

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ
HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



TRẦN ĐỨC QUANG HUY

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN
VÀ TÁC DỤNG CỦA CAO KHÔ “THĂNG THANH
GIÁNG TRỌC” TRÊN MÔ HÌNH BỆNH THẬN
MẠN BẰNG ADENIN**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**
HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



TRẦN ĐỨC QUANG HUY

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN
VÀ TÁC DỤNG CỦA CAO KHÔ “THĂNG THANH
GIÁNG TRỌC” TRÊN MÔ HÌNH BỆNH THẬN
MẠN BẰNG ADENIN**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 8720115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học

1 : PGS.TS. Lê Thị Thanh Nhạn

2 : TS. Phạm Thủy Phương

HÀ NỘI – 2025

LỜI CẢM ƠN

Hoàn thành luận văn này, với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn đến Đảng ủy, Ban Giám đốc, Phòng Đào tạo sau đại học, các Bộ môn, khoa phòng Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam, là nơi trực tiếp đào tạo và tận tình giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới Thầy thuốc ưu tú PGS. TS. Lê Thị Thanh Nhạn và TS. Phạm Thủy Phương, hai người thầy hướng dẫn luôn theo sát, thường xuyên giúp đỡ, cho tôi nhiều ý kiến quý báu, sát thực trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc, Bộ môn Dược lý - Học viện Quân Y quan tâm, tạo điều kiện tốt nhất cho tôi trong việc nghiên cứu, thu thập, hoàn thiện số liệu để hoàn thành đề tài.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn đến các thầy, các cô trong Hội đồng thông qua đề cương luận văn đã cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình hoàn thiện luận văn này.

Tôi vô cùng biết ơn gia đình, bạn bè, anh chị em đồng nghiệp đã động viên, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận văn.

Mặc dù đã cố gắng rất nhiều, nhưng luận văn không tránh khỏi những thiếu sót; tác giả rất mong nhận được sự thông cảm, chỉ dẫn, giúp đỡ và đóng góp ý kiến của các nhà khoa học, của quý thầy cô, các cán bộ quản lý và các bạn đồng nghiệp.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Tác giả luận văn

Trần Đức Quang Huy

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là Trần Đức Quang Huy, học viên cao học khoá 15 chuyên ngành Y học cổ truyền xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS. TS. Lê Thị Thanh Nhạn và TS. BSCKII. Phạm Thuỷ Phương.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu, thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nghiên cứu.

Tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày.....tháng.....năm 2025

Người viết cam đoan

Trần Đức Quang Huy

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
ACE	Ức chế men chuyển	Angiotensin-converting enzyme
ANP	Peptide natri lợi niệu tâm nhĩ	Atrial natriuretic peptide
ALT	Enzym chuyển hóa ở gan	Alanin amino transferase
AST	Enzym chuyển hóa ở gan	Aspartat amino transferase
ATP	Enzym chuyển hóa năng lượng	Adenosintriphosphat
BUN	Nitơ ure máu	Blood Urea Nitrogen
BMI	Chỉ số khối cơ thể	Body mass index
CKD	Bệnh thận mạn tính	Chornic Kidney diease
CKD-MDB	Bệnh xương khoáng sản	Chornic kidney disease and mineral bone disorder
CRF	Suy thận mạn	Chornic renal failure
ESRD	Bệnh thận giai đoạn cuối	End stage renal disease
eGFR	Độ lọc cầu thận ước tính	estimated Glomerular Filtration Rate
GRF	Độ lọc cầu thận	Glomerular Filtration Rate
HB	Hemoglobin trong máu	Hemoglobin
KIDGO	Hội thận học quốc tế	Kidney Disease Improving Global Out
LD	Liều gây chết	Lethal dose
NSAIDs	Thuốc chống viêm không chứa Steroid	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
NKF	Tổ chức thận Mỹ	National Kidney Foudation
UOO	Tắc nghẽn niệu quản một bên	Unilateral ureteral obstruction
YHCT	Y học cổ truyền	
YHHĐ	Y học hiện đại	
PTH	Nội tiết tố tuyến cận giáp	Parathyroid Hormone
w/w	Cân nặng/ cân nặng	Weight/weight

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Tổng quan bệnh thận mạn tính theo y học hiện đại	3
1.1.1. Các khái niệm trong bệnh thận mạn tính	3
1.1.2. Cơ chế bệnh sinh bệnh thận mạn tính.....	3
1.1.3. Nguyên nhân	5
1.1.4. Triệu chứng lâm sàng của bệnh thận mạn	6
1.1.5. Chẩn đoán bệnh thận mạn.....	11
1.1.6. Diễn tiến của bệnh thận mạn và các yếu tố ảnh hưởng	12
1.1.7. Điều trị bệnh thận mạn	13
1.2. Tổng quan bệnh thận mạn theo y học cổ truyền	17
1.2.1 Bệnh danh	17
1.2.2. Nguyên nhân cơ chế bệnh sinh bệnh thận mạn theo Y học cổ truyền.....	19
1.2.3. Chẩn đoán và điều trị bệnh thận mạn theo YHCT	20
1.3. Một số nghiên cứu về điều trị bệnh thận mạn tính bằng y học cổ truyền.....	22
1.3.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm	22
1.3.2. Nghiên cứu lâm sàng	24
1.4. Khái quát về độc tính bán trường diễn và mô hình gây bệnh thận mạn bằng Adenin.....	25
1.4.1. Tổng quan về độc tính bán trường diễn.....	25
1.4.2. Một số mô hình gây bệnh thận mạn trên thực nghiệm	26
1.4.3. Phương pháp gây bệnh thận mạn bằng Adenine trên thực nghiệm	27
1.5. Tổng quan về bài thuốc “ Thăng thanh giáng trọc” trong nghiên cứu	30
1.5.1. Xuất xứ về bài thuốc.....	30
1.5.2. Phân tích bài thuốc.....	30
1.5.3. Những nghiên cứu về bài thuốc	31
CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	32
2.1. Chất liệu nghiên cứu	32
2.2. Đối tượng nghiên cứu	33

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu độc tính bán trường diễn.....	33
2.2.2. Đối tượng nghiên cứu tác dụng trên mô hình bệnh thận mạn bằng adenin...	33
2.3. Phương tiện máy móc, hoá chất trong nghiên cứu	34
2.3.1. Thuốc và hoá chất dùng trong nghiên cứu.....	34
2.3.2. Máy móc và dụng cụ phục vụ nghiên cứu.....	35
2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:	35
2.5. Phương pháp nghiên cứu	35
2.5.1. Đánh giá độc tính bán trường diễn	35
2.5.2. Đánh giá tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên mô hình gây bệnh thận mạn bằng Adenine.....	36
2.6. Chỉ tiêu quan sát và chỉ tiêu đánh giá trên thực nghiệm.....	37
2.6.1. Đánh giá độc tính bán trường diễn	37
2.6.2. Đánh giá tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”	38
2.7. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu.....	39
2.8. Sai số và biện pháp khắc phục sai số	39
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu.....	39
2.10. Sơ đồ nghiên cứu	40
2.10.1. Sơ đồ nghiên cứu độc tính bán trường diễn.....	40
2.10.2. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng	41
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	42
3.1. Kết quả đánh giá độc tính bán trường diễn.....	42
3.1.1. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng khi dùng dài ngày.	42
3.1.2. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đối với một số chỉ tiêu huyết học của chuột.	43
3.1.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan khi dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dài ngày.....	46
3.1.4. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng gan khi dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dài ngày.....	47
3.1.5. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng thận khi dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dài ngày.....	48
3.1.6. Kết quả đại thể và mô bệnh học gan, thận của chuột thí nghiệm.....	49

3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng của cao khô “thăng thanh giáng trọc” gây bệnh thận mạn tính bằng adenin	52
3.2.1. Kết quả đánh giá tình trạng chung và cân nặng của chuột	52
3.2.2. Kết quả đánh giá ure, creatinin máu chuột	53
3.2.3. Kết quả đánh giá một số chỉ số huyết học của chuột.....	55
3.2.4. Kết quả đánh giá một số chỉ số nước tiểu của chuột	56
3.2.5. Kết quả đánh giá cân nặng và vi thể thận chuột	58
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	60
4.1. Bàn luận về độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên động vật thực nghiệm	60
4.1.1. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống	61
4.1.2. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên hệ thống tạo máu.....	62
4.1.3. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đến chức năng và hình thái của gan	65
4.1.4. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đến hình thái và chức năng thận.....	68
4.2. Bàn luận về tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên chuột gây bệnh bằng adenin	70
4.2.1. Bàn luận về mô hình gây bệnh thận mạn bằng adenin trên thực nghiệm.....	70
4.2.2. Bàn luận tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên chuột gây bệnh thận mạn bằng adenin	72
4.2.3. Một số lý giải về kết quả cải thiện một số chỉ số trong cơ thể của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên chuột gây bệnh thận mạn bằng adenin	79
4.2.4. Bàn luận về sự tương quan giữa y học cổ truyền và y học hiện đại trong bệnh thận mạn tính.....	83
KẾT LUẬN	87
KHUYẾN NGHỊ.....	88
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại nguyên nhân bệnh thận mạn theo vị trí tổn thương.....	6
Bảng 1.2.	Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn	11
Bảng 2.1.	Thành phần bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc”	32
Bảng 2.2.	Động vật nghiên cứu	34
Bảng 3.1.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đối với cân nặng (g) của chuột	42
Bảng 3.2.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột.....	43
Bảng 3.3.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột.....	44
Bảng 3.4.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên số lượng bạch cầu và tiểu cầu trong máu chuột.....	45
Bảng 3.5.	Ảnh hưởng của “Thăng thanh giáng trọc” đối với hoạt độ AST và ALT	46
Bảng 3.6.	Ảnh hưởng của “Thăng thanh giáng trọc” lên chỉ số albumin và cholesterol toàn phần máu chuột.....	47
Bảng 3.7.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên hàm lượng creatinin máu chuột	48
Bảng 3.8.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên cân nặng chuột....	52
Bảng 3.9.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên nồng độ urehuyết thanh của chuột.....	53
Bảng 3.10.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên nồng độ creatinin huyết thanh của chuột.....	54
Bảng 3.11.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên một số chỉ số huyết học của chuột.....	55
Bảng 3.12.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên số lượng nước tiểu 24h của chuột	56
Bảng 3.13.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên protein niệu 24h của chuột.....	57
Bảng 3.14.	Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên cân nặng thận chuột	58

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1. Cơ chế bệnh sinh bệnh thận mạn tính	5
Hình 1.2. Phân loại giai đoạn của bệnh thận mạn	12
Hình 3.1. Hình ảnh đại thể gan, thận chuột đại diện cho các lô chuột nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”	49
Hình 3.2. Hình ảnh vi thể gan chuột nhuộm HE, (x 400) đại diện cho các lô chuột nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”	50
Hình 3.3. Hình ảnh vi thể thận chuột nhuộm HE, (x 400) đại diện cho các lô chuột nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”	51
Hình 3.4. Hình ảnh vi thể thận chuột ở các lô nghiên cứu (HE x 200).	59

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thận mạn tính (Chronic Kidney Disease- CKD) được định nghĩa là những bất thường về cấu trúc hoặc chức năng thận, kéo dài trên 3 tháng, và ảnh hưởng đến sức khỏe của người bệnh. Trên lâm sàng, được biểu hiện qua tình trạng lọc ở cầu thận, tăng bài tiết albumin trong nước tiểu hoặc cả hai [1].

Hiện nay có khoảng 10% dân số toàn cầu mắc bệnh thận mạn tính, tỷ lệ mắc bệnh ở nhóm người từ 65 tuổi trở lên vượt ngưỡng 20% và tiếp tục gia tăng một cách nhanh chóng [2]. Theo tổ chức Y tế thế giới, năm 2005 trên toàn thế giới có khoảng 58 triệu ca tử vong thì trong đó có tới 35 triệu ca liên quan đến bệnh thận mạn tính [3]. Dựa theo nghiên cứu của “Gánh nặng bệnh tật toàn cầu” cho thấy năm 1990, bệnh thận mạn tính đứng thứ 27 trong danh sách nguyên nhân gây ra tổng số ca tử vong trên toàn thế giới, và đã tăng lên vị trí thứ 18 vào năm 2010 [2]. Đến năm 2016, bệnh thận mạn tính xếp thứ 13 trong các nguyên nhân gây tử vong hàng đầu, và dự kiến sẽ đứng vị trí thứ 5 vào năm 2040 [4].

Tại Việt Nam, một cuộc khảo sát quy mô lớn được thực hiện vào năm 2008 tại khu vực miền Bắc ở nhóm đối tượng trên 40 tuổi cho thấy tỉ lệ mắc bệnh thận mạn giai đoạn 3-5 chiếm 3,1% [5]. Năm 2017 theo “Gánh nặng toàn cầu của bệnh thận mạn tính” có hơn 10 triệu người mắc bệnh thận mạn tính ở mọi giai đoạn trên toàn quốc, với hơn 17 nghìn trường hợp tử vong liên quan đến bệnh lý này [6].

Hiện nay bệnh thận mạn tính chủ yếu được điều trị bằng y học hiện đại. Ở những giai đoạn đầu chủ yếu tập trung vào điều trị triệu chứng, ở giai đoạn IV-V áp dụng các biện pháp lọc máu, lọc màng bụng, ghép thận nhằm kiểm soát các biến chứng và kéo dài tuổi thọ cho người bệnh. Tuy nhiên, do đặc điểm tiến triển mạn tính của bệnh, việc sử dụng thuốc kéo dài hoặc các biện pháp thay thế có thể dẫn đến nhiều tác dụng phụ ảnh hưởng đến các cơ quan khác trong cơ thể. Đồng thời, gánh nặng tài chính liên quan đến điều trị kéo dài cũng tạo ra áp lực lớn đối với người bệnh và gia đình.

Điều trị bệnh thận mạn bằng y học cổ truyền ở Việt Nam đã có từ lâu đời. Theo y học cổ truyền, cơ chế bệnh sinh bệnh thận mạn phức tạp, nguyên nhân chủ yếu do chính khí hư và tà khí thực mà bệnh cơ cuối cùng thường là hư trung hiệp thực. Dựa trên cơ chế bệnh sinh bệnh thận mạn theo y học cổ truyền bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc thang” được xây dựng và sử dụng tại bệnh viện Tuệ Tĩnh điều trị bệnh thận mạn nhiều năm, đạt được hiệu quả trong điều trị. Song việc sử dụng bài thuốc dưới dạng thuốc sắc còn bất tiện như thời gian sắc thuốc kéo dài, khó khăn trong việc bảo quản và vận chuyển, gây bất tiện cho người bệnh. Vì vậy, để có thêm một sự lựa chọn thuốc điều trị cho người bệnh và thuận tiện trong quá trình sử dụng chúng tôi tiến hành cải dạng bài thuốc sang cao khô, nhằm đảm bảo tính khoa học của bài thuốc chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài **“Nghiên cứu độc tính bán trường diễn và tác dụng của cao khô Thăng thanh giáng trọc trên mô hình bệnh thận mạn bằng Adenin”** với hai mục tiêu:

1. *Đánh giá độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên thực nghiệm.*
2. *Đánh giá tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên mô hình bệnh thận mạn bằng adenin.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan bệnh thận mạn tính theo y học hiện đại

1.1.1. Các khái niệm trong bệnh thận mạn tính

Bệnh thận mạn tính được chẩn đoán xác định khi có bất thường về cấu trúc hoặc chức năng thận kéo dài trên 3 tháng, kèm theo hoặc không kèm theo giảm mức lọc cầu thận ảnh hưởng đến sức khỏe của bệnh nhân [1], [7].

Suy thận mạn: Là tình trạng giảm chức năng thận mạn tính không hồi phục theo thời gian nhiều tháng nhiều năm, do tổn thương không phục hồi về số lượng và chất lượng nephron [1], [7], [8]. Bệnh thận mạn tương ứng với CKD từ giai đoạn 3 đến giai đoạn 5 (G3 đến G5) [8]. Việc chẩn đoán giai đoạn được tiến hành khi chức năng thận ổn định, loại bỏ các yếu tố làm nặng thêm tình trạng thận [9],[10].

Bệnh thận giai đoạn cuối (End - Stage - Renal - Disease - ESRD): hay bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối là giai đoạn nặng nhất của bệnh thận mạn. Các biểu hiện thường gặp trên lâm sàng là do hậu quả tình trạng tích tụ độc chất, nước và điện giải trong máu. Các độc tố này là khi thận bình thường được thải qua thận. Hậu quả cuối cùng biểu hiện trên lâm sàng là hội chứng ure máu cao. Thận mạn giai đoạn cuối tương ứng với bệnh thận mạn tính giai đoạn 5 [1], [7].

Hội chứng ure máu cao (Uremic Synderome): Đây là hội chứng hay gặp trên lâm sàng khi mà lọc máu ngoài thận còn chưa phát triển, ngày nay vẫn gặp bệnh nhân có hội chứng ure máu cao đặc biệt ở bệnh nhân giai đoạn thận nặng. Bao gồm là tăng ure huyết thanh, creatinin huyết thanh, tăng các sản phẩm có nguồn gốc nitrogen [1].

1.1.2. Cơ chế bệnh sinh bệnh thận mạn tính

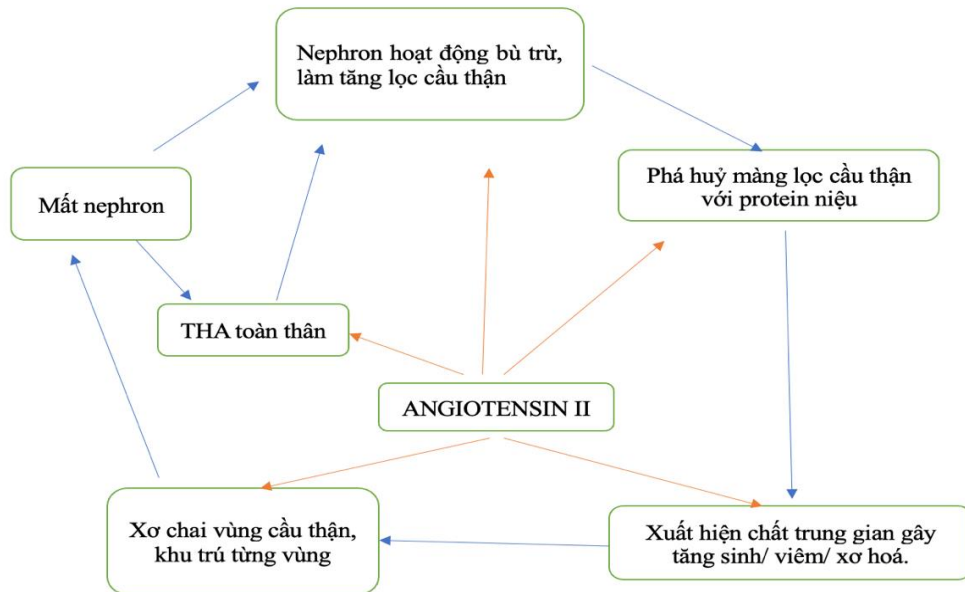
Bệnh thận mạn tính là một tình trạng suy giảm chức năng thận kéo dài và tiến triển, đặc trưng bởi sự xơ hóa thận – một quá trình tích tụ sẹo trong nhu mô thận. Xơ hóa thận được coi là con đường chung cuối cùng trong hầu hết các trường hợp bệnh thận mạn tính tiến triển, phản ánh tổn thương không hồi phục và sự suy giảm dần chức năng lọc của thận. Xơ hoá chủ yếu xảy ra ở kẽ ống thận được gọi là

xơ hoá ống kẽ thận (Tubulointerstitial Fibrosis - TIF). TIF thể hiện qua các đặc điểm mô bệnh học bao gồm tích lũy chất nền ngoại bào (ECM), teo ống thận, thâm nhiễm tế bào viêm, và mất vi tuần hoàn quanh ống thận[11],[12].

Quá trình xơ hóa thận bắt đầu khi nephron là đơn vị chức năng của thận bị tổn thương. Theo giả thuyết nephron toàn vẹn của Bricker, một nephron chỉ hoạt động bình thường khi các cấu trúc như cầu thận, ống thận, và mạch máu đều nguyên vẹn. Khi một hoặc nhiều thành phần bị tổn thương, chức năng của nephron sẽ ngừng lại. Các nephron còn lại phải tăng hoạt động và phì đại để bù trừ, dẫn đến tăng áp lực thủy tĩnh tại mao mạch cầu thận. Khi áp lực tăng kéo dài, màng lọc cầu thận bị phá hủy, gây viêm tại chỗ, sản sinh các chất trung gian hóa học và mô xơ, dẫn đến xơ hóa cầu thận và mất thêm nephron[9], [10], [11], [12]. Sự mất nephron không chỉ giới hạn tại cầu thận mà còn lan tỏa đến các ống thận, đặc biệt là các ống lượn gần. Biểu mô ống thận, khi bị tổn thương cấp hoặc mạn tính, trải qua quá trình không phân hóa nhằm tăng khả năng thích nghi và tham gia vào việc sửa chữa các mô tổn thương, thêm vào đó sau khi bị thoái hóa, các tế bào biểu mô sẽ tăng sinh để bù đắp số lượng tế bào bị mất do tổn thương, điều này đóng vai trò trong việc phục hồi cấu trúc của ống thận sau khi bị tổn thương. Tuy nhiên, nếu tổn thương lặp đi lặp lại hoặc kéo dài, hiện tượng chết theo chương trình hoặc tổn thương biểu mô mà không dẫn đến mức gây chết tế bào đều dẫn đến thay đổi cấu trúc và chức năng ống thận, kích thích xơ hóa mô kẽ [12], [13], [14].

Ngoài ra, các yếu tố tăng trưởng như TGF- β , HIF-1 α , và integrin-linked kinase đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển đổi biểu mô - trung mô (Epithelial-to-Mesenchymal Transition - EMT), một cơ chế thúc đẩy sản xuất ECM và xơ hóa [11], [12]. Sự tổn thương kéo dài không chỉ làm suy giảm chức năng lọc của nephron mà còn ảnh hưởng đến cơ chế điều hòa huyết áp của thận. Sự tăng hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS), đặc biệt là Angiotensin II, gây co mạch, tăng giữ muối và nước, làm tăng huyết áp toàn thân, đồng thời tăng áp lực lọc tại cầu thận, tạo vòng xoắn bệnh lý, dẫn đến mất thêm nephron và ESRD[11], [12], [15], [16].

Khi số nephron mất chức năng vượt quá 70%, khả năng lọc ở cầu thận giảm nghiêm trọng, gây tích tụ các chất thải trong máu, sớm nhất là creatinine và ure huyết thanh, tiếp theo đó là acid và nhiều chất khác [15],[16]. Cuối cùng, tình trạng xơ hóa lan rộng, cùng với sự mất cân bằng huyết động và viêm mạn tính, dẫn đến mất chức năng toàn bộ thận [11],[12].



Hình 1.1. Cơ chế bệnh sinh bệnh thận mạn tính

1.1.3. Nguyên nhân

Để chẩn đoán nguyên nhân cần tiến hành khai thác chi tiết bệnh sử, thực hiện theo dõi và thăm khám trên lâm sàng toàn diện kể cả thăm khám trực tràng và soi đáy mắt. Bên cạnh đó cần kết hợp cận lâm sàng như xét nghiệm sinh hoá, huyết học, X-quang, siêu âm hoặc sinh thiết. Tuy nhiên một số trường hợp trên lâm sàng không tìm được nguyên nhân gây bệnh [7][17].

Theo Hội Thận học Quốc Tế KDIGO năm 2024, nguyên nhân bệnh thận mạn được phân trên cơ sở dựa vào vị trí tổn thương giải phẫu học và căn nguyên chủ yếu tại thận, hoặc thứ phát sau các bệnh lý toàn thân [8].

Bảng 1.1. Phân loại nguyên nhân bệnh thận mạn theo vị trí tổn thương

Nguyên nhân	Bệnh thận nguyên phát	Bệnh thận thứ phát sau bệnh toàn thân
Bệnh cầu thận	Bệnh cầu thận tổn thương thiếu, bệnh cầu thận màng, ...	Đái tháo đường, thuốc, bệnh ác tính, bệnh tự miễn.
Bệnh ống thận mô kẽ	Nhiễm trùng tiểu, bệnh thận tắc nghẽn, sỏi niệu.	Bệnh tự miễn, bệnh thận do thuốc, đa u tủy.
Bệnh mạch máu thận	Viêm mạch máu do ANCA, loạn dưỡng xơ cơ.	Xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, thuyên tắc mạch do cholesterol.
Bệnh nang thận và bệnh thận bẩm sinh	Thiếu sản thận, nang tủy thận.	Bệnh thận đa nang, hội chứng Alport

Ở các nước phát triển, nguyên nhân chính gây bệnh thận mạn là đái tháo đường, trong khi đó ở các nước đang phát triển, viêm cầu thận mạn là nguyên nhân hàng đầu, chiếm tỉ lệ mắc bệnh khoảng 30-45% [13].

1.1.4. Triệu chứng lâm sàng của bệnh thận mạn

Bệnh thận mạn gây ra rối loạn nội mô, ảnh hưởng đến hầu hết các cơ quan trong cơ thể. Theo hướng dẫn KDIGO 2012, việc đánh giá tiến triển của CKD dựa vào một trong hai yếu tố là mức lọc cầu thận (GRF) và tốc độ tiến triển bệnh. Bệnh cảnh lâm sàng của CKD trên lâm sàng có nhiều biểu hiện đa dạng, tùy thuộc vào từng giai đoạn tiến triển của bệnh.

1.1.4.1. Phù

Thường gặp ở bệnh nhân CKD nguyên nhân do viêm cầu thận mạn. Ở giai đoạn đầu, độ lọc cầu thận giảm làm giảm tái hấp thu natri ở quai henle và ống lượn xa, gây tăng thải natri trong nước tiểu. Sau đó, các nephron hoạt động bù trừ, tăng thải natri và các anion, tăng ANP (atrial natriuretic peptide) làm tăng bài tiết natri. Khi CKD tiến triển, ANP giảm tác dụng gây tăng giữ muối, sau đó giữ nước, làm tăng thể tích lòng mạch và gây phù. Ở giai đoạn cuối phù ở bệnh nhân CKD thường do các vấn đề về tim mạch hay dinh dưỡng [18].

1.1.4.2. Rối loạn cân bằng nước, điện giải, acid-base

Thận đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa thể tích dịch ngoại bào thông qua cơ chế tái hấp thu hoặc bài tiết natri và nước. Trong CKD, có thể xảy ra tình trạng mất nước hoặc ứ đọng dịch, tùy thuộc vào mức độ tổn thương và tiến triển bệnh lý. Bên cạnh chức năng điều chỉnh thể tích dịch, khả năng cô đặc nước tiểu của thận cũng bị suy giảm. Là dấu hiệu sớm nhất của tổn thương thận là tình trạng đa niệu, trong đó nước tiểu gần như đẳng trương so với huyết tương.

Suy giảm chức năng thận trong bệnh thận mạn ảnh hưởng đáng kể đến khả năng lọc natri tại cầu thận. Ở thận khỏe mạnh, nồng độ natri trong cơ thể và natri huyết thanh được duy trì ở mức ổn định nhờ các cơ chế tái hấp thu hiệu quả tại ống lượn gần, ống lượn xa và quai henle [10]. Tuy nhiên, trong CKD, sự giảm số lượng nephron chức năng dẫn đến rối loạn trong điều hòa tái hấp thu và bài tiết natri, gây mất cân bằng trong điều hòa nội môi. Khoảng 90% lượng kali trong cơ thể được bài tiết qua thận. Trong bệnh thận mạn, thận thích nghi với sự giảm mức lọc cầu thận bằng cách tăng cường bài tiết kali tại mỗi nephron, đồng thời gia tăng bài tiết kali qua đường tiêu hóa. Nhờ các cơ chế bù trừ này, việc hạn chế kali trong chế độ ăn thường không cần thiết cho đến khi GFR giảm xuống dưới 5-10 mL/phút/1,73 m². Tăng kali máu ở bệnh nhân CKD thường xảy ra do không tuân thủ chế độ ăn hạn chế kali, táo bón, nhiễm toan chuyển hóa cấp tính, chấn thương hoặc nhiễm trùng dẫn đến giải phóng kali từ mô cơ thể, hoặc do sử dụng các thuốc chứa kali hoặc thuốc ức chế bài tiết kali [16].

Sự cân bằng acid-base trong cơ thể được duy trì thông qua quá trình bài tiết ion hydro, sản phẩm của chuyển hóa, và tái tạo bicarbonate tại ống lượn xa [10]. Cơ chế này bao gồm sự tái hấp thu natri và bicarbonate, bài tiết ion hydro, và sản xuất amoniac, chất đệm giúp duy trì nồng độ acid trong cơ thể ở mức ổn định. Khi chức năng thận suy giảm, hiệu quả của các cơ chế này bị suy yếu, dẫn đến nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa, đặc biệt khi bệnh nhân tiếp xúc với lượng acid quá mức hoặc mất kiềm, chẳng hạn trong trường hợp tiêu chảy. Tình trạng nhiễm toan chuyển hóa thường ổn định khi bệnh tiến triển, có thể do vai trò đệm lớn của xương. Tuy nhiên, cơ chế này làm tăng sự tiêu xương, góp phần vào các rối loạn xương [14].

1.1.4.3. Rối loạn chuyển hoá canxi, photpho

Rối loạn trong chu trình chuyển hóa canxi và photpho thường xuất hiện từ sớm trong CKD. Sự suy giảm chức năng thận dẫn đến giảm bài tiết photphat, gây tăng nồng độ photphat trong huyết thanh. Đồng thời, nồng độ canxi trong huyết thanh giảm, kích thích tuyến cận giáp tăng tiết hormone PTH, nhằm thúc đẩy sự huy động canxi từ xương để bù đắp. Mặc dù nồng độ canxi huyết thanh được duy trì nhờ cơ chế bù trừ này, nhưng sự tăng tiết PTH lại gây tổn hại đến cấu trúc xương [18].

Sự tổng hợp vitamin D cũng bị suy giảm ở người bệnh mắc CKD. Thận điều chỉnh hoạt động của vitamin D bằng cách chuyển đổi dạng không hoạt động của vitamin D thành calcitriol, dạng hoạt động của vitamin D. Calcitriol có tác dụng ức chế trực tiếp sự sản xuất PTH, do đó giúp giảm nồng độ PTH và ức chế quá trình tái tạo canxi từ xương. Khi nồng độ calcitriol giảm, khả năng hấp thu canxi từ đường tiêu hóa cũng bị giảm. Ngoài ra, vitamin D còn tham gia điều chỉnh sự biệt hóa nguyên bào xương, ảnh hưởng đến quá trình thay thế xương. Hầu hết bệnh nhân mắc bệnh thận mạn đều phát triển bệnh cường cận giáp thứ phát [18].

1.1.4.4. Rối loạn xương

Rối loạn xương và khoáng trong bệnh thận mạn (CKD-MBD) là thuật ngữ mô tả các biến chứng liên quan đến xương và chuyển hóa khoáng ở bệnh nhân CKD. Những biến đổi này được phân loại thành hai nhóm rối loạn chính. Các dạng khiếm khuyết chuyển hóa xương mức độ nhẹ thường xuất hiện ở giai đoạn sớm của bệnh thận mạn và trở nên nghiêm trọng hơn khi chức năng thận tiếp tục suy giảm [19].

1.1.4.5. Rối loạn về huyết học

a. Thiếu máu

Thiếu máu mạn tính là một vấn đề phổ biến và nghiêm trọng ở bệnh nhân CK. Theo khuyến cáo của NFK, những người có GFR dưới 60 mL/phút/1,73m² nên được đánh giá tình trạng thiếu máu. Thiếu máu trong CKD có thể do nhiều yếu tố, bao gồm mất máu mạn tính, tan máu, ức chế sản xuất hồng cầu tại tủy xương do sự tích tụ các yếu tố ure trong máu, và giảm sản xuất hồng cầu do thiếu erythropoietin và thiếu sắt [1], [18]. Thận là cơ quan sản xuất chính hormon erythropoietin - điều hòa quá trình sản xuất hồng cầu [10]. Tuy nhiên, trong bệnh thận mạn, sản xuất

erythropoietin thường không đủ để kích thích tủy xương tạo ra đủ số lượng hồng cầu. Một số nguyên nhân gây thiếu sắt ở bệnh nhân CKD bao gồm chế độ ăn kiêng quá mức, làm hạn chế lượng sắt hấp thụ qua đường tiêu hóa, và tình trạng mất máu trong quá trình lọc máu [1], [18].

b. Rối loạn đông máu

Rối loạn đông máu trong CKD thường biểu hiện qua các triệu chứng như chảy máu cam, rong kinh, xuất huyết tiêu hóa, và bầm tím da vùng mô dưới da. Mặc dù sản xuất tiểu vẫn bình thường, chức năng của tiểu cầu lại bị suy giảm. Chức năng đông máu có thể cải thiện khi bệnh nhân được lọc máu, tuy nhiên, vẫn không hoàn toàn trở lại bình thường, điều này cho thấy mức ure huyết cao cũng góp phần vào các vấn đề này. Bệnh nhân cũng có xu hướng dễ bị rối loạn huyết khối [18].

1.1.4.6. Rối loạn tim mạch

a. Tăng huyết áp

Tăng huyết áp thường là dấu hiệu sớm của bệnh thận mạn. Cơ chế gây tăng huyết áp trong CKD là hệ quả của nhiều yếu tố, bao gồm thừa thể tích dịch ngoại bào do tích tụ muối và nước, vai trò của hệ Renin-Angiotensin-aldosterol, tăng hoạt tính giao cảm, suy giảm chức năng nội mạch dẫn đến giảm khả năng đáp ứng giãn mạch đối với các tác nhân giãn mạch, tác động của cường cận giáp thứ phát, và việc sử dụng thuốc làm tăng sản xuất erythropoietin [1], [18].

b. Bệnh tim

Các bệnh tim mạch liên quan đến bệnh thận mạn bao gồm phì đại thất trái và thiếu máu cơ tim cục bộ. Bệnh nhân CKD có xu hướng tăng tỷ lệ rối loạn chức năng tâm thất trái, bao gồm cả giảm phân suất tống máu thất trái, như trong rối loạn chức năng tâm thu, và giảm khả năng đò đầy tâm thất, như trong rối loạn chức năng tâm trương. Các bất thường này, kết hợp với tình trạng tăng huyết áp kéo dài, làm tăng gánh nặng cho cơ tim và nhu cầu sử dụng oxy của cơ tim [18].

c. Viêm màng ngoài tim

Viêm màng ngoài tim thường xảy ra ở bệnh nhân CKD giai đoạn 5, chủ yếu do tăng ure huyết và quá trình lọc máu kéo dài. Các biểu hiện của viêm màng ngoài tim do tăng ure huyết thường giống với nguyên nhân do virus, với các triệu chứng lâm sàng gồm đau ngực từ nhẹ đến nặng, khó thở và tiếng cọ ngoài màng tim [18].

1.1.4.7. Rối loạn tiêu hoá

Chán ăn, buồn nôn và nôn thường gặp ở bệnh nhân tăng ure huyết, kèm theo vị kim loại trong miệng, làm giảm cảm giác thèm ăn [18]. Buồn nôn chủ yếu xảy ra vào buổi sáng. Ngoài ra, loét và chảy máu niêm mạc đường tiêu hóa, nấc cụt cũng là những triệu chứng phổ biến. Nguyên nhân của nôn và buồn nôn là do hệ vi khuẩn đường ruột phân hủy ure, dẫn đến tăng nồng độ amoniac. Đồng thời, hormone PTH làm tăng tiết acid dạ dày, góp phần vào các vấn đề tiêu hóa ở bệnh nhân CKD [18].

1.1.4.8. Rối loạn thần kinh cơ

Nhiều bệnh nhân mắc bệnh thận mạn gặp phải các thay đổi về chức năng của hệ thần kinh trung ương và ngoại biên. Bệnh thần kinh ngoại biên, hoặc các rối loạn liên quan đến dây thần kinh ngoại biên, thường ảnh hưởng đến chi dưới nhiều hơn chi trên. Tình trạng này có tính đối xứng và ảnh hưởng đến cả cảm giác và vận động. Bệnh lý thần kinh này thường là kết quả của teo và mất myelin của các sợi thần kinh, có thể do tác động của các độc tố niệu [18].

Hội chứng chân không nghỉ (Restless Legs Syndrome - RLS) là một rối loạn liên quan đến dây thần kinh ngoại biên và có thể gặp ở khoảng 2/3 bệnh nhân chạy thận nhân tạo [20]. Hội chứng RLS đặc trưng bởi cảm giác châm chích và ngứa, thường trở nên dữ dội khi nghỉ ngơi. Cảm giác này có thể giảm tạm thời khi di chuyển chân, kèm theo cảm giác nóng rát ở bàn chân. Theo thời gian, hội chứng này có thể dẫn đến yếu cơ và teo cơ, là những biểu hiện của hội chứng thiếu máu [18].

1.1.4.9. Rối loạn chức năng miễn dịch

Nhiễm trùng là một biến chứng thường gặp và là nguyên nhân chính dẫn đến nhập viện và tử vong ở bệnh nhân mắc CKD. Các bất thường về miễn dịch làm suy giảm khả năng chống lại các tác nhân gây bệnh. Nguyên nhân chính gây giảm miễn dịch thường liên quan đến mức ure máu cao và sự tích tụ các chất thải trong cơ thể. Tình trạng giảm miễn dịch thể hiện qua việc giảm số lượng bạch cầu hạt, suy giảm khả năng miễn dịch qua trung gian tế bào và dịch thể, chức năng thực bào bị khiếm khuyết, cùng với sự giảm phản ứng viêm cấp tính và phản ứng quá mẫn muộn [18].

1.1.4.10. Rối loạn tính toàn vẹn của da

Các biểu hiện da liễu thường gặp ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn bao gồm da nhợt nhạt do thiếu máu và có thể có màu vàng nâu. Da và niêm mạc thường khô, kèm theo các vết bầm tím dưới da. Khô da chủ yếu do giảm kích thước của tuyến mồ hôi và giảm hoạt động của tuyến bã nhờn [18].

Ngứa là triệu chứng phổ biến, chủ yếu do nồng độ phosphat trong huyết thanh cao. Đặc biệt, khi bệnh nhân chạy thận, tình trạng này có thể làm tổn thương tính toàn vẹn của da, từ đó tăng nguy cơ nhiễm trùng. Trong giai đoạn nặng, nếu không được điều trị, tinh thể ure có thể kết tủa trên da do nồng độ ure cao [18].

1.1.5. Chẩn đoán bệnh thận mạn

1.1.5.1. Chẩn đoán xác định

Để đánh giá nguy cơ mắc bệnh thận mạn, việc sử dụng các chỉ số như albumin niệu và độ lọc cầu thận (eGFR) được khuyến nghị. Trong trường hợp phát hiện các bất thường về các chỉ số này, cần tiến hành xét nghiệm lại ít nhất một lần nữa trước khi đưa ra chẩn đoán xác định bệnh thận mạn [8].

Bảng 1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn

(bất kỳ chỉ dấu nào được liệt kê dưới đây tồn tại từ 3 tháng trở lên)

Giảm mức lọc cầu thận	MLCT <60 ml/phút /1,73 m ²
Chỉ dấu thương tổn hay hư hỏng ở thận	<ul style="list-style-type: none"> - Albumin nước tiểu (UACR >30 mg/g (3mg/mmol); UAE > 30mg/24h) hoặc Protein nước tiểu (UPCR > 150mg/g (15mg/mmol); UPE > 150mg/24h) nếu không xét nghiệm được albumin nước tiểu. - Thay đổi mô học trên tiêu bản sinh thiết thận - Thay đổi trong tế bào, cặn lắng nước tiểu - Thay đổi cấu trúc trên hình ảnh - Rối loạn nước-điện giải hoặc các rối loạn khác do nguyên nhân ống thận - Tiền sử ghép thận

1.1.5.2. Chẩn đoán giai đoạn

Việc theo dõi CKD thông qua giám sát albumin niệu và GFR nhằm cập nhật giai đoạn bệnh để dự đoán kết quả, xác định thời điểm can thiệp và đánh giá hiệu quả của các phương pháp điều trị cụ thể. Ở người lớn đã có nguy cơ mắc CKD, khuyến cáo sử dụng độ lọc cầu thận ước tính dựa trên creatinin (eGFRcr) và xét nghiệm Cystine C để đánh giá và phân hạng giai đoạn của bệnh thận mạn. Không thể chẩn đoán CKD giai đoạn 1 hoặc 2 nếu không xét nghiệm dấu hiệu tổn thương và rối loạn chức năng nội mô [8].

				Albumine niệu kéo dài (tỷ lệ albumin/creatinine) (mg/g)		
				A1	A2	A3
				Bình thường đến tăng nhẹ	Tăng trung bình	Tăng nhiều
				<30	30-300	>300
Phân loại theo GFR (ml/ph/1,73 m ²)	G1	Bình thường hoặc tăng	≥ 90			
	G2	Giảm nhẹ	60-89			
	G3a	Giảm nhẹ đến trung bình	45-59			
	G3b	Giảm trung bình đến nặng	30-44			
	G4	Giảm nặng	15-49			
	G5	Suy thận	≤ 15			

Màu	Nguy cơ bệnh thận tiến triển	Tần suất khám bệnh mỗi năm
	Nguy cơ thấp	ít nhất 1 lần/năm
	Nguy cơ trung bình	ít nhất 2 lần/năm
	Nguy cơ cao	ít nhất 3 lần/năm
	Nguy cơ rất cao	ít nhất 4 lần/năm

Hình 1.2. Phân loại giai đoạn của bệnh thận mạn (KDIGO2024)[1][8]

1.1.6. Diễn tiến của bệnh thận mạn và các yếu tố ảnh hưởng

Diễn tiến của CKD đặc trưng bởi giảm chức năng thận dần dần trong nhiều năm và không hồi phục. Ở người bình thường, nếu không mắc các bệnh về thận, mức lọc cầu thận giảm trung bình khoảng 1 mL/phút/1,73m² mỗi năm sau tuổi 30.

Theo KDIGO 2002,CKD được coi là tiến triển nhanh khi eGFR giảm hơn 4mL/phút/1,73m² mỗi năm.Theo KDIGO 2012, GFR là một biến số động nên sẽ có những giao động nhỏ và không phải là chỉ điểm của bệnh thận tiến triển [8].

Theo KDIGO 2012, việc đánh giá bệnh thận mạn tiến triển cần dựa vào GFR được gọi là giảm khi có sự sụt giảm eGFR theo từng giai đoạn của bệnh có kèm theo hoặc không kèm giảm 25% giá trị eGFR nền. CKD được gọi là tiến triển nhanh khi mỗi năm eGFR giảm hơn 5ml/ph/1,73m² và khẳng định tiến triển qua sự gia tăng creatinin huyết tương theo thời gian [10],[11].Các nhóm yếu tố ảnh hưởng lên tiến triển của bệnh thận mạn bao gồm nhóm các yếu tố thay đổi được và nhóm các yếu tố không thay đổi được.

1.1.6.1. Nhóm các yếu tố không thay đổi được

Tuổi: Tuổi cao tình trạng diễn tiến của bệnh nhanh hơn so với người trẻ tuổi.

Giới tính: Nghiên cứu cho thấy, phụ nữ có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn so với nam giới, tuy nhiên, nam giới có xu hướng tiến triển bệnh nhanh hơn [8], [22].

Chủng tộc: Người da đen mắc bệnh đái tháo đường có nguy cơ tiến triển đến giai đoạn cuối của CKD cao gấp 2-3 lần so với người da trắng, cho thấy mối liên hệ giữa yếu tố chủng tộc và sự tiến triển của bệnh.[8].

Yếu tố di truyền:Trẻ sinh nhẹ cân (dưới 2500g), sinh non, hoặc có mẹ mắc bệnh thận hay sử dụng thuốc độc thận trong thời kỳ mang thai có thận dễ tổn thương hơn,làm tăng nguy cơ phát triển bệnh thận mạn trong tương lai[8].

1.1.6.2. Nhóm yếu tố có thể thay đổi được [7], [8]

Mức độ tiểu protein:tiểu protein càng nhiều thì tốc độ diễn tiến bệnh càng nhanh.

Bệnh thận căn nguyên: đái tháo đường, bệnh cầu thận có diễn tiến bệnh thận mạn nhanh hơn tăng huyết áp và bệnh ống thận mô kẽ

Tăng lipid máu.

Mức độ lan toả của tổn thương ống thận mô kẽ trên sinh thiết thận càng nhiều thì bệnh thận mạn diễn tiến càng nhanh.

Hút thuốc lá làm tăng quá trình xơ hoá cầu thận, ống thận và mạch máu.

1.1.7. Điều trị bệnh thận mạn

1.1.7.1. Mục tiêu điều trị bệnh thận mạn

Để điều trị cho những người mắc CKD cần có một chiến lược điều trị toàn diện nhằm giảm nguy cơ tiến triển của bệnh và các biến chứng liên quan của nó [8]. Mục tiêu khi bắt đầu điều trị bao gồm điều trị nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ cũng như bệnh phối hợp; điều trị nguyên nhân gây giảm GFR cấp tính có thể hồi phục được; điều trị làm chậm tiến triển của bệnh thận mạn; điều trị biến chứng tim mạch và các yếu tố nguy cơ tim mạch; thay thế bệnh thận mạn giai đoạn cuối bằng lọc máu, lọc màng bụng hoặc ghép thận [21].

1.1.7.2. Điều trị bảo tồn chức năng thận

a. Điều trị bệnh thận mạn giai đoạn chưa thay thế

Các biện pháp không dùng thuốc: Tập thể dục: 30 – 60 phút/ngày, 4 – 7 ngày 1 tuần (ít nhất 150 phút/tuần) ở mức cường độ vừa, hoặc phù hợp với khả năng chịu đựng của hệ thống tim mạch và thể chất của họ [21]. Với những người béo phì mắc CKD cần giảm cân và duy trì cân nặng ổn định [8]. Thay đổi lối sống: bỏ hút thuốc lá, hạn chế hoặc bỏ rượu bia [7], [21], [23]. Bên cạnh đó có thể kiểm soát bằng chế độ ăn như chế độ ăn giảm muối bằng các kiểm soát lượng muối nạp vào trong cơ thể hàng ngày, mức sodium < 2g/ngày [8], [15]. Lượng protein trong khẩu phần ăn được quy đổi theo cân nặng của bệnh nhân, lượng protein nhập < 0,8g/Kg/ngày đối với người lớn mắc CKD giai đoạn 3 đến 5, tránh tiêu thụ lượng protein cao (> 1,3g/Kg/ngày) ở những người lớn mắc CKD tiến triển. Với người bệnh CKD có nguy cơ suy thận, cần nhắc chế độ ăn ít protein (0,3-0,4g/Kg/ngày) và bổ sung các acid amin thiết yếu hoặc các dẫn xuất acid keto. Không kê đơn chế độ ăn ít protein đối với người mắc CKD không ổn định về mặt chuyển hoá và ở trẻ em mắc CKD ở mọi giai đoạn của bệnh [8], [23].

Các biện pháp dùng thuốc: Các nhóm thuốc được khuyến cáo lựa chọn đầu tay để điều trị BTM bao gồm ức chế hệ renin-angiotensin (RASi), ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT2i), đối vận thụ thể mineralocorticoid (MRA) và đồng vận thụ thể peptid giống glucagon (GLP-1 RA) [8], [21].

b. Điều trị làm chậm tiến triển của bệnh thận mạn đến giai đoạn cuối

Kiểm soát huyết áp ở người mắc CKD là điều tiên quyết nhằm làm chậm sự tiến triển của bệnh. Mức huyết áp mục tiêu là <120mmHg trên tất cả bệnh nhân CKD nếu có thể dung nạp được [8]. Người bệnh có tỷ lệ albumin/creatinin niệu < 30mg/g huyết áp mục tiêu cần duy trì \leq 140/90mmHg, nếu tỷ lệ albumin/creatinin niệu \geq 30mg/g thì duy trì huyết áp mục tiêu nhỏ hơn hoặc bằng 130/80mmHg. Nhóm thuốc ức chế men chuyển và nhóm ức chế thụ thể angiotensin II được ưu tiên lựa chọn cho bệnh nhân CKD [7], [21]. Thuốc được lựa chọn đầu tay là ức chế hệ RAA, đặc biệt khi THA kèm uACR > 30mg/g [21].

Kiểm soát đường máu cho BN ĐTĐ type 2 được cá thể hoá tùy thuộc vào nhiều đặc điểm của người bệnh, mục tiêu HbA1C dao động trong khoảng <6.5% đến <8% [8]. Có nhiều phương pháp điều trị, có thể bắt đầu từ thay đổi lối sống, sau đó khởi trị với metformin và thuốc SGLT2i, phối hợp thêm thuốc kiểm soát đường máu khác nếu đường máu chưa đạt mục tiêu, thường thêm đồng vận thụ thể GLP-1 (GLP-1 RA) vì có hiệu quả hiệp đồng trong kiểm soát biến cố tim mạch [21].

Dùng nhóm thuốc ức chế hệ renin angiotensin liều tối đa được phép cho BN không bị ĐTĐ hoặc bị ĐTĐ có albumin niệu A2-A3 và BTM giai đoạn 1-4. Bệnh nhân không có THA cần chọn liều ức chế hệ RAA tối đa dung nạp được. Xét nghiệm kali, creatinine máu sau 2-4 tuần. Khi có tăng kali máu cần áp dụng các biện pháp giảm kali máu trước khi giảm liều hay ngừng ức chế RAAS. Chỉ giảm liều hoặc ngừng ức chế RAAS khi BN bị tụt HA, tăng kali máu không thể kiểm soát được bằng các biện pháp nội khoa [21].

Dùng thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Na-Glucose 2 (SGLT2i): Khởi trị SGLT2i cho BN BTM kèm hoặc không kèm ĐTĐ với MLCT >20ml/phút/1,73 m² và tiếp tục dùng cho đến khi bệnh nhân lọc máu hoặc ghép thận. Sử dụng SGLT2i có mức khuyến cáo 1A cho bệnh nhân bị ĐTĐ týp 2, BN bị BTM có MLCT >20ml/phút/1,73 m² và UACR > 200mg/g (> 20mg/mmol), hoặc BN suy tim có MLCT >20ml/phút/1,73 m² với mọi mức albumin niệu. Nên dùng thuốc ức chế SGLT2 cho các BN có MLCT từ 20-45ml/phút/1,73 m² và có UACR < 200mg/g (< 20mg/mmol) (2B) [21].

Dùng thuốc ức chế thụ thể mineralocorticoid (MRA) nên cân nhắc bổ sung

loại thuốc MRA không steroid đã được chứng minh là có lợi ích trên thận và tim mạch cho BN bị ĐTD týp 2 có MLCT > 25ml/phút/1,73 m², Kali máu bình thường, albumin niệu >30mg/g (>3mg/mmol) khi đã dùng thuốc ức chế RAAS liều tối đa dung nạp được và ức chế SGLT2. Theo dõi kali máu sau khởi trị MRA [21].

Điều trị rối loạn lipid máu: mục tiêu là LDL-cholesterol giảm $\geq 50\%$ so với nền đạt được < 70mg/dL ở BTM giai đoạn 3 và < 55mg/dL ở BTM giai đoạn 4. Điều trị dựa vào chế độ ăn kiêng, dùng statin đơn độc hoặc phối hợp ezetimibe. Ezetimibe không cần chỉnh liều khi suy thận.

Điều trị tăng acid uric máu: Chỉ nên điều trị bệnh nhân CKD kèm theo tăng acid uric có triệu chứng ngay sau đợt đầu tiên, ưu tiên nhóm ức chế XO hơn nhóm thải acid uric, không ngừng thuốc khi bệnh nhân có biểu hiện cơn gout cấp.

c. Điều trị các biến chứng của hội chứng ure máu

Điều trị thiếu máu: Duy trì Hb trong cơ thể trong khoảng từ 11-12g/dL. Sử dụng sắt và erythropoietin tái tổ hợp trong điều trị thiếu máu do CKD [1].

Điều trị toan chuyển hoá bằng natribicarbonate uống khi bicarbonate máu < 18mmol/L. Có thể kèm can thiệp dinh dưỡng. HCO₃ mục tiêu > 22mmol/L [21].

Điều trị rối loạn chuyển hóa xương và chất khoáng xương do thận: Khi BTM giai đoạn 5, duy trì nồng độ PTH khoảng 150-300pg/mL (2-5 lần giới hạn trên của bình thường). Kiểm soát phosphor bằng chế độ ăn, thuốc gắn phosphate ở đường tiêu hóa, bổ sung vitamin D dạng hoạt tính. Không dùng biphosphonate khi MLCT < 60ml/phút/1,73 m². Kiểm soát cường cận giáp bằng vitamin D và/hoặc thuốc bắt chước Ca (calcimimetics) như cinacalcet [21].

1.1.7.3. Điều trị thay thế

Chỉ định điều trị cho bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối bao gồm các phương pháp thay thế thận như chạy thận nhân tạo, lọc màng bụng và ghép thận. Việc lựa chọn phương pháp điều trị phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm nguyên nhân gây bệnh thận mạn, các bệnh kèm theo, điều kiện sống và khả năng kinh tế của bệnh nhân, mức độ hiểu biết và nhận thức của bệnh nhân về bệnh lý cũng như các phương pháp điều trị [1], [15], [24].

1.2. Tổng quan bệnh thận mạn theo y học cổ truyền

1.2.1 Bệnh danh

Dựa trên những lý luận của y học cổ truyền kèm theo quá trình phát sinh và tiến triển của bệnh lý, bệnh thận mạn được y văn mô tả trong phạm vi các chứng: Quan cách, Long bế, Thủy thũng, Lâm chứng, Thận phong, Niệu độc.

1.2.1.1. Quan cách

Quan cách là một chứng bệnh nguy trọng của CKD. Đến đời Hán, Trương Trọng Cảnh trong “Thương hàn luận” đã miêu tả quan cách là bệnh danh: “Quan tức là không đi tiểu được, Cách tức là nôn” [26].

Đến đời Hán, Trương Trọng Cảnh đã chỉ ra cơ chế bệnh sinh của chứng Quan cách là hư thực tương kiêm, âm dương thăng giáng thất điều [27]. Cung Diên Hiền, Lý Trung Tử cũng nêu rõ “Đã quan ất cách, tất yếu tiểu tiện bất thông, nôn và buồn nôn, là do trọc tà ủng tắc tam tiêu, chính khí mất thăng giáng, nên hạ quan mà tiểu tiện bé, cách thượng mà ầu thổ, âm dương bé tuyệt” [25]. Hà Liêm Thần trong “Trọng đỉnh quảng ôn nhiệt luận” lần đầu nêu lên nguyên nhân bệnh sinh do niệu độc nhập huyết, huyết độc đưa lên não. Nguyên nhân quan cách biểu hiện là hàn nhiệt thác tạp, bệnh ở ngũ tạng cùng xuất hiện. Do chính hư tà thực, thuận theo bệnh tiến triển không ngừng, cuối cùng thì chính không thắng được tà gây chứng nội bế ngoại thoát, âm kiệt dương vong [26].

1.2.1.2. Long bế

Long bế đã được mô tả trong “Nội kinh”, “Hoàng đế nội kinh” viết “Bệnh long bế của nó, tả thương thận” [25]. Để duy trì chức năng tiểu tiện là phải dựa vào tác dụng khí hoá của thận và bàng quang. Theo lý luận cơ bản y học cổ truyền việc hấp thu, vận hành, bài tiết thủy dịch còn dựa vào khí hoá của tam tiêu thông điều và chuyển vận, và chưng hoá của phế tỳ thận. Sách “Tổ vấn- Kinh mạch biện luận” viết “Đồ uống vào vị hoà nhập cùng tinh khí lên tỳ, tỳ khí tán tinh lên phế, phế thông điều thủy đạo hạ xuống bàng quang, tinh phân đi bốn hướng, ngũ kinh đều hành” [28]. Vì vậy long bế phát sinh ngoài thận và bàng quang còn liên quan đến phế tỳ và tam tiêu. Khí thượng tiêu không hoá được là do phế, phế không tuyên tức thì không thông điều thủy đạo xuống bàng quang. Khí ở trung tiêu không hoá là do

tỳ, tỳ khí hư nhược nên không thăng thanh giáng trọc. Khí ở hạ tiêu không hoá là do thận, thận dương hao hư nên khí không hoá thủy, thận âm bất túc nên thủy phủ khô kiệt đều gây long bế. Can khí uất kết làm rối loạn tam tiêu cũng gây ra long bế [29].

1.2.1.3. Thủy thũng

Thủy thũng đã được sách “Nội kinh” gọi là thủy và trong “Linh khu - Thủy chứng” đã mô tả về chứng bệnh. Sách “Kim quỹ yếu lược” gọi là thủy khí. Chu Đan Khê thời Nguyên có viết trong “Đan Khê tâm pháp” đã phân thủy thũng thành âm thủy và dương thủy [27]. Thủy nhờ vào khí mà vận hành trong toàn cơ thể. Trong cơ chế bệnh sinh thủy thũng thì 3 tạng phế, tỳ và thận có mối quan hệ mật thiết với nhau, vừa tương hỗ vừa ảnh hưởng lẫn nhau [28], [29].

1.2.1.4. Lâm chứng

Trong nội kinh đã mô tả về chứng “Lâm”. Lâm chứng là chứng bệnh chủ yếu thuộc về phủ bàng quang và tạng thận, và có mối quan hệ mật thiết đến hai tạng can, tỳ. Chủ yếu do ban đồ thấp nhiệt uẩn kết ở hạ tiêu gây rối loạn khí hoá của bàng quang. Nếu thấp nhiệt không được điều trị triệt để mà kéo dài làm nhiệt uất thương âm, thấp bức dương khí hoặc là âm thương ảnh hưởng đến khí thì sẽ làm cho tỳ thận lưỡng hư, rối loạn chức năng khí hoá của bàng quang dẫn đến bệnh chuyển từ thực thành hư hoặc hư thực thác tạp [29], [30].

1.2.1.5. Thận phong

“ Tở vấn – Kỳ bệnh luận” chỉ ra thận phong có triệu chứng phù chủ yếu ở mặt kèm theo đau mỏi thắt lưng, thận nặng đái ít, da phù đen tối, ăn kém, sau ăn hơi hộp trống ngực, tâm khí bại suy [25].

1.2.1.6. Niệu độc

Hà Liêm Thần trong “ Trọng định quảng ôn nhiệt luận” đã chỉ ra “ Niệu độc nhập huyết, huyết độc thượng não là chứng hậu, đau đầu mà chóng mặt, thị lực mờ lung, ù tai, điếc tai, nôn buồn nôn, hơi thở có mùi khai, có trường hợp xuất hiện co giật, bất tỉnh, tay bắt chuồn chuồn, lưỡi có điểm loét điểm đen” [31].

1.2.2. Nguyên nhân cơ chế bệnh sinh bệnh thận mạn theo Y học cổ truyền

1.2.2.1 Do cảm thụ ngoại tà

Phong nhiệt hoặc phong hàn xâm nhập, phế mất công năng tuyên giáng và thông điều thủy đạo, tam tiêu không thông lợi, thấp trọc trở trệ làm tổn thương đến tỳ. Hoặc sống lâu ở nơi ẩm thấp, thủy thấp xâm nhập vào trong vây khốn át chế tỳ dương, không thể kiện vận thủy thấp và hóa sinh khí huyết, đều có thể khiến tỳ dương hư suy, lâu ngày thì ảnh hưởng đến thận dẫn đến tỳ thận dương hư, thủy thấp trọc tà không khí hóa mà biến chứng sinh bệnh[32].

1.2.2.2. Do ẩm thực bất điều

Thời gian dài ăn nhiều đồ béo ngọt, bổ dưỡng, đồ ăn cay nóng kích thích nhiều làm tổn thương tỳ vị, thấp tà sinh ra bên trong, thấp uất hóa nhiệt có thể dẫn đến thấp nhiệt uẩn kết làm tổn thương tạng phủ, trở trệ khí cơ hoặc ăn nhiều đồ sống lạnh, tỳ dương bị tổn thương không thể vận hóa tốt, tỳ hư nên hóa sinh khí huyết bất túc, thận tinh thiên thiên không được nuôi dưỡng đầy đủ, có thể dẫn đến tỳ thận hư suy, thấp trọc không vận, từ đó mà sinh ra bệnh [32].

1.2.2.3. Do lao lực quá độ

Làm lung mệt mỏi quá độ, tình dục quá độ. Thận khí tổn thương không thể hóa khí được thủy dịch dẫn đến thủy thấp đình trệ ở trong. Hoặc lo nghĩ quá độ, thể chất mệt mỏi, hao tổn tinh thần, tổn thương tỳ vị, hao thương khí cơ, có thể dẫn đến tỳ mất kiện vận, thủy thấp đình tụ ở trong sinh bệnh [32].

1.2.2.4. Do tình chí làm tổn thương:

Giận dữ làm tổn thương can, lo nghĩ tổn thương tỳ, sợ hãi làm tổn thương thận, nếu tình chí không thoải mái, can khí uất trệ hoành nghịch phạm tỳ, làm tỳ mất kiện vận. Hoặc khí cơ uất trệ, huyết lưu hành không thông mà thành ứ huyết. Hoặc khí uất hóa hỏa làm tổn thương đến can thận, can thận âm hư mà không điều trị dẫn đến hóa thành chứng can dương hóa phong [32].

1.2.2.5. Do các bệnh khác mà thành

Thủy thũng, lâm chứng, tiêu khát kéo dài mà không khỏi hoặc không kiểm soát bệnh tốt dẫn đến tỳ thận hư suy. Hoặc dùng quá nhiều thứ đắng lạnh làm tổn thương vị, cay nóng làm tổn thương phần âm. Hoặc làm dụng thuốc, đều có thể dẫn

đến tỳ thận hư suy không thể thăng thanh giáng trọc, khí hóa bất thường, dẫn đến thấp trọc đình lưu mà phát thành bệnh [32].

Từ những nguyên nhân trên nhận thấy, tỳ thận hư suy và trọc độc lưu tích là quan trọng nhất, trong tỳ thận hư suy là gốc, trọc độc lưu tích là ngọn. Tỳ hư không thể thăng thanh giáng trọc, thận hư mất chức năng chưng bốc khí hóa, dẫn đến chất thanh và chất trọc lẫn lộn, thăng giáng thất thường, nên có thể thấy các chứng như niệu bé, nôn ói, trướng bụng, hôn mê. Bệnh kéo dài lâu ngày dẫn đến âm dương khí huyết đều bị tổn thương, có thể xuất hiện khí huyết hư suy, khí âm lưỡng hư, âm dương lưỡng hư. Trong quá trình biến đổi của bệnh, ngoài trọc độc là tình trạng xuyên suốt của bệnh, còn kèm thường kèm có thủy thấp, thấp nhiệt, phong tà, ứ huyết là ngọn của bệnh, có khi nặng thì mấy loại tà cùng nhau kết hợp mà gây bệnh, trong các điều kiện nhất định có thể ảnh hưởng và chuyển hóa lẫn nhau [31], [32].

1.2.3. Chẩn đoán và điều trị bệnh thận mạn theo YHCT

1.2.3.1. Thể tỳ thận khí (dương) hư

Triệu chứng: Cơ thể mệt mỏi không có lực, đoản hơi, ngại nói, bụng chướng, ăn kém, lưng gối đau mỏi, tiểu tiện nhiều trong dài, có thể kèm theo triệu chứng sợ lạnh, tay chân lạnh, lưỡi đậm có hần răng, rêu trắng, mạch trầm trì.

Pháp điều trị: Kiện tỳ, ích khí ôn thận

Phương điều trị: Hương sa lục quân tử thang gia giảm[29], [30], [31], [32].

1.2.3.2. Thể khí âm lưỡng hư:

Triệu chứng: Sắc mặt ít sáng, khí đoản, lực yếu, lưng gối mỏi, da khô táo, miệng khô không thích uống nước, hoặc lòng bàn tay bàn chân nóng, lưỡi đậm có hần răng, mạch trầm tế.

Pháp điều trị: Ích khí dưỡng âm

Phương điều trị: Lục vị địa hoàng thang gia giảm[26], [29], [30], [31], [32].

1.2.3.3. Thể khí trệ huyết ứ

Triệu chứng: Da xỉn màu, đau vùng thắt lưng, da và móng không đều màu, tê chân tay, lưỡi có điểm ứ huyết, đại lạc mạch tím, mạch sáp.

Pháp điều trị: Hoạt huyết hoá ứ

Phương điều trị: Huyết phủ trục ứ thang gia giảm[26], [29], [30], [31], [32].

1.2.3.4. Thủy thấp đình trệ

Triệu chứng: Toàn thân phù thũng khá rõ ràng, có thể kèm tràn dịch màng phổi, bàng quang, bụng trương đại tiện phân sệt lỏng, tiểu tiện ngắn ít, lưỡi nhạt rêu trắng, mạch trầm trì.

Pháp điều trị: Hành khí hoá thủy

Phương điều trị: Ngũ linh tán hợp Ngũ bì ẩm [26], [29], [30], [31], [32].

1.2.3.5. Ngoại cảm

Triệu chứng: Phong nhiệt ngoại cảm, triệu chứng thấy phát nhiệt hơi sợ gió, đau đầu, họng đau, miệng khô mà khát, ho khạc đờm vàng, rêu lưỡi vàng mỏng, mạch phù sác. Phong hàn ngoại cảm, triệu chứng thấy sợ lạnh, phát nhiệt, đau đầu, ho khạc đàm trắng mà ít, không ra mồ hôi, rêu lưỡi trắng mỏng mạch phù khẩn.

Pháp điều trị: Sơ phong thanh nhiệt hoặc tân ôn giải biểu

Phương điều trị: Ngân kiều tán gia giảm, Thông sị thang gia giảm [32].

1.2.3.6. Âm dương lưỡng hư

Triệu chứng: Mệt mỏi yếu sức, sợ lạnh, miệng khô muốn uống nước, lưng gối tê mỏi yếu, tiểu tiện ít, lưỡi nhạt to mà nhuận, có dấu ấn răng, mạch trầm tế.

Pháp điều trị: Dưỡng âm bổ dương

Phương điều trị: Bát trân thang gia giảm, Quy tỳ thang gia giảm

1.2.3.7. Can thận âm hư

Đau đầu, miệng lưỡi họng khô, khát thích uống nước mát, ngũ tâm phiền nhiệt, lưng gối mỏi yếu, tinh thần mệt mỏi yếu sức, đại tiện phân khô cứng, tiểu lượng ít sác vàng, lưỡi đỏ nhạt không có rêu, mạch tế sác.

Pháp điều trị: Tư dưỡng can thận.

Phương điều trị: Lục vị địa hoàng thang hợp Nhị chí hoàn.

1.2.3.8. Thấp nhiệt trở trệ

Triệu chứng: Buồn nôn và nôn, nóng bức, chán ăn, khô miệng, miệng có vị nước tiểu, chướng bụng, miệng dính, rêu lưỡi màu vàng nhòn, mạch hoạt sác.

Pháp điều trị: Thăng thanh giáng trọc, thanh nhiệt, hoá thấp.

Phương điều trị: Hoàng liên ôn đờm thang gia giảm [26], [30], [31], [32].

1.2.3.9. Đàm thấp trở trệ

Triệu chứng: Buồn nôn, nôn ói, lâu tiêu, bụng trướng, miệng có vị nước tiêu, miệng dính muốn uống nước, rêu lưỡi trắng nhớt hoặc trắng bản.

Pháp điều trị: Thăng thanh giáng trọc, hoà vị, hoá ứ.

Bài thuốc: Ôn đởm thang gia giảm, Thăng thanh giáng trọc thang gia giảm [31], [32].

Thể bệnh đàm thấp trở trệ thường gặp trên lâm sàng ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính. Pháp điều trị thăng thanh giáng trọc, hoà vị được xem là pháp điều trị cơ bản trong việc điều trị thể bệnh này. Tuy nhiên, nếu tình trạng đàm thấp trở trệ không được can thiệp kịp thời, bệnh có thể diễn tiến thành thể Thấp nhiệt trở trệ, làm trầm trọng thêm tình trạng bệnh lý. Dựa trên cơ sở này, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu bài thuốc “Thăng Thanh Giáng Trọc” nhằm đánh giá hiệu quả và cơ chế tác động của bài thuốc trong điều trị bệnh thận mạn tính.

1.3. Một số nghiên cứu về điều trị bệnh thận mạn tính bằng y học cổ truyền

1.3.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm

1.3.1.1. Trên thể giới

Ping-lan Lin và cộng sự (2023) nghiên cứu trên thực nghiệm bài thuốc Shen-shuai-yi trên chuột gây tắc nghẽn niệu quản một bên. Bài thuốc “Shen-shuai-yi” hay “SSYR” gồm các vị thuốc: Đương quy 10g, Hoàng kỳ 30g, Bán hạ 10g, Trần bì 10g, Thổ phục linh 10g, Vương bất lưu hành 10g, Hồ lô ba 30g và Đại hoàng 10g. Kết quả cho thấy trên thực nghiệm SSYR giảm tổn thương thận và xơ hoá thận, ngăn chặn quá trình phosphoryl hoá STAT3 và Smad3, đồng thời ức chế CTGF [35].

Xian Sun và cộng sự (2022) đã nghiên cứu tác dụng của bài thuốc “Yishen Qingli Heluo” hay “YQHG” trên mô hình chuột bị cắt thận 5/6. Bài thuốc YQHG gồm các vị: Đương quy, Ngưu tất, Liên tiền thảo, Ngọc trúc, Thổ phục linh, Đại hoàng, Thạch vĩ, Hoàng kỳ, Cốt khí củ. Kết quả của thực nghiệm cho thấy YHQG có tác dụng bảo vệ thận nhờ cơ chế giảm tình trạng xơ hoá và viêm thận [36].

Chen Hui Xia và cộng sự (2019) đã tiến hành nghiên cứu trên mô hình chuột mắc bệnh thận do Adenine gây ra, sử dụng bài thuốc "Yiqihuoxue" gồm các vị thuốc: Hoàng Kỳ, Xuyên Ngưu Tất, Chỉ Thực, Cốt khí củ, Tam Lăng, Uất Kim, Thổ Miết Trùng và Địa Long. Kết quả thực nghiệm cho thấy các chỉ số sinh hóa

thận như Scr và BUN, các chỉ số ALT và AST đều giảm rõ rệt ở nhóm điều trị bằng "Yiqihuoxue". Kết quả giải phẫu bệnh cho thấy tình trạng xơ hóa thận giảm khi nhuộm ba màu của Mason. Đối với giải phẫu bệnh gan, nhuộm bằng HE cho thấy nhóm chuột dùng Adenine bị xâm nhập bởi các tế bào viêm lớn, trong khi nhóm chuột sử dụng "Yiqihuoxue" thấy giảm tình trạng thâm nhiễm tế bào viêm [37].

Xinhui Liu và cộng sự (2019) nghiên cứu thực nghiệm thuốc sắc "Huangqi-Danshen" hay "HDD" trên mô hình chuột gây bệnh thận mạn bằng Adenine. Bài thuốc bao gồm 2 vị Hoàng kỳ 30g và Đan sâm 15g. Kết quả trên thực nghiệm cho thấy, chức năng thận được cải thiện thông qua việc đánh giá mức độ Scr và BUN. Hình ảnh nhuộm PAS cho thấy, hình ảnh teo ống thận được cải thiện khi sử dụng HDD, nhuộm Masson cho thấy tình trạng xơ hoá kẽ được cải thiện. HDD làm giảm sự phân hạch của ty thể và làm tăng sự hợp nhất của ty thể ở chuột [38].

Meng Wang và cộng sự (2018) sử dụng công thức "ShenShuai II" hay "SSR" trên mô hình gây bệnh thận mạn ở chuột bằng phương pháp cắt 5/6 thận để nghiên cứu xác định tác dụng của SSR trên bệnh thận mạn. SSR gồm các vị thuốc: Đảng sâm 15g, Dâm dương hoắc 15g, Đan sâm 15g, Đương quy 15g, Đại hoàng 15g, Hoàng liên 6g, Tô tử 15g, Xuyên khung 15g, Đào nhân 15g. Nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh SSR có tác dụng trung gian bảo vệ thận bằng cách cải thiện trình trạng thiếu oxy trong thận, tham gia vào các tác dụng chống apoptotic [39].

Xinhui Liu và cộng sự (2018) nghiên cứu trên tác dụng bài thuốc "Jian-Pi-Yi-Shen" hay "JPYSF" trên thực nghiệm mô hình chuột gây bệnh thận mạn bằng phương pháp cắt 5/6 thận. Bài thuốc JPYSF gồm các vị: Hoàng kỳ, Bạch truật, Hoài sơn, Nhục thung dung, Bạch đậu khấu, Đan sâm, Đại hoàng và Cam thảo. Qua thực nghiệm thấy JPYSF cải thiện tổn thương bệnh lý ở thận, với kết quả nhuộm PAS cho thấy sự cải thiện đáng kể ở tình trạng phì đại cầu thận và teo ống thận. Nhuộm Masson cho thấy tình trạng xơ hoá giảm rõ rệt. Ngoài ra, bài thuốc còn cải thiện chức năng ty thể ở chuột, giảm sự phân hạch của ty thể và tăng sự hợp nhất [40].

1.3.1.2. Tại Việt Nam

Trần Khánh Linh và cộng sự (2019) nghiên cứu tác dụng của dịch chiết cây Hạ khô thảo nam – *Blumea lacera* trên chuột gây suy thận mạn bằng adenine, kết quả cho thấy nhóm chuột được sử dụng dịch chiết cây hạ khô thảo có tỷ lệ sống cao

hơn các nhóm chứng còn lại [33].

Trần Thị Tuyết Nhung và cộng sự (2023) đánh giá tác dụng của viên nang GK1 điều trị suy thận mạn trên lâm sàng. Viên nang GK1 gồm các vị thuốc như Đại hoàng, Thổ phục linh, Bồ công anh, Long cốt, Mẫu lệ, Hạ khô thảo nam. Kết quả nghiên cứu cho thấy viên nang GK1 có tác dụng tăng mức lọc cầu thận, cải thiện các triệu chứng thường gặp trên lâm sàng [34].

1.3.2. Nghiên cứu lâm sàng

1.3.2.1 Trên thế giới

Lê Thị Thanh Nhạn và cộng sự (2005- Trung Quốc) nghiên cứu bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc thang” trong điều trị suy thận mạn trên lâm sàng. Nghiên cứu được thực hiện trên 50 bệnh nhân suy thận mạn tính tại Viện y học- Bệnh viện Trung y số 1. Kết quả điều trị đạt 89,6%, sau điều trị các triệu chứng trên lâm sàng đều có tiến triển tốt, chức năng thận được cải thiện, cải thiện được tình trạng thiếu máu của bệnh nhân suy thận [41].

Feixia Dong và cộng sự (2010) nghiên cứu lâm sàng về sự thay đổi của Cysatin C trên lâm sàng bằng việc sử dụng bài thuốc “Gubenqudiyishen” phát triển từ bài thuốc cổ phương “Lục vị địa hoàng” để điều trị hội chứng thận hư và viêm thận mạn tính trong bệnh thận mạn tính. Nghiên cứu được thực hiện trên 68 bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính giai đoạn 2 chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm. Nhóm 1 uống thuốc đối chứng, nhóm 2 uống thuốc sắc Gubenqudiyishen. Sau 48 tháng, kết quả ở nhóm sử dụng thuốc sắc Gubenqudiyishen cho thấy nồng độ Cys-C, Scr và BUN trong huyết thanh giảm, ở nhóm đối chứng không thấy được điều này [42]

Shanshan Wang và cộng sự (2016) đã làm 20 nghiên cứu bao gồm 1606 người tham gia mắc CKD. Sử dụng cao khô “Shen shaining” bao gồm các vị thuốc: Đại hoàng, Hoàng liên, Hồng hoa, Đan sâm, Ngưu tất, Nhân sâm. Kết quả cho thấy cao khô làm giảm đáng kể SCR và BUN, tăng HB và cải thiện hiệu quả tổng thể các triệu chứng và dấu hiệu ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn [43].

1.3.2.2. Tại Việt Nam

Vũ Hoàng Long và cộng sự (2011), nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh nhân suy thận mạn của bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc thang” trên 30 bệnh nhân cho thấy có 80% bệnh nhân đáp ứng với thuốc điều trị, bài thuốc làm giảm chỉ số ure

máu và làm tăng mức lọc cầu thận [31].

1.4. Khái quát về độc tính bán trường diễn và mô hình gây bệnh thận mạn bằng Adenin

1.4.1. Tổng quan về độc tính bán trường diễn

Độc tính bán trường diễn là một nghiên cứu độc tính đa liều (multi dose toxicity) và liều lặp lại (repeated dose toxicity), mục đích tìm ra các tác dụng không mong muốn gây ra bởi thuốc trong một thời gian dài, với liều nhỏ, lặp lại trên cơ quan chuyên hoá trong cơ thể. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn là một bước quan trọng trong quá trình đánh giá tiền lâm sàng, cung cấp thông tin chi tiết về các tác động lâu dài của thuốc đối với các cơ quan và hệ thống trong cơ thể. Loại nghiên cứu này thường được thực hiện trong một khoảng thời gian kéo dài, nhằm xác định các biến đổi sinh lý, hóa sinh và mô học có thể xảy ra khi thuốc được sử dụng ở liều lặp lại. Những dữ liệu thu thập được không chỉ giúp đánh giá tính an toàn tổng thể của thuốc mà còn cung cấp cơ sở khoa học để xác định mức liều tối ưu, mức liều không gây độc (NOAEL), và liều gây độc (LOAEL)[44], [45], [46].

Thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn có thể khác nhau tùy thuộc vào quy định ở từng quốc gia. Tại Việt Nam, các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu, thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn thường gấp 4 lần so với thời gian dùng dự kiến trên người. Đường dùng thuốc cho động vật thường được chọn sao cho tương tự với đường dùng dự kiến trên người. Mỗi một lô chuột thử nghiệm sẽ được sử dụng với các liều lượng khác nhau để đánh giá tác động của thuốc một cách toàn diện[44], [45].

Các thông số thường được sử dụng để đánh giá độc tính bán trường diễn bao gồm các chỉ số về huyết học, chỉ số về sinh hoá, chức năng gan và chức năng thận. Xét nghiệm đại thể và vi thể là các phương pháp quan trọng trong việc đánh giá tác động của thuốc trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn[44], [45], [46]. Cụ thể:

Xét nghiệm đại thể: Đánh giá các cơ quan lớn như gan, thượng thận, lách, dạ dày, thận, tim, phổi, và ruột để nhận diện những thay đổi rõ ràng về hình dáng, kích thước hoặc màu sắc của các cơ quan này. Việc kiểm tra đại thể giúp phát hiện các tổn thương, viêm nhiễm hoặc các biểu hiện bất thường khác[44], [45], [46].

Xét nghiệm vi thể: Đánh giá các thay đổi ở mức độ mô học bằng cách sử

dụng kính hiển vi để quan sát các tế bào và mô. Các cơ quan thường xuyên được kiểm tra vi thể bao gồm gan, thận và tim. Việc đánh giá vi thể giúp phát hiện tổn thương tế bào, như viêm, hoại tử, xơ hóa, hoặc các biến đổi bất thường khác không thể phát hiện được qua xét nghiệm đại thể [44], [45], [46].

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn cung cấp những thông tin chi tiết về tác động lâu dài của thuốc đối với các cơ quan và hệ thống trong cơ thể. Những dữ liệu này giúp đánh giá tính an toàn của thuốc và hỗ trợ quyết định liệu có thể áp dụng thuốc đó trong điều trị lâm sàng hay không. Nếu được chỉ định sử dụng, nghiên cứu độc tính bán trường diễn cũng giúp xác định các yếu tố cần được theo dõi để phát hiện và quản lý các phản ứng phụ tiềm ẩn trong quá trình điều trị [44], [45], [46].

1.4.2. Một số mô hình gây bệnh thận mạn trên thực nghiệm

1.4.2.1. Một số mô hình gây bệnh thận mạn bằng phương pháp phẫu thuật

Tắc nghẽn niệu quản một bên (UOO): Đây là mô hình *in vivo* quan trọng trong việc nghiên cứu cơ chế xơ hoá ống kẽ thận liên quan đến bệnh thận ở người. Khi tắc nghẽn niệu quản, lưu lượng máu qua thận bị giảm, và mức lọc cầu thận giảm rõ rệt trong vòng 24 giờ sau khi tắc thận. Viêm kẽ đạt đỉnh sau 2-3 ngày kèm theo có sự giãn nở ống thận. Sau một tuần có tình trạng teo ống thận và xơ hoá. Sau khoảng 2 tuần từ ngày bắt đầu, mô hình sẽ đi đến giai đoạn cuối [47], [48], [49], [51].

Cắt 5/6 thận: Là phương pháp giảm khối lượng thận, được thực hiện bằng phương pháp cắt bỏ một phần thận gây xơ cứng cầu thận tiến triển và xơ hoá ống kẽ thận [48], [49]. Phương pháp thường được thực hiện ở chuột là cắt bỏ thận, sau đó thắt các nhánh cực của động mạch thận. Phương pháp khuyến nghị là cắt bỏ thận phải và cắt bỏ cực trên và cực dưới của thận trái (2/3 quả thận) [49], [51]. Tuy nhiên, khả năng tổn thương thận bằng phương pháp này ở các chủng chuột là khác nhau [51].

1.4.2.2. Một số mô hình gây bệnh thận mạn bằng hoá chất hoặc chế độ ăn

Adriamycin gây bệnh thận mạn: là một kháng sinh gây độc tế bào, được sử dụng trong hoá trị ung thư, và được phân lập từ *Streptomyces peucetius var caesius*. Đây là tác nhân gây tổn thương thường gặp ở động vật gặm nhấm, với tổn thương tương tự bệnh thận mạn ở người. Adriamycin chuyển hoá một cách hạn chế và chủ

yếu được tích lũy ở thận[47], [48], [49], [51].

Bệnh thận do tiểu đường là nguyên nhân chính gây bệnh thận mạn tính ở các nước phát triển [22]. Trong đó mô hình sử dụng Streptozotocin làm độc tố tế bào beta tuyến tụy (STZ) thường gây ra tiểu đường type 1. Đối với bệnh tiểu đường type 2, các mô hình sử dụng các loại gặm nhấm béo phì về mặt di truyền, những động vật này bị thiếu leptin, chế độ ăn nhiều chất béo dẫn đến kháng insulin [49],[50].

Mô hình áp dụng chế độ ăn kiêng oxalate: là một phương pháp nghiên cứu thực nghiệm đáng tin cậy. Oxalate dễ dàng được chuột tiêu thụ, và việc đo lượng bài tiết oxalate qua nước là một chỉ số quan trọng giúp theo dõi chính xác lượng oxalate hấp thụ. Đặc biệt, chỉ trong khoảng thời gian ngắn từ một đến ba tuần có thể khởi phát bệnh thận mạn giai đoạn nặng[48], [51].

Mô hình tăng huyết áp tự phát (SHR): được sử dụng để mô phỏng tình trạng tăng huyết áp tương tự ở người. Chuột SHR bị tăng huyết áp khi được 5-6 tuần tuổi và huyết áp tâm thu duy trì 180-200mmHg [48]. Bên cạnh đó còn có mô hình tăng huyết áp muối (Deoxycorticosterone Acetate (DOCA)): được thực hiện bằng cách cấy một viên DOCA dưới da, cắt bỏ thận, và bổ sung 1% NaCl vào trong nước uống hoặc áp dụng chế độ ăn nhiều muối. Phương pháp này gây ra tình trạng tăng huyết áp ở chuột [48], [51].

Mô hình Adenine: Adenine và chất chuyển hoá 2,8- dihydroxyadenine, có khả năng đều kết tủa trong các ống thận, gây ra những thay đổi ở ống thận và mô kẽ. Điều này dẫn đến thay đổi về sinh hoá, hình thái và mô bệnh học ở thận, tương tự như bệnh thận mạn ở người [48], [51].

1.4.2.3. Mô hình gây bệnh thận mạn khác[47], [51]

Mô hình biến đổi gen

Mô hình gây bệnh thận do phóng xạ.

1.4.3. Phương pháp gây bệnh thận mạn bằng Adenine trên thực nghiệm

1.4.3.1. Giới thiệu khái quát về mô hình gây bệnh thận mạn bằng adenin

Mô hình bệnh thận mạn (CKD) sử dụng adenine, được Yokowaza đề xuất năm 1986, dựa trên việc cung cấp adenine qua đường ăn uống hoặc tiêm, gây tắc nghẽn ống

thận, mất nephron, tăng ure huyết, rối loạn chuyển hóa và suy thận[53], [54]. Adenine và chất chuyển hóa 2,8-dihydroxyadenine (2,8-DHA) đóng vai trò chính trong cơ chế bệnh sinh. 2,8-DHA kết tủa trong ống thận, gây tổn thương mô thận nghiêm trọng. Adenine, một nucleobase purine thiết yếu, được chuyển hóa qua enzym APRT thành AMP hoặc qua enzym XO thành 2,8-DHA. Mô hình này là công cụ quan trọng để nghiên cứu cơ chế bệnh sinh CKD [51], [52], [53], [54], [55], [56].

1.4.3.2. Cơ chế gây bệnh thận mạn ở chuột ăn chế độ ăn giàu adenin

Viêm và tổn thương ống thận: Tinh thể 2,8-DHA gây tổn thương tế bào ống thận, kích hoạt thụ thể toll-like (TLRs) trên đại thực bào và NF- κ B trên lympho B, dẫn đến viêm kéo dài với sự xâm nhập của đại thực bào và các tế bào miễn dịch khác. Viêm hạt hình thành xung quanh tinh thể, giúp loại bỏ tinh thể khỏi ống thận.

Tuy nhiên, nếu tổn thương kéo dài, viêm mạn tính làm tăng sản xuất cytokine gây xơ hóa và thúc đẩy xơ hóa thận. Sự tắc nghẽn ống thận do tinh thể 2,8-DHA gây áp lực lên mao mạch quanh ống, dẫn đến thiếu oxy và tăng sản xuất hypoxanthine, kích hoạt xanthine oxidase (XO) và stress oxy hóa. Stress oxy hóa góp phần tổn thương thêm ống thận và thúc đẩy viêm, các tế bào chết theo chương. CKD do adenine gây rối loạn nhiều con đường chuyển hóa, bao gồm tryptophan, acid mật, phospholipid và acid béo. Sự suy giảm tryptophan 5-MTP và TPH-1 kích hoạt NF- κ B, ức chế Nrf2, thúc đẩy tích lũy chất nền ngoại bào và xơ hóa thận. Xơ hóa và chuyển đổi trung mô-biểu mô (EMT) góp phần tổn thương kéo dài ở RTECs kích thích sản xuất các yếu tố tăng trưởng và cytokine, thúc đẩy nguyên bào sợi biệt hóa thành myofibroblast. Myofibroblast tăng sinh nhanh, sản xuất ECM (collagen, fibronectin), làm trầm trọng xơ hóa thận thông qua các con đường tín hiệu như TGF- β /Smad và Wnt/ β -catenin[53], [54], [56].

1.4.3.3. So sánh cơ chế gây bệnh thận mạn trên người và bằng adenin

Hai cơ chế mô tả về tổn thương thận liên quan đến viêm, tổn thương ống thận do tinh thể 2,8-DHA và quá trình xơ hóa thận trong CKD có nhiều điểm giống nhau, đặc biệt trong các cơ chế sinh bệnh và các yếu tố thúc đẩy tổn thương. Các điểm giống nhau bao gồm:

Quá trình viêm kéo dài: Trong cả hai cơ chế, tình trạng viêm kéo dài đóng vai

trò trung tâm trong thúc đẩy tổn thương thận. Viêm gây ra sự xâm nhập của các tế bào miễn dịch như đại thực bào và lympho T/B, đồng thời kích thích sản xuất cytokine viêm (TNF- α , IL-1 β , IL-6) và các yếu tố trung gian hóa học khác.

Xơ hóa thận và tích lũy chất nền ngoại bào (ECM): Cả hai cơ chế đều dẫn đến xơ hóa thận thông qua tích lũy ECM (collagen, fibronectin). Quá trình này được thúc đẩy bởi các yếu tố tăng trưởng như TGF- β và các con đường tín hiệu như TGF- β /Smad hoặc Wnt/ β -catenin.

Vai trò của stress oxy hóa: Stress oxy hóa là yếu tố chung, góp phần gây tổn thương thêm tế bào ống thận và thúc đẩy viêm. Trong viêm do tinh thể 2,8-DHA, sự tắc nghẽn ống thận gây thiếu oxy cục bộ, kích hoạt stress oxy hóa thông qua enzyme xanthine oxidase (XO). Tương tự, trong CKD, stress oxy hóa gia tăng do mất cân bằng vi tuần hoàn quanh ống thận và các tín hiệu viêm mạn tính.

Sự chết tế bào theo chương trình: Cả hai cơ chế, các hình thức chết tế bào theo chương trình như apoptosis, necroptosis, hoặc pyroptosis đóng vai trò quan trọng trong sự tiến triển tổn thương thận. Dẫn đến làm giảm số lượng tế bào chức năng, tạo điều kiện cho xơ hóa lan rộng.

Vai trò của chuyển đổi biểu mô - trung mô (EMT): Trong cả hai cơ chế, quá trình EMT đóng vai trò chính trong việc kích thích sự hình thành myofibroblast, các tế bào này sản xuất ECM, dẫn đến xơ hóa kẽ ống thận.

Vòng xoắn bệnh lý: Cả hai cơ chế đều thể hiện một vòng xoắn bệnh lý, trong đó tổn thương tế bào, viêm, stress oxy hóa và xơ hóa liên tục củng cố lẫn nhau, dẫn đến sự tiến triển không hồi phục của tổn thương thận.

Theo khuyến cáo, liều lượng adenine để gây bệnh thường được thiết lập ở mức 0,75% w/w đối với chuột cống và 0,20% w/w đối với chuột nhắt. Chuột nhắt có ngưỡng dung nạp adenine thấp hơn, do đó liều lượng được kiểm soát ở mức 0,20% w/w nhằm tránh gây độc quá mức. Ngược lại, chuột cống có khả năng dung nạp adenine tốt hơn, cho phép thiết lập liều lượng ở mức cao hơn, khoảng 0,75% w/w [56]. Việc tối ưu hóa liều lượng adenine trong chế độ ăn là cần thiết để xây dựng mô hình CKD phù hợp, cung cấp nền tảng cho nghiên cứu cơ chế bệnh sinh và phát triển liệu pháp điều trị.

Để xác định tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên mô hình bệnh thận mạn bằng adenine chúng tôi tiến hành gây mô hình bệnh thận mạn trên thực nghiệm bằng adenine 0,2% (w/w) [56], [57], phù hợp với điều kiện nghiên cứu tại các phòng thí nghiệm ở Việt Nam.

1.5. Tổng quan về bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc” trong nghiên cứu

1.5.1. Xuất xứ về bài thuốc

Cao khô “Thăng thanh giáng trọc” được xây dựng dựa trên nền tảng bài thuốc Ôn đờm thang gia giảm.

Công dụng: Thăng thanh giáng trọc, hòa vị hóa ứ.

Chỉ định: Điều trị bệnh nhân bệnh thận mạn tính có các triệu chứng mệt mỏi, ăn kém, nôn, ỉa chảy, mụn nhọt, ngứa ngoài da, xuất huyết dưới da, phù, tăng huyết áp, viêm ngoại tâm mạc, viêm thần kinh ngoại vi, ure, creatinin tăng, các bệnh lý về dạ dày.

1.5.2. Phân tích bài thuốc

Bài thuốc sử dụng Bán hạ chế làm quân dược với tác dụng hóa đàm, giáng trọc, kiện tỳ, giảm buồn nôn và đầy trướng, đồng thời hỗ trợ vận hóa của tỳ vị, ngăn ngừa thấp trọc tích tụ trong cơ thể. Hoàng kỳ phối hợp cùng Bán hạ chế, thăng dương khí, kiện tỳ, điều hòa khí cơ, giúp loại bỏ đàm trọc và tăng cường chính khí. Sự kết hợp giữa Bán hạ chế và Hoàng kỳ tạo sự cân bằng giữa thăng và giáng, vừa loại bỏ đàm trọc vừa nâng cao chính khí. Bài thuốc được phát triển từ “Ôn đờm thang,” thay Chi thực bằng Chi xác nhằm lý khí nhẹ nhàng hơn, bảo vệ chính khí, đặc biệt phù hợp với bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Trần bì phối hợp với Bán hạ chế hóa đàm, lý khí, trong khi Trúc nhự thanh nhiệt, giáng nghịch và dưỡng tân dịch, đảm bảo cân bằng ôn táo mà không gây tổn hại đến tỳ khí.

Các vị Đỗ trọng và Ngưu tất bổ can thận, hỗ trợ âm cân bằng âm dương. Đỗ trọng bổ dương, ích thận, dẫn dương khí về hạ tiêu, trong khi Ngưu tất dẫn huyết đi xuống, thông kinh mạch, giảm ứ trệ. Rau má, Đại hoàng và Hòe hoa tạo cơ chế thanh nhiệt, lợi thấp, giáng hỏa, và lương huyết. Rau má giải độc, thanh nhiệt; Đại hoàng thông đại tiện, loại bỏ thấp nhiệt trọc tích tụ tại hạ tiêu; Hòe hoa bảo vệ mạch máu, tăng tuần hoàn khí huyết và thanh nhiệt lương huyết. Đan sâm và Cốt khí củ hỗ trợ

hoạt huyết, phá ứ, sinh huyết mới, đồng thời thanh thấp nhiệt và cải thiện lưu thông máu. Tầm sa khu phong, hóa đàm, thông kinh mạch, còn Thổ phục linh thanh nhiệt, lợi tiểu, trừ phong thấp, hỗ trợ đào thải thấp, nhiệt, trọc qua đường tiểu tiện.

Sự phối hợp của các dược liệu trong bài thuốc không chỉ giúp loại bỏ đàm thấp trở trệ, cải thiện khí cơ mà còn hỗ trợ chức năng tỳ, thận, cân bằng âm dương, tăng cường chính khí và bảo vệ cơ thể khỏi các tác động bệnh lý, đặc biệt ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính.

1.5.3. Những nghiên cứu về bài thuốc

1.5.3.1. Nghiên cứu trên lâm sàng

Vũ Hoàng Long và cộng sự (2011) nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh nhân suy thận mạn của bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc thang”. Bệnh nhân uống bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc thang” được theo dõi các chỉ tiêu lâm sàng, cận lâm sàng và so sánh trước và sau điều trị cho thấy số bệnh nhân giảm chỉ số ure, creatinin và tăng mức lọc cầu thận với $P < 0,05$ [31].

1.5.3.2. Nghiên cứu trên thực nghiệm

Vũ Hoàng Long và cộng sự (2011) nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh nhân suy thận mạn của bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc thang”. Kết quả cho thấy:Độc tính bán trường diễn trên thỏ theo đường uống dạng nước sắc, liều 10g/kg không ảnh hưởng tới các chỉ tiêu huyết học, chức năng gan thận của 8/10 thỏ sau 8 tuần uống thuốc. Nhưng gây tổn thương ở mức độ nhẹ tế bào tim, gan, thận (xảy ra ở cả nhóm chứng và nhóm nghiên cứu [31].

CHƯƠNG 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Chất liệu nghiên cứu là cao khô “Thăng thanh giáng trọc” do Viện nghiên cứu Y Dược Bách Thảo Dược sản xuất từ bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc”. Các dược liệu trong bài thuốc đều đạt tiêu chuẩn trong Dược điển Việt Nam V và tiêu chuẩn cơ sở (phụ lục 2). Thành phần bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc” được trình bày ở bảng 2.1.

Bảng 2.1 Thành phần bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc”

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng (g)
1	Thổ phục linh	<i>Rhizoma Smilacis glabrae</i>	10g
2	Đan sâm	<i>Radix et Rhizoma Salviae miltiorrhizae</i>	10g
3	Đỗ trọng	<i>Cortex Eucommiae</i>	10g
4	Hoa hòe	<i>Flos Styphnolobii japonici imaturi</i>	10g
5	Hoàng kỳ	<i>Radix Astragali membranacei</i>	10g
6	Rau má	<i>Herba Centellae asiaticae</i>	10g
7	Cốt khí	<i>Radix Polygoni cuspidati</i>	10g
8	Bán hạ (chế)	<i>Rhizoma Pinelliae</i>	5g
9	Trần bì	<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>	5g
10	Trúc nhự	<i>Caulis Bambusae in Taeniis</i>	5g
11	Chỉ xác	<i>Fructus Aurantii</i>	5g
12	Tầm sa	<i>Faeces Bombycum</i>	5g
13	Đại hoàng	<i>Rhizoma Rhei</i>	5g
14	Ngưu tất	<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>	5g
<i>Tổng</i>			105g

Tỷ lệ bào chế cao khô “Thăng thanh giáng trọc” là 10:1, tức từ 10g dược liệu khô bào chế ra 1g cao khô. Bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc” có tổng 105g dược liệu khô, bào chế ra 10,5g cao khô. Theo kinh nghiệm sử dụng lâm sàng, một thang thuốc được sử dụng cho bệnh nhân trong 2 ngày. Với liều cao khô tương ứng 10,5g bào chế từ bài thuốc, liều cao khô sử dụng trên người được dự kiến là 5,25g/người/ngày hay 0,105g/kg/ngày. Quy đổi ra liều dự kiến có tác dụng ở chuột nhắt trắng (hệ số 12) là $0,105 \times 12 = 1,26 \text{ g/kg/ngày}$; liều dự kiến có tác dụng ở chuột cống trắng (hệ số 7) là $0,105 \times 7 = 0,735 \text{ g/kg/24h}$ [62]. Cao khô “Thăng thanh giáng trọc” (viết tắt là TTGT) được cho phân tán đều trong nước cất thành hỗn dịch và được cho chuột uống cưỡng bức qua kim cong đầu tù chuyên dụng.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Động vật nghiên cứu độc tính bán trường diễn là chuột cống trắng, thuần chủng, chủng *Wistar* cả 2 giống, trọng lượng 180-200g, số lượng 30 con.

Động vật thực nghiệm được cung cấp bởi Ban động vật - Học viện Quân Y. Tiêu chí đánh giá lựa chọn động vật thực nghiệm bao gồm: động vật khỏe mạnh, lông mượt, mắt sáng trong, hậu môn khô ráo, hành vi hoạt động và vận động bình thường, ăn uống đều đặn, chất thải ổn định. Quá trình lựa chọn động vật nghiên cứu được thực hiện bởi 2 kỹ thuật viên có nhiều kinh nghiệm, sau được kiểm tra và đánh giá lại bởi cán bộ nghiên cứu để đảm bảo đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

Chuột thí nghiệm được nuôi trong môi trường điều kiện chuẩn với chu kỳ sáng tối 12 giờ sáng/ 12 giờ tối, nhiệt độ duy trì ổn định ở $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Chế độ dinh dưỡng bao gồm thức ăn dành riêng cho động vật thí nghiệm, cùng với nước sạch đun sôi để nguội uống, cung cấp tự do cho chuột ăn và uống. Trước khi tiến hành nghiên cứu, chuột được nuôi ổn định trong phòng thí nghiệm ít nhất 7 ngày để đảm bảo chuột nghiên cứu thích nghi tốt với môi trường..

2.2.2. Đối tượng nghiên cứu tác dụng trên mô hình bệnh thận mạn bằng adenin

Động vật nghiên cứu tác dụng trên mô hình bệnh thận mạn là chuột nhắt trắng, thuần chủng, cả 2 giống, trọng lượng 18-22g số lượng 40 con.

Động vật thực nghiệm được cung cấp bởi Ban động vật - Học viện Quân Y. Tiêu chí đánh giá lựa chọn động vật thực nghiệm bao gồm: động vật khỏe mạnh, lông mượt, mắt sáng trong, hậu môn khô ráo, hành vi hoạt động và vận động bình thường, ăn uống đều đặn, chất thải ổn định. Quá trình lựa chọn động vật nghiên cứu được thực hiện bởi 2 kỹ thuật viên có nhiều kinh nghiệm, sau được kiểm tra và đánh giá lại bởi cán bộ nghiên cứu để đảm bảo đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

Chuột thí nghiệm được nuôi trong môi trường điều kiện chuẩn với chu kỳ sáng tối 12 giờ sáng/ 12 giờ tối, nhiệt độ duy trì ổn định ở $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Chế độ dinh dưỡng bao gồm thức ăn dành riêng cho động vật thí nghiệm, cùng với nước sạch đun sôi để nguội uống, cung cấp tự do cho chuột ăn và uống. Trước khi tiến hành nghiên cứu, chuột được nuôi ổn định trong phòng thí nghiệm ít nhất 7 ngày để đảm bảo chuột nghiên cứu thích nghi tốt với môi trường.

Bảng 2.2. Động vật nghiên cứu

Động vật	n	Tiêu chuẩn	Nghiên cứu
Chuột cống trắng chủng Wistar	30	Cả hai giống, khỏe mạnh, cân nặng 180-200g	Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”
Chuột nhắt trắng thuần chủng	40	Cả hai giống, khỏe mạnh, cân nặng 18 - 22g	Nghiên cứu tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”

2.3. Phương tiện máy móc, hoá chất trong nghiên cứu

2.3.1. Thuốc và hoá chất dùng trong nghiên cứu

AST: Hóa chất GOT ASAT 5+1 IFCC của hãng MEDIA, sản xuất tại Italya.

ALT: Hóa chất GPT-ALT, của hãng MEDIA, sản xuất tại Italya.

Cholesterol: Hoá chất Cholesterol hãng MEDIA, sản xuất tại Italya.

Ure: Hóa chất Ure UV Fluid 5+3, hãng PRESTIC, sản xuất tại Đức.

Creatinin: Hóa chất Creatinin OSR6178 hãng Beckman Coulter, Sản xuất tại Ailen

Albumin: Hoá chất albumin của hãng MEDIA, sản xuất tại Italia.

Hóa chất xét nghiệm huyết học của hãng Human, Đức.

Nước muối sinh lý 0,9%.

Adenine Hemisulphate (Duchefa, Hà Lan) dùng gây bệnh thận mạn thực nghiệm.

Hoá chất nhuộm Eosin: Eosin Y hãng sản xuất Merck, sản xuất tại Đức.

Hoá chất nhuộm Hematoxylin: Hematoxyline Harris, hãng Cancer Diagnostics, sản xuất tại Mỹ.

Formol 10% : hãng Cancer Diagnostics, sản xuất tại Mỹ

Cồn (100 độ, 95 độ, 90 độ), parafin, xylene...

2.3.2. Máy móc và dụng cụ phục vụ nghiên cứu

Máy xét nghiệm sinh hoá Biochemical Systems International Srl, Italia, model 3000 Evolution.

Máy phân tích huyết học Humancout 30TS, hãng Human, Đức, sử dụng phần mềm phân tích huyết học dành cho chuột thí nghiệm:

Máy ly tâm lạnh Universal 320 (Hettich - Đức).

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

Kim công đầu tù chuyên dụng dùng cho chuột uống thuốc, sản xuất tại Nhật Bản.

Ống mao quản thủy tinh dùng để lấy máu chuột (Brand™ Micro-haematocrit Capillary Tubes, đường kính trong 1.15 ± 0.05 mm, đường kính ngoài khoảng 1,5 mm).

Bộ dụng cụ mổ động vật cỡ nhỏ và các dụng cụ thí nghiệm khác.

Các thiết bị, dụng cụ xét nghiệm mô bệnh học: máy đúc parafin, máy cắt bệnh phẩm, giá đựng bệnh phẩm, bể nhuộm bằng thủy tinh, kính hiển vi đọc và chụp tiêu bản, ...

2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

Thời gian: Nghiên cứu được tiến hành từ 4/2024 đến tháng 10/2024.

Địa điểm: Bộ môn Dược Dược lý- Học viện Quân y

Cơ quan làm và đọc tiêu bản: Bộ môn Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Quân y 103.

2.5. Phương pháp nghiên cứu

2.5.1. Đánh giá độc tính bán trường diễn

Phương pháp nghiên cứu thực nghiệm, có đối chứng.

Theo qui định của Bộ Y tế Việt Nam [45], hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới, và hướng dẫn của OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) về đánh giá tính an toàn và hiệu lực của thuốc Y học cổ truyền [46], [63].

Chuột cống trắng, thuần chủng, chủng *Wistar* cả 2 giống, số lượng 30 con, được chia ngẫu nhiên làm 3 lô, mỗi lô 10 con:

Lô 1 (mô hình): Uống nước cất hằng ngày 10 ml/kg/24h.

Lô 2 (trị 1): Uống “Thăng thanh giáng trọc” liều 0,735 g/kg/24h.

Lô 3 (trị 2): Uống “Thăng thanh giáng trọc” liều 2,205 g/kg/24h.

Chuột được uống nước hoặc mẩu thử trong 90 ngày liên tiếp, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

2.5.2. Đánh giá tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên mô hình gây bệnh thận mạn bằng Adenine

2.5.2.1. Phương pháp gây mô hình bệnh thận mạn bằng Adenin

Chúng tôi lựa chọn mô hình gây CKD trên chuột nhắt trắng bằng adenine, dựa trên mô hình bệnh thận mạn tính gây ra bởi chế độ ăn giàu adenine [56], [57]. Mô hình này được tham khảo từ một số luận văn trong và ngoài nước, với những cải tiến sao cho phù hợp với điều kiện của phòng nghiên cứu của chúng tôi. Các bước nghiên cứu tiến hành như sau: Nuôi 60 chuột nhắt trắng trong khẩu phần ăn chứa có Adenine 0,2%w/w trong vòng 42 ngày. Cách trộn thức ăn có chứa adenine cho chuột: lấy 1kg thức ăn đạt tiêu chuẩn, dựa theo khẩu phần ăn tiêu chuẩn của chuột nhắt trắng nuôi dưỡng trong phòng thí nghiệm. Sau đó, trộn thức ăn với Adenine 0,2%w/w và đóng thành khuôn trước khi cho vào lồng nuôi dưỡng chuột, chuột được ăn tự do theo nhu cầu.

Trong quá trình nuôi dưỡng chuột bằng adenine để gây bệnh thận mạn, cần thường xuyên quan sát và đánh giá tình trạng sức khoẻ của chuột. Các chỉ số cần theo dõi bao gồm sự thay đổi về cân nặng, tình trạng da lông, thay đổi về cân nặng, chất tiết và hành vi của chuột (sự thay đổi trong hoạt động, ăn uống, di chuyển, hay các dấu hiệu bất thường khác).

Tiêu chuẩn để xác định chuột đã gây bệnh thận mạn thành công của mô hình được đánh giá tại thời điểm sau 42 chuột ăn thức ăn có chứa adenin, khi chuột có hai trong ba biểu hiện của suy giảm chức năng thận: ure máu, creatinin máu tăng trên hoặc bằng 2,0 lần so với trước, protein niệu 24h tăng trên hoặc bằng 1,5 lần so với trước. Kết quả cho thấy không có chuột nào tử vong trong suốt quá trình thí nghiệm, tuy nhiên,

tất cả các chuột đều có dấu hiệu tổn thương chức năng thận, thể hiện qua việc tăng cao ít nhất một trong ba chỉ tiêu sinh hóa: ure máu, creatinin máu, và protein niệu 24 giờ. Dựa trên các tiêu chí lựa chọn đã đề ra, tỷ lệ thành công trong việc gây bệnh thận mạn là 46/60, tương đương với 76,67%. Trong số 46 chuột được gây bệnh thành công, nhóm nghiên cứu đã tiến hành lựa chọn ngẫu nhiên 30 con chuột để phân bổ vào các nhóm thí nghiệm (lô 2, lô 3, và lô 4). Các chuột còn lại, bao gồm cả chuột thành công và không thành công trong việc gây bệnh thận, được chuyển giao cho nhóm sinh viên nghiên cứu khoa học tại Học viện Quân để tiếp tục theo dõi và nuôi dưỡng với chế độ ăn adenin 0,2% trong một thời gian dài hơn.

Các chuột lô chứng (10 chuột) được nuôi trong cùng điều kiện nhưng cho ăn bằng thức ăn tiêu chuẩn của chuột nhất trắng không trộn adenine.

2.5.2.2. Phương pháp đánh giá tác dụng trên mô hình bệnh thận mạn ở chuột

Chuột ăn thức ăn tiêu chuẩn của chuột nhất trắng không trộn adenine gồm 10 con được cho vào lô chứng. Các chuột ăn thức ăn có chứa adenin trong 42 ngày, sau khi được xác định gây mô hình bệnh thận mạn thành công được chia ngẫu nhiên vào 3 lô, mỗi lô 10 con. Như vậy nghiên cứu gồm 4 lô chuột, mỗi lô 10 con.

Lô 1 (lô chứng): không gây bệnh + uống nước cất.

Lô 2 (mô hình): gây bệnh + uống nước cất.

Lô 3 (TTGT-1): gây bệnh + uống TTGT liều 1,26 g/kg/ngày.

Lô 4 (TTGT-2): gây bệnh + uống TTGT liều 2,52 g/kg/ngày.

Các lô chuột được cho uống mẫu thử hoặc nước cất theo phân lô trong 28 ngày để đánh giá tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”.

2.6. Chỉ tiêu quan sát và chỉ tiêu đánh giá trên thực nghiệm

2.6.1. Đánh giá độc tính bán trường diễn

2.6.1.1. Chỉ tiêu quan sát độc tính bán trường diễn

- Đánh giá tình trạng chung, thể trọng của chuột.
- Cả 3 nhóm đều được lấy máu trước uống thuốc, sau 45 ngày, và sau 90 ngày uống thuốc để làm xét nghiệm máu đánh giá các chỉ số liên quan tới chức phận tạo máu (huyết học toàn bộ), chức năng gan, chức năng thận.

- Phân tích mô bệnh học: Sau 90 ngày uống thuốc, mô ngẫu nhiên 30% số chuột ở mỗi lô để quan sát đại thể các cơ quan nội tạng, làm tiêu bản nhuộm HE.

2.6.1.2. Chỉ tiêu đánh giá kết quả độc tính bán trường diễn

- *Chỉ tiêu đánh giá chung:* Đánh giá tình trạng chung của chuột (lông, hoạt động, phân), sự phát triển cân nặng của chuột. So sánh cân nặng của chuột tại các thời điểm trước khi dùng thuốc, sau khi dùng thuốc 45 ngày và 90 ngày giữa các lô chuột.

- *Chỉ tiêu xét nghiệm*

+ Đánh giá chức phận tạo máu: Số lượng hồng cầu, Thể tích trung bình hồng cầu, Hàm lượng hemoglobin, Hematocrit, Số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu.

+ Đánh giá chức năng gan: ALT, AST, Albumin máu, Cholesterol toàn phần

+ Đánh giá chức năng thận: creatinin huyết thanh.

- *Chỉ tiêu giải phẫu bệnh:* Quan sát mô bệnh học gan, thận dưới kính hiển vi, chụp ảnh, đánh giá kết quả.

2.6.2. Đánh giá tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”

2.6.2.1. Chỉ tiêu quan sát

- Theo dõi hằng ngày về tình trạng chung.
- Quan sát và ghi chép những biểu hiện bất thường của chuột.
- Cả 4 lô lấy máu làm xét nghiệm nồng độ ure, creatinin huyết thanh.
- Đánh giá cân nặng và giải phẫu bệnh của thận.

2.6.1.2. Chỉ tiêu đánh giá kết quả tác dụng của cao khô.

- *Chỉ tiêu đánh giá chung:* Hàng ngày đánh giá tình trạng chung của chuột: tình trạng lông, hoạt động, ăn uống. Đánh giá cân nặng của chuột tại 3 thời điểm: trước gây bệnh, sau gây bệnh (trước uống thuốc) và sau uống thuốc.

- *Chỉ tiêu xét nghiệm:* Xét nghiệm máu và nước tiểu đánh giá chức năng thận: nồng độ ure máu, creatinine huyết thanh, thể tích nước tiểu 24h, protein niệu 24h. Đánh giá tại 3 thời điểm: trước gây bệnh, sau gây bệnh (trước uống thuốc) và sau uống thuốc.

- *Chỉ tiêu giải phẫu bệnh:* Kết thúc thí nghiệm, chuột được giết trong điều kiện gây mê quá liều, phẫu tích lấy thận đánh giá cân nặng thận và làm tiêu bản mô bệnh học nhuộm HE đánh giá vi thể.

2.7. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu

Các số liệu được trình bày dưới dạng Mean \pm SD. So sánh thống kê bằng test T-student, sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.8. Sai số và biện pháp khắc phục sai số

- Sai số các phương pháp thu thập số liệu.
- Các phương pháp được áp dụng để hạn chế tối đa các sai số có thể xảy ra trong quá trình thu thập, phân tích và xử lý số liệu:
 - + Động vật nghiên cứu được lựa chọn tương đối đồng đều, khỏe mạnh, không có dị tật hay dấu hiệu bất thường.
 - + Thời gian thực hiện các bước thí nghiệm giữa các lô chuột là thống nhất cùng một thời điểm.
 - + Số liệu được đo đạc cẩn thận và chính xác bằng các dụng cụ, máy móc tại phòng thí nghiệm đã được chuẩn hóa và có độ chính xác cao, xử lý số liệu bằng phần mềm chuyên dụng trên máy tính.
 - + Các tiêu chuẩn và chỉ tiêu rõ ràng để đưa ra kết quả chính xác và sát với mục tiêu, lưu trữ số liệu, thông tin bằng sổ ghi chép, chụp ảnh.

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng bảo vệ đề cương tại Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.

Nghiên cứu được triển khai theo đúng đề cương đã được phê duyệt.

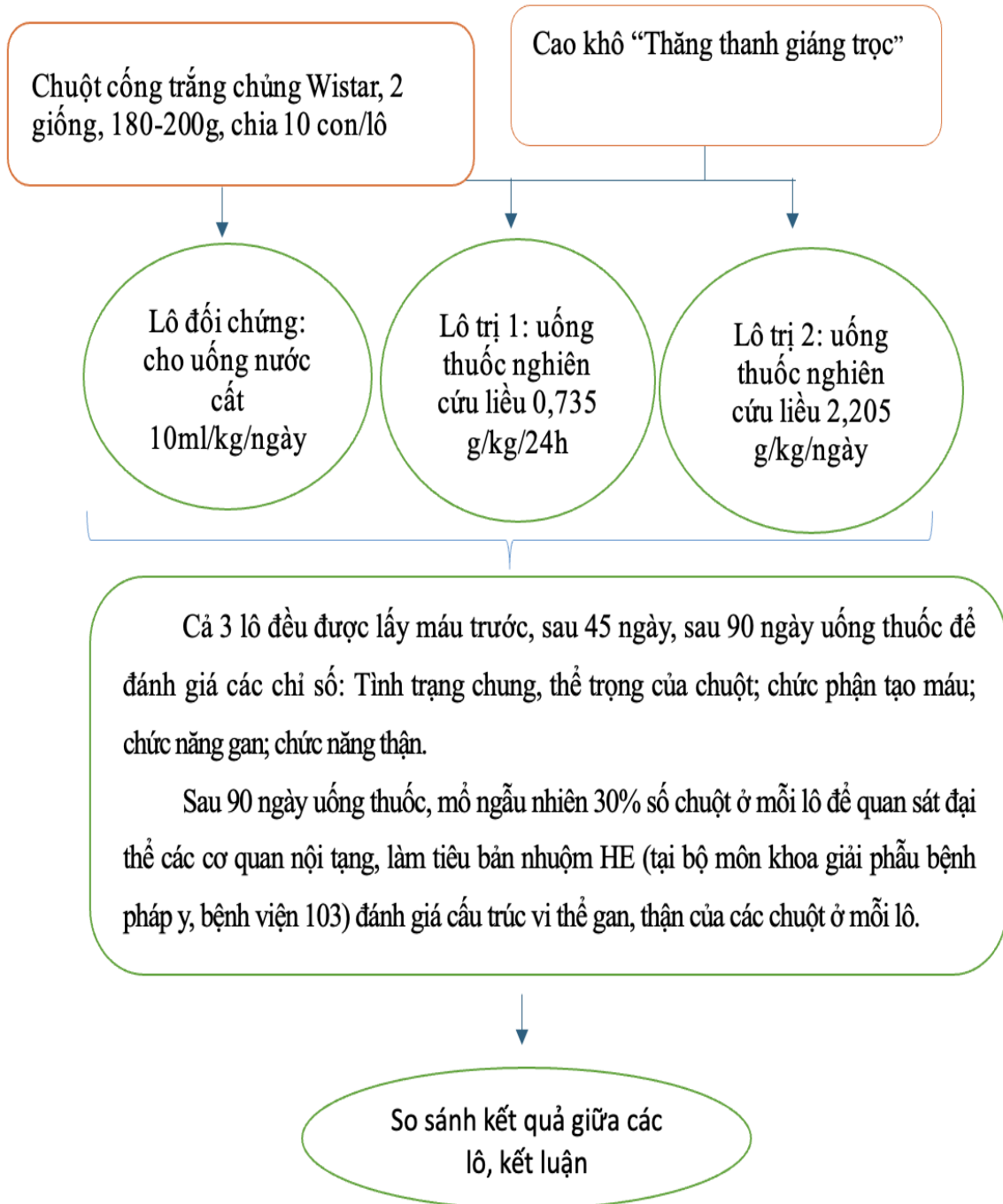
Nghiên cứu được thực hiện trên chuột cống trắng, và chuột nhắt trắng, số lượng động vật sử dụng trong các mô hình thí nghiệm được hạn chế ở mức tối thiểu, đủ để thu được kết quả đảm bảo độ tin cậy và đủ xử lý thống kê. Trung thực trong quá trình xử lý số liệu.

Những chuột chết trong quá trình làm thí nghiệm (nếu có) và số chuột sau khi thí nghiệm hoàn thành đều được xử lý theo đúng quy định.

Việc lựa chọn động vật thí nghiệm, điều kiện nuôi, chăm sóc và sử dụng động vật đều tuân thủ theo “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.

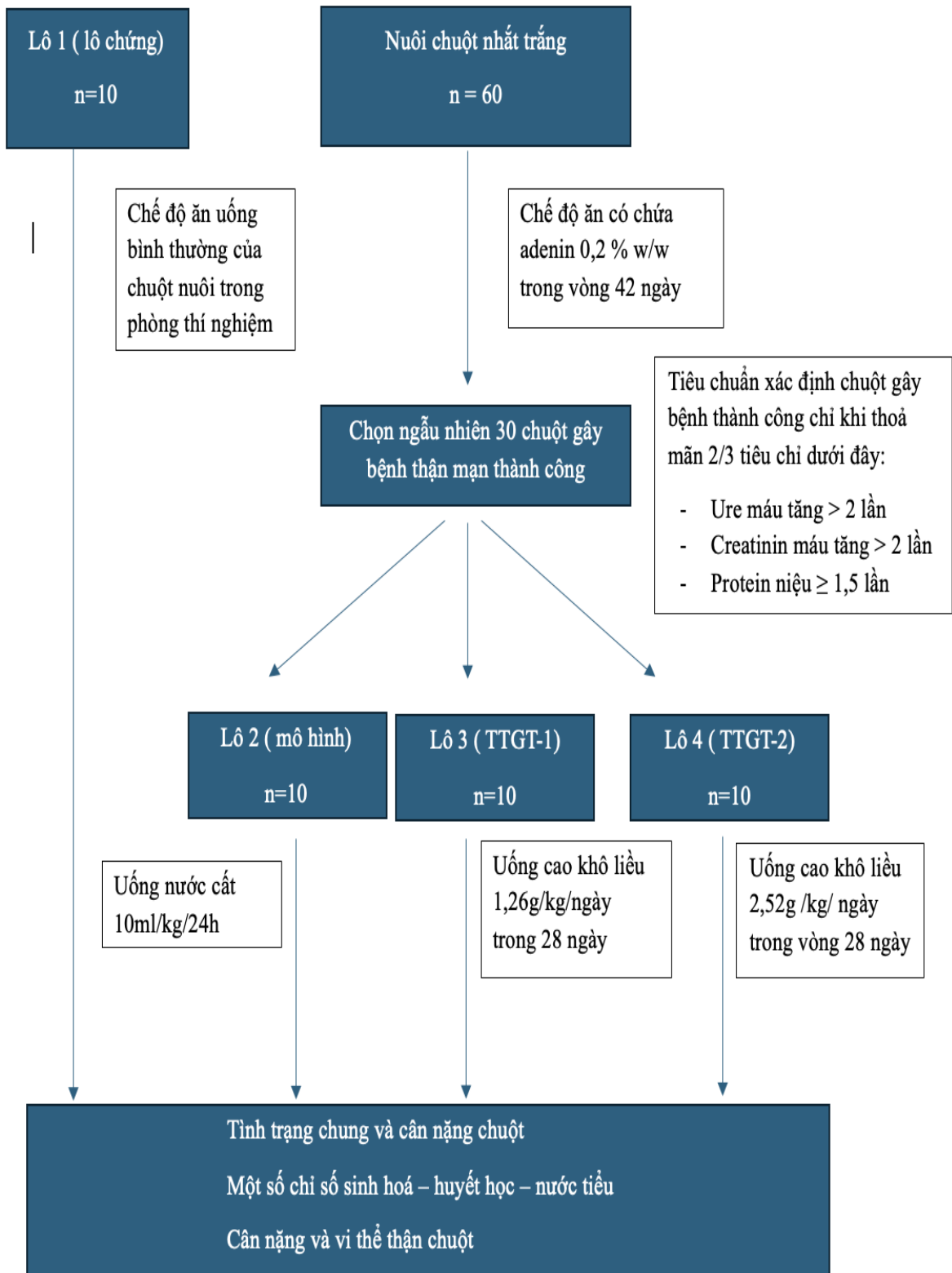
2.10. Sơ đồ nghiên cứu

2.10.1. Sơ đồ nghiên cứu độc tính bán trường diễn



Sơ đồ độc tính bán trường diễn

2.10.2. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng



Sơ đồ nghiên cứu tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả đánh giá độc tính bán trường diễn

3.1.1. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng khi dùng dài ngày.

3.1.1.1. Tình trạng chung

Chuột cống trắng được theo dõi hàng ngày về tình trạng chung gồm hoạt động, ăn uống, tình trạng lông, da, niêm mạc, chất tiết. Các chuột ở cả lô chứng và các lô dùng mẫu thử đều hoạt động bình thường. Chuột lông mượt, da niêm mạc bình thường, ăn uống bình thường, phân thành khuôn.

3.1.1.2. Sự thay đổi cân nặng của chuột

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đối với cân nặng (g) của chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	p _{giữa các lô}
Cân nặng chuột (g)				
Trước thí nghiệm (a)	190,60±6,48	191,50±5,54	192,80±5,90	p ₂₋₁ >0,05;
Sau 45 ngày (b)	211,90±8,20	210,20±13,73	213,00±11,52	p ₃₋₁ >0,05;
Sau 90 ngày (c)	228,40±10,18	227,10±10,48	229,30±13,21	p ₃₋₂ > 0,05
Trong cùng lô	p _{b-a} < 0,01; p _{c-a} < 0,01; p _{c-b} < 0,01			-

Nhận xét:

- So sánh giữa các lô trong cùng một thời điểm đánh giá, thấy cân nặng của chuột ở các lô không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

- So sánh trong cùng một lô giữa các thời điểm đánh giá, cân nặng chuột ở thời điểm sau cao hơn so với thời điểm trước ($p < 0,01$).

Như vậy cao khô “Thăng thanh giáng trọc” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa gây ra các thay đổi trên sự phát triển cân nặng của chuột.

3.1.2. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đối với một số chỉ tiêu huyết học của chuột.

3.1.2.1. Kết quả ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	p giữa các lô
Số lượng hồng cầu chuột ($\times 10^{12}/l$)				
Trước thí nghiệm (a)	7,65 \pm 0,94	7,87 \pm 0,99	7,80 \pm 0,56	p ₂₋₁ >0,05;
Sau 45 ngày (b)	7,95 \pm 0,68	7,74 \pm 1,02	7,69 \pm 0,75	p ₃₋₁ >0,05;
Sau 90 ngày (c)	7,80 \pm 0,95	7,70 \pm 1,15	7,93 \pm 0,50	p ₃₋₂ > 0,05
Trong cùng lô	p _{b-a} > 0,05; p _{c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-
Hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột (g/dL)				
Trước thí nghiệm (a)	145,70 \pm 15,94	132,00 \pm 14,89	133,90 \pm 12,90	p ₂₋₁ >0,05;
Sau 45 ngày (b)	133,90 \pm 12,17	129,70 \pm 14,31	131,79 \pm 17,66	p ₃₋₁ >0,05;
Sau 90 ngày (c)	133,70 \pm 14,31	130,70 \pm 20,58	132,70 \pm 12,93	p ₃₋₂ > 0,05
Trong cùng lô	p _{b-a} > 0,05; p _{c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-

Nhận xét:

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy cao khô “Thăng thanh giáng trọc” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên các chỉ tiêu về số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột.

3.1.2.2. Kết quả ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	$p_{\text{giữa các lô}}$
Hematocrit (%)				
Trước thí nghiệm (a)	31,63±4,00	33,55±3,75	33,80±3,08	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	33,54±2,97	34,34±3,72	34,08±3,48	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	34,12±4,18	33,33±3,63	34,34±2,81	$p_{3-2} > 0,05$
$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			-
Thể tích trung bình hồng cầu (fl)				
Trước thí nghiệm (a)	47,91±5,11	47,08±5,65	47,30±2,55	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	45,20±2,38	47,25±6,07	46,53±2,11	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	46,16±3,08	48,68±3,97	47,10±1,57	$p_{3-2} > 0,05$
$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			-

Nhận xét:

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy cao khô “Thăng thanh giáng trọc” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên các chỉ tiêu về hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột.

3.1.2.3. Kết quả ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên số lượng bạch cầu và tiểu cầu trong máu chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	p giữa các lô
Số lượng bạch cầu (G/l)				
Trước thí nghiệm (a)	6,40±2,19	6,95±1,22	6,24±1,05	p ₂₋₁ >0,05;
Sau 45 ngày (b)	6,48±1,06	6,28±1,34	6,40±1,29	p ₃₋₁ >0,05;
Sau 90 ngày (c)	6,91±1,08	6,83±0,18	6,54±1,10	p ₃₋₂ > 0,05
p trong cùng lô	p _{b-a} > 0,05; p _{c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-
Số lượng tiểu cầu (G/l)				
Trước thí nghiệm (a)	687,20±171,81	762,30±160,17	720,20±120,39	p ₂₋₁ >0,05;
Sau 45 ngày (b)	727,20±91,02	640,20±141,15	654,60±138,45	p ₃₋₁ >0,05;
Sau 90 ngày (c)	699,30±119,21	636,20±137,77	635,70±75,77	p ₃₋₂ > 0,05
p trong cùng lô	p _{b-a} > 0,05; p _{c-a} > 0,05; p _{c-b} > 0,05			-

Nhận xét:

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy cao khô “Thăng thanh giáng trọc” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên các chỉ tiêu về số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột.

3.1.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan khi dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dài ngày.

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của “Thăng thanh giáng trọc” đối với hoạt độ AST và ALT ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	p giữa các lô
Hoạt độ AST (UI/l)				
Trước thí nghiệm (a)	102,99±16,43	98,30±23,18	105,21±15,98	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	114,58±32,79	100,57±23,12	110,77±24,26	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	106,59±17,64	92,21±21,26	96,55±18,95	$p_{3-2} > 0,05$
p trong cùng lô	$p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			-
Hoạt độ ALT (UI/l)				
Trước thí nghiệm (a)	93,71±13,82	86,48±26,69	94,56±20,96	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	92,68±14,95	84,44±21,92	87,24±27,28	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	82,05±19,46	85,29±25,97	81,31±16,28	$p_{3-2} > 0,05$
p trong cùng lô	$p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			-

Nhận xét:

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, hoạt độ các enzym AST, ALT trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, hoạt độ các enzym AST, ALT trong máu của chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy cao khô “Thăng thanh giáng trọc” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi hoạt độ các enzym AST, ALT có ý nghĩa thống kê, và không gây ra hủy hoại tế bào gan trên chuột nghiên cứu.

3.1.4. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng gan khi dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dài ngày.

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của “Thăng thanh giáng trọc” lên chỉ số albumin và cholesterol toàn phần máu chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	$p_{\text{giữa các lô}}$
Albumin huyết tương (g/l)				
Trước thí nghiệm (a)	21,40±1,30	21,58±1,52	21,92±1,78	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	20,72±1,99	21,82±2,14	21,12±2,18	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	22,42±2,57	22,06±2,00	22,60±2,58	$p_{3-2} > 0,05$
$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			-
Cholesterol toàn phần (mmol/l)				
Trước thí nghiệm (a)	2,20±0,27	2,18±0,3	2,10±0,28	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	2,12±0,29	2,07±0,21	2,02±0,19	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	1,95±0,32	2,15±0,31	1,9±0,33	$p_{3-2} > 0,05$
$p_{\text{trong cùng lô}}$	$p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			-

Nhận xét:

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, các chỉ số albumin và cholesterol toàn phần máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, các chỉ số albumin và cholesterol toàn phần máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy cao khô “Thăng thanh giáng trọc” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi các chỉ số albumin và cholesterol toàn phần trong máu chuột nghiên cứu.

3.1.5. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng thận khi dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dài ngày.

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên hàm lượng creatinin máu chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	p giữa các lô
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)				
Trước thí nghiệm (a)	79,19 \pm 8,93	79,64 \pm 7,99	78,08 \pm 5,92	$p_{2-1} > 0,05$;
Sau 45 ngày (b)	71,47 \pm 9,36	76,16 \pm 9,85	74,74 \pm 6,74	$p_{3-1} > 0,05$;
Sau 90 ngày (c)	72,51 \pm 11,52	73,19 \pm 11,11	70,65 \pm 12,08	$p_{3-2} > 0,05$
p trong cùng lô	$p_{b-a} > 0,05$; $p_{c-a} > 0,05$; $p_{c-b} > 0,05$			-

Nhận xét:

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, nồng độ creatinin máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, nồng độ creatinin máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy cao khô “Thăng thanh giáng trọc” với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi nồng độ creatinin trong máu chuột nghiên cứu.

3.1.6. Kết quả đại thể và mô bệnh học gan, thận của chuột thí nghiệm

3.1.6.1. Hình ảnh đại thể gan, thận chuột nghiên cứu.



Hình 3.1. Hình ảnh đại thể gan, thận chuột đại diện cho các lô chuột nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”.

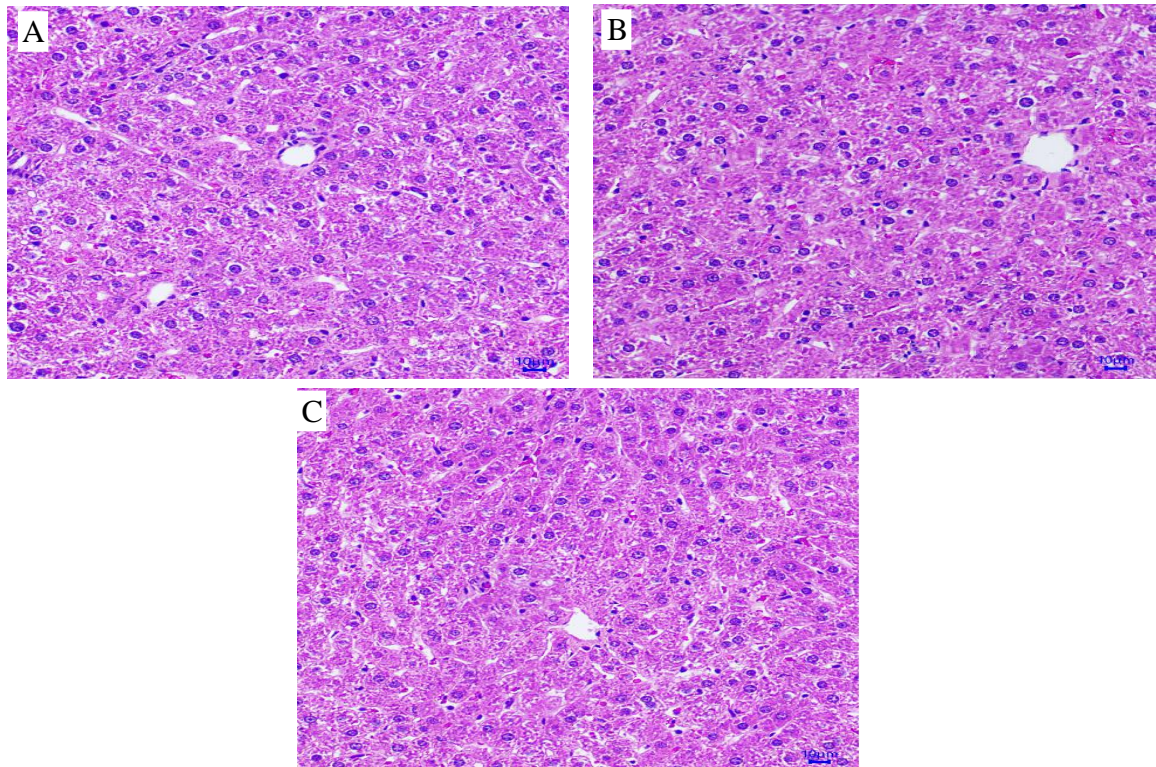
A. Lô chứng (chuột 6); B. Lô trị 1 (chuột 15); C. Lô trị 2 (chuột 24).

Nhận xét ảnh:

Hình ảnh đại thể các tạng gan, thận của chuột ở các lô trị 1 (ảnh 3.1B), lô trị 2 (ảnh 3.1C), là các lô cho uống cao khô “Thăng thanh giáng trọc”, có màu nâu đỏ thẫm đồng đều, bề mặt nhẵn, không có u cục hoặc xuất huyết, có đàn hồi khi ấn xuống, không khác biệt so với hình ảnh gan, lách, thận của chuột ở lô chứng (ảnh 3.1A).

3.6.1.2. Hình ảnh vi thể gan, thận chuột nghiên cứu.

Các tiêu bản mô bệnh học đọc tại khoa hình thái giải phẫu bệnh, bệnh viện 103. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học gan, lách, thận chuột cho thấy cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dùng đường uống với liều 0,735g/kg/24h và liều 2,205g/kg/24h liên tục trong 90 ngày, không gây tổn thương trên gan, thận của chuột. Hình ảnh vi thể gan, thận của các chuột đại diện cho các lô chuột nghiên cứu được trình bày ở các ảnh dưới đây

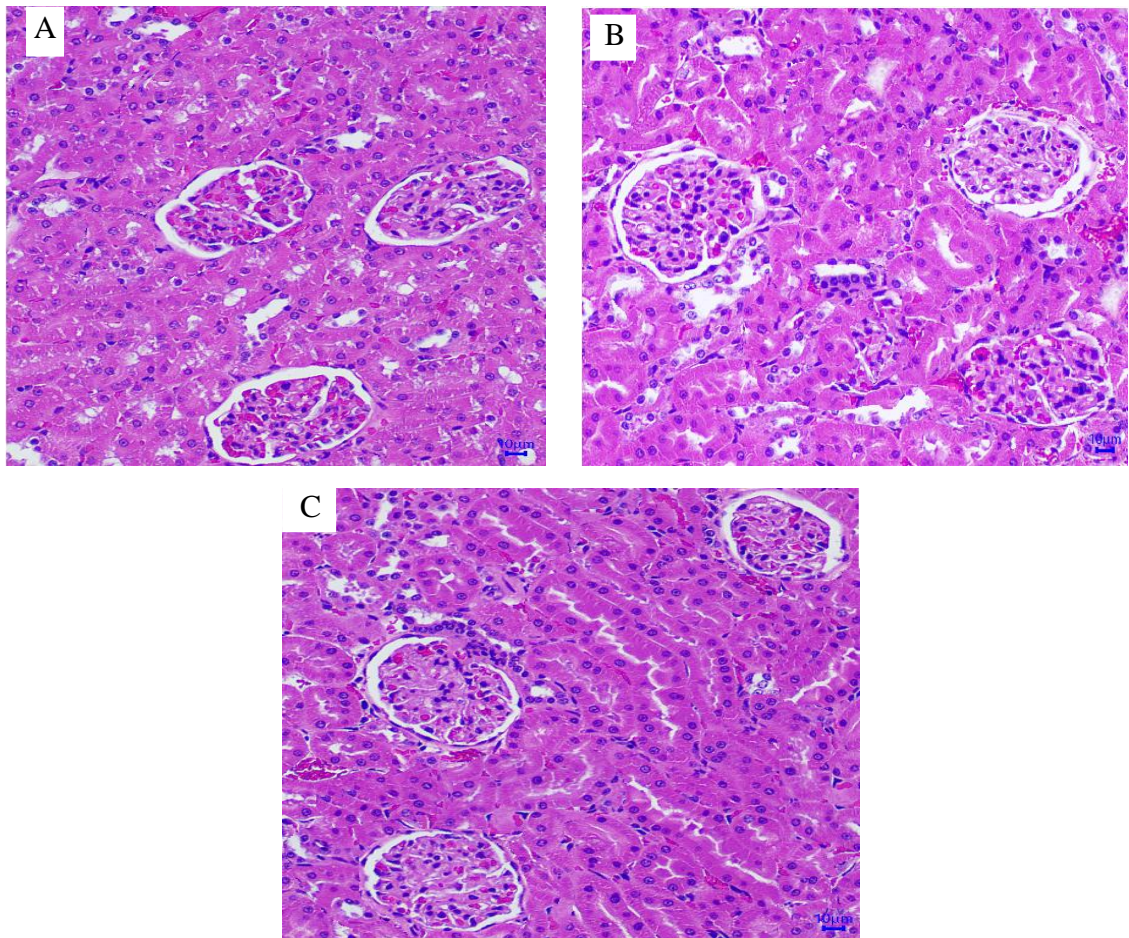


Hình 3.2. Hình ảnh vi thể gan chuột nhuộm HE, (x 400) đại diện cho các lô chuột nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”.

A. Lô chứng (chuột 3); B. Lô trị 1 (chuột 12); C. Lô trị 2 (chuột 27).

Nhận xét ảnh:

Hình ảnh vi thể gan dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần của chuột ở lô trị 1 (ảnh 3.2B) và lô trị 2 (ảnh 3.2C), là các lô cho uống cao khô “Thăng thanh giáng trọc”, không khác biệt so với hình ảnh vi thể gan chuột ở lô chứng (ảnh 3.2A). Trên hình ảnh các tế bào gan sắp xếp thành dải, thành bè, giữa chúng có xoang mạch. Hình ảnh nhu mô gan bình thường, các tế bào gan không bị thoái hóa, không có xuất huyết, hoại tử.



Hình 3.3. Hình ảnh vi thể thận chuột nhuộm HE, (x 400) đại diện cho các lô chuột nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”.

Lô chứng (chuột 6); B. Lô trị 1 (chuột 11); C. Lô trị 2 (chuột 25).

Nhận xét ảnh:

Hình ảnh vi thể thận dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần của chuột ở lô trị 1 (ảnh 3.4B) và lô trị 2 (ảnh 3.4C), là các lô cho uống cao khô “Thăng thanh giáng trọc”, không khác biệt so với hình ảnh vi thể thận chuột ở lô chứng (ảnh 3.4A). Nhu mô thận bình thường. Vỏ thận có các cầu thận, các ống thận và các mạch máu giữa các ống thận. Các tế bào biểu mô ống thận không bị thoái hóa.

3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng của cao khô “thăng thanh giáng trọc” gây bệnh thận mạn tính bằng adenin

3.2.1. Kết quả đánh giá tình trạng chung và cân nặng của chuột

Kết quả đánh giá tình trạng chung cho thấy chuột ở các lô gây bệnh có biểu hiện xù lông, lông sạm màu hơn, hoạt động và ăn uống giảm so với lô chứng, với biểu hiện ngày càng rõ rệt hơn theo thời gian. Tình trạng chung của chuột ở các lô dùng TTGT có cải thiện tốt hơn (ít xù lông hơn, hoạt động và ăn uống tốt hơn) so với lô mô hình.

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên cân nặng chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Cân nặng chuột (g)			P _{b-a}	P _{c-a}	P _{c-b}
	Trước gây bệnh (a)	Trước uống thuốc (b)	Sau uống thuốc 28 ngày (c)			
Lô chứng(1)	19,65 ± 1,86	22,18 ± 2,09	23,86 ± 2,63	< 0,05	< 0,01	< 0,05
Mô hình(2)	19,98 ± 2,01	19,63 ± 1,89	19,37 ± 1,96	> 0,05	> 0,05	> 0,05
TTGT-1(3)	19,31 ± 1,72	19,40 ± 1,91	21,98 ± 2,02	> 0,05	> 0,05	< 0,01
TTGT-2(4)	19,75 ± 1,96	19,54 ± 1,99	22,25 ± 2,11	> 0,05	> 0,05	< 0,01
P ₂₋₁	> 0,05	< 0,01	< 0,01	-	-	-
P _{3,4-1}	> 0,05	< 0,01	< 0,05	-	-	-
P _{3,4-2}	> 0,05	> 0,05	< 0,01	-	-	-
P ₄₋₃	> 0,05	> 0,05	> 0,05	-	-	-

Nhận xét:

- Tại thời điểm trước gây bệnh: Cân nặng chuột ở các lô là như nhau ($p > 0,05$).
- Tại thời điểm trước uống thuốc: Cân nặng chuột ở các lô 2,3,4 (là những lô gây bệnh thận) không tăng, trong khi ở lô chứng chuột tăng cân. Kết quả cân nặng chuột ở các lô gây bệnh thận giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p < 0,01$).
- Tại thời điểm sau 28 ngày uống thuốc: Cân nặng chuột ở các lô uống thuốc tăng so với trước uống thuốc ($p < 0,01$). Cân nặng chuột ở lô mô hình không tăng. So với lô mô hình, cân nặng chuột ở các lô dùng thuốc cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

3.2.2. Kết quả đánh giá ure, creatinin máu chuột

3.2.1.1. Kết quả đánh giá ảnh hưởng cao khô lên nồng độ ure huyết thanh

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên nồng độ ure huyết thanh của chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Nồng độ ure huyết thanh (mmol/l)			p_{b-a}	p_{c-a}	p_{c-b}
	Trước gây bệnh (a)	Trước uống thuốc (b)	Sau uống thuốc 28 ngày (c)			
Lô chứng (1)	7,72 ± 0,92	7,69 ± 0,86	8,01 ± 0,95	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Mô hình (2)	7,68 ± 0,95	24,93 ± 2,98	33,57 ± 3,82	< 0,01	< 0,01	< 0,001
TTGT-1 (3)	7,48 ± 0,79	24,36 ± 3,04	15,29 ± 2,49	< 0,01	< 0,01	< 0,05
TTGT-2 (4)	7,92 ± 0,86	25,12 ± 2,79	11,85 ± 2,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05
P ₂₋₁	> 0,05	< 0,01	< 0,001	-	-	-
P _{3,4-1}	> 0,05	< 0,01	< 0,01	-	-	-
P _{3,4-2}	> 0,05	> 0,05	< 0,01	-	-	-
P ₄₋₃	> 0,05	> 0,05	< 0,05	-	-	-

Nhận xét:

- Tại thời điểm trước gây bệnh: Nồng độ ure huyết thanh của chuột ở các lô là như nhau ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm trước uống thuốc: nồng độ ure huyết thanh của chuột ở các lô 2,3,4 (là những lô gây bệnh thật) tăng ($p < 0,01$ so với trước gây bệnh cũng như so với ở lô chứng). So sánh giữa ở các lô gây bệnh, nồng độ ure huyết thanh của chuột khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm sau 28 ngày uống thuốc:

+ Nồng độ ure huyết thanh của chuột ở lô chứng không tăng so với các thời điểm trước ($p > 0,05$).

+ Nồng độ ure huyết thanh của chuột ở lô mô hình tăng cao so với các thời điểm trước ($p < 0,01$ và $p < 0,001$), và tăng cao so với ở lô chứng với $p < 0,001$.

+ So với lô mô hình, nồng độ ure huyết thanh của chuột ở các lô uống thuốc giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Nồng độ ure huyết thanh của chuột ở lô TTGT-2 giảm có ý nghĩa thống kê so với ở lô TTGT-1 ($p < 0,05$).

3.2.1.2. Kết quả đánh giá ảnh hưởng cao khô lên nồng độ creatinin huyết thanh

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Nồng độ creatinin huyết thanh ($\mu\text{mol/l}$)			p_{b-a}	p_{c-a}	p_{c-b}
	Trước gây bệnh (a)	Trước uống thuốc (b)	Sau uống thuốc 28 ngày (c)			
Lô chứng (1)	36,29 \pm 3,74	36,71 \pm 3,91	37,02 \pm 4,11	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Mô hình (2)	35,97 \pm 3,53	88,95 \pm 9,23	108,26 \pm 12,84	<0,01	< 0,01	< 0,001
TTGT-1 (3)	36,99 \pm 4,02	90,12 \pm 9,56	61,56 \pm 7,93	< 0,01	< 0,01	< 0,05
TTGT-2 (4)	35,41 \pm 3,61	89,28 \pm 9,19	54,21 \pm 6,57	< 0,01	< 0,01	< 0,05
P ₂₋₁	> 0,05	< 0,01	< 0,001	-	-	-
P _{3,4-1}	> 0,05	< 0,01	< 0,01	-	-	-
P _{3,4-2}	> 0,05	> 0,05	< 0,01	-	-	-
P ₄₋₃	> 0,05	> 0,05	<0,05	-	-	-

Nhận xét:

- Tại thời điểm trước gây bệnh: Nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở các lô là như nhau ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm trước uống thuốc: Nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở các lô 2,3,4 (là những lô gây bệnh thận) tăng ($p < 0,01$ so với trước gây bệnh cũng như so với ở lô chứng). So sánh giữa ở các lô gây bệnh, nồng độ creatinin huyết thanh của chuột khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm sau 28 ngày uống thuốc:

+ Nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở lô chứng không tăng so với các thời điểm trước ($p > 0,05$).

+ Nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở lô mô hình tăng cao so với các thời điểm trước ($p < 0,01$ và $p < 0,001$), và tăng cao so với ở lô chứng với $p < 0,001$.

+ So với lô mô hình, nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở các lô uống thuốc giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở lô TTGT-2 giảm có ý nghĩa thống kê so với ở lô TTGT-1 ($p < 0,05$).

3.2.3. Kết quả đánh giá một số chỉ số huyết học của chuột

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên một số chỉ số huyết học của chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Số lượng hồng cầu máu chuột(T/l)	Hàm lượng huyết sắc tố máu chuột(g/l)	Hematocrit máu chuột(%)
Lô chứng (1)	9,86 ± 1,05	154,92 ± 16,81	41,79 ± 5,08
Mô hình (2)	6,16 ± 0,73	106,84 ± 12,09	41,98 ± 4,21
TTGT-1 (3)	7,45 ± 0,88	127,52 ± 13,74	42,21 ± 4,29
TTGT-2 (4)	8,98 ± 0,93	135,86 ± 14,61	42,13 ± 4,72
P ₂₋₁	< 0,001	< 0,001	> 0,05
P _{3,4-1}	< 0,01	< 0,01	> 0,05
P _{3,4-2}	< 0,01	< 0,01	> 0,05
P ₄₋₃	< 0,05	< 0,05	> 0,05

Nhận xét:

- So với lô chứng, số lượng hồng cầu máu chuột và hàm lượng huyết sắc tố máu chuột ở lô mô hình giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- So với lô mô hình, số lượng hồng cầu máu chuột và hàm lượng huyết sắc tố máu chuột ở các lô dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” tăng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Số lượng hồng cầu máu chuột và hàm lượng huyết sắc tố máu chuột ở lô TTGT-2 (lô dùng cao khô liều cao) lớn hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với ở lô TTGT-1 (lô dùng cao khô liều thấp)

- Hematocrit máu chuột ở các lô khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.4. Kết quả đánh giá một số chỉ số nước tiểu của chuột

3.2.4.1. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên số lượng nước tiểu 24h của chuột

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên số lượng nước tiểu 24h của chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Số lượng nước tiểu 24h (ml/24h)			p _{b-a}	p _{c-a}	p _{c-b}
	Trước gây bệnh (a)	Trước uống thuốc (b)	Sau uống thuốc 28 ngày (c)			
Lô chứng (1)	0,833 ± 0,112	0,854 ± 0,096	0,849 ± 0,142	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Mô hình (2)	0,826 ± 0,125	3,829 ± 0,940	6,862 ± 0,989	< 0,01	< 0,001	< 0,01
TTGT-1 (3)	0,907 ± 0,091	3,886 ± 0,905	4,713 ± 0,857	< 0,01	< 0,05	> 0,05
TTGT-2 (4)	0,896 ± 4,02	3,914 ± 1,019	3,686 ± 0,799	< 0,01	< 0,05	> 0,05
P ₂₋₁	> 0,05	< 0,01	< 0,001	-	-	-
P _{3,4-1}	> 0,05	< 0,01	< 0,01	-	-	-
P _{3,4-2}	> 0,05	> 0,05	< 0,01	-	-	-
P ₄₋₃	> 0,05	> 0,05	< 0,05	-	-	-

Nhận xét:

- Tại thời điểm trước gây bệnh: Số lượng nước tiểu 24h của chuột ở các lô là như nhau ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm trước uống thuốc: Số lượng nước tiểu 24h của chuột ở các lô 2,3,4 tăng ($p < 0,01$ so với trước gây bệnh cũng như so với ở lô chứng). So sánh giữa ở các lô gây bệnh, số lượng nước tiểu 24h của chuột khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm sau 28 ngày uống thuốc:

+ Số lượng nước tiểu 24h của chuột ở lô chứng không tăng so với các thời điểm trước ($p > 0,05$).

+ Số lượng nước tiểu 24h của chuột ở lô mô hình tăng cao so với các thời điểm trước ($p < 0,01$ và $p < 0,001$), và tăng cao so với ở lô chứng với $p < 0,001$.

+ So với lô mô hình, số lượng nước tiểu 24h của chuột ở các lô uống thuốc giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Số lượng nước tiểu 24h của chuột ở lô TTGT-2 giảm có ý nghĩa thống kê so với ở lô TTGT-1 ($p < 0,05$).

3.2.4.2. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên protein niệu 24h của chuột

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên protein niệu 24h của chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Protein niệu 24h của chuột ($\mu\text{g}/24\text{h}$)			p_{b-a}	p_{c-a}	p_{c-b}
	Trước gây bệnh (a)	Trước uống thuốc (b)	Sau uống thuốc 28 ngày (c)			
Lô chứng (1)	1,38 \pm 0,09	1,25 \pm 0,12	1,23 \pm 0,16	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Mô hình (2)	1,21 \pm 0,13	2,01 \pm 0,15	2,69 \pm 0,27	< 0,01	< 0,001	< 0,01
TTGT-1 (3)	1,19 \pm 0,11	2,06 \pm 0,22	1,72 \pm 0,18	< 0,01	< 0,05	< 0,05
TTGT-2 (4)	1,26 \pm 0,15	2,11 \pm 0,24	1,49 \pm 0,16	< 0,01	< 0,05	< 0,05
P ₂₋₁	> 0,05	< 0,05	< 0,001	-	-	-
P _{3,4-1}	> 0,05	< 0,05	< 0,05	-	-	-
P _{3,4-2}	> 0,05	> 0,05	< 0,01	-	-	-
P ₄₋₃	> 0,05	> 0,05	< 0,05	-	-	-

Nhận xét:

- Tại thời điểm trước gây bệnh: Protein niệu 24h của chuột ở các lô là như nhau ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm trước uống thuốc: Protein niệu 24h của chuột ở các lô 2,3,4 tăng ($p < 0,05$ so với trước gây bệnh cũng như so với ở lô chứng). So sánh giữa ở các lô gây bệnh, protein niệu 24h của chuột khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm sau 28 ngày uống thuốc:

+ Protein niệu 24h của chuột ở lô chứng không tăng so với các thời điểm trước ($p > 0,05$).

+ Protein niệu 24h của chuột ở lô mô hình tăng cao so với các thời điểm trước ($p < 0,01$ và $p < 0,001$), và tăng cao so với ở lô chứng với $p < 0,001$.

+ So với lô mô hình, protein niệu 24h của chuột ở các lô uống thuốc giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Protein niệu 24h của chuột ở lô TTGT-2 giảm có ý nghĩa thống kê so với ở lô TTGT-1 ($p < 0,05$).

3.2.5. Kết quả đánh giá cân nặng và vi thể thận chuột

3.2.5.1. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên cân nặng thận chuột gây bệnh thận mạn bằng adenin

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên cân nặng thận chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Cân nặng thận chuột (g/kg chuột)	% tăng so với lô chứng	% giảm so với lô mô hình
Lô chứng (1)	9,146 ± 0,565	-	-
Mô hình (2)	11,985 ± 0,846	31,041 %	
TTGT-1(3)	10,654 ± 0,852	16,488 %	11,106 %
TTGT-2 (4)	10,312 ± 0,917	12,749 %	13,959 %
P ₂₋₁	< 0,01	-	-
P _{3,4-2}	< 0,05	-	-
P _{4,3-1}	< 0,05	-	-
P ₄₋₃	> 0,05	-	-

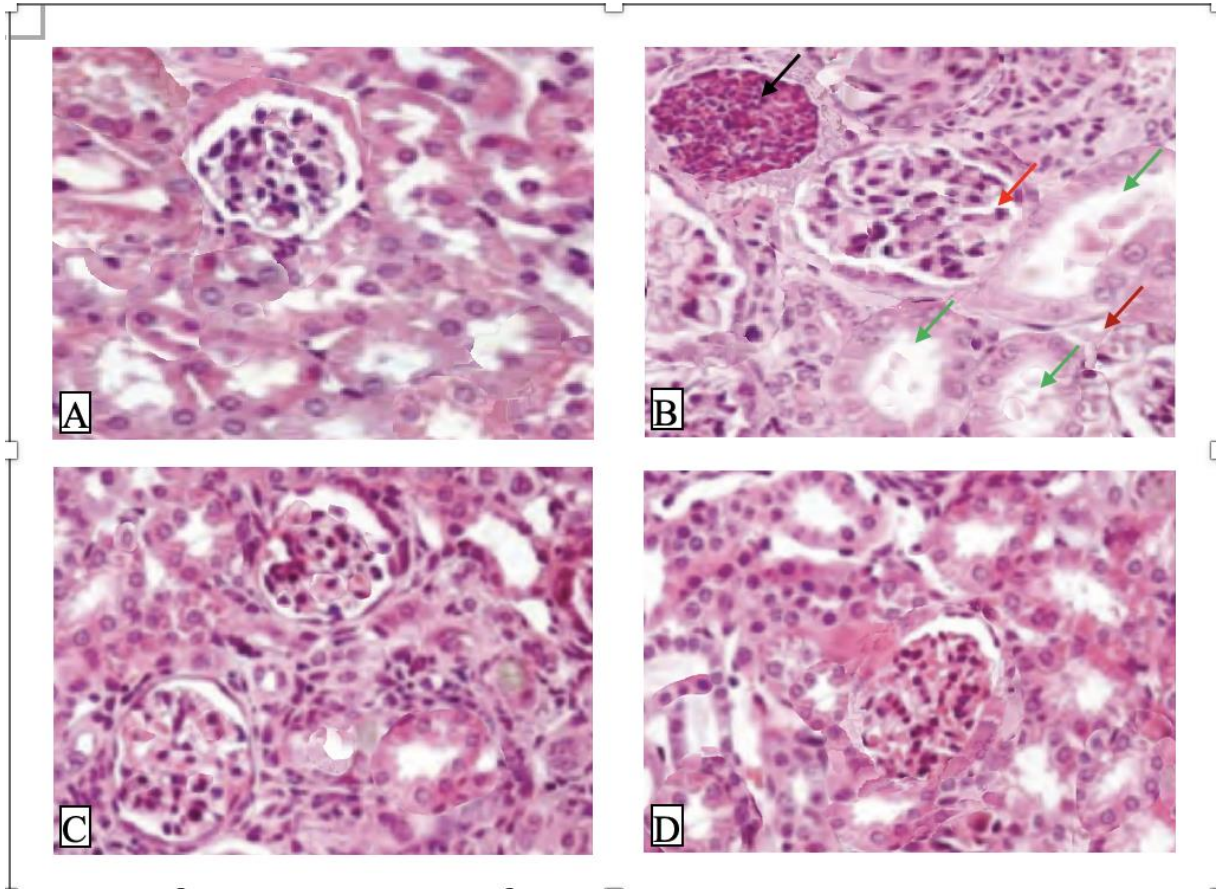
Nhận xét:

- So với lô chứng, cân nặng thận chuột ở lô mô hình tăng 31,041%, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- So với lô mô hình, cân nặng thận chuột ở các lô TTGT-1, TTGT-2 giảm lần lượt là 11,106% và 13,959%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

+ So sánh giữa 1 lô TTGT-1 và TTGT-2, cân nặng thận chuột ở 2 lô này không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

3.2.4.2. Hình ảnh vi thể thận chuột gây bệnh thận mạn bằng adenin



Hình 3.4. Hình ảnh vi thể thận chuột ở các lô nghiên cứu (HE x 200).

A. Lô chứng (chuột 6); B. Lô mô hình (chuột 15);

C. Lô TTGT-1 (chuột 27); E. Lô TTGT-2 (chuột 35).

Mũi tên đen: trụ niệu; Mũi tên đỏ: phì đại cầu thận;

Mũi tên xanh: giãn lòng ống thận; Mũi tên nâu: giãn mô kẽ;

Nhận xét:

- Hình ảnh mô bệnh học của thận chuột ở lô chứng (ảnh A) cho thấy nhu mô thận bình thường, vỏ thận với cấu trúc cầu thận, ống thận và mô kẽ bình thường.

- Hình ảnh mô bệnh học thận chuột ở lô mô hình (ảnh B) cho thấy giãn mô kẽ, phì đại cầu thận, giãn lòng ống thận, có trụ niệu (mũi tên đen).

- Hình ảnh mô bệnh học thận chuột ở các lô TTGT-1 (ảnh C), lô TTGT-2 (ảnh D) thấy các tổn thương ở thận được cải thiện rõ so với ở lô mô hình (ảnh B).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Bệnh thận mạn là một vấn đề y tế toàn cầu với tỷ lệ tử vong tăng nhanh. Năm 2016, CKD xếp thứ 13 trong các nguyên nhân gây tử vong toàn cầu và dự báo sẽ xếp thứ 5 vào năm 2040. Do tiến triển âm thầm, CKD thường được chẩn đoán muộn, đi kèm nhiều biến chứng nghiêm trọng [2],[3],[4]. Điều trị CKD hiện nay kết hợp thay đổi chế độ ăn, lối sống và sử dụng thuốc theo từng giai đoạn bệnh. Đồng thời, Y học cổ truyền được chứng minh có hiệu quả trong việc hỗ trợ chức năng thận và giảm biến chứng khi phối hợp với Y học hiện đại. Nghiên cứu này cải tiến bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc” từ dạng thuốc sắc sang cao khô, nhằm tăng tiện lợi và khả năng ứng dụng. Kết quả đánh giá độc tính bán trường diễn và hiệu quả điều trị không chỉ khẳng định tính an toàn mà còn mở ra hướng hiện đại hóa YHCT, hỗ trợ điều trị toàn diện cho bệnh nhân CKD.

4.1. Bàn luận về độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên động vật thực nghiệm

Nghiên cứu độc tính là một bước rất quan trọng trong nghiên cứu phát triển thuốc. Thuốc muốn được sử dụng ngoài hiệu lực thì cần phải an toàn. Xét về tổng thể thì an toàn còn quan trọng hơn hiệu lực, vì một thuốc dù hiệu lực đến đâu, nhưng nếu không an toàn thì cũng không được sử dụng [64]. Theo hướng dẫn của WHO và quy định của Bộ Y tế Việt Nam, ngoại trừ các bài thuốc cổ phương được chiết xuất theo phương pháp truyền thống, tất cả các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu phải đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn trên động vật trước khi đưa vào thử nghiệm trên người. Ngoài ra, tùy từng loại thuốc bắt buộc phải thử thêm các độc tính khác như độc tính trên sinh sản và phát triển, độc tính sinh miễn dịch,... Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ tiến hành đánh giá độc tính bán trường diễn của chế phẩm cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên động vật thực nghiệm. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn là nghiên cứu được thực hiện bằng cách cho động vật thí nghiệm uống thuốc thử hàng ngày liên tục trong một thời gian nhất định. Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn đối tượng nghiên cứu là chuột cống trắng, do loài này dễ nuôi và các chỉ số nghiên cứu cũng tương đối ổn định.

Chế phẩm cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dựa trên bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc thang”, do cải dạng sử dụng bài thuốc từ dạng thang sang cao khô vì vậy việc nghiên cứu độc tính bán trường diễn là hoàn toàn cần thiết và là yêu cầu bắt buộc để đảm bảo vấn đề y đức trong nghiên cứu. Theo quy định, thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn tối thiểu phải gấp bốn lần thời gian dự kiến sử dụng thuốc trên lâm sàng. Việc kéo dài thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn so với thời gian sử dụng thuốc trên lâm sàng góp phần nâng cao tính chặt chẽ và khoa học trong nghiên cứu [64].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian dự kiến sử dụng thuốc trên lâm sàng là 21 ngày. Để đảm bảo yêu cầu về thời gian và tính khoa học, chúng tôi đã tiến hành thử nghiệm độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng trong vòng 90 ngày. Kết quả này cho thấy nghiên cứu đã đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn quy định về thời gian và phương pháp khoa học. Theo WHO, tình trạng chung, trọng lượng cơ thể và các chỉ số huyết học là những xét nghiệm bắt buộc khi đánh giá độc tính của thuốc thử. Nếu thuốc có độc tính sẽ ảnh hưởng đến tình trạng toàn thân, hình thái và một số cơ quan trong cơ thể như cơ quan tạo máu và chức năng gan, thận [44],[45].

4.1.1. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống

Tình trạng chung và cân nặng của động vật thực nghiệm là các chỉ số nghiên cứu quan trọng cần được theo dõi chặt chẽ trước khi bắt đầu và định kỳ trong suốt quá trình nghiên cứu độc tính bán trường diễn [64].

Cao khô “Thăng thanh giáng trọc” không gây ra các biểu hiện bất thường về tình trạng chung của chuột thí nghiệm trong suốt thời gian theo dõi. Chuột ở cả lô chứng và các lô dùng thuốc đều duy trì hoạt động bình thường, ăn uống tốt, lông mượt, da và niêm mạc không có tổn thương, phân thành khuôn. Đây là các chỉ số quan trọng phản ánh tình trạng sức khỏe tổng thể ổn định và không bị ảnh hưởng tiêu cực bởi thuốc. Kết quả không ghi nhận bất kỳ thay đổi nào về da, niêm mạc hoặc chất tiết, cho thấy cao khô “Thăng thanh giáng trọc” không gây phản ứng viêm tại chỗ. Đồng thời, không có dấu hiệu stress hoặc rối loạn hành vi, điều này chứng tỏ thuốc không có tác động tiêu cực lên hệ thần kinh hoặc trạng thái tâm lý của động vật thí nghiệm.

Về cân nặng, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô trong cùng một thời điểm đánh giá ($p > 0,05$), cho thấy cao khô không ảnh hưởng đến sự phát triển tự nhiên của chuột. Trong khi đó, cân nặng của chuột tăng lên theo thời gian trong cùng một lô ($p < 0,01$), phản ánh quá trình tăng trưởng sinh lý bình thường. Sự ổn định này loại trừ khả năng cao khô "Thăng thanh giáng trọc" gây ra các tác dụng phụ như suy dinh dưỡng, giảm hấp thu, hoặc ảnh hưởng đến hệ chuyển hóa và nội tiết của chuột.

Như vậy, khi dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” ở liều tương đương liều điều trị trên người và liều cao trong thời gian 45 ngày và 90 ngày đều không ảnh hưởng lên tình trạng chung và thể trọng của chuột.

4.1.2. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên hệ thống tạo máu

Máu là một tổ chức sinh học quan trọng, đóng vai trò thiết yếu trong việc kết nối và tương tác với các cơ quan và hệ thống trong cơ thể. Về mặt bệnh lý, máu chịu ảnh hưởng của tất cả các tổ chức đó nhưng đồng thời cũng bị ảnh hưởng và phản ánh tình trạng riêng của cơ quan tạo máu. Các tác động của thuốc lên cơ quan tạo máu có thể dẫn đến sự thay đổi trong thành phần máu, đặc biệt thường biểu hiện thông qua sự giảm số lượng bạch cầu[65]. Việc đánh giá được càng nhiều thông số của máu trong thử nghiệm độc tính của thuốc càng có khả năng đánh giá chính xác về độc tính trên cơ quan tạo máu. Vì vậy trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành định lượng các thành phần của máu gồm số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

Trong nghiên cứu, hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu đều là các thành phần máu được sản xuất từ tế bào gốc tạo máu tại tủy xương. Mỗi loại tế bào máu có quá trình hình thành và chức năng riêng biệt, đóng vai trò quan trọng trong các hoạt động sinh lý của cơ thể. Số lượng hồng cầu phản ánh tổng thể số lượng tế bào hồng cầu trong máu, trong đó huyết sắc tố đảm nhiệm chức năng vận chuyển oxy từ phổi đến các mô và loại bỏ CO_2 . Định lượng huyết sắc tố cung cấp thông tin về khả năng hoạt động của hồng cầu, trong khi hematocrit biểu thị tỷ lệ giữa thể tích khối hồng cầu và thể tích máu toàn phần, còn thể tích trung bình hồng cầu giúp đánh giá kích thước hồng cầu và phát hiện tình trạng thiếu máu. Số lượng bạch cầu là chỉ số phản

ảnh một phần khả năng bảo vệ cơ thể, bao gồm đáp ứng miễn dịch và chức năng tạo máu. Tiêu cầu, một thành phần quan trọng trong quá trình đông máu và cầm máu, được sản xuất từ tủy xương, và việc định lượng tiêu cầu giúp đánh giá tình trạng đông máu cũng như tác động của các tác nhân nghiên cứu lên hệ tạo máu [10],[66]. Các chỉ số trên là cơ sở quan trọng để đánh giá toàn diện tình trạng sinh lý và các ảnh hưởng tiềm tàng của thuốc hoặc chất thử lên cơ quan tạo máu.

Kết quả cho thấy số lượng hồng cầu trong máu chuột không thay đổi có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa các lô ở cùng một thời điểm ($p > 0,05$). Điều này cho thấy cao khô không gây ảnh hưởng bất lợi đến số lượng hồng cầu, bất kể liều lượng hoặc thời gian sử dụng. Bên cạnh đó, khi so sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, số lượng hồng cầu cũng không thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này cho thấy thuốc không ảnh hưởng đến sự sản sinh hay tiêu hủy hồng cầu trong suốt thời gian nghiên cứu. Sự ổn định của số lượng hồng cầu là một dấu hiệu tích cực, chứng minh rằng cao khô không gây ra các tình trạng thiếu máu hoặc tan máu, và không làm rối loạn chức năng tạo máu trong tủy xương.

Hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột cũng không có sự thay đổi đáng kể khi so sánh giữa các lô trong cùng một thời điểm ($p > 0,05$). Điều này cho thấy rằng thuốc không ảnh hưởng đến khả năng vận chuyển oxy của máu. Khi so sánh trong từng lô giữa các thời điểm nghiên cứu, hàm lượng huyết sắc tố cũng không thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sự ổn định này cho thấy rằng cao khô không gây ra các tác động tiêu cực đến quá trình tổng hợp hoặc phá hủy huyết sắc tố, đồng thời đảm bảo chức năng cung cấp oxy cho mô và cơ quan không bị suy giảm.

Hematocrit đại diện cho tỷ lệ phần trăm thể tích hồng cầu trong tổng thể tích máu, phản ánh khả năng vận chuyển oxy của hệ tuần hoàn. Kết quả nghiên cứu không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lô chuột tại cùng một thời điểm ($p > 0,05$) hoặc giữa các thời điểm trong cùng một lô ($p > 0,05$). Sự ổn định của chỉ số HCT chứng tỏ rằng cao khô không gây ảnh hưởng đến tỷ lệ hồng cầu trong máu, không làm thay đổi trạng thái cân bằng giữa việc sản sinh và tiêu hủy hồng cầu. Điều này cho thấy thuốc không gây rối loạn chức năng tạo máu hoặc tăng nguy cơ mất máu, đảm bảo tính an toàn đối với hệ tuần hoàn khi sử dụng lâu dài.

Thể tích trung bình hồng cầu là chỉ số phản ánh kích thước trung bình của hồng cầu và là cơ sở để đánh giá các loại thiếu máu như thiếu máu hồng cầu nhỏ hay thiếu máu hồng cầu to [67]. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê về MCV giữa các lô trong cùng một thời điểm ($p > 0,05$) cũng như giữa các thời điểm trong cùng một lô ($p > 0,05$). Điều này cho thấy cao khô không gây ra các biến đổi về kích thước hồng cầu, loại trừ nguy cơ gây rối loạn về dinh dưỡng hoặc bệnh lý liên quan đến chức năng máu.

Bạch cầu là các tế bào tham gia vào phản ứng miễn dịch của cơ thể và có vai trò quan trọng trong việc bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân gây bệnh. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, số lượng bạch cầu trong máu chuột không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê. Cụ thể, so sánh giữa các lô tại các thời điểm khác nhau cũng không ghi nhận sự thay đổi đáng kể ($p > 0,05$). Điều này cho thấy rằng việc sử dụng cao khô trong các liều lượng và thời gian thí nghiệm không gây ra tác động tiêu cực đến sự sản sinh hoặc tiêu hủy bạch cầu, cũng như không làm thay đổi khả năng đáp ứng miễn dịch của cơ thể chuột. Điều này cũng có thêm luận điểm về tính an toàn của cao khô này đối với hệ miễn dịch trong thí nghiệm bán trường diễn.

Tiểu cầu đóng vai trò quan trọng trong quá trình đông máu, giúp ngừng chảy máu khi có tổn thương ở mạch máu. Trong nghiên cứu này, số lượng tiểu cầu không thay đổi có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa các lô thí nghiệm tại cùng một thời điểm và giữa các thời điểm trong từng lô chuột ($p > 0,05$). Sự ổn định của số lượng tiểu cầu trong máu chuột cho thấy rằng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” không gây tác động đến quá trình sinh sản hoặc chức năng của tiểu cầu. Điều này đồng nghĩa với việc cao khô “Thăng thanh giáng trọc” không làm rối loạn quá trình đông máu hoặc làm tăng nguy cơ chảy máu, một yếu tố quan trọng trong đánh giá độc tính.

Kết quả này hoàn toàn tương đồng với kết quả nghiên cứu Vũ Hoàng Long và cộng sự (2011) đánh giá độc tính bán trường diễn của bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc” sử dụng dưới dạng thuốc thang không có độc tính lên các chỉ số của cơ quan tạo máu [31].

4.1.3. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đến chức năng và hình thái của gan

4.1.3.1. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đến chức năng gan

Gan là một cơ quan lớn trong cơ thể, chiếm khoảng 2% tổng trọng lượng cơ thể, đảm nhiệm đồng thời chức năng ngoại tiết và nội tiết. Đây là nơi dự trữ nhiều chất quan trọng, đồng thời đóng vai trò trung tâm trong các quá trình chuyển hóa cơ bản của cơ thể. Với vai trò thiết yếu đối với sự sống, gan được xem là một cơ quan có tính chất quyết định đối với sự duy trì và điều hòa các hoạt động sinh lý. Các chức năng này được thực hiện nhờ hệ thống enzym đa dạng và phong phú trong gan, đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa các chất. Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc có thể gây độc cho gan, làm suy giảm hoặc rối loạn chức năng gan. Do đó, việc đánh giá độc tính của thuốc thông qua nghiên cứu tác động của chúng đối với gan là một bước quan trọng trong quá trình phát triển và sử dụng thuốc an toàn [65]. Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, nồng độ các enzym có nguồn gốc từ gan trong huyết thanh thường được định lượng. Sự gia tăng nồng độ của các enzym này thường phản ánh mức độ độc tính của thuốc, do quá trình phá hủy tế bào gan. Alanine aminotransferase (ALT) hầu như hiện diện trong tế bào chất, cũng được tìm thấy ở nhiều cơ quan, nhưng chủ yếu là tại gan, chủ yếu khu trú trong bào tương của tế bào nhu mô gan[66]. Khi xảy ra tổn thương hoặc thay đổi tính thấm màng tế bào gan, hoạt độ ALT trong huyết thanh tăng đáng kể, ngay cả ở mức độ tổn thương nhẹ. Ngược lại, Aspartate aminotransferase (AST) không chỉ hiện diện trong gan mà còn tồn tại ở nhiều cơ quan khác. Trong tế bào gan, AST chủ yếu nằm trong ty thể, với khoảng 1/3 lượng enzym khu trú ở bào tương. Hoạt độ AST trong huyết thanh chỉ tăng mạnh khi tổn thương tế bào gan ở mức độ nghiêm trọng, dẫn đến giải phóng enzym từ ty thể. Vì vậy, trong các tổn thương gan, hoạt độ ALT thường tăng cao hơn so với AST, giúp phân biệt mức độ và loại tổn thương gan[67]. Kết quả nghiên cứu của đề tài cho thấy rằng sau 45 và 90 ngày sử dụng cao khô "Thăng thanh giáng trọc," các xét nghiệm đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan thông qua hoạt độ ALT và AST ở các lô điều trị (lô trị 1 và lô trị 2) không có sự khác biệt đáng kể so với nhóm chứng. Ngoài ra, khi so sánh kết quả giữa hai thời

điểm trước và sau khi sử dụng thuốc, không ghi nhận sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này cho thấy cao khô "Thăng thanh giáng trọc" không gây ảnh hưởng tiêu cực đến chức năng gan trong thời gian nghiên cứu.

Gan sở hữu một hệ thống enzym chuyển hóa phong phú, đóng vai trò quan trọng trong quá trình sinh tổng hợp và thoái hóa protein, lipid, và các chất chuyển hóa khác Hơn 90% protein huyết tương và 15% tổng khối lượng protein trong cơ thể được sản xuất tại gan. Gan tổng hợp rất nhiều protein huyết tương, trong đó albumin là protein quan trọng nhất. Albumin là một protein thiết yếu trong cơ thể, được gan tổng hợp hoàn toàn và cùng với một phân globulin, góp phần quan trọng trong duy trì áp suất keo của máu và chức năng vận chuyển. Khi chức năng gan suy giảm, nồng độ albumin trong huyết thanh giảm, tuy nhiên sự giảm này diễn ra chậm do thời gian bán thải của albumin tương đối dài, khoảng 20 ngày ở người và 53 giờ ở chuột cống. Việc định lượng albumin huyết thanh là phương pháp quan trọng để đánh giá chức năng tổng hợp và chuyển hóa protein của gan [66], [67]. Trong nghiên cứu, hàm lượng albumin trong máu của chuột cống ở hai nhóm điều trị (lô trị 1 và 2) sau 45 ngày và 90 ngày sử dụng cao khô không có sự thay đổi so với nhóm chứng. Kết quả này cho thấy việc sử dụng thuốc thử ở cả hai liều lượng không gây ảnh hưởng đến khả năng sinh tổng hợp protein của gan.

Gan không chỉ đảm nhận vai trò tổng hợp protein mà còn tham gia tích cực vào quá trình tổng hợp và chuyển hóa lipid. Gan đóng vai trò quan trọng trong việc tổng hợp, chuyển hóa và điều hòa cholesterol trong cơ thể. Nó sản xuất cholesterol từ acetyl-CoA và chuyển hóa một phần cholesterol dư thừa thành axit mật, giúp tiêu hóa chất béo. Gan cũng tổng hợp các lipoprotein để vận chuyển cholesterol trong máu, phân phối cholesterol đến các mô và thu gom cholesterol dư thừa. Khi chức năng gan bị tổn thương, khả năng tổng hợp và chuyển hóa cholesterol bị ảnh hưởng, dẫn đến sự mất cân bằng cholesterol trong cơ thể[66]. Tổn thương gan có thể làm giảm khả năng bài tiết cholesterol qua mật, làm tăng LDL và giảm HDL. Vì vậy, có thể dùng xét nghiệm định lượng cholesterol để đánh giá chức năng gan[67]. Nồng độ cholesterol trong máu của chuột cống ở cả hai lô nghiên cứu uống cao khô cả hai thời điểm nghiên cứu không có gì thay đổi so với trước nghiên cứu, và so sánh với lô chứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

4.1.3.2. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên hình thái của gan

Đánh giá đại thể: Không quan sát thấy tổn thương rõ rệt tại gan. Gan có màu nâu đỏ thẫm, đồng đều, bề mặt nhẵn, không xuất hiện u cục hay dấu hiệu xuất huyết. Khi ấn xuống, gan có tính đàn hồi và không có sự khác biệt đáng kể so với gan của nhóm đối chứng.

Đánh giá vi thể: Quan sát dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần cho thấy hình ảnh mô gan ở các lô trị 1 và trị 2 (cho uống cao khô “Thăng thanh giáng trọc”) không khác biệt so với lô chứng. Cấu trúc mô gan vẫn duy trì bình thường với các tế bào gan được sắp xếp thành dải hoặc bè, xen giữa là các xoang mạch. Những đặc điểm này cho thấy mô gan vẫn giữ được cấu trúc cơ bản và chức năng sinh lý bình thường. Các tế bào gan không có dấu hiệu thoái hóa, xuất huyết hay hoại tử, cho thấy không có sự tổn thương tế bào gan dưới tác động của cao khô. Hình ảnh đại thể và vi thể gan bình thường bên cạnh đó các chỉ số đánh giá chức năng gan như nồng độ enzym albumin, cholesterol và sự toàn vẹn của tế bào gan thông qua hai chỉ số AST, ALT vẫn nằm trong giới hạn bình thường. Từ những điều trên cho thấy, chưa phát hiện tổn thương gan khi sử dụng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên mô hình thực nghiệm.

Trong cao khô “Thăng thanh giáng trọc” có Hoàng kỳ có khả năng bảo vệ gan và chống xơ hoá gan [68], [69]; Thổ phục linh có tác dụng bảo vệ gan bằng cách tăng hoạt động của các enzym chống oxy hoá, tăng nồng độ glutathione [70], [71]; Rau má nhờ chiết xuất ethyl acetate có khả năng làm giảm xơ hoá gan, làm giảm đáng kể nồng độ các chỉ số men gan và hydroxyproline [72], [73]; Trần bì có chứa hesperidine có tác dụng giảm cholesterol máu và bảo vệ gan [74]; Đại hoàng có chứa Aloe-emodin có tác dụng bảo vệ gan, bên cạnh đó emodin trong Đại hoàng còn cải thiện vi tuần hoàn và bảo vệ gan nhờ khả năng ức chế tế bào sao gan [75], [76]; Ngưu tất chứa alkaloid bảo vệ gan thông qua điều chỉnh chuyển hoá lipid, giảm sự tích tụ mỡ trong gan và chống stress oxy hoá gan [77], [78]; Rutin trong Hoè hoa có tác dụng làm giảm LDL-C và VLDL-C, đồng thời làm tăng HDL-C do việc ức chế tạo ra Hydroperoxit và α -tocopherol được bảo vệ mang trong các lipoprotein khỏi bị tiêu thụ bởi quá trình oxy hoá LDL [79], [80]; Chiết xuất MeOH của Trúc nhự đã được chứng minh là có tác dụng giảm tổng lượng cholesterol và LDL [81].

4.1.4. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đến hình thái và chức năng thận.

4.1.4.1. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đến chức năng thận.

Thận là một cơ quan quan trọng trong cơ thể, đảm nhiệm nhiều chức năng. Thận được cấu tạo bởi các nhu mô, nhu mô ở thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh. Thận dễ bị ngộ độc hơn các mô và cơ quan khác trong cơ thể, vì chức năng chính của thận là lọc máu. Khi đưa thuốc vào cơ thể, phần lớn các hoạt chất của thuốc theo máu đi qua thận để lọc và đào thải. Một số hoạt chất có thể gây độc cho các nhu mô thận dẫn đến tình trạng tổn thương thận, tình trạng này kéo dài các nhu mô thận bị xơ hoá và làm giảm khả năng lọc máu và ảnh hưởng nghiêm trọng đến chức năng thận[64].

Đánh giá chức năng thận sau khi sử dụng thuốc thường được thực hiện thông qua xét nghiệm định lượng creatinin máu. Creatinin nội sinh, một chất có nguồn gốc từ sự chuyển hóa creatin trong cơ, được lọc hoàn toàn qua cầu thận và đào thải qua nước tiểu mà không bị tái hấp thu. Mức độ sản sinh creatinin nội sinh ổn định và chủ yếu phụ thuộc vào khối lượng cơ bắp. Do đó, nồng độ creatinin trong máu là một chỉ số đáng tin cậy để đánh giá chức năng lọc của thận. Khi nồng độ creatinin máu tăng cao, điều này thường phản ánh sự suy giảm khả năng lọc máu của thận, gợi ý tổn thương hoặc suy giảm chức năng thận[67]. So sánh giữa các lô tại cùng thời điểm: Kết quả cho thấy nồng độ creatinin máu chuột ở các lô sử dụng cao khô "Thăng thanh giáng trọc" không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng tại cùng một thời điểm ($p > 0,05$). Điều này cho thấy sản phẩm không gây ảnh hưởng tức thời hoặc cấp tính đến chức năng lọc cầu thận, đảm bảo an toàn trong quá trình sử dụng ngắn hạn và trung hạn. So sánh trong từng lô qua các thời điểm: Không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê về nồng độ creatinin máu chuột giữa các thời điểm thí nghiệm trong cùng một lô ($p > 0,05$). Kết quả này cho thấy cao khô "Thăng thanh giáng trọc" không gây tích lũy hoặc làm thay đổi mức creatinin máu qua thời gian, củng cố thêm sự an toàn của sản phẩm trong việc duy trì ổn định chức năng thận trong suốt thời gian nghiên cứu.

Ngoài chỉ số creatinin máu để đánh giá chức năng thận, chỉ số Albumin máu cũng có thể sử dụng trong chẩn đoán bệnh lý tổn thương tại thận. Nếu nồng độ Albumin máu thấp phản ánh tình trạng thận tổn thương hoặc hư hại do màng lọc ở thận bị tổn thương không ngăn chặn được sự rò rỉ từ máu vào nước tiểu trong quá trình lọc ở cầu thận. Trong trường hợp này nên xét nghiệm thêm nồng độ Albumin nước tiểu để đánh giá chính xác hơn. Trong nghiên cứu cho thấy, việc sử dụng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” nồng độ albumin máu ở lô trị 1 và lô trị 2 so với lô chứng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Và so sánh giữa hai lô trị không có sự khác biệt, có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

4.1.4.1. Ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đến hình thái thận.

Đánh giá đại thể thận không quan sát thấy tổn thương tại thận, thận có màu nâu đỏ thẫm, đồng đều, bề mặt nhẵn, không có u cục hay xuất huyết, có tính đàn hồi khi ấn xuống, không có sự khác biệt so với hình ảnh đại thể của thận ở lô chứng, và so sánh hình thể đại thể của hai lô điều trị không có sự khác biệt. Đánh giá vi thể thận nhận thấy kết quả hình ảnh vi thể thận dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần cho thấy không có sự khác biệt giữa các lô chuột uống cao khô "Thăng thanh giáng trọc" (lô trị 1 và lô trị 2) so với lô chứng. Cấu trúc nhu mô thận được duy trì bình thường, bao gồm các cầu thận, các ống thận và các mạch máu giữa các ống thận. Đặc biệt, các tế bào biểu mô ống thận không bị thoái hóa hay tổn thương, không ghi nhận tình trạng xuất huyết, hoại tử hay bất kỳ dấu hiệu bất thường nào. Kết quả này cho thấy cao khô "Thăng thanh giáng trọc" với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không gây tác động bất lợi lên cấu trúc vi thể của thận. Như vậy cao khô “Thăng thanh giáng trọc” dùng liên tục trong 45 ngày và 90 ngày ở cả hai lô điều trị đều không gây ảnh hưởng đến chức năng thận và hình thái đại thể hay vi thể của thận.

Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trước đây về đánh giá độc tính của thuốc trên các cơ quan trong cơ thể, bao gồm nghiên cứu của Vũ Hoàng Long và cộng sự (2011); Trần Thị Tuyết Nhung và cộng sự (2023).

4.2. Bàn luận về tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên chuột gây bệnh bằng adenin

4.2.1. Bàn luận về mô hình gây bệnh thận mạn bằng adenin trên thực nghiệm

Mô hình thực nghiệm gây bệnh thận mạn càng mô phỏng sát cơ chế bệnh sinh của bệnh thận mạn trên người thì càng có giá trị trong nghiên cứu. Dựa trên mô hình thực nghiệm được mô tả bởi Frutos và cộng sự (2019) trong nghiên cứu "*chronic kidney disease induced by an adenine-rich diet upregulates integrin-linked kinase (ILK) and its depletion prevents the disease progression*", chúng tôi đã triển khai đề tài nghiên cứu. Mô hình này không chỉ phù hợp với điều kiện nghiên cứu tại Việt Nam mà còn có cơ chế gây bệnh tương đồng với cơ chế bệnh sinh của bệnh thận mạn ở người.

Trong nghiên cứu của các tác giả chúng tôi chưa thấy có tác giả hoặc tài liệu nào quy định rõ các tiêu chuẩn để xác định mô hình gây bệnh thận mạn thành công. Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu của các tác giả trên mô hình gây bệnh thận mạn đều cho thấy các chỉ số ure, creatinin máu máu tăng, protein nước tiểu tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng cũng như so với trước. Khi đánh giá sâu về mô bệnh học thận cho thấy có tổn thương cầu thận, ống thận và tiến triển xơ hóa [54], [55]. Trong mô hình gây bệnh thận mạn bằng adenine, sau chuyển hóa Adenine tạo thành 2,8-dihydroxyadenine (2,8-DHA), một hợp chất khó hòa tan, lắng đọng trong ống thận và gây tổn thương nghiêm trọng. Tổn thương cầu thận bao gồm tăng biểu hiện desmin và yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta (TGF- β), góp phần tích tụ collagen trong mô thận và thúc đẩy xơ hóa. Apoptosis được ghi nhận tăng cao, minh chứng qua sự gia tăng protein caspase-3, dẫn đến tình trạng teo ống thận và cầu thận. Đồng thời, stress oxy hóa cũng được kích hoạt mạnh mẽ, với biểu hiện tăng cao của heme oxygenase-1 (HO-1). Ngoài ra, các yếu tố viêm như TNF- α và IL-6 tăng cao, kèm theo sự thâm nhiễm của bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và nguyên bào sợi cơ. Đáng chú ý, chức năng nội mô bị rối loạn nghiêm trọng, thể hiện qua giảm tổng hợp oxit nitric nội mô (eNOS) và tăng tổng hợp oxit nitric cảm ứng (iNOS). Những thay đổi này không chỉ gây tổn thương cấu trúc mà còn thúc đẩy tiến triển xơ hóa và mất chức năng thận. Do độc tính gây độc trên thận trong thời gian dài, tổn thương thận trên các

chuột là ổn định ở tất cả các chuột và rất khó hồi phục, theo hướng diễn biến của bệnh thận mạn tính tiến triển. Mô hình gây bệnh thận mạn bằng cho ăn chế độ ăn chứa 0,2% adenine (w/w) trong 42 ngày ở chuột nhất trắng trước đây cũng đã được triển khai tại Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y, với kết quả các chỉ số Ure, Creatinine máu của chuột tăng từ 2 đến 3 lần so với trước và protein niệu 24h tăng từ 1,5 lần đến 2,5 lần so với trước. Đồng thời, các chỉ số này tiếp tục tăng kể cả sau khi đã ngừng chế độ ăn giàu adenin, chứng tỏ sự tiến triển của bệnh thận. Tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả khác [56], [57], kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên mô hình gây bệnh thận mạn bằng chế độ ăn chứa 0,2% adenine (w/w) trong 42 ngày đều cho thấy các chỉ số ure, creatinin máu tăng, protein nước tiểu tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng cũng như so với trước. Tuy nhiên, để quy chuẩn mô hình, dựa trên những số liệu trước đây cũng như trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn chỉ tiêu đánh giá mô hình thực hiện thành công mô hình gây bệnh thận mạn bằng chế độ ăn chứa 0,2% adenine (w/w) là khi chuột có hai trong ba biểu hiện của suy giảm chức năng thận: ure máu, creatinin máu tăng trên hoặc bằng 2,0 lần so với trước, protein niệu 24h tăng trên hoặc bằng 1,5 lần so với trước. Kết quả cho thấy chuột cho ăn chế độ ăn adenin 0,2% không có chuột nào bị chết, tất cả các chuột đều có dấu hiệu tổn thương chức năng thận với biểu hiện tăng cao của ít nhất 1 trong 3 chỉ tiêu ure, creatinin máu, protein niệu 24h. Tuy nhiên, theo tiêu chuẩn lựa chọn đã đưa ra thì tỷ lệ gây bệnh thận mạn thành công là $46/60 = 76,67\%$. Trong 46 chuột gây bệnh thành công, nhóm nghiên cứu đã lựa chọn ngẫu nhiên lấy 30 chuột, rồi phân ngẫu nhiên vào các lô 2, 3, 4 của nghiên cứu. Các chuột khác (cả thành công và không thành công) được chuyển sang cho nhóm sinh viên nghiên cứu khoa học của Học viện Quân y để tiếp tục nuôi bằng chế độ ăn 0,2% trong thời gian dài hơn.

Điều này khẳng định rằng mô hình gây bệnh thận mạn sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi thành công, thích hợp với điều kiện nghiên cứu trong nước và tương đồng với các mô hình đang được nhiều tác giả sử dụng để nghiên cứu về bệnh thận mạn, được công bố trên các tạp chí quốc tế, đảm bảo tính cập nhật và giá trị khoa học.

4.2.2. Bàn luận tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên chuột gây bệnh thận mạn bằng adenin

4.2.2.1. Kết quả đánh giá tình trạng chung và cân nặng chuột gây bệnh thận mạn bằng adenin

Kết quả nghiên cứu cho thấy bài thuốc "Thăng thanh giáng trọc" có tác động tích cực đến tình trạng chung và cân nặng của chuột trong mô hình gây bệnh thận. Cụ thể, chuột ở các lô gây bệnh thận biểu hiện rõ các triệu chứng bệnh lý như lông xù, lông sạm màu, giảm hoạt động và ăn uống so với lô chứng, và các triệu chứng này ngày càng nặng hơn theo thời gian. Tuy nhiên, ở các lô sử dụng TTGT, các biểu hiện bệnh lý này được cải thiện đáng kể, với tình trạng lông mượt hơn, hoạt động và ăn uống tốt hơn so với lô mô hình.

Về thay đổi cân nặng, tại thời điểm trước khi gây bệnh, cân nặng chuột ở tất cả các lô không có sự khác biệt ($p > 0,05$), đảm bảo tính đồng nhất ban đầu của mô hình. Trước khi uống thuốc, chuột ở các lô gây bệnh thận không tăng cân, trong khi lô chứng có sự gia tăng cân nặng, và sự chênh lệch này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Sau 28 ngày sử dụng thuốc, cân nặng chuột ở các lô được uống TTGT tăng lên đáng kể ($p < 0,01$), trong khi cân nặng chuột ở lô mô hình không thay đổi. So sánh giữa các lô, cân nặng chuột ở lô dùng thuốc cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,01$). Những kết quả này khẳng định hiệu quả của TTGT trong việc cải thiện tình trạng sức khỏe và thúc đẩy tăng trưởng ở chuột mắc bệnh thận.

4.2.2.2. Ảnh hưởng của cao khô lên chỉ số ure huyết thanh và creatinin huyết thanh của chuột gây bệnh thận mạn bằng adenin

Ure huyết thanh được hình thành từ quá trình chuyển hóa protein trong cơ thể. Ure có nguồn gốc nội sinh từ sự thoái hóa protein của mô cơ thể và ngoại sinh từ protein trong thức ăn. Sau khi được tổng hợp tại gan thông qua chu trình ure, ure được thải loại chủ yếu qua nước tiểu thông qua chức năng lọc của thận. Mặc dù bản chất của ure không độc, nhưng nồng độ ure huyết thanh là một chỉ số dễ đo lường, phản ánh mức độ tích tụ các chất chuyển hóa khi thận không thực hiện đầy đủ chức năng bài tiết, như thường gặp ở bệnh thận mạn. Nồng độ ure huyết thanh tăng cao thường liên quan đến sự suy giảm khả năng lọc của cầu thận [66].

Kết quả nghiên cứu cho thấy rõ ảnh hưởng của bệnh lý thận và hiệu quả của thuốc thử nghiệm đối với nồng độ ure huyết thanh. Trước khi gây bệnh, nồng độ ure huyết thanh ở các lô chuột không có sự khác biệt ($p > 0,05$), đảm bảo tính đồng nhất ban đầu giữa các nhóm. Sau khi gây bệnh, nồng độ ure ở các lô gây bệnh (lô 2, 3, 4) tăng đáng kể so với trước gây bệnh và lô chứng ($p < 0,01$), phản ánh tổn thương thận nghiêm trọng và sự suy giảm khả năng lọc ure của thận. Tuy nhiên, giữa các lô gây bệnh, nồng độ ure không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), cho thấy mức độ tổn thương đồng đều, phù hợp để đánh giá hiệu quả của thuốc thử nghiệm. Sau 28 ngày uống thuốc, chuột ở lô chứng duy trì nồng độ ure ổn định ($p > 0,05$), trong khi lô mô hình không được điều trị tiếp tục tăng cao đáng kể ($p < 0,01$ và $p < 0,001$), vượt xa lô chứng ($p < 0,001$), cho thấy sự tiến triển nặng nề của bệnh. Ngược lại, các lô dùng thuốc thử nghiệm có nồng độ ure giảm đáng kể so với lô mô hình ($p < 0,01$), khẳng định hiệu quả của thuốc trong việc cải thiện chức năng thận. Đặc biệt, lô TTGT-2 có nồng độ ure thấp hơn lô TTGT-1 ($p < 0,05$), chứng tỏ hiệu quả vượt trội của liều cao.

Kết quả nghiên cứu phản ánh rõ ràng tác động của bệnh lý thận và hiệu quả của thuốc thử nghiệm đối với nồng độ creatinin huyết thanh ở chuột thí nghiệm. Trước khi gây bệnh, nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở tất cả các lô không có sự khác biệt ($p > 0,05$), đảm bảo tính đồng nhất giữa các nhóm thí nghiệm. Sau khi gây bệnh, nồng độ creatinin huyết thanh ở các lô gây bệnh (lô 2, 3, 4) tăng đáng kể so với trước gây bệnh và so với lô chứng ($p < 0,01$), phản ánh sự suy giảm chức năng lọc creatinin của thận do tổn thương thận gây ra. Tuy nhiên, giữa các lô gây bệnh, nồng độ creatinin không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), cho thấy mức độ tổn thương thận tương đương giữa các nhóm, tạo điều kiện thuận lợi để đánh giá hiệu quả của thuốc thử nghiệm. Sau 28 ngày uống thuốc, nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở lô chứng vẫn ổn định ($p > 0,05$), trong khi ở lô mô hình không điều trị, nồng độ creatinin tiếp tục tăng cao đáng kể so với các thời điểm trước ($p < 0,01$ và $p < 0,001$) và cao hơn rõ rệt so với lô chứng ($p < 0,001$), chứng tỏ sự tiến triển nghiêm trọng của bệnh lý thận. Đáng chú ý, nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ở các lô dùng thuốc thử nghiệm giảm đáng kể so với lô mô hình (p

$< 0,01$), khẳng định hiệu quả của thuốc trong việc cải thiện chức năng lọc của thận. Đặc biệt, lô TTGT-2 có nồng độ creatinin thấp hơn lô TTGT-1 ($p < 0,05$), cho thấy hiệu quả vượt trội của liều cao hơn

Ure và creatinin đều được lọc qua thận và đào thải qua nước tiểu. Khi hai chất này tích tụ quá mức trong cơ thể, chúng có thể gây ra tác động tiêu cực đối với hoạt động của các cơ quan, đặc biệt là thận và hệ tuần hoàn. Sự tăng cao nồng độ của ure và creatinin trong máu thường là dấu hiệu của chức năng thận suy giảm, phản ánh sự ứ đọng các sản phẩm chuyển hóa mà thận không thể đào thải hiệu quả. Theo Y học cổ truyền, sự tích tụ của các sản phẩm chuyển hóa như ure và creatinin có thể được hiểu như là biểu hiện của thể đàm thấp, một thể bệnh trong đó cơ thể bị ứ đọng các chất không được đào thải, dẫn đến sự suy giảm chức năng của thận và các cơ quan liên quan. Kết quả nghiên cứu cho thấy, việc sử dụng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” có hiệu quả trong việc điều chỉnh nồng độ ure huyết thanh, góp phần giảm bớt các chất độc tích tụ trong cơ thể. Đặc biệt, liều dùng cao cho thấy hiệu quả điều trị cao hơn so với liều dùng thấp.

4.2.2.3. Bàn luận về ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên một số chỉ số huyết học ở chuột gây bệnh thận mạn bằng adenin

Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố máu có sự thay đổi rõ rệt ở các nhóm chuột, phản ánh tác động của bệnh lý thận và hiệu quả của thuốc thử nghiệm trong việc cải thiện tình trạng này. So với lô chứng, số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố máu của chuột ở lô mô hình bị giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Điều này cho thấy tình trạng thiếu máu, một hiện tượng phổ biến trong các bệnh thận mãn tính. Thiếu máu trong bệnh thận chủ yếu là do giảm sản xuất erythropoietin (EPO), một hormone do thận tiết ra, có vai trò kích thích sản sinh hồng cầu từ tủy xương. Khi thận bị tổn thương, khả năng sản xuất EPO giảm, dẫn đến giảm số lượng hồng cầu và huyết sắc tố, gây ra tình trạng thiếu máu.

Ở các lô chuột dùng cao khô “Thăng thanh giáng trọc,” số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố máu được cải thiện đáng kể so với lô mô hình, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Điều này chỉ ra tác dụng tích cực của thuốc thử nghiệm trong việc khôi phục số lượng hồng cầu và huyết sắc tố, có thể liên quan

đến khả năng tăng cường chức năng thận hoặc kích thích sản xuất EPO. Các dược liệu trong cao khô "Thăng thanh giáng trọc" có thể chứa các hợp chất giúp phục hồi chức năng thận, giảm viêm hoặc làm tăng hoạt động của các tế bào sản xuất EPO.

Khi so sánh giữa hai nhóm chuột sử dụng liều thấp và liều cao của cao khô, kết quả cho thấy số lượng hồng cầu và huyết sắc tố máu ở lô TTGT-2 (liều cao) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô TTGT-1 (liều thấp) ($p < 0,05$). Điều này gợi ý rằng liều cao của thuốc thử nghiệm có thể mang lại hiệu quả tốt hơn trong việc cải thiện tình trạng thiếu máu, có thể do tác dụng mạnh mẽ hơn trong việc phục hồi chức năng thận hoặc kích thích sản xuất EPO. Tuy nhiên, sự khác biệt này cần được nghiên cứu thêm để xác định cơ chế chính xác.

Cuối cùng, hematocrit (tỷ lệ thể tích hồng cầu trong máu) ở các lô không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này có thể do các yếu tố khác như sự thay đổi về thể tích huyết tương không đồng đều giữa các nhóm, hoặc tác dụng của thuốc thử nghiệm chưa đủ mạnh để làm thay đổi hematocrit rõ rệt. Tuy nhiên, việc không có sự khác biệt thống kê cũng không loại trừ khả năng rằng các thay đổi nhỏ trong hematocrit có thể đang diễn ra nhưng chưa đạt đủ độ nhạy để phát hiện trong khuôn khổ thí nghiệm này.

Từ kết quả cho thấy cao khô "Thăng thanh giáng trọc" có tác dụng tích cực trong việc cải thiện số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố máu ở chuột bị tổn thương thận, đặc biệt là ở liều cao, mở ra hướng điều trị tiềm năng cho các bệnh lý thiếu máu do bệnh thận mạn.

4.2.2.4. Bàn luận về ảnh hưởng của cao khô lên một số chỉ số nước tiểu ở chuột gây bệnh thận mạn bằng adenin

Tăng lượng nước tiểu 24 giờ là một biểu hiện thường gặp trong giai đoạn đầu của bệnh thận mạn. Trong giai đoạn này, thận giảm khả năng cô đặc nước tiểu do tổn thương ở ống thận hoặc rối loạn độ thẩm thấu tại túy thận, dẫn đến giảm sự tái hấp thu nước và chất điện giải ở ống thận. Hiện tượng này thường xuất hiện trước khi chuyển sang giai đoạn suy giảm chức năng nặng hơn, khi bệnh nhân có thể gặp thiếu niệu hoặc vô niệu. Ngoài ra, tăng nước tiểu có thể liên quan đến tăng lọc cầu thận bù trừ ở các cầu thận còn hoạt động [66], [67].

Kết quả nghiên cứu cho thấy sự thay đổi số lượng nước tiểu 24 giờ là một chỉ số rõ ràng phản ánh tác động của bệnh lý thận và hiệu quả của thuốc thử nghiệm. Trước khi gây bệnh, số lượng nước tiểu 24 giờ ở các lô chuột không có sự khác biệt ($p > 0,05$), đảm bảo tính đồng nhất ban đầu giữa các lô thí nghiệm. Tuy nhiên, sau khi gây bệnh, số lượng nước tiểu 24 giờ ở các lô gây bệnh (lô 2, 3, 4) tăng đáng kể ($p < 0,01$) so với trước gây bệnh và lô chứng. Sự gia tăng này phản ánh tổn thương chức năng thận, đặc biệt là khả năng tái hấp thu nước và điện giải, dẫn đến tình trạng lợi niệu bệnh lý. Giữa các lô gây bệnh, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), cho thấy mức độ tổn thương đồng đều giữa các nhóm, tạo điều kiện thuận lợi để đánh giá hiệu quả điều trị. Sau 28 ngày uống thuốc, số lượng nước tiểu 24 giờ của chuột ở lô chứng vẫn ổn định ($p > 0,05$), trong khi ở lô mô hình không được điều trị, chỉ số này tiếp tục tăng cao đáng kể ($p < 0,01$ và $p < 0,001$) so với các thời điểm trước và cao hơn rõ rệt so với lô chứng ($p < 0,001$). Điều này phản ánh sự tiến triển nghiêm trọng của bệnh thận không được điều trị. Ở các lô dùng thuốc thử nghiệm, số lượng nước tiểu 24 giờ giảm đáng kể so với lô mô hình ($p < 0,01$), cho thấy hiệu quả của thuốc trong việc cải thiện chức năng tái hấp thu của thận. Đặc biệt, lô TTGT-2 có số lượng nước tiểu 24 giờ thấp hơn lô TTGT-1 ($p < 0,05$), chứng tỏ sử dụng cao khô “Thăng thanh giáng trọc” ở liều cao có tác dụng nhiều hơn so với liều sử dụng thấp.

Protein niệu là một dấu hiệu quan trọng phản ánh tổn thương thận và có mối liên hệ chặt chẽ với CKD. Bình thường, màng lọc cầu thận giữ lại protein trong máu, chỉ cho phép một lượng nhỏ thoát vào nước tiểu, nhưng khi màng lọc cầu thận bị tổn thương, protein (đặc biệt là albumin) sẽ rò rỉ qua và xuất hiện trong nước tiểu với lượng lớn. Trong CKD, protein niệu không chỉ là biểu hiện của tổn thương cầu thận mà còn là yếu tố tiên lượng bệnh, liên quan đến viêm, xơ hóa thận và suy giảm chức năng lọc [67]. Kết quả trên thực nghiệm khi đánh giá tác dụng của cao khô lên chỉ số protein niệu 24 giờ ở chuột cho thấy rõ sự ảnh hưởng của bệnh lý thận và tác dụng của thuốc thử nghiệm trong việc cải thiện tình trạng tổn thương thận. Trước khi gây bệnh, protein niệu 24 giờ của chuột ở các lô không có sự khác biệt ($p > 0,05$), khẳng định tính đồng nhất giữa các nhóm thí nghiệm. Sau khi gây bệnh, protein niệu 24 giờ ở các lô gây bệnh thận (lô 2, 3, 4) tăng rõ rệt so với trước gây

bệnh và so với lô chứng ($p < 0,05$). Sự gia tăng protein niệu này cho thấy tổn thương thận, đặc biệt là sự mất khả năng tái hấp thu và lọc protein của thận, dẫn đến hiện tượng protein niệu. Tuy nhiên, giữa các lô gây bệnh, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), chứng tỏ mức độ tổn thương thận ở các nhóm gây bệnh là tương đương, đảm bảo tính khách quan trong việc đánh giá tác dụng của thuốc thử nghiệm. Sau 28 ngày uống thuốc, protein niệu 24 giờ của chuột ở lô chứng không có sự thay đổi so với các thời điểm trước ($p > 0,05$), khẳng định rằng chuột ở nhóm chứng duy trì trạng thái sức khỏe ổn định. Trong khi đó, chuột ở lô mô hình không điều trị có protein niệu 24 giờ tăng cao so với các thời điểm trước ($p < 0,01$ và $p < 0,001$) và so với lô chứng ($p < 0,001$), cho thấy sự tiến triển xấu của bệnh thận mà không có can thiệp điều trị. Tuy nhiên, ở các lô uống thuốc, protein niệu 24 giờ giảm có ý nghĩa so với lô mô hình ($p < 0,01$), chứng tỏ tác dụng cải thiện chức năng thận của thuốc thử nghiệm. Đặc biệt, lô TTGT-2 có mức protein niệu thấp hơn lô TTGT-1 ($p < 0,05$), gợi ý rằng liều sử dụng cao của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” có tác dụng hơn so với liều sử dụng thấp.

4.2.2.5. Bàn luận về ảnh hưởng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” lên cân nặng thận chuột và vi thể thận ở chuột gây bệnh thận mạn bằng adenin

Kết quả nghiên cứu cho thấy cân nặng thận chuột ở lô mô hình tăng 31,041% so với lô chứng, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Điều này phản ánh sự xuất hiện của tổn thương thận hoặc tình trạng phì đại thận do bệnh lý được mô hình hóa, có thể liên quan đến viêm, xơ hóa hoặc tích tụ dịch trong mô thận. Trong khi đó, ở các lô can thiệp TTGT-1 và TTGT-2, cân nặng thận chuột giảm lần lượt 11,106% và 13,959% so với lô mô hình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả này cho thấy cả hai biện pháp can thiệp đều có hiệu quả trong việc giảm phì đại hoặc cải thiện tổn thương thận. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa TTGT-1 và TTGT-2 ($p > 0,05$), gợi ý rằng hai phương pháp này có hiệu quả tương đương trong điều kiện thí nghiệm. Các kết quả trên cho thấy tiềm năng của TTGT-1 và TTGT-2 trong việc kiểm soát tổn thương thận, nhưng cần nghiên cứu thêm về chức năng thận, phân tích mô bệnh học và các chỉ số sinh hóa để củng cố kết luận và làm rõ cơ chế tác động.

Kết quả nghiên cứu hình ảnh vi thể thận chuột ở các lô nghiên cứu cho thấy cao khô “Thăng thanh giáng trọc” (TTGT) có tác dụng bảo vệ và cải thiện rõ rệt các tổn thương thận do mô hình bệnh lý gây ra. Ở lô chứng (ảnh A), cấu trúc nhu mô thận hoàn toàn bình thường, vỏ thận bao gồm cầu thận, ống thận và các mạch máu giữa ống thận đều nguyên vẹn, không có dấu hiệu bất thường, là cơ sở để so sánh với các lô khác. Trong khi đó, ở lô mô hình (ảnh B), hình ảnh vi thể thận biểu hiện rõ các tổn thương nghiêm trọng, bao gồm giãn mô kẽ, phì đại cầu thận, giãn lòng ống thận và xuất hiện trụ niệu, phản ánh sự phá hủy cấu trúc thận do các yếu tố gây bệnh. Đáng chú ý, ở các lô TTGT-1 (ảnh C) và TTGT-2 (ảnh D), các tổn thương đã được cải thiện đáng kể. Mặc dù vẫn còn một số dấu hiệu tổn thương nhẹ, nhưng cầu thận, ống thận và mô kẽ đã có sự phục hồi rõ rệt, cho thấy tác dụng tích cực của cao khô TTGT. Tác dụng này có thể nhờ vào các cơ chế như chống oxy hóa, chống viêm, và bảo vệ tế bào thận.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu của Ping-lan Lin và cộng sự (2023) sử dụng bài thuốc “Shen-shuai-yi” trên thực nghiệm cho thấy thận giảm tổn thương và xơ hoá [34]; Nghiên cứu của Xian Sun và cộng sự (2023) sử dụng bài thuốc “Yishen Qingli Heluo” trên thực nghiệm thấy giảm tình trạng xơ hoá và viêm thận [35]; Nghiên cứu của Chen Hui Xia và cộng sự (2019) nghiên cứu trên mô hình chuột mắc bệnh thận mạn do Adenin sử dụng bài thuốc “Yiqihuoxue” cho thấy các chỉ số sinh hoá như creatinin huyết thanh, nồng độ ure huyết thanh giảm, thông qua nhuộm HE thấy tình trạng xơ hoá thận của nhóm sử dụng thuốc cải thiện hơn so với nhóm chứng [36]; Nghiên cứu của Xinhui Liu và cộng sự (2019) nghiên cứu về thuốc sắc gồm 2 vị Hoàng kỳ và Đan sâm, hai vị thuốc đều có trong bài thuốc nghiên cứu của chúng tôi, chức năng thận được cải thiện thông qua nồng độ ure huyết thanh và creatinin huyết thanh giảm, trên vi thể thận thấy tình trạng xơ hoá kẽ của thận giảm [37]; Nghiên cứu của Wenxiu Yu và cộng sự (2024) sử dụng bài thuốc “N1F”, chiết xuất được 361 thành phần hoá học, các thành phần này làm giảm đáng kể diện tích liên quan đến xơ hoá kẽ trong thận, nồng độ creatinin huyết thanh, ure huyết thanh và protein trong nước tiểu giảm [82]; Nghiên cứu của Ming-Ming-Zhao và cộng sự (2017)

đánh giá sự hiệu quả và độ an toàn của thuốc sắc “ Danggui Buxue” ghi nhận tăng hoạt động sinh trưởng của tế bào tiền thân tạo máu trong tuỷ xương[83]; Nghiên cứu của Yue Guan và cộng sự (2015) về tác dụng của hai vị thuốc của Đan sâm và Đại hoàng cho thấy hiệu quả điều trị trong việc cải thiện đáng kể chức năng thận, tăng lượng máu đến thận và giảm xơ hoá [84].

4.2.3. Một số lý giải về kết quả cải thiện một số chỉ số trong cơ thể của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên chuột gây bệnh thận mạn bằng adenin

Cao khô “Thăng thanh giáng trọc” để điều trị chứng đàm thấp trở trệ trong bệnh thận mạn theo YHCT có tác dụng Thăng thanh giáng trọc, hoá ứ thông lạc. Cao khô góp phần hiện đại hoá thuốc YHCT, mang lại sự thuận tiện cho người bệnh trong quá trình sử dụng. Dựa theo một số nghiên cứu cho thấy các thành phần trong bài thuốc có khả năng chống viêm, bảo vệ gan, điều hòa cholesterol, chống oxy hóa, hỗ trợ chức năng tạo máu, bảo vệ thận, giảm acid uric, ổn định huyết áp và một số tác dụng khác. Hiệu quả này đạt được nhờ vào sự tương tác của các hoạt chất sinh học đặc trưng từ từng vị thuốc, giúp tối ưu hóa tác dụng tổng hợp và tạo nên hiệu quả điều trị toàn diện.

Tác dụng chống viêm của các thành phần như alkaloid, flavonoid và saponin trong Bán hạ [85], [86], [87]; emodin, resveratrol và polydatin trong Cốt khí củ [88], [89], [90]; rutin có trong hòe hoa [80]; tanshinone IIA, cryptotanshinone và axit salvianolic B trong Đan sâm [87], [88]; Saponin, flavonoid, astragalus polysaccharide có trong Hoàng kỳ [68], [91], [92]; Cùi polyphenol và flavonoid trong Đỗ trọng [93], đều có khả năng ức chế các con đường tín hiệu NF- κ B và MAPK, từ đó làm giảm sản xuất các cytokine tiền viêm như TNF- α , IL-6, IL-1 β . Đồng thời, chúng ngăn chặn hoạt động của enzyme COX-2 và iNOS, dẫn đến giảm tổng hợp nitric oxide (NO) và prostaglandin E2 (PGE2), hai yếu tố chính liên quan đến quá trình viêm. Ngoài ra, một số vị thuốc như Trúc nhự, Hoàng kỳ và Đỗ trọng tác động sâu hơn thông qua các con đường tín hiệu khác. Trúc nhự kích hoạt yếu tố phiên mã Nrf-2, qua đó tăng biểu hiện enzyme HO-1, giúp giảm stress oxy hóa và chống viêm [94], [95]. Hoàng kỳ kích hoạt con đường MEK/ERK, làm tăng biểu hiện yếu tố KLF2, bảo vệ tế bào khỏi tổn thương do stress oxy hóa [68]; Đỗ trọng

còn điều hòa con đường PI3K/Akt/mTOR và ức chế TLR-4 độc lập Myd88 [93], góp phần kiểm soát viêm hiệu quả. Các hoạt chất trong Thảo phục linh bao gồm phenolic và các hợp chất chống oxy hóa, giúp điều hòa phản ứng viêm thông qua giảm hoạt động của prostaglandin E2 và ức chế enzyme peroxidase [70]. Tương tự, Trần bì với các hợp chất như terpen, flavonoid, và alkaloid cũng góp phần giảm viêm, thông qua việc ức chế các enzym epoxygenase và lipoxigenase, từ đó giảm sản xuất các chất trung gian gây viêm, giúp làm giảm mức độ viêm trong cơ thể, đồng thời bảo vệ tế bào khỏi tổn thương [74], [96], [97]. Đặc biệt, emodin và aloemodin có trong Đại hoàng, cùng saponin có trong Ngưu tất giúp giảm sản xuất cytokine tiền viêm, điều hòa miễn dịch và ngăn ngừa tổn thương mô [77], [78], [98], [99], [100]. Các hoạt chất này hoạt động phối hợp để tạo nên tác dụng chống viêm toàn diện của bài thuốc, bao gồm việc kiểm soát các yếu tố gây viêm, bảo vệ tế bào và tăng cường chức năng miễn dịch.

Các dược liệu trong bài thuốc thể hiện tác dụng chống oxy hóa mạnh mẽ thông qua nhiều cơ chế sinh hóa, giúp bảo vệ tế bào và mô khỏi tổn thương do stress oxy hóa. Nhiều hoạt chất như flavonoid, phenolic và polyphenol trong Bán hạ, Chỉ xác, Thảo phục linh, Rau má và Trần bì có khả năng trung hòa gốc tự do, giảm stress oxy hóa và bảo vệ màng tế bào khỏi tổn thương do quá trình peroxid hóa lipid [70], [74], [87], [96], [101], [102]. Resveratrol và polydatin trong Cốt khí củ, cùng với axit salvianolic B và Tanshinone IIA trong Đan sâm, không chỉ loại bỏ gốc tự do mà còn kích thích sản xuất enzyme chống oxy hóa nội sinh thông qua việc kích hoạt yếu tố phiên mã Nrf2, tăng biểu hiện HO-1 và NQO1, từ đó tăng cường khả năng bảo vệ tế bào [88], [103], [104]. Đồng thời, saponin và polysaccharide trong Hoàng kỳ góp phần giảm mức độ malondialdehyde và tăng tổng hoạt tính chống oxy hóa [91], [92]. Một số flavonoid (như naringin và hesperidin) và polyphenol trong Chỉ xác còn ức chế enzym xanthine oxidase, giảm sản xuất các gốc oxy hóa phản ứng, bảo vệ cấu trúc DNA, protein và lipid khỏi tổn thương [101]. Hợp chất Rutin trong Hoè hoa có tác dụng ức chế enzym catecholamin-O-Methyl-transferase và oxidase, những enzym liên quan đến oxy hóa và thoái biến của catecholamin [79], [80]. Ngoài ra, các flavonoid từ thảo phục linh cũng có khả năng chống oxy hóa

manh mẽ thông qua việc loại bỏ các gốc tự do như DPPH và ABTS+ [70]. Tóm lại, sự kết hợp các vị thuốc trong bài thuốc không chỉ tăng cường loại bỏ các tác nhân gây stress oxy hóa mà còn thúc đẩy hệ thống chống oxy hóa nội sinh, bảo vệ cơ thể toàn diện trước các tổn thương oxy hóa.

Các vị thuốc như Hoàng kỳ, Chỉ xác, Đan sâm, Thổ phục linh, Rau má, Đại hoàng, Nguru tât và Đỗ trọng đều có tác dụng bảo vệ thận, giảm acid uric máu, hạ huyết áp và ngăn ngừa xơ hóa thông qua nhiều cơ chế phối hợp. Cụ thể, chúng giảm stress oxy hóa, cải thiện chức năng ty thể, bảo vệ màng tế bào thận, và làm chậm quá trình lão hóa tế bào. Hoàng kỳ tăng hoạt động telomerase [69],[105], trong khi Rau má và Đỗ trọng giúp giảm creatinin, albumin niệu và nitơ urê máu, đồng thời cải thiện tốc độ lọc cầu thận làm giảm quá trình xơ hoá thận [106],[107],[108]. Flavonoid trong Chỉ xác và Thổ phục linh ức chế enzym xanthine oxidase (XO), giảm quá trình chuyển đổi hypoxanthine thành acid uric và tăng biểu hiện các chất vận chuyển anion hữu cơ, hỗ trợ bài tiết acid uric qua thận [109] [110]. Để ngăn ngừa xơ hóa, các hoạt chất như Tanshinone IIA, axit salvianolic B của Đan sâm và Flavonoid trong Thổ phục linh đều ức chế quá trình tổng hợp collagen, giảm biểu hiện của actin cơ trơn α và điều chỉnh con đường tín hiệu TGF- β 1/Smad, từ đó giảm sự hình thành mô xơ tại thận [103],[111]. Rau má còn điều chỉnh yếu tố tăng trưởng mô liên kết và collagen loại III, giúp duy trì cấu trúc mô thận [112], Đan sâm có Tanshinone IIA giúp ức chế quá trình tạo collagen quá mức, giảm hình thành mô xơ [104]. Bên cạnh đó, các dược liệu như Đỗ trọng, Tầm sa, Đan sâm có tác dụng hạ huyết áp thông qua giãn mạch, giảm sức cản mạch máu và bảo vệ nội mô mạch máu [103],[113], [114]. Enzym ALDH2 trong Thổ phục linh hỗ trợ kiểm soát huyết áp bằng cách giảm tổn thương do stress oxy hóa. Rau má hỗ trợ điều hoà huyết áp thông qua điều hoà hệ thống renin-angiotensin-aldosterone giúp ngăn ngừa tăng huyết áp và bảo vệ tim khỏi tổn thương do L-NAME gây ra [115]. Rutin trong Hoè hoa cũng có tác dụng trị cao huyết áp thông qua việc kích thích tổng hợp oxit nitric [79]. Nhờ các cơ chế này, các dược liệu trên không chỉ bảo vệ chức năng thận mà còn ngăn ngừa các bệnh lý liên quan đến tăng huyết áp, gout và xơ hóa, đồng thời hỗ trợ cải thiện sức khỏe tim mạch và hệ tuần hoàn.

Hoàng kỳ có tác dụng bảo vệ và hỗ trợ chức năng của tế bào gốc tạo máu, góp phần thúc đẩy quá trình tạo máu, cải thiện hoạt động của hệ tuần hoàn và hoạt chất polysaccharide trong Hoàng kỳ cũng có tác dụng chống lão hóa nhờ kích hoạt các con đường tín hiệu như insulin/IGF-1, tăng cường biểu hiện các yếu tố chống oxy hóa như Nrf2, HO-1 và NQO1, đồng thời giảm stress lưới nội chất [68],[69].Đan sâm, với các hợp chất hoạt tính như Tanshinone IIA và Dihydrotanshinone I, giúp cải thiện lưu thông máu thông qua cơ chế ức chế kết tập tiểu cầu, giảm nguy cơ hình thành huyết khối, đồng thời kích thích sản xuất oxit nitric (NO), từ đó giãn mạch và tăng lưu lượng tuần hoàn máu [116]. Axit salvianolic B trong Đan sâm cũng hỗ trợ giãn mạch và cải thiện dòng máu [117].Bán hạ chứa các alkaloid có tác dụng điều hòa hoạt động của vùng chemoreceptor trigger zone (CTZ) trong não, từ đó ức chế cảm giác buồn nôn và nôn [85],[86].Ngưu tất và Đỗ trọng là các dược liệu có tác dụng phòng ngừa và điều trị loãng xương [118]. Ngưu tất chứa glycoside sterol, đặc biệt là daucosterol, giúp cân bằng quá trình chuyển hóa xương, thúc đẩy phát triển và duy trì khối lượng xương [77]. Đỗ trọng, thông qua kích hoạt các con đường tín hiệu BMP-2 (Bone Morphogenetic Protein-2) và Wnt/ β -catenin, tăng cường quá trình tạo xương bằng cách thúc đẩy sự biệt hóa và hoạt động của tế bào tạo xương, đồng thời ức chế hoạt động của tế bào hủy xương, góp phần duy trì sức khỏe hệ xương khớp và ngăn ngừa loãng xương [119],[120].

Trong cao khô "Thăng thanh giáng trọc", các thành phần dược liệu có tác dụng bảo vệ gan và chống xơ hoá gan như sau: Hoàng kỳ có khả năng bảo vệ gan và ngăn ngừa xơ hoá gan [68]; Thổ phục linh giúp bảo vệ gan thông qua việc tăng cường hoạt động của các enzym chống oxy hóa và làm tăng nồng độ glutathione [70]; Rau má, nhờ vào chiết xuất ethyl acetate, có khả năng làm giảm xơ hoá gan và giảm đáng kể nồng độ các chỉ số men gan cũng như hydroxyproline [72]; Trần bì chứa hesperidin, có tác dụng làm giảm cholesterol máu và bảo vệ gan [74]; Đại hoàng với thành phần Aloe-emodin có tác dụng bảo vệ gan, đồng thời emodin trong Đại hoàng còn cải thiện vi tuần hoàn và bảo vệ gan nhờ khả năng ức chế sự phát triển của tế bào sao gan [75]; Ngưu tất, với alkaloid, bảo vệ gan thông qua việc điều

chỉnh chuyển hoá lipid, giảm sự tích tụ mỡ trong gan và chống stress oxy hoá [77]; Rutin trong Hoè hoa có tác dụng giảm LDL-C và VLDL-C, đồng thời làm tăng HDL-C nhờ vào việc ức chế quá trình tạo ra Hydroperoxit và bảo vệ α -tocopherol trong các lipoprotein khỏi bị tiêu thụ trong quá trình oxy hoá LDL [79], [80]; Chiết xuất MeOH của Trúc nhự đã được chứng minh có tác dụng giảm tổng lượng cholesterol và LDL [81].

4.2.4. Bàn luận về sự tương quan giữa y học cổ truyền và y học hiện đại trong bệnh thận mạn tính

“Hải thượng Y, tông tâm lĩnh” đề cập tới tạng thận là nơi chứa của cả “Chân âm” và “Chân dương” [121], là gốc rễ của sự sống, là nơi tàng trữ tinh khí của cả tiên thiên và hậu thiên YHCT cho rằng, khí là dạng vật chất vận động và duy trì chức năng các cơ quan trong cơ thể [28]. Tinh là cơ sở vật chất của sự sống của con người và các loại hoạt động cơ năng của cơ thể. Khí là một thành phần cấu tạo của cơ thể, là bản chất cơ bản để duy trì sự sống của con người, Khí còn gọi là nguyên khí, chân khí, tinh khí, được hoá sinh trong thận, là khí cơ bản nhất trong cơ thể con người, động lực để duy trì sự sống. Tinh và khí có nguồn gốc từ tinh tiên thiên và tinh hậu thiên được chuyển hoá tại tạng thận, sau khi được chuyển hoá trong thận sẽ giúp duy trì hoạt động hằng ngày, giúp thúc đẩy khí huyết lưu thông toàn cơ thể và bảo vệ cơ thể khỏi ngoại tà xâm nhập [28]. Bệnh thận mạn tính theo YHCT dựa vào triệu chứng và cơ chế bệnh sinh được mô tả trong các chứng “Quan cách”, “Long bế”, “Lâm chứng”, “Thận phong”, “Niệu độc”. Theo YHHĐ, bệnh thận mạn tính đặc trưng bởi tính chất giảm mức lọc cầu thận trên 3 tháng [1], [8] và có sự xuất hiện của protein trong nước tiểu, đặc biệt là albumin niệu. Sự xuất hiện của albumin niệu trong YHCT có thể coi là hiện tượng “tinh hoa” trong cơ thể bị thất thoát ra ngoài, dẫn đến hao tổn tinh chất của cơ thể. Albumin, về bản chất là một loại protein quan trọng, trong đó protein được xem là thành phần cơ bản cấu tạo nên cơ thể con người và duy trì các hoạt động sống. Trong YHCT, protein có thể được so sánh với “tinh khí”, một yếu tố nền tảng giúp nuôi dưỡng và bảo vệ cơ thể. Ở trạng thái cơ thể khỏe mạnh, protein niệu không xuất hiện hoặc chỉ xuất hiện với lượng rất nhỏ. Điều này là do trong điều kiện bình thường, chỉ một số protein huyết tương

có kích thước nhỏ có thể lọt qua màng lọc cầu thận. Tuy nhiên, các protein này sau đó được tái hấp thu hoàn toàn hoặc gần như hoàn toàn tại ống thận, dẫn đến việc không có hoặc chỉ có một lượng protein không đáng kể trong nước tiểu. Sự hiện diện protein niệu ở mức cao hơn mức bình thường là dấu hiệu cho thấy sự bất thường trong chức năng lọc của cầu thận hoặc rối loạn cơ chế tái hấp thu tại ống thận [67]. Theo YHCT, các tổn thương tại tạng thận dẫn đến sự hao hụt tinh khí. Khi tinh khí mất đi, các chất cấu tạo cơ bản của cơ thể cũng bị tiêu hao, dẫn đến tình trạng thiếu hụt khí và dương. Ngoài việc lưu trữ tinh khí, tạng thận còn đảm nhiệm chức năng chủ về khí hoá nước trong cơ thể, tức là điều hoà quá trình phân bố thủy dịch trong cơ thể. Quá trình này được thực hiện thông qua sự phối hợp của ba tạng chính, tạng tỳ đảm nhận việc vận hoá và hấp thu nước sau đó chuyển lên tạng phế; tạng phế đảm nhận túc giáng, đưa nước xuống thận; và tạng thận khí hoá những chất trong để đưa lên phế, từ đó phân bố khắp toàn thân, đồng thời đẩy phần cặn bã xuống bàng quang để đưa ra ngoài thông qua đường tiểu tiện. Sự cân bằng và phối hợp nhịp nhàng giữa các tạng này là yếu tố quan trọng giúp duy trì chức năng sinh lý bình thường, đặc biệt trong việc điều hoà thủy dịch. Khi tạng thận suy yếu, quá trình khí hoá nước bị rối loạn, dẫn đến các triệu chứng phù thũng, tiểu tiện bất thường hoặc tích tụ dịch đục trong cơ thể [28]. Khi thận tinh bị tổn thương, gốc rễ của tiên thiên bất túc kết hợp với sự thiếu hụt tinh do hậu thiên cung cấp, dẫn đến tình trạng tinh khí trong cơ thể suy kiệt. Điều này làm cho quá trình khí hoá bị gián đoạn, không thể thúc đẩy sự lưu thông của huyết mạch. Khi khí không vận hành được huyết, huyết sẽ ứ trệ lại kinh lạc và tạng phủ, từ đó hình thành huyết ứ [28]. Theo quan điểm của YHHĐ, tình trạng này có thể tương ứng với sự suy giảm mức lọc cầu thận, dẫn đến tích tụ các chất độc trong cơ thể do thận không còn khả năng đào thải hiệu quả [122]. Sự liên hệ giữa YHCT và YHHĐ cho thấy mối quan hệ chặt chẽ giữa sự rối loạn khí hoá tại tạng thận và các vấn đề sinh lý học hiện đại về chức năng sinh lý của thận.

Nguyên nhân chủ yếu của CKD theo YHCT là do chính khí hư và tà khí thực. Chính khí hư là tình trạng suy giảm sức mạnh của cơ thể, làm mất khả năng duy trì và bảo vệ chức năng bình thường, trong khi tà khí thực là các yếu tố ngoại tà xâm

nhập vào cơ thể và gây tổn thương cho các tạng làm mất sự cân bằng của âm dương. Ở giai đoạn đầu của bệnh thận mạn tính, mặc dù tỳ và thận bị hư tổn, nhưng chính khí còn đủ mạnh để chống lại tà khí xâm nhập từ bên ngoài. Cơ chế bệnh sinh lúc này chủ yếu do thực tà, thường gặp là thấp nhiệt và huyết ứ. Khi bệnh tiến triển đến giai đoạn tiếp theo, chính khí lúc này suy yếu, khả năng chống lại tà khí giảm sút, các nhân tố gây bệnh tích tụ không đào thải được từ đó hình thành nhiều sản phẩm bệnh lý. Lúc này, biểu hiện là tình trạng hư thực xen lẫn, vừa có hư tổn của chính khí lại có sự tồn tại của tà khí. Khi bệnh tiến triển đến giai đoạn cuối, chính khí dần suy kiệt, dẫn đến các biểu hiện bệnh sinh chủ thuộc về chính khí hư. Hậu quả là thủy dịch, đàm thấp trọc tích tụ lại, làm nặng thêm tình trạng bệnh lý. Ở các giai đoạn khác nhau của bệnh thận, mức độ hư và thực cũng khác nhau. Hư và thực trong cơ chế bệnh sinh của bệnh thận mạn tính có mối quan hệ nhân quả chặt chẽ, là nguyên nhân và hệ quả của nhau. Hư là biểu hiện sự suy yếu của chính khí, làm giảm khả năng bảo vệ và duy trì cân bằng cơ thể. Điều này tạo điều kiện cho thực tà, như thấp nhiệt hoặc huyết ứ, xâm nhập và gây tổn thương thêm. Ngược lại, thực tà tích tụ sẽ làm tổn thương chính khí, khiến tình trạng hư ngày càng trầm trọng. Sự tương tác liên tục giữa hư và thực thúc đẩy tiến trình bệnh lý của CKD, làm cho bệnh ngày càng phức tạp và khó kiểm soát hơn.

Chính khí hư bao gồm sự hư suy ngũ tạng, mất cân bằng âm dương, khí huyết hư, trong đó căn bản là tỳ thận hư nhược. Đồng thời các yếu tố gây bệnh như nội thấp, nhiệt, độc, đàm, thấp trọc, huyết ứ,... có quan hệ mật thiết đối với sự mất điều hoà của tạng phủ trong cơ thể, chủ yếu biểu hiện qua huyết ứ, thấp nhiệt và độc trọc [123], [124]. Thở huyết ứ có thể đối chứng với các tổn thương cấu trúc và chức năng biểu hiện bao gồm xơ hoá cầu thận, phản ánh tình trạng mất chức năng và tổn thương không hồi phục; sự gia tăng mô ngoại cầu thận, thể hiện sự tích tụ các mô sợi tại khu vực quanh cầu thận; sự dày lên của màng đáy, làm giảm khả năng lọc cầu thận. Bên cạnh đó là hiện tượng dính bao Bowman, gây giảm diện tích lọc hiệu quả, huyết khối vi mạch máu trong cầu thận làm cản trở dòng máu lưu thông. Các hiện tượng xẹp hoặc hẹp lòng mao mạch, chèn ép hoặc tắc nghẽn mao mạch trong bó mạch cầu thận làm giảm khả năng cung cấp máu và oxy, trong khi xơ hoá và teo

ồng kê gây suy giảm chức năng tái hấp thu và bài tiết của thận [123], [125].

Khi tỳ thận hư nhược, chức năng vận hóa thủy dịch suy giảm, dẫn đến thủy thấp tích tụ và thấp tà ẩn trú trong cơ thể, bệnh kéo dài lâu ngày thấp tà hóa nhiệt tà. Thấp nhiệt trong bệnh lý thận thường biểu hiện qua các hiện tượng gia tăng kích thước của các tế bào nội mô, sự hình thành và giải phóng quá mức các chất trung gian hoá học gây viêm. Nếu thấp nhiệt không được điều trị, sẽ ảnh hưởng chức năng vận hoá của tỳ vị, dẫn đến việc tích tụ các chất chuyển hoá lại cơ thể. Các sản phẩm của chuyển hoá tích tụ lâu ngày có thể dẫn đến hội chứng ure huyết, điều này tương ứng với thể đàm thấp theo YHCT [126], [127]. “Trọc độc” tác động lên cơ thể con người, gây ra những biến đổi bệnh lý bất thường ở cấp độ tế bào, mô và cơ quan. Các biến đổi này bao gồm phì đại, tăng sản, và ung thư hóa trong các bệnh lý theo y học hiện đại, cùng với các phản ứng như viêm, thoái hóa, chết tế bào theo chương trình và hoại tử [128], [129].

Thấp thường ứ trệ và tích tụ trong cơ thể, gây cản trở sự vận hành của khí huyết và tân dịch. Khi thấp tích tụ lâu ngày, nó có thể hóa thành nhiệt, và nhiệt nung đốt kéo dài sẽ sinh độc. Đồng thời, thấp dai dẳng không được loại bỏ kịp thời sẽ sinh ra trọc. Sự tương tác giữa thấp, trọc, nhiệt và độc tạo thành một vòng luẩn quẩn, làm tăng thêm mức độ nghiêm trọng của bệnh. Điều này dẫn đến sự rối loạn khí cơ và mất cân bằng âm dương trong cơ thể, gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe. Từ đó việc thúc đẩy bài xuất hoặc loại bỏ thấp, nhiệt, độc, trọc trong bệnh thận mạn là rất quan trọng, có thể sử dụng một số pháp điều trị như: thăng thanh giáng trọc, thanh nhiệt lợi thấp. Bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc” bào chế dưới dạng cao khô được xây dựng dựa trên cơ sở này.

KẾT LUẬN

1. Về độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc”

Trên các lô chuột cống trắng cho uống cao khô “Thăng thanh giáng trọc” liều 0,735 g/kg/24h và liều 2,205 g/kg/ngày, liên tục trong 90 ngày, cho thấy: Không gây ảnh hưởng đến tình trạng chung và sự phát triển cân nặng của chuột, không làm thay đổi các chỉ số huyết học, không làm thay đổi các chỉ tiêu sinh hóa đánh giá chức năng gan và thận, không gây tổn thương mô bệnh học gan, thận của chuột thực nghiệm.

Như vậy cao khô “Thăng thanh giáng trọc” an toàn ở các mức liều dùng và thời gian sử dụng uống 90 ngày liên tục trong nghiên cứu thực nghiệm trên chuột cống trắng.

2. Về tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên mô hình.

Cao khô “Thăng Thanh Giáng Trọc”liều 1,26g/kg/24h và liều 2,52g/kg/24h có tác dụng điều trị, làm giảm biểu hiện bệnh thận mạn tính tiến triển trên mô hình gây bệnh thận mạn tính bằng adenin ở chuột nhắt trắng. Cụ thể:

- Làm giảm các chỉ số đánh giá tổn thương chức năng thận: ure, creatinin máu, thể tích nước tiểu 24h và protein niệu 24h so với lô mô hình.
- Làm giảm biểu hiện thiếu máu trên chuột gây bệnh.
- Giảm sự phì đại thận và biến đổi mô bệnh học thận thông qua các chỉ số: giảm cân nặng thận, cải thiện các hình ảnh tổn thương mô bệnh học thận.

Khi so sánh tác dụng ở hai liều khác nhau cho thấy sử dụng ở liều 2,52g/kg/24h, tác dụng của cao khô làm giảm các chỉ số như ure huyết thanh, creatinin huyết thanh, số lượng nước tiểu trong 24 giờ và protein niệu trong 24 giờ, so với khi sử dụng ở liều thấp 1,26g/kg/24h. Ngoài ra, liều cao cũng có tác dụng mạnh mẽ hơn so với liều thấp đối với số lượng hồng cầu và chỉ số hematocrit huyết thanh ở chuột bị gây bệnh thận mạn tính bằng adenine.

KHUYẾN NGHỊ

Cao khô “Thăng thanh giáng trọc” đã được nghiên cứu độc tính cấp (thực hiện trong một nghiên cứu khác) và độc tính bán trường diễn trên động vật thực nghiệm (thực hiện trong nghiên cứu này). Đồng thời, cao khô “Thăng thanh giáng trọc” cũng thể hiện rõ tác dụng điều trị trên mô hình gây bệnh thận mạn tiến triển bằng Adenin. Với kết quả đạt được trong nghiên cứu này, chúng tôi kiến nghị sử dụng cao khô điều trị bệnh thận mạn trên lâm sàng. Sau đó có thể tiếp tục nghiên cứu điều chế viên nang từ cao khô kết hợp nghiên cứu đánh giá tính an toàn và tác dụng của viên nang “Thăng thanh giáng trọc” trên bệnh nhân bị bệnh thận mạn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Gia Tuyển** (2021). *Bệnh học nội khoa Thận- Tiết niệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tập 2, trang 131-197.
2. **Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., et al.** (2013). Chronic kidney disease: global dimension and perspectives, *The Lancet*, 382(9888), 260–272.
3. **Levey, A. S., Atkins, R., Coresh, J., et al.** (2007). Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes, *Kidney International*, 72, 247–259.
4. **Foreman, K. J., Marquez, N., Dolgert, A., et al.** (2018). Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories, *The Lancet*, 392(10159), 2052–2090.
5. **Ito, J., Dung, D. T. K., Vuong, M. T., et al.** (2008). Impact and perspective on chronic kidney disease in an Asian developing country: A large-scale survey in North Vietnam, *Nephron Clinical Practice*, 109(1), c25–c32.
6. **Bikbov, B., Purcell, C. A., Levey, A. S., et al.** (2020). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017, *The Lancet*, 395(10225), 709–733.
7. 中华预防医学会肾脏病预防与控制专业委员会 (2023). 中国慢性肾脏病早期评价与管理指南, *中华内科杂志*, 62(8), 902–930.
Ủy ban Chuyên môn Phòng ngừa và Kiểm soát bệnh thận thuộc Hiệp hội Y học Dự phòng Trung Quốc. (2023), Hướng dẫn đánh giá và quản lý giai đoạn đầu bệnh thận mạn tính tại Trung Quốc, *Tạp chí Nội khoa Trung Hoa*, 62(8), 902–930.
8. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group.** (2024), KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, *Kidney International*, 105(4S), S117–S314

9. **Châu Ngọc Hoa** (2012). *Điều trị bệnh thận mạn và suy thận mạn*, Nhà xuất bản Y học, trang 389–401.
10. **Phạm Thị Minh Đức** (2023). *Sinh lý học*, Nhà xuất bản Giáo dục, trang 9–31, trang 180–187.
11. **Delrue, C., & Speeckaert, M. M.** (2024). *Decoding kidney pathophysiology: Omics-driven approaches in precision medicine*, *Journal of Personalized Medicine*, 14(12), 1157.
12. **Gewin, L., Zent, R., & Pozzi, A.** (2017). *Progression of chronic kidney disease: Too much cellular talk causes damage*, *Kidney International*, 91(3), 552–560.
13. **Schelling, J. R.** (2016). *Tubular atrophy in the pathogenesis of chronic kidney disease progression*, *Pediatric Nephrology*, 31(5), 693–706.
14. **Humphreys, B. D.** (2018). *Mechanisms of renal fibrosis*, *Annual Review of Physiology*, 80, 309–326.
15. **Hà Hoàng Kiệt** (2010). *Suy thận và điều trị thay thế thận - Thận học lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 732–749.
16. **Nguyễn Ngọc Lanh** (2022). *Sinh lý bệnh học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 410–435.
17. **Đỗ Gia Tuyên** (2022). *Bệnh học nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 564–577.
18. **Tommie L. Norris** (2019). *Porth's Pathophysiology, concepts of altered health states season 10*, *Wolters Kluwer Health*, trang 2686–2736.
19. **KDIGO.** (2017). *KDIGO 2017 Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*, *Kidney International Supplements*, 7(1), 1–59.
20. **Novak, M., Winkelmann, J. W., & Unruh, M.** (2015). *Restless legs syndrome in patients with chronic kidney disease*, *Seminars in Nephrology*, 35(4), 347–358.

21. Quyết định số 2388/QĐ-BYT ngày 12/8/2024 Về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh thận mạn và một số bệnh lý thận”
22. **Go A. S., Chertow G. M., Fan D., et al.** (2004). *Chronic kidney disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization, N Engl J Med*, 351(13), 1296–1305.
23. **Campbell K. L., Ash S., Davies P. S. W., et al.** (2008). *Randomized Controlled Trial of Nutritional Counseling on Body Composition and Dietary Intake in Severe CKD, Am J Kidney Dis*, 51(5), 748–758.
24. **Fassett, R. G.** (2014). *Current and emerging treatment options for the elderly patient with chronic kidney disease, Clin Interv Aging*, 9, 191-199.
25. **Hoàng đế Nội kinh Tố vấn**, Nhà xuất bản lao động- Trung tâm văn hoá ngôn ngữ Đông Tây, Hà Nội, trang 275–331.
26. **Trần Quốc Bảo** (2022). *Bệnh học nội khoa y học cổ truyền và ứng dụng lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hồ Chí Minh, trang 469–507.
27. **Trương Trọng Cảnh** (2002). *Kim quỹ yếu lược*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 231–235.
28. **Bành Khừu - Đặng Quốc Khánh** (2004). *Những học thuyết cơ bản của Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
29. **Hoàng Thị Tuyết** (2018). *Khảo sát các chứng trạng y học cổ truyền trên bệnh thận mạn tính tại BV E từ tháng 9/2017-8/2018, Luận văn thạc sỹ y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.
30. **譚明月** (2022). *刘明教授治疗慢性肾衰竭的用药规律分析学位申*, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine.
31. **Vũ Hoàng Long** (2011). *Nghiên cứu tác dụng điều trị bệnh nhân suy thận mạn của bài thuốc “Thăng thanh giáng trọc thang”*, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.
32. **Bộ môn Nội khoa Đông y**, Trường Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh. *Bệnh học và điều trị lão khoa kết hợp Đông tây y*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, 2024.

33. **Trịnh Khánh Linh, Trần Văn Cường, Hồ Anh Sơn** (2019). *Nghiên cứu tác dụng của dịch chiết cây Hạ khô thảo nam – Blumea lacera (Bur.f.) trên chuột bị gây suy thận mạn bởi adenin, Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*, 20-24.
34. **Trần, T. T. N., Pham, X. P., Lại, D. N., & Bùi, T. L. N.** (2024). *Đánh giá tác dụng của viên nang GK1 điều trị suy thận mạn trên lâm sàng, Tạp Chí Y học Việt Nam*, 541(2).
35. **Lin, P.-L., Weng, T.-T., Duan, L.-X., et al.** (2023). *Protective Effects and Regulatory Mechanisms of Shen-shuai-yi Recipe on Renal Fibrosis in Unilateral Ureteral Obstruction-Induced Mice, Heliyon*, 9(7), e17908.
36. **Sun X., Chen J., Huang Y., et al.** (2022). *Yishen Qingli Heluo Granule Ameliorates Renal Dysfunction in 5/6 Nephrectomized Rats by Targeting Gut Microbiota and Intestinal Barrier Integrity, Front Pharmacol*, 13, 858881.
37. **Xia C.H., Han X.T., Zhang X., et al.** (2019). *Yiqi Huoxue Formula Activates Autophagy and Offers Renoprotection in a Rat Model of Adenine-Induced Kidney Disease, Evid- Complement Altern Med ECAM*, 3423981.
38. **Liu X., Huang S., Wang F., et al.** (2019). *Huangqi-Danshen Decoction Ameliorates Adenine-Induced Chronic Kidney Disease by Modulating Mitochondrial Dynamics, Evid-Based Complement Altern Med ECAM*, 2019, 9574045.
39. **Wang M., Yang J., Zhou Y., et al.** (2018). *ShenShuai II Recipe Attenuates Apoptosis and Renal Fibrosis in Chronic Kidney Disease by Increasing Renal Blood Flow and Improving Oxygen Consumption, Evid-Based Complement Altern Med ECAM*, 7602962.
40. **Liu X., Chen J., Liu X., et al.**(2018). *Jian-Pi-Yi-Shen Formula ameliorates chronic kidney disease: involvement of mitochondrial quality control network, BMC Complement Altern Med*, 18(1), 340.
41. **黎氏清雁**(2005). *升清泄浊汤治疗慢性肾功能衰竭的临床研究*, 博士学位论文, 广州中医药大学, *Nghiên cứu lâm sàng về điều trị suy thận mạn bằng bài thuốc Thăng Thanh giáng trọc Thang*, Luận án tiến sĩ, Đại học Y học Cổ truyền Quảng Châu.

42. **Dong F., Cheng J., Lin S., et al. (2010).** *The clinical research on serum cystatin-C alteration on stage II chronic kidney disease with gubenquduyishen decoction treatment, J Ethnopharmacol.*
43. **Wang S., Zhang J., Guo M., et al. (2016).** *The Efficacy of Shen Shuaining Capsule on Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis, Evid-Based Complement Altern Med ECAM, 7515413.*
44. **Nguyễn Thượng Dong, (2006).** Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, trang 311–320.
45. **Bộ Y Tế, Cục khoa học công nghệ và đào tạo (2015).** Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc đông y, thuốc từ dược liệu, Quyết định số 141/QĐ-K2ĐT ngày 27/08/2015.
46. **"Quy chế đánh tính an toàn và hiệu lực thuốc cổ truyền" theo quyết định 371/BYT-QĐ năm 1996.**
47. **Hosszu A., Kaucsar T., Seeliger E., et al (2021).** Animal Models of Renal Pathophysiology and Disease. *Preclinical MRI of the Kidney: Methods and Protocols [Internet]. Humana Press.*
48. **Yang H.-C., Zuo Y., and Fogo A.B, (2010).** Models of chronic kidney disease. *Drug Discov Today Dis Models, 7(1–2), 13–19.*
49. **Glastras S.J., Chen H., Teh R., et al (2016).** Mouse Models of Diabetes, Obesity and Related Kidney Disease. *PLoS ONE, 11(8), e0162131.*
50. **Karasawa T. and Steyger P.S (2015).** An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicol Lett, 237(3), 219–227.*
51. **Amarasiri S.S., Attanayake A.P., Jayatilaka K.A.P.W., et al (2020).** Animal models of chronic kidney disease: Screening tool to investigate nephroprotective effects of natural products. *Int J Pharm Chem Anal, 5(2), 52–58.*
52. **Brulé D., Sarwar G., Savoie L., et al (1988).** Differences in uricogenic effects of dietary purine bases, nucleosides and nucleotides in rats. *J Nutr, 118(6), 780–786.*

53. **Yokozawa T., Zheng P.D., Oura H., et al (1986).** Animal model of adenine-induced chronic renal failure in rats. *Nephron*, 44(3), 230–234.
54. **Diwan, V., Brown, L., & Gobe, G. C. (2018).** Adenine-induced chronic kidney disease in rats. *Nephrology*, 23, 5–11.
55. **Dos Santos, I. F., Sheriff, S., Amlal, et al. (2019).** Adenine acts in the kidney as a signaling factor and causes salt- and water-losing nephropathy: Early mechanism of adenine-induced renal injury. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 316(4), F743–F757.
56. **Yang, Q., Su, S., Luo, N., & Cao, G. (2024).** Adenine-induced animal model of chronic kidney disease: Current applications and future perspectives. *Renal Failure*, Article 2336128.
57. **De Frutos, S., Luengo, A., García-Jérez, A., Hatem-Vaquero, M., Griera, M., O'Valle, F., Rodríguez-Puyol, M., Rodríguez-Puyol, D., & Calleros, L. (2019).** Chronic kidney disease induced by an adenine-rich diet upregulates integrin linked kinase (ILK) and its depletion prevents the disease progression. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, 1865(6), 1284–1297.
58. **Bộ Y Tế. (2017).** *Dược điển Việt Nam* (tr. 1080–1082; 1111–1112; 1123–1125; 1147–1149; 1152–1154; 1169–1171; 1188–1190; 1275–1276; 1344–1345; 1358–1359). Nhà xuất bản Y học.
59. **Đào Ân Tích. (2018).** *Thần nông bản thảo kinh* (tr. 56–57; 108–109; 124–125; 170–171). Nhà xuất bản Hồng Đức.
60. **Đỗ Tất Lợi. (2022).** *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam* (tr. 631–632; 1002). Nhà xuất bản Hồng Đức.
61. **Hoàng Duy Tân, Hoàng Anh Tuấn. (2009).** *Phương Tễ Học*. Nhà xuất bản Thuận Hóa.
62. **Đỗ Trung Đàm. (2001).** Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm. *Tạp chí Dược học*, 29–35.
63. **OECD. (2008).** *Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents 407*.

64. **Đỗ Trung Đàm.** (2014). *Phương pháp xác định độc tính của thuốc*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
65. **Đỗ Trung Phần.** (2013). *Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu ứng dụng trên lâm sàng* (tr. 46–49). Nhà Xuất bản Y học.
66. **Trần Văn Ngọc, & Nguyễn Thị Lệ.** (2016). *Sinh lý học y khoa* (tr. 3–41; tr. 170–179; tr. 280–301). Nhà xuất bản Y học.
67. **Nguyễn Thế Khánh, & Phạm Tử Dương.**(2015). *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học.
68. **Tang, Z., & Huang, G.** (2022). Extraction, structure, and activity of polysaccharide from *Radix astragali*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 150, 113015.
69. **Chen, Y. J., Xie, M. R., Zhou, S. Q., et al.** (2024). Research state of the herbal medicine Huangqi (*Radix Astragali*): A global and bibliometric study. *Medicine (Baltimore)*, 103(8), e37277.
70. **Wu, H., Wang, Y., Zhang, B., et al.** (2022). *Smilax glabra* Roxb.: A review of its traditional usages, phytochemical constituents, pharmacological properties, and clinical applications. *Drug Design, Development and Therapy*, 16, 3621–3643.
71. **Xia, D., Fan, Y., Zhang, P., et al.** (2013). Protective effects of the flavonoid-rich fraction from rhizomes of *Smilax glabra* Roxb. on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Membrane Biology*, 246(6), 479–485.
72. **Pittella F, Dutra RC, Junior DD, et al.** (2009). Antioxidant and cytotoxic activities of *Centella asiatica* (L.) Urb., *Int J Mol Sci*, 10(9), 3713-3721.
73. **Qin H, Lin S, Deng L, et al.** (2021). 研究积雪草苷的药理作用及机制, *福建药学*, 21, 2683-2688. Study on the Pharmacological Effects and Mechanisms of Asiaticoside. *Fujian Pharmacy*.
74. **Bian X, Xie X, Cai J, et al.** (2022). Dynamic changes of phenolic acids and antioxidant activity of *Citri Reticulatae Pericarpium* during aging processes, *Food Chem*, 373(Pt A), 131399.

75. **Zheng Q, Li S, Li X, et al.** (2021). Advances in the study of emodin: an update on pharmacological properties and mechanistic basis, *Chin Med*, 16(1), 102.
76. **Xu H, Wang W, Li X, et al.** (2024). Botany, Traditional Use, Phytochemistry, Pharmacology and Clinical Applications of *Rhubarb (Rhei Radix et Rhizome)*: A Systematic Review, *Am J Chin Med*, 52(7), 1925-1967.
77. **吴海燕** (2009), 牛膝类药材的化学成分与药理作用的研究进展, 慈林畜牧兽医, 12(30), 13-15. Wu Hai Yan (2009), Tiến độ nghiên cứu thành phần hóa học và tác dụng dược lý của cây *Achyranthes bidentata*, *Tạp chí chăn nuôi Thú y tỉnh Cát Lâm*, 12(30), 13-15.
78. **Yang L, Hou AJ, Yan ML, et al.** (2019). Investigation of *Radix Achyranthis Bidentatae* phytochemistry and pharmacology, *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, 5(1), 50–60.
79. **Prince PSM, Kannan NK.** (2006). Protective effect of rutin on lipids, lipoproteins, lipid metabolizing enzymes and glycoproteins in streptozotocin-induced diabetic rats, *J Pharm Pharmacol*, 58, 1373–1383.
80. **Sattanathan K, Dhanapal CK, Umarani R, et al.** (2011). Beneficial health effects of rutin supplementation in patients with diabetes mellitus, *J Appl Pharm Sci*, 1(8), 227-231.
81. **Ham I, Yang G, Lee J, et al.** (2009). Hypolipidemic effect of MeOH extract of *Bambusae Caulis in Taeniam* in hyperlipidemia induced by Triton WR-1339 and high cholesterol diet in rats, *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 31(3), 439-445.
82. **Yu W, Zeng C, Wang C, et al.** (2024). N1F (Improved-Nephropathy 1 Formula) ameliorates renal interstitial fibrosis via inhibiting extracellular matrix deposition and regulating the FGF23/P38MAPK/Wnt pathway, *Cell Biochem Biophys*, 82(2), 927-943.
83. **Zhao MM, Zhang Y, Li LS, et al.** (2017). Efficacy and safety of Danggui Buxue Decoction in combination with western medicine treatment of anemia for renal anemia: a systematic review and meta-analysis, *Annals of Translational Medicine*, 5(6), 136.

84. **Guan Y, Wu XX, Duan JL, et al.** (2015). Effects and Mechanism of Combination of Rhein and Danshensu in the Treatment of Chronic Kidney Disease, *American Journal of Chinese Medicine*, 43(7), 1381-1400.
85. **Zou T, Wang J, Wu X, et al.** (2023). A review of the research progress on *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit.: Botany, traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicity and quality control, *Heliyon*, 9(11), e22153.
86. **Zhou, Y., & Li, X.** (2024). Research progress on the chemical components and pharmacological effects of *Pinellia ternata* and prediction of its quality markers (Q-Markers). *Chinese Herbal Medicine Journal*. Published on July 28, 2024.
87. **Wang Y, Wang Q.** (2020). Research progress on the chemical components, pharmacological effects, and toxicity of *Pinellia ternata*, *Chinese Pharmacy*, 31(21), 2676–2682.
88. **Lu Y, Jeong YT, Li X, et al.** (2013). Emodin isolated from *Polygoni cuspidati Radix* inhibits TNF- α and IL-6 release by blockading NF- κ B and MAP kinase pathways in mast cells stimulated with PMA plus A23187, *Biomolecules & Therapeutics (Seoul)*, 21(6), 435–441.
89. **Paczkowska-Walendowska M, Miklaszewski A, Cielecka-Piontek J.** (2022). Is it possible to improve the bioavailability of resveratrol and polydatin derived from *Polygoni cuspidati Radix* as a result of preparing electrospun nanofibers based on polyvinylpyrrolidone/cyclodextrin?, *Nutrients*, 14(19), 3897.
90. **Zhang H, Li C, Kwok ST, et al.** (2013). A review of the pharmacological effects of the dried root of *Polygonum cuspidatum* (Hu Zhang) and its constituents, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 208349.
91. **Yao J, Peng T, Shao C, et al.** (2024). The Antioxidant Action of *Astragali Radix*: Its Active Components and Molecular Basis, *Molecules*, 29(8), 1691.
92. **Qi Y, Gao F, Hou L, et al.** (2017). Anti-Inflammatory and Immunostimulatory Activities of Astragalosides, *American Journal of Chinese Medicine*, 45(6), 1157-1167.

93. **Cai H, Wang M, Zhu H, et al.** (2025). Phytochemical component profiling and anti-renal fibrosis effects of crude and salt-stir fried *Eucommiae Cortex* extracts on renal fibrosis rats caused by high-purine diet, *Food Chemistry*, 464(Pt 2), 141784.
94. **Ra J, Lee S, Kim HJ, et al.** (2010). *Bambusae Caulis in Taeniam* extract reduces ovalbumin-induced airway inflammation and T helper 2 responses in mice, *Journal of Ethnopharmacology*, 128(1), 241-247.
95. **Jin GH, Park SY, Kim E, et al.** (2012). Anti-inflammatory activity of *Bambusae Caulis in Taeniam* through heme oxygenase-1 expression via Nrf-2 and p38 MAPK signaling in macrophages, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 34(2), 315-323.
96. **Zhang X, Jiang Y, Zeng J, et al.** (2024). Phytochemistry, pharmacological properties and pharmacokinetics of *Citri Reticulatae Pericarpium*: A systematic review, *Journal of Ethnopharmacology*, 333, 118503.
97. **Yu X, Sun S, Guo Y, et al.** (2018). *Citri Reticulatae Pericarpium* (Chenpi): Botany, ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of a frequently used traditional Chinese medicine, *Journal of Ethnopharmacology*, 220, 265-282.
98. **Huang Q, Fan M, Ji F, et al.** (2024). The safety evaluation of *Shenze Shugan* capsule and mechanism of apoptosis induced by five potentially nephrotoxic components, *Journal of Ethnopharmacology*, 324, 117777.
99. **Wang Y, Zhang J, Xu Z, et al.** (2022). Identification and action mechanism of lipid regulating components from *Rhei Radix et Rhizoma*, *Journal of Ethnopharmacology*, 292, 115179.
100. **Cao YJ, Pu ZJ, Tang YP, et al.** (2017). Advances in bio-active constituents, pharmacology and clinical applications of rhubarb, *Chinese Medicine*, 12, 36.
101. **Lin Z, Wang H, Xu Y, et al.** (2012). Identification of antioxidants in *Fructus Aurantii* and its quality evaluation using a new on-line combination of analytical techniques, *Food Chemistry*, 134(2), 1181-1191.

102. **Witkowska K, Paczkowska-Walendowska M, et al.** (2024). Topical Application of *Centella Asiatica* in Wound Healing: Recent Insights into Mechanisms and Clinical Efficacy, *Pharmaceutics*, 16(10), 1252.
103. **Ma J, Chen X, Bian YQ, et al.** (2020). Study on efficacy markers of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* for promoting blood circulation and removing blood stasis based on systematic traditional Chinese medicine, *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 45(14), 3259–3265.
104. **Wan X, Wang L.** (2020). Research progress on the chemical components and pharmacological effects of *Danshen (Salvia miltiorrhiza)*, *Chinese Herbal Medicine Journal*, April 15, 2020.
105. **Zhang Z, Fang J, Sun D, et al.** (2022). Study on the Mechanism of *Radix Astragali* against Renal Aging Based on Network Pharmacology, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 6987677.
106. **Jiang W, He Z, Yao R, et al.** (2024). *Eucommiae Cortex* extract alleviates renal fibrosis in CKD mice induced by adenine through the TGF- β 1/Smad signaling pathway, *Journal of Natural Medicines*, Oct 24.
107. **Sari DCR, Budiharjo S, Afifah H, et al.** (2021). *Centella asiatica* extract attenuates kidney fibrosis through reducing mesenchymal transition and inflammation in ureteral ligation model in mice, *Frontiers in Pharmacology*, 12, 621894.
108. **Vishnumukkala T, et al.** (2024). *Centella asiatica* ameliorates AlCl₃ and D-galactose induced nephrotoxicity in rats via modulation of oxidative stress, *Bioinformation*, 20(5), 508-514.
109. **Wang S, Zhang Y, Kong H, et al.** (2019). Antihyperuricemic and anti-gouty arthritis activities of *Aurantii Fructus Immaturus carbonisata*-derived carbon dots, *Nanomedicine (Lond)*, 14(22), 2925-2939.
110. **Huang L, Deng J, Chen G, et al.** (2019). The anti-hyperuricemic effect of four astilbin stereoisomers in *Smilax glabra* on hyperuricemic mice, *Journal of Ethnopharmacology*, 238, 111777.

111. **Luo Q, Cai Z, Tu J, et al.** (2019). Total flavonoids from *Smilax glabra* Roxb. blocks epithelial-mesenchymal transition and inhibits renal interstitial fibrosis by targeting miR-21/PTEN signaling, *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(3), 3861–3873.
112. **Zhang Z, Ma J, Feng R, Wang Z.** (2018). *Centella asiatica* inhibits renal interstitial fibrosis by regulating Smad3 and Smad7 expression in the TGFβ signaling pathway, *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 11(2), 1009-1017.
113. **Cui XQ, Li XC, Wang L, Chen RY.** [Chemical constituents from *Faeces bombycis*]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2008 Nov;33(21):2493-6. Chinese. PMID: 19149256.
114. **Hu H, Xiao H, Bao H, et al.** (2020). Tissue distribution comparison of six active ingredients from an *Eucommiae Cortex* extract between normal and spontaneously hypertensive rats, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 2049059.
115. **Yang, X., Qian, H., Yang, C., et al.** (2024). Investigation of the molecular mechanism of *Smilax glabra* Roxb. in treating hypertension based on proteomics and bioinformatics. *Frontiers in Pharmacology*, 15, Article 1360829.
116. **Wei B, Sun C, Wan H, et al.** (2023). Bioactive components and molecular mechanisms of *Salvia miltiorrhiza* Bunge in promoting blood circulation to remove blood stasis, *Journal of Ethnopharmacology*, 317, 116697.
117. **Pang H, Wu L, Tang Y, et al.** (2016). Chemical analysis of the herbal medicine *Salviae miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (Danshen), *Molecules*, 21(1), 51.
118. **Lee JH, Wei YJ, Zhou ZY, et al.** (2022). Efficacy of the herbal pair, *Radix Achyranthis Bidentatae* and *Eucommiae Cortex*, in preventing glucocorticoid-induced osteoporosis in the zebrafish model, *Journal of Integrative Medicine*, 20(1), 83-90.
119. **Li F, Yang X, Bi J, et al.** (2016). Antiosteoporotic activity of *Du-Zhong-Wan* water extract in ovariectomized rats, *Pharmaceutical Biology*, 54(9), 1857-1864.

120. **Gao Z, Lu Y, Halmurat Upur, Jing J, Xu D.** (2013). Study of osteoporosis treatment principles used historically by ancient physicians in Chinese medicine, *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 19(11), 862-868.
121. **Lê Hữu Trác** (2022). *Hải Thượng Lãn Ông Y tông tâm lĩnh quyển 1*. Nhà xuất bản Y học, trang 28.
122. **Sun L, Yang Z, Zhao W, et al.** (2022). Integrated lipidomics, transcriptomics, and network pharmacology analysis to reveal the mechanisms of *Danggui Buxue Decoction* in the treatment of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus, *Journal of Ethnopharmacology*, 283, 114699.
123. **Liu M, Leng W.** (2021). On the treatment of kidney fibrosis from the theory of internal deficiency of Qi and the coexistence of phlegm and blood stasis, *Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine*, 5(1).
124. **Guo C, Li S, Rao XR.** (2019). New goals and strategies of Chinese medicine in prevention and treatment of chronic kidney disease, *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 25(3), 163-167
125. **Wu D, Ma H.** (2011). Treatment according to "deficiency" and "blood stasis" for chronic kidney disease, *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 29(6), 1232-1234.
126. **Han J, Xian Z, Zhang Y, et al.** (2019). Systematic overview of aristolochic acids: Nephrotoxicity, carcinogenicity, and underlying mechanisms, *Frontiers in Pharmacology*, 10, 648.
127. **Guo C, Li S, Rao XR.**(2019). New goals and strategies of Chinese medicine in prevention and treatment of chronic kidney disease. *Chin J Integr Med*. Mar;25(3):163–167.
128. **Wang Z, Li D, Du Y, et al.** (2010), 浊毒致病论与现代中医病因学 [The theory of pathogenic turbid toxin and modern etiology of traditional Chinese medicine], 同方知网 (北京) 技术有限公司.
129. **Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine.** (2021), 44(9), 812.

PHỤ LỤC 1
CÁC VỊ THUỐC TRONG BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU

STT	Dược liệu	Tính vị quy kinh Công dụng	Thành phần hoá học	Liều dùng
1	Bán hạ chế (<i>Rhizoma Pinelliae</i>)	Tân ôn có độc. Quy kinh Tỳ vị Giáng nghịch, cầm nôn	Saponin, coumarin,..	3-9g
2	Cốt khí (<i>Radix Polygoni cuspidati</i>)	Vi khô, vi hàn. Quy Can Đờm Phế Trừ thấp, hoá đờm, chỉ ho	Tannin, polygolin,...	9-15g
3	Chỉ xác (<i>Fructus Aurantii</i>)	Khô, tân lương. Quy kinh tỳ, vị. Phá khí hoá đờm, tiêu tích.	9,98% glicozit, flavonoid	3-9g
4	Đan sâm (<i>Radixet Rhizoma Salviae miltorhizae</i>)	Khô, vi hàn. Quy kinh can, tâm. Hoạt huyết, lương huyết.	Gồm 3 xeton: Tansinon I,II,III	9-15g
5	Hoàng kỳ: (<i>Radix Astragali membranecei</i>)	Cam, ôn. Quy kinh phế, tỳ. Bồi khí cố biểu, lợi tiểu, trừ mủ, sinh cơ.	Cholin betain	9-30g
6	Thổ phục linh (<i>Smilax glabra Roxb</i>)	Cam, đạm, bình Quy kinh can, vị. Trừ thấp, tiêu độc, lợi niệu.	Flavonoid, Lingnas	12-30g

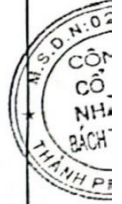
7	Rau má (<i>Centella asiatica</i> (L.)Urb.)	Đắng, hàn Quy kinh Can, thận, tỳ. Thanh nhiệt lợi thấp, giải độc, tiêu sưng.	Ancaloit, triterpenoids, flavonoids, polyphenols	10-12g
8	Trúc nhự: (<i>Caulis Bambusae in Taeniis</i>)	Ngọt, hàn. Quy kinh can, phế, vị. Thanh nhiệt lương huyết, trừ phiền.	Chưa rõ hoạt chất	3-9g
9	Tầm sa (<i>Faeces Bombycum</i>)	Ngọt, cay, ôn. Quy kinh can, tỳ, vị. Khứ phong, táo thấp.	Vitamin A, Vitamin B	6-12g
10	Ngưu tất (<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>)	Khô, toan, bình Quy kinh can, thận Bổ can thận, hoạt huyết.	Saponin, ecdysteron, inokosteron,...	8-12g
11	Đại hoàng (<i>Rhizoma Rhei</i>)	Khô hàn. Quy kinh tỳ, vị, đại trường. Thanh trường thông tiện	Tanin , Rheoanthraglucozit	6-9g
12	Hoè hoa (<i>Flos Styphnolobii japonici imaturi</i>)	Ngọt tính bình. Quy kinh can Lương huyết, chỉ huyết.	Rutin, Quercetin.	6-9g
13	Trần bì (<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>)	Khô, tân, ôn. Quy kinh phế, tỳ. Lý khí kiện tỳ, hoá đờm ráo thấp.	Tinh dầu, vitamin A, vitamin B	10-20g
14	Đỗ trọng (<i>Cortex Eucommiae</i>)	Quy kinh can thận Bổ can thận	Flavonoid, alkaloid, polyphenols	10-15g

PHỤ LỤC 2
TIÊU CHUẨN CƠ SỞ



CÔNG TY CỔ PHẦN NHÀ MÁY BẠCH THẢO DƯỢC

**BẢN SAO
COPY**



**TIÊU CHUẨN CƠ SỞ
CAO KHÔ HỖN HỢP DƯỢC LIỆU**

Số tiêu chuẩn: TCCS NC01



CÔNG TY CỔ PHẦN NHÀ MÁY BÁCH THẢO DƯỢC	TIÊU CHUẨN CƠ SỞ CAO KHÔ HỖN HỢP DƯỢC LIỆU	Số tiêu chuẩn: TCCS NC01
		Có hiệu lực kể từ ngày ký

1. YÊU CẦU KỸ THUẬT

1.1. Công thức sản xuất: Cho 21 g Cao khô hỗn hợp dược liệu:

Thành phần	Hàm lượng
Thỏ phục linh (<i>Rhizoma Smilacis glabrae</i>)	20 g
Đan sâm (<i>Radix et Rhizoma Salviae miltiorrhizae</i>)	20 g
Đỗ trọng (<i>Cortex Eucommiae</i>)	20 g
Hoa hòe (<i>Flos Styphnolobii japonici imaturi</i>)	20 g
Hoàng kỳ (<i>Radix Astragali membranacei</i>)	20 g
Rau má (<i>Herba Centellae asiaticae</i>)	20 g
Cốt khí (<i>Radix Polygoni cuspidati</i>)	20 g
Bán hạ (chế) (<i>Rhizoma Pinelliae</i>)	10 g
Trần bì (<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>)	10 g
Trúc nhự (<i>Caulis bambusae in Taeniam</i>)	10 g
Chỉ xác (<i>Fructus Aurantii</i>)	10 g
Tâm sa (<i>Faeces bombycum</i>)	10 g
Đại hoàng (<i>Rhizoma Rhei</i>)	10 g
Ngưu tất (<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>)	10 g
<i>Tá dược:</i>	
Methylparaben	0,038 g
Propylparaben	0,004 g
<i>Phụ liệu khác bao gồm:</i>	
Nước sinh hoạt, Ethanol 96%	

1.2. Nguyên liệu, phụ liệu:

Thỏ phục linh (<i>Rhizoma Smilacis glabrae</i>)	Đạt ĐĐVN V
Đan sâm (<i>Radix et Rhizoma Salviae miltiorrhizae</i>)	Đạt ĐĐVN V
Đỗ trọng (<i>Cortex Eucommiae</i>)	Đạt ĐĐVN V
Hoa hòe (<i>Flos Styphnolobii japonici imaturi</i>)	Đạt ĐĐVN V
Hoàng kỳ (<i>Radix Astragali membranacei</i>)	Đạt ĐĐVN V
Rau má (<i>Herba Centellae asiaticae</i>)	Đạt ĐĐVN V
Cốt khí (<i>Radix Polygoni cuspidati</i>)	Đạt ĐĐVN V
Bán hạ (chế) (<i>Rhizoma Pinelliae</i>)	Đạt TCCS
Trần bì (<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>)	Đạt ĐĐVN V
Trúc nhự (<i>Caulis bambusae in Taeniam</i>)	Đạt TC NSX
Chỉ xác (<i>Fructus Aurantii</i>)	Đạt ĐĐVN V
Tâm sa (<i>Faeces bombycum</i>)	Đạt TC NSX
Đại hoàng (<i>Rhizoma Rhei</i>)	Đạt ĐĐVN V
Ngưu tất (<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>)	Đạt ĐĐVN V
Methylparaben (<i>Methylis parahydroxybenzoas</i>)	Đạt USP 2023
Propylparaben (<i>Propylis parahydroxybenzoas</i>)	Đạt USP 2022

Ethanol 96% (<i>Ethanolum</i> 96%) (*)	Đạt DDVN V
Nước sinh hoạt	Đạt QCVN01-1:2018/BYT

1.3. Yêu cầu chất lượng

- 1.3.1. Tính chất:** Chế phẩm là dạng bột, màu nâu đen, có mùi thơm của dược liệu.
- 1.3.2. Định tính:** Chế phẩm phải cho các phép thử định tính của Thổ phục linh, Đan sâm, Đổ trọng, Hoa hòe, Hoàng kỳ, Trần bì, Chí xác, Đại hoàng.
- 1.3.3. Độ mịn:** Rây qua rây số 180 (cỡ mắt rây 0,180mm). Không dưới 97% khối lượng bột qua rây số 180.
- 1.3.4. Mất khối lượng do làm khô:** Không quá 5,0%.
- 1.3.5. Tro toàn phần:** Không quá 20,0%.
- 1.3.6. Kim loại nặng:** Không được quá 20 phần triệu.
- 1.3.7. Cặn không tan trong nước:** Không được quá 12,0% tính theo chế phẩm khô kiệt.
- 1.3.8. Chất chiết được:** Hàm lượng chất chiết được trong ethanol 70% của chế phẩm không được ít hơn 30,0%.
- 1.3.9. Độ nhiễm khuẩn**
- Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không quá 10^4 CFU/g.
 - Tổng số nấm: Không quá 10^2 CFU/g.
 - Tổng số vi khuẩn Gram âm dung nạp mật: Không quá 10^2 CFU/g.
 - Không được có *Salmonella* trong 10g.
 - Không được có *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* trong 1g.

2. PHƯƠNG PHÁP THỬ

2.1. Tính chất: Bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu.

2.2. Định tính:

2.2.1. Định tính Thổ phục linh: Phương pháp sắc ký lớp mỏng (DDVN V, phụ lục 5.4).

* **Thuốc thử, dụng cụ:**

- Bản mỏng Silica gel GF₂₅₄, trắng sẵn của Merck, hoạt hoá ở 100°C trong 30 phút.
- *Methanol*
- Hệ dung môi triển khai sắc ký: *Toluen* – *Ethyl acetate* – *Acid formic* (13:32:9).
- Thuốc thử hiện vết: Dung dịch nhôm clorid 1% trong ethanol.

* **Cách thử:**

- **Dung dịch thử:** Cân một lượng cao tương đương 2,0 g Thổ phục linh, cho vào bình nón 100 ml, thêm 50ml methanol, đun sôi trong 30 phút (bổ sung thêm methanol nếu cần), để nguội, lọc. Cô dịch lọc trên cách thủy đến còn khoảng 2 ml, được dung dịch chấm sắc ký.

- **Dung dịch đối chiếu:** Lấy 2,0 g dược liệu Thổ phục linh, cắt nhỏ, cho vào bình nón 100 ml, thêm 50ml methanol, đun sôi trong 30 phút (bổ sung thêm methanol nếu cần), để nguội, lọc. Cô dịch lọc trên cách thủy đến còn khoảng 2 ml, được dung dịch chấm sắc ký.

- **Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký theo DDVN V, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 10 -

- *Dung dịch đối chiếu:* Lấy 2,0 g dược liệu Đổ trọng, thêm 10 ml ether, ngâm qua đêm, lọc. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy tới khô, hòa tan cần trong 2 ml cloroform, được dung dịch chấm sắc ký.

- *Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 30 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký theo ĐĐVN V, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 10 - 12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, phun thuốc thử hiện vết, sấy bản mỏng ở 120°C trong 5 phút. Quan sát bản mỏng dưới ánh thường.

Kết quả: Dung dịch thử phải có các vết cùng màu, cùng R_f với các vết của dung dịch đối chiếu.

2.2.4. Định tính Hoa hòe: Phương pháp sắc ký lớp mỏng (ĐĐVN V, phụ lục 5.4)

* *Thuốc thử, dụng cụ:*

- Bản mỏng silica gel GF₂₅₄, tráng sẵn của Merck, đã hoạt hoá ở 100°C trong 30 phút.

- *Ethanol*

- Dung môi triển khai sắc ký: *n-Butanol – acid acetic – nước (4 : 1 : 5)*.

- Thuốc thử hiện vết: *Hơi amoniac đậm đặc*.

* *Cách thử:*

- *Dung dịch thử:* Cân lượng cao tương đương 2,0 g dược liệu, thêm 30 ml *ethanol 90%*. Đun sôi trong 10 min, để nguội, lọc, được dung dịch chấm sắc ký lớp mỏng.

- *Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan rutin chuẩn trong *ethanol 90%* để được dung dịch có chứa 1 mg/ml.

- *Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký theo ĐĐVN V, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 10 - 12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại 365 nm; tiếp tục phun thuốc thử hiện vết. Sấy bản mỏng ở 120°C trong 5 phút. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng thường.

- *Kết quả:* Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng phát quang màu nâu và cùng giá trị R_f với vết rutin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Hiện màu bằng *hơi amoniac đậm đặc*, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng màu vàng có cùng giá trị R_f với vết rutin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2.2.5. Định tính Hoàng kỳ: Phương pháp sắc ký lớp mỏng (ĐĐVN V, phụ lục 5.4)

* *Thuốc thử, dụng cụ:*

- Bản mỏng silica gel GF₂₅₄, tráng sẵn của Merck, đã hoạt hoá ở 100°C trong 30 phút.

- *Ethyl acetate, Ethanol*.

- Dung môi triển khai sắc ký: *Cloroform – methanol (10 : 1)*.

- Thuốc thử hiện vết: *Hơi amoniac*.

* *Cách thử:*

- *Dung dịch thử:* Cân lượng cao tương đương 2,0 g Hoàng kỳ, cho vào bình nón 100ml,

thêm 50ml nước, đun sôi trong 30 phút, để nguội, ly tâm lấy dịch trong. Điều chỉnh dịch ly tâm đến pH 5-6. Cô dịch ly tâm trên cách thủy đến còn khoảng 20 ml, để nguội rồi chuyển sang bình gạn, thêm 20 ml ethyl acetate, lắc kỹ. Gạn dịch chiết ethyl acetate, cô trên cách thủy đến cạn, hòa tan cần trong 1 ml ethanol được dung dịch chấm sắc ký.

- *Dung dịch đối chiếu:* Lấy 2,0 g dược liệu Hoàng kỳ, cho vào bình nón 100ml, thêm 50ml nước, đun sôi trong 30 phút, để nguội, ly tâm lấy dịch trong. Điều chỉnh dịch ly tâm đến pH 5-6. Cô dịch ly tâm trên cách thủy đến còn khoảng 20 ml, để nguội rồi chuyển sang bình gạn, thêm 20 ml ethyl acetate, lắc kỹ. Gạn dịch chiết ethyl acetate, cô trên cách thủy đến cạn, hòa tan cần trong 1 ml ethanol được dung dịch chấm sắc ký.

- *Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký theo ĐBVN V, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 10 - 12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, hơi trên hơi amoniac. Quan sát bản mỏng dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 365nm.

- *Kết quả:* Sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết phát quang cùng màu, cùng R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

2.2.6. Định tính Trần bì: Phương pháp sắc ký lớp mỏng (ĐBVN V, phụ lục 5.4)

* *Thuốc thử, dụng cụ:*

- Bản mỏng silica gel GF₂₅₄, tráng sẵn của Merck, đã hoạt hoá ở 100°C trong 30 phút.

- Ethyl acetat, ethanol.

- Dung môi triển khai sắc ký: Toluene-cloroform-aceton (40:25:45)

- Thuốc thử hiện vết: Hỗn hợp dung dịch acid boric 10% - acid oxalic 10% (2 : 1)

* *Cách thử:*

- *Dung dịch thử:* Cân lượng cao tương đương 2,0 g Trần bì, thêm 100 ml nước, đun sôi nhẹ 30 phút, để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn, kiểm hóa dịch lọc đến pH=9-10, để yên 10 phút, lắc kỹ với 40 ml ethyl acetat. Gạn lấy dịch chiết ethyl acetat, cô trên cách thủy đến cạn. Hòa tan cần trong 1 ml ethanol tuyệt đối được dung dịch chấm sắc ký.

- *Dung dịch đối chiếu:* Lấy 2,0 g dược liệu Trần bì, thêm 100 ml nước đun sôi nhẹ 30 phút, để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn, kiểm hóa dịch lọc đến pH=9-10, để yên 10 phút, lắc kỹ với 40 ml ethyl acetat. Gạn lấy dịch chiết ethyl acetat, cô trên cách thủy đến cạn. Hòa cần trong 1 ml ethanol tuyệt đối được dung dịch chấm sắc ký.

- *Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký theo ĐBVN V, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 10 -12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, soi bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại 365nm; phun thuốc thử hiện màu, sấy bản mỏng ở 105 °C trong 10 phút, quan sát vết dưới ánh sáng thường.

- *Kết quả:* Dung dịch thử phải có các vết phát quang cùng màu, cùng R_f với các vết của dung dịch đối chiếu.



2.2.7. Định tính Chi xác: Phương pháp sắc ký lớp mỏng (ĐĐVN V, phụ lục 5.4)

*** Thuốc thử, dụng cụ:**

- Bản mỏng silica gel GF₂₅₄, trắng sẵn của Merck, đã hoạt hoá ở 100°C trong 30 phút.
- Ethyl acetat, ethanol.
- Dung môi triển khai sắc ký: Toluene-cloroform-aceton (40:25:45)
- Thuốc thử hiện vết: Hỗn hợp dung dịch acid boric 10% - acid oxalic 10% (2 : 1)

*** Cách thử:**

- *Dung dịch thử:* Cân lượng cao tương đương 2,0 g Chi xác, thêm 50 ml nước, đun sôi nhẹ 30 phút, để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn, kiểm hóa dịch lọc đến pH=9-10, để yên 10 phút, lắc kỹ với 40 ml ethyl acetat. Gạn lấy dịch chiết ethyl acetat, cô trên cách thủy đến cạn. Hòa tan cặn trong 1 ml ethanol tuyệt đối được dung dịch chấm sắc ký.

- *Dung dịch đối chiếu:* Lấy 2,0 g dược liệu Chi xác, thêm 50 ml nước đun sôi nhẹ 30 phút, để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn, kiểm hóa dịch lọc đến pH=9-10, để yên 10 phút, lắc kỹ với 40 ml ethyl acetat. Gạn lấy dịch chiết ethyl acetat, cô trên cách thủy đến cạn. Hòa cặn trong 1 ml ethanol tuyệt đối được dung dịch chấm sắc ký.

- *Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký theo ĐĐVN V, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 10 -12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, soi bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại 365nm; phun thuốc thử hiện màu, sấy bản mỏng ở 105 °C trong 10 phút, quan sát vết dưới ánh sáng thường.

- *Kết quả:* Dung dịch thử phải có các vết phát quang cùng màu, cùng R_f với các vết của dung dịch đối chiếu.

2.2.8. Định tính Đại hoàng: Phương pháp sắc ký lớp mỏng (ĐĐVN V, phụ lục 5.4)

*** Thuốc thử, dụng cụ:**

- Bản mỏng silica gel GF₂₅₄, trắng sẵn của Merck, đã hoạt hoá ở 100°C trong 30 phút.
- Cloroform, ethanol.
- Dung môi triển khai sắc ký: Toluene – ethyl acetat – methanol – acid formic – nước (30 : 10 : 2 : 0,5 : 5) (lắc kỹ, để tách lớp, lấy lớp trên).
- Thuốc thử hiện vết: Hơi amoniac

*** Cách thử:**

- *Dung dịch thử:* Cân lượng cao tương đương 2,0 g Đại hoàng, thêm 50 ml nước, đun sôi nhẹ 30 phút, để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn, lắc kỹ với 40 ml Cloroform. Gạn lấy dịch chiết Cloroform, cô trên cách thủy đến cạn. Hòa tan cặn trong 2 ml ethanol tuyệt đối được dung dịch chấm sắc ký.

- *Dung dịch đối chiếu:* Lấy 2,0 g dược liệu Đại hoàng, thêm 50 ml nước, đun sôi nhẹ 60 phút, để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn, lắc kỹ với 40 ml Cloroform. Gạn lấy dịch chiết Cloroform, cô trên cách thủy đến cạn. Hòa tan cặn trong 2 ml ethanol tuyệt đối

H/SP-ZC Q/Y/11

10/10

được dung dịch chấm sắc ký.

- *Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký theo DĐVN V, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 10 -12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, soi bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại 365nm; Tiếp tục hiện vết bằng hơi amoniac, quan sát vết dưới ánh sáng thường.

- *Kết quả:* Dung dịch thử phải có các vết phát quang cùng màu, cùng R_f với các vết của dung dịch đối chiếu.

2.3. Độ mịn: Thử theo DĐVN V - Phụ lục 3.5 - Cỡ bột và rây. Cân chính xác khoảng 25g cao, tiến hành rây qua rây số 180 (cỡ mắt rây 0,180mm).

2.4. Mất khối lượng do làm khô: Cân chính xác khoảng 1 g cao, tiến hành theo DĐVN V, phụ lục 9.6 - Xác định mất khối lượng do làm khô, phương pháp sấy trong tủ sấy tĩnh ở 105°C, áp suất thường đến khối lượng không đổi.

2.5. Tro toàn phần: Thử theo DĐVN V, phụ lục 9.8, phương pháp 2.

Cách tiến hành:

- Cân chính xác khoảng 1 g Cao vào chén sứ đã nung ở 600°C đến khối lượng không đổi và đã cân bì. Đốt trên bếp điện cho đến khi hết khói trắng bốc ra.
- Đặt chén có mẫu vào lò nung và tăng dần nhiệt độ đến 600°C. Tiến hành nung khoảng 2 giờ thu được tro màu trắng. Lấy chén nung ra để nguội một lúc sau đó cho vào tủ sấy tĩnh, sấy ở nhiệt độ 105°C trong 30 phút, lấy ra cho vào bình hút ẩm, để nguội rồi cân. Lặp lại quá trình trên cho đến khi trọng lượng không đổi (sai lệch giữa 2 lần cân không quá 0,5 mg).
- Hàm lượng tro toàn phần (T%) tính trên chế phẩm sấy khô được tính theo công thức:

$$T(\%) = \frac{(m_2 - m_1) \times 100}{m \times \frac{100 - H}{100}}$$

Trong đó:

- m_1 : khối lượng chén nung (g)
- m_2 : khối lượng tro và chén nung (g)
- m : khối lượng mẫu thử (g)
- H : độ ẩm (%)

2.6. Kim loại nặng: Thử theo DĐVN V, phụ lục 9.4.8, phương pháp 3, sử dụng 1g chế phẩm và 2ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

2.7. Cẩn không tan trong nước

Cân chính xác khoảng 1,0 g chế phẩm (m_{cp}), cho vào cốc mỏ 100 ml, thêm 30 ml nước sôi, khuấy cho tan hết cao, lọc vào giấy lọc đã xác định bì (m_{bi}), rửa giấy lọc nhiều lần bằng nước sôi cho đến khi nước rửa không màu, sấy giấy lọc có cặn ở 105 °C trong 3 giờ, lấy ra để nguội trong bình hút ẩm, cân nhanh để xác định khối lượng ($m_{bi+cán}$).

Hàm lượng cặn trong chế phẩm được tính theo công thức sau:

$$X \% = \frac{(m_{bi+cân} - m_{bi}) \times 100}{m_{cp} \times (100\% - \% \text{ ẩm})}$$

2.8 Chất chiết được:

a. Hóa chất, thuốc thử:

- Ethanol 70 % (TT).

b. Tiến hành:

- Cân chính xác khoảng 2 g chế phẩm cho vào bình nón nút mài 100 ml. Thêm chính xác 50,0 ml ethanol 70 % (TT), đậy kín, cân xác định khối lượng, lắc đều, để yên 1 giờ, sau đó đun sôi hồi lưu 1 giờ, để nguội, lấy bình nón ra, đậy kín, cân để xác định lại khối lượng, dùng ethanol 70 % (TT) để bổ sung phần khối lượng bị giảm, lắc đều. Lọc qua phễu lọc và giấy lọc khô, bỏ 5 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 25,0 ml dịch lọc vào cốc thủy tinh đã cân bì trước, cô trong cách thủy đến cạn, cân thu được sấy ở 105 °C trong 3 giờ. Để nguội trong bình hút ẩm đến nhiệt độ phòng, đem cân nhanh để xác định khối lượng cân.
- Chất chiết được trong ethanol 70 % (TT) được tính theo công thức:

$$X(\%) = \frac{a \times 50}{m_T \times 25} \times 100$$

Trong đó:

- a : Khối lượng cân cân được tính bằng (g).
- m_T : Khối lượng mẫu thử được tính bằng (g).

2.9 Độ nhiễm khuẩn: Tiến hành thử theo ĐENVN V, phụ lục 13.6 - Thử giới hạn nhiễm khuẩn

2.9.1. Tổng số vi khuẩn hiếu khí, tổng số nấm: Phương pháp đĩa thạch - Cấy trộn

- Chuẩn bị mẫu thử: Lấy khoảng 20 gam cao chế phẩm, nghiền mịn và trộn đều bằng cối vô khuẩn. Cân chính xác 10g bột chế phẩm vào chai thủy tinh trung tính 250ml vô trùng. Thêm dung dịch đệm phosphat pH 7,2 hoặc dung dịch đệm natri clorid-pepton pH 7,0, để có nồng độ 10⁻¹, lắc kỹ. Pha loãng tiếp bằng cùng dung dịch pha loãng để được các nồng độ 10⁻², 10⁻³.
- Tiến hành: Sử dụng đĩa Petri đường kính 9cm, thêm vào mỗi đĩa 1ml mẫu thử đã được xử lý theo phần Chuẩn bị mẫu thử, thêm 15ml đến 20ml môi trường Tryptic soy agar (TSA) vô trùng để nuôi cấy vi khuẩn, 15ml đến 20ml môi trường thạch Sabouraud-dextrose agar (SDA) vô trùng để nuôi cấy nấm. Chuẩn bị 2 đĩa môi trường cho mỗi nồng độ pha loãng. Ủ các đĩa đếm vi khuẩn ở nhiệt độ 30°C - 35°C trong 3-5 ngày và ủ các đĩa vi nấm ở nhiệt độ 20°C - 25°C trong 5-7 ngày. Thực hiện kiểm soát chứng âm tính bằng cách sử dụng chất pha loãng thay cho mẫu thử.
- Đánh giá kết quả: Theo Dược điển Việt Nam V, phụ lục 13.6 - Thử giới hạn nhiễm khuẩn
 - Xác định tổng số vi sinh vật.

2.9.2. Vi khuẩn Gram âm dung nạp mật:

- **Chuẩn bị mẫu thử:** Chuẩn bị mẫu thử có nồng độ pha loãng 10^{-1} như mô tả trong phần Chuẩn bị mẫu thử mục 2.9.1 nhưng sử dụng môi trường lỏng casein đậu tương là dung dịch pha loãng, trộn đều và ủ ở $20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ trong một thời gian thích hợp để phục hồi lại vi khuẩn mà không làm tăng số lượng vi khuẩn (thường từ 2h đến không quá 5h) (Hỗn hợp A).
- **Phát hiện vi khuẩn:** Chuyển một thể tích tương đương với 1g hoặc 1ml Hỗn hợp A vào 100ml môi trường lỏng tăng sinh Enterobacteria-Mossel. Ủ ở $30^{\circ}\text{C} - 35^{\circ}\text{C}$ trong 24h - 48h. Cây chuyển lên môi trường thạch muối mật tím đỏ. Ủ ở $30^{\circ}\text{C} - 35^{\circ}\text{C}$ trong 18h - 24h. Mẫu thử không có *Enterobacteria* nếu không thấy khuẩn lạc mọc trên môi trường.
- **Phân lập và cấy chuyển:** Cấy lượng mẫu thử đã được chuẩn bị theo phần Chuẩn bị mẫu thử và tiến hành cấy vào 0,1g; 0,01g và 0,001g vào 100ml môi trường lỏng tăng sinh Enterobacteria-Mossel. Ủ ở $30^{\circ}\text{C} - 35^{\circ}\text{C}$ trong 24h - 48h. Cây chuyển từ mỗi ống môi trường trên sang môi trường thạch muối mật tím đỏ. Ủ ở 30°C đến 35°C trong 18h đến 24h.
- **Đánh giá kết quả:** Khuẩn lạc mọc trên môi trường chứng tỏ kết quả dương tính. Ghi lượng nhỏ nhất của chế phẩm mà ở đó cho kết quả dương tính và lượng lớn nhất của chế phẩm mà ở đó cho kết quả âm tính. Xác định số lượng vi khuẩn theo Bảng 13.6.5. - Phụ lục 13.6 - Thử giới hạn nhiễm khuẩn.

2.9.3. *Escherichia coli*:

- **Chuẩn bị mẫu thử:** Sử dụng 10ml mẫu thử có nồng độ 10^{-1} trong phần Chuẩn bị mẫu thử mục 2.9.1 cấy vào 100ml môi trường Tryptic soy broth (TSB), trộn đều và ủ ở $30^{\circ}\text{C} - 35^{\circ}\text{C}$ trong 18h - 24h.
- **Phân lập và cấy chuyển:** Lắc chai môi trường TSB. Cấy chuyển 1ml môi trường TSB sang 100ml môi trường lỏng MacConkey và ủ ở $42^{\circ}\text{C} - 44^{\circ}\text{C}$ trong 24h - 48h. Tiếp tục cấy chuyển sang đĩa môi trường thạch MacConkey và ủ ở $30^{\circ}\text{C} - 35^{\circ}\text{C}$ trong 18h - 72h.
- **Đánh giá kết quả:** Khuẩn lạc mọc trên môi trường cho thấy mẫu thử có thể có *E. coli*. Mẫu thử không có *E. coli* nếu không có khuẩn lạc mọc trên môi trường. Nếu nghi ngờ, tiếp tục xác định bằng các phản ứng sinh hóa khác.

2.9.4. *Salmonella*:

- **Chuẩn bị mẫu thử:** Lấy lượng mẫu thử đã xử lý như mô tả trong phần Chuẩn bị mẫu thử mục 2.9.1 tương ứng với 10g mẫu thử và cấy vào một thể tích phù hợp môi trường lỏng casein đậu tương, trộn đều và ủ ở $30^{\circ}\text{C} - 35^{\circ}\text{C}$ trong 18h - 24h.
- **Phân lập và cấy chuyển:** Cấy chuyển 0,1ml môi trường lỏng casein đậu tương sang 10ml môi trường tăng sinh *Salmonella* Rappaport Vassiliadis và ủ ở $30^{\circ}\text{C} - 35^{\circ}\text{C}$ trong 18h - 24h. Tiếp tục cấy chuyển sang đĩa môi trường thạch Xylose lysin deoxycholat và ủ ở $30^{\circ}\text{C} - 35^{\circ}\text{C}$ trong 18h - 48h.
- **Đánh giá kết quả:** Khuẩn lạc màu đỏ, có hoặc không có trung tâm màu đen mọc trên môi trường cho thấy mẫu thử có thể có *Salmonella*. Mẫu thử không có *Salmonella* nếu không có khuẩn lạc có đặc điểm mô tả ở trên mọc trên môi trường. Nếu nghi ngờ, tiếp tục xác định bằng các phản ứng sinh hóa khác.

2.9.5. *Staphylococcus aureus*:

- Sử dụng 10ml mẫu thử có nồng độ 10^{-1} trong phần Chuẩn bị mẫu thử mục 2.9.1 cấy vào 100ml môi trường lỏng casein đậu tương, trộn đều và ủ ở 30°C - 35°C trong 18h - 24h. Cấy chuyển sang đĩa môi trường thạch muối manitol và ủ ở 30°C - 35°C trong 18h - 72h.
- *Đánh giá kết quả*: Khuẩn lạc màu vàng hoặc trắng có vòng màu vàng bao quanh mọc trên môi trường cho thấy mẫu thử có thể có *S. aureus*. Mẫu thử không có *S. aureus* nếu không có khuẩn lạc có đặc điểm mô tả ở trên mọc trên môi trường. Nếu nghi ngờ, tiếp tục xác định bằng các phản ứng sinh hóa khác.

3. ĐÓNG GÓI – GHI NHÃN – BẢO QUẢN – HẠN DÙNG

- **Đóng gói**: 10kg trong 2 lần túi PE (thêm túi nhôm hàn kín).
- **Ghi nhãn**: Nhãn in rõ ràng, đúng quy chế.
- **Bảo quản**: Trong bao bì kín, nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C .
- **Hạn dùng**: 6 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hải Phòng, ngày 28 tháng 11 năm 2024

CÔNG TY CỔ PHẦN NHÀ MÁY
BÁCH THẢO DƯỢC

P. TỔNG GIÁM ĐỐC



Đs. Phùng Văn Thảo



CÔNG CHỨNG VIÊN
Nguyễn Quang Minh





CÔNG TY CỔ PHẦN NHÀ MÁY BÁCH THẢO DƯỢC

Mã số: TCKT-NC10	TIÊU CHUẨN KỸ THUẬT TRÚC NHỰ	Trang: 2 / 2
Ngày ban hành: Ngày 28/11/2024		Lần sửa đổi: 0

Chỉ tiêu	Yêu cầu kỹ thuật	Phương pháp thử
1. Mô tả	Dược liệu là những mảnh vụn không đều, hoặc là những thanh dài có chiều rộng và độ dày khác nhau, màu vàng nhạt hoặc xanh lục. Mùi thơm nhẹ, vị nhạt.	Cảm quan
2. Độ ẩm	Không quá 7,0%	Theo CP, 2020
3. Chất chiết được trong nước	Không ít hơn 4,0%	Theo CP 2020



Ngày 28/11/2024

CÔNG TY
CỔ PHẦN
NHÀ MÁY
BÁCH THẢO DƯỢC

PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Phùng Văn Thảo



CÔNG TY CỔ PHẦN NHÀ MÁY BẠCH THẢO DƯỢC

Mã số: TCKT-NC08

Trang: 2 / 2

Ngày ban hành:

TIÊU CHUẨN KỸ THUẬT

Ngày 28/11/2024

BÁN HẠ CHẾ

Lần sửa đổi: 0

Chỉ tiêu	Yêu cầu kỹ thuật	Phương pháp thử
1. Mô tả	Dạng hình cầu hay hình cầu dẹt, đường kính 1cm đến 1,5cm. Mặt ngoài trắng hay vàng nhạt. Đỉnh có chỗ lõm là vết sẹo của thân cây, xung quanh có nhiều vết sẹo rỗ là các chám nhỏ. Phía đáy tù và tròn, hơi nhẵn. Chất cứng chắc, mặt cắt trắng và có nhiều bột. Mùi nhẹ, vị hơi tê và kích ứng.	Cảm quan
2. Bột	Bột màu trắng ngà. Nhiều hạt tinh bột, hình tròn, hình bán nguyệt, hay hình nhiều cạnh, rón hình khe, hình chữ V hoặc hình sao, vân không rõ. Hạt tinh bột đơn hay kép từ 2 đến 6 hạt. Tinh thể calci oxalat hình kim, tập trung hoặc rải rác khắp nơi. Mạch xoắn.	Cảm quan và soi dưới kính hiển vi
3. Định tính	Dược liệu phải thể hiện được phép định tính của Bán hạ chế. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (phụ lục 5.4) - <i>Bản mỏng</i> : Silicagel GF ₂₅₄ - <i>Dung môi triển khai</i> : n-Butanol - acid acetic - nước = 8: 3: 1. - <i>Dung dịch thử</i> : Lấy 5 g bột dược liệu, thêm 50 ml methanol, lắc đều, đun hồi lưu trong 60 min, lọc. Cô dịch lọc trên cách thủy còn khoảng 5 ml. Lấy dịch cô chám sắc ký. - <i>Dung dịch dược liệu đối chiếu</i> : Lấy 5g bột Bán hạ chế (mẫu chuẩn), chiết như dung dịch thử. - <i>Cách tiến hành</i> : Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí. Phun thuốc thử ninhydrin, sấy bản mỏng ở 105°C. Quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng màu sắc và cùng giá trị R _f với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu.	
4. Độ ẩm	Không quá 13%	DDVN V, phụ lục 9.6, 1g, 105°C, 4h.



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Phùng Văn Thảo

PHỤ LỤC 3
QUY TRÌNH SẢN XUẤT



BẢN SAO
COPY

CÔNG TY CỔ PHẦN NHÀ MÁY BÁCH THẢO DƯỢC

QUY TRÌNH SẢN XUẤT
CAO KHÔ HỖN HỢP DƯỢC LIỆU

Mục lục:

1	Tiêu chuẩn nguyên phụ liệu
2	Thành phần công thức
3	Sơ đồ quy trình sản xuất
4	Mô tả quy trình sản xuất
5	Danh mục trang thiết bị sản xuất

6	Kiểm soát trong quá trình sản xuất
7	An toàn lao động
8	Dư phẩm – phế phẩm
9	Những hồ sơ cần thiết

MỞ ĐẦU

Quy trình này áp dụng cho bán thành phẩm Cao khô hỗn hợp dược liệu, thực hiện sản xuất tại nhà máy CÔNG TY CỔ PHẦN NHÀ MÁY BÁCH THẢO DƯỢC, địa chỉ: Lô Q – 6, Khu công nghiệp Trảng Duệ, thuộc khu kinh tế Đình Vũ – Cát Hải, xã An Hoà, huyện An Dương, thành phố Hải Phòng, Việt Nam.

THEO DÕI SỬA ĐỔI

STT	Ngày ban hành	Nội dung
1	28/11/2024	Ban hành lần đầu

101 2.0.4.1.1 / 2024

1. TIÊU CHUẨN NGUYÊN PHỤ LIỆU

STT	Tên nguyên liệu, phụ liệu	Tên khoa học	Tiêu chuẩn
1	Thỏ phục linh	<i>Rhizoma Smilacis glabrae</i>	DĐVN V
2	Đan sâm	<i>Radix et Rhizoma Salviae miltiorrhizae</i>	DĐVN V
3	Đỗ trọng	<i>Cortex Eucommiae</i>	DĐVN V
4	Hoa hòe	<i>Flos Styphnolobii japonici imaturi</i>	DĐVN V
5	Hoàng kỳ	<i>Radix Astragali membranacei</i>	DĐVN V
6	Rau má	<i>Herba Centellae asiaticae</i>	DĐVN V
7	Cốt khí	<i>Radix Polygoni cuspidati</i>	DĐVN V
8	Bán hạ (chế)	<i>Rhizoma Pinelliae</i>	TCCS
9	Trần bì	<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>	DĐVN V
10	Trúc nhự	<i>Caulis bambusae in Taeniam</i>	NSX
11	Chi xác	<i>Fructus Aurantii</i>	DĐVN V
12	Tâm sa	<i>Faeces bombycum</i>	NSX
13	Đại hoàng	<i>Rhizoma Rhei</i>	DĐVN V
14	Ngưu tất	<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>	DĐVN V
15	Methylparaben	<i>Methylis parahydroxybenzoas</i>	USP 2023
16	Propylparaben	<i>Propylis parahydroxybenzoas</i>	USP 2022
17	Ethanol 96%	<i>Ethanolum 96%</i>	DĐVN V
18	Nước sinh hoạt (*)		QCVN 01- 1:2018/BYT

(* : Phụ liệu bay hơi trong quá trình sản xuất)

2. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC:

Công thức cho một đơn vị nhỏ nhất (21g cao khô hỗn hợp dược liệu)

STT	Thành phần	Hàm lượng (g)	Tiêu chuẩn
	Cao khô hỗn hợp dược liệu tương đương		TCCS
1	Thỏ phục linh (<i>Rhizoma Smilacis glabrae</i>)	20	DĐVN V
2	Đan sâm (<i>Radix et Rhizoma Salviae miltiorrhizae</i>)	20	DĐVN V
3	Đỗ trọng (<i>Cortex Eucommiae</i>)	20	DĐVN V
4	Hoa hòe (<i>Flos Styphnolobii japonici imaturi</i>)	20	DĐVN V
5	Hoàng kỳ (<i>Radix Astragali membranacei</i>)	20	DĐVN V
6	Rau má (<i>Herba Centellae asiaticae</i>)	20	DĐVN V
7	Cốt khí (<i>Radix Polygoni cuspidati</i>)	20	DĐVN V

8	Bán hạ (chế) (<i>Rhizoma Pinelliae</i>)	10	TCCS
9	Trần bì (<i>Pericarpium Citri reticulatae perenne</i>)	10	ĐDVN V
10	Trúc nhự (<i>Caulis bambusae in Taeniam</i>)	10	NSX
11	Chi xác (<i>Fructus Aurantii</i>)	10	ĐDVN V
12	Tâm sa (<i>Faeces bombycum</i>)	10	NSX
13	Đại hoàng (<i>Rhizoma Rhei</i>)	10	ĐDVN V
14	Ngưu tất (<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>)	10	ĐDVN V
15	Methylparaben (<i>Methylis parahydroxybenzoas</i>)	0,038	USP 2023
16	Propylparaben (<i>Propylis parahydroxybenzoas</i>)	0,004	USP 2022
17	Ethanol 96% (<i>Ethanolum 96%</i>) (*)	0,126	ĐDVN V
18	Nước sinh hoạt	Vừa đủ	QCVN 01-1:2018/BYT

(* : Phụ liệu bay hơi trong quá trình sản xuất)

3. SƠ ĐỒ QUY TRÌNH SẢN XUẤT

Nguyên liệu	Giai đoạn sản xuất	Kiểm soát trong sản xuất
	Chuẩn bị trước khi sản xuất	<ul style="list-style-type: none"> - Phòng sản xuất. - Máy móc, dụng cụ. - Công nhân sản xuất.
Thổ phục linh, Đan sâm, Đỗ trọng, Hoa hòe, Hoàng kỳ, Rau má, Cốt khí, Bán hạ (chế), Trần bì, Trúc nhự, Chi xác, Tâm sa, Đại hoàng, Ngưu tất	Cân nguyên liệu	<ul style="list-style-type: none"> - Tên dược liệu, phụ liệu - Số lượng cân.
	Sơ chế, chế biến dược liệu	<ul style="list-style-type: none"> - Các bước sơ chế, chế biến dược liệu. - Tạp chất còn sót lại.
Nước sinh hoạt	Chiết xuất dược liệu	<ul style="list-style-type: none"> - Số lần chiết: 1 lần - Thời gian chiết: 6 giờ - Hình thức dịch chiết thu được.

<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Methylparaben, Propylparaben, Ethanol 96%</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Cô cao</div>	<ul style="list-style-type: none"> - Nhiệt độ cô: 70^oC - 90^oC - Áp suất cô: -0,06→ -0,08 Mpa - Độ ẩm: 20,0% - 25,0%.
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Sấy cao</div>	<ul style="list-style-type: none"> - Nhiệt độ sấy: 80^oC - Thời gian sấy: Khoảng 24 giờ. - Độ ẩm: Không quá 5,0%.
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Nghiền, rây</div>	<ul style="list-style-type: none"> - Cỡ rây: 4mm, 0,18mm. - Phải đạt theo TCCS.
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Đóng gói</div>	<ul style="list-style-type: none"> - Hình thức, độ kín, sai số khối lượng. - Số lô, ngày sản xuất, hạn dùng in trên nhãn. - Kiểm nghiệm thành phẩm

4. MÔ TẢ QUY TRÌNH SẢN XUẤT

4.1. Công thức pha chế Cao khô hỗn hợp dược liệu: Cho 1 lô, mẻ sản xuất

1 lô = 1 mẻ = 9,5 kg cao khô:

STT	Thành phần	ĐVT	Khối lượng theo công thức (1 lô)	Khối lượng thực dùng (1 lô)	Tỷ lệ hư hao
1	Thỏ phục linh	Kg	9,05	9,5	5%
2	Đan sâm	Kg	9,05	9,5	5%
3	Đỗ trọng	Kg	9,05	9,5	5%
4	Hoa hòe	Kg	9,05	9,5	5%
5	Hoàng kỳ	Kg	9,05	9,5	5%
6	Rau má	Kg	9,05	9,5	5%
7	Cốt khí	Kg	9,05	9,5	5%

8	Bán hạ (ché)	Kg	4,52	4,75	5%
9	Trần bì	Kg	4,52	4,75	5%
10	Trúc nhự	Kg	4,52	4,75	5%
11	Chi xác	Kg	4,52	4,75	5%
12	Tâm sa	Kg	4,52	4,75	5%
13	Đại hoàng	Kg	4,52	4,75	5%
14	Ngưu tất	Kg	4,52	4,75	5%
Tổng khối lượng dược liệu:		Kg	95,0	99,75	
15	Methylparaben	Gam	17,19	17,19	0%
16	Propylparaben	Gam	1,81	1,81	0%
17	Ethanol 96%	Gam	57	57	0%
19	Nước sinh hoạt	Lít	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ

4.2. Mô tả quy trình sản xuất

4.2.1. Chuẩn bị trước khi sản xuất:

- Phòng sản xuất phải được làm vệ sinh theo đúng quy định và kiểm tra đạt yêu cầu.
- Máy móc, dụng cụ sử dụng trong quá trình sản xuất phải đủ về số lượng và đã được vệ sinh theo đúng quy định, sẵn sàng cho sử dụng.
- Công nhân sản xuất phải được trang bị đầy đủ bảo hộ lao động cần thiết.

4.2.2. Sơ chế, chế biến dược liệu:

- Loại bỏ tạp chất: Trái đều dược liệu ra khay inox rồi nhặt loại bỏ các tạp chất còn sót lại.
- Rửa dược liệu:
 - + Cho dược liệu vào bể rửa dược liệu. Bơm nước ngập dược liệu, rửa dược liệu, rồi rút nước rửa lần 1. Tiếp tục bơm nước ngập dược liệu và tiến hành rửa lần 2, rút nước rửa lần 2, để ráo.
- Thái dược liệu: Sử dụng dao thái dược liệu, thái thành các lát dày.

4.2.3. Chiết xuất dược liệu:

- Mỗi lô gồm 01 mẻ chiết xuất dược liệu.
- Cho dược liệu vào nồi chiết xuất theo đúng số lượng đã cân chia mẻ.
- Cho lượng nước cho vào ngập dược liệu: khoảng 700 lít.
- + Thời gian chiết: khoảng 6 giờ, tính từ khi nhiệt độ đạt 100°C hoặc nhìn cảm quan thấy

- + Sau khi sôi 1 giờ 30 phút bật bơm tuần hoàn dịch trong 10-15 phút.
- + Đủ thời gian chiết, rút dịch chiết và lọc, thu được khoảng 500 lít.
- Chuyển dịch chiết vào nồi trung gian chứa dịch chiết.

4.2.4. Cô cao:

- Chuyển 1/3 lượng dịch chiết được liệu (khoảng 170 lít) vào nồi cô chân không, tiến hành cô dưới áp suất giảm -0,06→-0,08 Mpa, nhiệt độ 70°C - 90°C.
Lưu ý: thể tích dịch chiết không vượt quá 1/3 của thiết bị cô (dưới 200 lít)
- Tiến hành cô tương tự với phần còn lại của dịch chiết, cho đến khi thu được cao lỏng có tỷ trọng 1,10 - 1,15.
- Hoà tan 17,19 gam Methylparaben và 1,81 gam Propylparaben trong 57 gam Ethanol 96%, thu được dung dịch chất bảo quản đồng nhất. Phối từ từ dung dịch chất bảo quản vào cao nóng, tiếp tục khuấy 15 – 20 phút sau khi thêm chất bảo quản đến khi hỗn hợp đồng nhất.
- Tiếp tục cô dưới áp suất giảm -0,06→-0,08 Mpa, nhiệt độ 70°C - 90°C, cho đến khi thu được cao có hàm ẩm khoảng 20,0% – 25,0%.

4.2.5. Sấy cao:

- Chuyển lượng cao thu được vào các khay của tủ sấy tĩnh, mỗi khay khoảng 3kg, sấy ở nhiệt độ 80°C.
- Trong quá trình sấy, cứ mỗi 30-40 phút đảo khay sấy hàng trên bên phải đổi sang bên trái và ngược lại, hàng bên dưới bên phải đổi sang bên trái và ngược lại.
- Thời gian sấy khoảng 24 giờ để thu được cao khô có hàm ẩm không quá 5,0%.

4.2.6. Nghiền:

- Thiết bị sử dụng: Máy nghiền búa văng.
- Tiến hành xay phá qua cỡ rây 4mm.
- Tiến hành xay mịn qua cỡ rây 0,18mm.
- Rây lại qua rây 0,18mm.
- Đựng cao khô trong thùng inox có lót sẵn túi PE, ghi nhãn bán thành phẩm.
- Lấy mẫu kiểm nghiệm bán thành phẩm tất cả các chỉ tiêu theo TCCS của cao khô hỗn hợp.
- Khi có kết quả kiểm nghiệm bán thành phẩm đạt yêu cầu, chuyển sang giai đoạn đóng gói.

4.2.7. Đóng gói:

- Đóng cao khô thu được trong 2 lần túi PE, mỗi túi tối đa 10 kg, đựng 2 lần túi PE trong túi nhôm trung gian hàn kín, có nhãn ghi rõ ngày sản xuất, khối lượng, tên người đóng gói.
- Bảo quản trong thùng kín, ở nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.
- Hạn dùng: 6 tháng kể từ ngày sản xuất

5. DANH MỤC THIẾT BỊ SẢN XUẤT

STT	Tên thiết bị	Thông số kỹ thuật chính	Xuất xứ	Mục đích sử dụng	Tình trạng sử dụng
1	Cân đồng hồ 100kg	- Max: 100kg	Việt Nam	Cân nguyên liệu	Hoạt động tốt

2	Cân kỹ thuật 200g	- Max: 210g - Độ chính xác: 0,001g	Trung Quốc	Cân nguyên liệu	Hoạt động tốt
3	Cân sấy ẩm	- Trọng lượng mẫu sấy lớn nhất: 110 gam	Trung Quốc	Kiểm tra hàm ẩm	Hoạt động tốt
4	Nồi chiết tuần hoàn dung môi	- Dung tích 1000 lít - Công suất: 50-100kg/mê	Việt Nam	Chiết xuất dược liệu	Hoạt động tốt
5	Nồi trung gian chứa dịch chiết	- Dung tích 1000 lít		Chứa dịch chiết	Hoạt động tốt
6	Nồi cô chân không	- Dung tích 600 lít		Cô dịch chiết	Hoạt động tốt
7	Tủ sấy tĩnh	- 24 khay x 2-3kg/khay	Việt Nam	Sấy dược liệu, sấy cao	Hoạt động tốt
8	Máy nghiền búa văng	- Công suất: 100-300kg/h - Tốc độ 4000 vòng/phút	Trung Quốc	Nghiền dược liệu, cao khô thành bột mịn	Hoạt động tốt
9	Bể rửa dược liệu	- Dài 5m x rộng 2m	Việt Nam	Rửa dược liệu	Hoạt động tốt
10	Dao cắt thái dược liệu	- Kích thước: 40 x 10 cm		Thái dược liệu	Hoạt động tốt
11	Rây 0,18mm	- Mắt rây: 0,18mm		Rây dược liệu	Hoạt động tốt

150/200 H 3 / A //

5. KIỂM SOÁT TRONG QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT

STT	Giai đoạn	Nội dung kiểm soát	Yêu cầu	Phương pháp	Người thực hiện
1	Chuẩn bị trước khi sản xuất	- Phòng sản xuất. - Máy móc, dụng cụ. - Công nhân sản xuất.	- Đúng theo quy trình.	- Đối chiếu với quy trình	- Công nhân sản xuất. - Kiểm soát viên
2	Cán được liệu	- Tên được liệu, phụ liệu. - Số lượng cân.	- Đúng được liệu, phụ liệu - Đủ số lượng.	- Đối chiếu giữa nhãn và công thức sản xuất. - Đối chiếu số lượng cân với công thức sản xuất	- Công nhân sản xuất. - Kiểm soát viên
3	Sơ chế, chế biến được liệu	- Các bước sơ chế, chế biến được liệu. - Tạp chất còn sót lại.	- Đúng theo quy trình. - Không còn tạp chất.	- Đối chiếu với quy trình. - Cảm quan.	- Công nhân sản xuất. - Kiểm soát viên.
4	Chiết xuất được liệu	- Số lần chiết. - Thời gian chiết. - Độ trong dịch chiết thu được	- Số lần chiết: 1 lần. - Thời gian chiết: 6 giờ - Dịch chiết thu được phải trong	- Cảm quan. - Kiểm tra bằng đồng hồ.	- Công nhân sản xuất. - Kiểm soát viên.
5	Cô	- Nhiệt độ cô. - Áp suất cô. - Hàm ẩm cao.	- Nhiệt độ cô: 70°C - 90°C - Áp suất cô: -0,06 → -0,08 Mpa - Hàm ẩm cao: 20,0% - 25,0%.	- Kiểm tra bằng nhiệt kế. - Cảm quan. - Cân hàm ẩm.	- Công nhân sản xuất. - Kiểm soát viên.
6	Sấy	- Nhiệt độ sấy. - Thời gian sấy. - Hàm ẩm.	- Nhiệt độ sấy: 80°C - Thời gian sấy: Khoảng 24 giờ. - Không quá 5,0%.	- Kiểm tra bằng nhiệt kế. - Kiểm tra bằng đồng hồ. - Cân hàm ẩm.	- Công nhân sản xuất. - Kiểm soát viên.
7	Nghiền	- Cỡ rây. - Kiểm nghiệm bán thành phẩm	- Cỡ rây: 4mm, 0,18mm. - Phải đạt theo TCCS.	- Cảm quan. - Theo TCCS.	- Công nhân sản xuất. - Kiểm soát viên.

						<ul style="list-style-type: none"> - Phòng kiểm nghiệm. - Công nhân sản xuất. - Kiểm soát viên.
8	Đóng gói	<ul style="list-style-type: none"> - Quy cách đóng gói. - Số lô, ngày sản xuất, tên người đóng gói. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dùng quy cách. - Dùng số lô, ngày sản xuất, người đóng gói. 	<ul style="list-style-type: none"> - Cầm quan. - Đối chiếu với hồ sơ lô. 		

12/12/2017

7. AN TOÀN LAO ĐỘNG

7.1. Kỹ thuật an toàn

- Máy móc, thiết bị phải có hướng dẫn sử dụng, phải được làm vệ sinh theo đúng quy trình và được dán tem xác nhận.
- Công nhân đứng máy phải được hướng dẫn sử dụng thiết bị một cách an toàn, đúng kỹ thuật. Công nhân sản xuất phải nắm vững và thao tác thành thạo công việc như được mô tả trong quy trình sản xuất.
- Công nhân trực tiếp sản xuất và cán bộ kỹ thuật phải ghi chép chi tiết các diễn biến trong toàn bộ quá trình sản xuất vào hồ sơ lô một cách đầy đủ, chính xác và kịp thời.
- Thường xuyên kiểm tra việc thực hiện quy trình sản xuất của công nhân.

7.2. Vệ sinh công nghiệp

- Công nhân sản xuất phải được trang bị đầy đủ bảo hộ lao động cần thiết.
- Máy móc, dụng cụ sử dụng trong sản xuất phải đủ về số lượng, được vệ sinh sạch sẽ và sẵn sàng cho sử dụng.
- Phòng sản xuất phải được vệ sinh sạch sẽ, gọn gàng, ngăn nắp, tránh nhiễm chéo.

8. DƯ PHẨM VÀ PHÉ PHẨM

8.1. Dư phẩm

Phần cao khô loại ra do không đạt độ mịn, độ ẩm được thu hồi và chuyển sang phế phẩm.

8.2. Phế phẩm

Thu gom và huỷ các phần cao khô bị nhiễm bẩn theo đúng quy trình xử lý phế phẩm của nhà máy.

9. NHỮNG HỒ SƠ CẦN THIẾT

9.1. Quy trình sử dụng các máy

- | | |
|----------------------------------|--------------------------|
| - Cân điện tử 100kg | - Tủ sấy tĩnh |
| - Cân kỹ thuật 200g | - Máy nghiền búa văng |
| - Cân sấy ẩm | - Bể rửa dược liệu |
| - Nồi chiết tuần hoàn dung môi | - Dao cầu thái dược liệu |
| - Nồi trung gian chứa dịch chiết | - Rây 0,18mm |
| - Nồi cô chân không | |

9.2. Chế độ làm việc của các tổ: Chiết xuất, đóng gói

9.3. Chế độ vệ sinh cho từng khu vực sản xuất.

9.4. Tiêu chuẩn thành phẩm.

9.5. Nội quy an toàn và vệ sinh công nghiệp nơi sản xuất dược phẩm.

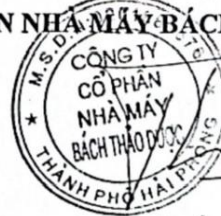
9.6. Hồ sơ tài liệu quản lý chất lượng của nhà máy.

Ngày 28 tháng 11 năm 2024

CÔNG TY CỔ PHẦN NHÀ MÁY BẠCH THẢO DƯỢC



CÔNG CHỨNG VIÊN
Nguyễn Quana Minh



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Phùng Văn Thảo

PHỤ LỤC 4
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN VÀ TÁC DỤNG
CỦA CAO KHÔ “THĂNG THANH GIÁNG TRỌC”

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

GIẤY XÁC NHẬN

Bộ môn Dược lý, Viện Đào tạo Dược, Học viện Quân y xác nhận học viên Trần Đức Quang Huy thực hiện nội dung nghiên cứu thực nghiệm của đề tài luận văn “Nghiên cứu độc tính bán trường diễn và tác dụng của cao khô Thăng Thanh Giáng Trọc trên mô hình bệnh thận mạn bằng Adenine” tại Bộ môn từ 04/2024 đến 10/2024

Các nội dung nghiên cứu:

- Đánh giá độc tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên thực nghiệm.
- Đánh giá tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên mô hình bệnh thận mạn bằng adenine.

Học viện Quân y xác nhận chữ ký của
Đại tá PGS.TS Nguyễn Hoàng Ngân,
Chủ nhiệm Bộ môn Dược lý là đúng



Đại tá
Trần Ngọc Dũng

Hà Nội, ngày 10 tháng 12 năm 2024
Chủ nhiệm Bộ môn

Đại tá PGS. TS. Nguyễn Hoàng Ngân

HỌC VIỆN QUẢN Y
BỘ MÔN DƯỢC LÝ

SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU

Đề tài: **NGHIÊN CỨU ĐỘ TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN VÀ TÁC DỤNG CỦA CAO KHÔ
“THĂNG THANH GIÁNG TRỌC” TRÊN MÔ HÌNH BỆNH THẬN MẠN BẰNG ADENINE**

Nội dung:

1. Đánh giá độ tính bán trường diễn của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên thực nghiệm.
2. Đánh giá tác dụng của cao khô “Thăng thanh giáng trọc” trên mô hình bệnh thận mạn bằng adenine.

Hà Nội - 2024

**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH BẢN TRƯỜNG DIỄN CỦA
CAO KHÔ THẮNG THANH GIĂNG TRỌC TRÊN THỰC NGHIỆM**

Kết quả đánh giá cân nặng chuột

Lô chứng

TT	Dấu	TLCT (g)		
		N0	N45	N90
1	Đầu	192	207	225
2	Đầu - CTF	186	210	218
3	Đầu - CTT	198	227	242
4	Đầu - CSF	190	208	221
5	Đầu - CST	198	217	241
6	Đầu - 2CF	181	208	220
7	Đầu - 2 chân trái	199	224	243
8	Đầu - 2 chân trước	192	207	228
9	Đầu - 2CS	188	210	229
10	Đầu - SF	182	201	217

Lô trị 1

TT	Dấu	TLCT (g)		
		N0	N45	N90
11	Lưng	196	205	229
12	Lưng - CTF	185	201	219
13	Lưng - CTT	200	246	252
14	Lưng - CSF	192	200	221
15	Lưng - CST	198	206	226
16	Lưng - 2CF	186	205	212
17	Lưng - 2 chân trái	195	216	232
18	Lưng - 2 chân trước	188	214	226
19	Lưng - 2CS	190	209	225
20	Lưng - SF	185	200	229

Lô trị 2

TT	Dấu	TLCT (g)		
		N0	N45	N90
1	Đuôi	182	195	207
2	Đầu - Đ - CTF	192	214	239
3	Đuôi - CTT	195	213	218
4	Đuôi - CSF	196	221	230
5	Đầu - Đ - 2 CTrái	185	198	218
6	Đuôi - 2CF	199	222	234
7	Đuôi - 2C trái	195	208	232
8	Đuôi - 2C trước	188	206	226
9	Đuôi - 2CS	198	232	255
10	Đuôi - SF	198	221	234

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA CAO KHÔ THĂNG THANH GIÁNG TRỌC TRÊN THỰC NGHIỆM

Lô chứng

TT	Dấu	N0						N45						N90					
		WBC/g	RBC T ₁	HGB g/l	HCT %	MCV fl	PLT G ₁	WBC G ₁	RBC T ₁	HGB g/l	HCT %	MCV fl	PLT G ₁	WBC G ₁	RBC T ₁	HGB g/l	HCT %	MCV fl	PLT G ₁
1	Đầu	9,41	8,07	147	35,7	40,1	627	5,47	7,77	134	36	45,9	610	5,48	6,81	132	34,6	48,7	615
2	Đầu - CTF	7,5	8,61	144	29,8	41,6	901	6,44	7,21	116	31,1	44	793	5,58	7,81	110	30,1	44,4	617
3	Đầu - CTT	3,39	7,56	146	31,5	52,5	385	6,73	7,02	115	31,1	44	797	6,28	6,68	113	28,8	49,4	749
4	Đầu - CSF	4,39	5,8	106	28,1	49,3	525	5,23	7,46	128	33,2	44,9	735	7,48	6,93	131	30,6	41,9	647
5	Đầu - CST	6,99	7,31	133	28,6	50,5	597	5,02	7,86	132	35	44,9	741	6,94	7,56	129	34,1	51,3	492
6	Đầu - 2CF	4,97	8,33	153	32,9	42,8	736	7,85	7,47	156	35,4	48,7	796	7,59	7,8	158	37,7	44,3	721
7	Đầu - 2CTrái	6,53	7,45	143	31,1	45	698	7,9	8,9	141	34,3	44,6	535	5,64	8,27	139	39,8	43,1	719
8	Đầu - 2CTrước	7,09	7,08	141	32,2	54,7	716	5,8	8,43	139	35,7	42,6	823	7,63	9,18	139	29,3	46,3	754
9	Đầu - 2CS	4,02	9,11	135	40,1	52,1	705	7,13	8,67	139	36,5	49,8	706	8,2	9,5	142	38	48,1	946
10	Đầu - SF	9,73	7,13	109	26,3	50,5	982	7,24	8,7	139	27,1	42,6	736	8,25	7,47	144	38,2	44,1	733

Lô trị 1

11	Lưng	9,89	6,83	132	33,1	41,9	679	5,36	7,43	131	34,1	44,8	675	6,78	5,98	111	27,8	49,1	589
12	Lưng - CTF	5,59	8	133	33,9	43	591	9,17	7,54	128	32,8	48,6	623	6,7	6,91	112	30,1	52,8	615
13	Lưng - CTT	7,06	7,41	123	32,5	40	926	3,93	7,74	123	32,5	40,6	656	6,65	7,97	131	35	43,9	640
14	Lưng - CSF	7,03	7,25	124	31,7	53	951	5,92	6,81	113	29,5	47,3	663	6,39	8,58	130	36,2	49,6	680
15	Lưng - CSI	5,47	6,75	123	33	45,8	542	6,71	5,91	111	28,8	48,6	660	6,73	6,52	113	28,8	44,1	934
16	Lưng - 2CF	6,85	8,43	118	39,7	42,9	819	6,37	7,08	125	40,7	56,2	694	5,37	8,73	134	37,3	44,2	605
17	Lưng - 2CTrái	7,16	9,08	157	40,6	44,5	777	6,3	8,63	140	38,2	57,1	728	7,22	8,51	168	37,3	50,3	655
18	Lưng - 2CTrước	6,25	9,19	158	31,7	54,3	973	5,94	8,16	160	35,7	47,2	688	7,26	7,28	164	35,1	40,4	663
19	Lưng - 2CS	7,09	8,95	136	30	49,7	575	5,9	8,73	140	37	44,5	761	6,7	6,93	115	30,5	50	619
20	Lưng - SF	7,1	6,78	116	29,3	55,7	790	7,19	9,38	126	34,1	37,6	254	8,48	9,61	129	35,2	44,2	362

Lô trị 2

21	Đuôi	7,68	7,69	121	29,1	41,7	823	5,57	7,79	132	34,7	44,9	561	6,02	7,99	130	34,6	46,6	577
22	Đuôi - Đ - CTF	6,39	7,22	131	32,1	47,5	674	9,45	7,56	132	32,2	43	396	6,19	7,67	136	35,9	46,6	525
23	Đuôi - CTT	5,77	7,04	120	28,4	44,6	884	7,33	7,15	132	32,9	46,9	576	6,19	7,31	130	34	46,6	549
24	Đuôi - CSF	5,45	6,93	131	33	46,6	768	5,43	6,64	98,9	29,5	45,9	893	6,38	8,04	132	34,6	43,6	674
25	Đuôi - Đ - 2CTrái	8,57	7,81	136	34,2	46,6	594	6,81	8,62	135	37,8	44	701	5,93	7,9	123	32,7	46,6	702
26	Đuôi - 2CF	5,52	8,46	142	36,1	48,4	513	6,09	8,46	141	37,5	47,7	633	6,22	8,43	139	40,2	48,4	696
27	Đuôi - 2CTrái	5,77	8,19	118	36,1	49,4	590	6,54	6,47	109	27,9	48,7	575	7,79	7,41	108	34,1	49,4	607
28	Đuôi - 2C trước	5,85	8,19	140	35,9	49,4	785	5,45	7,86	134	34,2	46,7	773	5,19	7,43	127	32,5	47,4	732
29	Đuôi - 2CS	5,6	8,29	161	36,8	49,4	792	6,32	7,82	164	36,3	49,8	683	6,37	8,2	155	35,6	48,4	582
30	Đuôi - SF	5,8	8,2	139	36,3	49,4	779	5,01	8,51	140	37,8	47,7	755	9,07	8,88	147	29,2	47,4	713

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA CAO KHÔ THĂNG THANH GIÁNG TRỌC TRÊN THỰC NGHIỆM

Lô chứng

TT	Dấu	N0					N45					N90				
		Cholesterol mmol/l	Albumin g/l	Creatinin μmol/l	GPT U/L	GOT U/L	Cholesterol mmol/l	Albumin g/l	Creatinin μmol/l	GPT U/L	GOT U/L	Cholesterol mmol/l	Albumin g/l	Creatinin μmol/l	GPT U/L	GOT U/L
1	Đầu	2	21,3	80,5	78,6	87,3	2,6	19,4	61,1	74,7	78,6	1,7	23,3	63,1	66	104,8
2	Đầu - CTF	2	18,4	86,3	105,7	118,3	1,9	19,4	66,9	98	123,2	1,5	18,4	70,8	41,7	111,6
3	Đầu - CTT	2,4	21,3	71,8	89,2	92,2	2,3	20,4	65	102,8	87,3	1,9	23,3	64	85,4	120,3
4	Đầu - CSF	1,9	20,4	74,7	83,4	86,3	1,6	18,4	70,8	86,3	105,7	2,2	19,4	92,2	69,8	115,4
5	Đầu - CST	2,4	21,3	72,8	97	100,9	2,1	20,4	69,8	92,2	114,5	1,7	21,3	62,1	95,1	68,9
6	Đầu - 2CF	2,5	21,6	69	105,1	115,4	2,4	20,6	74,2	84,5	148,3	1,6	24,7	92,7	86,5	120,5
7	Đầu - 2 chân trái	2,1	22,7	82,4	81,4	99,9	2,2	25,8	73,1	86,5	111,2	2,2	19,6	61,8	87,6	98,9
8	Đầu - 2 chân trước	2,6	21,6	98,9	88,6	113,3	1,9	20,6	69	75,2	78,3	2,1	25,8	74,2	79,3	109,2
9	Đầu - 2CS	2,3	22,7	82,4	122,6	132,9	2,2	21,6	69	102	113,3	2,5	23,7	70	112,3	88,6
10	Đầu - SF	1,8	22,7	73,1	85,5	83,4	2	20,6	95,8	124,6	185,4	2,1	24,7	74,2	96,8	127,7

Lô trị 1

11	Lưng	2,2	22,3	82,5	113,5	131	1,6	19,4	69,8	94,1	98,9	1,6	23,3	61,1	76,6	105,7
12	Lưng - CTF	1,6	21,3	74,7	60,1	117,4	2,1	20,4	66	99,9	136,8	2,3	21,3	71,8	149,4	127,1
13	Lưng - CTT	2,5	21,3	77,6	62,1	94,1	2	23,3	68,9	44,6	124,2	1,8	25,2	64	74,7	86,3
14	Lưng - CSF	2,3	18,4	78,6	48,5	72,8	2,1	22,3	83,4	57,2	60,1	2,4	19,4	81,5	80,5	83,4
15	Lưng - CST	2	21,3	67,9	86,3	82,5	1,9	19,4	74,7	91,2	106,7	2	23,3	63,1	66,9	75,7
16	Lưng - 2CF	2,3	21,6	82,4	70	76,2	2,3	25,8	68	121,5	97,9	2	20,6	92,7	82,4	81,4
17	Lưng - 2 chân trái	1,8	23,7	69	100,9	112,3	2,3	21,6	78,3	81,4	70	2,4	19,6	64,9	94,8	58,7
18	Lưng - 2 chân trước	2,2	23,7	85,5	134,9	132,9	2,1	22,7	71,1	84,5	94,8	2,6	21,6	88,6	79,3	111,2
19	Lưng - 2CS	2,6	20,6	83,4	95,8	76,2	2,1	19,6	97,9	95,8	117,4	2,3	21,6	69	96,8	114,3
20	Lưng - SF	2,3	21,6	94,8	92,7	87,6	2,2	23,7	83,4	74,2	98,9	2,1	24,7	75,2	51,5	78,3

Lô trị 2

21	Đuôi	2,1	21,3	80,5	103,8	102,8	1,8	19,4	71,8	100,9	108,6	1,6	22,3	58,2	63,1	83,4
22	Đuôi - Đ - CTF	2	21,3	77,6	114,5	99,9	2	22,3	66,9	119,3	140,7	1,8	21,3	78,6	77,6	69,8
23	Đuôi - CTT	2	20,4	69,8	50,4	88,3	1,9	18,4	72,8	30,1	65	2,2	19,4	60,1	78,6	121,3
24	Đuôi - CSF	2,1	18,4	72,8	110,6	88,3	1,8	19,4	67,9	66,9	98,9	1,7	24,3	95,1	96	88,3
25	Đuôi - Đ - 2CTrái	1,8	21,3	81,5	68,9	113,5	2,1	19,4	77,6	81,5	98	1,6	23,3	61,1	60,1	82,5
26	Đuôi - 2CF	2,2	23,7	81,4	107,1	116,4	2,1	22,7	78,3	82,4	120,5	2,6	19,6	77,3	70	124,6
27	Đuôi - 2CTrái	2,3	22,7	90,6	106,1	81,4	2,2	21,6	71,1	100,9	97,9	2,3	24,7	57,7	107,1	95,8
28	Đuôi - 2C trước	1,6	24,7	78,3	80,3	114,3	2,2	25,8	90,6	99,9	149,4	2	26,8	68	94,8	91,7
29	Đuôi - 2CS	2,3	22,7	75,2	100,9	132,9	1,8	20,6	74,2	120,5	126,7	1,9	24,7	79,3	69	87,6
30	Đuôi - SF	2,6	22,7	73,1	103	114,3	2,3	21,6	76,2	70	102	2,2	19,6	71,1	96,8	120,5

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA CAO KHÔ "THĂNG THANH GIÁNG TRỌC"

Kết quả đánh giá cân nặng chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Cân nặng chuột (g)		
	Trước gây bệnh (a)	Trước uống thuốc (b)	Sau uống thuốc 28 ngày (c)
Lô chứng (1)	19,65 ± 1,86	22,18 ± 2,09	23,86 ± 2,63
Mô hình (2)	19,98 ± 2,01	19,63 ± 1,89	19,37 ± 1,96
TTGT-1 (3)	19,31 ± 1,72	19,40 ± 1,91	21,98 ± 2,02
TTGT-2 (4)	19,75 ± 1,96	19,54 ± 1,99	22,25 ± 2,11

Kết quả đánh giá nồng độ ure huyết thanh của chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Nồng độ ure huyết thanh (mmol/l)		
	Trước gây bệnh (a)	Trước uống thuốc (b)	Sau uống thuốc 28 ngày (c)
Lô chứng (1)	7,72 ± 0,92	7,69 ± 0,86	8,01 ± 0,95
Mô hình (2)	7,68 ± 0,95	24,93 ± 2,98	33,57 ± 3,82
TTGT-1 (3)	7,48 ± 0,79	24,36 ± 3,04	15,29 ± 2,49
TTGT-2 (4)	7,92 ± 0,86	25,12 ± 2,79	11,85 ± 2,05

Kết quả đánh giá nồng độ creatinin huyết thanh của chuột ($\bar{X} \pm SD$, $n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Nồng độ creatinin huyết thanh ($\mu\text{mol/l}$)		
	Trước gây bệnh (a)	Trước uống thuốc (b)	Sau uống thuốc 28 ngày (c)
Lô chứng (1)	36,29 ± 3,74	36,71 ± 3,91	37,02 ± 4,11
Mô hình (2)	35,97 ± 3,53	88,95 ± 9,23	108,26 ± 12,84
TTGT-1 (3)	36,99 ± 4,02	90,12 ± 9,56	61,56 ± 7,93
TTGT-2 (4)	35,41 ± 3,61	89,28 ± 9,19	54,21 ± 6,57

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA CAO KHÔ "THANH THĂNG GIÁNG TRỌC"

STT	Các chỉ số huyết học máu chuột											
	Số lượng hồng cầu (T/l)				Hàm lượng huyết sắc tố (g/l)				Hematocrit máu chuột (%)			
	Chứng	Mô hình	TIGT-1	TIGT-2	Chứng	Mô hình	TIGT-1	TIGT-2	Chứng	Mô hình	TIGT-1	TIGT-2
1	11,57	6,05	8,81	8,02	165,1	98,9	119,9	151,1	47,35	39,15	47,35	49,1
2	9,54	5,65	7,41	9,79	177,5	97,9	121,9	142,1	45,83	36,56	48,88	47,42
3	9,12	5,67	6,38	10,13	145,2	95,4	104,8	120,4	39,99	47,79	36,47	48,86
4	9,39	5,36	7,09	8,66	163,4	101	127,4	138	50,69	48,64	38,24	37,97
5	8,86	6,91	7,65	9,64	167,7	93,4	118,2	124,1	40,49	41,42	45,49	40,07
6	10,24	6,82	7,16	9,32	145,4	115,6	125,1	121,8	38,21	39,33	38,11	37,51
7	11,13	7,26	7,92	8,21	174,1	122,2	153,8	130,1	42,06	39,91	43,86	43,59
8	11,02	5,82	6,35	8,28	140,1	128,4	134,5	158,8	38,13	46,51	38,66	40,33
9	8,88	6,86	8,84	10,12	126,5	112,7	143,6	120,1	42,03	41,92	41,37	37,95
10	8,84	5,24	6,88	7,64	144,2	102,9	126	152,1	33,14	38,58	43,67	38,52
Mean	9,86	6,16	7,45	8,98	154,92	106,84	127,52	135,86	41,79	41,98	42,21	42,13
SD	1,05	0,73	0,88	0,93	16,81	12,09	13,74	14,61	5,08	4,21	4,29	4,72

STT	Số lượng nước tiểu 24h (ml/24h)											
	Trước gây bệnh				Trước uống thuốc				Sau uống thuốc 28 ngày			
	Chứng	Mô hình	TIGT-1	TIGT-2	Chứng	Mô hình	TIGT-1	TIGT-2	Chứng	Mô hình	TIGT-1	TIGT-2
1	0,998	0,806	1,053	0,801	0,910	3,244	4,454	5,051	1,062	6,399	5,367	4,896
2	0,806	0,757	0,912	0,977	0,988	3,309	3,005	4,694	0,941	5,976	5,668	4,949
3	0,751	0,711	0,797	1,011	0,791	3,119	3,194	3,467	0,892	8,812	4,092	4,575
4	0,793	0,716	0,853	0,864	0,901	3,032	3,282	2,998	1,045	6,495	3,907	3,322
5	0,719	0,985	0,921	0,962	0,924	3,107	3,081	3,077	0,793	6,262	5,279	3,206
6	0,885	0,914	0,882	0,939	0,802	4,113	3,432	3,109	0,671	6,429	4,155	3,082
7	0,972	0,992	0,964	0,819	0,963	5,279	4,898	3,148	0,844	6,523	3,635	3,635
8	0,961	0,711	0,803	0,826	0,772	5,632	5,099	5,165	0,705	8,562	3,832	3,028
9	0,735	0,969	1,046	1,001	0,694	4,069	5,176	3,046	0,864	6,852	5,819	3,132
10	0,711	0,702	0,838	0,762	0,795	3,388	3,241	5,382	0,673	6,306	5,376	3,037
Mean	0,833	0,826	0,907	0,896	0,854	3,829	3,886	3,914	0,849	6,862	4,713	3,686
SD	0,112	0,125	0,091	0,092	0,096	0,940	0,905	1,019	0,142	0,989	0,857	0,799

STT	Cân nặng chuột (g)				Cân nặng thận chuột (g/chuột)				Cân nặng thận chuột (g/100g chuột)			
	Chứng	Mô hình	TIGT-1	TIGT-2	Chứng	Mô hình	TIGT-1	TIGT-2	Chứng	Mô hình	TIGT-1	TIGT-2
1	26,51	21,32	24,77	20,58	2,633	2,479	2,7502	2,416	9,932	11,628	11,103	11,740
2	25,13	17,46	24,72	24,68	2,383	1,961	2,279	2,711	9,481	11,231	9,219	10,985
3	26,38	21,35	20,67	24,63	2,53	2,732	2,162	2,5704	9,591	12,796	10,460	10,436
4	21,86	17,68	22,04	24,64	1,994	2,009	2,131	2,257	9,122	11,363	9,669	9,160
5	20,18	21,05	20,41	20,38	1,648	2,295	2,085	2,302	8,168	10,903	10,216	11,295
6	26,04	17,47	20,56	20,29	2,374	2,195	2,204	2,033	9,117	12,564	10,720	10,020
7	24,01	21,32	20,92	24,61	2,153	2,431	2,23	2,611	8,967	11,402	10,660	10,610
8	21,19	21,07	24,94	21,88	2,025	2,873	2,679	2,298	9,556	13,636	10,742	10,503
9	20,68	17,51	20,66	20,33	1,916	2,099	2,41	1,884	9,265	11,987	11,665	9,267
10	26,62	17,46	20,12	20,46	2,2	2,155	2,431	1,862	8,264	12,342	12,083	9,101
Mean	23,86	19,37	21,98	22,25	2,19	2,32	2,34	2,29	9,146	11,985	10,654	10,312
SD	2,63	1,96	2,02	2,11	0,30	0,30	0,23	0,30	0,565	0,846	0,852	0,917

STT	Protein niệu 24h (µg/24h)											
	Trước gây bệnh				Trước uống thuốc				Sau uống thuốc 28 ngày			
	Chứng	Mô hình	TIGT-1	TIGT-2	Chứng	Mô hình	TIGT-1	TIGT-2	Chứng	Mô hình	TIGT-1	TIGT-2
1	1,45	1,18	1,38	1,13	1,33	1,97	2,26	2,12	1,34	2,61	1,96	1,68
2	1,44	1,11	1,2	1,37	1,45	1,94	1,99	2,31	1,36	2,24	1,57	1,72
3	1,24	1,04	1,05	1,42	1,16	1,76	1,79	2,07	1,29	3,15	1,69	1,51
4	1,31	1,15	1,12	1,11	1,32	1,97	1,84	1,92	1,51	2,55	1,53	1,34
5	1,39	1,34	1,21	1,45	1,35	1,99	2,03	1,86	1,15	2,45	1,89	1,63
6	1,47	1,24	1,16	1,32	1,11	2,16	1,92	1,98	1,23	2,82	1,57	1,45
7	1,41	1,45	1,26	1,15	1,35	2,17	2,26	1,97	1,21	2,56	1,48	1,47
8	1,49	1,14	1,05	1,16	1,15	2,26	2,47	2,38	1,02	3,06	1,74	1,52
9	1,32	1,32	1,31	1,41	1,12	2,04	2,14	1,94	1,25	2,69	1,82	1,37
10	1,28	1,13	1,16	1,07	1,16	1,88	1,92	2,59	0,98	2,77	1,96	1,23
Mean	1,38	1,21	1,19	1,26	1,25	2,01	2,06	2,11	1,23	2,69	1,72	1,49
SD	0,09	0,13	0,11	0,15	0,12	0,15	0,22	0,24	0,16	0,27	0,18	0,16

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA CAO KHÔ "THANH THẮNG GIÁNG TRỌC"

STT	Cân nặng chuột (g)											
	Trước gây bệnh				Trước uống thuốc				Sau uống thuốc 28 ngày			
	Chứng	Mô hình	TTGT-1	TTGT-2	Chứng	Mô hình	TTGT-1	TTGT-2	Chứng	Mô hình	TTGT-1	TTGT-2
1	21,92	22	21,76	18	24,74	21,18	22,06	17,71	26,51	21,32	24,77	20,58
2	18,31	18,01	21,54	21,99	20,66	17,69	22,04	21,86	25,13	17,46	24,72	24,68
3	21,73	21,98	18,16	21,95	24,56	21,61	18,02	21,72	26,38	21,35	20,67	24,63
4	18,01	18,24	19,36	21,96	20,25	17,92	19,51	21,73	21,86	17,68	22,04	24,64
5	18,27	21,72	18,02	18	20,62	21,29	18,01	17,91	20,18	21,05	20,41	20,38
6	21,61	18,02	18,06	18,01	24,39	17,97	18,14	17,92	26,04	17,47	20,56	20,29
7	18,69	22	18,12	21,93	21,09	21,61	18,02	21,91	24,01	21,32	20,92	24,61
8	18,04	21,74	21,91	19,57	20,46	21,36	22,18	19,16	21,19	21,07	24,94	21,88
9	18,02	18,12	18,15	18,04	20,34	17,94	17,93	17,75	20,68	17,51	20,66	20,33
10	21,93	18,01	18,03	18,02	24,69	17,69	18,11	17,73	26,62	17,46	20,12	20,46
Mean	19,65	19,98	19,31	19,75	22,18	19,63	19,40	19,54	23,86	19,37	21,98	22,25
SD	1,86	2,01	1,72	1,96	2,09	1,89	1,91	1,99	2,63	1,96	2,02	2,11

STT	Nồng độ ure huyết thanh (mmol/l)											
	Trước gây bệnh				Trước uống thuốc				Sau uống thuốc 28 ngày			
	Chứng	Mô hình	TTGT-1	TTGT-2	Chứng	Mô hình	TTGT-1	TTGT-2	Chứng	Mô hình	TTGT-1	TTGT-2
1	9,06	7,53	8,85	6,63	8,19	23,07	22,9	27,96	8,69	31,58	17,76	14,9
2	7,62	7,17	7,03	8,64	8,89	22,37	21,22	25,89	8,59	28,46	18,51	14,47
3	7,06	7,26	7,01	8,94	7,16	22,36	20,03	22,09	7,45	38,21	12,76	14,43
4	7,35	6,81	7,12	7,56	8,08	23,28	24,22	25,73	9,89	39,61	12,06	10,57
5	6,59	8,32	7,61	8,99	8,34	21,08	22,81	23,28	7,95	33,12	18,51	10,05
6	7,92	8,26	7,19	8,31	7,22	26,67	24,13	22,52	7,75	31,65	12,48	9,41
7	9,02	9,45	7,96	7,91	8,63	29,31	29,81	24,13	8,06	32,24	16,32	12,41
8	8,69	7,19	6,38	7,22	6,97	29,67	25,82	29,81	7,25	37,96	13,64	10,91
9	6,99	8,55	8,68	8,3	6,21	25,8	28,62	21,83	8,09	33,55	15,08	10,52
10	6,88	6,27	7,01	6,74	7,17	25,65	24,07	27,93	6,35	29,28	15,74	10,81
Mean	7,72	7,68	7,48	7,92	7,69	24,93	24,36	25,12	8,01	33,57	15,29	11,85
SD	0,92	0,95	0,79	0,86	0,86	2,98	3,04	2,79	0,95	3,82	2,49	2,05

STT	Nồng độ creatinin huyết thanh (μmol/l)											
	Trước gây bệnh				Trước uống thuốc				Sau uống thuốc 28 ngày			
	Chứng	Mô hình	TTGT-1	TTGT-2	Chứng	Mô hình	TTGT-1	TTGT-2	Chứng	Mô hình	TTGT-1	TTGT-2
1	42,6	35,32	43,74	31,62	39,12	82,33	84,71	99,29	40,18	100,95	70,52	63,17
2	35,13	33,58	34,75	38,6	42,06	81,93	85,49	92,03	39,72	91,69	72,74	61,01
3	33,92	33,11	33,65	39,94	34,42	79,39	74,09	79,02	35,34	123,24	53,19	64,92
4	34,56	31,89	35,19	33,77	38,69	84,08	89,59	90,86	44,83	127,75	51,54	48,86
5	32,99	38,96	38,61	38,02	39,73	77,73	84,38	82,85	36,76	106,82	70,57	48,98
6	37,32	39,21	35,54	37,21	34,48	95,11	89,26	80,05	35,83	101,68	54,26	48,65
7	40,61	41,25	39,34	33,16	41,02	101,77	108,51	86,02	37,26	102,92	63,82	56,21
8	40,56	33,97	31,53	32,25	33,19	103,58	95,25	103,86	33,72	125,09	54,93	51,89
9	32,67	40,04	42,9	39,44	30,16	92,07	100,86	79,56	37,24	108,11	60,33	48,83
10	32,55	32,36	34,65	30,11	34,25	91,54	89,04	99,28	29,36	94,34	63,69	49,56
Mean	36,29	35,97	36,99	35,41	36,71	88,95	90,12	89,28	37,02	108,26	61,56	54,21
SD	3,74	3,53	4,02	3,61	3,91	9,23	9,56	9,19	4,11	12,84	7,93	6,57

Kết quả đánh giá một số chỉ số huyết học của chuột ($\bar{X} \pm SD, n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Số lượng hồng cầu máu chuột (T/l)	Hàm lượng huyết sắc tố máu chuột (g/l)	Hematocrit máu chuột (%)
Lô chứng (1)	9,86 ± 1,05	154,92 ± 16,81	41,79 ± 5,08
Mô hình (2)	6,16 ± 0,73	106,84 ± 12,09	41,98 ± 4,21
TTGT-1 (3)	7,45 ± 0,88	127,52 ± 13,74	42,21 ± 4,29
TTGT-2 (4)	8,98 ± 0,93	135,86 ± 14,61	42,13 ± 4,72

Kết quả đánh giá số lượng nước tiểu 24h của chuột ($\bar{X} \pm SD, n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Số lượng nước tiểu 24h (ml/24h)		
	Trước gây bệnh (a)	Trước uống thuốc (b)	Sau uống thuốc 28 ngày (c)
Lô chứng (1)	0,833 ± 0,112	0,854 ± 0,096	0,849 ± 0,142
Mô hình (2)	0,826 ± 0,125	3,829 ± 0,940	6,862 ± 0,989
TTGT-1 (3)	0,907 ± 0,091	3,886 ± 0,905	4,713 ± 0,857
TTGT-2 (4)	0,896 ± 4,02	3,914 ± 1,019	3,686 ± 0,799

Kết quả đánh giá protein niệu 24h của chuột ($\bar{X} \pm SD, n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Protein niệu 24h của chuột ($\mu\text{g}/24\text{h}$)		
	Trước gây bệnh (a)	Trước uống thuốc (b)	Sau uống thuốc 28 ngày (c)
Lô chứng (1)	1,38 ± 0,09	1,25 ± 0,12	1,23 ± 0,16
Mô hình (2)	1,21 ± 0,13	2,01 ± 0,15	2,69 ± 0,27
TTGT-1 (3)	1,19 ± 0,11	2,06 ± 0,22	1,72 ± 0,18
TTGT-2 (4)	1,26 ± 0,15	2,11 ± 0,24	1,49 ± 0,16

Kết quả đánh giá cân nặng thận chuột ($\bar{X} \pm SD, n = 10$ ở mỗi lô)

Lô nghiên cứu	Cân nặng thận chuột (g/100g chuột)	% giảm so với lô mô hình
Lô chứng (1)	9,146 ± 0,565	-
Mô hình (2)	11,985 ± 0,846	13,89 %
TTGT-1 (3)	10,654 ± 0,852	15,15 %
TTGT-2 (4)	10,312 ± 0,917	16,41 %