

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt (TSLT-TTL) là thuật ngữ dùng thay thế cho các tên gọi trước đây như: phì đại lành tính tuyến tiền liệt, u xơ tuyến tiền liệt, bướu lành tính tuyến tiền liệt... Mặc dù là một bệnh lành tính, ít gây nguy hiểm đến tính mạng, nhưng là bệnh hay gặp nhất ở nam giới trung niên và tăng dần theo tuổi, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Tỷ lệ mắc TSLT-TTL có xu hướng ngày một gia tăng trên toàn thế giới [1]. Các nghiên cứu cho thấy, TSLT-TTL chiếm tỉ lệ 20% nam giới ở độ tuổi 41 - 50, 50% ở độ tuổi 51 - 60 và trên 90% khi > 80 tuổi. Tại Mỹ, TSLT-TTL tác động đến 70% nam giới ở tuổi 60 - 69 và 80% nam giới trên 70 tuổi [2]. Ở Việt Nam, theo Trần Đức Thọ và Đỗ Thị Khánh Hỷ, trong điều tra 1345 nam giới trên 45 tuổi, tỉ lệ mắc TSLT-TTL là 61,2% và tăng dần theo lứa tuổi [3].

TSLT-TTL tiến triển từ từ và thường gây ra triệu chứng sau 50 tuổi. Giai đoạn đầu chủ yếu gây rối loạn tiểu tiện, giai đoạn sau có thể gây nhiều biến chứng do làm tắc đường dẫn niệu như: bí đái cấp tính, viêm đường tiết niệu, sỏi bàng quang, túi thừa bàng quang, suy thận...[4], [5].

Hiện nay có nhiều phương pháp khác nhau để điều trị TSLT-TTL với mục đích làm giảm triệu chứng, nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân và đề phòng các biến chứng. Điều trị ngoại khoa bằng phẫu thuật mổ bóc u, cắt u qua nội soi hoặc điều trị nội khoa bằng hoá dược. Tuy nhiên, phẫu thuật có thể gây các biến chứng như: bí tiểu, chảy máu, viêm đường tiết niệu, thời gian tái phát tương đối ngắn, đặc biệt có thể gây xuất tinh ngược, rối loạn cương dương...[6]. Vì vậy, phần lớn bệnh nhân đều muốn tìm những phương pháp điều trị nội khoa để tránh không phải làm phẫu thuật cho một bệnh lành tính ở tuổi mà sức khỏe đã giảm sút và có nhiều bệnh khác kèm theo. Điều trị nội khoa bằng các thuốc kháng α 1-adrenergic, các thuốc kháng androgen, các hormon... đang được ứng dụng rộng rãi nhưng cũng có những tác dụng không mong muốn như choáng váng, hạ huyết áp tư thế, sung đau vú, giảm số lượng

và chất lượng tinh trùng, đặc biệt là làm thay đổi nồng độ PSA trong máu... nhất là khi bệnh nhân phải dùng thuốc dài ngày [3], [5], [6], [7], [8]. Chính vì vậy, việc tìm ra các chế phẩm thuốc có nguồn gốc thảo mộc có tác dụng làm giảm triệu chứng mà lại hạn chế được các tác dụng không mong muốn luôn là mục tiêu của các nhà nghiên cứu.

Trong YHCT, căn cứ vào chứng trạng lâm sàng của TSLT-TTL có các rối loạn tiểu tiện như tiểu khó, tiểu rắt, tiểu nhiều lần... bệnh được xếp vào phạm vi các chứng “Long bế”, “Lâm chứng” và “Di niệu”. Phương pháp điều trị chủ yếu là bổ thận, lợi niệu, hoạt huyết, thông lâm, nhuận kiên, tán kết [9]. Tế sinh thận khí phương là bài thuốc cổ phương có tác dụng bổ thận, tăng cường khí hoá bàng quang, trên lâm sàng thường được dùng để điều trị những bệnh nhân có chứng di niệu, long bế. Bài thuốc đã được dùng trên lâm sàng để điều trị những bệnh nhân TSLT-TTL có tác dụng tốt.

Cốm “Tiền liệt HC” được gia giảm từ Tế sinh thận khí phương. Thành phần bài thuốc gồm các vị thuốc nguồn gốc thảo mộc, có tác dụng bổ thận thông lâm, hóa khí lợi thủy, hoạt huyết tán kết. Bài thuốc giúp khí hóa bàng quang, tăng sức lợi niệu, các vị thuốc hoạt huyết tán kết mạnh có tác dụng tiêu trừ các khối tích trệ trong cơ thể, thích hợp để điều trị TSLT-TTL. Hiện nay chưa có nghiên cứu toàn diện, hệ thống và khoa học để khẳng định hiệu quả của bài thuốc này. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mong muốn kế thừa, bảo tồn và phát triển y dược học cổ truyền, tìm ra một phương thuốc mới có nguồn gốc thảo dược có hiệu quả và an toàn để điều trị TSLT-TTL. Luận án được tiến hành với 2 mục tiêu:

- 1. Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn, tác dụng chống viêm và tác dụng giảm tăng sinh tuyến tiền liệt của cốm “Tiền liệt HC” trên thực nghiệm.***
- 2. Đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn của cốm “Tiền liệt HC” trên bệnh nhân TSLT-TTL thể thận khí hư.***

Chương 1

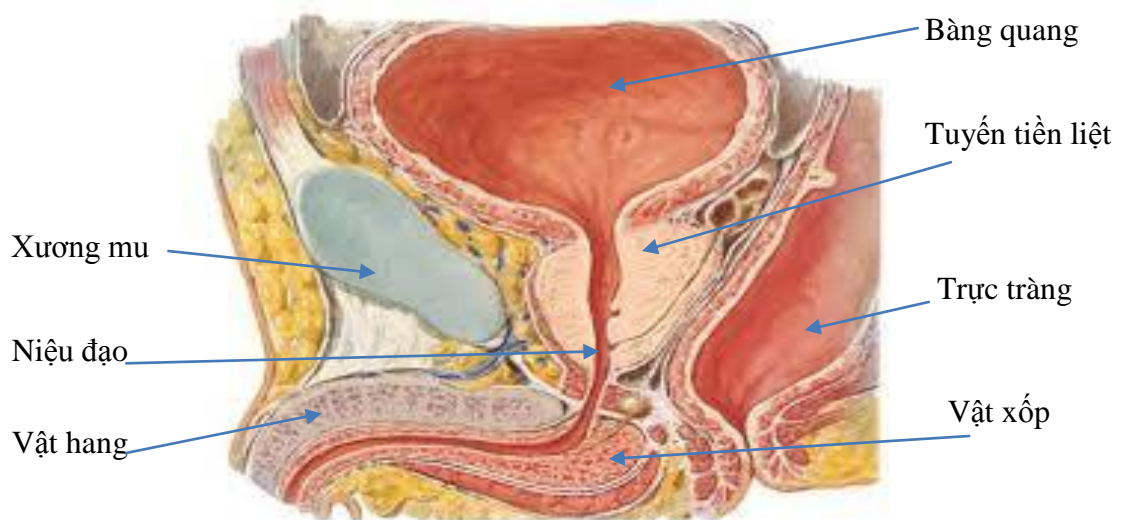
TỔNG QUAN

1.1. TỔNG QUAN VỀ TĂNG SINH LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI

1.1.1. Giải phẫu và sinh lý tuyến tiền liệt

1.1.1.1. Hình thể và vị trí

Tuyến tiền liệt (TTL) nằm ở ngay dưới cổ bàng quang, có hình nón, đáy ở trên và đỉnh ở dưới. Tuyến bao quanh phần niệu đạo sát cổ bàng quang, phần niệu đạo xuyên qua tuyến dài khoảng 3cm. TTL có 4 mặt (mặt trước, mặt sau và hai mặt dưới bên), một nền và một đỉnh. Thể tích TTL thay đổi tùy theo từng người và từng lứa tuổi. Thông thường ở nam giới lúc trưởng thành TTL rộng khoảng 4cm, cao 3cm, dày 2cm và nặng khoảng 15 - 20gr [10], [11], [12]. Vì TTL nằm ở gần trực tràng nên sự to lên của tuyến có thể kiểm tra bằng cách thăm khám hậu môn - trực tràng (Hình 1.1).



Hình 1.1. Tuyến tiền liệt qua thiết đồ đứng dọc [13].

1.1.1.2. Sự phân chia các thùy của tuyến tiền liệt

Có nhiều cách phân chia thùy của TTL như phân loại theo Lowsley, theo Gil Vernet... Về phương diện giải phẫu, TTL chia làm 3 thùy là thùy phải và

thùy trái (còn gọi là hai thùy bên) ngăn cách nhau bởi một rãnh ở mặt sau; thùy thứ 3 gọi là eo TTL hay thùy giữa, nằm giữa niệu đạo và ống phóng tinh.

* **Phân loại theo Mc Neal:** Mc Neal sử dụng danh từ vùng trung tâm, ngoại vi và vùng chuyển tiếp nối giữa hai vùng này, phân chia TTL thành 5 vùng hay vành đai tuyến riêng biệt. Niệu đạo là mốc dùng để phân chia. Phía sau niệu đạo là vùng trung tâm, phía trước là vùng đệm. Mỗi vùng tiếp xúc với một phần nhất định của niệu đạo TTL.

+ Vùng trung tâm (Central Zone - CZ): chiếm khoảng 20% khối lượng tuyến, bao quanh các ống phóng tinh và nửa sau của niệu đạo đầu TTL. Cấu trúc là các nhu mô tuyến, các ống bài xuất của tuyến đổ vào niệu đạo. Vùng này có tỷ lệ ung thư TTL thấp, từ 5-8% nhưng là nơi phát sinh TSLT-TTL.

+ Vùng ngoại vi (Peripheral Zone - PZ): chiếm khoảng 75% khối lượng của tuyến, bao gồm phần dưới và sau TTL bao quanh đoạn xa (đoạn dưới) của niệu đạo tiền liệt tuyến. Vùng này được cấu tạo bởi nhu mô TTL và các ống tuyến đổ vào phần dưới ụ núi. Đây là nơi xuất phát chủ yếu của hơn 70% ung thư TTL và phần lớn các trường hợp viêm TTL.

+ Vùng chuyển tiếp (Transition Zone - TZ): chiếm 5% khối lượng tuyến, bao quanh niệu đạo gần từ cổ bàng quang đến ụ núi, cấu tạo bởi một phần nhu mô TTL và các ống tuyến đổ vào phần giữa của ụ núi. Đây là nơi phát sinh TSLT-TTL.

+ Vùng mô trước TTL (quanh niệu đạo): chỉ chiếm 1% khối lượng của tuyến và nằm dọc theo niệu đạo TTL, ôm sát niệu đạo và bọc 2/3 chu vi phía sau của niệu đạo.

+ Vùng đệm xơ cơ trước (Anterior fibro-muscular Zone - AZ): chiếm tới gần 1/3 tổng khối lượng TTL nhưng lại không chứa các tuyến, chỉ gồm mô sợi và cơ trộn với các tế bào cơ và tế bào xơ đan xen [13], [14].

1.1.1.3. Sinh lý của tuyến tiền liệt

TTL là một tuyến ngoại tiết kiểu ống túi, gồm rất nhiều nang nhỏ, trong lòng nang được lót bằng những tế bào biểu mô chế tiết hình trụ, làm nhiệm vụ

tiết ra dịch của TTL [14], [15]. Lượng dịch do TTL bài tiết chiếm khoảng 30% thể tích tinh dịch phóng ra mỗi lần giao hợp. Dịch của TTL bao gồm các chất kẽm, acid xitric, fructose, photphorylcholin, specmin, acid amin tự do và các phosphatase acid để nuôi dưỡng và kích thích sự di động của tinh trùng, giúp tinh trùng di chuyển trong đường sinh dục nữ. TTL còn giúp ngăn cản tinh dịch chảy ngược về phía bàng quang trong quá trình phóng tinh [16].

1.1.2. Bệnh nguyên, bệnh sinh của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

Nguyên nhân sinh bệnh của TSLT-TTL còn nhiều điều chưa được thật sáng tỏ, tuy nhiên vì bệnh xuất hiện và phát triển ở người cao tuổi nên có khả năng là do sự thay đổi môi trường nội tiết ở người già. Hiện nay có một số khuynh hướng nghiên cứu về nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của bệnh là: Vai trò của nội tiết; Mối quan hệ giữa tổ chức đệm với lớp biểu mô và các yếu tố tăng trưởng; Sự cân bằng giữa sự tăng sinh và tiêu hủy tế bào (Apoptose)... Nhưng được đề cập đến nhiều là vai trò của các yếu tố nội tiết [4], [17], [18], [19].

1.1.2.1. Yếu tố nội tiết

- ***Vai trò của tinh hoàn và testosterone***

Các nghiên cứu cho thấy TSLT-TTL không xuất hiện ở những bệnh nhân cắt tinh hoàn trước tuổi dậy thì và hiếm gặp ở đàn ông cắt tinh hoàn trước tuổi 40. Neubauer và cộng sự (1981) đã cắt tinh hoàn trên động vật thực nghiệm, kết quả thấy có sự thoái triển nhanh của thành phần biểu mô TTL.

Testosteron là sản phẩm chủ yếu của tế bào Leydig của tinh hoàn. Testosteron không trực tiếp gây ra TSLT-TTL, để có hoạt tính thực sự thì testosterone phải được chuyển thành dihydrotestosteron (DHT) nhờ kết hợp với enzym 5α - reductase [4], [6], [20], [21].



DHT sẽ gắn với các thụ cảm thể (receptor) ở màng tế bào TTL và chuyển các mệnh lệnh tăng trưởng và biệt hoá tế bào vào nhân tế bào làm cho phân chia nhân tế bào và gây TSLT-TTL.

Các nghiên cứu cho thấy nồng độ DHT trong máu và trong tổ chức TTL của bệnh nhân có TSLT-TTL cao hơn so với người cùng tuổi không có TSLT-TTL [20], [21]. DHT không chỉ góp phần vào sự tăng trưởng và biệt hóa của tế bào TTL mà còn ức chế quá trình tự tiêu huỷ tế bào (apoptosis) [21]. Tuy nhiên người ta cũng nhận thấy nam giới tuổi càng cao thì nồng độ testosterone càng giảm nhưng vẫn bị TSLT-TTL.

- ***Vai trò của estrogen***

Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng estrogen có tham gia vào nguyên nhân gây TSLT-TTL. Trong thời kỳ phôi thai, từ tuần thứ 20, estrogen của mẹ và nhau thai đã thúc đẩy quá trình biệt hóa TTL của thai nhi. TSLT-TTL có thể là do sự thức tỉnh một cách bất thường quá trình hình thành tự nhiên của TTL trong bào thai [18], [22], [23], [24]. Ở nam giới, estrogen được tạo ra phần lớn do chuyển hóa ngoại biên của các androstenedione của tuyến thượng thận và từ testosterone dưới tác dụng của enzym aromatase. Phối hợp với androgen, estrogen kích thích trực tiếp sự sinh trưởng của TTL.

Đánh giá vai trò của estrogen trong cơ chế bệnh sinh của TSLT-TTL, Tsugaya và cộng sự đã tiến hành định lượng enzym aromatase RNAm trong mô TTL của các bệnh nhân TSLT-TTL. Kết quả cho thấy nồng độ aromatase RNAm tăng cao trong tất cả các mẫu nghiệm [25].

Tỷ số testosterone/estrogen cũng đóng vai trò quan trọng trong quá trình phát triển TSLT-TTL. Ở đàn ông cao tuổi, có sự thay đổi tỷ lệ này do testosterone giảm xuống còn estrogen không giảm gây nên estrogen tăng lên tương đối. Estrogen làm tăng tỷ lệ các thụ thể đối với androgen trong TTL, nó còn tác động lên SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) làm tăng nồng độ nội tế bào của DHT nên gây TSLT-TTL.

- ***Vai trò của androgen thượng thận và prolactin***

Các nghiên cứu chưa chứng minh được tác dụng trực tiếp của androgen thượng thận và prolactin gây nên TSLT-TTL. Người ta nhận thấy rằng prolactin có tác dụng làm gia tăng tác dụng của nội tiết tố nam, có lẽ do vậy

mà gián tiếp gây TSLT-TTL. Prolactin làm thay đổi quá trình hấp thu và chuyển hóa của các androgen. Các thụ thể nhận cảm prolactin cũng đã được phân lập từ tổ chức TTL.

- ***Các hormone hướng sinh dục***

GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) được bài tiết ở vùng dưới đồi dưới sự điều hòa và kiểm soát của vỏ não. GnRH kích thích tế bào thùy trước tuyến yên sản xuất LH (Luteinizing Hormon) và FSH (Follicle Stimulating Hormon). Tỷ lệ LH lưu hành đã giám sát số lượng testosterone do các tế bào Leydig của tinh hoàn sản xuất ra, ngược lại nồng độ testosterone lưu hành có tác dụng điều hòa ngược âm tính đối với trục dưới đồi - tuyến yên [23], [24].

1.1.2.2. Các yếu tố tăng trưởng (Growth factors)

Ngoài vai trò của các hormone, các công trình nghiên cứu thực nghiệm cũng cho thấy sự tác động qua lại giữa mô đệm và biểu mô tuyến thông qua các yếu tố tăng trưởng. Yếu tố tăng trưởng được màng đáy của các tế bào TTL quanh niệu đạo tiết ra khi bị kích thích bởi các chấn thương nhỏ như đi tiểu, xuất tinh hay do bị nhiễm trùng mạn tính. Các yếu tố tăng trưởng sẽ làm tăng trưởng các mô sợi và sau đó là các mô tuyến lân cận hợp thành các nhân xơ đầu tiên quanh niệu đạo. Các nhân này sẽ phát triển lớn dần tạo thành khối TSLT-TTL [18], [25], [26], [27]. Nhiều yếu tố tăng trưởng đã tìm được trong TTL ở người, đó là: bFGF, TGF β 1, TGF β 2, EGF và IGF.

* *Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi*: bFGF (Basis Fibroblast Growth Factor) là yếu tố tăng trưởng chính trong tăng trưởng TTL ở người, bFGF gia tăng trong TSLT-TTL, gây phân bào nguyên bào sợi và tế bào biểu mô.

* *Yếu tố tăng trưởng biểu bì*: EGF (Epithelial Growth Factor): có vai trò điều hoà sự tăng sinh của tế bào biểu mô.

* *Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta* - TGF β (Transforming Growth Factor typ β): có vai trò điều hòa ức chế sự tăng trưởng nguyên bào sợi và tế bào biểu mô [28], [29].

* *Yếu tố tăng trưởng giống Insulin*: IGF (Insulin like Growth Factor): có vai trò điều hoà tăng sinh tế bào sợi [28], [29].

* *Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu*: (Vascular Endothelial Growth Factor): có vai trò kích thích sự phát triển của khối TSLT-TTL.

Các yếu tố EGF, bFGF, IGF, VEGF có tính chất kích thích. Ngược lại, TGF β có tác dụng kìm hãm sự tăng sản của tế bào biểu mô TTL, nhưng nó lại giúp cho sự phát triển của mô đệm. Trong suốt đời sống, các vi chấn thương của mô niệu đạo và TTL quanh niệu đạo gây ra sự phóng thích bFGF từ tế bào mô đệm, tế bào biểu mô và màng đáy, bFGF tạo ra sự phát triển mô đệm và biểu mô tuyến đưa đến tăng sinh TTL [26], [27], [29], [30].

1.1.2.3. Hiện tượng chết theo chương trình (Apoptosis)

Chết theo chương trình (apoptosis) là hiện tượng có tính di truyền của các tế bào có nhân, là cơ chế sinh lý chủ yếu để duy trì sự hằng định của mô tuyến bình thường. Chính các yếu tố tăng trưởng đã làm mất sự hằng định của mô tuyến, làm cho các “tế bào gốc” phát triển nhanh trong khi quá trình chết theo chương trình của các tế bào biệt hoá bị chậm lại. Trong TSLT-TTL, các tế bào biểu mô của TTL cần đến sự có mặt của các tác nhân tăng trưởng để tồn tại. Chỉ số Apoptosis (tỷ lệ số tế bào chết theo chương trình/toàn bộ tế bào TTL) của mô tăng sinh TTL thấp hơn là TTL bình thường. Sự giảm apoptosis nhiều hơn là sự tăng sinh tế bào xảy ra khi TTL bị tăng sinh [6], [20].

1.1.2.4. Sự tương tác của vùng biểu mô tuyến - mô đệm

Các tế bào biểu mô và vùng đệm duy trì một kiểu thông tin cận tiết tinh vi. Do một sự thiếu hụt trong thành phần mô đệm, mà thành phần này bình thường sẽ ức chế sự tăng trưởng của tế bào, do đó làm mất cơ chế tăng trưởng bình thường. Điều này dẫn đến sự tăng trưởng của tế bào vùng mô đệm. Ảnh hưởng qua lại giữa biểu mô và vùng đệm của TTL đã được quan sát cả trên TTL bình thường và TTL bị tăng sinh.

1.1.2.5. Vai trò của tuổi và một số yếu tố khác

TSLT-TTL bắt đầu xuất hiện ở tuổi trên 40 nhưng bệnh nhân thường có triệu chứng lâm sàng ở tuổi trên 55 và đỉnh cao là ở tuổi từ 65 đến 75. Một số nghiên cứu cho thấy các yếu tố viêm, cytokine do các tế bào trong hệ miễn dịch tiết ra như: IL-2, IL-3, IL-7, interferon - α có vai trò trong TSLT-TTL.

Như vậy đã có nhiều giả thiết về quá trình hình thành TSLT-TTL nhưng cho tới nay chưa có thuyết nào hoàn chỉnh. Tuy nhiên các tác giả đều thống nhất điều kiện hình thành bệnh là tinh hoàn phải có chức năng và tuổi cao, thường từ 45 tuổi trở lên.

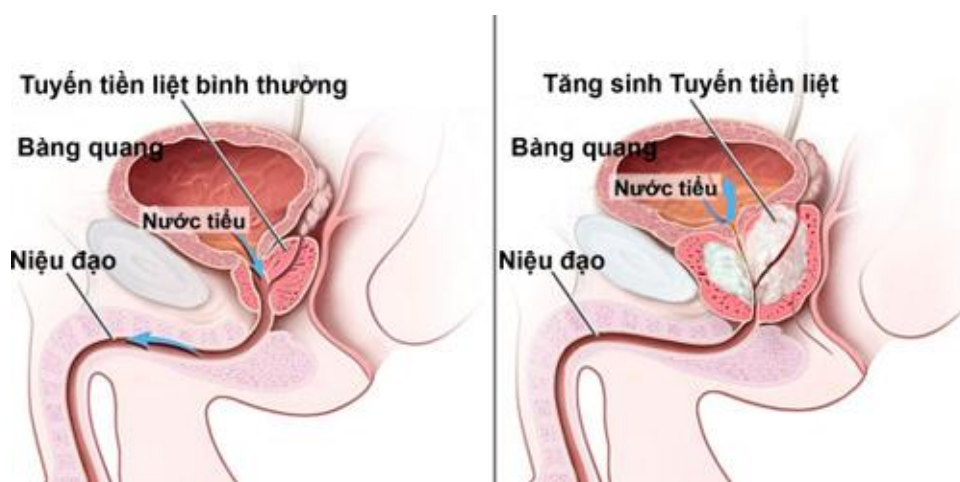
1.1.3. Ảnh hưởng của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt lên hệ tiết niệu

Khối tăng sinh lành tính TTL có thể phát triển theo 2 hướng:

+ *Phát triển sang hai bên*: trường hợp này ít gây bế tắc vì giữa hai thùy bên, sẽ còn một khe hở để nước tiểu qua được.

+ *Phát triển lên trên*: đẩy cổ bàng quang lên cao, gây bế tắc nhiều, vì thùy giữa hoạt động như một nắp đậy làm cho cổ bàng quang không mở được lúc đi tiểu.

Tùy theo phần nào của TTL bị tăng sinh và xu hướng chèn ép mà có ảnh hưởng tới hệ tiết niệu. Nhìn chung, hầu hết các phần của hệ tiết niệu đều bị ảnh hưởng (hình 1.2).



Hình 1.2. Ảnh hưởng của TSLT-TTL lên hệ tiết niệu [12]

+ *Ảnh hưởng đến niệu đạo*: TTL bao quanh niệu đạo sát cổ bàng quang nên khi tổ chức tuyến phì đại thì niệu đạo sẽ bị ảnh hưởng đầu tiên. Niệu đạo TTL bị kéo dài và bị chèn ép bởi các thùy của TTL làm cản trở sự đi tiểu.

+ *Ảnh hưởng đến cổ bàng quang*: khi TTL tăng sinh, cổ bàng quang bị đẩy lên cao vào trong lòng bàng quang dẫn đến sự biến dạng, chèn ép, xơ cứng cổ bàng quang làm mép sau bị đẩy lên cao thành bè chắn, cản trở đi tiểu.

+ *Ảnh hưởng đến bàng quang*: TSLT-TTL gây bí tắc ở cổ bàng quang, giai đoạn đầu bàng quang phải tăng cường co bóp chống lại sự cản trở để đẩy nước tiểu ra ngoài, dẫn đến thành bàng quang phì đại dày lên. Thành bàng quang có hình bè, hình cột, hình hang và có thể có túi thừa. Giai đoạn còn bù này không có nước tiểu tồn dư. Tình trạng trên kéo dài làm bàng quang ngày càng bị tăng áp lực. Sang giai đoạn mất bù, bàng quang giảm khả năng co bóp, gây ứ đọng nước tiểu trong bàng quang, dẫn đến tình trạng viêm nhiễm, có thể gây bí đái hoàn toàn hoặc không hoàn toàn.

+ *Ảnh hưởng đến niệu quản*: đoạn niệu quản trong thành bàng quang có hệ thống van chống trào ngược, khi áp lực bàng quang càng tăng thì van càng đóng kín. Vì thế khi TTL bị tăng sinh chèn ép vào niệu đạo và cổ bàng quang làm cho áp lực bàng quang luôn tăng, khiến van đóng kín gây cản trở lưu thông nước tiểu từ thận và niệu quản xuống bàng quang làm giãn niệu quản quá mức, ứ nước thận, lâu ngày sẽ gây suy giảm chức năng thận.

+ *Ảnh hưởng đến thận*: giãn niệu quản lâu ngày sẽ dẫn đến ứ nước tiểu ở đài bể thận, làm tăng áp lực tại bể thận, lâu dài sẽ dẫn đến tăng áp lực thủy tĩnh tại khoang Bowman, ảnh hưởng tới chức năng lọc của thận và gây ứ nước tại bể thận, nếu lâu ngày sẽ dẫn tới suy thận, tử vong.

1.1.4. Chẩn đoán tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

1.1.4.1. Triệu chứng cơ năng

* *Hội chứng kích thích*:

Bàng quang dễ bị kích thích hơn bình thường vì luôn phải tăng cường co bóp để chống lại sức cản do khối TSLT-TTL [4], [5], [7]:

- Tiểu gấp: buồn đi tiểu nhưng không nhịn được quá vài phút, là yếu tố chứng tỏ bàng quang ức chế kém. Triệu chứng này tăng lên khi TTL càng to.

- Tiểu nhiều lần (tiểu rất): bệnh nhân đi tiểu liên tục (thời gian giữa 2 lần đi tiểu < 2 giờ), nhưng mỗi lần đi được ít nước tiểu (dưới 150ml).

- Tiểu đêm: thường từ 2 lần/đêm trở lên làm bệnh nhân mất ngủ. Tiểu đêm thường là triệu chứng đầu tiên, xuất hiện sớm và là triệu chứng quan trọng để theo dõi tiến triển của bệnh.

- Tiểu són (đái rị): nước tiểu tự chảy qua miệng sáo ra ngoài không theo ý muốn. Tiểu són do bàng quang bị căng giãn quá mức.

** Hội chứng tắc nghẽn:*

- Tiểu gắng sức (tiểu khó): khi đi tiểu phải rặn nhiều, khó khăn khi bắt đầu đi tiểu, chậm xuất hiện dòng tiểu, thời gian đi tiểu kéo dài.

- Tiểu yếu: tia nước tiểu yếu và nhỏ, nhỏ giọt xuống ngay dưới mũi chân.

- Tiểu ngắt quãng: tia nước tiểu bị ngừng đột ngột khi đang đi, phải đi làm nhiều giai đoạn, đứng lâu mới hết.

- Tiểu không hết (*còn nước tiểu tồn dư*): đi tiểu rất lâu nhưng không hết được nước tiểu, tiểu xong vẫn còn cảm giác buồn tiểu.

- Cuối cùng là bí đái: bí đái có thể xảy ra đột ngột cấp tính (bí đái cấp tính), cũng có thể xuất hiện từ từ (bí đái mạn tính) sau một thời gian đái khó. [4], [5], [7], [20].

** Giai đoạn biến chứng còn có các biểu hiện:*

- Nhiễm khuẩn tiết niệu: thường xuất hiện khi có ứ đọng nước tiểu. Bệnh nhân thường đi tiểu buốt, tiểu rất, nước tiểu đục...

- Sỏi tiết niệu: do ứ đọng nước tiểu và nhiễm khuẩn. Bệnh nhân đi tiểu buốt, có thể tiểu ra máu...

- Túi thừa bàng quang: khi niêm mạc bàng quang của một số hang thoát vị ra khỏi thành bàng quang.

- Bí đái hoàn toàn hoặc không hoàn toàn: có thể xuất hiện bất cứ giai đoạn nào của bệnh, bệnh nhân không đái được, cầu bàng quang căng to, đau.

- Suy thận: ở giai đoạn cuối của bệnh, đặc biệt khi có nhiễm khuẩn kèm theo [4], [5], [7].

Trên lâm sàng, đánh giá các triệu chứng rối loạn tiểu tiện theo thang điểm IPSS và chỉ số chất lượng cuộc sống:

* *Thang điểm đánh giá triệu chứng tuyến tiền liệt (IPSS - International Prostate Symptom Score) (Phụ lục II):*

Bảng thang điểm gồm 7 câu hỏi về các rối loạn tiểu tiện (RLTT). Mỗi câu được bệnh nhân tự trả lời bằng cách cho điểm theo mức độ của bệnh, nhẹ nhất từ 0 điểm, nặng nhất là 5 điểm. Tổng số điểm là 35. Mức độ RLTT được phân loại như sau: RLTT nhẹ: 0 - 7 điểm; RLTT trung bình: 8 - 19 điểm; RLTT nặng: 20 - 35 điểm. Thang điểm IPSS dùng để đánh giá mức độ của các triệu chứng và đề ra biện pháp điều trị cũng như theo dõi khi bệnh nhân được điều trị bệnh [31], [32], [33].

* *Chỉ số chất lượng cuộc sống (QoL - Quality of Life) (Phụ lục III):*

Chỉ số chất lượng cuộc sống (CLCS) QoL bao gồm các câu hỏi đánh giá liên quan đến tình trạng tiểu tiện với 7 mức độ cảm nhận khác nhau của bệnh nhân và cho điểm từ 0 - 6, chia làm 3 mức độ: nhẹ: 0 - 2 điểm; trung bình: 3 - 4 điểm; nặng: 5 - 6 điểm [31], [33], [34], [35]. Điểm chất lượng cuộc sống được dùng phối hợp với IPSS là một phương pháp tốt để bệnh nhân tự đánh giá về sự chịu đựng của họ với tình trạng hiện tại của bệnh.

1.1.4.2. Triệu chứng thực thể

Thăm trực tràng: ước lượng khối lượng TTL, sơ bộ đánh giá, phát hiện viêm, ung thư TTL. Thăm trực tràng đánh giá về độ lớn, mật độ, bề mặt và ranh giới của khối tăng sinh. Trong TSLT-TTL thường TTL to đều, hình hơi tròn, mất rãnh giữa, ranh giới rõ rệt, mật độ hơi chắc, đàn hồi và không đau.

Thăm trực tràng giúp nhận biết viêm TTL cấp, bệnh nhân sẽ rất đau khi ấn vào TTL; giúp phân biệt với ung thư TTL: khi sờ thấy tuyến chắc như sỏi, mật độ không đồng đều, sù sì hoặc có u cục nổi hẳn lên; ngoài ra còn đánh giá

thành sau dưới của bàng quang: cứng trong ung thư bàng quang, sỏi niệu quản đoạn thành bàng quang.

Thăm khám vùng hạ vị, vùng thắt lưng 2 bên: để phát hiện cầu bàng quang, thận ứ nước.

1.1.4.3. Các khám nghiệm cận lâm sàng

- ***Siêu âm***

Được áp dụng rộng rãi, siêu âm đánh giá được thể tích và khối lượng TTL: Tính theo công thức Ellisoide của Valancien G: $V = H \times L \times E \times 0,523$. Trong đó H: chiều cao tuyến; L: chiều rộng tuyến; E: độ dày của tuyến; 1cm^3 tổ chức tuyến tương đương với 1g. Siêu âm đánh giá được lượng nước tiểu tồn dư ở bàng quang, phát hiện u, túi thừa, sỏi bàng quang, đo bề dày khối cơ bàng quang, và các tổn thương phối hợp. Siêu âm cũng đánh giá ảnh hưởng của TSLT-TTL lên đường niệu trên như thận, niệu quản và hiệu quả của việc điều trị nội ngoại khoa đối với bệnh TSLT-TTL [4], [5], [7].

Siêu âm qua trực tràng: được coi là tốt nhất hiện nay. Siêu âm đường trên xương mu không đánh giá nhu mô TTL. Trên thực tế phải thăm khám siêu âm cả qua đường trên xương mu và qua đường trực tràng. Siêu âm qua đường trực tràng cho phép nghiên cứu nhu mô tuyến.

- ***Đo lưu lượng dòng tiểu (Niệu dòng đồ)***

Cho bệnh nhân đi tiểu vào phễu của máy đo (Uroflowmetry), hoặc dựa vào khối lượng nước tiểu với thời gian bắt đầu và kết thúc đi tiểu để tính lưu lượng dòng chảy. Có thể dùng máy để đánh giá tốc độ dòng tiểu trung bình, tốc độ dòng tiểu cực đại (Qmax), hoặc phương pháp thủ công đánh giá tốc độ dòng tiểu trung bình dựa vào lượng nước tiểu đi được và thời gian đi tiểu. Tắc nghẽn trung bình khi Qmax từ 10 - 15 ml/s; tắc nghẽn nặng khi Qmax < 10 ml/s [4], [36], [37].

- ***Định lượng PSA trong máu***

Định lượng PSA được chỉ định cho bệnh nhân TSLT-TTL. Dựa vào kết quả xét nghiệm PSA để có thể chỉ định phù hợp cho từng trường hợp:

- + Nếu PSA < 4 ng/ml tiếp tục theo dõi và thử lại PSA 2 năm một lần.
- + PSA từ 4 - 10 ng/ml, thử tỷ lệ PSA tự do/PSA toàn phần:
 - Nếu tỷ lệ < 20% có chỉ định sinh thiết TTL qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm.
 - Nếu tỷ lệ \geq 20% tiếp tục theo dõi và xét nghiệm lại PSA hằng năm.
- + PSA >10 ng/ml, chỉ định sinh thiết TTL qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm [4], [33], [34], [38].

- **Xét nghiệm khác**

- *Công thức máu*: khi có nghi ngờ nhiễm khuẩn tiết niệu.
- *Đánh giá chức năng thận*: urê và creatinin máu tăng khi chức năng thận suy giảm, đánh giá mức lọc cầu thận.
- *Phân tích nước tiểu*: xác định thành phần nước tiểu có máu, protein, hoặc đái mủ và những bệnh lý khác như nhiễm khuẩn tiết niệu...
- *Cấy nước tiểu*: trong trường hợp cần xác định nhiễm khuẩn tiết niệu và định danh vi khuẩn, sự nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh.
- *Chụp X quang hệ tiết niệu*: trong trường hợp nghi ngờ có sỏi bàng quang hoặc sỏi hệ tiết niệu kèm theo.
- *Đo áp lực bàng quang, niệu đạo*: trong trường hợp nghi ngờ có một số bệnh lý ở bàng quang kèm theo như tăng hoạt bàng quang...
- *Soi bàng quang*: xác định bàng quang có sỏi, có túi thừa và tình trạng của cổ bàng quang.

1.1.5. Điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

TSLT-TTL hiện nay được điều trị theo phác đồ sau [33],[34],[35],[39],[40]:

1.1.5.1. Theo dõi

- * *Chỉ định*: bệnh nhân có triệu chứng đường tiểu dưới nhẹ và vừa (IPSS < 20), chưa có tình trạng tắc nghẽn nặng ($Q_{max} > 15$ ml/s), chưa có những than phiền về các triệu chứng.
- * *Các chỉ tiêu theo dõi*: định kỳ 3 - 6 tháng: thăm khám lâm sàng; đánh giá chỉ số IPSS và QoL; siêu âm đo kích thước TTL và khảo sát hình thái hệ

tiết niệu, đo thể tích nước tiểu tồn dư; xét nghiệm nước tiểu; đo lưu lượng dòng tiểu (phương pháp thủ công hoặc bằng máy nếu có). Nếu các chỉ số trên có biến đổi theo hướng nặng dần thì cần chọn phương pháp điều trị thích hợp.

1.1.5.2. Điều trị nội khoa

Có hai cơ chế gây rối loạn bài tiết nước tiểu đó là sự phì đại của TTL và sự co cơ hay tăng trương lực cơ thắt ở cổ bàng quang và TTL - đều chịu ảnh hưởng của yếu tố nội tiết và các thụ thể α - andrenergic (chủ yếu là α_1). Do đó các thuốc điều trị nội nhằm tác động vào 2 cơ chế này.

Điều trị nội khoa được chỉ định khi chưa có biến chứng, rối loạn tiểu tiện từ trung bình đến nặng, không có chỉ định bắt buộc ngoại khoa, thể tích TTL dưới 60cm^3 , thể tích nước tiểu tồn dư (NTTD) $< 100\text{ml}$, tình trạng tắc nghẽn trung bình (Q_{max} từ 10 - 15 ml/s).

* **Các thuốc chẹn α_1 - adrenergic:** làm giãn cơ trơn cổ bàng quang và niệu đạo TTL, làm giảm sức cản ngoại vi, do vậy giải phóng dòng nước tiểu.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp là tụt huyết áp tư thế đứng, chóng mặt, nhức đầu, khó chịu, nôn mửa, mệt mỏi... [33], [34], [35], [41]. Các thuốc trong nhóm này gồm:

Alfuzosin: liều 10mg, 1 - 2 lần/ngày.

Tamsulosin: liều 0,4 mg/ngày, có thể tăng đến 0,8 mg/ngày.

Doxazosin: liều dùng 1 mg/ngày, có thể tăng 2mg - 4mg, tối đa 8mg.

* **Thuốc ức chế 5 α -reductase (5-ARI):** ngăn cản sự chuyển hóa testosterone thành dihydrotestosteron (DHT) do đó làm giảm thể tích TTL. Chỉ định cho những trường hợp có triệu chứng đường niệu dưới, mức độ tắc nghẽn trung bình trở lên, thể tích TTL lớn $> 30\text{cm}^3$. Thuốc làm giảm kích thước TTL và đạt hiệu quả lâm sàng tối đa bắt đầu từ tháng thứ 3. Các tác dụng không mong muốn bao gồm giảm cảm hứng tình dục, bất lực, đau ngực lan toả, sưng đau vú, giảm số lượng tinh trùng và đặc biệt thuốc còn làm thay đổi nồng độ PSA trong máu dẫn tới việc theo dõi bệnh khó khăn [33], [34], [41], [42], [43]. Thuốc nhóm này có Finasterid và Dutasteride.

* **Thuốc kháng muscarinic:** kháng thụ thể muscarinic sẽ làm giảm co thắt của bàng quang. Các thuốc nhóm này gồm có: Oxybutynin ER; Oxybutynin IR; Propiverine; Propiverine ER; Solifenacin; Tolterodine IR; Tolterodine ER; Trospium IR. Ở Việt Nam hiện đang lưu hành 2 loại: Oxybutynin ER 5mg x 2-3 lần/ngày và Solifenacin 5-10mg x 1 lần/ngày.

* **Thuốc đối kháng vassopressin-desmopressin:** được chỉ định cho bệnh nhân đa niệu ban đêm. Thuốc thường dùng là Desmopressin 0,1-0,4mg/1 lần.

* **Thuốc chiết xuất từ thảo dược:**

Các thuốc thảo mộc hiện nay cũng được dùng rộng rãi do hiệu quả tốt trên bệnh nhân TSLT-TTL vì có tác dụng chống viêm, lợi tiểu và hầu như không có tác dụng không mong muốn. Các loại thuốc thường dùng là:

- *Tadenan:* 50 mg x 2 viên/ngày trong 6 đến 8 tuần, được chiết xuất từ vỏ cây *Pygeum Africanum* (một loại mận Châu Phi).

- *Permixon:* 160 mg x 3 viên/ngày: được chiết xuất từ quả chín của cây cọ lùn ở Nam Mỹ (*Serenoa repens*).

- *Cernilton:* chiết xuất từ phần hoa cây lúa mạch đen (*Secale cereale*).

- *Crila:* chiết xuất từ lá Trinh Nữ Hoàng Cung (*Crinum latifolium L*).

1.1.5.3. Điều trị ngoại khoa

Chỉ định trong các trường hợp: nhiễm khuẩn đường tiết niệu tái diễn; sỏi bàng quang thứ phát; tiểu máu tái diễn; bí tiểu cấp tái diễn; giãn niệu quản do trào ngược bàng quang niệu quản; túi thừa bàng quang; suy thận do trào ngược nguyên nhân từ tắc nghẽn do TTL lành tính. Chỉ định điều trị ngoại khoa tương đối khi điều trị nội khoa không hiệu quả [33], [34], [35], [43], [44], [45], [46], [47].

Hiện nay có 2 phương pháp hay được áp dụng: phẫu thuật mở và cắt đốt nội soi qua niệu đạo:

* **Phẫu thuật mở:** hai phương pháp áp dụng nhiều ở Việt Nam là phương pháp Hryntschat (mổ bóc u qua bàng quang) và phương pháp Millin (mổ bóc u sau xương mu). Hai phương pháp này được áp dụng rộng rãi ở

những cơ sở y tế chưa có mô nội soi và những u quá lớn. Nhược điểm là bệnh nhân đau, thời gian nằm viện kéo dài, có nhiều rối loạn chức năng sau mổ nhất là ở những người trẻ tuổi, tử vong trong mổ <0,25%, truyền máu 3-14%, tiểu không kiểm soát <10%, xơ hẹp cổ bàng quang hoặc hẹp niệu đạo khoảng 6%.

* **Cắt đốt nội soi qua niệu đạo:** là phương pháp phẫu thuật được áp dụng phổ biến ở Việt Nam vì ít biến chứng, chỉ định rộng rãi và thời gian điều trị ngắn.

+ **Cắt đốt TSLT-TTL nội soi qua niệu đạo:** Chỉ định: TSLT-TTL có thể tích tuyến < 80cm³. Dụng cụ cắt đốt nội soi qua đường niệu đạo, dao cắt đơn cực hoặc lưỡng cực.

+ **Xẻ rãnh tuyến tiền liệt nội soi qua niệu đạo:** chỉ định: thể tích tuyến tiền liệt < 30cm³ và không có thùy giữa lớn. Nên chỉ định cho bệnh nhân < 60 tuổi, ít biến chứng hơn so với cắt đốt nội soi qua niệu đạo.

+ **Bóc hơi tuyến tiền liệt:** dùng điện cực bóc hơi (TUEVP - Transurethral electro - vaporization of the prostate).

Tai biến, biến chứng: hội chứng nội soi; chảy máu; nhiễm khuẩn niệu. Biến chứng lâu dài: tiểu không kiểm soát; bí tiểu, đái rỉ, xơ hẹp cổ bàng quang; hẹp niệu đạo; xuất tinh ngược dòng; rối loạn cương dương; TSLT-TTL tái phát.

1.1.5.4. Điều trị bằng các phương pháp xâm lấn tối thiểu

* **Điều trị bằng nhiệt vi sóng qua niệu đạo (Áp điện) (TUMT: Transurethral Microwave Therapy):** sử dụng bức xạ vi sóng phát ra từ một thiết bị an-ten đặt trong niệu đạo nhằm làm tăng nhiệt độ ở tuyến tiền liệt. Mô sẽ bị phá hủy khi nhiệt độ tăng lên trên ngưỡng gây độc tế bào (>45°C).

* **Hủy tuyến tiền liệt bằng kim nhiệt qua niệu đạo (Transurethral Needle Ablation (TUNATM) - of the prostate):** TUNA hoạt động trên nguyên tắc gây hoại tử bằng sự hoại tử đông ở vùng chuyển tiếp của TTL.

* **Sử dụng laser trong điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt:**

- Bóc nhân tuyến tiền liệt bằng laser Holmium - Cắt tuyến tiền liệt bằng laser (Holmium Laser Enucleation (HoLEP) and Holmium Laser Resection of the Prostate (HoLRP).

- Bốc hơi TTL bằng laser ánh sáng xanh (532 nm ('Greenlight') laser vaporisation of prostate): mô TTL sẽ bị bốc hơi nhờ năng lượng của laser.

Tai biến, biến chứng: xơ hẹp cổ bàng quang, hẹp niệu đạo, tái phát.

* ***Nút động mạch tuyến tiền liệt (PAE - Prostate Artery Embolization):*** là một tiến bộ của can thiệp mạch máu điều trị TSLT-TTL. Dùng vật liệu gây tắc mạch (hạt PVA 45-150 μ m hoặc 255-350 μ m) gây tắc các nhánh động mạch TTL làm phần tăng sinh TTL không phát triển và teo nhỏ lại [48], [49].

* ***Một số phương pháp khác:*** Nong tuyến tiền liệt; Đặt nòng niệu đạo tuyến tiền liệt; Dùng siêu âm hội tụ cường độ cao định vị phá u (HIFU).

1.1.6. Một số nghiên cứu điều trị TSLT-TTL bằng YHHĐ

Các nghiên cứu điều trị TSLT-TTL nhằm đánh giá hiệu quả và các tác dụng không mong muốn của các phương pháp điều trị.

Nghiên cứu của Lê Văn Lóng (2011) được tiến hành trên 3 nhóm bệnh nhân TSLT-TTL. Nhóm 1 điều trị bằng Carduran, nhóm 2 dùng Avodar và nhóm 3 dùng phối hợp Carduran và Avodar. Kết quả sau 3 tháng điều trị, điểm IPSS và điểm CLCS đều được cải thiện ở cả 3 nhóm, trong đó cải thiện tốt nhất là nhóm 3 với 53,1% điểm IPSS và 43,2% điểm CLCS. Thể tích TTL ở nhóm 3 giảm nhiều nhất với 30,3%; nhóm 2 là 30,2% và nhóm 1 giảm ít nhất (6,6%). Nghiên cứu cũng ghi nhận một số các tác dụng không mong muốn khi dùng các thuốc này điều trị TSLT-TTL như ở nhóm 1 có 2 bệnh nhân bị hạ huyết áp tư thế đứng (6,6%); nhóm 2 và 3 có 3 bệnh nhân bị rối loạn cương dương, 2 bệnh nhân buồn nôn và tiêu chảy khi dùng thuốc [50].

Nghiên cứu của Nguyễn Trường An (2008) được tiến hành trên 36 bệnh nhân phì đại lành tính TTL tại Bệnh viện Đại học Y Huế và nghiên cứu của Nguyễn Công Bình (2012) điều trị TSLT-TTL tại bệnh viện Việt Tiệp (Hải Phòng) bằng phương pháp cắt đốt nội soi qua niệu đạo đều cho kết quả cải thiện tốt các triệu chứng rối loạn tiểu tiện sau điều trị thông qua điểm IPSS và CLCS, giảm kích thước khối TSLT-TTL; tuy nhiên phương pháp này cũng gặp một số các biến chứng sớm như chảy máu sau mổ, hội chứng nội soi,

nhiễm khuẩn niệu [51], [52]. Lại Xuân Nam (2008) đã theo dõi các biến chứng muộn sau mổ cắt nội soi phì đại lành tính TTL tại bệnh viện Việt Đức, kết luận cho thấy phương pháp này có một số các biến chứng muộn như hẹp niệu đạo, hẹp miệng sáo, phóng tinh ngược chiều, rối loạn cương dương và bất lực, đái không tự chủ [53]. Tiếp nối các nghiên cứu này, năm 2013, Mai Tiến Dũng đã nghiên cứu phương pháp nội soi điều trị phì đại lành tính TTL có kích thước lớn tại bệnh viện Việt Đức. Kết quả đã cải thiện tốt các triệu chứng rối loạn tiểu tiện, thời gian nằm viện từ 2-18 ngày, các biến chứng như chảy máu, nhiễm khuẩn niệu thường xảy ra ở những bệnh nhân có khối phì đại trên 45g và thời gian phẫu thuật kéo dài trên 90 phút [54].

Nguyễn Việt Thành (2007) nghiên cứu điều trị phì đại lành tính TTL bằng laser nội tuyến, kết quả đã cho thấy phương pháp này hạn chế được các biến chứng, đặc biệt giảm tỷ lệ chảy máu nhờ được cầm máu bằng laser, thời gian rút sonde tiểu sớm nên cũng giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn tiết niệu [55].

Năm 2014, Phan Hoàng Giang và cộng sự đã nghiên cứu nút động mạch TTL điều trị TSLT-TTL trên 12 trường hợp được theo dõi sau 3 tháng thấy cải thiện tốt các triệu chứng của TSLT-TTL. Phương pháp này cũng gặp một số tai biến như: hoại tử TSLT-TTL nhiễm trùng, nếu có cần điều trị kháng sinh và theo dõi; có thể bị đau rát vùng sinh dục vài ngày sau làm thủ thuật, do tắc mạch hoại tử vô khuẩn TTL. Có thể có biến chứng giống như các chẹn mạch khác như chảy máu, máu tụ vùng chọc [56].

Nghiên cứu gần đây nhất của Lưu Xuân Võ (2016) về phương pháp siêu âm hội tụ cường độ cao (HIFU) để điều trị u phì đại lành tính TTL tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội cho thấy đa số chọn số vùng điều trị là 3 vùng, một số trường hợp TTL có kích thước lớn thì chọn 4 vùng để điều trị. Những bệnh nhân có khối lượng TTL lớn hoặc có bệnh kèm theo thì kết hợp thêm một số phương pháp như TURP hay laser tán sỏi niệu quản. Sau điều trị HIFU bệnh nhân hầu như không đau, ít các biến chứng sớm [57].

1.2. TỔNG QUAN VỀ TĂNG SINH LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

1.2.1. Quan niệm về “long bế” và “di niệu” trong y văn cổ

Lý luận về “long bế” và “di niệu” đã được hình thành từ rất sớm [58], [59], [60]:

Trong “Tổ vấn linh lan bí điển luận” đã đề cập đến sự hình thành và bài tiết nước tiểu: “Tam tiêu là cơ quan quyết độc “lưu thông nước”, nơi thủy đạo chảy ra. Bàng quang là cơ quan Châu đô “phủ kho chứa”, tân dịch tàng trữ ở đó, khí hoá thì có thể xuất ra được”.

Trong “Tổ vấn Tuyên minh ngũ khí luận” viết: bệnh của ngũ khí, hạ tiêu đầy tràn là thủy, bàng quang không thông là lung, không khống chế được là di niệu. “Tổ vấn khí quyết luận” cũng viết: nhiệt chuyển đến bàng quang thì lung niệu huyết.

Trong “Linh khu bản thân” viết: Bàng quang khống chế hạ tiêu là thực thì bế lung, hư thì di niệu. Di niệu thì phải bổ, bế lung thì phải tả.

“Linh khu ngũ vị luận” thì quan niệm rằng: Toan (chất chua) đi qua cân, ăn nhiều chất toan thì lung tắc dữ dội. Toan đến vị khí thì hấp thu, nếu toan đến vị mà không hấp thu được thì lưu lại ở vị rồi đổ xuống bàng quang, màng bào của bàng quang thì mỏng và mềm mại gặp toan thì sun xoắn lại, khó trở mà không thông, thủy đạo không hành được cho nên gây lung.

“Nội kinh” cho rằng sự phát sinh ra long bế có liên quan trực tiếp đến tác dụng khí hoá của bàng quang và tác dụng khí hoá của thận khí: bàng quang là nơi chứa đựng niệu dịch, lại là phủ quản lý việc xuất nạp nước tiểu. Thận khí khí hoá thủy dịch thành thanh và trọc. Khí thanh lên phế hoàn nguyên thành tân dịch tiếp tục ôn dưỡng cơ thể, chất đục dưới tác dụng khí hoá của bàng quang bài tiết ra ngoài thành nước tiểu. Việc hình thành lung bế chủ yếu là do khí hoá của bàng quang và thận khí không thông lợi mà sinh ra.

“Biện chứng lục” quan niệm rằng: người bí kết tiểu tiện đi tiểu không thông, thấy căng ở bụng dưới mà không đau, thượng tiêu không phiền nhiệt,

không tức ngực, miệng không khát, lưỡi không khô thì do thủy bế ở bàng quang mà nguyên nhân là do hỏa suy ở mệnh môn. Bàng quang là cơ quan quyết độc (lưu thông nước), nhờ khí hoá ở thận mà xuất ra được, sự khí hoá này là nhờ hỏa ở mệnh môn. Mệnh môn hỏa vượng thì bàng quang thông thủy, mệnh môn hỏa suy thì bàng quang bế thủy. Y văn viết rằng: đái vật là do hỏa mệnh môn bị suy. Thủy mà không có hỏa thì thủy muốn thông mà lại tắc lại nên đái vật nhiều lần, như vậy mệnh môn hỏa suy cũng sinh ra đái vật, suy càng nhiều thì đái vật càng tăng, cho nên thấy tiểu tiện bí chớ vội tưởng lầm ngay là do hỏa của bàng quang (bàng quang bị nhiệt), nếu vội dùng thuốc hàn sẽ càng làm tổn thương hỏa của mệnh môn, làm khí của bàng quang càng yếu thì thủy làm thế nào mà hoá được? Do vậy phép điều trị là cần phải trợ hỏa cho mệnh môn, nhưng nếu chỉ trợ hỏa cho mệnh môn thì e rằng dương vượng âm tiêu, như vậy tất phải bổ hỏa trong thủy, thì hỏa sẽ sinh ra từ thủy, thủy thông ngay ở trong hỏa. Phương thuốc thường dùng là Địa hoàng bát vị thang để bổ hỏa trong thủy, như vậy thủy thông mà không sợ bị hết kiệt.

“Y học độc thư ký” viết: bàng quang tuy là chủ của tân dịch nhưng nếu không có sự chưng đốt của mệnh môn thì không thể nhập vào được, không có sự khí hoá của phế kinh thì không thể xuất ra được, không nhập vào được thì sinh ra bệnh đi lỏng, không xuất ra được thì thành lung bế (long bế).

“Y tông bí độc” cho rằng: bế (bí) và lung (long) là hai chứng bệnh. Bệnh mới mắc thì niệu bí cho nên nhỏ giọt khó thông; bệnh lâu ngày thì niệu lung nên xuất ra nhiều lần mà dòng ngắn, ít.

Những lý luận trong các y văn cổ về “long bế”, “di niệu” của YHCT đã làm rõ các yếu tố về nguyên nhân và cơ chế của bệnh, cho thấy bệnh gồm cả chứng hư, chứng thực, từ đó mà có những phương pháp điều trị thích hợp.

1.2.2. Quan niệm về tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt hiện nay theo y học cổ truyền

TSLT-TTL là bệnh có tăng sinh lành tính mô tuyến, cơ trơn và mô liên kết của TTL, thường gặp ở nam giới cao tuổi mà đặc trưng chủ yếu là gây ra

chèn ép làm tắc đường dẫn niệu dưới, trên lâm sàng thường có các chứng trạng đi tiểu khó, tiểu rất, tiểu buốt, tiểu đêm, tiểu nhiều lần... có thể dẫn đến biến chứng nhiễm khuẩn tiết niệu, sỏi tiết niệu...nên được quy nạp vào các chứng “long bế”, “lâm chứng”, “di niệu” của YHCT [61], [62], [63], [64].

Giai đoạn đầu là cơ năng, bệnh nhân đi tiểu khó, nước tiểu ra chậm, dòng tiểu nhỏ và yếu, ngắt quãng, đi tiểu xong còn nhỏ giọt, thời gian đi tiểu kéo dài. Các triệu chứng này ứng với chứng “long” trong “long bế” của YHCT.

Giai đoạn có tổn thương thực thể, bàng quang giãn và có thể tích nước tiểu tồn dư >100ml, có thể có nhiễm trùng đường tiết niệu gây đái buốt, đái rất, tương ứng với “lâm chứng” của YHCT .

Giai đoạn cuối tổn thương thực thể nặng hơn, đã ảnh hưởng tới chức năng thận. Giai đoạn này thành bàng quang mỏng, mất trương lực, thể tích nước tiểu tồn dư tăng, các triệu chứng đái khó tăng, bệnh nhân phải đi tiểu nhiều lần, bí đái, có khi dẫn đến tình trạng đái rỉ liên tục, bệnh nhân có thể bị suy thận do tắc đường tiết niệu. Giai đoạn này tương ứng với “bế”, “di niệu” ở người cao tuổi [63], [64].

1.2.2.1. Long bế (lung bế)

Long bế là tiểu tiện lượng ít, đái không thông hoặc bí đái. Đi tiểu không thông thoát, nước tiểu thường nhỏ giọt, nước tiểu ít, ngắt, bệnh diễn biến từ từ gọi là “long”. Còn buồn đi tiểu mà không đi được, nhỏ giọt, thể bệnh cấp, đến đột ngột gọi là “bế”. Tuy mức độ khác nhau song nếu đi tiểu khó ra đều gọi là bí tiểu (long bế). Nguyên nhân là do khí hóa ở bàng quang bị rối loạn.

Liên hệ với YHHĐ chứng long bế gặp trong các bệnh gây vô niệu hoặc rối loạn bài tiết nước tiểu (ứ trệ nước tiểu). Như vậy long bế có 2 loại: loại thứ nhất là do rối loạn quá trình hình thành nước tiểu mà bài tiết ra một lượng ít (vô niệu, thiếu niệu); loại thứ 2 là quá trình hình thành nước tiểu không bị trở ngại nhưng khi bài tiết ra thì bị tắc mà làm cho lượng nước tiểu đi ra ít hoặc không ra, nguyên nhân là do tắc nghẽn ở quá trình bài tiết nước tiểu, bệnh này chủ yếu liên quan đến thận, bàng quang [61], [63], [64], [65], [66].

Ngày nay, từ góc độ lâm sàng và cơ chế bệnh sinh của YHHĐ thấy rằng TSLT-TTL phù hợp với long bế theo trường hợp thứ 2, tức là quá trình sinh ra nước tiểu bình thường nhưng quá trình bài xuất nước tiểu bị cản trở.

1.2.2.2. Lâm chứng

Là thứ bệnh tiểu tiện đi luôn, nhiều lần, ngắn rít, nhỏ rất từng giọt, đau buốt, muốn đái ra không hết, bụng dưới đau lan đến eo lưng. Lâm chứng thường chia làm 6 loại: khí lâm, thạch lâm, huyết lâm, nhiệt lâm, cao lâm và lao lâm. Trong mối liên hệ với YHHĐ thì các chứng nhiễm trùng đường tiết niệu, sỏi tiết niệu của YHHĐ tương ứng với chứng lâm của YHCT [61], [62], [64], [67], [68].

TSLT-TTL giai đoạn có tổn thương thực thể, bàng quang giãn và có nước tiểu tồn dư thì ngoài đái khó, có thể có dấu hiệu nhiễm trùng tiết niệu gây đái buốt, đái rắt, tương ứng với “chứng lâm” (nhiệt lâm) của YHCT. Nước tiểu ứ lại lâu ngày có thể sinh ra chứng “thạch lâm”, “huyết lâm”, là những biến chứng của TSLT-TTL.

1.2.2.3. Di niệu

Di niệu là chỉ chứng trạng mà nước tiểu tự bài tiết không chịu sự khống chế của ý thức con người, nước tiểu tự rỉ ra, hay đái dầm. Đái dầm thường thấy ở trẻ em, chứng đi tiểu luôn không nín được phần nhiều gặp ở người cao tuổi. Bệnh có quan hệ trực tiếp với thận và bàng quang, nếu thận khí hư hoặc bàng quang không chế ước được sẽ gây nên bệnh [61], [62], [67], [68].

TSLT-TTL giai đoạn tổn thương thực thể nặng, thành bàng quang mỏng, mất trương lực, thể tích NTTD tăng, đi tiểu nhiều lần, có khi dẫn đến đái rỉ liên tục do nước tiểu tràn đầy bàng quang giãn căng. Giai đoạn này tương ứng với “di niệu”.

Qua nghiên cứu các khái niệm về “lâm chứng”, “long bế” và “di niệu” của YHCT, chúng ta thấy bệnh lý TSLT-TTT liên quan đến cả 3 khái niệm trên [25], [26], [63], [65], [68], [69].

1.2.3. Nguyên nhân và biện chứng luận trị của tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt theo y học cổ truyền

1.2.3.1. Nguyên nhân

Biểu hiện long bế trong TSLT-TTL chủ yếu do rối loạn khí hoá thủy dịch và bài xuất nước tiểu, do vậy những nguyên nhân làm rối loạn chức năng của thận và bàng quang thì đều có thể là nguyên nhân gây bệnh. Ngoài vai trò của tạng thận trong việc khí hoá bàng quang thì còn vai trò của trở lực hữu hình là khối tăng sinh của TTL, điều này có liên quan đến đàm kết, khí huyết ứ trệ ở hạ tiêu. Nguyên nhân của chứng lâm thường do thấp nhiệt tích tụ tại hạ tiêu làm trở ngại chức năng khí hoá của bàng quang, còn di niệu thường là do thận khí hư không khí hoá được bàng quang gây nên. Như vậy, nguyên nhân của TSLT-TTL gồm: tạng phủ hư nhược mà đặc biệt là thận khí hư, khí hoá bàng quang kém; đàm trọc huyết ứ và thấp nhiệt ứ trệ ở hạ tiêu [64], [67], [68], [69], [70], [71].

1.2.3.2. Biện chứng luận trị

TSLT-TTL tương ứng với “long bế”, “di niệu” của YHCT, trên lâm sàng thường có các chứng rối loạn tiểu tiện như: đi tiểu khó, tiểu rắt, tiểu đêm, tiểu nhiều lần... bệnh lâu ngày có thể dẫn đến các biến chứng nhiễm khuẩn, sỏi tiết niệu... với các chứng trạng như tiểu đau buốt, tiểu rắt, tiểu ra máu, bí đái... tương ứng với “chứng lâm”, chứng bế trong “long bế” của YHCT.

Nguyên nhân của long bế là do công năng khí hóa của thận khí và bàng quang suy giảm. Bình thường, thủy dịch thông qua sự thu nạp ở vị, vận hoá ở tỳ, thăng lên Phế, Phế túc giáng tới thận. Nhờ sự khí hoá của thận khí, thủy dịch được phân thành thanh và trọc: phần thanh lên phế, hoàn nguyên thành tân dịch để sử dụng phân bố toàn thân, phần trọc hạ trú xuống bàng quang rồi bài xuất ra ngoài thành nước tiểu. Bàng quang là nơi chứa niệu dịch, lại là phủ quản lý xuất nạp nước tiểu, sự bài xuất nước tiểu là nhờ vào sự khí hoá của bàng quang. Bàng quang và thận có quan hệ biểu lý. Sự phát sinh các chứng trạng của “long bế” trong TSLT- TTL có liên quan trực tiếp đến sự suy giảm

công năng khí hoá của thận và bàng quang. Như vậy, **thận hư, khí hoá bàng quang kém** là nguyên nhân hàng đầu được đề cập đến của chứng “long bế” trong TSLT-TTL, khi điều trị cần phải bổ thận, tăng cường khí hoá bàng quang.

Trong TSLT-TTL, ngoài vai trò của tạng thận trong việc khí hoá bàng quang thì còn vai trò của trở lực hữu hình là khối tăng sinh của TTL chèn ép, theo YHCT, điều này có liên quan đến đàm kết, khí huyết ứ trệ ở hạ tiêu làm cho mạch lạc ở hạ tiêu bị chèn ép, tắc trở, làm tiểu tiện không thông.

Như vậy, theo quan niệm của YHCT, **đàm kết, khí huyết ứ trệ ở hạ tiêu** cũng là một nguyên nhân quan trọng gây ra chứng long bế trong TSLT-TTL. Vì vậy trong pháp điều trị cũng cần có biện chứng rõ ràng, ngoài bổ thận cũng cần phải nhuận kiên, tán kết, tiêu trừ tích trệ thì mới có hiệu quả.

Bệnh lâu ngày thấy đi tiểu đau buốt, tiểu nóng (nhiệt lâm); tiểu ra cặn sỏi (thạch lâm); tiểu máu (huyết lâm); hoặc bí đái (niệu bí) thì thuộc về các biến chứng của bệnh... là dấu hiệu của nhiễm trùng đường tiết niệu. Giai đoạn này có thể thấy tương ứng với “chứng lâm” (nhiệt lâm) của YHCT. Nước tiểu ứ lại lâu ngày có thể sinh ra chứng “thạch lâm”, “huyết lâm”, là những biến chứng của TSLT-TTL. Như vậy, một nguyên nhân nữa của TSLT-TTL theo YHCT, đặc biệt khi có nhiễm trùng tiết niệu kèm theo là do **thấp nhiệt uất kết ở hạ tiêu**, điều trị cần thanh thấp nhiệt hạ tiêu [69], [71], [72], [73].

Trong TSLT-TTL, **thận khí hư, đàm trọc huyết ứ là cái gốc (bản) của bệnh**. Còn các biểu hiện lâm sàng như **đi tiểu khó, tiểu tiện không thông, nước tiểu ra nhỏ giọt... là biểu hiện ngọn (tiêu) của bệnh**. Bệnh lâu ngày thấy đi tiểu đau buốt, tiểu nóng (nhiệt lâm); tiểu ra cặn sỏi (thạch lâm); tiểu máu (huyết lâm); hoặc bí đái (niệu bí) thì thuộc về **các biến chứng của bệnh**.

Như vậy, biện chứng của TSLT-TTL căn cứ vào 3 luận điểm chính, đó là: **Thận hư, đàm trọc, huyết ứ trệ** là gốc của bệnh (bản); **Tiểu tiện không thông** là biểu hiện chứng trạng điển hình của bệnh (tiêu); **Các biến chứng của bệnh** như là nhiệt lâm, thạch lâm, huyết lâm và niệu bí.

*** *Thận hư, đàm trọc, huyết ứ***

* *Thận hư*: thận chủ thủy, tàng tinh, thu nhận tinh của lục phủ ngũ tạng mà tàng trữ lại. Thận là gốc của sinh mệnh, là nơi thủy hoá âm dương cùng ngũ, có chức năng sưởi ấm, nuôi dưỡng ngũ tạng lục phủ [67], [74], [75], [76], [77]. TSLT-TLT thường gặp ở người cao tuổi, theo YHCT, khi người ta qua tuổi trung niên thì thận khí bắt đầu suy, chức năng khí hoá của thận giảm, ảnh hưởng tới công năng khí hóa của bàng quang làm bài tiết nước tiểu bị đình trệ dẫn tới rối loạn đi tiểu mà sinh bệnh. YHHĐ cũng cho rằng sự thay đổi nội tiết khi về già trong cơ thể nam giới đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của TSLT-TTL - giả thuyết này cũng giống với vai trò tạng thận trong cơ chế bệnh sinh của bệnh theo quan điểm của YHCT [68], [69], [71].

* *Đàm trọc*: đàm trọc sinh ra do chức năng của tạng tỳ bị suy giảm do các nguyên nhân ở trên, hoặc sau tuổi trung niên, lục phủ ngũ tạng bắt đầu suy nên tỳ khí cũng suy yếu. Tỳ mất chức năng kiện vận, thủy thấp đình trệ lại ở bên trong dễ ngưng tụ thành đàm. Sau tuổi trung niên thân hình cũng thường đầy đà (phát phì), thể chất bị khí hư đàm trọc cũng là thường thấy. Đàm trọc ứ kết ở hạ tiêu mà sinh ra bệnh.

* *Huyết ứ*: tuổi cao, thận khí suy nhược, chức năng ngũ tạng lục phủ thất thường, trong đó có tâm khí hư suy, không có sự kích lệ, cổ động huyết đi trong lòng mạch, dòng huyết chảy chậm mà ứ lại, trọc ứ kết hợp với nhau, mạch lạc không thông, càng làm khí huyết ứ trệ. Huyết ứ, đàm trọc kết hợp với nhau, mạch lạc bị trở ngại do bị chèn ép cùng sinh ra bệnh [68], [70], [71], [73].

* ***Tiểu tiện không thông***: tiểu tiện không thông là đặc trưng lâm sàng chủ yếu của TSLT-TTL. Bệnh nhân đi tiểu khó khăn, phải rặn khi đi tiểu, thời gian đi tiểu lâu, nước tiểu nhỏ giọt khó ra, tia nước tiểu yếu... Nguyên nhân là do khí hoá của thận và bàng quang bị rối loạn và lạc mạch niệu đạo bị chèn ép.

* **Các biến chứng:** TSLT-TTL làm cho tiểu tiện không thông, hay gây ứ đọng nước tiểu ở trong bàng quang, lâu ngày sinh ra thấp nhiệt gây nên chứng nhiệt lâm, thạch lâm, huyết lâm và bí đái (niệu bí).

* **Nhiệt lâm:** tiểu tiện khó ra, nước tiểu tàng trữ ứ lại ở bàng quang, lâu ngày sinh ra thấp nhiệt bàng quang gây nên chứng nhiệt lâm, bệnh nhân đi tiểu buốt, rất, đau rát, nước tiểu vàng, đục.

* **Thạch lâm:** bài tiết không thông, nước tiểu ứ trệ sinh ra thấp nhiệt lâu ngày hun đốt thành sỏi, hoặc là vì đi tiểu khó, tiểu đau buốt nên bệnh nhân hạn chế uống nước càng tạo điều kiện hình thành sỏi sinh ra chứng thạch lâm. Bệnh nhân đi tiểu đau buốt, đồng thời có thể thấy sạn sỏi ra theo nước tiểu [67], [68].

* **Huyết lâm:** TSLT-TTL dù có xuất hiện biến chứng nhiệt lâm hay thạch lâm hay không thì đều có thể làm tổn thương đến bàng quang, làm cho mạch lạc bị tổn thương nên có thể thấy hiện tượng đi tiểu ra máu.

* **Niệu bí:** do đàm trọc huyết ứ kết lại làm bít tắc gây nên niệu bí, tương đương với khối tăng sinh TTL chèn ép gây lưu trữ nước tiểu tồn dư trong bàng quang của YHHĐ. Hoặc do bệnh lâu ngày không khỏi, nước tiểu tích tụ lại gây thành độc làm tổn thương tạng phủ mà đặc biệt là thận, ảnh hưởng đến tác dụng khí hoá của thận, làm trở ngại đến quá trình sinh ra nước tiểu mà gây nên niệu bí vì bàng quang không có nước tiểu, đây cũng chính là biến chứng suy thận ở giai đoạn cuối theo YHHĐ [67], [68], [78], [79], [80], [81].

1.2.3.3. Nguyên tắc điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo YHCT

Trong các y văn cổ, điều trị lung bé (long bé) lấy tiểu tiện không thông, đái nhỏ giọt làm chứng trạng đặc trưng, thể hiện đường lối biện chứng và nguyên tắc điều trị. Qua những biện chứng, luận trị chứng lung bé của các y gia cổ xưa đã cho thấy nguyên tắc căn bản, được đề cập nhiều nhất nhất vẫn là:

“Phủ dĩ thông vi dụng” (vì phủ là cơ quan truyền tống nên nhất định phải thông): nhằm đạt được mục tiêu là phải “thông” thì dùng phép công tà khi thực chứng và bổ hư khi hư chứng.

“Trị bệnh tất cầu kỳ bản” (chữa bệnh phải tìm nguồn gốc của bệnh), song “cấp tắc trị kỳ tiêu”, vì trong TSLT-TTL theo YHCT chủ yếu thấy biểu hiện “tiêu” - là những rối loạn tiểu tiện là chính, (còn theo YHHĐ lại thấy “bản” - là sự tăng sinh của tuyến tiền liệt là chính).

Ngày nay, căn cứ vào lý luận của YHCT kết hợp với những hiểu biết về TSLT-TTL theo YHHĐ, điều trị căn cứ vào nguồn gốc sinh bệnh và cơ chế bệnh sinh của bệnh, gồm các nguyên tắc chính sau [69], [81], [82], [83]:

*** *Bổ thận, hoạt huyết hoá ứ, nhuyễn kiên tán kết***

Thận hư, huyết ứ đàm kết là nguyên nhân căn bản của TSLT-TTL theo YHCT, chính vì vậy phép điều trị cần bổ thận, tăng cường khí hoá bàng quang, bên cạnh đó cần phải nhuyễn kiên tán kết, làm mềm và làm tiêu nhỏ khối tích tụ mới là điều trị vào cái gốc của bệnh [82], [83], [84], [85], [86], [87].

*** *Thanh tam tiêu, khí hoá bàng quang***

Ở hạ tiêu thấp nhiệt ứ kết, chức năng khí hoá của bàng quang bị giảm sút thì phải điều trị thanh lợi thấp nhiệt, tăng cường khí hoá bàng quang [79], [80], [83], [84], [85].

*** *Thanh lợi chuyển hoá, chữa theo chứng***

Trên lâm sàng còn tùy theo các chứng trạng biểu hiện như nhiệt lâm, thạch lâm, huyết lâm, niệu bí mà có thêm các pháp điều trị phối hợp khác nhau:

- Đối với nhiệt lâm thì phải dùng pháp thanh nhiệt thông lâm
- Đối với thạch lâm thì phải dùng pháp bài thạch thông lâm.
- Đối với huyết lâm thì phải dùng pháp lương huyết, chỉ huyết thông lâm [79], [80], [82], [83], [85].

1.2.4. Các thể lâm sàng của tăng sinh lạnh tính tuyến tiền liệt và điều trị theo y học cổ truyền

1.2.4.1. Thể thận khí hư

Triệu chứng: Tiểu tiện nhiều lần không thông, đi tiểu thường không hết bãi, nhỏ giọt khó đi, sức bài tiết yếu, lưng gối đau mỏi, vàng đầu, hoa mắt, tinh thần mỏi mệt, ít ngủ, hay mê, sắc mặt tái nhợt, lưỡi hồng nhợt, rêu lưỡi trắng, mạch xích trầm tế hoặc trầm trì.

Pháp điều trị: Ôn dương, ích khí, bổ thận, thông lâm

Bài thuốc: Tế sinh thận khí thang gia vị (Hoặc Thận khí hoàn gia vị).

Thục địa	16g	Hoài sơn	12g
Sơn thù	8g	Đan bì	8g
Phục linh	12g	Trạch tả	12g
Ngưu tất	12g	Xa tiền tử	12g
Kim ngân hoa	16g	Ngũ gia bì gai	16g

Châm cứu: Châm bổ, ôn châm Thận du, Mệnh môn, Quan nguyên [73].

1.2.4.2. Thể đàm trệ huyết ứ

Triệu chứng: Tiểu nhiều lần, không thông, dòng tiểu nhỏ như sợi chỉ, đứt quãng hoặc đi tiểu nhỏ giọt, tiểu đau kèm đầy chướng bụng dưới.

Chát lưỡi tím hoặc đỏ sẫm, rêu lưỡi trắng, có điểm ứ huyết, mạch sáp.

Pháp điều trị: Thanh lợi hạ tiêu, hoạt huyết hóa ứ, nhuận kiên tán kết.

Phương thuốc: Thường dùng bài Tiểu kế âm tử gia giảm.

Sinh địa	20g	Tiểu kế	20g
Hoạt thạch	20g	Mộc thông	12g
Bồ hoàng (sao đen)	12g	Ngẫu tiết	12g
Đương quy	12g	Chi tử	10g
Chích cam thảo	6g		

Châm cứu: Châm tả Quan nguyên, Nhiên cốt, Huyết hải [73].

1.2.4.3. *Thể thấp nhiệt*

Do thấp nhiệt uất kết ở bàng quang làm cho khí hóa bất lợi, sự đóng mở thất thường, tân dịch bị hun đốt tổn thương. Bệnh do ngoại cảm thấp tà hoặc ăn uống không điều độ, thấp nhiệt từ trong sinh ra dồn xuống bàng quang.

Triệu chứng: Bệnh nhân đi tiểu khó, mỗi lần đi có cảm giác đau buốt, đi tiểu nhiều lần trong ngày, nước tiểu ít, vàng, đôi khi đỏ và đục, bụng dưới đau. Có thể sốt, khát nước, đại tiện táo, chất lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng, mạch hoạt sắc.

Pháp điều trị: Thanh nhiệt hoá thấp, thông lợi bàng quang.

Phương thuốc: Bài thuốc thường dùng là bài Bát chính tán gia vị.

Xa tiên tử	16g	Mộc thông	12g
Hoạt thạch	16g	Chi tử	10g
Đại hoàng chế	8g	Cam thảo	6g
Kim ngân hoa	16g	Liên kiều	12g

Châm cứu: Châm tả Quan nguyên, Khí hải, Trung cực, Khúc cốt [73].

1.3. TỔNG QUAN CÁC NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ TĂNG SINH LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT BẰNG THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN

Các thuốc thảo mộc hiện nay được dùng rộng rãi do hiệu quả tốt trên bệnh nhân TSLT-TTL vì có tác dụng chống viêm, lợi tiểu và hầu như không có tác dụng không mong muốn. Một số thuốc đã được nghiên cứu:

1.3.1. Các nghiên cứu ở trong nước

1.3.1.1. Các nghiên cứu điều trị TSLT-TTL bằng *Trinh nữ hoàng cung*

* *Nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hương [88], [89]*

Từ năm 1995 đến 1998, Nguyễn Xuân Hương đã bước đầu nghiên cứu lá trinh nữ hoàng cung điều trị 158 bệnh nhân u xơ TTL tại bệnh viện Hữu nghị Việt Xô, đã báo cáo nghiệm thu đề tài cấp bộ năm 2001. Kết quả khá và tốt chiếm 97%. Các triệu chứng lâm sàng được cải thiện đáng kể, kích thước

TTL giảm. Đây cũng là nghiên cứu bước đầu cho những nghiên cứu về trình nữ hoàng cung sau này.

** Nghiên cứu viên nang trình nữ hoàng cung của Lê Anh Thu*

Năm 2004, Lê Anh Thu và cộng sự đã nghiên cứu viên nang chứa ancaloid toàn phần của lá trình nữ hoàng cung trên 52 bệnh nhân TSLT-TTL, tại khoa Nội Bệnh viện YHCT Trung Ương trong 60 ngày.

Kết quả cho thấy loại khá và tốt đạt 96,1%, cải thiện điểm IPSS giảm từ 21,32 xuống còn 8,48 điểm; thể tích nước tiểu tồn dư giảm từ 11,86 xuống còn 4,3ml. Tác dụng làm giảm thể tích tuyến tiền liệt của thuốc trên siêu âm còn chưa có ý nghĩa thống kê [90].

** Nghiên cứu của Trần Đức Thọ và cộng sự*

Năm 2005, Trần Đức Thọ và cộng sự tiến hành điều trị bằng viên nang Crila chiết xuất từ lá trình nữ hoàng cung trên 157 bệnh nhân TSLT-TTL trong 2 tháng cho thấy có cải thiện tốt về lâm sàng: điểm IPSS giảm đáng kể từ $19,45 \pm 5,22$ điểm trước điều trị xuống $7,81 \pm 3,71$ điểm, thể tích TTL trên siêu âm giảm từ $38,97 \pm 14,32 \text{ cm}^3$ trước điều trị xuống còn $35,06 \pm 15,01 \text{ cm}^3$ sau điều trị, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê [91].

1.3.1.2. Nghiên cứu bài thuốc “Thận khí hoàn”

Năm 2003, Nguyễn Thị Tú Anh và cộng sự đã nghiên cứu điều trị 42 bệnh nhân TSLT-TTL bằng bài thuốc “Thận khí hoàn gia giảm”. Kết quả sau 1 tháng điều trị, các triệu chứng lâm sàng được cải thiện, điểm IPSS giảm từ 21,0 xuống còn 11,75 điểm; điểm chất lượng cuộc sống (QoL) loại nặng từ 9,5% giảm còn 2,4%; lưu lượng dòng tiểu tăng từ 4,56 ml/s lên 8,98 ml/s, thể tích nước tiểu tồn dư giảm từ 16,52 ml xuống còn 8,35 ml [92].

1.3.1.3. Nghiên cứu bài thuốc MP05 của Nguyễn Bá Quế

Nguyễn Bá Quế và cộng sự (2006) nghiên cứu bài thuốc MP05 gồm Thạch vĩ, Kim ngân hoa, Bạch hoa xà thiệt thảo, Ngưu tất, Vương bất lưu hành, Tam thất, Ngải tống để điều trị TSLT-TTL. Sau 1 tháng điều trị, điểm IPSS giảm từ $16,34 \pm 5,47$ xuống còn $11,31 \pm 5,39$ điểm. Điểm QoL từ $3,94 \pm 0,94$ xuống $2,91 \pm 1,15$ điểm. Lưu lượng dòng tiểu tăng từ 5,54ml/s lên 8,11ml/s. Thể tích TTL giảm từ $34,99 \pm 5,75\text{cm}^3$ xuống $28,13 \pm 4,02\text{cm}^3$ [93].

1.3.1.4. Điều trị TSLT-TTL bằng thuốc côm “Tiền liệt thanh giải”

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân năm 2008. Đây là bài thuốc có xuất xứ từ bài “Tứ diệu hoàn” gia thêm các vị: Đan sâm, Vương bất lưu hành, Bạch hoa xà thiệt thảo, Hồng hoa. Nghiên cứu được thực hiện trên 73 bệnh nhân trong 60 ngày. Kết quả sau 2 tháng điều trị cho thấy bài thuốc có tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng. Tổng điểm IPSS giảm từ $24,32 \pm$ xuống còn 4,67 điểm; Lưu lượng nước tiểu trung bình tăng từ 2,75ml/s lên 9,25ml/s; Thể tích nước tiểu tồn dư giảm từ 72,15ml xuống còn 9,35ml; Thể tích TTL sau 2 tháng giảm từ $43,54\text{cm}^3$ xuống còn $31,15\text{cm}^3$ [94].

1.3.1.5. Nghiên cứu điều trị TSLT-TTL bằng “Trà tan Thủy Long”

Nghiên cứu của Trần Lập Công năm 2011, dùng “Trà tan Thủy Long” thành phần gồm có: Thủy xương bồ, Biền xúc, Côn bố, Ngưu tất, Tang phiêu tiêu, Tỳ giải, Ô dược, Vương bất lưu hành. Nghiên cứu trên 117 bệnh nhân trong 6 tuần. Kết quả cho thấy sau điều trị, điểm trung bình IPSS giảm từ $22,63 \pm 5,12$ xuống còn $9,52 \pm 3,88$ điểm; Điểm CLCS trung bình cải thiện từ $3,98 \pm 0,98$ xuống còn $2,08 \pm 0,85$ điểm; Lưu lượng nước tiểu tăng từ $3,59 \pm 2,29\text{ml/s}$ lên $6,99 \pm 2,53\text{ml/s}$; Thể tích nước tiểu tồn dư giảm từ $38,99 \pm 11,93\text{ml}$ xuống còn $16,13 \pm 10,74\text{ml}$; Thể tích TTL trung bình sau 6 tuần điều trị giảm từ $40,54 \pm 7,01\text{cm}^3$ xuống còn $28,02 \pm 6,44\text{cm}^3$ [95].

1.3.1.6. Điều trị TSLT-TTL bằng bài thuốc “Tế sinh thận khí thang”

Nghiên cứu của Lê Thị Hường và Nguyễn Thị Thu Hà (2014) trên 30 bệnh nhân TSLT-TTL, dùng bài thuốc Tế sinh thận khí dưới dạng thuốc sắc trong 30 ngày. Nhóm đối chứng được dùng Xatral 5mg uống 2 viên/ngày chia 2 lần trong 30 ngày. Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Nội bệnh viện YHCT Trung ương. Kết quả cho thấy bài thuốc có tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng về rối loạn tiểu tiện, điểm IPSS trung bình từ $20,07 \pm 7,98$ điểm xuống $9,67 \pm 4,62$ điểm, điểm QoL trung bình từ $3,67 \pm 0,88$ điểm xuống $1,84 \pm 0,83$ điểm. Bài thuốc có tác dụng cải thiện đáng kể các chứng trạng của YHCT như: Ăn, tiểu đêm, đại tiện, đau lưng của bệnh nhân TSLT-TTL thể thận khí hư nhưng thấy bài thuốc làm thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê về thể tích TTL so với trước điều trị ($p > 0,05$) [96].

1.3.2. Các nghiên cứu ở nước ngoài

1.3.2.1. Điều trị bằng pháp “nhuyễn kiên tán kết, thanh nhiệt lợi thấp”

Tưởng Học Trung (Trung Quốc) (2001) nghiên cứu pháp “nhuyễn kiên tán kết, thanh nhiệt lợi thấp” trong điều trị 217 bệnh nhân bị TSLT-TTL trong 2 tháng. Bài thuốc nghiên cứu gồm:

Thủy điệt	15g	Xuyên ngư tấu	20g
Xuyên sơn giáp	15g	Sinh đại hoàng	6g
Tây dương sâm	10g	Sinh cam thảo	6g
Đào nhân	12g	Hàu sồng	30g

Kết quả khỏi 71 bệnh nhân, có hiệu quả 115 bệnh nhân, hiệu quả kém 20 bệnh nhân và không hiệu quả 11 bệnh nhân [97].

1.3.2.2. Điều trị bằng bài thuốc “Song trạch thang”

Quách Nguyên Kỳ và cộng sự đã nghiên cứu 100 trường hợp TSLT-TTL với nhóm nghiên cứu gồm 60 bệnh nhân, dùng bài “Song trạch thang”:

Trạch lan	15g	Bồ công anh	15g
Trạch tả	15g	Xích thược	15g
Bạch hoa xà thiệt thảo	20g	Đào nhân	15g
Xuyên luyện tử	15g		

Thời gian điều trị 40 ngày. Nhóm đối chứng dùng “Nhĩ nội sa hoàng” 1g mỗi ngày uống chia 2 lần, liệu trình điều trị như trên. Kết quả cho thấy có hiệu quả tốt là 84 trường hợp, có chuyển biến là 19 trường hợp và 5 trường hợp không có hiệu quả, không khác biệt so với nhóm đối chứng [98].

1.3.2.3. Điều trị bằng “Niệu lâm giao nang”

Nhiếp Chí, Tăng Hùng Vĩ và cộng sự (2003) đã dùng “Niệu lâm giao nang” được chế từ các vị thuốc: Tam thất, Kim tiền thảo, Ngưu tất, Đan sâm, Hoàng kỳ. Nghiên cứu được thực hiện trên 60 bệnh nhân TSLT-TTL được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm với tỷ lệ 2/1: Nhóm NC: 40 bệnh nhân dùng “Niệu lâm giao nang” 2 viên/lần x 3 lần/ngày; Nhóm chứng: 20 bệnh nhân dùng hoàn “Tiền liệt kháng” do Xưởng bào chế thuốc bảo vệ sức khỏe Côn Minh, Trung Quốc sản xuất, 2 viên/lần x 3 lần/ngày x 2 tháng. Kết quả thấy tỷ lệ có hiệu quả ở nhóm NC là 86,25%, tương đương nhóm đối chứng [99].

1.3.2.4. Bài thuốc “Bổ dương hoàn ngũ thang”

Hoàng Hữu Long (2012) đã nghiên cứu bài thuốc này trên 32 bệnh nhân TSLT-TTL. Bệnh nhân được uống thuốc mỗi ngày 1 thang. Sau 30 ngày điều trị, kết quả tốt đạt 25%, khá là 65,6%, trung bình là 9,4% [100].

1.3.2.5. Các nghiên cứu bài Quế chi phục linh điều trị TSLT-TTL

Nghiên cứu của Bành Thế Kiêu, Chu Lập Tân, Trình Hoa (Trung Quốc) (2007) trên lâm sàng điều trị 100 bệnh nhân TSLT-TTL điều trị bằng Quế chi phục linh hoàn trong 2 tháng cho thấy có cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng như đi tiểu khó, tiểu nhiều lần [101].

Năm 2008, Trương Vinh Vĩ, Nhạc Tôn Tương và cộng sự dùng Quế chi phục linh thang gia vị điều trị 54 bệnh nhân TSLT-TTL. Bài thuốc gồm Quế chi, Phục linh, Đan bì, Thược dược, Đào nhân gia Hoàng bá, Thủy điệt, Miết giáp lượng bằng nhau, làm hoàn ngày uống 15g trong 2 tháng. Kết quả cho thấy có 19 bệnh nhân đạt hiệu quả tốt, 24 bệnh nhân có hiệu quả và 11 bệnh nhân không có hiệu quả. Tổng suất hiệu quả là 79,6% [102].

Vương Thành, Phạm Tiên (2009) cũng báo cáo 62 ca TSLT-TTL được điều trị bằng Quế chi phục linh thang gia các vị Xuyên sơn giáp 10g, Lệ chi hạch 15g, Xa tiền tử 15g và Hải táo 15g. Bệnh nhân dùng thuốc thang sau 2 tháng thấy cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng và làm nhỏ khối tuyến tiền liệt tăng sinh trên siêu âm [103].

Những năm gần đây, Quế chi phục linh tiếp tục được nghiên phối hợp với các chế phẩm khác để phù hợp với các chứng trạng lâm sàng của TSLT-TTL. Năm 2011, Giải Phẩm Khải, Yên Cát Xuân đã dùng Quế chi Phục linh hoàn phối hợp với Hoạt chất Xuyên khung điều trị 120 bệnh nhân TSLT-TTL. Kết quả cho thấy có 46 bệnh nhân có hiệu quả tốt chiếm 38,3%; 61 bệnh nhân có hiệu quả chiếm 50,8%. Tổng suất hiệu quả là 89,2% [104].

Năm 2012, Lưu Thành, Lý Lỗi (Trung Quốc) nghiên cứu dùng Chân vũ thang hợp Quế chi phục linh hoàn điều trị TSLT-TTL cho những bệnh nhân bị TSLT-TTL thể tỳ thận dương hư [105].

1.3.2.6. Nghiên cứu thuốc bổ thận đạo trọc (BD) điều trị TSLT-TTL

Vương Dũng, Tôn Đại Lâm và cộng sự (2015) đã nghiên cứu điều trị TSLT-TTL bằng thuốc Bổ thận đạo trọc (BD), gồm: Sinh hoàng kỳ 20g; Vương bất lưu hành 20g; Thỏ ty tử 10g; Ích trí nhân 10g; Hoàng bá 10g; Hoàng cầm 10g; Ngũ vị tử 10g; Xa tiền tử 10g; Quế chi 10g; Mã tiên thảo 20g; Ô dược 10g. 120 bệnh nhân TSLT-TTL chia làm 2 nhóm: Nhóm chứng gồm 55 bệnh nhân dùng 4mg doxazosin (Cardura) hàng ngày và nhóm NC được dùng thuốc thang

BD (1 thang/200ml chia 2 lần/ngày) trong 4 tuần. Sau điều trị, nhóm NC có điểm IPSS giảm từ $18,15 \pm 2,99$ xuống còn $10,18 \pm 3,29$; lưu lượng dòng tiêu (Qmax) tăng đáng kể từ $8,25 \pm 1,91$ ml/s lên $16,38 \pm 2,93$ ml/s; lượng nước tiểu tồn dư giảm từ $46,81 \pm 3,38$ ml xuống còn $30,51 \pm 2,15$ ml; So với nhóm chứng, các chỉ số IPSS, QoL, Qmax, lượng NTTD đều cải thiện có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [106].

Ngoài ra, nhiều nghiên cứu khác cũng tập trung vào pháp nhuận kiên tán kết để điều trị thấy có hiệu quả tốt như nghiên cứu của Đồng Kiên Tôn, Phi Trương Lập Quốc (2011) dùng Tiên liệt nhuận kiên phương điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt [107].

1.3.2.7. Nghiên cứu phối hợp thuốc Trung Tây y điều trị TSLT-TTL

Nghiên cứu của Hàn Bằng, Trương Xuân Giang, Vương Huy (2015), tại Khoa tiết niệu, Bệnh viện Fuxin, Tỉnh Liêu Ninh, Trung Quốc. 100 bệnh TSLT-TTL chia 2 nhóm: nhóm chứng 48 bệnh nhân uống finasteride 5mg/ngày; Nhóm NC 52 bệnh nhân phối hợp uống finasteride 5mg + thuốc điều trị TTL dạng thang sắc gồm: Câu kỷ tử 15g, Trạch tả 15g, Vương bất lưu hành 15g, Đào nhân 15g, Nhũ hương 10 g, Bại tương thảo 10g, Xích thực 15g, uống ngày 1 thang, 150ml/lần x 2 lần/ngày trong 2 tháng.

Kết quả: Nhóm chứng có 21 bệnh nhân đạt hiệu quả tốt, 12 bệnh nhân có hiệu quả, 15 bệnh nhân không có hiệu quả, tổng suất hiệu quả là 68,8%. Nhóm NC dùng phối hợp có 35 bệnh nhân đạt hiệu quả tốt, 11 bệnh nhân có hiệu quả và 6 bệnh nhân không có hiệu quả, tổng suất hiệu quả đạt 88,5% cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chỉ dùng thuốc YHHĐ đơn thuần với $p < 0,01$. Như vậy, hiệu quả điều trị TSLT-TTL bằng phối hợp thuốc là có ý nghĩa [108].

1.4. TỔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU

1.4.1. Cơ sở khoa học xây dựng bài thuốc nghiên cứu

TSLT-TTL thường gặp ở nam giới tuổi cao với đặc trưng của bệnh là rối loạn bài tiết nước tiểu, biểu hiện các triệu chứng như tiểu tiện lượng ít, nước tiểu nhỏ giọt, đi tiểu nhiều lần, tiểu đêm nhiều. Theo YHCT nguyên nhân chính của chứng này là do khí hóa ở bàng quang không thông lợi. Bàng quang muốn bài xuất được nước tiểu phải nhờ vào sự khí hóa của thận, sự ôn ấm của thận dương. Ở người cao tuổi, thường có biểu hiện của thận dương hư, thận khí hư. Thận là gốc của thủy hỏa, thận dương hư, mệnh môn hỏa suy không ôn ấm được bàng quang, làm khí hoá bàng quang suy giảm, thủy dịch đình trệ dẫn đến rối loạn đi tiểu. Ngoài ra, huyết ứ khí trệ ở vùng hạ tiêu cũng làm ảnh hưởng tới khí hoá của bàng quang làm cản trở tới đường đào thải nước tiểu.

Như vậy, thận khí hư, thận dương hư, khí hoá bàng quang kém, huyết ứ, đàm kết, khí trệ ở hạ tiêu là những nguyên nhân chính dẫn tới TSLT-TTL.

Trên cơ sở lý luận này, bài thuốc nghiên cứu “Tiền liệt HC” được xây dựng từ bài Tế sinh thận khí phương trong Tế sinh phương, là bài thuốc có tác dụng bổ thận, ôn dương, lợi thủy. Bài thuốc được gia giảm để phù hợp với bệnh sinh của TSLT-TTL theo cả YHCT và YHHD. Trong bài Hoài sơn, Sơn thù có tác dụng bổ thận; Thỏ ty tử để ôn bổ thận dương; Quế chi ôn thông lợi niệu, làm tăng sức khí hoá bàng quang; Xa tiền, Ý dĩ, Trạch tả để lợi niệu thông lâm; Đào nhân, Vương bất lưu hành, Ngưu tất có tác dụng hoạt huyết; Lệ chi hạch, Tạo giác thích có tác dụng tán kết. Tác dụng của bài thuốc làm bổ thận, giúp khí hóa bàng quang, tăng sức lợi niệu, làm giảm các triệu chứng như đi tiểu khó, tiểu rất, tiểu nhiều lần đặc biệt tiểu về đêm. Các vị thuốc hoạt huyết tán kết giúp tiêu trừ các khối tích trệ trong cơ thể, làm mềm và nhỏ u cục, giải phóng sự chèn ép do TSLT-TTL gây nên.

1.4.2. Tổng quan về các vị thuốc trong bài thuốc nghiên cứu

1.4.2.1. Đào nhân (*Semen Pruni*)

Nhân hạt quả chín phơi khô của cây Đào (*Prunus persica* (L.) Batsch.) (*Prunus davidiana* (Carr.) Franch.), họ Hoa hồng (Rosaceae). Vị khổ, cam, bình. Vào các kinh tâm, can. *Tác dụng*: Hoạt huyết, khứ ứ, nhuận tràng. *Chủ trị*: sung đau do sang chân, táo bón.

Nghiên cứu dược lý: Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm thấy Đào nhân có tác dụng chống viêm, chống dị ứng, sát trùng và tác dụng ức chế sự đông máu [109].

1.4.2.2. Hoài sơn (*Tuber Dioscoreae persimilis*)

Rễ củ phơi hay sấy khô của cây Củ mài (*Dioscorea persimilis* Prain et Burkill.), họ Củ nâu (Dioscoreaceae). Vị cam, bình. Vào tỳ vị, phế, thận.

Tác dụng: Bổ tỳ, dưỡng vị, chỉ tả, sinh tân, ích phế, bổ thận, sáp tinh. *Chủ trị*: kém ăn, tiêu chảy, phế hư, ho suyễn, di tinh, đới hạ, tiêu khát.

Nghiên cứu dược lý: Chất muxin hoà tan trong nước, phân giải thành chất protid và hydrat cacbon, có tính chất bổ. Hoài sơn còn được dùng để chữa đái tháo đường. Nước sắc Hoài sơn có tác dụng làm lành vết loét miệng súc vật [109], [110].

1.4.2.3. Lệ chi hạch (*Semen Litchi*)

Hạt quả cây Vải (*Litchi chinensis* Sonn.) Họ Bồ Hòn (Sapindaceae).

Tác dụng: Hành khí, tán kết, khứ hàn, chỉ thống. Trị các chứng hàn sán, bụng đau, dịch hoàn sưng đau, can khí uất trệ, dạ dày đau mạn tính, khí huyết ứ trệ, bụng đau khi hành kinh và sau khi sinh.

Nghiên cứu dược lý: Cao chiết hạt vải có tác dụng điều hoà những rối loạn về chuyển hoá đường và làm hạ đường huyết một cách rõ rệt trên chuột cống trắng gây đái tháo đường thực nghiệm [109].

1.4.2.4. Nguru tất (*Radix Achyranthis bidentatae*)

Rễ đã phơi hay sấy khô của cây Nguru tất (*Achyranthes bidentata* Blume.), họ Rau giền (*Amaranthaceae*). Vị khô, toan, bình, vào can, thận.

Tác dụng: Hoạt huyết thông kinh, mạnh gân cốt, bổ can thận. *Chủ trị:* đau lưng gối, mỏi gân xương; bế kinh, kinh nguyệt không đều, tăng huyết áp.

Nghiên cứu dược lý: Nguru tất có tác dụng chống viêm cấp và mạn tính trên thực nghiệm, làm giảm cholesterol máu ở thỏ, có tác dụng gây co cơ trơn tử cung chuột lang. Trên chó và thỏ có tác dụng hạ áp, lợi tiểu [109], [110].

1.4.2.5. Quế chi (*Ramunlus Cinnamomi*)

Cành phơi hay sấy khô của cây Quế (*Cinnamomum cassia* Presl.), họ Long não (*Lauraceae*). Vị cay, ngọt, tính ấm, vào kinh phế, tâm, bàng quang.

Tác dụng: Giải biểu hàn, thông dương khí, ôn thông kinh mạch, hoá khí. Trị cảm phong hàn, khí huyết ứ trệ, phù tiểu không lợi.

Nghiên cứu dược lý: Tinh dầu quế chứa cinnamaldehyd có tác dụng diệt khuẩn. Cao nước quế có tác dụng dự phòng sự tăng nồng độ protein trong nước tiểu ở chuột cống trắng bị viêm thận. Tinh dầu quế và cao quế còn có tác dụng chống chứng huyết khối, chống viêm, chống dị ứng. Cinnamaldehyd trong tinh dầu quế có tác dụng ức chế sự phát triển của khối u ở chuột nhắt trắng [111].

1.4.2.6. Sơn thù (*Fructus Corni officinalis*)

Quả chín phơi hay sấy khô, bỏ hạt của cây Sơn thù du (*Cornus officinalis* Sieb. et Zucc.), họ Thù du (*Cornaceae*).

Tác dụng: Bổ can thận, cố tinh sáp niệu. Chữa di mộng tinh, tiểu nhiều lần, đái dầm, đau lưng gối, ù tai, mồ hôi nhiều, phụ nữ khí hư, rong kinh, rong huyết.

Nghiên cứu dược lý: Cao Sơn thù có tác dụng kháng khuẩn, làm ngừng ỉa chảy ở chuột nhắt trắng. Nghiên cứu cho thấy quả Sơn thù khô có tác dụng chống viêm cấp và viêm mạn tính [109], [112].

1.4.2.7. Tạo giác thích (*Spina Gleditschae*)

Gai cây Bồ kết (*Gleditschia australis* Hemsl.)

Họ Vang (Caesalpiniaceae). Vị cay tính ôn, vào kinh can, vị.

Tác dụng: Thác độc, bài nùng, hoạt huyết tiêu thũng, trừ đàm. Chữa các chứng ung, sang độc; Các chứng đau nhức khớp xương do đàm thấp.

Nghiên cứu dược lý: Nước sắc gai bồ kết có tác dụng ức chế tụ cầu vàng. Dịch chiết với liều 60g/kg cho vào dạ dày có tác dụng ức chế tế bào khối u trên chuột nhắt trắng thí nghiệm [109], [111].

1.4.2.8. Thổ ty tử (*Semen Cuscutae sinensis*)

Là hạt phơi khô của dây tơ hồng (*Cuscuta sinensis* Lamk.), thuộc họ Bìm bìm (Convolvulaceae). Vị ngọt, tính bình. Qui vào kinh can, thận, tý.

Tác dụng: Bổ can thận, minh mục, cô tinh, cầm ỉa chảy.

Nghiên cứu dược lý: Cao nước tơ hồng vàng có tác dụng chống viêm trong mô hình gây phù chân chuột cống trắng bằng carragenin. Nghiên cứu cũng cho thấy cao nước hạt tơ hồng vàng có tác dụng làm chậm xuất hiện và chậm phát triển u nhú và giảm tỷ lệ carcinoma trên chuột thí nghiệm [109], [112].

1.4.2.9. Trạch tả (*Rhizoma Alismatis*)

Thân rễ khô của cây Trạch tả (*Alisma orientalis* (Sam.) Juzep.) họ Trạch tả (Alismataceae). Vị cam, hàn, hàn, vào kinh thận, bàng quang.

Tác dụng: Lợi tiểu tiện, thanh thấp nhiệt. Chữa nhiệt lâm tiểu tiện ít bí, buốt rắt; phù thũng, đầy trướng, tiêu chảy, đàm ẩm.

Nghiên cứu dược lý: Nước sắc và cao lỏng Trạch tả đều có tác dụng lợi tiểu rõ rệt cả trên động vật thực nghiệm và trên người. Nước sắc Trạch tả liều 20g/kg trên chuột cống trắng trong 7 tuần lễ có tác dụng làm giảm triglycerid trong máu, lượng mỡ ở các tạng phủ và giảm trọng lượng của chuột béo phì.

1.4.2.10. Vương bất lưu hành (*Fructus Fici pumilae*)

Quả giả cây Trâu cổ (*Ficus pumila* L.). Thuộc họ dâu tằm (Moraceae). Vị ngọt, tính mát.

Tác dụng: bổ thận tráng dương, cố tinh, hoạt huyết, lợi thấp, thông sữa. Chữa di tinh, liệt dương, đau lưng, viêm tinh hoàn, ung thũng.

Nghiên cứu dược lý: Thí nghiệm trên chuột nhắt, polysaccharid của quả trâu cổ có tác dụng ức chế nhiều loại tế bào khối u đã được cấy ghép trên chuột, làm tăng cường phản ứng miễn dịch của chuột cả ở lô bình thường cũng như lô đã cấy ghép khối u [109].

1.4.2.11. Xa tiền tử (*Semen Plantaginis*)

Là hạt của cây Mã đề (*Plantago major* L. var. *asiatica* Decaisne.), thuộc họ Mã đề (Plantaginaceae). Vị ngọt, tính lạnh. Vào kinh can, thận, tiểu trường.

Tác dụng: Thanh thấp nhiệt, trừ đờm, lợi tiểu, thông lâm, chỉ huyết. Trị viêm phế quản, viêm bàng quang, sỏi tiết niệu, tiểu tiện ra máu.

Nghiên cứu dược lý: Nước sắc Mã đề có tác dụng lợi tiểu, cũng có tác dụng kháng khuẩn, có tác dụng thúc đẩy sự di động của sỏi tiết niệu, chống viêm, giảm sự ứ trệ nước tiểu và góp phần thúc đẩy sự bài xuất sỏi [109], [112].

1.4.2.12. Ý dĩ (*Semen Coicis*)

Là nhân của hạt cây Ý dĩ hay cây Bo bo (*Coix lachryma-jobi* L.), thuộc họ Lúa (Poaceae). Vị ngọt, nhạt, tính hơi lạnh. Vào kinh tỳ, vị, phế.

Tác dụng: Kiện tỳ bổ phế, thanh nhiệt, thẩm thấp. Chữa phù thũng, tê thấp chân tay co rút, ỉa chảy do tỳ hư, phế ung.

Nghiên cứu dược lý: quả Ý dĩ có tác dụng ức chế sự phát triển của khối u, chống ung thư, làm kéo dài thời gian sống của chuột đã bị gây ung thư. Trên chuột nhắt trắng, dạng chiết bằng aceton có tác dụng ức chế rõ rệt ung thư cổ tử cung. Thành phần có tác dụng chống ung thư là hoạt chất coixenolid [109], [112].

Chương 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

* **Thuốc nghiên cứu:** Cốm thuốc “Tiền liệt HC” có thành phần gồm 12 vị thuốc cổ truyền:

- Dạng bào chế: thuốc được bào chế dưới dạng cốm tan, đóng gói 20g/gói.

- Công thức pha chế cho 1 gói thuốc cốm:

Dược liệu	Tên khoa học vị thuốc	Số lượng (g)
Đào nhân	<i>Semen Pruni</i>	5
Hoài sơn	<i>Tuber Dioscoreae persimilis</i>	6
Lê chi hạch	<i>Semen Litchi</i>	6
Ngưu tất	<i>Radix Achyranthis bidentatae</i>	6
Quế chi	<i>Ramunlus Cinnamomi</i>	3
Sơn thù	<i>Fructus Corni officinalis</i>	5
Tạo giác thích	<i>Spina Gleditschae</i>	6
Thỏ ty tử	<i>Semen Cuscutae sinensis</i>	6
Trạch tả	<i>Rhizoma Alismatis</i>	5
Vương bất lưu hành	<i>Fructus Fici pumilae</i>	6
Xa tiền tử	<i>Semen Plantaginis</i>	6
Ý dĩ	<i>Semen Coicis</i>	10
Tá dược		Vđ 1 gói

Bào chế theo Dược điển Việt Nam IV, chuyên luận bào chế thuốc cốm.

Các vị thuốc trong nghiên cứu được kiểm định trước khi bào chế đạt tiêu chuẩn theo Dược điển Việt Nam IV. Có 2 vị thuốc Lệ chi hạch và Tạo giác thích vì chưa có trong Dược điển Việt Nam IV nên kiểm định theo tiêu chuẩn của Dược điển Trung Quốc 2005.

Thuốc cốm “Tiền liệt HC” do Công ty cổ phần Dược phẩm Khang Minh, Thành phố Hồ Chí Minh sản xuất. Thuốc đạt tiêu chuẩn cơ sở sau giai đoạn nghiên cứu bào chế (Phụ lục).



- Liều dùng trên lâm sàng: uống 2 gói/ngày chia 2 lần.

- Thời gian điều trị: 60 ngày.

* **Thuốc đối chứng trên lâm sàng: Alfuzosin (Xatral):**

- Nhà sản xuất: Sanofi Aventis

- Dạng bào chế: viên nén 5mg

- Liều dùng: uống 2 viên/ngày chia 2 lần.

- Thời gian điều trị: 60 ngày.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.2.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm

- Chuột nhắt trắng (*Mus musculus*) chủng *Swiss*, thuần chủng, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18 - 22g do Viện Vệ sinh dịch tễ cung cấp.
- Thỏ chủng *Newzealand White*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 1,8 - 2,2 kg do Trung tâm chăn nuôi và cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng, Hà Nội cung cấp.
- Chuột cống trắng chủng *Wistar*, trọng lượng từ 150 - 180g, khỏe mạnh, cả hai giống và chuột cống trắng đực, trưởng thành, khỏe mạnh, trọng lượng 200g - 250g của Học viện Quân Y cung cấp.

Động vật thực nghiệm được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho từng loại (do Công ty liên doanh Guyomarc'h-VCN và Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương sản xuất), uống nước tự do.

* Thuốc và hóa chất dùng trong nghiên cứu:

- Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX - Diagnostics, định lượng trên máy Vet abcTM Animal Blood Counter.

- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, creatinin của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy Screen master của hãng Hospitex Diagnostics (Italy).

- Aspégic (DL-lysine acetyl salicylat) gói bột 100mg của hãng Sanofi Aventis (Pháp), methylprednisolon viên nén 4mg của Pfizer. Các hóa chất

carrageenin, formaldehyd, natricloid và các hóa chất khác để nghiên cứu tác dụng chống viêm trên thực nghiệm.

- Testosteron dạng ống 100 mg/1ml, Bisphenol A tinh khiết (Merck - Đức), dầu ô liu. Thuốc chứng dương: Dutasteride viên nén 0,5mg của Glaxo Smith Kline.

- Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

- Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học, đủ tiêu chuẩn phòng thí nghiệm - Trường Đại học Y Hà Nội.

Nghiên cứu thực nghiệm được thực hiện tại phòng thí nghiệm của bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

*** Máy móc và dụng cụ phục vụ nghiên cứu:**

- Kim đầu tù cho chuột uống, cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.

- Máy xét nghiệm huyết học Vet abcTM Animal Blood Counter

- Máy xét nghiệm sinh hóa Screen - Master của hãng Hospitex Diagnostic, Italy.

- Phù kế Plethysmometer No 7250 của Hãng Ugo - Basile (Italy).

- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001 gam.

- Kính hiển vi quang học, tử sậy.

2.2.2. Nghiên cứu trên lâm sàng

2.2.2.1. Số lượng bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu lâm sàng gồm 72 bệnh nhân được chẩn đoán là TSLT-TTL theo YHHD chia làm 2 nhóm.

Cỡ mẫu tính theo công thức dùng cho thử nghiệm lâm sàng của WHO:

$$n1 = n2 = \{ [Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{\alpha} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}] \}^2 / (P_1 - P_2)^2$$

Trong đó: n1: cỡ mẫu nhóm nghiên cứu

n2: cỡ mẫu nhóm đối chứng

$Z_{1-\alpha/2}$: Hệ số tin cậy 95% (= 1,96)

Z_{α} : Lực mẫu (= 1,645)

P_1 : Tỷ lệ bệnh nhân nhóm nghiên cứu đạt tốt: ước lượng là 85%

P_2 : Tỷ lệ bệnh nhân nhóm đối chứng đạt tốt: ước lượng là 65%

$$P = P_1 + P_2/2$$

Kết quả tính cỡ mẫu nhóm $n_1 = n_2 = 34$ bệnh nhân và trên thực tế đã nghiên cứu lấy mỗi nhóm là 36 bệnh nhân.

2.2.2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào nghiên cứu

Các bệnh nhân được chẩn đoán là tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, có các tiêu chuẩn sau:

*** Theo YHHĐ**

- Bệnh nhân có các rối loạn tiểu tiện:

+ Theo thang điểm IPSS ≥ 8

+ Điểm CLCS ≥ 3 .

- Thăm trực tràng tuyến tiền liệt to, mềm, nhẵn, ranh giới rõ, không đau.

- Lưu lượng dòng tiểu $< 15\text{ml/giây}$.

- Siêu âm: + Thể tích TTL tăng: $25\text{cm}^3 < \text{thể tích TTL} < 60\text{cm}^3$.

+ Thể tích nước tiểu tồn dư $< 100\text{ml}$.

- Xét nghiệm ure, creatinin, mức lọc cầu thận bình thường; ALT, AST máu bình thường.

- Xét nghiệm PSA $< 4\text{ ng/ml}$.

*** Theo YHCT**

- Chọn bệnh nhân có chứng “long bế”, “lâm chứng” và “di niệu” trên lâm sàng qua tứ chẩn: vọng, văn, vấn, thiết.

- Quy nạp các hội chứng bệnh theo bát cương: biểu, lý, hàn, nhiệt, hư, thực, âm, dương.

- Phân loại thể bệnh theo YHCT: thể thận khí hư, thể khí trệ huyết ú, thể thấp nhiệt.

Vì bài thuốc nghiên cứu được xây dựng trên cơ sở lý luận lấy thận khí hư làm chủ nên trong nghiên cứu này chúng tôi chọn bệnh nhân thuộc thể thận khí hư vào nghiên cứu:

+ Thể thận khí hư với các triệu chứng:

- Tiểu nhiều lần, đặc biệt về đêm, tiểu yếu, phải rặn khi đi tiểu, cảm giác đi tiểu không hết.

- Đau lưng, đau gối, sợ lạnh, chân tay không ấm, ăn ngủ kém.

- Lưỡi nhợt, rêu trắng, mạch trầm nhược.

* Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu và tuân thủ đúng những yêu cầu của nghiên cứu.

2.2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

* **Theo YHHĐ**

- Nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt, PSA \geq 4ng/ml hoặc các bệnh lý khác của tuyến tiền liệt.

- Bí đái hoàn toàn.

- Bệnh nhân đang có các bệnh cấp tính kèm theo hoặc có các bệnh lý của đường tiết niệu:

+ Suy thận: ure, creatinin máu tăng, mức lọc cầu thận giảm.

+ Sỏi thận, viêm đường tiết niệu cấp.

+ Bàng quang có sỏi, u, túi thừa.

- Bệnh tim phổi nặng, lao, xơ gan, đái tháo đường.

*** Theo YHCT**

- Bệnh nhân thuộc thể khí trệ huyết ứ: tiểu nhỏ giọt hoặc dòng tiểu nhỏ, tiểu khó hoặc đau. Lưỡi có nhiều điểm ứ huyết, chất lưỡi tím, mạch sáp.

- Bệnh nhân thuộc thể thấp nhiệt bàng quang: tiểu nhiều lần, đái khó, đái buốt, đái rắt, nước tiểu ít, màu vàng sẫm hoặc đỏ, đục, cảm giác nóng rát niệu đạo, bụng dưới đầy chướng. Toàn thân có thể sốt, đại tiện táo, chất lưỡi, đỏ rêu lưỡi vàng, mạch hoạt sáp.

* Bệnh nhân không tuân theo đúng qui trình nghiên cứu.

* Bệnh nhân dị ứng với thuốc nghiên cứu.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Phương pháp nghiên cứu trên thực nghiệm

2.3.1.1. Nghiên cứu tính an toàn trên thực nghiệm

- **Nghiên cứu độc tính cấp**

Xác định LD₅₀ của thuốc cốm “Tiền liệt HC” trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon và theo hướng dẫn của WHO) [113].

Chuột nhắt trắng được chia thành từng lô, mỗi lô 10 con.

Cân 60 gam cốm, thêm vào 24 ml nước cất được 70 ml vừa đủ, đây là dung dịch có đậm độ đặc nhất có thể cho chuột nhắt trắng uống được bằng kim chuyên dụng. Thuốc được pha trong dung môi là nước cất với nồng độ khác nhau để có thể tích tương ứng cho mỗi lần uống 0,25ml/10g chuột, 3 lần trong 24 giờ, mỗi lần cách nhau ít nhất 2 giờ. Một gam cốm tương đương 3,5g dược liệu khô. Liều dùng trên người 140 dược liệu/người/ngày. Tương đương 2,8g dược liệu/kg/ngày.

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm. Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con.

Cho chuột uống cốm “Tiền liệt HC” với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột).

Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (như nôn, co giật, kích động...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc.

Tất cả chuột chết (nếu có) sẽ được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀ của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc.

- **Nghiên cứu độc tính bán trường diễn**

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên thỏ theo đường uống theo hướng dẫn của WHO đối với thuốc y học cổ truyền [113].

Thỏ được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con, mỗi con nhốt riêng một chuồng:

Lô chứng (n = 10): uống dung môi pha thuốc (nước cất) 3ml/kg/ngày

- Lô trị 1 (n = 10): uống cốm “Tiền liệt HC” liều 8,4g dược liệu/kg/ngày (tương đương liều có tác dụng trên người, tính theo hệ số 3)

- Lô trị 2 (n = 10): uống cốm “Tiền liệt HC” liều 25,2g dược liệu/kg/ngày (liều gấp 3 lần lô trị 1).

Thỏ được uống nước hoặc thuốc thử trong 12 tuần liền, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

Các chỉ tiêu theo dõi trước, trong và sau quá trình nghiên cứu:

* *Tình trạng chung, thể trọng của thỏ.*

* *Đánh giá chức phận tạo máu:* thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

* *Đánh giá chức năng gan:* thông qua định lượng một số enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

* *Đánh giá chức năng thận:* thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 6 tuần và sau 12 tuần uống thuốc.

* *Đánh giá mô bệnh học:*

+ Sau 12 tuần uống thuốc, mổ được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan.

+ Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số mổ ở mỗi lô.

2.3.1.2. Nghiên cứu tác dụng dược lý trên thực nghiệm

- **Nghiên cứu tác dụng chống viêm**

* *Phương pháp gây viêm cấp*

+ *Trên mô hình gây phù chân chuột cống bằng carrageenin*

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1: (chứng sinh học): uống nước cất, 0,2ml/10g.
- Lô 2: (chứng dương): uống aspirin liều 200 mg/kg.
- Lô 3: (lô trị 1): uống cốm “Tiền liệt HC” liều 19,6g dược liệu/kg (liều tương đương dự kiến trên lâm sàng, hệ số ngoại suy bằng 7).
- Lô 4: (lô trị 2): uống cốm “Tiền liệt HC” liều 39,2g dược liệu/kg (liều gấp 2 lần liều dự kiến trên lâm sàng, hệ số ngoại suy bằng 7).

Chuột được uống thuốc 4 ngày liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 4, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm bằng cách tiêm carrageenin 1% (pha trong nước muối sinh lý) 0,05 ml/chuột vào gan bàn chân sau, bên phải của chuột.

Đo thể tích chân chuột (đến khớp cổ chân) bằng dụng cụ chuyên biệt (Plethysmometer) vào các thời điểm: trước khi gây viêm (V_0); sau khi gây viêm 2 giờ (V_2), 4 giờ (V_4), 6 giờ (V_6) và 24 giờ (V_{24}).

Kết quả được tính theo công thức của Fontaine.

- Độ tăng thể tích chân của từng chuột được tính theo công thức:

$$\Delta V\% = \frac{V_t - V_0}{V_0} \times 100$$

Trong đó: V_0 : thể tích chân chuột trước khi gây viêm.

V_t : thể tích chân chuột sau khi gây viêm.

- Tác dụng chống viêm của thuốc được đánh giá bằng khả năng ức chế phản ứng phù ($I\%$).

$$I\% = \frac{\overline{\Delta V_c}\% - \overline{\Delta V_t}\%}{\overline{\Delta V_c}\%} \times 100$$

Trong đó:

$\overline{\Delta V_c}\%$: trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô chứng (%).

$\overline{\Delta V_t}\%$: trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô uống thuốc (%).

+ *Trên mô hình gây viêm màng bụng*

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con.

Các lô chuột được uống nước, thuốc chuẩn hoặc thuốc thử tương tự như trong thí nghiệm đánh giá tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột bằng carragenin.

Chuột được uống nước hoặc thuốc 4 ngày liền trước khi gây viêm. Ngày thứ 4, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm màng bụng chuột bằng dung dịch carrageenin 0,05g + formaldehyd 1,4 ml, pha vừa đủ trong 100ml nước muối sinh lý, với thể tích tiêm 2ml vào ổ bụng mỗi chuột.

Sau gây viêm 24 giờ, mở ổ bụng chuột hút dịch rỉ viêm, đo thể tích, đếm số lượng bạch cầu/ml dịch rỉ viêm và định lượng protein trong dịch rỉ viêm.

*** Phương pháp gây viêm mạn (gây u hạt thực nghiệm)**

Gây u hạt thực nghiệm theo phương pháp của Ducrot, Julou và cộng sự trên chuột nhắt trắng [114].

Mô hình gây u hạt thực nghiệm bằng amiant. Amiant được viên thành hạt hình cầu nhỏ trọng lượng $6,0 \pm 1,0$ mg, tiệt khuẩn bằng nhiệt độ cao ($160^{\circ}\text{C}/2$ giờ) trước khi cấy vào cơ thể chuột.

Chuột nhắt trắng, được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất, 0,2 ml/10 g.
- Lô 2 (chứng dương): uống methylprednisolon liều 20mg/kg.
- Lô 3 (lô trị 1): uống cốm “Tiền liệt HC” liều 28g dược liệu/kg (liều tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng, hệ số ngoại suy bằng 10).
- Lô 4 (lô trị 2): uống cốm “Tiền liệt HC” liều 56g dược liệu/kg (liều gấp đôi liều dự kiến trên lâm sàng, hệ số ngoại suy bằng 10).

Gây viêm mạn tính bằng cách cấy sợi amian trọng lượng 6 mg tiệt trùng (sấy 120°C trong 1 giờ) đã được tẩm carrageenin 1%, ở da gáy của mỗi chuột.

Sau khi cấy u hạt, các chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử liên tục trong 10 ngày. Ngày thứ 11 tiến hành giết chuột, bóc tách khối u hạt và cân tươi.

Chọn ngẫu nhiên mỗi lô 3 khối u hạt để làm xét nghiệm giải phẫu bệnh vi thể. Các khối u hạt còn lại được sấy khô ở nhiệt độ 56°C trong 18 giờ. Cân trọng lượng u hạt sau khi đã được sấy khô.

So sánh trọng lượng trung bình của khối u hạt (đã trừ trọng lượng amiant) giữa các lô uống thuốc và lô chứng.

Tác dụng chống viêm được biểu thị bằng tỉ lệ% giảm trọng lượng khối u. Giải phẫu vi thể khối u, đánh giá số lượng tế bào lympho T.

• **Nghiên cứu tác dụng trên mô hình tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt**

Đánh giá tác dụng của thuốc thử trên mô hình gây tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt ở chuột cống trắng đực bằng testosterone phối hợp với bisphenol A theo mô hình của Jian-Hui Wu và cộng sự (2011) [115].

Nghiên cứu được tiến hành trong 4 tuần.

Chuột cống trắng đực được chia ngẫu nhiên làm 5 lô:

- Lô 1 (chứng sinh học): $n = 10$, chuột chỉ được uống nước lọc và tiêm dung môi dầu ô liu hàng ngày.

- Lô 2 (lô mô hình): $n = 10$, chuột uống bisphenol A $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$, tiêm dưới da dung dịch testosterone $1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{ngày}$ (pha trong dầu oliu).

- Lô 3 (lô chứng dương): $n = 10$, chuột được uống thuốc dutasterid liều $25 \mu\text{g}/\text{kg}$, uống bisphenol A $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$, tiêm dưới da dung dịch testosterone $1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{ngày}$.

- Lô 4 (lô trị 1): $n = 10$, uống Tiền liệt HC liều thấp: chuột được uống cốm "Tiền liệt HC" liều tương đương $19,6 \text{ g}$ dược liệu/ $\text{kg}/\text{ngày}$. Tiêm dưới da dung dịch testosterone $1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{ngày}$, uống bisphenol A $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$.

- Lô 5 (lô trị 2): $n = 10$, uống Tiền liệt HC liều cao: chuột được uống cốm "Tiền liệt HC" liều tương đương $39,2 \text{ g}$ dược liệu/ $\text{kg}/\text{ngày}$. Tiêm dưới da dung dịch testosterone $1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{ngày}$, uống bisphenol A $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$.

Trước khi tiến hành nghiên cứu, sau 1, 2, 3 và 4 tuần nghiên cứu, tất cả chuột được theo dõi cân nặng.

Sau 4 tuần uống thuốc, tất cả các chuột được gây mê bằng thiopental, mổ lấy tuyến tiền liệt.

Sau khi đã được cân tươi, tuyến tiền liệt được chia làm 2 phần là thùy bụng và thùy trước bên, cân tươi trọng lượng mỗi thùy. Sau đó mỗi thùy được

chia làm 2 phần, một phần để làm mô bệnh học quan sát hình ảnh cấu trúc vi thể tuyến tiền liệt, một phần được sấy khô ở 56°C trong vòng 24 giờ.

Tiến hành làm xét nghiệm mô bệnh học ở 30% các lô.

2.3.2. Phương pháp nghiên cứu trên lâm sàng

2.3.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng mở, so sánh trước sau điều trị và so sánh với nhóm chứng.

Cách chia nhóm:

+ Các đối tượng nghiên cứu được chia thành 2 nhóm đảm bảo tính tương đồng về tuổi, mức độ nặng của bệnh theo thang điểm IPSS.

- Nhóm ĐC (đối chứng): uống Alfuzosin (Xatral) 5mg

Liều: 2 viên/ngày, chia 2 lần.

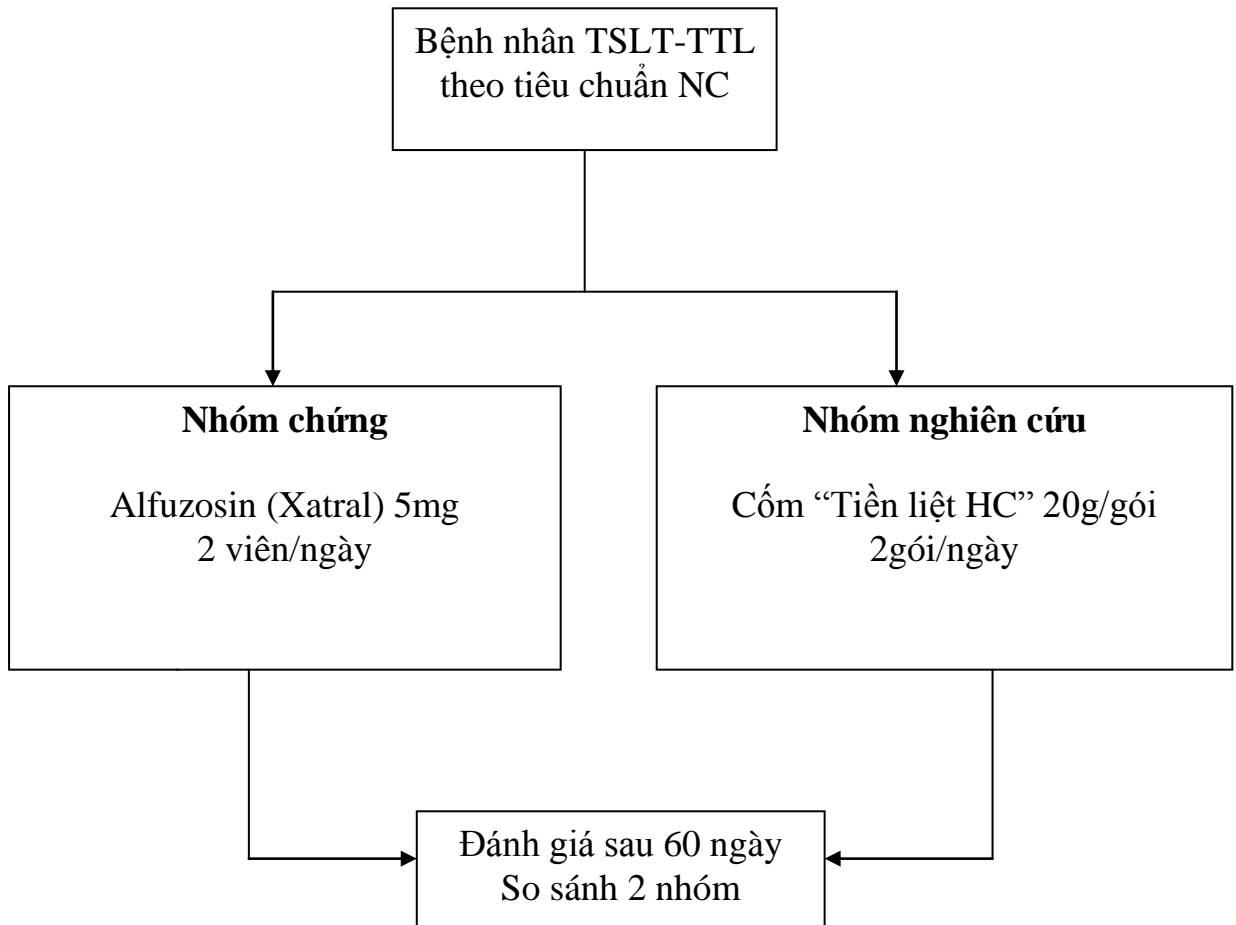
Thời gian 60 ngày.

- Nhóm NC (nghiên cứu): uống cốm “Tiền liệt HC” gói 20g

Liều: 2 gói/ngày, chia 2 lần.

Thời gian 60 ngày.

Sơ đồ quy trình nghiên cứu



2.3.2.2. Các chỉ tiêu theo dõi

* YHHĐ

- Triệu chứng lâm sàng:

+ Đánh giá mức độ rối loạn tiểu tiện theo thang điểm IPSS (Phụ lục II).

Điểm từ 0-35 điểm. Căn cứ vào mức độ rối loạn tiểu tiện phân loại:

RLTT nhẹ	: 0 - 7 điểm
RLTT trung bình	: 8 - 19 điểm
RLTT nặng	: 20 - 35 điểm

+ Đánh giá mức độ rối loạn tiêu tiện theo thang điểm CLCS (Phụ lục III).

Tổng số điểm 0 - 6 điểm, được chia theo mức độ như sau:

+ Nhẹ : 0 - 2 điểm.

+ Trung bình : 3 - 4 điểm.

+ Nặng : 5 - 6 điểm.

+ Các chỉ số lâm sàng khác: Toàn trạng, mạch, nhiệt độ, huyết áp.

+ Các tác dụng không mong muốn: Rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, chóng mặt, mất ngủ, các phản ứng dị ứng như mẩn ngứa, nổi mề đay...

- **Cận lâm sàng:**

+ Thể tích TTL trên siêu âm qua thành bụng: Tính theo công thức Ellisoide của Valancien G.

$$V = H \times L \times E \times 0,523$$

Trong đó H: Chiều cao tuyến

L: Chiều rộng tuyến

E: Độ dày của tuyến

1 cm³ tổ chức tuyến tương đương với 1g.

+ Thể tích nước tiểu tồn dư: được thực hiện sau khi siêu âm đo thể tích tuyến tiền liệt. Cho bệnh nhân đi tiểu hết rồi đo thể tích nước tiểu còn lại trong bàng quang bằng siêu âm. Cách đo tương tự như đo thể tích của TTL.

Cách đánh giá thể tích nước tiểu tồn dư (Vtd):

- Vtd < 10ml: coi như bình thường
- 10ml ≤ Vtd < 50ml: tắc nghẽn nhẹ
- 50ml ≤ Vtd < 100ml: tắc nghẽn trung bình
- Vtd ≥ 100ml: tắc nghẽn nặng.

+ Lưu lượng dòng tiểu: đánh giá lưu lượng dòng tiểu trung bình dựa vào thể tích nước tiểu với thời gian bắt đầu và kết thúc đi tiểu khi cho bệnh nhân đi tiểu vào cốc có vạch chia ml và bấm thời gian đi tiểu.

+ Các thông số huyết học: số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.

+ Các chỉ số sinh hóa máu: ALT, AST, ure máu, creatinin máu, PSA.

+ Xét nghiệm nước tiểu: protein niệu, hồng cầu niệu, bạch cầu niệu

+ Cây nước tiểu: làm trước điều trị để loại trừ những trường hợp có nhiễm trùng tiết niệu.

* YHCT

+ Triệu chứng rối loạn đi tiểu.

+ Tiểu đêm.

+ Đau lưng, mỏi gối, ù tai.

+ Triệu chứng về hàn nhiệt: sợ lạnh, thích ấm, tay chân lạnh...

+ Các triệu chứng về ăn uống, ngủ.

+ Đại tiện.

+ Các triệu chứng về lưỡi, mạch...

Các chỉ tiêu nghiên cứu được xác định trước điều trị (D_0) và sau điều trị 30 ngày (D_{30}) và sau điều trị 60 ngày (D_{60}).

2.3.2.3. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả

* **Đánh giá hiệu quả điều trị của côm "Tiền liệt HC" trên bệnh nhân TSLT-TTL**

- Dựa vào sự thay đổi của các chỉ tiêu theo dõi:

+ Điểm IPSS

+ Điểm chất lượng cuộc sống (CLCS)

+ Lưu lượng dòng tiểu

- + Thở tích nước tiểu tồn dư
- + Thở tích tuyến tiền liệt trên siêu âm qua đường bụng.
- + Các triệu chứng theo YHCT.

- Đánh giá kết quả chung chia làm 3 mức độ:

+ Tốt: - Thang điểm IPSS và QoL giảm $\geq 50\%$ so với trước điều trị.

- Thở tích nước tiểu tồn dư giảm $\geq 50\%$ so với trước điều trị.

+ Khá: - Thang điểm IPSS và QoL giảm $\geq 20\%$ - $< 50\%$.

- Thở tích nước tiểu tồn dư giảm $\geq 20\%$ - $< 50\%$.

+ Kém: - Thang điểm IPSS và QoL giảm $< 20\%$ hoặc không thay đổi hoặc tăng lên.

- Thở tích nước tiểu tồn dư giảm $< 20\%$ hoặc không thay đổi hoặc tăng lên.

*** Đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc**

- Theo dõi sự xuất hiện các triệu chứng không mong muốn: rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, đau đầu, hoa mắt, chóng mặt, choáng váng, ngất/thiu, mất ngủ, mẩn ngứa, mày đay dị ứng... nếu bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng của hạ huyết áp tư thế đứng như choáng váng, hoa mắt, chóng mặt, đau đầu, nhìn mờ, ngất/thiu..., các triệu chứng đỡ đi khi nằm... sẽ kiểm tra huyết áp tư thế nằm và tư thế ngồi hoặc đứng.

- Đánh giá sự thay đổi trước và sau 60 ngày điều trị các thông số huyết học (số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố), các xét nghiệm chức năng gan (ALT, AST), chức năng thận (ure máu, creatinin máu, protein niệu, hồng cầu niệu, bạch cầu niệu).

2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU

Các số liệu thu thập được xử lý theo thuật toán thống kê Y sinh học, sử dụng phần mềm SPSS 16.0.

2.5. ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Các nghiên cứu trên thực nghiệm được tiến hành tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

Xét nghiệm đánh giá tổn thương mô bệnh học thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư - Liên hiệp các hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam.

Nghiên cứu trên lâm sàng được thực hiện tại Khoa Nội - Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương.

2.6. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Thuốc cốm “Tiền liệt HC” được chiết xuất từ bài thuốc “Tiền liệt HC”, gia giảm từ bài “Tế sinh thận khí thang” mà thành. Các vị thuốc trong bài thuốc này đều có nguồn gốc từ thảo mộc và đã được nhân dân ta cũng như một số nước Đông Nam Á sử dụng từ lâu đời để làm thuốc uống.

Bài thuốc nghiên cứu được đánh giá tính an toàn thông qua thử độc tính cấp và độc tính bán trường diễn trên động vật thực nghiệm trước khi ứng dụng trên lâm sàng.

Đề tài nghiên cứu được sự đồng ý của Hội đồng khoa học của hội đồng khoa học Sở Khoa học & Công nghệ Hà Nội, Hội đồng khoa học của Bệnh viện Y học cổ truyền trung ương và Hội đồng thông qua đề cương Nghiên cứu sinh của Trường Đại học Y Hà Nội. Đề tài đã được hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học đã phê duyệt, chứng nhận chấp thuận số 171a/HĐĐĐĐHYHN ngày 10/02/2015.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được giải thích rõ về mục đích nghiên cứu, biết được trách nhiệm và quyền lợi cụ thể của mình, tự nguyện

tham gia và hợp tác chấp hành đầy đủ các qui định trong quá trình nghiên cứu. Bệnh nhân đồng ý ký vào bản thoả thuận nghiên cứu sau khi đọc kỹ và được giải thích đầy đủ.

Bệnh nhân có quyền rút ra khỏi nghiên cứu bất kỳ thời điểm nào. Nghiên cứu nhằm mục đích chăm sóc và bảo vệ sức khỏe cho cộng đồng, ngoài ra không có mục đích nào khác.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM

3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của cốm “Tiền liệt HC”

Cốm “Tiền liệt HC” được pha trong dung môi là nước cất với nồng độ khác nhau để có thể tích tương ứng cho mỗi lần uống 0,25ml/10g chuột, 3 lần trong 24 giờ, mỗi lần cách nhau ít nhất 2 giờ. Nồng độ đậm đặc nhất có thể cho chuột uống là 60 gam cốm pha trong 24 ml nước cất được 70 ml vừa đủ.

Chuột nhắt trắng đã được uống thuốc thử từ liều thấp nhất đến liều cao nhất: 0,25ml/10g, 3 lần trong 24 giờ, mỗi lần cách nhau 2 giờ. Lô chuột đã uống đến liều 75ml/kg thể trọng chuột tương đương 64,29 gam cốm hay 225,02g dược liệu/kg.

Sau khi uống thuốc, quan sát thấy không có biểu hiện gì khác lạ, tất cả các chuột vẫn ăn uống, bài tiết, hoạt động bình thường, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần đầu và trong suốt 7 ngày theo dõi. Không có chuột nào chết ở tất cả các lô.

Liều 225,02g dược liệu/kg là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của thuốc thử: (nồng độ đặc nhất, thể tích mỗi lần uống tối đa, số lần dùng tối đa trong 24 giờ) nhưng không xuất hiện độc tính cấp. Chưa xác định được LD₅₀ của cốm “Tiền liệt HC” theo đường uống trên chuột nhắt trắng.

3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cốm “Tiền liệt HC”

3.1.2.1. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của thỏ

- *Tình trạng chung:*

Trong thời gian thí nghiệm, thỏ ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô thỏ trong suốt thời gian nghiên cứu.

- *Thể trọng của thỏ:*

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của cốm “Tiền liệt HC” đến thể trọng thỏ

Thời gian	Lô chứng (n=10)		Lô trị 1 (n=10)		Lô trị 2 (n=10)		P
	Trọng lượng (kg) ($\bar{X} \pm SD$)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg) ($\bar{X} \pm SD$)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg) ($\bar{X} \pm SD$)	% tăng trọng lượng	
Trước uống thuốc	2,01 ± 0,09		2,01 ± 0,07		2,17 ± 0,32		> 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	2,41 ± 0,20	20,02 ± 10,32	2,26 ± 0,11	12,56 ± 6,48	2,55 ± 0,25	18,69 ± 9,39	> 0,05
P trước – sau	< 0,05		< 0,05		< 0,05		
Sau 12 tuần uống thuốc	2,63 ± 0,23	30,85 ± 10,22	2,62 ± 0,13	30,59 ± 9,30	2,76 ± 0,27	28,30 ± 11,60	> 0,05
P trước – sau	< 0,05		< 0,05		< 0,05		

Nhận xét: Sau 6 tuần và 12 tuần uống thuốc, trọng lượng thỏ ở cả lô chứng và 2 lô trị đều tăng so với trước khi nghiên cứu. Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng thỏ giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử.

3.1.2.2. Đánh giá một số chỉ tiêu về huyết học trên thỏ thực nghiệm

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của cốm “Tiền liệt HC” đến số lượng hồng cầu

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/l)			P
	Lô chứng ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	Lô trị 1 ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	Lô trị 2 ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	
Trước uống thuốc	5,21 ± 0,25	5,01 ± 0,19	5,15 ± 0,55	> 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	5,18 ± 0,38	4,98 ± 0,26	5,37 ± 0,57	> 0,05
P trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	5,28 ± 0,58	5,99 ± 1,67	5,29 ± 0,21	> 0,05
P trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 6 tuần và 12 tuần uống cốm “Tiền liệt HC”, số lượng hồng cầu trong máu thỏ không có sự khác biệt so với lô chứng và giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của cốm Tiên liệt HC đến hàm lượng huyết sắc tố

Thời gian	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl)			P
	Lô chứng ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	Lô trị 1 ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	Lô trị 2 ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	
Trước uống thuốc	10,86 ± 0,83	10,37 ± 0,42	10,98 ± 0,98	> 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	10,69 ± 0,86	10,05 ± 0,93	10,76 ± 0,46	> 0,05
P trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	10,82 ± 1,15	10,06 ± 1,48	10,52 ± 0,50	> 0,05
P trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Lượng huyết sắc tố ở lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt so với lô chứng và giữa các thời điểm nghiên cứu ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của cốm “Tiên liệt HC” đến số lượng bạch cầu

Thời gian	Số lượng bạch cầu (G/l)			P
	Lô chứng ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	Lô trị 1 ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	Lô trị 2 ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	
Trước uống thuốc	7,42 ± 1,90	7,21 ± 1,49	7,01 ± 1,75	> 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	6,40 ± 1,82	7,07 ± 2,58	7,24 ± 2,15	> 0,05
P trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	6,32 ± 2,34	6,20 ± 1,76	6,87 ± 2,55	> 0,05
P trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Kết quả ở các bảng 3.4. cho thấy sau 6 tuần và 12 tuần uống cốm “Tiên liệt HC”, số lượng bạch cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt so với lô chứng và giữa các thời điểm trước và sau uống thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của côm “Tiền liệt HC” đến công thức bạch cầu

Thời gian	Công thức bạch cầu					
	<i>Lô chứng</i> ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)		<i>Lô trị 1</i> ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)		<i>Lô trị 2</i> ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	
	<i>Lympho</i> (%)	<i>Trung</i> <i>tính</i> (%)	<i>Lympho</i> (%)	<i>Trung</i> <i>tính</i> (%)	<i>Lympho</i> (%)	<i>Trung</i> <i>tính</i> (%)
Trước uống thuốc	82,20 $\pm 5,87$	17,80 $\pm 5,87$	83,40 $\pm 9,57$	16,60 $\pm 9,57$	80,10 $\pm 5,38$	17,91 $\pm 6,47$
Sau 6 tuần uống thuốc	78,00 $\pm 4,16$	22,00 $\pm 4,16$	77,90 $\pm 7,00$	22,10 $\pm 7,00$	75,20 $\pm 7,94$	24,80 $\pm 7,94$
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 12 tuần uống thuốc	81,40 $\pm 5,85$	18,60 $\pm 5,85$	77,40 $\pm 5,52$	22,60 $\pm 5,52$	78,10 $\pm 5,13$	21,90 $\pm 5,13$
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Công thức bạch cầu ở 2 nhóm uống côm “Tiền liệt HC” không có sự khác biệt so với lô chứng và không khác biệt giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc nghiên cứu ($p > 0,05$).

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của côm “Tiền liệt HC” đến số lượng tiểu cầu

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/l)			p
	<i>Lô chứng</i> (n=10) ($\bar{X} \pm SD$)	<i>Lô trị 1</i> (n=10) ($\bar{X} \pm SD$)	<i>Lô trị 2</i> (n=10) ($\bar{X} \pm SD$)	
Trước uống thuốc	313,80 \pm 76,74	290,70 \pm 77,29	303,90 \pm 54,75	> 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	253,90 \pm 42,01	277,70 \pm 83,08	276,00 \pm 24,93	> 0,05
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	256,60 \pm 56,68	311,50 \pm 89,92	254,10 \pm 46,59	> 0,05
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt so với lô chứng giữa các thời điểm trước và sau khi nghiên cứu.

3.1.2.3. Đánh giá mức độ gây tổn thương tế bào gan

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của cốm “Tiền liệt HC” đến hoạt độ AST (GOT)

<i>Thời gian</i>	Hoạt độ AST (UI/l)			p
	<i>Lô chứng</i> ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	<i>Lô trị 1</i> ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	<i>Lô trị 2</i> ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	
Trước uống thuốc	38,60 ± 9,58	37,60 ± 3,89	35,80 ± 6,44	> 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	37,20 ± 9,51	34,60 ± 7,43	36,90 ± 7,62	> 0,05
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	46,50 ± 11,33	43,50 ± 11,49	39,40 ± 11,11	> 0,05
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của cốm “Tiền liệt HC” đến hoạt độ ALT (GPT)

<i>Thời gian</i>	Hoạt độ ALT (UI/l)			p
	<i>Lô chứng</i> ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	<i>Lô trị 1</i> ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	<i>Lô trị 2</i> ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	
Trước uống thuốc	55,90 ± 4,33	53,60 ± 4,50	52,70 ± 4,99	> 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	50,90 ± 10,64	55,10 ± 5,13	54,20 ± 14,85	> 0,05
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	62,30 ± 9,51	61,30 ± 15,65	56,90 ± 13,96	> 0,05
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 6 tuần và 12 tuần uống cốm “Tiền liệt HC”, nồng độ AST và ALT trong máu thử ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và giữa các thời điểm nghiên cứu ($p > 0,05$).

3.1.2.4. Đánh giá ảnh hưởng của cốm “Tiền liệt HC” tới chức năng gan

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của cốm “Tiền liệt HC” đến bilirubin toàn phần

Thời gian	Bilirubin toàn phần (mmol/l)			P
	Lô chứng ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	Lô trị 1 ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	Lô trị 2 ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	
Trước uống thuốc	12,12 ± 0,40	12,27 ± 0,32	12,24 ± 0,34	> 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	12,18 ± 0,24	12,09 ± 0,35	12,21 ± 0,25	> 0,05
P trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	12,08 ± 0,18	12,21 ± 0,27	12,26 ± 0,27	> 0,05
P trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thử ở cả lô trị 1 và lô trị 2 sau 6 tuần và 12 tuần uống thuốc NC đều không có sự khác biệt so với lô chứng và không khác biệt giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc với $p > 0,05$.

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của cốm “Tiền liệt HC” đến nồng độ albumin

Thời gian	Albumin (g/dl)			P
	Lô chứng ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	Lô trị 1 ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	Lô trị 2 ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	
Trước uống thuốc	4,60 ± 0,27	4,74 ± 0,33	4,65 ± 0,42	> 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	4,60 ± 0,31	4,66 ± 0,18	4,58 ± 0,37	> 0,05
P trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	4,67 ± 0,38	4,62 ± 0,45	4,78 ± 0,27	> 0,05
P trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của cốm “Tiền liệt HC” đến cholesterol toàn phần

Thời gian	Cholesterol toàn phần (mmol/l)			p
	Lô chứng ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	Lô trị 1 ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	Lô trị 2 ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	
Trước uống thuốc	2,09 ± 0,37	2,12 ± 0,18	2,01 ± 0,22	> 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	2,03 ± 0,24	2,12 ± 0,15	2,03 ± 0,25	> 0,05
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	1,90 ± 0,31	1,97 ± 0,22	2,09 ± 0,34	> 0,05
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 6 tuần và 12 tuần uống cốm “Tiền liệt HC”, nồng độ albumin và cholesterol trong máu thử ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt so với lô chứng và không khác biệt giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc với $p > 0,05$.

3.1.2.5. Đánh giá ảnh hưởng của cốm “Tiền liệt HC” tới chức năng thận

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của cốm “Tiền liệt HC” đến nồng độ creatinin

Thời gian	Creatinin (mg/dl)			p
	Lô chứng ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	Lô trị 1 ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	Lô trị 2 ($\bar{X} \pm SD$) (n=10)	
Trước uống thuốc	1,06 ± 0,05	1,05 ± 0,05	1,04 ± 0,05	> 0,05
Sau 6 tuần uống thuốc	1,07 ± 0,05	1,06 ± 0,05	1,06 ± 0,05	> 0,05
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	1,06 ± 0,05	1,04 ± 0,05	1,05 ± 0,05	> 0,05
p trước - sau	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Lô trị 1 và lô trị 2 đều có nồng độ creatinin trong máu thay đổi không khác biệt so với lô chứng tại thời điểm sau 6 tuần và 12 tuần uống thuốc và không khác biệt giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc ($p > 0,05$).

3.1.2.6. Thay đổi về mô bệnh học

* *Đại thể*: Trên tất cả các thử thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của thử.

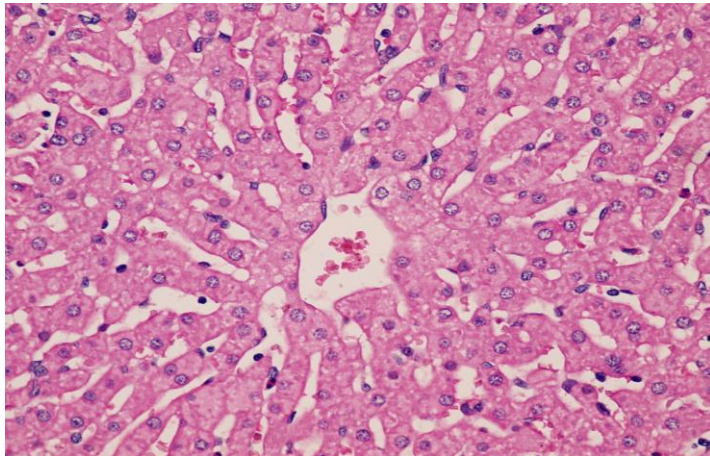
* *Vi thể*: Quan sát hình ảnh vi thể gan, thận thử ở 3 lô:

+ Lô chứng: uống dung môi.

+ Lô trị 1 (uống cốm “Tiền liệt HC” liều 8,4g/kg/ngày).

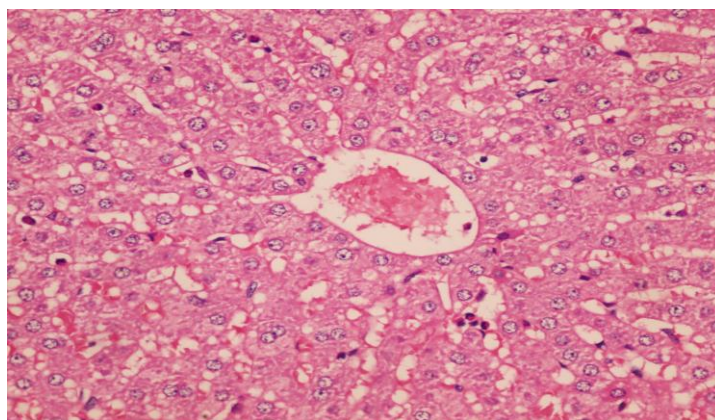
+ Lô trị 2 (uống cốm “Tiền liệt HC” liều 25,2g/kg/ngày).

- *Hình thái vi thể gan*:



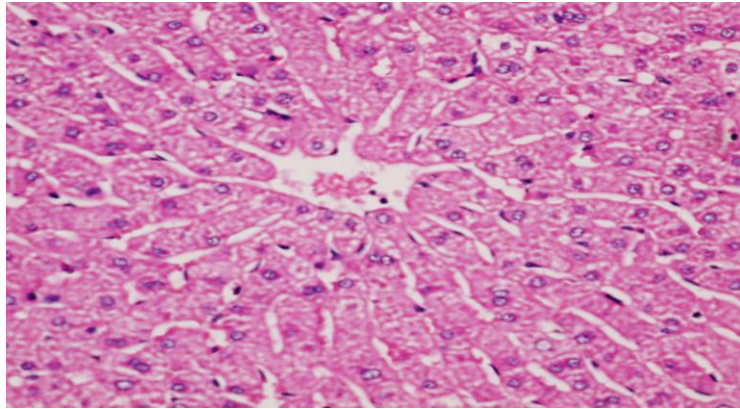
Ảnh 3.1. Hình thái vi thể gan thử lô chứng (thỏ số 7) (HE x 400)

Tế bào gan bình thường

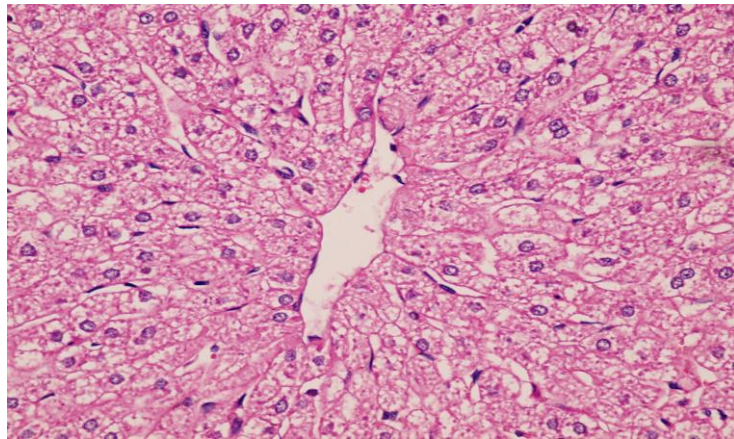


Ảnh 3.2. Hình thái vi thể gan thử lô chứng (thỏ số 9) (HE x 400)

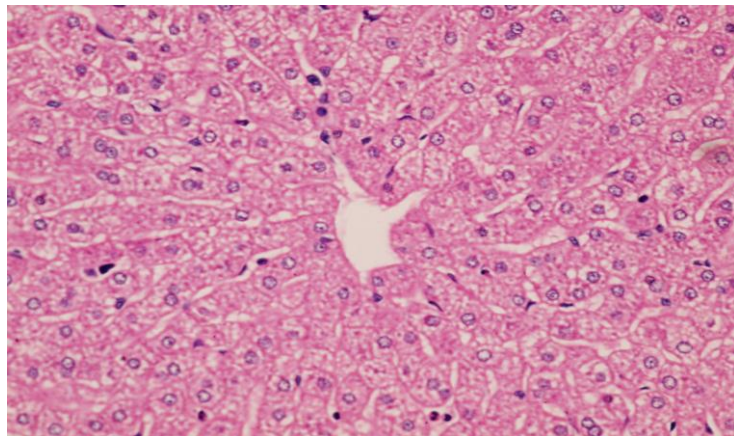
Tế bào gan bình thường



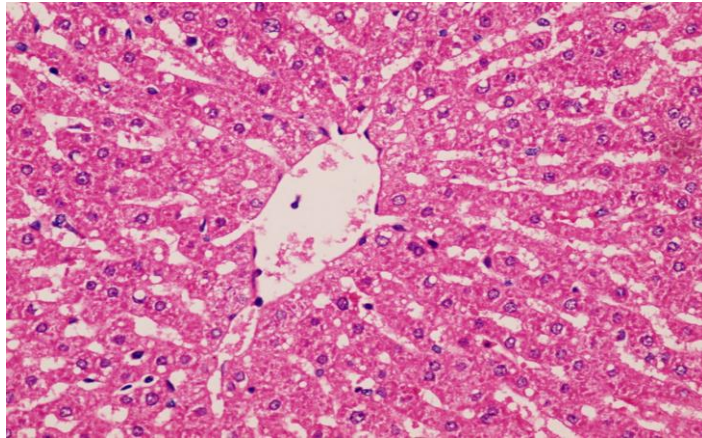
Ảnh 3.3. Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 (thỏ số 12) sau 12 tuần uống thuốc thử (HE x 400) Tế bào gan bình thường



Ảnh 3.4. Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 (thỏ số 16) sau 12 tuần uống thuốc thử (HE x 400) Tế bào gan bình thường

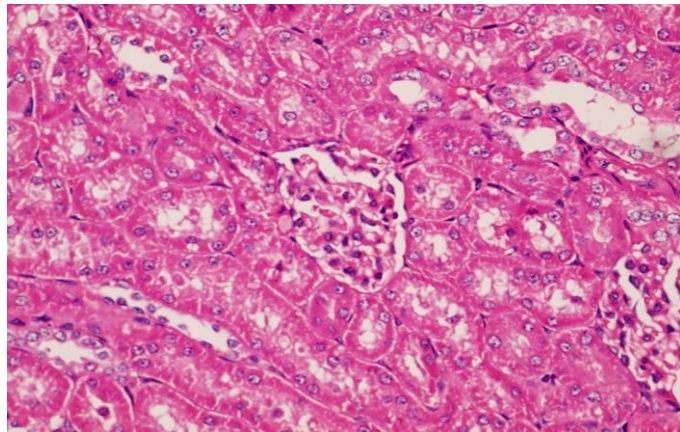


Ảnh 3.5. Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2 (thỏ số 21) sau 12 tuần uống thuốc thử (HE x 400) Tế bào gan bình thường

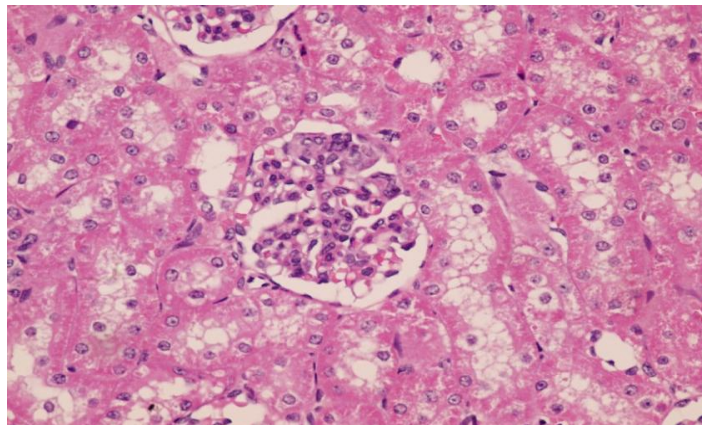


Ảnh 3.6. Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2 (thỏ số 29) sau 12 tuần uống thuốc thử (HE x 400) Tế bào gan bình thường

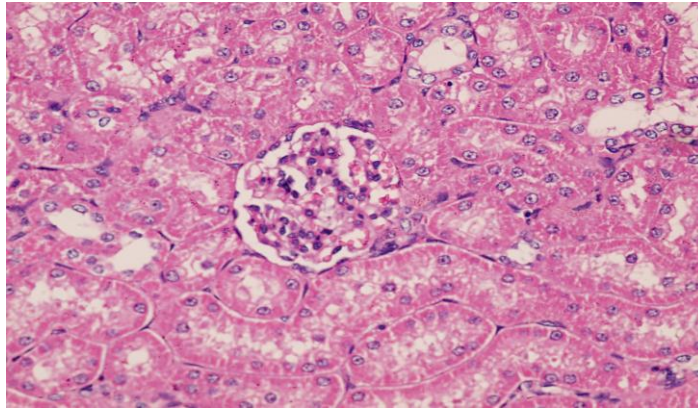
- Hình thái vi thể thận:



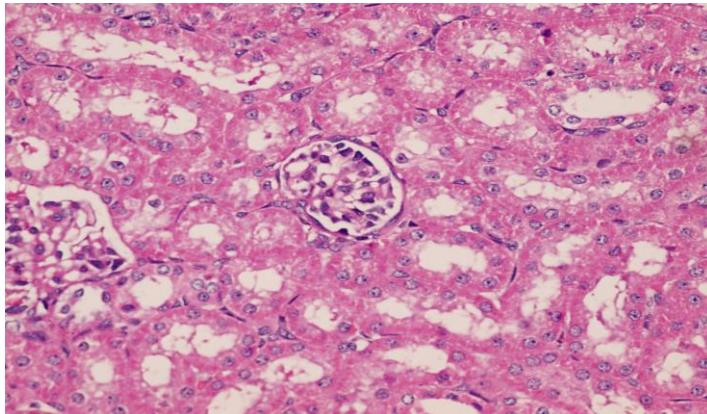
***Ảnh 3.7. Hình thái vi thể thận thỏ lô chứng (thỏ số 7) (HE x 400)
Thận bình thường***



***Ảnh 3.8. Hình thái vi thể thận thỏ lô chứng (thỏ số 10) (HE x 400)
Thận thoái hóa nhẹ tế bào ống lượn gần***



Ảnh 3.9. Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 1 (thỏ số 12) sau 12 tuần uống thuốc thử (HE x 400). Thận bình thường



Ảnh 3.10. Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 2 (thỏ số 21) sau 12 tuần uống thuốc thử (HE x 400) Thận bình thường

Kết quả trên mô bệnh học cho thấy: trên cả hai lô, lô trị 1 uống “Tiền liệt HC” liều tương đương 8,4g dược liệu/kg/ngày và lô trị 2 uống liều cao gấp 3 lần (tương đương 25,2g dược liệu/kg/ngày) liên tục trong 12 tuần không gây tổn thương về mặt hình thái khi quan sát đại thể các cơ quan của thỏ, không gây tổn thương và không có sự khác biệt về cấu trúc vi thể gan, thận của thỏ giữa lô chứng và 2 lô uống thuốc nghiên cứu.

3.1.3. Nghiên cứu tác dụng chống viêm của “Tiền liệt HC” trên thực nghiệm

3.1.3.1. Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp

- ***Trên mô hình gây phù chân chuột***

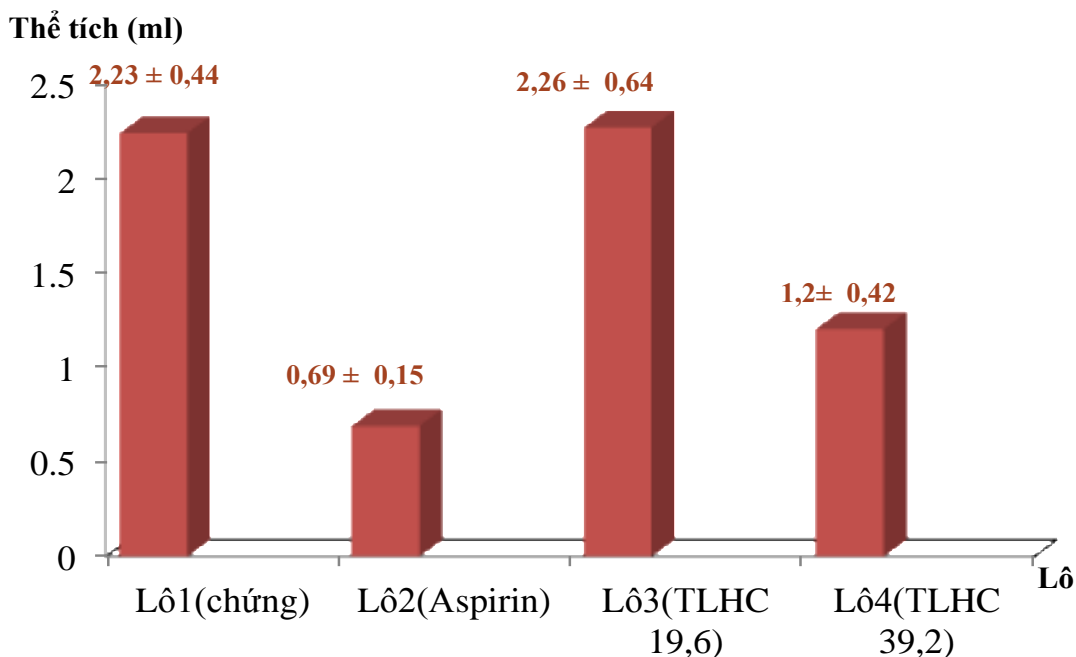
Bảng 3.13. Tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột

Lô	Sau 2 giờ (V ₁)		Sau 4 giờ (V ₂)		Sau 6 giờ (V ₃)		Sau 24 giờ (V ₄)	
	Độ phù (%)	Tỷ lệ% giảm phù so chứng	Độ phù (%)	Tỷ lệ% giảm phù so chứng	Độ phù (%)	Tỷ lệ% giảm phù so chứng	Độ phù (%)	Tỷ lệ% giảm phù so chứng
Lô 1: Chứng sinh học (n=10)	42,00 ± 12,19		51,22 ± 11,95		39,18 ± 7,98		12,10 ± 10,37	
Lô 2: Aspirin (200 mg/kg) (n=10)	11,87 ± 3,96	71,74%	16,96 ± 4,27	66,89%	21,15 ± 3,67	46,02%	10,15 ± 3,74	16,12%
p ₂₋₁	<0,001		<0,001		<0,001		>0,05	
Lô 3: TLHC 19,6g/kg (n=10)	30,39 ± 16,23	27,64%	45,56 ± 19,83	11,05%	33,80 ± 13,19	13,73%	11,00 ± 7,62	9,09%
p ₃₋₁	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	
Lô 4: TLHC 39,2g/kg (n=10)	35,22 ± 8,43	16,14%	43,67 ± 12,27	14,74%	35,84 ± 6,93	8,53%	10,37 ± 6,42	14,30%
p ₄₋₁	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

Nhận xét:

- Aspirin 200mg/kg có tác dụng chống viêm cấp tại các thời điểm nghiên cứu, thể hiện rõ nhất sau gây viêm 2h (p < 0,001), 4h và 6h (p < 0,001).
- “Tiền liệt HC” ở cả 2 liều có xu hướng làm giảm viêm nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở tất cả các thời điểm nghiên cứu.

- *Trên mô hình gây viêm màng bụng chuột*

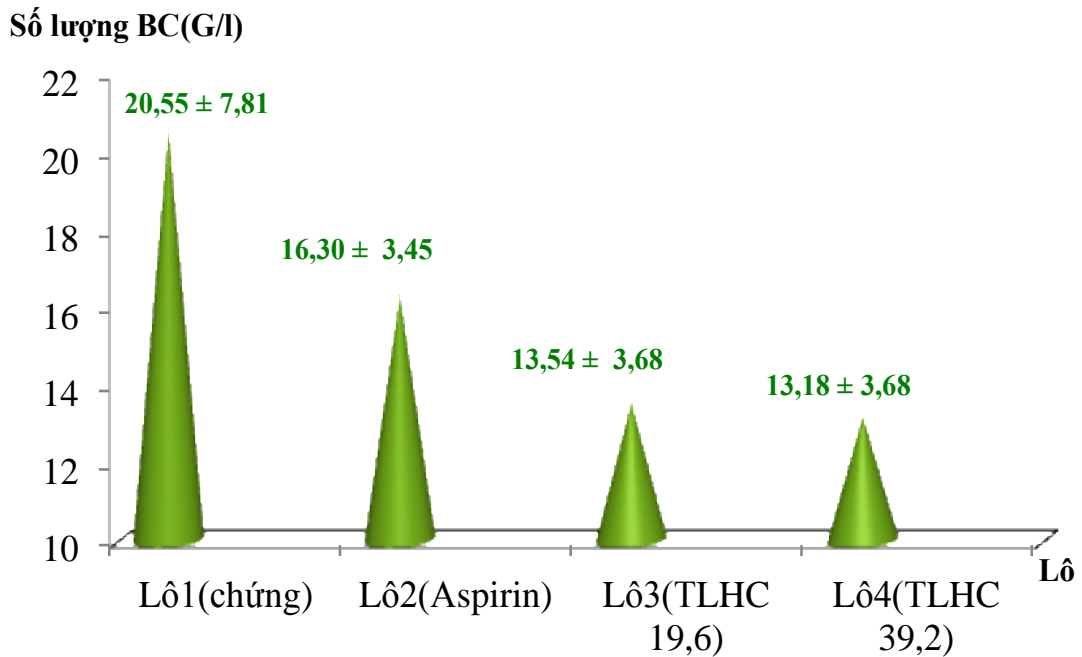


Biểu đồ 3.1. Ảnh hưởng của “Tiền liệt HC” đến thể tích dịch rỉ viêm trong ổ bụng chuột

Nhận xét:

“Tiền liệt HC” liều 19,6g dược liệu/kg không làm giảm thể tích dịch rỉ viêm so với lô chứng. “Tiền liệt HC” liều 39,2g dược liệu/kg có tác dụng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm so với lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Aspirin liều 200mg/kg làm giảm rõ rệt thể tích dịch rỉ viêm so với lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.



Biểu đồ 3.2. Ảnh hưởng của “Tiền liệt HC” đến số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm

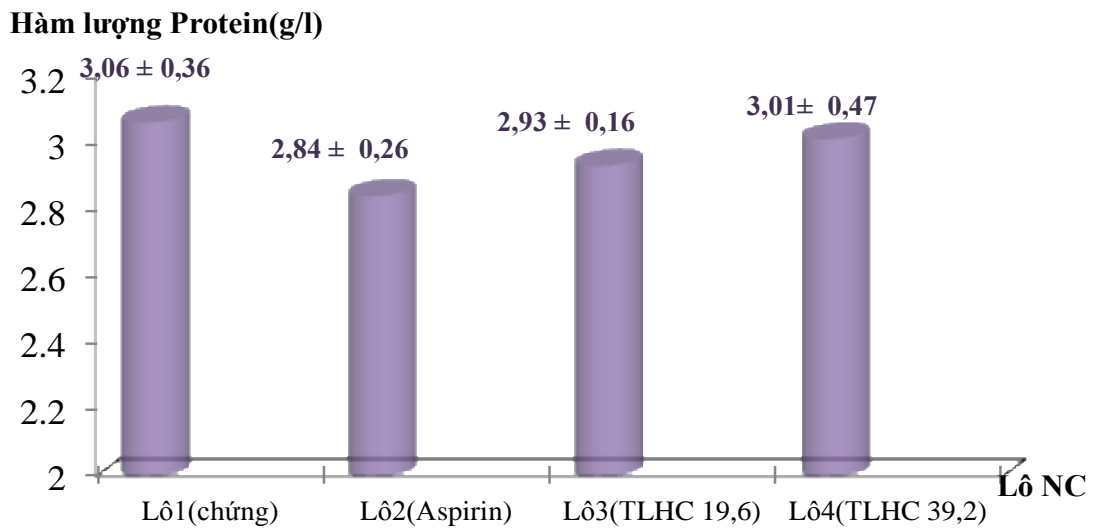
Nhận xét:

Số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm ở lô chứng là $20,55 \pm 7,81$ (G/l).

Ở lô dùng Aspirin số lượng bạch cầu giảm còn $16,30 \pm 3,45$ (G/l), khác biệt so với lô chứng ($p < 0,05$).

Ở lô dùng “Tiền liệt HC” liều 19,6g dược liệu/kg có số lượng bạch cầu là $13,54 \pm 3,68$ (G/l) và lô dùng “Tiền liệt HC” liều 39,2g dược liệu/kg có số lượng bạch cầu là $13,18 \pm 3,68$ (G/l). Như vậy “Tiền liệt HC” liều 19,6g dược liệu/kg và 39,2g dược liệu/kg đều làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm so với lô chứng ($p < 0,05$).

Số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm ở cả 2 lô dùng “Tiền liệt HC” liều thấp và liều cao đều giảm hơn so với lô dùng Aspirin, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.3. Ảnh hưởng của “Tiền liệt HC” đến hàm lượng Protein trong dịch rỉ viêm

Nhận xét: kết quả ở biểu đồ 3.3. cho thấy: so với lô chứng, aspirin 200mg/kg và cả hai lô uống “Tiền liệt HC” liều 19,6g dược liệu/kg và 39,2g dược liệu/kg không làm giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm ($p > 0,05$).

3.1.3.2. Nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn

Bảng 3.14. Tác dụng của “Tiền liệt HC” lên trọng lượng u hạt

Lô	Trọng lượng u (mg) ($\bar{X} \pm SD$)	% giảm so với chứng	p ₁	p ₂
Lô 1: Chứng sinh học	64,75 ± 23,99			
Lô 2: Methylprednisolon 20mg/kg	27,56 ± 10,79	57,44	< 0,001	
Lô 3: Tiền liệt HC 28g/kg	28,38 ± 8,62	56,17	< 0,001	>0,05
Lô 4: Tiền liệt HC 56g/kg	31,00 ± 8,47	51,12	< 0,01	>0,05

p₁: p so với lô 1; p₂: p so với lô 2.

Nhận xét:

- Methylprednisolon 20mg/kg/ngày có tác dụng làm giảm rõ rệt trọng lượng khối u hạt so với lô chứng, giảm 57,44% ($p < 0,001$).

- “Tiền liệt HC” ở cả 2 liều có tác dụng làm giảm trọng lượng khối u hạt rõ rệt so với lô chứng, 56,17% và 51,12%, khác biệt có ý nghĩa với ($p < 0,01$). Tác dụng chống viêm này tương đương methylprednisolon 20mg/kg ($p > 0,05$).

3.1.4. Nghiên cứu tác dụng của côm “Tiền liệt HC” trên mô hình tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt thực nghiệm

3.1.4.1. Thay đổi cân nặng chuột sau 4 tuần uống thuốc

Bảng 3.15. Sự thay đổi cân nặng chuột sau 4 tuần uống thuốc

Lô	n	Cân nặng ($\bar{X} \pm SD$, g)				
		Trước	Sau 1 tuần	Sau 2 tuần	Sau 3 tuần	Sau 4 tuần
Lô 1: Chứng sinh học	10	242,0 ± 10,3	247,0 ± 11,7	239,0 ± 10,7	241,5 ± 10,1	244,0 ± 13,3
Lô 2: Mô hình	10	239,0 ± 10,7	238,0 ± 10,7	240,0 ± 10,0	239,0 ± 9,9	242,0 ± 11,7
p_{2-1}		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Lô 3: Dutasterid 25 µg/kg	10	238,0 ± 12,5	234,0 ± 15,6	239,0 ± 14,2	240,0 ± 11,1	240,0 ± 12,0
p_{3-1}		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Lô 4: Tiền liệt HC liều thấp	10	240,0 ± 13,2	241,0 ± 9,6	239,0 ± 8,2	241,0 ± 8,5	242,0 ± 7,9
p_{4-1}		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Lô 5: Tiền liệt HC liều cao		241,0 ± 9,4	237,0 ± 10,0	239,0 ± 9,7	241,0 ± 9,6	239,0 ± 9,6
p_{5-1}		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trọng lượng chuột qua các thời điểm trước nghiên cứu, sau nghiên cứu 1, 2, 3 và 4 tuần.

3.1.4.2. Tác dụng của Tiền liệt HC lên trọng lượng tuyến tiền liệt

Bảng 3.16. Tác dụng của Tiền liệt HC lên trọng lượng tuyến khi cân tươi

Lô	n	Cân nặng tuyến tiền liệt cân tươi ($\bar{X} \pm SD$, g)		
		Thùy bụng	Thùy trước bên	Tổng toàn tuyến
Lô 1: Chứng sinh học	10	0,159 ± 0,016	0,136 ± 0,014	0,295 ± 0,029
Lô 2: Mô hình	10	0,360 ± 0,020	0,226 ± 0,019	0,586 ± 0,036
<i>p₂₋₁</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Lô 3: dutasterid 25 µg/kg	10	0,202 ± 0,026	0,133 ± 0,013	0,335 ± 0,034
<i>p₃₋₂</i>		< 0,001	< 0,01	< 0,001
Lô 4: Tiền liệt HC liều thấp	10	0,209 ± 0,020	0,145 ± 0,021	0,354 ± 0,039
<i>p₄₋₂</i>		< 0,001	< 0,01	< 0,01
<i>p₄₋₃</i>		> 0,05	> 0,05	> 0,05
Lô 5: Tiền liệt HC liều cao	10	0,204 ± 0,015	0,168 ± 0,019	0,372 ± 0,032
<i>p₅₋₂</i>		< 0,001	< 0,01	< 0,01
<i>p₅₋₃</i>		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

Sau 4 tuần, testosterone và bisphenol A đã gây ra tình trạng phì đại rất rõ ràng tuyến tiền liệt ở lô mô hình.

Ở lô dùng Dutasterid thấy có tác dụng rõ rệt sự giảm có ý nghĩa thống kê trọng lượng tuyến tiền liệt ở cả thùy bụng, thùy trước bên và tổng trọng lượng toàn tuyến.

“Tiền liệt HC” liều thấp và liều cao đều làm giảm trọng lượng TTL so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tác dụng này không có sự khác biệt với lô dùng Dutasterid liều 25µg/kg/ngày với $p > 0,05$.

Bảng 3.17. Trọng lượng tuyến tiền liệt sau khi sấy khô

Lô	n	Cân nặng tuyến tiền liệt sau khi sấy khô ($\bar{X} \pm SD$, g)		
		Thùy bụng	Thùy trước bên	Tổng toàn tuyến
Lô 1: Chứng sinh học	10	0,023 \pm 0,002	0,019 \pm 0,002	0,042 \pm 0,004
Lô 2: Mô hình	10	0,045 \pm 0,003	0,037 \pm 0,003	0,082 \pm 0,006
<i>p</i> ₂₋₁		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Lô 3: dutasterid 25 μ g/kg	10	0,033 \pm 0,005	0,019 \pm 0,002	0,052 \pm 0,006
<i>p</i> ₃₋₂		< 0,05	< 0,001	< 0,05
Lô 4: Tiền liệt HC 19,6g/kg	10	0,037 \pm 0,004	0,021 \pm 0,004	0,058 \pm 0,007
<i>p</i> ₄₋₂		< 0,05	< 0,01	< 0,05
<i>p</i> ₄₋₃		> 0,05	> 0,05	> 0,05
Lô 5: Tiền liệt HC 39,2g/kg	10	0,033 \pm 0,001	0,024 \pm 0,003	0,057 \pm 0,004
<i>p</i> ₅₋₂		< 0,05	< 0,05	< 0,05
<i>p</i> ₅₋₃		> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

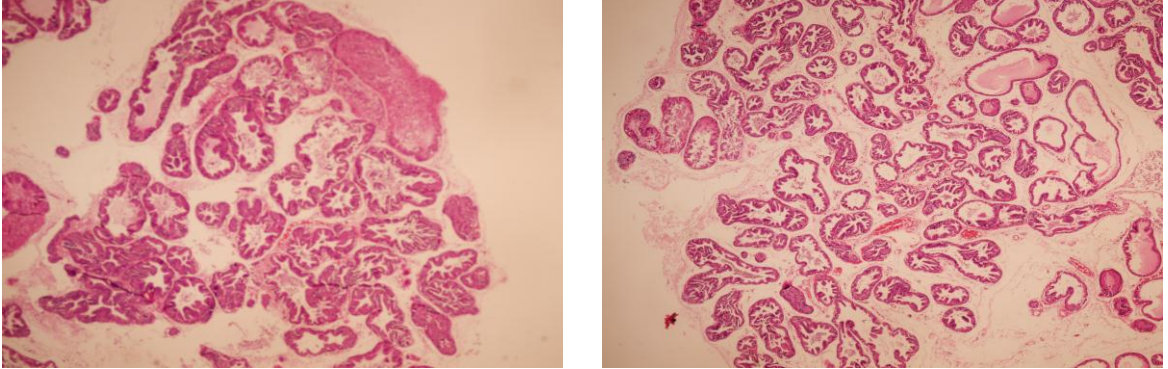
Ở lô dùng Dutasterid thấy có tác dụng rõ rệt làm giảm có ý nghĩa thống kê trọng lượng TTL ở cả thùy bụng, thùy trước bên và tổng trọng lượng toàn tuyến sau khi sấy khô.

“Tiền liệt HC” liều thấp và liều cao đều có tác dụng làm giảm rõ rệt trọng lượng TTL ở cả thùy bụng, thùy trước bên và tổng trọng lượng toàn tuyến sau khi sấy khô, sự khác biệt so với lô mô hình có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tác dụng tương đương với lô chứng dương dùng Dutasterid với $p > 0,05$.

3.1.4.3. Hình ảnh mô bệnh học tuyến tiền liệt của chuột

Kiểm tra hình thái vi thể tuyến tiền liệt trên kính hiển vi quang học với độ phóng đại 100 lần cho thấy:

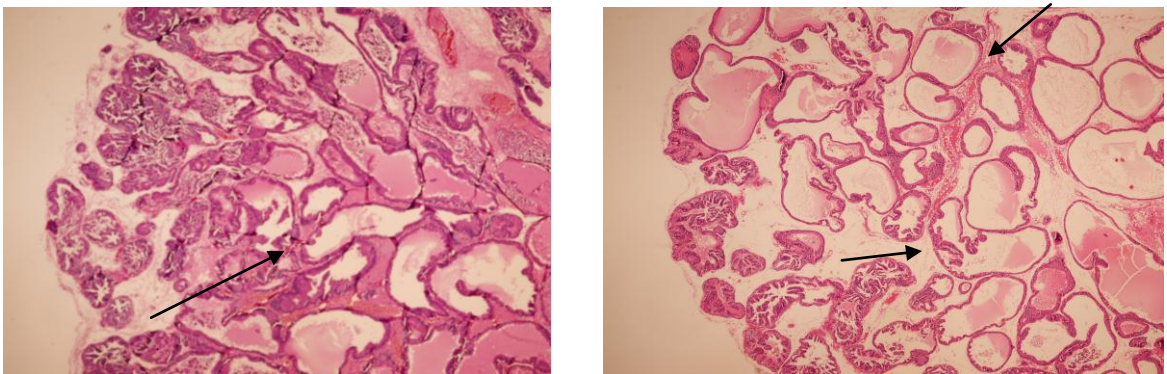
+ Ở lô 1: lô chứng sinh học: Hình ảnh TTL chuột bình thường



Ảnh 3.11. Lô 1: Ảnh vi thể TTL bình thường (chuột số 2) (HE x 100)

Hình ảnh tuyến tiền liệt chuột lô chứng (tiêm dầu oliu và uống nước lọc) có cấu trúc tuyến và mô kẽ bình thường'

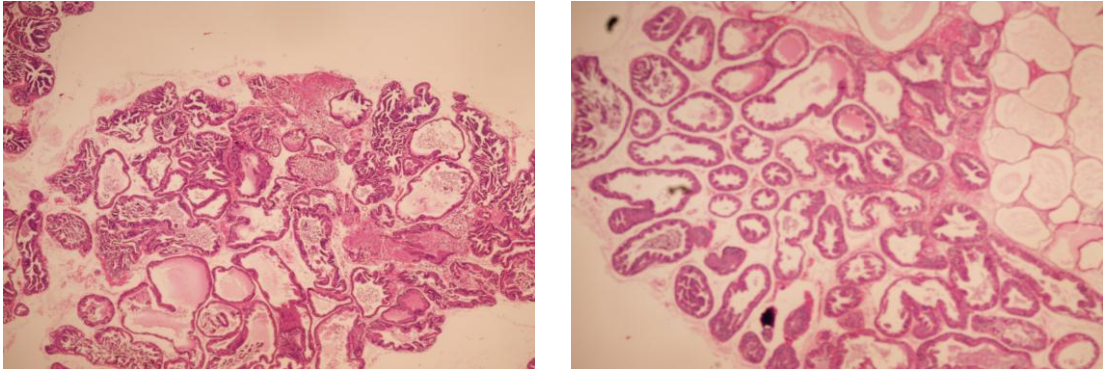
+ Ở lô 2 (gây mô hình: tiêm testosterol và uống bisphenol A) có sự thay đổi: Trên diện cắt, tổn thương có giới hạn khá rõ, chèn ép mô tuyến bình thường. Có sự tăng sản tế bào ống tuyến. Ống tuyến tăng sản với các túi tuyến giãn rộng, tế bào biểu mô thấp dẹt, trong lòng một số tuyến có chứa ít dịch tiết, không có sự xâm nhập của các tế bào viêm (Ảnh 3.12):



Ảnh 3.12. Lô 2: Ảnh vi thể tuyến tiền liệt phì đại rõ (chuột số 9) (HE x 100)

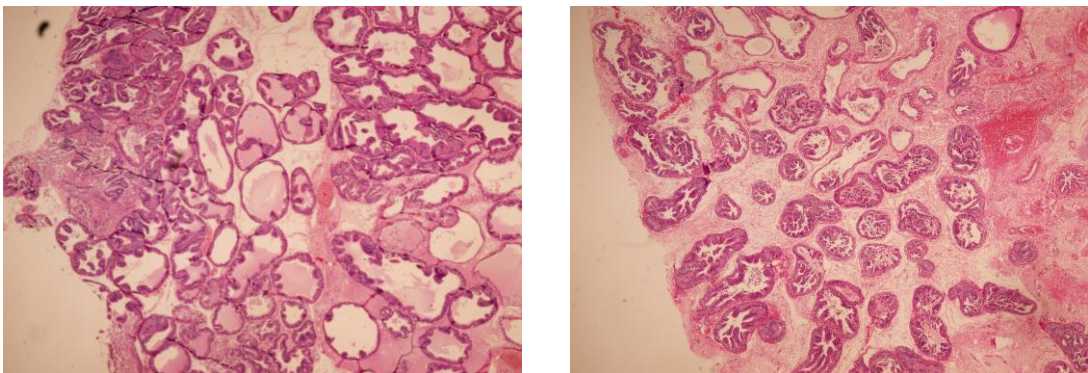
Ống tuyến tăng sản với các túi tuyến giãn rộng, tế bào biểu mô thấp dẹt.

+ Ở lô 3: chứng dương (gây mô hình và uống dutasterid): hình ảnh TTL giảm tăng sinh nhiều so với lô 2: (Ảnh 3.13):



Ảnh 3.13. Lô 3: Ảnh vi thể tuyến tiền liệt (chuột số 3) (HE x 100)
 Hình ảnh tuyến tiền liệt tăng sinh giảm hơn so với chuột lô 2.

+ Ở lô 4 và 5 (gây mô hình và uống “Tiền liệt HC”): hình ảnh tuyến bình thường (Ảnh 3.14):



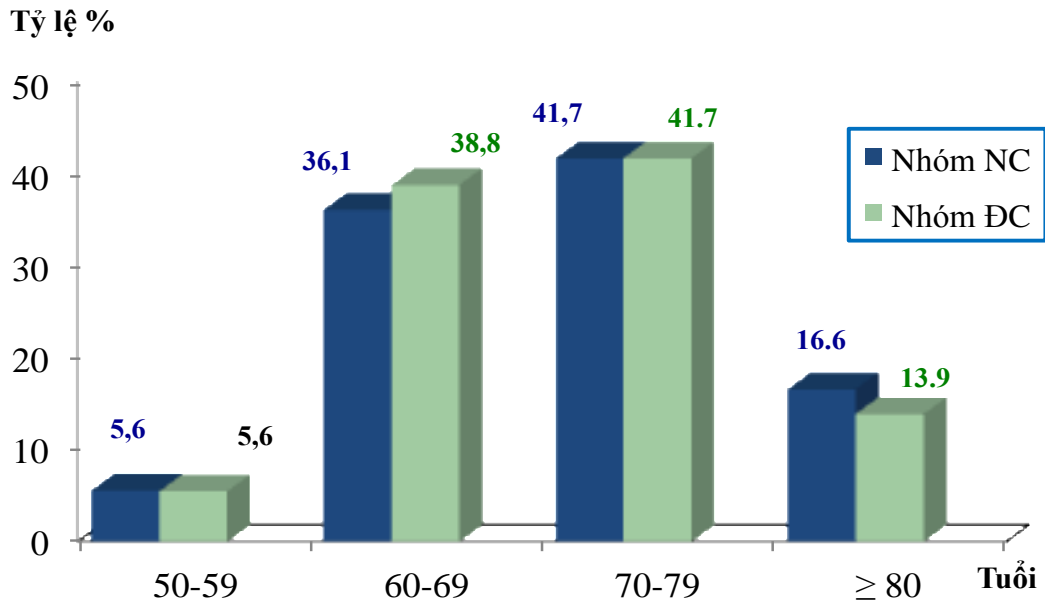
Ảnh 3.14. Lô 4: Ảnh vi thể tuyến tiền liệt bình thường (chuột số 5)
 (HE x 100)

Số lượng tuyến bình thường, lòng tuyến hầu hết không có dịch tiết, tế bào không tăng sinh, không thoái hoá, mô đệm không tăng sinh, không xung huyết

3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG

3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

3.2.1.1. Đặc điểm về tuổi của bệnh nhân



Biểu đồ 3.4. Phân bố tuổi của bệnh nhân TSLT-TTL trong nghiên cứu

Nhận xét:

Bệnh nhân TSLT-TTL trong NC gặp nhiều nhất ở nhóm tuổi 70 - 79, chiếm 41,7% ở cả 2 nhóm. Tiếp theo là nhóm tuổi 60 - 69 chiếm 36,1% ở nhóm NC và 38,8% ở nhóm ĐC, chiếm 37,5% ở cả 2 nhóm. Nhóm bệnh nhân có tuổi từ 50 - 59 chiếm tỷ lệ thấp nhất với 5,6% trong cả 2 nhóm.

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong NC là $71,87 \pm 7,35$ tuổi. Tuổi thấp nhất là 53 và tuổi cao nhất là 87.

Phân bố BN theo tuổi và tuổi trung bình giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.1.2. Thời gian phát hiện bệnh

Bảng 3.18. Sự phân bố về thời gian phát hiện bệnh của bệnh nhân trong nghiên cứu

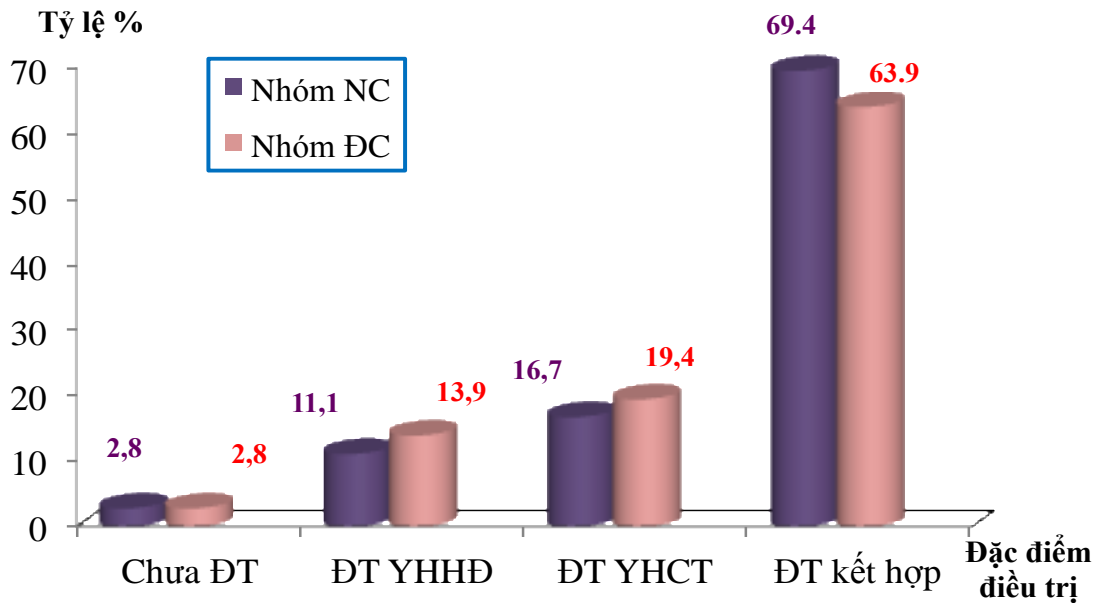
Nhóm Thời gian	Nhóm NC		Nhóm ĐC		Tổng N (%)
	n	%	n	%	
< 1 năm	5	13,9	4	11,1	9 (12,5%)
1-<3 năm	7	19,4	8	22,2	15 (20,8%)
3-<5 năm	13	36,1	14	38,9	27 (37,5%)
≥ 5 năm	11	30,6	10	27,8	21 (29,2%)
p	p > 0,05				72 (100%)
Thời gian mắc trung bình	4,42 ± 1,84		4,26 ± 1,62		4,34 ± 1,58
p	p > 0,05				

Nhận xét: Thời gian phát hiện bệnh trung bình của bệnh nhân trong NC là $4,34 \pm 1,58$ năm (nhóm NC là $4,42 \pm 1,84$ năm, nhóm ĐC là $4,26 \pm 1,62$ năm). Gặp nhiều nhất là từ 3 - < 5 năm: nhóm NC có 36,1% và nhóm ĐC có 38,9%. Thời gian phát hiện bệnh < 1 năm chiếm tỷ lệ thấp nhất: 13,9% ở nhóm NC và 11,1% ở nhóm ĐC.

Sự khác biệt về thời gian phát hiện bệnh giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bệnh nhân có thời gian phát hiện bệnh ngắn nhất là 3 tháng và lâu nhất là 10 năm.

3.2.1.3. Đặc điểm về tiền sử điều trị bệnh



Biểu đồ 3.5. Đặc điểm điều trị TSLT-TTL trong tiền sử

Nhận xét:

Đa số các bệnh nhân đã được điều trị trước khi đến khám ở bệnh viện YHCT Trung ương.

Bệnh nhân đã từng điều trị TSLT-TTL bằng phương pháp kết hợp cả YHHĐ và YHCT chiếm tỷ lệ cao nhất với 48 bệnh nhân trong cả 2 nhóm chiếm 66,7%.

Có 9 bệnh nhân đã điều trị bằng YHHĐ đơn thuần (12,5%) và 13 bệnh nhân chỉ điều trị bằng YHCT đơn thuần (18%) trong cả 2 nhóm.

Chỉ có 2 bệnh nhân (chiếm 2,8%) chưa điều trị gì trong cả 2 nhóm.

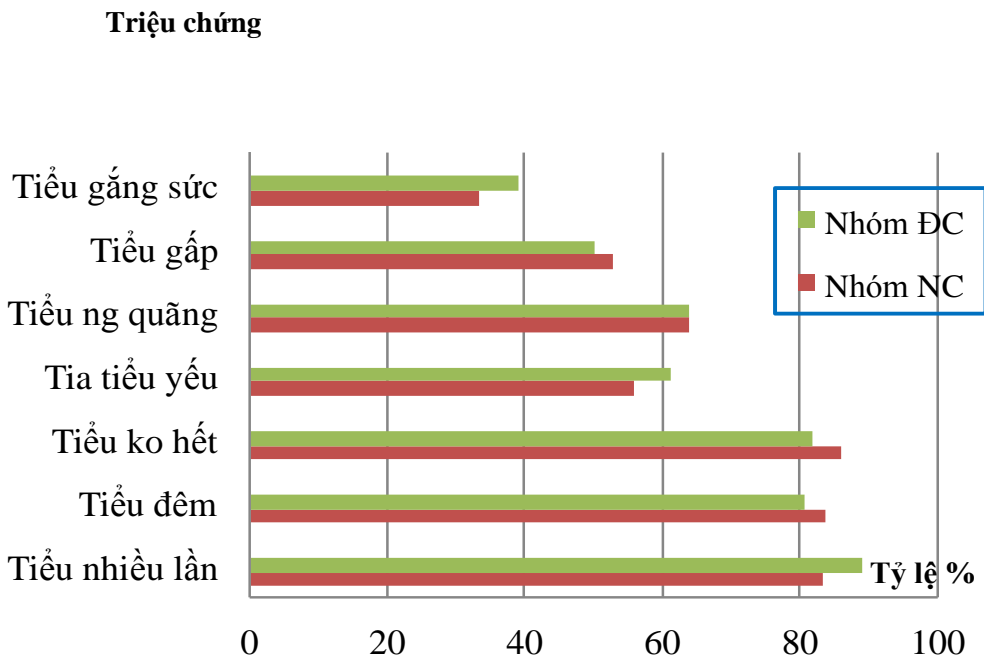
3.2.1.4. Đặc điểm về các bệnh kèm theo

Bảng 3.19. Đặc điểm các bệnh kết hợp ở bệnh nhân nghiên cứu

Bệnh kết hợp	Nhóm NC (n = 36)		Nhóm ĐC (n = 36)		Tổng N (%)
	n	%	n	%	
Tăng huyết áp	6	16,7	5	13,9	11 (15,3%)
Thoái hoá khớp	8	22,2	7	19,4	15 (20,8%)
Viêm dạ dày	2	5,6	1	2,8	3 (4,2%)
Thoát vị đĩa đệm	2	5,6	3	8,3	5 (6,9%)
Gout	2	5,6	0		2 (2,8%)
Trĩ	0		1	2,8	2 (2,8%)
Hội chứng ruột kích thích	2	5,6	1	2,8	3 (4,2%)
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	1	2,8	1	2,8	2 (2,8%)
Tăng huyết áp + Thoái hoá khớp	1	2,8	0	2,8	1 (1,4%)
Tăng huyết áp + gout	0		1	2,8	1 (1,4%)
Viêm dạ dày + Thoái hoá khớp	1	2,8	1	2,8	2 (2,8%)
Tổng	25	69,4	22	61,1	47 (65,2%)

Nhận xét: Bệnh nhân bị TSLT-TTL có các bệnh phối hợp chiếm tỷ lệ cao: nhóm nghiên cứu có 25 bệnh nhân chiếm 69,4%, nhóm đối chứng có 22 bệnh nhân chiếm 61,1%. Tỷ lệ này chung cho cả 2 nhóm là 65,2%.

3.2.1.5. Đặc điểm các triệu chứng lâm sàng trước điều trị



Biểu đồ 3.6. Đặc điểm các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét:

Các triệu chứng gặp nhiều ở bệnh nhân nghiên cứu là: đi tiểu nhiều lần ở nhóm NC là 83,3% và nhóm chứng là 88,9%, chung cho cả 2 nhóm là 86,1%; đi tiểu đêm nhiều lần cũng là triệu chứng hay gặp ở nhóm NC là 83,3% và nhóm chứng là 80,5%, chung cho cả 2 nhóm là 81,9%.

Cảm giác đi tiểu chưa hết ở nhóm NC là 86,1% và nhóm ĐC là 77,8%. Chung cho cả 2 nhóm là 81,7%.

Ngoài ra tiểu ngắt quãng và đi tiểu khó, tia nước tiểu yếu cũng thường gặp chiếm lần lượt là 63,8% và 55,6% ở cả 2 nhóm.

Sự phân bố các triệu chứng ở 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.1.6. Đặc điểm về nồng độ PSA của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.20. Nồng độ PSA của bệnh nhân nghiên cứu

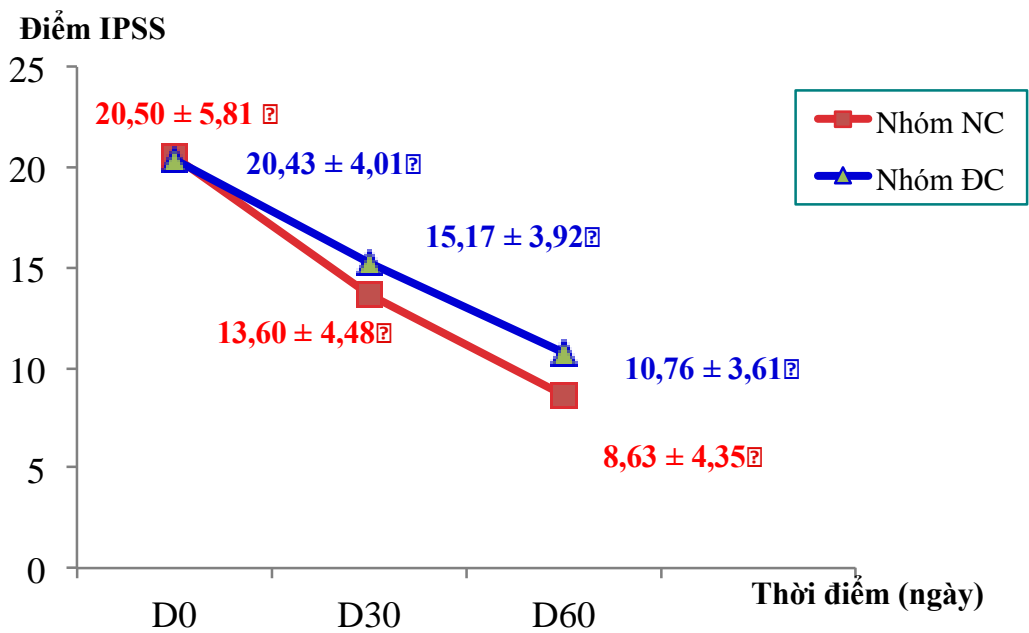
Thành phần PSA \ Nhóm	Nhóm NC (n = 36)	Nhóm ĐC (n = 36)	p
tPSA ($\bar{X} \pm SD$) ng/ml	2,49 \pm 0,80	2,27 \pm 0,86	> 0,05
fPSA ($\bar{X} \pm SD$) ng/ml	0,68 \pm 0,25	0,71 \pm 0,24	> 0,05
fPSA/tPSA ($\bar{X} \pm SD$) ng/ml	0,27 \pm 0,05	0,29 \pm 0,06	> 0,05

Nhận xét: Nồng độ PSA toàn phần trung bình của nhóm NC là 2,49 \pm 0,80; của nhóm ĐC là 2,27 \pm 0,86. Nồng độ PSA tự do trung bình của nhóm NC là 0,68 \pm 0,25; của nhóm ĐC là 0,71 \pm 0,24.

Nồng độ PSA toàn phần và tỷ lệ PSA tự do/PSA toàn phần trong huyết thanh của bệnh nhân cả 2 nhóm nằm trong giới hạn bình thường và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm với $p > 0,05$.

3.2.2. Hiệu quả điều trị TSLT-TTL của cốm “Tiền liệt HC”

3.2.2.1. Biến đổi điểm IPSS sau điều trị



Biểu đồ 3.7. Thay đổi Điểm IPSS trung bình trước và sau điều trị

Nhận xét: Điểm IPSS trung bình trước điều trị của nhóm NC là $20,50 \pm 5,81$, nhóm ĐC là $20,43 \pm 4,01$, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Điểm trung bình trước điều trị của cả 2 nhóm là $20,47 \pm 4,97$; thấp nhất là 9 điểm và cao nhất là 30 điểm.

Sau 1 tháng điều trị điểm IPSS trung bình của nhóm NC là $13,60 \pm 4,48$; của nhóm ĐC là $15,17 \pm 3,92$. Sau 2 tháng điều trị điểm IPSS trung bình của nhóm NC còn $8,63 \pm 4,35$; của nhóm ĐC còn $10,76 \pm 3,61$.

Sau 1 tháng điều trị điểm IPSS trung bình giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tuy nhiên, sau 2 tháng điều trị nhóm NC giảm điểm IPSS trung bình nhiều hơn nhóm ĐC, sự khác biệt giữa 2 nhóm lúc này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Điểm trung bình trước điều trị 2 nhóm $20,47 \pm 4,97$, min 9, max 30.

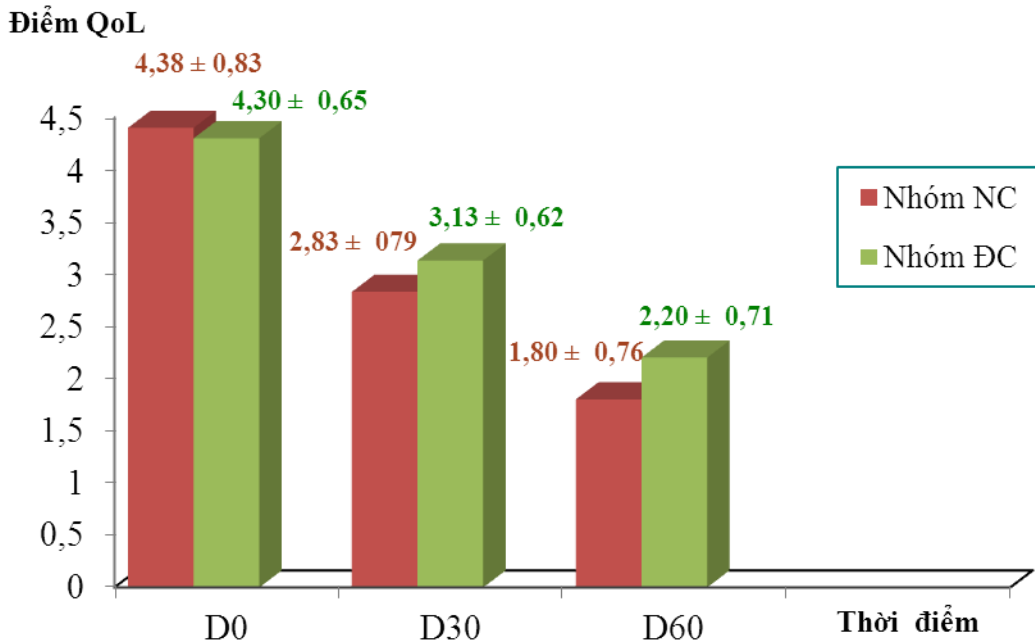
Bảng 3.21. Sự phân bố mức độ điểm IPSS trước và sau điều trị

Thời điểm Điểm IPSS	Nhóm NC (n = 36)			Nhóm ĐC (n = 36)		
	D ₀ n (%)	D ₃₀ n (%)	D ₆₀ n (%)	D ₀ n (%)	D ₃₀ n (%)	D ₆₀ n (%)
Nhẹ	0 (0%)	6 (16,7%)	20(55,6%)	0 (0%)	8 (22,2%)	11(30,6%)
Trung bình	12(33,3%)	20(55,6%)	16(44,4%)	13(36,1%)	16(44,5%)	21(58,3%)
Nặng	24(66,7%)	10(27,7%)	0 (0%)	23(63,9%)	12(33,3%)	4 (11,1%)
p	P _{D30- D0} < 0,05; P _{D60- D0} < 0,05			P _{D30- D0} < 0,05; P _{D60- D0} < 0,05		
p	P _{D0 2nhóm} = 0,774;		P _{D30 2nhóm} = 0,115;		P _{D60 2nhóm} = 0,049	

Nhận xét: Trước điều trị nhóm NC có 24 BN nặng và 12 bệnh nhân trung bình theo thang điểm IPSS; nhóm ĐC có 23 bệnh nhân nặng và 13 bệnh nhân trung bình theo thang điểm này, sự phân bố ở 2 nhóm là tương đương nhau với $p > 0,05$.

Sau điều trị 1 và 2 tháng, số bệnh nhân nặng ở 2 nhóm đều giảm và số bệnh nhân nhẹ và trung bình tăng lên khác biệt so với trước điều trị với $p < 0,05$.

3.2.2.2. Biến đổi về điểm chất lượng cuộc sống (QoL) sau điều trị



Biểu đồ 3.8. Sự thay đổi điểm QoL trung bình trước và sau điều trị

Nhận xét: Trước điều trị, điểm QoL trung bình của nhóm NC là $4,38 \pm 0,83$ và nhóm ĐC là $4,30 \pm 0,65$, không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Sau 1 tháng và 2 tháng điều trị, điểm chất lượng cuộc sống trung bình ở từng nhóm được cải thiện: điểm CLCS ở nhóm NC cải thiện còn $2,83 \pm 0,79$ điểm sau 1 tháng điều trị và còn $1,80 \pm 0,76$ điểm sau 2 tháng điều trị; nhóm ĐC cải thiện còn $3,13 \pm 0,62$ điểm sau 1 tháng và còn $2,20 \pm 0,71$ điểm sau 2 tháng điều trị.

Sau 1 và 2 tháng điều trị, sự cải thiện điểm CLCS ở cả 2 nhóm đều có sự khác biệt so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.22. Phân bố mức độ điểm QoL trước và sau điều trị

Thời điểm Điểm QoL	Nhóm NC (n = 36)			Nhóm ĐC (n = 36)		
	D ₀ n (%)	D ₃₀ n (%)	D ₆₀ n (%)	D ₀ n (%)	D ₃₀ n (%)	D ₆₀ n (%)
Nhẹ	1(2,8%)	12(33,3%)	30(83,3%)	0 (0%)	10(27,8%)	24(66,7%)
Trung bình	22(61,1%)	21(58,4%)	6(16,7%)	24(66,7%)	22(61,1%)	12(33,4%)
Nặng	13(36,1%)	3(8,3%)	0 (0%)	12(33,3%)	4(11,1%)	0 (0%)
	P _{D0-D60} = 0,001			P _{D0-D60} = 0,001		
P	P _{D0} 2nhóm = 0,592;		P _{D30} 2nhóm = 0,371;	P _{D60} 2nhóm = 0,045		

Nhận xét: Sau 1 tháng và 2 tháng điều trị, mức độ điểm chất lượng cuộc sống ở từng nhóm thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Ở nhóm NC, sau 2 tháng điều trị mức độ nặng giảm từ 36,1% xuống 0%, mức độ nhẹ tăng từ 2,8% lên 83,3%. Ở nhóm ĐC, mức độ nặng từ 33,3% giảm xuống 0%, mức độ nhẹ tăng từ 0% lên 66,7% sau 2 tháng điều trị.

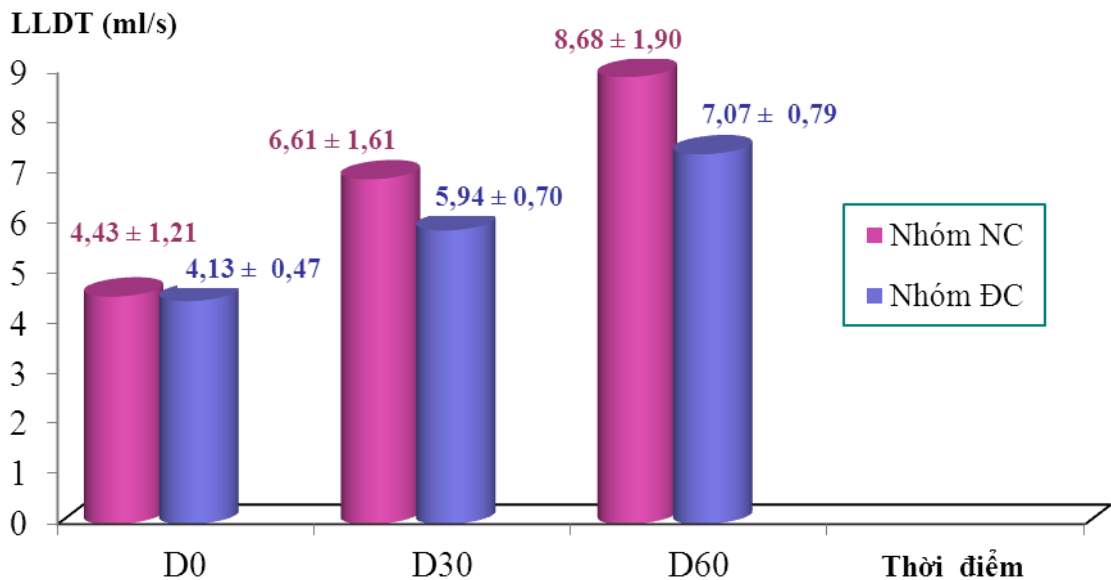
3.2.2.3. Thay đổi về triệu chứng tiểu đêm trước và sau điều trị

Bảng 3.23. Sự thay đổi số lần tiểu đêm trước và sau điều trị

Thời điểm Số lần tiểu đêm	Nhóm NC (n = 36)			Nhóm ĐC (n = 36)		
	D ₀ n (%)	D ₃₀ n (%)	D ₆₀ n (%)	D ₀ n (%)	D ₃₀ n (%)	D ₆₀ n (%)
≤ 1 lần	2 (0%)	16(44,4%)	28(77,8%)	3 (5,6%)	18(50,0%)	24(66,7%)
2-3 lần	18(55,6%)	16(44,4%)	8(22,2%)	19(52,8%)	15(41,7%)	12(33,3%)
≥ 4 lần	16(44,4%)	4(11,2%)	0 (0%)	13(41,6%)	3(8,3%)	0 (0%)
P	P _{D0-D30} < 0,05; P _{D0-D60} < 0,01			P _{D0-D30} < 0,05; P _{D0-D60} < 0,01		
P	P _{D0} 2nhóm = 0,954;		P _{D30} 2nhóm = 0,313;	P _{D60} 2nhóm = 0,149		

Nhận xét: Số lần đi tiểu đêm của các bệnh nhân ở cả hai nhóm đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ở cả thời điểm sau 1 tháng và 2 tháng với $p < 0,01$. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ở tất cả các thời điểm với $p > 0,05$.

3.2.2.4. Thay đổi về lưu lượng dòng tiểu trước và sau điều trị



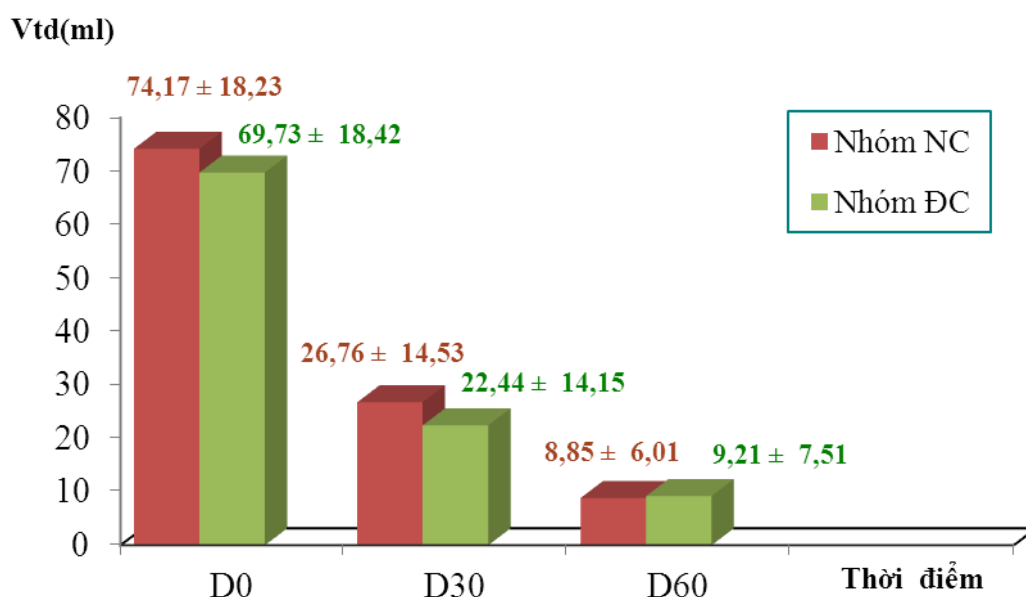
Biểu đồ 3.9. Lưu lượng dòng tiểu trung bình trước và sau điều trị

Nhận xét: Trước điều trị, LLDT trung bình của nhóm NC là $4,43 \pm 1,21$ ml/s; nhóm ĐC là $4,13 \pm 0,47$ ml/s/. Lưu lượng dòng tiểu trung bình trước điều trị của 2 nhóm không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Sau điều trị lưu lượng dòng tiểu của nhóm NC tăng từ $4,43 \pm 1,21$ ml/s lên $6,61 \pm 1,61$ sau 1 tháng và $8,68 \pm 1,90$ ml/s sau 2 tháng điều trị; nhóm ĐC tăng từ $4,13 \pm 0,47$ ml/s lên $5,94 \pm 0,70$ ml/s sau 1 tháng và $7,07 \pm 0,79$ ml/s sau 2 tháng điều trị.

Sự cải thiện lưu lượng dòng tiểu của 2 nhóm sau điều trị đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ và của nhóm NC so với nhóm chứng ở thời điểm sau 1 tháng và 2 tháng điều trị đều có ý nghĩa với $p < 0,05$.

3.2.2.5. Biến đổi thể tích nước tiểu tồn dư trước và sau điều trị



Biểu đồ 3.10. Sự thay đổi thể tích nước tiểu tồn dư trước và sau điều trị

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.10 cho thấy ở nhóm NC, thể tích nước tiểu tồn dư (Vnttd) giảm từ $74,17 \pm 18,23$ ml xuống còn $26,76 \pm 14,53$ ml sau 1 tháng điều trị và còn $8,85 \pm 6,01$ ml. Sau 2 tháng điều trị, Vnttd trung bình ở từng nhóm giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Sự giảm Vnttd của nhóm NC so với nhóm ĐC khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

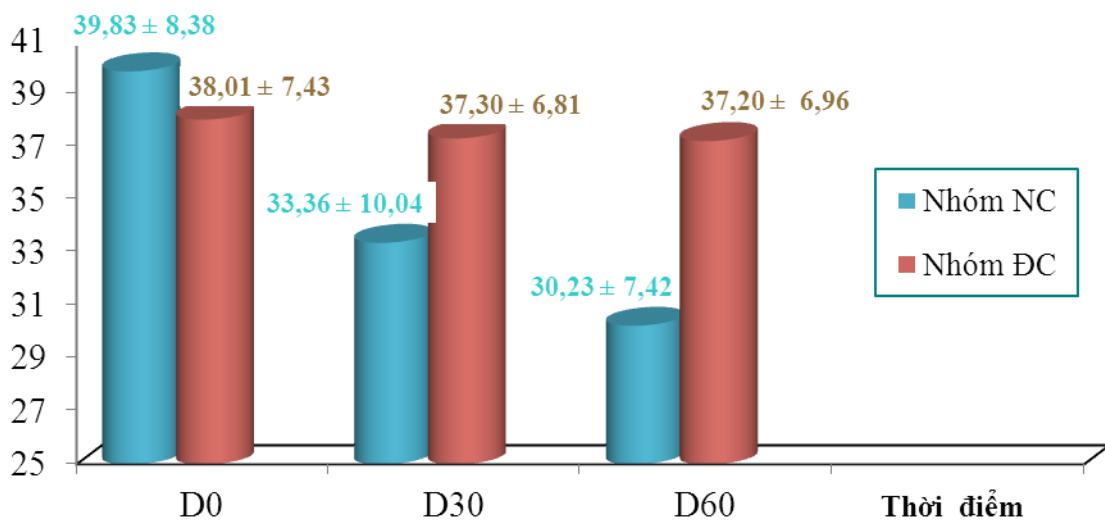
Bảng 3.24. Phân bố lượng nước tiểu tồn dư trước và sau điều trị

Nhóm	Nhóm NC (n = 36)			Nhóm ĐC (n = 36)		
	D ₀ n (%)	D ₃₀ n (%)	D ₆₀ n (%)	D ₀ n (%)	D ₃₀ n (%)	D ₆₀ n (%)
0	0 (0%)	9(25,0%)	19(52,8%)	0 (0%)	7(19,4%)	18(50,0%)
< 10ml	4(11,1%)	8(22,2%)	6(16,7%)	5(13,9%)	10(27,8%)	5(13,9%)
10 - < 50ml	13(36,1%)	14(38,9%)	10(27,7%)	14(38,9%)	15(41,7%)	12(33,3%)
≥ 50ml	19(52,8%)	5(13,9%)	1(2,8%)	17(47,2%)	4(11,1%)	1(2,8%)
P _{D0-D60}	P = 0,000;			P = 0,000;		
p _{2nhóm}	P _{D0 2nhóm} = 0,865;		P _{D30 2nhóm} = 0,987;	P _{D60 2nhóm} = 0,772		

Nhận xét: Trước điều trị, ở nhóm NC có 19 bệnh nhân và nhóm ĐC có 17 bệnh nhân có Vnttd ≥ 50 ml, sau ĐT cả 2 nhóm đều không có bệnh nhân nào có Vnttd trên 50ml. Sự cải thiện về phân bố thể tích nước tiểu tồn dư của nhóm NC so với nhóm ĐC khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ ở các thời điểm nghiên cứu.

3.2.2.6. Thể tích tuyến tiền liệt trước và sau điều trị

Thể tích TTL (cm^3)



Biểu đồ 3.11. Thể tích tuyến tiền liệt trung bình trước và sau điều trị

Nhận xét:

Sau điều trị, thể tích TTL của nhóm NC đã giảm từ $39,83 \pm 8,38 \text{cm}^3$ xuống còn $33,36 \pm 10,04 \text{cm}^3$ sau 1 tháng và còn $30,23 \pm 7,42 \text{cm}^3$ sau 2 tháng điều trị, sự thay đổi có ý nghĩa với $p < 0,01$.

Ở nhóm ĐC, sự thay đổi thể tích TTL không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ ở cả 2 thời điểm sau điều trị 1 tháng và 2 tháng.

Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.25. Phân bố mức độ thể tích tuyến tiền liệt trước và sau điều trị

Nhóm Thể tích TTL(cm ³)	Nhóm NC (n = 36)			Nhóm ĐC (n = 36)		
	D ₀ n (%)	D ₃₀ n (%)	D ₆₀ n (%)	D ₀ n (%)	D ₃₀ n (%)	D ₆₀ n (%)
< 30	2(5,6%)	11(30,6%)	15(41,6%)	3(8,3%)	3(8,3%)	3(8,3%)
30 - < 45	24(66,6%)	20(55,6%)	20(55,6%)	24(66,7%)	26(72,3%)	25(69,5%)
45 - ≤ 60	10(27,8%)	5(13,8%)	1(2,8%)	9(25,0%)	7(19,4%)	8(22,2%)
P _{D0-D60}	P = 0,000;			P = 0,775;		
p2nhóm	P _{D0 2nhóm} = 0,474;		P _{D30 2nhóm} = 0,044;	P _{D60 2nhóm} = 0,013		

Nhận xét: Ở nhóm NC, trước điều trị có 2 bệnh nhân có thể tích tuyến tiền liệt < 30 cm³, sau ĐT đã tăng lên 15 bệnh nhân; số bệnh nhân có thể tích tuyến tiền liệt từ 45 - ≤ 60 cm³ trước ĐT có 10 bệnh nhân thì sau điều trị giảm chỉ còn 1 bệnh nhân. Sự khác biệt về phân bố thể tích tuyến tiền liệt ở nhóm NC trước và sau điều trị rõ với $p < 0,01$.

Ở nhóm ĐC, sự phân bố thể tích tuyến không có sự khác biệt trước và sau điều trị với $p > 0,05$.

Sự phân bố thể tích tuyến tiền liệt ở 2 nhóm trước điều trị không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, nhưng sau điều trị 1 tháng và 2 tháng thì có sự khác biệt rõ với $p < 0,05$.

3.2.2.7. Kết quả điều trị các triệu chứng theo YHCT

Bảng 3.26: Diễn biến các triệu chứng theo YHCT trước và sau điều trị

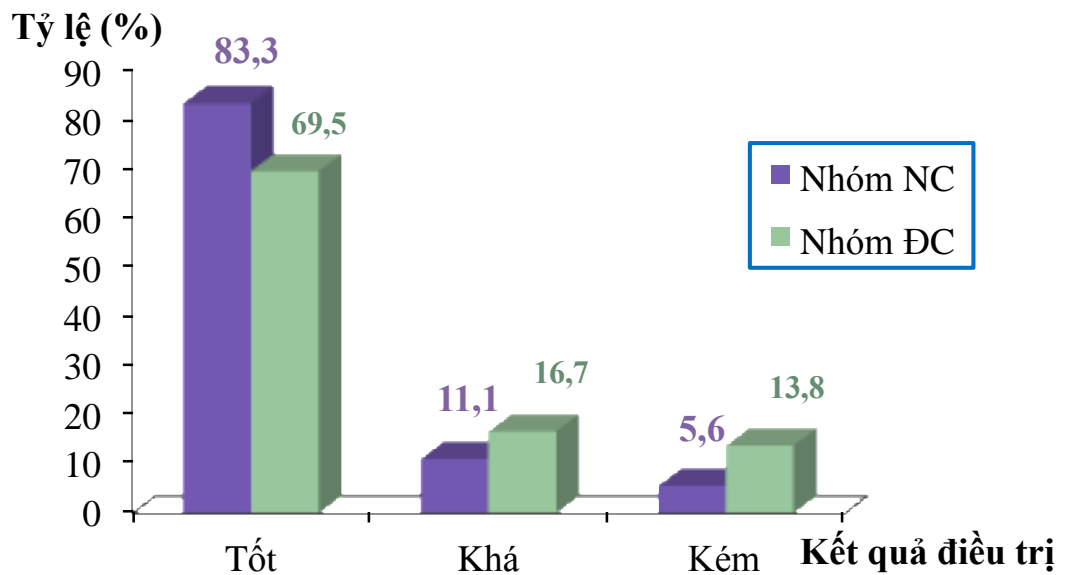
Triệu chứng	Nhóm NC (n = 36)		Nhóm ĐC (n = 36)		p 2 nhóm
	D ₀ n (%)	D ₆₀ n (%)	D ₀ n (%)	D ₆₀ n (%)	
Tiểu đêm (≥3lần/đêm)	30(83,3%)	1(2,8%)	29(80,6%)	5(13,9%)	0,089
Cảm giác đi tiểu không hết	31(86,1%)	7(19,4%)	28(77,8%)	6(16,7%)	0,250
Đi tiểu gấp	19(52,8%)	6(16,7%)	18(50,0%)	4(11,1%)	1,00
Tay chân lạnh	16(44,4%)	2(5,6%)	12(33,3%)	9(25,0%)	0,01
Đau lưng	21(58,3%)	5(13,9%)	18(50,0%)	14(38,9%)	0,01
Ngủ kém	24(66,7,0%)	5(13,9%)	25(69,4%)	14(38,9%)	0,01
Mạch trầm nhược	26(72,2%)	9(25,0%)	24(66,7%)	20(55,6%)	0,001

Nhận xét: Triệu chứng đi tiểu đêm nhiều lần ở nhóm NC có 30 bệnh nhân trước điều trị, sau điều trị chỉ còn 1 bệnh nhân; nhóm ĐC có 29 bệnh nhân, sau điều trị còn 5 bệnh nhân.

Các triệu chứng như đi tiểu đêm nhiều lần, đi tiểu gấp, cảm giác đi tiểu chưa hết đều được cải thiện sau điều trị với $p < 0,01$ và tương đương nhau ở 2 nhóm ($p > 0,05$).

Các triệu chứng của YHCT như đau lưng, tay chân lạnh, mạch trầm nhược đều được cải thiện ở nhóm NC tốt hơn nhóm ĐC với $p < 0,05$.

3.2.2.8. Đánh giá kết quả chung



Biểu đồ 3.12. Kết quả điều trị chung

Nhận xét: Kết quả tốt của nhóm NC là 83,3% và nhóm ĐC là 69,5%. Ở nhóm NC có 5,6% kết quả kém và tỷ lệ này ở nhóm ĐC là 13,8%. Sau 2 tháng điều trị, kết quả điều trị của nhóm NC cao hơn nhóm ĐC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.2.9. Các yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị TSLT-TTL của “cóm Tiền liệt HC”

- Tuổi

Bảng 3.27. Liên quan kết quả điều trị và tuổi

Kết quả	Lứa tuổi			
	< 70		≥ 70	
	n = 15	Tỷ lệ%	n = 21	Tỷ lệ%
Tốt	13	86,7	17	80,9
Khá	1	6,7	3	14,3
Kém	0	0	2	9,5
p	> 0,05			

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân đạt kết quả tốt ở nhóm dưới 70 tuổi là 86,7%, cao hơn nhóm trên 70 tuổi (80,9%), nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- **Thời gian mắc bệnh**

Bảng 3.28. Liên quan kết quả điều trị và thời gian mắc bệnh

Kết quả	Thời gian mắc bệnh					
	< 3 năm		3 - 5 năm		≥ 5 năm	
	n = 12	Tỷ lệ%	n = 13	Tỷ lệ%	n = 11	Tỷ lệ%
Tốt	11	91,7	11	84,6	8	72,7
Khá	1	8,3	1	7,7	2	18,2
Kém	0	0	1	7,7	1	9,1
p	< 0,05					

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân đạt kết quả tốt ở nhóm có thời gian mắc bệnh dưới 3 năm (91,7%) cao hơn nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh 3-5 năm và > 5 năm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- **Điểm IPSS khi vào viện**

Bảng 3.29. Liên quan kết quả điều trị và mức độ RLTT theo thang điểm IPSS khi vào viện

Kết quả	Mức độ RLTT theo IPSS			
	Trung bình		Nặng	
	n = 12	Tỷ lệ%	n = 24	Tỷ lệ%
Tốt	11	91,7	19	79,2
Khá	1	8,3	3	12,5
Kém	0	0	2	8,3
p	< 0,05			

Nhận xét: Trước khi điều trị nhóm NC có 12 bệnh nhân RLTT mức độ trung bình và 24 bệnh nhân RLTT mức độ nặng. Kết quả điều trị cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đạt kết quả tốt ở nhóm có RLTT mức độ trung bình là 91,7% cao hơn ở nhóm bệnh nhân có mức độ RLTT nặng là 79,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- **Thể tích nước tiểu tồn dư khi vào viện**

Bảng 3.30. Liên quan kết quả điều trị và thể tích nước tiểu tồn dư khi vào viện

Kết quả	Thể tích nước tiểu tồn dư			
	< 50ml		≥ 50ml	
	n = 17	Tỷ lệ%	n = 19	Tỷ lệ%
Tốt	14	82,4	16	84,2
Khá	3	17,6	1	5,3
Kém	0	0	2	10,5
p	> 0,05			

Nhận xét: Tỷ lệ kết quả tốt ở bệnh nhân có lượng NTTD dưới 50ml và trên 50ml khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- **Thể tích TTL khi vào viện**

Bảng 3.31. Liên quan kết quả điều trị và thể tích TTL khi vào viện

Kết quả	Thể tích TTL			
	< 45cm ³		45 - 60 cm ³	
	n = 26	Tỷ lệ%	n = 10	Tỷ lệ%
Tốt	23	88,5	7	70,0
Khá	3	11,5	1	10,0
Kém	0	0	2	20,0
p	< 0,05			

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có thể tích TTL < 45 cm³ có kết quả tốt cao hơn nhóm có thể tích TTL > 45 cm³. Sự khác biệt rõ với $p < 0,05$.

3.2.3. Các tác dụng không mong muốn của thuốc

3.2.3.1. Trên lâm sàng

Bảng 3.32. Các TDKMM trên lâm sàng ở bệnh nhân nghiên cứu

Nhóm TDKMM	Nhóm NC (n=36)		Nhóm ĐC (n= 36)	
	n	Tỷ lệ%	n	Tỷ lệ%
Mẩn ngứa, dị ứng	0	0	0	0
Chóng mặt	0	0	2	5,5
Rối loạn tiêu hoá	0	0	1	2,8
Đầy bụng	1	2,8	0	0
Mất ngủ	0	0	0	0

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy, trong nhóm bệnh nhân dùng thuốc côm "Tiền liệt HC", không có bệnh nhân nào có biểu hiện mẩn ngứa dị ứng hay chóng mặt, rối loạn tiêu hoá, chỉ có 1 bệnh nhân có cảm giác đầy bụng sau khi uống thuốc trong 3 ngày đầu. Nhóm dùng Xatral có 1 bệnh nhân bị rối loạn tiêu hoá và 2 bệnh nhân bị chóng mặt.

3.2.3.2. Các chỉ số huyết học trước và sau điều trị

Bảng 3.33. Kết quả xét nghiệm công thức máu trước và sau đợt điều trị

Nhóm Chỉ số	Nhóm NC		Nhóm ĐC	
	D ₀ $\bar{X} \pm SD$	D ₆₀ $\bar{X} \pm SD$	D ₀ $\bar{X} \pm SD$	D ₆₀ $\bar{X} \pm SD$
Số lượng Hồng cầu (T/l)	4,60 ± 0,37	4,59 ± 0,36	4,48 ± 0,45	4,44 ± 0,39
Hemoglobin (g/dl)	14,23 ± 0,84	14,14 ± 0,75	14,05 ± 1,48	14,08 ± 1,22
Số lượng Bạch cầu (G/l)	6,07 ± 1,53	6,26 ± 1,04	5,77 ± 1,02	5,93 ± 0,92
Số lượng Tiểu cầu (G/l)	214,12 ± 20,39	209,25 ± 26,15	213,15 ± 21,98	216,04 ± 22,06
p _{D0-D60}	> 0,05		> 0,05	
p 2 nhóm	> 0,05			

Nhận xét: Sau 2 tháng điều trị, cả thuốc NC và cả thuốc ĐC không làm ảnh hưởng đến số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và hemoglobin. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.3.3. Kết quả xét nghiệm một số chỉ số sinh hoá máu

Bảng 3.34. Biến đổi các chỉ số sinh hoá trước và sau điều trị

Chỉ số	Nhóm NC		Nhóm ĐC	
	D ₀ $\bar{X} \pm SD$	D ₆₀ $\bar{X} \pm SD$	D ₀ $\bar{X} \pm SD$	D ₆₀ $\bar{X} \pm SD$
Ure (mmol/l)	5,32 ± 1,27	5,18 ± 0,98	5,19 ± 0,87	6,00 ± 0,82
Creatinin (μ mol/l)	88,55 ± 13,50	85,00 ± 12,28	87,23 ± 9,69	86,33 ± 4,53
AST (U/L/37°C)	26,57 ± 7,97	26,41 ± 6,43	25,97 ± 6,65	26,46 ± 5,59
ALT (U/L/37°C)	22,34 ± 8,46	22,44 ± 6,64	20,56 ± 8,45	20,69 ± 6,45
p D ₀ -D ₆₀	> 0,05		> 0,05	
p 2 nhóm	> 0,05			

Nhận xét: Sau 60 ngày điều trị, cả thuốc NC và thuốc ĐC không làm ảnh hưởng đến chức năng gan, thận. Sự khác biệt về hàm lượng ure, creatinin, AST, ALT trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.3.4. Kết quả xét nghiệm nước tiểu

Kết quả nghiên cứu cho thấy, sau 2 tháng điều trị bằng cốm Tiên liệt HC cũng như bằng Xatral các thông số xét nghiệm nước tiểu không thay đổi với $p > 0,05$.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. VỀ THUỐC NGHIÊN CỨU: CÓM “TIỀN LIỆT HC”

TSLT-TTL mặc dù là một bệnh lành tính, ít gây nguy hiểm đến tính mạng, nhưng là bệnh hay gặp nhất ở nam giới trung niên, làm ảnh hưởng không nhỏ đến chất lượng sống của người bệnh. Bệnh lâu ngày có thể gây ra các biến chứng như bí tiểu cấp tính, nhiễm trùng đường tiết niệu, sỏi bàng quang và suy thận. Có nhiều phương pháp có thể lựa chọn để điều trị TSLT-TTL, từ điều trị nội khoa đến phẫu thuật. Do đặc điểm tiến triển từ từ của khối tăng sinh lành tính TTL nên phương pháp theo dõi và điều trị nội khoa có một vai trò quan trọng trong kế hoạch điều trị. Bên cạnh đó, về phía người bệnh thì phần lớn bệnh nhân đều muốn tìm những phương pháp điều trị nội khoa để tránh không phải làm phẫu thuật cho một bệnh lành tính ở tuổi mà sức khỏe giảm sút và có nhiều bệnh khác kèm theo.

Điều trị nội khoa bằng các thuốc kháng $\alpha 1$ - adrenergic, các thuốc kháng androgen, các hormon... đang được ứng dụng rộng rãi nhưng cũng có những tác dụng không mong muốn trên lâm sàng như các thuốc chặn $\alpha 1$ - adrenergic thường gây tụt huyết áp tư thế đứng, chóng mặt, nhức đầu, khó chịu, nôn mửa, mệt mỏi; các thuốc ức chế 5α -reductase (5-ARI) cũng có nhiều tác dụng không mong muốn như đau ngực, giảm ham muốn tình dục, giảm số lượng và chất lượng tinh trùng và đặc biệt thuốc còn làm thay đổi nồng độ PSA trong máu, dẫn tới việc theo dõi bệnh gặp khó khăn. Hiện nay, sử dụng các thuốc có nguồn gốc thảo dược để điều trị có tác dụng làm giảm triệu chứng của TSLT-TTL và hạn chế các tác dụng không mong muốn do dùng các thuốc hoá dược kéo dài luôn là mong muốn của cả bệnh nhân và thầy thuốc.

TSLT-TTL theo biện chứng của YHCT có nguyên nhân là do thận hư, đàm trọc huyết ứ kết ở hạ tiêu (là gốc của bệnh) và biểu hiện chứng trạng điển hình của bệnh là tiểu tiện không thông (là ngọn của bệnh). Chính vì vậy pháp điều trị phải chú trọng đến bổ thận, hoạt huyết trừ đàm, tán kết và thông lợi tiểu tiện.

Cốm thuốc “Tiền liệt HC” được bào chế dưới dạng cốm tan, do Công ty cổ phần Dược phẩm Khang Minh, Thành phố Hồ Chí Minh sản xuất. Các vị thuốc trong thành phần đạt tiêu chuẩn ĐĐVN IV và ĐĐTQ 2005. Thuốc đạt Tiêu chuẩn cơ sở sau giai đoạn nghiên cứu bào chế.

Bài thuốc nghiên cứu “Tiền liệt HC” được xây dựng trên cơ sở lý luận và biện chứng của YHCT về tăng sinh lạnh tính tuyền tiền liệt kết hợp với nguyên nhân cơ chế bệnh sinh của YHHD. Thành phần của bài thuốc gồm 12 vị: Hoài sơn, Sơn thù, Trạch tả, Ngưu tất, Quế chi, Thỏ ty tử, Đào nhân, Lê chi hạch, Tạo giác thích, Vương bất lưu hành, Xa tiền tử và Ý dĩ. Bài thuốc được xây dựng trên cơ sở từ bài Tế sinh thận khí phương trong Tế sinh phương. Tế sinh thận khí phương là bài thuốc có tác dụng bổ thận, ôn dương, lợi thủy. Bài thuốc được dùng những trường hợp thận hư mà tiểu tiện không thông lợi [116], [117]. Tế sinh thận khí phương cũng hay được sử dụng trong điều trị TSLT-TTL thể thận khí hư [73], [116], [117].

Trong bài thuốc nghiên cứu “Tiền liệt HC” có các vị Hoài sơn, Sơn thù có tác dụng bổ thận; Thỏ ty tử có tác dụng ôn bổ thận dương; Quế chi có tác dụng ôn thông lợi niệu, làm tăng sức khí hoá bàng quang; Xa tiền tử, Ý dĩ, Trạch tả có tác dụng lợi niệu thông lâm; Ngưu tất, Đào nhân, Vương bất lưu hành, có tác dụng hoạt huyết tán kết; Lê chi hạch, Tạo giác thích có tác dụng tán kết nhuận kiên, các vị thuốc hợp lại có tác dụng bổ thận, thông lâm, hóa khí lợi thủy, hoạt huyết tán kết. Tác dụng chung của bài thuốc là bổ thận, giúp cho việc khí hóa bàng quang, tăng sức lợi niệu, làm giảm các triệu chứng như

đi tiểu khó, tiểu rất, tiểu nhiều lần đặc biệt về đêm, ngoài ra lại có các vị thuốc hoạt huyết tán kết mạnh giúp cho việc hành khí hoạt huyết tiêu trừ các khối tích trệ trong cơ thể, làm mềm và nhỏ u cục, giải phóng sự chèn ép do TSLT-TTL gây nên. Bài thuốc rất phù hợp để điều trị những bệnh nhân bị TSLT-TTL trên lâm sàng. Đồng thời bài thuốc được bào chế thành dạng cốm để việc sử dụng trên lâm sàng được thuận tiện và góp phần kế thừa, phát triển và hiện đại hoá YHCT.

4.2. VỀ ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG CỦA “CÓM TIỀN LIỆT HC” TRÊN THỰC NGHIỆM

4.2.1. Về độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của cốm “Tiền liệt HC” trên thực nghiệm

4.2.1.1. Về độc tính cấp của cốm “Tiền liệt HC” trên động vật thực nghiệm

Theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới, tất cả các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu đều phải đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn trên động vật thực nghiệm trước khi đưa vào thử nghiệm trên người [113]. Bài thuốc “Tiền liệt HC” tuy có nguồn gốc từ một bài thuốc cổ phương đã được sử dụng lâu đời nhưng đã có gia giảm một số vị thuốc cho phù hợp với các chứng trạng của bệnh TSLT-TTL trên lâm sàng. Hơn nữa, cốm “Tiền liệt HC” là dạng bào chế mới so với các dạng bào chế truyền thống thông thường của Y học cổ truyền. Đây là một bài thuốc gồm 12 vị. Khi kết hợp các vị thuốc và thay đổi dạng bào chế mới, nghiên cứu tính an toàn trong đó gồm nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn trên thực nghiệm là cần thiết và bắt buộc.

Xác định độc tính cấp và liều chết 50% để đánh giá mức độ độc của bài thuốc và có cơ sở chọn liều thử tác dụng cho các bước nghiên cứu tiếp theo.

Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của thuốc cho thấy chuột nhắt trắng đã uống cốm “Tiền liệt HC” ở nồng độ đậm đặc nhất, thể tích tối đa 0,25ml/10g

và số lần tối đa 3 lần trong 24 giờ, tương đương 64,29 gam cốm hay tương đương 225,02g dược liệu/kg nhưng không có chuột nào chết, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần đầu và trong suốt 7 ngày tiếp theo sau khi uống thuốc thử. Liều 225,02g dược liệu/kg là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của thuốc thử (nồng độ đặc nhất, thể tích mỗi lần uống tối đa, số lần dùng tối đa trong 24 giờ) nhưng không xuất hiện độc tính cấp. Trong nghiên cứu này chưa xác định được LD₅₀ của cốm “Tiền liệt HC” theo đường uống trên chuột nhắt trắng và không thấy xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần đầu và trong suốt 7 ngày sau uống thuốc. Điều này chứng tỏ thuốc có tính an toàn khi sử dụng. Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp vì các vị thuốc trong bài thuốc này đều có nguồn gốc từ thảo mộc và đã được nhân dân ta cũng như một số nước Đông Nam Á sử dụng từ lâu đời để làm thuốc uống và không thấy gây độc đối với người sử dụng.

4.2.1.2. Về độc tính bán trường diễn của cốm “Tiền liệt HC” trên động vật thực nghiệm

Trong thực tế lâm sàng, việc điều trị TSLT-TTL thường phải dùng thuốc kéo dài nên để xác định tính an toàn của bài thuốc, ngoài nghiên cứu độc tính cấp chúng tôi còn tiến hành nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên thử nghiệm với liều tương đương với liều dùng trên lâm sàng là 8,4g dược liệu/kg/ngày (tính theo hệ số 3) và gấp 3 liều dùng trên lâm sàng là 25,2g dược liệu/kg/ngày trong 12 tuần.

- *Ảnh hưởng của cốm “Tiền liệt HC” lên tình trạng chung, thể trọng của thỏ và cơ quan tạo máu:*

Trong suốt thời gian uống thuốc thử, thỏ ở cả 3 lô (lô chứng, lô trị 1 và lô trị 2) hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống

tốt, phân khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô thử trong suốt thời gian nghiên cứu.

Thể trọng thỏ của 3 lô đều tăng so với trước nghiên cứu. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự tăng trọng lượng giữa lô chứng và các lô dùng thuốc ($p > 0,05$) (Bảng 3.1). Như vậy, cả hai liều thuốc thử không làm ảnh hưởng xấu đến tình trạng chung và trọng lượng thỏ.

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 [113]. Máu là một tổ chức rất quan trọng vì máu liên quan mật thiết với mọi bộ phận, cơ quan 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. Nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì trước hết các thành phần của máu sẽ bị thay đổi, vì máu phản ánh trạng thái của các cơ quan tạo máu, đặc biệt thường làm giảm số lượng bạch cầu [118]. Theo WHO, đánh giá được càng nhiều thông số của máu càng có khả năng đánh giá chính xác độc tính của thuốc trên cơ quan tạo máu [113]. 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, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu của thỏ thí nghiệm.

Kết quả nghiên cứu cho thấy các chỉ số trên của thỏ ở cả hai lô trị đều thay đổi không có ý nghĩa so với trước khi dùng thuốc (test trước - sau, $p > 0,05$) và so với lô chứng ở cùng thời điểm (Bảng 3.2, 3.4, 3.5, 3.6). Huyết sắc tố trong hồng cầu có nhiệm vụ tiếp nhận oxy khi qua phổi và nhường lại lượng oxy đó cho các tế bào khi qua các mao mạch ở tổ chức. Định lượng huyết sắc tố cho biết chức năng của hồng cầu. Lượng huyết sắc tố ở lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt so với lô chứng và giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc ($p > 0,05$) (Bảng 3.3).

Sau 6 tuần và 12 tuần uống thuốc cốm “Tiền liệt HC”, tất cả các xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu ở lô trị 1 và lô trị 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$). Như vậy cốm “Tiền liệt HC” không thể hiện độc tính trên cơ quan tạo máu.

- *Ảnh hưởng của cốm “Tiền liệt HC” lên chức năng gan thận thỏ*

Trong cơ thể gan là cơ quan đảm nhận nhiều chức năng rất quan trọng. Khi đưa thuốc vào cơ thể thì có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến chức năng gan. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc, nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan là rất cần thiết [113].

Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, chúng tôi định lượng nồng độ các enzym có nguồn gốc tại gan có trong huyết thanh. Sự tăng nồng độ các enzym này thường gắn liền với độc tính của thuốc do sự hủy hoại tế bào gan. ALT là enzym có nhiều nhất ở gan, chúng khu trú trong bào tương của tế bào nhu mô gan. Khi tổn thương hủy hoại tế bào gan, thậm chí chỉ cần thay đổi tính thấm của màng tế bào gan, nồng độ ALT đã tăng cao. Khác với ALT, đa số AST khu trú trong ty thể, chỉ 1/3 AST khu trú ở bào tương của tế bào. Khi tổn thương tế bào gan ở mức độ dưới tế bào, AST trong ty thể được giải phóng ra ngoài. Vì vậy, trong viêm gan do thuốc nói chung nồng độ ALT luôn tăng cao hơn AST. Gan còn có chức năng tổng hợp cholesterol và albumin của huyết tương, chính vì vậy nếu chức năng gan bị ảnh hưởng thì sẽ có biến đổi những thành phần này.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ ALT (alanin aminotransferase) và AST (aspartat aminotransferase) của thỏ đều nằm trong giới hạn bình thường và không thay đổi sau 6 tuần và 12 tuần uống thuốc liên tục (Bảng 3.7, 3.8). Các xét nghiệm đánh giá chức năng gan (nồng độ bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần trong máu thỏ

ở cả lô trị 1 (uống cốm “Tiền liệt HC” liều 8,4g dược liệu/kg/ngày) và lô trị 2 (uống cốm “Tiền liệt HC” liều 25,2g dược liệu/kg/ngày) đều khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng tại các thời điểm trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc 6 tuần, 12 tuần ($p > 0,05$) (Bảng 3.9, 3.10 và 3.11).

Chức năng của gan biểu hiện qua khả năng tổng hợp và khả năng bài tiết các chất. Chức năng tổng hợp của gan có thể được đánh giá qua albumin - một loại protein trong huyết tương chỉ được tổng hợp tại gan và cholesterol. Định lượng albumin trong máu có vai trò chẩn đoán và tiên lượng bệnh gan [119]. Mặt khác gan còn tham gia vào quá trình tổng hợp và chuyển hóa lipid. Cholesterol là một trong những thành phần chính của mật, được gan tổng hợp. Định lượng cholesterol trong máu để đánh giá chức năng tổng hợp lipid của gan.

Trong nghiên cứu này, hàm lượng albumin và cholesterol trong máu không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc 6 tuần và 12 tuần (Bảng 3.10, 3.11), chứng tỏ cốm “Tiền liệt HC” không ảnh hưởng tới chức năng tổng hợp protid và lipid của gan.

Như vậy, kết quả nghiên cứu cho thấy cốm “Tiền liệt HC” không ảnh hưởng tới chức năng gan và không gây tổn thương tế bào gan.

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể. Nhu mô thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh. Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể thuốc có thể gây độc, làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận.

Đánh giá chức năng thận sau khi dùng thuốc, thường dùng xét nghiệm định lượng creatinin máu. Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm hơn ure. Creatinin máu là chỉ tiêu tin cậy và

quan trọng dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận. Nồng độ creatinin trong máu thỏ sau uống cốm “Tiền liệt HC” không có sự thay đổi khác biệt với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$) (Bảng 3.12).

Như vậy, cốm “Tiền liệt HC” không làm ảnh hưởng tới chức năng thận thỏ.

- *Ảnh hưởng của cốm “Tiền liệt HC” lên mô bệnh học gan và thận thỏ*

Giải phẫu đại thể và vi thể gan thận là chỉ số bắt buộc khi đánh giá độc tính bán trường diễn theo hướng dẫn của WHO [113]. Hơn nữa xét nghiệm vi thể là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tổn thương 2 cơ quan chính chịu trách nhiệm chuyển hóa và thải trừ thuốc. Trên tất cả các thử nghiệm cứu, không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan. Hình ảnh vi thể gan không có sự khác biệt giữa lô chứng và lô nghiên cứu. Hình ảnh vi thể thận bình thường ở tất cả các lô thỏ. Điều này cũng có thể lý giải được vì tất cả các vị thuốc dùng trong bài thuốc nghiên cứu đều là những vị thuốc y học cổ truyền đã được sử dụng từ rất lâu đời, để điều trị nhiều bệnh khác nhau. Các vị thuốc này khi sử dụng trên thực tế cũng cho thấy không gây ra những tác dụng không mong muốn trên lâm sàng. Kết quả nghiên cứu này đã khẳng định thêm về sự an toàn của bài thuốc nghiên cứu.

4.2.2. Về tác dụng chống viêm của cốm “Tiền liệt HC” trên thực nghiệm

4.2.2.1. Tác dụng chống viêm cấp của cốm “Tiền liệt HC” trên thực nghiệm

Trên mô hình gây phù chân chuột cống, kháng nguyên là carrageenin, có bản chất là polysaccharid giống với cấu trúc vỏ vi khuẩn, vì vậy đáp ứng miễn dịch của cơ thể chủ yếu là đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu với sự gia tăng chủ yếu là đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính. Biểu hiện của quá trình viêm này là giãn mạch, bạch cầu xuyên mạch, tăng tiết các chất trung gian hoá học như prostaglandin, histamin, leucotrien, biểu hiện quan sát thấy chủ yếu là triệu chứng phù. Cốm “Tiền liệt HC” liều tương đương 19,6g được

liệu/kg và 39,2g dược liệu/kg mới chỉ có xu hướng làm giảm thể tích viêm so với chứng. Mức độ ức chế viêm của cốm “Tiền liệt HC” ở 2 liều và các thời điểm ở khoảng 8 - 27%, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (Bảng 3.13). Như vậy, cốm “Tiền liệt HC” chưa thể hiện rõ tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenin.

Trên mô hình gây tràn dịch màng bụng ngoài việc dùng kháng nguyên là carrageenin (có bản chất polysaccharid) còn dùng thêm formaldehyd nồng độ thấp. Vì vậy mô hình này sẽ khởi động quá trình viêm cấp, bản chất của quá trình này là sự đáp ứng của các tế bào miễn dịch là các bạch cầu đa nhân trung tính nhưng do có mặt formaldehyd nên triệu chứng chủ yếu là tăng tiết dịch vào vị trí gây viêm. Kết quả nghiên cứu cho thấy cốm “Tiền liệt HC” liều 19,6g dược liệu/kg và 39,2g dược/kg có tác dụng làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm nhưng không làm giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm. “Tiền liệt HC” ở liều cao (39,2g/kg) có tác dụng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm so với lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ nhưng ở liều 19,6g/kg thì không có tác dụng này ($p > 0,05$), (Biểu đồ 3.1).

Tác dụng chống viêm của cốm “Tiền liệt HC” có được là vì một số vị thuốc có tác dụng hoạt huyết hóa ứ trong bài thuốc đã được nghiên cứu và chứng minh có tác dụng chống viêm như Ngưu tất, Quế chi, Đào nhân [109]. Tuy nhiên chúng tôi thấy cốm “Tiền liệt HC” có tác dụng chống viêm yếu. Điều này có thể lý giải được vì trong bài thuốc nghiên cứu của chúng tôi, ngoài một số vị thuốc hoạt huyết có kèm tác dụng chống viêm ra thì không có những vị thuốc chống viêm chủ đạo - đó là các vị thuốc thanh nhiệt trừ thấp giải độc tiêu viêm, khác với nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân về bài thuốc Tiền liệt thanh giải, với thành phần chủ đạo là các vị thuốc thanh nhiệt trừ thấp giải độc như Hoàng bá, Thương truật, Bạch hoa xà thiệt thảo nên có tác dụng chống viêm cấp tốt hơn. Chính vì vậy, ứng dụng điều trị trên lâm sàng

có khác nhau, bài thuốc Tiên liệt thanh giải trong NC của Nguyễn Thị Tân sẽ có tác dụng tốt với bệnh nhân TSLT-TTL thể thấp nhiệt (bệnh nhân đang có viêm đường tiết niệu), còn bài thuốc nghiên cứu của chúng tôi sẽ không lựa chọn thể bệnh này. Ở liều cao, cốm “Tiên liệt HC” thể hiện tác dụng chống viêm tốt hơn (Biểu đồ 3.1), kết quả này cũng gợi ý nêu trong quá trình đang điều trị trên lâm sàng, bệnh nhân có xuất hiện những viêm nhiễm cấp tính ở đường tiết niệu thì có thể xem xét tăng liều thuốc uống mà không cần phải đổi thuốc khác.

4.2.2.2. Tác dụng chống viêm mạn tính của cốm Tiên liệt HC trên thực nghiệm

Những năm gần đây đã có nhiều nghiên cứu cho thấy vai trò mật thiết của quá trình viêm mạn đối với quá trình tiến triển và mức độ nghiêm trọng của bệnh TSLT-TTL. Bình thường tại TTL chỉ tồn tại một lượng nhỏ các tế bào lympho T, tế bào lympho B, đại thực bào và tế bào mast trong khi ở những bệnh nhân bị TSLT-TTL lại thấy có sự xâm nhập của một lượng lớn các tế bào lympho T và B cũng như đại thực bào, từ đó tạo ra nồng độ cao các cytokine [120], [121], [122]. Điều này cho thấy vai trò cần thiết của các thuốc chống viêm trong điều trị TSLT-TTL. Vì vậy trong nghiên cứu này chúng tôi đã tiến hành đánh giá tác dụng chống viêm mạn của cốm Tiên liệt HC để làm rõ hơn cơ chế tác dụng của thuốc trong điều trị TSLT-TTL.

Các kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức (như trong mô hình gây viêm mạn, kháng nguyên là hạt amiant) sẽ khởi động quá trình đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào là phương thức miễn dịch thứ hai bên cạnh đáp ứng miễn dịch dịch thể nhằm loại trừ kháng nguyên lạ, do các lympho bào T phụ trách. Prednisolon là thuốc chống viêm steroid kinh điển, tác dụng chủ yếu chống viêm mạn tính do ức chế đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào do các lympho bào T đảm nhận nên được dùng làm thuốc chứng dương.

Nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn được tiến hành theo phương pháp gây u hạt thực nghiệm của Ducrot, Julou và cộng sự [114]. Thuốc có tác dụng chống viêm sẽ ức chế sự phát triển của u hạt. Điều này có thể xác định được bằng cách cân trọng lượng khối u hạt. Kết quả nghiên cứu cho thấy côm “Tiền liệt HC” ở cả 2 liều 28g dược liệu/kg (tương đương liều điều trị trên lâm sàng) và 56g dược liệu/kg (gấp đôi liều điều trị trên lâm sàng) có tác dụng chống viêm mạn tính thể hiện qua tác dụng làm giảm trọng lượng khối u hạt rõ rệt so với lô chứng: 56,17% và 51,12%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,01$). Tác dụng này tương đương với methylprednisolon liều 20mg/kg ($p > 0,05$) (Bảng 3.14).

Như vậy, côm “Tiền liệt HC” có tác dụng chống viêm mạn tính trên chuột nhắt trắng ở cả 2 liều tương đương 28g dược liệu/kg và 56g dược liệu/kg, khác biệt rõ rệt so với lô chứng ($p < 0,01$). Đây là tác dụng dược lý rất có ý nghĩa vì có thể dùng thuốc trong điều trị các bệnh lý mà có kèm quá trình viêm mạn tính.

4.2.2.3. Về tác dụng của côm “Tiền liệt HC” trên mô hình tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt trên thực nghiệm

Các yếu tố nội tiết tác động đến sự tăng sinh của TTL bao gồm: dihydrotestosteron (DHT), estrogen, androgen thượng thận và prolactin, progesterone, các hormone hướng sinh dục (LH, FSH, GnRH); nhưng được đề cập nhiều hơn cả là vai trò của DHT và estrogen. DHT là sản phẩm từ testosterone. Testosterone không trực tiếp gây ra TSLT-TTL nhưng quá trình phát triển của TSLT-TTL không thể xảy ra nếu như không có sự có mặt của testosterone trong suốt cuộc đời bệnh nhân từ lúc sinh ra, dậy thì và về già. Để có hoạt tính thực sự thì testosterone phải được chuyển thành DHT nhờ kết hợp với enzym 5 α - reductase, gắn vào màng tế bào làm cho phân chia nhân tế bào và gây TSLT-TTL. Nồng độ DHT trong máu bệnh nhân có TSLT-TTL

cao hơn so với máu người bình thường cùng tuổi [21]. Bên cạnh đó còn có vai trò của estrogen. Có 2 loại receptor estrogen trên mô tiền liệt tuyến: ER- α nằm trên tế bào đệm và ER- β nằm trên tế bào biểu mô, cả hai đều liên quan đến các bệnh lý của TTL [20]. Ở nam giới, bình thường estrogen được tạo ra phần lớn do chuyển hóa ngoại biên của các androstenedione của tuyến thượng thận và từ testosterone dưới tác dụng của men aromatase. Phối hợp với androgen, estrogen kích thích trực tiếp sự sinh trưởng của TTL [23], [123]. Tỷ lệ testosterone/estrogen có sự thay đổi do khi tuổi cao testosterone giảm xuống còn estrogen không giảm nên tỷ lệ estrogen tăng lên tương đối. Estrogen làm tăng tỷ lệ các cảm thụ đối với androgen trong TTL, tác động lên SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) làm tăng nồng độ DHT nội tế bào, tác động đến prolactin và làm tăng tiềm lực của androgen nên gián tiếp gây TSLT-TTL.

** Về mô hình thực nghiệm*

Mô hình gây TSLT-TTL trên thực nghiệm càng giống với cơ chế bệnh sinh của TSLT-TTL trên người càng tốt. Một số nghiên cứu trước đây đã gây mô hình phì đại TTL theo phương pháp của Dorfman bằng cách dùng testosterone (1mg/kg) tiêm dưới da chuột cống đực trong 1 tuần (Nguyễn Thị Tân (2008) [94], Trần Lập Công (2011) [95]). Tuy nhiên kết quả nghiên cứu cho thấy TTL tăng sinh chủ yếu ở mô đệm, tế bào biểu mô tăng sinh ít, chưa thực sự giống với hình ảnh vi thể TSLT-TTL ở người. Hơn nữa, mô hình này chỉ dùng testosterone trong thời gian ngắn (1 tuần), chưa phù hợp với cơ chế bệnh sinh TSLT-TTL ở người thường diễn biến trong thời gian tương đối dài.

Trong nghiên cứu này chúng tôi áp dụng mô hình gây PDLT-TTL của Jian-Hui Wu và cộng sự (2011) [115]. Trong mô hình này chuột cống trắng đực đực đực gây phì đại TTL bằng cách tiêm dưới da testosterone phối hợp với uống bisphenol A.

Bisphenol A có cấu trúc hóa học gần giống estrogen. Do đó bisphenol A có khả năng gắn lên các receptor của estrogen và gây tác dụng giống với estrogen. Kết quả nghiên cứu của Jian-Hui Wu và cộng sự cho thấy gây mô hình tăng sinh TTL lành tính bằng các phối hợp testosterone với uống bisphenol A liên tục trong 4 tuần, TTL không chỉ tăng sinh ở mô đệm mà các tế bào biểu mô TTL cũng phì đại và tăng sinh rõ. Như vậy với mô hình này có thể gây tăng sinh TTL gần giống với cơ chế bệnh sinh và hình ảnh vi thể TTL của bệnh TSLT-TTL ở người [120].

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng testosterone và bisphenol A để gây mô hình TSLT-TTL trên chuột thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau 4 tuần, testosterone và bisphenol A đã gây ra tình trạng phì đại rất rõ ràng tuyến tiền liệt ở lô gây mô hình. Trọng lượng từng thùy và toàn tuyến khi cân tươi và sau khi sấy khô đều tăng cao rõ rệt so với lô chứng sinh học với $p < 0,01$ (Bảng 3.16, 3.17). Nghiên cứu của Jian-Hui Wu và cộng sự cũng cho kết quả tương tự. Kết quả giải phẫu bệnh cũng cho thấy hình ảnh tăng sinh rõ rệt của TTL, tăng các túi tuyến có các nhú, tế bào tăng chế tiết, tăng chiều cao các tế bào, tăng số lượng tế bào, mô đệm giãn rộng. Sự tăng sinh này khá giống với hình thái tăng sinh TTL lành tính trên người. Như vậy với mô hình mà chúng tôi áp dụng trong nghiên cứu này thì kết quả gây TSLT-TTL mạnh hơn và phù hợp với cơ chế bệnh sinh hơn so với mô hình mà tác giả Nguyễn Thị Tân và một số các tác giả khác đã áp dụng trước đây [94], [95].

** Thuốc đối chứng trên thực nghiệm*

Các thuốc ức chế 5α -reductase (5-ARI) có tác dụng ngăn cản sự chuyển hóa testosterone thành dihydrotestosterone (DHT) do đó làm giảm khối TSLT-TTL. Thuốc nhóm này có Finasterid và Dutasteride. Finasterid ức chế chọn lọc cạnh tranh với enzym 5α -reductase vì vậy làm giảm DHT trong huyết tương do đó làm giảm khối TSLT-TTL và cải thiện lưu lượng nước tiểu. Tuy

nhiên Finasteride chỉ ức chế hoạt động của 5α - reductase type I nên DHT chỉ bị ức chế khoảng 70% trong huyết tương. Dutasteride có khả năng ức chế cả type I và II nên 90% lượng DHT trong huyết tương bị ức chế, chính vì vậy Dutasteride có khả năng làm nhỏ khối lượng u tuyến tiền liệt tốt hơn Finasteride. Đây cũng là lý do nhóm nghiên cứu tôi cứu chọn Dutasteride làm thuốc đối chứng trên mô hình thực nghiệm trong nghiên cứu này.

** Về hiệu quả ức chế TSLT-TTL của cốm “Tiền liệt HC” trên thực nghiệm*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.16 và 3.17 cho thấy: Dutasterid liều $25\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$ có tác dụng rõ rệt làm giảm có ý nghĩa thống kê trọng lượng tuyến tiền liệt ở cả thùy bụng, thùy trước bên và tổng trọng lượng toàn tuyến. Cốm “Tiền liệt HC” liều tương đương $19,6\text{g}$ dược liệu/kg và $39,2\text{g}$ dược liệu/kg đều làm giảm trọng lượng TTL so với lô mô hình cả khi cân tươi và khi đã sấy khô, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tác dụng này không có sự khác biệt với lô dùng Dutasterid liều $25\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$ với $p > 0,05$.

Thuốc cốm “Tiền liệt HC” được xây dựng từ bài Tế sinh thận khí thang trong Tế sinh phương. Tế sinh thận khí phương là bài thuốc có tác dụng bổ thận, ôn dương, lợi thủy. Bài thuốc cũng hay được sử dụng trên lâm sàng để điều trị TSLT-TTL.

Trong thành phần thuốc nghiên cứu cốm “Tiền liệt HC” có các vị thuốc hoạt huyết tán kết như Đào nhân, Vương bất lưu hành, Ngưu tất, Quế chi. Nghiên cứu về tác dụng dược lý cho thấy các vị thuốc này có khả năng ức chế sự phát triển của các tế bào khối u. Tinh dầu quế chứa cinnamaldehyd có tác dụng diệt khuẩn. Cao nước quế có tác dụng dự phòng sự tăng nồng độ protein trong nước tiểu ở chuột cống trắng bị viêm thận. Tinh dầu quế và cao quế còn có tác dụng chống chứng huyết khối, chống viêm, chống dị ứng. Cinnamaldehyd trong tinh dầu quế ức chế sự phát triển của khối u ở chuột nhắt trắng. Thí nghiệm trên chuột nhắt, polysaccarid của quả trâu cổ (Vương

bất lưu hành) có tác dụng ức chế nhiều loại tế bào khối u đã được cấy ghép trên chuột, làm tăng cường phản ứng miễn dịch của chuột cả ở lô bình thường cũng như lô đã cấy ghép khối u [109].

Trong YHCT, Đào nhân, Vương bất lưu hành, Ngưu tất có tác dụng hoạt huyết hoá ứ; Lệ chi hạch, Tạo giác thích có tác dụng tán kết, nhuyễn kiên [109], các vị thuốc hoạt huyết tán kết mạnh giúp cho việc hành khí hoạt huyết tiêu trừ các khối tích trệ trong cơ thể, làm mềm và nhỏ u cục, chính vì vậy mà bài thuốc đã có hiệu quả rất rõ rệt trong việc ức chế sự phát triển của khối TSLT-TTL trên thực nghiệm.

“Tiền liệt HC” có tác dụng làm giảm trọng lượng tuyến tiền liệt ở cả 2 lô điều trị so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này rất có ý nghĩa giúp cho nghiên cứu tiếp theo trên lâm sàng ở bệnh nhân TSLT-TTL. Hơn nữa, kết quả ức chế sự tăng sinh TTL của lô dùng liều trung bình (tương đương liều điều trị) và lô dùng liều cao (gấp đôi liều điều trị) là tương đương nhau ($p > 0,05$), điều này cũng góp phần quan trọng trong việc lựa chọn liều dùng thuốc trên lâm sàng.

4.3. VỀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA CỐM “TIỀN LIỆT HC” TRÊN BỆNH NHÂN TĂNG SINH LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT

4.3.1. Về đặc điểm lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu

4.3.1.1. Đặc điểm về tuổi và thời gian phát hiện bệnh

Các nghiên cứu về bệnh TSLT-TTL đều thấy rằng tỷ lệ mắc bệnh tăng dần theo lứa tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm NC gặp nhiều ở lứa tuổi từ 70 - 79 với 15 bệnh nhân chiếm 41,7%; tiếp đó là lứa tuổi 60 - 69 với 13 bệnh nhân chiếm 36,1%; nhóm bệnh nhân trên 80 tuổi có 6 bệnh nhân chiếm 16,6% và ít nhất là nhóm bệnh nhân 50 - 59 tuổi với 2 bệnh nhân chiếm 5,6%. Ở nhóm ĐC, chiếm tỷ lệ cao nhất cũng là nhóm bệnh nhân từ 70

- 99 tuổi với 41,7%; nhóm tuổi 60 - 69 38,8%; trên 80 tuổi chiếm 13,9% và lứa tuổi từ 50 - 59 cũng chỉ chiếm 5,6% (Biểu đồ 3.4). Tuổi trung bình của bệnh nhân trong cả hai nhóm NC là $71,87 \pm 7,35$ tuổi, tuổi thấp nhất của bệnh nhân trong nghiên cứu là 53 và tuổi cao nhất là 87 tuổi.

Tuổi bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu gần đây nhất là của Lê Thị Hường tại Bệnh viện YHCT Trung ương năm 2015 thấy tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là $71,23 \pm 8,31$ tuổi và gặp nhiều nhất ở lứa tuổi 70 - 79 (40%); tiếp đến lứa tuổi 60 - 69 (35%); 18,3% ở tuổi ≥ 80 và thấp nhất là 50 - 59 tuổi (6,7%) [96]. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Trần Lập Công (2011) [95] với tuổi trung bình là $69,3 \pm 8,7$ tuổi, gặp nhiều ở độ tuổi > 70 (47,0%), tiếp đến là lứa tuổi 60 - 70 (30,8%) và ít nhất là lứa tuổi 50 - 59 (22,2%) và tương đương với các nghiên cứu của Lê Anh Thư [90] cho thấy tuổi trung bình là $69,6 \pm 7,1$ tuổi, gặp nhiều ở độ tuổi 60 - 69 (46,2%) và độ tuổi 70 - 79 (42,3%), tuổi ≥ 80 chiếm 7,7%, thấp nhất ở độ tuổi 50 - 59 (3,8%); nghiên cứu của Trần Quang Minh [124] thấy tuổi trung bình là $68,7 \pm 7,2$ tuổi và gặp nhiều nhất ở lứa tuổi 70 - 75, thấp nhất ở lứa tuổi 50 - 59. Nguyễn Thị Tân cũng nghiên cứu thấy lứa tuổi từ 70 - 79 chiếm đa số (52,03%) và lứa tuổi từ 50 - 59 chỉ chiếm 4,11% [94].

Thời gian phát hiện bệnh được tính là thời gian từ khi bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng của bệnh. Thời gian phát hiện bệnh của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi từ 3 - 5 năm chiếm tỷ lệ cao nhất: 36,1% ở nhóm NC và 38,9% ở nhóm ĐC. Thời gian phát hiện bệnh trung bình của bệnh nhân trong NC là $4,34 \pm 1,58$ năm (nhóm NC là $4,42 \pm 1,84$ năm, nhóm ĐC là $4,26 \pm 1,62$ năm). Thời gian phát hiện bệnh ngắn nhất là 3 tháng và lâu nhất là 10 năm (Bảng 3.18).

Thời gian phát hiện bệnh của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một số tác giả khác như nghiên cứu của Lê Thị Hương thấy thời gian phát hiện bệnh trung bình là $3,45 \pm 2,81$ năm và gặp nhiều nhất từ 1 - 3 năm chiếm 51,7% [96]; nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân có thời gian phát hiện bệnh trung bình là $3,36 \pm 2,23$ năm, thời gian phát hiện bệnh từ 1 - 3 năm chiếm 46,34%, thời gian > 3 năm chiếm 43,91% và thấp nhất là < 1 năm (9,75%) [94]; nghiên cứu của Trần Lập Công thấy thời gian phát hiện bệnh từ 1 - 3 năm nhiều nhất là 53,0%; 26,0% bệnh nhân phát hiện bệnh > 3 năm và 20,5% là < 1 năm [95]. Điều này có thể là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi được lựa chọn là những bệnh nhân thuộc thể thận khí hư, nên bệnh nhân thường có thời gian mắc bệnh trước đó dài hơn những trong nghiên cứu khác.

Thời gian phát hiện bệnh < 1 năm chiếm tỷ lệ thấp nhất (12,5%), có thể là do bệnh mới mắc trong thời gian đầu, sự phát triển của khối TSLT-TTL còn nhỏ nên chèn ép của TTL chưa nhiều, cơ thể bệnh nhân còn khỏe, sự thích nghi, đáp ứng trước sự chèn ép, kích thích của TSLT-TTL còn tốt nên sự rối loạn tiểu tiện dễ bị bỏ qua, bệnh nhân không đi khám và điều trị, hơn nữa đa số bệnh nhân cho rằng các triệu chứng của bệnh là do tuổi già mang lại nên không cần phải đi khám và điều trị. TSLT-TTL là một bệnh lành tính, diễn biến từ từ và kéo dài, nếu khối tăng sinh không chèn ép vào đường dẫn niệu thì sẽ không có các biểu hiện rối loạn tiểu tiện trên lâm sàng, do đó bệnh nhân thường đi khám ở giai đoạn bệnh có biểu hiện rối loạn tiểu tiện rõ rệt. Sau 1 năm, các triệu chứng của bệnh thường nặng lên làm cho bệnh nhân không chịu được và phải đi khám. Điều này phù hợp với diễn biến âm thầm, kéo dài và tính chất lành tính của bệnh.

4.3.1.2. Đặc điểm về các phương pháp điều trị đã sử dụng và các bệnh phối hợp

Kết quả ở biểu đồ 3.5. cho thấy đa số các bệnh nhân đã được điều trị trước khi đến khám vào nghiên cứu. Nhóm bệnh nhân đã từng điều trị TSLT-TTL

bằng phương pháp kết hợp YHHĐ và YHCT chiếm tỷ lệ cao nhất với 48 bệnh nhân trong cả 2 nhóm chiếm 66,7%. Có 9 bệnh nhân đã điều trị bằng YHHĐ đơn thuần (12,5%) và 13 bệnh nhân chỉ điều trị bằng YHCT đơn thuần (18%) trong cả 2 nhóm. Chỉ có 2 bệnh nhân (chiếm 2,8%) chưa điều trị gì.

Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân cho thấy có 15,4% bệnh nhân đã điều trị kết hợp YHHĐ và YHCT; 30,08% bệnh nhân điều trị bằng YHHĐ đơn thuần, 23,58% điều trị bằng YHCT đơn thuần và có 18,7% bệnh nhân chưa được điều trị [94]. Nghiên cứu của Lê Anh Thư thấy có 44,2% bệnh nhân chưa được điều trị, 5,8% đã điều trị bằng YHHĐ đơn thuần, 34,6% điều trị bằng YHCT đơn thuần và 15,4% kết hợp cả 2 phương pháp [90]. So sánh với các nghiên cứu trước, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân chưa điều trị gì thấp hơn nhiều, có thể là do thời gian mắc bệnh của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi dài hơn nên bệnh nhân thường đã được điều trị trước đó. Hơn nữa, kết quả này cũng thể hiện nhận thức của người bệnh ngày càng cao về tầm quan trọng của việc phát hiện và điều trị sớm bệnh TSLT-TTL, điều này cũng hoàn toàn phù hợp với xu thế chung trên thế giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhiều bệnh nhân đã điều trị bằng các thuốc YHCT hoặc kết hợp cả 2 phương pháp YHCT và YHHĐ. Đặc biệt là trong số những bệnh nhân điều trị YHCT hoặc phối hợp YHCT và YHHĐ thì hầu hết bệnh nhân sử dụng lá hoặc chế phẩm lá Trinh nữ hoàng cung và thuốc sắc để điều trị. Điều này chứng tỏ vị thuốc từ cây Trinh nữ hoàng cung nói riêng và thuốc YHCT nói chung được phần đông bệnh nhân quan tâm trong lựa chọn phương thức điều trị. Kết quả này thể hiện xu hướng của các bệnh nhân hiện nay là đều mong muốn được dùng các phương pháp điều trị an toàn, phù hợp với một bệnh mạn tính phải dùng thuốc kéo dài, ở lứa tuổi mà chức năng của các cơ quan trong cơ thể đều suy giảm.

TSLT-TTL thường gặp ở nam giới cao tuổi, đặc biệt là lứa tuổi > 60, chính vì vậy mà người bệnh thường có thêm những bệnh phối hợp khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi có tới 65,2% bệnh nhân có các bệnh phối hợp khác, trong đó chủ yếu là thoái hoá khớp chiếm 20,8%, tăng huyết áp chiếm 15,3%. Ngoài ra bệnh nhân còn mắc một số bệnh khác như viêm dạ dày, thoát vị đĩa đệm, hội chứng ruột kích thích... Tỷ lệ bệnh nhân không có bệnh phối hợp chỉ chiếm 34,8%. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của Lê Anh Thư với tỷ lệ bệnh phối hợp là 73,1% và cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Tú Anh với tỷ lệ bệnh phối hợp là 59,5% [90], [92]. Chính vì đặc điểm các bệnh phối hợp này mà thầy thuốc sẽ phải cân nhắc lựa chọn các phương pháp cũng như các thuốc điều trị trên bệnh nhân bị TSLT-TTL.

4.3.1.3. Đặc điểm các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

Triệu chứng gặp nhiều ở bệnh nhân nghiên cứu là đi tiểu nhiều lần chiếm 86,1%. Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Bá Quế và Trần Lập Công, triệu chứng đi tiểu nhiều lần chiếm tỷ lệ cao nhất với 88,3% và 92,4% [93], [95]. Đây cũng là triệu chứng hay gặp và thường là lý do khiến bệnh nhân phải đến khám bệnh.

Triệu chứng đi tiểu đêm nhiều lần chiếm 81,9% ở cả 2 nhóm. Triệu chứng này thường xuất hiện sớm và thường ảnh hưởng không nhỏ tới giấc ngủ của bệnh nhân. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Bá Quế với 83,1% [93].

Cảm giác đi tiểu chưa hết cũng gặp với tỷ lệ cao: 81,7% chung cho cả 2 nhóm, kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Bá Quế là 85,1% và của Trần Lập Công là 82,9%, [93], [95].

Ngoài ra tiểu ngắt quãng và đi tiểu khó cũng là những triệu chứng thường gặp chiếm lần lượt là 63,8% và 55,6% ở cả 2 nhóm (Biểu đồ 3.6).

4.3.1.4. Về nồng độ PSA của bệnh nhân nghiên cứu

Trong nghiên cứu này chúng tôi xét nghiệm nồng độ PSA trong huyết thanh bệnh nhân với mục đích để chẩn đoán phân biệt TSLT-TTL với ung thư TTL. Mặc dù PSA không phải đặc hiệu riêng cho ung thư TTL nhưng tế bào ung thư của TTL tiết ra PSA gấp 10 lần so với tế bào TSLT-TTL. Định lượng PSA huyết thanh có thể giúp phát hiện ung thư TTL từ rất sớm, được xem như là một phương tiện hữu hiệu để phát hiện sớm ung thư TTL (khi khối ung thư còn nằm trong bao tuyến) [43].

Nếu nồng độ PSA huyết thanh trên 10ng/ml thì nghi ngờ ung thư TTL, nên làm sinh thiết dưới sự hướng dẫn của siêu âm để xác định chẩn đoán.

Nếu PSA < 4ng/ml, kết quả thăm trực tràng bình thường được coi như là có TSLT-TTL (với nguy cơ chẩn đoán nhầm rất thấp).

Nếu PSA trong khoảng 4-10ng/ml và có tăng khối lượng TTL thì dựa vào chỉ số PSA tự do/PSA toàn phần. Trong TSLT-TTL tăng chủ yếu PSA tự do, ngược lại trong ung thư TTL chủ yếu tăng PSA kết hợp. Như vậy do tỷ lệ PSA tự do/PSA toàn phần (fPSA/tPSA) sẽ góp phần phân biệt giữa tăng sinh lành tính TTL và ung thư TTL. Nếu PSA từ 4-10ng/ml mà chỉ số fPSA/tPSA < 0,20 thì nghi ngờ ung thư TTL, phải tiếp tục các biện pháp để chẩn đoán ung thư TTL và điều trị triệt để [43].

Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ PSA của 72 bệnh nhân ở cả 2 nhóm đều ở trong giới hạn bình thường. Ở nhóm nghiên cứu, trung bình nồng độ PSA toàn phần là $2,49 \pm 0,80$ ng/ml; tỷ lệ fPSA/tPSA là $0,27 \pm 0,05$ ng/g. Ở nhóm đối chứng, trung bình nồng độ PSA toàn phần là $2,27 \pm 0,86$ ng/ml; tỷ lệ fPSA/tPSA là $0,29 \pm 0,06$ ng/g. Giữa 2 nhóm không có sự khác biệt về nồng độ PSA và tỷ lệ fPSA/tPSA với $p > 0,05$.

4.3.2. Về hiệu quả điều trị của cốm “Tiền liệt HC” trên bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt

4.3.2.1. Sự thay đổi mức độ rối loạn tiểu tiện theo thang điểm IPSS sau điều trị

Biểu đồ 3.7 cho thấy được sau 2 tháng điều trị, điểm IPSS trung bình giảm dần ở cả hai nhóm. Ở nhóm NC dùng cốm Tiền liệt HC điểm trung bình IPSS giảm rõ rệt, trước điều trị là $20,50 \pm 5,81$ điểm, sau 1 tháng điều trị giảm xuống còn $13,60 \pm 4,48$ điểm, sau 2 tháng điều trị còn $8,63 \pm 4,35$ điểm. Sự khác biệt của điểm trung bình IPSS sau điều trị so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Tương tự trong nhóm dùng Xatral, điểm trung bình IPSS trước điều trị là $20,43 \pm 4,01$ điểm, sau 1 tháng điều trị giảm xuống còn $15,17 \pm 3,92$ điểm, sau 2 tháng điều trị là $10,76 \pm 3,61$ điểm. Sự khác biệt so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. So sánh giữa hai nhóm, trung bình điểm IPSS tại thời điểm sau 1 tháng điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Sau 2 tháng điều trị nhóm dùng cốm “Tiền liệt HC” giảm điểm IPSS trung bình còn $8,63 \pm 4,35$ điểm, nhóm dùng Xatral giảm còn $10,76 \pm 3,61$ điểm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Phân bố điểm IPSS theo mức độ của thang điểm (bảng 3.21) chúng tôi nhận thấy nhóm dùng cốm “Tiền liệt HC” có tỷ lệ bệnh nhân có điểm IPSS mức độ nặng giảm từ 66,7% trước điều trị xuống còn 27,7% sau 1 tháng điều trị và sau 2 tháng điều trị là 0%, còn tỷ lệ bệnh nhân có điểm IPSS mức độ nhẹ tăng từ 0% trước điều trị lên 16,7% sau 1 tháng điều trị và sau 2 tháng điều trị là 55,6% ($p < 0,01$).

Trong nhóm ĐC dùng Xatral, tỷ lệ bệnh nhân có điểm IPSS mức độ nặng giảm từ 63,9% trước điều trị xuống còn 33,3% sau 1 tháng điều trị và còn 11,1% sau 2 tháng điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có điểm IPSS mức độ nhẹ

tăng từ 0% lên 30,6% sau 2 tháng điều trị ($p < 0,01$). Sau điều trị, số bệnh nhân nặng ở 2 nhóm đều giảm và số bệnh nhân nhẹ và trung bình tăng lên khác biệt so với trước điều trị với $p < 0,05$.

Kết quả nghiên cứu chứng tỏ rằng cốm “Tiền liệt HC” và Xatral đều có tác dụng cải thiện triệu chứng rối loạn tiểu tiện.

Theo biện chứng của YHCT trong bệnh TSLT-TTL, thận hư, huyết ứ đàm kết là nguyên nhân căn bản của bệnh, chính vì vậy phép điều trị cân bổ thận, tăng cường khí hoá bàng quang, bên cạnh đó cần phải nhuỷên kiên tán kết, làm mềm và làm tiêu nhỏ khối tích tụ mới là điều trị vào cái gốc của bệnh. Cốm “Tiền liệt HC” được xây dựng trên cơ sở lý luận của YHCT và kết hợp với những hiểu biết về nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của bệnh theo YHHD, trong thành phần bài thuốc ngoài các vị bổ thận còn có các vị thuốc hoạt huyết hoá ứ, nhuỷên kiên, làm mềm và thu nhỏ khối tích tụ, chính vì vậy mà kết quả cải thiện các triệu chứng rối loạn tiểu tiện được tối đa nhất.

Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của Trần Lập Công [95] dùng “Trà tan Thủy Long” điều trị bệnh nhân bị TSLT-TTL sau điều trị điểm trung bình IPSS giảm từ $20,63 \pm 5,12$ điểm xuống còn $9,52 \pm 3,88$ điểm. Rõ ràng sự cải thiện điểm IPSS trong nghiên cứu này cao hơn của Trần Lập Công. Kết quả cải thiện trung bình điểm IPSS trong nghiên cứu của tôi cũng tương tự trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân [94] dùng cốm Tiền liệt thanh giải để điều trị bệnh nhân TSLT-TTL có điểm IPSS trung bình giảm từ $24,32 \pm 5,23$ điểm xuống còn $8,84 \pm 3,58$ điểm sau 60 ngày điều trị và tương tự kết quả nghiên cứu của Trần Quang Minh khi dùng viên nén Tadimax để điều trị bệnh nhân TSLT-TTL, sau 2 tháng điều trị, điểm IPSS trung bình giảm dần từ $20,9 \pm 7,7$ điểm xuống còn $9,1 \pm 5,7$ [124]. Nghiên cứu của Lê Thị Hương trên 30 bệnh nhân TSLT-TTL, dùng bài thuốc Tế sinh thận khí dưới dạng thuốc sắc trong 30 ngày, kết quả cho thấy bài thuốc có tác dụng cải thiện điểm

IPSS trung bình từ $20,07 \pm 7,98$ điểm xuống $9,67 \pm 4,62$ điểm [96]. Hiệu quả cải thiện điểm IPSS trong nghiên cứu này thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi, điều này có thể lý giả là mặc dù nghiên cứu dùng bài thuốc có tác dụng bổ thận nhưng lại không có các vị thuốc hoạt huyết, nhuận kiên tán kết để chữa vào nguồn gốc bệnh sinh của bệnh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Tú Anh [92] dùng bài Thận khí hoàn gia giảm vị thanh nhiệt giải độc (Kim ngân hoa) điều trị 42 bệnh nhân TSLT-TTL sau 2 tháng điều trị giảm điểm trung bình IPSS từ $21,0 \pm 5,97$ điểm xuống còn $11,7 \pm 4,46$ điểm. Có thể là do bài Thận khí hoàn có tác dụng ôn bổ thận dương, thông tiện, tác giả gia thêm Kim ngân hoa để thanh nhiệt, nhưng không có các vị tác dụng trực tiếp vào khối TSLT-TTL để làm nhỏ khối tăng sinh do đó các triệu chứng cải thiện kém hơn.

4.3.2.2. Sự cải thiện điểm chất lượng cuộc sống (QoL) sau điều trị

Biểu đồ 3.8 và bảng 3.22 và cho thấy trung bình điểm chất lượng cuộc sống của cả hai nhóm đều được cải thiện sau 1 tháng và 2 tháng điều trị.

Nhóm dùng cốm “Tiền liệt HC” có trung bình điểm chất lượng cuộc sống được cải thiện từ $4,38 \pm 0,83$ điểm xuống $2,83 \pm 0,79$ điểm sau 1 tháng điều trị và sau 2 tháng là $1,80 \pm 0,76$ điểm. Còn ở nhóm dùng Xatral, điểm trung bình chất lượng cuộc sống cải thiện từ $4,30 \pm 0,65$ điểm xuống còn $3,13 \pm 0,62$ điểm sau 1 tháng và còn $2,20 \pm 0,71$ điểm sau 2 tháng điều trị.

Trong cùng một nhóm, sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Sự cải thiện điểm chất lượng cuộc sống giữa hai nhóm trước và sau điều trị 1 tháng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$; ở thời điểm kết thúc điều trị sự cải thiện điểm chất lượng cuộc sống của nhóm NC cao hơn nhóm ĐC.

Ở nhóm dùng cốm “Tiền liệt HC” (bảng 3.22), sau 2 tháng điều trị mức độ nặng giảm từ 36,1% xuống 8,3% sau 1 tháng và còn 0% sau 2 tháng điều trị,

mức độ nhẹ tăng từ 2,8% lên 33,3% sau 1 tháng và 83,3% sau 2 tháng điều trị. Ở nhóm dùng Xatral, mức độ nặng từ 33,3% giảm xuống 11,1% sau 1 tháng và không còn bệnh nhân nặng nào sau 2 tháng điều trị, mức độ nhẹ tăng từ 0% lên 66,7% sau 2 tháng điều trị, điều này nói lên cốm “Tiền liệt HC” và Xatral có tác dụng cải thiện điểm chất lượng cuộc sống tốt sau 2 tháng điều trị.

Kết quả này nghiên cứu cũng phù hợp vì bài thuốc có tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng về rối loạn tiểu tiện cho bệnh nhân do đó sẽ làm thay đổi điểm chất lượng cuộc sống bởi thang điểm chất lượng cuộc sống thực chất biểu hiện sức chịu đựng của bệnh nhân đối với các rối loạn tiểu tiện hiện tại do TSLT-TTL gây ra.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Trần Quang Minh [124], sau 2 tháng điều trị, điểm CLCS trung bình cải thiện từ $3,7 \pm 0,8$ điểm xuống còn $2,2 \pm 0,8$ và cao hơn so với nghiên cứu của Trần Đức Thọ và cộng sự điểm CLCS trung bình giảm dần từ $3,54 \pm 0,65$ điểm xuống còn $2,73 \pm 0,58$, nghiên cứu này chỉ dùng chế phẩm từ Trinh nữ hoàng cung, không có sự phối ngũ các vị thuốc của YHCT nên việc điều trị không toàn diện theo như nguyên nhân và biện chứng của TSLT-TTL theo YHCT [91].

So sánh với kết quả nghiên cứu của Lê Thị Hường có trung bình điểm chất lượng cuộc sống thay đổi từ $3,67 \pm 0,88$ điểm xuống $1,84 \pm 0,83$ điểm sau điều trị [96]; Nghiên cứu của Lê Anh Thư [90] tỷ lệ bệnh nhân có điểm chất lượng cuộc sống mức độ nặng giảm từ 23,1% xuống 1,9%; tỷ lệ bệnh nhân có mức độ nhẹ tăng từ 0% lên 61,5% sau 2 tháng điều trị; Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân [94] thấy mức độ nhẹ tăng từ 0% lên 61,6%, mức độ nặng giảm từ 9,6% xuống 0% sau điều trị; Kết quả nghiên cứu của Trần Lập Công [95] có trung bình điểm chất lượng cuộc sống giảm từ $3,98 \pm 0,89$ điểm xuống còn $2,08 \pm 0,85$ điểm, mức độ nặng từ 28,2% giảm xuống 0%, mức độ nhẹ tăng từ 0% lên 66,7% sau 6 tuần điều trị. Như

vậy kết quả cải thiện điểm chất lượng cuộc sống trong nghiên cứu của tôi cũng tương đương với các tác giả này.

4.3.2.3. Thay đổi về triệu chứng tiểu đêm trước và sau điều trị

Trong nhiều trường hợp TSLT-TTL, tiểu đêm là triệu chứng đầu tiên, thường xuất hiện sớm và là một triệu chứng có tính chất quan trọng để theo dõi tiến triển của bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đi tiểu đêm nhiều lần cũng là triệu chứng hay gặp, ở nhóm NC là 83,3% và nhóm ĐC là 80,5%, chung cho cả 2 nhóm là 81,9% (Biểu đồ 3.6).

Số lần đi tiểu đêm sau điều trị của các bệnh nhân ở cả hai nhóm đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ở cả thời điểm sau 1 tháng và 2 tháng với $p < 0,01$. Trước điều trị nhóm NC có 16 bệnh nhân phải dậy đi tiểu ≥ 4 lần/đêm chiếm 44,4%, nhóm ĐC có 13 bệnh nhân chiếm 41,6%, sau điều trị không còn bệnh nhân nào phải đi tiểu ≥ 4 lần/đêm ở cả 2 nhóm (Bảng 3.23). Nhóm NC có 12 bệnh nhân và nhóm ĐC chúng có 10 bệnh nhân không phải dậy đi tiểu đêm lần nào. Sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ở tất cả các thời điểm với $p > 0,05$. Như vậy cốm "Tiền liệt HC" và Xatral đều có tác dụng cải thiện triệu chứng tiểu đêm trên bệnh nhân TSLT-TTL.

Kết quả cải thiện số lần tiểu đêm trong nghiên cứu của tôi cũng tương tự như trong nghiên cứu của Lê Anh Thư [90] có tỷ lệ bệnh nhân đi tiểu đêm ≤ 1 lần sau 30 ngày điều trị tăng từ 11,54% lên 50% và tăng 69,1% sau 2 tháng điều trị, tỷ lệ bệnh nhân đi tiểu đêm ≥ 4 lần giảm từ 32,69% xuống còn 3,85% sau 1 tháng điều trị và còn 0% sau 2 tháng điều trị; kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân [94] cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có số lần tiểu đêm ≤ 1 lần tăng từ 0% lên 62,0% và tỷ lệ bệnh nhân có số lần tiểu đêm ≥ 4 lần giảm từ 34,2% xuống 2,47% sau 30 ngày điều trị và còn 0% sau 60 ngày điều trị.

Sự cải thiện triệu chứng tiểu đêm rất có ý nghĩa đối với bệnh nhân TSLT-TTL vì đây là triệu chứng thường gặp, là nguyên nhân làm bệnh nhân

mất ngủ, ảnh hưởng không nhỏ tới chất lượng cuộc sống của người bệnh. Đi tiểu đêm nhiều lần trong YHCT thường nguyên nhân do thận không khí hoá được bàng quang. Thận chủ nhị tiện, khí hoá bàng quang, thận hư dẫn đến không không chế được thuỷ dịch sinh ra tiểu tiện nhiều lần, tiểu đêm nhiều. Bài thuốc cốm “Tiền liệt HC” được xây dựng trên cơ sở các vị thuốc bổ thận như Hoài sơn, Ngưu tất, Thỏ ty tử, lại có Quế chi tăng cường khí hoá bàng quang, Sơn thù bổ thận sáp niệu nên triệu chứng đi tiểu nhiều lần giảm, đặc biệt là triệu chứng tiểu đêm được cải thiện rõ rệt.

4.3.2.4. Thay đổi về lưu lượng dòng tiểu trước và sau điều trị

Đo lưu lượng dòng tiểu có ý nghĩa nhất định trong việc đánh giá sự tác nghẽn ở cổ bàng quang trong chẩn đoán và điều trị TSLT-TTL. Ở người bình thường, lưu lượng dòng tiểu trung bình là 15 - 20ml/giây. Đối với người < 40 tuổi thì lưu lượng dòng tiểu > 22ml/giây; ở người 40 - 60 tuổi lưu lượng dòng tiểu \geq 18ml/giây và ở người > 60 tuổi là \geq 13ml/giây.

Trong nghiên cứu của chúng tôi do không có máy đo lưu lượng dòng tiểu (Uroflowmetry) nên chúng tôi tiến hành đo trực tiếp bằng phương pháp thủ công bằng cách cho bệnh nhân đi tiểu vào cốc có chia vạch ml và dùng đồng hồ bấm giây theo dõi thời gian từ khi bệnh nhân bắt đầu đi tiểu cho tới khi đi tiểu xong.

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy (Biểu đồ 3.9) lưu lượng dòng tiểu trung bình trước điều trị của 2 nhóm không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Sau điều trị lưu lượng dòng tiểu của nhóm NC tăng từ $4,43 \pm 1,21$ ml/s lên $6,61 \pm 1,61$ sau 1 tháng và $8,68 \pm 1,90$ ml/s sau 2 tháng điều trị; nhóm ĐC tăng từ $4,13 \pm 0,47$ ml/s lên $5,94 \pm 0,70$ ml/s sau 1 tháng và $7,07 \pm 0,79$ ml/s sau 2 tháng điều trị.

Sự cải thiện lưu lượng dòng tiêu của 2 nhóm sau điều trị đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ và của nhóm NC so với nhóm chứng ở thời điểm sau 1 tháng và 2 tháng điều trị đều có ý nghĩa với $p < 0,05$.

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân (2008) dùng cốm Tiên liệt thanh giải thấy lưu lượng dòng tiêu của bệnh nhân tăng từ $2,75 \pm 1,66$ ml/giây lên $5,27 \pm 2,29$ ml/giây sau 1 tháng và lên $9,25 \pm 7,46$ ml/giây sau 2 tháng điều trị [94]. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn trong nghiên cứu này. Điều này có thể là do bài thuốc nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân có thành phần chủ yếu là các vị thuốc chống viêm (thanh nhiệt trừ thấp) nên nghiên cứu tập trung vào những bệnh nhân thuộc thể thấp nhiệt (đang có viêm cấp) nên hiệu quả cải thiện lưu lượng dòng tiêu rõ rệt hơn.

Tác giả Trần Lập Công nghiên cứu điều trị TSLT-TTL bằng trà tan Thuỷ Long thấy sau 6 tuần điều trị, lưu lượng dòng tiêu tăng từ $3,59 + 2,29$ ml/giây lên $6,99 + 2,53$ ml/giây [95]. Nguyễn Bá Quế và cộng sự (2006) nghiên cứu bài thuốc MP05 để điều trị TSLT-TTL, sau 1 tháng điều trị lưu lượng dòng tiêu tăng từ $5,54$ ml/s lên $8,11$ ml/s [93]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các tác giả này. Điều này dễ dàng nhận thấy là do thời gian nghiên cứu của các nghiên cứu này ngắn hơn. Tuy nhiên điểm khác biệt còn là do thành phần bài thuốc của các tác giả trên chỉ tập trung vào các vị thuốc hoạt huyết hoá ứ, tập trung làm nhỏ khối u mà ít đề ý đến các vị bổ thận khí hoá bàng quang. Bàng quang là nơi chứa niệu dịch, lại là phủ quản lý xuất nạp nước tiêu, sự bài tiết nước tiêu là nhờ vào thận khí hoá bàng quang. Sự phát sinh các chứng trạng trong TSLT-TTL có liên quan trực tiếp đến sự suy giảm công năng khí hoá của thận và bàng quang. TSLT-TTL thường gặp ở nam giới cao tuổi, theo YHCT, khi người ta qua tuổi trung niên thì thận khí bắt đầu suy, chức năng khí hoá của thận giảm, thận hư không khí hoá bàng quang làm phát sinh ra các triệu chứng và triệu chứng điển hình của TSLT-

TTL là tiểu tiện không thông. Do đó, theo biện chứng của YHCT về nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của TSLT-TTL, điều trị TSLT-TTL nếu chỉ tập trung vào các thuốc hoạt huyết hoá ứ tán kết làm nhỏ khối u thì chưa đủ. Hơn nữa, nhiều nghiên cứu cũng đã chứng minh rằng kích thước khối tăng sinh TTL không tương quan với mức độ rối loạn tiểu tiện của bệnh nhân. Có nhiều bệnh nhân khối TSLT-TTL rất to nhưng điểm IPSS lại thấp và ngược lại. Như vậy, điều trị TSLT-TTL bên cạnh các thuốc hoạt huyết hoá ứ tán kết làm nhỏ khối u thì cũng cần có cả những thuốc bổ thận tăng cường khí hoá bàng quang và lợi niệu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cốm “Tiền liệt HC” có thành phần ngoài các vị thuốc hoạt huyết tán kết còn có cả những vị thuốc bổ thận khí hoá bàng quang, lợi niệu như Thổ ty tử, Hoài sơn, Ngưu tất, Quế chi, Trạch tả, Xa tiền tử. Những vị thuốc này làm tăng khả năng khí hoá của thận và lợi niệu làm cho dòng nước tiểu mạnh hơn, chính vì vậy mà làm tăng được lưu lượng dòng tiểu. Nghiên cứu về tác dụng dược lý của các vị thuốc cũng cho thấy Ngưu tất có tác dụng chống viêm lợi niệu, kích thích tăng co bóp cơ trơn của chổ và thận. Xa tiền tử có tác dụng tăng cường bài tiết nước tiểu, tăng bài tiết acid uric, NaCl, tác dụng hạ huyết áp. Trạch tả có tác dụng lợi tiểu đặc biệt trên những bệnh nhân viêm thận [109], [110], [111], [112].

4.3.2.5. Biến đổi thể tích nước tiểu tồn dư trước và sau điều trị

Trong TSLT-TTL, nước tiểu tồn dư trong bàng quang là một yếu tố quan trọng gây nên các rối loạn tiểu tiện và cũng là nguyên nhân dẫn đến các biến chứng nhiễm trùng đường niệu, sỏi bàng quang và suy thận.

Thang điểm IPSS và điểm CLCS là sự phản ánh chủ quan về tình trạng bệnh thì kết quả siêu âm với chỉ số về khối lượng TTL và đặc biệt là thể tích NTTD là sự phản ánh khách quan về mức độ và tình trạng bệnh. Đây là căn cứ cho những chỉ định điều trị khác nhau trên những bệnh nhân cụ thể.

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.10 cho thấy ở nhóm NC, thể tích nước tiểu tồn dư giảm từ $74,17 \pm 18,23$ ml xuống còn $26,76 \pm 14,53$ ml sau 1 tháng và còn $8,85 \pm 6,01$ ml sau 2 tháng điều trị. Ở nhóm ĐC, thể tích nước tiểu tồn dư giảm từ thể tích nước tiểu tồn dư giảm từ $69,73 \pm 18,42$ ml xuống còn $22,44 \pm 14,15$ ml sau 1 tháng và còn $9,21 \pm 7,51$ ml sau 2 tháng điều trị. Sau 2 tháng điều trị, thể tích nước tiểu tồn dư trung bình ở từng nhóm so với trước điều trị khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Sự giảm thể tích nước tiểu tồn dư của nhóm NC so với nhóm ĐC khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Điều này nói lên cốm “Tiền liệt HC” và Xatral có tác dụng làm giảm thể tích nước tiểu tồn dư như nhau. Về cơ chế tác động của thuốc, Xatral có tác dụng cải thiện rối loạn tiểu tiện trong bệnh TSLT-TTL do thuốc đã làm giảm co thắt cơ trơn ở cổ bàng quang vì vậy làm giảm thể tích nước tiểu tồn dư; thuốc cốm “Tiền liệt HC” có nguồn gốc từ bài Tế sinh thận khí thang có tác dụng ôn bổ thận dương, vị thuốc Quế chi tăng cường khí hoá bàng quang cộng với các vị thuốc Trạch tả, Xa tiền tử có tác dụng lợi niệu thông lâm, Ngưu tất tác dụng hoạt huyết, lợi niệu làm cho tiểu tiện được thông lợi nên làm giảm thể tích nước tiểu tồn dư.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Tú Anh có thể tích NTTD giảm từ 66,52 ml xuống còn 8,35 ml sau điều trị và kết quả của Nguyễn Thị Tân, thể tích NTTD trung bình giảm từ $72,15 \pm 39,06$ ml xuống còn $24,10 \pm 16,53$ ml sau 1 tháng và giảm còn $9,35 \pm 15,11$ ml sau 2 tháng điều trị [92], [94].

Như vậy có thể thấy thuốc cốm “Tiền liệt HC” đã có tác dụng làm cải thiện thể tích nước tiểu tồn dư ở bệnh nhân TSLT-TTL một cách đáng kể, góp phần trong việc điều trị thành công TSLT-TTL. Điều này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi là thuốc cốm “Tiền liệt HC” đã cải thiện rất tốt lưu lượng dòng tiểu của bệnh nhân. Khi lưu lượng dòng tiểu tăng lên thì

bệnh nhân sẽ giảm được lượng nước tiểu tồn dư trong bàng quang sau khi đi tiểu.

4.3.2.6. Biến đổi thể tích tuyến tiền liệt trước và sau điều trị

Kích thước lớn của TTL là một trở ngại cho việc bài xuất nước tiểu. Trong điều trị đã có nhiều thuốc nhằm làm giảm thể tích TTL, do đó mà rối loạn tiểu tiện được cải thiện.

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.11 và bảng 3.25 cho thấy ở nhóm NC dùng côm “Tiền liệt HC”, thể tích TTL trung bình trước điều trị là $39,83 \pm 8,38\text{cm}^3$, sau 1 tháng điều trị là $33,36 \pm 10,04\text{cm}^3$ và sau 2 tháng điều trị còn $30,23 \pm 7,42\text{cm}^3$; sự khác biệt trước và sau điều trị 1 tháng và 2 tháng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Ở nhóm điều trị bằng Xatral, thể tích TTL trước điều trị là $38,01 \pm 7,43\text{cm}^3$; sau 1 tháng điều trị là $37,30 \pm 6,81\text{cm}^3$ và sau 2 tháng điều trị là $37,20 \pm 6,96\text{cm}^3$; sự khác biệt trước và sau điều trị 1 tháng và 2 tháng đều không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

So sánh giữa hai nhóm, trước điều trị sự khác biệt về thể tích TTL không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$; sau điều trị 1 tháng và 2 tháng thể tích tuyến tiền liệt ở nhóm NC giảm rõ rệt so với nhóm ĐC, sự khác biệt này có ý nghĩa với $p < 0,05$.

Như vậy, ở nhóm dùng Xatral, không có sự thay đổi về thể tích TTL trước và sau điều trị. Điều này hoàn toàn phù hợp với cơ chế tác dụng của Xatral là một thuốc làm giãn cơ trơn ở cổ bàng quang theo cơ chế ức chế thụ thể α_1 -adrenergic, làm bệnh nhân dễ đi tiểu. Do đó thuốc không ảnh hưởng đến thể tích của TTL. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Văn Hưng và Đỗ Thị Khánh Hỷ khi nghiên cứu ở 3 nhóm bệnh nhân thấy rằng ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng Xatral, trọng lượng TTL giảm không có ý nghĩa thống kê. Trong khi nhóm bệnh nhân điều trị bằng Tadenan, trọng

lượng TTL giảm 21,3% và nhóm bệnh nhân điều trị phối hợp Xatral và Tadenan, trọng lượng TTL giảm nhiều nhất 22,8% [125].

Các khối u theo YHCT thường là do đàm kết huyết ứ. Trong thành phần bài thuốc nghiên cứu cóm “Tiền liệt HC” có Đào nhân, Vương bất lưu hành, Ngưu tất có tác dụng hoạt huyết; Lệ chi hạch, Tạo giác thích có tác dụng tán kết, nhuận kiên - là các vị thuốc hoạt huyết tán kết mạnh giúp cho việc hành khí hoạt huyết tiêu trừ các khối tích trệ trong cơ thể, làm mềm và nhỏ u cục, do đó có tác dụng làm nhỏ khối tăng sinh của TTL. Nghiên cứu về tác dụng dược lý cho thấy các vị thuốc này có tác dụng chống viêm, có khả năng ức chế sự phát triển của các tế bào khối u. Cinnamaldehyd trong tinh dầu quế ức chế sự phát triển của khối u ở chuột nhắt trắng. Polysaccarid của quả trâu cổ (Vương bất lưu hành) có tác dụng ức chế nhiều loại tế bào khối u đã được cấy ghép trên chuột, làm tăng cường phản ứng miễn dịch của chuột ở lô bình thường cũng như lô đã cấy ghép khối u [112]. Acid oleanolic - thành phần hóa học có trong Ngưu tất cũng đã được nghiên cứu cho thấy có tác dụng chống khối u (antitumor) [126].

So sánh với kết quả nghiên cứu của Lê Anh Thư [90] điều trị bằng viên nang trinh nữ hoàng cung, trước điều trị thể tích trung bình TTL là $38,88 \pm 14,61\text{g}$, sau 1 tháng điều trị là $37,26 \pm 20,05\text{g}$. Như vậy kết quả nghiên cứu của tôi cao hơn như trong nghiên cứu của Lê Anh Thư, tuy nhiên nghiên cứu này chỉ thực hiện trong 1 tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Thị Tú Anh [92] dùng bài Thận khí hoàn để điều trị TSLT-TTL làm giảm thể tích TTL từ $36,37 \pm 17,3\text{cm}^3$ xuống còn $32,8 \pm 17,59\text{cm}^3$, có thể do bài thuốc Thận khí hoàn không có các vị thuốc tác dụng trực tiếp làm giảm khối TSLT-TTL.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả nghiên cứu của Trần Lập Công [95] có thể tích TTL trung bình giảm từ $40,54 \pm 7,01\text{cm}^3$ xuống

còn $28,02 \pm 6,44\text{cm}^3$, có lẽ do thành phần bài thuốc nghiên cứu của tác giả ngoài vị Vương bất lưu hành còn có thêm các vị thuốc hoạt huyết mạnh như Ô dược, Côn bố, Biển súc... có tác dụng hoạt huyết, nhuyễn kiên tán kết mạnh do đó làm giảm được kích thước khối TSLT-TTL nhiều hơn.

Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của một số nghiên cứu khác về điều trị TSLT-TTL bằng thuốc YHCT như nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân [94] thể tích TTL giảm từ $43,54 \pm 18,74\text{g}$ xuống $35,9 \pm 6,18\text{g}$ sau 1 tháng điều trị và còn $31,15 \pm 16,59\text{cm}^3$ sau 2 tháng điều trị; nghiên cứu của Trần Quang Minh sau 2 tháng điều trị, thể tích tuyến tiền liệt giảm được từ $38,1 \pm 13,1\text{cm}^3$ xuống còn $30,3 \pm 13,1\text{cm}^3$ [124].

4.3.2.7. Kết quả điều trị các triệu chứng theo YHCT

Theo bảng 3.26, trước điều trị một số triệu chứng bệnh theo y học cổ truyền giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Sau điều trị các triệu chứng này đều được cải thiện. Sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Sau điều trị, các triệu chứng như cảm giác tiểu không hết, tiểu gấp đều được cải thiện tốt ở cả 2 nhóm. Triệu chứng tiểu đêm nhiều lần được cải thiện tốt hơn ở nhóm NC tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Nhóm điều trị bằng cốm “Tiền liệt HC” đã cải thiện đáng kể một số triệu chứng bệnh theo y học cổ truyền như đau lưng, tay chân lạnh, ngủ kém mạch trầm nhược tốt hơn nhóm dùng Xatral.

Trong nhóm dùng Xatral, sự thay đổi các triệu chứng đau lưng, ngủ kém, tay chân lạnh, mạch trầm nhược trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Như vậy, ngoài tác dụng cải thiện triệu chứng rối loạn tiểu tiện, cốm “Tiền liệt HC” còn có tác dụng nâng cao thể trạng cho người bệnh, làm bệnh

nhân khoẻ lên, đỡ đau lưng, ngủ ngon hơn, góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Điều này phù hợp với thành phần của bài thuốc. Trong bài thuốc có Hoài sơn là vị thuốc bổ tỳ vị, bổ thận, sáp tinh, giải độc, chữa tỳ vị hư nhược, ăn uống kém, ỉa chảy, di tinh, tiểu tiện không cầm..., góp phần cải thiện tất cả các triệu chứng trên. Thỏ ty tử có tác dụng bổ thận dương cùng với Hoài sơn bổ khí, kiện tỳ giúp cho chức năng của thận được củng cố. Sơn thù có tác dụng bổ can thận, cố tinh, sáp niệu chữa liệt dương, di tinh, tiểu đêm, tiểu nhiều lần, đau lưng gối.... Vị thuốc Ngưu tất, ngoài tác dụng hoạt huyết, lợi niệu thông lâm còn có tác dụng bổ can thận, làm mạnh gân cốt, do đó sử dụng rất tốt cho người cao tuổi có TSLT-TTL đặc biệt với những người có kèm theo đau lưng gối. Bài thuốc có tác dụng bổ thận, lợi thủy. Chức năng của thận được tăng cường nên cốt tuỷ được nuôi dưỡng, vì vậy lưng đỡ đau mỏi, tay chân đỡ lạnh, mạch được cải thiện.

4.3.2.8. Về kết quả điều trị chung

Về kết quả điều trị chung (biểu đồ 3.12), sau 2 tháng điều trị bằng cốm Tiên liệt HC, số bệnh nhân đạt kết quả tốt là 30 bệnh nhân đạt 83,3%; kết quả khá là 4 bệnh nhân đạt 11,1%; kết quả kém có 2 bệnh nhân chiếm 5,6%. Như vậy kết quả chung cho cả tốt và khá đạt được là 94,4%.

Trong nhóm dùng Xatral, số bệnh nhân đạt kết quả tốt là 25 bệnh nhân chiếm 69,5%, kết quả khá là 6 bệnh nhân chiếm 16,7%, kết quả kém có 5 bệnh nhân chiếm 13,8%. Kết quả chung cho cả tốt và khá là 86,2%.

Sau 2 tháng điều trị, kết quả điều trị của nhóm NC tốt hơn so với nhóm ĐC, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Kết quả nghiên cứu của tôi tương đương với nghiên cứu của Lê Anh Thư [90] dùng viên nang trinh nữ hoàng cung điều trị có kết quả tốt đạt 76,9%, khá đạt 19,2% (chung cho cả kết quả tốt, khá là 96,1%); nghiên cứu của Trần Quang Minh với kết quả khá và tốt đạt 91,7% [124]; nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân [94] điều trị bằng cốm tan Tiên liệt thanh giải, sau 2 tháng có kết quả khá tốt đạt 97,26%. Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu của Trần

Lập Công [95] khi điều trị TSLT-TTL bằng trà tan Thuỷ long có kết quả khá tốt đạt 87,2%.

Nhiếp Chí, Tăng Hùng Vĩ và cộng sự (2003) đã dùng “Niệu lâm giao nang” được chế từ các vị thuốc: Tam thất, Kim tiền thảo, Ngưu tất, Đan sâm, Hoàng kỳ để điều trị TSLT-TTL. Kết quả thấy tỷ lệ có hiệu quả ở nhóm NC là 86,25%, tương đương với nhóm đối chứng [99].

Giải Phẩm Khải, Yên Cát Xuân (2011) đã dùng Quế chi Phục linh hoàn phối hợp với Hoạt chất Xuyên khung điều trị 120 bệnh nhân TSLT-TTL. Kết quả cho thấy tổng suất hiệu quả là 89,2% [104].

Bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang gia vị do Hoàng Hữu Long nghiên cứu trên 32 bệnh nhân. Sau 30 ngày, kết quả khá và tốt đạt 90,6% [100].

So sánh với kết quả của các tác giả trên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi là tương đương. Tuy nhiên đây chỉ là nhận xét sơ bộ vì kết quả điều trị chung phụ thuộc rất nhiều vào tính đồng nhất của đối tượng nghiên cứu, mức độ bệnh nặng nhẹ trước khi điều trị, lựa chọn thể bệnh nghiên cứu phù hợp với thành phần cấu tạo của bài thuốc... như nghiên cứu của Nguyễn Thị Tân, với bài thuốc gốc là “Tứ diệu hoàn” gia giảm nên tác dụng chính là thanh trừ thấp nhiệt, do đó thể bệnh tác dụng tốt nhất của bài thuốc là thể thấp nhiệt. Trong nghiên cứu của Nguyễn Bá Quế và Trần Lập Công, bài thuốc với thành phần chủ yếu là các vị thuốc hoạt huyết hoá ứ nên thể bệnh tác dụng tốt nhất là thể khí trệ huyết ứ. Còn trong nghiên cứu của chúng tôi, cốm “Tiền liệt HC” được xây dựng trên cơ sở bài Tế sinh thận khí thang, lấy bổ thận tăng cường khí hoá bàng quang làm gốc với các vị thuốc Thổ ty tử, Sơn thù, Ngưu tất, Quế chi, dùng với Hoài sơn để bổ khí kiện tỳ giúp cho chức năng của thận được củng cố, cùng các vị thuốc lợi tiểu tiêu thũng như Xa tiền tử, Ý dĩ để chữa chứng trạng điển hình là tiểu tiện không thông, gia thêm các vị hoạt huyết hoá ứ, nhuyễn kiên tán kết như Đào nhân, Lệ chi hạch, Táo giác thích, Vương bất lưu hành để làm nhỏ khối tích trệ. Đây là bài thuốc công bổ kiêm trị theo YHCT, vừa có tác dụng bổ thận khí hoá bàng quang, vừa lợi niệu

thông lâm, vừa có tác dụng hoạt huyết tán kết rất thích hợp để điều trị TSLT-TTL, nhờ đó mà bài thuốc đã phát huy tác dụng rất tốt.

Trong 2 bệnh nhân có kết quả kém ở nhóm dùng cốm “Tiền liệt HC” đều có bệnh kết hợp, một bệnh nhân bị tăng huyết áp và gút mạn tính, một bệnh nhân có hội chứng ruột kích thích. Điều này nói lên rằng những bệnh nhân có bệnh phối hợp việc điều trị thường khó khăn hơn, kết quả điều trị thường kém hơn. Nhận xét này cũng phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả khác như Lê Anh Thư, Nguyễn Thị Tân [90], [94].

4.3.2.9. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị TSLT-TTL của cốm Tiền liệt HC

- **Tuổi và thời gian mắc bệnh**

Bảng 3.27. và 3.28. cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đạt kết quả tốt ở nhóm dưới 70 tuổi là 86,7%, cao hơn nhóm trên 70 tuổi (80,9%), nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Tỷ lệ bệnh nhân đạt kết quả tốt ở nhóm có thời gian mắc bệnh dưới 5 năm (91,7%) cao hơn nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh 5 - 10 năm và > 10 năm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy có thể thấy bệnh nhân có thời gian mắc bệnh càng lâu thì hiệu quả điều trị sẽ kém hơn.

- **Điểm IPSS khi vào viện**

Tỷ lệ bệnh nhân đạt kết quả tốt ở nhóm có RLTT mức độ trung bình cao hơn ở nhóm bệnh nhân có mức độ RLTT nặng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (bảng 3.29). Kết quả này cho thấy bệnh nhân vào viện có mức độ RLTT càng nặng thì kết quả điều trị sẽ kém hơn. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Trần Lập Công [95].

- **Thể tích nước tiểu tồn dư khi vào viện**

Trước điều trị, nhóm NC có 17 bệnh nhân có thể tích nước tiểu tồn dư < 50 ml thì có 14 bệnh nhân đạt kết quả tốt, đạt 82,4%; có 19 bệnh nhân có thể tích nước tiểu tồn dư ≥ 50 ml thì có 16 bệnh nhân đạt kết quả tốt, đạt

84,2%; Tỷ lệ kết quả tốt ở bệnh nhân có lượng NTTD dưới 50ml và trên 50ml khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (bảng 3.30).

• **Khối lượng TTL khi vào viện**

Bảng 3.31. cho thấy có 23/26 bệnh nhân nhóm NC có thể tích TTL trước điều trị $< 45\text{cm}^3$ đạt kết quả tốt chiếm 88,5% và 7/10 bệnh nhân có thể tích TTL 45 - 60 cm^3 đạt kết quả tốt chiếm 70%. Nhóm bệnh nhân có khối lượng TTL $< 45\text{cm}^3$ có kết quả tốt cao hơn nhóm có khối lượng TTL $> 45\text{cm}^3$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Như vậy, thời gian mắc bệnh, mức độ RLTT, và thể tích TTL là những yếu tố có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị TSLT-TTL của cốm Tiền liệt HC. Tuy nhiên đây chỉ là nhận xét sơ bộ, cần phải nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân lớn hơn để có kết quả chính xác hơn.

4.4. VỀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

4.4.1. Kết quả theo dõi các tác dụng không mong muốn của thuốc trên lâm sàng

Qua theo dõi các bệnh nhân nghiên cứu cho thấy, trong nhóm bệnh nhân dùng thuốc cốm "Tiền liệt HC", không có bệnh nhân nào có biểu hiện chóng mặt, hoa mắt, mệt mỏi. Số đo huyết áp của các bệnh nhân ổn định. Không có bệnh nhân nào có biểu hiện mẫn ngứa dị ứng hay rối loạn tiêu hoá, chỉ có 1 bệnh nhân có cảm giác đầy bụng sau khi uống thuốc trong 3 ngày đầu, sau đó các triệu chứng hết dần và bệnh nhân vẫn tiếp tục điều trị. Không có bệnh nhân nào phải dừng thuốc trong quá trình điều trị. Nhóm dùng Xatral có 1 bệnh nhân bị rối loạn tiêu hoá và 2 bệnh nhân bị chóng mặt (bảng 3.32).

Kết quả theo dõi về tần số mạch và huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương trước và sau điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Như vậy cốm "Tiền liệt HC" không làm ảnh hưởng đến nhịp tim và huyết áp động mạch của bệnh nhân nghiên cứu.

Kết quả này cũng phù hợp với thực tế dùng thuốc YHCT trên lâm sàng, bệnh nhân uống thuốc YHCT trong khi điều trị tại bệnh viện thường không gặp các tác dụng ngoại ý. Điều này cũng chứng tỏ quá trình bào chế thuốc đảm bảo an toàn.

4.4.2. Kết quả theo dõi một số chỉ số trên cận lâm sàng

Biên đổi về huyết học: theo dõi sau 2 tháng điều trị, ở cả 2 nhóm các chỉ số về huyết học (số lượng hồng cầu, hemoglobin, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu) thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (bảng 3.33). Như vậy, cả thuốc NC và thuốc ĐC đều không làm ảnh hưởng đến chỉ số huyết học.

Biên đổi về sinh hoá máu: cốm “Tiền liệt HC” và thuốc Xatral đều không làm ảnh hưởng đến chức năng gan (AST, ALT) và chức năng thận (Ure, Creatinin) (bảng 3.34).

Theo dõi về xét nghiệm nước tiểu chúng tôi nhận thấy cả 2 nhóm NC và ĐC thuốc đều không làm ảnh hưởng đến các thông số nước tiểu.

Như vậy, sau 2 tháng điều trị bằng cốm “Tiền liệt HC”, không thấy có các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng cũng như cận lâm sàng đối với bệnh nhân nghiên cứu.

Qua theo dõi các tác dụng không mong muốn của cốm “Tiền liệt HC” trên lâm sàng và một số chỉ tiêu cận lâm sàng chúng tôi nhận thấy thuốc cốm “Tiền liệt HC” an toàn cho bệnh nhân khi sử dụng. Các vị thuốc có trong bài đã được nhân dân ta sử dụng từ rất lâu đời để làm thuốc chữa bệnh. Kết quả này cũng phù hợp với những kết quả nghiên cứu về độc tính cấp và bán trường diễn trên thực nghiệm.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu độc tính và hiệu quả của cốm “Tiền liệt HC” trong điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt chúng tôi đưa ra một số kết luận sau đây:

1. Độc tính và tác dụng dược lý của cốm “Tiền liệt HC” trên thực nghiệm:

- Cốm “Tiền liệt HC” không có biểu hiện độc tính cấp ở liều 225,02gam dược liệu/kg. Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng trên đường uống bằng phương pháp Litchfield - Wilcoxon.

- Cốm “Tiền liệt HC” không gây độc tính bán trường diễn trên thỏ ở liều uống 8,4g dược liệu/kg/ngày và liều cao gấp 3 lần (25,2g dược liệu/kg/ngày) trong 12 tuần liên tục.

- Cốm “Tiền liệt HC” liều uống 19,6g dược liệu/kg và 39,2g dược liệu/kg có tác dụng làm giảm có ý nghĩa thống kê trọng lượng tuyến tiền liệt trên mô hình gây TSLT-TTL bằng testosterone và bisphenol A trên chuột cống trắng đực trưởng thành.

- Về tác dụng chống viêm cấp:

+ “Tiền liệt HC” liều 19,6g dược liệu/kg và 39,2g dược liệu/kg không có tác dụng chống viêm cấp ở chuột cống trắng trên mô hình gây phù chân chuột.

+ “Tiền liệt HC” liều 39,2g dược liệu/kg có tác dụng chống viêm cấp ở chuột cống trắng thông qua làm giảm thể tích dịch rỉ viêm; làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm với liều 19,6g và 39,2g dược liệu/kg.

- Về tác dụng chống viêm mạn tính trên chuột nhắt trắng: cốm “Tiền liệt HC” liều 28g dược liệu/kg và 56g dược liệu/kg có tác dụng chống viêm mạn tính trên mô hình gây u hạt thực nghiệm ở chuột nhắt trắng. Tác dụng này tương đương với methylprednisolon liều 20mg/kg.

2. Hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn của cốm “Tiền liệt HC” trên bệnh nhân TSLT-TTL thể thận khí hư:

- Cốm “Tiền liệt HC” có tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng về rối loạn tiểu tiện trên bệnh nhân TSLT-TTL thể thận khí hư theo YHCT, làm giảm điểm IPSS trung bình từ $20,50 \pm 5,81$ điểm xuống $8,63 \pm 4,35$ điểm và cải thiện điểm chất lượng cuộc sống trung bình từ $4,38 \pm 0,83$ điểm về $1,80 \pm 0,76$ điểm ($p < 0,01$), khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm ĐC.

- Cốm “Tiền liệt HC” làm tăng lưu lượng dòng tiểu từ $4,43 \pm 1,21$ ml/s lên $8,68 \pm 1,90$ ml/s sau 2 tháng điều trị.

- Cốm “Tiền liệt HC” có tác dụng làm giảm thể tích TTL từ $39,83 \pm 8,38\text{cm}^3$ xuống còn $30,23 \pm 7,42\text{cm}^3$ sau 2 tháng điều trị, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và khác biệt so với nhóm ĐC.

- Cốm “Tiền liệt HC” làm giảm thể tích nước tiểu tồn dư trung bình từ $74,17 \pm 18,23\text{ml}$ xuống $8,85 \pm 6,01\text{ml}$ và tương đương với nhóm ĐC.

- Hiệu quả điều trị chung trên bệnh nhân TSLT-TTL thể thận khí hư là Tốt: 83,3%; Khá 11,1%; Kém 5,6%.

- Cốm “Tiền liệt HC” không gây tác dụng không mong muốn trên lâm sàng cũng như cận lâm sàng đối với bệnh nhân TSLT-TTL.

ĐỀ XUẤT

1. Tiếp tục nghiên cứu bài thuốc với số lượng bệnh nhân lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn.
2. Nghiên cứu mở rộng trên thể bệnh khác theo y học cổ truyền (thể khí trệ huyết ứ) của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

STT	Tên bài báo	Năm công bố	Nơi công bố
1.	Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của cốm “Tiền liệt HC” trên các chỉ số huyết học trên thỏ thực nghiệm	2014	Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam, số 42 – 2014, tr. 25-33
2.	Ảnh hưởng của cốm “Tiền liệt HC” lên chức năng gan, thận thỏ thực nghiệm	2014	Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam, số 42 – 2014, tr. 62-69
3.	Tác dụng chống viêm của cốm “Tiền liệt HC” trên thực nghiệm	2014	Tạp chí Nghiên cứu Y học, Volume 92, No6, Dec, 2014, tr. 88-94
4.	Tác dụng của cốm “Tiền liệt HC” trên mô hình tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt trên thực nghiệm	2015	Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam, số 47 – 2015, tr. 34-42
5	Hiệu quả điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt của cốm Tiền liệt HC trên lâm sàng	2016	Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam, số 49 – 2016, tr. 56-62

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Fong Y.K., Marihart S., Harik M. (2004).** Preventing Progression in Men With Mild Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia: A Potential Role for Phytotherapy. *Reviews in urology*, **6(4)**, 187 - 192.
2. **Wei J.T., Calhoun E., Jacobsen S.J. (2005).** Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J. Urol*, **173**, 256 - 1261.
3. **Trần Đức Thọ, Đỗ Thị Khánh Hỷ (2008).** Tình hình u phì đại tuyến tiền liệt ở người Việt Nam. *Tạp chí Y học Việt Nam*, **1**, 47 - 52.
4. **Trần Đức Thọ, Đỗ Thị Khánh Hỷ (2003).** Bệnh u lành tính tuyến tiền liệt, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 9 - 15, 17 - 19, 47 - 95, 97 - 115, 130 - 161 .
5. **Nguyễn Bửu Triều (2004),** U xơ tuyến tiền liệt, *Bách khoa thư bệnh học*, Nhà xuất bản từ điển bách khoa, 291 - 294.
6. **Sampson N., Madersbacher S., Berger P. (2008).** Pathophysiology and therapy of benign prostatic hyperplasia, *Wien Klin Wochenschr*, **120 (13-14)**, 390 - 401.
7. **Nguyễn Bửu Triều, Lê Ngọc Từ (2007).** U phì đại lành tính tuyến tiền liệt, *Bệnh học tiết niệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 419 - 427.
8. **Minutoli L, Bitto A, Squadrito F et al. (2013).** Serenoa Repens, lycopene and selenium: a triple therapeutic approach to manage benign prostatic hyperplasia, *Curr Med Chem.*, **20(10)**, 1306 - 12.
9. **Hoàng Bảo Châu (1997).** Lâm chứng, di niệu, lung bế, *Nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 443 - 474.
10. **Hồ Nguyễn Anh Tuấn (2011).** Giải phẫu học sau đại học, Nhà xuất bản Y học, 670 - 717.

11. **Hoàng Văn Cúc, Nguyễn Văn Huy (2006).** *Giải phẫu học*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 296 - 303.
12. **Trần Xuân Tuấn (2008).** Đặc điểm về giải phẫu đường tiết niệu dưới: bàng quang, tiền liệt tuyến ứng dụng trong phẫu thuật, 48 - 55.
13. **Frank H. M. (2009).** *Atlas giải phẫu người - Vietnamese edition*, Nhà xuất bản y học, 128 - 129.
14. **Flam T. (2003).** Anatomie chirurgical et voies d'abord de la prostate. EMC, Urology, **3**, 41 - 260.
15. **Edward M. Schaeffer, MD, Campbell Walsh (2011).** Radical Retropubic and Perineal Prostatectomy, *Urology Elsevier*, **10**, 2801 - 2829.
16. **Phạm Thị Minh Đức (2011).** *Sinh lý học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 82 - 90.
17. **Emil A.T., Jack W.M. (2007).** *Smith's General Urology*, 17th, McGraw-Hill Professional Publishing, 312 - 326.
18. **Lepor H. (2004).** Pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia, *Rev. Uro.*, **6 (9)**, 3 - 10.
19. **Roehrborn C. G. (2008).** Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int. J. Impot. Res.*, **20 (3)**, 11 - 18.
20. **Claus G., Roehrborn. MD., Campbell Walsh (2011).** Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History. *Urology*, **10**, 2570 - 2610.
21. **Mearini L., Costantini E., Zucchi A. (2008).** Testosterone levels in benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Urol Int.*, **80(2)**, 134 - 140.
22. **Patel D.N. (2014).** Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian Journal of Urology*. **30 (2)**, 170 - 176.

23. **Gallardo F., Mogas T., Barú T. et al (2007)**, Expression of androgen, oestrogen alpha and beta and progesterone receptors in the canine prostate: differences between normal, inflamed, hyperplastic and neoplastic glands, *J. Comp. Pathol.*, **136(1)**, 1 - 8.
24. **Roehrborn C. G. (2006)**. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Rev Uro*, **7 (9)**, 3 - 14.
25. **Tsugaya M., Harada N., Tozawa K. et al. (1996)**. Aromatase mRNA levels in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Int. J. Urol*, **3(4)**, 292 - 296.
26. **Gu H., Dong Z. X., Wang C. B. et al. (2006)**. Role of bFGF and TGF-beta1 in primary cultured prostatic stromal cells. *Zhonghua Nan Ke Xue*, **12(10)**, 917 - 922.
27. **Wang F., Wang H., Qin W. J. et al. (2009)**. Expression and its significance of b-FGF in human benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma tissues. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, **20(2)**, 203 - 205.
28. **Soulitzis N., Karyotis I., Delakas D. et al. (2006)**. Expression analysis of peptid growth factors VEGF, FGF2, TGFB1 and IGF in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Int. J. Oncol*, **29(2)**, 305 - 314.
29. **Stachon A., Aweimer A., Stachon T. et al. (2009)**. Secretion of soluble VEGF receptor 2 by microvascular endothelia cells derived by human benign prostatic hyperplasia. *Growth Factor*, **27(2)**, 71 - 78.
30. **Cross N. A., Reid S. V., Havey A. J. et al. (2006)**. Opposing actions of TGFbeta1 and FGF2 on growth, differentiation and extracellular matrix accumulation in prostatic stromal cells. *Growth factors*, **24(4)**, 233 - 241.
31. **Trần Đức, Trần Đức Hoè (2000)**. Sử dụng IPSS, QoL và đo lưu lượng nước tiểu trong đánh giá kết quả phẫu thuật u phì đại lành tính tuyến tiền liệt, *Tap chí Y học thực hành*, **7**, 32 - 35.

32. **Hanai T., Matsumoto S., Shimizu N. et al. (2008).** Investigation of lower urinary tract symptoms in urological outpatients using original IPSS plus post micturition dribble questionnaire, *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, **99(7)**, 723 - 8.
33. **American Urological Association (2010).** *Guideline on the Management of Benign Prostatic Hyperplasia*, American Urological Association Education and Research, 11 - 16.
34. **European Association of Urology (2014).** *Guidelines on Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)*. European Association of Urology, 15 - 18.
35. **Oelke M., Bachmann A. (2012).** Guidelines on male lower urinary tract symptoms (LUTS), including benign prostatic obstruction (BPO), *European Association of Urology*, page 123 - 144.
36. **Nguyễn Văn Ân (2003).** Đại cương về các phép đo niệu động học. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, **7 (2)**, 68 - 74.
37. **Lê Đình Khánh (2003).** Sự thay đổi một số chỉ số niệu động học ở bệnh nhân u xơ tiền liệt tuyến. *Tạp chí Y học Việt nam*, **11**, 13-19.
38. **Hoàng Phương Liên (2007).** *Nhận xét một số yếu tố ảnh hưởng tới nồng độ PSA huyết thanh ở bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt*, Trường Đại học y Hà Nội, Hà Nội, 45 - 48.
39. **Thomas Anthony Mc Nicholas (2012).** Evaluation and nonsurgical management of Benign prostatic hyperplasia, *Campbell Walsh Urology*, 10th *Elsevier*, 2611 - 2654.
40. **Hội tiết niệu Thận học Việt Nam (2013).** Phác đồ hướng dẫn và điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, 12 - 16.
41. **Gabuev A., Oelke M. (2011).** Aktuelle Aspekte zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie des Benignen Prostatasyndroms. Latest Trends and Recommendations on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *Aktuel Urol 2011*; **42**, 167 - 178.

42. **Clarke J. C., Clarke H. J., (2008).** Combination 5-alpha-reductase inhibitors and alpha-blockers for treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia, *Curr Urol Rep.*, **9(4)**, 291-4.
43. **Vũ Lê Chuyên (2013).** Các khối u đường tiết niệu, NXB Y học, 158 - 234.
44. **Vũ Lê Chuyên, Nguyễn Tuấn Vinh, Vĩnh Tuấn và cs (2008).** Kết quả điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt bằng phương pháp TUNA. *Y học TP. Hồ Chí Minh*. Vol. 12 - Supplement of No 1, 295 - 300.
45. **Vũ Lê Chuyên và CS (2010).** Ảnh hưởng của Durasteride (Avodart) làm giảm chảy máu trong phẫu thuật cắt đốt nội soi (TURP) bướu lành tiền liệt tuyến (BPH). *Y học thành phố HCM* **6(2)**, 539-542.
46. **Vũ Sơn, Phạm Ngọc Khái, Trần Văn Nam, Lê Ngọc Từ (2011).** Kết quả phẫu thuật nội soi qua niệu đạo điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt được theo dõi tại cộng đồng dân cư của tỉnh Thái Bình. *Y học Thực hành*, **769+770**, 154 - 162.
47. **Trần Quốc Hùng, Hoàng Văn Tùng, Cao Xuân Thành và cs (2011).** Đánh giá kết quả điều trị u phì đại lành tính tuyến tiền liệt có biến chứng bí tiểu cấp bằng Carduran. *Y học Thực hành*, **769+770**, 125 - 133.
48. **Pisco J. et al. (2013).** Prostatic arterial embolization for benign prostatic hyperplasia: Short-and intermediate-term results. *Radiology*, **226(2)**, 668 - 77.
49. **Golzarian J. et al. (2014).** Prostatic artery embolization to treat lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *J vasc Interv Radio*, 665 - 74.
50. **Lê Văn Lóng (2011).** Đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng không mong muốn của phác đồ phối hợp thuốc Carduran và Avodar trong điều

trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt, *Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II*, Trường Đại học Y Hà Nội, 69 - 71.

51. **Nguyễn Trường An (2008)**. Đánh giá kết quả phẫu thuật cắt u lành tính tuyến tiền liệt bằng nội soi qua niệu đạo, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, **12(4)**, 187 - 192.
52. **Nguyễn Công Bình (2012)**. Kết quả điều trị u phì đại lành tính tuyến tiền liệt bằng phương pháp cắt đốt nội soi qua niệu đạo tại bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng, *Luận văn thạc sỹ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội, 60 - 63.
53. **Lại Xuân Nam (2008)**. Nghiên cứu biến chứng muộn sau mổ cắt nội soi phì đại lành tính tuyến tiền liệt tại bệnh viện Việt Đức, *Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II*, Trường Đại học Y Hà Nội, 54 - 60.
54. **Mai Tiến Dũng (2013)**. Đánh giá kết quả nội soi điều trị u phì đại lành tính tuyến tiền liệt kích thước lớn tại bệnh viện Việt Đức, *Luận văn thạc sỹ y học*, Trường Đại học Y Hà Nội, 52 - 59.
55. **Nguyễn Việt Thành (2007)**. Đánh giá kết quả điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt bằng laser nội tuyến INDIGO 830E, *Luận văn thạc sỹ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội, 56 - 58.
56. **Phan Hoàng Giang (2014)**. Nghiên cứu hiệu quả điều trị tăng sản lành tính tuyến tiền liệt bằng phương pháp nút động mạch tuyến tiền liệt. *Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú bệnh viện*, Bệnh viện Bạch Mai, 2014, 38 - 48.
57. **Lưu Xuân Võ (2016)**. Nhận xét kết quả điều trị u phì đại lành tính tuyến tiền liệt bằng phương pháp siêu âm hội tụ cường độ cao (HIFU) tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội, *Luận văn thạc sỹ Y học*, 30 - 33, 38 - 39.
58. **Nguyễn Tử Siêu (biên dịch) (2009)**. *Hoàng Đế Nội Kinh Tố Vấn Toàn Tập*. NXB Lao Động, 25 - 36.
59. **Vũ Nam (2001)**. *Kim quĩ yếu lược*. Nhà xuất bản y học, 247 - 282.

60. 李克光, 张永礼 (2008). 金匱要略. 北京, 人民卫生出版, 2008, 479 - 482.
- Lý Khắc Quang, Trương Vĩnh Lễ (2008).** Kim Quỹ Yếu Lược. Bắc Kinh: Nhà xuất bản Y tế nhân dân, 2008, 479 - 482.
61. **Hoàng Bảo Châu (2010).** Lâm chứng, Di niệu, Lung bế, *Nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 407 - 421, 427.
62. **Trần Thúy, Vũ Nam (2006).** Bệnh lâm, Bí đái, *Chuyên đề Nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 360 - 379.
63. 巫君玉、白水波 (2012). *现代难治病中医诊治学*, 中医古籍出版社 2012年 304 - 317 页
- Vũ Quân Ngọc, Bạch Thủy Ba (2012).** *Trung y chẩn trị bệnh khó trị ngày nay*, Nhà xuất bản Trung y cổ tịch, 304 - 317.
64. 田 镜 (2006). *中医内科学*, 贵州科技出版, 641 - 656.
- Điền Ý (2006).** *Trung y nội khoa học*. Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật Quý Châu, 641 - 656.
65. 印会河、童瑶 (2006). 中医基础理论, 北京, 人民卫生出版, 2006, 87
- Ấn Hội Hà, Đồng Dao (2006).** Lý luận cơ sở Trung y, Bắc Kinh, Nhà xuất bản Y tế nhân dân, 2006, 87.
66. 易青 (2006). 再论“肾主水液”之内涵, *河北中医学院*, 2006, 8 (3), 40 - 41.
- Dị Thanh (2006).** Luận về nội hàm “Thận chủ thủy dịch”, *Học báo Bệnh viện Trung y Hà Bắc*, 2006, 8 (3), 40 - 41.
67. 牛远杰、马腾骤 (2008). 良性前列腺增生症的病因及发病机制, *新医学*, 2008, 31 (9), 521.

- Ngưu Viễn Kiệt, Mã Đăng Sậu (2008).** Nguyên nhân, cơ chế phát bệnh của PĐLTTL, *Tân y học*, 2008, **31(9)**, 521.
- 68. 王存选 (2007).** 前列腺增生症的中医诊断和疗效标准设想, *辽宁中医杂志*, 2007, **25(6)**, 258 - 259.
- Vương Tôn Tuyển (2007).** Tiêu chuẩn chẩn đoán và điều trị Trung y PĐLTTL, *Tạp chí Trung y Liêu Ninh*, 2007, **25**, 258 - 259.
- 69. 张亚大、卢子杰 (2009).** 前列腺增生症病机与辨证分型相关性的临床研究。中国中西医结合学会泌尿外科专业委员会, *第三次全国学术会议论文汇编*, **2009**, 165 - 166.
- Trương Á Đại, Lư Tử Kiệt (2009).** Nghiên cứu lâm sàng về tính tương quan bệnh cơ, phân loại và biện chứng điều trị PĐLT-TTL. Hội thảo Trung Quốc về Trung tây y kết hợp - Chuyên gia tiết niệu ngoại khoa - *Tuyển tập Luận văn học thuật toàn quốc lần thứ 3*, **2009**, 165 - 166.
- 70. 孔珉立、王亮 (2008).** *中西医结合实用心血管病学*, 东南大学出版社, 536 - 542.
- Khổng Dân Lập, Vương Lượng (2008).** *Thực dụng Trung Tây y kết hợp tâm huyết quản bệnh học*, Nhà xuất bản Đại học Đông Nam, 536 - 542.
- 71. 宽海骅 (2010).** *前列腺增生症的中医临床研究*, 中国中医研究院研究生部, 北京, 63 - 71.
- Khoan Hải Hoa (2010).** *Nghiên cứu Trung y lâm sàng chứng tiền liệt tuyến tăng sinh*, Bộ Nghiên cứu sinh Viện Trung y Trung Quốc, Bắc Kinh, 63 - 71.
- 72. Nguyễn Thị Thu Hà (2016).** *Lâm chứng, Bệnh học nội khoa y học cổ truyền*, Nhà xuất bản y học, 144 - 151.

73. **Nguyễn Nhược Kim (2012)**. Phì đại lành tính tuyến tiền liệt, *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 126 - 129.
74. **Trần Thúy, Phạm Duy Nhac, Hoàng Bảo Châu (2011)**. Tiểu tiện ít, tiểu tiện khó và bí tiểu tiện, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 125 - 126.
75. **Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác (2008)**, *Hải Thượng Y tông tâm lĩnh*, Nhà xuất bản Y học (2008), 33 - 34.
76. **Nguyễn Thiên Quyến (2008)**. Chứng hậu toàn thân, *Chẩn đoán phân biệt chứng hậu trong đông y*, 449 - 456.
77. **Hoàng Bảo Châu (1995)**. Chức năng sinh lý tạng phủ, *Lý luận cơ bản y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, 33 - 44.
78. **邱云轿 (2008)**. 前列腺增生中医型相关因素分析, 广州中医药大学, 博士学位文。
- Câu Vân Kiều (2008)**. Phân tích nhân tố tương quan trong Trung y phân thể chứng Tiền liệt tuyến tăng sinh, *Tạp chí Trung Y dược Quảng Châu*, Trung Quốc, **25**, 28-32.
79. **馮彩云、等(2006)**. “前列腺增生宜從症論治”. *中醫研究-中醫研究編輯部*, (3), 44 - 46.
- Phùng Thái Vân và cs (2006)**. “Luận trị PDLTTTL”. *Tạp chí Nghiên cứu Trung y - kỳ 3*, 44 - 46.
80. **苏全新 (2010)**. 李日庆辩证治泌尿男科疾病经验初探. *北京中医药*, 2010, **29 (11)** , 829 - 831.
- Tô Toàn Tân (2010)**. Kinh nghiệm biện chứng luận trị bệnh nam khoa tiết niệu của Lý Nhật Khánh. *Trung y dược Bắc Kinh*, 2010, **29(11)**, 829-831.
81. **刘利华 (2013)**. 良性前列腺增生症的病因病机及辨证论治. *现代中西医结合杂志*, 2013年2月第19卷第1期, 23 - 26.

- Luu Lợi Hoa (2013).** Biện chứng luận trị và nguyên nhân cơ chế của chứng tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính. *Tạp chí Hiện đại Trung Tây y kết hợp*, tháng 2 năm 2013, quyển thứ 19, kỳ 1, trang 23 - 26.
- 82. 王久源 (2008).** 从脏腑论治前列腺增生. *河南中医杂志*, 第 28 卷第 7 期, 2008 年 7 月, 34 - 36.
- Vương Cửu Nguyên (2008).** Từ tạng phủ luận trị TSLT-TTL Trung y *Hà Nam tạp chí*, Kỳ 7 quyển 28, tháng 7-2008, trang 34 - 36.
- 83. 朱文雄, 杨晶, 贺哲淳, 刘涛 (2015).** 治疗良性前列腺增生症用药规律研究. *中医学报总*, 第 200 期, 第 30 卷, 2015 年 1 月 1 日第 1 期, 57 - 58.
- Chu Văn Hùng, Dương Tinh, Lưu Đào (2015).** Trị liệu chứng tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính cùng với nghiên cứu quy luật dùng thuốc. *Học báo Trung y*, Kỳ 200, quyển 30 Kỳ 1 ngày 1 tháng 1 năm 2015, trang 57 - 58.
- 84. 赵冰, 李海松, 王彬, 莫旭威, 党进 (2014).** 补肾活血法在治疗前列腺增生症中的理论探讨. *中国性科学*, 2014 年 3 月第 23 卷第 3 期, 36 - 39.
- Triệu Băng, Lý Hải Tùng, Vương Ân, Mạc Húc Uy, Đảng Tiến (2014).** Pháp bổ thận hoạt huyết trong điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt. *Khoa học giới tính Trung Quốc*, kỳ 3 quyển 23 tháng 3 năm 2014, 36 - 39.
- 85. 那彦群、叶章群, 孙光 (2011).** 中国泌尿科疾病诊断治疗指南 2011 版. 北京, 人民卫生出版社, 2011, 122 - 125.

- Na Ngạn Quân, Diệp Chương Quân, Tử Quang (2011).** Chỉ nam chẩn đoán điều trị bệnh tiết niệu Trung Quốc. Bắc Kinh, Nhà xuất bản y tế nhân dân, 2011, 122 - 125.
- 86. 齐放 (2007).** 化瘀法治疗前列腺增生所致癃闭。 *北京中医*, (1), 51 - 53.
- Tê Phóng (2007).** Hóa ứ pháp điều trị Long bế do PĐLT-TTL. *Trung y Bắc Kinh*, 2007 (1), 51 - 53.
- 87. 王水炎 (2007).** *临床中医内科学*, 北京出版社 2007 年
- Vương Thuỷ (2007).** Trung y lâm sàng nội khoa học, Nhà xuất bản Bắc Kinh, 65 - 68.
- 88. Nguyễn Xuân Hương (1998).** Kết quả điều trị 158 bệnh nhân u xơ tiền liệt tuyến bằng thuốc dân tộc, *Tạp chí Y học thực hành*, **225 (9)**, 100 - 101.
- 89. Nguyễn Xuân Hương (2001).** Kết quả điều trị u xơ tiền liệt tuyến bằng nước sắc lá Trinh nữ hoàng cung. Đề tài khoa học cấp Bộ, 38 - 44.
- 90. Lê Anh Thư (2004),** Đánh giá tác dụng của viên nang trinh nữ hoàng cung trong điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt, *Luận văn thạc sỹ Y học*, Trường đại học Y Hà Nội, 40 - 46.
- 91. Trần Đức Thọ và cộng sự (2005).** Đánh giá tác dụng của viên nang Trinh nữ hoàng cung trong điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt. Đề tài cấp Bộ 2005, 38 - 46.
- 92. Nguyễn Thị Tú Anh (2003).** Đánh giá tác dụng của bài thuốc “Thận khí hoàn gia giảm” trong điều trị u PĐLT-TTL. *Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II*, Đại học Y Hà Nội, 35 - 44.
- 93. Nguyễn Bá Quế (2006).** Nghiên cứu tác dụng điều trị u PĐLT-TTL của bài thuốc MP05. *Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II*, Học viện Quân y, 32 - 45.

94. **Nguyễn Thị Tân (2008)**. Nghiên cứu tác dụng của cốm tan Tiên liệt thanh giải trong điều trị bệnh phì đại lành tính tuyến tiền liệt, *Luận án Tiến sỹ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội, 69 - 81.
95. **Trần Lập Công (2011)**. Nghiên cứu hiệu quả điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt của trà tan Thủy long, *Luận án tiến sỹ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội, 66 - 82.
96. **Lê Thị Hương (2014)**. Đánh giá hiệu quả điều trị của bài thuốc “Tế sinh thận khí thang” trên bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt. *Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.
97. **藥學中 (2001)**. 軟堅散結化痰降濁清熱利濕法治療前列腺增生證 217 例. *新中醫*- 第 12 期, 第 31 卷, 26-27 頁.
- Tưởng Học Trung (2001)**. Pháp nhuộm kiên tán kết hóa ứ giáng trọc thanh nhiệt lợi thấp điều trị 217 bệnh nhân PĐLT-TTL. *Tân Trung y - Kỳ 12 quyển 31*, trang 26- 27.
98. **郭元琪、等 (2001)**. 雙澤湯治療慢性前列腺炎 60 例. *新中醫- 中國自然科學核心期刊*. 第 3 期, 45-46 頁.
- Quách Nguyên Kỳ và cs (2001)**. Song trạch thang điều trị 60 bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt mạn tính. *Tân Trung y - Tạp chí Trung tâm khoa học tự nhiên Trung Quốc*, Kỳ 3, trang 45-46.
99. **聶志、曾宏偉、等 (2003)**. 尿淋膠囊治療前列腺增生證臨床觀察與藥學研究. *中國中醫藥信息雜誌*, 31 頁.
- Nhiếp Chí, Tăng Hùng Vĩ và cs (2003)**. Nghiên cứu dược học và quan sát lâm sàng của viên Niệu lâm điều trị PĐLT-TTL. *Tạp chí thông tin Trung y dược Trung Quốc*, trang 31.
100. **黃有龍 (2012)**. “補陽還五湯加減治療前列腺增生 32 例觀察”, *臨床醫學工程*, 第 19 卷第 05 期 817 頁.

- Hoàng Hữu Long (2012).** “Quan sát Bồ dương hoàn ngũ thang gia vị điều trị 32 ca tăng sinh tuyến tiền liệt”, *Công trình y học lâm sàng*, **19(5)**, 817.
- 101. 彭世桥, 朱立新, 程华 (2007).** 桂枝茯苓丸治疗前列腺增生症 100 例临床观察. *中医中药*, 2007, **4(8)**, 115.
- Bành Thế Kiều, Chu Lập Tân, Trình Hoa (2007).** Quan sát lâm sàng 100 bệnh nhân PĐLT-TTL điều trị bằng Quế chi phục linh hoàn. *Trung dược Trung Y*, 2007, **4(8)**, 115.
- 102. 蒋荣伟, 岳宗相, 王久源, 等 (2008).** 桂枝茯苓汤加味治疗良性前列腺增生症 54 例 [J]. *新中医*, 2008, **40 (1)**, 77 - 78.
- Tương Vinh Vĩ, Nhạc Tôn Tương, Vương Cửu Nguyên và cs (2008).** Quế chi phục linh thang gia vị điều trị 54 bệnh nhân PĐLT-TTL, *Tân Trung y*, 2008, **40 (1)**, 77 - 78.
- 103. 王成, 范先 (2009).** 桂枝茯苓丸治疗前列腺增生症 62 例临床报告. *齐齐哈尔医学院学报*, 2009, (19), 2142.
- Vương Thành, Phạm Tiên (2009).** Báo cáo lâm sàng 62 bệnh nhân PĐLT-TTL điều trị bằng Quế chi phục linh hoàn. *Học báo Bệnh viện Tê Tê Cấp Nhĩ*, 2009, (19), 2142.
- 104. 解品启, 晏吉春 (2011).** 桂枝茯苓丸合川芎嗪治疗前列腺增生症 120 例. *实用中医药杂志*, 17 (7), 25.
- Giải Phẩm Khải, Yên Cát Xuân (2011).** Quế chi Phục linh hoàn hợp Hoạt chất Xuyên khung điều trị 120 bệnh nhân TSLT-TTL. *Tạp chí thực dụng Trung y dược*, 2011, 17 (7), 25.
- 105. 刘成, 李磊 (2012).** 真武汤合桂枝茯苓丸治疗良性前列腺增生. *中国实用医药*, 2012, 5, 162-163.

- Luu Thành, Lý Lỗi (2012).** Chân vũ thang hợp Quế chi phục linh hoàn điều trị PDLT-TTL. *Thực dụng Y dược Trung Quốc*, 2012, 5 (5), 162-163.
- 106. 王勇, 孙大林, 金保方, 张新东, 夏国守, 徐福松 (2015).** 补肾导浊颗粒治疗良性前列腺增生症 65 例的临床研究. *中华中医药杂志*, 2015 年 10 月第 30 卷第 10 期, 75-77.
- Vương Dũng, Tôn Đại Lâm, Kim Bảo Phương và cs (2015).** Nghiên cứu lâm sàng thuốc Bổ thận đạo trọc điều trị 65 bệnh nhân TSLT-TTL. *Tạp chí Trung y dược Trung Hoa*, Kỳ 10 quyển 30 tháng 10 năm 2015, trang 75-77.
- 107. 董坚孙, 飞张立国 (2011).** 前列软坚方治疗良性前列腺增生. *现代中西医结合杂志*, 第 20 卷第 6 期, 2011 年 3 月, 708-709.
- Đổng Kiên Tôn, Phi Trương Lập Quốc (2011).** Tiên liệt nhuyễn kiên phương điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt. *Tạp chí Hiện đại Trung Tây y kết hợp*, 6 (20), 708-709.
- 108. 韩鹏, 张春江, 王辉, 项鹏飞 (2015).** 中西医结合治疗前列腺增生症 52 例. *辽宁阜新市中医医院泌尿科新*, 期 2015 年 4 月, 第 13 卷第 7 期, 50-51.
- Hàn Bằng, Trương Xuân Giang, Vương Huy và cs (2015).** 52 trường hợp kết hợp đông tây y điều trị chứng tăng sinh tuyến tiền liệt. *Liêu Ninh Phụ khoa tiết niệu y viện trung y Tân Phụ*, 13 (7), 50-51.
- 109. Đỗ Tất Lợi (2006).** *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 48 - 49, 215 - 217, 217-218, 441 - 443, 706 - 707, 732 - 734, 844 - 846, 848 - 850, 852 - 853, 857 - 862, 911 - 912.
- 110. Nguyễn Nhược Kim, Hoàng Minh Chung (2009).** *Dược học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 38 - 39, 70, 104 - 105, 121, 125, 127, 140-142, 169, 232, 239 - 240.

- 111. Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương và cs (2006),** Cây thuốc và động vật dùng làm thuốc ở Việt Nam, tập I, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật, 245 - 247, 557 - 560, 743 - 747.
- 112. Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương và cs (2006),** Cây thuốc và động vật dùng làm thuốc ở Việt Nam, tập II, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật, 203 - 205, 430 - 435, 545 - 548, 756 - 758, 976 - 978, 1045 - 1049, 1155 - 1158.
- 113. World Health Organization (2000),** *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization, 36 - 42.
- 114. Ducrot R., Joulo et al. (1965).** "Turner, screening methods in pharmacology", *Academic press*, pp. 114 - 115.
- 115. Jian-Hui Wu, Xiu-Rong Jiang, Gui-Ming Liu, Xiang-Yun Liu, Gui-Lin He and Zu-Yue Sun (2011),** "Oral exposure to low-dose bisphenol A aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats", *Toxicology and Industrial Health*, **27 (2)**, 1 - 10.
- 116. Hoàng Bảo Châu (1998).** *Phương thuốc cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 311.
- 117. Phạm Văn Trịnh (2009).** Tế sinh thận khí hoàn, *Phương tế học*, Nhà xuất bản Y học, 168 - 169.
- 118. Đỗ Trung Phần (2013).** *Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu ứng dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 46 - 49.
- 119. Đào Xuân Vinh (2008).** *Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hóa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 88 - 94, 116 - 119.
- 120. Alberto Briganti, Umberto Capitanio, et al. (2009).** "Benign prostatic hyperplasia and its aetiology", *European urology supplements* **8**, pp. 865 - 871.

- 121. Wang W, Bergh A (2004).** "Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium", *Prostate* **61**, pp. 60 - 72.
- 122. Cross N. A., Reid S. V., Harvey A. J. et al. (2006).** "Opposing actions of TGFbeta1 and FGF2 on growth, differentiation and extracellular matrix accumulation in prostatic stromal cells", *Growth Factors*, **24(4)**, pp. 233 - 241.
- 123. Luo Y., Waladali W., Li S. et al. (2008).** 17-beta-estradiol affects proliferation and apoptosis of rat prostatic smooth muscle cells by modulating cell cycle transition and related proteins. *Cell. Biol. Int.*, **32(8)**, 899 - 905.
- 124. Trần Quang Minh (2006).** *Đánh giá hiệu quả điều trị của viên nén Tadimax trên bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú bệnh viện, Trường Đại học Y Hà Nội, 35 - 41.
- 125. Nguyễn Văn Hưng, Đỗ Thị Khánh Hỷ (2009).** "Đánh giá hiệu quả điều trị PDLT-TTL bằng phối hợp thuốc", *Tạp chí Y học Việt Nam* **4(1)**, 52 - 56.
- 126. Jianteng Wei, et al. (2012).** "Oleanolic acid potentiates the antitumor activity of 5-flourouracil in pancreatic cancer cells", *Oncol Rep*, **28 (4)**, 1339 - 1345.

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. TỔNG QUAN VỀ TĂNG SINH LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI	3
1.1.1. Giải phẫu và sinh lý tuyến tiền liệt	3
1.1.2. Bệnh nguyên, bệnh sinh của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt	5
1.1.3. Ảnh hưởng của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt lên hệ tiết niệu .	9
1.1.4. Chẩn đoán tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.....	10
1.1.5. Điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.....	14
1.2. TỔNG QUAN VỀ TĂNG SINH LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN	20
1.2.1. Quan niệm về “long bế” và “di niệu” trong y văn cổ	20
1.2.2. Quan niệm về tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt hiện nay theo y học cổ truyền.....	21
1.2.3. Nguyên nhân và biện chứng luận trị của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt theo y học cổ truyền	24
1.2.4. Các thể lâm sàng của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt và điều trị theo y học cổ truyền.....	29
1.3. TỔNG QUAN CÁC NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ TĂNG SINH LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT BẰNG THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN	30
1.3.1. Các nghiên cứu ở trong nước	30
1.3.2. Các nghiên cứu ở nước ngoài.....	33
1.4. TỔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU....	Error! Bookmark not defined.
1.4.1. Cơ sở khoa học xây dựng bài thuốc nghiên cứu	37

1.4.2. Tổng quan về các vị thuốc trong bài thuốc nghiên cứu	38
Chương 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP	
NGHIÊN CỨU	42
2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU	42
2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	44
2.2.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm.....	44
2.2.2. Nghiên cứu trên lâm sàng	45
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	48
2.3.1. Phương pháp nghiên cứu trên thực nghiệm	48
2.3.2. Phương pháp nghiên cứu trên lâm sàng.....	54
2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU	59
2.5. ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU	59
2.6. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU	59
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	61
3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM	61
3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của cốm “Tiền liệt HC”	61
3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cốm “Tiền liệt HC”.	61
3.1.3. Nghiên cứu tác dụng chống viêm của Tiền liệt HC trên thực nghiệm.	71
3.1.4. Nghiên cứu tác dụng của cốm Tiền liệt HC trên mô hình tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt thực nghiệm.....	76
3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG.....	81
3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.....	81
3.2.2. Hiệu quả điều trị TSLT-TTL của cốm “Tiền liệt HC”	86
3.2.3. Các tác dụng không mong muốn của thuốc	98
Chương 4: BÀN LUẬN.....	100
4.1. VỀ THUỐC NGHIÊN CỨU: CỐM TIỀN LIỆT HC.....	100

4.2. VỀ ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG CỦA CỐM TIỀN LIỆT HC TRÊN THỰC NGHIỆM.....	102
4.2.1. Về độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của cốm Tiền liệt HC trên thực nghiệm	102
4.2.2. Về tác dụng chống viêm của cốm Tiền liệt HC trên thực nghiệm ...	107
4.3. VỀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA CỐM TIỀN LIỆT HC TRÊN BỆNH NHÂN TĂNG SINH LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT	114
4.3.1. Về đặc điểm lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu.....	114
4.3.2. Về hiệu quả điều trị của cốm Tiền liệt HC trên bệnh nhân tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt	120
4.4. VỀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC	135
4.4.1. Kết quả theo dõi các tác dụng không mong muốn của thuốc trên lâm sàng.....	135
4.4.2. Kết quả theo dõi một số chỉ số trên cận lâm sàng.....	136
KẾT LUẬN	137
ĐỀ XUẤT	139
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1.	Ảnh hưởng của cốm Tiền liệt HC đến thể trọng thỏ	62
Bảng 3.2.	Ảnh hưởng của cốm Tiền liệt HC đến số lượng hồng cầu	62
Bảng 3.3.	Ảnh hưởng của cốm Tiền liệt HC đến hàm lượng huyết sắc tố .	63
Bảng 3.4.	Ảnh hưởng của cốm Tiền liệt HC đến số lượng bạch cầu	63
Bảng 3.5.	Ảnh hưởng của cốm Tiền liệt HC đến công thức bạch cầu	64
Bảng 3.6.	Ảnh hưởng của cốm Tiền liệt HC đến số lượng tiểu cầu.....	64
Bảng 3.7.	Ảnh hưởng của cốm Tiền liệt HC đến hoạt độ AST	65
Bảng 3.8.	Ảnh hưởng của cốm Tiền liệt HC đến hoạt độ ALT	65
Bảng 3.9.	Ảnh hưởng của cốm Tiền liệt HC đến bilirubin toàn phần	66
Bảng 3.10.	Ảnh hưởng của cốm Tiền liệt HC đến nồng độ albumin.....	66
Bảng 3.11.	Ảnh hưởng của cốm Tiền liệt HC đến cholesterol toàn phần	67
Bảng 3.12.	Ảnh hưởng của cốm Tiền liệt HC đến nồng độ creatinin.....	67
Bảng 3.13.	Tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột	72
Bảng 3.14.	Tác dụng của Tiền liệt HC lên trọng lượng u hạt	75
Bảng 3.15.	Sự thay đổi cân nặng chuột sau 4 tuần uống thuốc	76
Bảng 3.16.	Tác dụng của Tiền liệt HC lên trọng lượng tuyến khi cân tươi..	77
Bảng 3.17.	Trọng lượng tuyến tiền liệt sau khi sấy khô	78
Bảng 3.18.	Sự phân bố về thời gian phát hiện bệnh của bệnh nhân trong nghiên cứu.....	82
Bảng 3.19.	Đặc điểm các bệnh kết hợp ở bệnh nhân nghiên cứu	84
Bảng 3.20.	Nồng độ PSA của bệnh nhân nghiên cứu	86
Bảng 3.21.	Sự phân bố mức độ điểm IPSS trước và sau điều trị.....	87
Bảng 3.22.	Phân bố mức độ điểm QoL trước và sau điều trị.....	89
Bảng 3.23.	Sự thay đổi số lần tiểu đêm trước và sau điều trị	89
Bảng 3.24.	Phân bố lượng nước tiểu tồn dư trước và sau điều trị	91

Bảng 3.25.	Phân bố mức độ thể tích tuyến tiền liệt trước và sau điều trị	93
Bảng 3.26:	Diễn biến các triệu chứng theo YHCT trước và sau điều trị	94
Bảng 3.27.	Liên quan kết quả điều trị và tuổi	95
Bảng 3.28.	Liên quan kết quả điều trị và thời gian mắc bệnh.....	96
Bảng 3.29.	Liên quan kết quả điều trị và mức độ RLTT theo thang điểm IPSS khi vào viện.....	96
Bảng 3.30.	Liên quan kết quả điều trị và thể tích nước tiểu tồn dư khi vào viện	97
Bảng 3.31.	Liên quan kết quả điều trị và thể tích TTL khi vào viện	97
Bảng 3.32.	Triệu chứng lâm sàng không mong muốn ở bệnh nhân nghiên cứu	98
Bảng 3.33.	Kết quả xét nghiệm công thức máu trước và sau đợt điều trị.....	98
Bảng 3.34.	Biến đổi các chỉ số sinh hoá trước và sau điều trị	99

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Ảnh hưởng của Tiền liệt HC đến thể tích dịch rỉ viêm trong ổ bụng chuột.....	73
Biểu đồ 3.2.	Ảnh hưởng của TLHC đến số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm.....	74
Biểu đồ 3.3.	Ảnh hưởng của Tiền liệt HC đến hàm lượng Protein trong dịch rỉ viêm	75
Biểu đồ 3.4.	Phân bố tuổi của bệnh nhân TSLT-TTL trong nghiên cứu	81
Biểu đồ 3.5.	Đặc điểm điều trị TSLT-TTL trong tiền sử.....	83
Biểu đồ 3.6.	Đặc điểm các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu..	85
Biểu đồ 3.7.	Thay đổi Điểm IPSS trung bình trước và sau điều trị	86
Biểu đồ 3.8.	Sự thay đổi điểm QoL trung bình trước và sau điều trị.....	88
Biểu đồ 3.9.	Lưu lượng dòng tiểu trung bình trước và sau điều trị	90
Biểu đồ 3.10.	Sự thay đổi thể tích nước tiểu tồn dư trước và sau điều trị	91
Biểu đồ 3.11.	Thể tích tuyến tiền liệt trung bình trước và sau điều trị	92
Biểu đồ 3.12.	Kết quả điều trị chung.....	95

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1.	Tuyến tiền liệt qua thiết đồ đứng dọc	3
Hình 1.2.	Ảnh hưởng của TSLT-TTL lên hệ tiết niệu	9
Ảnh 3.1.	Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng Tế bào gan bình thường.....	68
Ảnh 3.2.	Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng Tế bào gan bình thường.....	68
Ảnh 3.3.	Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 sau 12 tuần uống thuốc thử Tế bào gan bình thường	69
Ảnh 3.4.	Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 sau 12 tuần uống thuốc thử (HE x 400) Tế bào gan bình thường.....	69
Ảnh 3.5.	Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2 sau 12 tuần uống thuốc thử Tế bào gan bình thường	69
Ảnh 3.6.	Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2 sau 12 tuần uống thuốc thử Tế bào gan bình thường	70
Ảnh 3.7.	Hình thái vi thể thận thỏ lô chứng Thận bình thường	70
Ảnh 3.8.	Hình thái vi thể thận thỏ lô chứng Thận thoái hóa nhẹ tế bào ống lượn gần	70
Ảnh 3.9.	Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 1 sau 12 tuần uống thuốc thử Thận bình thường.....	71
Ảnh 3.10.	Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 2 sau 12 tuần uống thuốc thử Thận bình thường.....	71
Ảnh 3.11.	Lô 1: Hình ảnh vi thể TTL bình thường	79
Ảnh 3.12.	Lô 2: Hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt phì đại rõ	79
Ảnh 3.13.	Lô 3: Hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt	80
Ảnh 3.14.	Lô 4: Hình ảnh vi thể tuyến tiền liệt bình thường	80

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là: **Lại Thanh Hiền**, nghiên cứu sinh khoá 32 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Y học cổ truyền xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của GS.TS. Nguyễn Nhược Kim và PGS.TS. Đỗ Thị Khánh Hỷ.
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 nơi nghiên cứu.

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

Hà nội ngày tháng năm 2017

Người viết cam đoan

Lại Thanh Hiền

NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

ALT	: Alanine aminotransferase
AST	: Aspartate aminotransferase
BN	: Bệnh nhân
CLCS	: Chất lượng cuộc sống
DHT	: Dihydrotestosteron
ĐĐVN	: Dược điển Việt Nam
ĐĐTQ	: Dược điển Trung Quốc
ĐC	: Đối chứng
ĐT	: Điều trị
HE	: Hematoxylin - Eosin
IPSS	: International Prostate Symptoms Score (Thang điểm triệu chứng tuyến tiền liệt quốc tế)
LD ₅₀	: Lethal dose 50 (Liều gây chết cho 50% số động vật thử nghiệm)
LLDT	: Lưu lượng dòng tiểu
NC	: Nghiên cứu
NTTD	: Nước tiểu tồn dư
PSA	: Prostate Specific Antigen (Kháng nguyên đặc hiệu với TTL)
QoL	: Quality of Life (Chất lượng cuộc sống)
RLTT	: Rối loạn tiểu tiện
TCCS	: Tiêu chuẩn cơ sở
TDKMM	: Tác dụng không mong muốn
TSLT-TTL	: Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt
TTL	: Tuyến tiền liệt
V _{td}	: Thể tích nước tiểu tồn dư
WHO	: World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)
YHCT	: Y học cổ truyền
YHHĐ	: Y học hiện đại

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LẠI THANH HIỀN

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ HIỆU QUẢ
CỦA CỎM “TIỀN LIỆT HC” TRONG
ĐIỀU TRỊ TĂNG SINH LÀNH TÍNH
TUYẾN TIỀN LIỆT**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

LẠI THANH HIỀN

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ HIỆU QUẢ
CỦA CỎM “TIỀN LIỆT HC” TRONG
ĐIỀU TRỊ TĂNG SINH LÀNH TÍNH
TUYẾN TIỀN LIỆT**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 62720201

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. Nguyễn Nhược Kim
2. PGS.TS. Đỗ Thị Khánh Hỷ

HÀ NỘI - 2017