



# Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng lên nồng độ INTERLEUKIN-6 trong huyết thanh của viên hoàn cứng TLT-BCA trên thực nghiệm

RESEARCHING THE ACUTE TOXICITY AND THE EFFECTS ON INTERLEUKIN-6 SERUM CONCENTRATIONS OF THE TLT-BCA PILL IN EXPERIMENT

Nguyễn Duy Hoàn<sup>1</sup>, Phạm Bá Tuyến<sup>1</sup>, Nguyễn Trường Nam<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Y học cổ truyền - Bộ Công an

<sup>2</sup>Trường Đại học Phenikaa

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng lên nồng độ Interleukin-6 trong huyết thanh của viên hoàn cứng TLT-BCA trên mô hình tăng sản lành tính tuyến tiền liệt.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Với độc tính cấp, chuột Swiss được uống viên hoàn cứng TLT-BCA với các liều khác nhau để xác định liều độc và LD50 theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon. Với tác dụng lên Interleukin-6, mô hình tăng sản lành tính tuyến tiền liệt ở 06 lô được gây bằng tiêm dưới da testosterone propionate (TP) liều 0,003g/kg/24h và 01 lô chứng sinh lý tiêm dầu thực vật trong 28 ngày liên tục; 04 lô lần lượt được uống viên hoàn cứng TLT-BCA (0,7g/kg/ngày và 2,1g/kg/ngày), Dutasteride (25µg/kg/24h) và Tamsulosin 80µg/kg/24h, lô sinh lý và bệnh lý uống nước muối sinh lý liên tục trong 28 ngày. Nồng độ Interleukin-6 huyết thanh và mô tuyến tiền liệt được đo lường và so sánh giữa các nhóm vào ngày thứ 29.

**Kết quả:** Viên hoàn cứng TLT-BCA chưa biểu hiện độc tính cấp và LD50 chưa được xác định với liều cao nhất là 30,0g/kg/24h. Với liều 700mg/kg/24h và 2100mg/kg/24h, viên TLT-BCA làm giảm nồng độ Interleukin-6 trong huyết thanh và mô tuyến tiền liệt với  $p < 0,01$  và  $p < 0,05$ .

**Kết luận:** Viên hoàn cứng TLT-BCA chưa biểu hiện độc tính cấp và liều LD50 không được xác định. Viên hoàn cứng TLT-BCA liều 700mg/kg/24h và 2100mg/kg/24h làm giảm nồng độ Interleukin-6 trong huyết thanh và mô tuyến tiền liệt của chuột.

**Từ khóa:** Độc tính cấp, tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, Interleukin-6, chuột Wistar.

## SUMMARY

**Objective:** To research the acute toxicity and the effects on Interleukin-6 serum concentrations of the TLT-BCA pill in prostate hyperplasia model.

**Subjects and methods:** Acute toxicity evaluation: Swiss rats were orally given the solution of TLT-BCA pill with different doses to evaluate toxic dose and LD50 using Litchfield - Wilcoxon method. Effects on Interleukin-6 evaluation: the prostate hyperplasia model in 06 pathological groups were induced by subcutaneously injected testosterone propionate (TP) (0.003g/kg/24h) and the blank group was subcutaneously injected by vegetable oil in 28 consecutive days. Afterward, 04 trial groups were respectively given TLT-BCA (0.7g/kg/day and 2.1g/kg/day), Dutasteride (25µg/kg/24h) and Tamsulosin 80µg/kg/24h;

Tác giả liên hệ: Nguyễn Duy Hoàn

Điện thoại: 0975451828

Email: nguyenduyhoan8x@gmail.com

Mã DOI: <https://doi.org/10.60117/vjmap.v55i2.278>

Ngày nhận bài: 20/11/2023

Ngày phản biện: 14/05/2024

Ngày chấp nhận đăng: 31/07/2024



physiological and pathological groups were respectively given saline orally in 28 consecutive days. Levels of Interleukin-6 in serum and prostate tissues were collected and compared among 6 groups at the 29th day.

**Results:** The TLT-BCA pill did not show acute toxicity signs and the LD50 was not identified in the highest oral dose of 30.0g/kg/24h. The TLT-BCA pill at the doses of 700mg/kg/24h and 2100mg/kg/24h decreased Interleukin-6 level in serum and prostate issues with  $p < 0.01$  and  $p < 0.05$  respectively.

**Conclusions:** The TLT-BCA pill did not cause acute toxicity and LD50 was not identified. The TLT-BCA pill at the doses of 700mg/kg/24h and 2100mg/kg/24h decreased Interleukin-6 level in serum and prostate issues of laboratory rats.

**Keywords:** Acute toxicity, Prostate hyperplasia, Interleukin-6, Wistar rats.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt (TSLT-TTL) có xu hướng ngày một gia tăng trên toàn thế giới. Tại Mỹ, TSLT-TTL tác động đến 70% nam giới ở tuổi 60 - 69 và 80% nam giới trên 70 tuổi [1]. Ở Việt Nam, theo Trần Đức Thọ và Đỗ Thị Khánh Hỷ, trong điều tra 1345 nam giới trên 45 tuổi, tỉ lệ mắc TSLT-TTL là 61,2% và tăng dần theo lứa tuổi [2]. TSLT-TTL tiến triển từ từ và thường gây ra triệu chứng sau 50 tuổi. Giai đoạn đầu chủ yếu gây rối loạn tiểu tiện, giai đoạn sau có thể gây nhiều biến chứng do làm tắc đường dẫn niệu như: bí đái cấp tính, viêm đường tiết niệu, sỏi bàng quang, túi thừa bàng quang, suy thận...[1],[2].

Hiện nay có nhiều phương pháp khác nhau để điều trị TSLT-TTL với mục đích làm giảm triệu chứng, nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân và đề phòng các biến chứng. Khi chưa có chỉ định bắt buộc phải điều trị ngoại khoa, phần lớn bệnh nhân tìm đến điều trị nội khoa để tránh phải phẫu thuật cho một bệnh lành tính ở tuổi mà sức khỏe đã giảm sút và có nhiều bệnh khác kèm theo. Các thuốc kháng  $\alpha 1$ -adrenergic, kháng androgen... cho hiệu quả tốt, đang được ứng dụng rộng rãi, tuy nhiên nhiều trường hợp gặp phải tác dụng không mong muốn như choáng váng, hạ huyết áp tư thế, sưng đau vú, giảm số lượng và chất lượng tinh trùng, đặc biệt là làm thay đổi nồng độ PSA trong máu, dẫn tới việc theo dõi bệnh gặp khó khăn... [3]. Thuốc có nguồn gốc thảo dược với tác dụng làm giảm triệu chứng, hạn chế được các tác dụng không mong muốn có thể góp phần trong điều trị, hỗ trợ điều trị bệnh lý TSLT-TTL một cách hiệu quả, tuy nhiên cần được nghiên cứu để làm rõ độc

tính, cơ chế tác dụng. Một trong những cơ chế tác dụng của thuốc trong bệnh lý TSLT-TTL là tác dụng chống viêm. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm mục tiêu nghiên cứu độc tính cấp và sự ảnh hưởng lên Interleukin-6 của viên hoàn cứng TLT-BCA, sản phẩm được bào chế từ bài thuốc nghiệm phương gồm 15 vị thuốc gồm Đẳng sâm, Tang phiêu tiêu, Ích trí nhân, Vương bất lưu hành, Bạch hoa xà, Bán chi liên, Trinh nữ hoàng cung, Hoàng bá, Ô dược, Quế chi, Ngưu tất, Xa tiền tử, Bình vôi, Mẫu lệ, Cam thảo. Toàn bài thuốc nghiên cứu có tác dụng bổ thận khí, lợi niệu, thông lâm, nhuận kiên tán kết. Viên hoàn cứng TLT-BCA có hàm lượng 200mg, đóng lọ 100g tương ứng 500 viên hoàn do Khoa dược và bào chế thuốc Bệnh viện Y học cổ truyền Bộ Công an sản xuất, đạt tiêu chuẩn cơ sở, đây là một chế phẩm có nguồn gốc thảo dược, nghiên cứu trên chuột cống trắng gây tăng sản lành tính tuyến tiền liệt bằng thực nghiệm.

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

### Chất liệu nghiên cứu

Viên hoàn cứng TLT-BCA bào chế từ bài thuốc có hàm lượng mỗi viên 200mg. Liều dùng dự kiến trên lâm sàng là 5-6g/ngày tương ứng 25-30 viên/người/ngày. Theo quy ước tính liều lấy cân nặng của người trưởng thành là 50kg, liều dùng trên lâm sàng là 5g/50kg/ngày, tương ứng với 0,1g/kg/ngày.

Quy đổi ra liều trên chuột cống trắng (hệ số 7), mức liều dùng cho chuột cống là  $0,1 \times 7 = 0,7\text{g/kg/ngày}$ .

Liều trên chuột nhắt trắng (hệ số 12) là  $0,1 \times 12 = 1,2\text{g/kg/ngày}$ .



Viên hoàn cứng TLT-BCA do Khoa dược và bào chế thuốc Bệnh viện Y học cổ truyền Bộ Công an sản xuất, đạt tiêu chuẩn cơ sở.

được bào chế từ bài thuốc nghiệm phương, đóng lọ 100g, tương ứng 500 viên hoàn. Thành phần cho lọ 100g gồm 34g cao khô dược liệu tương đương:

| Dược liệu           | Tên khoa học                         | Hàm lượng(g) |
|---------------------|--------------------------------------|--------------|
| Tang phiêu tiêu     | <i>Cotheca Mathidis</i>              | 16,7         |
| Ích trí nhân        | <i>Fructus Alpiniae oxyphyllae</i>   | 20,8         |
| Đẳng sâm            | <i>Radix Codonopsis</i>              | 25           |
| Vương bất lưu hành  | <i>Fructus Fici pumilae</i>          | 25           |
| Bạch hoa xà         | <i>Herba Hedyotis diffusae</i>       | 25           |
| Bán chi liên        | <i>Herba Scutellariae barbatae</i>   | 12,5         |
| Trinh nữ hoàng cung | <i>Folium Crini latifolii</i>        | 20,8         |
| Hoàng bá            | <i>Cortex Phellodendri</i>           | 20,8         |
| Ô dược              | <i>Radix Linderae</i>                | 25           |
| Ngưu tất            | <i>Radix Achyranthis bidentatae</i>  | 25           |
| Xa tiền tử          | <i>Semen Plantaginis</i>             | 20,8         |
| Bình vôi            | <i>Tuber Stephaniae</i>              | 29,2         |
| Mẫu lệ              | <i>Concha Ostreae</i>                | 33,3         |
| Quế chi             | <i>Ramulus Cinnamomi</i>             | 20,8         |
| Cam thảo            | <i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i> | 20,8         |
| Tá dược vừa đủ      |                                      |              |

### Đối tượng nghiên cứu

- Chuột nhắt trắng chủng Swiss, khỏe mạnh, thuần chủng, giống đực, trọng lượng 18 - 22g dùng để nghiên cứu độc tính cấp.

- Chuột cống trắng chủng Wistar, giống đực, trưởng thành, khỏe mạnh, trọng lượng từ 200-250g để nghiên cứu tác dụng trên mô hình gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.

Các chuột thí nghiệm được cung cấp bởi ban động vật - Học viện Quân y. Các chuột khỏe mạnh được đánh giá gồm: lông mượt, mắt trong, hậu

môn khô, hoạt động, vận động bình thường, ăn uống bình thường, chất thải bình thường. Việc lựa chọn chuột nghiên cứu được tiến hành bởi 2 kỹ thuật viên có nhiều kinh nghiệm. Sau khi lựa chọn xong, trực tiếp cán bộ nghiên cứu kiểm tra, đánh giá lại.

Động vật được nuôi dưỡng trong điều kiện chuẩn về thời gian sáng tối, nhiệt độ, thức ăn chuẩn dành riêng cho từng loài, nước sạch đun sôi để nguội uống tự do. Động vật được nuôi dưỡng trong phòng nuôi động vật thí nghiệm ít nhất một tuần trước khi tiến hành thí nghiệm.

### Số lượng động vật thực nghiệm

| Động vật                      | N  | Tiêu chuẩn                                   | Nghiên cứu                                                               |
|-------------------------------|----|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Chuột nhắt trắng chủng Swiss  | 50 | Cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18 - 22g  | Nghiên cứu độc tính cấp                                                  |
| Chuột cống trắng chủng Wistar | 60 | Giống đực, khỏe mạnh, trọng lượng 200 - 250g | Nghiên cứu tác dụng trên mô hình gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt |

### Thời gian và địa điểm nghiên cứu

**Địa điểm:** Nghiên cứu thực hiện tại Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y.

**Thời gian:** Từ tháng 5 đến tháng 10 năm 2023.

### Phương pháp nghiên cứu

#### Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu thực nghiệm có đối chứng.

#### Phương pháp tiến hành:



### Nghiên cứu độc tính cấp:

Xác định LD<sub>50</sub> của thuốc viên hoàn cứng TLT-BCA trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon và theo hướng dẫn của WHO. Chuột nhắt trắng được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con [4]. Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm.

Thuốc được pha trong dung môi là nước cất với nồng độ khác nhau để có thể tích tương ứng cho mỗi lần uống 0,25ml/10g chuột, 3 lần trong 24 giờ, mỗi lần cách nhau 3 giờ. Tìm liều cao nhất không gây chết chuột (0%), liều thấp nhất gây chết chuột hoàn toàn (100%) và các liều trung gian.

Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến từ khi có biểu hiện nhiễm độc (nôn, co giật, kích thích....) và số lượng chuột chết ở mỗi lô trong 72 giờ sau uống thuốc. Tất cả chuột chết (nếu có) được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD<sub>50</sub> của thuốc nghiên cứu. Tiếp tục theo dõi tình trạng chung của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc nghiên cứu. Nghiên cứu tác dụng ức chế tăng sinh lành tính Tuyến tiền liệt trên thực nghiệm: Theo phương pháp nghiên cứu của In Sik Shin và cs (2012) [5].

Chuột cống trắng được 12 tuần tuổi, dòng Wistar, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con, gồm 4 lô (từ lô 2 đến lô 5) gây tăng sản tiền liệt tuyến bằng cách tiêm dưới da testosterone propionate (TP) liều 3mg/kg/24h trong 28 ngày liên tục và một lô chứng sinh lý (lô 1) tiêm dầu thực vật thay cho TP.

Các lô chuột được cho uống (thuốc nghiên cứu, thuốc tham chiếu, nước muối sinh lý) 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 (chứng sinh lý): không gây TSLT-TTL, uống nước muối sinh lý.

Lô 2 (chứng bệnh lý): gây TSLT-TTL, uống nước muối sinh lý.

Lô 3 (Dutasteride): gây TSLT-TTL, uống Dutasteride liều 25µg/kg/24h.

Lô 4 (Tamsulosin): gây TSLT-TTL, uống Tamsulosin 80µg /kg/24h.

Lô 5 (trị 1): gây TSLT-TTL, uống TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày.

Lô 6 (trị 2): gây TSLT-TTL, uống TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày.

### Các chỉ tiêu đánh giá:

- Nồng độ Interleukin-6 trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt chuột.

### Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu được xử lý theo các phương pháp thống kê y sinh học, so sánh bằng anova test sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Số liệu được biểu diễn dưới dạng tỷ lệ %,  $\bar{X} \pm SD$ . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### Sai số và cách khống chế sai số

Sai số các phương pháp thu thập số liệu. Khống chế bằng cách chuẩn hóa các công cụ thu thập thông tin trước khi tiến hành nghiên cứu.

### Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng bảo vệ luận văn cao học Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam và được Học viện Quân y đồng ý cho phép tiến hành.

## KẾT QUẢ

### Độc tính cấp của viên hoàn cứng TLT-BCA

Bảng 1. Kết quả đánh giá thử nghiệm chính thức

| Lô chuột | Số chuột thí nghiệm | Liều dùng (g/kg thể trọng) | Thể tích cho uống (ml/10g x 3 lần) | Số chuột sống/ chết sau 72 giờ | Số chuột sống/ chết sau 7 ngày |
|----------|---------------------|----------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Lô 1     | 10                  | 6,0                        | 0,25                               | 10/0                           | 10/0                           |
| Lô 2     | 10                  | 12                         | 0,25                               | 10/0                           | 10/0                           |
| Lô 3     | 10                  | 18                         | 0,25                               | 10/0                           | 10/0                           |
| Lô 4     | 10                  | 24                         | 0,25                               | 10/0                           | 10/0                           |
| Lô 5     | 10                  | 30                         | 0,25                               | 10/0                           | 10/0                           |



Mẫu thử (hỗn dịch bột thuốc trong viên hoàn cứng TLT-BCA) được cho chuột ở các lô uống với các mức liều khác nhau, ở cùng thể tích 0,25ml/10g/lần x 3 lần (tức 75ml/kg). Chuột được uống từ mức liều thấp nhất là 6,0g/kg thể trọng cho đến mức liều cao nhất là 30,0g/kg thể trọng, không có chuột thí nghiệm nào bị chết sau uống thuốc 72 giờ. Liều 30,0g/kg là mức liều mà ở đó dung dịch mẫu thử pha ở mức độ đậm đặc tối đa có thể cho phép thuốc qua kim thuận lợi để cho chuột uống. Ở các mức liều cho uống, ban đầu chuột giảm vận động, ăn uống, nhưng sau khoảng 6-8h chuột nhanh chóng trở về trạng thái bình thường. Các chuột đi ngoài

phân bình thường, lông mượt, mắt trong, quan sát hoạt động của chuột thấy chuột bình thường.

Theo dõi tiếp các chuột cho đến hết 7 ngày (168 giờ) sau uống thuốc thấy các chuột hoạt động, ăn uống bình thường, chất thải bình thường, không có chuột nào chết.

So với liều dự kiến có tác dụng ở chuột nhắt trắng (1,2g/kg), liều 30,0g/kg cao gấp 25 lần. Chưa xác định được LD<sub>50</sub> của viên hoàn cứng TLT-BCA theo đường uống trên chuột nhắt trắng với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong 24h là 30,0g/kg thể trọng.

### **Ảnh hưởng lên nồng độ Interleukine-6 trong huyết thanh chuột**

*Bảng 2. Kết quả đánh giá nồng độ Interleukin-6 trong huyết thanh chuột (n = 10)*

| Lô thí nghiệm                               |     | Nồng độ Interleukin-6 trong huyết thanh chuột                                   |                   |                   |
|---------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                             |     | Nồng độ Interleukin-6 (ng/ml)                                                   | % tăng so với (1) | % giảm so với (2) |
| Chứng sinh lý                               | (1) | 6,52 ± 0,96                                                                     | -                 | -                 |
| Chứng bệnh lý                               | (2) | 10,89 ± 2,06                                                                    | 66,99             | -                 |
| Dutasteride 25µg/kg/24h                     | (3) | 8,55 ± 1,20                                                                     | 31,07             | 21,52             |
| Tamsulosin 80µg/kg/24h                      | (4) | 10,13 ± 1,04                                                                    | 55,38             | 6,97              |
| Viên hoàn cứng TLT-BCA 0,7g/kg/ngày         | (5) | 8,69 ± 1,15                                                                     | 33,33             | 20,17             |
| Viên hoàn cứng TLT-BCA 2,1g/kg/ngày         | (6) | 7,51 ± 0,99                                                                     | 15,12             | 31,07             |
| P <sub>so với chứng sinh lý</sub>           |     | p <sub>2,4-1</sub> < 0,001; p <sub>3,5-1</sub> < 0,01; p <sub>6-1</sub> < 0,05; |                   |                   |
| P <sub>so với chứng bệnh lý</sub>           |     | p <sub>3,5-2</sub> < 0,01; p <sub>4-2</sub> > 0,05; p <sub>6-2</sub> < 0,001    |                   |                   |
| P <sub>so sánh giữa các lô dùng thuốc</sub> |     | p <sub>3,5,6-4</sub> < 0,01; p <sub>5-3</sub> > 0,05; p <sub>5,3-6</sub> < 0,05 |                   |                   |

*Bảng 3. Kết quả đánh giá hàm lượng Interleukin-6 trong mô tuyến tiền liệt chuột (n = 10)*

| Lô thí nghiệm                               |     | Nồng độ Interleukin-6 trong mô tuyến tiền liệt chuột                            |                   |                   |
|---------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                             |     | Nồng độ Interleukin-6 (pg/mg protein)                                           | % tăng so với (1) | % giảm so với (2) |
| Chứng sinh lý                               | (1) | 80,16 ± 9,07                                                                    | -                 | -                 |
| Chứng bệnh lý                               | (2) | 129,35 ± 18,28                                                                  | 61,36             | -                 |
| Dutasteride 25µg/kg/24h                     | (3) | 104,06 ± 9,99                                                                   | 29,81             | 19,55             |
| Tamsulosin 80µg/kg/24h                      | (4) | 124,79 ± 15,46                                                                  | 55,68             | 3,52              |
| Viên hoàn cứng TLT-BCA 0,7g/kg/ngày.        | (5) | 106,46 ± 10,45                                                                  | 32,81             | 17,69             |
| Viên hoàn cứng TLT-BCA 2,1g/kg/ngày         | (6) | 91,32 ± 12,99                                                                   | 13,92             | 29,40             |
| P <sub>so với chứng sinh lý</sub>           |     | p <sub>2,4-1</sub> < 0,001; p <sub>3,5-1</sub> < 0,01; p <sub>6-1</sub> < 0,05; |                   |                   |
| P <sub>so với chứng bệnh lý</sub>           |     | p <sub>3,5-2</sub> < 0,01; p <sub>4-2</sub> > 0,05; p <sub>6-2</sub> < 0,001    |                   |                   |
| P <sub>so sánh giữa các lô dùng thuốc</sub> |     | p <sub>3,5,6-4</sub> < 0,01; p <sub>5-3</sub> > 0,05; p <sub>5,3-6</sub> < 0,05 |                   |                   |





So với lô chứng sinh lý: Nồng độ Interleukin-6 trong huyết thanh và mô tuyến tiền liệt chuột ở lô chứng bệnh lý tăng 66,99% và 61,36% có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ ; ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày cũng như lô dùng Dutasteride tăng lần lượt là (33,33 %; 31,07 %) và (32,81 %; 29,81 %), có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ ; ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày tăng 15,12% và 13,92%, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

So với lô chứng bệnh lý: nồng độ Interleukin-6 trong huyết thanh và mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng Dutasteride 25 $\mu$ g/kg/24h và lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày, giảm lần lượt là (21,52%; 20,17%) và (19,55%; 17,69%), có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ ; ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày giảm 31,07% và 29,40%, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ ; ở lô dùng Tamsulosin 80 $\mu$ g/kg/24h có giảm 6,97% và 3,52% nhưng không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh lý ( $p > 0,05$ ).

So với ở lô dùng Dutasteride 25 $\mu$ g/kg/24h: nồng độ Interleukin-6 trong huyết thanh và mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày là tương đương, không có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ); ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày giảm thấp hơn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

So với ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày: nồng độ Interleukin-6 trong huyết thanh và mô tuyến tiền liệt chuột ở lô dùng TLT-BCA liều 2,1g/kg/ngày nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

## BÀN LUẬN

### Độc tính cấp của viên hoàn cứng TLT-BCA

Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của thuốc cho thấy chuột nhắt trắng đã uống viên hoàn cứng TLT-BCA ở nồng độ đậm đặc nhất, thể tích tối đa 0,25ml/10g và số lần tối đa 3 lần trong 24 giờ, từ mức liều thấp nhất là 6,0g/kg thể trọng cho đến mức liều cao nhất là 30,0g/kg thể trọng, không có chuột nào chết, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần đầu và trong suốt 7 ngày tiếp theo sau khi uống thuốc thử. Liều 30,0g dược liệu/kg là

liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của thuốc thử (nồng độ đặc nhất, thể tích mỗi lần uống tối đa, số lần dùng tối đa trong 24 giờ) nhưng không xuất hiện độc tính cấp.

Trong nghiên cứu này chưa xác định được LD50 của viên hoàn cứng TLT-BCA theo đường uống trên chuột nhắt trắng và không thấy xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần đầu và trong suốt 7 ngày sau uống thuốc. Điều này chứng tỏ thuốc có tính an toàn cao khi sử dụng. Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp vì các vị thuốc trong bài thuốc này đều có nguồn gốc từ thảo mộc và đã được nhân dân ta cũng như một số nước Đông Nam Á sử dụng từ lâu đời để làm thuốc uống và không thấy gây độc đối với người sử dụng.

### Sự ảnh hưởng lên nồng độ Interleukine-6 trong huyết thanh của viên hoàn cứng TLT-BCA trên thực nghiệm

Tăng sản tuyến tiền liệt lành tính là một bệnh tiến triển mạn tính và phổ biến, có thể được định nghĩa chính xác là phì đại tuyến tiền liệt thứ phát sau tăng sinh tế bào mô đệm và tế bào tuyến, với ưu thế là tế bào trung mô. Đây là một căn bệnh rất phổ biến ở nam giới có tuổi và có tỷ lệ mắc bệnh rất cao với các triệu chứng tiểu khó, tiểu đêm, tiểu nhiều lần... Một số yếu tố như hormone, chế độ ăn uống, stress oxy hóa và chất trung gian gây viêm được coi là đóng một vai trò trong sự phát triển của tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Interleukin-6 là một trong một nhóm lớn các phân tử được gọi là cytokine. Cytokine có nhiều vai trò trong cơ thể và đặc biệt là hoạt động trong hệ thống miễn dịch để giúp định hướng phản ứng miễn dịch của cơ thể. Chúng là một phần của hệ thống viêm liên quan đến sự phối hợp, kích hoạt tuần tự các con đường phản ứng miễn dịch. Trong viêm mạn tính, Interleukin-6 gây ra sự tích tụ tế bào đơn nhân tại vị trí tổn thương, giảm bạch cầu đa nhân trung tính thông qua bài tiết MCP-1 liên tục, chức năng chống phân hủy và chức năng chống apoptotic trên tế bào T. Điều này



có thể làm tăng nồng độ Interleukin-6 trong huyết thanh và tạo cơ sở cho bước khuếch đại của sự tăng sinh viêm mạn tính [7].

Kết quả nghiên cứu ở bảng 2 và bảng 3 cho thấy: So với lô chứng sinh lý và lô chứng bệnh lý, nồng độ Interleukin-6 trong huyết thanh chuột ở lô chứng bệnh lý tăng có ý nghĩa thống kê; ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày và liều 2,1g/kg/ngày cũng như lô dùng Dutasteride tăng tương tự có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### **Tác dụng giảm nồng độ Interleukin-6 của viên hoàn cứng TLT-BCA, so sánh tác dụng này với đối chứng dương**

Qua nghiên cứu cho thấy: So với lô chứng sinh lý và lô chứng bệnh lý, nồng độ Interleukin-6 trong huyết thanh chuột ở lô chứng bệnh lý tăng có ý nghĩa thống kê; ở lô dùng TLT-BCA liều 0,7g/kg/ngày và liều 2,1g/kg/ngày cũng như lô dùng Dutasteride tăng tương tự có ý nghĩa thống kê. Điều này cho thấy tác dụng chống viêm, làm giảm nồng độ Interleukin-6 trong huyết thanh và trong mô tiền liệt tuyến chuột của viên hoàn cứng TLT-BCA từ đó có tác dụng làm giảm yếu tố nguy cơ gây tăng kích thước tuyến tiền liệt.

## **KẾT LUẬN**

Qua nghiên cứu độc tính cấp và sự ảnh hưởng lên nồng độ Interleukine-6 trong huyết thanh của viên hoàn cứng TLT-BCA trên thực nghiệm, chúng tôi đưa ra một số kết luận sau:

### **Về độc tính cấp**

Viên hoàn cứng TLT-BCA không có biểu hiện độc tính cấp. Chưa xác định được LD50 trên chuột nhắt trắng trên đường uống bằng phương pháp Litchfield - Wilcoxon, với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong 24h là 30,0g/kg thể trọng.

### **Về sự ảnh hưởng lên nồng độ Interleukine-6 trong huyết thanh của viên hoàn cứng TLT-BCA trên thực nghiệm**

Viên hoàn cứng TLT-BCA liều 700 mg/kg/ngày và liều 2100 mg/kg/ngày có tác dụng

làm giảm nồng độ Interleukin-6 cả trong huyết thanh và trong mô tuyến tiền liệt chuột cống trắng gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt ( $p < 0,01$  so với lô chứng gây bệnh). Tác dụng chống viêm của Viên hoàn cứng TLT-BCA được xem là một trong những cơ chế làm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt của chuột cống trắng gây bệnh.

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

### **1. Dương Trọng Nghĩa, Nguyễn Thị Thu Hà.**

Tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện và chất lượng cuộc sống của bài tế sinh thận khí hoàn trên bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt thể thận dương hư. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 2016, 100(2), tr.172-180.

### **2. Nguyễn Tiến Thành.** *Nghiên cứu hiệu quả điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt bằng kỹ thuật Laser phóng bên*, Luận án tiến sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, 2017, tr.82-85.

### **3. Hội tiết niệu thận học Việt Nam.** *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt*, Nhà xuất bản Y học, 2019, tr. 9-38.

### **4. Sik Shin et al.** Inhibitory effect of Yukmijihwang-tang, a traditional herbal formula against testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2012, pp. 93-96.

### **5. World Health Organization.** *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization, 2000.

### **6. J. Li et al.** Testosterone-induced benign prostatic hyperplasia rat and dog as facile models to assess drugs targeting lower urinary tract symptoms. *PLoS One*, 2018, 13(1), p. e0191469.

### **7. Minciullo P, L, Inferrera A, Navarra M, et al.** Oxidative Stress in Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review. *Urol Int*, 2015, 94, pp.249-254.