

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA CỒM TAN TIẾN LIỆT THANH GIẢI TRÊN MÔ HÌNH GÂY PHÍ ĐẠI LÃNH TÌNH TUYỀN TIẾN LIỆT TRÊN CHUỘT THỰC NGHIỆM

Nguyen Thi Phuong Quynh, Vu Thi Ngoc Thanh, Nguyen Thi Tan

(1) Truong Dai hoc Y Duoc Thai Nguyen

(2) Truong Dai hoc Y Ha Noi

(3) Truong Dai hoc Y Duoc Hue

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng của cốm tan tiến liệt giải trên mô hình gây phí đại lãnh tình trên chuột thực nghiệm. **Phương pháp:** Đánh giá tác dụng của cốm tan tiến liệt giải trên mô hình gây phí đại lãnh tình trên chuột thực nghiệm. **Kết quả:** Trong lượng tiến liệt ở lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$). Cốm tan tiến liệt giải cả hai liều 2,8g/kg/ngày và 2,8g/kg/ngày trong 4 tuần liên tục có xu hướng làm giảm mức độ tăng trong lượng tiến liệt ở lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) và làm giảm mức độ phí đại lãnh tình tiến liệt trên hình ảnh vi thể tiến liệt của chuột cống tăng. **Kết luận:** Trên mô hình gây phí đại lãnh tình tiến liệt của chuột cống (1mg/kg/ngày) kết hợp với nồng độ disphenol A (10mg/kg/ngày) liên tục trong 4 tuần tiến liệt cống được cốm tan tiến liệt 2,8g/kg/ngày và 2,8g/kg/ngày có xu hướng làm giảm trong lượng tiến liệt và làm giảm mức độ phí đại lãnh tình tiến liệt trên hình ảnh vi thể tiến liệt của chuột cống tăng.

Từ khóa: Cốm tan tiến liệt giải, phí đại lãnh tình tiến liệt

Abstract

THE EFFECTS OF “TIEN LIET THANH GIAT” ON THE RAT MODEL OF INDUCED BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Nguyen Thi Phuong Quynh, Vu Thi Ngoc Thanh, Nguyen Thi Tan

(1) Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy

(2) Ha Noi Medical University

(3) Hue University of Medicine and Pharmacy

Objective: To evaluate the effect of granules Tien liet thanh giat on the rat model of induced benign prostatic hyperplasia. **Methods:** To assess the effect of granules Tien liet thanh giat on the rat model of induced benign prostatic hyperplasia using testosterone in combination with disphenol A. **Results:** Weight of prostate of rats in model group was significantly increased compared to control group ($p < 0,001$). Granules of Tien liet thanh giat at a dose of either 2.8g/kg/day or 2.8g/kg/day with 4 weeks of continuous drinking tends to reduce weight of prostate of rats and to reduce the degree of hypertrophy of the prostate on a microscopic image of the rats. **Conclusion:** On the rat model of induced benign prostatic hyperplasia using low-dose disphenol A and testosterone, granules TLTG at a dose of either 2.8g/kg/day or 2.8g/kg/day tends to reduce the weight of the prostate and reduce the degree of prostatic hypertrophy.

Key words: Tien liet thanh giat, benign prostatic hyperplasia

- Ngày nhận bài: 17/2/2017 * Ngày đăng ý kiến: 21/3/2017 * Ngày xuất bản: 30/3/2017
- Địa chỉ liên hệ: Vũ Thị Ngọc Thanh; Email: thanhquynh2002@yahoo.com

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phì đại lành tính tuyến tiền liệt (PDLTTTL) là một bệnh phổ biến và gây nhiều phiền toái ở nam giới cao tuổi do tuyến tiền liệt ngày càng lớn dần và gây ra các rối loạn tiểu tiện. Bệnh có thể gây ra các biến chứng trầm trọng như bí tiểu cấp tính, nhiễm trùng đường niệu, sỏi bàng quang, tiểu máu và suy thận [1],[2].

Bài thuốc “Tiền liệt thanh giải” (TLTG) xuất xứ từ bài cổ phương “Tứ diệu hoàn” gia thêm một số vị thuốc. “Tứ diệu hoàn” là bài thuốc đã được nhân dân ta sử dụng từ lâu để điều trị chứng rối loạn tiểu tiện [3].

Bài thuốc “Tiền liệt thanh giải” dạng cao lỏng đã được nghiên cứu sơ bộ về tính an toàn và tác dụng điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt trên thực nghiệm [4]. Dạng cốm tan TLTG đã được dùng để điều trị cho một số bệnh nhân. Kết quả bước đầu cho thấy bài thuốc TLTG có độ an toàn cao và hiệu quả tương đối tốt đối với bệnh lý PDLTTTL. Tuy nhiên, các dạng thuốc này còn có những hạn chế như khối lượng thuốc người bệnh phải dùng nhiều, thể tích thuốc uống lớn, chưa phù hợp trong quá trình sử dụng; tá dược trong cốm là glucose nên một số bệnh nhân không sử dụng được (bệnh nhân đái tháo đường). Thêm vào đó, tiêu chuẩn dược liệu trước đây áp dụng theo Dược điển Việt Nam 3, hiện nay tiêu chuẩn dược liệu đã được nâng cao theo Dược điển Việt Nam 4. Vì vậy các nhà Dược học đã tiến hành nghiên cứu và bào chế bài thuốc Tiền liệt thanh giải này thành dạng *cốm tan tinh chế* có chất lượng tốt hơn, lượng thuốc uống phù hợp, người bệnh dễ dàng chấp nhận sử dụng trên lâm sàng. Trước khi dạng cốm tan TLTG đã được tinh chế này được đưa vào sử dụng cho người bệnh, cần nghiên cứu một cách đầy đủ về tính an toàn và tác dụng của thuốc. Vì vậy nghiên cứu này nhằm *đánh giá tác dụng của cốm tan Tiền liệt thanh giải tinh chế trên mô hình gây phì đại lành tính tuyến tiền liệt trên thực nghiệm*.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Thuốc nghiên cứu:** cốm tan Tiền liệt thanh giải tinh chế được sản xuất tại Công ty cổ phần Dược phẩm Khang Minh, Thành phố Hồ Chí Minh.

- Động vật nghiên cứu

Chuột cống trắng đực, khoẻ mạnh, trọng lượng 180 - 250g.

Động vật thực nghiệm được nuôi 3 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho động vật (do Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương sản xuất) tại phòng thí nghiệm của bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

2.2. Dụng cụ máy móc và hóa chất nghiên cứu

- Testosteron (Biệt dược Sustanon) ống 250mg (Organon Laboratories Limited);

Bisphenol A (Sigma – Aldrich, Mỹ); dầu olive.

- Dutasterid (Biệt dược Avodart) viên nén 5mg (Glaxo - Smith Kline).

- Alfuzosin (Biệt dược Xatral) viên nén 5mg (Sanofi Synthelabo).

- Các hóa chất làm tiêu bản mô bệnh học.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Đánh giá tác dụng của thuốc thử trên mô hình gây PDLTTTL ở chuột cống trắng đực bằng testosteron phối hợp với bisphenol A theo mô hình của Jian-Hui Wu và cộng sự [5].

Nghiên cứu được tiến hành trong 4 tuần. Chuột cống trắng đực được chia làm 6 lô:

- **Lô 1** (chứng trắng): uống nước lọc và tiêm dầu olive hàng ngày.

- **Lô 2** (mô hình): uống bisphenol A 10µg/kg/ngày, tiêm dưới da dung dịch testosteron 1 mg/kg/ngày (pha trong dầu olive)

- **Lô 3** (chứng dương 1): uống alfuzosin 1,5mg/kg/ngày, uống bisphenol A (10µg/kg/ngày), tiêm dưới da dung dịch testosteron (1 mg/kg/ngày).

- **Lô 4** (chứng dương 2): uống dutasterid 25µg/kg/ngày, uống bisphenol A (10µg/kg/ngày), tiêm dưới da dung dịch testosteron (1 mg/kg/ngày).

- **Lô 5** (cốm tan TLTG liều 1): uống cốm tan TLTG liều 2,8g/kg/ngày (*liều có tác dụng tương đương liều dự kiến trên người*), uống bisphenol A (10µg/kg/ngày), tiêm dưới da dung dịch testosteron (1 mg/kg/ngày).

- **Lô 6** (cốm tan TLTG liều 2): uống cốm tan TLTG liều 5,6g/kg/ngày, uống bisphenol A (10µg/kg/ngày), tiêm dưới da dung dịch testosteron (1 mg/kg/ngày).

Thuốc chứng (alfuzosin, dutasterid) hoặc thuốc thử (cốm tan TLTG) được uống 2 giờ sau khi tiêm testosteron và uống bisphenol A.

Theo dõi trọng lượng chuột trước khi tiến hành nghiên cứu, sau 2 tuần và 4 tuần nghiên cứu. Sau 4 tuần uống thuốc thử, tất cả các chuột được gây mê, mổ bóc tách tuyến tiền liệt để xác

định trọng lượng (tươi và sấy khô ở 80°C/ 24 giờ) và xét nghiệm vi thể mô bệnh học tuyến tiền liệt (Xét nghiệm mô bệnh học được thực

hiện tại Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư - Liên hiệp các Hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Sự thay đổi trọng lượng tuyến tiền liệt

Bảng 1. Ảnh hưởng của cốm tan TLTG lên trọng lượng tuyến tiền liệt của chuột

Lô nghiên cứu	n	Trọng lượng tuyến tiền liệt (mg/100g thể trọng)	p so với lô 1	p so với lô 2	p so với lô 3	p so với lô 4
Lô 1 (Chứng trắng)	8	20,7 ± 3,6				
Lô 2 (Mô hình)	8	52,5 ± 14,8	< 0,001			
Lô 3 (Alfuzosin 1,5mg/kg/ngày)	8	49,0 ± 10,0	< 0,001	> 0,05		
Lô 4 (Dutasterid 25µg/kg/ngày)	8	29,9 ± 7,1	< 0,01	< 0,01		
Lô 5 (Cốm tan TLTG 2,8g/kg/ngày)	8	42,4 ± 7,8	< 0,001	> 0,05	> 0,05	
Lô 6 (Cốm tan TLTG 5,6g/kg/ngày)	8	39,8 ± 10,4	< 0,001	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

- Trọng lượng tuyến tiền liệt ở lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$).

- Alfuzosin liều 1,5mg/kg/ngày, uống trong 4 tuần liên tục không có tác dụng làm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt của chuột so với lô mô hình ($p > 0,05$).

- Dutasterid liều 25µg/kg/ngày, uống trong 4 tuần liên tục có tác dụng làm giảm rõ rệt mức độ

tăng trọng lượng tuyến tiền liệt của chuột so với lô mô hình ($p < 0,01$).

- Cốm tan Tiền liệt thanh giải cả hai liều 2,8g/kg/ngày và 5,6g/kg/ngày, uống trong 4 tuần liên tục có xu hướng làm giảm mức độ tăng trọng lượng tuyến tiền liệt của chuột so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2. Kết quả mô bệnh học tuyến tiền liệt

Lô nghiên cứu	Hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt của chuột sau 4 tuần uống thuốc
Lô 1 (Chứng trắng)	Hình ảnh cấu trúc vi thể tuyến tiền liệt bình thường , các túi tuyến có hình dạng không đều, vùng chu vi quanh lòng tuyến có các hình nhú, tế bào hình trụ cao.
Lô 2 (Mô hình)	Hình ảnh phì đại rõ rệt của tuyến tiền liệt, tăng các túi tuyến có các nhú, tế bào tăng chế tiết, tăng số lượng tế bào, mô đệm giãn rộng.
Lô 3 (Alfuzosin 1,5mg/kg/ngày)	Hình ảnh phì đại rõ rệt của tuyến tiền liệt, tăng các túi tuyến, tế bào tăng chế tiết, tăng số lượng tế bào, mô đệm giãn rộng.
Lô 4 (Dutasterid 25µg/kg/ngày)	Hình ảnh phì đại nhẹ của tuyến tiền liệt, tế bào hình trụ cao, tăng cấu trúc nhú, tế bào tăng chế tiết, giãn rộng mô đệm.
Lô 5 (Cốm tan TLTG 2,8g/kg/ngày)	Hình ảnh tuyến tiền liệt phì đại nhẹ , tăng cấu trúc nhú, tế bào tăng chế tiết, giãn rộng mô đệm.
Lô 6 (Cốm tan TLTG 5,6g/kg/ngày)	Hình ảnh phì đại nhẹ của tuyến tiền liệt, tế bào hình trụ cao, mô đệm giãn rộng hơn bình thường, tăng cấu trúc nhú, tế bào tăng chế tiết.

4. BÀN LUẬN

Để nghiên cứu tác dụng điều trị PDLTTTL, trước hết phải gây được mô hình phì đại tuyến tiền liệt. Mô hình này càng giống với cơ chế bệnh sinh PDLTTTL trên người càng tốt.

Một số nghiên cứu trước đây đã gây mô hình PDLTTTL theo phương pháp của Dorfman bằng cách dùng testosterone (1mg/kg) tiêm dưới da chuột cống đực trong 1 tuần (Nguyễn Thị Tân [4], Trần Lập Công [6]). Tuy nhiên kết quả nghiên cứu cho thấy tuyến tiền liệt tăng sinh chủ yếu ở mô đệm, tế bào biểu mô tăng sinh ít, chưa thực sự giống với hình ảnh vi thể PDLTTTL ở người. Hơn nữa, mô hình này chỉ dùng testosterone trong thời gian ngắn (1 tuần), chưa phù hợp với cơ chế bệnh sinh PDLTTTL ở người thường diễn biến trong thời gian tương đối dài.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi áp dụng mô hình gây PDLTTTL mới của Jian-Hui Wu và cộng sự (2011) [5]. Trong mô hình này, chuột cống trắng đực được gây PDLTTTL bằng cách tiêm dưới da testosterone kết hợp với uống bisphenol A liên tục trong 4 tuần.

Vai trò của dihydrotestosterone đã được khẳng định trong cơ chế bệnh sinh của PDLTTTL. Dihydrotestosterone được tạo thành do sự chuyển hóa của testosterone trong tuần hoàn dưới tác dụng của enzyme 5 α -reductase. Vì vậy có thể dùng testosterone để gây PDLTTTL.

Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy estrogen có tham gia vào nguyên nhân gây PDLTTTL. Theo Walsh P.C. (1992), estrogen hiệp đồng với androgen gây PDLTTTL [7]. Theo Grayhack và cs (1993) estrogen tác động lên prolactin làm tăng tiềm lực của androgen nên gián tiếp gây PDLTTTL [8].

Bisphenol A là một chất có cấu trúc hóa học gần giống estrogen, đặc biệt là estradiol. Do đó bisphenol A có khả năng gắn lên các receptor của estrogen và gây tác dụng gần giống với estrogen [9]. Vì vậy để gây PDLTTTL, tác giả đã kết hợp tiêm testosterone với uống bisphenol A.

Kết quả nghiên cứu của Jian-Hui Wu và cộng sự cho thấy gây mô hình PDLTTTL bằng các phối hợp tiêm dưới da testosterone (1mg/kg/ngày) với uống bisphenol A (10 μ g/kg/ngày) liên tục trong 4 tuần, tuyến tiền liệt không chỉ tăng sinh ở mô đệm mà các tế bào biểu mô tuyến tiền liệt cũng phì đại

và tăng sinh rõ [5]. Như vậy mô hình này có thể gây PDLTTTL gần giống với cơ chế bệnh sinh và hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt của bệnh PDLTTTL ở người.

Hiện nay có 2 nhóm thuốc chính thường được dùng trong điều trị PDLTTTL, đó là nhóm ức chế 5 α -reductase (có tác dụng làm giảm phì đại tuyến tiền liệt) và nhóm kháng α 1-adrenergic (có tác dụng gây giãn cơ trơn cổ bàng quang, niệu đạo). Vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi đã chọn 2 thuốc chứng dương, một thuốc thuộc nhóm ức chế 5 α -reductase (dutasterid) và một thuốc thuộc nhóm kháng α 1-adrenergic (alfuzosin).

Kết quả cho thấy sau 4 tuần tiêm testosterone và uống bisphenol A, trọng lượng tuyến tiền liệt ở lô mô hình tăng rõ rệt so với lô chứng trắng ($p < 0,001$), mô bệnh học vi thể tuyến tiền liệt cho thấy hình ảnh phì đại rõ rệt của tuyến tiền liệt.

Sau 4 tuần uống thuốc, kết quả cho thấy:

- Alfuzosin liều 1,5mg/kg/ngày không có tác dụng làm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt của chuột so với lô mô hình ($p > 0,05$), trong khi dutasterid liều 25 μ g/kg/ngày làm giảm rõ rệt trọng lượng tuyến tiền liệt (43,05%) so với lô mô hình ($p < 0,01$). Kết quả này phù hợp với cơ chế tác dụng của 2 nhóm thuốc khác nhau.

- Cốm tan Tiền liệt thanh giải liều 2,8g/kg/ngày giảm được 19,24% và liều 5,6g/kg/ngày giảm được 24,19% trọng lượng tuyến tiền liệt so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt cho thấy mức độ phì đại tuyến tiền liệt ở 2 lô uống TLTG đã giảm rõ so với lô mô hình, chỉ có hình ảnh phì đại nhẹ tuyến tiền liệt. Có thể do số lượng động vật và thời gian nghiên cứu còn hạn chế, nếu tăng số n và thời gian uống thuốc dài hơn, có thể sẽ thấy rõ tác dụng hơn.

Một số hoạt chất chiết xuất được từ các vị thuốc trong bài thuốc TLTG (acid ursolic trong Bạch hoa xà thiệt thảo, các tanshinon trong Đan sâm, acid oleanolic trong Bạch hoa xà thiệt thảo và Ngưu tất) đã được nghiên cứu cho thấy có tác dụng chống khối u (antitumor).

In Sik Shin và cộng sự (2012) tiến hành nghiên cứu tác dụng của acid ursolic trên mô hình gây PDLTTTL ở chuột cống trắng. Lô chuột được tiêm dưới da testosterone và uống acid ursolic 5mg/kg/

ngày đã giảm rõ rệt trọng lượng và kích thước của tuyến tiền liệt, giảm nồng độ testosterone, dihydrotestosterone trong máu và trong mô tuyến tiền liệt ($p < 0,01$ so với lô chứng), tác dụng này tương đương với finasterid liều 10mg/kg/ngày. Hình ảnh vi thể mô bệnh học cũng chỉ ra rằng acid ursolic làm giảm sự phì đại tuyến tiền liệt gây ra bởi mô hình này [10].

Nhiều nghiên cứu đã nhận định tác dụng chống khối u của acid ursolic, acid oleanolic và các tanshinon là do những chất này có tác dụng làm ức chế hoạt động của yếu tố tăng trưởng, ức chế receptor của yếu tố tăng trưởng, đồng thời làm tăng hiện tượng chết tế bào theo chương trình. Điều này có thể góp phần giải thích tác dụng hạn chế sự phì đại tuyến tiền liệt của cốm tan TLTG

trong mô hình nghiên cứu này [10], [11].

Cũng có thể trên PDLTTTL, cốm tan TLTG còn có khả năng tác dụng theo cơ chế khác (gây giãn cơ trơn cổ bàng quang,...) mà không chỉ do tác dụng làm giảm kích thước tuyến tiền liệt phì đại. Điều này cần được nghiên cứu thêm.

5. KẾT LUẬN

Trên mô hình gây PDLTTTL bằng tiêm dưới da testosterone (1mg/kg/ngày) kết hợp với uống bisphenol A (10µg/kg/ngày) liên tục trong 4 tuần trên chuột cống đực, cốm tan TLTG liều 2,8g/kg/ngày và 5,6g/kg/ngày có xu hướng làm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt và làm giảm mức độ phì đại tuyến tiền liệt trên hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt của chuột cống trắng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Sáng (1996), “Bướu tiền liệt tuyến”, Những bệnh thường gặp trong niệu học, Tập I, Nhà xuất bản Mũi Cà Mau, tr. 7 - 15.
2. Tanagho E. A. (1986), “Anatomy of the lower urinary tract”, Anatomy and surgical approach to the urogenital tract, pp. 62 - 64.
3. Hoàng Bảo Châu (1997), Phương thuốc cổ truyền, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 299 - 300.
4. Nguyễn Thị Tân (2008), “Nghiên cứu tác dụng của cốm tan tiền liệt thanh giải trong điều trị bệnh phì đại lành tính tuyến tiền liệt”, Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
5. Jian-Hui Wu, Xiu-Rong Jiang, Gui-Ming Liu, Xiang-Yun Liu, Gui-Lin He and Zu-Yue Sun (2011), “Oral exposure to low-dose bisphenol A aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats”, Toxicology and Industrial Health, 00 (0): 1 – 10.
6. Trần Lập Công (2011), Nghiên cứu hiệu quả điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt của trà tan Thủy long, Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
7. Walsh P. C. (1992), “Benign prostatic hyperplasia”, Campbell’s Urology, Volume 2, pp. 1009 -1024
8. J.T. Grayhack, C.Lee, J.M. Kozolowski (1993), “Pathogenesis of benign prostatic hyperplasia”, Alternate methods in treatment of benign prostatic hyperplasia, pp. 13-25.
9. Alberto Briganti, Umberto Capitanio, et al. (2009), “Benign prostatic hyperplasia and its aetiology”, European urology supplements 8, pp. 865-871.
10. In Sik Shin, et al. (2012), “Ursolic acid reduces prostate size and dihydrotestosterone level in a rat model of benign prostatic hyperplasia”, Food and chemical toxicology 6338, pp. 1-5.
11. Xuemei Wang, et al. (2011), “Ursolic acid inhibits proliferation and induces apoptosis of cancer cells in vitro and in vivo”, Journal of biomedicine and biotechnology, vol 2011, pp. 1-8.