

ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG CỦA BÀI THUỐC BỔ THẬN SINH TINH THANG LÊN CHỈ SỐ SINH HÓA VÀ MÔ BỆNH HỌC ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

TS. NGUYỄN THANH HÀ TUẤN
BS. VŨ TRÍ LINH, PGS.TS. NGUYỄN HOÀNG NGÂN
Học viện Quân y
TS. LÊ MẠNH CƯỜNG
Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương
Phản biện khoa học: PGS.TS. VŨ BÌNH DƯƠNG
Giám đốc Trung tâm Nghiên cứu
ứng dụng sản xuất thuốc, Học viện Quân y

TÓM TẮT: Nghiên cứu ảnh hưởng của dịch chiết Bài thuốc Bổ thận sinh tinh thang lên các chỉ số sinh hóa và hình ảnh mô bệnh học.

Kết quả: Các chỉ số sinh hóa máu (bao gồm AST, ALT, cholesterol toàn phần, creatinin và albumin huyết tương) trên chuột cống trắng uống dịch chiết bài thuốc Bổ thận sinh tinh thang liều 12,6 g/kg/ngày và 37,8 g/kg/ngày, liên tục hàng ngày trong 90 ngày, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ở mỗi thời điểm nghiên cứu và khác biệt không có ý nghĩa thống kê trong từng lô tại các thời điểm nghiên cứu; hình ảnh mô bệnh học gan, lách, thận chuột các lô uống thuốc không khác biệt so với lô chứng và không phát hiện tổn thương.

Từ khóa: Bổ thận sinh tinh thang, sinh hóa máu, hình ảnh mô bệnh học.

ABSTRACT: Study the effect of the extract of Bo than sinh tinh thang remedies on the blood chemistry indexes, and histopathological images.

The result: The extract of Bo than sinh tinh thang remedies with doses of 12.6 g/kg/24h and 37.8 g/kg/24h, was orally administered to rats daily for 90 days. There was no statistically significant differences between treatment groups compared to control group in the blood chemistry indexes include AST, ALT, total cholesterol, creatinin and albumin. Histopathological images of the liver, spleen, kidneys were normal.

Keywords: Bo than sinh tinh thang, blood chemistry, histopathological images.

Chịu trách nhiệm nội dung: TS. Nguyễn Thanh Hà Tuấn, Email: nguyentuan000010@gmail.com

Ngày nhận bài: 02/5/2019; mời phản biện khoa học: 10/5/2019; chấp nhận đăng: 30/5/2019.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Rối loạn cương dương (Erectile dysfunction) là một trong những rối loạn tình dục hay gặp ở nam giới, đặc biệt từ 40 tuổi trở lên. Người mắc chứng rối loạn cương dương khó thỏa mãn trong sinh hoạt tình dục, dẫn đến những ức chế về tâm lý, ảnh hưởng xấu đến chất lượng cuộc sống và hạnh phúc gia đình.

Y học cổ truyền mô tả rối loạn cương dương trong chứng “dương nuy”, với nguyên nhân do cơ thể suy nhược (tâm tì tổn thương làm tinh khí hao kiệt), rối loạn thần kinh chức năng (thận hư gây bại tinh huyết), viêm nhiễm lâu ngày (thấp nhiệt tích trệ) [1]. Có nhiều nghiên cứu và phát triển các vị thuốc, bài thuốc cổ truyền chữa trị chứng dương nuy cho kết quả khả quan. Bài thuốc Bổ thận sinh tinh thang với các dược liệu bổ thận dương, sinh tinh, bổ khí huyết... đã được nhiều thầy thuốc sử

dụng trong điều trị chứng dương nuy. Kế thừa kết quả này, Khoa Y học cổ truyền, Bệnh viện Quân y 103 đề xuất nghiên cứu sử dụng bài thuốc Bổ thận sinh tinh thang trong điều trị.

Để có cơ sở khoa học cho việc sử dụng rộng rãi bài thuốc Bổ thận sinh tinh thang, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của dịch chiết bài thuốc lên các chỉ số sinh hóa và mô bệnh học động vật thực nghiệm.

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

2.1. Chất liệu, đối tượng, thiết bị nghiên cứu:

- Thuốc nghiên cứu (thuốc thử): dịch chiết bài thuốc Bổ thận sinh tinh thang, với công thức: Nhân sâm (*Radix Ginseng*): 20g; Dâm dương hoắc (*Herba Epimedii*): 10g; Ba kích (*Radix Morindae Officinalis*): 15g; Tỏa dương (*Herba*

Cynomorii): 15g; Bạch tật lê (*Fructus Tribuli*): 15g; Sơn thù du (*Fructus Corni*): 10g.

Các vị thuốc do Khoa Dược (Bệnh viện Quân y 103) cung cấp, đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV [2]; sắc đóng gói tại Khoa Y học cổ truyền (Bệnh viện Quân y 103) bằng hệ thống máy sắc thuốc và đóng gói tự động của Hàn Quốc. Liều dùng được tính theo gam dược liệu khô. Liều dự kiến trên người (trọng lượng trung bình 50 kg) là 90 g/người/ngày, tương đương liều 1,8 g/kg/ngày. Liều quy đổi trên chuột cống trắng (hệ số 7) là 12,6 g/kg/ngày.

- Đối tượng nghiên cứu: 24 con chuột cống trắng chủng Wistar khỏe mạnh, trọng lượng 160-180 g/con, do Ban động vật (Học viện Quân y) cung cấp, nuôi dưỡng theo tiêu chuẩn động vật nghiên cứu.

- Thiết bị, hóa chất: máy xét nghiệm sinh hóa Biochemical Systems International Srl, Italia, model 3000 Evolution, hóa chất của hãng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Đánh giá ảnh hưởng của thuốc thử lên các chỉ tiêu sinh hóa: chia đều ngẫu nhiên 24 con chuột cống trắng làm 3 lô, gồm lô chứng (chuột uống nước cất), lô trị 1 (chuột uống thuốc thử, liều 12,6 g/kg/ngày); lô trị 2 (chuột uống thuốc thử, liều 37,8 g/kg/ngày - gấp 3 lần lô trị 1).

Cho chuột uống thuốc thử hoặc nước cất mỗi ngày 1 lần vào 8 giờ sáng, liên tục trong 90 ngày. Các chỉ số sinh hóa máu phản ánh chức năng gan, thận và chuyển hóa: ALT, AST, albumin, cholesterol toàn phần, nồng độ creatinin huyết thanh [3], [4] được theo dõi và kiểm tra vào các thời điểm trước lúc uống thuốc (D0), sau 45 ngày (D45) và sau 90 ngày (D90) uống thuốc.

- Đánh giá ảnh hưởng của thuốc thử lên mô bệnh học gan, lách, thận chuột (thực hiện tại Bộ môn - Khoa Giải phẫu bệnh Pháp y, Bệnh viện Quân y 103): sau 90 ngày uống thuốc, chuột được mổ để quan sát đại thể gan, lách, thận. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, lách, thận của ít nhất 30% số chuột ở mỗi lô.

- Xử lý số liệu nghiên cứu: theo phương pháp thống kê y sinh học bằng phần mềm SPSS 22.0. Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$; khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ NHẬN XÉT.

3.1. Ảnh hưởng của bài thuốc đến các chỉ tiêu sinh hóa máu chuột:

So sánh hoạt độ enzyme AST và ALT máu chuột các lô trong cùng 1 thời điểm hoặc trong cùng lô tại các thời điểm, đều thấy sự khác biệt

không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Như vậy dịch chiết Bỏ thận sinh tinh thang với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi hoạt độ enzyme AST và ALT (với $p > 0,05$), không gây hủy hoại tế bào gan trên chuột.

Bảng 1. Biến đổi hoạt độ AST, ALT máu chuột.

Thời điểm		Lô chứng ⁽¹⁾	Lô trị 1 ⁽²⁾	Lô trị 2 ⁽³⁾	p ₁₋₂₋₃
AST (U/l)	D0 ^(a)	119,88 ± 24,42	120,63 ± 24,08	126,50 ± 21,06	p ₁₋₂ > 0,05
	D45 ^(b)	115,13 ± 11,98	113,50 ± 21,38	118,38 ± 21,33	p ₁₋₃ > 0,05
	D90 ^(c)	125,63 ± 21,68	119,50 ± 23,57	117,38 ± 11,67	p ₂₋₃ > 0,05
	p	p _{a-b; a-c; b-c} > 0,05			-
ALT (U/l)	D0 ^(a)	96,75 ± 20,46	88,75 ± 29,47	97,00 ± 11,11	p ₁₋₂ > 0,05
	D45 ^(b)	88,00 ± 6,39	81,25 ± 18,02	89,25 ± 19,01	p ₁₋₃ > 0,05
	D90 ^(c)	95,75 ± 13,70	91,88 ± 14,23	94,88 ± 19,75	p ₂₋₃ > 0,05
	p	p _{a-b; a-c; b-c} > 0,05			-

So sánh nồng độ albumin và cholesterol toàn phần máu chuột các lô trong cùng 1 thời điểm hoặc trong cùng lô tại các thời điểm nghiên cứu, thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Như vậy, dịch chiết Bỏ thận sinh tinh thang với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi nồng độ albumin và cholesterol toàn phần máu chuột.

Bảng 2. Biến đổi nồng độ albumin và cholesterol toàn phần máu chuột.

Thời điểm		Lô chứng ⁽¹⁾	Lô trị 1 ⁽²⁾	Lô trị 2 ⁽³⁾	p ₁₋₂₋₃
Albumin (g/l)	D0 ^(a)	28,00 ± 0,76	27,75 ± 2,38	28,13 ± 1,64	p ₁₋₂ > 0,05
	D45 ^(b)	27,50 ± 2,39	27,25 ± 1,83	27,38 ± 2,50	p ₁₋₃ > 0,05
	D90 ^(c)	28,63 ± 2,56	28,38 ± 1,30	28,88 ± 1,13	p ₂₋₃ > 0,05
	p	p _{a-b; a-c; b-c} > 0,05			-
Cholesterol toàn phần (mmol/l)	D0 ^(a)	1,03 ± 0,07	1,14 ± 0,30	1,11 ± 0,33	p ₁₋₂ > 0,05
	D45 ^(b)	0,90 ± 0,23	0,95 ± 0,27	0,89 ± 0,15	p ₁₋₃ > 0,05
	D90 ^(c)	1,04 ± 0,17	0,99 ± 0,20	0,94 ± 0,11	p ₂₋₃ > 0,05
	p	p _{a-b; a-c; b-c} > 0,05			-

So sánh nồng độ creatinin máu chuột các lô trong cùng 1 thời điểm hoặc trong cùng lô tại các thời điểm, thấy sự khác biệt không có ý nghĩa

thống kê ($p > 0,05$). Như vậy, dịch chiết Bồ thận sinh tinh thang với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi nồng độ creatinin máu chuột.

Các chỉ tiêu sinh hóa đánh giá ảnh hưởng lên chức năng gan (AST, ALT), thận (creatinin) và chuyển hóa (albumin, cholesterol) cho phép khảo sát những ảnh hưởng lên chức năng các cơ quan quan trọng trong chuyển hóa, thải trừ thuốc [3, 4, 5]. Các chỉ số sinh hóa đã khảo sát đều thay đổi không khác biệt so với lô chứng sinh lí cũng như so với trước khi dùng thuốc.

Bảng 3. Biến đổi nồng độ creatinin ($\mu\text{mol/l}$) máu chuột.

Thời điểm	Lô chứng ⁽¹⁾	Lô trị 1 ⁽²⁾	Lô trị 2 ⁽³⁾	p_{1-2-3}
D0 ^(a)	44,00 $\pm 4,75$	47,50 $\pm 6,65$	46,38 $\pm 4,44$	$p_{1-2} > 0,05$
D45 ^(b)	45,63 $\pm 4,53$	45,25 $\pm 3,96$	44,75 $\pm 5,73$	$p_{1-3} > 0,05$
D90 ^(c)	48,38 $\pm 5,50$	48,50 $\pm 6,16$	47,13 $\pm 3,72$	$p_{2-3} > 0,05$
p	$p_{a-b; a-c; b-c} > 0,05$			-

3.2. Kết quả mô bệnh học gan, lách, thận chuột nghiên cứu:

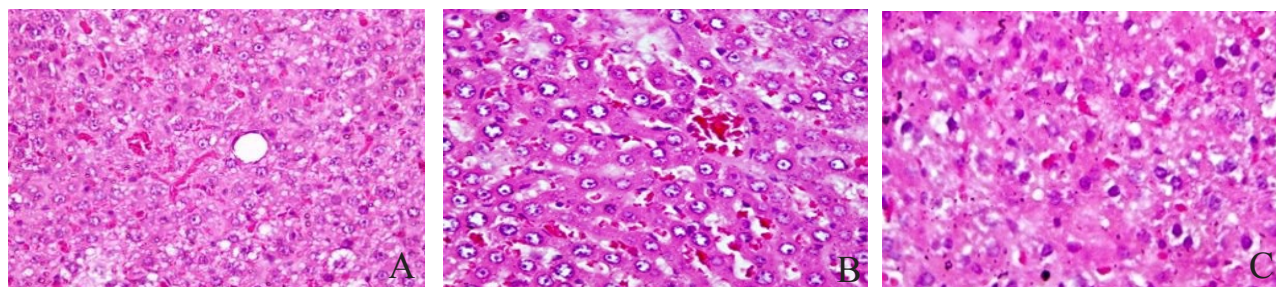
3.2.1. Hình ảnh đại thể:



Hình 1. Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột nghiên cứu (A: lô chứng; B: lô trị 1; C: lô trị 2).

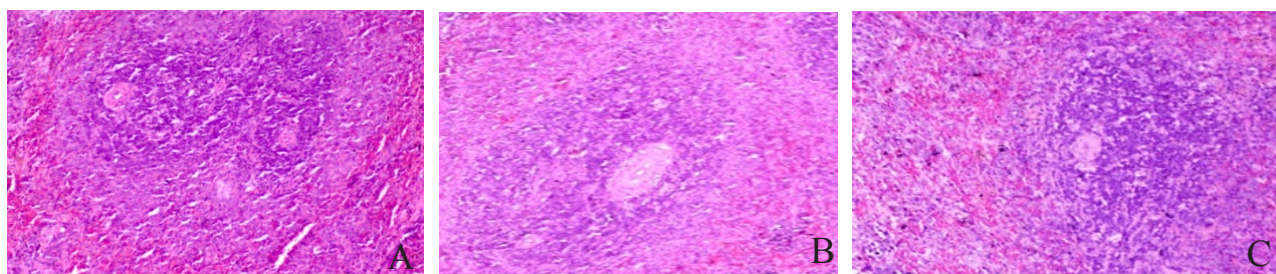
Quan sát đại thể bằng mắt thường, dưới kính lúp có độ phóng đại 25 lần, thấy hình ảnh đại thể các tạng gan, lách, thận chuột ở các lô trị 1, lô trị 2 có màu nâu đỏ, thẫm đồng đều, bề mặt nhẵn, không có u cục hoặc xuất huyết, có đàn hồi khi ấn xuống; màu sắc, hình thái của gan, lách và thận chuột ở hai lô dùng thuốc thử không khác so với chuột lô chứng (hình 1).

3.2.2. Hình ảnh vi thể:



Hình 2. Hình ảnh vi thể (HE x 400) gan chuột nghiên cứu (A: lô chứng; B: lô trị 1; C: lô trị 2).

Quan sát vi thể gan chuột 2 lô chứng (hình 2A) thấy hình ảnh các bè gan và tiểu thùy gan bình thường, không có thoái hóa, xâm nhập viêm; tĩnh mạch trung tâm không giãn, không xung huyết. Gan chuột 12 lô trị 1 (hình 2B) và chuột 21 lô trị 2 (hình 2C) có hình ảnh các bè gan và tiểu thùy gan, tế bào gan bình thường; không khác biệt so với lô chứng.



Hình 3. Hình ảnh vi thể (HE x 400) lách chuột nghiên cứu (A: lô chứng; B: lô trị 1; C: lô trị 2).

(Xem tiếp trang 64)

không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu độ hòa tan và định lượng.

- Viên nén Alphachymotrypsine 4.200 đơn vị, SĐK: VD-22400-15, LSX: 411217, NSX: 29/12/2017, HD: 29/12/2020, Công ty Cổ phần Dược phẩm Đồng Nai sản xuất; do không đạt tiêu chuẩn chất lượng về chỉ tiêu định lượng.

2. Định chỉ lưu hành và thu hồi trong toàn quân thuốc không đạt tiêu chuẩn chất lượng:

- Viên nang mềm Hoạt huyết CM3, SĐK: VD-2710-17, LSX: 0518, NSX: 22/02/18, HD: 21/02/21, Công ty Cổ phần Dược phẩm Phúc Vinh sản xuất; do không đạt tiêu chuẩn chất lượng về độ rã theo TCCS số 01 TPĐD (ban hành ngày 03/01/2017).

- Thuốc bột Alusi 2,5g (Magnesi trisilicat 1,25g,

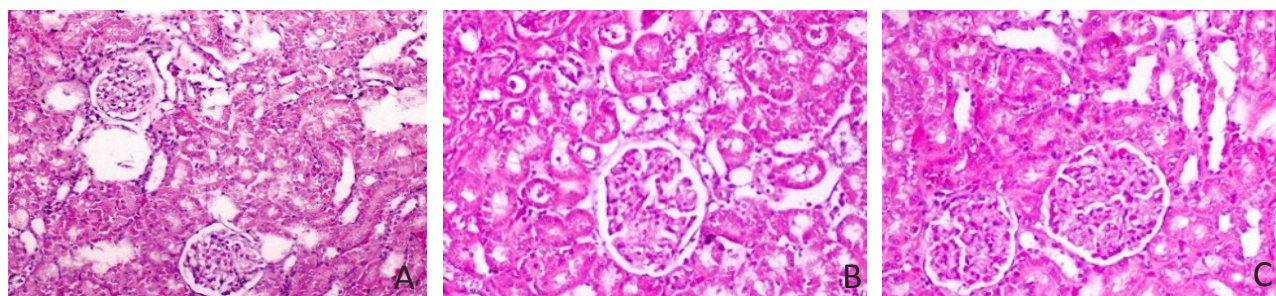
Nhôm hydroxyd khô 0,625g), SĐK: VD-16347-12, LSX: 0004, NSX: 11/9/17, HD: 11/9/20, Công ty Cổ phần Hóa dược Việt Nam sản xuất; do không đạt tiêu chuẩn chất lượng về mất khối lượng do làm khô theo TCCS số 04-Z7-020-11 (ban hành ngày 03/5/2011).

- Thuốc Pneumorel (Fenspiride hydrochloride 80 mg), Công ty Les Laboratoires Servier sản xuất, Công ty Cổ phần Dược liệu Trung ương 2 (Phytopharma) nhập khẩu; do nguy cơ gây rối loạn nhịp tim của người sử dụng.

- Thuốc Fenspirol (Fenspiride hydrochloride 2 mg/ml), Công ty Polfarmex S.A sản xuất, Công ty Cổ phần Dược phẩm Trung ương 1 (Pharbaco) nhập khẩu; do nguy cơ gây rối loạn nhịp tim của người sử dụng. **ANH ĐÀO**

ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG CỦA BÀI THUỐC BỔ THẬN SINH TINH THANG...

(Tiếp theo trang 48)



Hình 4. Hình ảnh vi thể (HE x 400) thận chuột nghiên cứu (A: lô chứng; B: lô trị 1; C: lô trị 2).

Quan sát vi thể lách chuột 6 lô chứng (hình 3A) thấy hình ảnh các nang lympho với tâm mầm rộng và trung tâm có động mạch bút lông; cấu trúc lách bình thường. Lách chuột 15 lô trị 1 (hình 3B) và chuột 24 lô trị 2 (hình 3C) có cấu trúc bình thường, không khác biệt so với lô chứng.

Quan sát vi thể thận chuột 4 lô chứng (hình 4A) thấy các mao mạch tiểu cầu và khe thận bình thường, các tế bào biểu mô ống thận bình thường; thận chuột 16 lô trị 1 (hình 4B) và chuột 20 lô trị 2 (hình 4C) có cấu trúc nhu mô thận bình thường, không khác biệt so với lô chứng.

Hình ảnh mô bệnh học (cả đại thể và vi thể) của gan, lách, thận động vật nghiên cứu cho phép đánh giá ảnh hưởng của thuốc lên cấu trúc các cơ quan chính liên quan đến chuyển hóa, thải trừ thuốc [3, 4, 5]. Kết quả nghiên cứu cho thấy, trên tất cả các tiêu bản mô bệnh học gan, lách, thận chuột nghiên cứu đều không phát hiện hình ảnh tổn thương và không có sự khác biệt về cấu trúc vi thể lô trị 1, lô trị 2 so với lô chứng (hình 2, 3, 4).

4. KẾT LUẬN.

Thực nghiệm trên các lô chuột uống dịch chiết "Bổ thận sinh tinh thang" ở các mức liều 12,6 g/kg/ngày và 37,8 g/kg/ngày, liên tục trong 90 ngày, cho thấy:

- Thuốc không làm thay đổi các chỉ tiêu sinh hóa máu chuột (bao gồm nồng độ men gan AST, ALT, cholesterol toàn phần, creatinin, albumin huyết tương).

- Thuốc không gây tổn thương mô bệnh học gan, lách, thận chuột nghiên cứu.

Như vậy, dịch chiết bài thuốc "Bổ thận sinh tinh thang" với các mức liều dùng và thời gian sử dụng trong nghiên cứu thực nghiệm trên chuột cống trắng có tính an toàn cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Trần Quốc Bảo (2012), *Bệnh học Y học cổ truyền (dùng cho sau đại học)*, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân.
2. Bộ Y tế (2017), *Dược điển Việt Nam IV*, Nhà xuất bản Y học.
3. Bộ Y tế (2007), *Quy định thử thuốc trên lâm sàng*, Quyết định số 01/2007/QĐ-BYT.
4. Gerhard Vogel H (2002), *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer.
5. World Health Organization (2000), *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization. □