

TÁC DỤNG CẢI THIẾN DÒNG TIỂU CỦA VIÊN NANG TIỀN LIỆT HV TRÊN CHUỘT CỔNG TRẮNG TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT

Nguyễn Văn Hùng^{1,*}, Lưu Minh Châu², Nguyễn Hoàng Ngân³, Lê Thị Thanh Nhạn^{2,**}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng cải thiện dòng tiểu của viên nang Tiền liệt HV trên mô hình gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng bằng testosterone propionate (TP). **Phương pháp:** chuột cống trắng được tiêm dưới da TP liều 3mg/kg/24h hoặc dầu vừng (lô chứng sinh lý), đồng thời cho uống Tiền liệt HV (lô trị 1, trị 2), Dutasteride (lô tham chiếu) hoặc nước muối sinh lý (lô chứng và lô mô hình) trong 28 ngày liên tục. **Kết quả:** Tiền liệt HV liều 700mg/kg/24h và 1400mg/kg/24h làm giảm số lần tiểu tiện, tăng thể tích mỗi lần tiểu tiện ($p < 0,01$ so với chứng mô hình). **Kết luận:** Viên nang Tiền liệt HV có tác dụng cải thiện dòng tiểu trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt bằng testosterone propionate.

Từ khóa: tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, chuột cống trắng, dòng tiểu.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (TSLT-TTL) là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây ra tình trạng rối loạn tiểu tiện, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống cho nam giới khi bước vào độ tuổi trung niên. Tại Hoa Kỳ mỗi năm có tới 1,2 triệu người đi khám về bệnh này, trong đó có tới 400.000 người phải can thiệp [1]. Ở Việt Nam, 63,8% nam giới trên 50 tuổi mắc bệnh này [2]. Hiện nay, tuổi thọ dân số ngày càng cao cũng là một trong những nguyên nhân khiến tỷ lệ nam

giới mắc tăng sản lành tính tuyến tiền liệt cũng tăng theo.

Hiện nay, ngoại khoa là phương pháp điều trị tối ưu nhất, nhưng vẫn chưa thể kiểm soát được hoàn toàn biến chứng sau phẫu thuật và có bệnh nhân chống chỉ định với phẫu thuật. Nội y học hiện đại (YHHĐ) có nhiều tiến bộ nhưng vẫn để lại tác dụng không mong muốn, các thuốc điều trị nội khoa còn ít và phần lớn là nhập ngoại [3]. Thuốc có nguồn gốc thảo dược với tác dụng làm giảm triệu chứng, ít tác dụng phụ từ lâu đã góp phần điều trị, hỗ trợ điều trị bệnh lý TSLT-TTL một cách hiệu quả. Bài thuốc “Tỳ giải phân thanh ẩm gia giảm” đã được sử dụng điều trị tại Bệnh Viện Tuệ Tĩnh cho bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt đạt kết quả tốt. Viên nang Tiền liệt HV được bào chế từ bài thuốc trên nhằm chuẩn hóa chất lượng sản phẩm và tiện lợi trong sử dụng. Để có cơ sở khoa học về hiệu quả của chế phẩm bào chế mới này, nghiên cứu được tiến hành nhằm mục tiêu *đánh giá tác dụng cải thiện dòng niệu của viên nang Tiền*

¹ Bệnh viện Y học Cổ truyền Đà Nẵng

² Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam

³ Học viện Quân Y

* Tác giả thực hiện chính:

Nguyễn Văn Hùng

** Tác giả chịu trách nhiệm chính:

Lê Thị Thanh Nhạn

Email: tinhtam102@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 22/2/2021

Ngày phản biện: 23/2/2021

Ngày chấp nhận đăng: 25/3/2021

liệt HV trên chuột cống trắng gây tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt.

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

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

2.1.1. Thuốc nghiên cứu: viên nang Tiền liệt HV hàm lượng 500mg, do Viện nghiên cứu y dược Bách Thảo Dược sản xuất, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Thành phần dược liệu tương đương (tính theo dược liệu khô) để bào chế 01 viên nang Tiền liệt HV bao gồm: Tỳ giải (*Rhizoma Dioscoreae*) 500mg, Ô dược (*Radix Linderae*) 350mg, Ích trí nhân (*Fructus Alpiniae oxyphyllae*) 350mg, Thạch xương bồ (*Rhizoma Acori gaminei macrospadici*) 350mg, Phục linh (*Poria*) 500mg, Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*) 100mg, Hoàng kỳ (*Radix Astragali membranacei*) 700mg, Bán hạ chế (*Rhizoma Typhonii trilobati*) 250mg, Trần bì (*Pericarpium Citri reticulatae perenne*) 100mg, Hoài sơn (*Tuber Dioscoreae persimilis*) 450mg, Kim anh (*Fructus Rosae laevigatae*) 450mg, Khiếm thực (*Semen Euryales*) 350mg, Viễn trí (*Radix Polygalae*) 150mg, Tiểu hồi hương (*Fructus Foeniculi*) 250mg. Liều dùng được tính theo mg bột thuốc trong viên nang. Liều sử dụng trên người mỗi ngày 10 viên (5000 mg), hay 5000mg/50kg/24h = 100mg/kg/24h. Quy đổi ra liều trên chuột cống (hệ số 7) là 700 mg/kg/24h.

Thuốc tham chiếu: Dutasteride viên nén 0,5mg của Glaxo Smith Kline. Lô sản xuất: 11618. Hạn dùng: 10.2022.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu: Chuột cống trắng chủng Wistar trưởng thành, khỏe mạnh, giống đực, cân nặng 180g-220g. Động vật do Ban động vật Học viện

Quân y cấp, nuôi dưỡng theo tiêu chuẩn động vật nghiên cứu.

2.1.3. Thiết bị, hóa chất: Cân phân tích 10⁻⁴g Sartorius (Đức); kim đầu tù cho chuột uống thuốc (Nhật Bản); Testosterone propionat (Sigma).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Chuột cống trắng đực được chia ngẫu nhiên thành 5 lô (mỗi lô 10 con) gồm 4 lô gây tăng sản tiền liệt tuyến bằng cách tiêm dưới da testosterone propionate (TP) liều 3mg/kg/24h trong 28 ngày liên tục theo phương pháp được mô tả bởi Sik Shin và cs (2012) [4], và một lô chứng sinh lý (tiêm dầu thực vật thay cho TP). Các lô chuột được cho uống (Tiền liệt HV, Dutasteride, nước muối sinh lý) theo phân lô, uống cưỡng bức bằng kim cong đầu tù, với cùng thể tích 5mL/kg/24h và tiêm dưới da (TP, dầu thực vật) với cùng thể tích 1mL/kg/24h liên tục trong 28 ngày, cụ thể:

+ Lô 1 (lô chứng): tiêm dầu thực vật, uống nước muối sinh lý.

+ Lô 2 (mô hình): tiêm TP, uống nước muối sinh lý.

+ Lô 3 (Dutasteride): tiêm TP, uống Dutasteride liều 25µg/kg/24h.

+ Lô 4 (trị 1): tiêm TP, uống Tiền liệt HV liều 700mg/kg/24h.

+ Lô 5 (trị 2): tiêm TP, uống Tiền liệt HV liều 1400mg/kg/24h

Xác định Cân nặng tương đối của tuyến tiền liệt /100g khối lượng cơ thể. Tính phần trăm ức chế sự tăng cân nặng tuyến tiền liệt (hay phần trăm ức chế tăng sinh) theo công thức [4].

Tiến hành đánh giá tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện trên chuột cống trắng gây tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt theo phương pháp mô tả bởi Jing Li và cs (2018)[5]. Chỉ tiêu nghiên cứu được đánh giá vào ngày thứ 28. 20 phút sau khi dùng thuốc lần cuối, các

chuột được cho uống nước cất 30ml/kg. Ngay sau khi uống nước, chuột được đặt vào vào một chuồng nuôi chuyên biệt đánh giá chuyển hóa (Ugo Basil), trong đó nước

tiểu được hứng trực tiếp vào cốc đo. Tần xuất tiểu tiện và lượng nước tiểu trung bình được đánh giá trong vòng 2 giờ kể từ khi cho chuột vào lồng.

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

Trong đó $I (\%)$ là tỷ lệ phần trăm ức chế sự tăng cân nặng tuyến tiền liệt tuyến. B , T , S lần lượt là trung bình cân nặng tương đối tuyến tiền liệt lô chứng bệnh lý, lô dùng thuốc và lô chứng sinh lý.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được trình bày dưới dạng MEAN $\pm$ SD. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0, sử dụng thuật toán ONE - WAY ANOVA hậu kiểm bằng LSD test để so sánh giá trị trung bình. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả cân nặng tương đối tuyến tiền liệt của các lô chuột nghiên cứu

Nhận xét bảng 1: So với lô chứng, cân nặng tuyến tiền liệt chuột ở lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; So với lô mô hình, cân nặng tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride 25 μ g/kg/24h và 2 lô dùng tiền liệt HV giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Cân nặng tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride và 2 lô dùng tiền liệt HV cao hơn không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) so với lô chứng.

3.2. Kết quả cải thiện dòng tiểu của viên nang Tiền liệt HV

Bảng 1. Kết quả cân nặng tương đối tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu ($n = 10$)

Lô nghiên cứu	Cân nặng tương đối tuyến tiền liệt chuột nghiên cứu		
	Cân nặng tương đối (mg)	% ức chế tăng sinh	p
Lô chứng (1)	128,62 $\pm$ 16,83	-	-
Lô mô hình (2)	188,59 $\pm$ 21,65	-	$p_{2-1} < 0,01$
Lô Dutasteride (3)	138,34 $\pm$ 16,12	83,79%	$p_{3-2} < 0,01$
Lô trị 1 (4)	143,91 $\pm$ 18,84	74,50%	$p_{4-2} < 0,01$; $p_{4-3} > 0,05$
Lô trị 2 (5)	140,86 $\pm$ 15,69	79,59%	$p_{5-2} < 0,01$; $p_{5-3,4} > 0,05$

Bảng 2. Số lần tiểu tiện của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước (30 ml/kg) ($n = 10$)

Lô nghiên cứu	Số lần tiểu tiện	p
Lô chứng (1)	4,30 $\pm$ 1,15	-
Lô mô hình (2)	6,10 $\pm$ 1,31	$p_{2-1} < 0,01$
Lô Dutasteride (3)	5,20 $\pm$ 1,09	$p_{3-1} < 0,05$; $p_{3-2} < 0,05$
Lô trị 1 (4)	4,80 $\pm$ 1,03	$p_{4-1,3} > 0,05$; $p_{4-2} < 0,01$
Lô trị 2 (5)	4,50 $\pm$ 0,98	$p_{5-1,3,4} > 0,05$; $p_{5-2} < 0,01$

Nhận xét: Số lần tiểu tiện ở lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng, với $p < 0,01$; Số lần tiểu tiện ở hai lô dùng Tiền liệt HV đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,01$, trở về tương đương so với lô chứng ($p > 0,05$). Số lần tiểu tiện ở lô dùng Dutasteride giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình

($p < 0,05$), nhưng còn cao hơn so với lô chứng ($p < 0,05$); So sánh giữa các lô dùng thuốc (hai lô dùng Tiền liệt HV và lô dùng Dutasteride), số lần tiểu tiện ở lô dùng Dutasteride là cao nhất. Tuy nhiên sự khác biệt về số lần tiểu tiện giữa các lô này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3. Thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện của chuột ($n = 10$)

Lô nghiên cứu		Thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện (ml)	Giá trị p
Lô chứng	(1)	$1,86 \pm 0,43$	-
Lô mô hình	(2)	$1,21 \pm 0,28$	$p_{2-1} < 0,01$
Lô Dutasteride	(3)	$1,46 \pm 0,25$	$p_{3-1} < 0,05$; $p_{3-2} < 0,05$
Lô trị 1	(4)	$1,65 \pm 0,37$	$p_{4-3,1} > 0,05$; $p_{4-2} < 0,01$
Lô trị 2	(5)	$1,61 \pm 0,34$	$p_{5-4,3,1} > 0,05$; $p_{5-2} < 0,01$

Nhận xét: Thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện ở lô mô hình giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng với $p < 0,01$; Thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện ở hai lô dùng Tiền liệt HV đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình

với $p < 0,01$, trở về tương đương so với lô chứng ($p > 0,05$). Thể tích trung bình mỗi lần tiểu tiện ở lô dùng Dutasteride giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$), nhưng còn cao hơn so với lô chứng ($p < 0,05$).

Bảng 4. Tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước (30 ml/kg) ($n = 10$).

Lô nghiên cứu		Tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước (ml)	Giá trị p
Lô chứng	(1)	$7,32 \pm 0,29$	$> 0,05$
Lô mô hình	(2)	$7,36 \pm 0,31$	
Lô Dutasteride	(3)	$7,35 \pm 0,36$	
Lô trị 1	(4)	$7,34 \pm 0,33$	
Lô trị 2	(5)	$7,37 \pm 0,35$	

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

4. BÀN LUẬN

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt gây triệu chứng rối loạn tiểu tiện, là một trong

những vấn đề khó chịu mà thuốc điều trị bệnh lý này cần phải giải quyết được [3]. Vì vậy, cùng với đánh giá tác dụng làm giảm cân nặng tuyến tiền liệt, nghiên cứu đã tập trung vào đánh giá tác dụng làm cải thiện tình trạng rối loạn tiểu tiện.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tổng số thể tích nước tiểu của chuột trong 2 giờ đầu sau uống nước ở các lô chuột nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), chứng tỏ lượng nước tiểu chuột được tạo ra là bình thường. Triệu chứng rối loạn tiểu tiện ở chuột là do tăng sinh kích thích tuyến tiền liệt làm chèn ép đường niệu. Kết quả đánh giá tác dụng làm giảm cân nặng tuyến tiền liệt trên chuột gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt cho thấy viên nang tiền liệt HV ở cả 2 mức liều (700 mg/kg/ngày và 1400 mg/kg/ngày) có tác dụng tương đương so với Dutasteride 25 μ g/kg/24h (bảng 1). Dutasterid có tác dụng ức chế 5-alpha reductase mà 5-alpha reductase lại là một chất thiết yếu để biến đổi testosterone thành dihydrotestosterone (DHT), là hoạt chất chịu trách nhiệm chính cho sự phát triển của tuyến tiền liệt. Do làm giảm cân nặng (và kích thích) tuyến tiền liệt, do đó làm giảm chèn ép, từ đó Dutasteride cũng thể hiện tác dụng làm giảm rối loạn tiểu tiện (bảng 2, 3, 4). Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nang tiền liệt HV tuy làm giảm cân nặng tuyến tiền liệt tương đương so với Dutasteride (bảng 1), nhưng lại thể hiện tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện (làm giảm số lần tiểu tiện và tăng thể tích mỗi lần tiểu tiện) về tương đương so với lô chứng, trong khi Dutasteride có cải thiện rối loạn tiểu tiện nhưng chưa về mức tương đương so với lô chứng (bảng 2, 3). Điều này có thể do viên nang tiền liệt HV ngoài tác dụng làm giảm cân nặng tuyến

tiền liệt còn có những cơ chế khác như cơ cơ bàng quang, giãn cơ trơn cổ bàng quang...giúp làm tăng tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện, và cần được nghiên cứu thêm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu về tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện của một số dược liệu thành phần như Ô dược [6], Ích trí nhân [7], Phục linh [8], cũng như tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện của một số bài thuốc y học cổ truyền có chứa một số thành phần dược liệu sử dụng trong bào chế viên nang tiền liệt HV [9], [10].

5. KẾT LUẬN

Viên nang tiền liệt HV liều 700 mg/kg/ngày và liều 1400 mg/kg/ngày có tác dụng có tác dụng cải thiện dòng tiểu trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt bằng testosterone propionate, làm giảm số lần tiểu tiện, tăng thể tích mỗi lần tiểu tiện ($p < 0,01$ so với lô mô hình).

Lời cảm ơn

Chúng tôi cảm ơn Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam và Học viện Quân y đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Foster HE, Barry MJ, Dahm P, Gandhi MC et al, (2018), Surgical Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA Guideline, J Urol, 200(3):612-619.
2. Đỗ Thị Khánh Hỷ, Trần Đức Thọ (2008), Tình hình u phì đại tuyến tiền liệt ở người Việt Nam, Tạp chí y học Việt Nam, tr. 47-52.
3. Hội tiết niệu thận học Việt Nam (2019), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị

tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt, Nhà xuất bản y học, tr. 9-38.

4. Shin IS, Lee MY, Ha HK, Seo CS, Shin HK (2012), Inhibitory effect of Yukmijihwang-tang, a traditional herbal formula against testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats, *BMC Complement Altern Med*,12:48.

5. Li J, Tian Y, Guo S, Gu H, Yuan Q, Xie X (2018), Testosterone induced benign prostatic hyperplasia rat and dog as facile models to assess drugs targeting lower urinary tract symptoms, *Plos One*, 13(1):e0191469.

6. Yang X, Lian D, Fan P et al (2019), Effects of Radix Linderae extracts on a mouse model of diabetic bladder dysfunction in later decompensated phase, *BMC Complement Altern Med*,19(1):41.

7. Su MS, Xu L, Gu SG et al (2020),

Therapeutic effects and modulatory mechanism of *Alpiniae oxyphyllae* Fructus in chronic intermittent hypoxia induced enuresis in rats. *Sleep Breath*, 24(1):329-337.

8. Feng YL, Lei P, Tian T et al (2013), Diuretic activity of some fractions of the epidermis of *Poria cocos*, *J Ethnopharmacol*;150(3):1114-8.

9. Zhang C, Chen MJ, Tong ZQ (2018), Efficacy of Chinese herbal medicine in a case of geriatric urinary tract infections with pain of episiotomy scar inflammation, *Medicine*, 97(52): e13695.

10. Park T, Lee S (2016), Clinical Experiences of Korean Medicine Treatment against Urinary Bladder Cancer in General Practice, *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016:3759069.

SUMMARY

EVALUATIONS THE URINARY FLOW IMPROVEMENT EFFECT OF “TIEN LIET HV” CAPSULES ON MODEL OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA IN WISTAR RATS

Nguyen Van Hung¹, Luu Minh Chau², Nguyen Hoang Ngan³, Le Thi Thanh Nhan²

¹Da Nang Traditional Medicine Hospital

²Vietnam University of Traditional Medicine

³Vietnam Military Medical University

Objective: Evaluating the urinary flow improvement effect of Tien liet HV capsules on model of benign prostatic hyperplasia in Wistar rats using testosterone propionate (TP).

Methods: Wistar rats were injected subcutaneously with TP at a dose of 3mg/kg/24h or with sesame oil (physiological control group), and given Tien liet HV (treatment 1 and 2 groups), Dutasteride (reference group) or physiological saline (control and model groups) for 28 consecutive days. **Results:** Tien liet HV at dose 700mg/kg/24h and 1400mg/kg/24h reduced the number of urination times, increased volume per urination ($p < 0.01$ compared to the model groups). The effect of improving the urinary flow of Tien liet HV is better but not statistically significant compared with Dutasteride 25 μ g/kg/24h.

Conclusions: Tien liet HV capsules have the effect of improving urine flow on benign prostatic hyperplasia induced by testosterone propionate in Wistar rats.

Key words: benign prostatic hyperplasia, rats, urinary flow.