiệt của Cao khô Sinh mạch tán- Nhục thung dung trên thực nghiệm.*

## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN

#### **1.1. Tổng quan về chứng say nắng say nóng theo y học hiện đại.**

##### ***1.1.1. Khái niệm***

Khi lao động, huấn luyện trong điều kiện nắng nóng có thể phát triển trạng thái tổn thương cơ thể do nhiệt. Các tổn thương liên quan đến nắng nóng bao gồm say nắng và say nóng [7].

**Say nắng:** Là hình thái đặc biệt của tổn thương cơ thể do nhiệt - rối loạn bệnh lý do bức xạ nhiệt, ánh nắng mặt trời chiếu trực tiếp vào đầu do không được che chắn. Các bức xạ nhiệt gây tăng tăng nhiệt độ cục bộ của vùng não và thân não, làm rối loạn chức năng thần kinh trung ương, rối loạn các cơ chế điều nhiệt.

**Say nóng:** Là rối loạn bệnh lý xảy ra do thân nhiệt tăng quá cao, khi lao động căng thẳng kéo dài trong điều kiện nắng nóng [8].

Say nắng, say nóng thể hiện theo 3 mức độ bệnh lý: Nhẹ (choáng váng, chuột rút); vừa (kiệt sức) và nặng (đột quy nhiệt) [9].

Theo Bouchama đột quy nhiệt là một dạng tăng thân nhiệt kết hợp với đáp ứng viêm toàn thân dẫn đến hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan, chủ yếu là thần kinh trung ương, tim, gan và thận [10].

##### ***1.1.2. Tình hình về say nắng, say nóng.***

Say nắng, say nóng là một bệnh lý được ghi nhận có từ thời xa xưa. Bằng chứng đáng nghi nhận đầu tiên đó là sự tử vong của hàng nghìn người Hồi giáo di cư ở vùng Mecca [11]. Say nắng, say nóng cũng là một nguyên nhân gây ra các biến cố trong thể thao. Trong đa số các ca đột tử thể thao, người ta đều thấy có sự góp phần của say nắng, say nóng. Nó có vai trò nhất định trong việc tác động đến sức khỏe của vận động viên [12]. Tại các vùng nắng nóng, tổn thương do nhiệt là nguyên nhân đứng hàng thứ 3 gây ra tử vong ở vận động viên. Một sự kiện nổi tiếng trong thể thao là sự kiện đường

đua Flamouth. Trong cuộc đua hơn 11km, đã có 20 vận động viên bị say nóng vì gắng sức trong điều kiện nắng nóng [11]. Một thống kê khác tại Mỹ từ năm 1995 đến năm 2006, có tổng số 423 nông dân bị tử vong do nắng nóng [11]. Trong số những nạn nhân này có những người còn rất trẻ, chỉ mới 20 tuổi, những đối tượng được cho là có thể lực khỏe mạnh và khả năng thích nghi cao. Từ 2006 đến 2010 ở Mỹ có ít nhất 3332 ca tử vong do đột quỵ nhiệt và dự kiến đến những năm 2050 tử vong liên quan đến đột quỵ nhiệt sẽ tăng gấp 2,5 lần do biến đổi khí hậu [13]. Đợt nóng kỉ lục tại Ấn Độ năm 2015 làm 2330 người chết vì nắng nóng [14].

Vấn đề nắng nóng và tác hại của nó ở Việt Nam cũng đang là vấn đề nổi cộm. Theo báo cáo sức khỏe của Cục Quân Y, sáu tháng đầu năm 2011, có 2 trường hợp tử vong do nhiễm nóng. Gần đây hơn một chiến sỹ trẻ đã bị tử vong. Chiến sỹ này bị say nóng trong luyện tập. Dù đã được cấp cứu và điều trị tích cực tại tuyến cuối nhưng chiến sỹ này đã không qua khỏi [15].

Trong thực hiện nhiệm vụ luyện tập điều binh, điều hành phục vụ kỷ niệm các ngày lễ lớn của đất nước năm 2015 tại cụm trung tâm huấn luyện Miếu Môn (Cục Quân huấn, Bộ tổng Tham mưu), bộ đội luyện tập trong điều kiện thời tiết nắng nóng kéo dài, nhiệt độ ngoài trời có lúc lên tới 41- 42<sup>0</sup>C dẫn tới có 158 bệnh nhân (124 nữ, 34 nam) bị say nắng say nóng. Đặc biệt trong đó có 14 trường hợp say nóng ở mức độ vừa và nặng [3].

Như vậy, tính đến nay những biến cố do say nóng, say nắng vẫn xảy ra. Tình trạng này không chỉ ở các nước đang phát triển, nơi trình độ y tế còn thấp kém mà còn xuất hiện ở các quốc gia phát triển như Mỹ. Và mặc dù việc tuyên truyền và hướng dẫn phòng chống say nóng say nắng được thực hiện hàng năm, nhưng thiệt hại về con người trong quân đội vẫn xuất hiện. Vì thế vấn đề nghiên cứu các biện pháp dự phòng và điều trị say nóng vẫn là cần thiết.

### **1.1.3. Cơ chế say nắng, say nóng**

Say nắng vẫn được cho là do nắng chiếu trực tiếp vào gáy và vào đầu với

cường độ cao gây ra tổn thương bệnh lý. Còn say nóng là do cơ thể bị tích lũy quá nhiều nhiệt làm nhiệt độ cơ thể tăng quá cao gây ra những rối loạn bệnh lý [7].

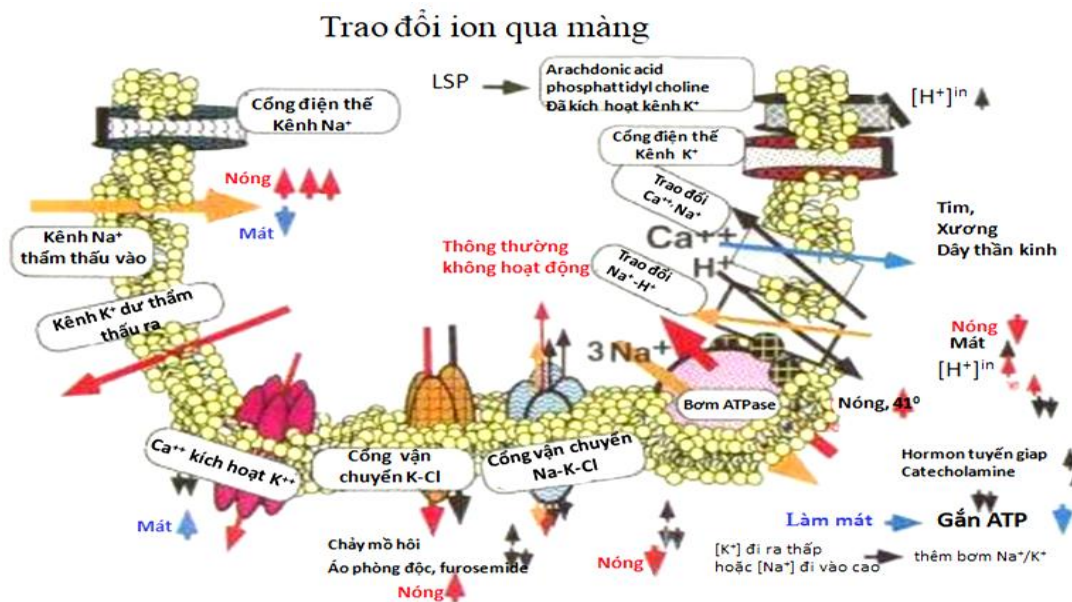
Cơ thể chúng ta trong quá trình sống luôn luôn giữ một nhiệt độ hằng định ở mức  $36,5 - 37^{\circ}\text{C}$  [7], [9]. Theo nghiên cứu của M.E. Marsak, khi nhiệt độ môi trường dao động trong khoảng  $20-25^{\circ}\text{C}$ , quá trình oxy hóa các chất dinh dưỡng trong cơ thể diễn ra bình thường. Khi nhiệt độ không khí tăng lên mức  $25-35^{\circ}\text{C}$ , quá trình oxy hóa giảm để hạn chế sinh nhiệt. Tuy nhiên, nếu nhiệt độ không khí vượt quá  $35^{\circ}\text{C}$ , cơ chế điều hòa sinh nhiệt có thể bị rối loạn, thậm chí cường độ oxy hóa có thể tăng trở lại do các trung khu điều hòa ở não bộ bị ảnh hưởng hoặc tổn thương, làm mất khả năng kiểm soát nhiệt lượng sinh ra của cơ thể [9].

Còn cơ chế thải nhiệt của cơ thể bao gồm 4 cơ chế chủ đạo, đó là bức xạ, dẫn truyền, đối lưu và bay hơi mồ hôi. Trong điều kiện yên tĩnh, khi nhiệt độ môi trường là  $18^{\circ}\text{C}$  thì chủ yếu quá trình thải nhiệt được thực hiện bằng con đường bức xạ, dẫn truyền đối lưu. Khi nhiệt độ môi trường từ  $33^{\circ}\text{C}$  trở lên thì con đường bức xạ bị ức chế, thậm chí là còn đảo ngược, cơ thể bị nhận thêm nhiệt từ môi trường do bức xạ mặt trời. Lúc này, chỉ có con đường đối lưu và bay hơi mồ hôi mới có tác dụng thải nhiệt độ tốt. Tuy nhiên, khi mức độ ẩm vượt quá 75%, khả năng thải nhiệt bằng bay hơi bắt đầu giảm [16], [17].

Khi nhiệt độ môi trường tăng cao, lượng mồ hôi bài tiết cũng tăng lên do cơ chế phản xạ điều hòa thân nhiệt của cơ thể. Các tận cùng thần kinh cảm giác ở da bị kích thích bởi nóng sẽ truyền xung về trung tâm điều hòa tiết mồ hôi ở tủy sống và dưới vỏ não, từ đó hoạt hóa hệ thần kinh thực vật làm tăng hoạt động của tuyến mồ hôi, gây chảy mồ hôi nhiều hơn để tản nhiệt. Trong thực tế, mồ hôi nhỏ giọt từ da không cung cấp bất kỳ lợi ích làm mát và chỉ làm trầm trọng thêm tình trạng mất nước. Kết quả là, sự kết hợp của nhiệt độ

cao và độ ẩm cao về cơ bản ngăn chặn hai cơ chế sinh lý chính mà cơ thể sử dụng để thải nhiệt, do đó đặt bệnh nhân có nguy cơ bị đột quỵ do nhiệt [18].

Cơ chế sinh lý bệnh đầu tiên của say nóng là thuyết biến đổi cấu trúc chức năng của màng tế bào ở tất cả các cơ quan khi cơ thể bị nóng lên. Sự biến đổi này làm thay đổi điện thế màng và thay đổi tính thấm của màng tế bào với các ion [12], [19]. Đây chính là nguyên nhân gây ra hàng loạt các rối loạn chức năng của tế bào dẫn đến rối loạn chức năng ở cấp độ cơ quan và cơ thể [18], [19].



**Hình 1.1. Trao đổi ion qua màng tế bào dưới ảnh hưởng của nhiệt độ**

(Nguồn: *Medical Aspects of Harsh Environments*(2001) [19])

Nước và các muối vô cơ giữ vai trò thiết yếu đối với sự sống của cơ thể. Tuy không trực tiếp cung cấp năng lượng như quá trình chuyển hóa glucid, lipid hay protid, nhưng chúng hiện diện trong mọi tế bào, tham gia cấu trúc và góp phần đảm bảo cho mọi hoạt động chức năng của tế bào diễn ra bình thường. Đặc biệt khi cơ thể mất 10 - 20% nước sẽ làm thay đổi nồng độ các chất tan trong nước gây rối loạn chuyển hóa và có thể là nguyên nhân trực tiếp gây tử vong [20]. Người ta đã chứng minh được rằng, khi thân nhiệt cao ở mức 42<sup>0</sup>C nồng độ canxi và natri trong nội bào tăng, trong khi đó nồng độ

kali nội bào giảm. Bình thường thì hai xu hướng này lại ngược lại, nồng độ canxi và natri nội bào thấp và nồng độ kali nội bào cao.

Khi nhiệt độ tăng vượt quá ngưỡng chịu đựng của tế bào, các protein bắt đầu bị biến tính và thoái hóa, làm tổn hại cấu trúc và chức năng tế bào. Ở mức thân nhiệt khoảng 42°C duy trì trong khoảng từ 45 phút đến 8 giờ, cơ thể có thể xuất hiện tổn thương rõ rệt ở nhiều mô và cơ quan. Hầu hết các tế bào sẽ kích hoạt cơ chế tự bảo vệ bằng cách tăng tổng hợp các protein sốc nhiệt (heat shock proteins), nhằm ổn định và sửa chữa protein bị tổn thương, qua đó kéo dài khả năng tồn tại trong điều kiện gánh nặng nhiệt [21]. Loại protein này (protein sốc nhiệt) không chỉ tăng biểu hiện trong điều kiện gánh nặng nhiệt mà còn gia tăng khi cơ thể rơi vào các trạng thái thiếu máu, thiếu oxy, tác động của nội độc tố hoặc cytokine viêm. Ngược lại, ở những đối tượng có nồng độ protein sốc nhiệt thấp, như người cao tuổi, người kém thích nghi với khí hậu hoặc có yếu tố đa gen bất lợi, tế bào dễ bị tổn thương hơn trước tác nhân nóng, nên nguy cơ tổn thương do nhiệt tăng lên rõ rệt [19].

Sự rối loạn cấp độ tế bào được cho là hợp lý nhất lý giải các triệu chứng trong các trường hợp suy đa tạng do nắng nóng gây ra. Khi chức năng tế bào bị rối loạn nặng thì tế bào bị hoại tử. Đây là nguyên nhân dẫn tới thay đổi các chỉ số hóa sinh trong máu.

Cơ chế thứ hai giải thích các rối loạn trong say nóng say nắng là sự rối loạn huyết động. Người ta cho rằng, khi bị tăng thân nhiệt, cơ thể luôn có phản ứng giãn mạch ngoại vi để tăng thải nhiệt, tăng vận chuyển máu từ trung tâm ra ngoại vi [7], [19]. Sự giãn mạch da quá mức làm cho huyết áp giảm xuống vượt quá giới hạn mức cho phép. Các rối loạn huyết động xảy ra bao gồm tụt huyết áp và giảm mạnh lưu lượng máu phút. Rối loạn huyết động được cho là nguyên nhân dẫn tới các triệu chứng nặng [15], [19]. Thậm chí ảnh hưởng bởi sự giảm tưới máu thận, có thể dẫn đến hoại tử ống thận cấp tính và

suy thận. Tổn thương cho cơ bắp và tiêu cơ vân có thể sản xuất myoglobinuria và làm trầm trọng thêm bệnh thận [22].

Thận có chức năng đào thải các chất chuyển hóa, duy trì cân bằng nội môi và có chức năng nội tiết. Bình thường, thận chịu trách nhiệm bài tiết khoảng 50–75% tổng lượng nước ra khỏi cơ thể. Tuy nhiên, khi nhiệt độ môi trường tăng cao, phần lớn lượng dịch được bài tiết chủ yếu thông qua tuyến mồ hôi; trong trạng thái này, thận chỉ còn đảm nhiệm khoảng 10–15% tổng lượng nước thải ra ngoài [9]. Đó là một hiện tượng thích nghi của tổ chức và chức phận của thận. Một số xét nghiệm sinh hóa máu và nước tiểu để đánh giá chức năng của thận, trong đó có xét nghiệm định lượng urê và creatinin máu. Creatinin được tạo thành chủ yếu tại cơ, từ quá trình chuyển hóa creatinphosphat và creatin, sau đó đi vào máu, qua thận và được lọc rồi thải ra ngoài theo đường nước tiểu. Urê được gan tổng hợp từ  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_3$  và ATP, trong đó  $\text{CO}_2$  là sản phẩm thoái hóa của chuyển hóa protid. So với urê máu, nồng độ creatinin trong huyết thanh được xem là chỉ dấu tin cậy hơn cho chức năng thận vì ít bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn, chủ yếu phụ thuộc vào khối lượng cơ nên thường ổn định hơn [23], [24].

Tổn thương tế bào gan thường xảy ra và được phản ánh bởi mức độ men gan tăng đáng kể khi nhiệt độ cơ thể tăng quá cao [25].

Gan là một trong những cơ quan quan trọng nhất của cơ thể, đóng một vai trò tích cực trong các quá trình chuyển hóa. Khi tế bào gan bị tổn thương, một số enzym có nhiều trong gan sẽ được giải phóng vào máu. Do vậy để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan sẽ dựa vào việc tiến hành các xét nghiệm xác định hoạt độ các enzym có nguồn gốc ở gan trong máu và thăm dò hình thái mô bệnh học của gan.

Trong thực hành lâm sàng, để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, thường dựa vào hoạt độ các enzym transaminase trong huyết thanh, vì đây là các chỉ số thay đổi sớm và khá đặc hiệu khi tế bào gan bị hủy hoại. Trong

nhóm này, hai enzym được quan tâm nhiều nhất là AST (Aspartat aminotransferase) và ALT (Alanin aminotransferase). Bên cạnh AST và ALT, nhiều chỉ số sinh hóa huyết thanh khác như bilirubin, protein toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, phosphatase kiềm... cũng có sự biến đổi khi gan bị tổn thương, góp phần hỗ trợ đánh giá chức năng và mức độ suy giảm hoạt động của gan một cách toàn diện hơn [21].

AST (Aspartat aminotransferase): Enzym này có ở hai nơi trong tế bào phần lớn nó tồn tại trong ty thể và một phần nhỏ trong bào tương. Enzym này có ở nhiều mô khác nhưng nhiều nhất ở cơ tim, gan và cơ xương [24], [25].

ALT (Alanin aminotransferase): Là enzym chỉ có trong bào tương, đặc trưng cho các bệnh lý ở gan vì có mặt nhiều nhất ở gan, rất ít ở thận và cơ xương [24], [25]. Trong tổn thương gan do say nắng say nóng AST, ALT có thể tăng lên hàng chục nghìn đơn vị [16].

Cơ chế thứ ba của say nóng là sự rối loạn hoạt động của trung tâm hô hấp và tuần hoàn ở hành não. Khi thân nhiệt tăng quá cao hoặc nắng chiếu trực tiếp vào gáy làm nhiệt độ vùng hành não tăng cao. Nhiệt độ tăng cao làm rối loạn các tế bào thần kinh ở đây và do đó làm rối loạn hoạt động điều hòa hô hấp và tuần hoàn [7], [8], [19]. Trên thực tế, người ta thấy ở các trường hợp nặng, người bệnh đều có biểu hiện là thở yếu và nhịp tim nhanh nông [17], [23]. Tỷ lệ huyết sắc tố và hồng cầu tăng, máu quánh lại do mô hôi chảy nhiều. Làm việc càng nặng, máu càng nhanh chóng bị cô đặc [22].

#### ***1.1.4. Triệu chứng của say nắng say nóng***

##### ***1.1.4.1. Triệu chứng lâm sàng:***

Khi bị say nóng say nắng thì đôi tượng có thể có một triệu chứng nhưng cũng có thể có nhiều triệu chứng phối hợp. Các triệu chứng có thể gặp:

- Chủ quan: mệt mỏi, hoa mắt, chóng mặt, choáng váng, đau đầu, buồn nôn, nôn, môi khô, miệng khô, khát.

- Da đỏ ửng, vã mồ hôi đầm đìa hoặc da khô, nóng, giảm tiết mồ hôi.

- Nhịp tim nhanh, nhỏ.
- Huyết áp giảm.
- Nhịp thở nhanh, nông.
- Thân nhiệt tăng cao: đây là đặc điểm chính của say nóng say nắng.
- Thiếu niệu, vô niệu.
- Chuột rút, co giật.
- Rối loạn ý thức: Có thể có kích động, lú lẫn, lơ mơ, mê sảng, ảo giác, ngất, thậm trí là hôn mê.
- Đột quy nhiệt.

#### *1.1.4.2. Triệu chứng cận lâm sàng:*

- Tăng hoạt độ các enzym của gan: AST, ALT trong máu thường tăng cao ở những bệnh nhân bị đột quy nhiệt.
- Rối loạn chức năng thận: nồng độ ure, creatinin máu tăng, tốc độ lọc cầu thận giảm.
- Rối loạn các chất điện giải máu.
- Glucose máu giảm.
- Rối loạn đông máu: thời gian đông máu kéo dài.
- Rối loạn huyết học: số lượng hồng cầu tăng, bạch cầu tăng, tiểu cầu tăng với trường hợp nhẹ nhưng giảm với các trường hợp nặng. Tổn thương nhiệt đến nội mô mạch máu gây ra kết tập tiểu cầu và ngưng hoạt động của plasma protein dẫn đến tập hợp tiểu cầu và làm giảm yếu tố đông máu

#### *1.1.4.3. Các mức độ say nóng:*

Say nóng được chia ra làm ba mức độ chính với các biểu hiện triệu chứng khác nhau [7], [15].

- *Mức độ nhẹ:*
  - + Hoa mắt, đau đầu, chóng mặt (choáng váng).
  - + Mệt mỏi, buồn nôn, khát nước, khô miệng.
  - + Đôi khi có hiện tượng co rút cơ cục bộ.

+ Khám thấy da ửng đỏ, lấm tấm mồ hôi, nhịp tim nhanh, nhịp thở nhanh, thân nhiệt tăng 38,5 - 39<sup>0</sup>C.

- *Mức độ vừa:*

+ Các triệu chứng chung như ở mức nhẹ nhưng biểu hiện rõ hơn, kết hợp nôn nhiều.

+ Ý thức lơ mơ, thậm trí bất tỉnh.

+ Thăm khám thấy, da đỏ, niêm mạc nhợt nhạt, mồ hôi vã ra đẫm đìa, mạch nhanh, yếu, huyết áp giảm; có những bệnh nhân xuất hiện triệu chứng kích thích tăng động.

+ Khả năng lao động suy giảm mạnh, thậm chí không thể tiếp tục được công việc.

+ Thân nhiệt tăng 39 - 40<sup>0</sup>C.

- *Mức độ nặng:* là một dạng tăng thân nhiệt kèm theo phản ứng viêm toàn thân, dẫn đến hội chứng suy đa tạng (suy thận, tổn thương cơ tim, suy hô hấp...), trong đó nguy hiểm nhất là tổn thương não, có nguy cơ tử vong cao.

#### **1.1.5. Cấp cứu và điều trị**

Cấp cứu và điều trị say nóng với mục tiêu là tiến hành các biện pháp cấp cứu tích cực cho đến khi nhiệt độ lõi (nhiệt độ trực tràng) về dưới 39<sup>0</sup>C[3].

- *Biện pháp chung:*

+ Ngừng lao động, đưa vào chỗ râm mát, tăng cường thông gió.

+ Cởi bỏ quần áo, đặt người bệnh ở tư thế nằm đầu thấp.

+ Chườm lạnh ở những vùng có mạch máu lớn đi qua.

+ Bù dịch kịp thời bằng nước mát, nước muối nhạt, dung dịch oresol hoặc truyền dịch khi cần.

+ Thực hiện hồi sức tim phổi trong trường hợp bệnh nhân ngừng thở hoặc ngừng tim.

+ Duy trì theo dõi liên tục thân nhiệt, mức độ tỉnh táo và lượng nước tiểu.

+ Sử dụng thuốc cấp cứu theo phác đồ, bao gồm các thuốc trợ tim mạch, thuốc an thần/chống kích động và thuốc nâng huyết áp khi có chỉ định. ng động, thuốc nâng huyết áp.

+ Với các trường hợp nặng, cần tiến hành ngay những biện pháp cấp cứu, đặc biệt là hạ thân nhiệt tích cực, ngay khi phát hiện và duy trì liên tục trong suốt quá trình vận chuyển bệnh nhân đến cơ sở y tế có đơn vị hồi sức tích cực.

+ Hiện nay một phương pháp làm mát mới nhất và có hiệu quả cao nhằm hạ nhiệt độ cơ thể về mức bình thường đó là lều cấp cứu say nóng của Cục quân y, Bộ quốc phòng chế tạo ra [15].

### ***1.1.6. Những biện pháp dự phòng say nắng, say nóng***

#### ***1.1.6.1. Biện pháp cải thiện môi trường lao động***

Dùng phương tiện che chắn, mũ, quần áo bảo vệ để chống bức xạ và truyền nhiệt của ngoại cảnh. Đảm bảo thông gió tốt, sử dụng các loại quần áo thông thoáng, khả năng thấm nước cao,...

#### ***1.1.6.2. Biện pháp tổ chức lao động***

Điều chỉnh cường độ lao động hợp lý trong những thời điểm, những ngày nóng ẩm cao.

#### ***1.1.6.3. Biện pháp tuyển chọn sức khoẻ***

Tuyển chọn và sử dụng những người có đủ sức khoẻ vào trong các nghề vừa đòi hỏi sức bền, vừa chịu sự tác động của yếu tố nóng ẩm cao như: bộ đội bộ binh phòng ngự trong công sự hầm hào, bộ đội hoá học,...

#### ***1.1.6.4. Biện pháp rèn luyện***

Rèn luyện trong điều kiện nóng nhằm tăng khả năng thích nghi của cơ thể với môi trường nhiệt ẩm. Để đạt được hiệu quả, thường cần quá trình tập luyện liên tục khoảng 7–10 ngày trong điều kiện nóng ẩm. Việc rèn luyện nên tuân thủ nguyên tắc tăng dần cường độ và duy trì đều đặn, tránh thay đổi đột ngột.

#### *1.1.6.5. Biện pháp dinh dưỡng phù hợp*

- Khẩu phần ăn cần bảo đảm chất lượng, dễ ăn, giàu vi chất, đầy đủ vitamin và có đủ món canh kèm theo.

- Cần cung cấp đủ nước uống trước, trong và sau khi lao động.

#### *1.1.6.6. Đảm bảo đủ nước sinh hoạt*

- Đủ nước tắm giúp da của cơ thể sạch sẽ, dễ bay hơi mồ hôi.

- Đủ nước giặt giúp cho quần áo sạch, dễ thấm mồ hôi.

### **1.2. Tổng quan y học cổ truyền về say nắng, say nóng.**

Y học cổ truyền từ xưa đã đề cập đến những tổn thương cơ thể do nắng nóng gây ra và xếp vào chứng “ mạo thử”, “ngoại cảm hỏa nhiệt”, “Trúng thử”. [26]

#### ***1.2.1. Nguyên nhân gây bệnh và đặc điểm bệnh lý.***

##### *1.2.1.1. Do thử tà*

- Y học cổ truyền phương Đông, từ thời “Hoàng Đế Nội Kinh” (khoảng thế kỷ VIII–III TCN), đã xếp say nắng, say nóng vào phạm trù “trúng thử”. Theo quan niệm này, bệnh sinh chủ yếu do khí hậu mùa hè oi bức, nhiệt độ và độ ẩm môi trường tăng cao, trong khi người bệnh phải lao động với cường độ lớn, kéo dài tại nơi thông khí kém, làm rối loạn chức năng điều hòa thân nhiệt của cơ thể. Hậu quả là hoạt động của hệ thần kinh trung ương và hệ tuần hoàn bị cản trở, với các biểu hiện lâm sàng cấp tính chiếm ưu thế. [27].

- Tính chất:

+ Thử là dương tà, tính chất hỏa nhiệt.

+ Thử có tính thăng tán.

+ Thử thường kèm theo thấp:

- Một số chứng bệnh:

+ Thử ôn.

+ Thử thấp.

+ Thử thấp kiêm hàn.

+ Trúng thử (say nắng, say nóng).[28]

**\* Phân thể lâm sàng chứng trúng thử**

*a. Chứng trúng thử dương chứng*

- Lâm sàng: sốt cao hoặc sợ lạnh, vã mồ hôi, phiền muộn, khát nước, uống nhiều nước, tiểu tiện nóng, nước tiểu màu sẫm, số lượng ít. Chát lưỡi đỏ, khô, mạch hồng đại.

- Pháp điều trị: thanh nhiệt khứ thử kết hợp dưỡng âm sinh tân. [29]

*b. Chứng trúng thử âm chứng*

- Lâm sàng: khởi phát do thử nhiệt tổn thương tân dịch, có thể thấy sốt, ra mồ hôi, tinh thần ủ rũ, tứ chi mỗi yếu, đoản khí, tức ngực, ăn ít, đại tiện lỏng, chát lưỡi nhạt, rêu lưỡi trắng mỏng, mạch hồng hoãn.

- Pháp điều trị: ích khí cố thoát kết hợp trừ thử hòa vị. [29]

*c. Chứng trúng thử phong động*

- Lâm sàng: sốt cao, phiền muộn, ra mồ hôi, tức ngực, tự nhiên ngất, tứ chi co quắp, co giật, chát lưỡi hồng, khô, mạch hồng xúc hoặc huyền xúc.

- Pháp điều trị: dưỡng âm thanh nhiệt tức phong.[29]

*d. Thử nhiệt bùng bít thanh khiếu*

- Lâm sàng: sốt cao, phiền muộn, vã mồ hôi, tức ngực, đột nhiên đau thất ngực như bị bóp nghẹt, hôn mê, mặt đỏ, chát lưỡi hồng, mạch hồng xúc.

- Pháp điều trị là: thanh tâm khai khiếu tỉnh thần.[29]

- Bài thuốc: có thể căn cứ vào bệnh tình có thể chọn dùng An cung ngư hoàng hoàn, Chí bảo đơn hoặc Tử tuyết đơn.

- Hào châm: châm là chính, dùng pháp tả kết hợp với phóng huyết. Huyết: bách hội nhân trung, thập tuyên, đại trùy, ủy trung, khúc trì, thân môn, túc tam lý, tam âm giao, dương lăng tuyền.

*1.2.1.2. Do táo tà.*

- Tính chất và đặc điểm gây bệnh.[29]

+ Táo tính khô sấp, dễ gây tổn thương tân dịch.

- + Táo dễ thương phé: phé thích thanh túc, nhu nhuận mà sợ táo
- Một số chứng bệnh:
- + Ôn táo (táo kết hợp ôn nhiệt xâm phạm cơ thể).
- + Lương táo (táo và hàn kết hợp xâm phạm cơ thể gây nên).

### *1.2.1.3. Do hỏa tà.*

- Tính chất và đặc điểm gây bệnh.[29]
- + Hỏa( nhiệt) là dương tà, dễ thương tân hao khí.
- + Hỏa (nhiệt) có tính thượng viêm.
- + Hỏa (nhiệt) tà dễ kinh phong động huyết
- + Hỏa (nhiệt) tà dễ gây nhiễu tâm thần.
- Chứng bệnh ngoại cảm hỏa nhiệt:
  - + Biểu hiện: sốt cao, sợ nóng, bứt rứt, khát nước, ra mồ hôi, mặt đỏ, mắt đỏ, nước tiểu ít và sẫm màu, đại tiện táo bón, chất lưỡi hồng bóng, rêu lưỡi vàng khô, mạch sắc có lực; hoặc kèm theo sung đau họng, đau răng, rối loạn ngôn ngữ, hôn mê, chân tay co quắp, lưng cong hình cánh cung; hoặc thấy các chứng xuất huyết ( nôn ra máu, chảy máu cam, đại tiểu tiện ra máu, ban xuất huyết...)
  - + Pháp điều trị: thanh nhiệt tiết hỏa và giải độc.
  - + Bài thuốc: Bạch hổ thanh, Hoàng liên giải độc thang...

## ***1.2.2. Tình hình nghiên cứu chống say nóng bằng y học cổ truyền trên thế giới và trong nước***

### *1.2.2.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới*

Các chế phẩm, bài thuốc được dùng phần lớn trong giai đoạn điều trị sau khi đã xảy ra say nóng, trong khi hầu như chưa có nhiều nghiên cứu chuyên biệt về thuốc uống dùng với mục đích phòng ngừa say nóng từ trước [30]. Y học cổ truyền có nhiều phương pháp điều trị say nóng, với các bài thuốc thường được sử dụng như Bạch hổ thang, Chi tử sị thang, Trúc điệp Thạch cao thang, Nhân trần cao thang, Sinh mạch tán, Thanh thử ích khí

thang. Pháp trị chủ yếu là bổ khí, thanh nhiệt, giải thử. Bài thuốc Sinh mạch tán (dưới dạng các chế phẩm hiện đại) đã được chứng minh có tác dụng hỗ trợ cải thiện các triệu chứng liên quan đến say nóng, nhưng các nghiên cứu hiện nay mới chủ yếu dừng ở mức thử nghiệm lâm sàng, tập trung vào xác định dược tính [31]. Nghiên cứu dược lý hiện đại của Nien-Lu Wang và cộng sự (2005) đánh giá Sinh mạch tán chiết xuất từ nhân sâm (*Panax ginseng*), mạch môn (*Ophiopogon japonicus*) và ngũ vị tử (*Schisandra chinensis*) cho thấy bài thuốc này có tác dụng ức chế sản sinh NO tại não và làm giảm các cytokine gây viêm trong huyết thanh trên mô hình động vật thí nghiệm [32].

Lun-Chien Lo và cộng sự (2012) đã đánh giá hiệu quả của Sinh mạch tán trên bệnh nhân ung thư  $\geq 18$  tuổi đang được xạ trị, sử dụng liều 8 viên nang Sinh mạch tán 0,5 mg, uống 3 lần mỗi ngày trong 4 tuần. Kết quả cho thấy liệu pháp này giúp giảm các tác dụng phụ do xạ trị và đồng thời cải thiện chức năng tim ở nhóm bệnh nhân được điều trị [33]. Fang Li và cộng sự (2019) đã nghiên cứu cơ chế bảo vệ tim ở mức phân tử của ba hợp chất đặc trưng trong phương Sinh mạch tán là ginsenoside Rb1, ruscogenin và schisandrin trên mô hình thiếu máu cục bộ cơ tim [34]. Chunhua Liu và cộng sự (2022) đã chứng minh rằng chiết xuất Sinh mạch tán có khả năng làm giảm tổn thương tim trong điều kiện thiếu oxy mạn tính kéo dài. Cơ chế chính được ghi nhận là ức chế tổn thương oxy hóa và điều hòa lại quá trình chuyển hóa glucose ở cơ tim, góp phần bảo vệ chức năng tim trong bối cảnh thiếu oxy kéo dài [35].

Zhang X. và cộng sự (2022) báo cáo rằng Sinh mạch tán có khả năng cải thiện tổn thương gan do gánh nặng nhiệt bằng cách điều hòa chuyển hóa năng lượng và quá trình tự thực bào (autophagy) phụ thuộc trực AMPK/Drp1 [36].

#### *1.2.2.2. Tình hình nghiên cứu trong nước*

- Cao Hồng Phúc và cộng sự ( 2024), Nghiên cứu tình trạng tổn thương gan trong bệnh say nóng trên thực nghiệm cho thấy: hoạt độ ALT, AST huyết tương tăng lần lượt từ  $34,57 \pm 7,69$  lên  $125,76 \pm 122,93$  ( gấp 3,5 lần) và  $46,10 \pm 8,08$  lên  $70,34 \pm 30,57$  U/L (gấp 1,5 lần) ở phút 60 sau gây bệnh trên thỏ. (  $p < 0,01$ )[37]. Nghiên cứu của Phan Văn Minh (2018) cho thấy cao khô Giải thử kháng có tác dụng dự phòng say nóng trên động vật thực nghiệm, thể hiện qua việc thân nhiệt của chuột ở hai lô được dùng thuốc tăng thấp hơn có ý nghĩa so với lô chứng tại các thời điểm theo dõi ( $p < 0,05$ ) [38].

- Nghiên cứu của Hoàng Trọng Tuấn (2022) cho thấy cao khô Thanh nhiệt có tác dụng làm tăng sức chịu đựng đối với gánh nặng nhiệt trên mô hình động vật thực nghiệm. Chuột ở hai lô được dùng cao khô Thanh nhiệt có mức tăng thân nhiệt thấp hơn lô chứng tại các thời điểm theo dõi ( $p < 0,05$ ), đồng thời thời gian sống cũng kéo dài hơn so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ) [39]. Nghiên cứu của Hoàng Trọng Tuấn (2022) cho thấy cao khô Thanh nhiệt có tác dụng làm tăng sức chịu đựng đối với gánh nặng nhiệt trên mô hình động vật thực nghiệm. Chuột ở hai lô được dùng cao khô Thanh nhiệt có mức tăng thân nhiệt thấp hơn lô chứng tại các thời điểm theo dõi ( $p < 0,05$ ), đồng thời thời gian sống cũng kéo dài hơn so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ) [40].

### **1.3 Tổng quan về Cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung.**

#### ***1.3.1. Nguồn gốc xuất sứ và công thức***

Xây dựng trên cơ sở bài Sinh mạch tán, gia thêm các vị thuốc giúp sản phẩm toàn diện hơn, phù hợp với nhiều bệnh cảnh khác nhau của chứng say nóng. Vị thuốc được gia thêm là Nhục thung dung [41]. Nhục thung dung có tác dụng bổ thận, nhuận tràng, ích tinh huyết. Sinh mạch tán (SMT) là một bài thuốc cổ truyền nổi tiếng của Trung Quốc được sử dụng để bồi bổ sức khỏe tăng cường thể lực cũng như điều trị và dự phòng các bệnh tim mạch hàng ngàn năm ở Trung Quốc. Lý luận y học cổ truyền Trung Quốc cho rằng SMT có tác dụng bổ khí, dưỡng âm, phục hồi mạch, ngăn tiết mồ hôi bất thường.

\* Công thức cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung.

| STT | Tên vị thuốc    | Tên khoa học                       | Liều dùng(g) | Tiêu chuẩn |
|-----|-----------------|------------------------------------|--------------|------------|
| 1   | Nhân sâm        | <i>Radix Ginseng</i>               | 9            | ĐDVN V     |
| 2   | Mạch môn đông   | <i>Radix Ophiopogonis japonici</i> | 9            | ĐDVN V     |
| 3   | Ngũ vị tử       | <i>Fructus Schisandrae</i>         | 6            | ĐDVN V     |
| 4   | Nhục thung dung | <i>Cistanche deserticola</i>       | 6            | ĐDVN V     |
|     |                 | Tổng                               | 30           |            |

### 1.3.2 Thành phần hóa học và công dụng của các vị thuốc trong bài thuốc

Dưới đây mô tả cơ bản về các vị trong bài thuốc. Phần chi tiết được mô tả ở Phụ lục 2.

#### 1.3.2.1. Nhân sâm

Nhân sâm là rễ phơi hay sấy khô của cây *Panax ginseng C.A.Mey*, thuộc họ Ngũ gia bì (*Araliaceae*), được dùng rất phổ biến trong y học cổ truyền. Tên dược liệu là *Radix Ginseng*, còn có các tên khác như bạch điều sâm, bạch sâm, biệt trực sâm, Triều Tiên sâm. Mỗi ngày dùng khoảng 4–10 g nhân sâm khô. Nhân sâm được thái lát mỏng, cho vào chén sứ, thêm một ít nước, đậy kín rồi đun cách thủy cho đến khi dược chất và hương vị được chiết hết; dùng dịch chiết này để uống [42],[43],[44].

#### 1.3.2.2. Ngũ vị tử

Tên khoa học: *Fructus Schisandrae*; còn gọi là bắc ngũ vị tử, ngũ vị tử hoa nam. thường dùng 1,5–6 g/ngày, dưới dạng thuốc sắc, hay phối hợp với các vị khác trong bài thuốc [42],[43],[44].

#### 1.3.2.2. Mạch môn

Tên khoa học: *Radix Ophiopogonis japonici*. Ngày dùng từ 6 g đến 12 g. Dạng thuốc sắc. Thường phối hợp với các vị thuốc khác [42],[43],[44].

#### 1.3.2.4. Nhục thung dung [45]

Tên khoa học: *Cistanche deserticola*

- Tên khác: Thung dung, Hắc tư lệnh, Đại vân, Nhục tùng dung, Địa tinh (tinh chất của đất), Kim duân (cây măng vàng). Công năng, chủ trị: bổ thận, kiện dương, nhuận tràng, ích tinh, huyết. Chủ trị nam giới liệt dương, nữ giới không có thai, đới hạ, băng lậu, lưng gối lạnh đau, cơ bắp không có sức, huyết khô, tiện bí...

### **1.3.3. Tổng quan về bài thuốc Sinh mạch tán (SMT)**

Sinh Mạch Tán (SMT) là một bài thuốc cổ truyền nổi tiếng của Trung Quốc, được ghi lại trong Y Học Khởi Nguồn bởi Trương Nguyên Tố vào đầu năm 1186, và đã được áp dụng cho điều trị và dự phòng các bệnh tim mạch hàng ngàn năm ở Trung Quốc. SMT bao gồm 3 vị thuốc thảo dược: Nhân sâm, Mạch môn đông và ngũ vị tử.

Lý luận y học cổ truyền Trung Quốc cho rằng SMT có tác dụng bổ khí, dưỡng âm, phục hồi mạch, ngăn tiết mồ hôi bất thường. Hiện tại, nghiên cứu tác dụng dược lý hiện đại của SMT chủ yếu tập trung tác dụng trong điều trị huyết áp thấp và tổn thương do sốc nhiệt [45-47].

#### **1.3.3.1. Tác dụng điều trị huyết áp thấp**

Các bằng chứng tích lũy từ các thử nghiệm trước đây đã chứng minh tác dụng của SMT đối với việc điều hòa huyết áp. Đặc biệt, đáng chú ý là việc sử dụng rộng rãi SMT để điều trị hạ huyết áp do rất nhiều nguyên nhân. SMT giúp tăng hiệu quả huyết áp ở bệnh nhân hạ huyết áp cho dù là hạ huyết áp nguyên phát hay thứ phát. Tuy nhiên, SMT không có ảnh hưởng đáng kể đến huyết áp ở những người khỏe mạnh. Dịch tiêm SMT, được phát triển trên cơ sở của bài thuốc, hiện được sử dụng phổ biến tại Trung Quốc trong điều trị các bệnh tim mạch như suy tim, nhồi máu cơ tim cấp và hạ huyết áp sau nhồi máu cơ tim cấp tính.

Các nghiên cứu dược lý đã cho thấy tác dụng của SMT trên nhiều khía cạnh sinh lý bệnh của huyết áp thấp. Các cơ chế dược lý liên quan của SMT

như sau: (1) SMT có thể cải thiện chức năng tim thông qua việc bảo vệ các tế bào cơ tim, giảm tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, giảm hoại tử cơ tim, ngăn ngừa quá tải canxi cơ tim và giảm phì đại cơ tim, tăng cường co bóp cơ tim và bảo vệ chức năng nội mô; (2) SMT có thể ức chế hoạt động của angiotensin II cục bộ để làm giảm phì đại thất trái; (3) SMT có tác dụng bảo vệ chống lại tổn thương oxy hóa trong ty thể, tế bào và mô; (4) SMT có tác dụng bảo vệ chống lại sốc tim cấp tính thực nghiệm bằng cách cải thiện thông số huyết động; (5) SMT có thể ức chế protein phản ứng C nhạy cảm cao (hs-CRP) và các cytokine gây viêm như yếu tố hoại tử khối u TNF- $\alpha$  và interleukin-8 và giảm phản ứng viêm toàn thân; (6) SMT còn tăng cường miễn dịch dịch thể và ức chế miễn dịch tế bào sau khi bắc cầu tim phổi; SMT có thể làm tăng trương lực giao cảm, nâng cao nút xoang (8) Ấn tượng hơn, SMT có thể làm giảm đáng kể tình trạng hạ huyết áp động mạch do sốc nhiệt và thiếu máu cục bộ não thông qua việc ức chế sản xuất quá mức nitric oxide (NO) phụ thuộc vào nitric oxide (iNOS-) trong não và tích tụ quá nhiều cytokine gây viêm như interleukin-1 beta, interleukin-6 và yếu tố hoại tử khối u-alpha trong dòng máu ngoại vi. Ngoài ra, Nhân sâm, như thành phần quan trọng trong SMT, có tác dụng cải thiện sự ổn định huyết áp ở bệnh nhân huyết áp thấp. Nhai hoặc ngâm sâm có thể làm giảm đáng kể mức độ hạ huyết áp trong quá trình chạy thận nhân tạo và tần suất triệu chứng huyết áp thấp, và tác dụng có lợi này một phần có thể do giảm sản xuất NO và kích hoạt nhiều hơn các chất co mạch bao gồm endothelin-1, hoạt động renin (PRA) và angiotensin II (Ang II).

Ngoài ra, các nghiên cứu gần đây phát hiện ra rằng SMT có thể tăng cường khả năng sinh tồn và giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. SMT cũng có thể cải thiện tỷ lệ sống và chức năng nội mô trong việc giãn mạch máu ở bệnh nhân bệnh tim mạch vành. Hơn nữa, điều trị SMT có thể làm tăng cường thể lực, và giảm mức độ đông máu ở bệnh nhân suy tim

mãn tính. Tác dụng bảo vệ của SMT ở bệnh nhân suy tim mạn tính hoặc rối loạn nhịp tim cũng đã được báo cáo gần đây. SMT có thể tăng cường trao đổi khí ở phổi ở bệnh nhân sau khi tái tưới máu do thiếu máu cục bộ do tắc mạch và cải thiện chức năng hô hấp ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính.

#### *1.3.3.2. Tác dụng trong điều trị và dự phòng sốc nhiệt*

Sinh mạch tán theo tiếng Trung Quốc có nghĩa là “nước sắc để phục hồi mạch”. Theo lý luận Đông y SMT được sử dụng để điều trị các tình trạng thiếu Khí-Âm như sự suy giảm của Khí và chất lỏng trong cơ thể khi bị sốc nhiệt. Về mặt này, đổ mồ hôi quá nhiều dưới nhiệt độ cao có thể làm giảm thể tích chất lỏng trong cơ thể với các biểu hiện hậu quả là khô miệng và lưỡi, khó thở, khát nước, mạch đập yếu và suy nhược. Ngoài ra, đổ mồ hôi tự phát khi bị căng thẳng nhiệt có thể làm tiêu hao khí trong, dẫn đến khó thở. Do đó, các triệu chứng của thiếu hụt Khí-Âm trong y học cổ truyền tương tự như các tình trạng liên quan đến kiệt sức do nhiệt, rối loạn cân bằng điện giải và / hoặc sốc nhiệt trong y học hiện đại.

Nhiệt độ cao là một loại tác nhân gây căng thẳng phổ biến mà các quân nhân cũng như vận động viên phải đối mặt trong quá trình luyện tập. Trong môi trường nhiệt độ cao, sự thay đổi chuyển hóa và sinh lý trong cơ thể có thể dẫn đến suy giảm khả năng vận động của cơ thể, đẩy nhanh quá trình phát triển mệt mỏi, thậm chí ảnh hưởng đến sức khỏe của cơ thể và nguy hiểm đến an toàn tính mạng. Vì vậy, làm thế nào để tăng cường khả năng chịu nhiệt độ cao là một trong những môn học quan trọng của việc rèn luyện quân sự và thể thao. Nếu cơ thể ở trong môi trường nhiệt độ cao, độ ẩm cao trong thời gian dài, mức độ thích ứng nhiệt sẽ bị suy yếu hoặc mất đi. Nếu không có biện pháp hữu hiệu để ngăn chặn kịp thời sẽ dẫn đến tỷ lệ sinh nhiệt, hấp thụ nhiệt và truyền nhiệt từ môi trường nhiệt lớn hơn, rối loạn chuyển hóa nước và điện giải, mất cân bằng môi trường bên trong. Do đó, một loạt các phản ứng bất lợi và các triệu chứng rối loạn chức năng của hệ thần kinh trung ương và hệ tim

mạch, chẳng hạn như nhịp tim tăng nhanh và tăng sức cản ngoại vi, được gọi là bệnh nhiệt.

Các nghiên cứu thực nghiệm gần đây đã chứng minh rằng sốc nhiệt có liên quan đến tăng stress oxy hóa, phản ứng viêm, căng thẳng lưới nội chất gây ra bởi các protein mở ra cũng như những thay đổi bệnh lý trong chuyển hóa năng lượng. Các tác dụng dược lý của SMT có thể là do phản ứng thích ứng chống lại các dạng căng thẳng liên quan đến sốc nhiệt.

#### *1.3.3.3. Chống Oxy hóa*

Chuột tiếp xúc với nhiệt độ môi trường cao (như trong sốc nhiệt) có thể dẫn đến sự bùng nổ sản sinh gốc tự do, sự gia tăng quá trình peroxy hóa lipid và sự suy giảm của hệ thống chống oxy hóa. SMT được phát hiện có tác dụng chống lại tổn thương oxy hóa trong các tế bào PC12 tiếp xúc với hydrogen peroxide, bảo vệ não trước của chuột được tái tưới máu do thiếu máu cục bộ và chuột gây tổn thương bởi scopolamine. Việc bảo vệ chống lại tổn thương oxy hóa trong não là sự kết hợp song song với việc kích thích phản ứng chống oxy hóa, và tăng nồng độ và hoạt tính của các chất chống oxy hóa như GSH và SOD. Tương tự, SMT cải thiện tình trạng suy giảm chức năng thất phải ở chuột bị thiếu oxy mãn tính và bệnh cơ tim do adriamycin ở chuột.

#### *1.3.3.4. Chống viêm*

Các nghiên cứu sử dụng mô hình thực nghiệm về sốc nhiệt đã chỉ ra rằng nhiệt độ cao (43 °C) có thể kích hoạt phản ứng nitric oxidase tạo ra oxit nitric trong não, làm tăng nồng độ cytokine gây viêm trong huyết tương sau đó như interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6 và yếu tố hoại tử khối TNF- $\alpha$ . Điều trị bằng SMT giúp bảo vệ chống lại sốc nhiệt do ức chế giải phóng oxit nitric và các cytokine gây viêm liên quan ở chuột. Tác dụng chống viêm của SMT cũng được chứng minh trên não của chuột bị sốc do endotoxin (tức là lipopolysaccharide) và ở chuột bị ngộ độc cơ tim do doxorubicin gây ra. Điều

trị bằng SMT ức chế sự biểu hiện của thụ thể TLR-2 cũng như ức chế giải phóng interferon- $\gamma$  và interleukin 6 ở chuột được điều trị bằng doxorubicin.

#### *1.3.3.5. Phản ứng sốc nhiệt và phản ứng phân giải protein*

Để phản ứng với nhiệt độ cao, cơ thể kích ứng protein sốc nhiệt (HSP, còn được gọi là phân tử chaperones) để sửa chữa các protein mở / gấp sai trong quá trình tăng thân nhiệt. Điều trị bằng SMT có thể làm giảm tổn thương liên quan đến sốc nhiệt (chẳng hạn như trong thiếu máu não và hạ huyết áp) thông qua kích ứng protein sốc nhiệt. Ngoài ra, SMT giúp bảo vệ chống lại căng thẳng lưới nội chất và sự chết tế bào qua trung gian caspase-12 liên quan bằng cách kích hoạt phản ứng protein mở ra trong cơ tim của chuột gây tổn thương bằng doxorubicin. SMT cũng tạo ra tác dụng bảo vệ đối với căng thẳng lưới nội chất và quá trình chết rụng tế bào ở các tế bào PC12 thiếu oxy / glucose và ở chuột bị chấn thương não do thắt động mạch não giữa vĩnh viễn.

#### *1.3.3.6. Cải thiện chuyển hóa năng lượng*

Dựa trên tác dụng bảo vệ của SMT trong tổn thương do thiếu máu cục bộ / tái tưới máu và độc tính trên cơ tim do doxorubicin gây ra, các nghiên cứu về chuyển hóa gần đây đã nghiên cứu cơ chế chủ yếu tác dụng bảo vệ tim của SMT. Ngoài tác dụng chống oxy hóa SMT còn điều chỉnh các enzym liên quan đến quá trình oxy hóa glucose, trong chu trình axit tricarboxylic và tổng hợp ATP trong tim chuột được tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, cho thấy sự cải thiện trong hô hấp hiếu khí và tạo ATP. Tương tự, một nghiên cứu chuyển hóa khác đã chỉ ra rằng SMT có thể thúc đẩy quá trình đường phân và sử dụng axit amin trong mô cơ tim của chuột gây tổn thương bằng doxorubicin, hỗ trợ thêm việc tăng cường chuyển hóa năng lượng cơ tim của SMT trong các điều kiện bệnh lý. Điều này được củng cố bởi quan sát thấy rằng điều trị SMT cải thiện mức đường huyết, cholesterol và chất béo trung tính và cải thiện xơ hóa cơ tim ở chuột mắc bệnh tiểu đường và làm giảm hàm lượng lipid trong gan ở chuột béo phì được cho ăn nhiều cholesterol.

### 1.3.3.7. Điều tiết hoạt động của ty thể

Ty thể được coi là bộ phận điều phối của sự tồn tại và chết của tế bào nhờ vai trò chức năng của nó trong tạo năng lượng tế bào và chết tế bào theo chương trình. Như đã đề cập trước đó, SMT có thể tăng cường tạo năng lượng và bảo vệ chống lại quá trình chết tế bào, cho thấy khả năng SMT có thể điều chỉnh chức năng của ty thể. SMT ức chế quá trình chết tế bào trong cơ tim của chuột tăng cholesterol máu và chuột bị thiếu oxy mãn tính, có thể thông qua việc ức chế sự hình thành chuỗi chuyển tiếp tính thấm của ty thể và kích hoạt sự mở các kênh  $K_{ATP}$  của ty thể. Ngoài ra, nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng động lực học của ty thể (tức là trạng thái cân bằng giữa sự phân hạch của ty thể, sự hợp nhất của ty thể và sự phân chia của ty thể) điều chỉnh quá trình sinh học của ty thể và xác định số phận của tế bào để phản ứng với bất kỳ sự thay đổi nào về trạng thái năng lượng. SMT kích hoạt adenosine monophosphate kinase (AMPK, một chất điều hòa quan trọng của quá trình chuyển hóa năng lượng tế bào) và vô hiệu hóa protein liên quan liên quan đến quá trình phân hạch ty thể), với kết quả là ức chế sự phân hạch ty thể có thể phát triển thành mitophagy và sự chết của tế bào autophagic liên quan trong tim động vật gặm nhấm tái tưới máu sau thiếu máu cục bộ. Điều trị SMT cũng cải thiện mức độ chết của tế bào autophagic và tổn thương do thiếu máu cục bộ / tái tưới máu não ở chuột thông qua điều tiết AMPK, tác động thông qua mục tiêu rapamycin và c-Jun N-terminal kinase ở động vật có vú.

Do đặc tính bổ khí dưỡng âm, nên SMT thích hợp dùng để tăng sức chịu đựng trong các môi trường nắng nóng, khô nhiệt. Tuy nhiên do tính chất của hoạt động quân sự bộ đội phải huấn luyện và chiến đấu trong mọi điều kiện thời tiết bao gồm cả giá lạnh và khô lạnh. Chính vì vậy trong nghiên cứu này để tăng sức chịu đựng trong môi trường giá lạnh và khô lạnh chúng tôi đã thêm Hoàng kỳ và Nhục thung dung nhằm tăng cường khả năng bổ khí, bổ

âm và sinh dịch của bài thuốc SMT. Việc thêm Nhục thung dung nằm trong gia giảm thường quy của SMT cả trong lý luận và thực tiễn. Về mặt lý luận để tăng cường khả năng bổ dương chịu lạnh SMT thường thêm Quế chi, Phụ tử hoặc Nhục thung dung... dùng trong trường hợp suy kiệt ở mức trầm trọng hơn. Về mặt thực tiễn đã có rất nhiều bệnh án, nghiên cứu ghi chép chứng minh hiệu quả tăng cường của SMT khi thêm Nhục thung dung.

Tạp chí Đông y số 33 năm 1992 cũng ghi nhận Sinh mạch tán gia Nhục thung dung để điều trị hiệu quả cho bệnh nhân tảo bón của tác gia Qiu Bing Xin và Qiu Sen Shan [48]. Tạp chí Đông y dược Giang tây số 2 năm 1988 cũng ghi chép Sinh mạch tán gia Nhục thung dung điều trị hiệu quả cho bệnh nhân bị bồng nặng [49]. Tạp chí Y học lâm sàng hiện đại Trung Hoa cũng ghi nhận Sinh mạch tán (một dạng bào chế khác của Sinh mạch tán) gia Nhục Thung Dung điều trị hiệu quả cho 150 bệnh nhân viêm cơ tim của tác giả Vương khiết đình, Vương Lâm và Phu Hiệu Quốc [50]. Sách Chi nam Ding dưỡng Lâm sàng xuất bản năm 2010 của tác giả Li Qing Ya của nhà xuất bản Quân Y Nhân dân cũng hướng dẫn sử dụng Sinh mạch tán gia Nhục thung dung điều trị cho bệnh nhân tức ngực khó thở, tim đập nhanh có biểu hiện tảo bón [51]. Tác giả Zhang Shi Shun trong cuốn Ghi chép trong Y học Tham Tây của nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Thiên Tân cuốn 2 phần Tim mạch cũng ghi chép dùng Sinh mạch tán thêm Nhục thung dung điều trị hiệu quả cho 50 bệnh nhân bệnh mạch vành có kèm thận dương hư [52]. Tất cả những dẫn chứng này đã minh chứng rất rõ Sinh mạch tán thêm Nhục thung dung hoàn toàn có cơ sở khoa học và ý nghĩa thực tiễn trên lâm sàng.

Với sự nghiên cứu chuyên sâu của y học hiện đại, người ta thấy rằng SMT không chỉ có tác dụng điều trị rõ rệt đối với các bệnh tim mạch, sốt nhiệt mà còn có tác dụng tốt đối với các bệnh về hệ thần kinh trung ương, hệ thống nội tiết, tiêu hóa, hệ miễn dịch và bệnh hệ thống tạo máu cũng như cân bằng điện giải...

### *1.3.3.8 Một số nghiên cứu liên quan về bài thuốc sinh mạch tán gia nhục thung dung .*

Tạp chí Đông y dược Giang tây số 2 năm 1988 cũng ghi chép Sinh mạch tán gia Nhục thung dung điều trị hiệu quả cho bệnh nhân bị bông nặng [53].

Tạp chí Y học lâm sàng hiện đại Trung Hoa cũng ghi nhận Sinh mạch tán (một dạng bào chế khác của Sinh mạch tán) gia Nhục Thung Dung điều trị hiệu quả cho 150 bệnh nhân viêm cơ tim của tác giả Vương khiết đình, Vương Lâm và Phu Hiệu Quốc [54]. Sách Chỉ nam Ding dưỡng Lâm sàng xuất bản năm 2010 của tác giả Li Qing Ya của nhà xuất bản Quân Y Nhân dân cũng hướng dẫn sử dụng Sinh mạch tán gia Nhục thung dung điều trị cho bệnh nhân tức ngực khó thở, tim đập nhanh có biểu hiện táo bón [55]. Tác giả Zhang Shi Shun trong cuốn Ghi chép trong Y học Tham Tây của nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Thiên Tân cuốn 2 phần Tim mạch cũng ghi chép dùng Sinh mạch tán thêm Nhục thung dung điều trị hiệu quả cho 50 bệnh nhân bệnh mạch vành có kèm thận dương hư [56].

Tất cả những dẫn chứng này đã minh chứng rất rõ Sinh mạch tán thêm Nhục thung dung hoàn toàn có cơ sở khoa học và ý nghĩa thực tiễn trên lâm sàng.

## **1.4. Tổng quan về các phương pháp nghiên cứu độc tính và ý nghĩa về việc nghiên cứu tính an toàn của thuốc y học cổ truyền.**

### ***1.4.1. Thuốc y học cổ truyền và nguyên nhân tiến hành thử độc tính***

Y học cổ truyền Việt Nam có lịch sử lâu đời, gắn chặt với tiến trình hình thành và phát triển của dân tộc, trong đó thuốc đông y, thuốc từ dược liệu được người dân dễ dàng chấp nhận do niềm tin “thuốc nam, thuốc thảo dược ít tác dụng phụ” so với thuốc tây.

Để đáp ứng thị hiếu này, nhiều cơ sở sản xuất đã ồ ạt đưa ra thị trường hàng loạt chế phẩm y học cổ truyền từ nhiều loại dược liệu, với tên gọi, thành phần, chỉ định và dạng bào chế rất đa dạng nhưng không ít sản phẩm chưa được thử nghiệm đầy đủ, đúng chuẩn về an toàn và hiệu quả.

Thực trạng đó góp phần tạo nên một thị trường thuốc từ dược liệu và thuốc đông y phong phú nhưng khó kiểm soát, tiềm ẩn nguy cơ về chất lượng, an toàn và sử dụng không hợp lý [57].

Vì vậy, việc nghiên cứu độc tính của các thuốc y học cổ truyền là điều cấp thiết.

#### ***1.4.2. Các phương pháp thử nghiệm độc tính cấp***

##### ***1.4.2.1. Mục tiêu***

Thử độc tính cấp được thực hiện để phân loại mức độ độc của thuốc, hỗ trợ xử trí ngộ độc cấp và làm cơ sở xác định liều cho các nghiên cứu độc tính tiếp theo. Trong đó, cần xác định một loạt thông số như:

- + Liều an toàn và liều dung nạp tối đa.
- + Liều gây độc tính quan sát được và liều thấp nhất có thể gây chết động vật (nếu có).
- + Giá trị LD<sub>50</sub> gần đúng (nếu xác định được).
- + Các triệu chứng ngộ độc điển hình trên động vật và khả năng hồi phục sau ngộ độc (nếu có). [57].

##### ***1.4.2.2. Mô hình thử Nguyên tắc lựa chọn:***

Tùy mục tiêu nghiên cứu, đặc điểm mẫu thử và dữ liệu sẵn có, nhà nghiên cứu lựa chọn mô hình và loài động vật thí nghiệm phù hợp. Trong đó, động vật gặm nhấm thường dùng là chuột nhắt, chuột cống; nhóm không gặm nhấm có thể là chó hoặc khỉ, với số nhóm và số lượng con mỗi nhóm phụ thuộc từng mô hình và yêu cầu thống kê. Thử sơ bộ thường được tiến hành trước để ước lượng khoảng liều và định hướng bố trí thử nghiệm chính thức. Với mẫu thử hoặc chất được dự báo ít độc, có thể chỉ cần thử trên một loài gặm nhấm; còn với chế phẩm có độc tính cao hoặc yêu cầu khoa học đặc biệt, nên thử trên hai loài (một gặm nhấm và một không gặm nhấm). Đồng thời, các mô hình sử dụng ít động vật, nhưng vẫn bảo đảm độ tin cậy khoa học, được ưu tiên nhằm giảm thiểu số lượng động vật phải sử dụng. [57].

Mô hình liều cố định (theo hướng dẫn OECD 420) là một phương pháp

đánh giá độc tính cấp bằng đường uống dựa trên các mức liều chuẩn và quan sát dấu hiệu ngộ độc thay vì tính toán chính xác  $LD_{50}$ . Mô hình Tăng – Giảm (Up-and-Down, OECD 425) là một phương pháp thử độc tính cấp đường uống trong đó liều không cố định sẵn theo bậc, mà được điều chỉnh tăng hoặc giảm tuần tự theo đáp ứng của từng động vật thí nghiệm. Mô hình thử theo Behrens: 16 Nguyên tắc: Mô hình được Behrens đề xuất từ năm 1929 với lập luận “Những con vật đã sống ở một mức liều thử nào đó thì sẽ sống với tất cả những mức liều thấp hơn và những con vật đã chết ở một mức liều sẽ chết ở tất cả các mức liều cao hơn”. Mô hình Litchfield – Wilcoxon là một phương pháp kinh điển dùng để xác định  $LD_{50}$  với độ chính xác cao, dựa trên mối quan hệ liều – đáp ứng được biểu diễn bằng đồ thị log–probit. Phương pháp này được Litchfield và Wilcoxon đề xuất năm 1949 sau khi cải tiến các kỹ thuật tính  $LD_{50}$  trước đó, bằng cách cho động vật thí nghiệm dùng thuốc ở nhiều mức liều khác nhau, ghi nhận tỷ lệ tử vong từng lô, rồi biểu diễn dữ liệu trên giấy log–probit và tính toán  $LD_{50}$  cùng khoảng tin cậy bằng phương pháp toán đồ có hiệu chỉnh. Nhờ vậy, kết quả thường tin cậy hơn, nên trước đây được áp dụng rộng rãi cho các chất có độc tính cao; trong nghiên cứu của bạn, việc chọn phương pháp Litchfield – Wilcoxon vì yêu cầu độ chính xác cao là hoàn toàn phù hợp về mặt phương pháp luận.

## **1.5. Tổng quan về các mô hình nghiên cứu tạo gánh nặng nhiệt trên động vật.**

### **1.5.1. Mô hình nghiên cứu trên thỏ**

Shih và cộng sự (1984) tiến hành thí nghiệm cho thỏ tiếp xúc với môi trường ở 40°C; sau một thời gian phơi nhiễm, các động vật thí nghiệm xuất hiện tình trạng sốc nhiệt, rơi vào hôn mê và ghi nhận tăng rõ rệt nhiệt độ trực tràng [58]. Lin và Lin (1990) tạo gánh nặng nhiệt trên thỏ và ghi nhận rằng khi tiêm các thuốc đối kháng calci, nhiệt độ cơ thể của động vật thí nghiệm tăng lên rõ rệt [59]. Palmi và Sgaragli (1989) nhận định rằng các neuron tham

gia điều hòa thân nhiệt chịu ảnh hưởng của các thuốc đối kháng kênh calci [60].

### ***1.5.2. Mô hình nghiên cứu trên chuột***

Chuột là động vật thường được sử dụng trong các nghiên cứu trên mô hình tạo gánh nặng nhiệt ở động vật [61]. Chuột có thể được cho vận động tự do, hạn chế trong không gian hẹp hoặc thực hiện các bài tập thể lực trong điều kiện nhiệt độ môi trường tăng cao, cho đến khi thân nhiệt đạt một ngưỡng nhất định, thường khoảng 40,5°C. Ngưỡng này được xem là mức nhiệt tối thiểu có thể gây tử vong trong vòng 24 giờ. Mức độ nặng của tình trạng tăng thân nhiệt tỉ lệ thuận với giá trị nhiệt độ trung tâm đạt được và thời gian duy trì ở mức đó, kéo theo mức độ rối loạn bệnh lý và tỉ lệ tử vong gia tăng. Các nghiên cứu cho thấy khi duy trì thân nhiệt 40,5°C trong 15 phút, chuột chỉ ghi nhận tỉ lệ tử vong thấp (dưới 25% ở nhóm vận động và khoảng 10% ở nhóm bị hạn chế vận động) [61].

## CHƯƠNG 2.

### ĐỐI TƯỢNG PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Nguyên vật liệu.

Cao khô Sinh mạch tán gia Nhục thung dung đạt tiêu chuẩn cơ sở, xây dựng trên cơ sở bài thuốc cổ phương “Sinh mạch tán” gia thêm Nhục thung dung ( bảng 2.1) , các dược liệu đạt chuẩn theo dược điển Việt Nam V [27]

**Bảng 2.1. Thành phần Cao khô Sinh mạch tán + Nhục thung dung.**

| STT | Tên vị thuốc    | Tên khoa học                       | Liều dùng(g) | Tiêu chuẩn |
|-----|-----------------|------------------------------------|--------------|------------|
| 1   | Nhân sâm        | <i>Radix Ginseng</i>               | 9            | DĐVN V     |
| 2   | Mạch môn đông   | <i>Radix Ophiopogonis japonici</i> | 9            | DĐVN V     |
| 3   | Ngũ vị tử       | <i>Fructus Schisandrae</i>         | 6            | DĐVN V     |
| 4   | Nhục thung dung | <i>Cistanche deserticola</i>       | 6            | DĐVN V     |
|     |                 | Tổng                               | 30           |            |

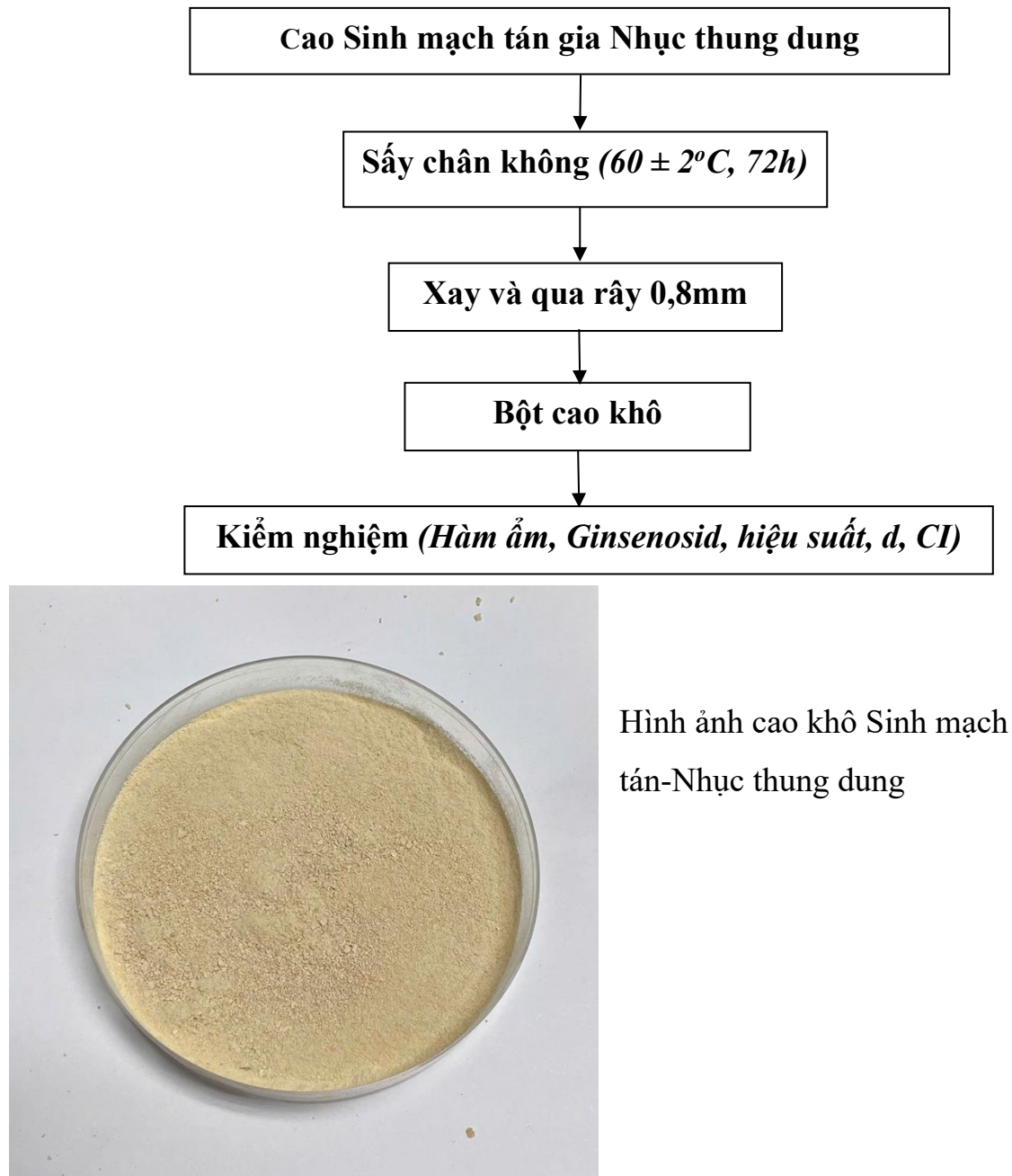
Dựa trên lượng cao khô kiệt chiết suất được từ bài thuốc quy ra liều điều trị dùng xatên người là 3600mg/người/ngày tức 60mg/kg/ngày. Hệ số quy đổi của chuột nhắt là 11,76 của thỏ là 2,94 từ đó liều thử nghiệm trong nghiên cứu được thiết kế như sau:

**Bảng 1.2. Thiết kế liều cho động vật**

| Liều dùng trên người: 60mg/kg/ngày                     |                  |                       |
|--|------------------|-----------------------|
| Liều dùng trên chuột nhắt: 60 x 11,76 ≈ 700 mg/kg/ngày |                  |                       |
| Liều dùng trên thỏ: 60 x 2,94 ≈ 180 mg/kg/ngày         |                  |                       |
| Liều độc tính cấp                                      |                  |                       |
| Lô   | Liều (g/kg/ngày) | Hệ số pha loãng (lần) |
| 1  | 7                | 5                     |
| 2  | 15               | 3,33                  |
| 3  | 20               | 1,75                  |
| 4  | 25               | 1,4                   |
| 5  | 30               | 1,17                  |
| 6  | 35               | 1                     |

\*) Sơ đồ quy trình sản xuất :

Sơ đồ mô tả quy trình sản xuất cao khô bài thuốc Cao khô Sinh mạch tán + Nhục thung dung được mô tả ở hình 2.1. Cao khô đã đạt tiêu chuẩn cơ sở được trình bày ở Phụ lục 1.



**Hình 2.1: Sơ đồ quy trình sản xuất cao khô bài thuốc Cao khô Sinh mạch tán + Nhục thung dung**

## 2.2 Phương tiện nghiên cứu

### - Thuốc, hóa chất nghiên cứu độc tính, tác dụng dược lý.

+ Kít định lượng các chất: Urea, Creatinine, ALT, AST (Biosystems/ Tây Ban Nha).

+ Dung dịch xét nghiệm huyết học Swelab, (Swelab, Thụy Điển).

+ Dung dịch NaCl 0,9% được sản xuất bởi Euro-Med, Philippine.

+ Các hóa chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

### - Trang thiết bị phục vụ nghiên cứu.

+ Phòng vi khí hậu thuộc Trung tâm huấn luyện và đào tạo y học quân sự, Học viện Quân y. Đây là phòng mô phỏng đi kèm các thiết bị tạo ra môi trường biến thiên nhiệt độ và độ ẩm theo mục tiêu để gây biến đổi thân nhiệt. Phòng có hệ thống tạo nhiệt phía trên trần, trong phòng có quạt tản nhiệt và tạo gió. Nhiệt độ các vị trí trong phòng lệch nhau không quá  $0,2^{\circ}\text{C}$  (được kiểm định bởi Ban Kỹ thuật, Học viện Quân Y). Phòng có khả năng tự duy trì nhiệt độ bằng bộ cảm biến nhiệt điện tử tự động DX4 (Công ty Hanyoung Nux, Hàn Quốc, phạm vi  $10 - 60^{\circ}\text{C}$ , độ chính xác  $0,2^{\circ}\text{C}$ ).

+ Hệ thống lồng quay gây mệt mỏi cường bức ở tốc độ 11 mét/phút. Nguyên lí tạo ra mệt mỏi thể lực thực nghiệm: tạo ra một vận động chủ động về cường độ và/hoặc tốc độ, sau đó cường bức động vật vận động, di chuyển (bò hoặc chạy) theo chủ định nhằm tạo ra một tiêu hao thể lực, tương tự như các vận động trong hoạt động quân sự. Khi vận động đủ dài hoặc đủ lâu, mức năng lượng tiêu hao đủ lớn thì mệt mỏi thể lực xuất hiện. Nguyên lí hoạt động của thiết bị: thiết bị hoạt động dựa trên nguyên lí vòng quay lớn, tạo ra vận động đồ dốc. Vòng tròn quay quanh 1 trục vuông góc với trọng lực sẽ tạo ra các góc dốc liên tục tại các điểm khác nhau trên vòng tròn ngoại vi. Dưới tác động của đồ dốc, động vật sẽ phải di chuyển cường bức từ trên dốc xuống đáy dốc để triệt tiêu dốc, nhằm có vị trí và tư thế bám trụ vững nhất. Để đảm bảo thuận tiện cho sự di chuyển của động vật, đường kính của vòng quay phải đủ

lớn để chu vi vòng tròn khá lớn nhằm tạo ra một mặt phẳng tương đối ở vòng tròn chu vi ngoài cùng, do đó, động vật dễ dàng chạy trên đó. Thông số kỹ thuật của thiết bị: lồng quay hình tròn, đường kính của lồng quay là 80 - 100 cm, bề rộng của lồng quay là 30 cm, trụ của lồng quay đặt trên một giá đỡ có chiều cao 120cm. Lồng quay được lót thảm sần để động vật có thể chạy trên đó. Lồng quay được nối với một động cơ quay với tốc độ có thể điều chỉnh được trong dải từ 11 mét/phút đến 22 mét/phút.

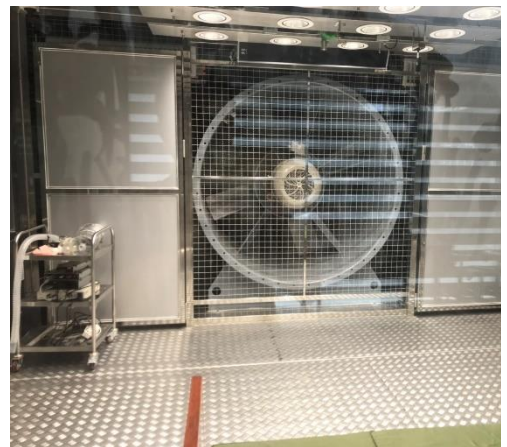
+ Hệ thống PowerLab với các cảm biến: cảm biến nhiệt độ MLT 415/D, cảm biến bão hòa oxy MLT 844, cảm biến hô hấp MLT1132.

+ Cân phân tích  $10^{-4}$ , model CP224S (Sartorius - Đức)

+ Bộ dụng cụ phẫu thuật động vật cỡ nhỏ, hóa chất và các dụng cụ thí nghiệm khác.

+ Máy xét nghiệm huyết học tự động Alpha của hãng Swelab.

+ Máy xét nghiệm sinh hóa tự động BS-240 của hãng Mindray.



**Hình 2.2. Phòng vi khí hậu**



*Hình 2.3. Hệ thống lồng quay gây vận động cường bức*

### **2.3. Địa điểm nghiên cứu.**

- Viện nghiên cứu y dược học quân sự - Học viện Quân y: Nghiên cứu về độc tính cấp của sản phẩm.

- Khoa Y học Quân binh chủng – Học viện Quân y: nghiên cứu đánh giá tác dụng tăng khả năng chịu đựng với gánh nặng nhiệt trên động vật thực nghiệm

### **2.4. Thời gian nghiên cứu:**

`- Từ tháng 02/2025 – 04/2025: Thực hiện nghiên cứu đánh giá độc tính cấp của cao khô Sinh mạch tán- Nhục thung dung trên thực nghiệm.

- Từ tháng 04/2025 – 07/2025: Thực hiện nghiên cứu đánh giá tác dụng tăng sức chịu đựng gánh nặng nhiệt của Cao khô Sinh mạch tán- Nhục thung dung trên thực nghiệm.

## 2.5. Đối tượng nghiên cứu

- Chuột nhắt trắng chủng Swiss số lượng 48 con dùng trong nghiên cứu độc tính cấp.

- Thỏ trưởng thành 40 con dùng trong nghiên cứu tăng sức chịu đựng với gánh nặng nhiệt.

- Động vật thí nghiệm do Ban chăn nuôi động vật – Học viện Quân y cung cấp. Trước khi tiến hành thí nghiệm, toàn bộ động vật được nuôi ổn định trong vòng một tuần ở điều kiện nhiệt độ 22 – 24<sup>0</sup>C và độ ẩm 70 – 80%. Cung cấp đầy đủ thức ăn và nước uống. Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức về nghiên cứu trên động vật. Trong quá trình tiến hành thí nghiệm, thực hiện nghiêm mọi quy định về đạo đức nghiên cứu trên động vật.

- Động vật thí nghiệm được loại trừ khỏi nghiên cứu khi: (1) có dấu hiệu bệnh lý rõ rệt trước can thiệp (nhiễm trùng, suy kiệt, chán ăn kéo dài), (2) trọng lượng ngoài khoảng dự kiến hoặc giảm >10% trong thời gian thích nghi, (3) xảy ra tai biến kỹ thuật trong quá trình gây mê, đặt catheter, lấy máu làm sai lệch số liệu, (4) tử vong do nguyên nhân không liên quan đến gánh nặng nhiệt hoặc chế phẩm. Các trường hợp mất mẫu được ghi nhận đầy đủ về thời điểm và lý do, không thay thế bằng động vật mới và bị loại khỏi phân tích các chỉ tiêu tương ứng để bảo đảm tính khách quan của nghiên cứu.

## 2.6. Phương pháp nghiên cứu

### 2.6.1. Đánh giá độc tính cấp của cao khô Sinh mạch tán- Nhục thung dung trên thực nghiệm

Đánh giá độc tính cấp, xác định  $LD_{50}$  và nghiên cứu ảnh hưởng của viên nang trên các chức năng sinh lý bình thường của chuột nhắt trắng. Theo phương pháp nghiên cứu của Litchfield - Wilcoxon và hướng dẫn của WHO.

Chuột nhắt trắng chủng Swiss cả hai giống, trọng lượng 18 – 20 g, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, do Ban Chăn nuôi động vật thí nghiệm – Học viện quân y cung cấp. Chuột được cân và đánh dấu, phân chia ngẫu nhiên thành 6

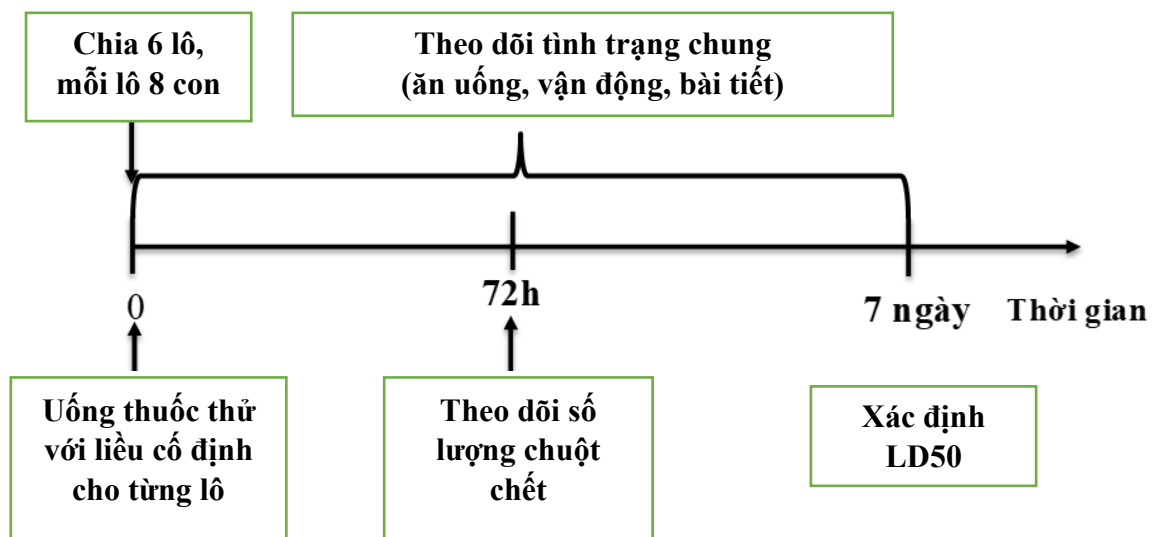
lô, mỗi lô 8 con. Mỗi lô 8 con được nuôi riêng trong các lồng có nắp và giá nuôi chắc chắn trong điều kiện phòng thí nghiệm của Viện nghiên cứu Y – Dược học Quân sự, Học viện Quân y ở nhiệt độ  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ , độ ẩm ( $60 \pm 10\%$ ) trong chu kỳ sáng / tối 12 giờ. Chuột được ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu, nước (đun sôi để nguội) ăn uống theo nhu cầu. Trước khi cho chuột dùng chế phẩm nghiên cứu, chuột được nhịn ăn trong 12 giờ, uống nước tự do. Nguyên liệu được phân tán trong nước cất ở tỷ lệ đặc nhất có thể vẫn qua kim để cho chuột uống, với các mức liều tăng dần. Chuột được cho uống thuốc bằng cách đưa thuốc trực tiếp vào dạ dày sử dụng kim cong đầu tày. Theo dõi chuột trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc, ghi chép lại các thông số sau:

+ Tình trạng chung của chuột về tập tính vận động, ăn uống, lông, da, niêm mạc, chất tiết...

+ Khi có chuột chết, mở để quan sát đại thể các cơ quan phủ tạng để sơ bộ xác định nguyên nhân.

- Tiếp tục theo dõi tình trạng chung của chuột ở mỗi lô cho đến hết 7 ngày sau khi uống thuốc. Chuột sau khi kết thúc thí nghiệm được xử lý theo quy định.

**Tính toán xác định  $LD_{50}$ :** Xác định số chuột chết ở các lô trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc lần cuối. Tìm liều cao nhất không gây chết chuột (0%), liều thấp nhất gây chết chuột hoàn toàn (100%) và liều trung gian. Từ đó, xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định  $LD_{50}$  của thuốc thử (nếu có).



**Hình 2.4. Sơ đồ tiến hành nghiên cứu độc tính cấp**

**2.6.2. Đánh giá tác dụng chịu đựng gánh nặng nhiệt của cao khô Sinh mạch tán- Nhục thung dung trên thực nghiệm.**

**2.6.2.1 Động vật nghiên cứu:**

Thỏ trưởng thành gồm 40 con, trọng lượng khoảng 2,0 - 2,5kg. Toàn bộ thỏ được chia thành như sau:

|               | <b>Nhóm chứng</b> | <b>Nhóm điều trị</b> | <b>Tổng</b> |
|---------------|-------------------|----------------------|-------------|
| <b>Nhóm 1</b> | 10                | 10                   | 20          |
| <b>Nhóm 2</b> | 10                | 10                   | 20          |
| <b>Tổng</b>   | 20                | 20                   | 40          |

Ghi chú:

+ Nhóm chứng: Thỏ được uống nước cất

+ Nhóm điều trị: Thỏ được uống Cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung, liều 180mg/kg/ngày

- Nhóm 1 (20 con): Dùng để xét nghiệm các chỉ số sinh hóa, huyết học... Thỏ không gây mê, Thời gian chịu đựng gánh nặng nhiệt là 60 phút, máu xét nghiệm được lấy trước và sau 60 phút.

- Nhóm 2 (20 con): Thỏ được gây mê đặt các điện cực, ghi điện tim, hô hấp, nhiệt độ trung tâm... Thỏ cho chịu đựng gánh nặng nhiệt cho đến khi shock nhiệt( nhiệt độ lõi đạt 42,8, và hoặc huyết áp giảm 61mmHg). Thời gian chịu đựng gian chịu đựng gánh nặng nhiệt là 90 phút, theo dõi đồng thời sự biến thiên các chỉ số tim mạch, hô hấp... tại các thời điểm sau gánh nặng nhiệt là 0, 10, 20, 30 phút và 24h.

**2.6.2.2 Tiến hành nghiên cứu:**

Sử dụng mô hình tạo gánh nặng nhiệt: Phòng vi khí hậu được thiết kế bằng vách tôn cách nhiệt kết hợp kính không màu, có thể cài đặt và điều chỉnh được nhiệt độ, độ ẩm tốc độ gió và tiếng ồn. Thỏ được cho vào hệ thống lồng quay cưỡng bức với tốc độ quay 11m/phút trong vòng 90 phút tại phòng vi

khí hậu ở điều kiện nhiệt độ 35<sup>0</sup>C và độ ẩm 50%. Mô hình xây dựng trên kết quả nghiên cứu của Phan Văn Minh và cộng sự [38].

- Các chỉ số huyết áp và tần số tim được đánh giá sau 60 phút kể từ khi thỏ được uống nước cất hoặc được phẩm nghiên cứu. Thỏ được gây mê với ketamin tiêm dưới da vùng bụng, sau đó cố định ở tư thế nằm ngửa trên bảng chuyên dụng, tiến hành phẫu tích để lộ động mạch đùi phải. Một catheter gắn cảm biến MLT 844 được đặt vào lòng động mạch đùi phải và các điện cực được bố trí nhằm theo dõi huyết áp liên tục. Đầu dò nhiệt độ với cảm biến MLT 415/D được đưa vào hậu môn để ghi nhận thân nhiệt. Mọi tín hiệu được truyền đến hệ thống Power Lab hỗ trợ ghi, lưu trữ và hiển thị liên tục các thông số huyết áp, tần số tim và thân nhiệt trên màn hình theo dõi.

### **2.6.3. Chỉ tiêu nghiên cứu**

#### *2.6.3.1. Nghiên cứu độc tính cấp của cao khô Sinh mạch tán – Nhục thung dung*

- Tỷ lệ tử vong và thời điểm xuất hiện tử vong của chuột nhắt trắng trong vòng 72 giờ và 7 ngày sau uống chế phẩm ở các mức liều từ 7 g/kg đến 35 g/kg thể trọng.

- Các biểu hiện lâm sàng gợi ý độc tính cấp: thay đổi tập tính vận động, ăn uống, lông, da, niêm mạc, chất tiết.

- Biến đổi trọng lượng cơ thể chuột trước và sau 72 giờ, sau 7 ngày dùng thuốc, nhằm đánh giá ảnh hưởng của chế phẩm đến tăng trưởng và tình trạng sức khỏe chung.

#### *2.6.3.2. Nghiên cứu tác dụng tăng sức chịu đựng gánh nặng nhiệt của cao khô Sinh mạch tán – Nhục thung dung*

\*) Các chỉ số sinh lý chung

- Nhiệt độ trung tâm: mức tăng, đỉnh nhiệt độ và diễn biến theo thời gian trước, trong và sau gánh nặng nhiệt.

- Tần số tim: mức thay đổi ngay sau gánh nặng nhiệt, tốc độ hồi phục và mức độ trở về gần giá trị ban đầu sau 24 giờ.

- Tần số hô hấp: mức tăng sau gánh nặng nhiệt, thời điểm đạt đỉnh (10–30 phút) và quá trình giảm dần về gần mức ban đầu sau 24 giờ.

- Chỉ số SpO<sub>2</sub>: biến đổi ngay sau gánh nặng nhiệt, đặc biệt tại phút 30, và khả năng phục hồi oxy hóa máu tại các thời điểm tiếp theo và sau 24 giờ.

\*) Các chỉ số huyết học

- Số lượng hồng cầu (RBC), nồng độ hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT): đánh giá khả năng bảo vệ hồng cầu và vận chuyển oxy.

- Các chỉ số bạch cầu, tiểu cầu và phân loại bạch cầu: phản ánh đáp ứng miễn dịch và điều hòa đông máu trong bối cảnh gánh nặng nhiệt.

\*) Các chỉ số sinh hóa phản ánh tổn thương mô và chuyển hóa

- LDH, Myoglobin, CK-NAC: các chỉ dấu tổn thương cơ và stress oxy hóa do gánh nặng nhiệt, mức độ hồi phục sau 24 giờ.

- AST, ALT, GGT: đánh giá ảnh hưởng lên chức năng gan và tác dụng bảo vệ gan của chế phẩm.

- Urea, Creatinine: phản ánh thay đổi chức năng thận và tác dụng bảo vệ thận.

- Bilirubin toàn phần (hoặc trực tiếp nếu có): đánh giá ảnh hưởng của gánh nặng nhiệt đến chuyển hóa Bilirubin và chức năng bài tiết mật.

- Acid uric: phản ánh biến đổi chuyển hóa purin dưới tác động kết hợp của gánh nặng nhiệt và can thiệp chế phẩm.

- Lactate: đánh giá mức độ hoạt hóa chuyển hóa yếm khí và khả năng kiểm soát rối loạn này.

- Bicarbonat: phản ánh tình trạng cân bằng kiềm toan và khả năng tự điều chỉnh sau gánh nặng nhiệt.

\*) Các chỉ số điện giải

- Nồng độ K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup>: theo dõi biến đổi điện giải sau gánh nặng nhiệt và khả năng duy trì cân bằng điện giải, đặc biệt đối với Kali và Natri nhằm hạn chế rối loạn điện giải nguy hiểm.

\*) Chỉ tiêu về khả năng chịu đựng gánh nặng nhiệt và hồi phục

- Thời gian chịu đựng gánh nặng nhiệt, thời điểm xuất hiện sốt nhiệt (nếu được ghi nhận) và thời gian sống sót trong và sau gánh nặng nhiệt.
- Mức độ và tốc độ hồi phục các chỉ số sinh lý, huyết học, sinh hóa và điện giải sau 24 giờ, so sánh giữa nhóm chứng và nhóm dùng cao khô Sinh mạch tán – Nhục thung dung.

## 2.8. Phương pháp xử lý số liệu

Dữ liệu được phân tích xử lý theo các phương pháp thống kê y sinh học, sử dụng phần mềm SPSS 22.0. Số liệu được biểu diễn dưới dạng Trung bình  $\pm$  SD.

So sánh 2 số trung bình bằng test T-student hoặc Anova. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

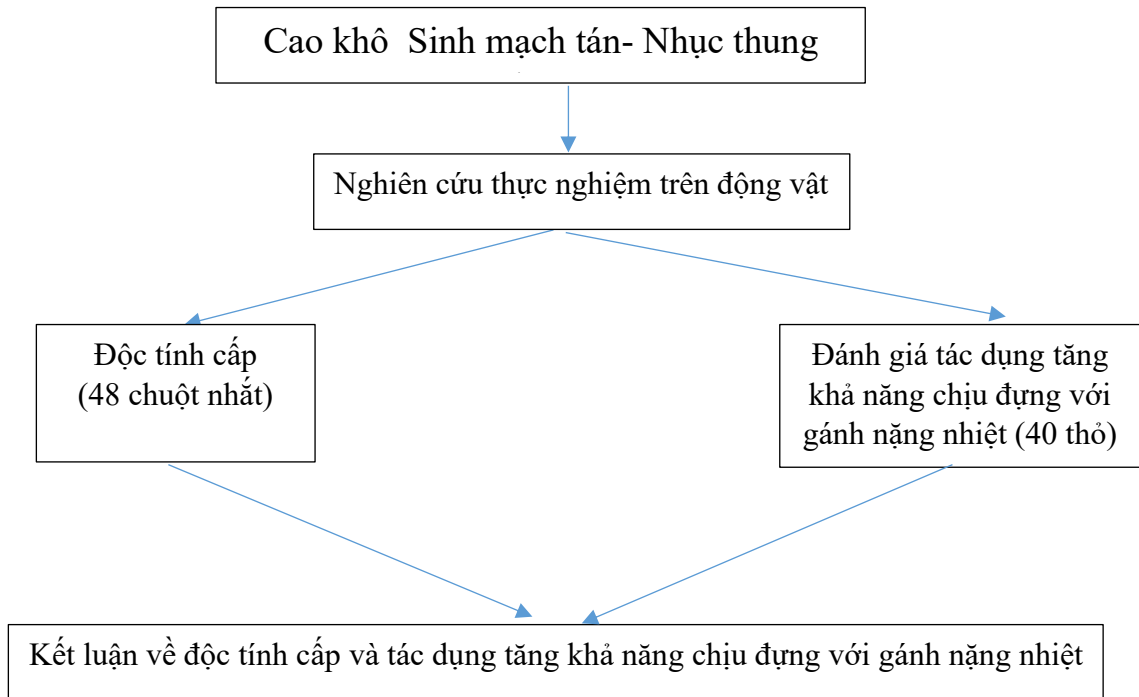
Đánh giá thời gian sống sót theo thuật toán Kaplan-Meier, so sánh thời gian sống bằng Log Rank test.

## 2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên chuột nhắt trắng và thỏ trưởng thành, với cỡ mẫu ở từng mô hình được lựa chọn đủ lớn để bảo đảm độ tin cậy của kết quả và đáp ứng yêu cầu xử lý thống kê. Sau khi kết thúc thí nghiệm, toàn bộ động vật được xử lý theo đúng các quy định hiện hành. Việc lựa chọn loài, điều kiện nuôi dưỡng, chăm sóc và sử dụng động vật thí nghiệm đều tuân thủ nghiêm ngặt ‘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, và đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu trên động vật của Học viện Quân y phê duyệt trước khi triển khai

Nghiên cứu được thực hiện theo Quyết định số 334/QĐ-HVQYCT ngày 23/01/2025 của Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam về việc phân công cán bộ hướng dẫn và giao đề tài luận văn cao học.

## 2.10. Sơ đồ nghiên cứu



### CHƯƠNG 3

#### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Kết quả đánh giá độc tính cấp của cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung trên thực nghiệm

##### 3.1.1. Tình trạng chung của chuột

Kết quả theo dõi số chuột sống/chết trong nghiên cứu độc tính cấp của cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung trên động vật thực nghiệm được trình bày ở bảng 3.1.

**Bảng 3.1. Số chuột sống/chết trong nghiên cứu độc tính cấp**

| Lô chuột | Số chuột | Thể tích cho uống ml | Liều dùng (g/kg thể trọng) | Số chuột sống/chết sau 72 giờ cũng như sau 7 ngày |
|----------|----------|----------------------|----------------------------|---|
| Lô 1     | 08       | 0,1ml/10g            | 7                          | 8/0   |
| Lô 2     | 08       | 0,1ml/10g            | 15                         | 8/0   |
| Lô 3     | 08       | 0,1ml/10g            | 20                         | 8/0   |
| Lô 4     | 08       | 0,1ml/10g            | 25                         | 8/0   |
| Lô 5     | 08       | 0,1ml/10g            | 30                         | 8/0   |
| Lô 6     | 08       | 0,1ml/10g            | 35                         | 8/0   |

#### **Nhận xét:**

Chuột được cho uống cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung với các mức liều từ 7g/kg thể trọng đến 35g/kg thể trọng. Theo dõi sau uống thuốc 72 giờ cũng như sau 7 ngày, không thấy có chuột chết.

Chuột ở các lô nghiên cứu trong ngày đầu sau uống mẫu thử có biểu hiện giảm hoạt động rõ, xù lông nhẹ, tuy nhiên từ ngày thứ hai trở đi chuột hoạt động, vận động bình thường, ăn uống bình thường, phân khuôn, màu sắc bình thường, không có biểu hiện bất thường gì.

Liều tương đương liều dự kiến dùng trên người qui đổi ra trên chuột nhất trắng theo hệ số ngoại suy được mức liều là 0,7g/kg. Chuột đã dùng đến mức liều 35g/kg thể trọng, tức là gấp trên 50 lần nhưng không có chuột nào chết hoặc biểu hiện dấu hiệu độc tính.

### 3.1.2. Ảnh hưởng của cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung lên trọng lượng chuột

**Bảng 3.2. Ảnh hưởng của cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung lên trọng lượng chuột nhất ( $n = 8$  cho mỗi lô,  $\bar{x} \pm SD$ )**

| Thời điểm<br>XN      | Trọng lượng chuột (g) |                  |                  | P trong cùng lô  |
|----------------------|-----------------------|------------------|------------------|--|
|                      | Trước thí nghiệm (a)  | Sau 72 giờ (b)   | Sau 7 ngày (c)   |  |
| Lô 1                 | 23,12 $\pm$ 1,88      | 22,50 $\pm$ 2,39 | 27,00 $\pm$ 3,16 | $p_{b-a} > 0,05$<br>$p_{c-a} < 0,05$<br>$p_{c-b} < 0,05$ |
| Lô 2                 | 21,75 $\pm$ 2,49      | 22,37 $\pm$ 2,61 | 24,50 $\pm$ 3,20 | $p_{b-a} > 0,05$<br>$p_{c-a} < 0,05$<br>$p_{c-b} < 0,05$ |
| Lô 3                 | 23,75 $\pm$ 3,15      | 24,12 $\pm$ 3,13 | 27,50 $\pm$ 4,17 | $p_{b-a} > 0,05$<br>$p_{c-a} < 0,05$<br>$p_{c-b} < 0,05$ |
| Lô 4                 | 23,50 $\pm$ 2,44      | 23,37 $\pm$ 2,61 | 26,87 $\pm$ 3,90 | $p_{b-a} > 0,05$<br>$p_{c-a} < 0,05$<br>$p_{c-b} < 0,05$ |
| Lô 5                 | 23,62 $\pm$ 1,18      | 23,75 $\pm$ 1,28 | 27,75 $\pm$ 1,83 | $p_{b-a} > 0,05$<br>$p_{c-a} < 0,05$<br>$p_{c-b} < 0,05$ |
| Lô 6                 | 22,75 $\pm$ 2,43      | 24,00 $\pm$ 3,50 | 26,50 $\pm$ 4,20 | $p_{b-a} > 0,05$<br>$p_{c-a} > 0,05$<br>$p_{c-b} < 0,05$ |
| <b>P giữa các lô</b> | P > 0,05              |                  |                  |  |

#### Nhận xét:

Bảng 3.2 ghi nhận ảnh hưởng của cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung lên trọng lượng chuột nhất qua các thời điểm trước thí nghiệm, sau 72 giờ và sau 7 ngày ở 6 lô ( $n = 08$  con ở mỗi lô).

Ở mỗi lô, trọng lượng chuột không thay đổi đáng kể sau 72 giờ so với trước ( $p$ -values  $p(b-a)$  đều  $> 0,05$ , không có ý nghĩa thống kê).

Sau 7 ngày, trọng lượng chuột tăng rõ rệt so với trước thí nghiệm và sau 72 giờ với  $p$ -values  $p(c-a)$  – so sánh sau 7 ngày và trước thí nghiệm và  $p(c-b)$  – so sánh sau 7 ngày và sau 72 giờ thí nghiệm đều  $< 0,05$ , chứng tỏ có tăng trọng lượng có ý nghĩa thống kê trong tất cả các lô.

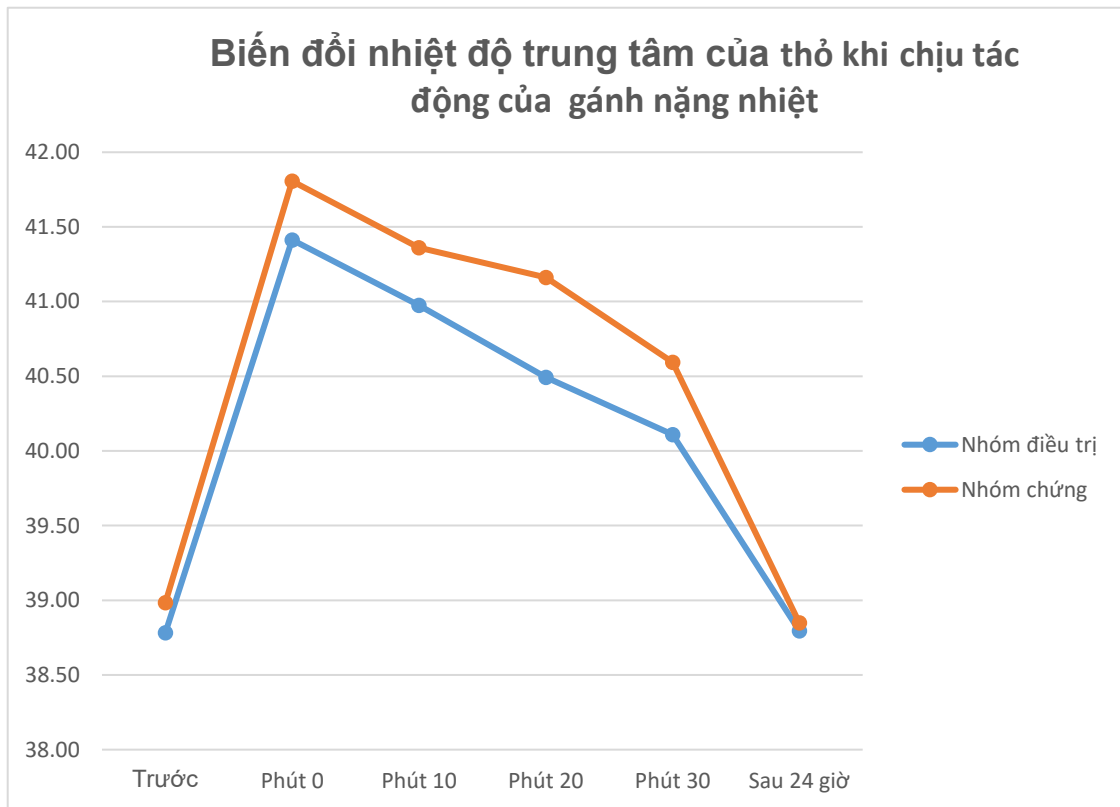
So sánh giữa các lô cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về trọng lượng chuột ở cùng từng thời điểm ( $p > 0,05$ ).

Kết quả này cho thấy sau khi sử dụng cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung, trọng lượng chuột nhất không thay đổi nhiều sau (72 giờ) nhưng tăng rõ sau 7 ngày, thể hiện tác dụng tích cực trong tăng trưởng hoặc bảo vệ sức khỏe trên mô hình chuột nhất.

### 3.2. Đánh giá tác dụng tăng sức chịu đựng gánh nặng nhiệt của Cao khô Sinh mạch tán- Nhục thung dung trên thực nghiệm

Qua nghiên cứu trên 40 thỏ, chia thành 2 nhóm, mỗi nhóm 20 thỏ (10 ở Nhóm điều trị - Nhóm 1, 10 ở Nhóm chứng – Nhóm 2) tại khoa Y học Quân binh chủng, Học viện Quân y, chúng tôi đưa ra một số kết quả như sau:

#### 3.2.1. Biến đổi nhiệt độ trung tâm của thỏ khi bị say nóng



**Hình 3.1. Biến đổi nhiệt độ trung tâm của thỏ khi chịu tác động của gánh nặng nhiệt**

*Nhận xét:*

Kết quả được thể hiện biến đổi nhiệt độ trung tâm của thỏ khi chịu tác động của gánh nặng nhiệt trong hình 3.1 và Bảng 3.3. Nhiệt độ trung tâm của thỏ tăng dần có ý nghĩa thống kê từ thời điểm những phút đầu tiên sau khi được đưa vào buồng. Tăng cao nhất ở phút 0, giảm dần theo thời gian ở phút 10, phút 20, phút 30 và sau 24h.

Nhóm điều trị có nhiệt độ trung tâm tăng thấp hơn và duy trì thấp hơn tại các thời điểm khi so với nhóm chứng. So sánh giữa hai nhóm cho thấy tại phút 0 và phút 10, nhiệt độ trung tâm nhóm chứng cao hơn nhóm điều trị với p-value lần lượt là 0,049 và 0,041, cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Những thời điểm còn lại không có khác biệt đáng kể về nhiệt độ giữa hai nhóm ( $p > 0,05$ ). Chi tiết như sau:

+ So sánh giữa hai nhóm cho thấy tại phút 0 và phút 10, nhiệt độ trung tâm nhóm chứng cao hơn nhóm điều trị với p lần lượt là 0,049 và 0,041, có ý nghĩa thống kê. Những thời điểm còn lại không có khác biệt đáng kể về nhiệt độ giữa hai nhóm ( $p > 0,05$ ).

+ Trong nhóm điều trị, nhiệt độ trung tâm tăng từ  $38,78 \pm 0,55^{\circ}\text{C}$  trước can thiệp lên mức cao nhất là  $41,41 \pm 0,96^{\circ}\text{C}$  tại phút 0, sau đó giảm dần qua các thời điểm 10, 20, 30 phút và trở về gần mức ban đầu sau 24 giờ ( $38,79 \pm 0,56^{\circ}\text{C}$ ). Các so sánh đối chiếu nhiệt độ giữa các thời điểm với thời điểm trước can thiệp đều thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ), ngoại trừ thời điểm sau 24 giờ ( $p > 0,05$ ) cho thấy sự khác biệt không ý nghĩa về mặt thống kê. Điều đó cho thấy nhiệt độ sau 24 giờ gần bằng với mức ban đầu.

+ Trong nhóm chứng, nhiệt độ trung tâm cũng tăng từ  $39,20 \pm 0,29^{\circ}\text{C}$  lên  $42,23 \pm 0,56^{\circ}\text{C}$  tại phút 0, theo sau là giảm tại các thời điểm sau nhưng vẫn cao hơn mức trước đó có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Sau 24 giờ, nhiệt độ giảm hơn so với mức ban đầu ( $38,84 \pm 0,25^{\circ}\text{C}$ ) và khác biệt so với thời điểm ban đầu có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

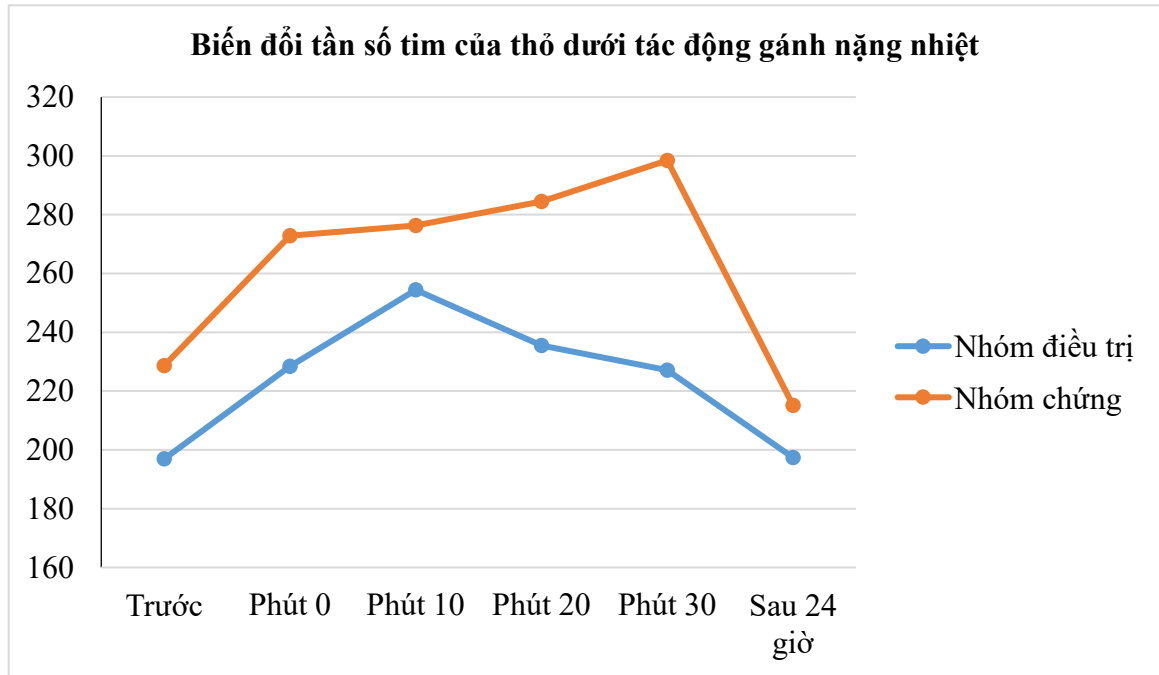
**Bảng 3.3. So sánh nhiệt độ trung tâm (°C) của thở giữa các thời điểm khác nhau trong từng nhóm**

| Thời điểm<br>Nhóm        | Trước<br>(1)    | Phút 0<br>(2) | Phút 10<br>(3) | Phút 20<br>(4)  | Phút 30<br>(5)  | Sau 24h<br>(6)  | <i>p-value</i>  |  |
|--------------------------|-----------------|---------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---|--|
| <b>Nhóm điều trị (a)</b> | 38,78± 0,55     | 41,41± 0,96   | 40,97± 1,00    | 40,49± 0,96     | 40,11 ± 0,91    | 38,79 ± 0,56    | <i>p6-1 &gt; 0,05</i><br><i>p5-1 &lt; 0,05</i><br><i>p4-1 &lt; 0,05</i><br><i>p3-1 &lt; 0,05</i><br><i>p2-1 &lt; 0,05</i><br><i>p6-2 &lt; 0,05</i><br><i>p5-2 &lt; 0,05</i> | <i>p4-2 &lt; 0,05</i><br><i>p3-2 &lt; 0,05</i><br><i>p6-3 &lt; 0,05</i><br><i>p5-3 &lt; 0,05</i><br><i>p4-3 &lt; 0,05</i><br><i>p6-4 &lt; 0,05</i><br><i>p5-4 &lt; 0,05</i><br><i>p6-5 &lt; 0,05</i> |
| <b>Nhóm chứng (b)</b>    | 39,20±0,29      | 42,23± 0,56   | 41,78± 0,62    | 41,16±0,82      | 40,59 ± 0,86    | 38,84±0,25      | <i>p6-1 &lt; 0,05</i><br><i>p5-1 &lt; 0,05</i><br><i>p4-1 &lt; 0,05</i><br><i>p3-1 &lt; 0,05</i><br><i>p2-1 &lt; 0,05</i><br><i>p6-2 &lt; 0,05</i><br><i>p5-2 &lt; 0,05</i> | <i>p4-2 &lt; 0,05</i><br><i>p3-2 &lt; 0,05</i><br><i>p6-3 &lt; 0,05</i><br><i>p5-3 &lt; 0,05</i><br><i>p4-3 &lt; 0,05</i><br><i>p6-4 &lt; 0,05</i><br><i>p5-4 &lt; 0,05</i><br><i>p6-5 &lt; 0,05</i> |
| <b>p-value 2 nhóm</b>    | <i>&gt;0,05</i> | <i>0,049</i>  | <i>0,041</i>   | <i>&gt;0,05</i> | <i>&gt;0,05</i> | <i>&gt;0,05</i> |   |  |

(\*) So sánh giữa 2 nhóm: Mann-Whitney U test.

(\*\*) So sánh giữa các thời điểm trong cùng 1 nhóm: Wilcoxon signed-rank test

### 3.2.2. Biến thiên nhịp tim của thỏ dưới tác động của gánh nặng nhiệt



**Hình 3.2. Biến đổi tần số tim của thỏ dưới tác động của gánh nặng nhiệt**

Bảng 3.4 và hình 3.2 thể hiện sự biến đổi tần số tim của thỏ qua các thời điểm đo ở cả nhóm điều trị (được dùng cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung) và nhóm chứng (không điều trị). Kết quả phân tích ý nghĩa thống kê cho thấy mức độ biến đổi tần số tim trong cùng một nhóm theo từng thời điểm, cũng như sự khác biệt giữa hai nhóm tại cùng một thời điểm.

Ở nhóm điều trị, tần số tim tăng rõ rệt và có ý nghĩa thống kê từ phút 0 đến phút 30 so với trước khi tác động của gánh nặng nhiệt ( $p\text{-value} < 0,05$ ), chứng tỏ tác động của gánh nặng nhiệt gây ảnh hưởng sinh lý làm tăng tần số tim, đồng thời cho thấy tác dụng điều trị của Sinh mạch tán - Nhục thung dung trong việc điều chỉnh chức năng tim trong giai đoạn đầu. Sau 24 giờ, tần số tim của nhóm điều trị trở về gần mức ban đầu với  $p\text{-value} > 0,05$ , nghĩa là không còn khác biệt đáng kể, cho thấy hiệu quả điều trị giúp phục hồi chức năng tim sau tác động của gánh nặng nhiệt.

Trong nhóm chứng, tần số tim cũng thay đổi đáng kể ở nhiều thời điểm sau tác động của gánh nặng nhiệt (phút 10, 20, 30;  $p < 0,05$ ), phản ánh sự biến đổi sinh lý tự nhiên hoặc do tác động của tác động của gánh nặng nhiệt mà không có sự can thiệp điều trị rõ ràng.

So sánh giữa hai nhóm tại các cùng thời điểm cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở phút 0 ( $p < 0,05$ ) và phút 10 ( $p < 0,05$ ), đồng thời các thời điểm còn lại không có khác biệt đáng kể ( $p > 0,05$ ). Hiệu quả của nhóm điều trị được thể hiện từ sau phút 10 (phút 20, phút 30), xu hướng nhịp tim giảm. Trong khi đó ở nhóm chứng xu hướng nhịp tim tăng theo sinh lý. Điều này chứng minh ở giai đoạn đầu sau tác động của gánh nặng nhiệt, nhóm điều trị có hiệu quả rõ rệt trong việc ổn định tần số tim, trong khi nhóm chứng không có sự ổn định tương tự.

**Bảng 3.4. So sánh tần số tim (lần/phút) của thở giữa các thời điểm khác nhau trong từng nhóm**

| <b>Thời điểm</b><br><b>Nhóm</b> | <b>Trước</b><br><b>(1)</b> | <b>Phút 0</b><br><b>(2)</b> | <b>Phút 10</b><br><b>(3)</b> | <b>Phút 20</b><br><b>(4)</b> | <b>Phút 30</b><br><b>(5)</b> | <b>Sau 24h</b><br><b>(6)</b> | <b>p-value</b>   |  |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--|--|
| <b>Nhóm điều trị (a)</b>        | 196,91± 35,44              | 228,46± 64,46               | 228,46 ±64,46                | 235,53 ±66,63                | 227,09± 254,41               | 197,44 ±19,72                | <i>p</i> <sub>6-1</sub> > 0,05<br><i>p</i> <sub>5-1</sub> > 0,05<br><i>p</i> <sub>4-1</sub> > 0,05<br><i>p</i> <sub>3-1</sub> > 0,05<br><i>p</i> <sub>2-1</sub> > 0,05<br><i>p</i> <sub>6-2</sub> < 0,05<br><i>p</i> <sub>5-2</sub> < 0,05 | <i>p</i> <sub>4-2</sub> < 0,05<br><i>p</i> <sub>3-2</sub> < 0,05<br><i>p</i> <sub>6-3</sub> < 0,05<br><i>p</i> <sub>5-3</sub> < 0,05<br><i>p</i> <sub>4-3</sub> < 0,05<br><i>p</i> <sub>6-4</sub> < 0,05<br><i>p</i> <sub>5-4</sub> < 0,05<br><i>p</i> <sub>6-5</sub> < 0,05 |
| <b>Nhóm chứng (b)</b>           | 228,67±23,5                | 272,82±59,37                | 276,35±60,96                 | 284,48±66,60                 | 298,47±56,29                 | 215,18±40,00                 | <i>p</i> <sub>6-1</sub> > 0,05<br><i>p</i> <sub>5-1</sub> < 0,05<br><i>p</i> <sub>4-1</sub> < 0,05<br><i>p</i> <sub>3-1</sub> > 0,05<br><i>p</i> <sub>2-1</sub> > 0,05<br><i>p</i> <sub>6-2</sub> < 0,05<br><i>p</i> <sub>5-2</sub> > 0,05 | <i>p</i> <sub>4-2</sub> > 0,05<br><i>p</i> <sub>3-2</sub> > 0,05<br><i>p</i> <sub>6-3</sub> < 0,05<br><i>p</i> <sub>5-3</sub> < 0,05<br><i>p</i> <sub>4-3</sub> < 0,05<br><i>p</i> <sub>6-4</sub> < 0,05<br><i>p</i> <sub>5-4</sub> < 0,05<br><i>p</i> <sub>6-5</sub> < 0,05 |
| <b>p-value 2 nhóm</b>           | > 0,05                     | < 0,05                      | < 0,05                       | > 0,05                       | > 0,05                       | > 0,05                       |  |  |

(\*) So sánh giữa 2 nhóm: Mann-Whitney U test.

(\*\*) So sánh giữa các thời điểm trong cùng 1 nhóm: Wilcoxon signed-rank test

### 3.2.3. Các chỉ số huyết học, sinh hóa, điện giải trong máu của thỏ dưới tác động của gánh nặng nhiệt

#### 3.2.3.1. Biến đổi các chỉ số huyết học khi thỏ dưới tác động của gánh nặng nhiệt

**Bảng 3.5. Sự biến đổi các chỉ số huyết học trong máu thỏ dưới tác động của gánh nặng nhiệt**

| Chỉ số                       | Thời điểm         | Trước gánh nặng nhiệt (1) | Phút 30 sau gánh nặng nhiệt (2) | Sau gánh nặng nhiệt 24h (3) | <i>p-value</i>   |
|------------------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--|
|                              | Nhóm              |                           |                                 |                             |  |
| RBC<br>(10 <sup>12/l</sup> ) | Nhóm điều trị (a) | 6,03 ± 0,82               | 6,04 ± 0,47                     | 5,22 ± 0,56                 | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 < 0,05<br><i>p</i> 2-3 < 0,05  |
|                              | Nhóm chứng (b)    | 5,20 ± 0,42               | 5,20 ± 0,42                     | 4,60 ± 0,84                 | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 > 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05  |
|                              | <i>p-value</i>    | < 0,05                    | < 0,05                          | < 0,05                      |  |
| HGB<br>(g/l)                 | Nhóm điều trị (a) | 12,46 ± 1,03              | 12,34 ± 0,62                    | 10,98 ± 0,48                | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 < 0,05<br><i>p</i> 2-3 < 0,05  |
|                              | Nhóm chứng (b)    | 11,10 ± 0,56              | 10,30 ± 3,05                    | 9,50 ± 1,17                 | <i>p</i> 1-2 > 0,059<br><i>p</i> 1-3 < 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05 |
|                              | <i>p-value</i>    | < 0,05                    | < 0,05                          | < 0,05                      |  |
| HCT<br>(%)                   | Nhóm điều trị (a) | 40,48 ± 3,63              | 41,28 ± 2,13                    | 36,64 ± 2,50                | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 < 0,05<br><i>p</i> 2-3 < 0,05  |
|                              | Nhóm chứng (b)    | 36,10 ± 2,02              | 37,10 ± 3,57                    | 32,20 ± 3,85                | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 < 0,05<br><i>p</i> 2-3 < 0,05  |
|                              | <i>p-value</i>    | < 0,05                    | < 0,05                          | < 0,05                      |  |
| MCV                          | Nhóm điều trị (a) | 66,66 ± 2,89              | 67,58 ± 3,05                    | 69,06 ± 2,52                | <i>p</i> 1-2 < 0,05<br><i>p</i> 1-3 > 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05  |
|                              | Nhóm chứng (b)    | 69,40 ± 2,98              | 70,30 ± 3,49                    | 70,70 ± 3,71                | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 < 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05  |
|                              | <i>p-value</i>    | > 0,05                    | > 0,05                          | > 0,05                      |  |
| MCH                          | Nhóm điều trị (a) | 20,60 ± 1,04              | 20,32 ± 0,79                    | 20,80 ± 1,21                | <i>p</i> 1-2 < 0,05<br><i>p</i> 1-3 > 0,05<br><i>p</i> 2-3 < 0,05  |

| Chỉ số                      | Thời điểm         | Trước gánh<br>nặng nhiệt<br>(1) | Phút 30 sau<br>gánh nặng<br>nhiệt (2) | Sau gánh<br>nặng nhiệt<br>24h (3) | <i>p-value</i>  |
|-----------------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---|
|                             | Nhóm              |                                 |                                       |                                   |   |
|                             | Nhóm chứng (b)    | 21,50± 0,70                     | 21,40± 0,51                           | 21,20± 0,78                       | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 > 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05 |
|                             | <i>p-value</i>    | < 0,05                          | < 0,05                                | > 0,05                            |   |
| MCHC                        | Nhóm điều trị (a) | 76,55±83,80                     | 30,12± 1,13                           | 30,04± 1,52                       | <i>p</i> 1-2 < 0,05<br><i>p</i> 1-3 < 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05 |
|                             | Nhóm chứng (b)    | 30,90± 1,52                     | 29,40± 3,62                           | 29,80± 1,47                       | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 < 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05 |
|                             | <i>p-value</i>    | > 0,05                          | > 0,05                                | > 0,05                            |   |
| WBC                         | Nhóm điều trị (a) | 16,21± 2,38                     | 14,07± 5,67                           | 13,42± 3,42                       | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 < 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05 |
|                             | Nhóm chứng (b)    | 15,00± 5,41                     | 11,60± 4,03                           | 16,20± 6,26                       | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 > 0,05<br><i>p</i> 2-3 < 0,05 |
|                             | <i>p-value</i>    | > 0,05                          | > 0,05                                | > 0,05                            |   |
| NEU<br>(Gran)               | Nhóm điều trị (a) | 6,27±1,39                       | 8,22± 3,98                            | 5,21± 1,96                        | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 > 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05 |
|                             | Nhóm chứng (b)    | 5,40±2,45                       | 4,30±3,59                             | 5,20±1,47                         | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 > 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05 |
|                             | <i>p-value</i>    | > 0,05                          | < 0,05                                | > 0,05                            |   |
| LYM<br>(10 <sup>9</sup> /l) | Nhóm điều trị (a) | 8,84±1,66                       | 4,42±1,61                             | 6,96±2,49                         | <i>p</i> 1-2 < 0,05<br><i>p</i> 1-3 < 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05 |
|                             | Nhóm chứng (b)    | 8,50±4,27                       | 5,20±3,45                             | 9,60±5,60                         | <i>p</i> 1-2 < 0,05<br><i>p</i> 1-3 > 0,05<br><i>p</i> 2-3 < 0,05 |
|                             | <i>p-value</i>    | > 0,05                          | > 0,05                                | > 0,05                            |   |
| PLT<br>(10 <sup>9</sup> /l) | Nhóm điều trị (a) | 394,16±107,56                   | 398,66±54,78                          | 292,81±128,72                     | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 < 0,05<br><i>p</i> 2-3 < 0,05 |
|                             | Nhóm chứng (b)    | 458,90±90,79                    | 385,10±106,14                         | 387,70±133,84                     | <i>p</i> 1-2 < 0,05<br><i>p</i> 1-3 < 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05 |

| Chỉ số    | Thời điểm         | Trước gánh nặng nhiệt (1) | Phút 30 sau gánh nặng nhiệt (2) | Sau gánh nặng nhiệt 24h (3) | <i>p-value</i>  |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---|
|           | Nhóm              |                           |                                 |                             |   |
|           | <i>p-value</i>    | > 0,05                    | > 0,05                          | < 0,05                      |   |
| MPV       | Nhóm điều trị (a) | 6,34±0,61                 | 5,90±0,13                       | 6,28±0,61                   | <i>p</i> 1-2 < 0,05<br><i>p</i> 1-3 > 0,05<br><i>p</i> 2-3 < 0,05 |
|           | Nhóm chứng (b)    | 5,70±0,48                 | 6,00±0,81                       | 6,20±0,78                   | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 > 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05 |
|           | <i>p-value</i>    | 0,005                     | > 0,05                          | > 0,05                      |   |
| PWD       | Nhóm điều trị (a) | 8,54±0,91                 | 7,97±0,08                       | 8,71±1,20                   | <i>p</i> 1-2 < 0,05<br><i>p</i> 1-3 > 0,05<br><i>p</i> 2-3 < 0,05 |
|           | Nhóm chứng (b)    | 8,00±0,00                 | 8,30±0,94                       | 8,70±1,33                   | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 > 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05 |
|           | <i>p-value</i>    | 0,013                     | > 0,05                          | > 0,05                      |   |
| RDW (%)   | Nhóm điều trị (a) | 12,70±0,40                | 12,88±0,58                      | 12,82±0,33                  | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 > 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05 |
|           | Nhóm chứng (b)    | 12,70±0,67                | 12,90±0,87                      | 12,80±0,78                  | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 > 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05 |
|           | <i>p-value</i>    | > 0,05                    | > 0,05                          | > 0,05                      |   |
| RDWa (fl) | Nhóm điều trị (a) | 42,02±7,36                | 42,32±14,69                     | 49,82±2,47                  | <i>p</i> 1-2 > 0,05<br><i>p</i> 1-3 < 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05 |
|           | Nhóm chứng (b)    | 49,20±4,07                | 51,30±4,66                      | 51,10±4,65                  | <i>p</i> 1-2 < 0,05<br><i>p</i> 1-3 < 0,05<br><i>p</i> 2-3 > 0,05 |
|           | <i>p-value</i>    | < 0,05                    | > 0,05                          | > 0,05                      |   |

*Nhận xét:*

Kết quả được trình bày ở bảng 3.5. cho thấy cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung thể hiện tác dụng bảo vệ và phục hồi các chỉ số máu quan trọng trong quá trình thử chịu tác động của gánh nặng nhiệt. Việc duy trì được các chỉ số hồng cầu (RBC, HGB, HCT) cao hơn, điều chỉnh bạch cầu và tiểu cầu về gần mức bình thường cho thấy tác dụng cải thiện khả năng vận chuyển oxy, chống thiếu máu và ổn định miễn dịch. Cụ thể ở các chỉ số như sau:

*\*) RBC (Số lượng hồng cầu)*

Nhóm điều trị: RBC ổn định từ trước đến phút 30 ( $6,03 \pm 0,82$  vs  $6,04 \pm 0,47$ ,  $p > 0,05$ ), nhưng giảm đáng kể sau 24h xuống  $5,22 \pm 0,56$  ( $p < 0,05$  so với trước đó). Điều này cho thấy sau tác động của gánh nặng nhiệt, số lượng hồng cầu giảm dần nhưng vẫn nằm trong vùng ổn định nhờ bài thuốc giúp hạn chế giảm quá mức.

Nhóm chứng: RBC ổn định trước và sau gánh nặng nhiệt phút 30 ( $5,20 \pm 0,42$ ), giảm không đáng kể sau 24h ( $4,60 \pm 0,84$ ,  $p > 0,05$ ).

So sánh giữa hai nhóm cho thấy nhóm điều trị có RBC cao hơn đáng kể ở tất cả thời điểm ( $p < 0,05$ ), cho thấy bài thuốc giúp bảo vệ hồng cầu tốt hơn trong quá trình chịu gánh nặng nhiệt.

*\*) HGB (Lượng huyết sắc tố)*

Nhóm điều trị: HGB giảm nhẹ sau 30 phút ( $12,46 \rightarrow 12,34$ ,  $p > 0,05$ ), giảm có ý nghĩa sau 24h ( $10,98$ ,  $p < 0,05$ ).

Nhóm chứng: HGB giảm rõ hơn, từ  $11,10$  xuống  $9,50$  sau 24h ( $p < 0,05$ ).

So sánh giữa hai nhóm: giá trị HGB nhóm điều trị luôn cao hơn nhóm chứng với ý nghĩa thống kê rõ ràng ( $p < 0,05$ ).

*\*) HCT (Thể tích khối hồng cầu)*

Nhóm điều trị: HCT không thay đổi sau 30 phút ( $40,48 \rightarrow 41,28$ ,  $p=0,593$ ), giảm đáng kể sau 24h ( $36,64$ ,  $p < 0,05$ ).

Nhóm chứng: giảm tương tự ( $36,10 \rightarrow 32,20$ ,  $p < 0,05$ ).

So sánh nhóm: HCT nhóm điều trị luôn cao hơn nhóm chứng,  $p < 0,05$ .

*\*) MCV & MCH (Kích thước và lượng huyết sắc tố trung bình trên hồng cầu)*

MCV tăng nhẹ và có ý nghĩa sau 30 phút trong nhóm điều trị ( $p < 0,05$ ), nhưng không thay đổi đáng kể ở nhóm chứng. MCH biến động không đáng kể trong cả hai nhóm. So sánh 2 nhóm không cho thấy khác biệt ý nghĩa.

*\*) MCHC (Nồng độ huyết sắc tố trong hồng cầu)*

Nhóm điều trị có giảm bớt đáng kể ngay sau 30 phút và 24h ( $p < 0,05$ ),

trong khi nhóm chứng biến động không đồng nhất.

Không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm.

\*) *WBC, NEU, LYM (Bạch cầu và các phân nhóm)*

Nhóm điều trị thấy giảm WBC sau 24h so với trước (16,21 → 13,42,  $p < 0,05$ ), nhưng không có biến động lớn ở nhóm chứng.

Lympho giảm mạnh ngay sau 30 phút trong nhóm điều trị ( $p < 0,05$ ), phục hồi nhẹ sau 24h. Nhóm chứng cũng giảm tương tự. So sánh 2 nhóm không có ý nghĩa.

\*) *PLT & MPV (Tiểu cầu và thể tích tiểu cầu trung bình)*

PLT giảm có ý nghĩa sau 24h ở nhóm điều trị ( $p < 0,05$ ), ổn định hơn so với nhóm chứng.

MPV giảm có ý nghĩa sau 30 phút và phục hồi sau 24h trong nhóm điều trị.

So sánh giữa 2 nhóm về MPV có sự khác biệt đáng kể ( $p > 0,05$ ), thể hiện hiệu quả điều hòa tiểu cầu của cao khô Sinh mạch tán – Nhục thung dung.

3.2.3.2. Biến đổi các chỉ số sinh hóa của thỏ dưới tác động của gánh nặng nhiệt

**Bảng 3.6. Biến đổi các chỉ số sinh hóa của thỏ dưới tác động của gánh nặng nhiệt**

| Chỉ số              | Thời điểm         | Trước gánh nặng nhiệt (1) | 30 phút sau gánh nặng nhiệt (2) | Sau gánh nặng nhiệt 24h (3) | p-value  |
|---------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--|
|                     | Nhóm              |                           |                                 |                             |  |
| CK-MB (U/L)         | Nhóm điều trị (a) | 891,07 ± 347,45           | 979,87 ± 387,49                 | 836,48 ± 216,26             | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                     | Nhóm chứng (b)    | 755,30 ± 527,59           | 878,00 ± 383,29                 | 961,90 ± 391,12             | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                     | p-value           | > 0,05                    | > 0,05                          | > 0,05                      |  |
| LDH (U/L)           | Nhóm điều trị (a) | 91,57 ± 17,60             | 775,06 ± 718,40                 | 670,39 ± 684,10             | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                     | Nhóm chứng (b)    | 100,50 ± 49,82            | 969,30 ± 562,51                 | 501,40 ± 368,64             | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ |
|                     | p-value           | > 0,05                    | > 0,05                          | > 0,05                      |  |
| Myoglobin (ng/mL)   | Nhóm điều trị (a) | 0,12 ± 0,16               | 0,99 ± 0,37                     | 0,28 ± 0,34                 | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ |
|                     | Nhóm chứng (b)    | 0,10 ± 0,31               | 3,90 ± 6,99                     | 3,00 ± 0,48                 | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ |
|                     | p-value           | > 0,05                    | > 0,05                          | > 0,05                      |  |
| Bicarbonat (mmol/L) | Nhóm điều trị (a) | 18,66 ± 2,30              | 16,48 ± 2,15                    | 23,34 ± 4,71                | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ |
|                     | Nhóm chứng (b)    | 18,00 ± 4,73              | 13,60 ± 4,37                    | 19,70 ± 4,02                | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ |
|                     | p-value           | > 0,05                    | > 0,05                          | > 0,05                      |  |
| URIC (μmol/L)       | Nhóm điều trị (a) | 31,67 ± 23,47             | 66,66 ± 30,72                   | 84,66 ± 59,35               | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ |
|                     | Nhóm chứng (b)    | 46,60 ± 26,06             | 53,40 ± 25,27                   | 44,10 ± 23,56               | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ |
|                     | p-value           | > 0,05                    | > 0,05                          | < 0,05                      |  |
| LACTATE (mmol/L)    | Nhóm điều trị (a) | 8,76 ± 5,45               | 5,20 ± 2,42                     | 4,55 ± 2,43                 | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                     | Nhóm chứng (b)    | 8,50 ± 5,70               | 13,40 ± 7,69                    | 10,90 ± 9,70                | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                     | p-value           | > 0,05                    | < 0,05                          | > 0,05                      |  |

|                                |                      |               |               |                |  |
|--------------------------------|----------------------|---------------|---------------|----------------|--|
| CK NAC<br>(IU/L)               | Nhóm điều trị<br>(a) | 662 ± 421     | 4585 ± 2573   | 7163 ± 3849    | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ |
|                                | Nhóm chứng (b)       | 458,50 ± 334  | 6667 ± 4227   | 7613 ± 4668    | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                                | <i>p-value</i>       | $> 0,05$      | $> 0,05$      | $> 0,05$       |  |
| BIT<br>( $\mu\text{mol/L}$ )   | Nhóm điều trị<br>(a) | 3,19 ± 1,52   | 2,44 ± 2,09   | 2,47 ± 2,14    | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                                | Nhóm chứng (b)       | 2,5 ± 2,32    | 2,00 ± 1,15   | 1,20 ± 0,78    | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                                | <i>p-value</i>       | $> 0,05$      | $> 0,05$      | $> 0,05$       |  |
| AST E<br>(IU/L)                | Nhóm điều trị<br>(a) | 41,66 ± 15,53 | 50,66 ± 16,13 | 29,16 ± 16,87  | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                                | Nhóm chứng (b)       | 29,50 ± 12,33 | 95,30 ± 65,08 | 35,30 ± 30,18  | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ |
|                                | <i>p-value</i>       | $> 0,05$      | $> 0,05$      | $> 0,05$       |  |
| URE E<br>(mmol/L)              | Nhóm điều trị<br>(a) | 3,38 ± 1,54   | 4,19 ± 1,72   | 4,50 ± 2,34    | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                                | Nhóm chứng (b)       | 1,80 ± 1,22   | 3,90 ± 1,72   | 2,80 ± 1,68    | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ |
|                                | <i>p-value</i>       | $< 0,05$      | $> 0,05$      | $< 0,05$       |  |
| ALT E<br>(IU/L)                | Nhóm điều trị<br>(a) | 67,33 ± 15,33 | 92,00 ± 78,21 | 120,66 ± 17,25 | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                                | Nhóm chứng (b)       | 39,20 ± 20,70 | 57,40 ± 19,50 | 53,70 ± 39,75  | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                                | <i>p-value</i>       | $< 0,05$      | $> 0,05$      | $> 0,05$       |  |
| CRE E<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | Nhóm điều trị<br>(a) | 93,33 ± 14,69 | 75,50 ± 16,97 | 71,00 ± 14,93  | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                                | Nhóm chứng (b)       | 61,50 ± 21,05 | 97,50 ± 22,08 | 44,40 ± 15,93  | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ |
|                                | <i>p-value</i>       | $< 0,05$      | $< 0,05$      | $< 0,05$       |  |
| GGTE<br>(IU/L)                 | Nhóm điều trị<br>(a) | 7,34 ± 4,04   | 3,16 ± 1,96   | 26,04 ± 25,83  | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ |
|                                | Nhóm chứng (b)       | 13,30 ± 20,01 | 8,80 ± 9,76   | 5,80 ± 4,39    | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                                | <i>p-value</i>       | $> 0,05$      | $< 0,05$      | $> 0,05$       |  |

(\*) So sánh giữa 2 nhóm: Mann-Whitney U test.

(\*\*) So sánh giữa các thời điểm trong cùng 1 nhóm: Wilcoxon signed-rank test

*Nhận xét:*

Bảng số liệu ghi nhận sự biến đổi các chỉ số sinh hóa của thỏ qua các thời điểm trước, 30 phút và 24 giờ sau gánh nặng nhiệt trong nhóm điều trị và nhóm chứng.

\*) *CK-MB (U/L)*

- Trong nhóm điều trị, CK-MB có xu hướng tăng nhẹ sau 30 phút gánh nặng nhiệt nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p_{1-2} > 0,05$ ). Sau 24 giờ có giảm nhẹ nhưng cũng không đáng kể ( $p_{1-3} > 0,05$ ).

- Nhóm chứng cũng có tăng nhẹ nhưng không có thay đổi đáng kể.

- So sánh giữa hai nhóm không có sự khác biệt rõ rệt ( $p > 0,05$ ).

\*) *LDH (U/L)*

- Ở nhóm điều trị và nhóm chứng, LDH tăng rất rõ rệt sau 30 phút và vẫn duy trì tăng sau 24 giờ ( $p_{1-2}$  và  $p_{1-3}$  đều  $< 0,05$ ).

- Không có sự khác biệt giữa hai nhóm ( $p > 0,05$ ).

\*) *Myoglobin (ng/mL)*

- Ở nhóm điều trị và nhóm chứng, myoglobin tăng rõ ràng sau 30 phút gánh nặng nhiệt ( $p_{1-2} < 0,05$ ).

- Sau 24 giờ, chỉ số giảm nhưng vẫn cao hơn trước gánh nặng nhiệt.

- Không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm ( $p > 0,05$ ).

\*) *Bicarbonat (mmol/L)*

- Ở nhóm điều trị, bicarbonat giảm nhẹ sau 30 phút rồi tăng trở lại sau 24 giờ, có ý nghĩa ( $p_{1-3} < 0,05$ ).

- Nhóm chứng theo xu hướng tương tự nhưng biến đổi ít hơn.

\*) *Bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ )*

- Trong nhóm điều trị, nồng độ Bilirubin có xu hướng giảm nhẹ sau 30 phút và sau 24 giờ gánh nặng nhiệt nhưng các thay đổi này không có ý nghĩa thống kê.

- Ở nhóm chứng, Bilirubin cũng giảm dần theo thời gian sau gánh nặng nhiệt, song mức biến đổi giữa các thời điểm không đạt ý nghĩa thống kê ( $p_{1-2} > 0,05$ ;  $p_{1-3} > 0,05$ ;  $p_{2-3} > 0,05$ ).

- So sánh giữa hai nhóm tại từng thời điểm không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về Bilirubin ( $p > 0,05$ ).

\*) *Acid Uric ( $\mu\text{mol/L}$ )*

- Uric tăng rõ rệt ở nhóm điều trị sau 30 phút và tiếp tục tăng sau 24 giờ ( $p_{1-2} < 0,05$ ;  $p_{1-3} < 0,05$ ).

- Nhóm chứng có biến động nhẹ, giảm lại sau 24 giờ.

- Ý nghĩa khác biệt giữa nhóm cao nhất sau 24 giờ ( $p_{2-3} < 0,05$ ).

\*) *Lactate (mmol/L)*

- Lactate giảm nhẹ ở nhóm điều trị nhưng không có ý nghĩa.

- Nhóm chứng tăng sau 30 phút gánh nặng nhiệt ( $p < 0,05$ ).

\*) *CK NAC (IU/L)*

- Tăng đáng kể ở nhóm điều trị và chứng sau 30 phút và 24 giờ ( $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3} < 0,05$ ).

- Không khác biệt giữa nhóm ( $p > 0,05$ ).

\*) *Các chỉ số enzyme gan như AST, ALT, GGT*

- AST, ALT có xu hướng tăng ở cả hai nhóm sau gánh nặng nhiệt nhưng biến động không đồng nhất, một số p-value gần ngưỡng ý nghĩa.

- GGT chút ít giảm rồi tăng ở nhóm điều trị, dao động không thống kê rõ.

\*) *Chỉ số Urea và Creatinine*

- Urea tăng nhẹ ở cả hai nhóm ( $p < 0,05$  một số thời điểm), phản ánh ảnh hưởng đạt đến chức năng thận hoặc quá trình phân giải protein tăng.

- Creatinine giảm ở nhóm điều trị nhưng tăng ở nhóm chứng, sự biến đổi có ý nghĩa khác biệt giữa nhóm.

- Biến động này cảnh báo cần chú ý chức năng thận và sự rối loạn chuyển hóa nước và điện giải do gánh nặng nhiệt.

### 3.2.3.3. Biến đổi điện giải khi thở bị say nóng

**Bảng 3.7. Biến đổi chỉ số điện giải dưới tác động của gánh nặng nhiệt**

| Chỉ số     | Thời điểm         | Trước gánh nặng nhiệt (1) | 30 phút sau gánh nặng nhiệt (2) | Sau gánh nặng nhiệt 24h (3) | p-value  |
|------------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--|
|            | Nhóm              |                           |                                 |                             |  |
| K (mmol/L) | Nhóm điều trị (a) | 6,79 ± 4,09               | 7,10 ± 2,76                     | 6,66 ± 1,67                 | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|            | Nhóm chứng (b)    | 6,80 ± 3,01               | 9,30 ± 4,37                     | 4,90 ± 0,73                 | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ |

|                               | <i>p-value</i>           | $> 0,05$     | $> 0,05$     | $< 0,05$     |  |
|-------------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--|
| <b>Na</b><br>(mmol/L)         | <b>Nhóm điều trị (a)</b> | 149,61±13,38 | 163,29±7,03  | 175,79±13,07 | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                               | <b>Nhóm chứng (b)</b>    | 166,90±11,79 | 164,70±21,76 | 167,50±20,84 | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                               | <i>p</i>                 | $< 0,05$     | $> 0,05$     | $> 0,05$     |  |
| <b>Cl</b><br>(mmol/L)         | <b>Nhóm điều trị (a)</b> | 87,46± 10,60 | 99,51± 6,34  | 107,73±14,97 | $p_{1-2} < 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                               | <b>Nhóm chứng (b)</b>    | 103,20±9,34  | 106,00±17,86 | 111,00±15,25 | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                               | <i>p</i>                 | $< 0,05$     | $> 0,05$     | $> 0,05$     |  |
| <b>Ca (Ion)</b><br>(mmol/L)   | <b>Nhóm điều trị (a)</b> | 1,61±0,63    | 1,69±0,60    | 1,65±0,77    | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                               | <b>Nhóm chứng (b)</b>    | 1,50±0,84    | 1,50±0,84    | 2,20±0,42    | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                               | <i>p</i>                 | $> 0,05$     | $> 0,05$     | $< 0,05$     |  |
| <b>Ca (Total)</b><br>(mmol/L) | <b>Nhóm điều trị (a)</b> | 3,48±1,22    | 3,37±0,90    | 3,19±1,09    | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} > 0,05$ |
|                               | <b>Nhóm chứng (b)</b>    | 3,40±1,71    | 2,70±1,33    | 4,30±0,48    | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} > 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$ |
|                               | <i>p</i>                 | $> 0,05$     | $> 0,05$     | $< 0,05$     |  |

(\*) So sánh giữa 2 nhóm: Mann-Whitney U test.

(\*\*) So sánh giữa các thời điểm trong cùng 1 nhóm: Wilcoxon signed-rank test

*Nhận xét:*

Bảng 3.7 cho thấy sự biến đổi các chỉ số điện giải ở thỏ trong nhóm điều trị và nhóm chứng qua các thời điểm trước, 30 phút và 24 giờ sau gánh nặng nhiệt.

\*) *Kali (K, mmol/L)*

- Nhóm điều trị: Kali duy trì ổn định qua các thời điểm, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- Nhóm chứng: Kali tăng rõ rệt sau 30 phút ( $p_{1-2} < 0,05$ ), sau đó giảm mạnh sau 24h ( $p_{2-3} < 0,05$ ), thấp hơn cả trước gánh nặng nhiệt ( $p_{1-3} < 0,05$ ).

- So sánh giữa nhóm: Sau 24h, nhóm chứng có Kali thấp hơn nhóm điều trị ( $p < 0,05$ ).

\*) *Natri (Na, mmol/L)*

- Nhóm điều trị: Natri tăng dần qua các thời điểm, đặc biệt tăng rõ sau 24h ( $p_{1-3} < 0,05$ ).

- Nhóm chứng: Natri ổn định, không thay đổi có ý nghĩa.

- So sánh giữa nhóm: Trước gánh nặng nhiệt, nhóm chứng có Natri cao hơn nhóm điều trị ( $p < 0,05$ ), các thời điểm sau không khác biệt rõ.

\*) *Clo (Cl, mmol/L)*

- Nhóm điều trị: Cl tăng rõ rệt sau 30 phút và 24h ( $p_{1-2} < 0,05$ ;  $p_{1-3} < 0,05$ ).

- Nhóm chứng: Cl tăng nhẹ, không có ý nghĩa thống kê.

- So sánh giữa nhóm: Trước gánh nặng nhiệt, nhóm chứng có Cl cao hơn nhóm điều trị ( $p < 0,05$ ), các thời điểm sau không khác biệt rõ.

\*) *Canxi ion hóa ( $Ca^{2+}$ , mmol/L)*

- Nhóm điều trị:  $Ca^{2+}$  ổn định qua các thời điểm, không thay đổi có ý nghĩa.

- Nhóm chứng:  $Ca^{2+}$  tăng nhẹ sau 24h ( $p_{2-3} > 0,05$ ), gần ngưỡng ý nghĩa.

- So sánh giữa nhóm: Sau 24h, nhóm chứng có  $Ca^{2+}$  cao hơn nhóm điều trị ( $p < 0,05$ ).

- Tăng  $Ca^{2+}$  ở nhóm chứng sau 24h có thể liên quan đến huy động Ca từ

xương hoặc rối loạn chuyển hóa do gánh nặng nhiệt kéo dài, có thể ảnh hưởng đến chức năng thần kinh-cơ.

\*) *Canxi toàn phần (Ca, mmol/L)*

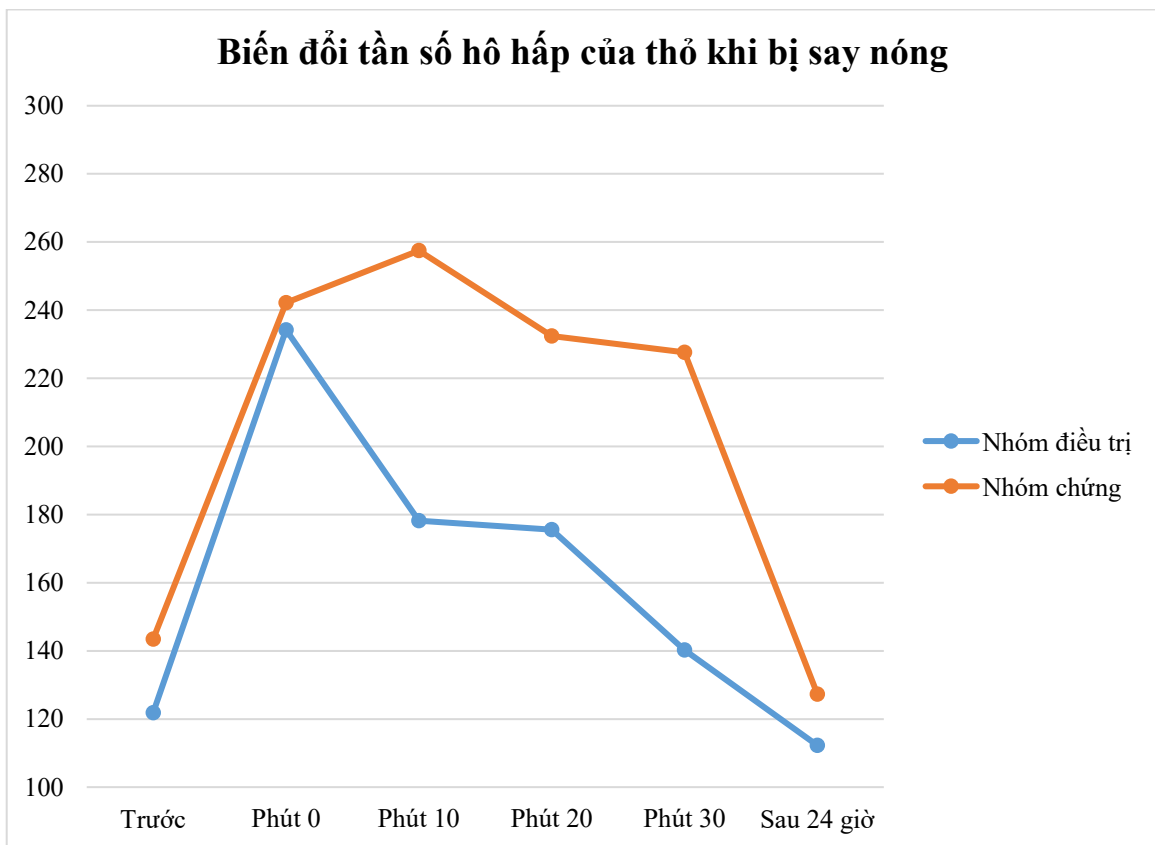
- Nhóm điều trị: Ca toàn phần giảm nhẹ dần, không có ý nghĩa thống kê.

- Nhóm chứng: Ca giảm sau 30 phút, sau đó tăng mạnh sau 24h ( $p_{2-3} < 0,05$ ).

- So sánh giữa nhóm: Sau 24h, nhóm chứng có Ca toàn phần cao hơn nhóm điều trị ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.4. Ảnh hưởng của môi trường nóng tới tần số hô hấp của thỏ thực nghiệm khi chịu gánh nặng nhiệt

Kết quả được trình bày ở hình 3.3 và bảng 3.8



**Hình 3.3. Biến đổi tần số hô hấp của thỏ dưới tác động của điều kiện môi trường nóng ẩm**



**Bảng 3.8. Biến đổi tần số hô hấp của thỏ khi chịu tác động gánh nặng nhiệt**

| <b>Thời điểm</b><br><b>Nhóm</b> | <b>Trước</b><br><b>(1)</b> | <b>Phút 0</b><br><b>(2)</b> | <b>Phút 10</b><br><b>(3)</b> | <b>Phút 20</b><br><b>(4)</b> | <b>Phút 30</b><br><b>(5)</b> | <b>Sau 24h</b><br><b>(6)</b> | <b>p-value</b>  |  |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---|--|
| <b>Nhóm điều trị (a)</b>        | 121,81±26,39               | 234,23±55,68                | 178,23±24,96                 | 175,59 ±37,40                | 140,25 ±13,39                | 112,25±19,98                 | <i>p6-1 &gt; 0,05</i><br><i>p5-1 &gt; 0,05</i><br><i>p4-1 &lt; 0,05</i><br><i>p3-1 &lt; 0,05</i><br><i>p2-1 &lt; 0,05</i><br><i>p6-2 &lt; 0,05</i><br><i>p5-2 &lt; 0,05</i> | <i>p4-2 &lt; 0,05</i><br><i>p3-2 &lt; 0,05</i><br><i>p6-3 &lt; 0,05</i><br><i>p5-3 &lt; 0,05</i><br><i>p4-3 &gt; 0,05</i><br><i>p6-4 &lt; 0,05</i><br><i>p5-4 &lt; 0,05</i><br><i>p6-5 &lt; 0,05</i> |
| <b>Nhóm chứng (b)</b>           | 143,44 ±70,13              | 242,20±57,32                | 257,47±79,20                 | 232,39 ±70,08                | 227,64 ±68,00                | 127,29±36,95                 | <i>p6-1 &gt; 0,05</i><br><i>p5-1 &lt; 0,05</i><br><i>p4-1 &lt; 0,05</i><br><i>p3-1 &lt; 0,05</i><br><i>p2-1 &lt; 0,05</i><br><i>p6-2 &lt; 0,05</i><br><i>p5-2 &gt; 0,05</i> | <i>p4-2 &gt; 0,05</i><br><i>p3-2 &gt; 0,05</i><br><i>p6-3 &lt; 0,05</i><br><i>p5-3 &lt; 0,05</i><br><i>p4-3 &gt; 0,05</i><br><i>p6-4 &lt; 0,05</i><br><i>p5-4 &gt; 0,05</i><br><i>p6-5 &lt; 0,05</i> |
| <b>p-value 2 nhóm</b>           | > 0,05                     | > 0,05                      | 0,034                        | > 0,05                       | 0,003                        | > 0,05                       |   |  |

*Nhận xét*

Bảng 3.8 và hình 3.3 cho thấy sự biến đổi tần số hô hấp của thỏ chịu tác động gánh nặng nhiệt trong nhóm điều trị và nhóm chứng qua các thời điểm từ trước gánh nặng nhiệt đến 24 giờ sau.

*\*) Nhóm điều trị*

- Trước gánh nặng nhiệt (1): Tần số hô hấp trung bình là  $121,81 \pm 26,39$  lần/phút, nằm trong giới hạn bình thường cao của thỏ (bình thường 60-90 lần/phút, thỏ có thể tăng khi chịu tác dụng gánh nặng nhiệt).

- Phút 0 (2): Tăng đột ngột lên  $234,23 \pm 55,68$  lần/phút ( $p_{2-1} < 0,05$ ), phản ánh phản ứng nhanh của hệ hô hấp để tăng thải nhiệt.

- Phút 10 (3) và 20 (4): Tần số hô hấp giảm dần còn  $178,23 \pm 24,96$  và  $175,59 \pm 37,40$  lần/phút, vẫn cao hơn trước gánh nặng nhiệt ( $p_{3-1} = 0,012$ ;  $p_{4-1} < 0,05$ ).

- Phút 30 (5): Tiếp tục giảm còn  $140,25 \pm 13,39$  lần/phút, gần trở về mức ban đầu ( $p_{5-1} > 0,05$ ).

- Sau 24h (6): Tần số hô hấp về gần mức ban đầu  $112,25 \pm 19,98$  lần/phút, không khác biệt có ý nghĩa so với trước gánh nặng nhiệt ( $p_{6-1} > 0,05$ ).

- Nhóm điều trị có phản ứng tăng tần số hô hấp nhanh và mạnh ngay khi chịu gánh nặng nhiệt, sau đó giảm dần khi cơ thể bắt đầu thích nghi hoặc giảm gánh nặng nhiệt.

*\*) Nhóm chứng*

- Trước gánh nặng nhiệt (1): Tần số hô hấp cao hơn nhóm điều trị,  $143,44 \pm 70,13$  lần/phút.

- Phút 0 (2): Tăng lên  $242,20 \pm 57,32$  lần/phút ( $p_{2-1} < 0,05$ ), phản ứng nhanh với gánh nặng nhiệt.

- Phút 10 (3) và 20 (4): Tăng tiếp lên  $257,47 \pm 79,20$  và  $232,39 \pm 70,08$  lần/phút, cao hơn nhóm điều trị ( $p_{3-2} < 0,05$  không có ý nghĩa,  $p_{4-2} > 0,05$ ).

- Phút 30 (5): Giảm nhẹ còn  $227,64 \pm 68,00$  lần/phút, vẫn cao hơn nhóm điều trị ( $p_{5-2} > 0,05$ ).

- Sau 24h (6): Giảm về  $127,29 \pm 36,95$  lần/phút, gần mức ban đầu ( $p_{6-1} > 0,05$ ).

- Nhóm chứng có phản ứng tăng tần số hô hấp mạnh và kéo dài hơn nhóm điều trị, cho thấy khả năng thích nghi kém hơn hoặc gắng nặng nhiệt nặng hơn.

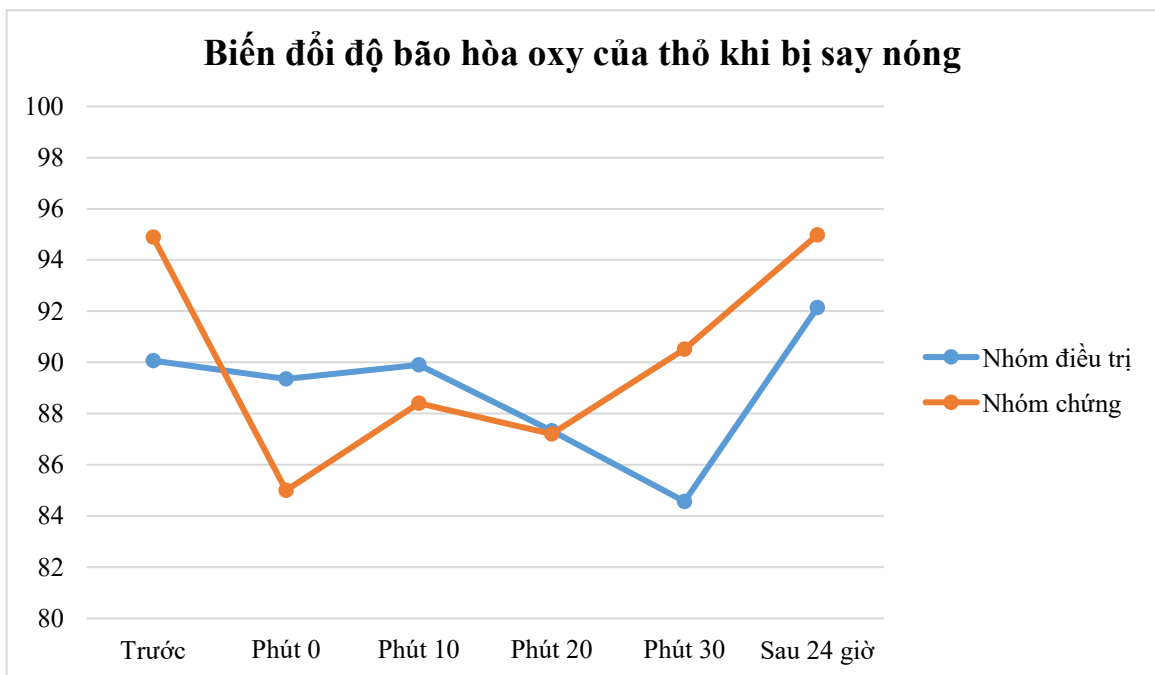
*\*) So sánh giữa hai nhóm*

- Ở các thời điểm đầu (phút 10, 20, 30), nhóm chứng có tần số hô hấp cao hơn nhóm điều trị, đặc biệt phút 20 có sự khác biệt có ý nghĩa ( $p < 0,05$ ).

- Sau 24h, tần số hô hấp hai nhóm gần như tương đương ( $p > 0,05$ ).

### **3.2.5. Ảnh hưởng của môi trường nóng tới chỉ số bão hòa oxy trong máu ngoại vi của thỏ thực nghiệm khi chịu gánh nặng nhiệt**

Kết quả được trình bày ở hình 3.4 và bảng 3.9



**Hình 3.4. Biến đổi độ bão hòa oxy của thỏ dưới tác động của điều kiện môi trường nóng ẩm**

**Bảng 3.9. Biến đổi chỉ số SpO<sub>2</sub> của thở khi chịu tác động gánh nặng nhiệt**

| <b>Thời điểm</b><br><b>Nhóm</b>    | <b>Trước</b><br><b>(1)</b> | <b>Phút 0</b><br><b>(2)</b> | <b>Phút 10</b><br><b>(3)</b> | <b>Phút 20</b><br><b>(4)</b> | <b>Phút 30</b><br><b>(5)</b> | <b>Sau 24h</b><br><b>(6)</b> | <b>p-value</b>  |  |
|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|---|--|
| <b>Nhóm điều trị</b><br><b>(a)</b> | 90,07± 5,13                | 89,36± 4,60                 | 89,91± 3,85                  | 87,33± 2,51                  | 84,57± 4,16                  | 92,14± 4,78                  | <i>p6-1 &gt; 0,05</i><br><i>p5-1 &lt; 0,05</i><br><i>p4-1 &gt; 0,05</i><br><i>p3-1 &gt; 0,05</i><br><i>p2-1 &gt; 0,05</i><br><i>p6-2 &lt; 0,05</i><br><i>p5-2 &lt; 0,05</i> | <i>p4-2 &lt; 0,05</i><br><i>p3-2 &lt; 0,05</i><br><i>p6-3 &lt; 0,05</i><br><i>p5-3 &lt; 0,05</i><br><i>p4-3 &lt; 0,05</i><br><i>p6-4 &lt; 0,05</i><br><i>p5-4 &lt; 0,05</i><br><i>p6-5 &lt; 0,05</i> |
| <b>Nhóm chứng</b><br><b>(b)</b>    | 94,89± 2,18                | 85,00±5,09                  | 88,41±6,02                   | 87,2±6,16                    | 90,52± 6,59                  | 94,98 ±2,28                  | <i>p6-1 &gt; 0,05</i><br><i>p5-1 &gt; 0,05</i><br><i>p4-1 &lt; 0,05</i><br><i>p3-1 &lt; 0,05</i><br><i>p2-1 &lt; 0,05</i><br><i>p6-2 &lt; 0,05</i><br><i>p5-2 &gt; 0,05</i> | <i>p4-2 &gt; 0,05</i><br><i>p3-2 &lt; 0,05</i><br><i>p6-3 &lt; 0,05</i><br><i>p5-3 &lt; 0,05</i><br><i>p4-3 &lt; 0,05</i><br><i>p6-4 &lt; 0,05</i><br><i>p5-4 &lt; 0,05</i><br><i>p6-5 &lt; 0,05</i> |
| <b>p-value</b><br><b>2 nhóm</b>    | < 0,05                     | > 0,05                      | > 0,05                       | > 0,05                       | < 0,05                       | > 0,05                       |   |  |

*Nhận xét:* Kết quả được trình bày ở hình 3.4 và bảng 3.9

*\*) Nhóm điều trị*

- Trước gánh nặng nhiệt (1): SpO<sub>2</sub> trung bình  $90,07 \pm 5,13\%$ , thấp hơn mức bình thường của thở khỏe mạnh (thường >94%).
- Phút 0–10 (2–3): SpO<sub>2</sub> gần như không thay đổi so với ban đầu (89,36–89,91%), không có ý nghĩa thống kê ( $p_{2-1} > 0,05$ ;  $p_{3-1} > 0,05$ ).
- Phút 20–30 (4–5): SpO<sub>2</sub> giảm dần, đặc biệt phút 30 còn  $84,57 \pm 4,16\%$  ( $p_{5-1} < 0,05$ ), cho thấy giảm oxy máu rõ rệt khi gánh nặng nhiệt kéo dài.
- Sau 24h (6): SpO<sub>2</sub> tăng trở lại  $92,14 \pm 4,78\%$ , gần mức bình thường, không khác biệt có ý nghĩa so với trước gánh nặng nhiệt ( $p_{6-1} > 0,05$ ).

*\*) Nhóm chứng*

- Trước gánh nặng nhiệt (1): SpO<sub>2</sub> cao hơn nhóm điều trị ( $94,89 \pm 2,18\%$ ).
- Phút 0: SpO<sub>2</sub> giảm mạnh còn  $85,00 \pm 5,09\%$  ( $p_{2-1} < 0,05$ ), phản ánh giảm oxy máu cấp tính ngay khi bắt đầu gánh nặng nhiệt.
- Phút 10–30 (3–5): SpO<sub>2</sub> dao động 87,2–90,52%, vẫn thấp hơn trước gánh nặng nhiệt, có ý nghĩa thống kê ở một số thời điểm ( $p_{3-1} < 0,05$ ;  $p_{4-1} < 0,05$ ).
- Sau 24h (6): SpO<sub>2</sub> hồi phục về mức ban đầu ( $94,98 \pm 2,28\%$ ), không khác biệt so với trước gánh nặng nhiệt ( $p_{6-1} > 0,05$ ).

*\*) So sánh giữa hai nhóm*

- Trước gánh nặng nhiệt: Nhóm chứng có SpO<sub>2</sub> cao hơn nhóm điều trị ( $p < 0,05$ ).
- Phút 30: Nhóm điều trị có SpO<sub>2</sub> thấp hơn nhóm chứng ( $p < 0,05$ ), cho thấy mức độ giảm oxy máu nặng hơn ở nhóm điều trị tại thời điểm này.
- Sau 24h: Không còn sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm ( $p > 0,05$ ).

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Về kết quả nghiên cứu độc tính của cao khô sinh mạch tán- nhục thung

##### 4.1.1. Về độc tính cấp

Theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới, trừ những bài thuốc cổ phương được chiết xuất đúng theo quy trình truyền thống, các chế phẩm có nguồn gốc từ dược liệu đều cần được đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn trên động vật thực nghiệm trước khi tiến hành thử nghiệm trên người. Cao khô Sinh mạch tán – Nhục thung dung là chế phẩm bào chế bằng công nghệ hiện đại từ các dược liệu, vì vậy thuộc nhóm sản phẩm bắt buộc phải được nghiên cứu đầy đủ về độc tính cấp và bán trường diễn trước khi ứng dụng trên lâm sàng [62].

Theo định nghĩa của Hệ thống hài hòa toàn cầu (Globally Harmonised System – GHS), độc tính cấp được hiểu là các tác dụng bất lợi xuất hiện sau một lần phơi nhiễm với chất đó trong khoảng thời gian tối đa 24 giờ [63]. Trong thử nghiệm độc tính cấp, động vật thí nghiệm (thường là chuột) được cho dùng thuốc trong khoảng 24 giờ, sau đó được theo dõi liên tục trong vòng 7 ngày để phát hiện các dấu hiệu độc tính, nếu có [64].

Chuột thí nghiệm được lựa chọn bao gồm cả con đực và con cái, do đó kết quả thu được có ý nghĩa cho cả hai giới. Thuốc được sử dụng theo đường uống, tương ứng với đường dùng dự kiến trên người. Để bảo đảm chuột nhận được liều thuốc lớn với độ chính xác cao, chế phẩm được bơm trực tiếp vào dạ dày qua kim đầu tù chuyên dụng. Thao tác này tiềm ẩn nguy cơ gây tổn thương thực quản – dạ dày (xuất huyết, thủng), hoặc bơm nhầm vào đường hô hấp dẫn đến sặc thuốc, suy hô hấp và tử vong; đồng thời việc bắt, cố định chuột nếu không đúng kỹ thuật cũng có thể gây chấn thương hay làm chết động vật. Vì vậy, toàn bộ quá trình cho thuốc được thực hiện bởi kỹ thuật

viên giàu kinh nghiệm, bảo đảm đưa thuốc chính xác vào dạ dày – ruột mà không gây tổn hại cho chuột [64].

Để đánh giá đúng mức độc tính của thuốc trong thí nghiệm trên chuột, các nghiên cứu viên có kinh nghiệm thực hiện theo dõi liên tục số lượng chuột chết và tình trạng sức khỏe chung của động vật. Việc này được triển khai theo ca, mỗi ca tối thiểu có hai người cùng phối hợp nhằm hạn chế bỏ sót các dấu hiệu ngộ độc. Khi phát hiện chuột chết, công tác phẫu tích được thực hiện ngay để phân tích nguyên nhân tử vong, bao gồm các yếu tố liên quan đến độc tính của thuốc (kích thích thần kinh, co giật, suy hô hấp, suy gan, suy thận); hoặc do rối loạn điện giải thứ phát tiêu chảy, tắc ruột, xuất huyết nội tạng... Trong thí nghiệm độc tính cấp đối với cao khô Sinh mạch tán- Nhục thung dung, không ghi nhận trường hợp tử vong nào, do đó không phát hiện các nguyên nhân liên quan kể trên.

Nghiên cứu độc tính cấp đường uống của cao khô Sinh mạch tán – Nhục thung dung được tiến hành trên chuột nhắt trắng, với liều dùng tăng dần tới mức tối đa 7 g/kg thể trọng (tương đương hơn 10 lần liều dự kiến có tác dụng trên lâm sàng) mà không ghi nhận bất kỳ dấu hiệu độc tính nào. Do không có chuột tử vong nên chưa thể xác định được giá trị LD<sub>50</sub> của chế phẩm theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon. Các dữ liệu này cho thấy cao khô Sinh mạch tán – Nhục thung dung an toàn trong thử nghiệm độc tính cấp và có khoảng an toàn điều trị rộng [64], [65].

#### **4.2. Về kết quả tác dụng trên gánh nặng nhiệt**

Theo lý luận y học cổ truyền, say nóng, trúng thử và các biểu hiện do gánh nặng nhiệt thuộc phạm trù “thử nhiệt”, “nhiệt tà phạm tâm, phế, tỳ, thận”, làm hao tổn khí, tân dịch và tổn thương tâm mạch. Sinh mạch tán có tác dụng ích khí, dưỡng âm, sinh tân, dùng trong các chứng khí âm lưỡng hư sau ôn bệnh, nhiệt bệnh, biểu hiện hồi hộp, mạch vi, đoản khí, khát nước, ra

mồ hôi nhiều, mệt mỏi. Nhục thung dung bổ thận dương, ích tinh huyết, kiện gân cốt, hỗ trợ cải thiện suy nhược sau hao tổn kéo dài. Trong bối cảnh gánh nặng nhiệt cấp ở thỏ, các biến đổi về tần số tim, hô hấp, huyết học, điện giải và chức năng gan thận có thể được lý giải là hậu quả của khí âm lưỡng thương, tân dịch bị hao tổn, tâm thận mất điều hòa, thủy dịch vận hành không thông suốt. Việc sử dụng Sinh mạch tán – Nhục thung dung, xét theo y học cổ truyền, nhằm mục đích phục hồi khí âm, bảo vệ tâm mạch, thận khí, từ đó hỗ trợ điều hòa lại tân dịch, huyết mạch và chức năng tạng phủ. Nhận định này phù hợp với xu hướng cải thiện một số chỉ số chức năng tim, hô hấp và thận trong nhóm điều trị, song môi liên hệ giữa lý luận cổ truyền và các chỉ số thực nghiệm hiện đại vẫn cần được tiếp tục nghiên cứu sâu hơn. Ngoài ra, các vị thuốc trong bài vừa có tác dụng phù chính (ích khí, dưỡng âm, bổ thận) vừa gián tiếp giúp cơ thể nâng cao năng lực thích nghi với stress nhiệt, tương ứng với khái niệm “tăng sức đề kháng” trong y học hiện đại. Tuy nhiên, việc đối chiếu giữa công năng – chủ trị trong y học cổ truyền với các chỉ dấu sinh học và mô bệnh học cần được tiến hành có hệ thống hơn trong các nghiên cứu tiếp theo, nhằm làm rõ hơn cơ sở khoa học cho việc ứng dụng Sinh mạch tán – Nhục thung dung trong dự phòng và hỗ trợ điều trị các trạng thái gánh nặng nhiệt.

#### ***4.2.1. Bàn luận biến đổi về nhiệt độ trung tâm***

Cả hai nhóm đều có sự tăng nhiệt độ trung tâm rõ rệt ngay sau can thiệp, sau đó giảm dần về mức ban đầu sau 24 giờ. Nhóm chứng có mức tăng nhiệt độ cao hơn nhóm điều trị tại 2 thời điểm đầu. Sự trở lại gần mức ban đầu ở cả hai nhóm sau 24 giờ cho thấy phản ứng nhiệt độ là tạm thời. So sánh và phân tích kỹ hơn nhiệt độ trung tâm ở thời điểm trước (1) và sau 24 giờ (6) trong cả hai nhóm: Nhóm điều trị: Giá trị  $p_{6-1} = 0.646$  cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhiệt độ trước và sau 24 giờ, nghĩa là nhiệt

độ sau 24 giờ gần như trở về mức ban đầu, chứng tỏ phản ứng tăng nhiệt ban đầu đã hồi phục hoàn toàn sau 24 giờ trong nhóm này. Nhóm chứng: Điều này có thể phản ánh quá trình hạ nhiệt hoặc sự điều chỉnh sinh lý ở nhóm chứng sau 24 giờ, hoặc có thể do ảnh hưởng của các yếu tố ngoại sinh hoặc phản ứng điều trị khác. Kết luận: Sau 24 giờ, nhóm điều trị về lại mức nhiệt độ cơ bản giống như ban đầu, thể hiện quá trình hồi phục nhiệt độ ổn định. Ngược lại, nhóm chứng có sự giảm nhẹ nhiệt độ có ý nghĩa so với ban đầu, có thể do đáp ứng sinh lý khác nhau hoặc tác động ngoài mong đợi. Sự chênh lệch nhiệt độ trước và sau 24 giờ ở nhóm điều trị không rõ rệt, còn nhóm chứng có dấu hiệu giảm nhiệt độ, cho thấy các hiệu quả hoặc quá trình điều hòa nhiệt độ khác biệt giữa hai nhóm sau 24 giờ.

#### **4.2.2. Biến đổi về tần số tim**

Các giá trị  $p < 0.05$  được coi là đáng chú ý vì cho thấy sự biến đổi hoặc khác biệt tần số tim không do ngẫu nhiên. Sự tăng tần số tim ngay sau tác động của gánh nặng nhiệt trong nhóm điều trị cho thấy tác động sinh lý cụ thể của tác động của gánh nặng nhiệt, đồng thời việc tần số tim trở lại bình thường sau 24 giờ phản ánh hiệu quả phục hồi do Sinh mạch tán - Nhục thung dung. Nhóm chứng cũng có biến đổi tần số tim nhưng không đồng nhất và rõ rệt như nhóm điều trị.

Tổng thể, dữ liệu cho thấy tác động của gánh nặng nhiệt ảnh hưởng đáng kể đến tần số tim thở và Sinh mạch tán - Nhục thung dung có tác dụng ổn định và phục hồi chức năng tim sau tác động của gánh nặng nhiệt. Các kết quả có ý nghĩa thống kê được bảo đảm bởi các giá trị  $p < 0.05$ , củng cố độ tin cậy khoa học của nghiên cứu.

#### **4.2.3. Biến đổi một số chỉ số huyết học của thở khi chịu tác động của gánh nặng nhiệt**

Trong nghiên cứu của chúng tôi các chỉ số huyết học trong cùng một nhóm giữa các thời điểm khác nhau có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Trong khi đó, khi so sánh các chỉ số huyết học giữa các nhóm tại từng thời điểm, chỉ có số lượng hồng cầu, chỉ số hemoglobin và hematocrit có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Sự khác biệt của các chỉ số khác không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Các kết quả nghiên cứu của chúng tôi về sự thay đổi các chỉ số huyết học ở thỏ dưới tác động của gánh nặng nhiệt cho thấy xu hướng tương đồng với những báo cáo trước đây của một số tác giả khác như Okab et al., 2008 [66]; Kishik et al., 2009 [67] ; Ondruska et al., 2011[68]; Askar and Ismail, 2012 [69]. Các kết quả nghiên cứu đều chỉ ra rằng, dưới tác động của gánh nặng nhiệt, số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin đều giảm, đồng thời tổng số bạch cầu cũng giảm. Bên cạnh đó, tỷ lệ bạch cầu trung tính (neutrophil) tăng lên, trong khi tỷ lệ bạch cầu lympho giảm.

Theo các tác giả, dưới tác động của gánh nặng nhiệt, số lượng hồng cầu giảm có thể do một số cơ chế: giảm vận chuyển oxy nhằm hạn chế chuyển hóa trong điều kiện nhiệt độ cao; hồng cầu dễ bị tổn thương, vỡ và phân hủy hơn khi tiếp xúc với nhiệt; đồng thời màng hồng cầu rất nhạy cảm với các gốc tự do, vốn được tạo ra nhiều trong môi trường tăng nhiệt, dẫn đến tổn thương và phá hủy tế bào. Do đó, trong bối cảnh gánh nặng nhiệt, số lượng hồng cầu thường có xu hướng giảm.

#### ***4.2.4. Biến đổi một số chỉ số hóa sinh đánh giá chức năng gan, thận sau gánh nặng nhiệt***

Gánh nặng nhiệt gây ra tổn thương cấp tính tế bào, đặc biệt là mô cơ và mô gan, qua quá trình làm rối loạn màng bào quan, gây rối loạn chuyển hóa nội bào, thúc đẩy quá trình thoái hóa và apoptosis. Đặc trưng bởi tế bào bị phá hủy, phù nề, viêm mô, và tổn thương mô cơ, các phản ứng viêm sau tổn thương cấp. Các chỉ số sinh hóa giúp đánh giá mức độ tổn thương, phản ứng sinh

lý của cơ thể và hiệu quả của các can thiệp điều trị trong gánh nặng nhiệt. Các chỉ số enzym cơ (CK-MB, myoglobin, CK NAC) và LDH tăng cho thấy tổn thương mô hoặc gánh nặng nhiệt liên quan đến chuyển hóa năng lượng, do đó phản ánh gánh nặng nhiệt có tác động đáng kể đến các mô cơ và mô chung. Biochemical markers của chuyển hóa năng lượng (lactate, uric) và cân bằng acid-base (bicarbonat) biến đổi phù hợp với đáp ứng sinh lý với gánh nặng nhiệt. Chỉ số men gan có sự biến động nhưng chưa rõ ràng tổn thương nặng. Sự biến đổi này có ý nghĩa trong việc đánh giá mức độ tổn thương cũng như khả năng hồi phục sau gánh nặng nhiệt trong các mô và chuyển hóa của thỏ ở từng thời điểm.

Thời điểm trước gánh nặng nhiệt các chỉ số sinh hóa chủ yếu ổn định, phản ánh trạng thái bình thường của các cơ quan. Đặc biệt, các enzyme như CK-MB, LDH, Myoglobin, cũng như các chỉ số gan, thậm chí trong giới hạn bình thường, cho thấy chưa có tổn thương rõ ràng. Ở trạng thái bình thường, cơ thể thích nghi với điều kiện môi trường. Các phản ứng chống chịu gánh nặng nhiệt còn chưa kích hoạt mạnh mẽ.

Thời điểm 30 phút sau gánh nặng nhiệt cho thấy tăng rõ rệt LDH, Myoglobin, Uric, Creatinine, và các enzyme chuyển hóa như CK NAC trong cả hai nhóm, đặc biệt rõ ở nhóm điều trị. LDH và Myoglobin tăng phản ánh tổn thương tế bào mô, đặc biệt tế bào cơ, do gánh nặng nhiệt gây ra quá trình rối loạn cấu trúc tế bào, biểu hiện của tổn thương cấp tính. Uric tăng thể hiện quá trình phân giải nucleotide tăng, dẫn đến tích tụ acid nucleic trong tế bào, phản ánh tổn thương đồng thời quá trình chuyển hóa nội bào bị rối loạn. CK NAC tăng phản ánh tổn thương các mô cơ quan liên quan năng lượng, như cơ tim, cơ vân. Những số liệu này cho thấy tổn thương tế bào và mô trong phản ứng cấp do gánh nặng nhiệt, có thể gây ra phù nề, phá vỡ cấu trúc tế bào, hoặc tổn thương mô cơ.

Thời điểm sau 24 giờ cho thấy các chỉ số này vẫn còn cao hoặc tăng nhẹ, đặc biệt LDH, Uric, CK NAC, cho thấy tổn thương tế bào vẫn còn duy trì hoặc chưa hồi phục hoàn toàn. Cơ thể đang phản ứng liên tục để chống lại gánh nặng nhiệt, quá trình thoái hóa tế bào còn kéo dài. Sự cải thiện hoặc giảm nhẹ các chỉ số sau 24 giờ (so với 30 phút) cho thấy phần nào cơ thể bắt đầu quá trình giải độc và sửa chữa mô. Kết quả cho thấy tổn thương tế bào chưa phục hồi hoàn toàn, có thể dẫn đến hiện tượng viêm mô hoặc phù nề mô, cần theo dõi lâu dài.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về đánh giá chức năng gan của thỏ sau gánh nặng nhiệt cho thấy các enzyme gan AST, ALT biến đổi khác biệt giữa nhóm Chứng và nhóm Điều trị, nhóm Điều trị có xu hướng giảm ALT nhưng tăng AST tại thời điểm 30 phút và 24 giờ ( $p < 0.05$ ), biểu hiện tổn thương gan và khả năng hồi phục khác nhau theo phương pháp điều trị. Kết quả này phù hợp với nhận định của các tác giả Liu CC, Shih MF, Wen YS, Lai YH, Yang TH - tất cả thỏ bị đột quy nhiệt đều có tăng hoạt độ các enzym AST, ALT [70].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về đánh giá chức năng thận của thỏ sau gánh nặng nhiệt cho thấy các chất điện giải và chức năng thận như Ure, Creatinine biến đổi có ý nghĩa, nhóm Điều trị có sự thay đổi rõ hơn so với nhóm Chứng, chứng tỏ tác động phân biệt của điều trị lên chức năng thận. Như vậy, thỏ ở lô được uống Sinh mạch tán- Nhục thung đã làm hạn chế việc tăng chỉ số creatinin trong máu thỏ khi chịu tác động của gánh nặng nhiệt, do đó uống Sinh mạch tán- Nhục thung có tác dụng bảo vệ chức năng của thận. Kết quả này cho thấy đây là do tác dụng hạn chế tăng thân nhiệt của Sinh mạch tán- Nhục thung, vì khi thân nhiệt tăng ít sẽ ít gây tổn thương chức năng thận hơn; kết quả này cũng có thể do các vị thuốc trong Sinh mạch tán- Nhục thung có tác dụng bảo vệ và tăng cường chức năng của thận. Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, uống Sinh mạch tán- Nhục thung

giúp bảo vệ và tăng cường chức năng của thận khi thở chịu tác động của gánh nặng nhiệt. Tuy nhiên, cần có những nghiên cứu chi tiết hơn để làm rõ ảnh hưởng của Sinh mạch tán- Nhục thung lên chức năng gan, thận.

#### **4.2.5. Biến đổi một số chỉ số điện giải sau gánh nặng nhiệt**

Gánh nặng nhiệt gây mất cân bằng điện giải rõ rệt, đặc biệt ở nhóm chứng: K giảm mạnh sau 24h, Na và Cl tăng ở nhóm điều trị, Ca<sup>2+</sup> và Ca toàn phần tăng ở nhóm chứng sau 24h. Những thay đổi này phản ánh cơ chế sinh lý bù trừ để duy trì thể tích dịch, cân bằng acid-base và chức năng thần kinh-cơ trong điều kiện gánh nặng nhiệt. Nếu không được bù điện giải kịp thời, có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim, yếu cơ, co giật hoặc thậm chí tử vong ở vật nuôi.

Trước gánh nặng nhiệt cả hai nhóm đều có các chỉ số điện giải (K, Na, Cl, Ca<sup>2+</sup>, Ca toàn phần) nằm trong giới hạn bình thường của thỏ. Điều này phản ánh trạng thái cân bằng nội môi tốt, chức năng thận và hệ thần kinh-cơ ổn định. Ở trạng thái này, thỏ duy trì cân bằng nước-điện giải nhờ chức năng lọc của thận, hấp thu và bài tiết điện giải qua nước tiểu, mồ hôi rất hạn chế do thỏ có ít tuyến mồ hôi.

Thời điểm 30 phút sau gánh nặng nhiệt ở nhóm điều trị: K, Ca<sup>2+</sup>, Ca toàn phần gần như không thay đổi; Na và Cl tăng nhẹ (Na: p1-2=0,059; Cl: p1-2=0,005). Nhóm chứng: K tăng rõ rệt (p1-2=0,011), Cl và Na gần như không đổi. Tăng Na, Cl ở nhóm điều trị phản ánh cơ thể bắt đầu mất nước ưu trương do tăng thải nhiệt qua hô hấp (thở nhanh, tăng bốc hơi nước qua phổi), dẫn đến tăng nồng độ các ion này trong máu. Đây là phản ứng bù trừ để duy trì thể tích dịch ngoại bào và huyết áp. Tăng K ở nhóm chứng có thể do tăng dị hóa tế bào cơ (gánh nặng nhiệt làm tổn thương màng tế bào, giải phóng K<sup>+</sup> vào máu), hoặc giảm bài tiết K<sup>+</sup> do giảm tưới máu thận tạm thời.

Thời điểm sau 24 giờ gánh nặng nhiệt ở nhóm điều trị: Na và Cl tiếp tục tăng (Na: p1-3=0,007; Cl: p1-3=0,007), K và Ca<sup>2+</sup> ổn định; Ca toàn phần

giảm nhẹ nhưng không có ý nghĩa. Ở nhóm chứng: cho thấy K giảm mạnh ( $p_{2-3}=0,017$ ),  $Ca^{2+}$  và Ca toàn phần tăng rõ ( $p_{2-3}=0,066$  và  $0,011$ ). Na và Cl ổn định. Nhóm điều trị cho thấy sự tăng kéo dài của Na, Cl cho thấy mất nước ưu trương tiếp tục diễn ra, có thể do cơ thể chưa bù đủ nước hoặc chức năng thận điều chỉnh chưa hiệu quả. Việc K ổn định cho thấy nhóm này kiểm soát tốt hơn rối loạn điện giải. Nhóm chứng cho thấy K giảm mạnh sau 24h có thể do bù nước muộn hoặc tăng thải K qua thận khi chức năng thận phục hồi. Tăng  $Ca^{2+}$  và Ca toàn phần có thể liên quan đến huy động Ca từ xương hoặc rối loạn chuyển hóa do gánh nặng nhiệt kéo dài, hoặc do tăng tính thấm màng tế bào dẫn đến giải phóng Ca vào máu.

So sánh giữa hai nhóm cho thấy nhóm điều trị kiểm soát tốt hơn sự dao động K,  $Ca^{2+}$ , Ca toàn phần, nhưng lại có xu hướng tăng Na, Cl kéo dài, phản ánh cơ chế bù trừ ưu trương và có thể là tác động của biện pháp điều trị lên cân bằng nước-điện giải. Nhóm chứng có biến động mạnh hơn về K,  $Ca^{2+}$ , Ca toàn phần, cho thấy dễ bị rối loạn điện giải sâu sắc khi không có biện pháp hỗ trợ. Mất cân bằng điện giải là hậu quả trực tiếp của gánh nặng nhiệt, chủ yếu do tăng mất nước qua hô hấp, giảm ăn uống, tăng dị hóa tế bào và rối loạn chức năng thận. Tăng Na, Cl kéo dài có thể gây tăng áp lực thẩm thấu máu, dẫn đến mất nước nội bào, rối loạn thần kinh, yếu cơ, thậm chí co giật. Dao động K có thể gây rối loạn nhịp tim, yếu cơ, liệt cơ nếu không được kiểm soát. Tăng  $Ca^{2+}$  kéo dài có thể gây rối loạn dẫn truyền thần kinh-cơ, tăng nguy cơ sỏi thận, rối loạn nhịp tim. Gánh nặng nhiệt gây ra các biến đổi điện giải phức tạp, phản ánh sự quá tải của các cơ chế điều hòa nội môi ở thỏ. Việc kiểm soát tốt cân bằng nước-điện giải là yếu tố then chốt giúp hạn chế tổn thương mô và duy trì chức năng sống trong điều kiện gánh nặng nhiệt.

#### **4.2.6. Biến đổi tần số hô hấp sau gánh nặng nhiệt**

Tăng tần số hô hấp là phản ứng sinh lý quan trọng để tăng thải nhiệt qua đường hô hấp, do thỏ có ít tuyến mồ hôi nên thở nhanh là cơ chế chính để

điều hòa thân nhiệt. Tần số hô hấp tăng quá mức và kéo dài có thể dẫn đến mất nước, rối loạn cân bằng acid-base (nhiễm kiềm hô hấp), giảm hiệu quả trao đổi khí, gây mệt mỏi cơ hô hấp và suy hô hấp. Sự giảm tần số hô hấp về mức bình thường sau 24h cho thấy khả năng hồi phục và thích nghi của cơ thể. Tần số hô hấp là chỉ số quan trọng để đánh giá mức độ gánh nặng nhiệt và hiệu quả của các biện pháp điều trị, chăm sóc thở trong điều kiện nhiệt độ cao.

Tần số hô hấp của thở tăng nhanh và mạnh ngay khi chịu gánh nặng nhiệt, phản ánh cơ chế thải nhiệt chủ yếu qua hô hấp. Nhóm điều trị có phản ứng nhanh và giảm tần số hô hấp sớm hơn nhóm chứng, cho thấy hiệu quả của biện pháp điều trị hoặc khả năng thích nghi tốt hơn. Biên đổi tần số hô hấp có ý nghĩa lâm sàng quan trọng trong đánh giá gánh nặng nhiệt và hướng dẫn chăm sóc, điều trị thở trong điều kiện môi trường nóng bức.

#### **4.2.7. Biến đổi SpO<sub>2</sub> sau gánh nặng nhiệt**

Giảm SpO<sub>2</sub> là dấu hiệu cảnh báo giảm oxy máu, có thể do tăng tần số hô hấp nhưng thông khí không hiệu quả, mất nước, rối loạn điện giải, hoặc tổn thương phổi do gánh nặng nhiệt. Giảm SpO<sub>2</sub> kéo dài có thể dẫn đến thiếu oxy mô, rối loạn chuyển hóa, tăng nguy cơ tổn thương đa cơ quan, đặc biệt ở thở vốn nhạy cảm với thay đổi môi trường. Hồi phục SpO<sub>2</sub> sau 24h cho thấy nếu được chăm sóc, bù nước, điện giải và giảm nhiệt kịp thời, thở có thể phục hồi chức năng hô hấp và oxy hóa máu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy SpO<sub>2</sub> giảm rõ rệt ở cả hai nhóm khi chịu gánh nặng nhiệt, đặc biệt trong 30 phút đầu, phản ánh giảm oxy hóa máu cấp tính. Nhóm điều trị có mức giảm SpO<sub>2</sub> nặng hơn ở phút 30, nhưng hồi phục tốt sau 24h. Theo dõi SpO<sub>2</sub> là chỉ số quan trọng để phát hiện sớm và xử trí kịp thời các biến chứng thiếu oxy máu ở thở khi chịu gánh nặng nhiệt.

Thời điểm trước gánh nặng nhiệt ở nhóm điều trị: SpO<sub>2</sub> thấp hơn bình

thường (90%), nhóm chứng cao hơn (95%), phản ánh trạng thái nền khác biệt về chức năng hô hấp hoặc tuần hoàn. Thở duy trì trao đổi khí hiệu quả, oxy hóa máu ổn định. Tuy nhiên, nhóm điều trị có thể có nền chức năng hô hấp kém hơn hoặc đã có gánh nặng nhẹ trước can thiệp.

Thời điểm ngay sau khi chịu gánh nặng nhiệt (Phút 0–30) cho thấy ở cả hai nhóm: SpO<sub>2</sub> giảm rõ rệt, đặc biệt nhóm chứng giảm mạnh ngay phút 0 (85%), nhóm điều trị giảm dần đến thấp nhất ở phút 30 (84,6%). Tăng tần số hô hấp để tăng thải nhiệt qua hơi thở, nhưng thông khí nhanh không đồng nghĩa với tăng hiệu quả trao đổi khí, có thể gây giảm oxy hóa máu do thông khí-phổi không đồng đều. Thở nhanh kéo dài gây mất nước ưu trương, tăng độ nhớt máu, giảm lưu lượng máu qua phổi, giảm vận chuyển oxy.

Thời điểm sau 24 giờ gánh nặng nhiệt cho thấy cả hai nhóm: SpO<sub>2</sub> hồi phục về gần mức ban đầu, nhóm điều trị thậm chí cao hơn trước gánh nặng nhiệt (92%), nhóm chứng trở lại mức nền (95%). Nếu được bù nước, điện giải và giảm nhiệt kịp thời, thở phục hồi chức năng hô hấp, tuần hoàn, trao đổi khí hiệu quả hơn.

So sánh giữa hai nhóm cho thấy nhóm điều trị: SpO<sub>2</sub> giảm chậm hơn, thấp nhất ở phút 30, nhưng hồi phục tốt sau 24h, cho thấy khả năng thích nghi và phục hồi tốt hơn. Nhóm chứng cho thấy SpO<sub>2</sub> giảm mạnh ngay phút đầu, hồi phục chậm hơn, nguy cơ tổn thương mô phổi cấp tính cao hơn nếu không được can thiệp.

#### **4.3. Hạn chế của nghiên cứu**

Nghiên cứu được thực hiện trên mô hình thỏ với cỡ mẫu hạn chế trong điều kiện phòng thí nghiệm có kiểm soát, do đó khả năng khái quát hóa kết quả sang các loài khác hoặc ứng dụng lâm sàng còn hạn chế. Thiết kế chưa thực hiện đầy đủ quy trình làm mù người đánh giá, có thể gây sai lệch quan sát đối với các biến số định tính, mặc dù các chỉ số định lượng được đo tự

động phần nào giảm thiểu sai số này.

Bên cạnh đó, thời gian theo dõi ngắn (24 giờ sau gánh nặng nhiệt) chưa cho phép đánh giá toàn diện tiến trình hồi phục và các tác động tiềm tàng lâu dài của chế phẩm. Nghiên cứu cũng chưa khảo sát cơ chế tác dụng ở mức tế bào – phân tử và chưa so sánh trực tiếp với các biện pháp điều trị chuẩn, điều này cần được làm rõ trong các nghiên cứu tiếp theo.

## KẾT LUẬN

### **1. Kết quả đánh giá độc tính cấp của cao khô Sinh mạch tán- Nhục thung dung trên thực nghiệm**

Chuột nhắt trắng được sử dụng với các mức liều từ 7g/kg đến 35g/kg thể trọng, cao hơn 50 lần liều dự kiến dùng trên người. Theo dõi sau uống thuốc 72 giờ và 7 ngày không ghi nhận trường hợp tử vong hoặc biểu hiện độc tính cấp. Trọng lượng chuột không thay đổi đáng kể sau 72 giờ, nhưng tăng rõ rệt sau 7 ngày ở tất cả các lô, cho thấy cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung an toàn và có thể hỗ trợ tăng trưởng hoặc bảo vệ sức khỏe trên mô hình chuột nhắt.

### **2 . Kết quả về đánh giá tác dụng tăng sức chịu đựng nhiệt của cao khô Sinh mạch tán- Nhục thung dung trên thực nghiệm**

Cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung giúp thỏ tăng sức chịu đựng với gánh nặng nhiệt, duy trì ổn định các chỉ số sinh lý, hạn chế tổn thương mô và rối loạn điện giải, thúc đẩy quá trình hồi phục chức năng hô hấp và oxy hóa máu sau gánh nặng nhiệt. Tác dụng trên thỏ thực nghiệm thể hiện qua một số minh chứng sau, so với nhóm chứng:

- Nhóm điều trị có nhiệt độ trung tâm tăng thấp hơn và duy trì thấp hơn tại các thời điểm so với nhóm chứng, đặc biệt tại phút 0 và phút 10 sau gánh nặng nhiệt ( $p < 0,05$ ), cho thấy hiệu quả kiểm soát tăng nhiệt độ và phục hồi nhanh hơn.

- Tần số tim ở nhóm điều trị tăng rõ rệt trong giai đoạn đầu sau gánh nặng nhiệt, nhưng giảm nhanh và trở về gần mức ban đầu sau 24 giờ, phản ánh hiệu quả điều chỉnh chức năng tim và phục hồi sinh lý tốt hơn nhóm chứng.

- Các chỉ số huyết học (RBC, HGB, HCT) ở nhóm điều trị duy trì cao hơn nhóm chứng tại mọi thời điểm ( $p < 0,01$ ), cho thấy tác dụng bảo vệ hồng cầu, chống thiếu máu và tăng khả năng vận chuyển oxy. Các chỉ số bạch cầu,

tiêu cầu và phân nhóm biến động phù hợp với đáp ứng miễn dịch và điều hòa đông máu.

- Các chỉ số sinh hóa phản ánh tổn thương mô như LDH, Myoglobin, CK NAC đều tăng sau gánh nặng nhiệt ở cả hai nhóm, đặc biệt LDH và Myoglobin tăng mạnh ( $p < 0,05$ ), cho thấy tổn thương tế bào cơ và stress oxy hóa do say nóng. Nhóm điều trị có xu hướng phục hồi tốt hơn sau 24 giờ.

- Bicarbonat giảm nhẹ sau gánh nặng nhiệt rồi tăng trở lại sau 24 giờ, cho thấy rối loạn kiềm toan mức độ vừa phải nhưng cơ thể có khả năng tự điều chỉnh.

- Bilirubin ở cả hai nhóm không thay đổi có ý nghĩa thống kê, gợi ý gánh nặng nhiệt trong mô hình này chưa ảnh hưởng rõ rệt đến chuyển hóa Bilirubin và chức năng bài tiết mật.

- Acid uric tăng rõ và kéo dài ở nhóm điều trị, khác biệt với nhóm chứng, phản ánh biến đổi chuyển hóa purin dưới tác động kết hợp của gánh nặng nhiệt và can thiệp.

- Lactate chỉ tăng thoáng qua ở nhóm chứng và không thay đổi rõ ở nhóm điều trị, cho thấy đáp ứng chuyển hóa yếm khí được kiểm soát tốt hơn ở nhóm dùng Sinh mạch tán – Nhục thung dung.

- Các enzyme gan (AST, ALT, GGT) và chỉ số chức năng thận (Ure, Creatinine) biến động có ý nghĩa, nhóm điều trị kiểm soát tốt hơn các chỉ số này, chứng tỏ tác động bảo vệ gan, thận và điều hòa chuyển hóa.

- Các chỉ số điện giải (K, Na, Cl, Ca) biến đổi theo thời gian sau gánh nặng nhiệt ở cả hai nhóm. Nhóm điều trị duy trì điện giải ổn định hơn, đặc biệt kiểm soát tốt biến động Kali và Natri, hạn chế rối loạn điện giải nguy hiểm.

- Tần số hô hấp ở cả hai nhóm tăng mạnh ngay sau gánh nặng nhiệt, đạt đỉnh trong 10–30 phút đầu, sau đó giảm dần và trở về gần mức ban đầu sau 24 giờ, cho thấy sự phục hồi chức năng hô hấp. Nhóm điều trị có khả năng kiểm soát và thích nghi tốt hơn, giảm nhanh tần số hô hấp về mức bình thường.

- Chỉ số SpO<sub>2</sub> ở cả hai nhóm giảm nhẹ ngay sau gánh nặng nhiệt, đặc biệt nhóm điều trị giảm rõ rệt tại phút 30, nhưng hồi phục sớm hơn và duy trì mức SpO<sub>2</sub> cao hơn nhóm chứng ở các thời điểm sau. Sau 24 giờ, SpO<sub>2</sub> ở cả hai nhóm đều trở về gần mức ban đầu, phản ánh khả năng phục hồi oxy hóa máu.

## KHUYẾN NGHỊ

- Cần tiếp tục thực hiện các nghiên cứu thực nghiệm với cỡ mẫu lớn hơn, đa dạng đối tượng động vật và kéo dài thời gian theo dõi để đánh giá toàn diện hơn về tính an toàn và hiệu quả của cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung trong phòng và hỗ trợ điều trị các tình trạng liên quan đến gánh nặng nhiệt.

- Đề xuất tiến hành các nghiên cứu lâm sàng trên người nhằm xác định liều dùng tối ưu, hiệu quả thực tế và các tác dụng không mong muốn, từ đó xây dựng quy trình ứng dụng phù hợp trong thực hành Y học cổ truyền. Từ đó sử dụng cao khô Sinh mạch tán - Nhục thung dung như một biện pháp hỗ trợ tăng sức chịu đựng với gánh nặng nhiệt, đặc biệt ở các đối tượng có nguy cơ cao như người lao động ngoài trời, vận động viên, người cao tuổi hoặc bệnh nhân mắc bệnh mạn tính.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Quốc Bình (2014), Phòng chống tác động do nắng nóng đến sức khỏe, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, Hà Nội.
2. Meehl G.A. and Tebaldi C. (2004). More Intense, More Frequent, and Longer Lasting Heat Waves in the 21st Century. *Science*, 305(5686), 994–997.
3. Kiều Văn Khương và cộng sự (2018). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các biện pháp xử trí cấp cứu say nóng. Hội Nghị Đào Tạo Và Nghiên Cứu Học Quân Sự Năm 2018, 56–62.
4. Đặng Quốc Bảo, Cao Hồng Phúc (2012). Nghiên cứu trạng thái nhiệt trong quá trình lao động và luyện tập quân sự của bộ đội hóa học. *Tạp Chí Y - Dược Học Quân Sự*, 37.
5. Phạm Xuân Ninh (2003), Nghiên cứu ảnh hưởng của nhiệt độ, độ ẩm, tiếng ồn lên một số chỉ số sinh học ở người trong môi trường lao động quân sự và đề xuất biện pháp khắc phục, Luận án tiến sĩ, Đại học Khoa học Tự nhiên, Hà Nội.
6. Phạm Thị Minh Huệ, Nguyễn Thanh Hải, Võ Xuân Minh (2015) “Phytosome: Giải pháp tăng sinh khả dụng cho các hoạt chất có nguồn gốc dược liệu”, *Tạp chí Dược học*, T. 55, S. 1, pp. 2-7.
7. Học Viện Quân y (2017), Giáo trình sinh lý lao động quân sự, NXB Quân đội nhân dân, Hà Nội. tr 133-149
8. Trường Đại học Y Hà Nội – Bộ môn Miễn dịch – Sinh lý bệnh. *Sinh lý bệnh học*. Tái bản lần thứ hai. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2012. tr. 230–246.
9. Phạm Minh Khuê, Nguyễn Văn Khải, Hoàng Thị Giang, Nguyễn Thanh Hải, Phạm Thị Ngọc. *Sức khỏe nghề nghiệp: Dành cho đào tạo bác sĩ đa khoa*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2020.

10. Hosokawa Y, Casa DJ, Trtanj J, Belval LN, Deuster P, Demartini JK, et al. Exertional heat stroke: pathophysiology and risk factors. *BMJ Med.* 2022;1(1):e000239.
11. Eifling KP, Gaudio FG, Dumke C, Lipman GS, Otten EM, Martin AD, et al. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Heat Illness: 2024 update. *Wilderness Environ Med.* 2024;35(1):e1–e42
12. Galli L, et al. Overlapping mechanisms of exertional heat stroke and malignant hyperthermia. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(6)
13. Hifumi T., Kondo Y., Shimizu K. et al. (2018). Heat stroke. *J Intensive Care*, 6.
14. CNN H.W. India heat wave claims 2,330 lives. CNN, <<https://www.cnn.com/2015/06/01/asia/india-heat-wave-deaths/index.html>>, accessed: 03/07/2018.
15. Đặng Quốc Bảo (2012), Đánh giá hiệu quả lều cấp cứu say nóng, say nắng, đề tài cấp Bộ Quốc Phòng, cục quân y, Bộ Quốc Phòng, Hà Nội.
16. Eifling KP, Gaudio FG, Dumke C, Lipman GS, Otten EM, Martin AD, et al. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Heat Illness: 2024 update. *Wilderness Environ Med.* 2024;35(1):e1–e42.
17. Nguyễn Thị Quỳnh Hoa, Lê Thị Thanh Hoa, Hà Xuân Sơn, Đỗ Văn Hàm, et al. Giáo trình Sức khỏe môi trường – Sức khỏe nghề nghiệp. Hà Nội: Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam; 2021.
18. Baker LB. Physiology of sweat gland function: the roles of sweating and sweat composition in human health. *Temperature (Austin).* 2019;6(3):211–259
19. CDC/NIOSH. Occupational exposure to heat and hot environments. Cincinnati (OH): NIOSH; 2016. DHHS (NIOSH) Publication No. 2016-106

20. Bộ môn Hóa sinh – Trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh. Hóa sinh y học. TP Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Y học; 2020.
21. Srivastava P. Functions of heat shock proteins in pathways of the innate and adaptive immune system. *J Immunol.* 2014;193(12):5765–5771
22. Almusa A, et al. Heat-related illnesses in pediatric patients. *Clinician Rev.* 2025;35(9)
23. Lê Xuân Trường. Những xét nghiệm hóa sinh hiện đại sử dụng trong lâm sàng. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2015.
24. Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương. Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng. Tái bản có sửa chữa, bổ sung. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2015.
25. Wang Y, et al. Development and validation of a prognostic model for classic heat stroke. *Sci Rep.* 2023;13:18123.
26. Phạm Việt Dự (2011), Ôn bệnh, Nhà xuất bản Y học, 19-20, 93-97.
27. Dịch giả Nguyễn Tử Siêu, 2009, Hoàng Đề Nội Kinh. NXB Lao Động
28. 陈贵廷 và 杨思澍 (1991), 实用中西医结合诊断最治疗学, 中国医药科技出版社 (Trần Quý Đình và Dương Tư Thụ (1991), Thực dụng Trung – Tây y kết hợp chẩn đoán dữ trị liệu học, Nhà xuất bản Khoa học Kỹ thuật Y dược Trung Quốc).
29. Trần Quốc Bảo (2017), Lý luận cơ bản y học cổ truyền, Nhà xuất bản Y học, 144-145
30. Douma, M. J., Aves, T., Allan, K. S., et al (2020). First aid cooling techniques for heat stroke and exertional hyperthermia: a systematic review and metaanalysis. *Resuscitation*, 148, 173-190
31. Wang, N. L., Chang, C. K., Liou, Y. L., et al. (2005). Shengmai San, a Chinese herbal medicine protects against rat heat stroke by reducing inflammatory cytokines and nitric oxide formation. *Journal of pharmacological sciences*, 0505060001-0505060001.

32. Wong, K. H., Li, G. Q., Li, K. M., et al, (2011), Kudzu root: Traditional uses and potential medicinal benefits in diabetes and cardiovascular diseases, *Journal of Ethnopharmacology*.
33. Lo, L. C., Chen, C. Y., Chen, S. T., et al (2012). Therapeutic efficacy of traditional Chinese medicine, Shen-Mai San, in cancer patients undergoing chemotherapy or radiotherapy: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*, 13(1), 1-6.
34. Li, F., Fan, X., Zhang, Y., et al. (2019). A strategy for optimization and cardioprotective validation by combination of three compounds based on Chinese medicinal formula Sheng-Mai-San for myocardial ischemia. *The FASEB Journal*, 33(S1), 818-6.
35. Liu, C., Feng, Y., Zhou, D., et al (2022). Sheng-Mai San extracts attenuate heart injury in chronic intermittent hypoxia via suppressing oxidative damage and regulating glucose metabolism. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*, 5, 100194.
36. Zhang, X., Jia, Y., Yuan, Z., et al. (2022). Sheng Mai San ameliorated heat stress-induced liver injury via regulating energy metabolism and AMPK/Drp1-dependent autophagy process. *Phytomedicine*, 97, 153920.
37. Cao Hồng Phúc và cộng sự (2024). Nghiên cứu tình trạng tổn thương gan trong bệnh say nóng thực nghiệm . *Tạp Chí Y - Dược Học Quân Sự*, 83- 94.
38. Phan Văn Minh (2018), “Đánh giá độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng tăng khả năng chịu đựng với gánh nặng nhiệt trên thực nghiệm của cao khô giải thử khang”. Luận văn thạc sĩ Y học, Học viện Quân Y.
39. Hoàng Trọng Tuấn (2022), “ Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng chống say nắng, say nóng của chế phẩm thanh nhiệt trên động vật thực nghiệm”. Luận văn thạc sĩ Y học, Học viện y dược học cổ truyền Việt Nam

40. Hoàng Thị Tình (2018). “ Nghiên cứu một số chỉ số sinh lý, sinh hóa, huyết học ở bộ đội tập luyện có quần áo phòng hóa số 2 được uống viên nang GN16”. Luận văn thạc sĩ Y học, Học viện Quân y.
41. 邱秉新,邱森山. 生脉饮治疗脑功能轻微障碍综合征[J]. 中医杂志,1992,33(1):32. (Khâu Bình Tân, Khâu Sâm Sơn (1992), “Dùng Sinh mạch ẩm điều trị hội chứng rối loạn chức năng não mức độ nhẹ”, Tạp chí Trung y, 33(1), tr. 32).
42. Bộ Y tế (2018). Dược điển Việt Nam, lần xuất bản thứ năm, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.1095, 1110, 1241, 1273, 1279.
43. Viện dược liệu (2006), Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam, Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật, Tập II, tr. 216, 416, 446, 680.
44. Bộ Y tế, Dược liệu học, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 111-113, 215-223, 243-250, 273-274.
45. Chao-Yang Chen, Ling-Yan Lu et al. Shengmai injection, a traditional chinese patent medicine, for intradialytic hypotension: a systematic review and meta-analysis. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:703815
46. Jian Shen, Feng Xu, Bin Jin, Rongquan Zhang. Effects of Supplemented Shengmai San (SMS) on Blood Biochemistry and HSP72 Expression in Peripheral Blood of Flying-saucer Athletes before and after High Temperature Training. Journal of Integrative Medicine. 2020; 9(02): 17-21.
47. Pou Kuan Leong, Kam Ming Ko. Shengmai San: a modern medicine perspective on its remedial effects on Qi and Yin deficiency syndrome in Chinese medicine. Longhua Chinese Medicine. 2018; 1-13.
48. 邱秉新,邱森山. 生脉饮治疗脑功能轻微障碍综合征[J]. 中医杂志,1992,33(1):32. (Khâu Bình Tân, Khâu Sâm Sơn (1992), “Sinh mạch

- âm điều trị hội chứng rối loạn chức năng não mức độ nhẹ”, Tạp chí Trung y, 33(1), tr. 32).
49. 刘春援. 生脉散加味治疗烧伤斑痕瘙痒症 1 例. 江西中医药杂志, 1988 (2). (Luu Xuân Viên (1988), “Dùng Sinh mạch tán gia vị điều trị 1 trường hợp ngứa sẹo sau bỏng”, Tạp chí Trung y dược Giang Tây, số 2
  50. 王浩廷, 付效国, 王琳. 生脉散加味治疗病毒性心肌炎的临床观察. 中华现代临床医学杂志, 2008 (2). (Vương Hạo Đình, Phó Hiệu Quốc, Vương Lâm (2008), “Quan sát lâm sàng điều trị viêm cơ tim do virus bằng Sinh mạch tán gia vị”, Tạp chí Y học lâm sàng hiện đại Trung Hoa, số 2).
  51. 李清亚. 临床营养师指南 (2010). 人民军医出版. (Lý Thanh Á (2010), Hướng dẫn dinh dưỡng lâm sàng Tập 1, Nhà xuất bản Quân đội Nhân dân).
  52. 张士舜. 医学参西衷中录 (2016). 第二卷, 心血管篇. 天津科学技术出版社. (Trương Sĩ Thuần (2016), Y học tham Tây trung trung lục, Tập 2 – Phần tim mạch, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Thiên Tân).
  53. Chao-Yang Chen, Ling-Yan Lu et al. Shengmai injection, a traditional chinese patent medicine, for intradialytic hypotension: a systematic review and meta-analysis. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:703815
  54. 王浩廷, 付效国, 王琳. 生脉散加味治疗病毒性心肌炎的临床观察. 中华现代临床医学杂志, 2008 (2). (Vương Hạo Đình, Phó Hiệu Quốc, Vương Lâm (2008), “Quan sát lâm sàng điều trị viêm cơ tim do virus bằng Sinh mạch tán gia vị”, Tạp chí Y học lâm sàng hiện đại Trung Hoa, số 2).

55. 李清亚. 临床营养师指南 (2010). 人民军医出版社 Lý Thanh Á (2010),  
Hướng dẫn dinh dưỡng lâm sàng Tập 2, Nhà xuất bản Quân đội Nhân  
dân.
56. 张士舜. 医学参西衷中录 (2016). 第二卷, 心血管篇. 天津科学技术出  
版社. (Trương Sĩ Thuấn (2016), Y học trung tây tham khảo lục, Tập 2 –  
Phân tim mạch, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Thiên Tân).
57. Nguyễn Ngô Quang (2015). Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm  
sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu (ban hành kèm theo Quyết định số  
141/QĐ-K2ĐT ngày 27/10/2015).
58. Bouchama A, et al. Insights into pathophysiology and therapeutic  
strategies for heat stroke: lessons from a baboon model. *Br J Pharmacol.*  
2024;181(3)
59. Crandall CG, et al. Sympathetic nerve activity and whole-body heat  
stress in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2011;110(6):1480–1485.
60. Gullo D, et al. Effect of calcium channel modulators on temperature  
regulation in rodent models. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005;81(2)
61. Myricetin against myocardial injury in rat heat stroke model. *Fundam  
Clin Pharmacol.* 2021;35
62. Walji R, et al. The safety of herbal medicine: from prejudice to evidence.  
*Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:158015
63. United Nations. Globally Harmonized System of Classification and  
Labelling of Chemicals (GHS). 10th revised ed. New York, Geneva:  
United Nations; 2023.
64. Đàm, Đ.T., Phương pháp xác định độc tính của thuốc. Nhà xuất bản Y  
học. Hà Nội, 2014.
65. Bộ y Tế. Quyết định 708/QĐ-BYT về việc ban hành tài liệu chuyên môn  
Hướng dẫn sử dụng kháng sinh. 2015.

66. Okab, A., S.G. El-Banna, and A. Koriem, Influence of environmental temperatures on some physiological and biochemical parameters of New-Zealand rabbit males. *Slovak Journal of Animal Science*, 2008. 41(1): p. 12-19.
67. Kishk, W., R.A. Tharwat, H. Khalil, and M. Ayoub. Seasonal effects on white New Zealand and Californian rabbit bucks semen characteristics, hematological parameters and body reaction performance in Egypt. in *5th International Poultry Conference*. 2009.
68. Ondruska, L., et al., Influence of elevated ambient temperature upon some physiological measurements of New Zealand White rabbits. 2011.
69. Askar, A. and I. Ismail, Impact Of Heat Stess Exposure On Some Reproductive And Physiological Traits Of Rabbit Does. *Egyptian Journal of animal production*, 2012. 49(2): p. 151-159.
70. Liu, C.-C., et al., Dexamethasone improves heat stroke-induced multiorgan dysfunction and damage in rats. *International journal of molecular sciences*, 2014. 15(11): p. 21299-21313.

**PHỤ LỤC 1: TIÊU CHUẨN CƠ SỞ CỦA CAO KHÔ SINH MẠCH TÁN  
– NHỤC THUNG DUNG**

## PHỤ LỤC 2: THÀNH PHẦN HÓA HỌC VÀ CÔNG DỤNG CỦA CÁC VỊ THUỐC TRONG BÀI THUỐC

### 1. Nhân sâm



*Ảnh 1.1: Nhân sâm (Radix Ginseng)*

- Nhân sâm là rễ phơi hay sấy khô của cây *Panax ginseng* C.A.Mey, thuộc họ Ngũ gia bì (*Araliaceae*), được dùng rất phổ biến trong y học cổ truyền. Tên dược liệu là *Radix Ginseng*, còn có các tên khác như bạch điều sâm, bạch sâm, biệt trực sâm, Triều Tiên sâm...

- Về tính vị và quy kinh, nhân sâm có vị ngọt, hơi đắng, tính bình, quy vào các kinh tỳ, phế và tâm. Tác dụng chính: đại bổ nguyên khí, ích huyết, kiện tỳ ích phế, sinh tân dịch, an thần và ích trí; thường dùng trong các trường hợp khí hư muốn thoát, tay chân lạnh, mạch vi, tỳ hư kém ăn, phế hư ho suyễn, hao tân dịch (khát nhiều, nội nhiệt, đái tháo), suy nhược sau bệnh lâu ngày, hồi hộp, suy tim, dễ choáng ngất.

- Về thành phần hóa học, nhân sâm chứa chủ yếu các saponin triterpenoid nhóm dammaran gọi chung là ginsenosid; hàm lượng saponin trong rễ củ chính khoảng 3,3%, trong rễ con có thể tới khoảng 6,4%, và rễ sâm trồng thường có hàm lượng saponin thấp hơn sâm mọc hoang.

- Các tác dụng dược lý chính của ginsenosid và dịch chiết Nhân sâm có thể tóm lược như sau: Có tác dụng kháng histamin và kháng cholin, giúp giảm co thắt ruột trong các mô hình thí nghiệm trên động vật.

+ Làm giảm cholesterol huyết thanh trong một số nghiên cứu thực nghiệm.

+ Vừa làm giảm hoạt động quá mức, vừa giúp tăng sự tinh táo; trên

chuột thấy thời gian nằm yên nhiều nhưng thời gian ngủ lại giảm.

- + Tác dụng chống stress, cải thiện khả năng nhận biết và trí nhớ trong các mô hình thử nghiệm.

- + Ảnh hưởng hai pha trên huyết áp (có thể làm tăng rồi hạ tùy điều kiện và liều dùng).

- + Kích thích tổng hợp ARN ở gan, nếu tiêm ginsenosid trước khi dùng các chất tiền sinh tổng hợp.

- + Tăng chuyển hóa glucose thành glycogen, hạn chế giảm glycogen, ATP, creatin phosphat và hạn chế tăng acid lactic, acid pyruvic trong cơ khi gắng sức, nhờ đó tăng sức bền và khả năng làm việc cơ.

- + Tăng bài niệu kèm theo tăng thải urê.

- + Tăng khả năng bảo vệ cơ thể trước tác hại của bức xạ.

- + Có tác dụng hạ sốt, giảm đau trong một số mô hình viêm – thấp khớp.

- + Tăng chức năng sinh dục; riêng ginsenosid Rc được ghi nhận giúp tăng tính linh động của tinh trùng.

- + Có tác dụng kích thích và điều hòa miễn dịch.

- Cách dùng, liều lượng: Mỗi ngày dùng khoảng 4–10 g nhân sâm khô. Nhân sâm được thái lát mỏng, cho vào chén sứ, thêm một ít nước, đậy kín rồi đun cách thủy cho đến khi dược chất và hương vị được chiết hết; dùng dịch chiết này để uống [42],[43],[44].

## 2. Ngũ vị tử



*Ảnh 1.2. Ngũ vị tử (Fructus Schisandrae)*

- Tên khoa học: *Fructus Schisandrae*; còn gọi là bắc ngũ vị tử, ngũ vị tử hoa nam.

- Tính vị – quy kinh: vị chua, chất, tính ấm, quy vào kinh phế và thận.

- Công năng – chủ trị: liễm phế chỉ ho, sinh tân chỉ hãn, bổ thận cố tinh, chỉ tả, an thần. Thường dùng trong các trường hợp: ho lâu ngày, hư suyễn; mộng tinh, di tinh, hoạt tinh, đái dầm, tiểu nhiều lần; tiêu chảy kéo dài; tự hãn, đạo hãn; tân dịch hao tổn, khát nước, nội nhiệt, tiêu khát; hồi hộp, mất ngủ.

- Cách dùng – liều dùng: thường dùng 1,5–6 g/ngày, dưới dạng thuốc sắc, hay phối hợp với các vị khác trong bài thuốc.

- Thành phần hóa học chủ yếu của ngũ vị tử gồm:

+ Các lignan thuộc nhóm dibenzo[a,c]cyclooctadiene (schisandrin, schisandrin B/C, schisantherin A-E, gomisin...), chiếm hàm lượng đáng kể trong quả và hạt, đóng vai trò hoạt tính sinh học chính.

+ Tinh dầu mùi chanh (vỏ quả 2,6–3,2%, thân 0,2–0,7%, hạt 1,6–1,9%) với thành phần chính là sesquiterpen (30%), aldehyd, xeton (20%).

+ Các acid hữu cơ: acid citric (11%), acid malic (7–8,5%), acid tartaric (0,8%), cùng vitamin C và các acid phenolic khác.

+ Ngoài ra còn có monoterpen (borneol, 1,8 cineol, citral, p-cymol,  $\alpha/\beta$ -pinene) và các sesquiterpen khác như sesquicarene,  $\alpha/\beta$ -chamigrene,  $\beta$ -bisabolene.

+ Các hợp chất khác như polysaccharide, monosaccharide, flavonoid, phytosterol, và một số khoáng chất cũng hiện diện trong ngũ vị tử.

- Tác dụng dược lý:

+ Trên hệ thần kinh: Schisandrin và các lignan của ngũ vị tử kích thích hệ thần kinh trung ương ở mức độ vừa, cải thiện tỉnh táo, giảm mệt mỏi, có tiềm năng bảo vệ tế bào thần kinh và được nghiên cứu trong bệnh Alzheimer, Parkinson nhờ tác dụng chống oxy hóa, chống viêm và giảm hình thành amyloid beta.

+ Trên gan: Nhiều nghiên cứu cho thấy các lignan (như schisandrin B) có tác dụng chống oxy hóa mạnh, bảo vệ tế bào gan, hỗ trợ giảm tổn thương

gan do độc chất hoặc do gan nhiễm mỡ không do rượu, đồng thời cải thiện chuyển hóa lipid và glycogen, dù vẫn cần thêm dữ liệu lâm sàng lớn.

+ Trên tim mạch và hô hấp: Chiết xuất ngũ vị tử có thể giúp giãn mạch, cải thiện tuần hoàn, hỗ trợ hạ huyết áp nhẹ và tăng lưu lượng máu cơ tim; nước sắc còn cho thấy hỗ trợ hô hấp, giảm ho, cải thiện một số biểu hiện hen trong mô hình thực nghiệm nhờ điều hòa phản ứng viêm và dị ứng.

+ Trên nội tiết – sinh dục và tâm thần: Ngũ vị tử thường được dùng để an thần, giảm lo âu, cải thiện giấc ngủ, giảm hồi hộp và hỗ trợ phụ nữ tiền mãn kinh trong một số nghiên cứu nhỏ; đồng thời là vị thuốc cổ điển trong các bài bổ thận, cố tinh, hỗ trợ rối loạn chức năng sinh dục do thận hư theo YHCT.

+ Trên miễn dịch và kháng khuẩn: Các dịch chiết cho thấy tác dụng điều hòa miễn dịch, tăng sức đề kháng và có khả năng ức chế một số vi khuẩn như tụ cầu vàng, trực khuẩn thương hàn, phẩy khuẩn tả... trong điều kiện in vitro, nhưng việc ứng dụng lâm sàng cần cân nhắc liều và dạng dùng phù hợp.

+ *Tác dụng chống mệt mỏi của Ngũ vị tử*

Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng chiết xuất Ngũ vị tử có hiệu quả ức chế tổn thương của động mạch lớn. Nó cũng có liên quan đến việc tăng sức bền, độ chính xác của chuyển động và khả năng làm việc thể chất, cũng như kiểm soát huyết áp động mạch và cải thiện các dấu hiệu trao đổi chất.

Các nghiên cứu trên động vật gần đây đã báo cáo những tác dụng có lợi của chiết xuất Ngũ vị tử. Ví dụ, việc bổ sung dịch chiết đường như làm giảm sự phân hủy protein và tăng tổng hợp protein, cũng như tăng cường các tác dụng chống oxy hóa và chống viêm trên sợi cơ xương. Ngoài ra, chiết xuất Ngũ vị tử cũng được tìm thấy để cải thiện khối lượng và sức mạnh của cơ xương, cũng như sức bền ở chuột. Trên người, việc bổ sung chiết xuất Ngũ vị tử cũng được chứng minh làm tăng sức mạnh cơ bắp. Các kết quả nghiên cứu gần đây cho thấy rằng việc bổ sung chiết xuất Ngũ vị tử trong 12 tuần ở người đã cải thiện sức mạnh cơ bắp (trung bình là 7,7%). Trapani và cộng sự, báo cáo rằng sức mạnh cơ của cơ được xác định bởi hoạt động của adenosine

triphosphatase (ATPase). Hơn nữa, việc bổ sung chiết xuất Ngũ vị tử đã được chứng minh là làm tăng hoạt động của ATPase trong dạ dày ruột và cơ bắp ở chuột. Đây có thể là cơ sở lý thuyết cho cơ chế tăng sức mạnh cơ bắp bằng cách bổ sung chiết xuất SC. Trong khi đó, một nghiên cứu gần đây chứng minh bổ sung Ngũ vị tử dài hạn có thể ngăn ngừa tăng lactate sau khi tập thể dục. [42],[43],[44].

### 3. Mạch môn đông



*Ảnh 1.3 Mạch môn đông ( Ophiopogon japonicus )*

- Tên khoa học: *Ophiopogon japonicus*
- Tên khác: Mạch đông, cây lan tiên
- Tính vị, quy kinh: Cam, vi khô, vi hàn. Quy vào các kinh tâm, phế, vị.
- Công năng, chủ trị: Dưỡng vị sinh tân, nhuận phế thanh tâm. Chủ trị: phế nhiệt do âm hư, ho khan, ho lao, tân dịch thương tổn, tâm phiền mất ngủ, tiêu khát, lão bón.
- Cách dùng, liều dùng: Ngày dùng từ 6 g đến 12 g. Dạng thuốc sắc. Thường phối hợp với các vị thuốc khác.
- Thành phần hóa học: Các thành phần chính của mạch môn đông bao gồm: glucosid; Carbohydrat, Chất nhầy , polysaccharide , tinh dầu và các thành phần như  $\beta$  – patchoulen , longifolen , cyperen , hay  $\alpha$ - humulen , guajol , jasmolelon .
- Tác dụng dược lý:
  - + Các thành phần chính của mạch môn đông gồm saponin steroid, homoisoflavonoid và polysaccharid, mang lại nhiều tác dụng dược lý như bảo vệ tim mạch, chống viêm, chống oxy hóa, điều hòa miễn dịch, chống ho và

kháng khuẩn, một số nghiên cứu còn ghi nhận tiềm năng chống ung thư.

+ Dùng mạch môn đông đường uống cho thấy hiệu quả bảo vệ cơ tim trong các mô hình tổn thương do isoproterenol, với các biểu hiện: giảm độ chênh ST, giảm nồng độ các enzym dấu ấn tổn thương cơ tim, tăng hoạt tính các enzym chống oxy hóa ở huyết thanh và cơ tim, đồng thời có tác dụng bảo vệ trong tổn thương tái tưới máu sau thiếu máu cục bộ. Các saponin steroid từ rễ mạch môn đông cũng được chứng minh giúp bảo vệ chống suy tim mạn do doxorubicin qua cơ chế ức chế viêm và stress oxy hóa, gợi ý khả năng trở thành một hướng điều trị hỗ trợ tiềm năng cho suy tim mạn tính. [42],[43],[44].

#### 4. Nhục thung dung [45]



*Ảnh 1.4 Nhục thung dung Cistanche deserticola*

- Tên khoa học: *Cistanche deserticola*
- Tên khác: Thung dung, Hắc tư lệnh, Đại vân, Nhục tùng dung, Địa tinh (tinh chất của đất), Kim duẩn (cây măng vàng).
- Tính vị, quy kinh: vị ngọt, mặn, tính ấm, quy vào hai kinh là đại tràng và thận.
- Công năng, chủ trị: bổ thận, kiện dương, nhuận tràng, ích tinh, huyết. Chủ trị nam giới liệt dương, nữ giới không có thai, đới hạ, băng lậu, lưng gối lạnh đau, cơ bắp không có sức, huyết khô, tiện bí...
- Thành phần hóa học: Nhục thung dung có chứa các chất như: Boschnaloside, echinacoside, Orobanin, Epilogahic axit, Bbetaine. Cùng với

rất nhiều loại Axit hữu cơ và trên 10 loại Axit Amin khác nhau. Bên cạnh đó, trong nhục thung dung còn có chứa một lượng nhỏ Alkaloid và chất trung tính kết phẩm.

- Tác dụng dược lý:

+ Các nghiên cứu dược lý hiện đại cho thấy Nhục thung dung có nhiều tác dụng sinh học liên quan đến chống lão hóa, bảo vệ thần kinh và điều hòa miễn dịch. Các chiết xuất giàu echinacoside, acteoside và các hợp chất phenylethanoid glycoside có khả năng điều hòa miễn dịch, chống oxy hóa mạnh, chống chết tế bào và cải thiện chức năng nhận thức trong nhiều mô hình thực nghiệm trên động vật.

+ Về miễn dịch và chống lão hóa, một số nghiên cứu cho thấy Nhục thung dung có thể làm tăng chỉ số tuyến ức, lách, tăng hoạt tính thực bào, tăng sinh lympho, điều chỉnh các cytokine như IFN- $\gamma$ , IL-6 và có liên quan đến điều hòa trục SIRT1-p53, qua đó góp phần làm chậm các biến đổi miễn dịch liên quan tuổi già.

+ Về chống oxy hóa và bảo vệ tế bào, các chiết xuất từ Nhục thung dung giúp quét nhiều loại gốc tự do in vitro và in vivo, tăng hoạt tính SOD, CAT, GPx, giảm MDA và ức chế peroxid hóa lipid; echinacoside đã được chứng minh làm giảm chết rụng tế bào thần kinh SH-SY5Y do TNF- $\alpha$  thông qua giảm ROS nội bào, ức chế caspase-3 và ổn định điện thế màng ty thể.

+ Về thần kinh – nhận thức, Nhục thung dung được ghi nhận cải thiện học tập và trí nhớ trên các mô hình sa sút trí tuệ mạch máu và suy giảm nhận thức do tuổi, có thể nhờ thúc đẩy biểu hiện và tác dụng của yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF), hỗ trợ biệt hóa tế bào thần kinh, hình thành synap và cải thiện hành vi nhận thức.

+ Về miễn dịch và chống viêm, chiết xuất Nhục thung dung kích hoạt bạch cầu, tăng hoạt tính thực bào, tăng các tế bào sản xuất kháng thể; acteoside cho thấy tác dụng bảo vệ gan rõ rệt trên mô hình viêm gan – suy gan do D-GalN/LPS; các chế phẩm giàu echinacoside còn làm giảm viêm đại

tràng do DSS ở chuột. Đồng thời, nhiều công trình ghi nhận thêm các tác dụng điều hòa hormone sinh dục, chống mệt mỏi và hỗ trợ tạo xương, song phần lớn vẫn ở mức tiền lâm sàng và cần thêm nghiên cứu lâm sàng quy mô lớn để khẳng định.

### **PHỤ LỤC 3: GIẤY XÁC NHẬN**