

Sơ đồ cho thấy yếu tố tổ chức bị hoạt hóa bởi quá trình viêm, nhiễm trùng, BC monocytes, TB ung thư và tổn thương mạch.

- Về phẫu thuật, báo cáo của Thái Nguyên Hưng 46 XHTH do UTDD trong 3 năm tại BV K: nam 34 BN (73,9%), Nữ 26,1% (12 BN), Tuổi TB 65,72+/- 10 T; 3 BN mổ cấp cứu (6,5%). PT triệt căn 87%, PT cắt DD cầm máu 8,7%, khâu cầm máu 4,3%, TV 2,7%. GPB chủ yếu GD III (56,2%). Kết quả tốt 86,96% [4].

- NC khác 28 trường hợp XHTH tại BV K: Tỷ lệ XHTH do UTDD 22 BN (78,9%), tuổi TB 61 T; XHTH do loét DD 7%, XHTH do loét tá tràng 14,1%, Forrest 1 a 10,7%, Forrest 1 b 14,3%. PT triệt căn 72,7%, PT palliative 27,3% (cắt DD cầm máu hoặc khâu cầm máu). Không có TV; 86,4% kết quả GPB TB nhẵn hoặc kém BH; 27,2% UTDD giai đoạn IV [5].

- Theo Lei Wang: GD của XHTH do UTDD: GD I-II 54,5%, GD III-IV 45,5% [5].

Như vậy về phẫu thuật, XHTH do UTDD có tỷ lệ an toàn cao, tai biến và biến chứng thấp. Tuy nhiên các NC cho thấy nhiễm trùng và TB ung thư cùng với tổn thương mạch máu (XHTH trên ổ loét ung thư dạ dày) là các yếu tố kích hoạt quá trình DIC. Mặc dù được chẩn đoán và điều trị truyền TC, Plasma, dùng chống đông liều điều trị, biến chứng tắc mạch phổi vẫn xảy ra cho thấy về điều trị bệnh lý XHTH do UTDD cũng như điều trị DIC trên bệnh lý XHTH do UTDD còn cần được nghiên cứu thêm với cỡ mẫu lớn.

V. KẾT LUẬN

XHTH do UTDD (tổn thương mạch), sốt, nhiễm trùng có thể là những yếu tố kích hoạt đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC). Nên chỉ định phẫu thuật sớm để loại trừ nguyên nhân (PT cắt dạ dày, vét hạch) phối hợp với điều trị DIC. Điều trị phẫu thuật khi bệnh nhân sốc mất máu, có đông máu rải rác trong lòng mạch (D Dimer tăng cao, tiểu cầu giảm thấp) cho kết quả xấu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Anh Trí.** Đông máu ứ đọng: Đông máu rải rác trong lòng mạch. 2008: Đông máu ứ đọng trong lâm sàng. Hà nội, 138.
2. **Nguyễn Chí Thành, Nguyễn Quang Tùng.** Kết quả điều trị đông máu rải rác trong lòng mạch. Tạp chí nghiên cứu Y học 147 (11):237-244.
3. **Tạ Tuấn Anh, Nguyễn Thị Thu Hà.** Mối liên quan giữa rối loạn đông máu-cầm máu suy chức năng cơ đa quan trên bệnh nhi sốc nhiễm khuẩn tại khoa điều trị tích cực nội, bệnh viện nhi trung ương. Y học Việt nam 2021; 7(2): 133-138.
4. **Thái Nguyên Hưng, Bùi Thanh Thiện.** Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật xuất huyết tiêu hóa cao do ung thư hang môn vị dạ dày. Y học Việt nam 2021; 7 (2):223-228.
5. **Thái Nguyên Hưng.** Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật xuất huyết tiêu hóa cao tại bệnh viện K.Y học Việt nam 2021; 2(12):196-201.
6. **Solovey A, Gui L, Key NS, Hebbel RP.** Tissue factor expression by endothelial cells in sickle cell anemia. J Clin Invest. 1998; 101(9): 1899-1904.
7. **Franco RF et al.** The in vivo kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia: Relationship with activation of coagulation. Blood 2000; 96(2): 554-559.
8. **Geeaerts T et al.** trouble de coagulation lors du traumatisme crânio - encephalique: Physiopathologie et consequences therapeutiques. Ann FR Anesth Reanim. 2010; 29(9): 3 177-3181.

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG ĐÔNG MÁU CỦA CỐM THARODAS TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Trần Thái Hà¹, Đặng Hồng Quân², Phạm Thị Vân Anh³

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Nghiên cứu tác dụng chống đông máu của cốm Tharodas trên mô hình chuột nhắt trắng gây đông bằng lipopolysaccharid. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giới, khoẻ mạnh, trọng

lượng 30g - 35g được cung cấp bởi Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung Ương. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tác dụng chống đông máu của cốm Tharodas trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid của Wang B và cộng sự. **Kết quả:** Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày có xu hướng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid thông qua việc chống kết tập tiểu cầu. Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày (liều gấp 3) có tác dụng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid thông qua việc chống kết tập tiểu cầu, tương đương với Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày. Cốm Tharodas liều 4,32g/kg/ngày có xu hướng ngăn chặn quá trình prothrombin chuyển thành thrombin và quá trình tiêu thụ các yếu tố đông máu hoạt động theo đường ngoại sinh tốt hơn (chưa có ý nghĩa thống kê) so với

¹Bệnh viện Y học Cổ truyền Trung Ương

²Học viện Y - Dược học Cổ truyền Việt Nam

³Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Hồng Quân

Email: arshabjn@gmail.com

Ngày nhận bài: 8.3.2024

Ngày phản biện khoa học: 24.4.2024

Ngày duyệt bài: 14.5.2024

Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày. Tuy nhiên, các xu hướng này không tốt hơn so với liều 1,44 g/kg/ngày.

Kết luận: Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày (gấp 3 liều dự kiến có tác dụng trên lâm sàng) có tác dụng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid thông qua việc chống kết tập tiểu cầu, tương đương với Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày.

Từ khóa: chống đông máu, cốm Tharodas.

SUMMARY

STUDY ON ANTI-COLOGATE EFFECTS OF THARODAS NICE IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Research objective: To study on the anticoagulant effect of Tharodas granules on a mice model induced by lipopolysaccharide. **Subjects and methods:** Swiss white mice, both breeds, healthy, weighing 30g - 35g that were provided by the National Institute of Hygiene and Epidemiology. **Research method:** Research on the anticoagulant effect of Tharodas granules on the lipopolysaccharide coagulation model by Wang B et al. **Result:** Tharodas granules at a dose of 1.44 g/kg/day tend to be anticoagulant in the lipopolysaccharide coagulation model through preventing platelet aggregation. Tharodas granules at a dose of 4.32 g/kg/day (triple dose) has an anticoagulant effect on the lipopolysaccharide coagulation model through preventing platelet aggregation, equivalent to Rivaroxaban at a dose of 10 mg/kg/day. Tharodas granules at a dose of 4.32 g/kg/day tend to prevent the process of prothrombin from converting into thrombin and the process of consuming exogenously active coagulation factors better (not statistically significant) compared to Rivaroxaban dose 10 mg/kg/day. However, these trends were not better than those at the 1.44 g/kg/day dose. **Conclusion:** Tharodas granules at a dose of 4.32 g/kg/day (3 times the expected dose for clinical effect) has an anticoagulant effect on the lipopolysaccharide coagulation model through preventing platelet aggregation, equivalent to Rivaroxaban. dose 10 mg/kg/day.

Keywords: anticoagulant, Tharodas granules.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đông máu là quá trình máu chuyển từ thể lỏng thành thể đặc do sự chuyển fibrinogen thành fibrin không hòa tan. Các sợi fibrin trùng hợp tạo thành mạng lưới giam các thành phần của máu, làm máu đông lại. Tình trạng tăng đông là dẫn đến hình thành cục máu đông không thích hợp trong vòng tuần hoàn. Các nhóm thuốc điều trị bệnh lý huyết khối tắc mạch bao gồm thuốc chống kết tập tiểu cầu, thuốc chống đông và thuốc tiêu fibrin [1].

"Cốm Tharodas" là chế phẩm y học cổ truyền có nguồn gốc từ bài thuốc "Bổ Dương Hoàn Ngũ Thang" trong "Y Lâm cải thác" của danh y Vương Thanh Nhậm đời nhà Thanh, Trung Quốc có công dụng Bổ khí, hoạt huyết, khử ứ, thông lạc. Bài thuốc gồm 7 vị thuốc gồm Sinh Hoàng Kỳ, Xích Thược, Đương Quy, Xuyên Khung, Đào

Nhân, Hồng Hoa, Địa Long [2]. Thử Quang y viện dùng phương này để trị di chứng của trúng phong có kết quả nhất định.

Để cung cấp bằng chứng khoa học về hiệu quả điều trị đông máu của "Cốm Tharodas", chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu với mục tiêu: "Nghiên cứu tác dụng chống đông máu của cốm Tharodas trên mô hình chuột nhắt trắng gây đông bằng lipopolysaccharid".

II. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Thuốc nghiên cứu: cốm Tharodas do Công ty cổ phần dược phẩm Thành Phát sản xuất, được Công ty TNHH thương mại NTB Pharma New phân phối, đạt tiêu chuẩn cơ sở.

Thành phần	Gói 3g	Tiêu chuẩn dược liệu
Cao đặc hỗn hợp dược liệu (Extractum) tương đương với:	300mg	ĐDVN V
Hoàng kỳ (Radix Astragali membranacei)	1,06g	ĐDVN V
Đương quy (Radix Angelicae sinensis)	0,53g	ĐDVN V
Xích thược (Radix Paeoniae)	0,35g	ĐDVN V
Địa long (Pheretima)	0,26g	ĐDVN V
Xuyên khung (Rhizoma Ligustici wallichii)	0,26g	ĐDVN V
Đào nhân (Semen Pruni)	0,26g	ĐDVN V
Hồng hoa (Flos Carthami tinctorii)	0,26g	ĐDVN V
* Thành phần tá dược: Natri saccharin (Saccharin sodium), Bột hương dầu, PVP K30, Lactose monohydrate.....vừa đủ 1 gói		

Liều điều trị: Ngày uống 2-3 lần, mỗi lần 6g (2 gói 3g) và nếu bệnh nặng có thể tăng lên ngày uống 3 lần. Tính bình quân một người 50kg thì liều có tác dụng trên lâm sàng là 0,12g/kg cân nặng. Tính liều trên chuột nhắt với hệ số ngoại suy là 12 thì liều thử là 1,44 g/kg, liều gấp 3 là 4,32g/kg/ngày [3]

2.2. Đối tượng nghiên cứu. Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 30g - 35g được cung cấp bởi Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung Ương. Động vật được nuôi 5-10 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn riêng cho từng loài và uống nước tự do tại phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

2.3. Hóa chất, máy móc và thiết bị phục vụ nghiên cứu: - Cân điện tử của Nhật, độ

chính xác 0,001 gam.

- Kim đầu tù cho chuột uống
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.
- Rivaroxaban 20 mg, biệt dược Xarelto® - Công ty Bayer Health Care Pharmaceuticals.
- Lipopolysaccharides from Escherichia coli O55:B5 L2880-25MG của Sigma-Aldrich.
- Thromborel® S (bao gồm thromboplastin và calci) của hãng Siemens, Đức được nhập khẩu bởi Công ty TNHH Sysmex Việt Nam;
- Dade® Actin® FSL Activated PTT Reagent (bao gồm phospholipid) của hãng Siemens, Đức được nhập khẩu bởi Công ty TNHH Sysmex Việt Nam;
- Dung dịch calci clorid nồng độ 0,025 mol/L của hãng Siemens, Đức được nhập khẩu bởi Công ty TNHH Sysmex Việt Nam.
- Các dung dịch xét nghiệm máu của hãng Horiba Medical, định lượng trên máy phân tích huyết học ABX Micros 60 ES của hãng Horiba Medical (Pháp).
- Máy phân tích đông máu bán tự động SYSMEX CA 50 (Nhật Bản).

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu thực nghiệm có nhóm chứng.

Nghiên cứu sử dụng mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid của Wang B và cộng sự [10], tình trạng đông máu của chuột được gây ra bằng cách tiêm tĩnh mạch đuôi chuột dung dịch lipopolysaccharid với liều 4 mg/kg, tiêm chậm trong 3 phút [1-3]. Chuột nhắt trắng được chia thành 5 lô, mỗi lô 8 con:

- Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột nước muối sinh lý.
- Lô 2 (mô hình): uống nước cất + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột lipopolysaccharid liều 4 mg/kg.
- Lô 3 (chứng dương): uống rivaroxaban liều 10 mg/kg trong 7 ngày + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột lipopolysaccharid liều 4 mg/kg.
- Lô 4: uống cốm Tharodas 1,44g/kg/ngày (liều tương đương với liều dự kiến dùng trên lâm sàng) trong 7 ngày + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột lipopolysaccharid liều 4 mg/kg.
- Lô 5: uống cốm Tharodas 4,32g/kg/ngày (gấp 3 lần liều dự kiến dùng trên lâm sàng) trong 7 ngày + tiêm tĩnh mạch đuôi chuột lipopolysaccharid liều 4 mg/kg.

Chuột nhắt trắng được uống thuốc thử/rivaroxaban/nước cất 1 lần/ngày, liên tục trong 7 ngày trước khi tiêm lipopolysaccharid để gây tình trạng đông máu.

Tại ngày thứ 7 của nghiên cứu:

- Lô 1: một giờ sau khi uống nước cất lần cuối, chuột nhắt được tiêm tĩnh mạch đuôi nước

muối sinh lý.

- Lô 2-5: một giờ sau khi uống thuốc thử/rivaroxaban/nước cất lần cuối, chuột nhắt được tiêm tĩnh mạch đuôi lipopolysaccharid với liều 4 mg/kg, tiêm chậm để gây đông máu.

Chuột nhắt ở tất cả các lô nghiên cứu được lấy máu vào thời điểm 4 giờ sau khi tiêm lipopolysaccharid để đánh giá các chỉ số nghiên cứu gồm:

- Số lượng tiểu cầu;
- Thời gian prothrombin (PT), tỷ lệ prothrombin (PT%), PT-INR;
- Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT), aPTTbệnh-chứng;
- Nồng độ fibrinogen.

Các chỉ số nghiên cứu được so sánh giữa các lô

2.5. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội

Thời gian nghiên cứu: Tháng 6- tháng 9 năm 2023.

2.6. Xử lý số liệu. Phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng SigmaPlot 12.0 (SYSTAT Software Inc, Richmond, CA, USA). Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình \pm SD. Sự khác biệt giữa các nhóm được đánh giá bằng phương pháp phân tích phương sai một yếu tố (ONE WAY ANOVA) sau đó sử dụng test hậu kiểm Student-Newman-Keuls để so sánh từng cặp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Khác biệt so với lô chứng sinh học: $\Delta p < 0,05$; $\Delta\Delta p < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta p < 0,001$

Khác biệt so với lô mô hình: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Ảnh hưởng của Cốm Tharodas đến số lượng tiểu cầu

Lô nghiên cứu	n	Số lượng tiểu cầu (G/L) (trung bình \pm SD)
Lô 1: Chứng sinh học	10	1155,50 \pm 235,97
Lô 2: Mô hình	10	800,75 \pm 185,90 ^{$\Delta\Delta$}
Lô 3: Chuột được uống rivaroxaban	10	1093,25 \pm 277,45*
Lô 4: thuốc thử liều thấp	10	975,13 \pm 189,25
Lô 5: thuốc thử liều cao	10	1122,25 \pm 140,06**

Khác biệt so với lô chứng sinh học: $\Delta p < 0,05$; $\Delta\Delta p < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta p < 0,001$

Khác biệt so với lô mô hình: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy:

- Số lượng tiểu cầu của chuột lô mô hình giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học, sự khác

biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Số lượng tiểu cầu của chuột lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg tăng rõ rệt so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về số lượng tiểu cầu của chuột lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg và lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

- Số lượng tiểu cầu của chuột lô uống Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

- Số lượng tiểu cầu của chuột lô uống Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày tăng so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Không có sự khác biệt về số lượng tiểu cầu của chuột lô uống Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày và lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

Bảng 2. Ảnh hưởng của Cốm Tharodas đến nồng độ fibrinogen

Lô nghiên cứu	n	Fibrinogen (g/L \pm SD)
Lô 1: Chứng sinh học	10	2,197 \pm 0,665
Lô 2: Mô hình	10	1,984 \pm 0,620
Lô 3: Chuột được uống rivaroxaban	10	1,928 \pm 0,374
Lô 4: thuốc thử liều thấp	10	1,901 \pm 0,590
Lô 5: thuốc thử liều cao	10	1,972 \pm 0,523

Khác biệt so với lô chứng sinh học: Δ $p < 0,05$; $\Delta\Delta$ $p < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta$ $p < 0,001$

Khác biệt so với lô mô hình: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Nhận xét: - Nồng độ fibrinogen của chuột lô mô hình không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

- Nồng độ fibrinogen của chuột ở các lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày và Cốm Tharodas cả 2 mức liều đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

Bảng 3. Ảnh hưởng của Cốm Tharodas đến thời gian prothrombin (PTs)

Lô nghiên cứu	PTs \pm SD
Lô 1: Chứng sinh học	10,47 \pm 2,83
Lô 2: Mô hình	10,73 \pm 2,37
p so với lô 1	> 0,05
Lô 3: Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày	13,67 \pm 1,57
p so với lô 1	< 0,05
p so với lô 2	< 0,05
Lô 4: Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày	12,32 \pm 1,72
p so với lô 1	> 0,05
p so với lô 2	> 0,05
Lô 5: Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày	13,43 \pm 1,49

p so với lô 1	< 0,05
p so với lô 2	< 0,05

Nhận xét: - Thời gian prothrombin (PT), tỷ lệ prothrombin (PT%) và prothrombin-INR (PT-INR) của chuột lô mô hình không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

- Rivaroxaban liều 10 mg/kg làm kéo dài PT, tăng PT-INR và giảm PT% so với lô chứng sinh học và lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- PT, PT-INR, PT% của chuột lô uống Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

- Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày làm kéo dài PT, tăng PT-INR và giảm PT% so với lô chứng sinh học và lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 4. Ảnh hưởng của Cốm Tharodas đến tỷ lệ prothrombin (PT %)

Lô nghiên cứu	PT% \pm SD
Lô 1: Chứng sinh học	118,00 \pm 43,54
Lô 2: Mô hình	114,06 \pm 36,52
p so với lô 1	> 0,05
Lô 3: Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày	68,78 \pm 24,15
p so với lô 1	< 0,05
p so với lô 2	< 0,05
Lô 4: Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày	89,51 \pm 26,39
p so với lô 1	> 0,05
p so với lô 2	> 0,05

Nhận xét: - Thời gian prothrombin (PT), tỷ lệ prothrombin (PT%) và prothrombin-INR (PT-INR) của chuột lô mô hình không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

- Rivaroxaban liều 10 mg/kg làm kéo dài PT, tăng PT-INR và giảm PT% so với lô chứng sinh học và lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- PT, PT-INR, PT% của chuột lô uống Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

- Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày làm kéo dài PT, tăng PT-INR và giảm PT% so với lô chứng sinh học và lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 5. Ảnh hưởng của Cốm Tharodas prothrombin-INR (PT-INR)

Lô nghiên cứu	PT-INR \pm SD
Lô 1: Chứng sinh học	0,90 \pm 0,24
Lô 2: Mô hình	0,92 \pm 0,20

p so với lô 1	> 0,05
Lô 3: Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày	1,18 ± 0,14
p so với lô 1	< 0,05
p so với lô 2	< 0,05
Lô 4: Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày	1,06 ± 0,15
p so với lô 1	> 0,05
p so với lô 2	> 0,05

Nhận xét: - Thời gian prothrombin (PT), tỷ lệ prothrombin (PT%) và prothrombin-INR (PT-INR) của chuột lô mô hình không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

- Rivaroxaban liều 10 mg/kg làm kéo dài PT, tăng PT-INR và giảm PT% so với lô chứng sinh học và lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- PT, PT-INR, PT% của chuột lô uống Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

- Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày làm kéo dài PT, tăng PT-INR và giảm PT% so với lô chứng sinh học và lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 6. Ảnh hưởng của Cốm Tharodas đến thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTTs)

Lô nghiên cứu	aPTTs ± SD
Lô 1: Chứng sinh học	51,28 ± 16,47
Lô 2: Mô hình	77,68 ± 22,82
p so với lô 1	< 0,05
Lô 3: Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày	55,68 ± 15,94
p so với lô 1	> 0,05
p so với lô 2	< 0,05
Lô 4: Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày	64,00 ± 22,18
p so với lô 1	> 0,05
p so với lô 2	> 0,05

Khác biệt so với lô chứng sinh học: $\Delta p < 0,05$; $\Delta\Delta p < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta p < 0,001$

Khác biệt so với lô mô hình: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Nhận xét: - aPTT và aPTT_{bệnh-chứng} của chuột lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$).

- Rivaroxaban liều 10 mg/kg làm giảm aPTT và aPTT_{bệnh-chứng} so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về aPTT và aPTT_{bệnh-chứng} giữa lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg và lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

- aPTT và aPTT_{bệnh-chứng} của chuột lô uống Cốm Tharodas liều 1,44 và 4,32 g/kg/ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

Bảng 7. Ảnh hưởng của Cốm Tharodas đến thời gian aPTT_{bệnh-chứng}

Lô nghiên cứu	aPTT _{bệnh-chứng} ± SD
Lô 1: Chứng sinh học	1,90 ± 0,61
Lô 2: Mô hình	2,88 ± 0,85
p so với lô 1	< 0,05
Lô 3: Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày	2,06 ± 0,59
p so với lô 1	> 0,05
p so với lô 2	< 0,05
Lô 4: Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày	2,37 ± 0,82
p so với lô 1	> 0,05
p so với lô 2	> 0,05

Khác biệt so với lô chứng sinh học: $\Delta p < 0,05$; $\Delta\Delta p < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta p < 0,001$

Khác biệt so với lô mô hình: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Nhận xét: - aPTT và aPTT_{bệnh-chứng} của chuột lô mô hình tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$).

- Rivaroxaban liều 10 mg/kg làm giảm aPTT và aPTT_{bệnh-chứng} so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về aPTT và aPTT_{bệnh-chứng} giữa lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg và lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

- aPTT và aPTT_{bệnh-chứng} của chuột lô uống Cốm Tharodas liều 1,44 và 4,32 g/kg/ngày không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp tiêm lipopolysaccharid tĩnh mạch đuôi chuột để gây mô hình đông máu, là phương pháp có độ tin cậy cao, thường được dùng để gây ra đông máu rải rác trong lòng mạch [7].

Rivaroxaban được chọn là thuốc chống đông, do Rivaroxaban ức chế trực tiếp và chọn lọc cao yếu tố đông máu Xa, qua đó làm gián đoạn các con đường nội sinh và ngoại sinh của quá trình đông máu, từ đó ức chế hình thành thrombin và sự phát triển của huyết khối. Đồng thời, Rivaroxaban cũng có tác dụng chống đông ổn định hơn Warfarin khi dùng đường uống [8].

Khởi động cho cơ chế đông máu là sự hình thành phức hợp prothrombinase theo hai cơ chế ngoại sinh và nội sinh. Cơ chế ngoại sinh xuất

hiện nếu có chấn thương thành mạch hoặc các mô kế cận. Cơ chế nội sinh xuất hiện nếu có chấn thương máu hoặc máu lấy ra ngoài cơ thể từ lòng mạch. Trong cả hai cơ chế nội sinh và ngoại sinh có một loạt protein huyết tương (đặc biệt là α 2-globulin) đóng vai trò rất quan trọng. Đó là các yếu tố gây đông máu của huyết tương. Hầu hết các yếu tố này là các enzym ở dạng không hoạt động. Khi chuyển thành hoạt động, chúng gây ra các phản ứng hoá sinh liên tiếp nhau của quá trình đông máu.

Tiếp đó, khi phức hợp prothrombinase hình thành nó sẽ chuyển prothrombin thành thrombin. Thrombin sau khi được hình thành sẽ chuyển fibrinogen thành fibrin đơn phân. Các fibrin đơn phân tự trùng hợp thành fibrin ở dạng sợi. Một mạng lưới fibrin đã hình thành và được ổn định nhờ yếu tố XIII. Giai đoạn này cũng có sự tham gia của các ion Ca^{++} . Các tế bào máu được giữ lại trên lưới fibrin và tạo nên cục máu đông. Chính mạng lưới này dính vào vị trí tổn thương của thành mạch để ngăn cản sự chảy máu.

Cuối cùng, tiểu cầu có tác dụng gắn các sợi fibrin lại với nhau và ổn định vững chắc fibrin. Tiểu cầu bám trên lưới fibrin, khi co rút nó làm cho lưới fibrin co theo, đồng thời với sự giải phóng yếu tố 8 của tiểu cầu làm cho cục máu đông co càng mạnh hơn.

Vì vậy, có thể dùng xét nghiệm định lượng tiểu cầu, nồng độ fibrinogen, thời gian prothrombin (PTs), tỷ lệ prothrombin (PT%) và prothrombin-INR (PT-INR), thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTTs) là các xét nghiệm kinh điển để đánh giá hiệu quả chống đông máu của Cốm Tharodas.

Kết quả ở các bảng từ 1 đến 7 cho thấy:

- Lô mô hình:

+ Số lượng tiểu cầu của chuột giảm rõ rệt so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

+ Tỷ lệ % Prothrombin giảm so với lô chứng sinh học, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

+ Nồng độ fibrinogen của chuột giảm so với lô chứng sinh học, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

+ PTs kéo dài, PT-INR tăng, aPTTs kéo dài so với lô chứng sinh học, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết quả trên có nghĩa là lipopolysaccharid trong nghiên cứu này đã gây các cục máu đông rải rác trong nội mạch, thông qua các hiện tượng:

+ Gây kết tập tiểu cầu, làm giảm lượng tiểu cầu tự do trong máu chuột

+ Có xu hướng chuyển hóa prothrombin thành thrombin.

+ Fibrinogen được thrombin chuyển thành fibrin đơn phân.

+ Rối loạn đông máu làm tiêu thụ các yếu tố đông máu hoạt động theo đường ngoại sinh khiến PTs kéo dài, PT-INR tăng, aPTTs kéo dài.

- Lô chứng dương sử dụng

Rivaroxaban:

+ Số lượng tiểu cầu của chuột tăng rõ rệt so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về số lượng tiểu cầu của chuột lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg và lô chứng sinh học.

+ Nồng độ fibrinogen của chuột không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

+ Kéo dài PT, tăng PT-INR và giảm PT% so với lô chứng sinh học và lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

+ Giảm aPTT và aPTT_{bệnh-chứng} so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về aPTT và aPTT_{bệnh-chứng} giữa lô uống rivaroxaban liều 10 mg/kg và lô chứng sinh học ($p > 0,05$).

Như vậy, Rivaroxaban trong nghiên cứu này chỉ có tác dụng dự phòng chống kết tập tiểu cầu.

- Lô uống Cốm Tharodas liều 1,44g/kg/ngày:

+ Số lượng tiểu cầu của chuột có xu hướng tăng lên so với lô mô hình, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so với lô mô hình và lô chứng dương ($p > 0,05$).

+ Nồng độ fibrinogen của chuột có xu hướng thấp hơn so với lô mô hình, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so với lô mô hình và lô chứng dương ($p > 0,05$).

+ PTs, PT-INR, PT% không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

+ Tuy nhiên, PTs và PT-INR có xu hướng thấp hơn (chưa có ý nghĩa thống kê) so với lô chứng dương.

+ aPTT và aPTT_{bệnh-chứng} không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

Như vậy, cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày (liều dự kiến có tác dụng trên lâm sàng) có xu hướng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid thông qua việc chống kết tập tiểu cầu.

Đồng thời cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày có xu hướng ngăn chặn quá trình prothrombin chuyển thành thrombin và quá trình tiêu thụ các

yếu tố đông máu hoạt động theo đường ngoại sinh tốt hơn (chưa có ý nghĩa thống kê) so với Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày.

- Lô uống Cốm Tharodas liều 4,32g/kg/ngày:

+ Số lượng tiểu cầu của chuột tăng so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Không có sự khác biệt về số lượng tiểu cầu của chuột lô uống Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày và lô chứng sinh học.

+ Nồng độ fibrinogen của chuột vẫn có xu hướng thấp hơn so với lô mô hình, nhưng cao hơn so với lô uống Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày. Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so với lô mô hình và lô chứng dương ($p > 0,05$).

+ PT kéo dài, PT-INR tăng, PT% giảm so với lô chứng sinh học và lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

+ Tuy nhiên, PT% cao hơn (chưa có ý nghĩa thống kê) so với lô thuốc chứng dương sử dụng Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày.

+ aPTT và aPTT_{bệnh-chứng} không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

Như vậy, cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày (gấp 3 liều dự kiến có tác dụng trên lâm sàng) có tác dụng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid thông qua việc chống kết tập tiểu cầu, tương đương với Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày.

Đồng thời cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày có xu hướng ngăn chặn quá trình prothrombin chuyển thành thrombin và quá trình tiêu thụ các yếu tố đông máu hoạt động theo đường ngoại sinh tốt hơn (chưa có ý nghĩa thống kê) so với Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày. Tuy nhiên, các xu hướng này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô sử dụng Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày.

Lý giải theo YHCT, cốm Tharodas bao gồm các vị thuốc bổ khí và thuốc hoạt huyết khứ ứ. Hoàng kỳ dùng sống lượng nhiều có tác dụng đại bổ nguyên khí là chủ dược. Đương quy, Xuyên khung, Xích thược: hoạt huyết hòa vinh. Đào nhân, Hồng hoa, Địa long: hóa ứ thông lạc, khí huyết được lưu thông, phần cơ thể bị bệnh được hồi phục [2]. Các vị thuốc này khi kết hợp lại sẽ có tác dụng tương ứng với tác dụng chống đông của Y học hiện đại, tương tự như một số nghiên cứu khác tại Việt Nam cũng như trên thế giới [4], [5], [6].

V. KẾT LUẬN

- Cốm Tharodas liều 1,44 g/kg/ngày có xu hướng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid thông qua việc chống kết tập tiểu cầu.

- Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày (gấp 3 liều dự kiến có tác dụng trên lâm sàng) có tác dụng chống đông trên mô hình gây đông máu bằng lipopolysaccharid thông qua việc chống kết tập tiểu cầu, tương đương với Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày.

- Cốm Tharodas liều 4,32 g/kg/ngày có xu hướng ngăn chặn quá trình prothrombin chuyển thành thrombin và quá trình tiêu thụ các yếu tố đông máu hoạt động theo đường ngoại sinh tốt hơn (chưa có ý nghĩa thống kê) so với Rivaroxaban liều 10 mg/kg/ngày. Tuy nhiên, các xu hướng này không tốt hơn so với liều 1,44 g/kg/ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Hình Phong Lệ, Lý Thanh và cộng sự** (2005). Quan sát hiệu quả lâm sàng của An cung ngưu hoàng hoàn trong điều trị 34 bệnh nhân trúng phong. Trung y Hà Bắc, 13-14.
- Lương Văn Nghĩa** (Bản dịch, 2004), Y lâm cải thực, Nhà xuất bản tổng hợp, Hồ Chí Minh.
- Đỗ Trung Đàm** (2006), Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm. Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo. Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật. Tạp chí dược học, số 479, tr. 38-41
- Đỗ Trung Đàm** (2014), Phương pháp xác định độc tính của thuốc, Nhà xuất bản y học.
- Bộ Y tế** (2017), Dược điển Việt Nam V, Nhà xuất bản Y học Hà Nội.
- Trương Hữu Nhân và cs** (2012). Nghiên cứu độc tính, tác dụng phục hồi trí nhớ của viên nang bổ dưỡng hoàn ngũ thang trên thực nghiệm. Tạp chí nghiên cứu y học TP.HCM, tập 16, trang 124-129.
- Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương** (2001), Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 36 – 41, 118 – 139
- World Health Organization** (2013), Working group on the safety and efficacy of herbal medicine, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.
- Gerhard Vogel H.** (2016), Drug discovery and evaluation Pharmacological assays, Springer.
- WANG Biao, WU Shu-ming, et al** (2012). Pre-treatment with bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibits systemic intravascular coagulation and attenuates organ dysfunction in lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation rat model. Chinese Medical Journal;125(10):1753-1759.