

XÂY DỰNG MÔ HÌNH TỔN THƯƠNG THẬN CẤP TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG BẰNG CISPLATIN

*Trương Trần Thục Trân, Đàm Ngọc Bích, Lê Minh Khoa,
Lê Huỳnh Hoàng Quân, Đặng Thị Hằng, Trương Thái Lam Nguyễn,
Nguyễn Hoàng Tín, Trần Thái Thanh Tâm**

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

**Email: tttam@ctump.edu.vn*

Ngày nhận bài: 09/01/2024

Ngày phản biện: 02/02/2024

Ngày duyệt đăng: 26/02/2024

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ngày nay, tình trạng tổn thương thận cấp (AKI: acute kidney injury) ngày càng trở nên trầm trọng hơn, đáng chú ý ở các nước đang phát triển. Nguyên nhân phổ biến gây nên AKI thường do cơ chế tổn thương thận cấp trước thận có liên quan đến nhiễm độc các thuốc. Trong đó, Cisplatin là một thuốc đang được sử dụng rộng rãi để điều trị ung thư ngày nay mang đến một trong các tác dụng phụ đáng chú ý nhất là tổn thương thận cấp, gây ảnh hưởng đến quá trình điều trị và tiên lượng bệnh. Vì vậy, việc xây dựng mô hình để hiểu rõ các cơ chế và những biến đổi sinh hóa liên quan đến tổn thương thận cấp là cần thiết. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định đặc điểm chức năng thận ở nhóm chuột nhắt trắng đực với các liều can thiệp Cisplatin khác nhau và so sánh với nhóm chuột đối chứng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm trên chuột nhắt trắng đực, chia ngẫu nhiên 8 con/lô, gồm lô chuột sinh lý và 3 lô chuột can thiệp liều Cisplatin lần lượt là 10mg/kg, 15mg/kg và 20mg/kg qua đường tiêm tĩnh mạch đuôi chuột, định lượng nồng độ creatinin và BUN máu sau 72 giờ. **Kết quả:** Lô can thiệp liều 15mg/kg ghi nhận nồng độ creatinin và BUN máu cao hơn gấp 2,59 và 5,07 lần ($p < 0,001$), 100% chuột bị tổn thương thận cấp; lô can thiệp liều 20mg/kg ghi nhận nồng độ creatinin và BUN máu cao hơn gấp 3,04 và 7,3 lần ($p < 0,001$), 50% con chuột bị tổn thương thận cấp, 50% chuột bị suy thận cấp. **Kết luận:** Mô hình tổn thương thận cấp trên chuột nhắt trắng bằng Cisplatin đã được xây dựng thành công ở liều 15mg/kg và 20mg/kg.

Từ khóa: Cisplatin, tổn thương thận cấp, creatinin, BUN.

ABSTRACT

MICE MODEL OF CISPLATIN-INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY

*Trương Trần Thục Trân, Đàm Ngọc Bích, Lê Minh Khoa,
Lê Huỳnh Hoàng Quân, Đặng Thị Hằng, Trương Thái Lam Nguyễn,
Nguyễn Hoàng Tín, Trần Thái Thanh Tâm**

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Nowadays, acute kidney injury (AKI) has become more serious, notably in developing countries. The common causes of AKI are often due to the prerenal mechanism of acute kidney injury relating to drug toxicity. Among them, Cisplatin is a drug widely used to treat cancer today, causing one of the most notable adverse drug reactions: acute kidney injury that affects the treatment process and prognosis. Therefore, modeling is necessary to understand the mechanisms and biochemical indicator changes involved in acute kidney injury. **Objectives:** To determine the characteristics of kidney function in a group of male mice with different doses of Cisplatin intervention and compare with the control group of mice. **Materials and methods:** Experimental study on male mice, randomly divided into 8 mice/group, including physiological mice and 3 groups of mice with intervention doses of Cisplatin of 10mg/kg, 15mg/kg, and 20mg/kg via intravenous injection, respectively. mouse tail, quantification of blood creatinine and BUN levels after 72 hours. **Results:** The 15mg/kg intervention group recorded blood creatinine and BUN concentrations 2.59 and 5.07

times higher ($p < 0.001$), 100% of mice suffered acute kidney injury; The 20mg/kg intervention group recorded blood creatinine and BUN concentrations 3.04 and 7.3 times higher ($p < 0.001$), 50% of mice had acute kidney injury, 50% of mice had acute kidney failure. **Conclusion:** The model of acute kidney injury in mice using Cisplatin has been successfully built at doses of 15mg/kg and 20mg/kg.

Keywords: Cisplatin, acute kidney injury, creatinine, BUN.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cisplatin và các loại thuốc dựa trên bạch kim khác, chẳng hạn như carboplatin, ormaplatin và oxaliplatin đã được sử dụng rộng rãi để điều trị nhiều bệnh ung thư ở người [1]. Tuy nhiên, tác dụng phụ chủ yếu của thuốc là gây tổn thương thận, đây là mối lo ngại lớn về mặt lâm sàng, do đó cần phải điều chỉnh liều lượng. Để giúp hiểu rõ các cơ chế liên quan đến sự tiến triển của tổn thương thận do Cisplatin, mô hình trên động vật gặm nhấm đã được phát triển [2]. Ngày nay, tình trạng tổn thương thận cấp (AKI: acute kidney injury) ngày càng trở nên trầm trọng hơn, nhưng tỉ lệ về nó chưa được biết rõ và sự khó khăn trong việc xác định tỉ lệ này thực sự đáng chú ý ở các nước đang phát triển [3]. Ước tính có khoảng 13,3 triệu người mỗi năm, 85% trong số đó là dân số ở các nước đang phát triển, mặc dù vẫn chưa chứng minh được sự liên hệ trực tiếp giữa AKI và số ca tử vong gây nên nhưng AKI được cho là đã góp phần gây ra khoảng 1,7 triệu ca tử vong mỗi năm [4]. Bên cạnh đó, ở những nước đang phát triển, nguyên nhân phổ biến gây nên AKI thường do cơ chế tổn thương thận cấp trước thận, trong đó có liên quan đến nhiễm độc các thuốc [3]. Độc tính trên thận do Cisplatin gây ra trên thực nghiệm được báo cáo lần đầu tiên vào năm 1971 [2], độc tính trên thận là tác dụng phụ bất lợi chính của điều trị bằng Cisplatin. Do đó, làm hạn chế liều lượng và tỷ lệ tử vong có thể do lọc máu giai đoạn cuối chứ không phải do ung thư, với tình trạng tổn thương thận bắt đầu vài ngày sau khi điều trị bằng Cisplatin gây nên tình trạng nhiễm độc thận với sự gia tăng nồng độ creatinin, nitơ, ure, BUN [5].

Trước thực trạng tỷ lệ ngày càng tăng về nguy cơ tổn thương thận cấp và tiến triển đến suy thận cấp ở những bệnh nhân ung thư do được điều trị bằng Cisplatin, nhiều mô hình thử nghiệm đã và đang xuất hiện để nghiên cứu cơ chế gây bệnh và tìm ra các phương pháp điều trị tối ưu. Việc đề ra mô hình tổn thương thận do Cisplatin trên động vật gặm nhấm là cần thiết trong các nghiên cứu cơ bản về các cơ chế cũng như chiến lược điều trị tiềm năng của cả tổn thương thận cấp tính và mạn tính và có nhiều điểm tương đồng với độc tính trên thận của Cisplatin ở người. Do đó, nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu: Xác định đặc điểm chức năng thận ở nhóm chuột nhắt trắng đực với các liều can thiệp Cisplatin khác nhau và so sánh với nhóm chuột đối chứng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Thuốc thử nghiệm:** hoạt chất Cisplatin (tên dược phẩm: Ebewe Cisplatin) 1 lọ 20mL chứa 10mg hoạt chất (IV), nhà sản xuất EBWE Pharma G.m.b.H. Nig. KG, Mondseestraße 11, A- 4866 Unterach am Attersee, Austria. Hoạt chất được bảo quản nơi thoáng mát, tránh ánh nắng trực tiếp, trong thời hạn sử dụng.

- **Động vật nghiên cứu:** các thử nghiệm được thực hiện trên chuột nhắt trắng đực, 6-7 tuần tuổi, dòng Swiss Albino thuần chủng (*Mus musculus* var. *Albino*), trọng lượng trung bình 28 ± 2 gam, được cung cấp từ Trường Đại học Cần Thơ. Chuột được để ổn định 1 tuần trong môi trường thí nghiệm (chu kì 12 giờ sáng - tối, $27 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm tương đối $< 70\%$) trong lồng kích thước $25 \times 35 \times 15$ cm (8 chuột/1 lô $\times 4$ lô) với nước uống đầy đủ. Tiêu chuẩn loại trừ là các cá thể mắc các bệnh lý tiêu hóa, hô hấp, truyền nhiễm trong quá trình nghiên cứu.

cứu, chết hoặc có biểu hiện rối loạn hành vi trong quá trình nghiên cứu, thất bại trong quá trình mô hình hoặc lấy mẫu xét nghiệm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm.

- **Chia lô và gây mô hình tổn thương thận cấp bằng Cisplatin:** Chuột được chia ngẫu nhiên thành 4 lô (n=8/1 lô) với thời gian khảo sát là 72 giờ. Một lô đối chứng sinh lý và 3 lô can thiệp bằng Cisplatin (lô 10, 15 và 20 tương ứng lần lượt với liều tiêm tĩnh mạch đuôi chuột duy nhất là 10mg/kg, 15mg/kg và 20mg/kg). Cisplatin được tiêm trong giới hạn thể tích đối với tuần hoàn của chuột, tính toán liều can thiệp được thực hiện sau khi xác định cân nặng chuột, chuột được tiêm hoàn toàn bằng dung dịch Cisplatin 10mg/20mL chưa pha loãng. Mô hình được đánh giá là thành công khi nồng độ creatinin và BUN máu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô sinh lý và đạt 100% chuột bị tổn thương thận cấp trở lên theo tiêu chuẩn RIFLE (bảng 1).

- **Định lượng creatinin và BUN máu:** Chúng tôi tiến hành lấy mẫu máu từ tim chuột (phẫu tích bằng bộ dụng cụ mổ động vật cỡ nhỏ) vào giờ thứ 72 sau khi can thiệp Cisplatin, đảm bảo chuột nhịn đói ít nhất 8 giờ trước khi lấy mẫu, phương pháp lấy mẫu được tiến hành như sau: chuột được gây mê bằng Diethyl ether (C₂H₅)₂O tâm bông gòn lượng vừa đủ, gây mê trong vòng 5-7 phút. Sau khi gây mê thành công, chuột nằm yên và không đáp ứng với kích thích. Chuột được cố định trên bàn mổ với tư thế ngửa bằng 4 kim nhỏ đâm xuyên qua da. Bộc lộ trung thất của chuột bằng cách cắt bỏ phần da và lồng ngực hai bên xương ức để thấy rõ tim chuột. Tim vẫn hoạt động cho đến khi hoàn tất quá trình lấy máu. Ống tiêm 1mL/cc được sử dụng để lấy máu tim chuột, máu sau khi rút khoảng 0,6-0,8mL/mẫu được cho vào ống nghiệm heparin (75×13mL), dán mã vạch và được để ngay vào thùng bảo quản lạnh bằng đá khô CO₂, đưa ngay đến phòng xét nghiệm. Máu sau khi lấy được quay ly tâm để tách huyết tương và được làm xét nghiệm bằng máy phân tích sinh hóa bán tự động Erba của Đức tại Bộ môn Sinh hóa, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương thận cấp RIFLE [5]

Thông số	Độ lọc cầu thận	Creatinine huyết thanh	Lượng nước tiểu	Kết luận
Nguy cơ	Giảm > 25% trong 1-7 ngày	Tăng 1,5 lần	< 0,5mL/kg/giờ × 6 giờ	Nguy cơ suy thận cấp
Tổn thương cấp tính	Giảm > 50% trong 1-7 ngày	Tăng > 2 lần	< 0,5mL/kg/giờ × 12 giờ	Tổn thương thận cấp
Suy thận cấp	Giảm > 75% trong 1-7 ngày	Tăng > 3 lần trong 1-7 ngày; hoặc > 4mg/dL.	< 0,3mL/kg/24 giờ; hoặc vô niệu > 12 giờ.	Suy thận cấp
Mất chức năng thận	Suy thận cấp > 4 tuần.			
Bệnh thận giai đoạn cuối	Bệnh thận mạn giai đoạn cuối tồn tại > 3 tháng.			

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Phương pháp thu thập số liệu:** Định lượng creatinin (đơn vị: mg/dL) và ure máu (đơn vị: mmol/L) được thực hiện theo hướng dẫn của bộ xét nghiệm sinh hóa Erba Mannheim của Đức trên máy phân tích sinh hóa bán tự động Erba của Đức và chẩn đoán mức độ tổn thương thận cấp theo tiêu chuẩn RIFLE. Nồng độ BUN máu (là xét nghiệm định lượng nitrogen trong máu có nguồn gốc từ urea do sự phân hủy protein trong gan), đơn vị: mmol/L, được quy ước tương đương với nồng độ ure máu, đơn vị: mmol/L, công thức

chuyển đổi nồng độ BUN máu, từ đơn vị: mmol/L sang đơn vị: mg/dL bằng cách lấy nồng độ BUN máu, đơn vị: mmol/L chia cho 0,3571.

- **Phương pháp hạn chế sai số:** Tất cả các can thiệp trên nhóm nghiên cứu như: cho uống thuốc, lấy máu, mổ chuột được thực hiện ở cùng thời điểm và cùng số lượng ở tất cả các lô. Các dụng cụ thu thập số liệu được sử dụng cùng một loại thống nhất và đều được chuẩn hóa trước mỗi lần nghiên cứu. Các xét nghiệm sinh hóa có mẫu chứng với giá trị sai lệch dưới 5%. Các xét nghiệm được thực hiện bởi các kỹ thuật viên đã được đào tạo trước đó và thực hiện đúng theo quy trình đã nghiệm thu.

- **Phương pháp xử lý và phân tích số liệu:** Chúng tôi nhập và phân tích số liệu trên máy tính bằng phần mềm SPSS 20.0 (IBM, Armonk, Hoa Kỳ). Để kiểm tra một biến số có phân phối chuẩn chúng tôi sử dụng Kolmogorov-Smimov test. Chúng tôi sử dụng phép kiểm định Independent sample T - test và phép kiểm định Chi bình phương với mức ý nghĩa thống kê được xác định khi $p < 0,05$.

- **Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu trên động vật thí nghiệm của Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 2. Nồng độ creatinin máu chuột của các lô nghiên cứu

Lô nghiên cứu	Creatinin (mg/dL)	So với lô sinh lý	Giá trị p*
Lô sinh lý (n=8)	0,6046±0,0201	-	-
Lô 10 (n=8)	0,6274±0,0380	Cao gấp 1,03 lần	p = 0,156
Lô 15 (n=8)	1,57±0,1132	Cao gấp 2,59 lần	p < 0,001
Lô 20 (n=8)	1,84±0,2469	Cao gấp 3,04 lần	p < 0,001

* Kiểm định sự khác biệt giá trị trung bình giữa 2 lô tại cùng một thời điểm

Nhận xét: Chuột được tiêm Cisplatin liều 15mg/kg và 20mg/kg có nồng độ creatinin máu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chuột lô sinh lý.

Bảng 3. Nồng độ BUN máu chuột của các lô nghiên cứu

Lô nghiên cứu	BUN (mg/dL)	So với lô sinh lý	Giá trị p*
Lô sinh lý (n=8)	25,03±0,3217	-	-
Lô 10 (n=8)	27,07±2,72	Cao gấp 1,08 lần	p = 0,052
Lô 15 (n=8)	126,96±13,66	Cao gấp 5,07 lần	p < 0,001
Lô 20 (n=8)	182,72±31,95	Cao gấp 7,3 lần	p < 0,001

* Kiểm định sự khác biệt giá trị trung bình giữa 2 lô tại cùng một thời điểm

Nhận xét: Chuột được tiêm Cisplatin liều 15mg/kg và 20mg/kg có nồng độ BUN máu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chuột lô sinh lý.

Bảng 4. Phân độ tổn thương thận cấp theo chỉ số creatinine huyết thanh của các lô chuột (tiêu chuẩn RIFLE)

Lô nghiên cứu	Bình thường	Nguy cơ	Tổn thương	Suy thận	Tổng	Giá trị p**
Lô 10 (n = 8)	8 (100%)	0	0	0	8 (100%)	$p^{15-10} < 0,001$
Lô 15 (n = 8)	0	0	8 (100%)	0	8 (100%)	$p^{20-15} = 0,021$
Lô 20 (n = 8)	0	0	4 (50%)	4 (50%)	8 (100%)	$p^{20-10} < 0,001$

** Kiểm định sự khác biệt mức độ tổn thương thận giữa các lô tại cùng thời điểm.

Nhận xét: liều có tác dụng gây tổn thương thận cấp của Cisplatin là 15mg/kg và 20mg/kg.

IV. BÀN LUẬN

Một số nghiên cứu bước đầu về liều gây độc thận cấp tính của Cisplatin trên mô hình chuột nhắt trắng đã chứng minh được mức độ tổn thương thận cấp qua sự giảm độ lọc cầu thận, tăng cao các chỉ số creatinin, BUN máu và sự thay đổi cấp tính về mô bệnh học thận. Nghiên cứu của Mingjun Shi và cộng sự (2019) xây dựng mô hình tổn thương thận cấp bằng Cisplatin liều 10mg/kg và 20mg/kg, theo dõi sau 20 tuần ghi nhận tỷ lệ tử vong cao ở liều 20mg/kg (100% sau 2 tuần), trong khi ở liều 10mg/kg có biểu hiện của tổn thương thận cấp và không ghi nhận tử vong [7]. Năm 2022, Amany Iskander và cộng sự tiến hành tổng hợp, thống kê kết quả của các nghiên cứu có liên quan đến “tổn thương thận” và “Cisplatin”, sau đó đưa ra khuyến cáo về liều gây tổn thương thận cấp trên chuột nhắt trắng từ 10mg/kg đến 20mg/kg tiêm phúc mạc, theo dõi trong 3-5 ngày [8]. Trong nghiên cứu của Yong Jin Lim và cộng sự (2023), chuột được tiêm phúc mạc đơn liều Cisplatin 15mg/kg, theo dõi trong 3-4 ngày [9]. Năm 2020, Nguyễn Ngọc Phụng và cộng sự xây dựng mô hình tổn thương thận cấp trên chuột nhắt trắng bằng Cisplatin với liều 10mg/kg, 15mg/kg, 20mg/kg và 30mg/kg. Sau 2 ngày theo dõi, chuột được tiêm phúc mạc liều 20mg/kg và 30mg/kg có tỷ lệ tử vong lần lượt là 86% và 100%, liều 10mg/kg và 15mg/kg được lựa chọn khảo sát tiếp tục trong 14 ngày [10]. Qua đó, chúng tôi đã lựa chọn khảo sát các liều Cisplatin 10mg/kg, 15mg/kg và 20mg/kg trên 3 lô chuột nhắt trắng có cùng đặc điểm sinh lý và tiến hành lấy mẫu máu sau 72 giờ can thiệp, kết quả so sánh với lô chuột sinh lý. Nhóm nghiên cứu quyết định chọn đường can thiệp là tiêm tĩnh mạch thay vì tiêm phúc mạc do sự khác biệt tiềm ẩn về dược động học hoặc sự phân bố thuốc theo thời gian và khu vực được tiêm mặc dù tiêm phúc mạc được đánh giá là dễ can thiệp hơn về mặt thủ thuật.

Chúng tôi dựa vào kết quả sinh hóa máu để đánh giá khả năng gây độc tính trên thận ở các liều Cisplatin khác nhau. Kết quả nồng độ creatinin máu của chuột sau 72 giờ can thiệp ghi nhận ở liều 10mg/kg là $0,6274 \pm 0,038$ mg/dL, cao gấp 1,03 lần so với lô sinh lý ($p > 0,05$). Nồng độ creatinin máu ở liều 15mg/kg là $1,57 \pm 0,1132$ mg/dL (cao gấp 2,59 lần so với lô sinh lý, $p < 0,001$) và ở liều 20mg/kg là $1,84 \pm 0,2469$ mg/dL (cao gấp 3,04 lần so với lô sinh lý, $p < 0,001$). Trong mô hình tiêm phúc mạc Cisplatin ở chuột nhắt trắng Swiss albino 6-7 tuần tuổi của Nguyễn Ngọc Phụng và cộng sự, năm 2020 [9], sau 72 giờ tiêm phúc mạc Cisplatin liều 15mg/kg, nồng độ creatinin máu của chuột là $1,79 \pm 0,09$ mg/dL (cao gấp 2,75 lần so với lô sinh lý, $p < 0,001$). Nghiên cứu của Fang Yu và cộng sự, năm 2007 [11] can thiệp liều Cisplatin 20mg/kg tiêm phúc mạc trên chuột nhắt trắng giống hoang dã 129Sv, sau 72 giờ ghi nhận kết quả creatinin máu đạt $2,34 \pm 0,44$ mg/dL. Qua đó, chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt nhất định về nồng độ creatinin máu, có thể do ảnh hưởng từ môi trường sống, thành phần dinh dưỡng trong thức ăn, nước uống và khả năng đáp ứng với Cisplatin khác nhau giữa giống Swiss albino và giống 129Sv. Chúng chuột 129 được chứng minh có chứa hai gen Ren-1^d và Ren-2 đóng vai trò quan trọng trong biểu hiện khả năng đáp ứng với Cisplatin gây tổn thương thận (hoại tử cầu thận, ống thận và tăng huyết áp) thông qua hoạt động của hệ thống Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS), trong khi đó các giống chuột khác chứa một gen renin có liên quan đến khả năng đề kháng sự tiến triển của tổn thương thận cấp [12],[13],[14],[15]. Ngoài ra, sự khác biệt về kết quả có thể liên quan đến đường dùng của thuốc.

Bên cạnh nồng độ creatinin, nồng độ BUN máu cũng là một chỉ số quan trọng trong việc đánh giá hoạt động chức năng của thận. Chúng tôi ghi nhận kết quả ở lô sinh lý có nồng độ BUN máu là $25,03 \pm 0,3217$ mg/dL, ở liều 15mg/kg là $126,96 \pm 13,66$ mg/dL (cao gấp gấp 5,07 lần, $p < 0,001$), ở liều 20mg/kg là $182,72 \pm 31,95$ mg/dL (cao gấp gấp 7,3 lần, $p < 0,001$).

Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Phụng và cộng sự, năm 2020 đánh giá nồng độ BUN máu sau 72 giờ can thiệp Cisplatin 15mg/kg so sánh với nhóm sinh lý được tiêm NaCl 0,9% cùng thể tích, ghi nhận ở liều Cisplatin 15mg/kg đạt $126,75 \pm 12,75$ mg/dL (cao gấp 5,05 lần so với lô sinh lý, $p < 0,001$) [10]. Nghiên cứu của Fang Yu và cộng sự (2007) ghi nhận nồng độ BUN máu sau 72 giờ can thiệp Cisplatin liều 20mg/kg đạt $189,9 \pm 33,6$ mg/dL [11].

Như vậy, các mô hình gây tổn thương thận cấp bằng Cisplatin đều thành công với biểu hiện tăng nồng độ creatinine, BUN máu với liều 15mg/kg và 20mg/kg. Để có thể đánh giá hiệu quả gây độc thận của 2 liều, chúng tôi đã thống kê và đánh giá mức độ tổn thương thận ở các liều Cisplatin theo tiêu chuẩn RIFLE dựa trên mức tăng nồng độ creatinin máu trên từng cá thể chuột. Ở chuột lô can thiệp liều 15mg/kg gây tổn thương thận cấp 100%, trong khi liều 20mg/kg gây tổn thương thận cấp 50% và suy thận cấp 50%. Kết quả trên phù hợp với sự tăng cao có ý nghĩa thống kê nồng độ creatinin và BUN máu trung bình trên từng lô can thiệp so với lô sinh lý. Tuy nhiên, chúng tôi nhận ra sự hạn chế của nghiên cứu này là chưa thể thu thập đủ 2 chỉ tiêu còn lại theo tiêu chuẩn RIFLE. Mặc dù vậy, ở động vật nghiên cứu là chuột nhắt trắng thì hiện nay không có tiêu chuẩn riêng biệt để khảo sát, và cũng không thể thu thập được chính xác lượng nước tiểu trong vòng 24 giờ như ở con người. Từ đó, chúng tôi không thể đánh giá được độ lọc cầu thận kèm theo, cũng như không có công thức tính toán riêng biệt cho diện tích da chuột như ở con người.

Tóm lại, mô hình tổn thương thận cấp đã được xây dựng với tỉ lệ thành công 100% ở liều 15mg/kg và liều 20mg/kg, có sự khác biệt về mức độ gây độc thận ở 2 liều. Từ đó, nhóm chúng tôi đã xác định xây dựng mô hình để khảo sát về tác dụng trị liệu làm giảm độc tính trên thận là giai đoạn 2 sau khi xây dựng mô hình. Nhóm nghiên cứu sẽ tiếp tục khảo sát tác dụng của các thuốc mới có tác dụng làm giảm độc tính trên thận do Cisplatin. Tuy nhiên, giai đoạn tiếp theo chưa được thực hiện trong nghiên cứu này. Chúng tôi kiến nghị các nghiên cứu tiếp theo khi khảo sát tác dụng bảo vệ thận của các loại thuốc mới, cần lựa chọn liều Cisplatin phù hợp vì liên quan đến tỷ lệ chuột còn sống sau khi gây mô hình.

V. KẾT LUẬN

Mô hình tổn thương thận cấp trên chuột nhắt trắng đực bằng Cisplatin đã được xây dựng thành công ở liều 15mg/kg và 20mg/kg sau 72 giờ tiêm tĩnh mạch đuôi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dasari S., Njiki S., Mbemi A., Yedjiou CG., and Tchounwou P.B. Pharmacological Effects of Cisplatin Combination with Natural Products in Cancer Chemotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. 23(3), 1532, doi: 10.3390/ijms23031532.
2. Perše M., and Večerić-Haler Ž. Cisplatin-Induced Rodent Model of Kidney Injury: Characteristics and Challenges. *BioMed Research International*. 2018, 1462802, doi: 10.1155/2018/1462802.
3. Cerdá J., Lameire N., Eggers P., Pannu N., Uchino S., et al. Epidemiology of Acute Kidney Injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008. 3(3), 881-886, doi: 10.2215/cjn.04961107.
4. Mehta R.L., Cerdá J., Burdmann E.A., Tonelli M., Jha V., et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *The Lancet*. 2015. 385(9987), 2616-2643, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60126-X.
5. Dasari S., and Tchounwou P.B. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*. 2014. 740, 364-378, doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025.

6. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palevsky P., and Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*. 2004. 8(4), 204-212, doi: 10.1186/cc2872.
 7. Mingjun S., McMilan K.L., Wu J., Gillings N., Flores B., et al. Cisplatin nephrotoxicity as a model of chronic kidney disease. *Laboratory Investigation*. 2018. 98(8), 1105-1121, doi: 10.1038/s41374-018-0063-2.
 8. Iskander A., and Yan L.J. Cisplatin-Induced Kidney Toxicity: Potential Roles of Major NAD⁺-Dependent Enzymes and Plant-Derived Natural Products. *Biomolecules*. 2022. 12(8), 1078, doi: 10.3390/biom12081078.
 9. Lim, YJ., Tonial N.C., Hartjes E.D., Haig A., Velenosi T.J., et al. Metabolomics for the identification of early biomarkers of nephrotoxicity in a mouse model of Cisplatin-induced acute kidney injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023. 163, 114787, doi: 10.1016/j.biopha.2023.114787.
 10. Nguyễn Ngọc Phụng, Mai Thành Chung và Nguyễn Thị Thu Hương. Khảo sát mô hình gây tổn thương thận cấp bằng Cisplatin ở chuột nhắt trắng. *Tạp chí Nghiên cứu khoa học và Phát triển kinh tế Trường Đại học Tây Đô*. 2020. 10, 251-262, <https://tdu.edu.vn/storage/photos/shares/images/2021/T%E1%BA%A0P%20CH%C3%8D%20S%E1%BB%90%2010%20N%C4%82M%202020/17.pdf>.
 11. Yu F., Megyesi J., Safirstein R.L., and Price P.M. Involvement of the CDK2-E2F1 pathway in Cisplatin cytotoxicity in vitro and in vivo. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2007. 293(1), 52-59, doi:10.1152/ajprenal.00119.2007.
 12. Qing, W., Hummler E., Nussberger J., Clément S., Gabbiani G., et al. Blood Pressure, Cardiac, and Renal Responses to Salt and Deoxycorticosterone Acetate in Mice: Role of Renin Genes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002. 13(6), 1509-1516, doi: 10.1097/01.asn.0000017902.77985.84.
 13. Ma L.J., and Fogo A.B. Model of robust induction of glomerulosclerosis in mice: importance of genetic background. *Kidney International*. 2003. 64(1), 350-355, doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00058.x.
 14. Qi Z., Fujita H., Jin J., Davis L.S., Wang Y., et al. Characterization of susceptibility of inbred mouse strains to diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2005. 54(9), 2628-2637, doi: 10.2337/diabetes.54.9.2628.
 15. Ishola D.A., van der Giezen D.M., Hahnel B., Goldschmeding R., Kriz W., et al. In mice, proteinuria and renal inflammatory responses to albumin overload are strain-dependent. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006. 21(3), 591-597, doi: 10.1093/ndt/gfi303.
-