

KHẢO SÁT CƠ CHẾ PHÂN TỬ CỦA BÀI THUỐC THẬN KHÍ HOÀN TRONG ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG TIỀN MÃN KINH THỂ THẬN DƯƠNG HƯ

Lê Thị Lan Phương¹, Đỗ Thanh Sang¹,
Nguyễn Thị Hồng Hiểu¹, Trương Minh Nhựt¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát cơ chế phân tử của bài thuốc Thận khí hoàn (TKH) trong điều trị hội chứng Tiền mãn kinh Hội chứng Thận dương hư.

Đối tượng và phương pháp: Tất cả các hợp chất hóa học của các vị thuốc trong bài TKH được thu thập và sàng lọc bởi BATMAN-TCM. Tất cả các gen của người liên quan đến hội chứng Thận dương hư được tìm kiếm và sàng lọc từ cơ sở dữ liệu GeneCards®, OMIM® và TTD. Tương tác protein-protein (PPI) được phân tích bằng công cụ STRING phiên bản 12.0 và mạng lưới thành phần-đích tác động-con đường (ITP) được phân tích bằng phần mềm Cytoscape phiên bản 3.10.1. Cuối cùng, thử nghiệm docking phân tử giữa ligand và protein được tiến hành bằng công cụ ReverseDock. **Kết quả:** 151 hợp chất hóa thực vật thỏa yêu cầu được lựa chọn với 561 mục tiêu tác động liên quan giữa các thành phần hoạt chất trong bài thuốc TKH và Thận dương hư. Mạng lưới PPI được phân tích có liên quan đến 3096 Quá trình Sinh học, 270 Chức năng Phân tử, 151 Thành phần Tế bào và 222 Con đường KEGG. Mạng lưới ITP được xây dựng với 815 nút và 20.710 cạnh. Cuối cùng, các protein PRKCB, PGR và AKT1 gắn kết mạnh với các hợp chất

hóa học trong bài thuốc TKH. **Kết luận:** Các hoạt chất chính trong bài thuốc TKH thể hiện tác dụng điều trị Thận dương hư đã được khám phá bao gồm acid dehydrotrametenolic, acid tumulosic (từ vị thuốc Phục linh) và acid pimaric (từ vị thuốc Sơn thù) thông qua gắn kết với các protein PRKCB, PGR và AKT1. Các con đường truyền tín hiệu MAPK và truyền tín hiệu hormon thyroid có thể là những hướng tác động chủ yếu của bài thuốc TKH trong điều trị bệnh cảnh Thận dương hư của hội chứng Tiền mãn kinh.

Từ khóa: Thận khí hoàn, Thận dương hư, Tiền mãn kinh, Cơ chế phân tử, Dược lý mạng.

SUMMARY

INVESTIGATING MOLECULAR MECHANISM OF THE SHEN QI HUAN IN TREATING KIDNEY YANG DEFICIENCY IN PREMENOPAUSAL SYNDROME

Objectives: Investigating the potential mechanisms of the Shen Qi Huan (SQH) in treating Kidney Yang deficiency in premenopausal syndrome. **Subjects and Methods:** All phytochemical compounds of the herbs in the SQH were collected and screened by BATMAN-TCM. All human genes related to Kidney Yang Deficiency were searched and filtered from the GeneCards®, OMIM®, and TTD databases. Protein-protein interactions (PPI) were analyzed using the STRING tool version 12.0, and the ingredient-target-pathway (ITP) network was analyzed using Cytoscape software version 3.10.1. Finally, molecular docking experiments

¹Khoa Y học Cổ truyền, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Trương Minh Nhựt

Email: truongminhnhut@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 28.6.2024

Ngày phản biện khoa học: 1.7.2024

Ngày duyệt bài: 10.8.2024

between ligands and proteins were conducted using the ReverseDock tool. **Results:** A total of 151 phytochemical compounds meeting the requirements were selected, with 561 related target interactions between the active ingredients of the SQH and Kidney Yang Deficiency. The analyzed PPI network was associated with 3,096 Biological Processes, 270 Molecular Functions, 151 Cellular Components, and 222 KEGG pathways. The ITP network was constructed with 815 nodes and 20,710 edges. Finally, three proteins PRKCB, PGR, and AKT1 showed strong binding with the chemical compounds in the formula. **Conclusion:** The main active ingredients in the SQH that exhibited therapeutic effects for Kidney Yang Deficiency have been identified as dehydrotrametenolic acid, tumulosic acid (from *Poria*), and pimaric acid (from *Fructus Corni officinalis*) through their binding with the proteins PRKCB, PGR, and AKT1. The MAPK signaling pathway and thyroid hormone signaling pathway were likely the primary mechanisms of action of the formula in treating Kidney Yang Deficiency in premenopausal syndrome.

Keywords: Shen Qi Huan, Kidney Yang Deficiency, Premenopausal syndrome, Molecular mechanisms, Network pharmacology.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng tiền mãn kinh, còn gọi là hội chứng mãn kinh, chủ yếu xảy ra trước và sau khi mãn kinh, thường gặp ở độ tuổi từ 45 đến 55, có liên quan trực tiếp đến việc giảm nồng độ estrogen và suy giảm chức năng buồng trứng và thường đi kèm với các triệu chứng thần kinh và tâm lý. Thời kỳ tiền mãn kinh là giai đoạn sinh lý đặc biệt khi cơ thể bắt đầu lão hóa, đặc biệt là chức năng sinh sản dần suy yếu với các triệu chứng bao gồm bốc hỏa, đổ mồ hôi, nóng bừng mặt, kèm theo khó chịu, dễ cáu gắt, hồi hộp, mất ngủ, tâm

trạng bất thường, đau lưng, đau chân, chóng mặt, mệt mỏi, giảm trí nhớ, cảm giác da bất thường, và có thể gây teo cơ quan sinh dục và vú. Hội chứng tiền mãn kinh chủ yếu do suy giảm chức năng buồng trứng và giảm estrogen, do đó, hiện nay phương pháp điều trị bằng Y học hiện đại (YHHĐ) là liệu pháp thay thế hormon. Tuy nhiên, một số tác dụng phụ và nguy cơ như xuất huyết tử cung, tác dụng phụ của hormon sinh dục, nguy cơ ung thư nội mạc tử cung và ung thư vú đã được ghi nhận trên lâm sàng. Ngược lại, thuốc Y học cổ truyền (YHCT) hầu như không có tác dụng phụ, chú trọng vào việc điều chỉnh cân bằng âm dương trong cơ thể, giúp duy trì cân bằng sinh lý [1, 5].

Tiền mãn kinh thuộc phạm trù các chứng “kinh đoạn tiền hậu chư chứng”, “uất chứng”, “tạng tảo”, “bách hợp bệnh” của YHCT. Phụ nữ trong thời kỳ mãn kinh, Thận khí dần suy yếu, Xung Nhâm lưỡng mạch hư nhược, thiên quý dần suy kiệt, kinh nguyệt thiếu hụt, Âm Dương mất cân bằng, gây rối loạn chức năng tạng phủ, dẫn đến một loạt các triệu chứng. Cơ sở bệnh lý là do chức năng tạng phủ như Can và Thận bị rối loạn, xuất hiện các sản phẩm bệnh lý là Huyết ứ và Đàm thấp. Hơn nữa, một số bệnh cảnh của hội chứng tiền mãn kinh đã được ghi nhận trên thực tế lâm sàng như Thận âm hư, Tâm Thận bất giao, Can Thận âm hư, ... và đặc biệt là Thận dương hư [1]. Thận dương là gốc của Dương khí toàn thân. Thận dương hư không thể thúc đẩy tinh thần, thường biểu hiện tâm trạng lạnh nhạt, giảm năng lượng, suy nhược tinh thần, lười biếng ít hoạt động [6]. Ngoài những triệu chứng chung trên, người bệnh tiền mãn kinh thuộc hội chứng Thận dương hư sẽ được chẩn đoán với các triệu chứng đặc trưng như: đau lưng lạnh, đầu gối yếu, tinh thần ủ rũ, mặt xám, giảm

ham muốn, đi tiểu nhiều hoặc không kiểm soát, mệt mỏi nhiều, rối loạn kinh nguyệt, lượng kinh nhiều hoặc ít, màu nhạt, chất dịch loãng. Lưỡi nhạt, rêu lưỡi trắng trơn, mạch trầm tế mà trì. Và được điều trị với phép trị chính là Ôn dương phủ Thận do đó bài thuốc Thận khí hoàn thường được sử dụng trong điều trị hội chứng Thận dương hư ở người bệnh Tiền mãn kinh theo lý luận YHCT [1].

Phương pháp nghiên cứu dược lý mạng là một phương pháp tích hợp trong phương pháp in silico để thiết lập mạng lưới “protein-hợp chất-bệnh-gen” nhằm tiết lộ các cơ chế cơ bản cho các hoạt động trị liệu hiệp đồng của thuốc. Đối với Y học cổ truyền, nghiên cứu dược lý mạng góp phần sàng lọc ban đầu các hợp chất có hoạt tính sinh học

của dược liệu/vị thuốc và hướng trị liệu mới để khám phá sâu hơn về cơ chế điều trị bệnh [3]. Đối với bài thuốc Thận khí hoàn, chưa có nghiên cứu về cơ chế tác động của bài thuốc trên bệnh cảnh Thận dương hư của hội chứng tiền mãn kinh được ghi nhận. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu khảo sát cơ chế phân tử của bài thuốc bằng thử nghiệm dược lý mạng và in silico.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Thành phần hóa học của các vị thuốc trong Thận khí hoàn (TKH).

Thành phần bài thuốc: Thành phần bài thuốc TKH được trình bày ở Bảng 1 [1].

Bảng 1. Thành phần và hàm lượng bài thuốc Thận khí hoàn

Tên vị thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng (g)
Thục địa (RG)	Radix Rehmanniae glutinosae praeparata	24
Phụ tử chế (AC)	Radix Aconiti lateralis praeparata	3
Quế chi (CR)	Ramulus Cinnamomi	3
Hoài sơn (DP)	Tuber Dioscoreae persimilis	12
Sơn thù (CO)	Fructus Corni officinalis	12
Đơn bì (PS)	Cortex Radicis Paeoniae suffruticosae	9
Bạch linh (PC)	Poria	9
Trạch tả (AP)	Rhizoma Alismatis	9

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Sàng lọc thành phần hóa học của bài thuốc TKH

Thành phần hóa học của các vị thuốc trong bài thuốc TKH được thu thập và nạp vào phần mềm Excel 2016. Tên InChI và SMILES của chúng được xác định thông qua cơ sở dữ liệu PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Tiếp theo, các hợp chất được sàng lọc bằng phần mềm SwissADME được nạp vào cơ sở dữ liệu BATMAN-TCM (<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>) cho quá trình tìm kiếm đích tác động tiềm năng

với điều kiện sàng lọc được cài đặt với score cutoff = 20 và $p < 0,05$ [3].

Chiến lược tìm kiếm: Quá trình tìm kiếm được tiến hành trên cơ sở dữ liệu Google Scholar với từ khóa tìm kiếm: “Tên khoa học của vị thuốc” + “review”.

Tiêu chí lựa chọn: Các bài báo tổng quan về thành phần hóa học của từng vị thuốc. Trong một vị thuốc, nếu có nhiều bài báo tổng quan về thành phần hóa học thì lựa chọn bài báo có số lượng thành phần hóa học nhiều nhất.

2.2.2. Sàng lọc gen liên quan hội chứng Thận dương hư

Tất cả các gen của người liên quan đến hội chứng Thận dương hư được tìm kiếm và sàng lọc từ cơ sở dữ liệu GeneCards® (<https://www.genecards.org/>), Online Mendelian Inheritance in Man® (OMIM®, <https://omim.org/>) và Therapeutic Target Database (TTD, <http://db.idrblab.net/ttd/>) với từ khóa “Kidney Yang Deficiency” [3]. Kết quả tìm kiếm được nạp vào phần mềm Excel 2016.

2.2.3. Phân tích mạng lưới Tương tác Protein-Protein (PPI)

Tương tác protein-protein được phân tích bằng cách nạp các giá trị trùng lặp giữa kết quả các đích tác động tiềm năng của các hoạt chất trong bài thuốc TKH và kết quả đích tác động tiềm năng của Thận dương hư vào STRING phiên bản 12.0 (<https://string-db.org/>). Các điều kiện phân tích được thiết lập là “Homo sapiens” và điểm số tương tác $> 0,4$ [3].

2.2.4. Phân tích mạng lưới Thành phần-Đích tác động-Con đường (ITP)

Mạng lưới mối quan hệ giữa các hoạt chất trong bài thuốc TKH, các đích tác động chung liên quan đến Thận dương hư, và các con đường tác động được phân tích bằng phần mềm Cytoscape phiên bản 3.10.1. Các tham số cấu trúc liên kết của mạng lưới phức tạp này được xác định bằng lệnh “Network Analyzer” trong phần mềm [3]. Các hợp chất và các protein mục tiêu có mức độ tương tác cao trong mạng được lấy được lựa chọn cho thử nghiệm docking.

2.2.5. Thử nghiệm docking phân tử

Quá trình docking phân tử giữa các hợp chất và đích tác động liên quan nhiều nhất đến Thận dương hư được thực hiện bằng công cụ ReverseDock (<https://reversedock.biologie.uni-freiburg.de/>).

ReverseDock hỗ trợ các nhà nghiên cứu tiến hành các thử nghiệm blind high-throughput docking bằng AutoDock Vina cho các phối tử và protein đã được lựa chọn. Cấu trúc 3D của các hợp chất có thông số “Degree” cao, sau quá trình phân tích ITP, được lấy từ cơ sở dữ liệu PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) và lưu trữ ở định dạng *.mol2. Cấu trúc tinh thể của các đại phân tử protein được lấy từ cơ sở dữ liệu RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>) và lưu trữ ở định dạng *.pdb. Quá trình docking phân tử sau đó được tiến hành và giá trị “năng lượng liên kết” giữa phối tử và protein được ghi nhận [3].

2.2.6. Phương pháp thống kê

Dữ liệu được lý mạng được xử lý thông qua phần mềm Excel 2016 và Cytoscape phiên bản 3.10.1. Các kết quả phân tích con đường GO và KEGG được trình bày bằng phần mềm thống kê R. Giá trị p đã được điều chỉnh bằng phương pháp Benjamini-Hochberg và $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thành phần hóa học của các vị thuốc trong bài thuốc TKH

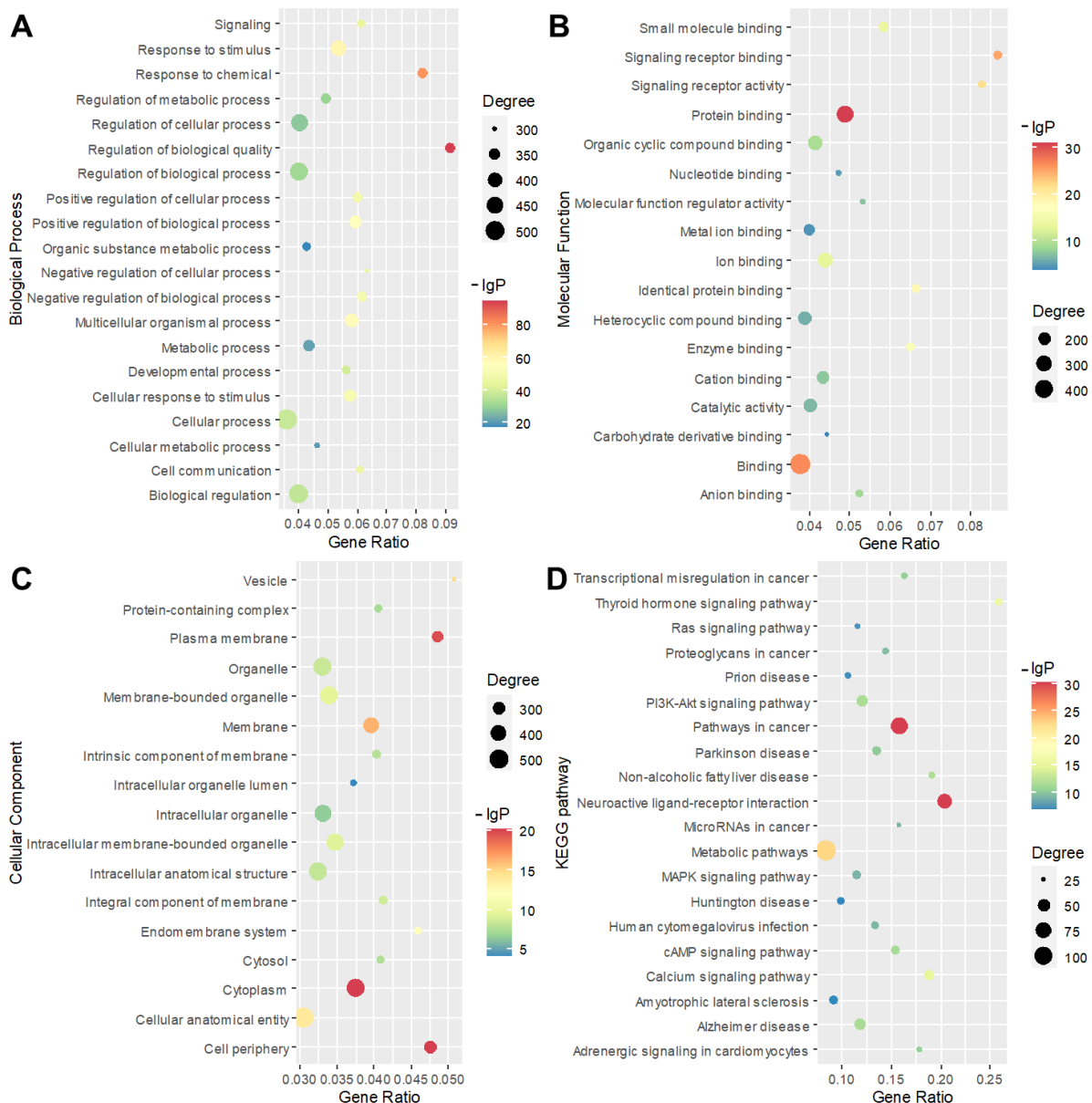
Thành phần hóa học của các vị thuốc trong bài thuốc TKH được thu thập từ các báo cáo nghiên cứu trên cơ sở dữ liệu Google Scholar với 695 hợp chất hóa thực vật được ghi nhận. Sau quá trình sàng lọc bằng công cụ BATMAN-TCM, 151 hợp chất hóa thực vật thỏa yêu cầu lựa chọn, trong đó có 13 hoạt chất từ Thực địa, 28 hoạt chất từ Phụ tử chế, 22 hoạt chất từ Quế chi, 5 hoạt chất từ Hoài sơn, 10 hoạt chất từ Sơn thù, 19 hoạt chất từ Đơn bì, 38 hoạt chất từ Phục linh và

16 hoạt chất từ Thạch tả. Các hoạt chất được mã hóa và được sử dụng cho nghiên cứu được lý mạng.

3.2. Kết quả sàng lọc gen liên quan đến Thận dương hư

14.938 gen liên quan đến bệnh cảnh Thận dương hư được tìm thấy trên 3 cơ sở dữ liệu

GeneCards, OMIM và TTD. Tiếp theo, các gen được so sánh với các đích tác động của các hợp chất có hoạt tính trong bài thuốc TKH được đề xuất từ công cụ BATMAN-TCM. Kết quả có 561 mục tiêu tác động liên quan giữa các thành phần hoạt chất trong bài thuốc THK và Thận dương hư.



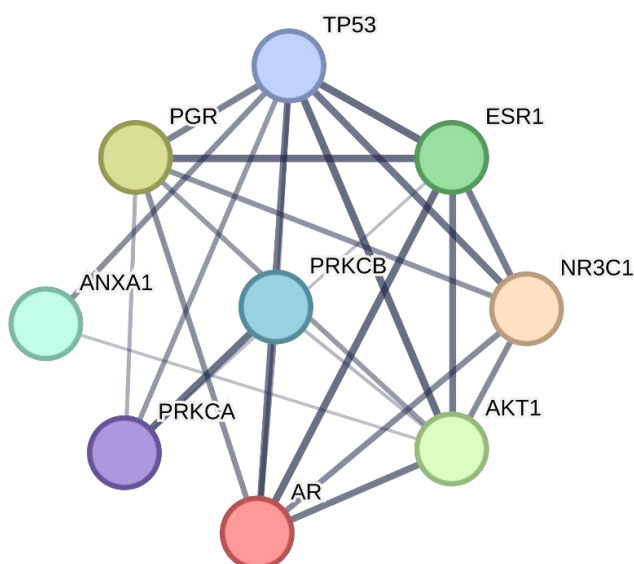
Hình 1. Các con đường GO và KEGG chính có tiềm năng trong điều trị Thận dương hư

(A: Quá trình sinh học; B: Chức năng phân tử; C: Thành phần tế bào; D: Con đường KEGG; Degree: Mức độ (số lượng gen tương tác); Gene Ratio: Tỷ lệ gen (tỷ lệ giữa số lượng gen trong mạng được chú thích và tổng số gen được gán))

3.3. Mạng lưới tương tác Protein-Protein (PPI)

Sự liên kết giữa 561 mục tiêu điều trị bệnh cảnh Thận dương hư đã được phân tích sử dụng công cụ STRING với kết quả có liên quan đến 3096 Quá trình Sinh học (Biological Process), 270 Chức năng Phân tử (Molecular Function) và 151 Thành phần Tế bào (Cellular Component) theo Gene

Oncology (GO) và 222 Con đường KEGG (KEGG pathway). Tiếp theo, mạng lưới tương tác protein-protein (PPI) giữa các mục tiêu của bài thuốc TKH và Thận dương hư đã được phân tích bằng phần mềm Cytoscape phiên bản 3.10.1. Các mục tiêu quan trọng được xác định dựa trên số lượng tương tác (degree) và sự tương tác này có thể đóng góp quan trọng vào hiệu quả dược lý. Hình 1A đến 1D thể hiện một số con đường GO và KEGG chính có tiềm năng liên quan trong điều trị Thận dương hư. Hình 2 thể hiện sự tương tác giữa các đích tác động chính của Thận dương hư.



Hình 2. Tương tác protein-protein một số đích tác động chính

3.4. Mạng lưới tương tác Thành phần-Đích tác động-Con đường (ITP)

Mạng lưới Thành phần-Đích tác động-Con đường (ITP) tác động của các hợp chất hóa thực vật trong bài thuốc TKH trong điều trị Thận dương hư được phân tích bằng phần mềm Cytoscape phiên bản 3.10.1 với 815 nút (node) và 20.710 cạnh (edge). Hình 3 thể hiện mạng lưới ITP của bài thuốc TKH với các hình tròn màu vàng biểu thị cho hoạt

chất, các đích tác động được biểu diễn bởi các hình chữ nhật màu hồng, và các con đường tác động được biểu diễn bởi các hình thoi màu cam. Bảng 2 và Bảng 3 trình bày các thông số mức độ (degree), tính giữa trung tâm (betweenness centrality) và tính gần trung tâm (closeness centrality) của một số hoạt chất và đích tác động chính của mạng lưới ITP.

(Mức độ: số lượng gen tương tác, Tính giữa trung tâm: phản ánh mức độ kiểm soát mà nút này thực hiện đối với sự tương tác của các nút khác trong mạng, Tính gần trung tâm: thước đo tốc độ lan truyền thông tin từ một nút nhất định đến các nút có thể truy cập khác trong mạng)

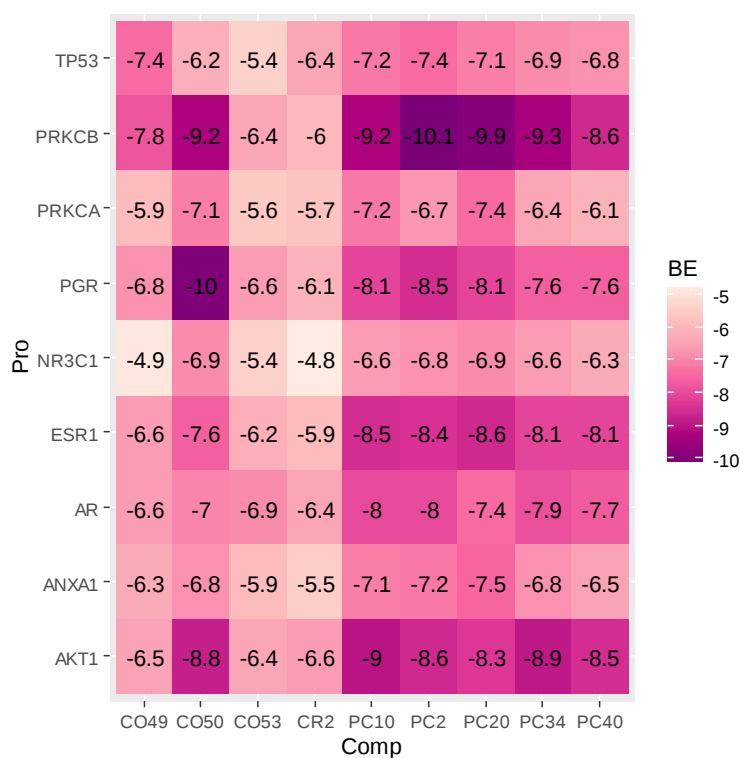
Bảng 3. Các thông số của một số đích tác động chính trong điều trị Thận dương hư

Mã gen	Tên gen	Mức độ	Tính giữa trung tâm	Tính gần trung tâm
AR	Androgen Receptor	98	0,011558	0,482800
ESR1	Estrogen Receptor 1	97	0,008936	0,482227
NR3C1	Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1	96	0,018200	0,481657
PGR	Progesteron Receptor	88	0,006938	0,47714
PRKCA	Protein Kinase C Alpha	86	0,007275	0,474912
ANXA1	Annexin A1	86	0,006736	0,476023
AKT1	AKT Serine/Threonine Kinase 1	80	0,004714	0,471611
TP53	Tumor Protein P53	77	0,003944	0,469977
PRKCB	Protein Kinase C Beta	75	0,004399	0,468894

(Mức độ: số lượng gen tương tác, Tính giữa trung tâm: phản ánh mức độ kiểm soát mà nút này thực hiện đối với sự tương tác của các nút khác trong mạng, Tính gần trung tâm: thước đo tốc độ lan truyền thông tin từ một nút nhất định đến các nút có thể truy cập khác trong mạng)

3.5. Docking phân tử

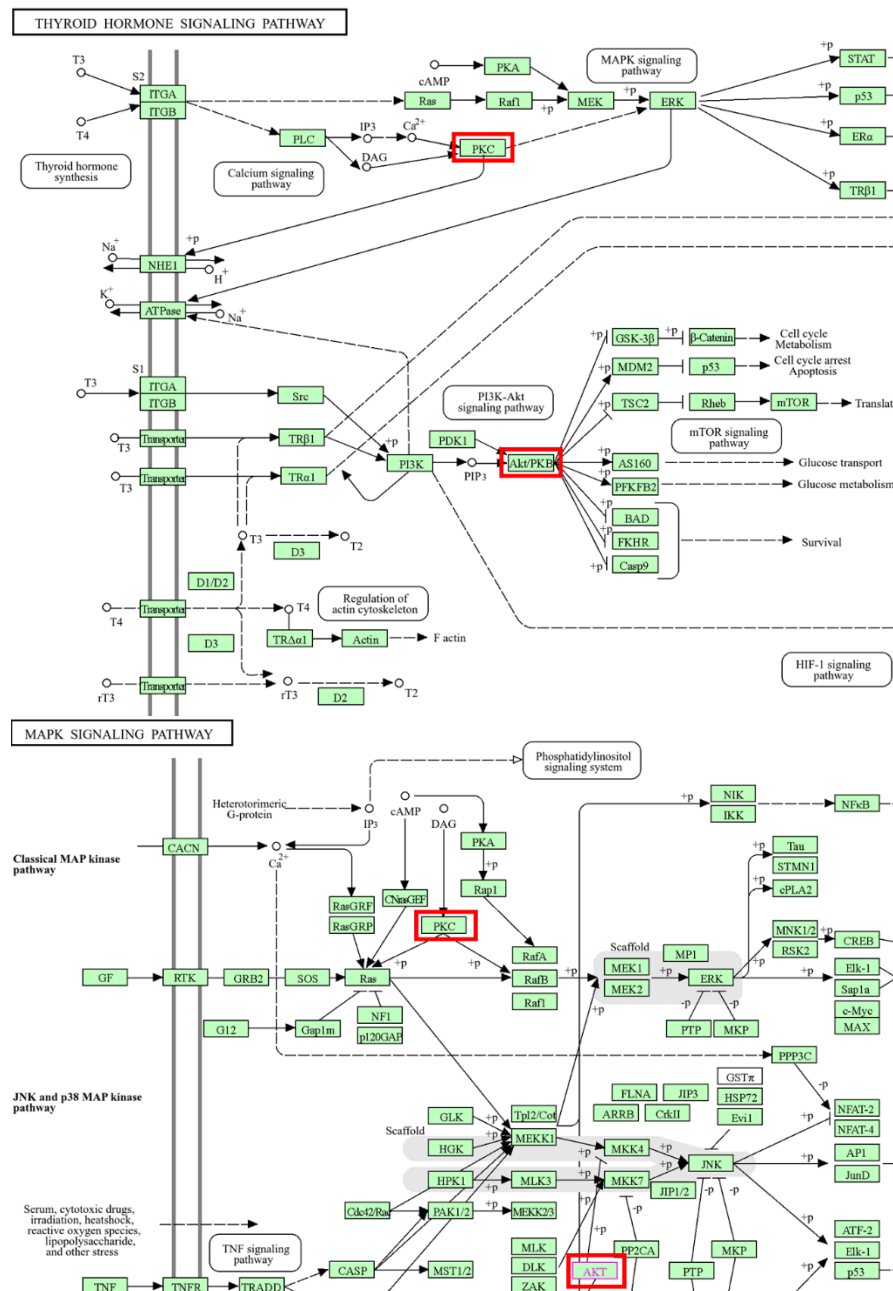
Mô hình docking phân tử được thực hiện để xác định năng lượng liên kết giữa các thành phần hóa học trong bài thuốc TKH với các gen đích tác động điều trị Thận dương hư được dự đoán. Kết quả về năng lượng liên kết giữa phối tử và protein được trình bày trong Hình 5.

**Hình 5. Kết quả thử nghiệm docking phân tử**

(Comp: Hoạt chất; Pro: Protein; BE: Năng lượng liên kết (kcal/mol))

Kết quả docking phân tử cho thấy các hợp chất PC2, PC20 và CO50 gắn kết mạnh nhất với các protein PRKCB, PGR và AKT1. Các protein này chịu trách nhiệm trong các con đường “truyền tín hiệu MAPK” (MAPK

signaling pathway) và “truyền tín hiệu hormon thyroid” (Thyroid hormone signaling pathway). Như vậy, các con đường này có thể là những hướng tác động chủ yếu của bài thuốc TKH trong điều trị bệnh cảnh Thận dương hư (Hình 6).



Hình 6. Con đường truyền tín hiệu hormon thyroid và MAPK (<https://www.kegg.jp/>)

IV. BÀN LUẬN

“Dược lý mạng” (một thuật ngữ được đặt ra bởi Hopkins vào năm 2007) là việc sử dụng các thuật toán máy tính để tích hợp đa dược lý (polypharmacology) và mạng lưới sinh học (network biology) nhằm nghiên cứu quá trình tác động của các thuốc đến nhiều mục tiêu khác nhau. Chiến lược này xây dựng một mạng lưới “protein-hợp chất-bệnh-gen” bằng các kỹ thuật in silico nhằm xác định các cơ chế tiềm năng điều trị của các loại thuốc [3].

Dược lý mạng được áp dụng trong Y học cổ truyền để sàng lọc các hoạt chất sinh học được chiết xuất từ dược liệu hoặc các phương thuốc. Dược lý mạng giúp điều tra các phương pháp điều trị mới để cải thiện sự hiểu biết về cách xử lý bệnh tật cũng như cung cấp những cơ hội mới và độc đáo để nghiên cứu các chất hoạt tính sinh học, các chỉ dấu sinh học và các nền tảng khoa học dựa trên các hệ thống sinh học phức tạp của cơ thể con người tồn tại khi được tích hợp vào Y học truyền thống [3].

Thận dương hư là một bệnh cảnh phổ biến trong hội chứng Tiền mãn kinh biểu hiện bởi các triệu chứng kinh nguyệt ra nhiều hoặc đến sớm, đau mỏi và lạnh vùng lưng, gối, lạnh vùng bụng dưới, chân tay lạnh mát, sợ lạnh, mệt mỏi, phù [1]. Thận là gốc của tiên thiên. Theo Tổ Văn – Thượng Cổ Thiên Chân Luận viết: “Bảy lần bảy là bốn chín tuổi, kinh mạch suy, thiên quý cạn, hình thể suy kiệt và không có con”. Thận là gốc của tiên thiên, tham gia vào mọi quá trình sinh trưởng, phát triển và sinh sản của con người. Thiên quý là một chất tinh vi, được nuôi dưỡng bởi Tiên thiên và Hậu thiên, đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển và sinh trưởng của người phụ nữ. Thận hư, thiên quý cạn dần, mức độ nghiêm trọng của các triệu

chứng của Tiền mãn kinh có liên quan chặt chẽ đến tốc độ cạn kiệt của Thiên quý. Thận tàng tinh, Thận khí được hóa sinh từ Thận tinh đóng tàng Tinh. Trong đó, Thận dương là gốc của Dương khí toàn thân. Thận dương hư suy gây nên mãn kinh sớm hoặc muộn. Thận khí suy yếu lại kinh sợ quá hoặc sinh hoạt tình dục không điều độ, làm tổn thương Thận khí, mệnh môn hỏa suy, tạng phủ không được nuôi dưỡng gây nên mãn kinh sớm hoặc muộn [1, 7].

Thận Khí Hoàn là phương thuốc cổ điển trong “Kim Quỹ Yếu Lược” của Trương Trọng Cảnh, giúp ôn bổ Thận khí, hành khí hóa thủy có thể hiệu quả trong việc giảm triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân trong thời kỳ tiền mãn kinh do Thận dương hư, nổi bật ưu thế của YHCT, hiệu quả lâm sàng rõ rệt, đáng để nghiên cứu sâu hơn. Thành phần bài thuốc gồm Phụ tử có tính nhiệt mạnh, là dương trong dương, có khả năng trợ dương khí, làm ấm Tỳ Vị, cổ vũ Thận khí, là thuốc chủ yếu để bổ Thận dương. Quế chi kết hợp với Phụ Tử làm mạnh dương khí của Thận, nhằm mục đích ôn bổ Thận dương, trợ Dương khí được sinh sôi từ Âm khí. Thục Địa, Sơn Thù, Phục Linh, Đơn Bì, Trạch Tả là các vị thuốc trong phương Lục Vị Địa Hoàng Hoàn, có tác dụng bổ Can Thận, điều hòa Âm Dương [1, 8].

Protein kinase C (PKC) là một họ enzym kinase protein tham gia vào việc kiểm soát chức năng của các protein khác thông qua quá trình phosphoryl hóa các nhóm hydroxyl trên các acid amin serin và threonin. Về chức năng sinh lý, các enzym PKC đóng vai trò quan trọng trong sự mất nhạy cảm của thụ thể, điều hòa các sự kiện cấu trúc màng, điều hòa phiên mã, điều chỉnh các phản ứng miễn dịch, điều hòa phát triển tế bào, cũng như các quá trình học tập và ghi nhớ. Có 15 isozym

của protein kinase C, với PRKCB là một isozym được nghiên cứu phổ biến, được kích hoạt bởi các ion Ca^{2+} và diacylglycerol [4].

PRKCB là một enzym quan trọng trong các con đường truyền tín hiệu hormon thyroid và MAPK. MAPK là một nhóm protein kinase serin/threonin và là một trong những con đường tín hiệu chính cho việc truyền thông tin nội bào có vai trò điều hòa quá trình sinh học, kiểm soát sự phân chia tế bào, tăng trưởng, chết tế bào, viêm và các quá trình sinh học khác. Việc giảm biểu hiện hoặc kích hoạt quá mức protein MAPK có thể dẫn đến nhiều rối loạn trong cơ thể. Phụ nữ mãn kinh có tốc độ hủy xương nhanh do mất xương bởi sự giảm mức estrogen. Đường truyền tín hiệu MAPK có thể ảnh hưởng đến sự phân hóa và tăng trưởng của tế bào tạo xương và tế bào hủy xương [2]. Do đó, việc tác động đến con đường dẫn truyền tín hiệu MAPK có thể giúp giải quyết các triệu chứng của tiền mãn kinh. Tuy nhiên, hạn chế của nghiên cứu là chưa đánh giá sự biến đổi các hoạt chất của bài thuốc trong quá trình chế biến cũng như chưa có đánh giá kết quả được lý mạng trên các thử nghiệm in vitro và in vivo. Do đó, cần có các nghiên cứu thực nghiệm tiếp theo để cung cấp các bằng chứng khoa học cho cơ chế tác động của bài thuốc Thận khí hoàn trong điều trị tiền mãn kinh.

V. KẾT LUẬN

Các hoạt chất chính trong bài thuốc TKH thể hiện tác dụng điều trị Thận dương hư trong hội chứng Tiền mãn kinh đã được khám phá bao gồm acid dehydrotrametenic, acid tumulosic và acid pimaric thông qua gắn kết với các protein PRKCB, PGR và AKT1 bằng các thử nghiệm được lý mạng và docking phân tử. Các con đường “truyền tín hiệu MAPK” và “truyền tín hiệu hormon

thyroid” có thể là những hướng tác động chủ yếu của bài thuốc TKH trong điều trị bệnh cảnh Thận dương hư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Bay, Nguyễn Thị Như Thủy. Bệnh học và Điều trị Sản phụ khoa kết hợp Y học hiện đại và Y học cổ truyền. Nhà xuất bản Y học. 2021:75-92.
2. Marie PJ. Signaling pathways affecting skeletal health. Curr Osteoporos Rep. 2012;10(3):190-8. doi: 10.1007/s11914-012-0109-0.
3. Noor F, Tahir ul Qamar M, Ashfaq UA, Albutti A, Alwashmi AS, Aljasir MA. Network pharmacology approach for medicinal plants: review and assessment. Pharmaceuticals. 2022;15(5): 572. doi: 10.3390/ph15050572.
4. Staal J, Driege Y, Haegman M, Kreike M, Iliaki S, Vanneste D, et al. Defining the combinatorial space of PKC:CARD-CC signal transduction nodes. FEBS J. 2021;288(5): 1630-1647. doi: 10.1111/febs.15522.
5. 胡秀萍. 金匱腎氣丸加減聯合食療治療圍絕經期面浮肢腫臨床觀察. 新中醫. 2014;46(8):107-108. doi:10.13457/j.cnki.jncm.2014.08.050.
6. 傅沈康, 邓雪, 任路. 以“调五脏护肾阳”为基础的围绝经期抑郁症研究. 世界科学技术-中医药现代化. 2015;17(12): 2538-2542. doi:CNKI:SUN:SJKX.0.2015-12-026.
7. 陈静, 田丽颖. 田丽颖教授针药并用治疗围绝经期抑郁症经验撷菁. 光明中医. 2021;36(3): 359-361. doi:CNKI:SUN:GMZY.0.2021-03-015.
8. 张林凤, 马静. 从五脏及肠道菌群论治围绝经期抑郁的发病机理. 中医学. 2023;12(1):177-183. <https://doi.org/10.12677/TCM.2023.121029>