

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CẢI THIỆN KHẢ NĂNG SINH TINH
CỦA VIÊN HOÀN MỀM TINH KỲ TRÊN CHUỘT CÔNG
TRẮNG GÂY SUY GIẢM TINH TRÙNG BẰNG
NATRI VALPROAT**

Nguyễn Tuấn Lượng, Trịnh Hoài Nam, Trịnh Thị Hạnh, Nguyễn Văn Cường
Viện Y học cổ truyền Quân đội

Tóm tắt

*Nghiên cứu được tiến hành với mục đích đánh giá tác dụng của viên hoàn mềm tinh kỳ lên nồng độ testosterone huyết thanh; số lượng, chất lượng tinh trùng và ảnh hưởng đến hình thái mô tinh hoàn trên thực nghiệm. **Phương pháp:** Đánh giá tác dụng lên khả năng sinh tinh của viên hoàn mềm Tinh Kỳ với 2 liều thử 4,08g/kg/ngày và 12,24g/kg/ngày được thực hiện trên chuột cống đực trưởng thành gây suy giảm tinh trùng (SGTT) bằng uống natri valproat liều 500mg/kg/ngày trong 7 tuần. Sau đó cho uống chế phẩm nghiên cứu và thuốc tham chiếu trong thời gian 6 tuần. **Kết quả:** Viên hoàn mềm Tinh kỳ với cả 2 liều thử làm tăng nồng độ testosteron trong máu chuột lên 76,17% và 85,08% so với lô mô hình ($p < 0,05$), tăng mật độ và tăng khả năng di động của tinh trùng, giảm tỷ lệ tinh trùng có hình thái bất thường và hồi phục đường kính ống sinh tinh tốt hơn so với lô mô hình ($p < 0,05$), tương đương lô testosterone và không có sự khác biệt giữa 2 liều thử ($p > 0,05$).*

Từ khóa: Viên hoàn mềm Tinh kỳ, suy giảm tinh trùng, thực nghiệm

**ASSESS SPERMATOGENESIS IMPROVED FUNCTION OF
“TINH KỲ” PILLS ON SPERM DETERIORATION BY NATRI
VALPROAT WHITE RAT**

Abstract

*The study was conducted with the aim of evaluating the effect of Tinh ky soft pill on serum testosterone levels; sperm count, quality and influence on testicular tissue morphology in experimental studies. **Methods:** This study was carried out to assess the effect of Tinh ky soft pill on sodium valproate-induced sperm abnormalities in male Wistar rats with doses of 4.08 g/kg/day and 12.24 g/kg/day. Animals were administered orally sodium valproate 500mg/kg/day for 7 weeks. The study product and reference drug were administered orally for 6 weeks, after the end of 7 weeks of oral sodium valproate. **Results:** Tinh ky soft pill with both test doses increased the concentration of testosterone in the rat's blood by 76.17% and 85.08% compared to the model batch ($p < 0.05$), increased sperm density and motility, reduced the percentage of sperm with abnormal structural morphology and restored spermatogenesis diameter compared with the model group ($p < 0.05$), those effects were equivalent to testosterone and there was no difference in 2 doses of Tinh ky soft pills ($p > 0.05$).*

Key words: Tinh ky soft pill, sperm abnormalities, experiment

* Ngày nhận bài: 28/4/2023

* Ngày phản biện: 19/5/2023

* Ngày phê duyệt đăng bài: 16/6/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy giảm tinh trùng (SGTT) là nguyên nhân thường gặp ở vô sinh nam [1] [2], và là một trong những thách thức trong điều trị vô sinh nam hiện nay [1]. Quá trình sản sinh tinh trùng xảy ra tại tinh hoàn và được kích thích bởi trục hạ đồi - tuyến yên [1]. SGTT bao gồm suy giảm số lượng và chất lượng tinh trùng do nhiều nguyên nhân khác nhau gây ra như yếu tố di truyền, rối loạn nội tiết tố, giãn tĩnh mạch thừng tinh, ống dẫn tinh trùng bị tổn thương, hút thuốc, uống rượu, nhiễm trùng trước đó, môi trường, nhiễm hóa chất và tia xạ [3]. Hiện nay các thuốc điều trị SGTT chủ yếu là bổ sung các chất chống oxy hóa, vitamin, chất khoáng và liệu pháp thay thế testosterone nhưng kết quả còn hạn chế [4]. Vì vậy các nghiên cứu tìm kiếm thuốc điều trị SGTT có nguồn gốc thảo dược đang được quan tâm [4] [5]. Viên hoàn mềm Tinh kỳ có thành phần gồm cao khô toàn phần Hoàng kỳ (*Radix Astragali membranacei*), cao khô toàn phần Hoàng tinh (*Rhizoma Polygonati*), cao khô toàn phần Sâm cau (*Rhizoma Curculiginis*) và bột Tỏa dương (*Balanophora laxiflora*), là những vị thuốc có tác dụng ích khí, bổ huyết sinh tinh, được sử dụng trong điều trị chứng vô sinh, suy giảm chức năng sinh dục ở nam giới [6]. Các nghiên cứu thực nghiệm gần đây cũng cho thấy thành phần viên hoàn mềm Tinh kỳ có tác dụng phù hợp trong điều trị SGTT như Hoàng kỳ có tác

dụng làm tăng số lượng tinh trùng [7], Hoàng tinh có tác dụng chống gốc tự do, chống suy nhược [8], Sâm cau có tác dụng giảm đột biến trong quá trình sinh tinh [9], Tỏa dương có tác dụng chống oxy hóa, bảo vệ tế bào [10]. Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường dưỡng cho thấy chế phẩm có tính an toàn. Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành với mục đích cung cấp thêm cơ sở khoa học để phát triển viên hoàn mềm Tinh kỳ thành chế phẩm trong điều trị SGTT.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu, đối tượng

2.1.1. Chất liệu nghiên cứu

- Viên hoàn mềm Tinh kỳ do Trung tâm nghiên cứu ứng dụng sản xuất thuốc đông y, Viện Y học cổ truyền Quân đội sản xuất. Đạt tiêu chuẩn cơ sở.

Thành phần: Công thức 1 viên hoàn mềm 8,5g đạt TCCS: Cao khô toàn phần Hoàng, Cao khô toàn phần Hoàng Tinh kỳ, Cao khô toàn phần Sâm cau, Bột Tỏa dương, Tá dược vđ

- Natri valproat 500mg (Depakine): Dùng để gây SGTT

- Testosteron undecanoat 16mg: Thuốc điều trị nhóm tham chiếu.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu

Chuột công trắng đực chủng Wistar, khỏe mạnh, trọng lượng trung bình $180 \pm 20g$, được nuôi trong phòng thí nghiệm 5 ngày trước khi nghiên cứu.

2.1.3. Địa điểm nghiên cứu

- Khoa Nghiên cứu thực

nghiệm - Viện YHCT Quân đội;
 - Bộ môn Y sinh học di truyền - Đại học Y Hà Nội.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Chuột công đực trưởng thành, được chia ngẫu nhiên thành 5 lô nghiên cứu, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (lô chứng sinh lý): không gây SGTT, uống nước cất.

- Lô 2 (lô mô hình): gây SGTT, uống nước cất.

- Lô 3 (lô tham chiếu): gây SGTT, uống testosterone undecanoat liều 16 mg/ kg/ ngày.

- Lô 4 (lô trị 1): gây SGTT, uống Viên hoàn mềm Tinh kỳ liều 4,08 gam/kg/ ngày (tương đương với liều dùng trên lâm sàng, hệ số 6)

- Lô 5 (lô trị 2): gây SGTT, uống Viên hoàn mềm Tinh kỳ liều 12,24 gam/kg/ngày (liều dùng gấp 3 liều lô 1)

Các lô chuột gây SGTT bằng uống natri valproat liều 500mg/ kg/ ngày trong 7 tuần. Chuột ở lô không gây SGTT được cho uống nước cất với cùng thể tích. Sau khi gây mô hình, các lô

được điều trị trong thời gian 6 tuần.

Sau 6 tuần điều trị, chuột được giết để lấy mẫu đánh giá các chỉ số nghiên cứu, bao gồm:

- Lấy máu định lượng nồng độ testosterone trong máu.

- Phân tích tinh trùng: mật độ tinh trùng, độ di động của tinh trùng (di động nhanh, di động chậm, di động tại chỗ, không di động).

- Làm tiêu bản hình thái tinh trùng, xác định tỷ lệ các tinh trùng có hình thái cấu trúc bất thường.

- Làm tiêu bản, đánh giá các biến đổi mô bệnh học tinh hoàn. Đo kích thước đường kính ống sinh tinh.

2.3. Xử lý số liệu: Các số liệu nghiên cứu được xử lý theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tác dụng của viên hoàn mềm Tinh kỳ lên nồng độ Testosterone huyết thanh, số lượng và chất lượng tinh trùng chuột

3.1.1. Tác dụng lên nồng độ Testosterone huyết thanh

Bảng 1. Nồng độ testosterone huyết thanh chuột

Lô nghiên cứu	Nồng độ Testosterone huyết thanh (ng/ml)	% tăng giảm	Giá trị p
Lô 1 (lô chứng sinh lý)	4,54 ± 1,04	-	p _{1,3,4,5-2} < 0,01 p _{3,4,5-1} > 0,05 p _{4,5-3} > 0,05 p ₄₋₅ > 0,05
Lô 2 (lô mô hình)	2,14 ± 0,66	↓ 52,86* %	
Lô 3 (lô tham chiếu)	4,22 ± 1,58	↑ 97,20** %	
Lô 4 (lô trị 1)	3,77 ± 0,46	↑ 76,17** %	
Lô 5 (lô trị 2)	3,98 ± 1,15	↑ 85,98** %	

*so với chứng sinh lý; **so với lô mô hình

Nhận xét: Nồng độ testosterone huyết thanh ở lô mô hình (lô 2) giảm rõ rệt so với ở lô chứng sinh lý (lô 1) ($p < 0,01$). Nồng độ testosterone huyết thanh ở các lô tham chiếu (lô 3), lô trị 1 (lô 4), lô trị 2 (lô 5) tăng rõ rệt so với ở lô 2 ($p < 0,01$) và không có sự

khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô 1 (chứng sinh lý) ($p > 0,05$). Lô dùng testosterone và viên hoàn mềm Tinh kỳ liều 1, liều 2 không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.2. Tác dụng của viên hoàn mềm Tinh kỳ lên số lượng tinh trùng chuột

Bảng 2. Ảnh hưởng của viên hoàn mềm Tinh kỳ lên mật độ tinh trùng

Lô nghiên cứu	Mật độ tinh trùng ($\times 10^6/\text{mL}$)	% tăng giảm	Giá trị p
Lô 1 (lô chứng sinh lý)	128,40 \pm 14,95	-	$p_{1,3,4,5-2} < 0,01$ $p_{3,4,5-1} > 0,05$ $p_{4,5-3} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$
Lô 2 (lô mô hình)	63,60 \pm 13,92	\downarrow 50,47* %	
Lô 3 (lô tham chiếu)	112,00 \pm 22,67	\uparrow 76,10***%	
Lô 4 (lô trị 1)	118,80 \pm 18,65	\uparrow 86,79***%	
Lô 5 (lô trị 2)	125,80 \pm 25,24	\uparrow 97,8***%	

Nhận xét: Mật độ tinh trùng ở lô mô hình (lô 2) giảm rõ rệt so với ở lô chứng sinh lý (lô 1), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Mật độ tinh trùng ở lô tham chiếu (lô 3), lô trị 1 (lô 4), lô trị 2 (lô 5) tăng rõ rệt so với ở lô 2 (lô mô hình) ($p < 0,01$) và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô 1 (chứng sinh

*so với chứng sinh lý; **so với lô mô hình lý) ($p > 0,05$). So sánh giữa các lô 3, 4, 5, mật độ tinh trùng chuột ở các lô này chưa thấy có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.3. Tác dụng của viên hoàn mềm Tinh kỳ lên chất lượng tinh trùng chuột

- Tác dụng lên mức độ di động của tinh trùng

Bảng 3. Mức độ di động của tinh trùng

Lô nghiên cứu	Tỉ lệ đánh giá mức độ di động (%)			
	Tiến tới nhanh	Tiến tới chậm	Không tiến tới	Không di động
Lô 1 (lô chứng sinh lý)	36,00 ± 8,14	4,80 ± 1,48	7,90 ± 1,85	51,30±7,79
Lô 2 (lô mô hình)	22,40 ± 4,43	7,80 ± 2,78	10,20 ± 2,53	59,60±4,20
Lô 3 (lô tham chiếu)	31,50± 5,89	5,40 ± 2,01	8,30 ± 1,06	54,80±4,78
Lô 4 (lô trị 1)	31,30 ± 4,27	5,00 ± 2,00	8,20 ± 1,14	55,50±3,84
Lô 5 (lô trị 2)	32,50 ± 5,85	5,20 ± 1,81	8,10 ± 1,60	54,20 ±4,57
p	p ₁₋₂ < 0,01 p _{3,4,5-1} > 0,05 p _{4,5-3} > 0,05 p ₄₋₅ > 0,05	p ₁₋₂ < 0,05 p _{3,4,5-1} > 0,05 p _{4,5-3} > 0,05 p ₄₋₅ > 0,05	p ₁₋₂ < 0,05 p _{3,4,5-1} > 0,05 p _{4,5-3} > 0,05 p ₄₋₅ > 0,05	p ₁₋₂ < 0,05 p _{3,4,5-1} > 0,05 p _{4,5-3} > 0,05 p ₄₋₅ > 0,05

Nhận xét: chuột ở lô mô hình (lô 2) có tỷ lệ tinh trùng tiến tới nhanh giảm rõ rệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý (lô 1), ($p < 0,01$), tỉ lệ tinh trùng tiến tới chậm, không tiến tới, không di động tăng có ý nghĩa thống kê so với lô 1 ($p < 0,05$). Chuột ở các lô tham chiếu (lô 3), lô trị 1 (lô 4), lô trị 2 (lô 5) có tỉ lệ tinh trùng tiến tới nhanh tăng

cao so với lô mô hình ($p < 0,05$) và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý ($p > 0,05$); tỉ lệ tinh trùng không tiến tới, tiến tới chậm và không di động giảm so với lô mô hình ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt giữa lô trị 3, lô trị 4, lô trị 5 ($p > 0,05$).

- Tác dụng đến hình thái tinh trùng

Bảng 4. Hình thái tinh trùng của chuột nghiên cứu

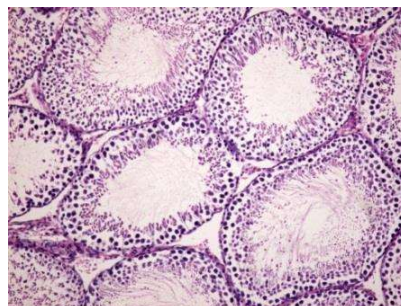
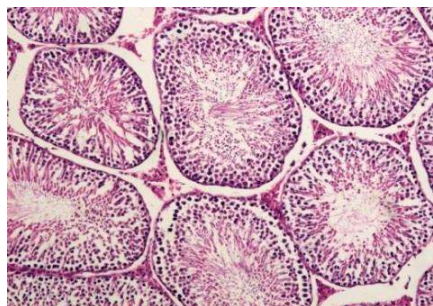
Lô nghiên cứu	Tỉ lệ % tinh trùng bình thường	Tỉ lệ % tinh trùng bất thường		
		Đầu	Cổ	Đuôi
Lô 1 (lô chứng sinh lý)	54,80 ± 6,41	21,50 ± 3,81	10,00 ± 1,33	13,70 ± 3,95
Lô 2 (lô mô hình)	42,50 ± 6,85	25,20 ± 3,85	14,20 ± 4,47	18,10 ± 5,11
Lô 3 (lô tham chiếu)	50,20 ± 5,03	22,80 ± 4,89	10,30 ± 2,21	16,70 ± 6,38
Lô 4 (lô trị 1)	48,30 ± 4,92	24,00 ± 4,14	10,50 ± 1,84	17,20 ± 7,35
Lô 5 (lô trị 2)	50,50 ± 5,74	23,00 ± 5,54	10,30 ± 2,41	16,20 ± 4,37
p	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3,4,5-1} > 0,05$ $p_{4,5-3} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3,4,5-2} > 0,05$ $p_{3,4,5-1} > 0,05$ $p_{4,5-3} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3,4,5-1} > 0,05$ $p_{4,5-3} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{3,4,5-2} > 0,05$ $p_{3,4,5-1} > 0,05$ $p_{4,5-3} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$

Nhận xét: Chuột ở lô mô hình (lô 2) có tỷ lệ tinh trùng bình thường giảm thấp hơn cùng với tỷ lệ tinh trùng bất thường (đầu, cổ, đuôi) tăng cao hơn so với lô chứng sinh học (lô 1) ($p < 0,05$). Chuột ở các lô tham chiếu (lô 3) và lô uống Viên hoàn mềm Tinh kỳ (lô 4, lô 5) đều có tỷ lệ tinh trùng bình thường tăng cao so với lô mô hình ($p < 0,05$, tương ứng); tỷ lệ tinh

trùng bất thường (đầu, cổ, đuôi) có xu hướng giảm so với lô mô hình, trong đó tỷ lệ tinh trùng bất thường cổ là giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình với $p < 0,05$.

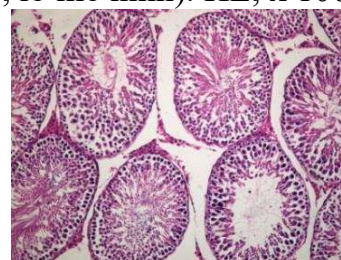
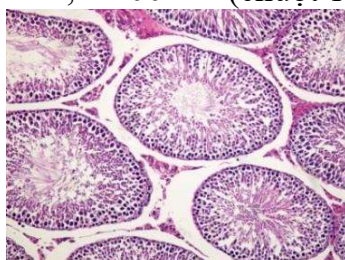
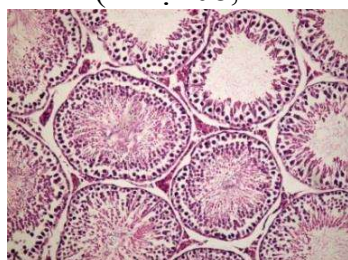
3.2. Tác dụng của viên hoàn mềm Tinh kỳ lên mô học tinh hoàn chuột cống trắng đực

3.2.1. Tác dụng của viên hoàn mềm Tinh kỳ lên hình ảnh mô học tinh hoàn chuột



A. Hình ảnh mô học tinh hoàn (chuột 08, lô chứng). HE, x 100

B. Hình ảnh mô học tinh hoàn (chuột 19, lô mô hình). HE, x 100



C. Hình ảnh mô học tinh hoàn (chuột 28, lô tham chiếu). HE x 100

D. Hình ảnh mô học tinh hoàn (chuột 32, lô trị 1). HE x 100

E. Hình ảnh mô học tinh hoàn (chuột 50, lô trị 2). HE x 100

Hình 1. Hình ảnh mô học tinh hoàn chuột ở các lô nghiên cứu

Nhận xét: Ở lô chứng sinh lý: Các ống sinh tinh có kích thước lớn, biểu mô tinh dày, có đủ các loại tế bào dòng tinh: tinh nguyên bào, tinh bào, tiền tinh trùng, tinh trùng. Mô kẽ hẹp, các mạch máu trong mô kẽ nhỏ. Ở lô mô hình: Các ống sinh tinh kích thước giảm, có lòng rộng, nhiều ống không có tinh trùng. Những ống có tinh trùng cũng với số lượng ít, biểu mô

tinh mỏng hơn. Mô kẽ rộng, ít tế bào và mạch máu. Ở các lô dùng Viên hoàn mềm Tinh kỳ (lô 4, lô 5) và lô tham chiếu (lô 3): Kích thước và hình ảnh các ống sinh tinh gần tương tự như ở lô chứng sinh lý. Không gian kẽ dày hơn không đáng kể so với lô chứng sinh lý.

3.2.2. Tác dụng của viên hoàn mềm Tinh kỳ lên đường kính ống sinh tinh

Bảng 5. Đường kính ống sinh tinh của các lô nghiên cứu

Lô nghiên cứu	Đường kính ống sinh tinh (μm)	p
Lô 1 (lô chứng sinh lý)	147,51 \pm 10,94	p _{1,3,4,5-2} < 0,05 p _{3,4,5-1} > 0,05 p _{4,5-3} > 0,05 p ₄₋₅ > 0,05
Lô 2 (lô mô hình)	130,87 \pm 11,65	
Lô 3 (lô tham chiếu)	143,29 \pm 13,39	
Lô 4 (lô trị 1)	144,53 \pm 9,39	
Lô 5 (lô trị 2)	146,34 \pm 14,53	

Nhận xét: đường kính ống sinh tinh ở lô mô hình (lô 2) giảm có ý nghĩa thống kê so với ở lô chứng sinh lý (lô 1) ($p < 0,05$). So với lô mô hình, các lô 4, 5 dùng viên hoàn mềm Tinh kỳ (lô trị 1, lô trị 2) có đường kính ống sinh tinh tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So với lô tham chiếu, đường kính ống sinh tinh ở 2 lô dùng viên hoàn mềm Tinh kỳ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So với lô chứng sinh lý, đường kính ống sinh tinh ở 2 lô dùng viên hoàn mềm Tinh kỳ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh giữa 2 lô dùng viên nang viên hoàn mềm Tinh kỳ, lô dùng liều cao có đường kính ống sinh tinh cao hơn, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tác dụng của viên hoàn mềm Tinh kỳ trên nồng độ testosterone huyết thanh

Testosteron là androgen có vai trò chủ yếu đối với chức năng sinh sản nam, bắt đầu và duy trì quá trình sản sinh tinh trùng, kích thích và duy trì chức năng tình dục ở nam giới sau tuổi dậy thì [1]. Vì vậy sự suy giảm testosterone sẽ gây ra giảm sinh tinh trùng [1], [2]. Kết quả bảng 3.1 cho thấy nồng độ testosteron huyết thanh ở lô mô hình (lô 2) giảm rõ rệt so với ở lô chứng sinh lý (lô 1) ($p < 0,01$). Nồng độ testosteron huyết thanh ở các lô tham chiếu (lô 3), lô trị 1 (lô 4), lô trị 2 (lô 5) tăng rõ rệt so với ở lô 2 ($p < 0,01$) và không có sự

khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô 1 (chứng sinh lý) ($p > 0,05$). Lô dùng testosteron và viên hoàn mềm Tinh kỳ liều 1, liều 2 không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Như vậy viên hoàn mềm Tinh kỳ có tác dụng tăng nồng độ testosteron ở chuột gây SGTT bằng uống natri valproat. Tác dụng này tương đương với lô bổ sung testosterone và không có sự khác biệt giữa 2 liều thử ($p > 0,05$).

4.2. Tác dụng của viên hoàn mềm Tinh kỳ trên số lượng và chất lượng tinh trùng

Tinh dịch đồ được sử dụng rộng rãi trong đánh giá khả năng sinh sản ở nam giới. Khi số lượng và chất lượng tinh trùng giảm thì khả năng sinh sản cũng sẽ giảm [1] [2]. Nghiên cứu này sử dụng chỉ số mật độ tinh trùng để đánh giá về ảnh hưởng của thuốc lên số lượng tinh trùng, sử dụng chỉ số về mức độ di động và tỉ lệ hình thái tinh trùng bất thường để đánh giá về chất lượng tinh trùng. Trong nghiên cứu này, chuột lô mô hình có mật độ tinh trùng là $63,60 \pm 13,92 \times 10^6$. Kết quả này tương đương với kết quả của Mai Phương Thanh ($60,44 \pm 16,48 \times 10^6$) khi cũng sử dụng natri valproat trong 7 tuần để gây SGTT, như vậy kết quả có tính lặp lại. Điều này cho thấy cả 2 nghiên cứu đều đã gây mô hình SGTT thành công [11].

Kết quả bảng 2 cho thấy mật độ tinh trùng ở lô mô hình (lô 2) giảm rõ rệt so với ở lô chứng sinh lý (lô 1), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Mật độ tinh

trùng ở các lô tham chiếu (lô 3), lô trị 1 (lô 4), lô trị 2 (lô 5) tăng rõ rệt so với ở lô 2 (lô mô hình) ($p < 0,01$) và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô 1 (chứng sinh lý) ($p > 0,05$). So sánh giữa các lô 3, 4, 5, mật độ tinh trùng chuột ở các lô này chưa thấy có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Như vậy viên hoàn mềm Tinh kỳ có tác dụng làm tăng mật độ tinh trùng ở chuột gây SGTT bằng uống natri valproat tương đương với lô bổ sung testosterone và không có sự khác biệt giữa 2 liều thử ($p > 0,05$). Tương đồng với kết quả cải thiện về mật độ tinh trùng thì kết quả bảng 3 và bảng 4. cho thấy chuột ở lô mô hình (lô 2) có tỷ lệ tinh trùng tiến tới nhanh giảm rõ rệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý (lô 1), ($p < 0,01$), tỉ lệ tinh trùng tiến tới chậm, không tiến tới, không di động tăng có ý nghĩa thống kê so với lô 1 ($p < 0,05$). Chuột ở các lô tham chiếu (lô 3), lô trị 1 (lô 4), lô trị 2 (lô 5) có tỉ lệ tinh trùng tiến tới nhanh tăng cao so với lô mô hình ($p < 0,05$) và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý ($p > 0,05$); tỉ lệ tinh trùng không tiến, tiến tới chậm và không di động giảm so với lô mô hình ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt giữa lô trị 3, lô trị 4, lô trị 5 ($p > 0,05$). Đồng thời Chuột ở lô mô hình (lô 2) có tỷ lệ tinh trùng bình thường giảm thấp hơn cùng với tỷ lệ tinh trùng bất thường (đầu, cổ, đuôi) tăng cao hơn so với lô chứng sinh học (lô 1) ($p < 0,05$). Chuột ở

lô tham chiếu và các lô uống Viên hoàn mềm Tinh kỳ (lô 4, lô 5) đều có tỷ lệ tinh trùng bình thường tăng cao so với lô mô hình ($p < 0,05$, tương ứng); tỷ lệ tinh trùng bất thường (đầu, cổ, đuôi) có xu hướng giảm so với lô mô hình, trong đó tỷ lệ tinh trùng bất thường cổ là giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$) và các tỉ lệ này không có sự khác biệt giữa lô tham chiếu và lô 4, 5 ($p > 0,05$). Như vậy viên hoàn mềm Tinh kỳ có tác dụng làm tăng mật độ tinh trùng, tăng khả năng di động của tinh trùng, giảm tỷ lệ tinh trùng có hình thái cấu trúc bất thường ở chuột gây SGTT bằng uống natri valproat tương đương với lô bổ sung testosterone và không có sự khác biệt giữa 2 liều thử ($p > 0,05$).

4.3. Tác dụng của viên hoàn mềm Tinh kỳ trên mô bệnh học tinh hoàn chuột cống trắng gây SGTT bằng natri valproat.

Tinh hoàn là cơ quan quan trọng trong sản xuất và lưu trữ tinh trùng cho đến khi chúng đủ trưởng thành để xuất tinh. Tinh hoàn sản sinh hormone testosterone duy trì sức khỏe của hệ thống sinh sản nam giới. Teo tinh hoàn, giảm kích thước ống sinh tinh sẽ gây ra sự suy giảm sản sinh tinh trùng [1]. Kết quả hình 1 cho thấy ở lô chứng sinh lý, các ống sinh tinh có kích thước lớn, biểu mô tinh dày, có đủ các loại tế bào dòng tinh: tinh nguyên bào, tinh bào, tiền tinh trùng, tinh trùng. Mô kẽ hẹp, các mạch máu trong mô kẽ nhỏ. Ở lô mô hình, các ống sinh tinh kích

thước giảm, có lòng rộng, nhiều ống không có tinh trùng. Những ống có tinh trùng cũng với số lượng ít, biểu mô tinh mỏng hơn. Mô kẽ rộng, ít tế bào và mạch máu. Ở các lô dùng Viên hoàn mềm Tinh kỳ (lô 4, lô 5) và lô tham chiếu (lô 3), kích thước và hình ảnh các ống sinh tinh gần tương tự như ở lô chứng sinh lý. Không gian kẽ dày hơn không đáng kể so với lô chứng sinh lý. Đồng thời kết quả bảng 4 cũng cho thấy đường kính ống sinh tinh ở lô mô hình (lô 2) giảm có ý nghĩa thống kê so với ở lô chứng sinh lý (lô 1) ($p < 0,05$). So với lô mô hình, các lô 4, 5 dùng viên hoàn mềm Tinh kỳ (lô trị 1, lô trị 2) có đường kính ống sinh tinh tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So với lô tham chiếu, đường kính ống sinh tinh ở 2 lô dùng viên hoàn mềm Tinh kỳ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So với lô chứng sinh lý, đường kính ống sinh tinh ở 2 lô dùng viên hoàn mềm Tinh kỳ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So sánh giữa 2 lô dùng viên nang viên hoàn mềm Tinh kỳ, lô dùng liều cao có đường kính ống sinh tinh cao hơn, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Như vậy viên hoàn mềm Tinh kỳ với cả 2 liều thử có tác dụng làm hồi phục đường kính ống sinh tinh ở chuột gây SGTT bằng uống natri valproat tương đương với lô bổ sung testosterone và không có sự khác biệt giữa 2 liều thử ($p > 0,05$).

Với các kết quả trên cho thấy viên hoàn mềm Tinh kỳ với cả 2 liều thử có tác dụng cải thiện khả năng sinh tinh ở chuột gây SGTT bằng uống natri valproat thông qua tăng nồng độ testosterone huyết thanh, tăng mật độ tinh trùng, tăng khả năng di động của tinh trùng, giảm tỉ lệ tinh trùng có hình thái bất thường đồng thời phục hồi đường kính ống sinh tinh. Điều này có thể do trong thành phần của viên hoàn mềm Tinh kỳ có các vị thuốc như Hoàng kỳ có tác dụng làm tăng cAMP và bộ kích hoạt CREM trong tinh hoàn, có tác dụng làm tăng số lượng tinh trùng trên thực nghiệm[7], Hoàng tinh có tác dụng chống gốc tự do, chống suy nhược [8], Sâm cau có tác dụng giảm đột biến trong quá trình sinh tinh [9], Tỏa dương có chứa acid ursolic tác dụng chống oxy hóa, bảo vệ tế bào [10]. Kết quả này bước đầu cho thấy viên hoàn mềm Tinh kỳ có tiềm năng trong điều trị vô sinh nam do SGTT.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy viên hoàn mềm Tinh kỳ có tác dụng cải thiện khả năng sinh tinh thông qua:

- Viên hoàn mềm Tinh kỳ liều 4,08 g/kg/ngày và 12,24 g/kg/ngày làm tăng nồng độ testosterone trong máu chuột tương đương lô testosterone, tăng mật độ tinh trùng, tăng khả năng di động của tinh trùng, giảm tỷ lệ tinh trùng có hình thái cấu trúc bất thường so

với lô mô hình. Không có sự khác biệt giữa 2 liều thử ($p>0,05$).

- Viên hoàn mềm Tinh kỳ liều 4,08g/kg/ngày và 12,24g/kg/ngày có tác dụng làm hồi phục đường kính ống sinh tinh so với lô mô hình ($p<0,05$), tương đương lô testosterone và không có sự khác biệt giữa 2 liều thử ($p>0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tournaye, H., Krausz, C., & Oates, R. D. (2017). “Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment”. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(7), 544–553.

2. Kobori Y. “Home testing for male factor infertility: a review of current options”. *Fertil Steril*. 2019;111:864–70.

3. Wang SC, Wang SC, Li CJ, Lin CH, Huang HL, Tsai LM, Chang CH. “The Therapeutic Effects of Traditional Chinese Medicine for Poor Semen Quality in Infertile Males”. *J Clin Med*. 2018 Aug 24;7(9):239.

4. Yao D.F., Mills J.N. “Male infertility: Lifestyle factors and holistic, complementary, and alternative therapies”. *Asian. J. Androl*. 2016;18:410–418.

5. Zhou SH, Deng YF, Liu ZD, et al. “Traditional Chinese Medicine as a Remedy for Male Infertility: A Review”. *World J Mens Health*. 2019 May;37(2):175-185.

6. Đỗ Tất Lợi (2003), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB Y học.

7. Kim W, Kim do R, Chang MS, Park SK. “Astragalus membranaceus augment sperm parameters in male mice associated with cAMP-responsive element modulator and activator of CREM in testis”. *J Tradit Complement Med*. 2015 Nov 7;6(3):294-8.

8. Li X, Mei M, Yu J, et al. “Protective effect and mechanism of Polygonatum kingianum against hypoxia-induced injury”. *Heliyon*. 2023 Mar 9;9(3):e14353.

9. Bui-Le TN, Hoang-Tan Q, Nguyen-Thanh T et al. “Protective Effect of Curculigo orchoides Gaertn. Extract on Heat Stress-Induced Spermatogenesis Complications in Murine Model”. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 Apr 7;45(4):3255-3267.

10. Chen J, Wong HS, Ko KM. “Ursolic Acid-enriched herba cynomorii extract induces mitochondrial uncoupling and glutathione redox cycling through mitochondrial reactive oxygen species generation: protection against menadione cytotoxicity in h9c2 cells”. *Molecules*. 2014 Jan 27;19(2):1576-91.

11. Mai Phương Thanh, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Trọng Thông và CS (2020). “Tác dụng phục hồi của TD0014 trên chuột cống trắng bị gây suy giảm sinh sản bằng Natri Valproat”. *Tạp chí nghiên cứu Y học*. 126(2). Tr23-33).