

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO** **BỘ Y TẾ**  
**HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM**



**ĐÀO XUÂN KỲ**

**ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM**  
**CỦA BÀI THUỐC VIÊM HỌNG MẠN TÍNH HV**  
**TRÊN THỰC NGHIỆM**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2021**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO** **BỘ Y TẾ**  
**HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM**



**ĐÀO XUÂN KỲ**

**ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM  
CỦA BÀI THUỐC VIÊM HỌNG MẠN TÍNH HV  
TRÊN THỰC NGHIỆM**

**Chuyên ngành: Y học cổ truyền**

**Mã số: 8720115**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**PGS.TS Đoàn Quang Huy**

**HÀ NỘI – 2021**

## LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận văn này tôi xin được gửi lời cảm ơn chân thành đến Ban Giám đốc, Phòng đào tạo Sau đại học, các Bộ môn, Khoa phòng Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, là nơi trực tiếp đào tạo và tận tình giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn.

Tôi xin được bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS.TS Đoàn Quang Huy - Phó giám đốc Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam đã luôn theo sát, trực tiếp dạy dỗ, chỉ bảo, giúp đỡ và cho tôi những ý kiến quý báu trong quá trình thực hiện và hoàn thành đề tài.

Tôi xin được bày tỏ lòng tri ân sâu sắc tới các thầy, cô trong Hội đồng đã cho tôi những chỉ bảo tận tình trong quá trình thiết kế và xây dựng đề cương và thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc, Bộ môn Dược lý – Học viện Quân Y quan tâm, tạo điều kiện tốt nhất cho tôi trong việc nghiên cứu, thu thập, hoàn thiện số liệu để hoàn thành đề tài.

Cuối cùng, xin được gửi những tình cảm yêu thương nhất tới gia đình, bạn bè, đồng nghiệp và những người bạn Cao học khóa 11 chuyên ngành Y học cổ truyền – Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam đã luôn ở cạnh bên nhau, sát cánh giúp đỡ, động viên, chia sẻ niềm vui cũng như nỗi buồn trong suốt 2 năm học dưới ngôi trường thân yêu.

Xin được trân trọng cảm ơn!

*Hà Nội, ngày ... tháng ... năm 2021*

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Đào Xuân Kỳ, học viên cao học khóa 11 Học viện Y Dược Học Cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

1. Đây là luận văn do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS Đoàn Quang Huy.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này./.

*Hà Nội, ngày .... tháng .... năm 2021*

Học Viên

**Đào Xuân Kỳ**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

BTVMTHV	:	Bài thuốc viêm họng mạn tính HV
NC	:	Nghiên cứu
VHMT	:	Viêm họng mạn tính
VHQP	:	Viêm họng quá phát
VHXT	:	Viêm họng xơ teo
YHCT	:	Y học cổ truyền
YHĐ	:	Y học hiện đại

## MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1. TỔNG QUAN .....	3
1.1. VIÊM HỌNG MẠN TÍNH THEO QUAN ĐIỂM Y HỌC HIỆN ĐẠI .....	3
1.1.1. Giải phẫu họng.....	3
1.1.2. Sinh lý họng.....	6
1.1.3. Viêm họng mạn tính.....	6
1.2. VIÊM HỌNG MẠN TÍNH THEO QUAN ĐIỂM Y HỌC CỔ TRUYỀN.....	9
1.2.1. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh .....	10
1.2.2. Phân thể điều trị.....	10
1.2.3. Một số nghiên cứu sử dụng thuốc YHCT điều trị viêm họng mạn tính .....	11
1.3. TỔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC VIÊM HỌNG MẠN TÍNH HV.....	12
1.4. MÔ HÌNH NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM MẠN TRÊN THỰC NGHIỆM .....	22
1.4.1. Mô hình gây u hạt thực nghiệm .....	22
1.4.2. Mô hình gây u hạt thực nghiệm bằng amiang.....	22
1.4.3. Một số mô hình gây u hạt thực nghiệm khác .....	23
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	24
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	24
2.1.1. Bài thuốc viêm họng mạn tính HV .....	24
2.1.2. Mẫu thử .....	24
2.2. TRANG THIẾT BỊ, THUỐC THỬ, ĐỘNG VẬT THÍ NGHIỆM.....	24
2.2.1. Trang thiết bị.....	24
2.2.2. Thuốc và hóa chất nghiên cứu.....	26
2.2.3. Động vật nghiên cứu .....	26
2.2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	27
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	27
2.3.1. Đánh giá độ an toàn của bài thuốc viêm họng mạn tính HV .....	27
2.3.2. Đánh giá tác dụng chống viêm của bài thuốc viêm họng mạn tính HV .....	30
2.4. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU .....	31

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....	32
3.1. KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ ĐỘ AN TOÀN .....	32
3.1.1. Kết quả thử độc tính cấp .....	32
3.1.2. Kết quả thử độc tính bán trường diễn .....	33
3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM MẠN THEO MÔ HÌNH GÂY U HẠT TRÊN CHUỘT CỎNG TRẮNG .....	45
3.2.1. Kết quả đánh giá trọng lượng u hạt trước khi sấy khô .....	45
3.2.2. Kết quả đánh giá trọng lượng u hạt sau khi sấy khô .....	46
Chương 4. BÀN LUẬN .....	47
4.1. ĐỘC TÍNH CẤP CỦA BÀI THUỐC VIÊM HỌNG MẠN TÍNH HV.....	47
4.2. ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA BÀI THUỐC VIÊM HỌNG MẠN TÍNH HV .....	49
4.2.1. Tình trạng chung và mức tăng trọng lượng.....	50
4.2.2. Chức năng tạo máu .....	50
4.2.3. Chức năng gan .....	52
4.2.4. Chức năng thận.....	54
4.2.5. Tổn thương đại thể các cơ quan .....	54
4.2.6. Cấu trúc vi thể của gan, lách, thận.....	55
4.3. TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM MẠN CỦA BÀI THUỐC VIÊM HỌNG MẠN TÍNH HV.....	57
KẾT LUẬN.....	60
KIẾN NGHỊ.....	61
TÀI LIỆU THAM KHẢO	

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Giải phẫu Họng .....	3
Hình 1.2. Vòng Waldeyer.....	4
Hình 1.3. Các khoang quanh họng .....	5
Hình 2.1. Một số máy móc và dụng cụ phục vụ nghiên cứu .....	25
Hình 2.2. Chuột cống trắng chủng Wistar.....	26
Hình 3.1. Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô chứng .....	41
Hình 3.2. Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô trị 1 .....	41
Hình 3.3. Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô trị 2 .....	41
Hình 3.4. Hình ảnh vi thể gan chuột lô chứng.....	42
Hình 3.5. Hình ảnh vi thể gan chuột lô trị 1 .....	42
Hình 3.6. Hình ảnh vi thể gan chuột lô trị 2 .....	42
Hình 3.7. Hình ảnh vi thể lách chuột lô chứng.....	43
Hình 3.8. Hình ảnh vi thể lách chuột lô trị 1 .....	43
Hình 3.9. Hình ảnh vi thể lách chuột lô trị 2 .....	43
Hình 3.10. Hình ảnh vi thể thận chuột lô chứng.....	44
Hình 3.11. Hình ảnh vi thể thận chuột lô trị 1 .....	44
Hình 3.12. Hình ảnh vi thể thận chuột lô trị 2 .....	44



## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Thành phần dược liệu của bài thuốc viêm họng mạn tính HV .....	12
Bảng 2.1. Số lượng động vật thực nghiệm .....	27
Bảng 3.1. Độc tính cấp đường uống của cao chiết nước BTVHMTHV trên chuột nhắt trắng.....	32
Bảng 3.2. Ảnh hưởng của BTVHMTHV đối với thể trọng chuột .....	33
Bảng 3.3. Ảnh hưởng của BTVHMTHV lên số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột .....	34
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của BTVHMTHV lên hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột .....	35
Bảng 3.5. Ảnh hưởng của BTVHMTHV lên số lượng bạch cầu và tiểu cầu trong máu chuột .....	36
Bảng 3.6. Ảnh hưởng của BTVHMTHV đối với hoạt độ AST và ALT .....	37
Bảng 3.7. Ảnh hưởng của BTVHMTHV lên các chỉ số albumin và bilirubin toàn phần trong máu .....	38
Bảng 3.8. Ảnh hưởng của BTVHMTHV lên cholesterol toàn phần trong máu .....	39
Bảng 3.9. Ảnh hưởng của BTVHMTHV lên hàm lượng creatinin máu chuột .....	40
Bảng 3.10. Tác dụng giảm trọng lượng u hạt tươi (mg/100g) của BTVHMTHV	45
Bảng 3.11. Tác dụng giảm trọng lượng u hạt khô (mg/100g) của BTVHMTHV ....	46

## **DANH MỤC SƠ ĐỒ**

Sơ đồ 0.1. Sơ đồ nghiên cứu độc tính cấp .....	28
Sơ đồ 0.2. Sơ đồ nghiên cứu độc tính bán trường diễn .....	30
Sơ đồ 0.3. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn .....	31

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý viêm họng mạn tính đang ngày càng phổ biến tại nhiều nước trên thế giới trong đó có Việt Nam, nam nhiều hơn nữ do một số nguyên nhân thuận lợi: hút thuốc, uống rượu, hít thở không khí bụi hữu cơ, vô cơ, nóng khô, hơi hóa chất hay do biến chứng của viêm mũi, viêm xoang[9]. Viêm họng mạn tính không chỉ gây ảnh hưởng đến sức khỏe và sinh hoạt, công việc của bệnh nhân mà còn để lại biến chứng nguy hiểm nếu không điều trị đúng cách.

Viêm họng mạn tính là bệnh rất hay gặp vào mùa lạnh ở cả người lớn và trẻ em. Bệnh có thể xuất hiện riêng biệt hoặc đồng thời với các bệnh nhiễm khuẩn lây của đường hô hấp trên như cúm, sởi[2], có 33,9% bệnh nhân bị viêm họng ở cộng đồng người Ê đê[18]. Theo điều tra mô hình bệnh tật ở một số cộng đồng nông thôn phía Bắc Việt Nam của Đỗ Thị Phương và cộng sự thì tỷ lệ ho chiếm khoảng 25% trong 10 chứng bệnh chính thường gặp[19]. Theo Fuller R.W ở Anh có khoảng 75 triệu lượt người sử dụng thuốc ho trong năm. Theo Halonen M và Krzymyzanowsky M và cộng sự thì tỷ lệ ho dao động từ 5 – 40% có thay đổi không đáng kể trong mỗi năm[52]. Hiện nay chưa có thuốc điều trị dứt điểm bệnh nay, nên điều trị luôn là một vấn đề nan giải.

Y học hiện đại điều trị viêm họng mạn tính chủ yếu điều trị triệu chứng hoặc điều trị tại chỗ, kết hợp điều trị các nguyên nhân bệnh lý toàn thân[49][50][51]. Dùng các nhóm thuốc nay có tác dụng làm giảm viêm, giảm phù nề, giảm kích ứng[24][25].

Y học cổ truyền có một nền lịch sử lâu đời hơn 4000 năm tồn tại và phát triển[3]. Y học cổ truyền quy viêm họng mạn tính thuộc chứng hầu tý. Từ xưa đến nay đã dùng nhiều vị thuốc như bạc hà, ô mai, thảo quả, sả, tỏi, húng chanh... để điều trị viêm họng mạn tính. Bằng nhiều phương pháp cổ truyền như thuốc thang, xông hơi hoặc một số chế phẩm thuốc ho để uống như cao Ma hạnh, bỏ phé, si rô hô... đã đem lại nhiều kết quả tốt.

Bài thuốc viêm họng mạn tính HV dựa trên kinh nghiệm điều trị của PGS.TS Đoàn Quang Huy, có nguồn gốc từ thảo dược có tác dụng tư dưỡng phế âm, giáng

hỏa lợi hầu, hành khí, hoạt huyết, thanh nhiệt, hóa đàm, khai âm. Giúp sát khuẩn cổ họng, giảm ho hen, làm giảm cơn đau rát ở họng, thông mát cổ họng, tiêu viêm, giải độc, tiêu mủ, cải thiện vùng niêm mạc hầu họng, làm xẹp các hạt tự nhiên.

Do vậy, nhằm góp phần cung cấp những bằng chứng khoa học cho phác đồ kết hợp thuốc Y học cổ truyền (YHCT), chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đề tài: ***Đánh giá độc tính và tác dụng chống viêm của bài thuốc viêm họng mạn tính HV trên thực nghiệm*** với 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của bài thuốc viêm họng mạn tính HV.*
2. *Đánh giá tác dụng chống viêm mạn của bài thuốc viêm họng mạn tính HV trên thực nghiệm.*

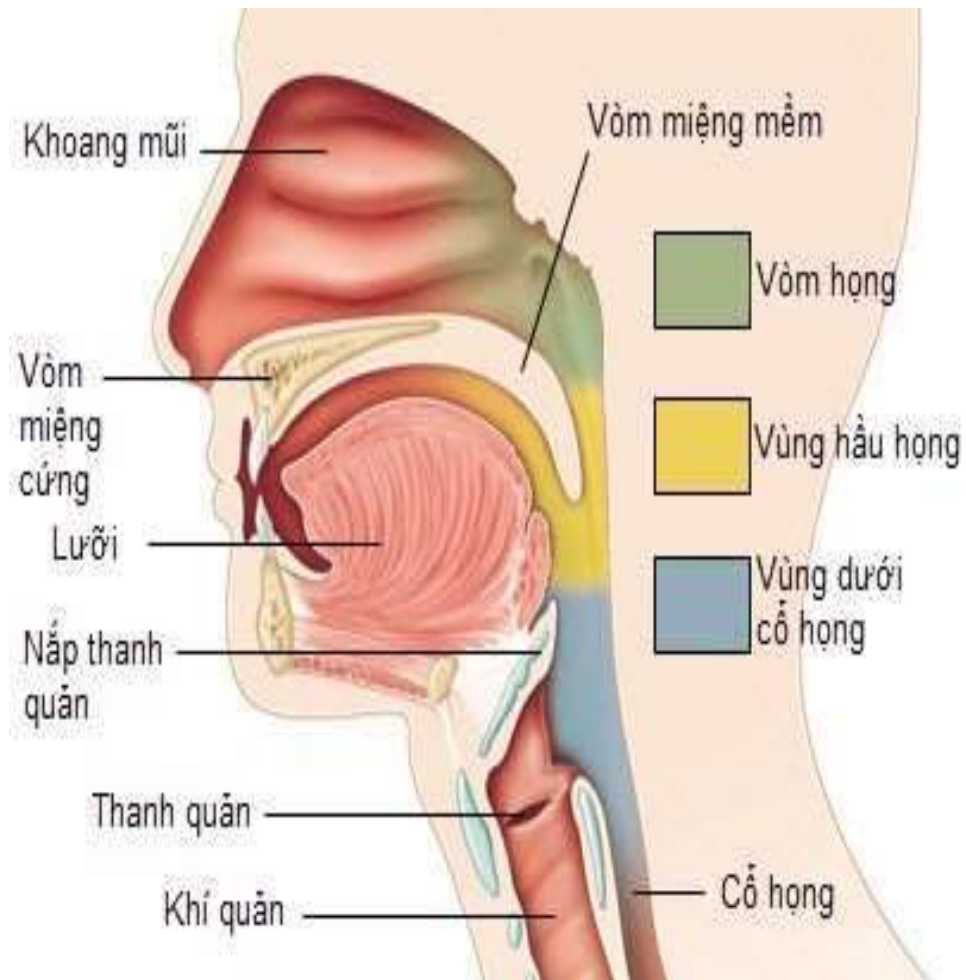
## Chương 1 TỔNG QUAN

### 1.1. VIÊM HỌNG MẠN TÍNH THEO QUAN ĐIỂM Y HỌC HIỆN ĐẠI

#### 1.1.1. Giải phẫu họng

Họng là một ống cơ và màng trước cột sống cổ, đi từ mỏm nền đến ngang tầm cột sống cổ VI, là ngã tư của đường ăn, đường thở, nối liền với mũi ở phía trên, với miệng ở phía dưới với thanh quản và thực quản ở phía dưới.

Họng được chia làm 3 phần:



**Hình 1.1. Giải phẫu Họng**

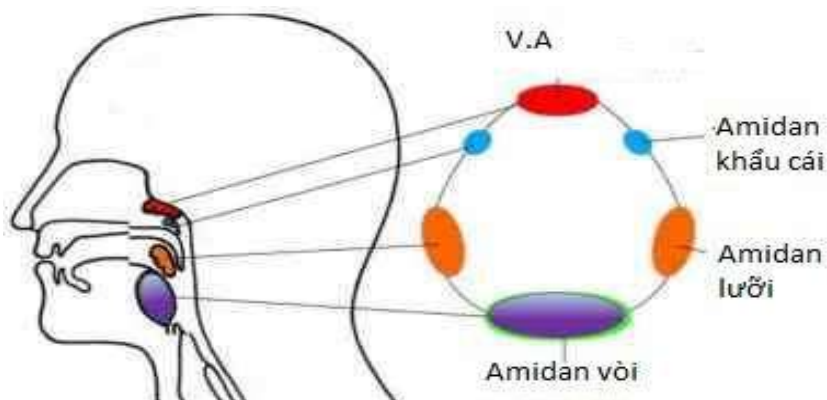
- Họng mũi (hay vòm mũi họng): Ở cao nhất lớp sau màn hầu, sau dưới của hai lỗ mũi sau. Thành sau họng mũi với thành trên và hai thành bên làm thành hình vòm, trên nóc vòm có tổ chức sùi gà gọi là V.A. Hai thành bên có loa vòi Eustachi thông lên thủng tai và hố Resenmuler. Phía dưới của họng mũi thông với họng miệng.

- Họng miệng: Phía trên thông với mũi họng, phía dưới thông với họng thanh quản, phía trước thông với khoang miệng và được màn hầu phân cách. Thành sau miệng liên tiếp với thành sau họng mũi và bao gồm các lớp niêm mạc, cân và các cơ khít họng. Hai thành bên có Amidan khẩu cái nằm trong hốc Amidan. Hốc nay được tạo bởi trụ trước và trụ sau, đó là các màng niêm mạc và cơ mỏng. Bao Amidan phân cách với thành phần bên họng bởi lớp vỏ xốp dễ bóc tách. Bao để hở mặt trong và dưới gọi là mặt tự do của Amidan, mặt này nằm ở phía trong họng.

- Họng thanh quản (hay hạ họng): đi ngang tầm xương móng xuống đến miệng thực quản, có hình như một cái phễu, miệng to mở thông với họng miệng, đáy phễu là miệng thực quản. Thành sau liên tiếp với thành sau họng miệng. Thành trước phía trên là đáy lưỡi, dưới là sụn thanh thiệt và hai sụn phễu của thanh quản. Thành bên như một máng hẹp dần từ trên xuống dưới. Nếp phễu-thanh thiệt của thanh quản hợp với thành bên họng tạo nên máng họng – thanh quản hay xoang lê.

Quanh họng có các tổ chức lympho tạo thành một vòng bao quanh gọi là vòng Waldeyer, gồm 2 Amidan khẩu cái, V.A, Amidan lưỡi và Amidan vòm.

Vòng Waldeyer được coi như cấu trúc lympho để bảo vệ cho ngã tư đường thở - đường ăn của họng.



**Hình 1.2. Vòng Waldeyer**

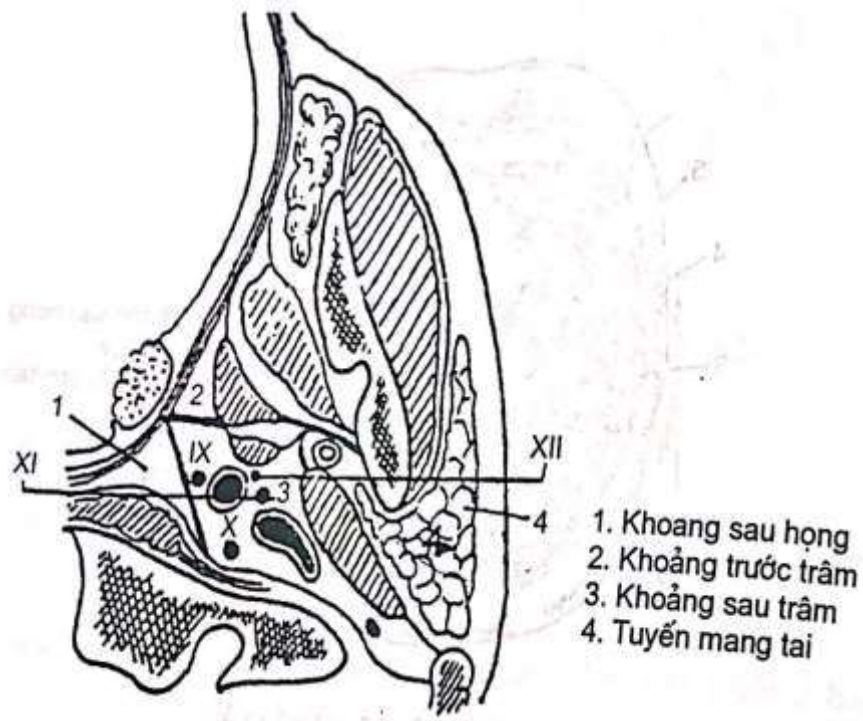
Các khoang quanh họng: Quanh họng có các khoang chứa các tổ chức cân, cơ, mạch, thần kinh, hạch bạch huyết và nó có liên quan mật thiết với họng.

- Khoang bên họng Sébilleau: các cơ trâm họng, trâm lưỡi, trâm móng và dây chằng trâm móng, trâm hàm làm thành một dải hay bó: bó hoa Rioland chia khoang này làm hai phần.

+ Khoang trước trâm hay trước dưới mang tai: gồm vùng tuyến mang tai và vùng cạnh amidan. Trong khoang này có các mạch và thần kinh quan trọng như: động mạch và tĩnh mạch cảnh ngoài, động mạch mặt, động mạch khẩu cái lên, các dây thần kinh hàm dưới và thần kinh lưỡi.

+ Khoang sau trâm hay sau dưới mang tai có động mạch và tĩnh mạch cảnh trong, các dây thần kinh sọ não số IX, X, XI và XII, thần kinh giao cảm và hạch giao cảm cổ trên.

- Khoang sau họng Henké: nằm giữa cân bao họng và cơ trước cột sống. Trong khoang có hạch bạch huyết lớn là hạch Gillette, hạch này chỉ có ở trẻ nhỏ, nó sẽ teo đi khi trẻ 5 tuổi. Khoang Henké kéo dài từ họng miệng xuống đến họng thanh quản.



**Hình 1.3. Các khoang quanh họng**

### Mạch máu và thần kinh

- Mạch máu: Họng được nuôi dưỡng bởi động mạch họng lên (nhánh của động mạch cảnh ngoài), động mạch bướm khẩu cái và khẩu cái lên (nhánh của động mạch cảnh trong). Ở họng thanh quản còn có động mạch giáp trạng. Các bạch huyết đổ về hạch Gillette, hạch dưới cơ nhị thân và hạch cảnh.

- Thần kinh vận động: Các cơ khít họng chi phối bởi đám rối quanh họng của hai dây thần kinh số X và XI, các cơ bao màn hầu ngoài do dây thần kinh hàm dưới chi phối, các cơ bao màn hầu trong do dây thần kinh mặt chi phối.

- Thần kinh cảm giác: Dây thần kinh số IX chi phối nền lưỡi và 1/3 dưới của Amidan, dây thần kinh số X chi phối thành sau họng và màn hầu[1][2][53].

#### **1.1.2. Sinh lý họng**

Họng giữ hai chức năng quan trọng là nuốt và thở, ngoài ra nó còn có vai trò trong phát âm, nghe và vị giác[1][2][3].

#### **1.1.3. Viêm họng mạn tính**

Viêm họng mạn tính là tình trạng viêm họng kéo dài, thể hiện dưới ba hình thức chính là: xuất tiết, quá phát và teo. Các bệnh tích có thể lan tỏa hoặc khu trú. Thể điển hình của viêm họng mạn tính và viêm họng mạn tính tỏa lan, viêm họng mạn tính khu trú gồm có VA mạn tính và viêm amidan mạn tính[8].

Viêm họng mạn tính bị đi bị lại nhiều lần. Bất cứ khi nào gặp môi trường bất thường hoặc bất cứ một yếu tố khác thường là lại bị[10].

##### **1.1.3.1 Nguyên nhân**

Đa phần do tái phát sau khi viêm họng cấp tính chuyển biến mà ra[11][17].

Do viêm mũi xoang mạn tính, đặc biệt là viêm xoang sau.

Viêm amidan mạn tính, hội chứng trào ngược.

Tắc mũi mạn tính do vẹo vách ngăn, quá phát cuốn, polyp mũi.

Do tiếp xúc với khói bụi, các chất kích thích như: hơi hóa học, bụi vôi, bụi xi măng, thuốc lá, rượu...

Cơ địa: dị ứng, tạng tân, tạng khớp...

##### **1.1.3.2. Chẩn đoán**

###### **1.1.3.2.1. Lâm sàng**



\*Triệu chứng toàn thân:

Có thể rất nghèo nàn. Thường hay có những đợt tái phát viêm họng cấp khi bị lạnh, cảm mạo, cúm... thì lại xuất hiện sốt, mệt mỏi, đau rát họng.

\*Triệu chứng cơ năng:

Điển hình nhất là viêm họng mạn tính tỏa lan. Cảm giác thường gặp nhất là khô họng, mất đau, ngứa và vướng họng. Những cảm giác này rõ nhất là buổi sáng lúc mới thức dậy. Bệnh nhân có ho khạc dai dẳng để làm long đờm.

Nuốt có cảm giác vướng và đau. Tiếng có thể khàn nhẹ hoặc bình thường. Những bệnh nhân uống rượu, thuốc lá hoặc nói nhiều thì triệu chứng trên tăng thêm.

Nóng rát vùng ngực ở bệnh nhân có bệnh dạ dày, trào ngược dạ dày, thực quản.

\*Triệu chứng thực thể: Tùy theo bệnh mà khám họng thấy có tổn thương khác nhau:

Viêm họng xuất tiết: niêm mạc họng đỏ, có những hạt ở thành sau họng, tiết nhày dọc theo vách họng.

Viêm họng mạn tính quá phát: niêm mạc họng đỏ bầm và dày lên. Thành sau họng có tổ chức bạch huyết phát triển mạnh làm cho niêm mạc họng gồ lên thành từng đám xơ hóa to nhỏ không đều, màu hồng hoặc đỏ. Tổ chức bạch huyết quá phát, có khi tập trung thành một dải gồ lên ở phía sau và dọc theo trụ sau của amidan trông như một trụ sau thứ hai, gọi là “trụ giả”. Loại này còn gọi là viêm họng hạt.

Viêm họng teo: sau giai đoạn quá phát sẽ chuyển sang thể teo. Các tuyến nhày và nang tổ chức tân xơ hóa. Hai trụ giả phía sau amidan mất đi. Các hạt ở thành sau cùng biến mất. Màng hầu và lưỡi gà cũng mỏng đi. Niêm mạc trở nên nhẵn, mỏng, trắng và có mạch máu nhỏ. Eo họng giãn rộng, ít tiết nhày và họng trở nên khô.

#### 1.1.3.2.2. Cận lâm sàng

Huyết học: xét nghiệm công thức máu, máu lắng.

Xquang: phôi thẳng, Blondeau, Hirtz...

Xác định hội chứng trào ngược: nội soi thực quản dạ dày...

#### 1.1.3.2.3. Chẩn đoán xác định

Rối loạn cảm giác: ngứa, rát họng.

Khám họng niêm mạc dày, xuất tiết, có hạt hoặc niêm mạc teo.

Cần phải có những dấu hiệu khách quan để chẩn đoán viêm họng mạn. Những tiến trình viêm thường do bệnh viêm mũi – họng – thanh quản chung và thuộc nhóm tăng nhạy cảm niêm mạc[14].

#### 1.1.3.2.4. Phân loại

Viêm họng quá phát

Viêm họng xơ teo

Viêm họng do các bệnh khác: mũi xoang, hội chứng trào ngược, bệnh phổi...

#### 1.1.3.2.5. Chẩn đoán phân biệt

Loạn cảm họng: bệnh nhân cảm giác nuốt vướng, lập lờ, nghèn nghẹn mơ hồ không rõ vị trí hoặc lúc thì ở vùng này, lúc thì vùng khác. Cảm giác đó xuất hiện khi nuốt nước bọt nhưng khi nuốt thức ăn thì không vướng. Khám miệng và họng không thấy dấu hiệu bệnh lý.

#### 1.1.3.3. Điều trị

##### ❖ Nguyên tắc điều trị

Chủ yếu điều trị triệu chứng, đồng thời phải điều trị các phần còn lại của đường hô hấp trên, làm dịu bớt những kích thích thường có[13].

##### ❖ Điều trị cụ thể

###### \*Điều trị nguyên nhân

Điều trị viêm mũi, viêm xoang, viêm amidan, viêm VA.

Điều trị hội chứng trào ngược: thuốc kháng H<sup>\*</sup>: omeprazol, lansoprazol..., thuốc kháng H<sub>2</sub>: cimetidin, ranitidin..., kháng dopamin: domperidon...

Giảm bớt các kích thích như: hút thuốc là, uống rượu.

Tổ chức phòng hộ lao động tốt, đeo khẩu trang đảm bảo khi lao động.

###### \*Điều trị tại chỗ

Thể viêm họng xuất tiết: bôi, súc họng các thuốc làm se niêm mạc, kiềm tính, giảm viêm giảm đau: glycerine iod, SMC...

Thở viêm họng teo: bôi họng, súc họng bằng các thuốc (loại có iod loãng, thuốc dầu) hoặc bằng nước khoáng.

Khí dung họng: các dung dịch giảm viêm.

Nhỏ mũi, rửa mũi: bằng nước muối sinh lý, nước biển sâu...

\*Điều trị triệu chứng

Thuốc làm lỏng chất nhầy như: bromhexin, acetylcystein...

Thuốc kháng viêm: alphachymotrypsin, lysozym...

Thuốc chống dị ứng: các thuốc kháng histamin như cetirizin, chlorapheniramin...

Thuốc giảm ho: thảo dược

\*Điều trị toàn thân

Thay đổi thể trạng: điều trị thay đổi lối sống, môi trường sinh hoạt, làm việc nếu có thể.

Uống vitamin C, A, D.

#### 1.1.3.4. Tiên lượng và biến chứng

Tiên lượng viêm họng mạn tính điều trị dai dẳng, dễ tái phát nếu không loại bỏ được nguyên nhân.

#### 1.1.3.5. Phòng bệnh

Nâng cao mức sống, tăng sức đề kháng của cơ thể, bảo vệ môi trường trong sạch.

Phòng hộ lao động tốt.

Bỏ thuốc lá và rượu.

Vệ sinh răng miệng tốt.

Tiêm chủng đầy đủ cho trẻ em.

Điều trị triệt để các bệnh viêm mũi, viêm xoang, viêm amidan...[4].

## 1.2. VIÊM HỌNG MẠN TÍNH THEO QUAN ĐIỂM Y HỌC CỔ TRUYỀN

Theo YHCT “họng là nơi ra vào của đồ ăn, thức uống và là lối vào của khí trời”, họng cũng thuộc về Phế vì vậy nên cũng dễ bị ngoại tà xâm phạm để gây bệnh. Chính vì vậy nên hay mắc phổ biến ở mọi lứa tuổi, mọi giới, mọi nơi mọi mùa[26][27][28].

Viêm họng mạn tính là chứng viêm mạn tính của niêm mạc họng. Chứng viêm có thể tồn tại ở các bộ phận của hầu họng. Nhưng chủ yếu biểu hiện là diễn biến bệnh viêm nhiễm ở thanh đới, và thất âm là nguyên nhân chủ yếu tạo thành tiếng nói rè. Do đàm lâu ngày làm tổn thương phế âm mà gây ra bệnh[15][16].

Bệnh nay tuy triệu chứng không rõ lắm, nhưng quá trình bệnh tương đối dài, khó điều trị khỏi trong thời gian ngắn, chỉ có điều trị kéo dài mới có thể thu được hiệu quả tốt[12].

### **1.2.1. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh**

YHCT cho rằng: bệnh nay đa phần vì phế - tỳ - thận hư tổn hoặc vì khí ngưng, huyết ứ, đàm kết mà dẫn đến. Vì thanh âm xuất ở phế, mà gốc là ở thận. Phế chủ khí, tỳ là nguồn của khí, thận là gốc rễ của khí. Thận tinh đầy đủ thì phế, tỳ khí vượng, tải thanh âm sẽ trong rõ. Ngược lại phế tỳ thận hư tổn sẽ dẫn đến hầu họng mất đi sự nhu dưỡng, thanh môn khai đóng sẽ bất lợi. Hoặc bệnh lâu ngày dẫn đến khí ngưng huyết ứ, đàm trệ, kết ngưng ở hầu, mạch lạc bị tổn thương, tất thành viêm họng.

### **1.2.2. Phân thể điều trị**

#### **1.2.2.1. Thể phế thận âm hư**

**Triệu chứng lâm sàng:** Tiếng nói khàn, có khi nhẹ, có khi nặng. Tiếng nói thấp, trầm ré, không nói được lâu. Mỗi khi lao lực mệt mỏi, hoặc nói nhiều, thì các triệu chứng trên lại tăng nặng. Thường hay khạc theo thói quen, ho khan, ít đờm. Hơi có cảm giác đau họng hoặc khô rát. Toàn thân thường kèm theo đau mỏi lưng gối, tâm phiền, thiếu ngủ, miệng khát họng khô, gò má đỏ, lưỡi đỏ, ít rêu, mạch tế sác.

**Pháp điều trị:** Tư dưỡng phế âm, giáng hỏa lợi hầu, khai âm.

**Bài thuốc:** Bách hợp cố kim thang gia Thuyền thoái, Kha tử

Bách hợp	15g	Cam thảo	06g	Kha tử	15g
Đương quy	05g	Mạch môn	15g	Cát cánh	10g
Tri mẫu	12g	Huyền sâm	15g	Thuyền thoái	06g
Sinh địa	20g				

Mỗi ngày 1 thang, sắc uống.

### 1.2.2.2. *Thể khí ngưng, huyết ú, đàm trệ*

**Triệu chứng lâm sàng:** Tiếng nói khàn ngày một nặng, bệnh kéo dài không giảm, nói yếu vô lực, cảm giác khó chịu trong họng như có dị vật, trong họng có đờm, khạc ra thường trong loãng. Toàn thân thấy đầy tức ngực, họng khô nhưng uống nước không nhiều, lưỡi họng đỏ hoặc có điểm ú huyết, mạch sáp.

**Pháp điều trị:** Hành khí, hoạt huyết, hóa đàm, khai âm.

**Bài thuốc:** Hóa đàm trừ ú thanh hầu thang (Nghiệm phương)

Xích thực	15g	Đào nhân	10g	Sinh địa	15g
Cát cánh	12g	Mạch môn	15g	Cam thảo	06g
Tang bạch bì	15g	Huyền sâm	15g	Triết bối mẫu	12g
Uất kim	12g				

Mỗi ngày sắc uống 1 thang.

### 1.2.2.3. *Thể đàm nhiệt ôn kết*

**Triệu chứng lâm sàng:** Tiếng nói khàn khi nhẹ khi nặng. Tiếng nói thường yếu, khạc đờm nhiều và vàng đặc. Ngoài đợt tiến triển có thể đờm trong loãng, trong họng có cảm giác khó chịu thường đau và khô, thích uống nước. Lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng nhờn hoặc dày, mạch huyền hoạt.

**Pháp điều trị:** Thanh nhiệt hóa đàm, lợi hầu, khai âm.

**Bài thuốc:** Thanh kim hóa đàm thang gia Phí đại hải, Thuyền thoái

Hoàng cầm	15g	Thuyền thoái	06g	Tri mẫu	12g
Cát cánh	10g	Phục linh	15g	Tang bạch bì	15g
Qua lâu nhân	20g	Triết bối mẫu	15g	Cam thảo	06g
Mạch môn	15g	Phí đại hải	12g		

Mỗi ngày 1 thang, sắc uống [16].

### 1.2.3. *Một số nghiên cứu sử dụng thuốc Y học cổ truyền điều trị viêm họng mạn tính*

Tác dụng chữa ho của cây Cóc mẩn của Phạm Xuân Sinh và cộng sự. Điều trị các trường hợp ho khan, ho lâu ngày, ho có nhiều đờm kèm khó thở hoặc các trường hợp ho gà. Cóc mẩn còn được dùng với tác dụng giải độc, khi bị mụn ngứa, lở loét [5].

Tác dụng chữa ho của phương thuốc cổ truyền “Nhị Trần thang” của Phạm Xuân Sinh và cộng sự. “Nhị Trần thang” là phương thuốc trừ đờm, chống ho, chống nôn. Chủ trị trong các trường hợp bị ho, đờm nhiều dẫn đến nôn lợm, nhất là sau cảm mạo phong hàn đến ho đờm hoặc đau bụng đầy chướng tức [6].

Năm 1997, Đỗ Việt Hương đã đánh giá tác dụng của sirô CT đối với chứng khái thấu. Si rô CT (chỉ khái thấu gia vị) có tác dụng giảm ho, long đờm trên lâm sàng đối với khai thấu thể phong hàn và phong nhiệt. Thời gian bắt đầu có tác dụng vào ngày thứ 2, rõ nhất vào ngày thứ 6 [7].

Tác dụng chữa ho trẻ em bằng thuốc “Bổ phế chỉ khái lộ” do liên hiệp dược Hà Nam sản xuất của Hoàng Bảo Châu và cộng sự. Thuốc “Bổ phế chỉ khái lộ” làm tiêu đờm, giảm ho. Chữa các chứng ho, ho do cảm, ho gió, ho khan, ho lâu ngày, viêm phế quản giúp điều trị nhanh các tình trạng ho cũng như là bệnh lý đường hô hấp dẫn đến tình trạng ho [30].

### 1.3. TỔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC VIÊM HỌNG MẠN TÍNH HV

Bài thuốc viêm họng mạn tính HV là bài thuốc kinh nghiệm của PGS.TS Đoàn Quang Huy trong nhiều năm điều trị bệnh viêm họng mạn tính. Bài thuốc gồm 8 vị, có nguồn gốc từ các dược liệu tự nhiên, bao gồm các thành phần sau:

*Thành phần dược liệu [31][32][33].*

**Bảng 1.1. Thành phần dược liệu của bài thuốc viêm họng mạn tính HV**

TT	Thành phần	Tên khoa học	Tiêu chuẩn	Khối lượng (g)
1.	Tạo giác thích	<i>Spina Gleditschae</i>	Tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V	06
2.	Bạc hà	<i>Herba Mentha</i>		10
3.	Liên kiều	<i>Fructus Forsythia</i>		15
4.	Hạ khô thảo	<i>Spica Prunellae</i>		15

5.	Trầu không	<i>Piper betle</i> L		06
6.	Bán hạ chế	<i>Rhizoma Pinelliae</i>		15
7.	Tô ngạch	<i>Caulis Perillae</i> <i>Fructescentis</i>		10
8.	Xạ can	<i>Rhizoma Belamcndae</i>		06

**(I) TẠO GIÁC THÍCH**

- Tên khoa học: *Spina Gleditschae*. Họ Vang Caesalpiniaceae.
- Tạo giác thích là gai phân nhánh, các gai chính to hơn và thường mang 1 đến 2 nhánh gai nhỏ. Gai chính hình nón thuôn dài, chiều dài từ 3 cm đến 15 cm, đường kính từ 0,3 cm đến 1 cm; gai nhánh dài từ 1 cm đến 6 cm, đỉnh nhọn. Mặt ngoài màu nâu đến nâu tía. Chất cứng, khó bẻ gãy. Mùi nhẹ, vị nhạt.
- Tính vị, quy kinh của Tạo giác thích: Tân, ôn. Vào các kinh can, vị.
- Tác dụng: Tiêu thũng, trừ độc, trừ mủ, sát trùng. Chủ trị: Nhọt độc sơ khởi hoặc làm mủ không vỡ. Dùng ngoài điều trị ngứa, lở, hủi.
- Ứng dụng lâm sàng:
  - + Chữa bệnh ung dương ở bên trong đã thành hình không dễ gì đã vỡ.
  - + Chữa mụn nhọt sưng nhức.
  - + Chữa các chứng ung, sang độc sơ khởi hoặc chưa vỡ mủ do nhiệt độc.
  - + Chữa thanh niên nổi mụn bọc trên mặt và sau lưng (do gan huyết nhiệt).
  - + Chữa phụ nữ mới sinh tắc tia sữa.
- Liều dùng: 03-10g/ngày.



**(II) BẠC HÀ**

- Tên khoa học: *Herba Mentha*. Họ Hoa Môi (Lamiaceae).
- Bạc hà là thân có thiết diện vuông, nhẹ, xốp, dài khoảng 20 cm đến 40 cm, đường kính khoảng 0,15 cm đến 0,30 cm. Thân chia đốt, khoảng cách giữa các mấu khoảng 3 cm đến 7 cm, màu nâu tím hoặc xanh xám, có nhiều lông hoặc gần như không có lông. Mặt cắt ngang có màu trắng, thân già đôi khi rỗng ở giữa. Lá mọc đối, cuống lá dài từ 0,5 cm đến 1.5 cm, phiến lá hình mũi mác, dài 3 cm đến 7 cm, rộng 1.5 cm đến 3 cm. Đầu lá thuôn nhọn hoặc hơi tù, mép có răng cưa nhọn. Hai mặt lá đều có lông nhiều hay ít. Lá khô dễ vụn nát. Cụm hoa mọc ở kẽ lá. Dược liệu có mùi thơm dễ chịu, vị cay nhẹ, sau mát.
- Tính vị, quy kinh: Tân lương. Vào các kinh phế, can.
- Tác dụng: Sơ phong thanh nhiệt, thấu chân, sơ can giải uất. Chủ trị: Cảm mạo phong nhiệt, đau đầu, đau mắt đỏ; thúc đẩy sỏi, đậu mọc; can uất ngực sườn căng tức.
- Ứng dụng lâm sàng:
  - + Chữa cảm mạo có sốt.
  - + Chữa viêm màng tiếp hợp cấp dị ứng theo mùa, siêu vi trùng.
  - + Chữa viêm họng, đau họng, chữa ho có sốt.
  - + Làm mọc các nốt ban chẩn trong bệnh sởi, thủy đậu, sốt ban.
  - + Giảm đau: dùng trong trường hợp đau thần kinh do tinh dầu bạc hà và methol bốc hơi nhanh, gây cảm giác mát và tê tại chỗ.
- Liều lượng: 02-10g/ngày.

**(III) LIÊN KIỀU**

- Tên khoa học: *Fructus Forsythia*, Họ Nhài (Oleaceae).
- Liên kiều là quả hình trứng đến hình trứng hẹp, hơi dẹt, dài 1,5 cm đến 2,5 cm, đường kính 0,5 cm đến 1,3 cm. Mặt ngoài có vết nhăn dọc không đều và nhiều chấm nhỏ nhô lên. Mỗi mặt có một rãnh dọc. Đỉnh nhỏ, nhọn, đáy có cuống quả nhỏ hoặc vết cuống đã rụng. Có 2 loại quả Liên kiều là Thanh kiều và Lão kiều. Thanh kiều thường không nứt ra, màu nâu lục, chấm nhỏ màu trắng xám nhô lên ít, chất cứng, hạt nhiều, màu vàng lục, nhỏ dài, một bên có cánh. Lão kiều nứt ra từ đỉnh hoặc nứt thành 2 mảnh, mặt ngoài màu nâu vàng hoặc nâu đỏ, mặt trong màu vàng nâu nhạt, trơn phẳng, có một vách ngăn dọc. Chất giòn dễ vỡ. Hạt màu nâu, dài 5 mm đến 7 mm, một bên có cánh, phần lớn đã rụng. Mùi thơm nhẹ, vị đắng.
- Tính vị, quy kinh: Khô, vị hàn. Quy vào kinh tâm, đờm, tam tiêu, đại tràng.
- Tác dụng: Thanh nhiệt giải độc, tiêu sưng tán kết. Chủ trị: Đỉnh nhọt, tràng nhạc, đờm hạch, nhũ ung, đan độc (viêm quầng đỏ); cảm mạo phong nhiệt, ôn bệnh vào tâm bào sốt cao gây háo khát, tinh thần hôn ám (mê sảng), phát ban; lâm lậu kèm bí tiểu tiện.
- Ứng dụng lâm sàng:
  - + Chữa nhiệt ở vệ biểu, ôn bệnh sơ khởi, nhức đầu, phát sốt, phiền khát.
  - + Chữa sốt cao vật vã, mê sảng.
  - + Chữa nhiệt độc uất kết: ung nhọt sưng đau, ban chẩn, viêm hạch, lao hạch.
  - + Lợi niệu, chữa đái buốt, đái rắt do viêm bàng quang, viêm niệu đạo.
- Liều lượng: 06-15g/ngày.

**(IV) HẠ KHÔ THẢO**

- Tên khoa học: *Spica Prunellae*. Họ Hoa môi *Lamiaceae*.

- Hạ khô thảo hình chùy do bị ép nên hơi dẹt, dài 1,5 cm đến 8 cm, đường kính 0,8 cm đến 1,5 cm; màu từ nâu nhạt đến nâu đỏ. Toàn cụm quả có hơn 10 vòng đài còn lại và lá bắc, mỗi vòng lại có hai lá bắc mọc đối trên cuống hoa hay quả như hình quạt, đỉnh nhọn, có gân gợn rõ, mặt ngoài phủ lông trắng. Mỗi lá bắc có 3 hoa nhỏ. tràng hoa thường bị rụng, dài có 2 môi, 4 quả hạch nhỏ hình trứng, màu nâu với vết lồi trắng ở đầu nhọn. Thở nhẹ, chất giòn, mùi thơm.

- Tính vị, quy kinh : Tân, khô, hàn. Vào các kinh can, đờm.

Tác dụng: Thanh nhiệt giáng hỏa, minh mục, tán kết, tiêu sưng. Chủ trị: Tăng huyết áp, mắt đỏ sưng đau, đau con ngươi, chảy nước mắt do viêm tuyến lệ, nhức đầu, chóng mặt, bثور cổ; tràng nhạc, viêm tuyến vú, nhọt vú sưng đau.

- Ứng dụng lâm sàng:

+ Thanh can hỏa: chữa viêm màng tiếp hợp cấp.

+ Giải độc tiêu viêm: chữa dị ứng, chàm...

+ Tan uất tiêu kết: chữa viêm hạch, lao hạch.

+ Chữa cầm máu do ứ huyết gây thoát quản: rong huyết, ngã sưng đau.

+ Hạ sốt.

+ Lợi niệu, chữa đái buốt, đái ra máu, đái rắt...

- Liều lượng: 09 - 15g/ngày.

**(V) TRÀU KHÔNG**

- Tên khoa học: *Piper betle* L. Họ Hồ tiêu – *Piperaceae*.

- Trầu không là một loại cây mọc leo, thân nhẵn. Lá mọc so le, cuống có bẹ, dài 1,5-3,5cm, phiến lá hình trái xoan, dài 10-13cm, rộng 4,5- 9cm, phía cuống hình tim (đối với những lá phía gốc) đầu lá nhọn, khi soi lên thấy rất nhiều điểm chứa tinh dầu rất nhỏ, gân lá thường 5. Hoa khác gốc mọc thành bông. Quả mọng không có vòi sót lại.

- Tính vị, quy kinh: Cay nồng, tính ấm. Đi vào phế, vị, tỳ.

Tác dụng: trung hành khí, khu phong tán hàn, tiêu thũng chỉ thống, hoá đàm, chống ngứa. Trầu không được xem như là thuốc làm săn da, làm chất kích thích, làm chất lợi nước bọt và xem như có tác dụng dự phòng chống bệnh lỵ và sốt rét.

- Ứng dụng lâm sàng:

+ Chữa đái giắt, suy nhược thần kinh, đau đầu.

+ Chữa các bệnh về phổi, táo bón, đau họng.

+ Chống viêm nhiễm, làm lành vết thương, bỏng nước sôi.

+ Giảm đau lưng, chữa ho suyễn.

- Liều dùng: 04- 08g/ngày.

## (VI) BÁN HẠ CHẾ



- Tên khoa học: *Rhizoma Pinelliae*, thuộc Họ Ráy (Araceae).
- Bán hạ chế có dạng hình cầu hay hình cầu dẹt, đường kính 1 cm đến 1,5 cm. Mặt ngoài trắng hay vàng nhạt. Đỉnh có chỗ lõm là vết sẹo của thân cây, xung quanh có nhiều vết sẹo rãnh là các chấu nhỏ. Phía đáy tù và tròn, hơi nhẵn. Chất cứng chắc, mặt cắt trắng và có nhiều bột. Mùi nhẹ, vị hăng, tê và kích ứng.
- Tính vị, quy kinh của bán hạ chế: Tân, ôn, có độc. Vào hai kinh tỳ, vị.
- Tác dụng: Giáng nghịch cầm nôn, tiêu đờm hóa thấp, tán kết tiêu bĩ. Chủ trị: Ho có đờm, nôn mửa, chóng mặt đau đầu do đờm thấp, đờm hạch, đờm kết với khí gây mai hạch khí.
- Ứng dụng lâm sàng:
  - + Táo thấp hóa đàm, chỉ ho: do tỳ vị không vận hóa thành đàm ẩm gây ho đờm nhiều, tức ngực, gầy, hoa mắt.
  - + Chữa viêm phế quản mạn kèm theo mất ngủ.
  - + Giáng nghịch chỉ nôn: chữa nôn mửa do lạnh, nôn mửa ở phụ nữ có thai, đàm gây kinh giản.
  - + Tiêu phù, giảm đau, giải độc: chữa rắn cắn sưng đau.
  - + Chữa hàn nhiệt lẫn lộn, ngực đầy, nôn, ỉa chảy. Dùng phối hợp với gừng và thuốc thanh nhiệt như hoàng cầm, hoàng liên.
- Liều lượng: 05 - 15 gam/ngày.

**(VII) TÔ NGẠNH**

- Tên khoa học: *Caulis Perillae Frutescentis*. Thuộc họ hoa môi (Lamiaceae).
- Tô ngạch hình tại vuông, bốn góc tù. dài ngắn không đều nhau, đường kính 0.5 cm đến 1,5 cm. Mặt ngoài màu nâu hơi tía hoặc tía thâm, bốn mặt có rãnh và vân dọc nhỏ, máu hơi phình to, có các vết sẹo cạnh và vết sẹo lá mọc đối. Thở nhẹ, chất cứng, mặt gãy có dạng phiến xơ. Phiến thái dày 2 mm đến 5 mm, thường giống hình thoi dài, vát, gỗ màu vàng nhạt, tia tủy nhỏ và dày đặc. Tỏa ra từ trung tâm; tủy màu trắng mềm và thưa thớt. Mùi thơm nhẹ, vị nhạt.
- Tính vị, quy kinh: Tân, ôn. Vào các kinh phế, tỳ.
- Tác dụng: Lý khí, khoan trung, chi thống, an thai. Chủ trị: Khí uất vùng ngực cơ hoành bí tức, thượng vị đau, ợ hơi, nôn mửa, động thai.
- Ứng dụng lâm sàng:
  - + Giải cảm phong hàn: Trường hợp cảm mạo phong hàn sốt gai rét, đau đầu, ngực đầy tức.
  - + Tiêu đờm giảm ho: Trường hợp ho do ngoại cảm phong hàn.
  - + Lý khí an thai: Trường hợp phụ nữ có mang thai động đau bụng, đau lưng ngực, buồn nôn.
  - + Kiện vị cầm nôn: Trường hợp nôn ọc, ăn không tiêu, đầy bụng kèm nôn.
  - + Giải độc cưa cá.
- Liều dùng: 04-12g/ngày.



**(VIII) XẠ CĂN**

- Tên khoa học: *Rhizoma Belamcandae*. Họ Lay ƠN (Iridaceae).

- Xạ căn là đoạn thân rễ màu vàng nâu nhạt đến nâu, dài 3 cm đến 10 cm, đường kính 1 cm đến 2 cm, có những vân ngang là vết tích của nơi đính lá, còn sót lại những rễ ngắn, nhiều nốt sần nhỏ là vết tích của rễ con, hay những phiến có dạng hình trái xoan hay tròn, dài 1 cm đến 5 cm, rộng 1 cm đến 2 cm, dày 0,3 cm đến 1 cm, mép lõm lõm không đều, màu vàng nâu nhạt đến vàng nâu. Mặt cắt ngang nhẵn, màu trắng ngà hay vàng nhạt, nhìn rõ hai phần: phần ngoài màu sẫm, phía trong nhạt hơn, có nhiều điểm nhỏ của các bó libe-gỗ. Phiến cắt dọc có vỏ ngoài màu nâu sẫm, mặt cắt có những sợi dọc. Mùi thơm nhẹ, vị đắng, hơi cay.

- Tính vị, quy kinh: vị đắng, tính lạnh, hơi độc. Quy vào kinh phế, can.

Tác dụng: Thanh nhiệt giải độc, hóa đàm bình suyễn. Chủ trị: Họng sưng đau, ho đờm, suyễn tức.

- Ứng dụng lâm sàng:

+ Chữa phong nhiệt kết độc: chữa viêm họng có sốt, chữa mụn nhọt.

+ Giáng phế khí, hóa đờm bình suyễn: dùng trong các bệnh ho có tính chất đờm nhiều, đặc, khó thở...

+ Lợi niệu phù thũng.

- Liều lượng: 02- 09g/ngày[36].

Bài thuốc viêm họng mạn tính HV có tác dụng tư dưỡng phế âm,giáng hỏa lợi hầu, hành khí, hoạt huyết, thanh nhiệt, hóa đàm, khai âm. Giúp sát khuẩn cổ họng, giảm ho hen, làm giảm cơn đau rát ở họng, thông mát cổ họng, tiêu viêm, giải độc, tiêu mủ, cải thiện vùng niêm mạc hầu họng, làm xẹp các hạt tự nhiên.

#### **1.4. MÔ HÌNH NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM MẠN TRÊN THỰC NGHIỆM**

##### **1.4.1. Mô hình gây u hạt thực nghiệm**

*Nguyên tắc:* Khi đưa vào cơ thể một vật lạ không có khả năng hấp thu được như amiang, bông...thì cơ thể sẽ phản ứng bằng cách tập trung nhiều loại tế bào tạo ra mô bào lưới và nguyên bào sợi bao quanh vật lạ, tạo thành một khối u gọi là u hạt thực nghiệm. Quá trình tiến triển tạo u hạt thực nghiệm tương tự với tiến triển của một viêm mạn tính. Một thuốc có khả năng ức chế sự hình thành u hạt sẽ góp phần điều trị các bệnh viêm mạn tính. Với các chất kích thích khác nhau ta có các mô hình gây u hạt thực nghiệm khác nhau.

##### **1.4.2. Mô hình gây u hạt thực nghiệm bằng amiang**

- *Tiến hành:*

Sử dụng chuột cống trắng cả 2 giống, trọng lượng 100-140g. chuột được chia ngẫu nhiên thành các lô:

- Lô chứng: dùng nước muối sinh lý.
- Lô đối chứng: dùng thuốc chống viêm đã biết.
- Lô thử: dùng thuốc đang nghiên cứu tác dụng chống viêm.

Dùng 1 mẫu sợi amiang đường kính khoảng 2mm. trọng lượng  $30 \pm 1$ mg được vê tròn và sấy tiệt khuẩn trong 2 giờ ở  $160^{\circ}\text{C}$ . Chuột được gây mê, cạo sạch lông vùng lưng phía trên. Dùng mũi kéo bấm một lỗ nhỏ ở da rồi luồn mũi kéo vào để tách da lưng ra khỏi cơ. cấy sợi amiang vào nơi đã bóc tách. Đặt kẹp hoặc khâu nối liền chỗ mổ trên lưng. Phẫu thuật tiến hành trong điều kiện vô khuẩn.

Cho chuột uống hoặc tiêm dưới da thuốc hoặc nước muối sinh lý vào mỗi buổi sáng trong 5 ngày liên tục, lần đầu cho thuốc ngay sau khi cấy sợi amiang. Chiều ngày thứ 5 kể từ ngày cấy amiang. giết chuột bằng cloroform. Bóc tách khối u và cân tươi ngay.



- **Đánh giá**

Tính trọng lượng thực của u hạt bằng trọng lượng cân được trừ đi trọng lượng của sợi amiang cấy vào. Tính trọng lượng trung bình của u hạt ở các lô. Tính tỉ lệ % ức chế u hạt của lô thử so với lô chứng.

### **1.4.3. Một số mô hình gây u hạt thực nghiệm khác**

Với cách tiến hành và đánh giá tương tự mô hình trên, các nhà nghiên cứu đã đề xuất, cải tiến thêm nhiều mô hình gây u hạt thực nghiệm khác như gây áp xe bằng tinh dầu thông (Levy, 1968); gây u hạt bằng mảnh kính (Vogel, 1970); gây u hạt bằng bột biển (Saxena, 1960); gây u hạt bằng carrageenin trên chuột lang (Robertson và Schwartz, 1953), trên thỏ (McCandless, 1960), chuột cống (Prodi và Romeo, 1967); gây u hạt bằng polyvinylclorua (Rudas, 1960) ...

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

##### 2.1.1. Bài thuốc viêm họng mạn tính HV

###### Công thức bài thuốc

Tạo giác thích (06g)	Bạc hà (10g)	Liên kiều (15g),
Hạ khô thảo (15g)	Trầu không (06g)	Bán hạ chế (15g)
Tô ngạch (10g)	Xạ can (06g)	

Tổng bài thuốc là 83g dược liệu khô.

Các dược liệu đều đạt tiêu chuẩn của dược điển Việt Nam V.

##### 2.1.2. Mẫu thử

Cao đặc 4:1 bào chế từ bài thuốc viêm họng mạn tính HV (BTVHMTHV). Từ các dược liệu khô của BTVHMTHV cân với tỷ lệ đã cho, tiến hành bào chế bằng phương pháp chiết xuất với dung môi là nước (bằng phương pháp sắc), sử dụng hệ thống sắc thuốc tự động Hàn Quốc, sắc thuốc thành cao lỏng 1:1 (1ml cao lỏng tương đương 1g dược liệu). Cao lỏng này sau đó được cô đặc bằng máy cô quay chân không thành cao đặc 4:1. Cao đặc được pha với nước cất với các tỷ lệ thích hợp để cho chuột uống với liều lượng và thể tích thích hợp.

Thuốc thử được cho chuột uống qua kim cong đầu tù chuyên dụng. Liều dùng được tính theo liều dược liệu khô. Liều dự kiến trên người là 1 thang/người/ngày. Theo quy ước để tính liều, cân nặng trung bình của người trưởng thành là 50kg. Như vậy liều dự kiến trên người là 83g/50kg/ngày hay 1,66g/kg/ngày.

Liều quy đổi trên chuột cống trắng (hệ số 7) là 11,62 g/kg/ngày. Liều quy đổi trên chuột nhắt trắng (hệ số 12) là 19,92 g/kg/ngày.

#### 2.2. TRANG THIẾT BỊ, THUỐC THỬ, ĐỘNG VẬT THÍ NGHIỆM

##### 2.2.1. Trang thiết bị

- Máy xét nghiệm sinh hoá Biochemical Systems International Srl, Italia, model 3000 Evolution, hóa chất của hãng.

- Máy phân tích huyết học Humancout 30TS, hãng Human, Đức, sử dụng phần mềm phân tích huyết học dành cho chuột thí nghiệm, hóa chất của hãng.
- Máy ly tâm lạnh Microtube (MikRo 22R, Hettich - Đức).
- Cân phân tích Sartorius độ chính xác 0,0001g - Đức.
- Cân kỹ thuật điện tử ACB-Plus độ chính xác 0,01g - Anh.
- Kim cong đầu tù dùng cho chuột uống thuốc, sản xuất tại Nhật Bản.
- Bộ dụng cụ mổ động vật cỡ nhỏ.
- Tủ sấy - Trung Quốc.
- Đồng hồ bấm giây
- Hạt amiang vô khuẩn ( $30 \pm 0,1$ mg) đã tiệt trùng (sấy  $120^{\circ}\text{C}$  trong 1 giờ)
- Một số dụng cụ, thiết bị nghiên cứu khác.



**Hình 2.1. Một số máy móc và dụng cụ phục vụ nghiên cứu.**

- a. Máy xét nghiệm huyết học. b. Máy xét nghiệm sinh hóa. c. Cân điện tử chính xác 0,001 gam. d. Kim cong đầu tù chuyên dụng dùng cho chuột uống thuốc

### **2.2.2. Thuốc và hóa chất nghiên cứu**

- Hóa chất xét nghiệm sinh hóa của hãng MEDIA, sản xuất tại Italia.
- Hóa chất xét nghiệm huyết học của hãng Human, Đức.
- Nước muối sinh lý 0,9% chai 500ml (B. Braun, Việt Nam).
- Prednisolon viên nén hàm lượng 5mg (Hà Nội Pharma JSC).

### **2.2.3. Động vật nghiên cứu**

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả đực và cái có trọng lượng 18-20g dùng cho nghiên cứu độc tính cấp.

Chuột cống trắng, cả giống đực và cái, trọng lượng từ 180-200g, dùng cho nghiên cứu độc tính bán trường diễn và tác dụng chống viêm.

Các chuột thí nghiệm được cung cấp bởi ban động vật – Học viện Quân y. Các chuột khỏe mạnh được đánh giá gồm: lông mượt, mắt trong, hậu môn khô, hoạt động, vận động bình thường, ăn uống bình thường, chất thải bình thường. Việc lựa chọn chuột nghiên cứu được tiến hành bởi 2 kỹ thuật viên có nhiều kinh nghiệm. Sau khi lựa chọn xong, trực tiếp cán bộ nghiên cứu kiểm tra, đánh giá lại.

Động vật được nuôi dưỡng trong điều kiện chuẩn về thời gian sáng tối, nhiệt độ, thức ăn chuẩn dành riêng cho từng loài, nước sạch đun sôi để nguội uống tự do. Động vật được nuôi dưỡng trong phòng nuôi động vật thí nghiệm ít nhất một tuần trước khi tiến hành thí nghiệm.



**Hình 2.2. Chuột cống trắng chủng Wistar, 160 - 180g**

Số lượng chuột thí nghiệm được trình bày ở bảng 2.2.

**Bảng 2.1. Số lượng động vật thực nghiệm**

<b>Động vật</b>	<b>n</b>	<b>Tiêu chuẩn</b>	<b>Nghiên cứu</b>
<b>Chuột nhắt trắng chủng Swiss</b>	50	Cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18 - 22g	Nghiên cứu độc tính cấp
<b>Chuột cống trắng chủng Wistar</b>	30	Cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 180 - 200g	Nghiên cứu độc tính bán trường diễn
	40	Cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 180 - 200g	Nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn

#### **2.2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu**

Nghiên cứu được thực hiện tại Bộ môn Dược Lý, Học Viện Quân Y

Thời gian: từ tháng 6 đến tháng 11 năm 2020.

### **2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.3.1. Đánh giá độ an toàn của bài thuốc viêm họng mạn tính HV**

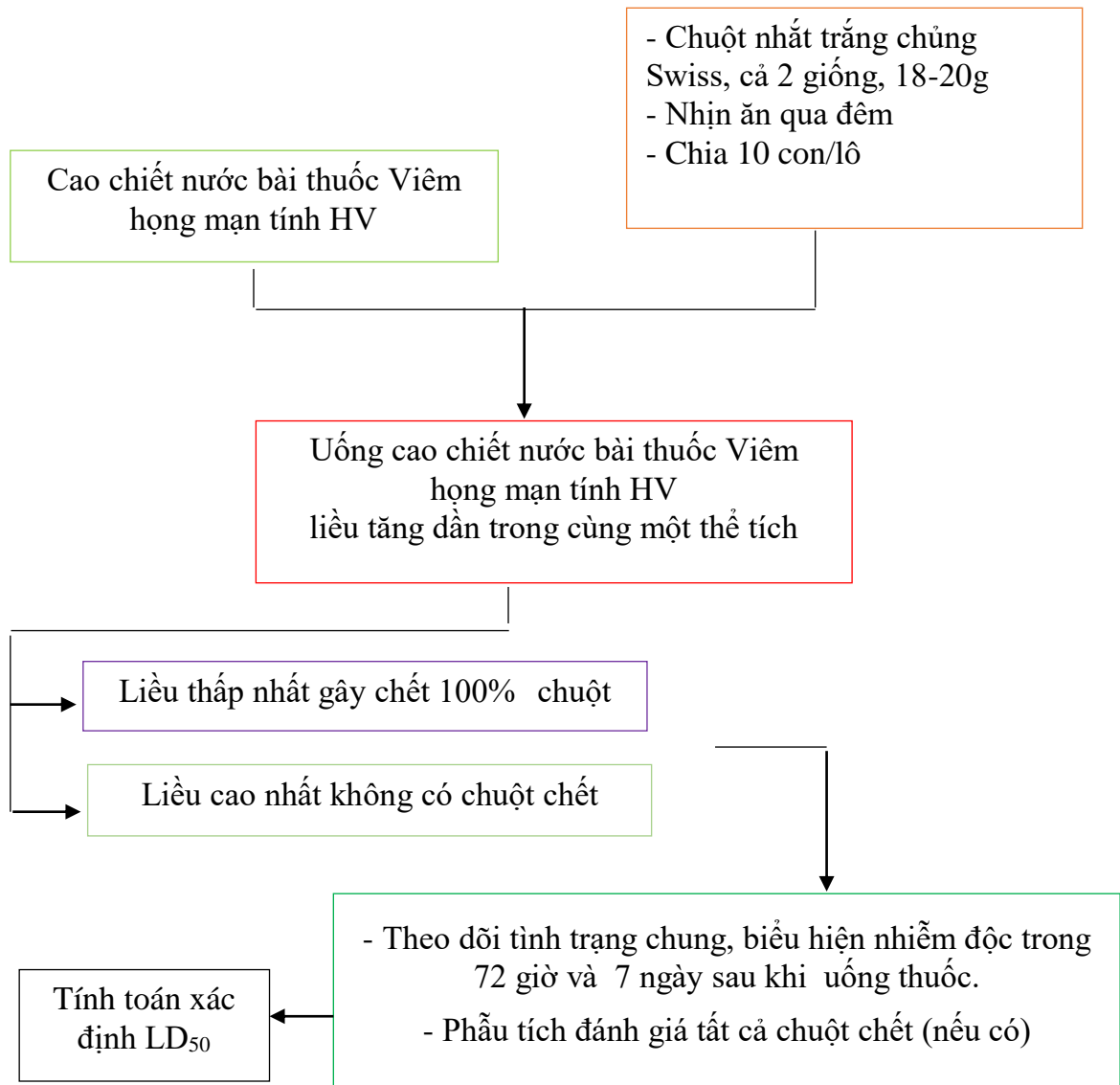
##### **2.3.1.1. Thử độc tính cấp**

Xác định LD<sub>50</sub> của BTVHMTHV trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon và theo hướng dẫn của WHO. Chuột nhắt trắng được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con.

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm.

Thuốc được pha trong dung môi là nước cất với nồng độ khác nhau để có thể tích tương ứng cho mỗi lần uống 0,2ml/10g chuột, 3 lần trong 24 giờ, mỗi lần cách nhau 3 giờ. Tìm liều cao nhất không gây chết chuột (0%), liều thấp nhất gây chết chuột hoàn toàn (100%) và các liều trung gian.

Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến từ khi có biểu hiện nhiễm độc ( nôn, co giật, kích thích.....) và số lượng chuột chết ở mỗi lô trong 72 giờ sau uống thuốc. Tất cả chuột chết (nếu có) được mổ để đánh giá tổn thương đại thể. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD<sub>50</sub> của thuốc nghiên cứu. Tiếp tục theo dõi tình trạng chung của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc nghiên cứu.



**Sơ đồ 0.2. Sơ đồ nghiên cứu độc tính cấp**

### 2.3.1.2. Thử độc tính bán trường diễn

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột cống theo đường uống theo hướng dẫn của WHO đối với thuốc y học cổ truyền.

Chuột được chia ngẫu nhiên làm 3 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô chứng (n = 10): uống nước cất 3ml/kg/ngày.

- Lô trị 1 (n = 10): uống BTVHMTHV liều 11,62 g/kg/ngày (quy đổi từ liều dùng trên người, tính theo hệ số 7).

- Lô trị 2 (n = 10): uống BTVHMTHV liều 34,86 g/kg/ngày (gấp 3 lần liều 1).

Chuột được uống nước hoặc thuốc thử trong 4 tuần liên, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

#### ***Các chỉ tiêu theo dõi trước, trong và sau quá trình nghiên cứu:***

\* *Tình trạng chung, thể trọng của chuột cống:* Theo dõi đánh giá tình trạng chung của chuột (hoạt động, ăn uống, tình trạng phân, tình trạng lông, các biểu hiện bất thường khác). Tình trạng chung của chuột được theo dõi đánh giá hàng ngày. Cân nặng của chuột được đánh giá tại các thời điểm trước lúc uống thuốc, sau 2 tuần và sau 4 tuần uống thuốc để đánh giá sự phát triển cân nặng của chuột.

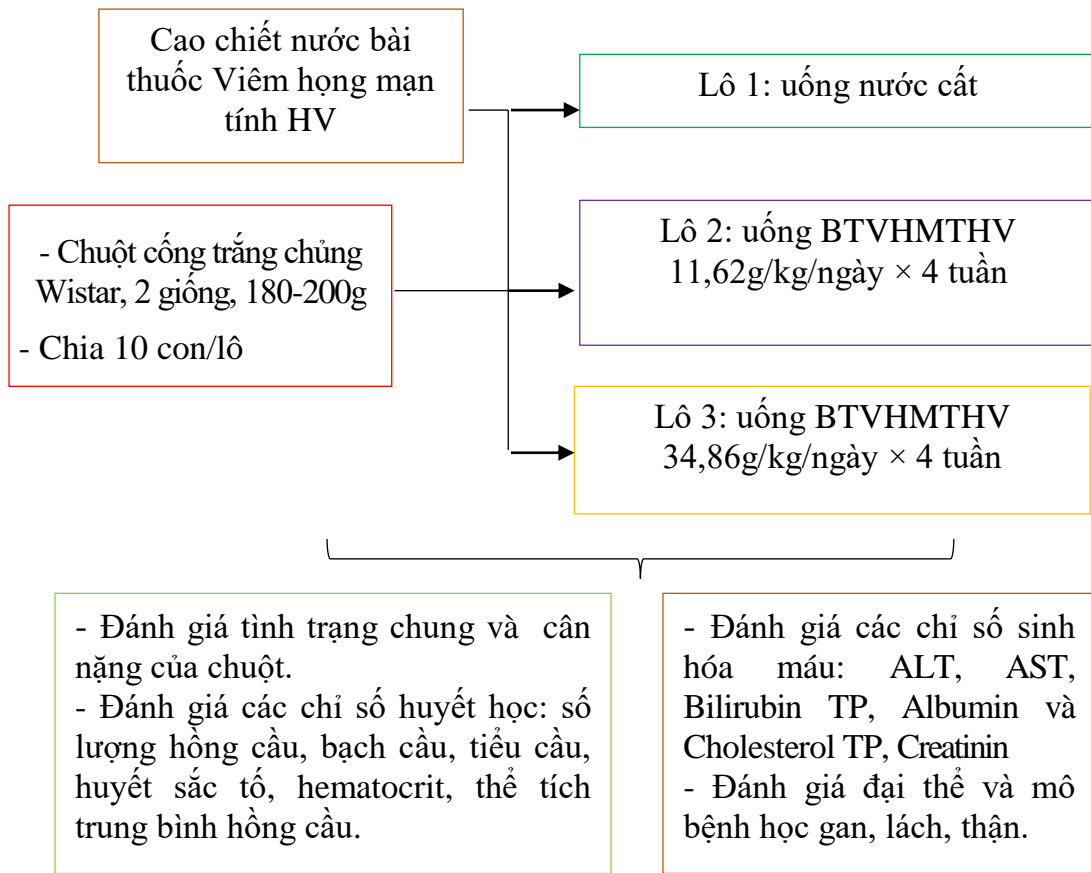
\* *Đánh giá các chỉ số huyết học:* Lấy máu xét nghiệm huyết học để đánh giá các chỉ số: số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

\* *Đánh giá chức năng gan:* Lấy máu xét nghiệm các chỉ số sinh hóa máu đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

\* *Đánh giá chức năng thận:* Lấy máu xét nghiệm chỉ số nồng độ creatinin huyết thanh đánh giá chức năng thận.

Các thời điểm lấy máu xét nghiệm: trước lúc uống thuốc, sau 2 tuần và sau 4 tuần uống thuốc.

\* *Đánh giá mô bệnh học:* Sau 4 tuần uống thuốc, chuột cống được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, lách, thận của 30% số chuột cống ở mỗi lô. Xét nghiệm mô bệnh học được tiến hành tại khoa giải phẫu bệnh pháp y, Bệnh viện 103.



### Sơ đồ 0.2. Sơ đồ nghiên cứu độc tính bán trường diễn

#### 2.3.2. Đánh giá tác dụng chống viêm mạn của bài thuốc viêm họng mạn tính HV

Tác dụng chống viêm mạn của bài thuốc viêm họng mạn tính HV được đánh giá trên chuột cống trắng gây u hạt thực nghiệm.

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 10 con.

+ Lô 1 (lô chứng): gây u hạt + uống nước cất.

+ Lô 2 (lô tham chiếu): gây u hạt + uống Prednisolon liều 5mg/kg/ngày.

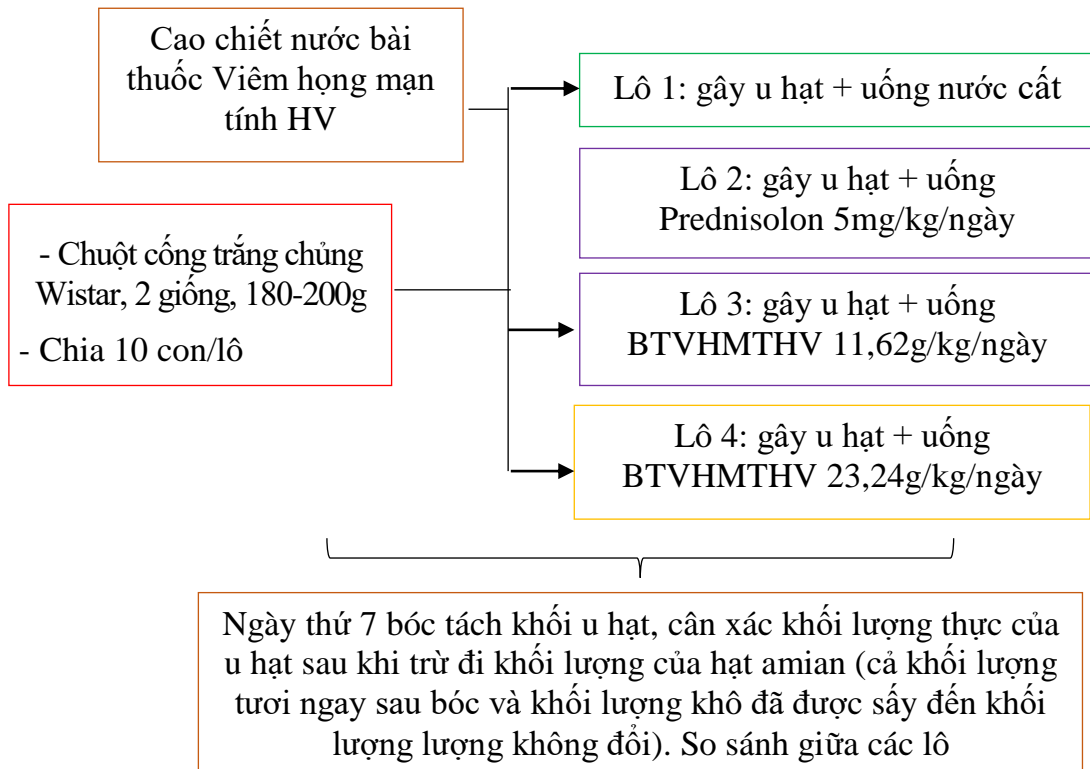
+ Lô 3 (lô trị 1): gây u hạt + uống BTVHMTHV liều 11,62 g/kg/ngày (liều dự kiến có tác dụng).

+ Lô 4 (Lô trị 2): gây u hạt + uống BTVHMTHV liều 23,24 g/kg/ngày (gấp đôi liều 1).

Gây viêm mạn bằng cách cấy hạt amian vô khuẩn ( $30 \pm 0,1$ mg) đã tiệt trùng (sấy  $120^{\circ}\text{C}$  trong 1 giờ) vào dưới da lưng hai bên của chuột.



Sau khi cấy u hạt, các chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử liên tục trong 6 ngày. Ngày thứ 7 tiến hành giết chuột bằng cloroform, phẫu thuật bóc tách lấy u hạt bao bọc quanh hạt amian, cân bằng cân phân tích chính xác đến  $10^{-4}$  g và xác khối lượng thực của u hạt sau khi trừ đi khối lượng của hạt amian (tính theo mg/100g cân nặng chuột). Sau đó sấy khô đến trọng lượng không đổi (sấy khô ở nhiệt độ  $56^{\circ}\text{C}$  trong 18 giờ) rồi cân lần 2. So sánh khối lượng trung bình của u hạt (cả tươi và khô) giữa các lô chuột để đánh giá tác dụng ức chế viêm mạn.



**Sơ đồ 0.3. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn**

## 2.4. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

Số liệu được nhập bằng phần mềm Excel 2010 – Microsoft, xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0. Số liệu được biểu diễn dưới dạng  $X \pm SD$ . Kiểm định các giá trị bằng test t – Student, test t ghép cặp, test ANOVA 2 chiều, test trước sau (Avant-apres).

### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ ĐỘ AN TOÀN

#### 3.1.1. Kết quả đánh giá độc tính cấp

Kết quả nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.1.

**Bảng 3.1. Độc tính cấp đường uống của cao chiết nước bài thuốc viêm họng mạn tính HV trên chuột nhắt trắng**

Lô chuột	Số chuột thí nghiệm	Liều dùng (g/kg thể trọng)	Số chuột sống/chết sau 72 giờ	Số chuột sống/chết sau 7 ngày
Lô 1	10	83,0	10/0	10/0
Lô 2	10	99,6	10/0	10/0
Lô 3	10	124,5	10/0	10/0
Lô 4	10	166,0	10/0	10/0
Lô 5	10	249,0	10/0	10/0

*Nhận xét:*

Chuột nhắt trắng được uống cao chiết nước bài thuốc Viêm họng mạn tính HV với các mức liều khác nhau từ liều thấp nhất là 83,0 g/kg thể trọng đến liều cao nhất là 249,0 g/kg thể trọng, 0,2mL/10g/lần x 3 lần/ngày (mỗi lần cách nhau 3 tiếng). Chuột đã uống đến liều 249,0 g/kg thể trọng là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của thuốc thử nhưng không có chuột nào chết, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần cuối và trong suốt 7 ngày sau uống thuốc. Như vậy, không xác định được LD<sub>50</sub> của bài thuốc viêm họng mạn tính HV theo đường uống trên chuột nhắt trắng. Với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong 24h là 249,0 g/kg thể trọng không xuất hiện độc tính cấp.

### 3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn

3.1.2.1. Ảnh hưởng của BTVHMTHV lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng khi dùng dài ngày.

#### a. Tình trạng chung

Chuột cống trắng được theo dõi hàng ngày về tình trạng chung gồm hoạt động, ăn uống, tình trạng lông, da, niêm mạc, chất tiết. Các chuột ở cả lô chứng và các lô dùng BTVHMTHV đều hoạt động bình thường. Chuột lông mượt, da niêm mạc bình thường, ăn uống bình thường, phân thành khuôn.

#### b. Sự thay đổi thể trọng của chuột

**Bảng 3.2. Ảnh hưởng của BTVHMTHV đối với thể trọng chuột ( $n = 10$ ,  $\bar{X} \pm SD$ )**

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Phgiữa các lô
<b>Trọng lượng cơ thể</b>				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	169,35 ± 4,68	164,62 ± 4,96	164,94 ± 4,76	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 14 ngày (b)</b>	186,58 ± 6,93	188,65 ± 6,34	189,43 ± 6,29	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 28 ngày (c)</b>	204,12 ± 7,31	205,04 ± 7,25	205,21 ± 6,96	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
<b>Phtrong cùng lô</b>	$P_{b,c-a} < 0,01; p_{c-b} < 0,01$			-

#### Nhận xét:

- Tại thời điểm ban đầu, thể trọng chuột ở các lô là tương đương ( $p > 0,05$ ).
  - So sánh giữa các thời điểm sau so với trước thấy thể trọng chuột của cả ba lô nghiên cứu đều tăng, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .
  - Tại các thời điểm sau 14 ngày, 28 ngày uống thuốc, thể trọng chuột các lô cho uống BTVHMTHV không có sự khác biệt so với ở lô chứng sinh lý ( $p > 0,05$ ).
- Như vậy BTVHMTHV không ảnh hưởng đến sự phát triển thể trọng của chuột.

3.1.2.2. Ảnh hưởng của BTVHMTHV đối với một số chỉ tiêu huyết học của chuột  
Kết quả được trình bày ở các bảng 3, 4 và 5.

**Bảng 3.3. Ảnh hưởng của BTVHMTHV lên số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột ( $n = 10, \bar{X} \pm SD$ )**

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Giữa các lô
<b>Số lượng hồng cầu chuột (<math>\times 10^{12}</math>g/l)</b>				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	7,16 $\pm$ 1,02	7,23 $\pm$ 1,65	7,21 $\pm$ 1,23	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 14 ngày (b)</b>	7,19 $\pm$ 1,31	7,15 $\pm$ 0,92	7,17 $\pm$ 1,42	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 28 ngày (c)</b>	7,21 $\pm$ 1,26	7,26 $\pm$ 1,27	7,24 $\pm$ 0,98	$p_{3-1} > 0,05$
<b>Trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-
<b>Hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột (g/dL)</b>				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	12,58 $\pm$ 1,42	12,63 $\pm$ 1,19	12,80 $\pm$ 1,45	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 14 ngày (b)</b>	12,74 $\pm$ 1,25	12,55 $\pm$ 1,06	12,69 $\pm$ 1,32	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 28 ngày (c)</b>	12,60 $\pm$ 1,13	12,46 $\pm$ 1,27	12,64 $\pm$ 1,39	$p_{3-1} > 0,05$
<b>Trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

*Nhận xét:*

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Như vậy BTVHMTHV với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên các chỉ tiêu về số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột.

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của BTVHMTHV lên hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột ( $n = 10, \bar{X} \pm SD$ )

Thời điểm XN	Lô chúng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Pgiữa các lô
<b>Hematocrit (%)</b>				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	31,25 ± 2,39	32,30 ± 2,18	32,18 ± 3,04	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 14 ngày (b)</b>	32,12 ± 5,36	32,46 ± 2,74	32,41 ± 2,90	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 28 ngày (c)</b>	32,20 ± 2,63	31,83 ± 2,65	32,67 ± 3,12	$p_{3-1} > 0,05$
<b>Ptrong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-
<b>Thể tích trung bình hồng cầu (fl)</b>				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	45,24 ± 2,73	46,02 ± 2,58	46,21 ± 2,47	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
<b>Sau 14 ngày (b)</b>	47,05 ± 2,36	44,95 ± 2,36	45,89 ± 2,44	
<b>Sau 28 ngày (c)</b>	45,86 ± 2,24	44,83 ± 2,15	46,02 ± 2,29	
<b>Ptrong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

*Nhận xét:*

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Như vậy BTVHMTHV với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên các chỉ tiêu về hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột.

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của BTVHMTHV lên số lượng bạch cầu và tiểu cầu trong máu chuột ( $n = 10, \bar{X} \pm SD$ )

Thời điểm XN	Lô chúng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	P giữa các lô
<b>Số lượng bạch cầu (G/l)</b>				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	6,94 ± 3,42	6,81 ± 2,73	6,89 ± 1,36	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 14 ngày (b)</b>	6,72 ± 3,11	6,95 ± 1,38	6,76 ± 2,27	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 28 ngày (c)</b>	6,81 ± 2,62	6,74 ± 2,81	6,59 ± 2,82	$p_{3-1} > 0,05$
<b>P trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-
<b>Số lượng tiểu cầu (G/l)</b>				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	481,40 ± 112,63	482,80 ± 95,42	473,40 ± 131,17	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 14 ngày (b)</b>	479,30 ± 126,72	496,30 ± 160,22	513,30 ± 193,45	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 28 ngày (c)</b>	486,10 ± 123,84	490,60 ± 115,18	542,10 ± 145,39	$p_{3-1} > 0,05$
<b>P trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

*Nhận xét:*

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Như vậy BTVHMTHV với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu chưa thấy gây ra các thay đổi trên các chỉ tiêu về số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu trong máu chuột.

3.1.2.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan khi dùng VHMTHV dài ngày.

Kết quả được trình bày ở bảng 6.

**Bảng 3.6. Ảnh hưởng của BTVHMTHV đối với hoạt độ AST và ALT**

( $n = 10, \bar{X} \pm SD$ )

Thời điểm XN	Lô chúng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	pgiữa các lô
<b>Hoạt độ AST (UI/l)</b>				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	96,42 ± 21,06	98,36 ± 14,84	98,14 ± 19,26	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
<b>Sau 14 ngày (b)</b>	95,48 ± 21,26	99,25 ± 16,22	97,34 ± 28,21	
<b>Sau 28 ngày (c)</b>	96,01 ± 20,38	98,49 ± 28,28	99,31 ± 17,42	
<b>Ptrong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-
<b>Hoạt độ ALT (UI/l)</b>				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	79,59 ± 15,21	79,21 ± 14,64	75,10 ± 16,23	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$
<b>Sau 14 ngày (b)</b>	82,29 ± 22,53	76,32 ± 17,36	74,69 ± 20,14	
<b>Sau 28 ngày (c)</b>	83,32 ± 19,01	80,63 ± 12,69	81,06 ± 15,25	
<b>Ptrong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

*Nhận xét:*

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, hoạt độ các enzym AST và ALT trong máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, hoạt độ các enzym AST và ALT trong máu của chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Như vậy BTVHMTHV với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi hoạt độ các enzym AST và ALT có ý nghĩa thống kê, cho thấy BTVHMTHV không gây ra hủy hoại tế bào gan trên chuột nghiên cứu.

3.1.2.4. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng gan khi dùng BTVHMTHV dài ngày  
Kết quả được trình bày ở bảng 7, 8.

**Bảng 3.7. Ảnh hưởng của BTVHMTHV lên các chỉ số albumin và bilirubin toàn phần trong máu ( $n = 10, \bar{x} \pm SD$ )**

Thời điểm XN	Lô chúng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	P giữa các lô
<b>Albumin huyết tương (g/l)</b>				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	22,06 ± 2,84	21,91 ± 2,24	22,12 ± 2,65	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 14 ngày (b)</b>	20,96 ± 2,68	21,54 ± 3,06	21,69 ± 2,28	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 28 ngày (c)</b>	21,18 ± 2,63	21,62 ± 3,16	22,01 ± 4,51	$p_{3-1} > 0,05$
<b>Trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-
<b>Bilirubin toàn phần (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	52,45 ± 8,39	53,03 ± 7,46	52,36 ± 6,41	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 14 ngày (b)</b>	53,14 ± 9,86	52,97 ± 6,65	53,26 ± 5,84	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 28 ngày (c)</b>	50,62 ± 6,50	51,49 ± 5,98	50,41 ± 6,85	$p_{3-1} > 0,05$
<b>Trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

*Nhận xét:*

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, các chỉ số albumin và bilirubin toàn phần máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, các chỉ số albumin và bilirubin toàn phần máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Như vậy VHMTHV với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi các chỉ số albumin và bilirubin toàn phần trong máu chuột nghiên cứu.



**Bảng 3.8. Ảnh hưởng của BTVHMTHV lên cholesterol toàn phần trong máu** $(n = 10, \bar{X} \pm SD)$ 

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Pgiữa các lô
<b>Cholesterol toàn phần (mmol/l)</b>				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	2,03 ± 0,36	2,01 ± 0,48	1,98 ± 0,26	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 14 ngày (b)</b>	2,05 ± 0,32	1,95 ± 0,41	1,93 ± 0,25	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 28 ngày (c)</b>	2,00 ± 0,29	2,04 ± 0,36	1,95 ± 0,23	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
<b>Ptrong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

*Nhận xét:*

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, các chỉ số Cholesterol toàn phần máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, các chỉ số Cholesterol toàn phần máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Như vậy BTVHMTHV với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi các chỉ số Cholesterol toàn phần máu chuột nghiên cứu.

3.1.2.5. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng thận khi dùng BTVHMTHV dài ngày  
Kết quả được trình bày ở bảng 9.

**Bảng 3.9. Ảnh hưởng của BTVHMTHV lên hàm lượng creatinin máu chuột**

$(n = 10, \bar{X} \pm SD)$

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	So sánh các lô
<b>Creatinin (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>				
<b>Trước thí nghiệm (a)</b>	83,04 $\pm$ 11,49	85,26 $\pm$ 11,95	84,44 $\pm$ 12,98	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 14 ngày (b)</b>	88,48 $\pm$ 11,99	83,80 $\pm$ 10,59	84,35 $\pm$ 11,01	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 28 ngày (c)</b>	84,66 $\pm$ 11,75	81,99 $\pm$ 12,53	82,01 $\pm$ 12,66	$p_{3-1} > 0,05$
<b>Trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

*Nhận xét:*

- So sánh các lô với nhau trong cùng một thời điểm, hàm lượng creatinin máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So sánh trong từng lô giữa các thời điểm thí nghiệm, hàm lượng creatinin máu chuột thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Như vậy BTVHMTHV với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi hàm lượng creatinin trong máu chuột nghiên cứu.

### 3.1.2.6. Kết quả mô bệnh học tạng của chuột thí nghiệm

Quan sát đại thể bằng mắt thường và dưới kính lúp có độ phóng đại 25 lần thấy: màu sắc, hình thái của gan, lách và thận ở hai lô dùng BTVHMTHV không khác so với chứng.



Hình 3.1: Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô chứng (chuột 08, lô chứng)



Hình 3.2: Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô trị 1 (chuột 12, lô trị 1)

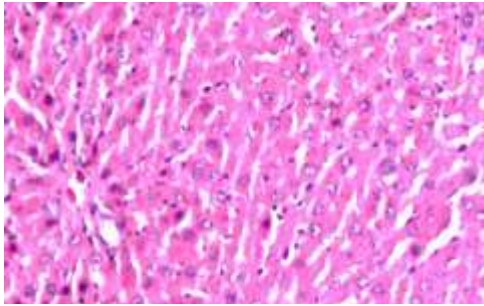


Hình 3.3: Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô trị 2 (chuột 24, lô trị 2)

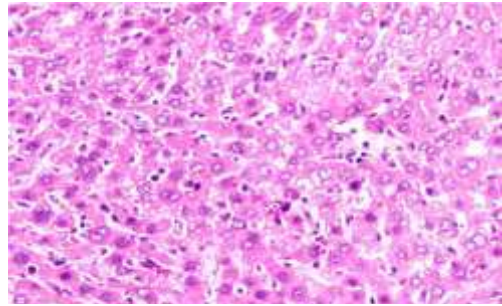
*Nhận xét:* Hình ảnh đại thể các tạng gan, lách, thận của chuột ở các lô trị 1 (hình 3.2), lô trị 2 (hình 3.3), là các lô cho uống BTVHMTHV, có màu nâu đỏ thẫm đồng đều, bề mặt nhẵn, không có u cục hoặc xuất huyết, có đàn hồi khi ấn xuống, không khác biệt so với hình ảnh gan, lách, thận của chuột ở lô chứng (hình 3.1).

Các tiêu bản mô bệnh học đọc tại Bộ môn khoa Giải phẫu bệnh - Pháp y, Bệnh viện Quân y 103. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học gan, lách, thận chuột cho thấy BTVHMTHV dùng đường uống liên tục trong 28 ngày, không gây tổn thương trên gan, thận, lách của chuột.

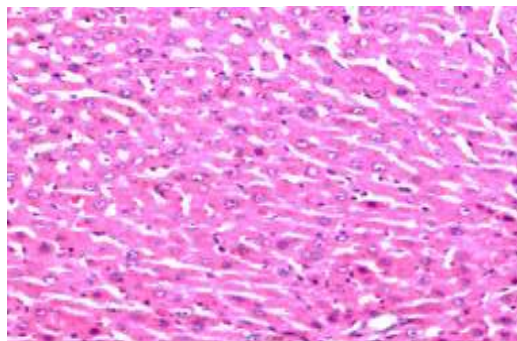
### Hình ảnh mô bệnh học gan chuột sau 28 ngày uống thuốc



Hình 3.4: Hình ảnh vi thể gan chuột lô chứng (chuột 9, lô chứng). HE, x 400



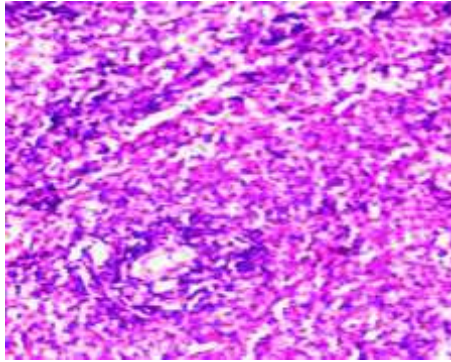
Hình 3.5: Hình ảnh vi thể gan chuột lô trị 1 (chuột 16, lô trị 1). HE, x 400



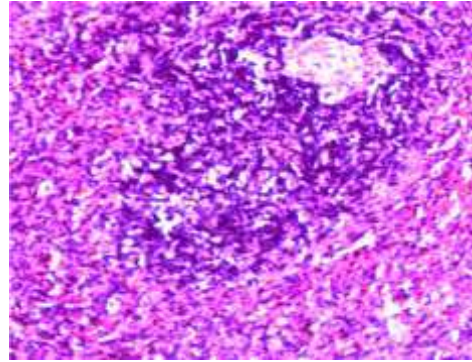
Hình 3.6: Hình ảnh vi thể gan chuột lô trị 2 (chuột 27, lô trị 2). HE, x 400

*Nhận xét:* Hình ảnh vi thể gan dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần của chuột ở lô trị 1 (hình 3.5) và lô trị 2 (hình 3.6), là các lô cho BTVHMTHV, không khác biệt so với hình ảnh vi thể gan chuột ở lô chứng (hình 3.4). Trên hình ảnh không thấy ở xuất huyết hoặc ổ hoại tử, thoái hóa tế bào gan.

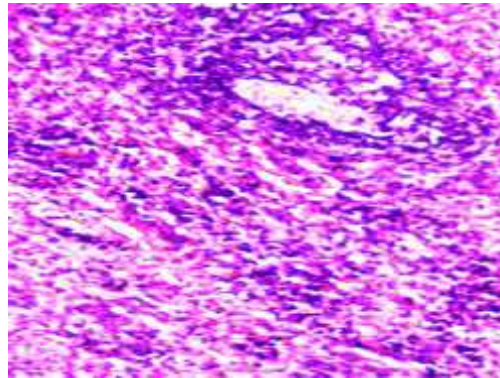
### Hình ảnh mô bệnh học lách chuột sau 28 ngày uống thuốc



Hình 3.7: Hình ảnh vi thể lách chuột lô chứng (chuột 7, lô chứng). HE, x 400



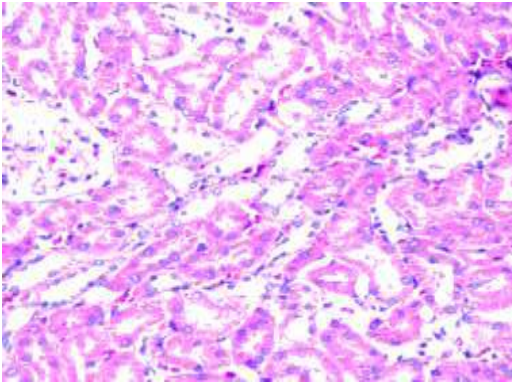
Hình 3.8: Hình ảnh vi thể lách chuột lô trị 1 (chuột 14, lô trị 1). HE, x 400



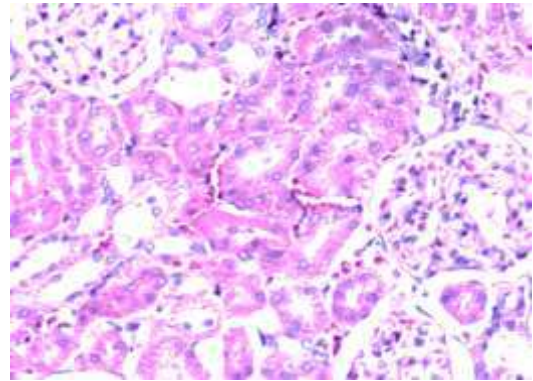
Hình 3.9: Hình ảnh vi thể lách chuột lô trị 2 (chuột 21, lô trị 2). HE, x 400

*Nhận xét:* Hình ảnh vi thể lách dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần của chuột ở lô trị 1 (hình 3.8) và lô trị 2 (hình 3.9), là các lô cho uống BTVHMTHV, không khác biệt so với hình ảnh vi thể lách chuột ở lô chứng (hình 3.7). Trên hình ảnh thấy vùng tủy trắng bắt màu xanh thẫm, tập trung các nang lympho lớn. Vùng tủy đỏ có màu xanh đỏ, với các xoang nang chứa nhiều hồng cầu và một số đại thực bào. Không thấy ở xuất huyết hoặc hoại tử.

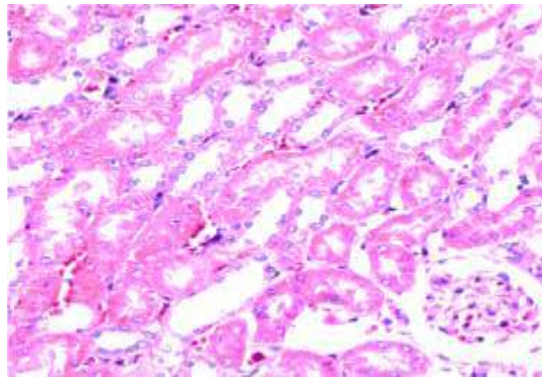


**Hình ảnh mô bệnh học thận chuột sau 28 ngày uống thuốc**

Hình 3. 10: Hình ảnh vi thể thận chuột lô chứng (chuột 6, lô chứng). HE, x 400



Hình 3.11: Hình ảnh vi thể thận chuột lô trị 1 (chuột 12, lô trị 1). HE, x 400



Hình 3. 12: Hình ảnh vi thể thận chuột lô trị 2 (chuột 24, lô trị 2). HE, x 400

*Nhận xét:* Hình ảnh vi thể thận dưới kính hiển vi với độ khuếch đại 400 lần của chuột ở lô trị 1 (hình 3.11) và lô trị 2 (hình 3.12), là các lô cho uống BTVMTHV, không khác biệt so với hình ảnh vi thể thận chuột ở lô chứng (ảnh 3.10). Cấu trúc các vùng chức năng thận bình thường.

### 3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM MẠN THEO MÔ HÌNH GÂY U HẠT TRÊN CHUỘT CÔNG TRẮNG

#### 3.2.1. Kết quả đánh giá trọng lượng u hạt trước khi sấy khô

Kết quả được trình bày ở bảng 3.10

**Bảng 3.10. Tác dụng giảm trọng lượng u hạt tươi (mg/100g) của BTVHMTHV**

Lô		Trọng lượng trung bình u hạt tươi (trước khi sấy khô)	Phần trăm giảm cân nặng u hạt tươi so với lô chứng (%)	p
Lô chứng	(1)	106,38 ± 12,45	0 %	-
Lô tham chiếu (Prednisolon)	(2)	83,42 ± 9,46	21,58 %	p <sub>-1</sub> < 0,05
Lô trị 1	(3)	85,26 ± 8,66	19,85 %	
Lô trị 2	(4)	82,92 ± 8,32	22,05 %	

*Nhận xét:*

Cả prednisolon và BTVHMTHV ở 2 mức liều đều làm giảm khối lượng u hạt tươi (trước khi sấy khô) so với lô chứng sinh lý ( $p < 0,05$ ). Trọng lượng trung bình u hạt tươi ở lô dùng BTVHMTHV liều cao dường như giảm hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). So sánh giữa các lô dùng BTVHMTHV và prednisolon, tác dụng làm giảm khối lượng u hạt tươi ở các lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.2. Kết quả đánh giá trọng lượng u hạt sau khi sấy khô

Kết quả được trình bày ở bảng 3.11

**Bảng 3.11. Tác dụng giảm trọng lượng u hạt khô (mg/100g) của BTVHMTHV**

Lô		Trọng lượng trung bình u hạt khô (sau khi sấy khô)	Phần trăm giảm cân nặng u hạt so với lô chứng (%)	p
<b>Lô chứng</b>	(1)	34,53 ± 3,62	0 %	-
<b>Lô tham chiếu (Prednisolon)</b>	(2)	27,26 ± 3,59	21,05 %	p <sub>-1</sub> < 0,05
<b>Lô trị 1</b>	(3)	28,09 ± 2,54	18,65 %	
<b>Lô trị 2</b>	(4)	27,21 ± 3,20	21,20 %	

*Nhận xét:*

Cả prednisolon và BTVHMTHV ở 2 mức liều đều làm giảm khối lượng u hạt khô khi so với lô chứng sinh lý ( $p < 0,05$ ). Trọng lượng trung bình u hạt khô ở lô dùng BTVHMTHV liều cao dường như giảm hơn so với ở lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). So sánh giữa các lô dùng BTVHMTHV và prednisolon, tác dụng làm giảm khối lượng u hạt khô ở các lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).



## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. ĐỘC TÍNH CẤP CỦA BÀI THUỐC VIÊM HỌNG MẠN TÍNH HV

Theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới, tất cả các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu đều phải đánh giá tính an toàn (độc tính cấp và độc tính bán trường diễn và các độc tính khác) trên động vật thực nghiệm trước khi đưa vào thử nghiệm trên người[48].

Độc tính cấp là những tác dụng không mong muốn xảy ra sau khi dùng một chất trong vòng 24 giờ [48]. Động vật (thường dùng chuột) được dùng thuốc trong 24 giờ và được quan sát trong 1 tuần để xác định các triệu chứng độc (nếu có) [48], [55]. Chuột nghiên cứu được lựa chọn bao gồm cả chuột đực và chuột cái, kết quả nghiên cứu vì thế bao hàm cho cả 2 giống. Đường đưa thuốc sử dụng là đường uống, theo đúng như đường dự kiến sử dụng trên người. Khi sử dụng đường uống, để bảo đảm cho chuột dùng được một lượng thuốc lớn với độ chính xác cao, việc đưa thuốc cưỡng bức vào dạ dày chuột qua kim cong đầu tù chuyên dụng được thực hiện. Thao tác này có thể gây tổn hại đường thực quản dạ dày gây xuất huyết hoặc thủng dạ dày, hoặc có thể đưa nhầm thuốc vào đường hô hấp gây sặc thuốc, suy hô hấp làm chuột chết. Ngoài ra thao tác bắt chuột nếu thực hiện không tốt sẽ gây tổn thương chuột, thậm chí có thể làm chết chuột. Chính vì vậy thao tác này được tiến hành bởi một kỹ thuật viên có kinh nghiệm, bảo đảm việc đưa thuốc vào dạ dày ruột với một lượng chính xác mà không gây tổn thương cho chuột [29].

Bài thuốc viêm họng mạn tính HV dựa trên cơ sở là bài thuốc kinh nghiệm được PSG.TS. Đoàn Quang Huy gia giảm các vị cho phù hợp nhằm hướng đến đối tượng bệnh nhân mắc bệnh viêm họng mạn tính. Đây là một bài thuốc gồm 8 vị. Khi kết hợp các vị thuốc và nghiên cứu tính an toàn trong đó gồm nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn trên thực nghiệm là bắt buộc. Xác định độc tính cấp và liều chết 50% để đánh giá mức độ độc của bài thuốc và có cơ sở chọn liều thử tác dụng cho các bước nghiên cứu tiếp theo.

Kết quả nghiên cứu độc tính cấp cho thấy: Chuột nhắt trắng được uống cao chiết nước bài thuốc Viêm họng mạn tính HV với các mức liều khác nhau từ liều thấp nhất là 83,0 g/kg thể trọng đến liều cao nhất là 249,0 g/kg thể trọng, 0,2mL/10g/lần x 3 lần/ngày (mỗi lần cách nhau 3 tiếng). Chuột đã uống đến liều 249,0 g/kg thể trọng là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của thuốc thử nhưng không có chuột nào chết, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần cuối và trong suốt 7 ngày sau uống thuốc.

So sánh với liều dự kiến trên lâm sàng quy đổi trên chuột nhắt trắng (hệ số 12) là 19,92 g/kg/ngày, thì chuột đã uống đến mức liều gấp  $249,0/19,92 = 12,5$  lần mà vẫn chưa phát hiện thấy có biểu hiện của độc tính. Điều này chứng tỏ thuốc có tính an toàn khi sử dụng.

Kết quả nghiên cứu là phù hợp bởi các vị thuốc trong bài thuốc này đều có nguồn gốc từ thảo mộc và đã được nhân dân ta cũng như một số nước Đông Nam Á sử dụng từ lâu đời để làm thuốc uống và không thấy gây độc với người sử dụng.

Nhìn chung, các dược liệu y học cổ truyền khi dùng thời gian kéo dài trên lâm sàng thì việc nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn là rất cần thiết. Một số dược liệu có tác dụng giảm đau, chống viêm trước đây cũng đã được nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn để khẳng định tính an toàn.

Nghiên cứu độc tính cấp của các vị thuốc Cốt khí củ khi cho chuột uống thuốc thử với liều tăng dần từ 4g/kg thể trọng đến 80g/kg thể trọng, theo dõi trong 72 giờ không có chuột nào chết. Với liều gấp 200 lần liều điều trị trên lâm sàng thuốc vẫn chưa gây ra độc tính cấp[38].

Nghiên cứu chế phẩm AT được chiết xuất từ rễ cây Chay cũng cho thấy, khi cho chuột uống liều cao nhất có thể được 42,9g/kg thể trọng chưa thấy biểu hiện độc tính cấp rõ rệt và không tính được LD<sub>50</sub>. Với liều 0,6g/kg thể trọng/ngày và 1,8g/kg thể trọng/ngày, chuột được uống trong 1 tháng không thấy thay đổi về chỉ số huyết học và chức năng, hình thái gan thận.

Tác giả Đào Văn Phan, Nguyễn Ngọc Xuân, Nguyễn Thị Bích Thu (2003) đã nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Thổ phục linh trên thỏ. Kết quả nghiên cứu

cho thấy Thổ phục linh với liều gấp gần 80 lần liều dùng trên người theo kinh nghiệm dân gian, cho thỏ uống liên tục trong 1 tháng không thấy thay đổi về các chỉ số huyết học, chức năng gan, thận và hình ảnh mô bệnh học gan, thận[39].

Nghiên cứu của Bùi Thanh Hà (2012) đánh giá độc tính cấp của bài thuốc HA-02 trên thực nghiệm bằng phương pháp Litchfield-Wilcoxon chuột uống liều 75 g/kg cân nặng không xác định được LD<sub>50</sub> của thuốc [40].

Nghiên cứu của Lương Xuân Hưng (2016) của bài thuốc TK1 điều trị thoái hóa khớp gối cũng không xác định được độc tính cấp LD<sub>50</sub>[41].

Năm 2017, Huỳnh Thanh Ân nghiên cứu tác dụng của bài thuốc “Hạ áp-01” cũng không xác định được độc tính cấp theo đường uống trên chuột Swiss[42]. Điều này chứng tỏ, thuốc y học cổ truyền là an toàn trên thực nghiệm.

#### **4.2. ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA BÀI THUỐC VIÊM HỌNG MẠN TÍNH HV**

Trong thực tế lâm sàng, việc điều trị bệnh lý viêm họng mạn tính phải dùng thuốc kéo dài nên để xác định tính an toàn của bài thuốc, ngoài nghiên cứu độc tính cấp chúng tôi còn tiến hành nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột thực nghiệm. Ngoài một số dược liệu y học cổ truyền có biểu hiện tác dụng điều trị nhanh thì đa số các dược liệu có đặc điểm là phải dùng thời gian dài thì mới phát huy tác dụng. Vì vậy, với các dược liệu khi sử dụng lâu dài trên lâm sàng thì việc nghiên cứu độc tính bán trường diễn là hoàn toàn cần thiết và là yêu cầu bắt buộc để đảm bảo vấn đề y đức trong nghiên cứu. Theo quy định, thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn ít nhất bằng thời gian sử dụng thuốc trên lâm sàng. Thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn càng dài so với thời gian nghiên cứu trên lâm sàng càng tăng tính chặt chẽ, khoa học trong nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian dự kiến dùng thuốc trên lâm sàng là 28 ngày và chúng tôi tiến hành thử độc tính bán trường diễn trên chuột trong thời gian 28 ngày. Như vậy, nghiên cứu đã đảm bảo tốt yêu cầu về mặt thời gian và khoa học.

Trên cả hai lô chuột, một lô uống bài thuốc viêm họng mạn tính HV liều tương đương lâm sàng và một lô uống liều cao gấp 3 lần lâm sàng liên tục trong 28 ngày, kết quả cho thấy:

#### **4.2.1. Tình trạng chung và mức tăng trọng lượng**

Cả hai liều thuốc thử không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung, mức độ tăng trọng lượng của chuột so với lô chứng.

Ở lô chứng, trước uống thuốc, mức cân nặng trung bình dao động trong khoảng 180 – 200g. Ở nhóm lô trị 1, trọng lượng chuột tăng nhẹ nhưng ổn định. Nhóm lô trị 2, trọng lượng chuột tăng nhẹ nhưng ổn định. Như vậy, sau 14 ngày và 28 ngày uống bài thuốc viêm họng mạn tính HV, trọng lượng chuột ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước khi nghiên cứu nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng chuột giữa lô chứng các lô dùng thuốc thử ( $p > 0,005$ ).

Theo Tổ chức Y tế thế giới – WHO, tình trạng chung, trọng lượng cơ thể và các chỉ số huyết học là những xét nghiệm bắt buộc khi đánh giá độc tính của thuốc thử. Nếu thuốc có độc tính sẽ ảnh hưởng đến tình trạng toàn thân, hình thái và một số cơ quan trong cơ thể như cơ quan tạo máu và chức năng gan, thận[48]. Máu là một tổ chức rất quan trọng vì máu liên quan mật thiết với mọi bộ phận, cơ quan trong cơ thể. Về mặt bệnh lý, máu chịu ảnh hưởng của tất cả các tổ chức đó nhưng đồng thời cũng bị ảnh hưởng và phản ánh tình trạng riêng của cơ quan tạo máu. Nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì trước hết các thành phần của máu sẽ bị thay đổi, vì máu phản ánh trạng thái của các cơ quan tạo máu, đặc biệt thường làm giảm lượng bạch cầu[43]. Theo WHO, đánh giá được càng nhiều thông số của máu càng có khả năng đánh giá chính xác độc tính của thuốc trên cơ quan tạo máu[48]. Vì vậy trong nghiên cứu nay chúng tôi tiến hành định lượng các thành phần của máu gồm: số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu và số lượng tiểu cầu của chuột thí nghiệm.

#### **4.2.2. Chức năng tạo máu**

Số lượng hồng cầu trong máu chuột: Sau 14 ngày và 28 ngày uống bài thuốc viêm họng mạn tính HV, xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu số lượng hồng cầu ở cả lô trị 1 (uống BTVHMTHV liều tương đương lâm sàng 11,62 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống BTVHMTHV liều gấp 3 lần lâm sàng 34,86 g/kg/ngày) đều không

có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p>0,05$ ).

Hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột: Sau 14 ngày và 28 ngày uống bài thuốc viêm họng mạn tính HV, xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu hàm lượng huyết sắc tố ở cả lô trị 1 (uống BTVHMTHV liều tương đương lâm sàng 11,62 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống BTVHMTHV liều gấp 3 lần lâm sàng 34,86 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p>0,05$ ).

Số lượng hematocrit trong máu chuột: Sau 14 ngày và 28 ngày uống bài thuốc viêm họng mạn tính HV, xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu số lượng hematocrit ở cả lô trị 1 (uống BTVHMTHV liều tương đương lâm sàng 11,62 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống BTVHMTHV liều gấp 3 lần lâm sàng 34,86 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p>0,05$ ).

Thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột: Sau 14 ngày và 28 ngày uống bài thuốc viêm họng mạn tính HV, xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu thể tích trung bình hồng cầu ở cả lô trị 1 (uống BTVHMTHV liều tương đương lâm sàng 11,62 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống BTVHMTHV liều gấp 3 lần lâm sàng 34,86 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p>0,05$ ).

Số lượng bạch cầu trong máu chuột: Sau 14 ngày và 28 ngày uống bài thuốc viêm họng mạn tính HV, xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu số lượng bạch cầu ở cả lô trị 1 (uống BTVHMTHV liều tương đương lâm sàng 11,62 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống BTVHMTHV liều gấp 3 lần lâm sàng 34,86 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p>0,05$ ).

Số lượng tiểu cầu trong máu chuột: Sau 14 ngày và 28 ngày uống bài thuốc viêm họng mạn tính HV, xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu số lượng tiểu cầu ở cả lô trị 1 (uống BTVHMTHV liều tương đương lâm sàng 11,62 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống BTVHMTHV liều gấp 3 lần lâm sàng 34,86 g/kg/ngày) đều không có sự

khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

Như vậy, bài thuốc viêm họng mạn tính HV không làm thay đổi kết quả các xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu (số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu) so với lô chứng.

#### **4.2.3. Chức năng gan**

Trong cơ thể gan là cơ quan đảm nhận nhiều chức năng rất quan trọng. Khi đưa thuốc vào cơ thể thì có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến chức năng gan. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc, nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan là rất cần thiết.

##### **4.2.3.1. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan**

Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, chúng tôi định lượng nồng độ các enzym có nguồn gốc tại gan có trong huyết thanh. Sự tăng nồng độ các enzym này thường gắn liền với độc tính của thuốc do sự hủy hoại tế bào gan. ALT là enzym có nhiều nhất ở gan, chúng khu trú trong bào tương của tế bào nhu mô gan. Khi tổn thương hủy hoại tế bào gan, nồng độ ALT đã tăng cao. Khác với ALT, đa số AST khu trú trong ty thể, chỉ 1/3 AST khu trú ở bào tương của tế bào. Khi tổn thương tế bào gan ở mức độ dưới tế bào, AST trong ty thể được giải phóng ra ngoài. Vì vậy, trong viêm gan do thuốc nói chung nồng độ ALT luôn tăng cao hơn AST.

Hoạt động AST của chuột sau uống thuốc: Sau 14 ngày và 28 ngày uống bài thuốc viêm họng mạn tính HV, xét nghiệm đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan hoạt động AST ở cả lô trị 1 (uống BTVHMTHV liều tương đương lâm sàng 11,62 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống BTVHMTHV liều gấp 3 lần lâm sàng 34,86 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ).

Hoạt động ALT của chuột sau uống thuốc: Sau 14 ngày và 28 ngày uống bài thuốc viêm họng mạn tính HV, xét nghiệm đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan hoạt động ALT ở cả lô trị 1 (uống BTVHMTHV liều tương đương lâm sàng 11,62 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống BTVHMTHV liều gấp 3 lần lâm sàng 34,86 g/kg/ngày)

đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p>0,05$ ).

Kết quả nay cho thấy, bài thuốc viêm họng mạn tính HV không gây hủy hoại tế bào gan (hoạt động AST, hoạt động ALT) so với lô chứng,

#### 4.2.3.2. *Nồng độ albumin, bilirubin và cholesterol toàn phần*

Chức năng của gan biểu hiện qua khả năng tổng hợp và khả năng bài tiết các chất. Chức năng tổng hợp của gan có thể được đánh giá qua albumin – một loại protein trong huyết tương chỉ được tổng hợp tại gan và cholesterol. Định lượng albumin trong máu còn có vai trò chẩn đoán và tiên lượng bệnh gan[34]. Mặt khác gan còn tham gia vào quá trình tổng hợp và chuyển hóa lipid. Cholesterol là một trong những thành phần chính của mật, được gan tổng hợp. Định lượng cholesterol trong máu để đánh giá chức năng tổng hợp lipid của gan.

Nồng độ albumin trong máu chuột: Sau 14 ngày và 28 ngày uống bài thuốc viêm họng mạn tính HV, xét nghiệm đánh giá chức năng gan nồng độ albumin ở cả lô trị 1 (uống BTVHMTHV liều tương đương lâm sàng 11,62 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống BTVHMTHV liều gấp 3 lần lâm sàng 34,86 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p>0,05$ ).

Nồng độ bilirubin toàn phần trong máu chuột: Sau 14 ngày và 28 ngày uống bài thuốc viêm họng mạn tính HV, xét nghiệm đánh giá chức năng gan nồng độ bilirubin toàn phần ở cả lô trị 1 (uống BTVHMTHV liều tương đương lâm sàng 11,62 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống BTVHMTHV liều gấp 3 lần lâm sàng 34,86 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p>0,05$ ).

Nồng độ cholesterol toàn phần trong máu chuột: Sau 14 ngày và 28 ngày uống bài thuốc viêm họng mạn tính HV, xét nghiệm đánh giá chức năng gan nồng độ cholesterol ở cả lô trị 1 (uống BTVHMTHV liều tương đương lâm sàng 11,62 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống BTVHMTHV liều gấp 3 lần lâm sàng 34,86 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p>0,05$ ).

Như vậy, bài thuốc viêm họng mạn tính HV không làm thay đổi kết quả các xét nghiệm đánh giá chức năng gan (nồng độ albumin, bilirubin toàn phần và cholesterol toàn phần trong máu chuột) so với lô chứng.

#### **4.2.4. Chức năng thận**

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể. Nhu mô thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh. Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể, thuốc có thể gây độc, làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận. Đánh giá chức năng thận sau khi dùng thuốc, thường dùng xét nghiệm định lượng creatinin máu. Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm hơn ure. Creatinin máu là chỉ tiêu tin cậy và quan trọng dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận.

Nồng độ creatinin trong máu của chuột: Sau 14 ngày và 28 ngày uống bài thuốc viêm họng mạn tính HV, xét nghiệm đánh giá chức năng thận nồng độ creatinin ở cả lô trị 1 (uống BTVHMTHV liều tương đương lâm sàng 11,62 g/kg/ngày) và lô trị 2 (uống BTVHMTHV liều gấp 3 lần lâm sàng 34,86 g/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p>0,05$ ).

Bài thuốc viêm họng mạn tính HV không làm thay đổi kết quả xét nghiệm nồng độ creatinin trong máu chuột sau 28 ngày uống thuốc thử liên tục so với lô chứng.

#### **4.2.5. Tổn thương đại thể các cơ quan**

Giải phẫu đại thể và vi thể gan, lách, thận là chỉ số bắt buộc khi đánh giá độc tính bán trường diễn theo hướng dẫn của WHO. Hơn nữa xét nghiệm vi thể là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tổn thương 2 cơ quan chính chịu trách nhiệm chuyển hóa và thải trừ thuốc.

Trên tất cả các chuột thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hóa của chuột.



Không gây tổn thương về mặt hình thể khi quan sát đại thể các cơ quan của chuột so với lô chứng.

#### **4.2.6. Cấu trúc vi thể của gan, lách, thận**

##### *4.2.6.1. Cấu trúc vi thể của gan*

+Lô chứng: 3/3 mẫu bệnh phẩm gan có cấu trúc bình thường

+Lô trị 1 (uống BTVHMTHV 11,62 g/kg/ngày): 3/3 mẫu bệnh phẩm gan có cấu trúc bình thường

+Lô trị 2 (uống BTVHMTHV 34,86 g/kg/ngày): 3/3 mẫu bệnh phẩm gan có cấu trúc bình thường

Bài thuốc viêm họng mạn tính HV liều tương đương lâm sàng 11,62 g/kg/ngày và liều gấp 3 liều lâm sàng 34,86 g/kg/ngày không làm ảnh hưởng đến cấu trúc vi thể gan chuột.

##### *4.2.6.2. Cấu trúc vi thể của lách*

+Lô chứng: 3/3 mẫu bệnh phẩm lách có cấu trúc bình thường

+Lô trị 1 (uống BTVHMTHV 11,62 g/kg/ngày): 3/3 mẫu bệnh phẩm lách có cấu trúc bình thường

+Lô trị 2 (uống BTVHMTHV 34,86 g/kg/ngày): 3/3 mẫu bệnh phẩm lách có cấu trúc bình thường

Bài thuốc viêm họng mạn tính HV liều tương đương lâm sàng 11,62 g/kg/ngày và liều gấp 3 liều lâm sàng 34,86 g/kg/ngày không làm ảnh hưởng đến cấu trúc vi thể lách chuột.

##### *4.2.6.3. Cấu trúc vi thể của thận*

+Lô chứng: 3/3 mẫu bệnh phẩm thận có cấu trúc bình thường

+Lô trị 1 (uống BTVHMTHV 11,62 g/kg/ngày): 3/3 mẫu bệnh phẩm thận có cấu trúc bình thường

+Lô trị 2 (uống BTVHMTHV 34,86 g/kg/ngày): 3/3 mẫu bệnh phẩm thận có cấu trúc bình thường

Bài thuốc viêm họng mạn tính HV liều tương đương lâm sàng 11,62 g/kg/ngày và liều gấp 3 liều lâm sàng 34,86 g/kg/ngày không làm ảnh hưởng đến cấu trúc vi thể thận chuột.

Giải phẫu đại thể và vi thể gan, lách, thận là chỉ số bắt buộc khi đánh giá độc tính bán trường diễn theo hướng dẫn của WHO. Hơn nữa xét nghiệm vi thể là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tổn thương cơ quan chính chịu trách nhiệm chuyển hóa và thải trừ thuốc. Trên tất cả chuột nghiên cứu, không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan. Hình ảnh vi thể gan không có sự khác biệt giữa lô chứng và lô nghiên cứu. Hình ảnh vi thể lách không có sự khác biệt giữa lô chứng và lô nghiên cứu. Hình ảnh vi thể thận bình thường ở tất cả các lô chuột. Điều này cũng có thể lý giải được vì tất cả các vị thuốc dùng trong bài thuốc nghiên cứu đều là những vị thuốc y học cổ truyền đã được sử dụng từ rất lâu đời, để điều trị nhiều bệnh khác nhau. Các vị thuốc này khi sử dụng trên thực tế cũng cho thấy không gây ra những tác dụng không mong muốn trên lâm sàng. Kết quả nghiên cứu này đã khẳng định thêm về sự an toàn của bài thuốc nghiên cứu.

Phí Ngọc Thuận (2012) nghiên cứu tính an toàn của bài thuốc “Hoạt huyết bổ máu Đại Bắc” cho thấy: Không xác định được LD<sub>50</sub>, bài thuốc không làm thay đổi chức năng gan, thận và cấu trúc vi thể trên giải phẫu bệnh của chuột nghiên cứu[44].

Trần Thái Hà (2012) nghiên cứu tính an toàn và tác dụng điều trị của bài thuốc Thân thống trực ú thang điều trị đau thần kinh tọa do thoát vị đĩa đệm cũng cho thấy bài thuốc không xác định được độc tính cấp và bán trường diễn, không gây ảnh hưởng lên cấu trúc vi thể gan và thận của thử nghiệm[45].

Nguyễn Thị Thanh Tú (2016) nghiên cứu tính an toàn của viên nang cứng Hoàng Kinh trong điều trị viêm khớp dạng thấp cho kết quả: Hoàng Kinh liều 620,25g dược liệu/kg thể trọng chuột (liều tối đa chuột có thể uống được – gấp 64,61 lần liều dùng trên người) không xác định được LD<sub>50</sub>. Độc tính bán trường diễn: Hoàng Kinh liều 3,2g và 9,6g/kg thể trọng (gấp 3 lần liều lâm sàng) uống trong 8 tuần liên tục không gây biến đổi các chỉ số huyết học, hóa sinh, hình thái đại thể và vi thể gan thận thử so với lô chứng ( $p > 0,05$ )[46].

Vũ Việt Hằng (2016) nghiên cứu tính an toàn của “Giáng chỉ tiêu khát linh” cũng cho thấy: Liều uống tối đa mà chuột có thể chịu được là 53,57g cỏm/1 kg thân trọng thử, gấp 24,8 liều dùng trên người, không có độc tính cấp và chưa xác định

được LD<sub>50</sub>. Giá trị chỉ tiêu khát linh ở liều 0,54g/kg/ngày và 1,62 g/kg/ngày, uống liên tục trong 8 tuần không gây độc tính bán trường diễn trên chức năng tạo máu, chức năng và hình thái mô bệnh học gan và thận thỏ[47].

Nghiên cứu của Lai Thanh Hiền (2015) trên thuốc cỏm “Tiền liệt HC” chứng minh thuốc không gây độc tính bán trường diễn trên thỏ ở liều uống 8,4g dược liệu/kg/ngày và liều cao gấp 3 lần (25,2g dược liệu/kg/ngày) trong 12 tuần liên tục[37].

Năm 2016, Đỗ Quốc Hương tiến hành đánh giá độc tính bán trường diễn của viên nang Lipidan trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu cũng cho kết quả: Lipidan liều 0,3g/kg/giờ (liều có tác dụng tương đương trên người) và liều cao gấp 5 lần (1,5g/kg/giờ), uống liên tục trong 6 tuần không thấy thay đổi về tình trạng, chức năng sinh hóa của gan, thận và chức năng tạo máu[23].

Trần Minh Hiếu (2016) nghiên cứu độc tính bán trường diễn của viên nang Hoạt huyết an não cho kết quả: Thỏ uống liều 0,36g/kg thể trọng (tương đương liều dùng lâm sàng) và liều 1,08g/kg thể trọng (gấp 3 lần liều dùng lâm sàng), trong vòng 8 tuần. Hoạt huyết an não không gây độc tính bán trường diễn, không ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu, chức năng gan thận thỏ. Các chỉ số cân nặng, tình trạng chung của thỏ hoàn toàn bình thường[22].

Trần Thị Hải Vân (2016) nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cây sói rừng trên thực nghiệm cho thấy: so với nhóm chứng, cỏm cây sói rừng liều 0,6g và 3g/kg thể trọng (gấp 5 lần liều lâm sàng) uống trong 8 tuần liên tục gây biến đổi hình thái vi thể của gan thỏ với các mức độ khác nhau, làm tăng hoạt động AST, ALT trong huyết thanh ( $p < 0,05$ ) nhưng không ảnh hưởng đến chức năng chuyển hóa và bài tiết của gan, chức năng tạo máu, chức năng lọc của cầu thận, hình thể đại thể, vi thể thận thỏ ( $p > 0,05$ )[21].

#### **4.3. TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM MẠN CỦA BÀI THUỐC VIÊM HỌNG MẠN TÍNH HV**

Mô hình gây u hạt thực nghiệm bằng amiant được Meier và cộng sự mô tả, áp dụng từ năm 1950 và được Ducrot, Julou phát triển hoàn thiện.

Các tác nhân gây viêm tro như bông, amiant... không có khả năng tiêu đi bởi quá trình viêm, cơ thể phản ứng bằng cách tập trung nhiều loại tế bào xung quanh dị vật và tạo thành u hạt. Khi những triệu chứng xuất hiện sớm của phản ứng viêm đã giảm đi, ổ kích ứng bị xâm nhiễm bởi những tế bào di động từ máu và mô liên kết ở kề bên tới, như những tế bào của mô lưới. Chúng tạo thành một khối tế bào non rất hoạt động và làm 2 nhiệm vụ: Nhiệm vụ thực bào và tập hợp xung quanh những vùng hoại tử và những vật lạ, rồi chúng gây nên sự tăng sinh nguyên bào sợi và sự tạo thành mô hạt.

Tác dụng chống viêm mạn được đánh giá trên mô hình gây u hạt ở chuột cống trắng. Toàn bộ các chuột được cấy hạt amiant vô khuẩn vào dưới da đều có hình thành tổ chức u hạt (granuloma tissue) bao quanh hạt amiant.

Mô hình gây u hạt thực nghiệm được xem là một mô hình tin cậy để đánh giá tác dụng trên sự suy giảm chức năng đại thực bào và sự hình thành u hạt, dùng cho đánh giá tác dụng của thuốc ức chế chống lại sự hoạt hóa (activation), thâm nhiễm (infiltration) và kết tập (aggregation) của đại thực bào, chống lại quá trình hình thành các tổ chức u hạt trong viêm mạn. Đây là những vấn đề có vai trò trung tâm trong việc hình thành, duy trì và phát triển u hạt trong nhiều tình trạng bệnh. Mô hình đánh giá trên cả u hạt tươi và u hạt khô. U hạt khô được xác định sau khi sấy u hạt tươi đến khối lượng không đổi, khi đó đã loại bỏ hoàn toàn các yếu tố dịch viêm trong tổ chức hạt, xác định chính xác khối lượng viêm xơ trong tổ chức hạt. U hạt tươi, ngoài khối lượng viêm xơ còn có các yếu tố dịch viêm trong tổ chức hạt, phản ánh phần nào sự hoạt hóa (activation), thâm nhiễm (infiltration) và kết tập (aggregation) của đại thực bào.

Nhóm nghiên cứu chọn prednisolon là thuốc tham chiếu. Đây là một glucorticoid có tác dụng chống viêm thông qua các cơ chế: làm giảm số lượng các tế bào lympho, bạch cầu ái toan, bạch cầu đơn nhân trong máu ngoại biên và giảm sự di chuyển vào vùng bị viêm, ức chế chức năng của các tế bào lympho, đại thực bào và các mô. Ngoài ra, prednisolon còn giảm đáp ứng viêm do giảm tổng hợp prostaglandin vì ức chế phospholipase A2, tăng nồng độ lipocortin, giảm tính thấm mao mạch.

Kết quả thực nghiệm cho thấy cao chiết nước BTVHMTHV liều 11,62 g/kg/ngày (liều dự kiến có tác dụng) và liều 23,24 g/kg/ngày (gấp đôi liều 1) đều làm giảm khối lượng u hạt khi so với lô chứng ( $p < 0,05$ ), tương đương so với lô dùng prednisolon liều 5 mg/kg/ngày. Trọng lượng trung bình u hạt ở lô dùng BTVHMTHV liều 2 giảm hơn so với lô dùng BTVHMTHV liều 1 chứng tỏ thuốc có xu hướng tác dụng tăng theo mức liều, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) và cần được nghiên cứu đánh giá thêm. Kết quả này cho thấy cao chiết nước bài thuốc viêm họng mạn tính HV liều 11,62 g/kg/ngày và liều 23,24 g/kg/ngày có tác dụng trong ức chế sự phát triển u hạt tương đương với prednisolon liều 5mg/kg/ngày ( $p > 0,05$ ). Kết quả này phù hợp với đặc tính chống viêm của các vị thuốc thành phần và được xem là kết quả của sự phối kết hợp hợp lý của các vị thuốc thành phần để tạo ra được tác dụng tác dụng chống viêm với hiệu quả rõ rệt.

Một số nghiên cứu của các tác giả đã công bố cũng đã khẳng định tác dụng chống viêm của các dược liệu thành phần. Tectorigenin tách chiết từ thân rễ Xạ can có tác dụng giảm đau rõ rệt nhất ở liều 100 mg/kg cân nặng chuột nhất. Với liều 60 mg/kg cân nặng chuột cống, tectorigenin có tác dụng chống viêm cấp và mạn[20]. Tràu không là vị thuốc được dân gian dùng để sát trùng, chống lở loét, chống viêm nhiễm...[35]. Trong nghiên cứu này, tác dụng chống viêm tập trung vào đánh giá tác dụng chống viêm mạn, thể hiện thông qua tác dụng làm tăng khả năng ức chế tạo u hạt ở chuột, với mục tiêu đánh giá tác dụng liên quan trên lâm sàng là điều trị viêm họng mạn tính. Các biểu hiện chống viêm khác của bài thuốc cũng cần được nghiên cứu sâu hơn.

## KẾT LUẬN

### 1. VỀ TÍNH AN TOÀN CỦA BTVHMTHV

#### 1.1. Độc tính cấp:

Chưa tìm thấy LD<sub>50</sub> của bài thuốc viêm họng mạn tính HV theo đường uống trên chuột nhắt trắng. Với liều cao nhất cho chuột uống là 249,0 g/kg thể trọng không có chuột nào chết, cũng không có biểu hiện độc tính, chứng tỏ bài thuốc viêm họng mạn tính HV có tính an toàn cao.

#### 1.2. Độc tính bán trường diễn

Trên các lô chuột cống trắng cho uống cao chiết nước của bài thuốc viêm họng mạn tính HV liều 11,62g/kg/ngày (tương đương liều điều trị đã quy đổi từ liều trên người sang liều trên chuột cống trắng), và liều 34,86 g/kg/ngày, liên tục trong 28 ngày, cho thấy:

- Tình trạng chung gồm hoạt động, ăn uống, tình trạng lông, da, niêm mạc, chất tiết của chuột bình thường.

- Không gây ảnh hưởng đến sự phát triển cân nặng của chuột.

- Không làm thay đổi các chỉ số huyết học (số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, nồng độ huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu).

- Không làm thay đổi các chỉ tiêu sinh hóa máu bao gồm hoạt độ các enzym AST, ALT, Bilirubin toàn phần, Albumin, Creatinin và Cholesterol toàn phần.

- Không gây tổn thương mô bệnh học gan, lách, thận.

Như vậy bài thuốc viêm họng mạn tính HV an toàn ở các mức liều dùng và thời gian sử dụng uống 28 ngày liên tục trong nghiên cứu thực nghiệm trên chuột cống trắng.

### 2. VỀ TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM MẠN CỦA BTVHMTHV

Cao chiết nước của bài thuốc viêm họng mạn tính HV liều 11,62g/kg/ngày thể hiện tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây viêm mạn ở chuột cống trắng bằng amian, có ý nghĩa thống kê so với lô chứng gây bệnh không dùng thuốc, và tương đương so với Prednisolon liều 5mg/kg/ngày.

Cao chiết nước của bài thuốc viêm họng mạn tính HV liều 23,24g/kg/ngày thể hiện tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây viêm mạn ở chuột cống trắng bằng amian, có ý nghĩa thống kê so với lô chứng gây bệnh không dùng thuốc, và tương đương so với Prednisolon liều 5mg/kg/ngày.

**KIẾN NGHỊ**

Từ những kết quả của nghiên cứu thu được đưa ra các khuyến nghị tiếp tục nghiên cứu đánh giá sâu hơn về tác dụng chống viêm trên thực nghiệm và tiến hành nghiên cứu lâm sàng để qua đó có thể áp dụng chế phẩm rộng rãi trên lâm sàng an toàn và hiệu quả.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ngô Ngọc Liễu** (2000), *Sinh lý niêm mạc đường hô hấp trên và ứng dụng*, Nội san tai mũi họng, tập 1, tr. 68 - 74.
2. **Ngô Ngọc Liễu** (2001), *Giản yếu tai mũi họng* tập 3, Nhà xuất bản Y học.
3. **Nguyễn Nhược Kim** (2011), *Lý luận Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam.
4. **Bộ Y Tế**, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh về tai mũi họng*, Nhà xuất bản Y học, tr. 159-161.
5. **Phạm Xuân Sinh** (1988), *Góp phần nghiên cứu Cóc mẩn – một vị thuốc nam chữa ho*, Tạp chí YHCT số 43.
6. **Phạm Xuân Sinh và cộng sự** (1995), *Nghiên cứu phương thuốc cổ truyền "Nhị trần thang gia giảm"*, Báo cáo hội nghị khoa học YHCT, tr 79;82.
7. **Đỗ Việt Hương** (1997), *Nghiên cứu tác dụng của thuốc chỉ khái theo phân loại YHCT và ứng dụng lâm sàng*, luận văn thạc sỹ y học trường Đại học Y Hà Nội.
8. **Phạm Khánh Hòa**, *Tai mũi họng*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, tr.99.
9. **Trường đại học Y Hà Nội**, *Bài giảng Mắt – Tai mũi họng*, Nhà xuất bản Y học, tr 190.
10. **Phan Minh Tuấn**, *Các bệnh về Tai – Mũi Họng*, Nhà xuất bản Thanh Hóa, tr 139.
11. **Nguyễn Công Đức**, *Phòng và chữa bệnh Ngũ Quan*, Nhà xuất bản Văn hóa Thông tin, tr 122.
12. **Vũ Hải Long**, *Tìm hiểu & Phòng trị bệnh Tai Mũi Họng*, Nhà xuất bản Y học, tr 303.
13. **A-G-LICATREP**, *Cẩm nang Tai mũi họng*, Nhà xuất bản Y học, tr 54-55.
14. **Nguyễn Ngọc Dinh**, *Lâm sàng Tai mũi họng*, Nhà xuất bản Y học, tr 284.
15. **Trần Thúy**, *Bệnh ngũ quan Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, tr69.
16. **Trường đại học Y Hà Nội**, *Bệnh ngũ quan Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, tr 77 – 80.
17. **Lê Hòa**, *Chữa bệnh tại nhà bệnh Ngoại khoa thường gặp*, Nhà xuất bản Văn hóa thông tin, tr 165.



18. **Phùng Minh Lương** (2009), *Nghiên cứu tỷ lệ viêm mũi họng ở cộng đồng dân tộc Ê đê – Tây Nguyên*, Tạp chí Y học thực hành năm 2009 số 9 tập 675, tr 66 – 68.
19. **Đỗ Thị Phương** (1996), *Hiện trạng sử dụng thuốc YHCT ở một số cộng đồng nông thôn miền Bắc Việt Nam*, Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học năm 1996 viện YHCT Việt Nam 1996, tr 205.
20. **Đỗ Thị Thanh Huyền** (2016), *Nghiên cứu thành phần hóa học và hoạt tính sinh học của hai loài sâm đại hành (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb) và Xạ can (*Belamcanda chinensis* (L.) DC.)*, Luận án tiến sỹ hóa học, Học viện Khoa học và Công nghệ, VAST.
21. **Trần Thị Hải Vân** (2016), *Nghiên cứu tính an toàn và tác dụng kháng u sarcoma 180 của cốm cây sỏi rừng *Sarcandra Glabra* (Thunb) Nakai trên thực nghiệm*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
22. **Trần Minh Hiếu** (2016), *Đánh giá tác dụng của viên nang Hoạt huyết an não trên bệnh nhân nhồi máu não*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
23. **Đỗ Quốc Hương** (2016), *Nghiên cứu độc tính và hiệu quả điều trị của viên nang Lipidan trong điều trị hội chứng rối loạn lipid máu*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
24. **Nguyễn Thị Ngọc Dinh** (2006), *Cẩm nang về chữa các chứng bệnh tai mũi họng*, NXB Y học.
25. **Nguyễn Quang Trung và cs** (2006), *Tình hình sử dụng thuốc cho bệnh hô hấp cấp ở các nhà thuốc tây quận 6 và 8 thành phố Hồ Chí Minh*, Y học thực hành, số 7.
26. **Hoàng Duy Tân, Trần Văn Như** (1995), *Tuyển tập phương thang Đông Y*, Nhà xuất bản Đồng Nai.
27. **Tuệ Tĩnh** (1996), *Nam dược Thần Hiệu*, Nhà xuất bản Y học, tr 180.
28. **Lê Hữu Trác** (1998), *Hải thượng y tông tâm lĩnh*, Nhà xuất bản Y học.
29. **Đỗ Trung Đàm** (1996). *Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

30. **Hoàng Bảo Châu và Phạm Thị Lý** (1995), *Đánh giá tác dụng chữa ho trẻ em của thuốc “Bổ phế chỉ khái lộ” của xí nghiệp liên hiệp dược Hà Nam sản xuất*, Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học năm 1996, Viện YHCT TU, tr 177 – 178.
31. **BỘ Y TẾ**, *Dược điển Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học.
32. **Trần Văn Ôn, Lê Đình Bích** (2007), *Thực vật học*, Nhà xuất bản Y học.
33. **BỘ Y TẾ**, *Dược học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học.
34. **Đào Xuân Vinh** (2008), *Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hóa*, Nhà xuất bản Y học.
35. **Đỗ Tất Lợi** (2006), *Những cây và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học.
36. **Phạm Thị Bích Thảo** (2007), *Góp phần nghiên cứu tác dụng sinh học của vị thuốc Xạ can trong bệnh viêm họng*, Khóa luận dược sĩ trường Đại học Dược Hà Nội.
37. **Lai Thanh Hiền** (2015), *Nghiên cứu độc tính và hiệu quả của cốm “Tiền liệt HC” trong điều trị tăng sinh lành tính tuyến liệt tuyến*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
38. **Nguyễn Trần Thị Giáng Hương** (2003), *Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng dược lý của Cốt khí củ*, Tạp chí Y học thực hành, 1, 35 – 38.
39. **Đào Văn Phan, Nguyễn Ngọc Xuân, Nguyễn Thị Bích Thu** (2003), *Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của Thổ phục linh (Smilax Glabra Roxb, Lilia) trên thỏ*, Tạp chí nghiên cứu Y học, 24 (4), 15 – 19
40. **Bùi Thanh Hà** (2012), *Nghiên cứu hiệu quả điều trị bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát của bài thuốc HA-02*, Luận án Tiến sĩ Y học, Viện Y học cổ truyền Quân Đội.
41. **Lương Xuân Hưng** (2016), *Nghiên cứu độc tính cấp, tác dụng chống viêm giảm đau của cao lỏng TK1 trên thực nghiệm*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
42. **Huỳnh Thanh Ân, Nguyễn Hoàng Ngân, Trần Quốc Bảo** (2017), *Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của bài thuốc “Hạ áp-01” trên động vật thực nghiệm*, Tạp chí Y dược học quân sự, 2 (2017), tr 7 – 16.

43. **Đỗ Trung Phấn** (2013), *Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu ứng dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 46 – 49.
44. **Phí Ngọc Thuận** (2012), *Đánh giá tác dụng của “Hoạt huyết bổ máu Đại Bäck” trong điều trị thiếu máu não mạn tính*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam.
45. **Trần Thái Hà** (2012), *Nghiên cứu bài thuốc Thân thống trực ú thang trên thực nghiệm và tác dụng điều trị hội chứng thắt lưng hông do thoát vị đĩa đệm*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
46. **Nguyễn Thị Thanh Tú** (2016), *Nghiên cứu tính an toàn và tác dụng của viên nang cứng hoàng kinh trong điều trị viêm khớp dạng thấp*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
47. **Vũ Việt Hằng** (2016), *Nghiên cứu tác dụng của chế phẩm ‘Giáng chỉ tiêu khát linh’ điều trị rối loạn lipid máu trên động vật đái tháo đường type 2 trên thực nghiệm*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
48. **World Health Organization** (2013), *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.
49. **Tran Ba Huy** (1997), *ORL*, Paris, ellipse 448 – 453.
50. **D. Ayaches** (1997), *Angines aigues*, EMC Oto-rhino-laryngologie 1.
51. **Bonfils** (1996), *Pathologie ORL et cervico-faciale Paris*, ellipse 321 – 329.
52. **Fuller R.W.**, *Cough in Respiratory medicine*, W.B saunderd comany London 1995 volum 1, tr 242,238.
53. **Boies** (1978), *Anatomy and physiology of the oral cavity, pharyns and neck*, boies’s fundamentals of otolaryngology, W B. Saunders company, p.439-444.
54. **Gerhard Vogel Hans** (2012), *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer.
55. **OECD** (2001), *Guidance Document on the Recognition, Assessment and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation, acute oral toxicity*, Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment, No 19.