

Xây dựng mô hình âm hư bằng Prednisolon trên thực nghiệm

Đỗ Thị Thùy Nhân¹, Lê Hoàng Minh Quân¹, Nguyễn Thị Kim Ngọc^{1*}

(1) Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Dựa trên nhu cầu thiết lập mô hình động vật mô phỏng hội chứng âm hư và tình hình thực tế lạm dụng glucocorticoid gây nhiều biến chứng mà theo góc nhìn của y học cổ truyền những biến chứng đó là biểu hiện của hội chứng âm hư, đề tài “Xây dựng mô hình âm hư bằng prednisolon trên thực nghiệm” đã được tiến hành. **Mục tiêu:** Xây dựng mô hình âm hư bằng prednisolon trên chuột nhắt trắng tại Đơn vị Y Dược học cổ truyền - Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Chuột nhắt trắng, đực, chủng *Swiss albino*, được chia đều thành 4 lô: 1 lô chứng uống nước cất và 3 lô uống các liều prednisolon 0,5 mg/kg, 2,5 mg/kg và 15 mg/kg từ ngày 1 đến ngày 14, sau đó ngừng thuốc và tiếp tục theo dõi chuột thêm 7 ngày. Chỉ tiêu theo dõi: một số triệu chứng âm hư cơ bản (gầy sút cân, triệu nhiệt, khô khát uống nhiều, tiểu nhiều, mệt mỏi yếu sức) thông qua ghi nhận số liệu số liệu về trọng lượng cơ thể, trọng lượng thức ăn 24 giờ, trọng lượng nước uống 24 giờ, trọng lượng nước tiểu 24 giờ, đo thân nhiệt chuột buổi sáng (8 giờ) và chiều (16 giờ) mỗi ngày từ ngày 0 đến ngày 21, đo hoạt động của chuột các ngày: 0, 7, 14. **Kết quả:** Prednisolon liều 15 mg/kg và 2,5 mg/kg gây thay đổi có ý nghĩa trên các thông số tỷ lệ lượng ăn/thể trọng, tỷ lệ lượng nước uống/thể trọng, tỷ lệ lượng nước tiểu/thể trọng, nhiệt độ hậu môn chiều so với nhóm chứng lần lượt ở ngày 4 và ngày 9; độ hoạt động so với nhóm chứng lần lượt ở ngày 7 và ngày 14. Nhóm prednisolon liều 15 mg/kg gây các triệu chứng âm hư không ổn định như nhóm prednisolon liều 2,5 mg/kg. **Kết luận:** Bước đầu ghi nhận được triệu chứng âm hư trên chuột nhắt trắng chủng *Swiss albino* với liều prednisolon 2,5 mg/kg, thời gian xuất hiện các triệu chứng âm hư ở ngày thứ 9, thời gian duy trì các triệu chứng khi ngừng prednisolon từ 1 ngày.

Từ khóa: hội chứng âm hư, mô hình trên chuột nhắt, prednisolon.

Establishment of a mouse model of yin deficiency syndrome by prednisolon

Do Thi Thuy Nhan¹, Le Hoang Minh Quan¹, Nguyen Thi Kim Ngoc^{1*}

(1) Ho Chi Minh City Medicine and Pharmacy University

Abstract

Background: We are conducting the project “Establishment of a mouse model of yin deficiency syndrome by prednisolone” due to the need to establish a mouse model to simulate yin deficiency syndrome and the actual situation of glucocorticoid abuse causing many complications, which, from the perspective of traditional medicine, are manifestations of yin deficiency syndrome. **Materials and methods:** In mice, establish a model of yin deficiency syndrome with prednisolone. Subjects and methods: We randomly divided four groups of healthy male *Swiss albino* mouse strains: a control group that drank distilled water, and three groups that took prednisolone doses of 0.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, and 15 mg/kg from day 1 to day 14. After stopping the drug, we continued to monitor the mice for an additional seven days. We monitored some primary yin deficiency symptoms, such as weight loss, tidal fever, dry thirst, frequent urination, fatigue, and weakness, by recording data on body weight, food weight, water weight, urine weight, and rectal temperature measurements every day from day 0 to day 21. We also measured mouse activity on days 0, 7 and 14. **Results:** Taking 15 mg/kg and 2.5 mg/kg of prednisolone changed things like the ratio of food intake to body weight, the ratio of water intake to body weight, the ratio of urine weight to body weight, and the afternoon rectal temperature compared to the control group on days 4 and 9; mouse activity compared to the control group at day 7 and day 14. Taking 15 mg/kg of prednisolone also caused unstable yin deficiency symptoms, just like taking 2.5 mg/kg of prednisolone did with the same parameters. **Conclusion:** We recorded the onset of yin deficiency symptoms in *Swiss albino* white mice treated with 2.5 mg/kg of prednisolone on day nine, as well as the duration of symptom maintenance after stopping prednisolone for one day.

Key words: Yin deficiency syndrome, mouse model, prednisolone.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Kim Ngọc; Email: ntkngoc0908@gmail.com

Ngày nhận bài: 29/9/2023; Ngày đồng ý đăng: 10/6/2024; Ngày xuất bản: 25/6/2024

DOI: 10.34071/jmp.2024.3.26

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Âm hư là một trong những hội chứng cơ bản trong y học cổ truyền, thuộc về thiên suy, do tinh huyết bất túc hoặc tân dịch hao tổn trong cơ thể gây nên, đồng thời đây cũng là hội chứng chính của các bệnh thường gặp trên lâm sàng như đái tháo đường, tăng huyết áp, viêm teo dạ dày mãn tính, sa sút trí tuệ do tuổi già,...[1] Do đó bước đầu xây dựng mô hình động vật mô phỏng hội chứng âm hư là cần thiết cho nghiên cứu cơ chế bệnh sinh hay hiệu quả điều trị của y học cổ truyền đối với hội chứng âm hư. Tại Trung Quốc, theo số liệu thống kê từ 1991-2003 đã có 50 mô hình âm hư trên động vật được báo cáo, các nghiên cứu vẫn đang phát triển và sử dụng nhiều kỹ thuật công cụ mới [2]. Tại Việt Nam một số tác giả đã xây dựng thành công mô hình âm hư [3].

Nhận thấy ngày nay tình trạng lạm dụng glucocorticoid đang ngày một gia tăng, điều này sẽ dẫn đến các biến chứng không mong muốn. Theo y học cổ truyền, glucocorticoid nội sinh tương đồng với dương khí trong cơ thể bởi nhịp sinh học tiết ra thấp nhất lúc nửa đêm, cao nhất lúc sáng sớm. Hòa là thể của dương khí, là cơ sở cho mọi hoạt động sống của con người điều này cũng tự tác dụng của glucocorticoid trong các chuyển hóa cơ bản của cơ thể [4]. Nếu người bệnh sử dụng glucocorticoid quá mức mà không kiểm soát lâu dần sẽ khiến “thiếu hỏa” trở thành “tráng hỏa” gây tổn hại phần âm, biểu hiện hội chứng âm hư với các triệu chứng như lòng bàn tay, chân và giữa ngực nóng, gò má đỏ, ra mồ hôi trộm, miệng khô, bứt rứt, người gầy, nước tiểu ít và màu vàng, đại tiện táo... [4]

Dựa trên nhu cầu thiết lập mô hình động vật mô phỏng hội chứng âm hư nhằm nghiên cứu cơ chế bệnh sinh của hội chứng âm hư, hiệu quả cải thiện trên lâm sàng khi sử dụng thuốc y học cổ truyền tại Việt Nam và tình hình thực tế lạm dụng glucocorticoid gây nhiều biến chứng mà theo góc nhìn của Y học cổ truyền những biến chứng đó là biểu hiện của hội chứng âm hư, do đó chúng tôi tiến hành đề tài “Xây dựng mô hình âm hư bằng prednisolon trên thực nghiệm”.

Mục tiêu nghiên cứu:

- *Khảo sát liều lượng và thời gian prednisolon gây các triệu chứng âm hư trên chuột nhắt trắng.*

- *Khảo sát thời gian duy trì các triệu chứng âm hư trên chuột nhắt trắng sau khi ngừng prednisolon.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- Động vật thí nghiệm: 32 chuột nhắt trắng đực, chủng *Swiss albino*, 6 - 8 tuần tuổi, có trọng lượng trung bình từ 20 - 25 g, khỏe mạnh, cung cấp bởi Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh. Chuột đực nhốt riêng

từng con trong lồng chuyển hóa với thức ăn viên, nước uống đầy đủ, đảm bảo đủ điều kiện về ánh sáng, độ ẩm, nhiệt độ và dinh dưỡng ít nhất 1 tuần trước thí nghiệm và trong quá trình thí nghiệm.

- Hóa chất: prednisolon, số lô 01522, công ty cổ phần xuất nhập khẩu y tế Domesco.

- Dụng cụ và trang thiết bị: lồng chuyển hóa, cân phân tích Sartorius CP 224S (Đức), máy đo thân nhiệt chuột, cân chuột, máy đếm vận động hồng ngoại, becher, đĩa thủy tinh, ống tiêm 1 ml, kim tiêm cho uống đầu tù, cối chày, một số dụng cụ thông thường khác...

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Chuột được chia thành 4 lô, sử dụng các liều prednisolon khác nhau dựa trên các mức liều prednisolon sử dụng trên lâm sàng. Liều prednisolon được xác định dựa trên cơ sở liều thấp nhất gây triệu chứng âm hư trên 100% chuột trong lô.

Lô 1 (n=8): Lô chứng uống nước cất

Lô 2 (n=8): Uống prednisolon liều 0,5 mg/kg

Lô 3 (n=8): Uống prednisolon liều 2,5 mg/kg

Lô 4 (n=8): Uống prednisolon liều 15 mg/kg

- Nước cất hoặc prednisolon ở các liều khác nhau được cho uống 1 lần mỗi ngày vào lúc 8 giờ, đưa thẳng thuốc hoặc nước cất vào dạ dày chuột bằng kim bơm có đầu tù với thể tích 0,1 ml/10 g chuột. - Thời gian cho chuột uống thuốc từ ngày 1 đến ngày 14. Sau khi khảo sát được liều lượng và thời gian gây mô hình âm hư trên chuột thì ngừng thuốc và tiếp tục theo dõi chuột thêm 7 ngày.

- Chỉ tiêu theo dõi: một số triệu chứng âm hư cơ bản (gầy sụt cân, triệu nhiệt, khô khát uống nhiều, tiểu nhiều, mệt mỏi yếu sức) thông qua ghi nhận số liệu về trọng lượng cơ thể, trọng lượng thức ăn 24 giờ, trọng lượng nước uống 24 giờ, trọng lượng nước tiểu 24 giờ, đo thân nhiệt chuột buổi sáng (8 giờ) và chiều (16 giờ) mỗi ngày từ ngày 0 đến ngày 21, đo hoạt động của chuột các ngày 0, 7, 14.

- Đánh giá kết quả:

+ Sụt cân: đánh giá dựa trên tỷ lệ lượng thức ăn/thể trọng (g/g) nếu tỷ lệ tăng chứng tỏ chuột cần nhiều lượng thức ăn tiêu thụ hơn cho mỗi gam thể trọng từ đó đánh giá triệu chứng sụt cân.

+ Khô khát, uống nhiều: đánh giá dựa trên tỷ lệ lượng nước uống trên mỗi gam thể trọng, nếu tăng chứng tỏ chuột cần lượng nước nhiều hơn trên mỗi gam thể trọng.

+ Tiểu nhiều: đánh giá dựa trên tỷ lệ lượng nước tiểu trên mỗi gam thể trọng, nếu tăng chứng tỏ chuột tiểu nhiều hơn trên mỗi gam thể trọng.

+ Triệu nhiệt: đánh giá dựa trên nhiệt độ hậu môn sáng, chiều. Chuột được nuôi trong điều kiện ổn định về nhiệt độ (25°C) do đó tránh được nhiệt

độ môi trường ảnh hưởng đến thân nhiệt chuột, tăng nhiệt độ hậu môn chứng tỏ chuột có triệu nhiệt.

+ Mệt mỏi yếu sức: đánh giá dựa trên tần số vận động trong 5 phút, nếu tần số giảm chứng tỏ chuột mệt mỏi yếu sức.

2.3. Phương pháp xử lý kết quả thực nghiệm:

Các dữ liệu được trình bày dưới dạng Mean $\pm$ SD. Việc xử lý thống kê trong đề tài này dùng phần mềm Stata phiên bản 17.0. Các số liệu được khảo sát trên các nhóm động vật thí nghiệm độc lập (nhóm chứng và nhóm dùng thuốc) và các mẫu đều bé (< 30). Do đó phương pháp thống kê được sử dụng là phép kiểm Student cho 2 dãy số liệu độc lập. So sánh sự khác nhau giữa các nhóm bằng phép kiểm ANOVA một chiều, một yếu tố, nếu phương sai giữa các nhóm không bằng nhau thì thực hiện phép kiểm Kruskal-Wallis, so sánh các nhóm sau phép kiểm ANOVA bằng phép kiểm Bonferroni multiple-comparison. Sự khác nhau được xem là có ý nghĩa khi giá trị $p < 0,05$. Đồ thị được vẽ theo giá trị Mean $\pm$ SD bằng phần mềm Microsoft Excel.

2.4. Y đức

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức trong

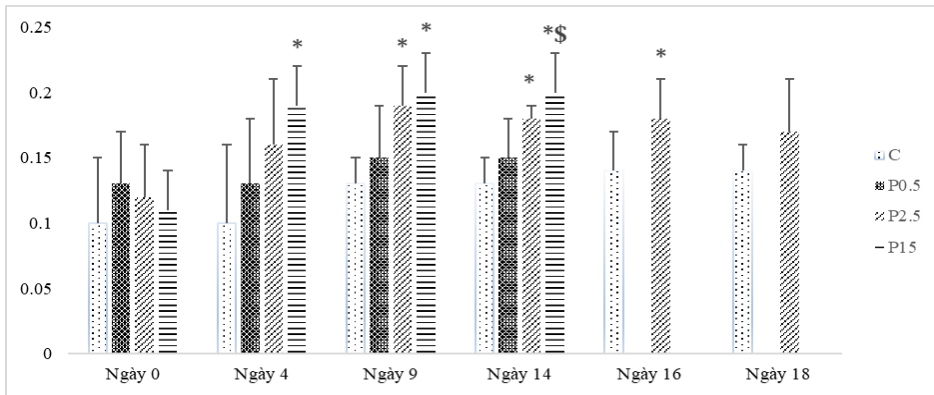
nghiên cứu trên Động vật của Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh số 587/GCN-HĐĐNCTĐV ngày 05/06/2023.

3. KẾT QUẢ

3.1. Khảo sát liều lượng và thời gian prednisolon gây các triệu chứng âm hư trên chuột nhắt trắng

3.1.1. Triệu chứng gầy, sút cân

Nhóm prednisolon 2,5 mg/kg và 15 mg/kg làm tăng tỷ lệ lượng ăn/thể trọng có ý nghĩa so với nhóm chứng lần lượt ở ngày 4 và ngày 9 kéo dài đến ngày 14, điều này phản ánh tình trạng ăn nhiều, thể trọng tăng ít hơn của nhóm âm hư so với nhóm chứng. Đánh giá dựa trên trọng lượng cơ thể của động vật thí nghiệm và trọng lượng thức ăn tiêu thụ, do động vật thí nghiệm trong nghiên cứu được nuôi trong điều kiện ăn uống tự do nên trọng lượng cơ thể có thể tăng trong quá trình thí nghiệm, còn lượng thức ăn tiêu thụ tỷ lệ thuận với trọng lượng cơ thể. Do đó sử dụng tỷ lệ lượng thức ăn/thể trọng (g/g) cho thấy lượng thức ăn tiêu thụ trên mỗi gam thể trọng, nếu tỷ lệ tăng chứng tỏ chuột cần nhiều lượng thức ăn tiêu thụ hơn cho mỗi gam thể trọng từ đó đánh giá triệu chứng sụt cân [5].



Hình 1. Tỷ lệ lượng ăn (g)/thể trọng (g) của các nhóm

(Ghi chú: * $p < 0,05$ so với nhóm chứng; \$ $p < 0,05$ so với nhóm P0,5. Ngày 16, 18 đã dùng prednisolon)

3.1.2. Triệu chứng khô khát, uống nhiều và triệu chứng tiểu nhiều

Nhóm prednisolon ở liều 15 mg/kg và 2,5 mg/kg làm tăng tỷ lệ lượng nước uống/thể trọng có ý nghĩa so với nhóm chứng lần lượt ở ngày 4, ngày 9 thể hiện

tình trạng khát uống nhiều.

Nhóm prednisolon ở liều 15 mg/kg và 2,5 mg/kg làm tăng tỷ lệ lượng nước tiểu/thể trọng có ý nghĩa so với nhóm chứng lần lượt ở ngày 4, ngày 9 thể hiện tình trạng tiểu nhiều.

Bảng 1. Tỷ lệ lượng nước uống/thể trọng (g/24 giờ/g) của các nhóm và tỷ lệ lượng nước tiểu/thể trọng (g/24 giờ/g) của các nhóm

	Nhóm	Ngày 0	Ngày 4	Ngày 9	Ngày 14	Ngày 16
Tỷ lệ lượng nước uống/ thể trọng (g/24 giờ/g)	C (n = 8)	0,13 $\pm$ 0,06	0,09 $\pm$ 0,08	0,14 $\pm$ 0,05	0,14 $\pm$ 0,03	0,15 $\pm$ 0,04
	Pred0,5 (n = 8)	0,14 $\pm$ 0,05	0,07 $\pm$ 0,09	0,18 $\pm$ 0,08	0,19 $\pm$ 0,04	
	Pred2,5 (n = 8)	0,13 $\pm$ 0,08	0,18 $\pm$ 0,05	0,24 $\pm$ 0,03*	0,21 $\pm$ 0,05*	0,21 $\pm$ 0,07
	Pred15 (n = 8)	0,17 $\pm$ 0,05	0,25 $\pm$ 0,06*\$	0,21 $\pm$ 0,06	0,15 $\pm$ 0,08	

Tỷ lệ lượng nước tiểu/thể trọng (g/24 giờ/g)	C (n = 8)	0,03 ± 0,02	0,02 ± 0,02	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01
	Pred0,5 (n = 8)	0,03 ± 0,02	0,02 ± 0,00	0,03 ± 0,02	0,01 ± 0,01	
	Pred2,5 (n = 8)	0,03 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,06 ± 0,03*	0,05 ± 0,0 ^{*\$}	0,04 ± 0,02
	Pred15 (n = 8)	0,02 ± 0,01	0,05 ± 0,01 ^{*\$}	0,03 ± 0,01	0,01 ± 0,00	

(Ghi chú: * $p < 0,05$ so với nhóm chứng; \$ $p < 0,05$ so với nhóm P0,5; # $p < 0,05$ so với nhóm P15. Ngày 16, 18 đã dùng prednisolon).

3.1.3. Triệu chứng tăng nhiệt độ về chiều

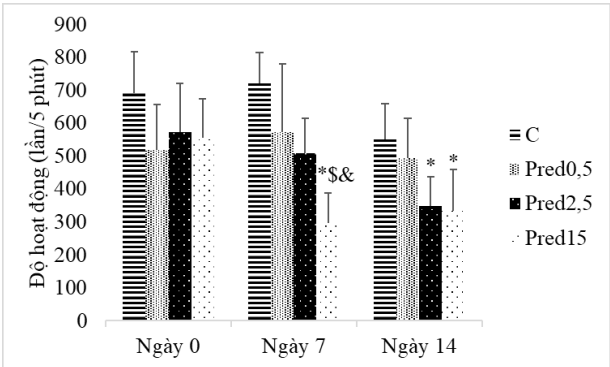
Bảng 2. Nhiệt độ hậu môn sáng, chiều

	Nhóm	Ngày 4	Ngày 9	Ngày 14	Ngày 16	Ngày 18	Ngày 21
Nhiệt độ hậu môn sáng (°C)	C (n = 8)	35,40 ± 0,59	35,07 ± 0,47	35,38 ± 0,30	35,26 ± 0,52	35,03 ± 0,72	34,87 ± 0,59
	Pred0,5 (n = 8)	35,38 ± 0,45	34,78 ± 0,40	34,98 ± 0,37			
	Pred2,5 (n = 8)	35,30 ± 0,37	35,10 ± 0,50	35,28 ± 0,41	34,98 ± 0,92	34,76 ± 0,56	35,32 ± 0,48
	Pred15 (n = 8)	35,28 ± 0,57	35,02 ± 0,65	35,46 ± 0,31			
Nhiệt độ hậu môn chiều (°C)	C (n = 8)	35,67 ± 0,44	35,76 ± 0,37	35,83 ± 0,35	35,93 ± 0,35	35,90 ± 0,20	35,82 ± 0,43
	Pred0,5 (n = 8)	35,81 ± 0,83	35,93 ± 0,73	36,68 ± 0,51 ^{*#}			
	Pred2,5 (n = 8)	36,46 ± 0,97	36,85 ± 0,5 ^{*\$}	36,82 ± 0,43 ^{*#}	36,58 ± 0,37*	37,06 ± 0,98*	36,22 ± 0,58
	Pred15 (n = 8)	37,25 ± 0,42 ^{*\$}	37,33 ± 0,35 ^{*\$}	35,77 ± 0,63			

(Ghi chú: * $p < 0,05$ so với nhóm chứng; \$ $p < 0,05$ so với nhóm P0,5; # $p < 0,05$ so với nhóm P15. Ngày 16 và 18 đã dùng prednisolon)

Prednisolon ở cả ba liều 0,5 mg/kg, 2,5 mg/kg, 15 mg/kg đều làm tăng không có ý nghĩa nhiệt độ hậu môn sáng so với nhóm chứng ngày 14 tuy nhiên đều làm tăng có ý nghĩa nhiệt độ hậu môn chiều so với nhóm chứng lần lượt vào các ngày 4, 9, 14.

3.1.4. Triệu chứng mệt mỏi, yếu sức



Hình 2. Độ hoạt động (lần/5 phút) của các nhóm

(Ghi chú: * $p < 0,05$ so với nhóm chứng; \$ $p < 0,05$ so với nhóm P0,5; # $p < 0,05$ so với nhóm P15)

Nhóm prednisolon 15 mg/kg và 2,5 mg/kg đều làm giảm độ hoạt động tự nhiên, phản ánh tình trạng mệt mỏi.

3.2. Khảo sát thời gian duy trì các triệu chứng âm hư trên chuột nhắt trắng sau khi ngừng prednisolon

Qua theo dõi ở các ngày 16, 18, 21 ở nhóm chứng và nhóm prednisolon liều 2,5 mg/kg thu được kết quả các biểu hiện triệu chứng âm hư gầy sút cân, triều nhiệt, khô khát uống nhiều, tiểu nhiều có thời gian kéo dài ngắn sau khi ngừng thuốc gây mô hình và để hồi phục tự nhiên, trừ tỷ lệ lượng ăn/thể trọng còn có ý nghĩa kéo dài đến ngày 16, nhiệt độ hậu môn chiều có ý nghĩa kéo dài đến ngày 18 thì các thông số còn lại tỷ lệ lượng nước uống/thể trọng và tỷ lệ lượng nước tiểu/thể trọng đều không có khác biệt có ý nghĩa từ ngày 16 (Xem thêm ở Hình 1, Bảng 1, Bảng 2).

4. BÀN LUẬN

Qua giai đoạn khảo sát liều prednisolon gây mô hình âm hư trên chuột nhắt trắng thu được kết quả prednisolon liều 15 mg/kg và 2,5 mg/kg gây thay đổi có ý nghĩa trên các thông số tỷ lệ lượng ăn/thể trọng, tỷ lệ lượng nước uống/thể trọng, tỷ lệ lượng nước tiểu/thể trọng, nhiệt độ hậu môn chiều so với nhóm chứng lần lượt ở ngày 4 và ngày 9, và độ hoạt động ở ngày 7 và 14. Dựa trên cơ sở mức liều thấp nhất gây thay đổi có ý nghĩa tất cả các chỉ số kết quả trên sẽ chọn liều 2,5 mg/kg gây mô hình âm hư cũng như để khảo sát thời gian kéo dài triệu chứng âm hư sau khi ngừng thuốc gây mô hình.

Kết quả ghi nhận chuột có tình trạng sụt cân, khô khát uống nhiều, tiểu nhiều, tăng nhiệt độ hậu môn chiều vào ngày thứ 9 ở nhóm prednisolon 2,5 mg/kg. Phù hợp với nghiên cứu của tác giả Wang Pei Yuan và cộng sự: sử dụng chuột lang, tiêm bắp prednisolon acetat liều 50 mg/kg trong 10 ngày, nhóm chuột mô hình có biểu hiện chậm tăng cân, tăng nhu cầu nước tiêu thụ vào ngày thứ 9 [6]. Do khi có sự gia tăng cortisol sẽ làm tăng sự thèm ăn và tiêu thụ thực phẩm có nhiều chất béo, hiện tượng sẽ xảy ra ngược lại khi có thiếu hụt glucocorticoid ở giai đoạn sau, chán ăn, sụt cân đi kèm với rối loạn tân sinh glucose ở gan và do rối loạn huy động cơ chất từ mô cơ và mỡ ngoại biên [7]. Prednisolon kích thích sinh glucose mới tại gan từ nguồn không phải glucid kết quả là làm tăng dự trữ glucose ở gan, mặc khác còn làm giảm sự sử dụng glucose bởi các tế bào [8]. Từ đó có thể gây ra hoặc làm nặng thêm tình trạng đái tháo đường với các triệu chứng như ăn nhiều, uống nhiều, tiểu nhiều, sụt cân nhiều. Điều này cũng tương đồng với hội chứng âm hư trong bệnh tiêu khát. Prednisolon ảnh hưởng đến quá trình sinh nhiệt bằng cách điều chỉnh hoạt động của các enzym oxy hóa khác nhau, các protein màng và các yếu tố

khác [9]. Ngày thứ 14 ghi nhận tình trạng mệt mỏi, yếu sức ở nhóm prednisolon 2,5 mg/kg, theo y học hiện đại, tình trạng mệt mỏi giảm hoạt động này là do sự suy giảm khối lượng cơ [10] cùng với sự ảnh hưởng của prednisolon lên hệ thần kinh trung ương [11], theo quan điểm y học cổ truyền mệt mỏi là một trong những triệu chứng thuộc về hư chứng [12].

Sự hồi phục của cá thể sau khi ngừng prednisolon với mức liều cao và kéo dài nói riêng và glucocorticoid nói chung, hay nói cách khác là sự hồi phục của trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận sau khoảng thời gian bị ức chế phụ thuộc vào các yếu tố sau: liều lượng sử dụng và thời gian sử dụng glucocorticoid, tuy nhiên yếu tố này vẫn còn đang tranh cãi [13]; độ nhạy cảm của mỗi cá thể đối với prednisolon hay glucocorticoid [13]; độ tuổi của cá thể, có nghiên cứu chỉ ra rằng có sự liên quan giữa độ tuổi và độ nhạy phản hồi âm tính trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận với glucocorticoid [14]. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ mới thực hiện trên chuột *Swiss albino* trưởng thành (6 - 8 tuần tuổi), chưa thực hiện trên chuột ở độ tuổi lớn hơn, điều này sẽ gần hơn với thực tế lâm sàng cho trường hợp lạm dụng glucocorticoid trong người lớn tuổi chiếm tỷ lệ cao.

5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

5.1. Kết luận

Sau khi khảo sát prednisolon với liều 0,5 mg/kg, 2,5 mg/kg, và 15 mg/kg trong thời gian 14 ngày, tại Đơn vị Y Dược học cổ truyền đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh chúng tôi thu được những kết quả như sau:

- Bước đầu ghi nhận được các triệu chứng âm hư gầy sút cân, triều nhiệt, khô khát uống nhiều, tiểu nhiều trên chuột nhắt trắng thuộc chủng *Swiss albino* với liều prednisolon 2,5 mg/kg, thời gian xuất hiện các triệu chứng âm hư ở ngày thứ 9.

- Thời gian duy trì các triệu chứng khi ngừng prednisolon ở liều 2,5 mg/kg từ 1 đến 4 ngày (tùy triệu chứng).

5.2. Kiến nghị

Sử dụng thêm các chỉ số như: nồng độ hormone cortisol huyết thanh, nồng độ hormone ACTH huyết thanh, nồng độ thụ CRH huyết thanh, thụ thể glucocorticoid anpha, chỉ số cAMP, cGMP, tỉ lệ cAMP/cGMP để đánh giá âm hư giúp mô hình tăng tính khách quan, độ chính xác cao.

Kiểm chứng mô hình âm hư trên chuột nhắt trắng bằng thuốc đối chứng, các bài thuốc điều trị hội chứng âm hư bằng cách vừa gây mô hình bằng prednisolon liều 2,5mg/kg song song điều trị bằng thuốc đối chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 孙晓霞,任威铭,崔荣兴,陈宁,周雯,战丽彬. 阴虚证动物模型的建立与评价. 中医杂志. 2021; 62(13):1156-1163.
2. 付晓伶,方肇勤. 阴虚证动物模型的造模方法及评析. 上海中医药大学学报. 2004; 02:51-54.
3. Nguyễn Phương Dung, Nguyễn Nhật Minh. Nghiên cứu mô hình gây hội chứng âm hư trên chuột nhắt trắng. Y học TP HCM, Hội nghị KHKH Khoa YHCT, ĐHY Dược TP.HCM. 2004; 8(1):130-132.
4. 邵丰,羊维,刘芬芬. 中医学对糖皮质激素主治功效的药性认识. 二零一四年浙江省风湿病学学术年会论文汇编; 2014年4月18日; 中国浙江湖州.
5. Lê Thị Lan Phương, Võ Thanh Phong. Kiểm chứng mô hình âm hư bằng levothyroxine trên chuột nhắt trắng. Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh. 2017; 21(6):2.
6. 王培源,刘蓬,黄燕晓. 肾阴虚豚鼠模型的建立及对内耳形态学影响的实验研究. 辽宁中医药大学学报. 2006; 04:135-137.
7. Lê Văn Chi. Cơ sở suy thượng thận cấp. Nội tiết và đái tháo đường. 2021; 47:22-29.
8. Phạm Đình Lưu. Sinh lý học Y khoa. TP Hồ Chí Minh: NXB Y học; 2012. p.94-101.
9. Evans WJ, Lambert CP. Physiological Basis of Fatigue. 2007; 86(1):29-46.
10. Drozdowicz LB, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of pediatric corticosteroid use. Mayo Clinic proceedings. Jun 2014; 89(6):817-834.
11. Trần Quốc Bảo. Lý luận cơ bản Y học cổ truyền. Hà Nội: NXB Y học; 2017. p.28-30,255-256,386-387.
12. Dinsen S, Baslund B, Klose M, Rasmussen AK, Friis-Hansen L, Hilsted L, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. European Journal of Internal Medicine. 2013; 24(8):714-720.
13. Wilkinson CW, Peskind ER, Raskind MA. Decreased hypothalamic-pituitary-adrenal axis sensitivity to cortisol feedback inhibition in human aging. Neuroendocrinology. 1997; 65(1):79-90.
14. Hampl R, Stárka L, Janský L. Steroids and thermogenesis. Physiol Res. 2006; 55(2):123-131.