

TÁC DỤNG CỦA VIÊN NANG HXH TRÊN HÌNH THÁI TINH HOÀN CHUỘT CỐNG TRẮNG

ĐOÀN MINH THỤY, *Học Viện Y- Dược học cổ truyền Việt Nam*;
VŨ MẠNH HÙNG, *Học Viện Quân Y*
NGUYỄN THỊ PHƯƠNG THẢO, *Trường Đại học Y-Dược Thái Nguyên*

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Từ buổi bình minh của loài người, sự bảo tồn nòi giống vẫn là mối qua tâm chung. Theo thống kê, người ta ước tính tỷ lệ vô sinh chiếm khoảng 15% tổng số các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh đẻ, trong các cặp vô sinh nguyên nhân do chồng chiếm xấp xỉ 50%. Trên thế giới cũng như ở Việt Nam có hàng triệu người đang chịu nhiều áp lực từ gia đình và phần nào từ xã hội về việc không thể sinh con.

Trong nhiều thập kỷ qua, nhiều phương pháp điều trị vô sinh hiện đại đã được nghiên cứu và áp dụng: như dùng thuốc làm tăng trưởng tinh trùng, biện pháp kích thích buồng trứng, vi phẫu nối vòi trứng, nối ống dẫn tinh, rửa lọc tinh trùng, thụ tinh nhân tạo, thụ tinh trong ống nghiệm... đã mang lại bao hy vọng cho các cặp vợ chồng hiếm muộn, song kết quả vẫn còn nhiều hạn chế, giá thành thường quá cao so với thu nhập bình quân của nhiều người lao động.

Tại Việt Nam thuốc y học cổ truyền được sử dụng điều trị vô sinh trong nhân dân có từ lâu đời, giá thành rẻ. Tuy nhiên được nghiên cứu một cách hệ thống chỉ mới có vài công trình. Việc kết hợp Đông - Tây y trong điều trị vô sinh tại các cơ sở y tế còn chưa rõ rệt. Để góp phần chứng minh tác dụng của bài thuốc làm tăng chất lượng và số lượng tinh trùng, làm cơ sở cho việc sử dụng trên lâm sàng điều trị vô sinh do nam, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài nhằm mục tiêu: Đánh giá tác dụng của viên nang HXH trên cấu tạo vi thể biểu mô tinh và tuyến kế tinh hoàn chuột cống trắng.

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Chất liệu nghiên cứu

Viên nang HXH 500mg được sản xuất từ các dược liệu: Thục địa, Hoài sơn, Sơn thù, Đỗ trọng, Cam thảo, Nhục quế, Phụ tử chế, Câu kỷ tử... Thuốc đạt tiêu chuẩn cơ sở, do Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam sản xuất.

2. Đối tượng nghiên cứu

60 chuột cống trắng đực, chủng *Rattus norvegicus*, 3 tháng tuổi, trọng lượng $127,0 \pm 16,8g$. Chuột được nuôi trong điều kiện chuẩn. Chuột được chia ngẫu nhiên vào 03 lô: *Lô chứng*: 20 chuột uống nước cất; *Lô 20* chuột uống viên nang HXH 1,2g/kg TLCT; *Lô 20* chuột uống viên nang HXH liều 2,4g/kg TLCT.

3. Phương pháp nghiên cứu

3.1. Chỉ số nghiên cứu: nhận xét định tính những thay đổi mô học tinh hoàn, các tiêu chí định tính ở mức vi thể được đặt ra như sau: hình dáng và vị trí của các ống sinh tinh và tuyến kế; Hình ảnh của biểu mô tinh hoàn trên các mặt cắt qua ống sinh tinh; Hình ảnh vi thể của các tế bào dòng tinh và tế bào tuyến kế.

3.2. Phương pháp nghiên cứu

- Liều và cách dùng: hai mức liều: liều 1 (đươc ngoại suy từ liều điều trị đã sử dụng trên người): 1,5g/kgTLCT; Liều 2 (gấp đôi liều 1): 3g/kgTLCT. Uống 30 ngày.

- Cách tiến hành: Chuột được uống thuốc mỗi ngày một lần, trong 30 ngày. Giết chuột vào ngày thứ 35 và 70; lấy mẫu mô tinh hoàn ở vị trí ngẫu nhiên, cố định trong dung dịch Bouin. Làm tiêu bản vi thể, nhuộm hai màu Hematoxylin - Eosin. Mỗi mẫu mô quan sát trên 3 tiêu bản.

3.3. Địa điểm nghiên cứu: Bộ môn Dược lý, Trung tâm Đào tạo và Nghiên cứu Công nghệ phôi, Học viện Quân Y.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

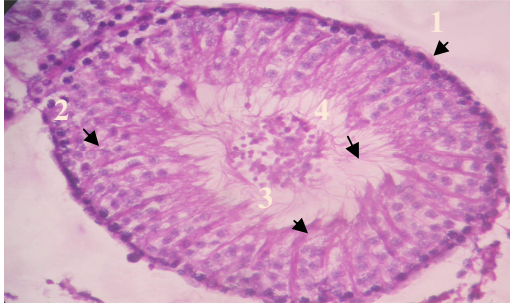
1. Lô chứng (1): chuột cống uống nước cất:

Với n=20, kết quả nghiên cứu vi thể cho thấy:

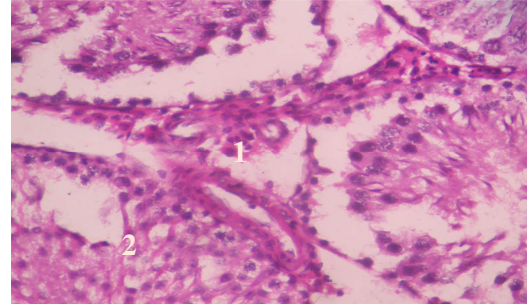
- Ống sinh tinh (OST) và mô kế: lát cắt qua tinh hoàn thấy các OST có hình bầu dục, đường kính dài ngắn khác nhau. Xen kẽ giữa các OST là mô liên kết và các tuyến kế nằm cạnh các mạch, tế bào Leydig bình thường (hình 2)

- Biểu mô tinh: Gồm đầy đủ tinh nguyên bào, tinh bào, tinh tử, tinh trùng, gặp nhiều hình ảnh đang phân chia. Tinh nguyên bào nằm thành một hàng sát màng đáy, nhân bắt màu base đậm; Tinh bào: kích thước nhân lớn, khối chất nhiễm sắc bắt màu base đậm, xếp thành từ 2 đến 4 hàng, tùy từng biểu mô tinh. Tinh tử có nhân tròn hoặc bầu dục, sáng màu, xếp thành nhiều hàng về phía lòng OST, vùi trong bào tương tế bào Sertoli. Tinh trùng có đầu bắt màu base đậm, hình thoi dài hoặc chằm, đuôi tinh trùng tập trung thành đám ở phía lòng OST

Tế bào Sertoli có nhân tròn, sáng màu, lớn, nằm gần màng đáy, hạt nhân rõ, bào tương khó phân biệt với bào tương của các tế bào dòng tinh (hình 1).



Hình 1 (H.E x 100): Mặt cắt qua OST chuột chứng
1. Tinh nguyên bào; 2. Tinh bào; 3. Tinh tử; 4. Tinh trùng

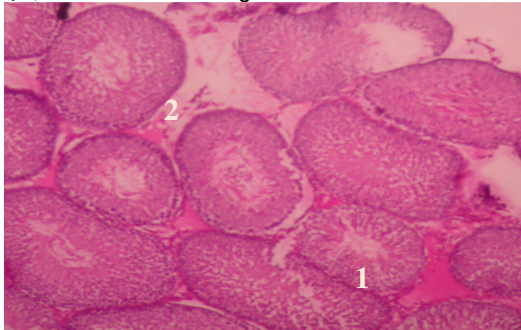


Hình 2. (H.E x 400) Mặt cắt qua tinh hoàn chuột lô chứng
1: Mô kẽ; 2: Ống sinh tinh

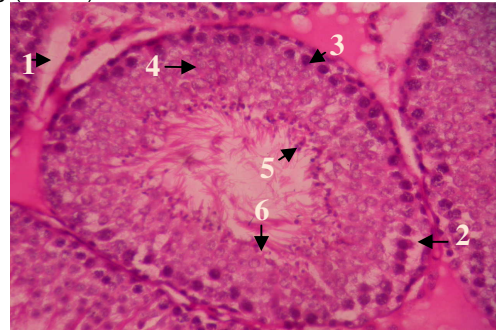
2. Lô thuốc liều 1,5g/kg TLCT:

2.1. Ngày thứ 35, với n=10, kết quả nghiên cứu vi thể cho thấy:

- Ống sinh tinh và mô kẽ: lòng ống sinh tinh rộng, mô liên kết xung huyết nhẹ. Tế bào Leydig số lượng, hình dạng bình thường nhưng bào tương bắt màu axit mạnh (hình 3).
- Biểu mô tinh: cấu trúc biểu mô tinh không bị đảo lộn, các tế bào dòng tinh tăng sinh, có đầy đủ các giai đoạn, tinh tử và tinh trùng nhiều. Tế bào Sertoli bình thường (hình 4).



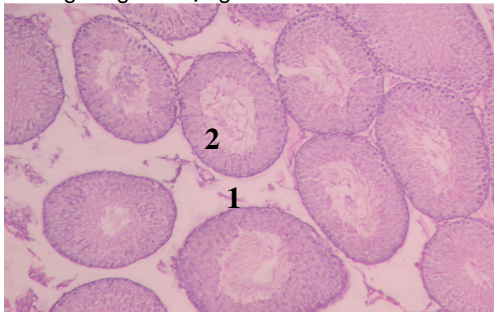
Hình 3. (H.E x 100): Mặt cắt qua tinh hoàn chuột lô 3g/kg TLCT (ngày 35)
1: Mô kẽ xung huyết; 2: Ống sinh tinh



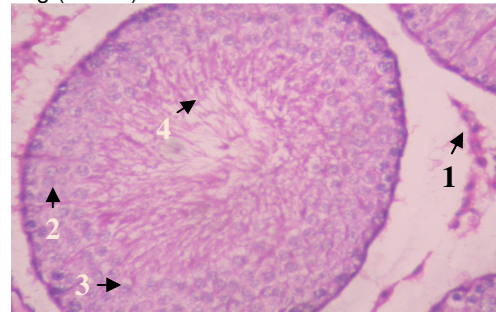
Hình 4. (H.E x 400): Mặt cắt qua OST chuột lô 1,5g/kg TLCT (ngày 35)
1. Bào tương tế bào Leydig bắt màu axit mạnh với hình ảnh mô kẽ xung huyết; 2. Tế bào Sertoli; 3. Tinh nguyên bào; 4. Tinh bào; 5. Tinh tử; 6. Tinh trùng

2.2. Ngày thứ 70, với n=10, kết quả nghiên cứu vi thể cho thấy:

- Ống sinh tinh và mô kẽ: lòng ống sinh tinh vẫn rộng, mô liên kết xung huyết giảm so với trước. Tế bào Leydig bình thường (hình 5).
- Biểu mô tinh: vẫn còn tăng sinh các tế bào dòng tinh, có đầy đủ các giai đoạn của tế bào dòng tinh, tinh tử và tinh trùng tăng số lượng rất nhiều. Tế bào Sertoli bình thường (hình 6).



Hình 5. (H.E x 100): Mặt cắt qua tinh hoàn chuột lô 1,5g/kg TLCT (ngày 70)
1: Giảm xung huyết mô kẽ; 2: Ống sinh tinh

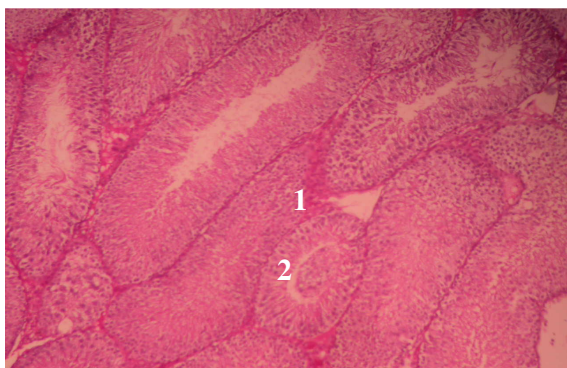


Hình 6. (H.E x 400): Mặt cắt qua OST chuột lô 1,5g/kg TLCT (ngày 70)
1: Giảm xung huyết mô kẽ, tế bào Leydig bình thường; 2. Tinh bào; 3. Tinh tử; 4. Tinh trùng

3. Lô thuốc liều 3g/kg TLCT.

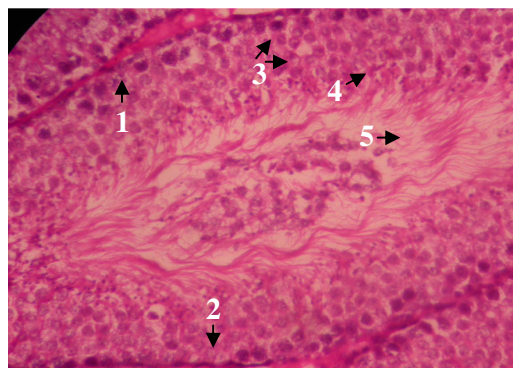
3.1. Ngày thứ 35, với n=10, kết quả nghiên cứu vi thể cho thấy:

- Ống sinh tinh và mô kẽ: lòng ống sinh tinh rộng, mô liên kết xung huyết mạnh. Tế bào Leydig số lượng, hình dạng bình thường nhưng bào tương bắt màu axit mạnh (Hình 7).
- Biểu mô tinh: cấu trúc biểu mô tinh không bị đảo lộn, các tế bào dòng tinh tăng sinh mạnh, có đầy đủ các giai đoạn, nhiều hình ảnh tinh bào đang phân chia, tinh tử và tinh trùng rất nhiều. Tế bào Sertoli bình thường (hình 8).



Hình 7 (H.E x 100): Mặt cắt qua tinh hoàn chuột lô 3g/kg TLCT (ngày 35)

1: Mô kẽ xung huyết mạnh; 2: Ống sinh tinh

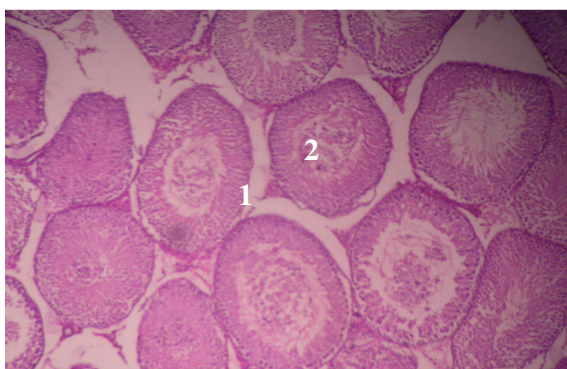


Hình 8 (H.E x 400): Mặt cắt qua OST chuột lô 3g/kg TLCT (ngày 35)

1. Tế bào Sertoli; 2. Tinh nguyên bào; 3. Tinh bào; 4. Tinh tử; 5. Tinh trùng

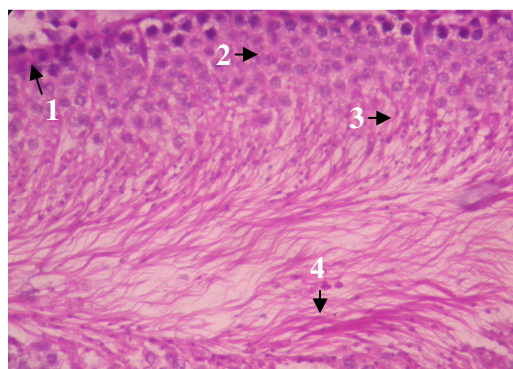
3.2. Ngày thứ 70, với n=10, kết quả nghiên cứu vi thể cho thấy:

- Ống sinh tinh và mô kẽ: lòng ống sinh tinh vẫn rộng, mô liên kết xung huyết giảm. Tế bào Leydig bình thường (hình 9).
- Biểu mô tinh: vẫn còn tăng sinh các tế bào dòng tinh, có đầy đủ và cân đối các giai đoạn của tế bào dòng tinh, tinh tử và tinh trùng tăng số lượng nhiều. Tế bào Sertoli bình thường. (Hình 10).



Hình 9 (H.E x 100): Mặt cắt qua tinh hoàn chuột lô 3g/kg TLCT (ngày 70)

1: Mô kẽ; 2: Ống sinh tinh



Hình 10. (H.E x 400) Mặt cắt qua OST chuột lô 3g/kg TLCT (ngày 70)

1. Tinh nguyên bào; 2. Tinh bào; 3. Tinh tử; 4. Tinh trùng

BÀN LUẬN

Kết quả xét nghiệm vi thể tinh hoàn chuột chứng, mô tinh hoàn gồm các ống sinh tinh và mô kẽ tất cả đều bình thường (hình 2).

Ở các lô uống thuốc vị trí các tế bào dòng tinh trong biểu mô tinh không bị đảo lộn, tế bào mầm

không bị bong vào lòng ống sinh tinh, có đầy đủ và cân đối các giai đoạn của tế bào dòng tinh giống như ở lô chứng. Tế bào Sertoli và tuyến kẽ không bị tổn thương, không bị thay đổi hình thái (hình 3 - 10). Điều này chứng tỏ HXH ở cả hai liều không có ảnh hưởng bất lợi đối với cấu tạo tinh hoàn chuột nghiên cứu.

Viên nang HXH kích thích sinh tinh ở cả hai liều: Ở liều 1, ngày thứ 35, hiện tượng kích thích sinh tinh diễn ra hài hòa, thể hiện bằng tăng sinh các tế bào dòng tinh, tế bào dòng tinh có đầy đủ các giai đoạn, tinh tử và tinh trùng nhiều hơn so với lô chứng. Ở tuyến kẽ mạch máu xung huyết nhẹ, tế bào Leydig hoạt động mạnh hơn so với ở lô chứng (hình 3; 4).

Ở liều 2, ngày thứ 35, hiện tượng kích thích sinh tinh diễn ra mạnh hơn thể hiện bằng xung huyết mạnh mô liên kết và tuyến kẽ, hình dạng tế bào Leydig bình thường, nhưng tế bào chất bắt màu acid mạnh hơn lô liệu 1, biểu mô tinh có đầy đủ các giai đoạn của tế bào dòng tinh, nhiều hình ảnh tinh bào đang phân chia, nhiều tinh trùng trong lòng ống sinh tinh (hình 7; 8). Như vậy, ở lô liệu 1 quá trình sinh tinh diễn ra cân bằng và hài hòa hơn lô liệu 2. Đây cũng là cơ sở cho việc lựa chọn liều dùng trên lâm sàng.

Vào ngày thứ 70 vẫn còn tăng sinh biểu mô tinh ở các lô chuột uống thuốc, tuy nhiên hiện tượng xung huyết ở mô liên kết đã giảm nhiều. Điều này chứng tỏ không có hiện tượng tích lũy thuốc, hơn nữa thuốc YHCT thường được sử dụng để điều trị tận gốc bệnh theo nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của YHCT, nên trên lâm sàng thường biểu hiện tác dụng chậm và khi việc điều trị đã mang lại sự cân bằng âm dương thì tác dụng của thuốc sẽ bền.

Kết quả này phù hợp với kết quả tinh dịch đồ chuột thực nghiệm: "HXH có tác dụng làm tăng số lượng và chất lượng tinh trùng ở các lô chuột nghiên cứu so với lô chứng"^{[1],[5]}; và phù hợp với kết quả trên lâm sàng: HXH làm tăng số lượng và chất lượng tinh trùng ở các bệnh nhân nghiên cứu^[5].

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi HXH kích thích hoạt động của các tế bào Leydig thể hiện bào tương bắt màu axit mạnh. Điều này giải thích ở lô chuột uống HXH nồng độ testosterone huyết thanh tăng có ý nghĩa so với lô chứng mà chúng tôi đã công bố^{[1],[5]}.

Trên chuột cống trắng HXH làm tăng lượng testosterone huyết thanh^{[1],[5]}. Như vậy, rõ ràng HXH đã tác động lên chức năng nội tiết của tinh hoàn chuột, kích thích hoạt động của tế bào Leydig làm tăng bài tiết testosterone, chính vì vậy mà tế bào chất của tế bào Leydig bắt màu acid mạnh hơn so với chuột chứng.

So sánh tác dụng trên biểu mô tinh của bài thuốc HXH với kết quả của Đậu Xuân Cảnh khi nghiên cứu tác dụng của hải mã và nhân sâm trên hình thái tinh hoàn chuột cống trắng, chúng tôi nhận thấy: ở ngày thứ 42 bài thuốc HXH cũng làm tăng sinh biểu mô tinh trên tinh hoàn thỏ như tác dụng của hải mã và nhân sâm^[2].

Mona H. Hetta nghiên cứu hiệu quả của quả Hyphaene thebaica L. Mart (Doum) có tác dụng làm tăng sinh tế bào dòng tinh ở các chuột cống trắng^[3]. Hong Moon Hwa nghiên cứu hiệu quả của Nhân sâm

Hàn Quốc có tác dụng làm tăng sinh tế bào dòng tinh ở động vật thực nghiệm^[4]. Sự sinh tinh do tác dụng của bài thuốc HXH có tác dụng rõ ràng hơn, có lẽ vì HXH là sự phối hợp của nhiều vị thuốc nên thể hiện tác dụng mạnh hơn khi chỉ dùng một vị.

HXH có tác dụng làm tăng bài tiết testosterone nội sinh^[1]. Chính vì vậy, HXH làm tăng sinh tế bào dòng tinh ở tinh hoàn chuột, tăng số lượng và chất lượng tinh trùng trên chuột cống trắng uống thuốc^[1], tăng số lượng và chất lượng tinh trùng ở các bệnh nhân nghiên cứu^[5].

KẾT LUẬN

- HXH kích thích tế bào dòng tinh tăng sinh mạnh hơn so với lô chứng.

- HXH liều 1 có tác dụng tốt hơn liều 2

SUMMARY

To study the effect of HXH capsules on seminiferous tubules & interstitial tissues of rat testes. The 60 male rats (*Ratus norvegicus*) homogen age of 3 months, were injured by hot water 43°C for 30 minutes. After all these rats were divided into 03 groups: Control group: 20 rats: was received placebo; the study group I: 20 rats taken one dose of HXH (1.5g/kg BW); The study group II: 20 rats taken double dose of HXH (3,0g/kg BW); The rats were kept taking dose for 30 days. On the 35th day and on the 70th day, the rats were killed to test their morphological structure. Results : HXH make reproductive cells increase; To make the activity of Leydig cells increase when compared to control ones.

Key words: morphological structure of rat testes.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bình Trương Viet, Thụy Doan Minh, Lam Quan Hoang, Hung Vu Manh (2010), "Studying the Effects of Hoixuanhoan Capsule in the White rat's Testicular Function Induced by Heat", *The Second Conference on Traditional medicine in ASEAN Countries*, Full report, Hanoi, Vietnam- 10/2010.

2. Đậu Xuân Cảnh, Phạm Thị Minh Đức, Trịnh Bình, Nguyễn Nhược Kim (2007), "Ảnh hưởng của hải mã nhân sâm lên quá trình hồi phục hình thái- chức năng tinh hoàn chuột cống trắng", *Tạp chí Sinh lý học*, Tập 11, Số 1, tháng 4.

3. Mona H.Hetta (2007), "Effect of Hyphaene thebaica L. Mart (Doum) fruits on spermatogenesis", *International Workshop on Herbal Medicinal Plants and Traditional herb Remedies*, 20-21 September 2007, Hanoi, Vietnam.

4. Hong Moon Hwa (1995), "Confirming Its Effect of Boosting Sexual Stamina - Number of Sperms Increases", *Mysterious Korean Ginseng Has These Effects*, Korean Ginseng Publicity Co., pp. 127-131.

5. Đoàn Minh Thụy, Trương Việt Bình, Trần Quán Anh (2010), "Bước đầu đánh giá tác dụng của viên nang HXH trên sự biến đổi tinh dịch đồ ở bệnh nhân nam vô sinh (do thận dương hư)", *Tạp chí Y học thực hành*, số 720, tr. 34-37.