

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG TIÊU FIBRIN CỦA TRÍ BẢO HOÀN TRÊN THỰC NGHIỆM

Phạm Thị Vân Anh¹, Vũ Thị Lan², Nguyễn Chí Dưỡng²
Nguyễn Triệu Vân², Vũ Quang Huy¹ và Nguyễn Thị Thanh Loan^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Công ty TNHH Dược phẩm Napharco

Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá tác dụng tiêu fibrin của chế phẩm Trí Bảo Hoàn trên mô hình gây đông máu bằng thrombin ở thỏ. Thỏ được gây đông máu bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm qua rìa tai dung dịch thrombin liều 15 UI/thỏ. Các chỉ số được xác định bao gồm thời gian prothrombin (PT), thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) và nồng độ D-dimer để đánh giá tác dụng của Trí Bảo Hoàn lên quá trình tiêu fibrin. Bên cạnh đó, hoạt độ AST, ALT cùng nồng độ creatinin và ure trong máu được xác định nhằm đánh giá mức độ ảnh hưởng của chế phẩm đến tổn thương tế bào gan và chức năng thận. Kết quả nghiên cứu cho thấy Trí Bảo Hoàn không ảnh hưởng đến quá trình đông máu trên thỏ bình thường. Trên mô hình thỏ gây đông máu bằng thrombin, Trí Bảo Hoàn liều 0,06 viên/kg/ngày không thể hiện tác dụng tiêu fibrin, trong khi liều 0,18 viên/kg/ngày làm tăng nồng độ D-dimer và kéo dài aPTT có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Cả hai mức liều của Trí Bảo Hoàn không làm thay đổi đáng kể về cân nặng cũng như các chỉ số AST, ALT, ure và creatinin trong máu. Như vậy, Trí Bảo Hoàn liều 0,18 viên/kg/ngày thể hiện tác dụng tiêu fibrin trên mô hình gây đông máu bằng thrombin ở thỏ.

Từ khoá: Trí Bảo Hoàn, tiêu fibrin, động vật thực nghiệm.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đông máu là một cơ chế sinh lý quan trọng giúp cơ thể ngăn ngừa mất máu khi mạch máu bị tổn thương. Quá trình này bao gồm sự hoạt hóa tuần tự của các yếu tố đông máu, dẫn đến chuyển fibrinogen hòa tan thành fibrin không hòa tan. Các sợi fibrin sau đó trùng hợp tạo thành mạng lưới bền vững, giam giữ các thành phần hữu hình của máu và hình thành cục máu đông, giúp cầm máu, bảo vệ và phục hồi mô tổn thương. Tuy nhiên, khi hệ thống đông máu bị hoạt hóa quá mức hoặc mất cân bằng với hệ tiêu sợi huyết, các cục huyết khối bất thường có thể hình thành trong lòng mạch. Tình trạng này được gọi là tăng đông, làm gia tăng nguy

cơ tắc mạch, thiếu máu cục bộ và tổn thương cơ quan, gây nên nhiều biến chứng nguy hiểm tại tim, não, phổi và các cơ quan nội tạng khác.¹ Trong điều trị các bệnh lý huyết khối, thuốc tiêu fibrin đóng vai trò quan trọng nhờ khả năng hoạt hóa plasminogen thành plasmin, giúp phân hủy fibrin và tái thông dòng máu. Tuy nhiên, các thuốc này có nguy cơ xuất huyết cao, chi phí lớn, và thường chỉ được sử dụng trong điều kiện theo dõi chặt chẽ tại cơ sở y tế.² Do đó, việc nghiên cứu và phát triển các chế phẩm hỗ trợ tiêu fibrin có nguồn gốc tự nhiên, an toàn hơn và phù hợp với điều trị dự phòng hoặc hỗ trợ dài hạn đang ngày càng được quan tâm.

Các dược liệu truyền thống như bá tử nhân, hợp hoan bì, đương quy, câu kỷ tử, thực địa... từ lâu đã được biết đến với tác dụng hoạt huyết, nhưng các nghiên cứu hiện đại đánh giá trực tiếp ảnh hưởng của các dược liệu này lên hệ tiêu sợi huyết hoặc mô hình huyết khối thực

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Loan

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenth ThanhLoan@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 07/11/2025

Ngày được chấp nhận: 04/12/2025

nghiệm còn rất hạn chế.^{3,4} Bên cạnh đó, một số hoạt chất có nguồn gốc tự nhiên như nattokinase (natokinase), lumbrokinase, chiết xuất lá Bạch quả, và alpha-lipoic acid đã được chứng minh có hoạt tính tiêu fibrin và làm giảm hình thành huyết khối trên nhiều mô hình tiền lâm sàng khác nhau.⁵⁻⁸ Trí Bảo Hoàn là chế phẩm kết hợp giữa nattokinase, lumbrokinase và các dược liệu cổ truyền có tác dụng hoạt huyết. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đánh giá tác dụng chống đông và tiêu fibrin phối hợp của toàn bộ các thành phần này trong cùng một công thức. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá tác dụng tiêu fibrin của Trí Bảo Hoàn trên mô hình gây đông máu bằng thrombin ở thỏ và ảnh hưởng của Trí Bảo Hoàn lên mức độ huỷ hoại tế bào gan và chức năng thận của thỏ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Sản phẩm nghiên cứu

Sản phẩm nghiên cứu là Trí Bảo Hoàn của Công ty TNHH Dược phẩm Napharco. Dạng bào chế: viên hoàn. Trong 1 viên có chứa: Nattozyme Phygic 1000mg; 2100mg cao hỗn hợp tương đương thảo mộc (gồm Bá tử nhân (*Platycladus orientalis*) 3000mg; Hợp hoan bì (*Albizia julibrissin*) 1000mg; Phục thần (*Poria cum Radice Pini*) 1000mg; Đương quy (*Angelica sinensis*) 1000mg; Câu kỷ tử (*Lycium barbarum*) 1000mg; Thục địa (*Rehmannia glutinosa*) 1000mg; Ngải tuyền (*Curcuma zedoaria*) 1000mg; Hòe hoa (*Sophora japonica*) 500mg; Liên tâm (*Nelumbo nucifera*) 500mg; Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*) 500mg; Bột Hổ phách 300mg; Lumbrokinase 200FU; Chiết xuất lá bạch quả (*Ginkgo biloba*) 120mg; GABA 100mg; Magnesium gluconat 50mg; Alpha lipoic acid 20mg; L-theanin 15mg; Vitamin B6 3,5mg; Astaxanthin 5% 3,5mg. Sản phẩm đạt tiêu chuẩn cơ sở. Số ĐKSP: 3338/2024/

ĐKSP. Số lô sản xuất: 03.2025. Ngày sản xuất: 12/3/2025. Hạn sử dụng: 11/3/2028. Sản phẩm được bảo quản nơi khô ráo, tránh ánh sáng trực tiếp, nhiệt độ dưới 30°C.

Liều dùng dự kiến trên người là 1 viên/lần/ngày. Sản phẩm thử được hòa tan hoàn toàn trong nước cất trước khi cho động vật thực nghiệm uống bằng dụng cụ uống thuốc chuyên dụng.

Máy móc và hóa chất phục vụ nghiên cứu

Alteplase, biệt dược Actilyse® 50mg của Công ty Boehringer Ingelheim; Thrombin from bovine plasma T4648-1KU của Sigma-Aldrich; Thromborel® S (gồm thromboplastin và calci) của hãng Siemens, Đức được nhập khẩu bởi Công ty TNHH Sysmex Việt Nam; Dade® Actin® FSL Activated PTT Reagent (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; Bộ kit định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu: ALT (alanin aminotransferase); AST (aspartat aminotransferase); ure; và creatinin của hãng Erba, định lượng trên máy sinh hóa bán tự động Erba của Ấn Độ; Máy phân tích đông máu bán tự động SYSMEX CA 50 (Nhật Bản).

Động vật thực nghiệm

Thỏ trắng chủng *New Zealand White*, lông trắng, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 1,8 - 2,5kg. Động vật thí nghiệm được nuôi trong điều kiện nhiệt độ duy trì $25 \pm 1^\circ\text{C}$, độ ẩm không khí và ánh sáng thích hợp. Động vật thí nghiệm được nuôi bằng thức ăn tiêu chuẩn và uống nước tự do theo nhu cầu tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

2. Phương pháp

Nghiên cứu tác dụng của Trí Bảo Hoàn trên mô hình gây đông máu bằng thrombin ở thỏ.⁹

Thỏ được chia thành 4 lô, mỗi lô 8 con:

- Lô 1 (mô hình): uống nước cất + tiêm tĩnh mạch tai thỏ thrombin.

- Lô 2 (chứng dương): tiêm tĩnh mạch tai thỏ thrombin + tiêm tĩnh mạch tai thỏ alteplase liều 0,9 mg/kg.

- Lô 3: uống Trí Bảo Hoàn liều 0,06 viên/kg/ ngày (*tương đương với liều dự kiến trên lâm sàng, hệ số quy đổi thỏ là 3*) trong 7 ngày + tiêm tĩnh mạch tai thỏ thrombin.

- Lô 4: uống Trí Bảo Hoàn liều 0,18 viên/kg/ ngày (*liều gấp 3 lần liều dự kiến trên lâm sàng, hệ số quy đổi thỏ là 3*) trong 7 ngày + tiêm tĩnh mạch tai thỏ thrombin.

Thỏ được uống thuốc thử/nước cất liên tục trong 7 ngày trước khi tiêm thrombin để gây đông máu. Tại ngày thứ 7 của nghiên cứu, 2 giờ sau khi uống nước cất hoặc thuốc thử lần cuối, thỏ ở tất cả các lô nghiên cứu được tiêm tĩnh mạch dung dịch thrombin vào rìa tai với liều 15 UI/thỏ, tiêm chậm để gây đông máu. Đối với các thỏ ở lô 2, 30 phút sau khi tiêm thrombin, thỏ được tiêm tĩnh mạch dung dịch alteplase liều 0,9 mg/kg vào rìa tai. Các thời điểm lấy máu thỏ để đánh giá các chỉ số nghiên cứu gồm: trước uống thuốc thử, trước tiêm thrombin, sau tiêm thrombin 4 giờ và 8 giờ.

Các chỉ số nghiên cứu gồm:

- Tình trạng chung và trọng lượng thỏ.
- Thời gian prothrombin (PT), tỷ lệ prothrombin (PT%), PT-INR và thời gian

thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT), aPTT_{bệnh-chứng} được xác định tại tất cả các thời điểm lấy máu. Các thông số trên được xác định trên máy *phân tích đông máu bán tự động SYSMEX CA 50 (Nhật Bản)* theo hướng dẫn của Nhà sản xuất.

- Nồng độ D-dimer được định lượng tại thời điểm 4 giờ sau khi tiêm thrombin.

- Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan thông qua hoạt độ AST, ALT trong máu thỏ.

- Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin và ure trong máu thỏ.

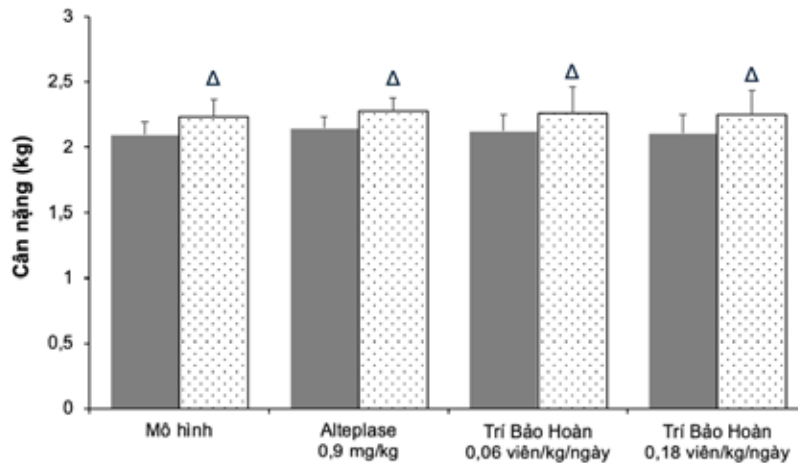
Xử lý số liệu

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 $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

1. Đánh giá ảnh hưởng của Trí Bảo Hoàn đến tình trạng chung của thỏ

Trong thời gian từ trước khi uống thuốc thử đến trước khi tiêm thrombin, thỏ ở cả 4 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.



Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Trĩ Bảo Hoàn đến trọng lượng thỏ

Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ SD (n = 8). Khác biệt trước-sau: $\Delta p < 0,05$

Kết quả Biểu đồ 1 cho thấy: Tại thời điểm trước khi uống thuốc thử, trọng lượng thỏ giữa các lô không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tại thời điểm trước khi tiêm thrombin,

trọng lượng thỏ tăng có ý nghĩa thống kê so với trước uống thuốc thử ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về mức độ tăng trọng lượng giữa các lô ($p > 0,05$).

2. Đánh giá tác dụng của Trĩ Bảo Hoàn trên mô hình gây đông máu bằng thrombin thỏ

Bảng 1. Ảnh hưởng của Trĩ Bảo Hoàn đến thời gian prothrombin (PT)

PT (giây) Thời gian	Mô hình	Alteplase liều 0,9 mg/kg	Trĩ Bảo Hoàn liều 0,06 viên/kg/ngày	Trĩ Bảo Hoàn liều 0,18 viên/kg/ngày
Trước uống thuốc	8,48 $\pm 0,73$	8,64 $\pm 1,08$	8,45 $\pm 0,60$	8,93 $\pm 0,81$
Trước tiêm thrombin	9,26 $\pm 1,02$	9,20 $\pm 0,90$	8,85 $\pm 1,08$	9,38 $\pm 0,89$
Sau tiêm thrombin 4 giờ	11,01 $\pm 1,33^{\Delta\Delta}$	13,11 $\pm 1,50^{*\Delta\Delta\Delta}$	11,08 $\pm 1,39^{\Delta\Delta\Delta}$	12,14 $\pm 0,83^{\Delta\Delta\Delta}$
Sau tiêm thrombin 8 giờ	9,74 $\pm 1,10$	10,83 $\pm 1,30^{*\Delta}$	9,03 $\pm 0,73$	9,49 $\pm 1,72$

Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ SD (n = 8). Khác biệt so với trước khi tiêm thrombin: $\Delta p < 0,05$; $\Delta\Delta p < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta p < 0,001$. Khác biệt so với lô mô hình: $* p < 0,05$

Kết quả Bảng 1 cho thấy: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về PT giữa các lô nghiên cứu trước khi uống thuốc thử và trước

khi tiêm thrombin ($p > 0,05$). Ở tất cả các lô nghiên cứu, PT sau khi tiêm thrombin 4 giờ kéo dài có ý nghĩa thống kê khi so sánh với thời điểm trước khi tiêm thrombin ($p < 0,01$). Alteplase liều 0,9 mg/kg kéo dài PT có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình tại thời điểm sau khi tiêm thrombin 4 giờ và 8 giờ ($p < 0,05$). Không

có sự khác biệt về PT của thở uống Trí Bảo Hoàn liều 0,06 viên/kg/ngày và 0,18 viên/kg/ngày so với lô mô hình tại thời điểm 4 giờ và 8 giờ sau tiêm thrombin ($p > 0,05$).

Ngoài ra, alteplase liều 0,9 mg/kg giảm PT% và tăng PT-INR có ý nghĩa thống kê so với lô

mô hình tại thời điểm sau khi tiêm thrombin 4 giờ và 8 giờ ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về PT% và PT-INR của thở uống Trí Bảo Hoàn liều 0,06 viên/kg/ngày và 0,18 viên/kg/ngày so với lô mô hình ở thời điểm 4 giờ và 8 giờ sau tiêm thrombin ($p > 0,05$).

Bảng 2. Ảnh hưởng của Trí Bảo Hoàn đến thời gian thromboplastin từng phân hoạt hóa (aPTT)

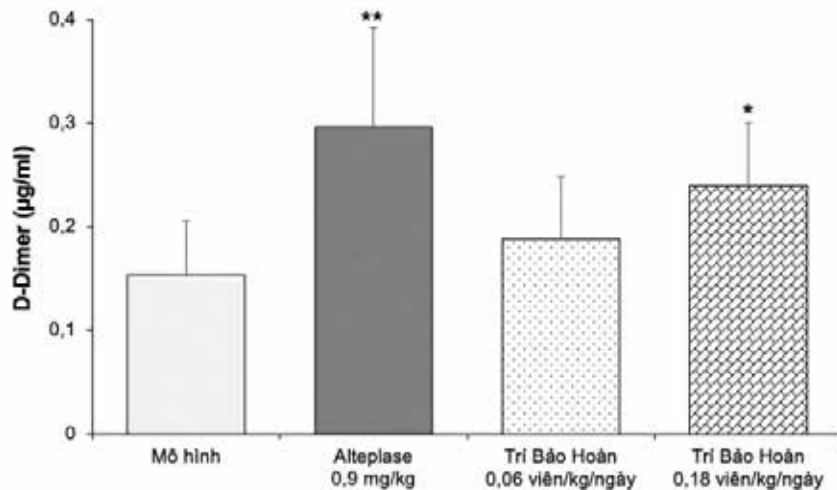
aPPT (giây) Thời gian	Mô hình	Alteplase liều 0,9 mg/kg	Trí Bảo Hoàn liều 0,06 viên/kg/ngày	Trí Bảo Hoàn liều 0,18 viên/kg/ngày
Trước uống thuốc	18,63 ± 1,59	18,51 ± 1,16	19,01 ± 1,72	19,28 ± 1,46
Trước tiêm thrombin	18,78 ± 1,62	18,83 ± 1,50	18,66 ± 1,46	19,05 ± 1,66
Sau tiêm thrombin 4 giờ	21,65 ± 2,01 ^{ΔΔ}	25,63 ± 2,65 ^{**ΔΔΔ}	22,59 ± 2,91 ^Δ	23,85 ± 1,86 ^{*ΔΔ}
Sau tiêm thrombin 8 giờ	20,79 ± 2,44 ^Δ	24,43 ± 3,88 ^{*ΔΔΔ}	21,36 ± 2,27 ^Δ	22,33 ± 2,31 ^Δ

Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SD (n=8). Khác biệt so với trước khi tiêm thrombin: ^Δ $p < 0,05$; ^{ΔΔ} $p < 0,01$; ^{ΔΔΔ} $p < 0,001$. Khác biệt so với lô mô hình: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Kết quả Bảng 2 cho thấy: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về aPTT giữa các lô nghiên cứu trước khi uống thuốc thử và trước khi tiêm thrombin. Ở tất cả các lô nghiên cứu, aPTT sau khi tiêm thrombin 4 giờ và 8 giờ đều kéo dài có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước khi tiêm thrombin ($p < 0,05$). Alteplase liều 0,9 mg/kg làm kéo dài aPTT rõ rệt so với lô mô hình tại thời điểm sau khi tiêm thrombin 4 giờ và 8 giờ ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về aPTT của thở uống Trí Bảo Hoàn liều 0,06 viên/kg/ngày so với lô mô hình tại thời điểm 4 giờ và 8 giờ sau tiêm thrombin ($p > 0,05$). Trí Bảo Hoàn liều 0,18 viên/kg/ngày kéo dài aPTT có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình tại thời

điểm sau khi tiêm thrombin 4 giờ ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về aPTT của thở uống Trí Bảo Hoàn liều 0,18 viên/kg/ngày so với lô mô hình tại thời điểm 8 giờ sau tiêm thrombin ($p > 0,05$).

Kết quả về aPTT_{bệnh-chứng} cho thấy alteplase liều 0,9 mg/kg làm tăng aPTT_{bệnh-chứng} so với lô mô hình tại thời điểm sau khi tiêm thrombin 4 giờ và 8 giờ ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về aPTT_{bệnh-chứng} của thở uống Trí Bảo Hoàn liều 0,06 viên/kg/ngày so với lô mô hình tại thời điểm 4 giờ và 8 giờ sau tiêm thrombin ($p > 0,05$). Trí Bảo Hoàn liều 0,18 viên/kg/ngày tăng aPTT_{bệnh-chứng} có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình tại thời điểm sau khi tiêm thrombin 4 giờ ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về aPTT_{bệnh-chứng} của thở uống Trí Bảo Hoàn liều 0,18 viên/kg/ngày so với lô mô hình tại thời điểm 8 giờ sau tiêm thrombin ($p > 0,05$).



Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của Trĩ Bảo Hoàn đến nồng độ D-dimer

Kết quả được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ SD (n=8). Khác biệt so với lô mô hình: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Kết quả Biểu đồ 2 cho thấy alteplase 0,9 mg/kg làm tăng rõ rệt nồng độ D-dimer so với lô mô hình, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Nồng độ D-dimer của thỏ ở lô uống Trĩ Bảo Hoàn liều 0,06 viên/kg/ngày không có

sự khác biệt so với lô mô hình ($p > 0,05$). Trĩ Bảo Hoàn liều 0,18 viên/kg/ngày làm tăng có ý nghĩa thống kê nồng độ D-dimer so với lô mô hình ($p < 0,05$).

3. Đánh giá ảnh hưởng của Trĩ Bảo Hoàn đến mức độ hủy hoại tế bào gan và chức năng thận của thỏ gây đông máu bằng thrombin

Bảng 3. Ảnh hưởng của Trĩ Bảo Hoàn đến hoạt độ AST trong máu thỏ

Lô nghiên cứu	Trước uống thuốc		Trước tiêm thrombin		Sau tiêm thrombin 8 giờ		$p_{\text{trước-sau}}$
	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	
Mô hình	27,00 $\pm 7,15$	52,13 $\pm 7,57$	30,38 $\pm 4,90$	48,75 $\pm 8,88$	28,38 $\pm 4,17$	49,38 $\pm 9,52$	$> 0,05$
Alteplase 0,9 mg/kg	30,25 $\pm 3,77$	55,50 $\pm 7,35$	29,25 $\pm 4,06$	52,88 $\pm 9,09$	27,75 $\pm 3,96$	54,75 $\pm 7,38$	$> 0,05$
Trĩ Bảo Hoàn 0,06 viên/kg/ngày	24,00 $\pm 2,20$	51,25 $\pm 10,11$	27,13 $\pm 6,06$	47,88 $\pm 7,51$	26,50 $\pm 2,78$	53,75 $\pm 8,96$	$> 0,05$
Trĩ Bảo Hoàn 0,18 viên/kg/ngày	29,50 $\pm 4,50$	54,63 $\pm 9,07$	30,25 $\pm 3,96$	51,63 $\pm 9,87$	31,50 $\pm 3,59$	50,38 $\pm 12,56$	$> 0,05$

Kết quả Bảng 3 cho thấy tại các thời điểm nghiên cứu, hoạt độ AST và ALT trong máu thỏ ở lô tiêm alteplase liều 0,9 mg/kg và lô uống Trí

Bảo Hoàn liều 0,06 viên/kg/ngày và 0,18 viên/kg/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

Bảng 4. Ảnh hưởng của Trí Bảo Hoàn đến nồng độ ure trong máu thỏ

Lô nghiên cứu	Trước uống thuốc		Trước tiêm thrombin		Sau tiêm thrombin 8 giờ		$P_{\text{trước-sau}}$
	Ure (mg/dL)	Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	Ure (mg/dL)	Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	Ure (mg/dL)	Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	
Mô hình	8,10 $\pm 1,04$	83,63 $\pm 9,64$	8,81 $\pm 1,27$	84,63 $\pm 8,31$	9,24 $\pm 1,37$	89,00 $\pm 13,19$	$> 0,05$
Alteplase 0,9 mg/kg	7,54 $\pm 0,62$	86,38 $\pm 11,62$	7,81 $\pm 0,49$	83,63 $\pm 7,89$	8,20 $\pm 0,71$	82,00 $\pm 10,03$	$> 0,05$
Trí Bảo Hoàn 0,06 viên/kg/ngày	8,48 $\pm 1,12$	89,50 $\pm 13,22$	8,91 $\pm 1,09$	82,13 $\pm 6,71$	9,03 $\pm 1,01$	90,25 $\pm 10,82$	$> 0,05$
Trí Bảo Hoàn 0,18 viên/kg/ngày	8,58 $\pm 1,65$	82,13 $\pm 7,72$	8,10 $\pm 0,52$	86,63 $\pm 6,59$	8,99 $\pm 0,98$	87,63 $\pm 7,01$	$> 0,05$

Kết quả Bảng 4 cho thấy tại các thời điểm nghiên cứu, nồng độ ure và nồng độ creatinin trong máu thỏ ở lô tiêm alteplase liều 0,9 mg/kg và lô uống Trí Bảo Hoàn liều 0,06 viên/kg/ngày và 0,18 viên/kg/ngày đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Mô hình gây đông máu thực nghiệm bằng thrombin đã được sử dụng rộng rãi trong nhiều nghiên cứu trên thế giới nhằm đánh giá tác dụng chống đông và tiêu fibrin của các thuốc thử. Thrombin là một enzym serine protease giữ vai trò trung tâm trong quá trình hình thành fibrin và cơ chế đông máu. Cụ thể, thrombin thủy phân fibrinogen thành các monomer fibrin hòa tan, sau đó các monomer này tự trùng hợp tạo thành mạng lưới fibrin không hòa tan, hình thành cục máu đông giúp ngăn chảy máu tại vị trí tổn thương. Ngoài ra, thrombin còn thúc đẩy quá trình tự khuếch đại bằng cách hoạt hóa các yếu tố đông máu V, VII và VIII. Trong đó,

yếu tố V và VII góp phần tăng cường chuyển đổi prothrombin thành thrombin, còn yếu tố XIII, sau khi được thrombin hoạt hóa, sẽ làm bền mạng lưới fibrin thông qua cơ chế tạo cầu nối chéo, giúp ổn định cấu trúc cục máu đông.⁹⁻¹¹

Trước đây, Margaretten và cộng sự đã thực hiện thành công mô hình này bằng cách tiêm thrombin vào tĩnh mạch đuôi chuột cống, ghi nhận sự hình thành huyết khối tại nhiều cơ quan, bao gồm cầu thận, gan, phổi và lách.¹² D. Collen sau đó cải tiến mô hình bằng cách sử dụng thỏ thay cho chuột, với liều tiêm thrombin 10 IU mỗi con, giúp giảm số lần lấy máu xét nghiệm và cải thiện tính ổn định của mô hình.¹⁰ Kết quả nghiên cứu này cho thấy, ở nhóm đối chứng, sau 4 và 8 giờ sau tiêm thrombin, aPTT tăng có ý nghĩa thống kê so với trước tiêm. Bên cạnh đó, sau 4 giờ, PT cũng kéo dài rõ rệt. Xu hướng này được lý giải bởi sự tiêu thụ nhanh chóng của nhiều yếu tố đông máu trong cả đường đông máu nội sinh và ngoại sinh, bao gồm fibrinogen, yếu tố V, yếu tố X, yếu tố XIII

và một trong hai yếu tố VII hoặc VIII, dẫn đến thời gian hoạt hóa chuỗi phản ứng đông máu kéo dài, phù hợp với các kết quả đã được công bố trước đây.¹³

Alteplase là thuốc tái tổ hợp của yếu tố hoạt hóa plasminogen mô (tPA), một enzym serine protease có tác dụng tiêu fibrin đặc hiệu trong hệ tuần hoàn. Thuốc xúc tác quá trình chuyển plasminogen thành plasmin hoạt hóa, từ đó phân giải fibrin và làm tan cục máu đông.² Trong nghiên cứu này, alteplase được sử dụng làm chứng dương. Kết quả cho thấy, nhóm thử tiêm alteplase có nồng độ D-dimer tăng cao có ý nghĩa thống kê so với nhóm mô hình, chứng tỏ quá trình tiêu fibrin đã được khởi phát. Đồng thời, thời gian PT và aPTT kéo dài đáng kể, phản ánh sự giảm tạm thời của fibrinogen và các yếu tố đông máu liên quan - hậu quả của hoạt hóa mạnh hệ tiêu sợi huyết. Những kết quả này cho thấy alteplase là thuốc chứng dương phù hợp trong mô hình này.^{14,15}

Đối với Trí Bảo Hoàn, kết quả cho thấy liều 0,18 viên/kg/ngày làm tăng nồng độ D-dimer và kéo dài aPTT có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình, chứng tỏ hiệu quả tiêu fibrin của chế phẩm. Tác dụng này có thể bắt nguồn từ sự phối hợp đa cơ chế của các thành phần được liệu và hoạt chất trong công thức.

Các dược liệu truyền thống như Bá tử nhân, Hợp hoan bì, Đương quy, Câu kỷ tử, Thực địa từ lâu đã được biết đến với tác dụng hoạt huyết, dưỡng tâm và cải thiện vi tuần hoàn,⁴ tuy nhiên nghiên cứu hiện đại về ảnh hưởng của chúng lên hệ tiêu sợi huyết vẫn còn hạn chế. Một số báo cáo cho thấy chiết xuất Đương quy có khả năng hoạt hóa plasminogen và tăng hoạt tính tiêu fibrin, góp phần thúc đẩy ly giải huyết khối.³ Trong khi đó, các hoạt chất tự nhiên như natokinase, lumbrokinase, chiết xuất lá Bạch quả và acid alpha-lipoic đã được chứng minh có hoạt tính tiêu fibrin và chống

huyết khối rõ rệt trong nhiều mô hình tiền lâm sàng. Nattokinase, một serin protease từ *Bacillus subtilis natto*, có hoạt tính tiêu fibrin mạnh gấp 4 - 5 lần plasmin, vừa cắt trực tiếp sợi fibrin, vừa kích thích giải phóng tPA và ức chế PAI-1, từ đó tăng tạo plasmin và tăng cường tiêu fibrin.^{5,16,17} Lumbrokinase, enzym từ giun đất (*Lumbricus rubellus*), thể hiện hoạt tính tiêu fibrin kép, vừa phân cắt trực tiếp sợi fibrin, vừa hoạt hóa hệ tiêu sợi huyết nội sinh bằng cách chuyển plasminogen thành plasmin, tương tự cơ chế của tPA.⁶ Chiết xuất lá Bạch quả (*Ginkgo biloba*) cũng có hoạt tính tiêu fibrin gián tiếp thông qua tăng biểu hiện tPA và giảm PAI-1 tại tế bào nội mô, qua đó đẩy mạnh quá trình phân hủy fibrin và làm tan huyết khối.⁷ Ngoài ra, acid alpha-lipoic, một chất chống oxy hóa mạnh, được chứng minh có thể giảm biểu hiện PAI-1 - yếu tố ức chế chính của tPA, nhờ đó tăng hoạt hóa hệ tiêu sợi huyết.⁸ Như vậy, sự phối hợp đa cơ chế giữa các thành phần trên có thể lý giải hiệu quả tiêu fibrin tổng hợp của Trí Bảo Hoàn.

Ngoài ra, hoạt độ AST, ALT cũng như nồng độ ure và creatinin huyết thanh không thay đổi có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm. Như vậy, ở liều lượng có tác dụng lên quá trình đông máu, chưa có dấu hiệu cho thấy sản phẩm có ảnh hưởng tới chức năng gan, thận. Việc duy trì ổn định các chỉ số sinh hóa này cho thấy tính an toàn của chế phẩm khi sử dụng đường uống, phù hợp với các báo cáo trước đây về mức độ gây tổn thương tế bào gan và ảnh hưởng đến chức năng thận của một số thành phần trong Trí Bảo Hoàn trên mô hình động vật và lâm sàng.^{6,18} Như vậy, Trí Bảo Hoàn không ảnh hưởng đến quá trình đông máu trong điều kiện bình thường và không làm thay đổi các chỉ số sinh hóa gan, thận. Ở liều 0,18 viên/kg/ngày, chế phẩm thể hiện tác dụng tiêu fibrin, trong khi liều 0,06 viên/kg/ngày không có tác dụng này.

V. KẾT LUẬN

Trí Bảo Hoàn không ảnh hưởng đến quá trình đông máu trong điều kiện bình thường. Liều 0,06 viên/kg/ngày không có tác dụng tiêu fibrin, trong khi liều 0,18 viên/kg/ngày thể hiện tác dụng tiêu fibrin trên mô hình gây đông máu bằng thrombin ở thỏ. Cả hai mức liều của Trí Bảo Hoàn không gây thay đổi đáng kể về cân nặng cũng như các chỉ số AST, ALT, ure và creatinin trong máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Huyết học-Truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội. Bài giảng Huyết học-Truyền máu sau đại học. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 247; 2006.
2. Bộ môn Dược lý Trường Đại Học Y Hà Nội. Dược lý học lâm sàng. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 499-518; 2012.
3. Guguloth SK, Malothu N, Kadiri SK, et al. Thrombolytic property of herbal plants: a short review. 2022; 15(2).
4. Đỗ Tất Lợi. Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam. Nhà xuất bản Y học; 2006. Tr. 102-104, 289-291, 401-402, 521-523, 742-744.
5. Yatagai C, Maruyama M, Kawahara T, et al. Nattokinase-promoted tissue plasminogen activator release from human cells. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 2007; 36(5): 227-232.
6. Wang XM, Fan SC, Chen Y, et al. Earthworm protease in anti-thrombosis and anti-fibrosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2019; 1863(2): 379-383.
7. Naderi GA, Asgary S, Jafarian A, et al. Fibrinolytic effects of *Ginkgo biloba* extract. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2005; 10(2): 85-7.
8. Min AK, Kim MK, Seo HY, et al. Alpha-lipoic acid inhibits hepatic PAI-1 expression and fibrosis by inhibiting the TGF- β signaling pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010; 393(3): 536-541.
9. Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Thị Thanh Loan, Mai Phương Thanh, et al. Tác dụng trên quá trình đông máu và tiêu fibrin của viên nang TD-HK01 trên thực nghiệm. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2018; 115(6): 80-89.
10. Collen D, Stassen JM, Verstraete M. Thrombolysis with human extrinsic (tissue-type) plasminogen activator in rabbits with experimental jugular vein thrombosis. Effect of molecular form and dose of activator, age of the thrombus, and route of administration. *Journal of Clinical Investigation*. 1983; 71(2): 368-76.
11. Wang B, Wu SM, Wang T, et al. 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*, 2012; 125(10): 1753-9.
12. Margaretten W, Csavossy I, McKay DG. An electron microscopic study of thrombin-induced disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 1967; 29(2): 169-81.
13. Matsuda H, Namba K, Fukuda S, et al. Pharmacological study on *Panax ginseng* C. A. Meyer. IV. Effects of red ginseng on experimental disseminated intravascular coagulation. (3). Effect of ginsenoside-Ro on the blood coagulative and fibrinolytic system. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1986; 34(5): 2100-4.
14. Shuster KA, Wroblewski SK, Hawley AE, et al. Prothrombotic effects of thrombolytic therapy in a rat (*Rattus norvegicus*) model of venous thrombolysis. *Comparative medicine*. 2013; 63(3): 244-51.

15. Zhao HY, Yang GT, Zhang HF, et al. Effect of alteplase thrombolysis on coagulation function and nerve function of patients with ischemic stroke. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2022; 2022: 9440271.

16. Sumi H, Hamada H, Tsushima H, et al. A novel fibrinolytic enzyme (nattokinase) in the vegetable cheese Natto; a typical and popular soybean food in the Japanese diet. *Experientia*. 1987; 43(10): 1110-1.

17. Urano T, Ihara H, Umemura K, et al. The profibrinolytic enzyme subtilisin NAT purified from *Bacillus subtilis* cleaves and inactivates plasminogen activator inhibitor type 1. *Journal of Biological Chemistry*. 2001; 276(27): 24690-24696.

18. Hsia CH, Shen MC, Lin JS, et al. Nattokinase decreases plasma levels of fibrinogen, factor VII, and factor VIII in human subjects. *Nutrition Research*. 2009; 29(3): 190-6.

Summary

EXPERIMENTAL STUDY ON THE FIBRINOLYTIC EFFECT OF TRI BAO HOAN

This study aimed to evaluate the fibrinolytic effects of Tri Bao Hoan using a thrombin-induced blood coagulation model in rabbits. Blood coagulation was induced by gradually injecting thrombin solution (15 IU/rabbit) into the marginal ear vein. Coagulation parameters, including prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), and D-dimer concentration, were measured to assess the effects of Tri Bao Hoan on coagulation and fibrinolysis. Additionally, serum AST and ALT, along with creatinine and urea levels, were measured to evaluate potential hepatocellular injury and renal function. Tri Bao Hoan did not affect coagulation parameters in normal rabbits. In the thrombin-induced coagulation model, Tri Bao Hoan at 0.06 tablet/kg/day showed no significant fibrinolytic activity, whereas the 0.18 tablet/kg/day dose significantly increased D-dimer levels and prolonged aPTT compared to the control group ($p < 0.05$). Neither dose of Tri Bao Hoan caused significant changes in body weight, AST, ALT, urea, or creatinine levels. In conclusion, Tri Bao Hoan at 0.18 tablet/kg/day exhibited fibrinolytic effects in a thrombin-induced coagulation model in rabbits.

Keywords: Tri Bao Hoan, fibrinolysis, experimental animals.