

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

BÙI TỬ

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ CỦA
VIÊN NANG THÔNG XOANG VƯƠNG HV
TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

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

BÙI TÚ

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ CỦA
VIÊN NANG THÔNG XOANG VƯƠNG HV
TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Chuyên ngành Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

Người hướng dẫn khoa học

PGS.TS. Lê Thị Thanh Nhạn

HÀ NỘI – 2020

LỜI CẢM ƠN

Hoàn thành luận văn này, với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn đến Đảng ủy, 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 bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Lê Thị Thanh Nhạn, người thầy hướng dẫn luôn theo sát, thường xuyên giúp đỡ, cho tôi nhiều ý kiến quý báu, sát thực trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

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.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn đến các thầy, các cô trong Hội đồng thông qua đề cương luận văn đã cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình hoàn thiện luận văn này.

Tôi vô cùng biết ơn gia đình, bạn bè, anh chị em đồng nghiệp đã động viên, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu, hoàn thành luận văn.

Mặc dù đã cố gắng rất nhiều, nhưng luận văn không tránh khỏi những thiếu sót; tác giả rất mong nhận được sự thông cảm, chỉ dẫn, giúp đỡ và đóng góp ý kiến của các nhà khoa học, của quý thầy cô, các cán bộ quản lý và các bạn đồng nghiệp.

Xin chân thành cảm ơn!

Hà Nội, tháng năm

Bùi Tứ

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nghiên cứu trong luận văn là trung thực và chưa được công bố trong bất cứ công trình nghiên cứu nào khác.

Hà Nội, tháng năm

Tác giả

Bùi Tứ

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

BN	Bệnh nhân
CS	Cộng sự
TMH	Tai mũi họng
VMX	Viêm mũi xoang
YHCT	Y học cổ truyền
YHHĐ	Y học hiện đại
WHO	Tổ chức Y tế thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Tổng quan về viêm mũi xoang theo y học hiện đại	3
1.1.1. Định nghĩa và khái niệm	3
1.1.1.1. Định nghĩa học viêm mũi xoang	3
1.1.1.2. Khái niệm viêm mũi xoang	3
1.1.2. Nguyên nhân gây viêm mũi xoang	4
1.1.3. Cơ chế bệnh sinh	5
1.1.4. Triệu chứng chính trong viêm mũi xoang.....	6
1.1.4.1. Triệu chứng cơ năng	6
1.1.4.2. Triệu chứng thực thể	6
1.1.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm mũi xoang	6
1.1.6. Điều trị.....	7
1.2. Tổng quan về viêm mũi xoang theo y học cổ truyền.....	8
1.2.1. Viêm mũi xoang mạn tính theo y học cổ truyền.....	8
1.2.1.1. Bệnh danh	8
1.2.1.2. Bệnh nguyên	8
1.2.1.3. Bệnh sinh và thể bệnh.....	8
1.2.2. Một số bài thuốc điều trị viêm mũi xoang theo y học cổ truyền	10
1.3. Tổng quan về quá trình viêm trong cơ thể	11
1.3.1. Khái niệm	11
1.3.2. Nguyên nhân	11
1.3.3. Phân loại.....	12
1.3.4. Những rối loạn trong quá trình viêm	12
1.3.5. Điều trị viêm	14
1.3.5.1. Viêm do vi khuẩn.....	14

1.3.5.2. Viêm vô khuẩn	14
1.4. Tình hình nghiên cứu về viêm mũi xoang.....	14
1.4.1. Một số công trình nghiên cứu về viêm mũi xoang	14
1.4.2. Một số mô hình nghiên cứu tác dụng chống viêm, tác dụng điều trị viêm mũi xoang trên động vật thực nghiệm	16
1.4.2.1. Mô hình đánh giá tác dụng chống viêm cấp	16
1.4.3.2. Mô hình đánh giá tác dụng chống viêm mạn.....	18
1.4.3.3. Mô hình đánh giá tác dụng chống viêm khác	20
1.4.3.4. Mô hình nghiên cứu tác dụng điều trị viêm xoang- mũi trên động vật thực nghiệm.....	20
1.5. Tổng quan về viên nang Thông xoang vương HV	21
1.5.1. Xuất xứ viên nang Thông xoang vương HV	21
1.5.2. Công thức viên nang Thông xoang vương HV	21
1.5.3. Phân tích tác dụng của các vị thuốc	24
1.6. Tổng quan về thuốc sử dụng đối chứng trong nghiên cứu.....	25
1.6.1. Carrageenin	25
1.6.2. Diclofenac	25
1.6.3. Prednisolon.....	25
CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	27
2.1. Chất liệu, đối tượng nghiên cứu.....	27
2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu.....	27
2.1.2. Động vật nghiên cứu	28
2.1.3. Thuốc tham chiếu và hóa chất dùng trong nghiên cứu	29
2.1.4. Phương tiện và trang thiết bị dùng trong nghiên cứu	30
2.2 Phương pháp nghiên cứu.....	30
2.2.1. Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp và mạn của viên Thông xoang vương HV trên động vật thực nghiệm	30

2.2.1.1. Đánh giá tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng trên chuột nhắt trắng.....	30
2.3.1.2. Đánh giá tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây u hạt ở chuột cống trắng	31
2.3.2. Đánh giá tác dụng chống viêm của viên Thông xoang vương HV trên mô hình gây viêm xoang - mũi ở thỏ	33
2.4 Phương pháp xử lý số liệu	35
2.5. Các biện pháp khắc phục sai số	35
2.6. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	35
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	36
3.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp.....	36
3.2. Kết quả đánh giá tác dụng chống viêm mạn	39
3.2.1. Kết quả đánh giá trọng lượng u hạt trước khi sấy khô.....	39
3.2.2. Kết quả đánh giá trọng lượng u hạt sau khi sấy khô.....	40
3.3. Kết quả đánh giá tác dụng của viên Thông xoang vương HV trên mô hình gây viêm xoang - mũi (Rhinosinusitis) ở thỏ.....	41
3.3.1. Kết quả đánh giá các triệu chứng phù nề, xuất tiết.....	41
3.3.2. Kết quả đánh giá mức độ viêm niêm mạc xoang.....	42
3.3.3. Kết quả đánh giá mức độ viêm xương xoang	44
3.3.4. Kết quả xét nghiệm bạch cầu, công thức bạch cầu trong máu.....	46
3.3.5. Kết quả nuôi cấy đánh giá tình trạng nhiễm khuẩn của chất tiết từ xoang hàm trên.....	47
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	48
4.1. Về tác dụng chống viêm cấp và mạn của viên nang Thông xoang vương HV trên động vật thực nghiệm.	49
4.1.1. Tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng chuột nhắt trắng.....	50
4.1.2. Tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây u hạt thực nghiệm.....	55

4.2. Về tác dụng điều trị viêm xoang của viên nang Thông xoang vương HV trên động vật thực nghiệm	57
4.2.1. Về mô hình gây viêm xoang trên thực nghiệm.....	57
4.2.2. Về tác dụng điều trị viêm xoang của viên nang Thông xoang vương HV trên động vật thực nghiệm.....	58
4.2.2.1. Về kết quả đánh giá các triệu chứng phù nề, xuất tiết.....	58
4.2.2.2. Về kết quả đánh giá mức độ viêm niêm mạc và viêm xương xoang hàm trên	59
KẾT LUẬN	63

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Phụ lục: HÌNH ẢNH NGHIÊN CỨU

Phụ lục: QUY TRÌNH SẢN XUẤT TÓM TẮT VIÊN NANG THÔNG XOANG VƯƠNG HV

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Thành phần bài thuốc Thông xoang vương HV	22
Bảng 2.1. Công thức viên nang Thông xoang vương HV hàm lượng 500mg	27
Bảng 2.2. Số lượng động vật thực nghiệm.....	29
Bảng 3.1 Ảnh hưởng của Thông xoang vương HV đến thể tích dịch rỉ viêm	36
Bảng 3.2 Ảnh hưởng của Thông xoang vương HV đến số lượng bạch cầu ...	37
Bảng 3.3 Ảnh hưởng của Thông xoang vương HV đến hàm lượng protein ..	38
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của Thông xoang vương HV đến khối lượng u hạt.....	39
Bảng 3.5. Ảnh hưởng của Thông xoang vương HV đến mức độ viêm niêm mạc xoang	40
Bảng 3.6. Ảnh hưởng của Thông xoang vương HV đến mức độ viêm xương xoang	41
Bảng 3.7. Ảnh hưởng của Thông xoang vương HV đến bạch cầu, công thức bạch cầu trong máu.....	42
Bảng 3.8: Ảnh hưởng của Thông xoang vương HV đến tình trạng nhiễm khuẩn của chất tiết từ xoang hàm trên	44
Bảng 3.9. Ảnh hưởng của viên nang Thông xoang vương HV đến bạch cầu, công thức bạch cầu trong máu chuột (Mean \pm SD, n = 08).....	46
Bảng 3.10. Tỷ lệ % cấy khuẩn dương tính.....	47

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Phân loại viêm mũi xoang.....	4
Hình 1.2. Diễn biến phản ứng viêm.....	13
Hình 2.1. Viên nang Thông xoang vương HV.....	28

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của “Thông xoang vương HV” trên mô hình gây viêm màng bụng trên chuột nhắt trắng	31
Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn của “Thông xoang vương HV” trên mô hình gây u hạt ở chuột cống trắng.....	32
Sơ đồ 2.3. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng viên Thông xoang vương HV trên mô hình gây viêm xoang - mũi (Rhinosinusitis) ở thỏ.....	34

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm mũi xoang (VMX) được hiểu chung là tình trạng viêm niêm mạc lót trong các xoang [1]. Đây là một trong những bệnh lý phổ biến không chỉ các nước đang phát triển như Việt Nam mà ngay cả ở các nước có nền y tế phát triển thì tỉ lệ viêm mũi xoang mạn tính của người dân vẫn còn cao. Ở Mỹ, viêm mũi xoang ảnh hưởng đến 14% dân số (30 triệu người) với chi phí ước tính khoảng 3,4 tỉ đô la mỗi năm. Còn ở Việt Nam, bệnh nhân viêm mũi xoang chiếm 2 – 5% dân số [2], [3].

Viêm mũi xoang là một bệnh lý không trực tiếp đe dọa đến tính mạng người bệnh, nhưng có thể gây ảnh hưởng đến sinh hoạt, khả năng lao động và tập trung người bệnh, ảnh hưởng đến chất lượng sống và sức khỏe của người bệnh về lâu dài [4].

Nhiễm khuẩn và dị ứng là một trong những nguyên nhân chính gây viêm mũi xoang. Sinh lý bệnh viêm mũi xoang bao gồm quá trình viêm, phù nề, xuất tiết dịch, làm cản trở sinh lý bình thường của niêm mạc mũi xoang, làm xuất hiện các triệu chứng khó chịu cho người bệnh như là ngạt mũi, tắc mũi, chảy mũi, đau đầu... Quá trình này kéo dài làm thay đổi cấu trúc và sinh lý mũi xoang, ảnh hưởng đến sức khỏe và tinh thần người bệnh [5].

Y học hiện đại có nhiều chế phẩm điều trị viêm mũi xoang, chủ yếu là kháng sinh và kháng Histamin, corticoid ... bằng cả dạng uống, xịt, rửa trong với những hiệu quả nhất định. Tuy nhiên các thuốc kháng Histamin H₁ và corticoid mang lại hiệu quả cao và tức thời nhưng có nhiều tác dụng không mong muốn, một số bệnh nhân bị dị ứng thuốc hay phát sinh hiện tượng lờn thuốc sau một thời gian sử dụng... Vì vậy cần phải thận trọng khi dùng kéo dài, đó là một trong số những tồn tại cần được khắc phục [6], [7], [8].

Y học cổ truyền không có bệnh danh “viêm mũi xoang” nhưng có thể căn cứ vào các chứng trạng biểu hiện rõ nhất trên lâm sàng của bệnh nhân mà

xếp viêm mũi xoang vào phạm vi các chứng “tỵ uyên”, “tỵ cừ”, “não lậu”. Y học cổ truyền nước ta đã có lịch sử lâu đời về điều trị các bệnh lý nội khoa nói chung và viêm xoang mũi nói riêng, được lưu trữ và truyền bá rộng rãi trong quần chúng và trong các y văn cổ, với những hiệu quả ngày càng được chứng minh trên thực tiễn lâm sàng [9], [10].

Trong nhiều năm trở lại đây, các bác sỹ tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh đã kế thừa, nghiên cứu, ứng dụng nhiều kinh nghiệm quý báu từ ngàn xưa để lại, trong đó có bài thuốc “Thông xoang vương HV” đã được sử dụng theo phương pháp kê đơn truyền thống điều trị cho bệnh nhân viêm xoang mũi ở các mức độ khác nhau, đạt được hiệu quả cao trên lâm sàng.

Chúng tôi nhận thấy bài thuốc có tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng như hắt hơi, chảy nước mũi, nước mũi hôi... Tuy nhiên, sử dụng thuốc dưới dạng cao lỏng theo phương pháp kê đơn và sắc thuốc truyền thống còn nhiều bất tiện như bảo quản khó khăn, bất cập cho người sử dụng khi phải di chuyển... Vì vậy, chúng tôi đã cải dạng sử dụng bài thuốc dưới dạng viên nang và có tên là “Thông xoang vương HV”, với nhiều tiềm năng về điều trị cũng như giá trị kinh tế, hứa hẹn có thể đem lại một giải pháp mới trong điều trị viêm mũi xoang.

Để có thêm cơ sở khoa học, mở rộng phạm vi sử dụng thuốc, mang lại sự tiện dụng cho người bệnh, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “*Đánh giá tác dụng điều trị của viên nang Thông xoang vương HV trên động vật thực nghiệm*”, với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá tác dụng chống viêm cấp và mạn của viên nang Thông xoang vương HV trên động vật thực nghiệm.
2. Đánh giá tác dụng điều trị viêm xoang của viên nang Thông xoang vương HV trên động vật thực nghiệm.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về viêm mũi xoang theo Y học hiện đại

1.1.1. Dịch tễ và khái niệm

1.1.1.1. Dịch tễ học viêm mũi xoang

Viêm mũi xoang là một bệnh rất thường gặp ở nước ta, chiếm tỷ lệ 2 - 5% dân số nói chung ở mọi lứa tuổi, không có sự khác nhau về tỷ lệ viêm giữa 2 giới. Bệnh có xu hướng ngày một tăng lên cùng với sự thay đổi về môi trường sống và môi trường làm việc.

Xoang sàng là xoang có thể bị viêm sớm nhất, thậm chí từ lúc mới sinh, tiếp theo là xoang hàm, có thể bị viêm từ lúc 4 - 5 tuổi, các xoang khác thường bị viêm muộn hơn. Viêm xoang thường kết hợp với viêm mũi, ít gặp viêm xoang đơn độc

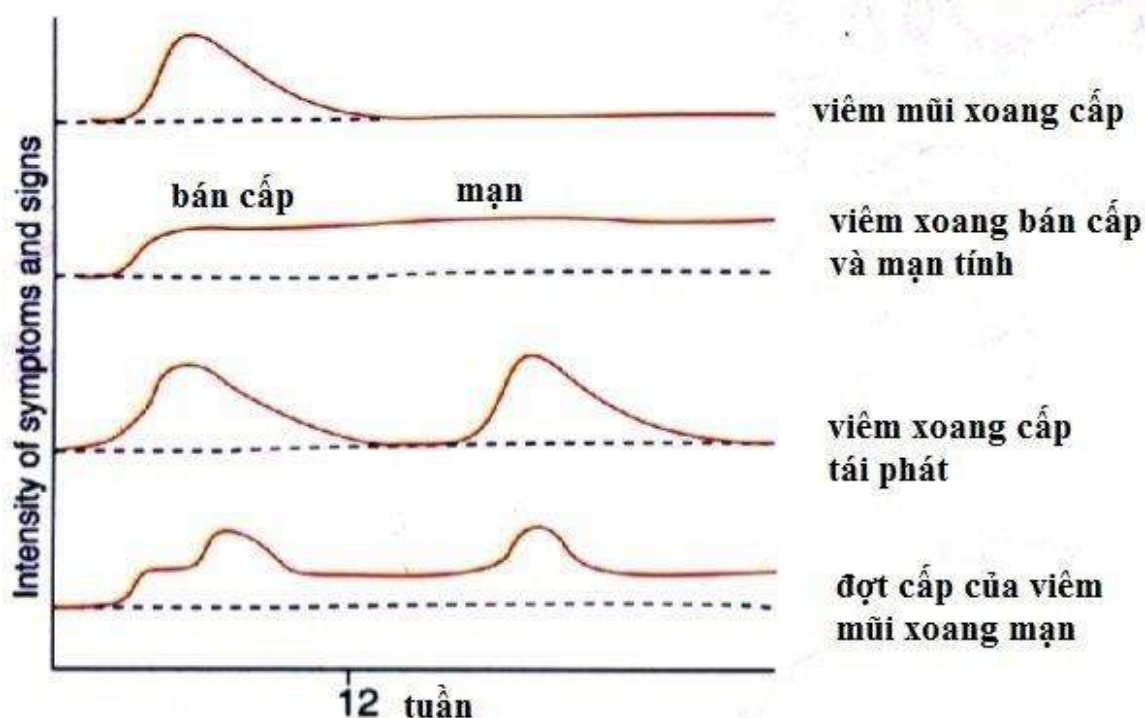
Có nhiều yếu tố nguy cơ gây bệnh viêm xoang như môi trường ô nhiễm, điều kiện ăn ở, nơi làm việc ẩm thấp, không vệ sinh, hoá chất độc hại, khói, bụi, nghề nghiệp, sự thay đổi của môi trường, thời tiết...[11], [12].

1.1.1.2. Khái niệm viêm mũi xoang

Viêm mũi xoang là tình trạng viêm niêm mạc lót trong các xoang. Đến nay người ta nhận thấy rằng đối với đa số các trường hợp bệnh lý viêm niêm mạc xoang có nguồn gốc từ mũi, thì tổn thương ảnh hưởng đến cả niêm mạc lông chuyển mũi và xoang, vì vậy, thuật ngữ viêm mũi xoang chính xác hơn vì nó chỉ bản chất của quá trình viêm xoang. Viêm mũi xoang là thuật ngữ được dùng hiện nay ở nhiều nước trên thế giới thay thế cho thuật ngữ viêm xoang kinh điển.[11].

Phân loại viêm mũi xoang theo thời gian bị viêm gồm có: cấp tính (từ 4 tuần trở lại), bán cấp tính (4-12 tuần) và mạn tính (trên 12 tuần). Bên cạnh đó có thể phân chia thành viêm mũi xoang cấp tính tái phát (lớn hơn hoặc bằng 4

đợt trong một năm mà không có triệu chứng của viêm mũi xoang mạn tính) và viêm mũi xoang cấp tính kịch phát [7],[11],[12].



Hình 1.1. Phân loại viêm mũi xoang

1.1.2. Nguyên nhân gây viêm mũi xoang

Có nhiều nguyên nhân gây viêm mũi xoang. Nguyên nhân do nhiễm khuẩn thường gây viêm mũi xoang thứ phát sau khi nhiễm siêu vi, sau đợt viêm mũi, viêm amidan, sâu răng... Viêm mũi xoang dị ứng do niêm mạc mũi xoang phản ứng mẫn cảm với các yếu tố kích thích như khói bụi, hóa chất....

Viêm mũi xoang mạn tính xảy ra sau viêm mũi xoang cấp tính, thường xảy ra do tình trạng thông khí và dẫn lưu mủ bị cản trở hoặc do sai sót trong quá trình điều trị. Hoặc do vi trùng bị tích lũy trong các xoang sàng vốn là các hốc nằm sâu, có cấu trúc sắp xếp như tổ ong. Hoặc do ngay từ đầu tình trạng viêm mũi xoang cấp không được điều trị tích cực và dứt điểm thì sẽ chuyển sang viêm mũi xoang mạn tính [13]. Ngoài ra còn có tình trạng viêm mũi xoang mạn tính trên nền viêm mũi xoang dị ứng.

Các nguyên nhân và yếu tố thuận lợi khác như dị hình, khối u vùng mũi xoang, chấn thương, bệnh trào ngược dạ dày – thực quản, rối loạn chuyển hóa, suy giảm miễn dịch, môi trường ô nhiễm... cũng góp phần gây ra viêm mũi xoang [1], [13], [14].

1.1.3 Cơ chế bệnh sinh

3 yếu tố chủ yếu trong sinh lý bình thường của mũi xoang là: độ thông thoáng của lỗ khe, chức năng lông chuyển và chất lượng của sự chế tiết nhày. Vì vậy, 3 quá trình chủ yếu dẫn đến viêm mũi xoang là tắc nghẽn lỗ thông mũi xoang, ứ đọng chất tiết trong xoang và viêm nhiễm xoang.

Sinh bệnh học đầu tiên có ý nghĩa quan trọng nhất là phù nề lớp niêm mạc quanh lỗ thông tự nhiên. Sự tắc nghẽn lỗ thông xoang tạo ra sự kém thông khí ở các xoang bị ảnh hưởng. Khi chức năng lông chuyển bị rối loạn, lớp phủ nhày không hoạt động bình thường, yếu tố đề kháng tại chỗ bị giảm. Khi lỗ thông bị tắc, chất tiết bị ứ lại. Ban đầu, có sự ra tăng thoáng qua áp suất trong mũi theo sau áp suất âm trong mũi là hậu quả của sự giảm oxy trong xoang. Sự thở qua mũi giảm là hậu quả của nhiều yếu tố gây phù niêm mạc và giảm oxy. Hắt hơi, sổ mũi, hỉ mũi làm cho vi trùng có thể đi vào trong xoang và lần nữa sự ứ đọng chất tiết xảy ra. Lông chuyển đòi hỏi phải có dịch vừa phải để đập và hoạt động bình thường. Môi trường lông chuyển bình thường được tạo bởi lớp nhày đôi: lớp nhày nông quánh gọi là lớp gel, lớp thanh dịch bên dưới gọi là lớp sol. Chức năng lông chuyển bị giảm, độ quánh của dịch mũi thay đổi là môi trường phát triển cho vi trùng.

Biểu mô lót trong mũi xoang với chức năng vận chuyển nhày của lông chuyển rất quan trọng với sinh lý bình thường của mũi xoang. Vì thế, hiểu các yếu tố làm suy giảm chức năng vận chuyển nhày lông chuyển để hiểu viêm mũi xoang. Trong quá trình điều trị cho bệnh nhân viêm mũi xoang, điều đầu tiên là xác định xem có yếu tố tại chỗ, tại vùng hay yếu tố toàn thân phối hợp

không. Nhiễm trùng đường hô hấp trên thường cũng có thể ảnh hưởng đến niêm mạc xoang bởi biểu mô của xoang giống biểu mô của mũi.

1.1.4. Triệu chứng chính trong viêm mũi xoang

1.1.4.1. Triệu chứng cơ năng

Chủ yếu là ngạt mũi, chảy mũi, các biểu hiện dị ứng ...

Ngạt mũi, tắc mũi thường xuyên, liên tục hay từng đợt, có thể cả 2 bên mũi.

Chảy nước mũi, xì mũi hay khạc mũi nhày hoặc đặc thường xuyên. Mũi chảy xuống họng làm cho bệnh nhân phải đằng hắng, thường thấy vướng mắc ở họng. Đây là triệu chứng cơ năng rất có giá trị chẩn đoán [13].

54% bệnh nhân có biểu hiện dị ứng, thường xuất hiện khi thay đổi thời tiết. Nhiều bệnh nhân trong năm đầu biểu hiện của một viêm mũi xoang dị ứng nhưng khi đến khám lại điển hình của một viêm mũi xoang mũi [6].

Ngoài ra có thể có đau nhức vùng mặt, mắt hoặc giảm cảm giác ngửi, kèm theo bệnh nhân có thể bị đau đầu, ho, mệt mỏi, hơi thở hôi...

1.1.4.2. Triệu chứng thực thể

Soi mũi có thể thấy dịch mũi nhày hoặc mũi đặc ở khe giữa, đôi khi khe trên; Niêm mạc hốc mũi viêm phù nề hoặc thoái hoá thành polyp; Ngoài ra có thể thấy các cấu trúc giải phẫu bất thường như: vẹo lệch vách ngăn, bóng hơi cuốn giữa, V.A quá phát,... [6],[15].

1.1.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm mũi xoang

Dựa vào các triệu chứng chính gồm đau và nhức ở vùng mặt, sưng và nề vùng mặt, tắc ngạt mũi, chảy mũi, dịch đổi màu hoặc mũi ra mũi sau, ngửi kém hoặc mất ngửi, có mũi trong hốc mũi, sốt.

Các triệu chứng phụ gồm đau đầu, thở hôi, mệt mỏi, đau răng, ho, đau nhức ở tai

Đối với viêm mũi xoang mạn, có thể thấy các triệu chứng thực thể qua soi mũi, gồm dịch mũi nhày hoặc mũi đặc ở khe giữa, đôi khi khe trên; Niêm

mạc hốc mũi viêm phù nề hoặc thoái hoá thành polyp; Có thể thấy các cấu trúc giải phẫu bất thường như: vẹo lệch vách ngăn, bóng hơi cuốn giữa, V.A quá phát,... Các triệu chứng này kéo dài trên 12 tuần [1], [12].

1.1.6. Điều trị

Nguyên tắc điều trị gồm có lưu thông đường thở, làm sạch các hốc xoang, khôi phục hoạt động của niêm mạc mũi xoang, làm thông thoáng đường dẫn lưu tự nhiên của xoang.

Việc điều trị cần kết hợp điều trị nội khoa và ngoại khoa, cụ thể như sau:

(1) Nội khoa là phương pháp căn bản, chỉ khi điều trị nội khoa tích cực nhưng không hiệu quả mới điều trị ngoại khoa [5].

Điều trị nội khoa gồm điều trị tại chỗ và điều trị toàn thân.

Điều trị tại chỗ gồm xì sạch mũi, nhỏ mũi bằng thuốc co mạch; Khí dung bằng thuốc kháng sinh, kháng viêm (thường dùng nhóm steroid); Xông hơi nước nóng pha tinh dầu.

Điều trị toàn thân gồm làm lỏng chất xuất tiết bằng cách điều chỉnh tiết dịch nhày nhằm làm loãng lượng nhày mủ trong các xoang tạo điều kiện dẫn lưu mủ nhày ra ngoài [11],[14]; Dùng thuốc chống viêm để làm giảm phù nề, giảm tiết dịch; Dùng thuốc kháng sinh theo kháng sinh đồ, nếu không có kháng sinh đồ thì dùng kháng sinh phổ rộng điều trị bao vây; Nâng cao thể trạng, tăng sức đề kháng.

Điều trị ngoại khoa được áp dụng khi điều trị nội khoa tích cực không hiệu quả hoặc có biến chứng.

Ngày nay, phẫu thuật nội soi chức năng mũi xoang được áp dụng rộng rãi ở nước ta. Phương pháp mổ nội soi mũi xoang thời gian phẫu thuật được rút ngắn và đem lại kết quả cao hơn, tránh được nhiều tai biến [16],[17]. Tuy nhiên, phẫu thuật chỉ tạo điều kiện chứ không khỏi bệnh nên cần chú trọng các phương pháp điều trị nội khoa sau phẫu thuật và các biện pháp phòng bệnh, tránh các tác nhân kích thích dễ gây dị ứng [18], [19], [20].

1.2. Tổng quan về viêm mũi xoang theo Y học cổ truyền

1.2.1 Viêm mũi xoang mạn tính theo Y học cổ truyền

1.2.1.1 Bệnh danh

Y học cổ truyền không có bệnh danh “viêm mũi xoang”. Có thể căn cứ vào các chứng trạng biểu hiện rõ nhất trên lâm sàng của bệnh nhân mà có thể xếp viêm mũi xoang vào phạm vi các chứng “tỵ uyên”, “tỵ cừ”, “não lậu” [9],[10].

1.2.1.2. Bệnh nguyên

Trong “Nội kinh” những ghi chép về bệnh này cũng có rất nhiều. Đến đời Thanh, trong sách có ghi “phế khí thông với mũi, nếu tạng phủ có hàn, hàn khí sẽ vào mũi, khiến cho tân dịch không tự thu được”. Sách này cho rằng phế khí hư hàn là nguyên nhân bên trong của bệnh “phế khí nhiễm hàn, hàn khí thượng đạt” gây nên bệnh. Các sách đều thống nhất nguyên nhân gây bệnh là do phong, hàn, nhiệt thừa cơ chính khí sơ hờ hoặc suy giảm mà xâm nhập vào gây nên bệnh

Mũi là nơi khai khiếu của phế, phế khí thông ra mũi. Viêm xoang cấp và mạn là do nhiệt độc của ngoại tà phạm phế, phát ra mũi mà thành bệnh.

Viêm mũi xoang mạn tính nằm trong hoàn cảnh tạng phủ khí huyết hao tổn: do bẩm sinh bất túc, bệnh lâu ngày không khỏi, lao động và nghỉ ngơi không hợp lý, hoặc phòng dục quá độ làm tinh huyết tạng phủ suy giảm mà phát sinh bệnh tật [10], [21].

1.2.1.3. Bệnh sinh và thể bệnh

Bệnh của khoang mũi đa phần là do bởi phế khí bất túc, vệ biểu bất cố, nên dễ cảm thụ phải ngoại tà. Phế mất chức năng thanh túc dễ dẫn đến tà độc đình lưu lại hoặc do ăn uống thất thường hay lao lực quá độ sẽ làm tổn thương tỳ. Tỳ khí hư nhược, chức năng kiện vận của tỳ bị suy giảm, thăng giáng bị rối loạn, thấp trọc đình ngưng lại làm ảnh hưởng đến mũi mà dẫn đến. Nếu như thể trạng hư nhược làm chính khí không thắng được tà khí, dẫn đến tà

độc bị lưu lại mà không trừ đi được, làm tắc trở ở mạch lạc của khoang mũi, làm khí huyết bị trở ngưng, bệnh tật ở khoang mũi sẽ nặng lên.

(1) Viêm mũi mạn tính do phong hàn, phong nhiệt làm phế khí mất điều hòa, pháp chữa là khu phong, tuyên phế.

(2) Viêm mũi dị ứng là do phế khí và vệ khí không khống chế được phong hàn xâm nhập mà gây bệnh, pháp chữa là bổ khí cố biểu, khu phong tán hàn.

(3) Viêm xoang, gồm viêm xoang dị ứng và viêm xoang nhiễm trùng. Viêm xoang dị ứng là do phong hàn kết hợp phế khí hư, vệ khí hư. Pháp chữa là bổ khí cố biểu, khu phong tán hàn.

Viêm xoang nhiễm trùng là do phong nhiệt, nhiệt độc gây ra, có thể cấp tính hoặc mạn tính:

Cấp tính là bệnh mới phát, ngạt mũi, chảy mũi vàng, có mủ, ấn xoang hàm và xoang trán đau, viêm hốc mũi kèm theo các chứng trạng toàn thân như sợ lạnh, sốt, đau đầu. Pháp chữa là thanh phế nhiệt giải độc.

Mạn tính là bệnh kéo dài, xoang hàm và xoang trán ấn đau, thường chảy mũi có mủ, mùi hôi, khứu giác giảm, nhức đầu thường xuyên. Pháp chữa là dưỡng âm, nhuận táo, thanh nhiệt giải độc [9].

1.2.2. Một số bài thuốc điều trị viêm mũi xoang theo Y học cổ truyền

(1) Ngọc bình phong tán

Sinh hoàng kỳ 160g

Bạch truật 80 g

Phòng phong 40g

Phân tích: Sinh hoàng kỳ có tác dụng ích khí cố biểu chỉ hãn, được dùng với liều cao có vai trò là Quân dược. Bạch truật để kiện tỳ ích khí, hỗ trợ cho tác dụng bổ khí, chỉ hãn của Hoàng kỳ là Thân dược. Phòng phong có tác dụng khu phong tán tà ở biểu, kết hợp với tác dụng của Hoàng kỳ ở biểu để cố

biểu chỉ hãn là Tá dược. Toàn bài thuốc có tác dụng ích khí, cố biểu, chỉ hãn; chủ trị chứng biểu hư tự hãn.

Cách dùng: Tất cả tán bột mịn, mỗi lần uống 12g, ngày uống 2 – 3 lần.

(2) Thương nhĩ tử tán

Thương nhĩ tử	40
Tân di	20
Bạch chỉ	40
Bạc hà	20

Phân tích: Thương nhĩ tử khu phong, tán tà, thượng thông não đĩnh, ngoại đạt bì phu, có tác dụng thông ty khiếu, chỉ thống. Tân di thông cửu khiếu, tán phong nhiệt, trợ vị trung thăng dương khí thượng hành đầu não. Bạc hà thanh tán phong nhiệt, tiết phế sơ can, thanh lợi đầu mục. Bạch chỉ chủ thủ túc dương minh, thượng hành đầu diện, có thể thông khiếu, giải biểu tà, tán phong hàn, trừ thấp. Toàn bài có tác dụng sơ phong tán tà, trừ thấp, thông khiếu vùng đầu mặt, thăng dương khí, chỉ thống; chủ trị chứng Ty uyên do phong hàn hoặc phong nhiệt.

Cách dùng: Tất cả tán bột mịn, mỗi lần uống 8g, ngày uống 2 – 3 lần.

(3) Tán phong thanh nhiệt tán

Tân di 100g	Khương hoạt 30g
Bạch chỉ 30g	Phòng phong 20g
Hoàng cầm 40g	Cam thảo 20g

Chủ trị: Mũi hay chảy nước vàng đục, mũi hôi, ngọt ngạt, trán và thái dương bứt rứt khó chịu, đau thường vào thời gian cố định trong ngày, lâu ngày sẽ ra mủ hôi, đầu choáng, hoa mắt, hay quên, mệt mỏi.

Cách dùng và liều lượng: Các vị sao qua, tán bột mịn. Mỗi lần uống 10g hòa vào nước sôi, khuấy đều uống cả bã trước cơn đau 30 phút.

(4) Tân chỉ thấu khiếu

Tân di 09g Bạc hà 07g,

Hoàng bá 15g Bạch chỉ 10g

Chủ trị: chảy nước mũi vàng, đau đầu, ngạt mũi, tắc mũi.*Cách dùng và liều lượng:* Sắc 2 lần, trộn đều 2 nước sắc. Ngày 01 thang chia 02 lần.

(5). Một số vị thuốc dân gian chữa viêm mũi xoang

Vỏ quả vải sấy khô, nghiền bột, đựng trong bình kín, lấy một ít bột hít vào trong mũi, ngày làm 02 lần có tác dụng thông mũi.

Lá cứt lợn tươi, giã nát, nhỏ mũi ngày 2-3 lần [23].

1.3. Tổng quan về quá trình viêm trong cơ thể**1.3.1. Khái niệm**

Phản ứng viêm là một phản ứng bảo vệ cơ thể của hệ miễn dịch trước sự tấn công của các kháng nguyên lạ với cơ thể đến từ môi trường bên ngoài (vi sinh vật, tác nhân vật lý, hóa học) hay từ bên trong (hoại tử do thiếu máu cục bộ, bệnh tự miễn...). Đây là một đáp ứng miễn dịch tự nhiên. Quá trình viêm thường kèm theo các triệu chứng sưng, nóng, đỏ, đau do mạch máu sung huyết, tăng tính thấm thành mạch, bạch cầu xâm nhập vào mô viêm, tiết các chất trung gian hóa học nhằm tiêu diệt hoặc trung hòa các tác nhân gây tổn thương. Khi viêm cấp không loại trừ triệt để có thể trở thành viêm mạn tính [24].

1.3.2. Nguyên nhân

Nguyên nhân gây viêm rất phức tạp, có thể chia làm 2 loại gồm nguyên nhân bên ngoài và nguyên nhân bên trong.

Nguyên nhân bên ngoài gồm các nguyên nhân cơ học, vật lý, hóa học, vi sinh vật, nấm.

Nguyên nhân bên trong do các sản phẩm chuyển hóa, quá trình hoại tử, phản ứng tự miễn.

Trên thực tế, hai nguyên nhân này thường kết hợp và đan xen với nhau [24], [25].

1.3.3. Phân loại

Phân loại theo nguyên nhân gây viêm được chia thành 2 loại là viêm nhiễm khuẩn và viêm vô khuẩn.

Phân loại theo diễn biến bệnh được chia thành viêm cấp và viêm mạn. Cấp khi thời gian ngắn và có đặc điểm tiết dịch chứa nhiều protein huyết tương, bạch cầu đa nhân trung tính, mạn tính khi diễn biến lâu và đặc điểm mô bệnh học là sự xâm nhập của lympho bào và đại thực bào, tăng sinh mạch máu và mô xơ.

Phân loại theo dịch rỉ viêm được chia thành nhiều loại như viêm thanh dịch, viêm mủ, viêm tơ huyết...[4], [25].

1.3.4. Những rối loạn trong quá trình viêm

Bao gồm rối loạn vận mạch, tạo dịch rỉ viêm, bạch cầu xuyên mạch, rối loạn chuyển hóa, tăng sinh tế bào - lành vết thương [24], [26], [27].

(1) Rối loạn vận mạch

Bao gồm các hiện tượng co mạch, sung huyết tĩnh mạch, ứ máu. Co mạch thường xảy ra nhanh và ngắn. Quá trình sung huyết tĩnh mạch là quá trình tốt cho cơ thể, có tác dụng làm sạch ổ viêm, chuẩn bị cho quá trình sửa chữa, ngăn cản sự lan rộng của tác nhân gây bệnh. Ứ máu giúp cô lập ổ viêm, tăng cường quá trình sửa chữa.

(2) Tạo dịch rỉ viêm

Dịch rỉ viêm là sản phẩm xuất tiết tại ổ viêm ngay từ khi sung huyết động mạch, đáng chú ý là các chất có hoạt tính sinh lý. Dịch rỉ viêm có tính chất bảo vệ nhưng nếu quá nhiều sẽ chèn ép mô xung quanh gây đau nhức, xuất tiết trong mũi xoang làm tắc nghẽn lỗ thông xoang, chảy mũi, ngạt mũi trên lâm sàng.

(3) Bạch cầu xuyên mạch

Khi tính thấm thành mạch tăng, dòng máu chảy chậm, có sự thoát mạch, bạch cầu rời khỏi dòng tuần hoàn tới bề mặt nội mô thành mạch. Tại đây, chúng trườn theo vách mạch, bám dính và xuyên mạch.

Thực bào: bạch cầu bắt giữ và tiêu diệt tác nhân gây bệnh.

(4) Rối loạn chuyển hóa

Tại ổ viêm, quá trình oxy hóa tăng làm tăng nhu cầu oxy trong khi cung huyết động mạch chưa đáp ứng kịp. Do đó pH giảm khi bắt đầu cung huyết tĩnh mạch, kéo theo các rối loạn chuyển hóa đường, protein và chất béo.

(5) Tổn thương mô

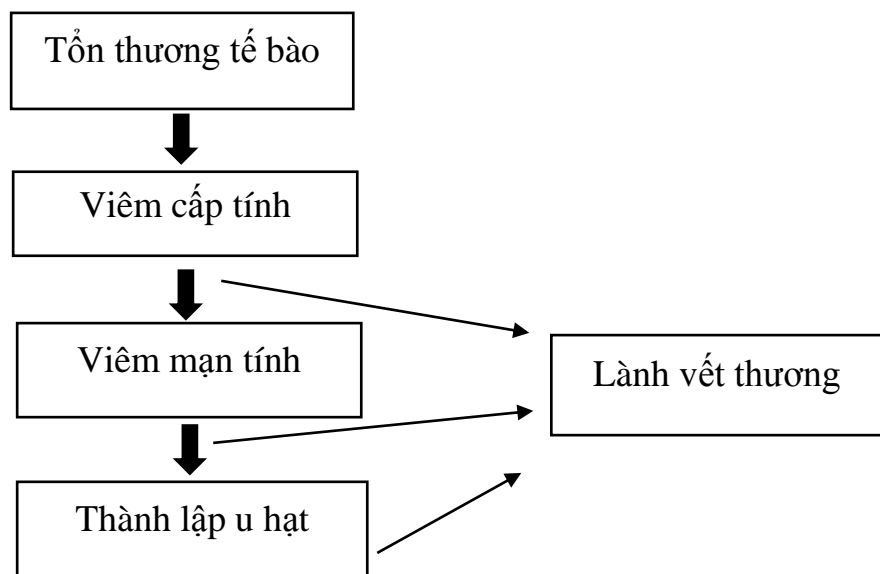
Thường xảy ra tiên phát do nguyên nhân gây bệnh tạo ra và thứ phát do cường độ của tác nhân gây viêm và mức độ phản ứng của cơ thể.

(6) Tăng sinh tế bào - lành vết thương

Là quá trình phát triển tái tạo, phụ thuộc vào nhiều yếu tố.

Các rối loạn chủ yếu trong viêm thường không diễn biến riêng biệt mà phát sinh đồng thời và liên quan chặt chẽ với nhau tạo thành chuỗi phản ứng phức tạp.

Có thể tóm tắt quá trình viêm qua sơ đồ sau:



Hình 1.2. Diễn biến phản ứng viêm

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tập trung vào đánh giá tác dụng chống viêm của thuốc trong 2 cơ chế là làm giảm lượng dịch rỉ viêm và giảm số lượng bạch cầu dịch rỉ viêm.

1.3.5. Điều trị viêm

1.3.5.1. Viêm do vi khuẩn

Điều trị bằng kháng sinh có khả năng kiểm soát nhiễm khuẩn, song các sai lầm khi sử dụng như điều trị theo kinh nghiệm dưới mức tối ưu, kết hợp không thích hợp, sai liều, không đủ thời gian... [28],[29].

1.3.5.2. Viêm vô khuẩn

Cơ bản là dùng thuốc chống viêm, có 2 nhóm thuốc chống viêm chính được sử dụng:

Có nhân steroid: tiêu biểu là glucocorticoid, một chất có tác dụng chống viêm, chống dị ứng và ức chế miễn dịch. Các phản ứng miễn dịch và dị ứng đều kéo theo phản ứng viêm vì làm tăng sản xuất các chất trung gian hóa học gây giãn mạch và tăng tính thấm thành mạch, đặc biệt là prostaglandin và leucotrien có nguồn gốc từ acid arachidonic [30].

Không có nhân steroid (Non Steroid Anti Inflammatory Drug – NSAID): là các thuốc có tác dụng hạ sốt, giảm đau, chống viêm không có cấu trúc Steroid, không gây nghiện. Cơ chế tác dụng của thuốc là ức chế enzym cyclooxygenase (COX), làm giảm tổng hợp prostaglandin [30].

1.4. Tình hình nghiên cứu về viêm mũi xoang

1.4.1. Một số công trình nghiên cứu về viêm mũi xoang

Ngô Trạch Yếu, Bao Tư, Hứa Tuấn Phan (2017), Nghiên cứu tác dụng điều trị viêm mũi xoang cấp tính bằng viên nang Ty uyên thông khiêu kết hợp moxifloxacin. 150 bệnh nhân tham gia nghiên cứu được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm, nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều gồm 75 bệnh nhân. Bệnh nhân ở nhóm chứng được uống Moxifloxacin Hydrochloride, 1 viên/lần/ngày, nhóm nghiên cứu được điều trị bằng Moxifloxacin Hydrochloride

với liều tương đương, kèm thêm viên nang Ty uyên thông khiếu uống 1 gói/lần, 3 lần/ ngày. Bệnh nhân ở 2 nhóm được điều trị trong 14 ngày. Sau quá trình điều trị, hiệu quả điều trị ở nhóm chứng và nhóm nghiên cứu lần lượt là 81,33% và 96,00%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sau quá trình điều tr, các triệu chứng nghẹt mũi, sổ mũi, đau đầu đều cải thiện, bên cạnh đó các chỉ số ở nhóm nghiên có có sự cải thiện nhiều hơn so với nhóm chứng, sự cải thiện có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [31].

Trần Ni Tổng, Ngô Kế Xương, Hồ Nguyên, Liễu Phở Chiếu (2019), Nghiên cứu tác dụng điều trị và hoạt tính kháng khuẩn của viên nang ty uyên thông khiếu kết hợp Clarithromycin trên trẻ em viêm mũi xoang mạn tính, 121 trẻ tham gia nghiên cứu được chia thành nhóm chứng ($n=61$) được điều trị với Clarithromycin và nhóm nghiên cứu ($n=60$) được điều trị bằng viên nang Ty uyên thông khiếu kết hợp Clarithromycin. Kết quả: Hiệu quả điều trị ở nhóm nghiên cứu là 91,67%, cao hơn so với nhóm chứng (70,0%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Sau quá trình điều trị, các chỉ tiêu về điểm đau VAS, giải phẫu bệnh niêm mạc mũi xoang, mức IL-2 và IL-6 trong máu đều cải thiện so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [32].

Lưu Hạo Lan, Châu Trần Hoa (2016), Nghiên cứu tác dụng điều trị của viên Ty Uyên Thư Hoàn trên bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính thể tỳ hư. 90 bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính thể tỳ khí hư được chia đều ngẫu nhiên thành 3 nhóm. Nhóm nghiên cứu được cho uống viên Ty Uyên Thư Hoàn kết hợp viên nang chứa dịch chiết cây Bạch Đàn, nhóm chứng được cho uống viên nang chứa dịch chiết cây Bạch Đàn, liên tục trong 1 tháng. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm chứng và nhóm nghiên cứu đều có sự cải thiện các triệu chứng viêm mũi xoang mạn tính thể tỳ khí hư, trong đó nhóm nghiên cứu có sự cải thiện rõ rệt hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)[33].

Trần Văn Thanh, Phạm Đình Quân (2018) Đánh giá độc tính cấp và một số tác dụng dược lý của bài thuốc “Thông xoang HV” trên thực nghiệm. Bài thuốc Thông xoang HV với 5 vị thuốc Ngưu tinh thảo, Kinh giới tuệ, Tô tử, La bặc tử, Kim ngân hoa, cho thấy tác dụng kháng viêm, kháng khuẩn, kháng dị ứng trên chuột thực nghiệm.

1.4.2. Một số mô hình nghiên cứu tác dụng chống viêm, tác dụng điều trị viêm mũi xoang trên động vật thực nghiệm

1.4.2.1. Mô hình đánh giá tác dụng chống viêm cấp

Trong các mô hình thực nghiệm được sử dụng để sàng lọc các loại thuốc chống viêm, mô hình gây viêm bằng cách tiêm một chất có khả năng gây viêm (chất kích ứng) là một trong những mô hình được sử dụng phổ biến nhất. Carrageenin là một polysaccharid được sunfat hóa có nguồn gốc từ một số loài tảo.

Tiêm carrageenin vào gây phản ứng viêm ở chuột với biểu hiện xuất hiện rất nhanh hiện tượng tăng tính thấm thành mạch, hình thành dịch rỉ viêm và bạch cầu thoát mạch, chủ yếu là bạch cầu trung tính, vào mô viêm.

Trong suốt quá trình viêm do carrageenin gây ra, có sự giải phóng lần lượt các chất trung gian hóa học của quá trình viêm, như histamin, 5-hydroxitriptamin, bradykinin, và cuối cùng là các prostaglandin. Các bạch cầu trung tính di chuyển vào mô viêm sẽ giải phóng vào khoảng gian bào các gốc tự do oxygen gây độc (như O_2^- , H_2O_2 và OH^-), các gốc oxygen này sẽ phản ứng với nitơ oxit hình thành các gốc tự do phản ứng (như $ONOO^-$, NO_2^- và NO_3^-) làm tăng cường và khuếch đại phản ứng viêm. Mô hình này dễ áp dụng và khá nhạy trong dược lý thực nghiệm để bước đầu đánh giá về khả năng chống viêm của một thuốc [35], [36].

Để nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp, có 2 mô hình thường được sử dụng là: mô hình gây phù chân chuột và mô hình gây viêm màng bụng. Tuy nhiên, ở mô hình gây phù bàn chân chuột thì ta chỉ có thể quan sát, đo lường

được mức độ phù qua thể tích bàn chân chuột. Còn với mô hình gây viêm màng bụng thì ta có thể đo lường trực tiếp thể tích dịch rỉ viêm, phản ánh mức độ của phản ứng viêm và dựa vào sự thay đổi thành phần dịch rỉ viêm như số lượng bạch cầu, hàm lượng protein để tìm hiểu thêm về cơ chế tác dụng của thuốc thử. Do đó, chúng tôi lựa chọn mô hình gây tràn dịch màng bụng trên chuột nhắt trắng để đánh giá tác dụng chống viêm cấp của viên nang Thông xoang HV.

(1) Thử nghiệm trên phù chân chuột gây bằng Carragenin (Winter et al)

Chuột thí nghiệm được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 8-10 con, gồm có lô chứng (lô 1): được cho uống dung môi (nước muối sinh lý); lô đối chiếu (lô 2): uống thuốc đối chiếu; và 02 lô thử (lô 3 và 4): uống thuốc nghiên cứu ở liều lần lượt là liều điều trị và liều gấp đôi liều điều trị.

Chuột được uống dung môi hoặc thuốc thuốc nghiên cứu hàng ngày vào một giờ nhất định, trong 7 ngày trước khi làm thực nghiệm. Thuốc đối chiếu chỉ dùng vào ngày làm thực nghiệm. Ngày thứ 7, đo thể tích bàn chân sau phải chuột sau khi uống thuốc. Ngay sau đó tiêm dung dịch carrageenan 1% trong nước muối sinh lý (0,05ml/ chuột) vào dưới da gan bàn chân sau phải của chuột để gây viêm. Đo thể tích bàn chân sau phải của chuột vào thời điểm 3 giờ và 5 giờ sau khi tiêm carrageenan.

Mức độ phù bàn chân sau phải chuột được tính theo công thức:

$$\Delta V (\%) = \frac{V_t - V_o}{V_o} \times 100$$

Trong đó ΔV là mức độ phù chân chuột tại thời điểm t giờ sau khi gây viêm; V_o là thể tích chân chuột trước khi gây viêm; V_t là thể tích chân chuột tại thời điểm t giờ sau khi gây viêm.

Tác dụng ức chế phù (%) của các lô thử so với lô chứng được tính theo công thức:

$$I (\%) = \frac{\Delta V_c - \Delta V_t}{\Delta V_c} \times 100$$

Trong đó I (%) là phần trăm ức chế phù của lô thử so với lô chứng; ΔVc là mức độ phù chân chuột trung bình ở lô chứng; ΔVt là mức độ phù chân chuột trung bình ở lô thử [35].

(2) Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng chuột cống trắng

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 8 – 10 con, gồm lô chứng uống nước cất, lô tham chiếu uống Diclofenac sodium liều 15mg/kg/ngày, lô trị 1 uống thuốc nghiên cứu liều điều trị, lô trị 2 uống thuốc nghiên cứu liều cao (gấp 2-3 liều điều trị).

Chuột được uống thuốc hoặc nước cất 5 ngày liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm màng bụng cấp bằng dung dịch carrageenin 0,05g + formaldehyd 1,4 ml pha trong 100 ml nước muối sinh lý vừa đủ, với thể tích 1 ml/100g chuột vào khoang màng bụng cho mỗi chuột.

Sau 24 giờ gây viêm, mổ ổ bụng chuột hút dịch rỉ viêm. Đo thể tích và đếm số lượng bạch cầu/ml và định lượng protein trong dịch rỉ viêm [37].

1.4.3.2. Mô hình đánh giá tác dụng chống viêm mạn

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.

(1) Thử nghiệm trên u hạt thực nghiệm (Wang J và cộng sự, 2011)

Chuột được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10-12 con, gồm có: Lô chứng (lô 1): uống dung môi; Lô đối chiếu (lô 2): uống thuốc đối chiếu; Lô thử (lô 3-5): uống thuốc nghiên cứu ở liều lần lượt là liều điều trị và liều gấp đôi liều điều trị..

Các chuột được gây mê, cạo lông ở lưng và sát trùng bằng ethanol 70%. Rạch và đặt ở dưới da một viên gạc bông có tẩm carrageenan vào cả hai bên xương bả vai. Chuột được uống dung môi hoặc thuốc thuốc nghiên cứu hàng ngày vào một giờ nhất định, trong vòng 7 ngày trước khi làm thực nghiệm. Ngày thứ 8, giết chuột, bóc tách u hạt và cân. Kết quả được tính dựa trên trọng lượng khô thực của u hạt thực nghiệm, so sánh giá trị trọng lượng khô thực u hạt trung bình của lô dùng thuốc so với lô chứng và tỷ lệ % ức chế u hạt của lô thử so với lô chứng bệnh lý [37].

(2) Thử nghiệm trên u hạt thực nghiệm gây bằng hạt Amiang (Ducrot, Julon và cs (1963)

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 10 con. Sau khi nhịn đói qua đêm, các chuột được cho uống thuốc hoặc nước cất với cùng thể tích 5 ml/kg/24h. Chuột ở lô chứng sinh lý được cho uống nước cất, chuột ở lô thuốc tham chiếu, chuột ở lô điều trị được cho uống thuốc thí nghiệm với liều tương đương và gấp đôi liều điều trị ở người.

Ba mươi phút sau khi dùng thuốc, chuột được gây mê nhẹ bằng Calypsol và được cấy hạt amian vô khuẩn ($30 \pm 0,1$ mg) vào dưới da lưng hai bên của chuột.

Tiếp tục cho chuột uống thuốc thêm 6 ngày, sang ngày thứ 7, chuột được 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 rồi cân lần 2. So sánh khối lượng trung bình tươi và khô của u hạt giữa các lô chuột để đánh giá tác dụng ức chế viêm mạn [36].

1.4.3.3. Mô hình đánh giá tác dụng chống viêm khác

(1) Nghiên cứu tác dụng chống viêm thông qua tuyến ức

Chuột cống đực còn non, trọng lượng trung bình 100 ± 20 gam, được chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 10 con. Chuột ở lô chứng được uống nước cất, ở lô tham chiếu được uống prednisolon liều 6 mg/kg/ngày hoặc một thuốc chống viêm khác với liều tương đương, chuột ở lô trị 1 và 2 được uống thuốc nghiên cứu với liều tương đương và gấp đôi liều điều trị ở người.

Chuột được uống thuốc trong 3 ngày (vào 8h30 sáng). Chiều ngày thứ 3, giết chuột, bóc tách tuyến ức đem cân ngay. So sánh trọng lượng tuyến ức giữa lô thử và lô chứng.

(2) Nghiên cứu tác dụng chống viêm trong các bệnh lý đặc thù

- Tác dụng chống viêm khớp trên mô hình gây viêm khớp dạng thấp thực nghiệm

Sử dụng mô hình gây viêm khớp dạng thấp thực nghiệm trên chuột cống trắng bằng tá chất Freund hoàn chỉnh (Complete Freund adjuvant) có chứa xác vi khuẩn *Mycobacterium butyricum* được Newbould B. B. mô tả lần đầu năm 1963.

- Tác dụng chống viêm trong mô hình gây viêm phổi, gây viêm xoang mũi thực nghiệm...

1.4.3.4. Mô hình nghiên cứu tác dụng điều trị viêm xoang- mũi trên động vật thực nghiệm

Mô hình gây viêm xoang - mũi trên động vật thực nghiệm có thể được tiến hành trên các động vật nhỏ như chuột cống, chuột nhắt, hoặc tiến hành trên động vật lớn hơn như thỏ, chó... Một số mô hình viêm xoang – mũi được các tác giả sử dụng và công bố trên các tạp chí có uy tín như:

Do-Yeon Cho và cộng sự (2017) đã sử dụng một miếng bọt biển tổng hợp vô trùng đặt vào ngách mũi giữa bên trái (làm nghẽn đường thông khí của xoang hàm trên) trong 2 tuần để gây viêm xoang ở thỏ [38].

Yong-Seok Im và cộng sự (2016) gây viêm mũi dị ứng trên chuột nhắt bằng Ovalbumin. Chuột được gây nhạy cảm với OVA bằng cách tiêm trong màng bụng 50 mg OVA (albumin trứng gà; Sigma) trong 200 ml dung dịch muối đệm phốt phát (PBS) chứa 2 mg nhôm hydroxit (Alum; Sigma) vào ngày 0, ngày 7 và ngày 14. Một tuần sau lần tiêm cuối cùng (vào ngày 21), chuột được cho hít 20 ml PBS chứa 50 mg / mL OVA vào hốc mũi hai bên [38].

1.5. Tổng quan về viên nang Thông xoang vương HV








1.5.1. Xuất xứ viên nang Thông xoang vương HV



Bài thuốc “Thông xoang vương HV” đã được các bác sỹ tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh sử dụng trong nhiều năm theo phương pháp kê đơn truyền thống điều trị cho bệnh nhân viêm xoang mũi ở các mức độ khác nhau, đạt được hiệu quả cao trên lâm sàng. Trong quá trình điều trị cho bệnh nhân viêm mũi xoang, chúng tôi nhận thấy bài thuốc có tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng như hắt hơi, chảy nước mũi, nước mũi hôi... Tuy nhiên, sử dụng thuốc dưới dạng cao lỏng theo phương pháp kê đơn và sắc thuốc truyền thống còn nhiều bất tiện như bảo quản khó khăn, bất cập cho người sử dụng khi phải di chuyển... Vì vậy, chúng tôi đã cải dạng sử dụng bài thuốc dưới dạng viên nang và có tên là “Thông xoang vương HV”, với nhiều tiềm năng về điều trị cũng như giá trị kinh tế, hứa hẹn có thể đem lại một giải pháp mới trong điều trị viêm mũi xoang mạn tính.

1.5.2. Công thức bài thuốc Thông xoang vương HV

Bảng 1. 1. Thành phần bài thuốc Thông xoang vương HV

Tên vị thuốc	Tên khoa học	Hình ảnh vị thuốc	Tính vị, quy kinh, tác dụng	Hàm lượng (mg)
Tế tân	<i>Herba Asari</i>		Vị cay, tính ấm, quy kinh tâm phế. Có tác dụng chữa đau đầu, nghẹt mũi, người bệnh dương hư mắc cảm mạo phong hàn...	5
Tân di	<i>Flos Magnoliae</i>		Vị cay, tính ấm, quy kinh phế, vị. Có tác dụng giảm đau, tiêu viêm, chữa viêm mũi, viêm xoang...	10
Cam thảo	<i>Radix Glycyrrhizae</i>		Vị ngọt, tính bình, quy 12 kinh. Có tác dụng chữa viêm họng, ho, nhiều đờm, giải độc ...	5
Hoàng cầm	<i>Radix Scutellariae</i>		Vị đắng, tính hàn, quy kinh tâm, phế, đại trường, đờm. Có tác dụng thanh nhiệt, kháng dị ứng, kháng khuẩn...	15
Thương nhĩ tử	<i>Fructus Xanthii</i>		Vị ngọt, hơi đắng, tính ôn, quy kinh phế. Có tác dụng chữa nhức đầu do phong hàn, viêm mũi, chảy nước mũi...	10
Cát căn	<i>Radix Puerariae</i>		Vị ngọt, tính bình, quy kinh tỳ, vị. Có tác dụng chữa sốt, cảm nóng, khát nước, ban sởi mới phát, giải nhiệt...	30

Sài hồ	<i>Radix Bupleuri</i>		Vị đắng, tính hàn, quy kinh can đờm. Có tác dụng chữa sốt cao, nhức đầu, chóng mặt, sốt do thương hàn, sốt rét...	15
Đẳng sâm	<i>Radix Codonopsis</i>		Vị ngọt, tính bình, quy kinh tỳ phế. Có tác dụng chữa suy nhược cơ thể, thiếu máu...	15
Thông thảo	<i>Medulla Tetrapanacis</i>		Vị ngọt, tính bình, quy kinh phế, vị. Có tác dụng thông sữa, chữa đầy chướng bụng, nghẹt tắc mũi...	5
Cát cánh	<i>Radix Platycodi</i>		Vị cay, đắng, tính âm, quy kinh phế. Có tác dụng thông sữa, chữa tắc tiếng, khàn tiếng, ho nhiều đàm ...	10
Bạch chỉ	<i>Radix Angelica</i>		Vị cay, tính âm, quy kinh phế, vị. Có tác dụng giảm đau, kháng khuẩn.	10
Đại hoàng	<i>Radix et Rhizoma Rhei</i>		Vị đắng, tính hàn, quy kinh tỳ, vị, đại tràng, can, tâm. Có tác dụng thanh tràng, thông tiện, trục ứ thông kinh, cầm máu, chống viêm...	6
Bồ công anh	<i>Herba Lactucae</i>		Vị hơi đắng, tính mát, quy kinh tâm, can, thận. Có tác dụng thanh nhiệt, giải độc, hóa thấp, tiêu viêm...	20

Đại táo	<i>Fructus Zizyphi</i>		Vị ngọt, tính ấm, quy kinh tỳ, vị. Có tác dụng chữa tỳ vị hư nhược, suy nhược, kiết lý, dinh vệ bất hòa...	10
Tô tử	<i>Fructus Perillae</i>		Vị cay, tính ấm, quy kinh phế, đại trường. Có tác dụng chữa ho kéo dài, viêm họng, viêm phế quản...	12

Công dụng: Thông khiếu, tiêu đàm, bài nùng.

Chỉ định: Điều trị viêm mũi xoang cấp, mạn tính có các triệu chứng ngạt mũi, tắc mũi do viêm xoang, tăng tiết dịch mũi xoang... ngoài ra có thể hỗ trợ điều trị các triệu chứng đường hô hấp như ho, đau rát họng ...

Cách dùng: sắc uống ngày 1 thang chia 2 lần.

1.5.3. Phân tích tác dụng của các vị thuốc

Tê tân, tân di khai tuyên ty khiếu, thương nhĩ tử tán uất là 3 vị thuốc chủ phương. Hoàng cầm, bồ công anh, đại hoàng khổ giáng tiết trọc nhiệt, cát căn, tân lương có tác dụng thông hành kinh túc dương minh, tô tử vị tân ôn giáng trở tán, cát cánh khai tiết phế khí, thông thảo dẫn thấp hạ hành, kết hợp tiểu sài hồ thang hòa giải thiếu dương. Các vị thuốc hợp dụng, có thể tuyên thông ty khiếu, thanh nhiệt thấp trọc nội uất, ngoại hàn nội nhiệt song giải, khỏi ty uyên.

Trên lâm sàng, nếu người bệnh sợ phong hàn, lưng gối đau mỏi có thể gia thêm tê giác; nếu chảy nước mũi trong nhiều, sợ lạnh, có thể gia thêm quế chi, cam thảo, ngọc bình phong tán; nếu dương hư có thể gia thêm xuyên ô đầu, can khương; đau đầu phát sốt có thể gia thêm bạch tật lê; ngứa mũi gia thêm thuyên thoái; huyết uất sắc mặt trắng bệch gia thêm đương quy; đau đầu, chảy nước mũi vàng mũ dày dính nhiều gia thêm hạ khô thảo, cúc hoa, thậm

chí có thể gia long đờm thảo; nếu ngạt mũi khó thông, không ngửi được mùi, gia thêm thạch xương bồ, lộ lộ thông; nước mũi có kèm dây máu gia thêm tây thảo, xích thực; miệng khát nhiệt nặng gia thêm thạch cao; nếu mũi có polyp gia thêm ô mai, thương truật, tổ ong, bạch hoa xà thiệt thảo [23], [39], [40], [41], [42].

1.6. Tổng quan về thuốc sử dụng đối chứng trong nghiên cứu

1.6.1. Carrageenin

Kháng nguyên sử dụng trong mô hình là, có bản chất là polysaccharid gần giống với cấu trúc vỏ vi khuẩn. Đây là kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức, khi vào cơ thể sẽ được các tế bào Lympho B nhận diện và tự sản xuất kháng thể đặc hiệu mà không cần sự trợ giúp của tế bào Lympho T [43]. Vì vậy, đáp ứng miễn dịch của cơ thể chủ yếu là đáp ứng không đặc hiệu, với sự tham gia chủ yếu của đại thực bào và bạch cầu đa nhân trung tính. [33].

1.6.2. Diclofenac

Thuốc chứng dương sử dụng trong mô hình là diclofenac với liều 400mg/kg, là một thuốc chống viêm thuộc nhóm không có nhân steroid (NSAID), có tác dụng chống viêm qua các cơ chế:

Ức chế sinh tổng hợp prostaglandin do ức chế men cyclooxygenase, làm giảm PGE₂ và F1 α - là những chất trung gian hóa học của quá trình viêm.

Làm vững bền màng lysosom, ngăn cản sự giải phóng enzym phân giải nên ức chế quá trình viêm.

Một số cơ chế khác như đối kháng với các chất trung gian hóa học của quá trình viêm do tranh chấp với cơ chất của các enzym, ức chế di chuyển bạch cầu, ức chế tạo phức hợp kháng nguyên – kháng thể [29].

1.6.3. Prednisolon

Là thuốc thuộc nhóm corticoid có tác dụng chống dị ứng điển hình, được dùng làm thuốc đối chứng dương trong nghiên cứu này. Cơ chế của nó là ức chế phospholipase C – được hình thành do phản ứng phức hợp kháng

nguyên kháng thể. Protein này giúp chuyển phosphatidyl – inositol diphosphat thành diacylglycerol và inositol triphosphat, hai chất này hoạt hóa “người truyền tin thứ hai” để sản xuất các chất trung gian hóa học như histamin và serotonin [8].

Chương 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu, đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu

Viên nang Thông xoang vương HV do Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam bào chế và cung cấp, đạt tiêu chuẩn cơ sở. Với công thức thành phần trong mỗi viên hàm lượng 500mg như sau:

Bảng 2.1. Công thức viên nang Thông xoang vương HV hàm lượng 500mg

Tên vị thuốc	Tên khoa học	Hàm lượng (mg)
Tế tân	<i>Herba Asari</i>	156,25
Tân di	<i>Flos Magnoliae</i>	312,5
Cam thảo	<i>Radix Glycyrrhizae</i>	156,25
Hoàng cầm	<i>Radix Scutellariae</i>	468,75
Thương nhĩ tử	<i>Fructus Xanthii</i>	312,5
Cát căn	<i>Radix Puerariae</i>	625
Sài hồ	<i>Radix Bupleuri</i>	406,25
Đẳng sâm	<i>Radix Codonopsis</i>	406,25
Thông thảo	<i>Medulla Tetrapanacis</i>	156,25
Cát cánh	<i>Radix Platicodi</i>	312,5
Bạch chỉ	<i>Radix Angelica</i>	312,5
Đại hoàng	<i>Radix et Rhizoma Rhei</i>	187,5
Bồ công anh	<i>Herba Taraxaci</i>	500
Đại táo	<i>Fructus Zizyphi</i>	312,5
Tô tử	<i>Fructus Perillae</i>	375

Công dụng: Tuyên thông ty khiếu, thanh nhiệt thấp trọc nội uất, ngoại hàn nội nhiệt song giải.

Chỉ định: Điều trị viêm mũi xoang cấp, mạn tính, viêm mũi dị ứng có các triệu chứng ngạt mũi, tắc mũi do viêm xoang, tăng tiết dịch mũi xoang... Ngoài ra có thể hỗ trợ điều trị các triệu chứng đường hô hấp như ho, đau rát họng...

Liều dùng: Liều dùng cho người trưởng thành mỗi lần uống 2-4 viên, ngày 2-3 lần.

Liều dùng trên động vật thực nghiệm được tính theo mg bột thuốc trong viên nang. Bột thuốc được hòa tan đồng chất trong nước cất thành dung dịch thuốc thử, với các nồng độ khác nhau tùy theo mức liều dùng, và cho chuột uống bằng kim cong đầu tù chuyên dụng. Hàm lượng bột thuốc trong mỗi viên là 500mg. Tính quân bình mỗi ngày một người dùng 8 viên, tương đương 4000mg/người/ngày, hay 80mg/kg/ngày. Do đó, quy đổi liều từ người sang động vật, liều trên chuột nhắt (tương đương với liều điều trị trên người với hệ số ngoại suy 12) là $80.12 = 960\text{mg/kg/ngày}$. Liều trên chuột cống (tương đương với liều điều trị trên người với hệ số ngoại suy 7) là $80.7=560\text{ mg/kg/ngày}$. Liều trên thỏ (tương đương với liều điều trị trên người với hệ số ngoại suy 4) là $80.4 = 320\text{mg/kg/ngày}$ [44].



Hình 2.1. Viên nang Thông xoang vương HV

2.1.2. Động vật nghiên cứu

- Chuột nhắt trắng trưởng thành, chủng Swiss, số lượng 40 con, không phân biệt giống, cân nặng 18 - 22g, dùng cho đánh giá tác dụng chống viêm cấp.
- Chuột cống trắng trưởng thành, chủng Wistar, số lượng 40 con, không phân biệt giống, cân nặng 160 - 180g, dùng cho đánh giá tác dụng chống viêm mạn.

- Thỏ Newzealand, cân nặng 2,5 đến 3,5 kg, 32 con, giống cái, dùng cho đánh giá tác dụng trên mô hình gầy viêm xoang – mũi.

Động vật thí nghiệm được cung cấp bởi Ban cung cấp động vật thí nghiệm - Học viện Quân y, nuôi dưỡng trong phòng nuôi động vật thí nghiệm ít nhất một tuần trước khi tiến hành thí nghiệm.

Động vật 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 động vật 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 thí nghiệm được cho ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu, nước sạch đun sôi để nguội uống tự do. Hàng ngày theo dõi ghi chép diễn biến kết quả thí nghiệm.

Bảng 2.2. Số lượng động vật thực nghiệm

Động vật	n	Tiêu chuẩn	Nghiên cứu
Chuột nhắt trắng chủng Swiss	40	Cả hai giống, khỏe mạnh, cân nặng 18 - 22g	Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp
Chuột cống trắng chủng Wistar	40	Cả hai giống, khỏe mạnh, cân nặng 160 - 180g	Nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn
Thỏ Newzealand	32	Giống cái, khỏe mạnh, trọng lượng 2,5 đến 3,5 kg	Nghiên cứu tác dụng trên mô hình gầy viêm xoang – mũi

2.1.3. Thuốc tham chiếu và hóa chất dùng trong nghiên cứu

- Prednisolon viên nén hàm lượng 5mg (Hà Nội Pharma JSC).
- Diclofenac sodium viên nén 50mg (công ty cổ phần dược phẩm Trung ương 2 - Dopharma.JSC)
- Carrageenan (Sigma)
- Formaldehyde (Sigma)

- Hematoxylin (sigma), Eosin (sigma) và một số hóa chất làm tiêu bản mô bệnh học khác.

2.1.4. Phương tiện và trang thiết bị dùng trong nghiên cứu

- Cân phân tích 10-4, model CP224S (Sartorius - Đức)
- Bộ dụng cụ mô động vật cỡ nhỏ.
- Kim cong đầu tù chuyên dụng dùng cho chuột uống thuốc (Nhật Bản).
- Máy cắt bệnh phẩm lạnh, máy cắt tiêu bản đúc paraffin.
- Máy đúc khối parafin.
- Bể nhuộm, khuôn nhựa, phiến kính, lá kính, giá đựng tiêu bản..
- Các dụng cụ thí nghiệm khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp và mạn của viên Thông xoang vương HV trên động vật thực nghiệm

2.2.1.1. Đánh giá tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng trên chuột nhắt trắng.

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con:

Lô 1 (mô hình): Uống nước cất hàng ngày với thể tích 0,2 ml/10g chuột.

Lô 2 (tham chiếu): Uống Diclofenac liều 15mg/kg/ngày.

Lô 3 (trị 1): Uống Thông xoang vương HV liều 960mg/kg/ngày.

Lô 4 (trị 2): Uống Thông xoang vương HV liều 1920mg/kg/ngày.

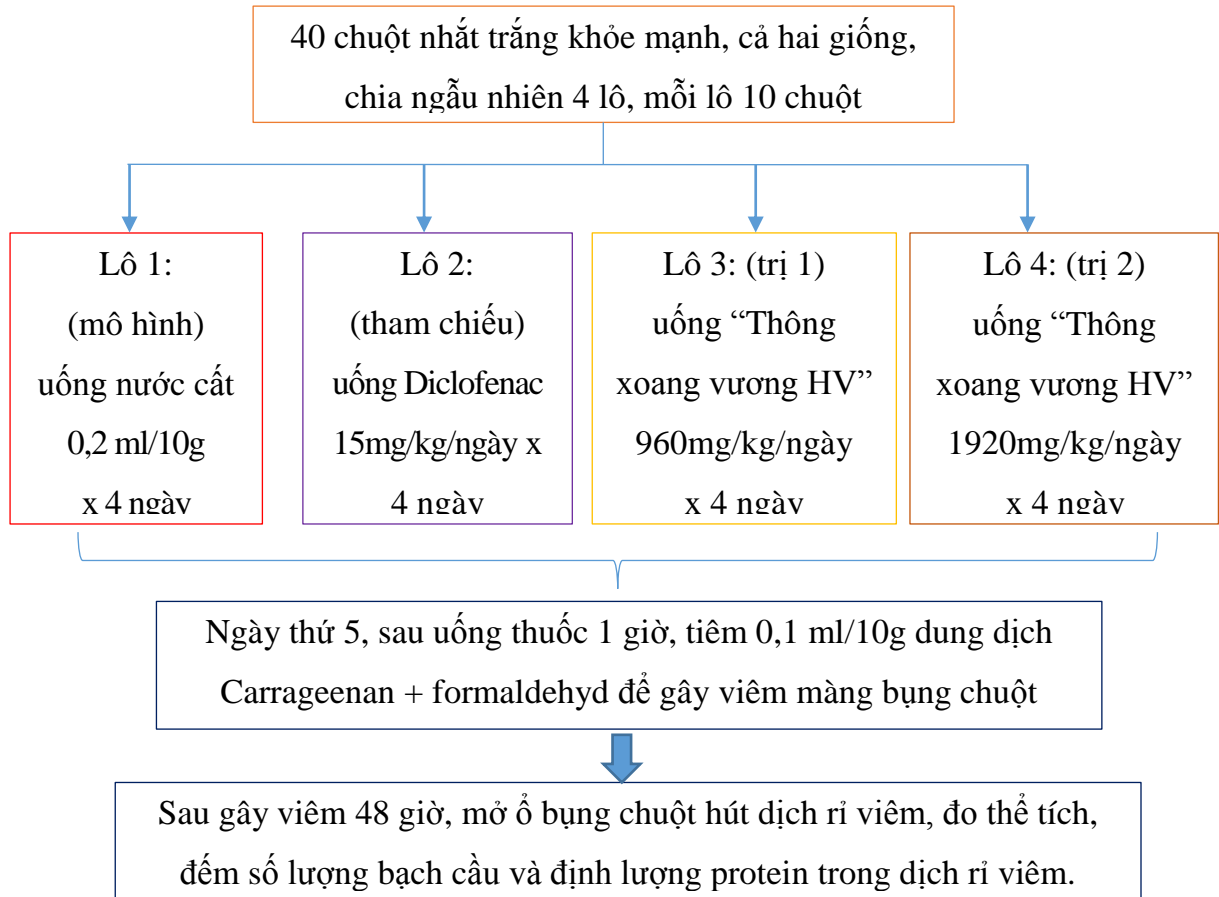
Chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử 4 ngày liền trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm màng bụng chuột bằng dung dịch Carrageenan 0,1g + formaldehyd 1,4 ml, pha vừa đủ trong 100ml nước muối sinh lý, với thể tích tiêm 0,1 ml/10g vào ổ bụng mỗi chuột.

Sau gây viêm 48 giờ, mở ổ bụng chuột hút dịch rỉ viêm, đo thể tích, đếm số lượng bạch cầu và định lượng protein trong dịch rỉ viêm.

Các chỉ số đánh giá:

- Thể tích dịch rỉ viêm (ml)

- Số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm (số bạch cầu/ml).
- Hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm (mg/l).



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của “Thông xoang vương HV” trên mô hình gây viêm màng bụng trên chuột nhắt trắng

2.3.1.2. *Đánh giá tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây u hạt ở chuột cống trắng.*

Theo phương pháp nghiên cứu của Ducrot, Julon và cs (1963) [34].

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 10 con. Sau khi nhịn đói qua đêm, các chuột được cho uống thuốc hoặc nước cất với cùng thể tích 5 ml/kg/24h.

+ Lô 1 (mô hình): uống nước cất.

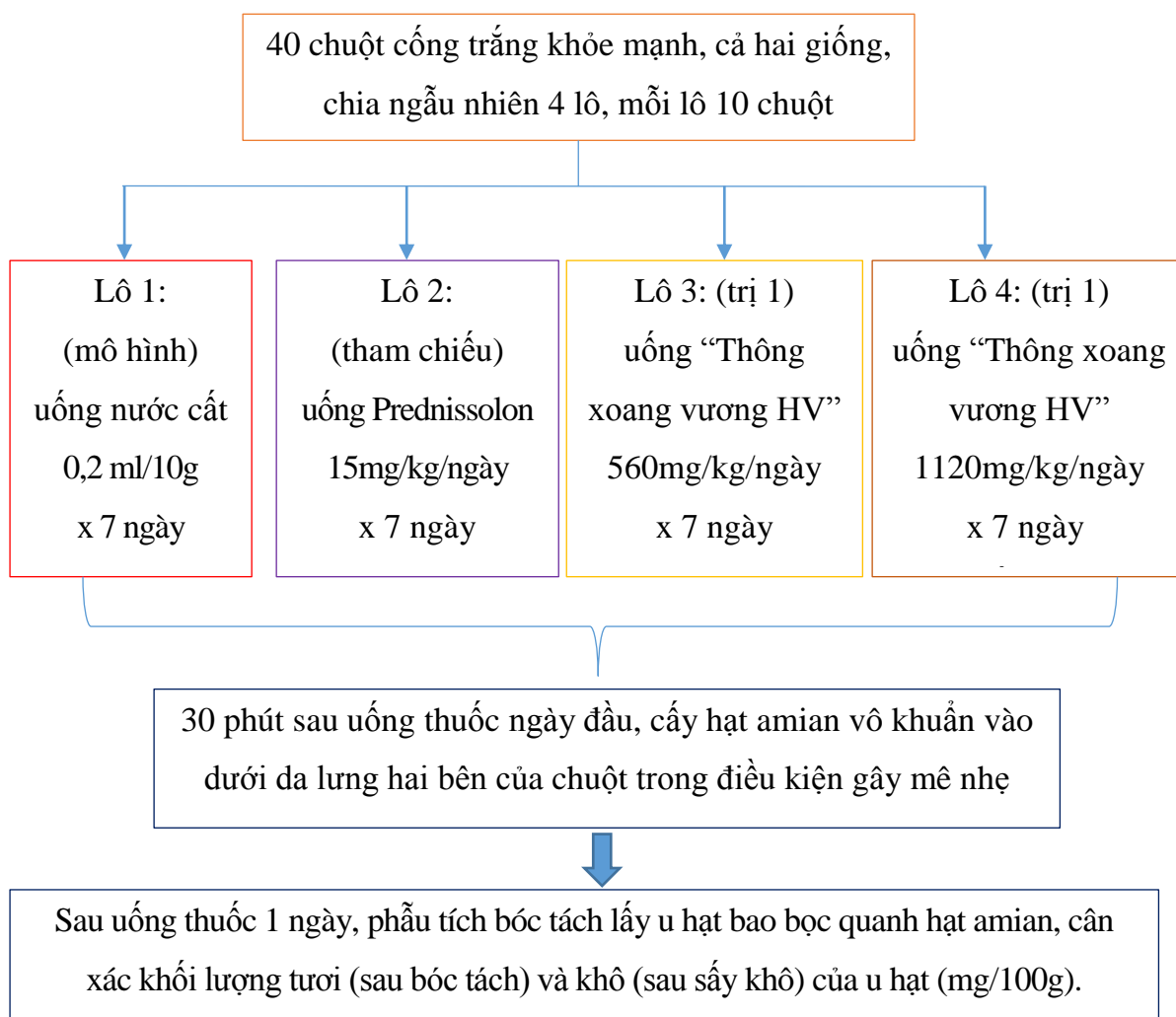
+ Lô 2 (tham chiếu): uống Prednisolon liều 15mg/kg.

+ Lô 3 (trị 1): Uống *Thông xoang vương HV* 560 mg/kg/ngày.

+ Lô 4 (trị 2): Uống *Thông xoang vương HV* 1120 mg/kg/ngày.

Ba mươi phút sau khi dùng thuốc, chuột được gây mê nhẹ bằng Calypsol và được cấy hạt amian vô khuẩn ($30 \pm 0,1$ mg) vào dưới da lưng hai bên của chuột.

Tiếp tục cho chuột uống thuốc thêm 6 ngày, sang ngày thứ 7, chuột được phẫu tích 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 rồi cân lần 2. So sánh khối lượng trung bình tươi và khô của u hạt giữa các lô chuột để đánh giá tác dụng ức chế viêm mạn.



Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn của “Thông xoang vương HV” trên mô hình gây u hạt ở chuột cống trắng

2.3.2. Đánh giá tác dụng chống viêm của viên Thông xoang vương HV trên mô hình gây viêm xoang - mũi ở thỏ

Thỏ New Zealand, cân nặng 2,5 đến 3,5 kg, 32 con được chia ngẫu nhiên thành các lô, mỗi lô 8 con:

- Lô 1 (chứng sinh lý): không gây viêm xoang + uống nước cất.
- Lô 2 (mô hình): gây viêm xoang + uống nước cất
- Lô 3 (trị 1): gây viêm xoang + uống Thông xoang vương HV 320mg/kg/ngày.
- Lô 4 (trị 2): gây viêm xoang + uống Thông xoang vương HV 640mg/kg/ngày.

Thỏ được gây viêm xoang theo phương pháp mô tả bởi Do-Yeon Cho và cs (2018) [36], sử dụng một miếng bọt biển tổng hợp vô trùng đặt vào ngách mũi giữa bên trái (làm nghẽn đường thông khí của xoang hàm trên) trong 2 tuần. Sau đó, các thỏ được cho uống thuốc nghiên cứu hoặc nước cất theo như phân lô trong 07 ngày.

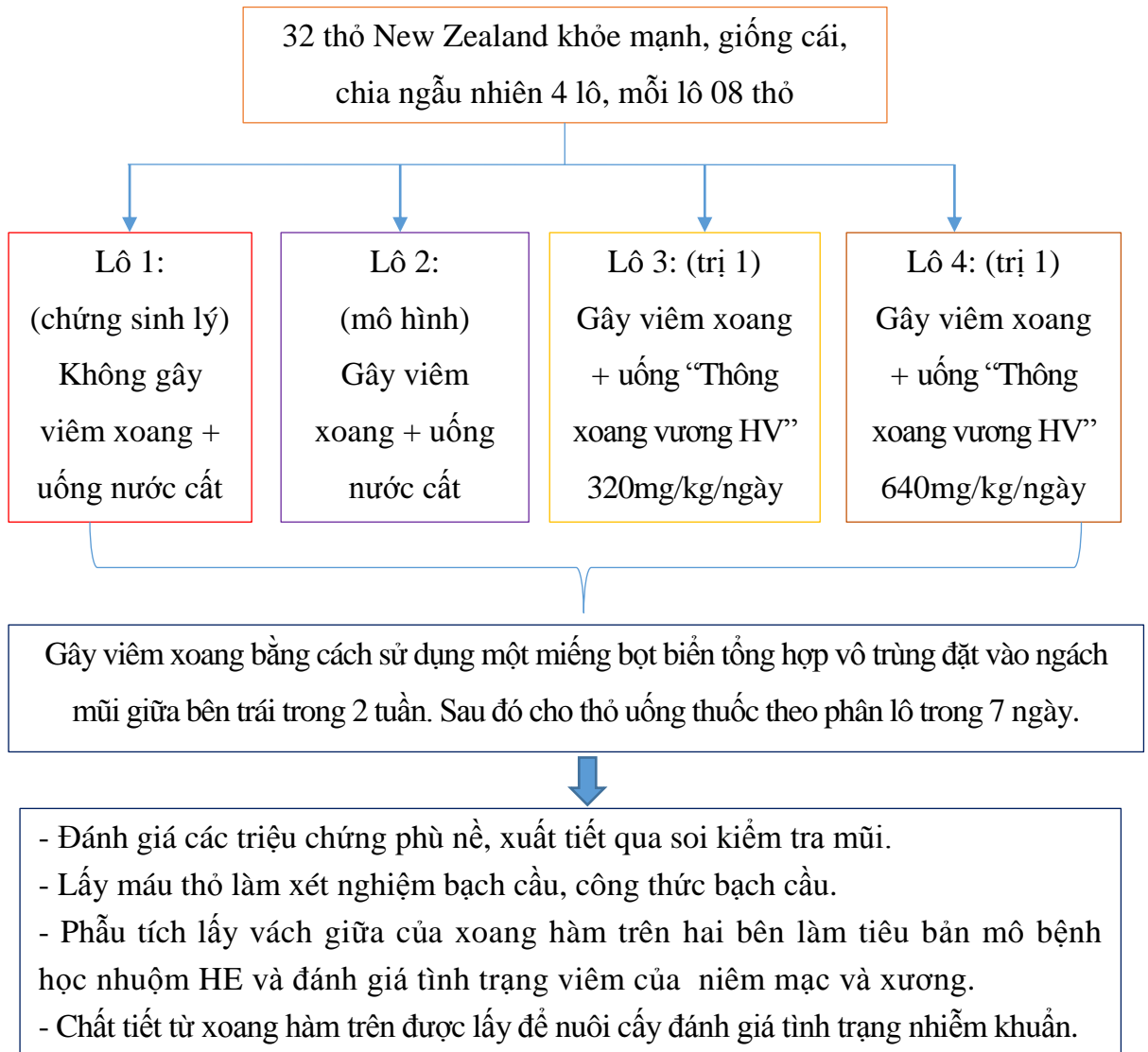
Sau 7 ngày uống thuốc, tiến hành đánh giá các chỉ tiêu nghiên cứu:

- Đánh giá các triệu chứng phù nề, xuất tiết qua soi kiểm tra mũi.
- Lấy máu thỏ làm xét nghiệm bạch cầu, công thức bạch cầu.
- Sau đó thỏ được gây mê, mở vách ngoài của khoang mũi và các xoang cạnh mũi. Toàn bộ vách giữa của xoang hàm trên (có cả xương và niêm mạc) cả bên gây viêm xoang (bên trái) và bên đối diện (bên phải) được lấy ra, cố định trong formone, sau đó gửi đi làm tiêu bản mô bệnh học nhuộm HE. (Hematoxylin và Eosin). Tình trạng viêm của niêm mạc và xương được đánh giá theo phương pháp bán định lượng.

Tình trạng viêm niêm mạc được đánh giá như sau:

- Độ 0: Không có biểu hiện viêm.
- Độ 1: Niêm mạc có xâm nhiễm nhẹ của các tế bào viêm (viêm nhẹ).
- Độ 2: Viêm lan tỏa (viêm mức độ trung bình).

- Độ 3: Viêm lan tỏa, tổn thương tế bào biểu mô, cấu trúc niêm mạc và dưới niêm mạc bất thường (viêm nặng).



Sơ đồ 2.3. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng viên Thông xoang vương HV trên mô hình gây viêm xoang - mũi (Rhinosinusitis) ở thỏ

Tình trạng viêm xương được đánh giá như sau:

- Độ 0: Không có biểu hiện viêm.
- Độ 1: Dày màng đáy nhẹ (viêm nhẹ).
- Độ 2: Dày màng đáy mức độ vừa, có các viên xương, lớp xương dọc theo xương được hình thành mới (viêm mức độ trung bình).
- Độ 3: Dày màng đáy nhiều, có các viên xương và ma trận thoái hóa

xương không khoáng (viêm nặng).

Cho điểm tương ứng với mức độ, từ đó xác định điểm đánh giá trung bình của mỗi lô để so sánh.

- Chất tiết từ xoang hàm trên bên trái cũng được lấy mẫu, nuôi cấy đánh giá tình trạng nhiễm khuẩn.

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được biểu diễn dưới dạng Mean \pm SD. Các số liệu được phân tích trên máy tính theo chương trình SPSS 20.0. Sử dụng T - student test cho so sánh giữa các lô nghiên cứu. Riêng so sánh điểm số đánh giá tình trạng viêm theo mô bệnh học nhuộm HE được đánh giá bằng Mann Whitney U Test. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.5. Các biện pháp khắc phục sai số

Các phương pháp được áp dụng để hạn chế tối đa các sai số có thể xảy ra trong quá trình thu thập, phân tích và xử lý số liệu:

- Động vật nghiên cứu được lựa chọn tương đối đồng đều, khỏe mạnh, không có dị tật hay dấu hiệu bất thường.

- Thời gian thực hiện các bước thí nghiệm giữa các lô chuột là thống nhất cùng một thời điểm.

- Số liệu được đo đạc cẩn thận và chính xác bằng các dụng cụ, máy móc tại phòng thí nghiệm. Lưu trữ số liệu, thông tin bằng sổ ghi chép, chụp ảnh.

- Xử lý số liệu bằng phần mềm chuyên dụng trên máy tính.

2.6. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 3 đến tháng 10 năm 2020.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của viên nang Thông xoang vương HV đến thể tích dịch rỉ viêm (Mean \pm SD, n = 10)

Lô	Thể tích dịch rỉ viêm (ml/10g)	Giá trị p
Lô 1 (mô hình) uống nước cất 0,2 ml/10g/ngày	1,61 \pm 0,29	$P_{2-1} < 0,05$ $P_{3-1} < 0,05$ $P_{4-1} < 0,05$
Lô 2 (tham chiếu) uống diclofenac liều 15mg/kg	1,03 \pm 0,16	
Lô 3 (trị 1) uống Thông xoang vương HV liều 960mg/kg/ngày	1,22 \pm 0,25	
Lô 4 (trị 2) uống Thông xoang vương HV liều 1920mg/kg/ngày	1,08 \pm 0,22	

Bảng 3.1 cho thấy, thể tích dịch rỉ viêm ở lô 1 dùng nước muối sinh lý sau điều trị cao hơn so với các lô điều trị (Lô 2, 3, 4). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $P_{2-1} < 0,05$, $P_{3-1} < 0,05$, $P_{4-1} < 0,05$.

Thể tích dịch rỉ viêm ở lô 2 dùng uống diclofenac liều 15mg/kg sau điều trị thấp hơn so với lô 3 (trị 1) và lô 4 (trị 2) uống Thông xoang vương HV liều 960mg/kg/ngày và 1920mg/kg/ngày. Song, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $P_{3-2} > 0,05$, $P_{4-2} > 0,05$.

Thể tích dịch rỉ viêm ở lô 3 (trị 1) cao hơn so với lô 4 (trị 2). Song, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $P_{3-4} > 0,05$.

Bảng 3.2 Ảnh hưởng của viên nang Thông xoang vương HV đến số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm (Mean \pm SD, n = 10)

Lô	Số lượng bạch cầu (G/l)	Giá trị p
Lô 1 (mô hình): uống nước cất 0,2 ml/10g/ngày	14,02 \pm 4,53	
Lô 2 (tham chiếu): uống Diclofenac liều 15mg/kg	9,68 \pm 1,26	$P_{2-1} < 0,05$ $P_{3-1} < 0,05$
Lô 3 (trị 1): uống Thông xoang vương HV liều 960mg/kg/ngày	10,02 \pm 1,96	$P_{4-1} < 0,05$ $P_{3-2} > 0,05$ $P_{4-2} > 0,05$
Lô 4 (trị 2): uống Thông xoang vương HV liều 1920mg/kg/ngày	9,56 \pm 2,02	$p_{3-4} > 0,05$

Bảng 3.2 cho thấy, số lượng bạch cầu ở lô 1 dùng nước muối sinh lý sau điều trị cao hơn so với các lô điều trị (Lô 2, 3, 4). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $P_{2-1} < 0,05$, $P_{3-1} < 0,05$, $P_{4-1} < 0,05$.

Số lượng bạch cầu ở lô 2 dùng uống diclofenac liều 15mg/kg sau điều trị thấp hơn so với lô 3 (trị 1) và lô 4 (trị 2) uống Thông xoang vương HV liều 960mg/kg/ngày và 1920mg/kg/ngày. Song, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $P_{3-2} > 0,05$, $P_{4-2} > 0,05$.

Số lượng bạch cầu ở lô 3 (trị 1) cao hơn so với lô 4 (trị 2). Song, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $P_{3-4} > 0,05$.

Bảng 3.3 Ảnh hưởng của viên nang Thông xoang vương HV đến hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm (Mean \pm SD, n = 10)

Lô	Hàm lượng protein (mg/dl)	Giá trị p
Lô 1 (mô hình): uống nước cất 0,2 ml/10g/ngày	36,46 \pm 3,82	$P_{2-1} < 0,05$ $P_{3-1} < 0,05$ $P_{4-1} < 0,05$ $P_{3-2} > 0,05$ $P_{4-2} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
Lô 2 (tham chiếu): uống Diclofenac liều 15mg/kg	32,05 \pm 3,64	
Lô 3 (trị 1): uống Thông xoang vương HV liều 960mg/kg/ngày	32,62 \pm 3,48	
Lô 4 (trị 2): uống Thông xoang vương HV liều 1920mg/kg/ngày	31,94 \pm 3,39	

Bảng 3.3 cho thấy, so với lô chứng sinh lý, hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm ở 2 lô dùng Thông xoang vương HV và lô dùng Diclofenac giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Sự giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm ở lô dùng so với 2 lô dùng Thông xoang vương HV khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

So sánh giữa 2 lô dùng Thông xoang vương HV, lô dùng liều cao có hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm nhỏ hơn so với lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2. Kết quả đánh giá tác dụng chống viêm mạn

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

Bảng 3.4. Tác dụng giảm trọng lượng u hạt tươi (mg/100g) của viên nang Thông xoang vương HV (Mean \pm SD, n = 10).

Lô		Trọng lượng trung bình u hạt tươi (trước khi sấy khô)	p
Lô 1 (mô hình): uống nước cất 0,2 ml/10g/ngày	(1)	114,82 \pm 13,12	-
Lô 2 (tham chiếu): uống Prednisolon liều 15mg/kg	(2)	89,44 \pm 9,56	$P_{2-1} < 0,05$ $P_{3-1} < 0,05$
Lô 3 (trị 1): uống Thông xoang vương HV liều 560mg/kg/ngày	(3)	91,28 \pm 10,29	$P_{4-1} < 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$ $P_{3-2} > 0,05$
Lô 4 (trị 2): uống Thông xoang vương HV liều 1120mg/kg/ngày	(4)	88,52 \pm 9,36	$P_{4-2} > 0,05$

Bảng 3.4 cho thấy, cả prednisolon và Thông xoang vương HV ở 2 mức liều đều làm giảm khối lượng u hạt tươi (trước khi sấy khô) so với lô chứng sinh lý ($P_{2-1} < 0,05$, $P_{3-1} < 0,05$, $P_{4-1} < 0,05$).

Trọng lượng trung bình u hạt tươi ở lô dùng Thông xoang vương HV 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 ($P_{3-4} > 0,05$).

So sánh giữa các lô dùng Thông xoang vương HV và prednisolon, tác dụng làm giảm khối lượng u hạt tươi ở các lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P_{3-2} > 0,05$, $P_{4-2} > 0,05$).

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

Bảng 3.5. Tác dụng giảm trọng lượng u hạt khô (mg/100g) của Thông xoang vương HV (Mean \pm SD, n = 10)

Lô		Trọng lượng trung bình u hạt khô (sau khi sấy khô)	p
Lô 1 (mô hình): uống nước cất 0,2 ml/10g/ngày	(1)	34,49 \pm 3,65	-
Lô 2 (tham chiếu): uống Prednisolon liều 15mg/kg	(2)	26,81 \pm 3,54	$P_{2-1} < 0,05$ $P_{3-1} < 0,05$
Lô 3 (trị 1): uống Thông xoang vương HV liều 560mg/kg/ngày	(3)	27,34 \pm 2,61	$P_{4-1} < 0,05$ $P_{3-4} > 0,05$ $P_{3-2} > 0,05$
Lô 4 (trị 2): uống Thông xoang vương HV liều 1120mg/kg/ngày	(4)	26,72 \pm 3,12	$P_{4-2} > 0,05$

Bảng 3.5 cho thấy, cả prednisolon và Thông xoang vương HV ở 2 mức liều đều làm giảm khối lượng u hạt khô so với lô chứng sinh lý ($P_{2-1} < 0,05$, $P_{3-1} < 0,05$, $P_{4-1} < 0,05$).

Trọng lượng trung bình u hạt khô ở lô dùng Thông xoang vương HV 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 ($P_{3-4} > 0,05$).

So sánh giữa các lô dùng Thông xoang vương HV và prednisolon, tác dụng làm giảm khối lượng u hạt khô ở các lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P_{3-2} > 0,05$, $P_{4-2} > 0,05$).

3.3. Kết quả đánh giá tác dụng của viên Thông xoang vương HV trên mô hình gây viêm xoang - mũi (Rhinosinusitis) ở thỏ

3.3.1. Kết quả đánh giá các triệu chứng phù nề, xuất tiết

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của Thông xoang vương HV đến các triệu chứng phù nề, xuất tiết

Lô thử nghiệm cứu	Biểu hiện phù nề	Biểu hiện xuất tiết
Lô 1 (chứng): không gây viêm xoang + uống nước cất.	Không có thỏ nào có biểu hiện phù nề khi soi kiểm tra mũi	Không có thỏ nào có biểu hiện xuất tiết khi soi kiểm tra mũi
Lô 2 (mô hình): gây viêm xoang + uống nước cất	Các thỏ đều có biểu hiện phù nề, tấy đỏ giữa các cuốn mũi và niêm mạc mũi	Các thỏ đều có biểu hiện lắng đọng dịch, có mủ ở khe thịt giữa các cuốn mũi
Lô 3 (trị 1): gây viêm xoang + uống Thông xoang vương HV 320mg/kg/ngày.	Các biểu hiện phù nề, tấy đỏ có nhưng không rõ rệt, giảm hẳn so với ở lô 2	Có rất ít dịch, không có mủ ở khe thịt giữa các cuốn mũi.
Lô 4 (trị 2): gây viêm xoang + uống Thông xoang vương HV 640mg/kg/ngày.	Các biểu hiện phù nề, tấy đỏ có nhưng không rõ rệt, giảm hẳn so với ở lô 2	Không có dịch, không có mủ ở khe thịt giữa các cuốn mũi.

Bảng 3.6 cho thấy, sau 2 tuần dùng miếng bọt biển tổng hợp vô trùng đặt vào ngách mũi giữa bên trái (làm nghẽn đường thông khí của xoang hàm trên) của thỏ, biểu hiện phù nề, tấy đỏ và xuất tiết, lắng đọng dịch mủ khi soi kiểm tra mũi thấy rõ.

Thông xoang vương HV liều 320 mg/kg/ngày và 640 mg/kg/ngày cho thỏ uống trong 7 ngày làm giảm rõ rệt biểu hiện phù nề, hầu như không

còn biểu hiện xuất tiết trên thỏ gây viêm xoang mũi cấp, khác biệt rõ so với lô mô hình gây bệnh không dùng thuốc.

3.3.2. Kết quả đánh giá mức độ viêm niêm mạc xoang hàm trên

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của Thông xoang vương HV đến mức độ viêm niêm mạc xoang (Mean \pm SD, n = 08).

Viêm niêm mạc	Lô 1 (1) (chứng)		Lô 2 (2) (mô hình)		Lô 3 (3) (trị 1)		Lô 4 (4) (trị 2)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Xoang hàm trên bên trái								
Độ 0	8	100%	0	0 %	0	0 %	1	12,5 %
Độ 1	0	0%	1	12,5 %	6	75 %	6	75 %
Độ 2	0	0%	5	62,5 %	2	25 %	1	12,5 %
Độ 3	0	0%	2	25 %	0	0 %	0	0 %
Mean \pm SD	0		2,13 \pm 0,64		1,25 \pm 0,46		1,00 \pm 0,53	
Giá trị p	$p_{3-2} < 0,05$; $p_{4-2} < 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$							
Xoang hàm trên bên phải								
Độ 0	8	100%	1	12,5 %	6	75 %	7	87,5 %
Độ 1	0	0%	6	75 %	2	25 %	1	12,5 %
Độ 2	0	0%	1	12,5 %	0	0 %	0	0 %
Độ 3	0	0%	0	0 %	0	0 %	0	0 %
Mean \pm SD	0		1,00 \pm 0,53		0,25 \pm 0,46		0,13 \pm 0,35	
Giá trị p	$p_{3-2} < 0,05$; $p_{4-2} < 0,05$; $p_{3-4} > 0,05$							

Bảng 3.7 cho thấy, ở lô chúng không gây viêm xoang, hình ảnh mô bệnh học niêm mạc xoang hàm trên của các thỏ đều bình thường, không có thỏ nào có biểu hiện viêm.

Ở lô mô hình, niêm mạc xoang hàm trên bên trái (bên nhét bọt biển tổng hợp để gây tắc lưu thông của xoang hàm trên) của tất cả các thỏ đều có biểu hiện viêm, gặp nhiều nhất là viêm độ 2 – mức độ vừa (5 thỏ chiếm tỷ lệ 62,5%). Có 2 thỏ viêm mức độ nặng (độ 3), chiếm tỷ lệ 25 % 01 thỏ viêm mức độ nhẹ (độ 1). Đánh giá mức độ viêm trung bình theo phương pháp cho điểm dựa trên độ viêm, điểm trung bình viêm niêm mạc của xoang hàm trên bên trái lớn hơn so với lô 3 (trị 1) gây viêm xoang và uống Thông xoang vương HV 320mg/kg/ngày.

Biểu hiện viêm xoang của các thỏ ở lô mô hình còn lan sang cả xoang hàm trên bên phải (bên không nhét bọt biển tổng hợp), gặp nhiều nhất là viêm độ 1 – mức độ nhẹ (6 thỏ). Viêm độ 2 - mức độ vừa chỉ có 1 thỏ. Không có thỏ nào có biểu hiện viêm niêm mạc xoang hàm trên bên phải mức độ nặng. Có 01 thỏ không có biểu hiện viêm niêm mạc xoang hàm trên bên phải. Điểm trung bình viêm niêm mạc của xoang hàm trên bên phải là $1,00 \pm 0,53$, tức là viêm ở mức độ nhẹ.

Ở hai lô dùng viên nang Thông xoang vương HV, niêm mạc xoang hàm trên bên trái cũng như bên phải đều biểu hiện viêm ít hơn và nhẹ hơn so với ở lô mô hình. Cụ thể:

Niêm mạc xoang hàm trên bên trái của thỏ ở 2 lô này gặp nhiều nhất là viêm độ 1 - mức độ nhẹ (6 thỏ ở mỗi lô), không có thỏ nào có viêm mức độ nặng (độ 3). Lô trị 2 còn có 01 thỏ không có biểu hiện. Điểm trung bình viêm niêm mạc của xoang hàm trên bên trái ở 2 lô đều thể hiện viêm ở mức nhẹ (lô trị 1 là $1,25 \pm 0,46$, lô trị 2 là $1,00 \pm 0,53$), khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

Niêm mạc xoang hàm trên bên phải của thỏ ở 2 lô này chỉ gặp 02 thỏ ở lô trị 1 và 01 thỏ ở lô trị 2 có biểu viêm độ 1 - mức độ nhẹ, còn lại đều không có biểu hiện viêm. Điểm trung bình viêm niêm mạc của xoang hàm trên bên phải ở lô trị 1 là $0,25 \pm 0,46$, lô trị 2 là $0,13 \pm 0,35$, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$). Lô trị 2 dùng thông xoang vương HV liều cao có các giá trị đánh giá viêm niêm mạc xoang hàm trên thấp hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê so với lô trị 1 dùng thông xoang vương HV liều cao ($p > 0,05$).

3.3.3. Kết quả đánh giá mức độ viêm xương xoang

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của viên nang Thông xoang vương HV đến mức độ viêm xương xoang (Mean \pm SD, n = 08).

Viêm xương	Lô 1 (1) (chứng)		Lô 2 (2) (mô hình)		Lô 3 (3) (trị 1)		Lô 4 (4) (trị 2)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Xoang hàm trên bên trái								
Độ 0	8	100%	1	12,5 %	7	87,5 %	7	87,5 %
Độ 1	0	0%	7	87,5 %	1	12,5 %	1	12,5 %
Độ 2	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Độ 3	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Mean \pm SD	0		$0,88 \pm 0,35$		$0,13 \pm 0,35$		$0,13 \pm 0,35$	
Giá trị p	$p_{3,4-2} < 0,05; p_{3-4} > 0,05$							
Xoang hàm trên bên phải								
Độ 0	8	100%	7	87,5 %	8	100%	8	100%

Độ 1	0	100%	1	12,5 %	0	100%	0	100%
Độ 2	0	100%	0	0%	0	100%	0	100%
Độ 3	0	100%	0	0%	0	100%	0	100%
Mean \pm SD	0		0,13 \pm 0,35		0		0	
Giá trị p	-							

Bảng 3.8 cho thấy, ở lô chứng không gây viêm xoang, hình ảnh mô bệnh học xoang hàm trên (cả bên phải và bên trái) của các thỏ đều bình thường, không có thỏ nào có biểu hiện viêm theo tiêu chí đánh giá tình trạng viêm xương.

Ở lô mô hình, xoang hàm trên bên trái (bên nhét bột biển tổng hợp để gây tắc lưu thông của xoang hàm trên) của các thỏ phần lớn (7 thỏ) có biểu hiện dày màng đáy nhẹ, đánh giá viêm độ 1 - mức độ nhẹ, 01 thỏ không có biểu hiện viêm theo tiêu chí đánh giá tình trạng viêm xương. Điểm trung bình đánh giá tình trạng viêm xương của xoang hàm trên bên trái là $0,88 \pm 0,35$, tức là viêm ở mức độ nhẹ.

Ở hai lô dùng viên nang Thông xoang vương HV, xoang hàm trên bên trái (bên nhét bột biển tổng hợp để gây tắc lưu thông của xoang hàm trên) hầu như không có biểu hiện viêm theo tiêu chí đánh giá tình trạng viêm xương, chỉ có 01 thỏ ở mỗi lô có biểu hiện dày màng đáy nhẹ, đánh giá viêm độ 1 - mức độ nhẹ. Điểm trung bình đánh giá tình trạng viêm xương của xoang hàm trên bên trái ở 2 lô dùng viên nang Thông xoang vương HV đều là $0,13 \pm 0,35$, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

Xoang hàm trên bên phải (bên không nhét bột biển tổng hợp) hầu như không có biểu hiện viêm theo tiêu chí đánh giá tình trạng viêm xương. Ở lô mô hình có 01 thỏ có biểu hiện dày màng đáy nhẹ, đánh giá viêm độ 1 - mức độ nhẹ, điểm trung bình đánh giá tình trạng viêm xương là $0,13 \pm 0,35$. Ở

hai lô dùng viên nang Thông xoang vương HV, không có thử nào có biểu hiện viêm theo tiêu chí đánh giá tình trạng viêm xương, điểm trung bình đánh giá tình trạng viêm xương bằng 0.

3.3.4. Kết quả xét nghiệm bạch cầu, công thức bạch cầu trong máu

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của viên nang Thông xoang vương HV đến bạch cầu, công thức bạch cầu trong máu chuột (Mean \pm SD, n = 08).

Chỉ tiêu XN	Lô chứng (1)	Lô mô hình (2)	Lô trị 1 (3)	Lô trị 2 (4)	p
Bạch cầu (G/L)	6,92 \pm 1,27	9,85 \pm 2,56	7,51 \pm 2,04	7,26 \pm 1,93	$p_{2-1} < 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$ $p_{4-2} < 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{4-1} > 0,05$
NEUTROP HIL (%)	39,68 \pm 4,92	48,24 \pm 6,18	41,12 \pm 5,63	40,81 \pm 5,26	$p_{2-1} < 0,05$ $p_{3-2} < 0,05$ $p_{4-2} < 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{4-1} > 0,05$
LYMPHOC YTE (%)	41,82 \pm 5,24	36,81 \pm 4,95	40,13 \pm 5,18	41,04 \pm 4,68	$> 0,05$
BASOPHIL (%)	4,95 \pm 0,62	4,02 \pm 0,56	4,75 \pm 0,59	4,86 \pm 0,61	$> 0,05$
EOSINOPH IL (%)	2,64 \pm 0,31	2,11 \pm 0,27	2,53 \pm 0,29	2,59 \pm 0,33	$> 0,05$
MONOCYT E (%)	10,91 \pm 1,45	8,82 \pm 1,36	10,47 \pm 1,62	10,71 \pm 1,75	$> 0,05$

Bảng 3.9 cho thấy, so với lô chứng không gây viêm xoang, lô mô hình có số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi tăng cao ($p < 0,05$) và phần trăm neutrophil tăng cao ($p < 0,05$).

Các lô trị 1 và trị 2 gây viêm xoang và được cho uống thông xoang vương HV có số lượng bạch cầu và phần trăm neutrophil đều giảm so với lô mô hình gây viêm xoang không dùng thuốc ($p < 0,05$), về mức tương đương so với lô chứng ($p > 0,05$).

3.3.5. Kết quả nuôi cấy đánh giá tình trạng nhiễm khuẩn của chất tiết từ xoang hàm trên.

Bảng 3.10. Tỷ lệ % cấy khuẩn dương tính

Vị trí lấy mẫu	Tỷ lệ % cấy khuẩn dương tính			
	Lô chứng (1)	Lô mô hình (2)	Lô trị 1 (3)	Lô trị 2 (4)
Xoang hàm trên bên trái	0	75 % (6/8)	0	0
Xoang hàm trên bên phải	0	0	0	0

Bảng 3.10 cho thấy, kết quả cấy khuẩn chất tiết của xoang hàm trên bên trái của thỏ cho thấy tỷ lệ cấy khuẩn dương tính ở lô mô hình là 75% (có 6 thỏ cho kết quả cấy khuẩn dương tính, 2 thỏ cho kết quả âm tính). Các thỏ ở lô chứng cũng như hai lô dùng Thông xoang vương HV đều cho kết quả cấy khuẩn âm tính.

Kết quả cấy khuẩn chất tiết của xoang hàm trên bên phải của thỏ ở các lô đều cho kết quả âm tính.

Kết quả định danh vi khuẩn ở chất tiết xoang hàm trên thỏ cho thấy trong 6 thỏ cấy khuẩn dương tính có 2 thỏ nhiễm H. influenza, 1 thỏ nhiễm S. pneumonia, 1 thỏ nhiễm đồng thời H. influenza và S. pneumonia, 1 thỏ nhiễm đồng thời P. aeruginosa và S. pneumonia.

Chương 4

BÀN LUẬN

Viêm mũi xoang là một bệnh lý phổ biến không chỉ ở nước ta mà còn ở các nước phát triển trên thế giới, bệnh không ảnh hưởng trực tiếp đến tính mạng nhưng làm ảnh hưởng đến chất lượng sống của người bệnh.... Các triệu chứng của viêm mũi xoang như ngạt mũi, chảy nước mũi, đau đầu khiến người bệnh khó chịu, tốn chi phí điều trị và trực tiếp làm giảm chất lượng sống của người dân [1], [5], [12].

Hiện nay, có nhiều phương pháp điều trị viêm mũi xoang, nhiều thuốc cũ được cải tiến và nhiều thuốc mới ra đời với những hiệu quả nhất định trên lâm sàng. Song mục tiêu phấn đấu của các nhà khoa học là không ngừng nâng cao hiệu quả và tính an toàn của thuốc, đồng thời làm giảm tác dụng không mong muốn khi phải dùng dài ngày mà giá thành lại hợp lý.

Trải qua hàng ngàn năm, nền Y học Việt Nam đã tồn tại, phát triển và có những đóng góp to lớn cho công cuộc bảo vệ sức khỏe nhân dân. Các kinh nghiệm điều trị luôn được đúc kết và kiểm chứng trên thực tiễn lâm sàng, trong đó có nhiều bài thuốc, vị thuốc có tác dụng rất tốt trong điều trị một số bệnh về đường hô hấp nói chung và bệnh về mũi xoang nói riêng nhưng chưa được nghiên cứu khoa học làm rõ về độc tính và các tác dụng dược lý.

Viêm là một phản ứng chung của nhiều bệnh khác nhau mà Y học cổ truyền chưa có hệ thống lý luận riêng cho nó, mới dừng lại ở việc quan sát bên ngoài như sưng, nóng, đỏ và cảm giác đau chủ quan của bệnh nhân nhưng cũng có những lý luận giải thích xác đáng. Ngoài ra chứng khí trệ huyết ứ cũng có những ý nghĩa tương đồng như quá trình sung huyết trong quá trình viêm [3],[43].

Như vậy, tương tự Y học hiện đại, viêm mũi xoang trong Y học cổ truyền là một quá trình xuyên suốt từ khởi bệnh, cảm nhiễm phong tà nhiệt

độc, gây khí trệ huyết ú, và có thể diễn biến thành mạn tính nếu như không được can thiệp điều trị kịp thời.

Nhiều năm qua, các bác sỹ tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh đã sử dụng bài thuốc “Thông xoang vương HV” theo phương pháp kê đơn truyền thống điều trị cho bệnh nhân viêm xoang mũi một cách hiệu quả. Bài thuốc có tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng như hắt hơi, chảy nước mũi, nước mũi hôi... Tuy nhiên, thuốc dưới dạng cao lỏng theo phương pháp kê đơn và sắc thuốc truyền thống còn nhiều bất tiện trong bảo quản, sử dụng, cũng như khó để đến tay được nhiều người bệnh... Vì vậy, chúng tôi đã cải dạng sử dụng bài thuốc dưới dạng viên nang và có tên là “Thông xoang vương HV”. Viên nang “Thông xoang vương HV” có nhiều ưu điểm về điều trị cũng như giá trị kinh tế, có nhiều tiềm năng trong điều trị viêm mũi xoang.

Để có thêm cơ sở khoa học, mở rộng phạm vi sử dụng thuốc, mang lại sự tiện dụng cho người bệnh, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Đánh giá tác dụng điều trị của viên nang Thông xoang vương HV trên động vật thực nghiệm” nhằm mục đích đóng góp những chứng cứ khoa học cho việc sử dụng Thông xoang vương HV trong điều trị viêm mũi xoang, góp phần khẳng định tác dụng của bài thuốc và làm tiền đề cho các nghiên cứu để ứng dụng trên lâm sàng.

4.1. Về tác dụng chống viêm cấp và mạn của viên nang Thông xoang vương HV trên động vật thực nghiệm.

Thông xoang vương HV là chế phẩm sử dụng trong điều trị viêm xoang, dùng cho cả viêm xoang cấp và viêm xoang mạn cũng như đợt cấp của viêm xoang mạn. Vì vậy, đánh giá tác dụng chống viêm của viên nang Thông xoang vương HV được tiến hành với cả viêm cấp và viêm mạn. Mô hình được lựa chọn phù hợp dùng cho nghiên cứu này là mô hình gây viêm màng bụng chuột nhất trắng để đánh giá tác dụng chống viêm cấp và mô hình gây u hạt trên chuột cống trắng để đánh giá tác dụng chống viêm mạn.

Viêm là phản ứng tự vệ và thích nghi của cơ thể nhằm phá hủy hoặc loại trừ các vật lạ khi chúng xâm nhập vào cơ thể. Các chất trung gian hóa học được giải phóng trong quá trình viêm có thể gây hại cho cơ thể, rối loạn chuyển hóa, tổn thương tổ chức lan rộng, đặc biệt gây khó chịu khi xảy ra tại vùng mũi xoang làm ảnh hưởng nhiều đến cuộc sống của người bệnh, nhất là trong những đợt tiến triển của viêm mũi xoang. Do vậy, ngoài việc phải điều trị vào nguyên nhân gây bệnh thì việc làm giảm nhanh các triệu chứng khó chịu gây ra do đợt viêm cấp của viêm mũi xoang để tạo cảm giác thoải mái, người bệnh yên tâm điều trị và nhất là giảm nhanh tình trạng viêm, xuất tiết, phù nề của niêm mạc mũi xoang không để tình trạng đó kéo dài làm mất điều hòa sinh lý của mũi xoang và tạo điều kiện cho các tác nhân gây bệnh khác có cơ hội phát triển [12], [25].

4.1.1. Tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây viêm màng bụng chuột nhất trắng

Mô hình gây viêm màng bụng trên chuột nhất trắng là một mô hình được lý kinh điển dùng để đánh giá tác dụng chống viêm cấp, tập trung đánh giá tác dụng ức chế quá trình tăng tăng tiết dịch rỉ viêm, ức chế sự di chuyển bạch cầu tới ổ viêm.

Để nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của viên nang Thông xoang vương HV, có 2 mô hình thường được sử dụng là: mô hình gây phù chân chuột và mô hình gây viêm màng bụng. Tuy nhiên, ở mô hình gây phù bàn chân chuột thì ta chỉ có thể quan sát, đo lường được mức độ phù qua thể tích bàn chân chuột. Còn với mô hình gây viêm màng bụng thì ta có thể đo lường trực tiếp thể tích dịch rỉ viêm, phản ánh mức độ của phản ứng viêm và dựa vào sự thay đổi thành phần dịch rỉ viêm như số lượng bạch cầu, hàm lượng protein để tìm hiểu thêm về cơ chế tác dụng của thuốc thử. Mô hình gây tràn viêm bụng trước đây thường làm trên chuột cống trắng nhưng các nghiên cứu gần đây cho thấy đối tượng nghiên cứu là chuột nhất trắng dễ thực hiện, giảm

chi phí mà hiệu quả vẫn cao và đã được sử dụng gần đây ở Bộ môn Dược lý Học viện Quân y. Do đó, chúng tôi lựa chọn mô hình gây tràn dịch màng bụng trên chuột nhắt trắng để đánh giá tác dụng chống viêm cấp của viên nang Thông xoang HV.

Kháng nguyên sử dụng trong mô hình là carrageenin, có bản chất là polysaccharid gần giống với cấu trúc vỏ vi khuẩn. Đây là kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức, khi vào cơ thể sẽ được các tế bào Lympho B nhận diện và tự sản xuất kháng thể đặc hiệu mà không cần sự trợ giúp của tế bào Lympho T [45]. Vì vậy, đáp ứng miễn dịch của cơ thể chủ yếu là đáp ứng không đặc hiệu, với sự tham gia chủ yếu của đại thực bào và bạch cầu đa nhân trung tính. Diễn biến của quá trình này là giãn mạch, bạch cầu xuyên mạch, tăng tiết các chất trung gian hóa học, và thoát protein huyết tương vào mô viêm [25]. Thuốc chứng dương sử dụng trong mô hình là Diclofenac với liều 15mg/kg, là một thuốc chống viêm thuộc nhóm không có nhân steroid (NSAID). Thuốc có tác dụng chống viêm qua cơ chế ức chế sinh tổng hợp prostaglandin do ức chế men cyclooxygenase, làm giảm PGE₂ và F1 α - là những chất trung gian hóa học của quá trình viêm; cơ chế làm vững bền màng lysosom, ngăn cản sự giải phóng enzym phân giải nên ức chế quá trình viêm; Ngoài ra, thuốc có tác dụng chống viêm thông qua một số cơ chế khác như đối kháng với các chất trung gian hóa học của quá trình viêm do tranh chấp với cơ chất của các enzym, ức chế di chuyển bạch cầu, ức chế tạo phức hợp kháng nguyên – kháng thể [29].

Thông qua mô hình này đánh giá được thuốc nghiên cứu có tác dụng làm giảm tính thấm thành mạch, giảm dịch rỉ viêm, giảm sự xâm nhập bạch cầu vào ổ viêm hay không. Nếu thuốc có tác dụng trên mô hình này sẽ góp phần làm giảm các triệu chứng phù nề sưng đau và tiết dịch của phản ứng viêm. Tác nhân gây viêm được dùng là carrageenin và formaldehyd tiêm vào màng bụng chuột. Đánh giá sự thoát dịch (thông qua định lượng số lượng dịch rỉ

viêm), sự di chuyển của bạch cầu (thông qua định lượng số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm), và các chỉ số sinh hóa khác liên quan đến phản ứng viêm có thể đo được trong dịch rỉ viêm (hàm lượng protein).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.1 cho thấy, thể tích dịch rỉ viêm ở lô 1 dùng nước muối sinh lý sau điều trị cao hơn so với các lô điều trị (Lô 2, 3, 4). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $P_{2-1} < 0,05$, $P_{3-1} < 0,05$, $P_{4-1} < 0,05$.

Thể tích dịch rỉ viêm ở lô 2 dùng uống diclofenac liều 15mg/kg sau điều trị thấp hơn so với lô 3 (trị 1) và lô 4 (trị 2) uống Thông xoang vương HV liều 960mg/kg/ngày và 1920mg/kg/ngày. Song, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $P_{3-2} > 0,05$, $P_{4-2} > 0,05$.

Thể tích dịch rỉ viêm ở lô 3 (trị 1) cao hơn so với lô 4 (trị 2). Song, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $P_{3-4} > 0,05$.

Như vậy, có thể nhận thấy nhận thấy thể tích dịch rỉ viêm của lô chuột uống thuốc thử ở cả hai liều đều giảm đáng kể, cho thấy viên nang Thông xoang vương HV có tác dụng ức chế quá trình tạo dịch rỉ viêm khá tốt.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.2 cho thấy, số lượng bạch cầu ở lô 1 dùng nước muối sinh lý sau điều trị cao hơn so với các lô điều trị (Lô 2, 3, 4). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $P_{2-1} < 0,05$, $P_{3-1} < 0,05$, $P_{4-1} < 0,05$.

Số lượng bạch cầu ở lô 2 dùng uống diclofenac liều 15mg/kg sau điều trị thấp hơn so với lô 3 (trị 1) và lô 4 (trị 2) uống Thông xoang vương HV liều 960mg/kg/ngày và 1920mg/kg/ngày. Song, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $P_{3-2} > 0,05$, $P_{4-2} > 0,05$.

Số lượng bạch cầu ở lô 3 (trị 1) cao hơn so với lô 4 (trị 2). Song, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $P_{3-4} > 0,05$.

Với kết quả này, chúng tôi đặt ra câu hỏi: liệu viên nang Thông xoang vương HV cả 2 liều đều có khả năng ức chế hóa ứng động bạch cầu và quá trình

bám dính, xuyên mạch của bạch cầu tại mô viêm? Thành phần bạch cầu trong dịch rỉ viêm như thế nào?

Bảng 3.3 cho thấy, so với lô chứng sinh lý, hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm ở 2 lô dùng Thông xoang vương HV và lô dùng Diclofenac giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Sự giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm ở lô dùng so với 2 lô dùng Thông xoang vương HV khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

So sánh giữa 2 lô dùng Thông xoang vương HV, lô dùng liều cao có hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm nhỏ hơn so với lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Câu hỏi được đặt ra là: cơ chế nào giúp Thông xoang vương HV làm giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm, liệu cơ chế có giống với Diclofenac hay không? Nếu ta so sánh được thành phần protein trong dịch rỉ viêm của chuột uống Diclofenac với chuột uống Thông xoang HV thì chúng tôi cho rằng nó sẽ góp phần làm sáng tỏ vấn đề này. Đây cũng chính là một giới hạn của nghiên cứu, chúng tôi chưa nghiên cứu được thành phần protein trong dịch rỉ viêm, vì vậy cần có những phân tích sâu hơn nữa để khẳng định cơ chế tác dụng chống viêm của viên nang Thông xoang vương HV.

Quá trình viêm có sự tăng sản xuất các chất trung gian hóa học làm giãn mạch, sung huyết, sự thay đổi hóa học tại mô viêm và các yếu tố thu hút bạch cầu đến mô viêm. Khi tích thấm thành mạch tăng, dòng máu lưu thông chậm hơn do hiện tượng sung huyết, bạch cầu tách khỏi trung tâm dòng máu lưu thông, di chuyển đến thành mạch, bám dính và xuyên mạch vào mô viêm để thể hiện vai trò miễn dịch. Nhưng quá trình này cũng làm ra tăng các chất hóa học, làm phản ứng viêm kéo dài hơn, đôi khi còn làm ảnh hưởng xấu đến chính mô lành của cơ thể. Do đó, ức chế hóa ứng động bạch cầu, giảm hiện tượng bám dính và xuyên mạch để làm giảm các phản ứng viêm quá mức cần thiết mà điển hình là trong VMX gây phù nề, sung huyết, tăng tiết dịch làm

cản trở lưu thông và hoạt động sinh lý của niêm mạc mũi xoang. Tác dụng này có thể được đánh giá phần nào thông qua đánh giá, so sánh số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm. Còn để xác định thành phần bạch cầu tham gia trong phản ứng viêm để làm rõ hơn cơ chế chống viêm thì chúng tôi cần nghiên cứu sâu hơn nữa.

Khi phản ứng viêm xảy ra, dưới tác động của các chất trung gian hóa học làm tăng tính thấm thành mạch, gây thoát dịch và các thành phần protein từ huyết tương vào mô viêm gây ra tình trạng phù nề tổ chức và tạo dịch rỉ viêm. Hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm giúp chúng ta hiểu một phần rõ hơn về sinh lý bệnh và cơ chế tác dụng của thuốc chống viêm.

Có thể thấy, trên mô hình gây viêm màng bụng, Thông xoang vương HV làm ức chế rõ rệt số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm, làm giảm số lượng dịch rỉ viêm cũng như làm giảm hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm. Vậy tác dụng này là do đâu? Có thể giải thích tác dụng này là do thuốc ức chế quá trình viêm thông qua cơ chế làm giảm tính thấm thành mạch dẫn đến giảm số lượng dịch rỉ viêm, giảm hàm lượng protein dịch rỉ viêm, làm giảm tính xuyên mạch của bạch cầu nên làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm. Tuy nhiên, để xác định cụ thể thuốc tác động vào giai đoạn nào của quá trình viêm thì cần có những nghiên cứu chuyên sâu hơn.

Khi so sánh tác dụng chống viêm cấp của viên nang Thông xoang vương HV với “dung dịch HL”: Có thể thấy dung dịch HL cũng có tác dụng chống viêm cấp, tuy nhiên viên nang Thông xoang vương HV có tác dụng làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm, có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$, trong dung dịch HL không thể hiện rõ ràng tác dụng này ($p < 0,05$). Cả hai bài thuốc đều làm giảm thể tích dịch rỉ viêm và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm. Tác dụng của dung dịch HL (với liều nghiên cứu gấp khoảng 5 lần liều trên lâm sàng) tương đương với aspirin liều 300 mg/kg, Thông xoang vương HV liều gấp tương đương lâm sàng và gấp 2 lần liều lâm sàng có tác dụng chống

viêm cấp tương đương Diclofenac 15mg/kg. Hai bài thuốc đều thể hiện tác dụng chống viêm cấp nhưng viên nang Thông xoang vương HV thể hiện cơ chế qua cả 3 tác dụng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm, số lượng bạch cầu và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm trong khi dung dịch HL không làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm [29].

Có được tác dụng chống viêm như vậy là do trong bài thuốc có các vị thuốc thanh nhiệt giải độc, kháng viêm kháng khuẩn [30], [46].

4.1.2. Tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gây u hạt thực nghiệm

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 [47]. 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.

Sau quá trình thí nghiệm, chuột được phẫu thuật lấy u hạt, cân để đánh giá trọng lượng tươi, sau đó sấy khô rồi đo trọng lượng khô, như vậy có thể đánh giá một cách toàn diện sự thay đổi khác nhau về trọng lượng của u hạt, hạn chế tối đa sai số và yếu tố nhiễu.

Bảng 3.4 cho thấy, cả prednisolon và Thông xoang vương HV ở 2 mức liều đều làm giảm khối lượng u hạt tươi (trước khi sấy khô) so với lô chứng sinh lý ($P2-1 < 0,05$, $P3-1 < 0,05$, $P4-1 < 0,05$).

Trọng lượng trung bình u hạt tươi ở lô dùng Thông xoang vương HV 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 ($P3-4 > 0,05$).

So sánh giữa các lô dùng Thông xoang vương HV và prednisolon, tác dụng làm giảm khối lượng u hạt tươi ở các lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P3-2 > 0,05$, $P4-2 > 0,05$).

Bảng 3.5 cho thấy, cả prednisolon và Thông xoang vương HV ở 2 mức liều đều làm giảm khối lượng u hạt khô so với lô chứng sinh lý ($P2-1 < 0,05$, $P3-1 < 0,05$, $P4-1 < 0,05$).

Trọng lượng trung bình u hạt khô ở lô dùng Thông xoang vương HV 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 ($P3-4 > 0,05$).

So sánh giữa các lô dùng Thông xoang vương HV và prednisolon, tác dụng làm giảm khối lượng u hạt khô ở các lô này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P3-2 > 0,05$, $P4-2 > 0,05$).

Kết quả nghiên cứu phù hợp với các nghiên cứu trước đây công bố về tác dụng của những dược liệu thành phần trong bài thuốc cũng như những bài thuốc có cấu tạo tương tự. Chất gây kích thích viêm là amiant, là loại kháng nguyên phụ thuộc tuyến ức. Với loại kháng nguyên này, lympho bào B cần sự hỗ trợ của các cytokin (IL-4, 5, 6, 10) do tế bào Th (T hỗ trợ) hoạt hóa tiết ra mới có thể sản xuất kháng thể. Mặt khác khi kháng nguyên là các amiant sẽ khởi động quá trình đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào là phương thức miễn dịch thứ hai bên cạnh đáp ứng miễn dịch dịch thể nhằm loại trừ kháng nguyên nguyên lạ, do các lympho bào T phụ trách.

Prednisolon là thuốc chống viêm steroid kinh điển, tác dụng chủ yếu chống viêm mạn tính do ức chế đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào do các lympho bào T đảm nhận, nên được dùng làm thuốc tham chiếu trên mô hình gây viêm mạn tính.

Kết quả nghiên cứu hoàn toàn phù hợp với đặc điểm tác dụng của các dược liệu trong bài thuốc dùng bào chế Viên nang Thông xoang vương HV. Sự phối kết hợp bài thuốc theo nguyên lý y học cổ truyền là cơ sở khoa học để tạo ra tác dụng phối hợp đạt hiệu quả tốt, với kết quả đã được minh chứng bởi bằng chứng thực nghiệm khoa học.

4.2. Về tác dụng điều trị viêm xoang của viên nang Thông xoang vương HV trên động vật thực nghiệm

4.2.1. Về mô hình gây viêm xoang trên thực nghiệm

Mô hình gây viêm xoang trên thực nghiệm có thể được tiến hành bằng cách cấy vi khuẩn gây bệnh vào xoang động vật thực nghiệm, khi đó sẽ gây nên một bệnh lý viêm xoang nhiễm khuẩn. Tuy nhiên thực tế gặp nhiều biểu hiện viêm vô khuẩn lúc đầu do nhiều yếu tố, sau đó trong quá trình viêm gây tổn thương hoại tử và sự xâm nhiễm vi khuẩn vào tổ chức viêm gây nhiễm khuẩn. Mô hình sử dụng trong nghiên cứu tạo ra một biểu hiện viêm vô khuẩn.

Trên thế giới, đã có nhiều mô hình gây viêm xoang - mũi trên động vật thực nghiệm và có thể được tiến hành trên các động vật nhỏ như chuột cống, chuột nhắt, hoặc tiến hành trên động vật lớn hơn như thỏ, chó... Một số mô hình viêm xoang – mũi được các tác giả sử dụng và công bố trên các tạp chí có uy tín như Do-Yeon Cho và cộng sự (2017) đã sử dụng một miếng bọt biển tổng hợp vô trùng đặt vào ngách mũi giữa bên trái (làm nghẽn đường thông khí của xoang hàm trên) trong 2 tuần để gây viêm xoang ở thỏ [36]. Yong-Seok Im và cộng sự (2016) gây viêm mũi dị ứng trên chuột nhắt bằng Ovalbumin. Chuột được gây nhạy cảm với OVA bằng cách tiêm trong màng bụng 50 mg OVA (albumin trứng gà; Sigma) trong 200 ml dung dịch muối

đệm phốt phát (PBS) chứa 2 mg nhôm hydroxit (Alum; Sigma) vào ngày 0, ngày 7 và ngày 14. Một tuần sau lần tiêm cuối cùng (vào ngày 21), chuột được cho hít 20 ml PBS chứa 50 mg / mL OVA vào hốc mũi hai bên [38].

Trong đó nhóm nghiên cứu đã lựa chọn phương pháp của Do-Yeon Cho và cộng sự (2017) vì phương pháp này có thể tạo được mô hình viêm chuẩn trên thực nghiệm, giúp đánh giá sát sao và thực tế quá trình diễn tiến của một phản ứng viêm và đáp ứng của nó đến thuốc nghiên cứu.

4.2.2. Về tác dụng điều trị viêm xoang của viên nang Thông xoang vương HV trên động vật thực nghiệm

4.2.2.1. Về kết quả đánh giá các triệu chứng phù nề, xuất tiết

Bảng 3.6 cho thấy, sau 2 tuần dùng miếng bọt biển tổng hợp vô trùng đặt vào ngách mũi giữa bên trái (làm nghẽn đường thông khí của xoang hàm trên) của thỏ, biểu hiện phù nề, tấy đỏ và xuất tiết, lắng đọng dịch mũi khi soi kiểm tra mũi thấy rõ. Trong thời gian 2-3 ngày đầu, tiến triển viêm tại xoang chủ yếu là biểu hiện của viêm cấp, do đó tổn thương xoang qua đánh giá mô bệnh học chủ yếu là biểu hiện viêm phù nề xuất tiết, tổn thương niêm mạc, và viêm màng đáy nhẹ.

Thông xoang vương HV liều 320 mg/kg/ngày và 640 mg/kg/ngày cho thỏ uống trong 7 ngày làm giảm rõ rệt biểu hiện phù nề, hầu như không còn biểu hiện xuất tiết trên thỏ gây viêm xoang mũi cấp, khác biệt rõ so với lô mô hình gây bệnh không dùng thuốc.

Tiến triển viêm xoang từ viêm vô khuẩn, do tổn thương tổ chức xoang nên nhiễm vi khuẩn gây bệnh chuyển thành viêm nhiễm khuẩn ở 6 thỏ (trong số 8 thỏ ở lô mô hình). Kết quả này cho thấy mô hình tạo ra khá tương đồng với bệnh cảnh của viêm xoang trên lâm sàng. Biểu hiện viêm nhiễm khuẩn cũng được thể hiện qua kết quả về số lượng bạch cầu và phần trăm bạch cầu trung tính trong máu ngoại vi tăng cao ($p < 0,05$).

4.2.2.2. Về kết quả đánh giá mức độ viêm niêm mạc và viêm xương xoang hàm trên

Bảng 3.7 cho thấy, ở lô chúng không gây viêm xoang, hình ảnh mô bệnh học niêm mạc xoang hàm trên của các thỏ đều bình thường, không có thỏ nào có biểu hiện viêm.

Ở lô mô hình, niêm mạc xoang hàm trên bên trái (bên nhét bột biển tổng hợp để gây tắc lưu thông của xoang hàm trên) của tất cả các thỏ đều có biểu hiện viêm, gặp nhiều nhất là viêm độ 2 – mức độ vừa (5 thỏ chiếm tỷ lệ 62,5%). Có 2 thỏ viêm mức độ nặng (độ 3), chiếm tỷ lệ 25 % 01 thỏ viêm mức độ nhẹ (độ 1). Đánh giá mức độ viêm trung bình theo phương pháp cho điểm dựa trên độ viêm, điểm trung bình viêm niêm mạc của xoang hàm trên bên trái lớn hơn so với lô 3 (trị 1) gây viêm xoang và uống Thông xoang vương HV 320mg/kg/ngày.

Biểu hiện viêm xoang của các thỏ ở lô mô hình còn lan sang cả xoang hàm trên bên phải (bên không nhét bột biển tổng hợp), gặp nhiều nhất là viêm độ 1 – mức độ nhẹ (6 thỏ). Viêm độ 2 - mức độ vừa chỉ có 1 thỏ. Không có thỏ nào có biểu hiện viêm niêm mạc xoang hàm trên bên phải mức độ nặng. Có 01 thỏ không có biểu hiện viêm niêm mạc xoang hàm trên bên phải. Điểm trung bình viêm niêm mạc của xoang hàm trên bên phải là $1,00 \pm 0,53$, tức là viêm ở mức độ nhẹ.

Ở hai lô dùng viên nang Thông xoang vương HV, niêm mạc xoang hàm trên bên trái cũng như bên phải đều biểu hiện viêm ít hơn và nhẹ hơn so với ở lô mô hình. Cụ thể:

Niêm mạc xoang hàm trên bên trái của thỏ ở 2 lô này gặp nhiều nhất là viêm độ 1 - mức độ nhẹ (6 thỏ ở mỗi lô), không có thỏ nào có viêm mức độ nặng (độ 3). Lô trị 2 còn có 01 thỏ không có biểu hiện. Điểm trung bình viêm niêm mạc của xoang hàm trên bên trái ở 2 lô đều thể hiện viêm ở mức nhẹ (lô

trị 1 là $1,25 \pm 0,46$, lô trị 2 là $1,00 \pm 0,53$), khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

Niêm mạc xoang hàm trên bên phải của thỏ ở 2 lô này chỉ gặp 02 thỏ ở lô trị 1 và 01 thỏ ở lô trị 2 có biểu viêm độ 1 - mức độ nhẹ, còn lại đều không có biểu hiện viêm. Điểm trung bình viêm niêm mạc của xoang hàm trên bên phải ở lô trị 1 là $0,25 \pm 0,46$, lô trị 2 là $0,13 \pm 0,35$, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$). Lô trị 2 dùng thông xoang vương HV liều cao có các giá trị đánh giá viêm niêm mạc xoang hàm trên thấp hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê so với lô trị 1 dùng thông xoang vương HV liều cao ($p > 0,05$).

Bảng 3.8 cho thấy, ở lô chứng không gây viêm xoang, hình ảnh mô bệnh học xoang hàm trên (cả bên phải và bên trái) của các thỏ đều bình thường, không có thỏ nào có biểu hiện viêm theo tiêu chí đánh giá tình trạng viêm xương.

Ở lô mô hình, xoang hàm trên bên trái (bên nhét bọt biển tổng hợp để gây tắc lưu thông của xoang hàm trên) của các thỏ phần lớn (7 thỏ) có biểu hiện dày màng đáy nhẹ, đánh giá viêm độ 1 - mức độ nhẹ, 01 thỏ không có biểu hiện viêm theo tiêu chí đánh giá tình trạng viêm xương. Điểm trung bình đánh giá tình trạng viêm xương của xoang hàm trên bên trái là $0,88 \pm 0,35$, tức là viêm ở mức độ nhẹ.

Ở hai lô dùng viên nang Thông xoang vương HV, xoang hàm trên bên trái (bên nhét bọt biển tổng hợp để gây tắc lưu thông của xoang hàm trên) hầu như không có biểu hiện viêm theo tiêu chí đánh giá tình trạng viêm xương, chỉ có 01 thỏ ở mỗi lô có biểu hiện dày màng đáy nhẹ, đánh giá viêm độ 1 - mức độ nhẹ. Điểm trung bình đánh giá tình trạng viêm xương của xoang hàm trên bên trái ở 2 lô dùng viên nang Thông xoang vương HV đều là $0,13 \pm 0,35$, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$).

Xoang hàm trên bên phải (bên không nhét bột biển tổng hợp) hầu như không có biểu hiện viêm theo tiêu chí đánh giá tình trạng viêm xương. Ở lô mô hình có 01 thỏ có biểu hiện dày màng đáy nhẹ, đánh giá viêm độ 1 - mức độ nhẹ, điểm trung bình đánh giá tình trạng viêm xương là $0,13 \pm 0,35$. Ở hai lô dùng viên nang Thông xoang vương HV, không có thỏ nào có biểu hiện viêm theo tiêu chí đánh giá tình trạng viêm xương, điểm trung bình đánh giá tình trạng viêm xương bằng 0.

Như vậy, trên thỏ gây viêm xoang hàm trên, viên nang Thông xoang vương HV đã thể hiện rõ tác dụng điều trị viêm xoang, thể hiện trên các chỉ tiêu:

Làm giảm rõ các triệu chứng phù nề, xuất tiết so với lô mô hình.

Làm giảm rõ mức độ viêm niêm mạc xoang và viêm xương xoang hàm trên ($p < 0,05$) so với lô mô hình, trở về tương đương so với lô chứng không gây viêm xoang.

Các thỏ dùng viên nang Thông xoang vương HV không bị nhiễm khuẩn xoang (cấy khuẩn âm tính), chứng tỏ tác dụng kháng khuẩn của viên nang Thông xoang vương HV. Kết quả này cũng thể hiện qua số lượng bạch cầu và phần trăm bạch cầu trung tính trong máu ngoại vi giảm về tương đương so với lô chứng không gây viêm.

Kết quả này hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu về tác dụng chống viêm của viên nang Thông xoang vương HV, cũng như các kết quả đã công bố về tác dụng của các dược liệu trong bài thuốc dùng bào chế viên nang Thông xoang vương HV [43], [46]. Đặc biệt tác dụng kháng khuẩn của các dược liệu trong bài thuốc dùng bào chế viên nang Thông xoang vương HV đã được công bố trong các tài liệu y học cổ truyền như Thương nhĩ tử, Đại hoàng, Bồ công anh ... Cũng như trong các nghiên cứu dược lý hiện đại [52], [53], [54], [55].

Trong những đợt cấp tính của viêm mũi xoang, tình trạng viêm tăng lên nhanh chóng và rõ rệt, thể hiện bằng xuất hiện nhanh các triệu chứng ngạt mũi, chảy nước mũi, đau đầu, đau nhức tại vị trí giải phẫu của các xoang, có thể có sốt, người bệnh mệt mỏi nhiều. Lúc này, người thầy thuốc vừa phải giảm nhanh các triệu chứng khó chịu cho bệnh nhân song song với việc tìm nguyên nhân gây bệnh để giải quyết triệt để viêm mũi xoang. Một thuốc có tác dụng chống viêm nhanh, mạnh và ít tác dụng không mong muốn là lựa chọn hàng đầu trong trường hợp này. Qua nghiên cứu, chúng tôi thấy Thông xoang vương HV có tác dụng chống viêm rất tốt, tác dụng chống viêm cấp tương đương với Diclofenac liều 15mg/kg và tác dụng chống viêm mạn tương đương prednisolon liều 15mg/kg. .

Từ những kết quả trên, chúng tôi có thể chứng minh một phần cơ chế tác dụng của thuốc đối với viêm mũi xoang khi có tác dụng với các nguyên nhân gây viêm mũi xoang kể trên. Chúng tôi cần nghiên cứu sâu hơn nữa để xác định cơ chế tác dụng của chế phẩm, vai trò cụ thể của chế phẩm trong việc kiểm soát quá trình viêm, nhờ đó có thể góp phần hình thành các phương án sử dụng thuốc với từng trường hợp lâm sàng cụ thể cũng như việc kết hợp giữa Y học cổ truyền và Y học hiện đại.

KẾT LUẬN

1. Về tác dụng chống viêm cấp và mạn của viên nang Thông xoang vương HV trên động vật thực nghiệm.

1.1. Tác dụng chống viêm cấp

Viên nang Thông xoang vương HV liều 960mg/kg/ngày và liều 1920mg/kg/ngày có tác dụng chống viêm cấp tốt trên mô hình gây viêm màng bụng ở chuột nhắt trắng, làm giảm thể tích dịch rỉ viêm, giảm hàm lượng protein và số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm ($p < 0,05$ so với lô mô hình). Tác dụng này của viên nang Thông xoang vương HV tương đương so với Diclofenac liều 15mg/kg.

1.2. Tác dụng chống viêm mạn

Viên nang Thông xoang vương HV liều 560mg/kg/ngày và liều 1120mg/kg/ngày có tác dụng chống viêm mạn tốt trên mô hình gây u hạt ở chuột cống trắng, làm giảm trọng lượng u hạt tươi (sau bóc tách) và trọng lượng u hạt khô (sau sấy khô), với $p < 0,05$ so với lô mô hình. Tác dụng này của viên nang Thông xoang vương HV tương đương so với Prednisolon liều 15mg/kg.

2. Tác dụng điều trị viêm xoang của viên nang Thông xoang vương HV trên động vật thực nghiệm.

2.1. Mô hình gây viêm xoang trên thực nghiệm

Đã triển khai thành công mô hình gây viêm xoang trên thực nghiệm với biểu hiện biểu hiện viêm phù nề xuất tiết, tổn thương niêm mạc xoang, và viêm màng đáy. Viêm xoang từ vô khuẩn tiến triển thành nhiễm khuẩn ở 75% số thử.

2.2. Tác dụng điều trị viêm xoang của viên nang Thông xoang vương HV trên động vật thực nghiệm

Viên nang Thông xoang vương HV liều 320 mg/kg/ngày và liều 640 mg/kg/ngày có tác dụng tốt điều trị viêm xoang, thể hiện trên các chỉ tiêu:

- Làm giảm rõ các triệu chứng phù nề, xuất tiết so với lô mô hình.
- Làm giảm rõ mức độ viêm niêm mạc xoang và viêm xương xoang hàm trên ($p < 0,05$) so với lô mô hình, trở về tương đương so với lô chứng không gây viêm xoang.
- Các thỏ dùng viên nang Thông xoang vương HV không bị nhiễm khuẩn xoang (cấy khuẩn âm tính), chứng tỏ tác dụng kháng khuẩn của viên nang Thông xoang vương HV. Kết quả này cũng thể hiện qua số lượng bạch cầu và phần trăm bạch cầu trung tính trong máu ngoại vi giảm về tương đương so với lô chứng không gây viêm.

KIẾN NGHỊ

Do thời gian và điều kiện nghiên cứu có hạn, những nghiên cứu trên đây của đề tài mới là bước đầu đánh giá tác dụng của viên nang Thông xoang vương HV có khả năng giải quyết nguyên nhân gây viêm mũi xoang. Vì vậy, một số nghiên cứu đề nghị được tiếp tục thực hiện:

- Nghiên cứu tác dụng kháng khuẩn của viên nang Thông xoang vương HV trên các vi khuẩn hay gặp trong viêm mũi xoang.
- Nghiên cứu tính an toàn và tác dụng điều trị của viên nang Thông xoang vương HV trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2015). "*Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh về tai mũi họng*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 98-101.
2. **Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA et al** (2003). Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. - *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003, 129:S1-32)
3. **Ngô Vương Mỹ Nhân, Bùi Văn Te, Bùi Thị Xuân Nga và cộng sự** (2013). "*Sự tương quan giữa nội soi mũi xoang và ct scan trong viêm mũi xoang mạn*", Kỷ yếu Hội Nghị Khoa học Bệnh viện An giang – Số tháng 10/2013, trang 129 – 137.
4. **Lương Sỹ Cần** (1991). *Viêm xoang cấp tính và mạn tính*. Bách khoa thư bệnh học, tập 1, Trung tâm quốc gia biên soạn từ điển Bách khoa Việt Nam, tr.370-372.
5. **Ngô Ngọc Liên** (2000). "*Sinh lý niêm mạc đường hô hấp trên và ứng dụng*", Nội soi Tai mũi họng, (1), tr. 67-74.
6. **Nguyễn Văn Hòa** (2016). "*Nghiên cứu lâm sàng và vi khuẩn trong viêm mũi xoang mạn tính nhiễm khuẩn*", Luận văn thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội, tr 50 - 70.
7. **Nguyễn Trọng Thông** (2012). "*Histamin và thuốc kháng Histamin, Dược lý học lâm sàng*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 541-549.
8. **Nguyễn Thị Mai Hoàng** (2018). "*Nguyên tắc sử dụng Corticoid*", Nhà xuất bản HCM, HCM, tr. 33 - 44.
9. **Bộ môn Y học cổ truyền Đại học Y Hà Nội** (2005). "*Bài giảng Y học cổ truyền*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 23 - 27.
10. **Học viện Trung y Nam Kinh** (2009). "*Trung y học khái luận - tập 1*", Tài liệu dịch tiếng Việt, tr. 122 - 128.

11. **Ngô Ngọc Liên** (2006). "*Khám mũi xoang*", *Giản yếu bệnh học tai mũi họng*, 122-132.
12. **Bộ Y tế** (2018). "*Tai mũi họng*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 57 – 88.
13. **Nguyễn Ngọc Phần** (2011). "*Viêm mũi - xoang*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 22 - 43.
14. **Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội** (2012). "*Dược lý học lâm sàng*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 166-180.
15. **Đại học Y dược TPHCM, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch** (2015). "*Tai mũi họng-quyển 2*", Nhà xuất bản Y học, tr. 120 - 138.
16. **Nguyễn Tấn Phong** (1998). "*Phẫu thuật nội soi chức năng mũi xoang*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 34 - 55.
17. **Chester AC** (1994). "*Chronic Sinusitis and the internist*", Inadequate training and education, *Arch Intern Med* 1994, pg. 133-136.
18. **Allen M. Seiden et al** (2002). "*Otolaryngology: the essentials*", Thieme, pg. 77-85.
19. **Lương Sỹ Cần** (1991). "*Viêm xoang cấp và mạn tính*", *Bách khoa thư bệnh học*, (tập 1), 175-177.
20. **Joao A.C Navarro** (2001). "*The nasal cavity and paranasal Sinuses*", Springer, Berlin, pg. 65 - 78.
21. **Trần Tâm** (1961). "*Nhĩ – Tị - Yết – hầu – Khẩu – Xỉ khoa*", *Tạp chí Đông y-dược*, 34-37.
22. **Trần Thúy** (2002). "*Bệnh ngũ quan Y học cổ truyền*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 67-69.
23. **Nguyễn Đức Toàn** (2004). "*Nam y nghiệm phương*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 558-565.

24. **Bộ môn Miễn dịch - Sinh lý bệnh trường Đại học Y Hà Nội** (2002). "*Sinh lý bệnh quá trình viêm*", Sinh lý bệnh học, Nhà xuất bản Y học, tr. 62-75.
25. **Nguyễn Ngọc Lanh** (1998). "*Viêm*", Bài giảng sau đại học, Trường Đại học Y Hà Nội, tr. 46 - 51.
26. **Trần Thị Chính** (2002). "*Bài giảng sinh lý bệnh học*", Đại học Y Hà Nội, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội tr. 202-218.
27. **Vũ Triệu An** (1998). "*Quá trình viêm: Sự phát sinh, phát triển và kết thúc*", Tài liệu huấn luyện chuyên ngành sinh lý bệnh, tr. 34 -40.
28. **Bộ Y tế** (2013). "*Vi sinh vật Y học*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 142-147.
29. **Nguyễn Văn Hòa** (2016). "*Nghiên cứu lâm sàng và vi khuẩn trong viêm mũi xoang mạn tính nhiễm khuẩn*", Luận văn thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội, tr 50 - 70.
30. **Đào Văn Phan** (2003). "*Thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm - Dược lý học lâm sàng*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 166-180.
31. **吴泽幼,包思,梁敬,许俊藩** (2017) “*鼻渊通窍颗粒联合莫西沙星治疗急性鼻窦炎的临床研究*”, 现代药物与临床, 32-4, 657-660.
- (Ngô Trạch Yếu, Bao Tư, Lương Kính, Hứa Tuấn Phan (2017), “*Nghiên cứu lâm sàng điều trị viêm xoang cấp tính bằng viên nang Ty uyên thông khiếu kết hợp với Moxifloxacin*”, Y dược học lâm sàng hiện đại, 32-4, 657-660)
32. **陈旒馨,吴继昌,胡原,柳普照** (2019), “*鼻渊通窍颗粒联合克拉霉素治疗小儿慢性鼻窦炎的临床疗效及对炎症反应因子的影响*”, world chinese medicine, Vol 14, No.7, 1780-1788.
- (Trần Ni Tổng, Ngô Kế Xương, Hồ Nguyên, Liễu Phổ Chiếu (2019), *Nghiên cứu tác dụng điều trị và hoạt tính kháng khuẩn của viên nang ty uyên thông*

khieu kết hợp Clarithromycin trên trẻ em viêm mũi xoang mạn tính, world chinese medicine, Vol 14, No.7, 1780-1788).

33. **刘昊澜,朱镇华** (2016)鼻渊舒丸治疗脾气虚弱型慢鼻渊的临床观察, 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007.

(Luu Hạo Lan, Châu Trần Hoa (2016), Nghiên cứu tác dụng điều trị của viên Ty Uyên Thư Hoàn trên bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính thể tý hư, Trường Sa, Hồ Nam, 410007).

34. **Trần Văn Thanh, Phạm Đình Quân** (2018) Đánh giá độc tính cấp và một số tác dụng dược lý của bài thuốc “Thông xoang HV” trên thực nghiệm, đề tài luận văn Thạc sỹ, Hà Nội.

35. **Winter, C.A., Risley, E.A., N'uss, G.W.** (1962), "*Carrageenan-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs*", Proc. Soc. Exp. Biol. 11, 544-574.

36. **Ducrot, Julon et al.** (1963), "*Screening methods in pharmacology*", Academic Press, Cambridge, Massachusetts, USA.

37. **Wang J. et al.** (2011), "*Topical anti-inflammatory and analgesic activity of kirenol isolated from Siegesbeckia orientalis*", J. Ethnopharmacol. 2011, 137, 1089-1094.

38. **Cho, Do-Yeon et al.** (2018). "*Sinus Microanatomy and Microbiota in a Rabbit Model of Rhinosinusitis.*" Frontiers in cellular and infection microbiology vol. 7 540.

39. **Bộ Y tế** (2018). "*Dược điển Việt Nam V*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 223 - 789.

40. **Viện Dược liệu** (2005). "*Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*", Nhà xuất bản Y học, tr. 221 - 338.

41. **Võ Văn Chi** (1999). "*Từ điển cây thuốc Việt Nam*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 124 - 763.

42. **Đỗ Tất Lợi** (2006). "*Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 223 - 983.
43. **Christopher J. Morris** (2003), "*Carrageenan-Induced Paw Edema in the Rat and Mouse*", *Inflammation Protocols*, University of Bath, Bath, UK, volume 225, pg 115 - 121.
44. **Đỗ Trung Đàm** (2001). "*Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm*", Tạp chí Dược học, 2, tr. 29 - 35.
45. **Kyoung Soo Kim, Hae In Rhee, Eun Kyung Park et al** (2008). "*Anti-inflammatory effects of Radix Gentianae Macrophyllae (Qinjiao), Rhizoma Coptidis (Huanglian) and Citri Unshiu Pericarpium (Wenzhou migan) in animal models*", *Chinese Medicine*, 3, (10), pg. 55 - 77.
46. **Vương Thị Mai Linh** (2011). "*Nghiên cứu độc tính và tác dụng kháng khuẩn, chống viêm của dung dịch HL trên thực nghiệm*", Luận văn thạc sĩ Y học, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, tr. 66 - 90.
47. **Mitul Patel et al** (2012). "*In vivo animal models in preclinical evaluation of anti-inflammatory activity – A review*", *International journal of pharmaceutical research and allied sciences*, 1, (2), pg. 01-05.
48. **Đào Văn Phan** (2012). "*Các thuốc giảm đau chống viêm*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.44 - 55.
49. **Li, J., & Li, J. (2015)**. "*Anti-inflammatory functions of Houttuynia cordata Thunb. and its compounds: A perspective on its potential role in rheumatoid arthritis (Review)*". *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10, 3-6.
50. **Yasuko S., Keiji M., Hiromichi Y. et al** (2017). "*Antibiofilm and Anti-Inflammatory Activities of Houttuynia cordata Decoction for Oral Care*", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2017, Article ID 2850947, 10 pages, 2017.

51. **Jing C., Wenqing W., Chunyang S. et al** (2014). “*Determination of Four Volatile Compounds with Anti-Inflammatory Biological Activity in *Houttuynia chordata* Thunb. by Gas Chromatography and Gas Chromatography–Mass Spectrometry*”. *Analytical Letters* 47:5, pages 730-741.

52. **李钰馨, 韩燕全, 洪燕, 汪永忠** (2015) 夏伦祝苍耳子的主要化学成分及药理活性研究进展, *中国药房*, 第 26 卷第 34 期, 4868-4871

(Lý Ngọc Hinh, Hàn Yên Toàn, Hồng Yên, Uông Vĩnh Trung (2015), nghiên cứu về các thành phần hóa học chính và tác dụng dược lý của dịch chiết Thương Nhĩ Tử, *Trung Y Dược Đường*, Quyển 26, chương 34, 4868-4871)

53. **郭凤霞, 曾阳, 李锦萍** (2013) 苍耳水提物抑制 α -葡萄糖苷酶活性及降低小鼠血糖的作用[J].*浙江大学学报：医学版*, 2013, 42 (6) : 632.

(Quách Phụng Hà, Tăng Dương, Lý Cẩm Bình (2013) Nghiên cứu tác dụng của dịch chiết Thương nhĩ tử trong ức chế hoạt động của α -glucosidase và làm giảm lượng đường trong máu ở chuột, *Tạp chí Đại học Chiết Giang: Bản Y học*, 2013, 42 (6) : 632)

54. **Shi YS, Liu YB, Ma SG, et al** (2015) *Bioactive sesquiterpenes and lignans from the fruits of *Xanthium sibiricum**, *J Nat Prod*, 2015, 78 (7) : 1526.

55. **Huang MH, Wang BS, Chiu CS, et al** (2011) *Antioxidant, antinociceptive, and anti-inflammatory activities of *Xanthii fructus* extract*, *J Ethnopharmacol*, 2011, 135 (2) : 545.

Phụ lục: HÌNH ẢNH NGHIÊN CỨU





Phụ lục:

**QUY TRÌNH SẢN XUẤT TÓM TẮT
VIÊN NANG THÔNG XOANG VƯƠNG HV**

HVYDHCTVN
VIỆN NGHIÊN CỨU Y DƯỢC CỔ TRUYỀN TUỆ TĨNH

XÁC NHẬN

QUY TRÌNH SẢN XUẤT TÓM TẮT

VIÊN NANG THÔNG XOANG VƯƠNG HV

I. THÀNH PHẦN VÀ ĐẶC ĐIỂM NGUYÊN LIỆU :

STT	Tên vị thuốc	Tên khoa học	Tiêu chuẩn
1	Tế tân	<i>Herba Asari</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
2	Tân di	<i>Flos Magnoliae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
3	Cam thảo	<i>Radix Glycyrrhizae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
4	Hoàng cầm	<i>Radix Scutellariae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
5	Thương nhĩ tử	<i>Fructus Xanthii</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
6	Cát căn	<i>Radix Puerariae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
7	Sài hồ	<i>Radix Bupleuri</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
8	Đẳng sâm	<i>Radix Codonopsis</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
9	Thông thảo	<i>Medulla Tetrapanacis</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
10	Cát cánh	<i>Radix Platycodi</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
11	Bạch chỉ	<i>Radix Angelica</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
12	Đại hoàng	<i>Radix et Rhizoma Rhei</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
13	Bồ công anh	<i>Herba Lactucae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V

14	Đại táo	<i>Fructus Zizyphi</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V
15	Tô tử	<i>Fructus Perillae</i>	Đạt tiêu chuẩn ĐĐVN V

Tất cả các nguyên liệu được kiểm tra tại phòng kiểm nghiệm của VNC theo tiêu chuẩn của dược điển Việt Nam V. Yêu cầu phải đạt trước khi đưa vào sản xuất.

II. CÔNG THỨC SẢN XUẤT :

tt	Tên nguyên liệu	Hàm lượng viên dạng dược liệu (mg)	Cao khô hỗn hợp tương ứng (mg)
1	Tế tân	156,25	460mg
2	Tân di	312,5	
3	Cam thảo	156,25	
4	Hoàng cầm	468,75	
5	Thương nhĩ tử	312,5	
6	Cát căn	625	
7	Sài hồ	406,25	
8	Đẳng sâm	406,25	
9	Thông thảo	156,25	
10	Cát cánh	312,5	
11	Bạch chỉ	312,5	
12	Đại hoàng	187,5	
13	Bồ công anh	500	
14	Đại táo	312,5	
15	Tô tử	375	

III. XỬ LÝ NGUYÊN LIỆU :

1. Bào chế, chế biến :

Các nguyên liệu dược liệu được xử lý, chế biến theo dược điển Việt Nam V.

2. Chiết xuất cao đặc :

2.1. Phương pháp chiết xuất
phương pháp chiết nước

2.2. Điều kiện chiết xuất

- Số lần chiết : 2
- Tỷ lệ dung môi : dược liệu = 7:1
- Nhiệt độ chiết : 100°C
- Thời gian chiết : 2h cho lần 1 và 1h cho lần 2
- Để lắng và lọc trước khi cô cao

2.3. Cô cao

- Phương pháp cô : cô hờ, áp suất thường
- Nhiệt độ cô : 100°C
- Độ ẩm cao : cô về cao có độ ẩm 15 – 20%

3. Làm cao khô :

Cao đặc còn nóng được đổ mỏng ra khay lót nilon chống dính.

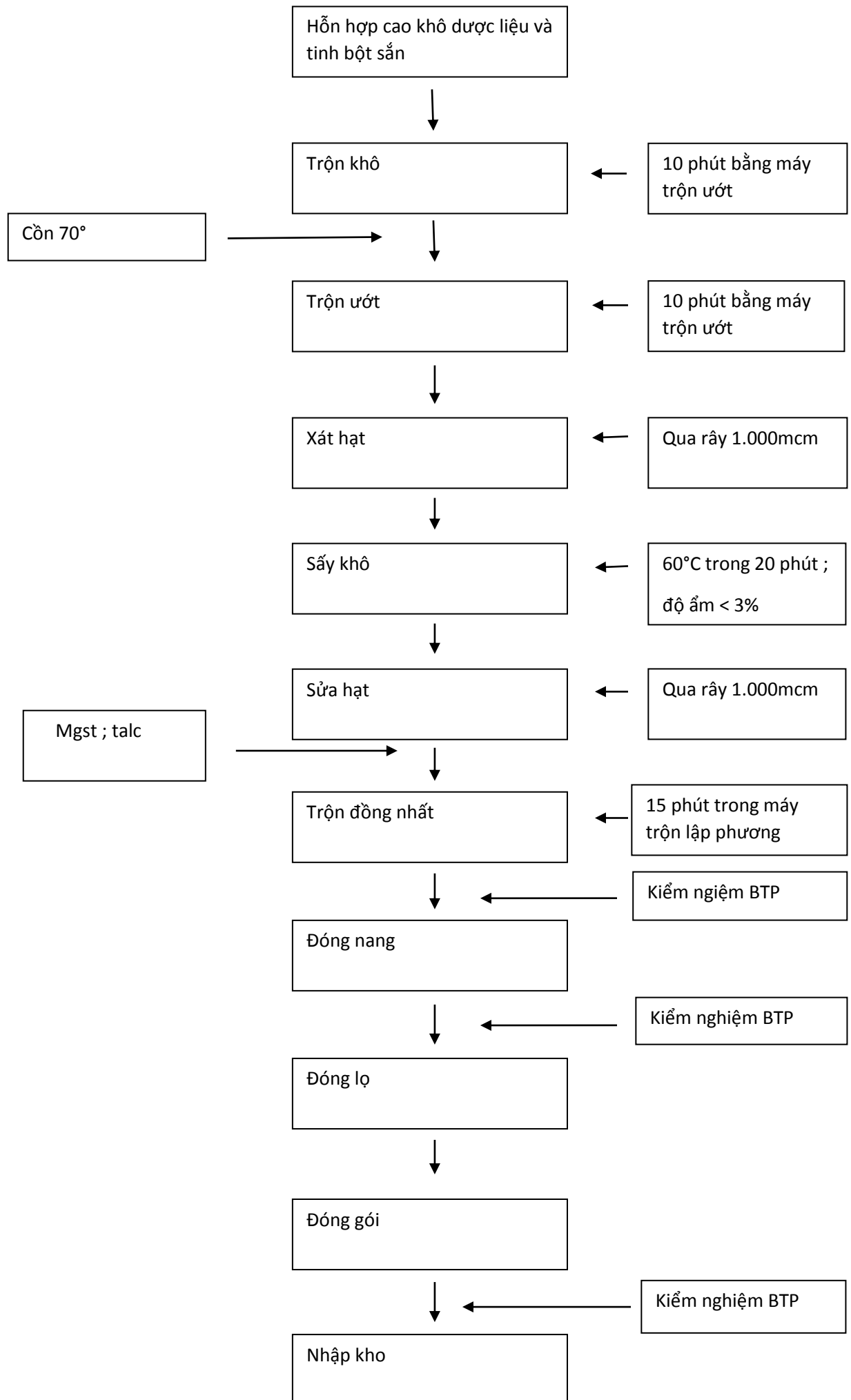
Sấy ở 80°C đến khô (khoảng 50-60h) ; cao khô độ ẩm \leq 2%.

Bánh cao khô được bẻ vỡ rồi nghiền thành bột mịn.

Tỷ lệ cao khô thu được đạt 8,5% so với dược liệu.

IV. QUY TRÌNH SẢN XUẤT :

1. Sơ đồ sản xuất :



2. Mô tả quy trình sản xuất :

2.1. Chuẩn bị :

- Kiểm tra dọn quang dây chuyền theo SOP.
 - Công nhân phải được trang bị đầy đủ dụng cụ bảo hộ lao động, vệ sinh sạch sẽ, đeo găng tay khi thao tác công việc theo đúng quy trình thao tác chuẩn.
- Tổ trưởng, IPC phải kiểm tra việc thực hiện tốt công việc này theo SOP đã phê duyệt.*

2.2. Tiến hành sản xuất :

a. Nhào trộn

Pha chế tá dược dính :

- Ethanol 70°

Thiết bị: Máy trộn ướt tạo hạt JP300

- Cài đặt thông số máy:

	Thông số cài đặt	Ghi chú
Thời gian trộn khô	10 phút	
Thời gian trộn ướt tạo hạt	10 phút	
Tốc độ cánh trộn	30 vòng/phút	

- Tiến hành: cho hỗn hợp cao dược liệu và tinh bột sẵn vào máy trộn, trộn khô 10 phút cho đều rồi đổ đều còn 70° lên khối bột. Bật máy, thời gian trộn là 10 phút.

- Sau khi hết thời gian trộn. xả khối bột ẩm vào các xô có lồng túi PE.

b. Xát hạt

- Nguyên liệu: Hỗn hợp bột ẩm ở trên.

- Thiết bị: rây xát hạt, cỡ lưới 1.000 mcm,

- Cóm sau khi xát, cho vào thuyền sấy của máy sấy tầng sôi để sấy khô.

c. Sấy khô

- Nguyên liệu: Hạt cám còn ẩm từ giai đoạn trên.

- Thiết bị: Máy sấy tầng sôi tự động FG-120 Cài đặt thông số:

	Thông số vận hành
Tốc độ quạt hút	1800-2000
Vị trí cửa gió vào	4
Thời gian làm việc (phút)	25 - 35
Nhiệt nguồn	70
Nhiệt làm việc	60
Số lần đóng mở cửa	4
Số lần giữ túi	2

- Kết thúc quá trình sấy, khi hàm ẩm hạt <4%

d. Sửa hạt

- Nguyên liệu: hạt cốm đã sấy khô ở giai đoạn trên.

- Thiết bị: rây 1.000mcm

- Tiến hành:

- Rây cốm đã sấy khô qua rây 1.000mcm.

+ Cân tổng khối lượng cốm thu được.

+ Ghi nhãn.

e. Trộn đồng nhất

- Nguyên liệu: cốm đã sấy khô và 2% magnesium stearat và 2% talc

- Thiết bị: máy trộn lập phương

- Cài đặt thông số:

+ Vận tốc trộn: 20 vòng/phút

+ Thời gian trộn: 15 phút

-Tiến hành: Hỗn hợp Talc, Magnesium stearat, cốm khô cho vào máy, sau khi trộn xong thu lại cốm qua rây 1.400 mm.

- Sau khi trộn xong, đựng cốm trong 2 lần túi PE buộc kín, cân khối lượng cốm thu được, dán nhãn và ghi vào hồ sơ lô.

+ Nhập kho bán thành phẩm cốm.

+ Lấy mẫu kiểm tra bán thành phẩm cốm:

f. Đóng nang :

- Sau khi kết quả kiểm tra bán thành phẩm cốm đạt kết quả tiến hành chuyển cốm sang đóng nang.

- Nguyên liệu : bán thành phẩm cốm trên

- Thiết bị : sử dụng máy đóng nang tự động JP200 để đóng nang.- Yêu cầu :
khối lượng viên : 500mg +- 5% cả vỏ

- Sau khi đóng xong chứa vào 2 lần túi PE, nhập kho bán thành phẩm

- Lấy mẫu viên kiểm tra bán thành phẩm viên

Nhân viên đóng nang phải kiểm tra 15 phút/lần trong quá trình đóng nang.

g. Đóng lọ :

- Sau khi kết quả kiểm tra bán thành phẩm viên đạt kết quả tiến hành chuyển viên qua đóng lọ.

- Đóng lọ : 60 viên/lọ.

h. Đóng gói :

- Quy cách đóng gói theo lệnh sản xuất.

i. Kiểm tra thành phẩm, đạt nhập kho

V. KẾT QUẢ KIỂM NGHIỆM TRONG QUÁ TRÌNH SẢN XUẤT :

Giai đoạn kiểm tra	Nội dung kiểm tra	Phương pháp kiểm tra	Tiêu chuẩn áp dụng	Kết quả	Người tiến hành	Người kiểm tra
Trộn đồng nhất	Định tính dược liệu	Sắc ký lớp mỏng	tccs	Dương tính	Nhân viên QC	Trưởng phòng QC
Đóng nang	Độ đồng đều khối lượng	cân	tccs	Đạt	Nhân viên vận hành máy	Nhân viên IPC
	Độ rã	Đo độ rã bằng máy đo	tccs	Đạt	Nhân viên IPC	Nhân viên QC
	Định tính dược liệu	Sắc ký lớp mỏng	tccs	Dương tính	Nhân viên QC	Trưởng phòng QC
Đóng gói	Độ đồng đều khối lượng	cân	tccs	Đạt	Nhân viên vận hành máy	Nhân viên IPC
	Độ rã	Đo độ rã bằng máy đo	tccs	Đạt	Nhân viên IPC	Nhân viên QC
	Định tính dược liệu	Sắc ký lớp mỏng	tccs	Dương tính	Nhân viên QC	Trưởng phòng QC

Hà Nội, Ngày Tháng Năm

LĐ VIỆN NGHIÊN CỨU