

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM



NGUYỄN THỊ NHƯ QUÝ

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM CỦA
BÀI THUỐC “THÁI BÌNH HV”
TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Hà Nội - Năm 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

NGUYỄN THỊ NHƯ QUÝ

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM CỦA
BÀI THUỐC “THÁI BÌNH HV”
TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

TS.BS. TRẦN ĐỨC HỮU

TS.DS. NGUYỄN VĂN QUÂN

Hà Nội - Năm 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 Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam, Phòng Đào tạo Sau đại học, các Bộ môn, Khoa phòng của 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.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn tới toàn thể thầy cô, các anh chị kỹ thuật viên, các em sinh viên đang nghiên cứu khoa học tại bộ môn Dược lý, Học viện Quân y đã luôn bên tôi, giúp đỡ tôi trong quá trình tôi thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới TS. Trần Đức Hữu và TS. Nguyễn Văn Quân là hai người thầy hướng dẫn trực tiếp luôn theo sát, thường xuyên giúp đỡ, động viên, cho tôi nhiều ý kiến quý báu, sát thực trong quá trình học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành và lòng biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Nguyễn Hoàng Ngân, Phó chủ nhiệm bộ môn Dược lý, Học viện Quân y, người thầy trực tiếp hướng dẫn, giúp đỡ và cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình nghiên cứu.

Cuối cùng tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành nhất tới gia đình, bạn bè đã luôn đồng hành, động viên, chia sẻ với tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Luận văn hoàn thành có nhiều tâm huyết của người viết, song vẫn không thể tránh khỏi sai sót. Xin cảm ơn sự đóng góp chân thành của quý thầy cô, anh chị em bạn bè đồng nghiệp.

Xin trân trọng cảm ơn!

Tác giả

Nguyễn Thị Như Quý

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Như Quý, học viên cao học khóa 10 - Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

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

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

Hà Nội, ngày 10 tháng 03 năm 2020

Tác giả

Nguyễn Thị Như Quý

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
COX (1,2)		Cyclooxygenase (1, 2)
CS	Cộng sự	
CFA	Tá chất Freund hoàn chỉnh	Complete Freund's Adjuvant
NSAID	Thuốc chống viêm không steroid	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
TBHV	Thái Bình HV	
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới	World Health Organization
YHCT	Y học cổ truyền	
YHHĐ	Y học hiện đại	

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1.TỔNG QUAN VỀ VIÊM THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI	3
1.1.1. Khái niệm	3
1.1.2. Nguyên nhân gây viêm.....	3
1.1.3. Phân loại viêm	4
1.1.4. Những thay đổi tại tổ chức viêm	4
1.1.5 . Một số thuốc chống viêm	6
1.2. TỔNG QUAN VỀ VIÊM THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN	8
1.2.1. Sơ lược quan niệm viêm theo Y học cổ truyền	8
1.2.2. Sơ lược về chứng Tý theo quan niệm Y học cổ truyền.....	9
1.2.3. Các thể lâm sàng và điều trị	10
1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU CÁC THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN CÓ TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM TRÊN THẾ GIỚI VÀ TRONG NƯỚC	14
1.3.1. Tình hình nghiên cứu tác dụng chống viêm của các thuốc Y học cổ truyền trên thế giới.....	14
1.3.2. Tình hình nghiên cứu các thuốc Y học cổ truyền có tác dụng chống viêm ở Việt Nam	15
1.3.3. Một số mô hình thực nghiệm nghiên cứu tác dụng chống viêm trên động vật	17
1.4. TỔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU “THÁI BÌNH HV”	18
1.4.1. Đặc điểm của bài thuốc	18
1.4.2. Phân tích bài thuốc	19
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	30
2.1. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	30
2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu.....	30
2.1.2. Thuốc đối chứng và hóa chất dùng trong nghiên cứu	31

2.1.3. Phương tiện và trang thiết bị dùng trong nghiên cứu	31
2.1.4. Động vật sử dụng trong nghiên cứu	31
2.2. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU.....	32
2.2.1. Địa điểm nghiên cứu	32
2.2.2. Thời gian nghiên cứu.....	32
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	32
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu	32
2.3.2. Nghiên cứu tác dụng chống viêm khớp của cao lỏng “Thái Bình HV” ...	32
2.3.3. Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp và mạn của cao lỏng “Thái Bình HV”	33
2.4. KỸ THUẬT PHÂN TÍCH SỐ LIỆU.....	36
2.5. CÁC BIỆN PHÁP KHẮC PHỤC SAI SỐ	36
2.6. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI	36
2.7. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU	37
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	38
3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM KHỚP CỦA CAO LỎNG “THÁI BÌNH HV” GÂY BỞI TÁ CHẤT FREUND TRÊN CHUỘT CỒNG	38
3.1.1. Đường kính khớp cổ chân chuột	38
3.1.2. Hình ảnh vi thể khớp cổ chân chuột.....	41
3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM CẤP VÀ MẠN CỦA CAO LỎNG “THÁI BÌNH HV”	42
3.2.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng “Thái Bình HV” trên mô hình gây phù chân chuột cồng trắng bằng Carrageenin.	42
3.2.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn của cao lỏng “Thái Bình HV” theo mô hình gây u hạt trên chuột cồng trắng.	46
Chương 4: BÀN LUẬN.....	48

4.1. VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM KHỚP CỦA CAO LỎNG “THÁI BÌNH HV” GÂY BỞI TÁ CHẤT FREUND TRÊN CHUỘT CỒNG TRĂNG	48
4.1.1. Về kết quả gây mô hình viêm đa khớp dạng thấp trên chuột.....	48
4.1.2. Về đánh giá tác dụng chống viêm khớp của cao lỏng “Thái Bình HV” trên mô hình động vật gây viêm khớp.....	50
4.2. VỀ TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM CẤP VÀ MẠN CỦA CAO LỎNG “THÁI BÌNH HV”	52
4.2.1. Về tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng “Thái Bình HV”	52
4.2.2. Về tác dụng chống viêm mạn của cao lỏng “Thái Bình HV”	55
4.2. VỀ CƠ CHẾ CHỐNG VIÊM CỦA BÀI THUỐC “THÁI BÌNH HV”	56
KẾT LUẬN	59
5.1. Kết luận về tác dụng chống viêm khớp của bài thuốc “Thái Bình HV” trên thực nghiệm.	59
5.2. Kết luận về tác dụng chống viêm cấp và mạn của bài thuốc “Thái Bình HV” trên thực nghiệm.	59
KIẾN NGHỊ	60
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

	Tên bảng	Trang
Bảng 2.1	Thành phần của bài thuốc “Thái Bình HV”	30
Bảng 3.1	Đường kính khớp cổ chân của chuột được gây viêm bằng tá chất Freund hoàn chỉnh tại các thời điểm trước và sau khi gây viêm	38
Bảng 3.2	Đường kính khớp cổ chân của chuột nghiên cứu trước, sau 7 ngày và sau 14 ngày tiêm tá chất gây viêm	39
Bảng 3.3	Đường kính khớp cổ chân của chuột nghiên cứu sau 21 ngày và sau 28 ngày tiêm tá chất gây viêm	40
Bảng 3.4	Ảnh hưởng của cao lỏng “Thái Bình HV” tới trung bình tỉ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột ở các thời điểm sau gây viêm 2 giờ	42
Bảng 3.5	Ảnh hưởng của cao lỏng “Thái Bình HV” tới trung bình tỉ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột ở các thời điểm sau gây viêm 4 giờ	43
Bảng 3.6	Ảnh hưởng của cao lỏng “TBHV” tới trung bình tỉ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột ở các thời điểm sau gây viêm 6 giờ và 24 giờ	44
Bảng 3.7	Tỉ lệ % ức chế (I%) phù viêm cấp bàn chân chuột	45
Bảng 3.8	Tác dụng giảm trọng lượng u hạt của cao lỏng “TBHV”	46
Bảng PL2.1	Ảnh hưởng của “TBHV” tới thời gian xuất hiện đáp ứng với đau của chuột nhắt trắng	Phụ lục 2
Bảng PL2.2	Ảnh hưởng của “TBHV” tới thời gian xuất hiện đau quận	Phụ lục 2
Bảng PL2.3	Ảnh hưởng của “TBHV” tới tổng số cơn đau quận trong 25 phút sau tiêm acid acetic	Phụ lục 2

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

	Tên biểu đồ	Trang
Biểu đồ PL2.1.	Số cơn đau quặn của các lô nghiên cứu đo được ở mỗi khoảng thời gian 5 phút sau tiêm acid acetic	Phụ lục 2

DANH MỤC HÌNH VẼ/ẢNH

	Tên hình vẽ	Trang
Ảnh 1	Cầu tích	20
Ảnh 2	Tỳ giải	21
Ảnh 3	Thỏ phục linh	22
Ảnh 4	Cà gai leo	23
Ảnh 5	Dây đau xương	24
Ảnh 6	Thiên niên kiện	25
Ảnh 7	Cam thảo dây	26
Ảnh 8	Ngũ gia bì chân chim	27
Ảnh 9	Cốt khí củ	28
Ảnh 10	Hình ảnh tiêu bản giải phẫu bệnh khớp chân chuột trên kính hiển vi của các lô	41
Ảnh 11	Hình ảnh viêm amiant chuẩn bị cấy- cấy vào dưới da lưng chuột và tổ chức u hạt (granuloma tissue) bao quanh hạt amiant	57
Ảnh PL2.1	Chuột được đặt lên máy đo đau bản nóng-lạnh	Phụ lục 2
Ảnh PL2.2	Chuột đưa chân sau lên liềm	Phụ lục 2
Ảnh PL3.3	Ảnh chuột ở trạng thái bình thường và trong cơn đau quặn	Phụ lục 2

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong các bệnh lý như viêm khớp, gout, viêm khớp dạng thấp... thì triệu chứng thường xuất hiện sớm và phổ biến nhất là viêm và đau. Chúng gây ảnh hưởng không nhỏ đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Viêm vừa là một phản ứng bảo vệ cơ thể chống lại yếu tố gây bệnh, vừa là phản ứng bệnh lý vì quá trình viêm gây ra tổn thương, hoại tử, rối loạn chức năng cơ quan... Khi viêm ở mức độ nặng có thể gây nhiều biến chứng nguy hiểm, ảnh hưởng đến sức khỏe người bệnh [1] [8].

Xét riêng đối với bệnh Viêm đa khớp dạng thấp- là một bệnh thường gặp trong các bệnh xương khớp mạn tính với triệu chứng lâm sàng điển hình của bệnh là sưng viêm và đau. Đây là bệnh mang tính xã hội vì tỉ lệ mắc bệnh cao, diễn biến kéo dài, có thể gây ra hậu quả nặng nề như tàn phế. Tỉ lệ mắc bệnh chung: Khoảng 0,3-1% dân số thế giới, riêng ở nước ta có khoảng 0,52% dân số mắc bệnh này, tập trung 80% ở độ tuổi trung niên, người già. Đáng chú ý là cho đến nay, bệnh viêm đa khớp dạng thấp vẫn là một bệnh chưa có khả năng chữa khỏi. Do các nguyên nhân xác thực của bệnh vẫn chưa được biết rõ, việc điều trị hiện nay chủ yếu là kiểm soát quá trình viêm. Vì vậy, nói đến thuốc điều trị viêm đa khớp dạng thấp là phải nói đến các tác dụng chống viêm và giảm đau. Bệnh nhân thường được chỉ định dùng các thuốc chống viêm steroid và không steroid, nhưng đặc biệt bị hạn chế do gây nhiều tác dụng không mong muốn. Một số thuốc mới đã hạn chế được nhược điểm trên thì giá thành rất cao, gây khó khăn cho chi trả của người bệnh [7] [45] [46].

Một thực tế hiện nay, nhiều cây thuốc, bài thuốc Y học dân tộc đã được ông cha chúng ta sử dụng từ ngàn xưa để chữa thấp khớp đem lại hiệu quả cao, lại an toàn, rẻ tiền và dễ áp dụng. Tuy nhiên, việc sử dụng các cây thuốc, bài thuốc này chủ yếu vẫn dựa trên kinh nghiệm dân gian, chưa có đầy đủ bằng chứng khoa học

để chứng minh cơ chế tác dụng, hiệu quả trị liệu, tác dụng không mong muốn... của chúng. Những năm qua, nhiều công trình nghiên cứu đã được thực hiện nhằm làm sáng tỏ tác dụng dược lý, độc lực, cơ chế tác dụng, tính an toàn, hiệu quả điều trị... của các vị thuốc, bài thuốc dân gian cả trên thực nghiệm lẫn lâm sàng. Việc tiếp tục khai thác, nghiên cứu và đưa vào sử dụng các bài thuốc cổ truyền một cách khoa học là điều cần thiết.

Bài thuốc Thái Bình HV, mà tiền thân là “Bài thuốc Thái Bình”, được cố Bác sĩ Nguyễn Văn Hường sưu tầm, giới thiệu trong quyển sách *Toa thuốc Đông y cổ truyền Việt Nam*, là bài thuốc được sử dụng và lưu truyền từ lâu trong dân gian, xây dựng từ các vị thuốc Nam quen thuộc, rẻ tiền, có tác dụng khu phong, trừ thấp, thông kinh lạc, ích can thận, chống viêm, giảm đau; ứng dụng điều trị đợt cấp của bệnh viêm khớp dạng thấp, cải thiện rõ rệt tình trạng viêm với các triệu chứng sưng, đau [36].

Tuy nhiên, bài thuốc “Thái Bình HV” chưa được nghiên cứu và chứng minh một cách khoa học, vì vậy chúng tôi điều chế bài thuốc này thành dạng cao lỏng và thực hiện đề tài: “**Nghiên cứu tác dụng chống viêm của bài thuốc “Thái Bình HV” trên động vật thực nghiệm**” với 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá tác dụng chống viêm khớp của cao lỏng “Thái Bình HV” trên động vật thực nghiệm.*
2. *Đánh giá tác dụng chống viêm cấp và mạn của cao lỏng “Thái Bình HV” trên động vật thực nghiệm.*

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. TỔNG QUAN VỀ VIÊM THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI

1.1.1. Khái niệm

Viêm là một phản ứng của cơ thể tại mô liên kết - một mô có mặt ở mọi cơ quan - biểu hiện bằng sự thực bào tại chỗ, có tác dụng loại trừ tác nhân gây viêm và sửa chữa tổn thương; đồng thời kèm theo những biểu hiện bệnh lý. Khi động vật tiến hóa đến giai đoạn xuất hiện hệ tuần hoàn thì viêm bao giờ cũng kèm theo thay đổi mạch máu, với sự tham gia của thần kinh, nhằm đưa các tế bào thực bào (có mặt trong lòng mạch) tới vị trí diễn ra phản ứng viêm (ở ngoài lòng mạch).

Viêm vừa là một phản ứng bảo vệ cơ thể chống lại yếu tố gây bệnh, vừa là phản ứng bệnh lý vì quá trình viêm gây ra tổn thương, hoại tử, rối loạn chức năng cơ quan... Khi viêm ở mức độ nặng có thể gây ra các biến chứng nguy hiểm, ảnh hưởng không nhỏ đến sức khỏe người bệnh [1] [2].

1.1.2. Nguyên nhân gây viêm

Có rất nhiều nguyên nhân gây viêm. Mọi nguyên nhân dẫn đến tổn thương và làm chết một lượng tối thiểu tế bào tại chỗ đều có thể gây viêm tại chỗ đó. Có thể xếp thành hai nhóm lớn [8].

- Nguyên nhân bên trong:

- Do hoại tử tổ chức, lấp quản, nhồi máu, chảy máu trong lan rộng...

- Lắng đọng các phức hợp miễn dịch (có hoạt hóa bổ thể) (phức hợp kháng nguyên - kháng thể) như viêm cầu thận, viêm trong hiện tượng Arthus.

- Nguyên nhân bên ngoài:

- Cơ học: Từ sây sát nhẹ tới chấn thương nặng...

- Vật lý: Nhiệt độ quá cao hoặc quá thấp làm thoái hóa protid tế bào gây tổn thương enzym; các tia xạ vì tạo ra các gốc oxy tự do gây phá hủy một số enzym oxy hóa, còn gây tổn thương ADN.
- Hóa học: Các chất hóa học gây hủy hoại tế bào hoặc phong bế các hệ enzym chủ yếu.
- Sinh học: Là nguyên nhân phổ biến nhất, gồm: virut, vi khuẩn, nấm.... [1] [8].

1.1.3. Phân loại viêm

Có nhiều cách phân loại, mỗi cách đưa lại một lợi ích riêng [8]:

- Theo vị trí: Viêm nông, viêm sâu.
- Theo nguyên nhân: Viêm nhiễm khuẩn và viêm vô khuẩn.
- Theo dịch rỉ viêm: Viêm thành dịch, viêm tơ huyết, viêm mủ...
- Theo diễn biến: Viêm cấp và viêm mạn. Giai đoạn cấp tính gồm những hiện tượng về mạch máu và một số phản ứng tế bào xuất hiện sớm. Giai đoạn mạn tính gồm những hiện tượng phức tạp, là sự phối hợp của những hiện tượng viêm và những quá trình sửa chữa.

1.1.4. Những thay đổi tại tổ chức viêm

Những rối loạn chủ yếu của viêm bao gồm 3 loại hiện tượng đồng thời tồn tại và liên quan chặt chẽ với nhau: Tổn thương tổ chức và rối loạn chuyển hóa. Rối loạn tuần hoàn và vi tuần hoàn. Tăng sinh các tế bào tổ chức liên kết [1] [8].

1.1.4.1. Tổn thương và rối loạn chuyển hóa tại tổ chức viêm

Tổn thương có thể xảy ra ngay lúc nhân tố bệnh lý tác động trên tổ chức (tổn thương nguyên phát), đồng thời có thể phát sinh muộn hơn do những rối loạn tuần hoàn tại tổ chức viêm và các yếu tố khác gây ra (tổn thương thứ phát) [1] [2] [8].

Các tác nhân gây viêm tác động lên cơ quan và mô gây ra 2 hậu quả chủ yếu là:

- Gây tổn thương tế bào mô làm giải phóng ra các chất trung gian hóa học như histamin, PG... gọi là các mediator viêm.
- Gây rối loạn tuần hoàn và chuyển hóa, tạo ra các sản phẩm trung gian, chính các sản phẩm này cũng đóng vai trò như các mediator viêm.

Các mediator bao gồm:

- Các acid amin như histamin, serotonin gây ra các phản ứng dị ứng.
- Các dẫn xuất của acid béo gồm các prostaglandin (PG) là các mediator quan trọng nhất gây ra phản ứng viêm.
- Các men lysosom: Collagenase, elastase, hyaluronidase, chymotrysinase...
- Các lymphokin: Yếu tố ức chế di tản đại thực bào (MIF), yếu tố hóa ứng động...
- Các kinin: Bradykinin, kalidin... có nguồn gốc từ các protid huyết tương.

1.1.4.2. Rối loạn tuần hoàn và vi tuần hoàn trong tổ chức viêm

Sau khi được sinh ra, chính các mediator này lại đóng vai trò như những tác nhân gây viêm mới, gây ra những tổn thương tổ chức, rối loạn tuần hoàn và chuyển hóa tiếp theo. Do các mediator có tác dụng như sau:

- Trước tiên là phản ứng gây co các tiểu động mạch
- Gây giãn mạch tại chỗ, làm tăng cường tuần hoàn đến chỗ viêm tạo thuận lợi cho bạch cầu xuyên mạch và tăng thoát dịch từ lòng mạch vào tổ chức kẽ để hòa loãng các tác nhân gây viêm. Hiện tượng giãn mạch làm vùng viêm đỏ, thoát dịch viêm gây phù nề sưng tấy tại chỗ.
- Thu hút các bạch cầu đến chỗ viêm gọi là tác dụng hóa ứng động bạch cầu, đây là tác dụng có lợi để tăng cường quá trình chống viêm, loại trừ các tác nhân gây viêm và hồi phục tổn thương viêm.
- Làm tăng quá trình chuyển hóa tại chỗ, do đó làm tăng nhiệt độ tại ổ viêm làm cho ổ viêm nóng hơn các vùng khác. Nhiệt độ tại ổ viêm tăng làm tăng hiện tượng giãn mạch, tăng khả năng di chuyển và thực bào của bạch cầu.
- Gây đau: Do kích thích các tận cùng thần kinh như các PG, kinin. Ngoài ra đau còn do dịch phù viêm gây sưng và chèn ép vào các tận cùng thần kinh. Đau có tác dụng thông báo cho thần kinh trung ương biết đang có tổn thương tại chỗ viêm.
- Gây tổn thương tổ chức tế bào, dẫn đến hoại tử tổ chức do tác dụng của các mediator có tính chất men, làm ổ viêm lan rộng.

Thành phần của dịch rỉ viêm bao gồm huyết tương và các tế bào viêm, các tế bào hoại tử, và các tác nhân gây viêm. Dịch rỉ viêm còn có cả fibrinogen, khi ra

khỏi lòng mạch, fibrinogen sẽ chuyển thành fibrin và tạo thành một hàng rào bao quanh ổ viêm có tác dụng ngăn cản sự phát triển của ổ viêm.

Trong giai đoạn này xảy ra hiện tượng xuyên mạch và thực bào của bạch cầu: các bạch cầu sẽ di chuyển theo kiểu amib chui qua thành mạch và tổ chức để đến ổ viêm do ảnh hưởng của các chất hóa ứng động như leucotaxin, necroxin). Các bạch cầu xuyên mạch gồm: Đại thực bào (Mastocyt - M), Bạch cầu đa nhân trung tính (Neutrophil - N), Bạch cầu ái toan (Eozinophil - E), Bạch cầu lympho (Lymphocyt - L).

1.1.4.3. Tăng sinh các tế bào tổ chức liên kết

Các tác nhân gây viêm và các mediator giảm, rối loạn tuần hoàn và chuyển hóa giảm. Một số sản phẩm viêm có tác dụng kích thích phân bào làm tăng sinh tế bào ở khu vực viêm, tăng sinh tổ chức liên kết, tăng sinh các mao mạch và tổ chức hạt. Tổ chức hoại tử ở giai đoạn trước được thay thế bởi một tổ chức mới được hình thành.

Các rối loạn chủ yếu trong viêm thường không diễn biến riêng biệt mà phát sinh đồng thời và có liên quan chặt chẽ với nhau tạo thành một chuỗi phản ứng phức tạp [2] [8].

1.1.5 . Một số thuốc chống viêm

1.1.5.1. Thuốc chống viêm steroid

Corticoid là hormone vỏ thượng thận, xuất phát từ chũ (adrenal) *cortex*. Do công thức hóa học có nhân sterol nên còn gọi là *corticosteroid*. Đó là tên chung cho các hormone của vỏ thượng thận. Trong thực hành, người ta thường dùng lẫn lộn các từ glucocorticoid, corticoid, steroid để chỉ cortisol và các dẫn chất [14].

a. Phân loại:

* Glucocorticoid tự nhiên:

Các Glucocorticoid tự nhiên bao gồm Hydrocortison (Cortisol) và Cortison được tiết ra từ vỏ thượng thận theo cơ chế phản hồi âm tính. Tuy nhiên do hoạt tính kháng viêm thấp và độc tính còn cao nên các Glucocorticoid tổng hợp ra đời.

* Glucocorticoid tổng hợp:

Trong lâm sàng người ta sử dụng các thuốc glucocorticosteroid tổng hợp hoặc bán tổng hợp có hoạt tính chống viêm và chứa nhân steroid có 17 phân tử carbon với ưu điểm có tác dụng chống viêm mạnh và ít tác dụng phụ hơn [9] [14].

b. Tác dụng phụ của thuốc:

- Tác dụng tân tạo đường có thể gây tăng đường huyết.
- Tác dụng của mineralcorticoid nên có khuynh hướng giữ Na, giữ nước gây phù.
- Tác dụng thủy giải mỡ, tích trữ lipid dưới da cổ, mặt “trăng rằm” (Moonface).
- Làm xáo trộn chuyển hóa Ca: Giảm hấp thu ở ruột và giảm tái hấp thu, tăng bài thải qua thận, dùng lâu dài sẽ gây loãng xương.
- Giảm hoạt động của các mô lympho và hoạt động sản xuất kháng thể, suy yếu hệ miễn dịch. Tác dụng ức chế miễn dịch có thể làm giảm sức đề kháng của cơ thể, làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn hoặc bộc lộ một bệnh lao tiềm tàng.
- Gây loét đường tiêu hóa, loét dạ dày. Gây nhược cơ và teo cơ [14].

...

1.1.5.2. Thuốc chống viêm không steroid (Nonsteroidal anti-inflammation drug - NSAID)

Các thuốc chống viêm không steroid đều có tác dụng chống viêm, hạ sốt, giảm đau. Thuốc ức chế enzyme cyclooxygenase (COX), làm giảm tổng hợp prostaglandin là những chất trung gian hóa học có vai trò quan trọng trong việc làm tăng và kéo dài đáp ứng viêm ở mô sau tổn thương. Gần đây, các nghiên cứu đã cho thấy có hai loại COX, COX - 1 cần thiết để tổng hợp prostaglandin (bảo vệ niêm mạc dạ dày) và thromboxan cần thiết cho tiểu cầu kết dính, và COX - 2 tham gia tạo ra prostaglandin khi có viêm [9] [14].

a. Thuốc chống viêm không steroid loại ức chế COX không chọn lọc, bao gồm: Aspirin, Ibuprofen, Indometacin, Phenulbutazon, Naproxen, Oxicam, Diclofenac, Ketoprofen, Tolmetin...

b. Các thuốc NSAID ức chế ưu tiên và chọn lọc COX - 2 gồm có Etodolac, Rofecoxib, Celecoxib, Meloxicam, Nimesulid...

Tác dụng chống viêm tuy không khác nhau lớn giữa các thuốc đó, nhưng đáp ứng và dung nạp với thuốc biến đổi nhiều tùy theo từng người bệnh. Khoảng 60%

người bệnh đáp ứng bất cứ một thuốc NSAID nào, còn lại có thể không đáp ứng với một thuốc này nhưng lại đáp ứng với một thuốc kia.

Sự khác nhau giữa các thuốc NSAID chủ yếu là tỷ lệ và các biểu hiện của tác dụng không mong muốn. Các thuốc có tính chọn lọc ít gây các tác dụng phụ, còn tác dụng chống viêm, giảm đau giống như các thuốc không chọn lọc cũ. Do đó các chống chỉ định và thận trọng khi dùng thường cũng giống nhau [7] [14].

1.2. TỔNG QUAN VỀ VIÊM THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

1.2.1. Sơ lược quan niệm viêm theo Y học cổ truyền

Viêm không có tên trong y văn của Y học cổ truyền (YHCT), nó không phải là một bệnh cụ thể nhưng là một quá trình bệnh lý chung. Viêm có biểu hiện sung nóng đỏ nếu thuộc nhiệt (dương chứng), còn sung không nóng đỏ thì thuộc về thấp hàn (âm chứng), có thể do nguyên nhân nội nhân hoặc ngoại nhân.

Đặc biệt, viêm thường đi kèm với đau. Đau YHCT gọi là “Thông” hoặc “Tý”. Đau chung YHCT gọi là “Thông”, ví dụ như: Đầu thông là đau đầu, Yêu thông là đau lưng; Hiếp thông là đau sườn... Đau liên quan đến nguyên nhân gây đau của YHCT thì gắn với thuật ngữ “Tý”.

Nguyên nhân gây viêm và đau là do khí huyết trong kinh mạch “bất thông”; muốn chữa được chứng viêm và đau (chỉ thông tiêu viêm) thì phải làm cho khí huyết lưu thông, còn muốn huyết thông (hành huyết) thì phải hành khí (khí hành thì huyết hành, khí trệ thì huyết tắc, huyết tắc thì gây đau). Chính vì vậy khi “Chỉ thông, tiêu viêm” bằng YHCT thường dùng kèm thuốc hành khí, hành huyết và phương pháp không dùng thuốc khác như châm cứu, xoa bóp bấm huyết, khí công chủ yếu làm thông kinh lạc, điều hòa âm dương, khí huyết [23] [24] [28].

Viêm là triệu chứng gặp trong nhiều bệnh lý viêm khớp, viêm khớp dạng thấp, gout. Y học cổ truyền xếp bệnh lý về khớp thuộc chứng Tý. Bài thuốc nghiên cứu “Thái Bình HV” được xuất phát từ kinh nghiệm điều trị hiệu quả bệnh thấp khớp và cũng được định hướng nghiên cứu tiếp để ứng dụng điều trị đợt cấp của thấp khớp mạn- tương ứng với chứng Tý trong YHCT. Vì vậy, trong phần này, chúng tôi đi sâu vào trình bày về bệnh lý thuộc chứng Tý.

1.2.2. Sơ lược về chứng Tý theo quan niệm Y học cổ truyền

Chứng Tý là một thuật ngữ của YHCT nhằm mô tả một tình trạng bệnh lý thường biểu hiện trên lâm sàng qua các triệu chứng sưng, đau mỗi các khớp. Thậm chí các khớp có thể sưng, nóng, đỏ. Bệnh kéo dài còn làm cho khớp bị biến dạng và teo các cơ cạnh khớp, gây tổn thương công năng hoạt động của ngũ tạng trong cơ thể [28].

Tài liệu ghi chép về chứng Tý sớm nhất thấy trong sách “*Hoàng đế Nội kinh*” có từ thế kỷ II-III trước công nguyên trong chương *Tý luận*. Từ đó, trải qua nhiều thế hệ các thầy thuốc YHCT ngoài kinh nghiệm chữa bệnh trên lâm sàng ngày một phong phú cũng như y lý của YHCT ngày càng được bổ sung thì người xưa đã dựa vào những đặc điểm triệu chứng lâm sàng khác nhau mà phân chia thành các thể lâm sàng theo kinh điển như: Phong tý, Thấp tý, Hàn tý, Nhiệt tý...

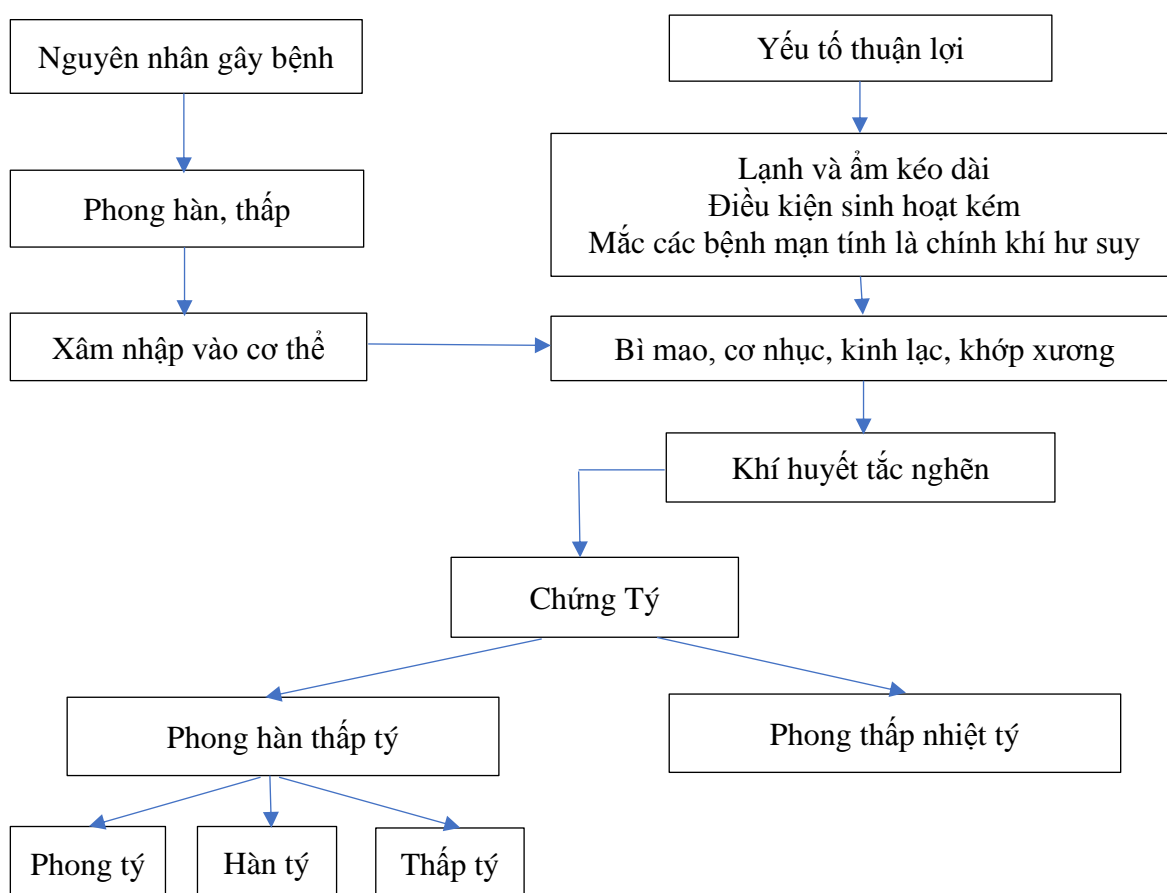
Người xưa cho rằng, nguyên nhân dẫn đến chứng Tý là do chính khí trong cơ thể bị hư tổn, mà nay chính là sức đề kháng trong cơ thể suy giảm thì các đặc điểm khí hậu bên ngoài trở thành các tác nhân gây bệnh mà YHCT gọi là tà khí (phong tà, hàn tà, thấp tà) xâm phạm vào cơ biểu kinh lạc làm tắc trở sự vận hành của khí huyết trong kinh mạch, làm cân cốt, cơ nhục, khớp xương bị sưng, nóng, đỏ, đau nhức, co rút tê bì... gọi chung là “chứng Tý”.

Tuệ Tĩnh - Danh y Việt Nam thế kỷ XIV trong “*Nam dược thần hiệu*” đã viết: “Nguyên nhân gây chứng Tý là do nguyên khí hư suy, mà các yếu tố gây bệnh bên ngoài- ngoại nhân: phong, hàn, thấp xâm phạm vào kinh mạch cân cốt bên trong cơ thể mà phát bệnh” [43]. Hải Thượng Lãn Ông- Danh y Việt Nam thế kỷ XVIII trong bộ “*Hải Thượng Y tôn tâm lĩnh*”, chương *Tê thấp* đã viết: “Nếu phong hàn thấp xâm phạm vào cơ thể là vận hành khí huyết trong kinh mạch bị bế tắc dẫn đến chứng Tý...” [19].

Một số nguyên nhân khác: Một số người do tiên thiên bất túc (yếu tố di truyền), chính khí trong cơ thể suy giảm làm tà khí phong, hàn, thấp từ bên ngoài dễ xâm nhập vào cơ thể gây bệnh. Vì vậy, người xưa có câu: “Chính khí tồn nội, tà bất khả can”. Hoặc ở những người lao lực quá độ, điều kiện sinh hoạt ăn uống kém làm cho tinh khí cơ thể không đầy đủ thì tà khí ở bên ngoài cũng dễ xâm nhập vào cơ

thể. Đồng thời cũng có những người làm việc trong môi trường ẩm lạnh nhiều, hay ở vùng núi thường mưa nhiều, có độ ẩm cao... cũng dễ mắc và phát sinh chứng Tý. Những nguyên nhân này trong Y học hiện đại (YHHĐ) coi là những yếu tố thuận lợi làm bệnh dễ phát sinh [28].

Người xưa đã diễn giải chứng Tý kinh điển dưới hình thái sơ đồ:



Trên lâm sàng chia làm các thể bệnh khác nhau tùy thuộc vào nguyên nhân và thực tế lâm sàng để có các phương pháp điều trị cụ thể.

1.2.3. Các thể lâm sàng và điều trị

Nội kinh chia làm 5 chứng Tý: Cân tý, Cốt tý, Cơ nhục tý, Mạch tý và Bì tý, hay còn gọi là chứng Tý ở chi thể. Khi năm thể tý này lâu ngày không khỏi, có thể ảnh hưởng tới ngũ tạng, phát sinh ngũ tạng tý - tức chứng Tý ở tạng phủ, gồm có 7 loại: Tâm tý, Phế Tý, Can tý, Thận tý, Tỳ tý, Trường tý và Bào tý.

Cũng có phân loại một cách tổng quát theo nguyên nhân gây bệnh, và thường chia làm 2 loại: Phong hàn thấp tý (gồm Phong tý, Hàn tý, Thấp tý) và Phong thấp

nhật tý hay còn gọi là Nhiệt tý. Tuy nhiên, sự phân loại này không phản ánh được toàn bộ các chứng trạng của bệnh viêm khớp dạng thấp.

Theo Trung Y Nội khoa, chứng Tý được phân thành 10 thể gồm: Phong thấp tý, Hàn thấp tý, Hàn nhiệt thác tạp tý, Thấp nhiệt tý, Nhiệt độc tý, Huyết ú tý, Đàm trọc tý, Đàm ú tý, Khí âm lưỡng hư tý, Can thận lưỡng hư tý. Mỗi thể đều có triệu chứng lâm sàng, phương pháp điều trị và phương thuốc đặc trưng cho từng thể [23].

- ***Thể phong thấp tý***

* *Triệu chứng lâm sàng*: Các khớp và cơ nhục đau mỏi, co duỗi khó khăn, cảm giác nặng nề. Đau có tính chất di chuyển và thường xảy ra ở các khớp nhỏ và nhỏ. Trong đợt bệnh tiến triển các khớp sưng đau, bì phù có cảm giác tê bì. Thời kỳ đầu có biểu hiện sợ gió, phát sốt. Chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi mỏng trắng hay nhờn dính. Mạch phù hoãn hoặc nhu hoãn.

* *Pháp điều trị*: Khu phong, trừ thấp, thông lạc, chỉ thống.

* *Phương dược*: Bài Quyên tý thang (*Y học tâm ngộ*) gia giảm.

- ***Thể hàn thấp tý***

* *Triệu chứng lâm sàng*: Các khớp ở chi trên và chi dưới có cảm giác đau, lạnh và nặng nề. Tính chất đau thường cố định, ít di chuyển. Ngày đau nhẹ, về đêm đau nặng, thời tiết lạnh, ẩm đau tăng lên, chườm nóng đỡ đau. Chỗ đau ít sưng nề, tại khớp tổn thương thường không nóng đỏ, co duỗi khó khăn. Chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng nhờn, mạch huyền khẩn hay huyền hoãn.

* *Pháp điều trị*: Ôn kinh, tán hàn, trừ thấp, thông lạc.

* *Phương dược*: Bài thuốc Ô đầu thang (*Kim quỹ yếu lược*) gia vị.

- ***Thể hàn nhiệt thác tạp***

* *Triệu chứng lâm sàng*: Các khớp và cơ nhục sưng, đau. Người cảm giác nóng nhưng tại chỗ khớp đau không nóng. Bệnh nhân cảm thấy sốt, nhưng đo nhiệt độ không cao. Các khớp co duỗi khó khăn, chườm ấm có cảm giác dễ chịu. Các khớp có thể cứng, biến dạng. Thân nhiệt về đêm có thể tăng, miệng khát, nhưng không thích uống nước. Lưỡi đỏ, rêu lưỡi trắng hay lưỡi nhợt, rêu lưỡi vàng. Mạch huyền sắc hoặc huyền khẩn.

* *Pháp điều trị*: Ôn kinh, tán hàn, thanh nhiệt, trừ thấp.

* *Phương dược*: Bài Quế chi thực dược tri mẫu thang (*Kim quỹ yếu lược*).

- ***Thế thấp nhiệt tý***

* *Triệu chứng lâm sàng*: Các khớp sưng, nóng, đỏ, đau. Người bệnh có cảm giác nặng nề, phát sốt. Miệng khát, nhưng không thích uống nước, phiền táo, bất an. Các khớp co duỗi khó khăn, vận động, đi lại khó. Đại tiện thường táo, đôi khi có thể nát, nước tiểu vàng. Chết lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng nhờn. Mạch nhu sắc, hay hoạt sắc.

* *Pháp điều trị*: Thanh nhiệt, trừ thấp, tuyên tý, thông lạc.

* *Phương dược*: “Quyên tý thang” (*Y học tâm ngộ*) hợp với “Đương quy chỉ thống thang” (*Kim Quỹ yếu lược*) gia giảm.

- ***Thế nhiệt độc tý***

* *Triệu chứng lâm sàng*: Các khớp sưng, nóng, đỏ và đau dữ dội khi thăm khám. Toàn thân phát sốt, thích uống nước mát, chườm lạnh các khớp có cảm giác dễ chịu. Các khớp co duỗi khó khăn, khó vận động. Toàn thân sắc mặt đỏ, nước tiểu đỏ, đại tiện táo. Lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng hay vàng nhờn. Mạch hoạt sắc hay huyền sắc.

* *Pháp điều trị*: Thanh nhiệt giải độc, lương huyết, thông lạc.

* *Phương dược*: Bài thuốc “Tê giác địa hoàng thang” (*Thiên kim phương*) gia giảm.

- ***Thế huyết ú***

* *Triệu chứng lâm sàng*: Các khớp đau nhiều, chỗ đau thường không di chuyển, đau kéo dài, dai dẳng, chỗ đau cự án, tại chỗ sưng. Sắc mặt thường xám đen, bì phu khô. Miệng khô, không muốn uống nước. Mạch trầm, huyền hay tế sắc.

* *Pháp điều trị*: Hoạt huyết, hóa ú, dưỡng cân, thông lạc.

* *Phương dược*: Bài thuốc “Thân thống trực ú thang” (*Y lâm cải thác*) hợp với bài “Hoạt lạc giao linh đan” (*Thiên kim phương*) gia giảm.

- ***Thế đàm trọc***

* *Triệu chứng lâm sàng*: Các khớp sưng, tê, đau. Người bệnh thường hoa mắt, chóng mặt, buồn nôn, khạc ra đờm rãi trong, đầu mặt có cảm giác nặng sưng phù. Ngực và bụng luôn có cảm giác đầy chướng, ăn kém, tâm phiền. Mạch trầm, huyền, hoạt.

* *Pháp điều trị*: Hóa đàm, hành khí, thông lạc, quyên tý.

* *Phương dược*: “Bán hạ bạch truyệt thiên ma thang” (*Hòa tễ cục phương*) phối ngũ với bài “Dương hòa thang” (*Ngoại khoa toàn sinh tập*) gia giảm.

- ***Thể đàm ứ***

* *Triệu chứng lâm sàng*: Thể này thường thấy ở người bệnh đã mắc bệnh lâu ngày, cơ nhục và các khớp đau mỏi. Chỗ đau cố định không di chuyển. Các khớp sưng nề, teo cơ và cứng khớp, biến dạng khớp. Tay và chân có cảm giác tê bì và nặng nề. Sắc mặt sạm đen và có thể sưng nề. Ngực đầy tức, chất lưỡi tím sẫm, rêu lưỡi trắng nhờn, mạch huyền sác.

* *Pháp điều trị*: Hoạt huyết, hành ứ, hóa đàm, thông lạc.

* *Phương dược*: Bài thuốc “Song hợp tán” (*Y Phương khảo*) gia giảm.

- ***Thể khí âm lưỡng hư***

* *Triệu chứng lâm sàng*: Các khớp đau, sưng nề, co duỗi khó khăn, biến dạng. Người gầy, sốt nhẹ, khí đoản, tâm phiền, dễ ra mồ hôi, cơ nhục đau mỏi, sau khi vận động thì đau tăng lên. Kèm theo: hoa mắt, chóng mặt, ăn ít, đại tiện nát. Miệng khô nhưng không muốn uống nước. Lưỡi bệu nhờn, chất lưỡi đỏ hoặc có những vết nứt. Rêu lưỡi trắng nhờn hay ít rêu. Mạch trầm tế hoặc tế nhược vô lực.

* *Pháp điều trị*: Ích khí dưỡng âm, hoạt huyết thông lạc.

* *Phương dược*: Bài thuốc “Sinh mạch tán” (*Nội ngoại thương biện hoặc luận*) hợp phương với bài thuốc “Hoàng kỳ quế chi ngũ vật thang” (*Kim quỹ yếu lược*) gia giảm.

- ***Thể can thận lưỡng hư***

* *Triệu chứng lâm sàng*: Chứng Tý kéo dài, bệnh lâu không khỏi. Chân cứng, cơ nhục và các khớp đau, sưng nề. Các khớp vận động khó khăn do cứng khớp, đặc biệt cứng khớp buổi sáng, biến dạng kết hợp với teo cơ. Người bệnh thích nghỉ ngơi, ngại vận động, tay chân không ấm, đau mỏi lưng, gối. Hoặc có cảm giác nóng trong xương, đạo hãn, tự hãn, miệng khát không thích uống nước. Chất lưỡi đỏ hoặc nhợt. Rêu lưỡi mỏng. Mạch trầm tế nhược, hoặc tế sác.

* *Pháp điều trị*: Tư bổ can thận

* *Phương dược*: Bài thuốc “Độc hoạt tang ký sinh thang” (*Thiên kim phương*) gia giảm.

1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU CÁC THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN CÓ TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM TRÊN THẾ GIỚI VÀ TRONG NƯỚC

1.3.1. Tình hình nghiên cứu tác dụng chống viêm của các thuốc Y học cổ truyền trên thế giới

Trong những năm gần đây, các nhà khoa học trên thế giới không chỉ tiến hành nghiên cứu rộng rãi tác dụng dược lý và chiết xuất những thành phần hóa học từ các vị thuốc YHCT có tác dụng chống viêm để trực tiếp sử dụng hay điều chế thành các thành phẩm hóa dược mà còn tiến hành nghiên cứu chuyên sâu những bài thuốc, vị thuốc Đông y có tác dụng chữa các bệnh lý với đặc trưng là viêm và đau, nhất là các bệnh lý xương khớp.

Các nghiên cứu đều thu được những kết quả khả quan:

Năm 1993, Trần Kỳ Sinh và cộng sự (CS) công bố dịch chiết cây Tần cửu 1:1 (*Justicia gendarussa* L.) có tác dụng ức chế phản ứng viêm cấp trên chuột cống trắng, khi gây viêm cấp trên chuột cống trắng bằng dextran. Kết quả thực nghiệm còn cho thấy tác dụng chống viêm của cây Tần cửu tương đương với kháng sinh amoxicilin [80].

Năm 1998, Trường đại học Trung y Hồ Nam nghiên cứu đánh giá tác dụng của nước sắc Thương nhĩ tử, Hy thiêm thấy có tác dụng điều trị thấp khớp, giảm sưng đau thiên về thấp tà [47].

Năm 2008, Bác Khánh thực hiện nghiên cứu trên 218 bệnh nhân VKDT chia thành 2 nhóm: Nhóm nghiên cứu gồm 110 bệnh nhân, nhóm chứng 108 bệnh nhân. Nhóm nghiên cứu dùng Thông tỳ hoạt lạc thang (Đan sâm, Thanh phong đằng, Hải phong đằng, Đương quy, Thân cân thảo, Thâu cốt thảo, Tang ký sinh, Đỗ trọng, Khương hoàng, Độc hoạt, Mộc qua, Nhũ hương, Một dược), ngày sắc uống 1 thang kết hợp Methotrexat 7,5mg uống 1 lần/tuần. Nhóm chứng dùng Methotrexat đơn thuần. Kết quả: nhóm nghiên cứu có 78 (70,90%) bệnh nhân điều trị cho kết quả tốt, 23 (20,91%) khá, 9 (8,19%) điều trị không hiệu quả; nhóm chứng có 65 (60,19%) bệnh nhân điều trị cho kết quả tốt, 22 (20,37%) khá, 21(19,44%) điều trị không hiệu

quả, điều trị có hiệu quả chiếm 80,56%. Như vậy, kết hợp Thông tỳ hoạt lạc thang và Methotrexat có tác dụng tốt hơn dùng Methotrexat đơn thuần [81].

Năm 2011, Y Tạ Thiêm, Dương Đức Tài nghiên cứu bài thuốc Bổ thận tráng cốt (Nhân sâm, Cam thảo, Ba kích, Nhục thung dung, Nữ trinh tử, Sơn thù, Phụ tử, Tàn giao, Thanh phong đằng, Sinh địa, Thục địa, Tri mẫu) điều trị 61 bệnh nhân VKDT. Bệnh nhân chia làm 2 nhóm: nhóm nghiên cứu (31 bệnh nhân) dùng Bổ thận tráng cốt thang; nhóm chứng (30 bệnh nhân dùng Prednisone 10mg/ngày. Sau 2 tháng nhóm chứng có hiệu quả chiếm 86,7%, nhóm nghiên cứu hiệu quả 74,2%. Cả hai nhóm sau điều trị triệu chứng lâm sàng, CRP, ESR, RF đều cải thiện [82].

Năm 2017, Dejidmaa B. Và các cộng sự đã tiến hành nghiên cứu tác dụng chống viêm của cao dán Gardi gồm 5 loại thảo dược (Kha tử, Ô đầu, Thủy xương bò, Mộc hương Nam, Xạ hương). Kết quả của nghiên cứu này cho thấy, ngoài hoạt động ức chế PGE2 và TNF α mạnh mẽ, cao dán Gardi còn hiệu quả trong việc giảm phù chân trong mô hình phù chân chuột do Carrageenin gây ra. Như vậy, cao dán thảo dược Gardi có tác dụng chống viêm [63].

Năm 2017, các nhà khoa học ở Đại học Y khoa Tân Cương đã nghiên cứu tác dụng chống viêm khớp dạng thấp của viên thuốc khớp Qi-Wu gồm 5 vị thuốc (Hoàng kỳ, Hắc phụ Tử, Toàn yết, Ngô công, Địa long), kết quả cho thấy bài thuốc này có khả năng ức chế miễn dịch và điều hòa giảm các cytokine gây viêm, chế phẩm thuốc này có thể ứng dụng vào điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp [73].

1.3.2. Tình hình nghiên cứu các thuốc Y học cổ truyền có tác dụng chống viêm ở Việt Nam

1.3.2.1. Nghiên cứu trên các vị thuốc Y học cổ truyền:

Năm 2000, Nguyễn Tiến Phụng đã nghiên cứu tác dụng chống viêm giảm đau của Cốt khí củ trên thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Cốt khí củ có tác dụng giảm đau, an thần rõ rệt; tác dụng chống viêm cấp của Cốt khí củ được thể hiện qua việc làm giảm lượng dịch rỉ viêm và bạch cầu đa nhân trong dịch rỉ viêm, làm giảm tỷ trọng lượng u hạt [30].

Năm 2003, Trần Thanh Tùng đã nghiên cứu tác dụng chống viêm, giảm đau và độc tính cấp của Cốt toái bồ trên động vật thực nghiệm cho thấy Cốt toái bồ có tác dụng giảm đau, chống viêm cấp và mạn tính [44].

Năm 2003, Bùi Thùy Dương đã nghiên cứu một số tác dụng dược lý và độc tính cấp của cây Kim ngân. Kết quả nghiên cứu cho thấy flavonoid là thành phần có hoạt tính chống viêm, giảm đau và chống oxy hóa trong hoa Kim ngân [11].

Năm 2005, Đào Diệu Thúy nghiên cứu tác dụng chống viêm, chống oxy hóa của cây thuốc Dây đau xương trên chuột được gây viêm bằng carrageenin. Kết quả cho thấy Dây đau xương có tác dụng chống viêm cấp và chống oxy hóa [13].

Năm 2016, Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Thùy Dương và các cộng sự đã nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm của cây Gối hạc. Kết quả nghiên cứu cho thấy cao chiết từ rễ và lá của cây Gối hạc có tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau quặn, tác dụng chống viêm cấp và mạn tính [33].

1.3.2.2. Nghiên cứu trên các bài thuốc Y học cổ truyền:

Năm 1987, Hoàng Bảo Châu và cộng sự nghiên cứu tác dụng chống viêm giảm đau của bài thuốc “*Độc hoạt II*” gồm: Độc hoạt, Tang ký sinh, Hy thiêm, Thổ phục linh, Hà thủ ô, Kê huyệt đằng, Cốt toái, Can khương, Kim ngân. Tác giả cho thấy thuốc có khả năng chống viêm giảm đau với các bệnh khớp do viêm [21].

Năm 1996, Đỗ Trung Đàm đã nghiên cứu tác dụng của *Bài thuốc chữa thấp khớp SASP- 5221* (Hy thiêm, Nguru tất, Thổ phục, Lá tốt) trên thực nghiệm và chứng minh thuốc có tác dụng chống rỉ dịch mạnh, chống tăng sinh khá, tác dụng hạ sốt vừa phải, làm giảm lượng serotonin và tăng hàm lượng dopamine- một chất có tác dụng điều hòa viêm [17].

Năm 1997, Phạm Văn Trịnh, Nguyễn Thị Hằng nghiên cứu bài “*Độc hoạt tang ký sinh*” điều trị viêm khớp dạng thấp có tác dụng tốt. Tỷ lệ tốt và khá là 76,7%. Thuốc có tác dụng giảm đau rõ, giảm sợi huyết, giảm máu lắng [41].

Năm 2015, Phạm Thị Hải thực hiện nghiên cứu “*Đánh giá tác dụng của bài thuốc Đại phòng phong thang trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp*”. Kết quả: Bài thuốc có hiệu quả cao trong điều trị viêm khớp dạng thấp giai đoạn I và II [39].

Năm 2017, Phạm Thị Kim Chi đã thực hiện nghiên cứu “*Đánh giá tác dụng hạ acid uric máu và chống viêm giảm đau của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh trên thực nghiệm*”. Kết quả cho thấy bài thuốc có tác dụng làm giảm acid uric, chống viêm và có xu hướng giảm đau [42].

Năm 2017, Nguyễn Ngọc Thược nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng chống viêm, giảm đau của cao lỏng TK1 (gồm các vị: Cà gai leo, Thổ phục linh, Cốt khí củ, Dây gắm, Dây chiêu, Hà thủ ô, Cầu tích, Nguu tất Nam, Kê huyết đằng, Quế chi) trên thực nghiệm. Kết quả cho thấy Cao lỏng TK1 (liều 11,55g/kg/ngày và liều 23,10g/kg/ngày) có tác dụng chống viêm cả viêm cấp và viêm mạn, đồng thời có tác dụng chống viêm kiểu corticoid [27].

1.3.3. Một số mô hình thực nghiệm nghiên cứu tác dụng chống viêm trên động vật

1.3.3.1. Mô hình đánh giá tác dụng chống viêm cấp [31] [53] [76]

a, Thử nghiệm trên phù chân chuột gây bằng Carragenan (Winter và cộng sự, trích dẫn bởi Levy và cộng sự, 1968) [77]

b, Thử nghiệm gây viêm màng bụng trên chuột cống trắng

c, Thử nghiệm gây ban đỏ bằng tia tử ngoại trên chuột Lang

1.3.3.2. Mô hình đánh giá tác dụng chống viêm mạn [31] [53] [76]

a, Thử nghiệm trên u hạt thực nghiệm gây bằng amian (Ducrot, Julot và cộng sự, 1963) [64]

b, Thử nghiệm trên áp xe gây bằng tinh dầu Thông (Levy, 1968)

1.3.3.3. Mô hình đánh giá tác dụng chống viêm khớp [31] [53] [76]

a, Thử nghiệm trên viêm đa khớp thực nghiệm do Mycoplasma arthritis

b, Thử nghiệm trên viêm đa khớp thực nghiệm gây bởi chất bổ trợ Freund

1.4. TỔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU “THÁI BÌNH HV”

1.4.1. Đặc điểm của bài thuốc

1.4.1.1. Nguồn gốc xuất xứ

Bài thuốc nghiên cứu “Thái Bình HV” được xây dựng dựa trên “bài thuốc Thái Bình” - là một bài thuốc Nam kinh nghiệm của nước ta, được ghi lại trong sách “*Toa thuốc Đông y cổ truyền Việt Nam*” của cố Bác sĩ Nguyễn Văn Hương [36]. Bài thuốc này đã được áp dụng điều trị trong dân gian từ lâu đời, dùng cho điều trị đợt cấp của viêm khớp dạng thấp, sắc uống mỗi ngày một thang.

Bài thuốc gốc bao gồm các vị: Cầu tích 10g, Tỳ giải 10g, Vỏ chân chim 10g, Dây đau lưng 10g, Phòng kỷ 10g, Cam thảo Nam 5g, Cà gai leo 10g, Củ khúc khắc 10g, Thiên niên kiện 10g. Trong đó, có vị thuốc Phòng kỷ vốn là thuốc Bắc, việc tìm kiếm, khai thác để sử dụng còn nhiều hạn chế. Bên cạnh đó, với tính chất đắng hàn, Phòng kỷ dễ gây nên tổn thương tỳ vị nên không được dùng cho những người bị tỳ vị vốn hư, âm hư và không có chứng thấp nhiệt. Ngoài ra, theo Y học hiện đại, trong vị thuốc Phòng kỷ chứa một lượng axit aristolochic có thể gây ngộ độc nghiêm trọng đến thận, thậm chí gây tử vong. Do đó, để tạo sự hài hòa và tăng tính an toàn, tiện dụng cho bài thuốc, dựa trên lý luận dược lý Đông y, chúng tôi đã thay đổi vị Phòng kỷ bằng Cốt khí củ, để vừa tăng tác dụng khu phong trừ thấp hoạt huyết, tiêu viêm của bài thuốc, vừa đảm bảo tính an toàn, hướng đến việc ưu tiên sử dụng các vị thuốc Nam có sẵn, giúp người dân dễ tìm kiếm, áp dụng mà vẫn không thay đổi cơ sở lập phương và công năng - chủ trị chính của bài thuốc.

1.4.1.2. Thành phần bài thuốc

Bài thuốc “Thái Bình HV” gồm các vị thuốc:

Cầu tích (<i>Rhizoma Cibotii</i>)	10 gam
Tỳ giải (<i>Rhizoma Dioscoreae</i>)	10 gam
Ngũ gia bì chân chim (<i>Cortex Schefflera heptaphyllae</i>)	10 gam
Dây đau xương (<i>Caulis Tinosporae tomentosae</i>)	10 gam
Cốt khí củ (<i>Radix Polygoni cuspidaii</i>)	10 gam
Cam thảo dây (<i>Herba Abri precatorii</i>)	05 gam

Cà gai leo (<i>Radix et Ramulus Solani</i>)	10 gam
Củ khúc khắc (<i>Rhizoma Smilacis glabrae</i>)	10 gam
Thiên niên kiện (<i>Rhizoma Homalomenae</i>)	10 gam.

1.4.1.3. Công dụng

- Công năng: Khu phong trừ thấp, thư cân hoạt lạc, chỉ thống, mạnh gân cốt, bổ dưỡng vào gốc của cân cốt, cơ nhục là can, thận, tỳ.
- Chủ trị: Đợt cấp của viêm khớp dạng thấp, viêm khớp cấp, viêm khớp mạn...

1.4.2. Phân tích bài thuốc

Trong bài này, Cẩu tích vị đắng ngọt, tính ấm, có tác dụng bổ can thận, mạnh gân xương, trừ phong thấp. Các vị Thổ phục linh, Dây đau xương, Thiên niên kiện cùng phối hợp hỗ trợ khu phong trừ thấp, giúp thư cân hoạt lạc, chỉ thống. Ngũ gia bì chân chim vốn được dùng rộng rãi trong dân gian với cái tên Sâm nam vừa giúp khử phong thấp, sơ cân hoạt lạc, lại bồi bổ cơ thể, làm tăng sinh lực. Cốt khí củ vị ngọt, đắng, tính mát, có tác dụng khu phong, trừ thấp, hoạt huyết, tiêu viêm, thông kinh, giảm đau. Tỳ giải giải độc trừ phong, phân thanh khử trọc, là thuốc chủ yếu trị lở loét ung nhọt, trị thống phong lịch tiết (viêm khớp đốt kiểu phong thấp). Cà gai leo có tác dụng trừ phong thấp, tiêu độc, giảm đau. Cam thảo dây thường được dùng thay cho vị Cam thảo Bắc trong các bài thuốc dân tộc với tác dụng bồi bổ tỳ, hòa hoãn các vị thuốc. Toàn bài thuốc có tác dụng trừ phong thấp, thư cân hoạt lạc, chỉ thống, mạnh gân xương, bổ dưỡng vào gốc của cân cốt, cơ nhục là can, thận, tỳ.

1.4.2.1. Cẩu tích [16] [22] [44] [56]

- Tên khác: Lông cu ly (cây), Kim mao (cây), Kờl tớn (Mường), Út cu ly (Tày).
- Tên khoa học: *Cibotium barometz* (L.) J. Sm., họ Cẩu tích (Dicksoniaceae).
- Bộ phận dùng: Thân rễ và lông phủ ngoài thân rễ.
- Tác dụng dược lý: Thân rễ Cẩu tích đã được nghiên cứu dược lý và nhận thấy có tác dụng chống viêm, tác dụng ức chế chủ yếu giai đoạn viêm cấp tính, tác dụng yếu trên giai đoạn mạn tính của phản ứng viêm.
- Tính vị, quy kinh: Vị đắng, ngọt; tính ôn. Vào 2 kinh Can và Thận.
- Công dụng: Bổ can thận, mạnh gân xương, trừ phong thấp. Dùng chữa thấp khớp,

nhức mỗi chân tay, đau lưng, khí hư, chứng đi tiểu són không cầm, di tinh, bạch đới. Lông ngoài thân rễ có tính cơ học làm cho máu chóng đông, dùng để cầm máu vết thương.



Ảnh 1 . Cầu tích

1.4.2.2. Tỳ giải [16] [22] [44] [56]

- *Tên khác*: Xuyên tỳ giải, Tất giã, Phần tỳ giải.
- *Tên khoa học*: *Dioscorea tokoro* Makino., thuộc họ Củ nâu (Dioscoreaceae).
- *Bộ phận dùng*: Thân rễ phơi hay sấy khô của cây Tỳ giải. Tỳ giải khai thác quanh năm nhưng tốt nhất vào mùa thu đông. Đào củ về, rửa sạch đất, phơi khô, có khi thái thành từng miếng mỏng rồi mới phơi cho chóng khô.
- *Tác dụng dược lý*: Tỳ giải có tác dụng kháng khuẩn, kháng viêm. Nước sắc Tỳ giải có tác dụng trị viêm khớp, đau cơ, viêm tuyến tiền liệt và làm tan cục máu đông. Nó làm giảm có ý nghĩa sự tăng sản của hFLSCs¹ vốn được kích thích bởi interleukin-1beta (IL-1beta) yếu tố alpha gây hoại tử khối u (TNF-alpha). Tỳ giải có tác dụng hạ glucose huyết trên cả chuột bình thường và dòng KK-Ay nhưng không có tác dụng trên mô hình thử với streptozocin.
- *Tính vị, quy kinh*: Vị đắng, tính bình. Vào kinh can, vị, thận và bàng quang.

- *Công dụng*: Khử phong thấp, phân thanh khử trọc, giải độc. Dùng làm thuốc chữa bạch trọc, lợi tiểu tiện, uống vào có tác dụng tiêu độc, chữa mụn nhọt, đau gân cốt, lưng đau gối mỏi, khớp xương tê nhức. Hiện nay, Tỳ giải còn là nguồn nguyên liệu được nhiều nước dùng chiết saponin sterolic, nguyên liệu trung gian để chế hormone và cortisol.



Ảnh 2 . Tỳ giải

1.4.2.3. *Thỏ phục linh* [15] [16] [19] [22] [26] [52] [71]

- *Tên khác*: Khúc khắc, Kim cang, Khau đầu (Tày), D'rang lò (Châu mạ), Tơ pốt (K'ho), Lái (K'dong), Mọt hoi đòi (Dao).

- *Tên khoa học*: *Smilax glabra* Roxb., thuộc họ Khúc khắc (Smilacaceae).

- *Bộ phận dùng*: Phần thân rễ đã phơi hay sấy khô của cây Thỏ phục linh.

- *Tác dụng dược lý*: Có tác dụng chống viêm rõ rệt đối với giai đoạn viêm cấp tính cũng như mạn tính thực nghiệm, ức chế miễn dịch, nâng cao được tỷ lệ chuột lang sống qua cơn choáng phản vệ, làm giảm nhẹ cơn dị ứng trong thí nghiệm tiêm mẫn cảm chuột lang bằng kháng nguyên. Thỏ phục linh có những tính chất của một thuốc chống viêm steroid ngoài ra còn có tác dụng kháng histamin. Trong thử nghiệm invitro, Thỏ phục linh làm giảm co thắt cơ trơn ruột chuột lang cô lập bởi histamin và

acetylcholin. Flavonoid của Thổ phục linh có tác dụng ức chế men oxy hoá khử peroxydase và catalase máu chuột và huyết thanh người.

- *Tính vị quy kinh*: Ngọt nhạt, bình. Vào kinh can vị.

- *Công dụng*: Thổ phục linh được dùng để chữa phong thấp, đau xương khớp, mẩn ngứa ngoài da, ung thũng (ung nhọt sưng đau), giải độc... Ở Trung Quốc, Thổ phục linh được sử dụng từ rất lâu đời với công dụng: Thanh nhiệt, giải độc, lợi quan tiết, trừ thấp. Dùng để điều trị: mụn nhọt, rôm sảy, nhiệt độc sưng lở, chứng thấp chân (Da nổi những nốt lấm tẩm đỏ, rát, ngứa do nóng ẩm gây ra), chứng lâm trọc (Đi tiểu đục, đường tiểu sưng đau), chứng cước khí (bàn chân phù nề, đau nhức), chứng gân cốt co rút, nhức mỏi, đau tê.



Ảnh 3 . Thổ phục linh

1.4.2.4. Cà gai leo [16] [26] [38] [50] [56]

- *Tên gọi khác*: Cà vạnh, Cà quỳnh, Cà quánh, Cà gai dây, Cà bò.

- *Tên khoa học*: *Solanum procumbens* Lour., họ Cà (Solanaceae).

- *Bộ phận dùng*: Rễ và cành lá. Thu hái quanh năm, rửa sạch, thái lát, phơi hay sấy khô.

- *Tác dụng dược lý:* Cà gai leo có tác dụng chống viêm, ức chế phù thực nghiệm và gây teo tuyến ức. Nó còn chống co thắt phế quản. Rễ cây Cà gai leo có tác dụng chống độc của nọc rắn độc Cobra, và còn có khả năng ngăn chặn sự tiến triển xơ gan trên chuột cống trắng thí nghiệm.

- *Tính vị, quy kinh:* Vị hơi the, tính âm, hơi có độc.

- *Công năng, chủ trị:* Tán phong thấp, tiêu độc, tiêu đờm, trừ ho, giảm đau, cầm máu. Thường dùng trị cảm cúm, dị ứng, ho gà, đau lưng, đau nhức xương, thấp khớp, bệnh về gan, rắn cắn.



Ảnh 4 . Cà gai leo

1.4.2.5. Dây đau xương [13] [16] [25] [38] [44] [50]

- *Tên gọi khác:* Khoan cân đằng, Tục cốt đằng, Thân cân đằng.

- *Tên khoa học:* *Tinospora sinensis* (Lour.) Merr. (*Tinospora tomentosa* Miers, *Tinospora malabarica* Miers, *Menispermum malabarilum* Lamk). Thuộc họ Tiết dê (Menispermaceae).

- *Bộ phận dùng*: Toàn thân cả lá. Khi dùng làm thuốc, thu hái thân già, thái nhỏ, phơi khô. Dùng sống hay tẩm rượu sao. Có thể thu hái quanh năm.

- *Tác dụng dược lý*: Nghiên cứu trên thực nghiệm cho thấy Dây đau xương có tác dụng ức chế hoạt tính gây co thắt cơ trơn của histamin và acetylcholin trong ruột cô lập. Dây đau xương có ảnh hưởng trên huyết áp động vật thí nghiệm, có tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương biểu hiện trên các hiện tượng quan sát bên ngoài của động vật, có tác dụng hiệp đồng với thuốc ngủ, tác dụng an thần và lợi tiểu. Bài thuốc chữa viêm khớp gồm có 5 vị trong đó có Dây đau xương trên thử nghiệm dược lý và được lâm sàng được xác minh hiệu lực chống viêm.

- *Tính vị quy kinh*: Vị đắng, tính mát vào kinh can.

- *Công dụng*: Có tác dụng khu phong trừ thấp, thư cân hoạt lạc, chỉ thống. Thường dùng chữa sốt rét, phong thấp, chứng đau nhức gân cốt, đau dây thần kinh hông đòn ngã tổn thương và để bổ sức. Lá tươi cũng dùng đắp lên các chỗ nhức trong gân cốt và trị rắn cắn. Ở Vân Nam (Trung Quốc), cây được dùng trị phong thấp tê đau, đau thần kinh tọa, lưng cơ lao tổn, đòn ngã tổn thương, gãy xương. Ở Quảng Tây, cây cũng được dùng trị phong thấp đau xương, lưng cơ đau mỏi và đòn ngã tổn thương.



Ảnh 5 . Dây đau xương

1.4.2.6. Thiên niên kiện [16] [22] [41] [52] [56]

- *Tên gọi khác:* Sơn thực, Ráy hương, Vạt hương (Tày), Hia hẩu ton (Dao).

- *Tên khoa học:* *Homalomena occulta* (Lour.) Schott, họ Ráy (Araceae).

- *Bộ phận dùng:* Thân rễ; thu hái ở cây có thân dài, rửa sạch, chặt thành từng đoạn 10-20cm, sấy nhẹ khoảng 50⁰C cho khô mặt ngoài, rồi làm sạch vỏ, bỏ rễ con, sau đó đem phơi hay sấy khô.

- *Tác dụng dược lý:* Các nghiên cứu dược lý cho thấy tinh dầu trong Thiên niên kiện có tác dụng diệt nhiều loại trực khuẩn và ức chế virus gây mụn rộp loại I (Herpes simplex virus type 1); Nước sắc Thiên niên kiện có tác dụng thúc đẩy lưu thông huyết dịch, giảm đau và chống đông máu tương đối mạnh; Cồn thuốc Thiên niên kiện có tác dụng chống viêm, giảm đau và kháng Histamin, chống dị ứng.

- *Tính vị, quy kinh:* Theo Đông y, Thiên niên kiện có vị đắng, cay, tính ấm. Vào 2 kinh can, thận.

- *Công năng, chủ trị:* Có tác dụng trừ phong thấp, bổ gân cốt. Trong nhân dân, Thiên niên kiện thường dùng chữa phong thấp, nhức mỏi gân xương hoặc co quắp tê bại, đau dạ dày, làm thuốc kích thích tiêu hóa. Thường phối hợp với Cỏ xước, Thổ phục linh, Độc lực để trị tê thấp, nhức mỏi. Dùng tươi giã ngâm chỗ đau nhức, tê bại và phong thấp. Thiên niên kiện còn là nguyên liệu chiết tinh dầu làm hương liệu và là nguyên liệu chiết linalol. Lá tươi giã với ít muối đắp chữa nhọt độc.



Ảnh 6. Thiên niên kiện

1.4.2.7. Cam thảo dây [16] [26] [44] [50] [56]

- *Tên gọi khác:* Dây Cườm cườm, dây Chi chi, Cườm thảo, Tương tư đàng.
- *Tên khoa học:* *Abrus precatorius* L., thuộc họ Đậu (Fabaceae).
- *Bộ phận dùng:* Toàn cây tươi hoặc phơi sấy khô của cây Cam thảo đất.
- *Tác dụng dược lý:* Phần trên mặt đất của cây Cam thảo Nam có tác dụng trên huyết áp của mèo và chó. Ngưng kết tố của *Abrus agglutinin* tỏ ra có khả năng gây hoạt tính miễn dịch, chống lại các tế bào ung thư. Cao cồn lá Cam thảo dây ức chế co thắt gây nên do acetylcholin trên cơ thắt bụng cóc và cơ hoành chuột.
- *Tính vị, quy kinh:* Vị ngọt, hơi đắng, tính mát.
- *Công dụng và liều dùng:* Tác dụng thông cửu khiếu, sát trùng, tiêu viêm. Thường dùng chữa cảm sốt, chữa ho, giải cảm, giải độc, điều hòa các vị thuốc. Nhân dân nhiều vùng ở Việt nam dùng thay vị Cam thảo Bắc.



Ảnh 7 . Cam thảo dây

1.4.2.8. Ngũ gia bì chân chim [16] [38] [44] [56]

- *Tên gọi khác:* Cây chân chim, Chân chim 7 lá, Chân chim hoa trắng, Đáng, Lẳng, Chân vịt.
- *Tên khoa học:* *Schefflera heptaphylla* (L.) D.G. Frodin (= *Schefflera octophylla* (Lour.) Harms.), họ Nhân sâm (Araliaceae).

- *Bộ phận dùng*: Vỏ thân phơi khô hay sấy khô của cây Ngũ gia bì chân chim. Thu hoạch bằng cách bóc vỏ để có chiều dài khoảng 20cm,

- *Tác dụng dược lý*: Có tác dụng chống mệt mỏi tốt hơn Nhân sâm. Có tác dụng tăng sức chịu đựng đối với thiếu oxy, nhiệt độ cao, điều tiết nội tiết rối loạn, điều tiết hồng bạch cầu và huyết áp, chống phóng xạ, giải độc. Tác dụng kháng viêm, cả đối với viêm cấp và mạn tính; giãn mạch làm tăng lưu lượng máu động mạch vành và hạ huyết áp; Có tác dụng an thần rõ, điều tiết sự cân bằng giữa 2 quá trình ức chế và hưng phấn của trung khu thần kinh. Tác dụng hưng phấn của thuốc không làm ảnh hưởng giấc ngủ bình thường. Có tác dụng tăng cường miễn dịch của cơ thể như tăng khả năng thực bào của hệ tế bào nội bì võng, tăng nhanh sự hình thành kháng thể, làm tăng trọng lượng của lách.

- *Tính vị, quy kinh*: Vị cay, tính ấm. Vào kinh can, thận.

- *Công năng, chủ trị*: Trừ phong thấp, mạnh gân xương. Thường dùng chữa đau khớp và đau dây thần kinh, đau các cơ do lạnh; chữa phù do thiếu sinh tố B1; chữa các chứng chậm biết đi, người già gân cốt mềm yếu, lưng đau; lợi niệu.



Ảnh 8. Ngũ gia bì chân chim

1.4.2.9. Cốt khí củ [25] [30] [38] [41] [52]

- *Tên gọi khác*: Điền thất, Hồ trọng căn, Phù linh, Co hó hườn (Thái), Mềng keng (Tày), Hồng liu (Dao).

- *Tên khoa học*: *Reynoutria japonica* Houtt., thuộc họ Rau răm (Polygonaceae).

- *Bộ phận dùng*: Rễ củ.

- *Tác dụng dược lý*: Cốt khí củ có tác dụng chống viêm trên các mô hình gây viêm thực nghiệm, ức chế tác dụng gây co thắt cơ trơn ruột cô lập của histamin và acetylcholine. Nó cũng làm giảm mức cholesterol trong mô hình gây tăng lipid máu.

- *Tính vị, quy kinh*: Cốt khí củ có vị ngọt, đắng, tính mát.

- *Công năng, chủ trị*: Có tác dụng khu phong, trừ thấp, hoạt huyết, tiêu viêm, thông kinh, giảm đau, lợi tiểu, chống ho, tiêu đờm. Được dùng chữa phong thấp tê bại, đau nhức gân xương, chấn thương, ngã sưng đau ứ huyết, kinh nguyệt bế tắc. Dùng ngoài trị rắn cắn, chấn thương, đinh nhọt, viêm mủ da.



Ảnh 9. Cốt khí củ

Như vậy, bài thuốc “Thái Bình HV” được cấu tạo bởi bốn nhóm thuốc sau:

- **Nhóm một** gồm các vị thuốc chống viêm, giảm đau và không gây ra tác dụng đau tăng lên khi vừa dùng thuốc kiểu Độc hoạt, Thương truật, Hoàng nàn. Đó là các vị thuốc: Câu tích, Tỳ giải, Thổ phục linh, Thiên niên kiện, Dây đau xương...
- **Nhóm hai** gồm các vị thuốc trừ thấp, giảm đau tiêu viêm như Câu tích, Tỳ giải, Thổ phục linh, Cốt khí củ.
- **Nhóm ba** gồm các vị thuốc giải độc, giảm đau như Cà gai leo, Cam thảo dây.
- **Nhóm bốn** gồm các vị thuốc bổ can thận, mạnh gân cốt như Câu tích, Thiên niên kiện, Ngũ gia bì chân chim....

Hầu hết các vị thuốc tính âm, vị cay tức khí mạnh hơn vị nên lợi dụng cái khí mạnh, khí hành thì thủy hành để trừ thấp, tiêu viêm. Do đó, không dùng thuốc hoạt huyết thì phong cũng bị hạn chế hoặc bị tiêu diệt.

Tóm lại: Từ tổng quan tài liệu cho thấy, việc nghiên cứu tác dụng chống viêm của bài thuốc “Thái Bình HV” theo hướng hiện đại nhằm khẳng định lại tác dụng của bài thuốc một cách khoa học là cần thiết, đúng hướng.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu:

Cao nước chiết xuất từ bài thuốc “Thái Bình HV” (TBHV) theo tỉ lệ 1:1 (1ml dịch chiết tương đương 1g dược liệu của bài thuốc).

Bảng 2.1. Thành phần của bài thuốc “Thái Bình HV” (01 thang)

STT	Tên dược liệu	Tên khoa học	Số lượng
1	Cẩu tích	<i>Rhizoma Cibotii</i>	10g
2	Tỳ giải	<i>Rhizoma Dioscoreae</i>	10g
3	Ngũ gia bì chân chim	<i>Cortex Schefflera heptaphyllae</i>	10g
4	Dây đau xương	<i>Caulis Tinosporae tomentosae</i>	10g
5	Cốt khí củ	<i>Radix Polygoni cuspidaii</i>	10g
6	Cam thảo dây	<i>Herba Abri precatorii</i>	05g
7	Cà gai leo	<i>Radix et Ramulus Solani</i>	10g
8	Củ khúc khắc	<i>Rhizoma Smilacis glabrae</i>	10g
9	Thiên niên kiện	<i>Rhizoma Homalomenae</i>	10g
Tổng			85g

Các dược liệu trong bài thuốc được dùng dưới dạng dược liệu khô và đạt tiêu chuẩn trong Dược điển Việt Nam V [10].

Cao nước chiết xuất từ bài thuốc “TBHV” có tỉ lệ 1:1 (1ml dịch chiết tương đương 1g dược liệu của bài thuốc), được đựng trong chai nhựa nút kín. Quá trình chiết xuất được thực hiện bằng máy tự động tại khoa Dược - Bệnh viện Tuệ Tĩnh.

Cao lỏng dùng trong nghiên cứu thực nghiệm là cao nước chiết xuất từ bài thuốc “TBHV” có tỉ lệ 1:1 được cô quay chân không đến độ đậm đặc nhất có thể được cao đặc có tỉ lệ 5:1 (5g dược liệu/1ml cao), cho chuột uống được bằng kim đầu tù chuyên dụng. Cao đặc này được pha loãng trong nước cất thành các dung dịch có nồng độ khác nhau tùy theo mức liều sử dụng cho chuột uống, dùng để đánh giá tác dụng dược lý trên động vật thực nghiệm.

Liều dùng trong nghiên cứu được tính theo số gam dược liệu khô. Bài thuốc “TBHV” có tổng số gam dược liệu khô là 85g, dự kiến sử dụng cho 1 người (50kg) uống trong 1 ngày, tương đương 1,70g/kg/ngày. Quy đổi ra liều dự kiến có tác dụng: Ở chuột cống trắng là $1,70 \times 7 = 11,90\text{g/kg/ngày}$ [18] [53] [77].

2.1.2. Thuốc đối chứng và hóa chất dùng trong nghiên cứu:

- Diclofenac sodium viên nén 50mg (công ty cổ phần dược phẩm Trung ương 2 - Dopharma.JSC – Phụ lục 3)
- Tá chất Freund hoàn chỉnh (Freund’s Complete Adjuvant), Carrageenan và một số hóa chất khác của hãng Sigma - Hoa Kỳ (Phụ lục 3).

2.1.3. Phương tiện và trang thiết bị dùng trong nghiên cứu:

- Máy đo thể tích bàn chân chuột (Plethysmometer, Cat. No 7140, Ugo Basile - Italy).
- Cân phân tích 10^{-4} , model CP224S (Sartorius - Đức – Phụ lục 3)
- Bộ dụng cụ mổ động vật cỡ nhỏ.
- Đồng hồ bấm giây.
- Kim cho chuột uống và các dụng cụ thí nghiệm khác.

2.1.4. Động vật sử dụng trong nghiên cứu:

Chuột cống trắng trưởng thành dòng Wistar, không phân biệt giống, đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, cân nặng mỗi con 160 - 200g.

Động vật thí nghiệm do Ban chăn nuôi động vật thí nghiệm - Học viện Quân Y cung cấp, nuôi dưỡng trong phòng nuôi động vật thí nghiệm đảm bảo đáp ứng nhu cầu của thí nghiệm (ít nhất một tuần) trước khi tiến hành thí nghiệm. Động vật ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu, nước sạch đun sôi để nguội uống

tự do. Hàng ngày quan sát, theo dõi ghi chép diễn biến kết quả thí nghiệm. Số lượng động vật mỗi loại được nêu cụ thể ở phần phương pháp nghiên cứu.

2.2. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

2.2.1. Địa điểm nghiên cứu:

Bộ môn Dược lý- Học viện Quân Y

2.2.2. Thời gian nghiên cứu:

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 5/2019 đến tháng 9/2019.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Đề tài sử dụng phương pháp nghiên cứu trên thực nghiệm. Nghiên cứu gồm hai nội dung chính để giải quyết hai mục tiêu.

Nội dung 1: Nghiên cứu tác dụng chống viêm khớp của cao lỏng “TBHV”

Nghiên cứu độc tính cấp của cao lỏng “TBHV” trên chuột cống trắng bằng đường uống sử dụng mô hình gây viêm khớp dạng thấp thực nghiệm trên chuột cống trắng bằng tá chất Freund hoàn chỉnh.

Nội dung 2: Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp và mạn của cao lỏng “TBHV”

Tác dụng chống viêm cấp được đánh giá trên mô hình gây phù chân chuột bằng Carrageenin.

Nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn theo mô hình gây u hạt trên chuột cống trắng.

2.3.2. Nghiên cứu tác dụng chống viêm khớp của cao lỏng “Thái Bình HV”

Nghiên cứu tác dụng chống viêm khớp gây bởi tá chất Freund trên chuột cống

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

1963, được nhiều tác giả áp dụng nghiên cứu (Mariappan, 2011; Chen, 2012) [65] [70].

Chuột cống trắng được chia làm 5 lô, mỗi lô 8 con.

- Lô 1 (chứng sinh lý): Cho chuột uống nước cất, không gây viêm bằng tá chất.
- Lô 2 (chứng bệnh lý): Cho chuột uống nước cất, gây viêm bằng tá chất
- Lô 3 (tham chiếu): Uống Diclofenac sodium liều 15 mg/kg thể trọng, gây viêm bằng tá chất.
- Lô 4 (trị 1): Uống “TBHV” liều 11,90g/kg/ngày, gây viêm bằng tá chất (liều dự kiến có tác dụng).
- Lô 5 (trị 2): Uống “TBHV” liều 23,80g/kg/ngày, gây viêm bằng tá chất (liều gấp đôi liều trị 1).

Cách gây viêm bằng tá chất: Tiêm 0,1ml tá chất Freund hoàn chỉnh (Completed Freund adjuvant) vào gan bàn chân của một chân sau (bên trái) của chuột cống trắng, tạo cảm ứng để gây bệnh viêm khớp dạng thấp.

Các chỉ số nghiên cứu:

- Tiến hành đo đường kính khớp cổ chân tiêm chất gây viêm khớp (chân sau trái) của chuột vào các thời điểm ngay trước khi tiêm và 7 ngày, 14 ngày, 21 ngày và 28 ngày sau khi tiêm tá chất.
- Làm tiêu bản giải phẫu bệnh lý khớp cổ chân sau trái của chuột khi kết thúc thí nghiệm để đánh giá mức độ viêm khớp và tổn thương sụn khớp của chuột.

So sánh đường kính khớp, hình ảnh vi thể khớp cổ chân chuột giữa các lô nghiên cứu.

2.3.3. Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp và mạn của cao lỏng “Thái Bình HV”

2.3.3.1. Nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng bằng Carrageenan.

Tác dụng chống viêm cấp được đánh giá trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng bằng Carrageenan, là phương pháp được Winter và CS khởi xướng từ những

năm 60 của thế kỷ trước, đến nay, đây vẫn là mô hình được sử dụng nhiều nhất trên thực nghiệm khi nghiên cứu tác dụng chống viêm của thuốc trên động vật [75] [78].

Carrageenan (viscarin) có bản chất là sulfopolygalactosid - một polysaccharid, được chế tạo từ loài tảo đỏ *Chondrus crispus*. Carrageenan tan được trong nước, khi pha thành dung dịch 1% trong NaCl 0,9% thì thu được dung dịch đồng nhất thuận lợi cho việc phân liều. Polysaccharid là một chất đóng vai trò quan trọng trong cơ chế viêm cấp tính. Khi gây phù bằng carrageenan, phản ứng viêm gồm hai giai đoạn: Giai đoạn 1 (0- 2,5 giờ sau khi tiêm carrageenan), có sự giải phóng một loạt các chất trung gian gây viêm: Histamin, serotonin, kinin gây phá hủy xung quanh các mô. Giai đoạn (3-6 giờ sau khi tiêm), đại thực bào giải phóng ra bradykinin, protease, prostaglandin và lysosom. Giai đoạn này kéo dài do sự giải phóng prostaglandin.

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 08 con.

- Lô 1 (lô chứng): Uống nước cất.
- Lô 2 (lô tham chiếu): Uống Diclofenac sodium liều 15mg/kg/ngày.
- Lô 3 (lô trị 1): Uống “TBHV” liều 11,90g/kg/ngày (liều dự kiến có tác dụng).
- Lô 4 (Lô trị 2): Uống “TBHV” liều 23,80g/kg/ngày (gấp đôi liều 1).

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 bằng cách tiêm carrageenan 1% (pha trong nước muối sinh lý, ngay trước khi tiêm) 0,1 ml/chuột vào gan bàn chân sau, bên phải của chuột, chân trái không tiêm làm chân chứng. Chuột được nhịn đói qua đêm, nước uống tự do.

Đo thể tích chân chuột (đến khớp cổ chân) bằng Máy đo thể tích bàn chân chuột (Plethysmometer) vào các thời điểm: Trước khi gây viêm (V_0); sau khi gây viêm 2 giờ (V_2), 4 giờ (V_4) và 6 giờ (V_6) và 24 giờ (V_{24}).

Mức độ tăng thể tích chân chuột được tính theo công thức:

$$X\% = \frac{V_t - V_0}{V_0} \times 100$$

Trong đó:

+ X% là tỷ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột

+ V_0 là thể tích bàn chân chuột ngay sau khi tiêm Carrageenan.

+ V_t là V_2 , V_4 , V_6 và V_{24} (thể tích bàn chân chuột ở các thời điểm sau 2, 4, 6 và 24 giờ sau khi tiêm Carrageenan).

Tác dụng ức chế phù được biểu thị bằng % giảm mức độ tăng thể bàn chân chuột của lô dùng thuốc nghiên cứu so với mức độ tăng của lô chứng sinh lý và được tính theo công thức:

$$Y\% = \frac{M_c - M_t}{M_c} \times 100$$

Trong đó:

Y% là tỉ lệ % giảm mức độ phù bàn chân chuột;

M_c là tỉ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột lô đối chứng và M_t là tỷ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột ở lô dùng thuốc nghiên cứu.

2.3.3.2. Nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn theo mô hình gây u hạt trên chuột cống trắng

Để đánh giá tác dụng chống viêm mạn tính của cao lỏng “Thái Bình HV”, chúng tôi sử dụng mô hình gây u hạt thực nghiệm bằng amiant, theo phương pháp của Ducrot, Julou và CS, 1963 [64].

Thí nghiệm được tiến hành trên chuột cống trắng. Một mẫu sợi amiant đường kính mặt cắt khoảng 2mm, có trọng lượng $30 \pm 0,1$ mg được vê tròn và sấy tiệt khuẩn trong 1 giờ ở nhiệt độ 120°C trong tủ sấy. Chuột được gây mê bằng ether. Cạo sạch lông vùng lưng phía trên, dùng kéo phẫu thuật mát bấm một lỗ chéch sang bên, luồn kéo vào hướng trên đầu, mở rộng 2 mũi kéo để tách kỹ da lưng ra khỏi cơ, rồi cấy dưới da, vào nơi đã bóc tách, viên sợi amiant. Đặt kẹp hoặc khâu bằng chỉ để nối liền chỗ mổ ở lưng.

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô 08 con.

- Lô 1 (lô chứng): Uống nước cất.
- Lô 2 (lô tham chiếu): Uống Diclofenac liều 15mg/kg/ngày.
- Lô 3 (lô trị 1): Uống “TBHV” liều 11,90g/kg/ngày (liều dự kiến có tác dụng).
- Lô 4 (Lô trị 2): Uống “TBHV” liều 23,80g /kg/ngày (gấp đôi liều 1).

Sau khi cấy u hạt, các chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử liên tục trong 6 ngày. Ngày thứ 7 tiến hành giết chuột bằng cloroform, bóc tách khối u hạt, sấy

khô ở nhiệt độ 56°C trong 18 giờ. Cân trọng lượng u hạt sau khi đã được sấy khô [42]. Tác dụng ức chế sự tạo u hạt được biểu thị bằng tỉ lệ % giảm trọng lượng trung bình các u hạt ở lô thử thuốc so với trọng lượng này ở lô đối chứng.

Các chỉ tiêu nghiên cứu:

- Trọng lượng trung bình u hạt: Cân u hạt sau khi đã được sấy khô, tính trọng lượng u hạt trên 100g cân nặng cơ thể ở mỗi chuột, từ đó tính trọng lượng trung bình u hạt ở mỗi lô.
- Tỉ lệ (%) giảm trọng lượng u hạt so với lô chứng

2.4. KỸ THUẬT PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

Các số liệu nghiên cứu được xử lý theo các phương pháp thống kê y sinh học, so sánh bằng anova test sử dụng phần mềm SPSS 16.0. Số liệu được biểu diễn dưới dạng: ($\bar{X} \pm SD$).

Sự khác biệt có ý nghĩa 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. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Nghiên cứu phải thực hiện ở địa điểm khác nhau, trong thời gian ngắn, động vật sử dụng là chuột với cỡ mẫu còn nhỏ, đồng thời do hạn chế về mặt kinh phí nên các mô hình áp dụng và chỉ tiêu đánh giá chưa được phong phú, do đó, chưa thể đánh giá

được toàn diện về đối tượng nghiên cứu. Vì vậy, nhóm nghiên cứu đã lựa chọn ra các chỉ tiêu quan trọng, phản ánh được đúng mục tiêu nghiên cứu; quyết tâm và cố gắng làm việc, theo dõi, giám sát thường xuyên để thu được kết quả chính xác nhất, tạo cơ sở khoa học về các tác dụng của bài thuốc nghiên cứu.

2.7. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trên chuột cống trắng, số lượng động vật sử dụng trong các mô hình thí nghiệm được hạn chế ở mức tối thiểu, đủ để thu được kết quả đảm bảo độ tin cậy và đủ xử lý thống kê.

Những chuột chết trong quá trình làm thí nghiệm (nếu có) và số chuột sau khi thí nghiệm hoàn thành đều được xử lý theo đúng quy định.

Việc lựa chọn động vật thí nghiệm, điều kiện nuôi, chăm sóc và sử dụng động vật đều tuân thủ chặt chẽ theo “*Hướng dẫn nội dung cơ bản thẩm định kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng thuốc tân dược, thuốc cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm y tế*” của Bộ Y tế [6].

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM KHỚP CỦA CAO LÔNG “THÁI BÌNH HV” GÂY BỞI TÁ CHẤT FREUND TRÊN CHUỘT CÔNG

3.1.1. Đường kính khớp cổ chân chuột

Sau khi chuột được gây viêm bằng tá chất Freund hoàn chỉnh, chân sau bên trái của chuột ở lô chứng bệnh và các lô thí nghiệm xuất hiện hiện tượng sưng viêm sau 3 ngày và rõ rệt nhất sau khoảng 1 tuần. Kết quả gây viêm thể hiện rõ ở bảng 3.1.

Bảng 3.1. Đường kính khớp cổ chân của chuột được gây viêm bằng tá chất Freund hoàn chỉnh tại các thời điểm trước và sau khi gây viêm ($n = 8$, $Mean \pm SD$)

Lô chuột	Đường kính khớp cổ chân tiêm tá chất gây viêm (mm)					p
	Trước gây viêm (a)	Sau 7 ngày (b)	Sau 14 ngày (c)	Sau 21 ngày (d)	Sau 28 ngày (e)	
Chứng sinh lý (1)	0,402 $\pm 0,014$	0,404 $\pm 0,012$	0,405 $\pm 0,013$	0,406 $\pm 0,017$	0,407 $\pm 0,019$	$> 0,05$
Chứng bệnh lý (2)	0,403 $\pm 0,013$	0,511 $\pm 0,015$	0,509 $\pm 0,032$	0,481 $\pm 0,031$	0,466 $\pm 0,036$	$p_{b,c,d,e-a} < 0,01$
p	$> 0,05$	$p_{2-1} < 0,01$		$p_{1-2} < 0,01$	$p_{1-2} < 0,01$	-

Nhận xét:

- + Tại thời điểm ban đầu trước khi gây viêm, đường kính chân chuột ở các lô chứng sinh lý và chứng bệnh lý không có sự khác biệt ($p > 0,05$).
- + Tại tất cả các thời điểm sau gây viêm, độ phù chân chuột ở lô chứng bệnh lý tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý ($p_{1-2} < 0,01$). Tá chất gây viêm đã gây sưng viêm rõ trên các chuột thí nghiệm được tiêm gây viêm.

+ Độ phù chân chuột rõ nhất ở thời điểm 7 ngày và 14 ngày sau gây viêm, sau đó độ phù chân chuột giảm dần.

Bảng 3.2. Đường kính khớp cổ chân của chuột nghiên cứu trước, sau 7 ngày và sau 14 ngày tiêm tá chất gây viêm (n = 8, Mean ± SD)

Lô chuột	Đường kính khớp cổ chân tiêm tá chất gây viêm (mm)			p
	Trước gây viêm (a)	Sau 7 ngày (b)	Sau 14 ngày (c)	
Chứng sinh lý (1)	0,402 ± 0,014	0,404 ± 0,012	0,405 ± 0,013	>0,05
Chứng bệnh lý (2)	0,403 ± 0,013	0,511 ± 0,015	0,509 ± 0,032	$p_{b,c-a} < 0,01$
Tham chiếu (3)	0,406 ± 0,020	0,446 ± 0,028	0,451 ± 0,021	$p_{b,c-a} < 0,01$
Trị 1 (4)	0,404 ± 0,022	0,449 ± 0,028	0,454 ± 0,027	
Trị 2 (5)	0,405 ± 0,015	0,442 ± 0,021	0,446 ± 0,024	
p	> 0,05	$p_{2,3,4,5-1} < 0,01$ $p_{3,4,5-2} < 0,01$ $p_{4,5-3} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$		-

Nhận xét:

+ Tại thời điểm 7 ngày và 14 ngày sau gây viêm, độ phù chân chuột ở các lô gây viêm, đặc biệt lô chứng bệnh lý tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý ($p_{2-1} < 0,01$).

Tá chất gây viêm đã gây sưng viêm rõ trên các chuột thí nghiệm được tiêm gây viêm. Các lô dùng thuốc có độ phù chân chuột giảm rõ hơn ($p_{3,4,5-1} > 0,05$).

+ Tại các thời điểm sau khi gây viêm 7 ngày và 14 ngày, đường kính chân chuột ở các lô dùng thuốc giảm so với lô chứng bệnh lý (gây viêm không dùng thuốc) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

+ So sánh giữa lô dùng thuốc tham chiếu với các lô dùng “TBHV”, đường kính chân chuột tại các thời điểm đo là tương đương ($p > 0,05$).

+ So sánh giữa hai lô dùng “TBHV”, lô dùng liều cao có xu hướng giảm đường kính chân chuột tốt hơn so với lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.3. Đường kính khớp cổ chân của chuột nghiên cứu sau 21 ngày và sau 28 ngày tiêm tá chất gây viêm (n = 8, Mean ± SD)

Lô chuột	Đường kính khớp cổ chân tiêm tá chất gây viêm (mm)			p
	Trước gây viêm (a)	Sau 21 ngày (d)	Sau 28 ngày (e)	
Chứng sinh lý (1)	0,402 ± 0,014	0,406 ± 0,017	0,407 ± 0,019	> 0,05
Chứng bệnh lý (2)	0,403 ± 0,013	0,481 ± 0,031	0,466 ± 0,036	$p_{d,e-a} < 0,01$
Tham chiếu (3)	0,406 ± 0,020	0,433 ± 0,024	0,420 ± 0,024	$p_{d-a} < 0,05$ $p_{e-a} > 0,05$
Trị 1 (4)	0,404 ± 0,022	0,432 ± 0,021	0,419 ± 0,026	
Trị 2 (5)	0,405 ± 0,015	0,431 ± 0,023	0,418 ± 0,026	
p	> 0,05	$p_{3,4,5-1} < 0,05$ $p_{1,3,4,5-2} < 0,01$ $p_{4,5-3} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$	$p_{3,4,5-1} > 0,05$ $p_{1,3,4,5-2} < 0,01$ $p_{4,5-3} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$	-

Nhận xét:

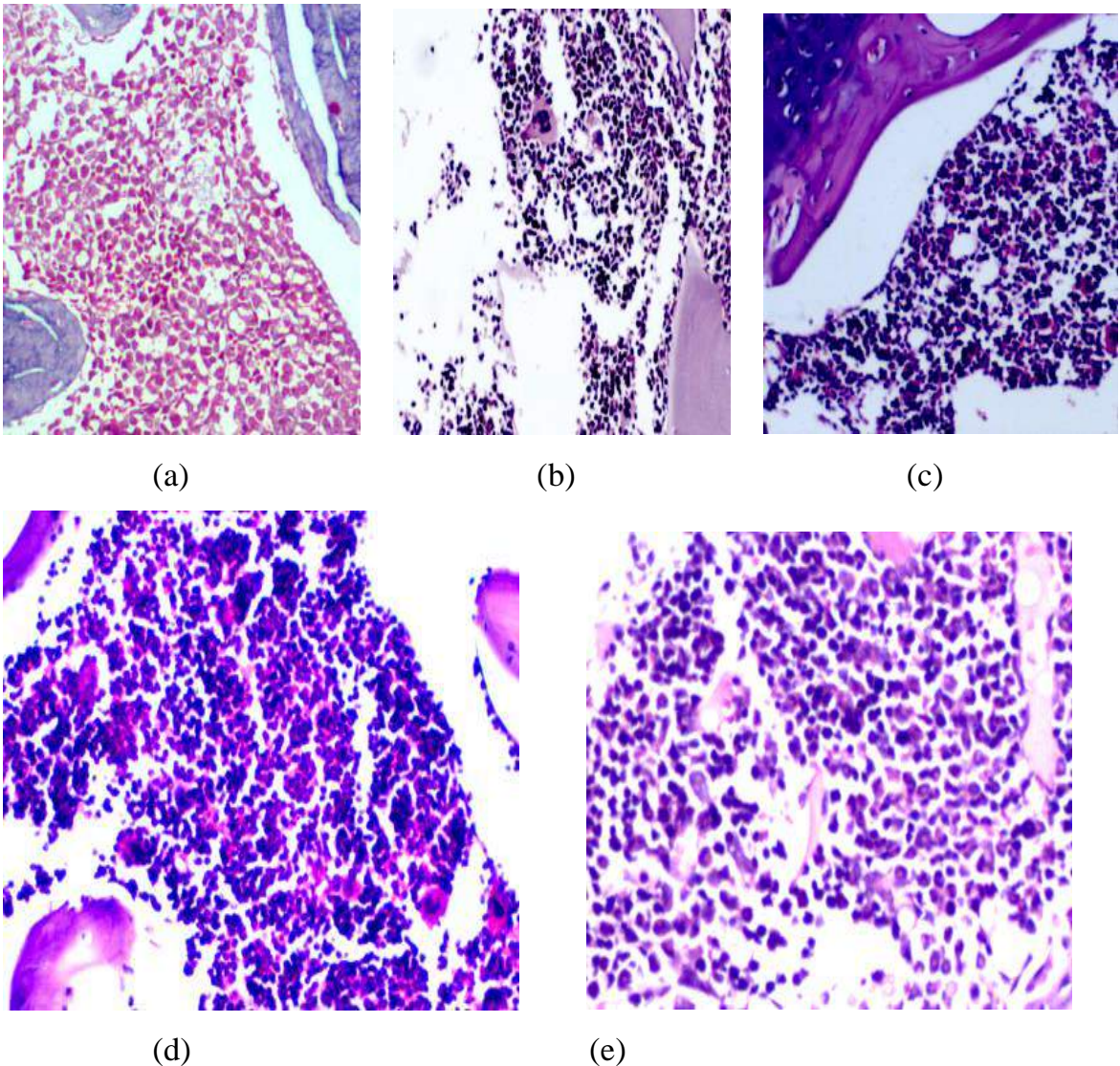
+ Tại thời điểm ban đầu trước khi gây viêm, đường kính chân chuột ở các lô không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Tại tất cả các thời điểm sau gây viêm, độ phù chân chuột ở các lô gây viêm, đặc biệt lô chứng bệnh lý tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý ($p_{-2} < 0,01$). Tá chất gây viêm đã gây sưng viêm rõ trên các chuột thí nghiệm được tiêm gây viêm. Độ phù chân chuột rõ nhất ở thời điểm 7 ngày và 14 ngày sau gây viêm, sau đó độ phù chân chuột giảm dần. Các lô dùng thuốc có độ phù chân chuột giảm rõ hơn và giảm về mức tương đương so với lô chứng sinh lý tại thời điểm sau 28 ngày ($p_{3,4,5-1} > 0,05$).

+ Tại tất cả các thời điểm sau khi gây viêm, đường kính chân chuột ở các lô dùng thuốc giảm so với lô chứng bệnh lý (gây viêm không dùng thuốc) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

+ So sánh giữa lô dùng thuốc tham chiếu với các lô dùng “TBHV”, đường kính chân chuột tại các thời điểm đo là tương đương ($p > 0,05$).

+ So sánh giữa hai lô dùng “TBHV”, lô dùng liều cao có xu hướng giảm đường kính chân chuột tốt hơn so với lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.2. Hình ảnh vi thể khớp cổ chân chuột



Ảnh 10. Hình ảnh tiêu bản giải phẫu bệnh khớp chân chuột trên kính hiển vi của các lô (a) chứng sinh lý, (b) chứng bệnh lý, (c) tham chiếu, (d) trị 1, (e) trị 2

Hình ảnh vi thể khớp cổ chân chuột cho thấy:

- Ở lô chứng sinh lý (ảnh 1a), hình ảnh giải phẫu bệnh khớp chân chuột bình thường, không thấy xơ hóa, không có các tế bào viêm.
- Ở lô chứng bệnh lý (ảnh 1b), các sợi collagen gãy đứt nhiều chỗ, cấu trúc lộn xộn, xơ hóa nhẹ, chất cơ bản của sụn mất dần thành phần chondromuco protein. Xuất hiện một vài lympho bào, mạch máu xung huyết, thể hiện mức độ viêm nặng và rất rõ ràng.
- Ở lô tham chiếu (ảnh 1c) và các lô dùng “Thái Bình HV” (ảnh 1d, 1e), hình ảnh viêm khớp giảm rõ rệt so với lô chứng bệnh lý, với hình ảnh viêm nhẹ và gần như không còn thấy xơ hóa.

3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM CẤP VÀ MẠN CỦA CAO LỎNG “THÁI BÌNH HV”

3.2.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng “Thái Bình HV” trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng bằng Carrageenan.

Tác dụng chống viêm cấp được đánh giá trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng bằng carrageenan. Sau khi tiêm carrageenan, tất cả các chuột đều xuất hiện phù bàn chân rõ. Kết quả thử tác dụng chống viêm cấp của cao lỏng “TBHV” trên mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenan được thể hiện qua các bảng:

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của cao lỏng TBHV tới trung bình tỉ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột ở thời điểm sau gây viêm 2 giờ (n = 8, Mean ± SD)

Các lô thí nghiệm	Trung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột (tỉ lệ %) ở thời điểm sau gây viêm 2 giờ
Chứng sinh lý (1)	53,11 ± 7,35
Tham chiếu (Diclofenac) (2)	30,88 ± 7,61
Cao lỏng “TBHV” liều 1 (3)	31,39 ± 5,92
Cao lỏng “TBHV” liều 2 (4)	28,62 ± 6,73
p so với lô 1	p ₍₂₋₁₎ <0,01
	p ₍₃₋₁₎ <0,01
	p ₍₄₋₁₎ <0,01

Nhận xét:

- Sau khi tiêm carrageenan, tất cả các chuột đều xuất hiện phù bàn chân rõ ở tất cả các lô.

- So với lô chứng sinh lý, tỉ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột của các lô dùng “TBHV” và lô dùng diclofenac giảm rõ. Sau tiêm carrageenan, tỉ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột (ΔV_t) ở các lô dùng lô dùng “TBHV” và lô dùng diclofenac giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý với $p < 0,01$.

- Tác dụng làm giảm độ phù chân chuột của các lô dùng “TBHV” đều tăng khi liều dùng tăng (độ tăng thể tích bàn chân chuột ở lô dùng liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng liều thấp), tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$ tại tất cả các thời điểm đo).

- So với lô tham chiếu dùng diclofenac liều 15mg/kg, độ tăng thể tích bàn chân chuột ở các lô dùng “TBHV” không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của cao lỏng “TBHV” tới trung bình tỉ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột ở thời điểm sau gây viêm 4 giờ ($n = 8$, Mean \pm SD)

Các lô thí nghiệm	Trung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột (tỉ lệ %) ở thời điểm sau gây viêm 4 giờ
Chứng sinh lý (1)	56,55 \pm 4,83
Tham chiếu (Diclofenac) (2)	32,18 \pm 7,22
Cao lỏng “TBHV” liều 1 (3)	33,63 \pm 6,46
Cao lỏng “TBHV” liều 2 (4)	32,28 \pm 5,01
p so với lô 1	$p_{(2-1)} < 0,01$
	$p_{(3-1)} < 0,01$
	$p_{(4-1)} < 0,01$

Nhận xét:

- Sau khi tiêm carrageenan, tất cả các chuột đều xuất hiện phù bàn chân rõ ở tất cả các lô.

- So với lô chứng sinh lý, tỉ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột của các lô dùng “TBHV” và lô dùng diclofenac giảm rõ. Sau tiêm carrageenan, tỉ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột (ΔV_t) ở các lô dùng lô dùng “TBHV” và lô dùng diclofenac giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý với $p < 0,01$.

- Tác dụng làm giảm độ phù chân chuột của các lô dùng “TBHV” đều tăng khi liều dùng tăng (độ tăng thể tích bàn chân chuột ở lô dùng liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng liều thấp), tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$ tại tất cả các thời điểm đo).

- So với lô tham chiếu dùng diclofenac liều 15mg/kg, độ tăng thể tích bàn chân chuột ở các lô dùng “TBHV” không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của cao lỏng “TBHV” tới trung bình tỉ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột ở thời điểm sau gây viêm 6 giờ và 24 giờ ($n = 8$, Mean \pm SD)

Các lô thí nghiệm	Trung bình độ tăng thể tích bàn chân chuột (tỉ lệ %) ở thời điểm sau gây viêm	
	6 giờ	24 giờ
Chứng sinh lý (1)	51,76 \pm 5,19	13,85 \pm 3,59
Tham chiếu (Diclofenac) (2)	29,98 \pm 7,61	8,46 \pm 3,51
Cao lỏng “TBHV” liều 1 (3)	31,59 \pm 7,47	7,76 \pm 3,02
Cao lỏng “TBHV” liều 2 (4)	29,02 \pm 4,95	7,99 \pm 3,79
p so với lô 1	$p_{(2-1)} < 0,01$	$p_{(2-1)} < 0,05$
	$p_{(3-1)} < 0,01$	$p_{(3-1)} < 0,05$
	$p_{(4-1)} < 0,01$	$p_{(4-1)} < 0,05$

Nhận xét:

- Sau khi tiêm carrageenan, tất cả các chuột đều xuất hiện phù bàn chân rõ ở tất cả các lô. Chân chuột phù to nhất tại thời điểm sau gây viêm phù 4 giờ và tại thời điểm sau gây viêm phù 6 giờ đo thấy giảm dần.

- So với lô chứng sinh lý, tỉ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột của các lô dùng “TBHV” và lô dùng diclofenac giảm rõ. Sau tiêm carrageenan 6 giờ, tỉ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột (ΔV_t) ở các lô dùng lô dùng “TBHV” và lô dùng diclofenac giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý với $p < 0,01$. Tại thời điểm 24 giờ sau tiêm carrageenan, tỉ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột (ΔV_t) ở các lô dùng lô dùng “TBHV” và lô dùng diclofenac giảm có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý với $p < 0,05$.

- Tác dụng làm giảm độ phù chân chuột của các lô dùng “TBHV” đều tăng khi liều dùng tăng (độ tăng thể tích bàn chân chuột ở lô dùng liều cao nhỏ hơn so với ở lô dùng liều thấp), tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$ tại tất cả các thời điểm đo).

- So với lô tham chiếu dùng diclofenac liều 15mg/kg, độ tăng thể tích bàn chân chuột ở các lô dùng “TBHV” không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

* Tỉ lệ % ức chế phù viêm cấp bàn chân chuột của các lô thử thuốc so với lô chứng sinh lý ở các thời điểm sau gây viêm bằng carrageenan trên chuột cống trắng được trình bày ở Bảng 3.7.

Bảng 3.7. Tỉ lệ % ức chế (I%) phù viêm cấp bàn chân chuột.

Thời điểm sau gây phù	Tỉ lệ % ức chế phù viêm cấp bàn chân chuột (I%)			
	Lô trị 1 (“TBHV” liều 1)	Lô trị 2 (“TBHV” liều 2)	Lô tham chiếu (diclofenac)	p
Sau 2 giờ	40,90	46,12	41,86	> 0,05
Sau 4 giờ	40,54	42,92	43,10	
Sau 6 giờ	38,97	43,93	42,07	
Sau 24 giờ	43,97	42,28	38,94	
Mean \pm SD	41,10 \pm 2,09	43,81 \pm 1,68	41,49 \pm 1,78	

Nhận xét:

- Tại các thời điểm 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 24 giờ sau gây phù viêm, các lô dùng cao lỏng “TBHV” cũng như lô dùng diclofenac đều thể hiện tác dụng ức chế phù viêm rõ.

- Trung bình tỉ lệ % ức chế phù viêm ở các lô dùng “TBHV” liều 1, liều 2 và diclofenac lần lượt là 41,10 %, 43,81 % và 41,49%. Giá trị của tỉ lệ % ức chế phù bàn chân chuột ở lô dùng cao lỏng “TBHV” liều 2 dường như cao hơn so với ở lô dùng liều 1, cho thấy tác dụng có xu hướng đáp ứng theo mức liều, tuy nhiên so sánh thống kê giữa 2 lô dùng cao lỏng “TBHV” chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- So sánh các lô dùng cao lỏng “TBHV” với lô dùng Diclofenac không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng chống viêm mạn của cao lỏng “Thái Bình HV” theo mô hình gây u hạt trên chuột cống trắng.

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 aminant. Kết quả được trình bày ở bảng 3.8.

Bảng 3.8. Tác dụng giảm trọng lượng u hạt (mg/100 g) của cao lỏng “TBHV”

($n = 8$, $Mean \pm SD$)

Lô		Trọng lượng trung bình u hạt	Tỷ lệ giảm trọng lượng u hạt (%)	p
Lô chứng	(1)	34,33 ± 4,31	0 %	$p_{2,3,4,1} < 0,01$
Diclofenac	(2)	26,43 ± 3,90	27,75 %	
Trị 1	(3)	28,11 ± 3,42	23,14 %	
Trị 2	(4)	25,81 ± 3,93	29,43 %	

Nhận xét :

- Cả Diclofenac và cao lỏng “TBHV” ở 2 mức liều đều làm giảm khối lượng u hạt khi so với lô chứng ($p_{2,3,4,1} < 0,01$).

- Trọng lượng trung bình u hạt ở lô dùng “TBHV” liều 2 dường như giảm hơn so với lô dùng “TBHV” liều 1, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- So với lô dùng Diclofenac, tác dụng làm giảm khối lượng u hạt của 2 lô dùng “TBHV” khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Ảnh 11. Viên amian chuẩn bị cấy (a), cấy vào dưới da lưng chuột (b) và tổ chức u hạt (*granuloma tissue*) bao quanh hạt amiant (c).

Ngoài ra, nhận thấy trên lâm sàng bài thuốc “Thái Bình HV” có tác dụng giảm các triệu chứng đau nhức ở đợt thấp khớp cấp tốt, trong quá trình thực hiện nghiên cứu, chúng tôi cũng đã tiến hành làm thêm thí nghiệm về tác dụng giảm đau kiểu trung ương và ngoại vi của cao lỏng “Thái Bình HV” trên thực nghiệm, đối tượng - phương pháp nghiên cứu và kết quả chi tiết được trình bày ở phần Phụ lục 2.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM KHỚP CỦA CAO LỎNG “THÁI BÌNH HV” GÂY BỞI TÁ CHẤT FREUND TRÊN CHUỘT CÔNG TRẮNG

4.1.1. Về kết quả gây mô hình viêm đa khớp dạng thấp trên chuột

Để làm cơ sở cho việc đánh giá tác dụng chống viêm khớp của bài thuốc “Thái Bình HV”, đầu tiên, chúng tôi xây dựng mô hình gây viêm khớp dạng thấp trên động vật thực nghiệm.

Có nhiều mô hình gây viêm khớp trên động vật thực nghiệm như:

- Thử nghiệm viêm đa khớp thực nghiệm do *Mycoplasma arthritis*
- Thử nghiệm trên viêm khớp thực nghiệm gây bởi chất bổ trợ Freund
- Thử nghiệm trên viêm đa khớp gây bằng chất bổ trợ (chất sáp D) phân lập từ trực khuẩn lao...

Trong đó, mô hình gây viêm khớp sử dụng dung dịch tá chất Freund hoàn chỉnh (Complete Freund’s Adjuvant-CFA) được coi là mô hình gây viêm khớp điển hình, được áp dụng rộng rãi để đánh giá tình trạng viêm khớp, đặc biệt là trong đánh giá tác dụng giảm đau, chống viêm của các bài thuốc, dược liệu chữa thấp khớp, bởi vì: Mô hình gây viêm khớp cổ chân chuột sử dụng dung dịch CFA là một mô hình thử nghiệm viêm khớp có chung nhiều đặc điểm bệnh lý với bệnh viêm đa khớp dạng thấp bao gồm sưng tấy, tăng sản hoạt dịch, tăng sinh mô hoạt dịch, phá hủy sụn và viêm quá mức; hoạt tính chống viêm của phần lớn các loại thuốc có hiệu quả trong điều trị được phát hiện. Hơn nữa, mô hình tiến hành trong thời gian ngắn nên hạn chế các sai số do tác nhân khách quan gây ra, giảm thiểu chi phí hóa chất cũng như chăm sóc động vật. Bên cạnh đó, các thông số theo dõi ít và tương đối đơn giản, giúp hạn chế tối đa các sai sót và nhầm lẫn gặp phải trong quá trình đánh giá.

Như đã nói ở trên, khi tiêm tá chất Freund hoàn chỉnh vào chân chuột, sẽ gây phản ứng viêm kiểu viêm khớp dạng thấp dựa trên các chỉ tiêu như: Hình thái (da đỏ, căng mọng), nhiệt độ tại chân gây viêm, trọng lượng, kích thước chân viêm (thông qua độ phù chân chuột), các chỉ số huyết học, yếu tố thấp trong máu, hình ảnh mô bệnh học... Chúng là các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng thường gặp trong đợt cấp ở một bệnh nhân viêm đa khớp dạng thấp điển hình. Trong mô hình thí nghiệm này, chúng tôi sử dụng 2 chỉ tiêu đánh giá tương ứng với 1 biểu hiện lâm sàng và 1 cận lâm sàng của bệnh là: Đường kính khớp cổ chân chuột (phản ánh hiện tượng sưng viêm gây phù) và hình ảnh giải phẫu mô bệnh học của chân chuột bị gây viêm.

Kết quả cho thấy: Tại tất cả các thời điểm sau khi gây viêm, độ phù chân chuột ở các lô gây viêm, đặc biệt lô chứng bệnh lý tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý. Tá chất gây viêm đã gây sưng viêm rõ trên các chuột thí nghiệm được tiêm chất gây viêm. Độ phù chân chuột rõ nhất ở thời điểm 7 ngày và 14 ngày sau gây viêm, sau đó độ phù chân chuột giảm dần. Hình ảnh vi thể khớp cổ chân chuột cho thấy có tổn thương các tổ chức khớp gối rất mạnh thể hiện mức độ viêm nặng và rất rõ ràng: Các sợi collagen đứt gãy nhiều chỗ, cấu trúc lộn xộn, xơ hóa nhẹ, chất cơ bản của sụn mất dần thành phần chondromuco protein; xuất hiện một vài lympho bào, mạch máu xung huyết.

Kết quả này của chúng tôi tương đồng với các kết quả của các tác giả khác khi thực hiện nghiên cứu gây mô hình viêm khớp trên động vật thực nghiệm, đánh giá thành công của việc xây dựng mô hình thông qua các chỉ tiêu tương tự.

- Cán Văn Mão, Nguyễn Thị Hoa và các cộng sự (2015) nghiên cứu đánh giá tác dụng chống viêm giảm đau của nọc ong trên chuột được gây mô hình viêm khớp, cho thấy dung dịch CFA (liều 50 μ L tiêm bàn chân chuột duy nhất một lần) gây nên tình trạng viêm khớp, tăng nhiệt độ, giảm thời gian tiêm đáp ứng với kích thích nhiệt (gây đau) tại bàn chân chuột [12].

- Vũ Mạnh Hà và các cộng sự (2016) thực hiện nghiên cứu sử dụng mô hình gây viêm khớp bằng tá chất Freund trên chuột cống trắng, đánh giá kết quả gây mô hình bằng cách đo đường kính khớp cổ chân chuột trước và sau mỗi 7 ngày sau khi gây viêm và đánh giá tổn thương mô bệnh học khớp viêm. Kết quả cho thấy có sự thay

đổi về đường kính khớp cổ chân chuột cũng như xuất hiện các tình trạng xơ hóa và xung huyết trên hình ảnh vi thể khớp cổ chân chuột gây viêm [57].

- Ở một nghiên cứu khác, Jeong và cộng sự (2014) đã tiến hành gây mô hình viêm khớp gối sử dụng collagenase, tác giả cũng sử dụng hình ảnh mô học ổ khớp để đánh giá, nhóm tác giả cũng thấy có hình ảnh tổn thương ổ khớp và hình ảnh viêm ở nhóm viêm so với nhóm đối chứng [68].

- Cinzia Nasuti và các cộng sự (2019) đã thực hiện nghiên cứu đánh giá tác dụng chống viêm, chống viêm khớp và chống nôn của dầu hạt Thì là đen trong mô hình chuột bị viêm khớp. Tác giả đánh giá kết quả của việc gây mô hình bằng các chỉ tiêu khác nhau, trong đó có đánh giá trọng lượng cơ thể, thể tích bàn chân chuột. Kết quả nghiên cứu này cho thấy cân nặng và thể tích bàn chân chuột được tiêm tá chất CFA tăng đáng kể bắt đầu từ ngày thứ 5 sau tiêm, đạt đỉnh ở ngày thứ 20 [62].

Như vậy, chúng tôi đã xây dựng thành công mô hình gây viêm khớp cổ chân trên động vật thực nghiệm, làm cơ sở cho các bước tiếp theo để đánh giá tác dụng chống viêm trong đợt cấp của viêm khớp dạng thấp trên chuột.

4.1.2. Về đánh giá tác dụng chống viêm khớp của cao lỏng “Thái Bình HV” trên mô hình động vật gây viêm khớp

Viêm khớp do CFA là một tình trạng viêm mạn tính được đặc trưng bởi hai giai đoạn: Giai đoạn cấp tính (từ ngày 0) với các phản ứng viêm cục bộ làm phát sinh các tổn thương viêm khớp nguyên phát như sưng phù ở chân tiêm, sau đó là giai đoạn viêm mạn tính (từ ngày 15) với các tổn thương khớp thứ phát đặc trưng bởi phù viêm ở chân đối chứng. Sự tiến triển của viêm khớp và hoạt động chống viêm khớp của thuốc có thể được đánh giá thông qua việc đo lường một số thông số như thể tích của cả hai chân sau, đường kính khớp cổ chân, hình ảnh mô bệnh học...

Sau khi mô hình này được thiết lập thành công, chúng tôi đã tiến hành áp dụng để đánh giá tác dụng trên đợt cấp của bệnh viêm đa khớp dạng thấp của cao lỏng “TBHV”. Liều dùng của “TBHV” sử dụng trên chuột thực nghiệm xuất phát từ liều dùng hàng ngày của thuốc trên người, có áp dụng phương pháp ngoại suy. Từ mức

liều này, nâng gấp 2 lần để được mức liều thử nghiệm, từ đó chọn liều phù hợp nhất, cho hiệu quả chống viêm tốt nhất trong thực nghiệm.

Kết quả cho thấy, trên mô hình gây viêm khớp bằng CFA, cao lỏng “TBHV” với liều 11,9g/kg/ngày và 23,8g/kg/ngày đều có khả năng giảm đường kính chân chuột so với lô chứng bệnh lý (gây viêm không dùng thuốc) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Các lô dùng thuốc có độ phù chân chuột giảm rõ hơn và giảm về mức tương đương so với lô chứng sinh lý tại thời điểm sau 28 ngày. So sánh giữa lô dùng thuốc tham chiếu diclofenac sodium liều 15mg/kg/ngày với các lô dùng “TBHV”, đường kính chân chuột tại các thời điểm đo là tương đương ($p > 0,05$). So sánh giữa hai lô dùng “TBHV”, lô dùng liều cao có xu hướng giảm đường kính chân chuột tốt hơn so với lô dùng liều thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Các kết quả trên cho thấy cao lỏng “TBHV” có tác dụng tốt khi sử dụng điều trị viêm khớp trên mô hình động vật thực nghiệm, làm giảm rõ đường kính chân chuột gây viêm bằng tá chất Freund.

Trên hình ảnh vi thể khớp cổ chân chuột, ở lô chứng sinh lý, hình ảnh giải phẫu bệnh khớp chân chuột bình thường, không thấy xơ hóa, không có các tế bào viêm. Ở lô chứng bệnh lý, các sợi collagen gãy đứt nhiều chỗ, cấu trúc lộn xộn, xơ hóa nhẹ, chất cơ bản của sụn mất dần thành phần chondromuco protein; xuất hiện một vài lympho bào, mạch máu xung huyết, thể hiện mức độ viêm nặng và rất rõ ràng, tương tự như biểu hiện sinh lý bệnh của viêm khớp dạng thấp cấp. Ở lô tham chiếu và các lô dùng “Thái Bình HV”, hình ảnh viêm khớp giảm rõ rệt so với lô chứng bệnh lý, với hình ảnh viêm nhẹ và gần như không còn thấy xơ hóa.

Đặc biệt, khi so sánh hình ảnh mô bệnh học khớp cổ chân chuột giữa các lô dùng thuốc, lô dùng “TBHV” liều cao (23,8g/kg/ngày) đều thể hiện khả năng chống viêm tốt hơn lô dùng thuốc thử Diclofenac thông qua các yếu tố: Giảm nhiều hơn rõ rệt số lượng các tế bào viêm, giảm hẳn hiện tượng xơ hóa và hiện tượng mạch máu xung huyết; trong khi ở lô dùng Diclofenac thì trên hình ảnh vi thể thu được sau 28 ngày điều trị, vẫn còn một số lympho bào và mạch máu xung huyết. Tuy sự khác biệt là chưa nhiều và chưa đủ bằng chứng để khẳng định tác dụng vượt trội hơn của “Thái Bình HV” so với Diclofenac trong điều trị thấp khớp cấp nhưng kết quả này cũng đã mở ra một

triển vọng mới về việc sử dụng một bài thuốc Nam rẻ tiền, dễ kiếm để điều trị thay thế cho nhóm thuốc Tây y hiện nay vẫn đang áp dụng với nhiều tác dụng không mong muốn.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có nhiều tương đồng với kết quả của các tác giả khác khi áp dụng mô hình này vào nghiên cứu trên động vật thực nghiệm:

Năm 2016, Vũ Mạnh Hà và các cộng sự thực hiện nghiên cứu đánh giá tác dụng chống viêm khớp thực nghiệm của viên nang Kiện khớp tiêu thống Collagen với thành phần trong bài thuốc gốc có cấu tạo tương tự (Ngũ gia bì, Cẩu tích, Dây đau xương, Thổ phục linh, Thiên niên kiện...) cho thấy các chỉ số về độ phù viêm và hình ảnh giải phẫu tổn thương mô bệnh học đều được cải thiện rõ rệt ở nhóm được điều trị bằng Kiện khớp tiêu thống collagen liều 550mg/kg cân nặng so với nhóm chứng, đồng thời, có tác dụng tương đương với thuốc tham chiếu diclofenac sodium liều 15mg/kg cân nặng [57].

Năm 2018, Nguyễn Thị Ngọc và cộng sự cũng áp dụng mô hình thí nghiệm này trong nghiên cứu tác dụng chống viêm, giảm đau của bài thuốc KNC, kết quả cho thấy, cao đặc KNC (ở cả 2 mức liều 1,7g/kg/ngày và 3,4g/kg/ngày) có tác dụng tốt trong điều trị viêm khớp gây bởi tá chất Freund trên chuột cống trắng, thông qua các chỉ tiêu: Làm giảm đường kính khớp cổ chân; Làm giảm rõ rệt tổn thương trên hình ảnh vi thể khớp cổ chân chuột [32].

4.2. VỀ TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM CẤP VÀ MẠN CỦA CAO LÔNG “THÁI BÌNH HV”

4.2.1. Về tác dụng chống viêm cấp của cao lông “Thái Bình HV”

Tình trạng viêm cấp được đặc trưng bởi các triệu chứng cổ điển: Sung, nóng, đỏ và đau. Đánh giá mức độ phù (sung) là một chỉ số nghiên cứu rất hữu ích trong các mô hình gây viêm cấp tại chỗ trên thực nghiệm. Mô hình thực nghiệm được chúng tôi lựa chọn để đánh giá tác dụng chống viêm cấp của bài thuốc “TBHV” là mô hình gây phù chân chuột cống bằng carrageenan.

Trong các mô hình thực nghiệm được sử dụng để sàng lọc các loại thuốc chống viêm, mô hình gây phù chân sau của chuột 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. Carrageenan là một polysaccharid được sunfat hóa có nguồn gốc từ một số loài tảo. Tiêm carrageenan vào gan bàn chân sau của chuột sẽ 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 carrageenan 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, kết quả bước đầu này sẽ cho phép sơ bộ cũng như mở ra hướng nghiên cứu trên mô hình tiếp theo.

Ở tất cả các lô, chân chuột phù to nhất tại thời điểm sau gây viêm phù 4 giờ và tại thời điểm sau gây viêm phù 6 giờ đo thấy giảm dần. So với lô chứng sinh lý, tỷ lệ % tăng thể tích bàn chân chuột của các lô dùng cao lỏng “Thái Bình HV” và lô dùng diclofenac giảm rõ ($p_{2,3,4,1} < 0,01$ sau tiêm carrageenan). Cao lỏng “Thái Bình HV” ở cả 2 mức liều dùng đều thể hiện rõ tác dụng chống viêm trên mô hình gây phù viêm chân chuột cố gắng bằng carrageenan. Tác dụng chống viêm được đánh giá thông qua mức độ ức chế tăng thể tích phù viêm, do đó tác dụng chống viêm của cao lỏng “Thái Bình HV” có xu hướng đáp ứng tăng theo mức liều. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p_{3-4} > 0,05$).

Tại các thời điểm 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 24 giờ sau gây phù viêm, các lô dùng cao lỏng “Thái Bình HV” cũng như lô dùng diclofenac đều thể hiện tác dụng ức chế phù viêm rõ. Trung bình tỉ lệ % ức chế phù viêm ở các lô dùng “Thái Bình HV” liều 1, liều 2 và diclofenac lần lượt là 41,10 %, 43,81 % và 41,49%. So sánh các lô dùng

cao lỏng “Thái Bình HV” với lô dùng Diclofenac không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như đã nói ở trên, mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenan được dùng để khảo sát hoạt tính ức chế của thuốc chống lại các autacoid. Các autacoid, như nitric oxide, histamin, serotonin, kinin, các prostaglandin... là những chất trung gian thần kinh hoặc điều hòa thần kinh, đóng vai trò trong một số quá trình bệnh lý viêm đau, dị ứng. Tác dụng chống phù viêm ở giai đoạn đầu (0-2 giờ) được xem là tác dụng ức chế các chất trung gian amino acid và hoạt tính ở giai đoạn sau (4-24 giờ) được xem là tác dụng ức chế các dẫn xuất của acid arachidonic, chủ yếu là các prostaglandin. Cao lỏng “TBHV” làm giảm phù có ý nghĩa thống kê tại tất cả các thời điểm, chứng tỏ có tác dụng ức chế đối với nhiều loại chất trung gian autacoid.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn tương đồng 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:

Trương Thị Huyền (2011) nghiên cứu tác dụng chống viêm giảm đau của bài thuốc GT1 bao gồm các vị thuốc: Ngưu tất, Kê huyết đằng, Thương truật, Hoàng bá, Kim ngân hoa, Tri mẫu, Hoạt thạch, Xích thược, Xa tiền tử, Ý dĩ, Tỳ giải, Uy linh tiên, cho kết quả: Cao GT1 liều 13g/kg, uống liên tục trong 5 ngày, có tác dụng giảm viêm cấp trên mô hình viêm cấp thực nghiệm bằng carrageenan tại thời điểm 4 giờ và 6 giờ sau khi gây viêm ($p < 0,05$). Cao GT1 26g/kg, uống liên tục trong 5 ngày, có tác dụng giảm viêm cấp trên mô hình gây viêm cấp bằng carragenin tại thời điểm 4 giờ ($p < 0,01$), 6 giờ và 24 giờ sau khi gây viêm so với lô chứng ($p < 0,05$) [48].

Nguyễn Ngọc Thược (2017) cũng áp dụng mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenan để đánh giá tác dụng chống viêm cấp của bài thuốc TK1 gồm 10 vị dược liệu (Cà gai leo, Thổ phục Linh, Dây gắm, Cốt khí củ, Hà thủ ô, Cẩu tích, Ngưu tất Nam, Dây chiêu, Kê huyết đằng, Quế chi), kết quả cho thấy cao lỏng TK1 liều 11,55g/kg/ngày và liều 23,10g/kg/ngày có tác dụng ức chế phù bàn chân chuột tương đương nhau và tương đương với lô dùng Diclofenac liều 15mg/kg thể trọng ($p > 0,05$) [27].

So sánh với kết quả nghiên cứu của tác giả Phạm Tuấn Thanh (2017) về tác dụng chống viêm, giảm đau của bài thuốc Thiên cốt đan gồm 5 dược liệu (Đóng xanh, Hy Thiêm, Thổ Phục Linh, Dây đau xương và Ngưu tất) cho thấy, cao lỏng Thiên cốt đan liều 13,72g/kg/ngày và liều 27,44 g/kg/ngày có tác dụng ức chế phù bàn chân chuột tương đương nhau và tương đương với lô dùng Diclofenac liều 15mg/kg thể trọng ($p > 0,05$) [39].

4.2.2. Về tác dụng chống viêm mạn của cao lỏng “Thái Bình HV”

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.

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, 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. Tác dụng của cao lỏng “TBHV” khi thử trên mô hình này gợi ý cho 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 kéo dài [64], [72].

Cả Diclofenac liều 15mg/kg/ngày và cao lỏng “Thái Bình HV” ở 2 mức liều (11,9g/kg và 23,8g/kg) đều làm giảm khối lượng u hạt khi so với lô chứng ($p_{2,3,4,1} < 0,01$). Trọng lượng trung bình u hạt ở lô dùng “Thái Bình HV” liều 2 dường như giảm hơn so với lô dùng “Thái Bình HV” liều 1, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). So với lô dùng Diclofenac, tác dụng làm giảm khối lượng u hạt của 2 lô dùng “Thái Bình HV” khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong các dược liệu của cao lỏng “TBHV” như Cà gai leo, Thổ phục linh, Cốt khí củ, Thiên niên kiện, Dây đau xương, Ngũ gia bì chân chim... đều có thành phần hóa học chính là tinh dầu, flavonoid inositol, saponin và tannin... Các flavonoid tự nhiên được xem là có bản chất chống oxy hóa, chống lại các gốc tự do của oxy - căn

nguyên của nhiều quá trình bệnh lý trong cơ thể, trong đó có quá trình viêm, oxy hóa LDL. Tác dụng điều trị chống viêm của flavonoid từ các dược liệu cao lỏng “TBHV” có lẽ cũng liên quan chặt chẽ với đặc tính chống oxy hóa của nó.

Như vậy, flavonoid là thành phần chính tạo nên có tác dụng chống viêm mạn của Cao lỏng “TBHV”. Nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho thấy dược liệu chứa flavonoid có tác dụng chống viêm mạn.

Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Hoa, viêm của viên nang Regimune liều 840mg/kg/ngày (tương đương liều dùng trên lâm sàng) và 2520mg/kg thể trọng/ngày (gấp 3 liều dùng lâm sàng) cũng có tác dụng chống viêm mạn trên mô hình gầy u hạt thực nghiệm ở chuột nhắt trắng [34].

Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Thược về tác dụng chống viêm của bài thuốc TK1 với các vị dược liệu có thành phần hóa học chính là các flavonoid, saponin, tanin cho thấy: cao lỏng TK1 ở 2 mức liều đều làm giảm khối lượng u hạt khi so với lô chứng sinh lý ($p < 0,01$) và giảm tương đương với thuốc tham chiếu prednisolon [27].

Nghiên cứu của tác giả Trương Thị Huyền cho thấy lô uống GT1 liều 44,6g dược liệu/kg có tác dụng ức chế sự tạo thành u hạt sau khi gây viêm rõ rệt so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$) [48].

4.3. VỀ CƠ CHẾ CHỐNG VIÊM CỦA BÀI THUỐC “THÁI BÌNH HV”

Tuệ Tĩnh thế kỷ XIV đã trọng dụng các vị thuốc Nam để chữa chứng Tý (Đau mỗi sưng các khớp) như: Cỏ xước, Tang ký sinh, Thiên niên kiện, Hy thiêm, Ngũ gia bì, Thổ phục linh... [43]

Hải Thượng Lãn Ông thế kỷ XVIII đã sử dụng các vị thuốc như: Ba Kích, Cốt khí củ, Uy linh tiên... để chữa chứng Tý với lý luận: “Chữa phong nên bổ huyết, chữa hàn nên bổ hỏa, chữa thấp nên kiện tỳ, tuy dùng thuốc phong thấp nhưng cần dùng thuốc bổ khí huyết để không chế không cho bệnh tà chủ yếu vào hai kinh can thận, bổ nguồn gốc của tinh huyết để tác dụng đến gân xương, vì đó là bên trong có hư mà gây nên” [19].

Ngày nay, các vị thuốc chữa chứng Tý được xếp trong nhóm thuốc khu phong, tán hàn, trừ thấp, thanh nhiệt... thuốc thường kết hợp với thuốc hóa đàm, hoạt huyết, bổ can thận để tăng tác dụng điều trị. [28].

Bài thuốc “Thái Bình HV” gồm có 9 vị dược liệu: Cầu tích, Cốt khí củ, Thổ phục linh, Dây đau xương, Thiên niên kiện, Ngũ gia bì chân chim, Tỳ giải, Cà gai leo, Cam thảo dây. Đây là các vị thuốc Nam quen thuộc, có sẵn ở nhiều địa phương. Đa số các vị thuốc này là những loại dược liệu nằm trong nhóm thuốc giảm, đau chống viêm và được nhiều thế hệ lương y, thầy thuốc trong và ngoài nước dùng làm thuốc chỉ thống, tiêu viêm trong các bài thuốc chữa phong thấp.

Dựa trên cơ sở khoa học về tác dụng dược lý theo YHHĐ và lý luận YHCT của các vị thuốc, dự đoán cơ chế chống viêm giảm đau của bài thuốc “TBHV” như sau [25] [52] [56]:

- Cầu tích: Trong thành phần hóa học chủ yếu chứa axit béo (axit oleic, axit palmitic và axit octadecaonic), axit phenolic (axit caffeic, axit protocatechuic), flavonoid (kaempferol, onychin)... Các nghiên cứu dược lý cho thấy axit palmitic có tác dụng chống viêm và axit octadecaonic có thể làm giảm lipid máu, các loại axit phenolic tan trong nước như axit caffeic và axit protocatechuic là những hoạt chất có tác dụng tốt đối với viêm khớp dạng thấp và viêm xương khớp, flavonoid tác dụng chống ung thư. Trong dược lý Đông y, Cầu tích có tác dụng bổ can thận, mạnh gân xương, trừ phong thấp.
- Cốt khí củ chứa một số lượng lớn các dẫn xuất của anthraquinon, naphtoquinon, flavonoid và stilben. Emodin trong Cốt khí củ đã được chứng minh là có một số hoạt tính sinh học như kháng vi khuẩn, ức chế miễn dịch, chống viêm và chống xơ vữa động mạch... Theo YHCT, Cốt khí củ có công năng hoạt huyết thông kinh, chỉ thống, trừ phong thấp, thanh thấp nhiệt, tiêu viêm, sát khuẩn.
- Thổ phục linh: Nhiều nghiên cứu đã cho thấy sự hiện diện của các thành phần hóa học phong phú trong Thổ phục linh như flavonoid, axit phenolic và phenylpropanoid glycosid... Trong đó, flavonoid được coi là thành phần hoạt tính sinh học chính của vị thuốc này, các hợp chất flavonoid này có đặc tính chống viêm (kiểu corticoid), chống oxy hóa, kháng khuẩn và chống ung thư.

- Dây đau xương được dùng trong YHCT với tác dụng khu phong trừ thấp, thư cân hoạt lạc, chỉ thống. Tương ứng với đó, YHHD đã chứng minh vị thuốc này chứa nhiều loại alcaloid và glucosid đã được nghiên cứu thực nghiệm là có tác dụng chống viêm, giảm đau tốt.
- Thiên niên kiện: Các nghiên cứu dược lý cho thấy tinh dầu trong Thiên niên kiện có tác dụng diệt nhiều loại trực khuẩn, còn có tác dụng thúc đẩy lưu thông huyết dịch, chống co thắt, giảm đau, chống viêm và kháng Histamin, chống dị ứng...
- Ngũ gia bì chân chim chứa nhiều saponin và tinh dầu có tác dụng kháng viêm, cả đối với viêm cấp và mạn tính, chống lão suy, tăng sức bền, gia tăng quá trình chuyển hóa và xúc tiến tổ chức tái sinh... Trong dân gian dùng làm thuốc bổ, nâng cao chính khí.
- Tỳ giải chứa nhiều saponin, flavonoid, có tác dụng kháng khuẩn, kháng viêm. Trong Đông y, dùng làm thuốc khứ phong thấp, phân thanh khứ trọc.
- Cà gai leo chứa các thành phần hóa học như alkaloid, glycoalkaloid, saponin, flavonoid, acid amin và sterol; có tác dụng chống viêm, ức chế phù thực nghiệm, gây teo tuyến ức và giải độc. Đông y dùng làm thuốc tán phong thấp, tiêu độc, tiêu đờm, trừ ho, giảm đau, cầm máu.
- Cam thảo dây: Rễ và lá Cam thảo dây chứa một chất ngọt tương tự như glyxyrizin có trong rễ Cam thảo Bắc, ngoài ra còn có abrusosid và các hợp chất flavonoid. Thường được dùng thay cho cam thảo Bắc trong các bài thuốc dân gian với vai trò giải độc, làm dịu, điều hòa các vị thuốc.

Như vậy có thể thấy, trong bài thuốc chứa các thành phần hoạt chất chính như: Tinh dầu (tác dụng chống co thắt, giảm đau); flavonoid (chống viêm, giảm phù nề); saponin và acid amin (chống viêm, chống dị ứng và bổ dưỡng), alcaloid và glucosid đắng (chống viêm, kháng khuẩn). Xét về lý luận Đông dược và cách lập phương, bài thuốc thỏa mãn được các yêu cầu khu trừ ngoại tà, hoạt huyết, hóa đàm, chỉ thống và nâng cao chính khí - tức là đã đạt được các mục đích để điều trị với tác dụng: Chống viêm, giảm đau, chống dị ứng, nâng cao thể trạng, bảo vệ chức năng khớp, duy trì cuộc sống bình thường cho bệnh nhân và hoàn toàn tương xứng với các yêu cầu của YHHD trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp. [28].

KẾT LUẬN

Qua các kết quả nghiên cứu trên mô hình thực nghiệm, chúng tôi đưa ra một số kết luận sau:

5.1. Kết luận về tác dụng chống viêm khớp của bài thuốc “Thái Bình HV” trên thực nghiệm.

Cao lỏng “Thái Bình HV” (11,9g/kg/ngày và 23,8g/kg/ngày) có tác dụng tốt trong điều trị viêm khớp gây bởi tá chất Freund trên chuột cống trắng, thông qua các chỉ tiêu: Làm giảm đường kính khớp cổ chân có ý nghĩa thống kê so với lô chứng gây viêm ($p < 0,01$); Làm giảm rõ rệt tổn thương trên hình ảnh vi thể khớp cổ chân chuột.

5.2. Kết luận về tác dụng chống viêm cấp và mạn của bài thuốc “Thái Bình HV” trên thực nghiệm.

5.2.1. Cao lỏng “Thái Bình HV” (11,9g/kg/ngày và 23,8g/kg/ngày) có tác dụng chống viêm cấp tốt trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng bằng Carrageenan, thông qua các chỉ tiêu: Làm giảm thể tích phù viêm bàn chân chuột; Phần trăm ức chế phù viêm ở 2 lô dùng cao lỏng “Thái Bình HV” tương đương so với lô dùng Diclofenac sodium liều 15 mg/kg/ngày.

5.2.2. Cao lỏng “Thái Bình HV” (11,9g/kg/ngày và 23,8g/kg/ngày) có tác dụng chống viêm mạn tốt trên mô hình gây u hạt trên chuột cống trắng, làm giảm khối lượng u hạt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng gây viêm ($p < 0,01$). Tác dụng này tương đương so với khi dùng Diclofenac liều 15 mg/kg/ngày.

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu trên thực nghiệm cho thấy cao lỏng “Thái Bình HV” có tác dụng chống viêm, giảm đau tốt. Do vậy đề tài đưa ra một số kiến nghị như sau:

- Tiếp tục nghiên cứu đánh giá tính an toàn thông qua độc tính cấp và bán trường diễn của bài thuốc “Thái Bình HV”. Chuẩn bị đầy đủ cơ sở đánh giá về an toàn và hiệu quả của bài thuốc để tiến hành nghiên cứu trên lâm sàng về tác dụng chống viêm khớp ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trong giai đoạn viêm cấp.
- Nghiên cứu mở rộng tác dụng chống viêm cấp và mạn của bài thuốc “Thái Bình HV” trên các bệnh khác.

Từ đó, tạo cơ sở khoa học toàn diện cho bài thuốc “Thái Bình HV” được tiếp tục triển khai ứng dụng trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT

1. **Bộ môn Miễn dịch - Sinh lý bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội** (2013), “*Sinh lý bệnh quá trình viêm*”, Sinh lý bệnh học, NXB Y học, tr 19 - 29.
2. **Bộ môn Sinh lý học - Học viện Quân Y** (2007), *Sinh lý học*, tập I, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, tr 87 - 90.
3. **Bộ môn Sinh lý học – Trường Đại học Y Hà Nội** (1996), “*Sinh lý đau*”, chuyên đề Sinh lý học tập I, Nhà xuất bản Y học, tr138-152.
4. **Bộ Y tế** (2006), *Dược học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
5. **Bộ Y tế** (2007), *Quyết định số 01/QĐ-BYT* về việc ban hành “Quy định về thuốc thử trên lâm sàng”.
6. **Bộ Y tế** (2003), *Quyết định số 6455/2003/QĐ-BYT* về việc ban hành "Quy chế thử nghiệm lâm sàng thuốc tân dược, thuốc y học cổ truyền, vắc xin và sinh phẩm y tế".
7. **Bộ Y tế** (2012), *Dược lý học tập II*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 264 - 277.
8. **Bộ Y tế** (2015), *Sinh lý bệnh và miễn dịch*, Nhà xuất bản Y học, tr 129 - 142, 393 - 404.
9. **Bộ Y tế** (2016), *Dược lý học*, Nhà xuất bản giáo dục, tr 128 - 162.
10. **Bộ Y tế** (2018), *Dược điển Việt Nam V*, NXB Y học.
11. **Bùi Thùy Dương** (2003), “*Nghiên cứu một số tác dụng dược lý và độc tính cấp của hoa kim ngân*”, Luận văn tốt nghiệp Dược sĩ Đại học, Trường Đại học Dược Hà Nội .
12. **Cần Văn Mão, Nguyễn Thị Hoa và CS** (2015), Đánh giá tác dụng chống viêm, giảm đau của nọc ong trên chuột đực gây mô hình viêm khớp, *Tạp chí Phát triển Khoa học và Công nghệ- Tập 19 (Số tháng 3/2016)*, tr 64-70.

13. **Đào Diệu Thúy** (2005), *Nghiên cứu tác dụng chống viêm, chống oxy hóa của cây thuốc Dây đau xương trên chuột đực gây viêm bằng carrageenin*, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
14. **Đào Văn Phan** (2012), *Các thuốc giảm đau – chống viêm*, Nhà xuất bản Y học, tr 7 - 19, 45 - 53, 89 – 115.
15. **Đoàn Thanh Hiền, Đỗ Trung Đàm** (1996), Nghiên cứu vai trò của Thổ phục linh trong các bài thuốc chữa thấp khớp, *Tạp chí Dược học* - số 8/1996 tr 15 - 18.
16. **Đỗ Tất Lợi** (2016), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Thời Đại.
17. **Đỗ Trung Đàm** (1996), Tác dụng của bài thuốc chữa thấp khớp SASP-5221 trên hàm lượng Dopamin ở não chuột cống trắng, *Tạp chí Dược học* số 7/1996, tr 4 - 9.
18. **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*, số 2/2001.
19. **Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác** (2014), *Lĩnh nam bản thảo*, Hải thượng y tông tâm lĩnh tập II, tr 510.
20. **Hoàng Bảo Châu** (2010), *Nội khoa học cổ truyền*, Nhà xuất bản Thời đại, tr 528 – 538.
21. **Hoàng Bảo Châu và cộng sự** (1987), Đánh giá tác dụng giảm đau chống viêm của bài “Độc hoạt II” trong một số bệnh về khớp. *Thông tin Y học cổ truyền Việt Nam*, S3 – 10, tr 68.
22. **Hoàng Văn Vinh** (2001), *Cây thuốc, vị thuốc Đông y*, Nhà xuất bản Hà Nội, tr 1507 – 1517, 1975 – 1981.
23. **Khoa Y học cổ truyền - Trường Đại học Y Hà Nội** (2006), *Chuyên đề nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, tr 478 - 486.
24. **Khoa Y học cổ truyền - Trường đại học Y Hà Nội** (2011), *Bài giảng YHCT tập II*, Nhà xuất bản Y học, tr 160 - 165.
25. **Lê Trần Đức** (1997), *Cây thuốc Việt Nam- trồng, hái, chế biến, trị bệnh ban đầu*, Nhà xuất bản Nông nghiệp, tr 847-848.

26. **Nguyễn Công Đức** (2017), *Thuốc Nam*, Nhà xuất bản Thanh niên, tr 66, 73, 86, 91, 138, 154, 270.
27. **Nguyễn Ngọc Thược** (2017), “*Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng chống viêm, giảm đau của cao lỏng TK1 trên thực nghiệm*”, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam.
28. **Nguyễn Nhược Kim** (2015), *Vai trò của Y học cổ truyền và kết hợp Y học hiện đại trong điều trị một số bệnh xương khớp mạn tính*, Nhà xuất bản Y học, tr 22 - 54.
29. **Nguyễn Quang Vinh, Đỗ Trung Đàm, Nguyễn Thị Dung** (1999), *Nghiên cứu tác dụng giảm đau của Cao thấp khớp II trên mô Hình gây đau thực nghiệm bằng acid acetic*, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
30. **Nguyễn Tiến Phụng** (2000), “*Nghiên cứu tác dụng chống viêm giảm đau của Cốt khí củ trên thực nghiệm*”, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
31. **Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương** (2001), *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.
32. **Nguyễn Thị Ngọc** (2018), *Nghiên cứu tác dụng chống viêm, giảm đau trên động vật thực nghiệm của bài thuốc KNC*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.
33. **Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Thùy Dương và CS** (2016), *Nghiên cứu tác dụng giảm đau, chống viêm của cây Gối hạc (Leea rubra Blume ex Spreng., họ Gối hạc - Leeaceae) trên thực nghiệm*, Luận văn Thạc sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
34. **Nguyễn Thị Thanh Hoa** (2014), *Nghiên cứu tác dụng hỗ trợ điều trị của viên nang cứng Regimune trên 30 bệnh nhân VKDT giai đoạn I- II (Thể phong thấp nhiệt tý)*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội..
35. **Nguyễn Trung Hòa** (2012), *Đông Y toàn tập*, Nhà xuất bản Thuận Hòa, tr 980, 1022, 1073 - 1074.
36. **Nguyễn Văn Hưởng** (2012), *Toa thuốc Đông y cổ truyền Việt Nam*, Nhà xuất bản Tổng hợp TP. Hồ Chí Minh, tr 297.

37. **Nguyễn Việt Thân** (2010), *Cây thuốc Việt Nam và những bài thuốc thường dùng* Tập I, Nhà xuất bản Y học, tr 8, 150, 318, 522, 536, 538.
38. **Phạm Hoàng Hộ** (2006), *Cây có vị thuốc ở Việt Nam*, Nhà xuất bản Trẻ TP. Hồ Chí Minh.
39. **Phạm Tuấn Thanh** (2017), “*Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng chống viêm, giảm đau của cao lỏng Thiên cốt đản trên thực nghiệm*”, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam.
40. **Phạm Thị Kim Chi** (2017), “*Đánh giá tác dụng hạ acid uric máu và chống viêm giảm đau của cao lỏng Tiêu thống phong Tuệ Tĩnh trên thực nghiệm*”, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam.
41. **Phạm Văn Trịnh, Nguyễn Thị Hằng** (1997), Nghiên cứu tác dụng của nhóm thuốc phát tán phong thấp và ứng dụng trên lâm sàng, *Thông tin YHCT* số 80/1997, trang 65.
42. **Phạm Thị Hải** (2015), “*Đánh giá tác dụng của bài thuốc Đại phòng phong thang trong điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp*”, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam.
43. **Tuệ Tĩnh** (2014), *Tuệ Tĩnh toàn tập*, Nhà xuất bản Y học, tr 23.
44. **Trần Công Khánh, Trần Văn Ôn, Phạm Kim Mãn** (2010), *Cẩm nang sử dụng và phát triển cây thuốc ở Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, tr 70, 83, 125, 357 – 358, 361 – 362.
45. **Trần Ngọc Ân** (2009). Viêm khớp dạng thấp. *Bệnh thấp khớp*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 85 - 100.
46. **Trần Ngọc Ân, Nguyễn Thị Ngọc Lan** (2013). Viêm khớp dạng thấp. *Phác đồ chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp thường gặp*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, trang 9 - 20.
47. **Trường Đại học Trung y Hồ nam** (1998), Nghiên cứu tác dụng của nước sắc Thương nhĩ tử, Hy thiêm điều trị thấp khớp, *Báo cáo khoa học*, tr 78-80.
48. **Trương Thị Huyền** (2011), *Nghiên cứu tính an toàn và tác dụng giảm đau, chống viêm của bài thuốc GT1 trên thực nghiệm*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.

49. **Viện Dược liệu** (1986), *Công trình nghiên cứu khoa học 1972 - 1986*, Nhà xuất bản Y học, tr 145 - 154.
50. **Viện Dược liệu** (1993), *Tài nguyên cây thuốc*, Nhà xuất bản Y học, tr 125 – 132, 332 - 335.
51. **Viện Dược liệu** (2001), *Công trình nghiên cứu khoa học 1987 - 2000*, Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật, tr 81 – 88, 418 – 420, 668 - 671.
52. **Viện Dược liệu** (2004), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, Tập I, II, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật Hà Nội, tr 293 - 296, 334 - 336, 366 - 368, 411 – 414, 636 – 638, 868 – 871, 883 - 886.
53. **Viện Dược liệu** (2006), *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*, Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật, tr 57 - 63, 139 - 149.
54. **Viện Dược liệu** (2011), *Công trình nghiên cứu khoa học 2006 – 2011*, Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật Hà Nội, tr 363 – 370.
55. **Viện Y học cổ truyền Việt Nam** (2000), *Phương pháp bào chế và sử dụng đông dược*, Nhà xuất bản Y học, tr 245 - 246.
56. **Võ Văn Chi** (2012), *Từ điển cây thuốc Việt Nam*, Tập I, II, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr 320 - 321, 409 – 410, 422 423, 872 – 873.
57. **Vũ Mạnh Hà và các cộng sự** (2016), Tác dụng chống viêm khớp thực nghiệm của viên nang kiện khớp tiêu thống collagen, *Tạp chí Y Dược học Quân sự*, số 9/2016, tr 12-18.

TÀI LIỆU TIẾNG ANH

58. **Arthritis Foundation** (2018). *Arthritis By the Numbers / Book of Trusted Facts & Figures*; v2; 4100.17.10445.
59. **Baker, A. K., V. L. H. Hoffmann, & T. F. Meert.** (2002), Dextromethorphan and ketamine potentiate the antinociceptive effects of m - but nor delta - or kappa - opioid agonists in a mouse model of acute pain. *Pharmacol., Biochem. Behav.* 2002, 74, 73 - 86.
60. **Behrens EM.** (2008), Macrophage activation syndrome in rheumatic disease: What is the role of the antigen presenting cell? *Autoimmun Rev*, 7: 305-8.

61. **Bendtzen, K, Hansen, MB, C, et al** (1995), *Cytokines and autoantibodies to cytokines*. Stem cells, 13, 206.
62. **Cinzia Nasuti, Donatella Fedeli, and partner** (2019), Anti-Inflammatory, Anti-Arthritic and Anti-Nociceptive Activities of *Nigella sativa* Oil in a Rat Model of Arthritis, University of Camerino.
63. **Dejidmaa B., Uuganbayar B., Erdenechimeg Ch.**, The anti-inflammatory effect of Gardi patch in carrageenan-induced paw edema of rats, Proceedings of the Mongolian Academy of Sciences, Vol. 57 No 04, 224.
64. **Ducrot, R; Julon, L et al** (1965). Tumor screening methods in pharmacology. *Academic press*, 114 - 115.
65. **G. Mariappan, B.P. Saha, L. Sutharson, and partner** (2011), Analgesic, anti-inflammatory, antipyretic and toxicological evaluation of some newer 3-methyl pyrazolone derivatives, King Saud University.
66. **H.Gerhard Vogel** (2008), (*Drug Discovery and Evaluation*): Pharmacological Assays. Springer.
67. **Hunskar S, Hole K** (1987), The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and noninflammatory pain. *Pain*, 30, 103 - 104.
68. **Jeong, J., Bae, K., Kim, S. et al.** *Anti-osteoarthritic effects of ChondroT in a rat model of collagenase-induced osteoarthritis*. BMC Complement Altern Med 18, 131 (2018) doi:10.1186/s12906-018-2149-1.
69. **Koster, R; Anderson, M and Debeer, FJ** (1959). Acetic acid for analgetic screening. *Fed. Proc*, 18, 412.
70. **Lijuan Chen, Bin Bao, Nanping Wang, Jing Xie and Wenhui Wu** (2012), Oral Administration of Shark Type II Collagen Suppresses Complete Freund's Adjuvant-Induced Rheumatoid Arthritis in Rats, *Pharmaceuticals* 2012, 5, 339-352.
71. **Lisha Dong, Jinqiu Zhu, Hongzhi Du, Heng Nong, Xicheng He, and Xiaoyu Chen** (2017), *Astilbin from Smilax glabra Roxb. Attenuates inflammatory Response in Complete Freund's Adjuvant -Induced Arthritis Rats*, Hindawi, volume, Article ID 8246420, 1- 9.

72. **Meier R, Schuler W, Desaulles P.** (2008), *On the mechanism of cortisone inhibition of connective tissue proliferation.* *Autoimmun Rev*; 7: 305 - 8.
73. **Qi Xu, Yong Zhou, and partners** (2017), *Antiarthritic Activity of Qi-Wu Rheumatism Granule (a Chinese Herbal Compound) on Complete Freund's Adjuvant-Induced Arthritis in Rats*, Xinjiang Medical University.
74. **Turner A.** (1965), *Screening methods in pharmacology*, Academic Press, New York and London, 60-68.
75. **Vinegar R, Schreiber W, Hugo R.** (1950), *Biphasic development of carrageenin edema in rats.* *J Pharmacol Exp Ther* 1969; 166: 96 - 103. *Experientia* 1950;6: 469 - 71.
76. **WHO** (1993), *Research Guidelines For Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines*, ROWP, Manila, Philippines.
77. **WHO (2000)**, *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.
78. **Winter C.A., Risley E.A and Nuss G.W** (1962). Carrageenin induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti inflammatory drug. *Proc, exp. Biol. NJ*, 111, 544 - 574.
79. **Woolfe G. and A. D. Macdonald (1944)**. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (demerol). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 80 (3) 300-307.

TÀI LIỆU TIẾNG TRUNG

80. **裸美国天生** (1993) . 评估了动物提取物对动物实验的抗炎和镇痛作用, *中国药理学通报*, 1652-56 页.

Trần Kỳ Sinh (1993), “Đánh giá tác dụng chống viêm, giảm đau của dịch chiết cây Tần cửu trên động vật thực nghiệm”, *Tập san Dược lý học Trung Quốc*, Số 1652, tr56.

81. 薄庆(2008年第). 通痹活络汤合甲氨喋呤治疗类风湿性关节炎 例疗效观察. 时珍中医药杂志,19卷第7期,1758-1759页.

Bạc Khánh (2008), “*Quan sát hiệu quả điều trị của Thông tỳ hoạt huyết thang kết hợp với Methotrexate điều trị viêm khớp dạng thấp trên lâm sàng*”, Tạp chí Trung y dược Thời Chân, kỳ 7- quyển 19, tr 1758-1759.

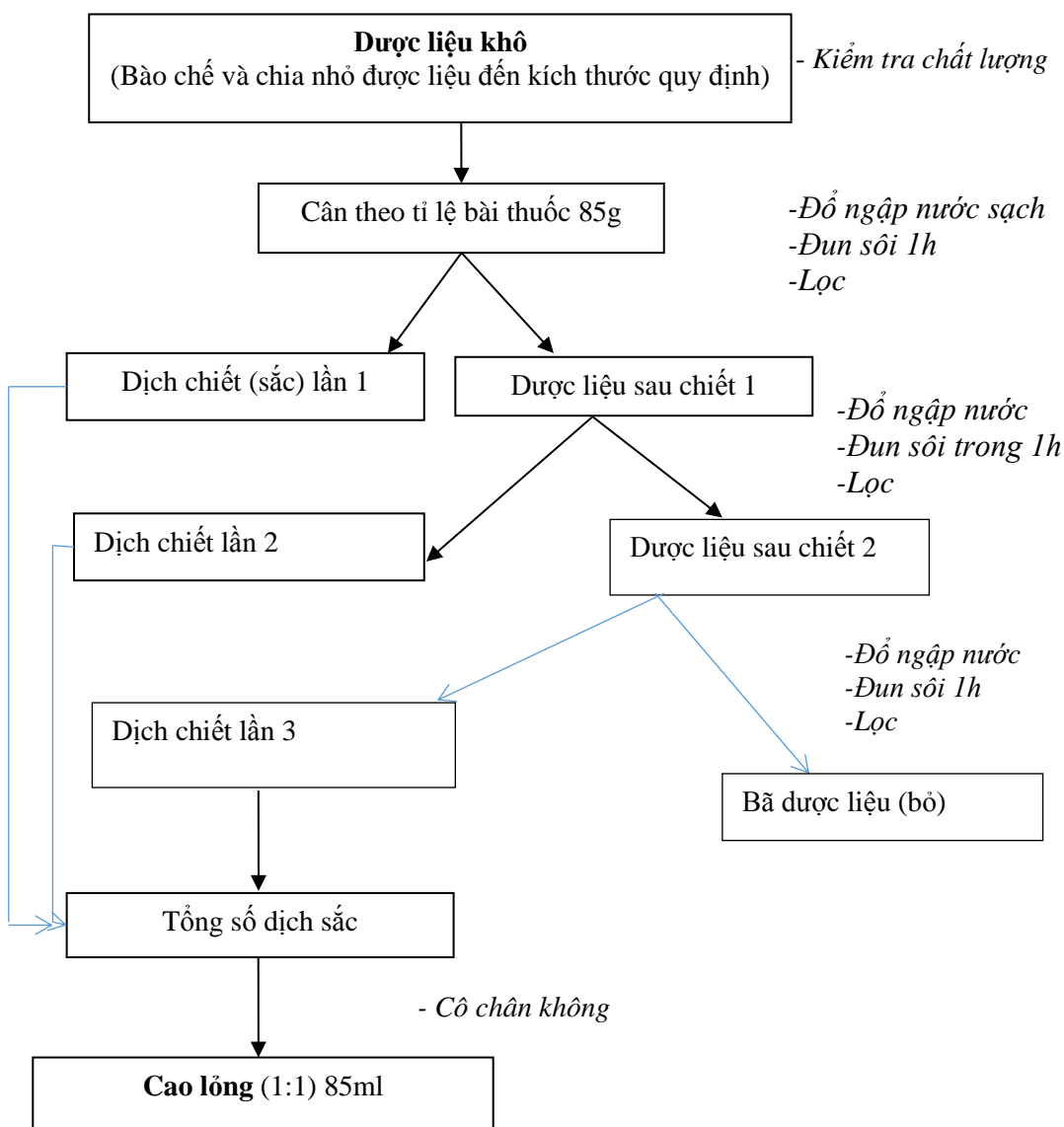
82. 伊谢添, 杨德才 (2011). 补肾壮骨治疗类风湿关节炎临床观察. 湖北中医药大学学报, 第13卷第2期.

Y Tạ Thiêm, Dương Đức Tài (2011), “*Quan sát hiệu quả điều trị lâm sàng của bài thuốc Bổ thận tráng khớp trong điều trị viêm khớp dạng thấp*”, Đại học Trung y dược Hồ Bắc, số 13 - kỳ 2.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1: QUY TRÌNH BÀO CHẾ

Các nguyên liệu trong bài thuốc được dùng dưới dạng nguyên liệu khô và đạt tiêu chuẩn trong Dược điển Việt Nam V. Bài thuốc được bào chế dưới dạng cao lỏng toàn phần trong nước, 100g dược liệu/100ml cao lỏng (1:1).



Phụ lục 2: NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG GIẢM ĐAU CỦA CAO LÔNG “THÁI BÌNH HV” TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm đa khớp dạng thấp (Rheumatoid arthritis) là một bệnh thường gặp trong các bệnh xương khớp mạn tính. Đây là bệnh mang tính xã hội vì tỉ lệ mắc bệnh cao, diễn biến kéo dài, có thể gây ra hậu quả nặng nề như tàn phế. Tỉ lệ mắc bệnh chung: Khoảng 0,3-1% dân số thế giới [58], riêng ở nước ta có khoảng 0,52% dân số mắc bệnh này, tập trung 80% ở độ tuổi trung niên, người già.

Theo Y học hiện đại, tình trạng đau và sưng viêm trong viêm đa khớp dạng thấp được điều trị bằng các loại thuốc chống thấp khớp hoặc thuốc giảm đau. Các loại thuốc chữa đau xương khớp thường có tác dụng nhanh chóng, giảm đau kịp thời, nhưng về lâu dài đây không phải là phương pháp hay bởi nó tiềm ẩn nhiều biến chứng nguy hiểm [46]. Trong dân gian vốn lưu truyền nhiều bài thuốc hay trong đó có nhiều bài thuốc giúp chữa đau xương khớp hiệu quả. Bài thuốc “Thái Bình HV” được xây dựng từ các vị thuốc Nam quen thuộc được sử dụng trong dân gian, có hiệu quả cao trong điều trị đợt cấp của bệnh thấp khớp mạn. Để làm sáng tỏ tác dụng dược lý, chứng minh hiệu quả điều trị đau của bài thuốc, chúng tôi thực hiện nghiên cứu *Đánh giá tác dụng giảm đau của bài thuốc “Thái Bình HV” trên động vật thực nghiệm* với mục tiêu làm rõ tác dụng giảm đau của bài thuốc trên thần kinh trung ương và thần kinh ngoại vi.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và vật liệu nghiên cứu:

2.1.1. Chế phẩm nghiên cứu:

Cao nước chiết xuất từ bài thuốc “Thái Bình HV” gồm 9 vị dược liệu: Cầu tích, Cam thảo Nam, Cà gai leo, Tỳ giải, Ngũ gia bì chân chim, Cốt khí củ, Củ khúc khắc, Dây đau xương và Thiên niên kiện. Các dược liệu trong bài thuốc được dùng dưới dạng dược liệu khô và đạt tiêu chuẩn trong Dược điển Việt Nam V [10]. Quá trình chiết xuất được thực hiện bằng máy tự động tại khoa Dược - Bệnh viện Tuệ Tĩnh, cao nước chiết xuất từ bài thuốc được chuyển đến Khoa Dược lý- Học viện Quân y để cô quay chân không đến độ đậm đặc nhất có thể dùng cho nghiên cứu.

2.1.2. Động vật nghiên cứu:

Chuột nhắt trắng trưởng thành dòng Swiss, 64 con, không phân biệt giống, cân nặng mỗi con tại thời điểm bắt đầu thí nghiệm là 18 - 22g.

Động vật đạt tiêu chuẩn thí nghiệm, do Ban chăn nuôi - Học viện Quân y cung cấp [53].

2.1.3. Thiết bị, hóa chất nghiên cứu

Thiết bị: Máy đo giảm đau áp lực bàn chân chuột (Ugo Basile), Hot Cold Plate (Ugo Basile), Đồng hồ bấm giây và các dụng cụ thí nghiệm khác.

Hóa chất: Codein phosphat, Aspegic, Carrageenan (Sigma) và một số hóa chất khác [53], [66].

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Nghiên cứu tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau bởi miếng nóng (Hotplate)

Tác dụng giảm đau trung ương của “Thái Bình HV” được đánh giá trên chuột nhắt trắng theo phương pháp “mâm nóng” (Hotplate), được mô tả bởi Woolfe. G và Mc Donald. A.D., (1944) [79].

Chuột nhắt trắng được chia làm 4 lô (mỗi lô 08 con):

- Lô 1 (lô chứng): Uống nước cất, thể tích 10ml/kg.
- Lô 2 (lô tham chiếu): Uống codein phosphat 20 mg/kg.
- Lô 3 (lô trị 1): Uống “Thái Bình HV” liều 20,40g/kg/ngày (liều dự kiến có tác dụng).
- Lô 4 (Lô trị 2): Uống “Thái Bình HV” liều 40,80g/kg/ngày (gấp đôi liều 1).

Thí nghiệm được tiến hành tại hai thời điểm: Trước khi cho chuột uống thuốc thử và sau khi cho chuột uống thuốc thử 5 ngày. Vào ngày thứ 5, sau khi chuột uống thuốc 1 giờ, đặt chuột lên mâm nóng có nhiệt độ ổn định ở 56°C của Máy đo đau bản nóng, lạnh. Tính thời gian từ lúc đặt chuột vào mâm nóng đến khi chuột liếm chân sau. Thời gian chịu đau của chuột được tính từ lúc chuột đặt chân vào mâm nóng đến khi chuột liếm chân sau.

Đánh giá tác dụng giảm đau thông qua chỉ tiêu mức tăng thời gian chịu đau của chuột. So sánh giữa các lô với nhau, tính phần trăm kéo dài thời gian đáp ứng. Khi tiến hành tại thời điểm trước khi uống thuốc, loại bỏ những chuột phản ứng trước 8 giây và sau 30 giây.

2.2.2. Nghiên cứu tác dụng giảm đau theo mô hình gây đau quặn (Writhing Tests) sử dụng acid acetic.

Tác dụng giảm đau ngoại vi của cao lỏng “Thái Bình HV” được đánh giá trên chuột nhắt trắng theo phương pháp của Koster và cs (1959) [69]. Các thuốc có tác dụng giảm đau ngoại vi (aspegic, diclofenac...) sẽ thể hiện tác dụng trên mô hình này.

Chuột nhắt trắng được chia làm 4 lô (mỗi lô 08 con):

- Lô 1 (lô chứng): Uống nước cất.
- Lô 2 (lô tham chiếu): Uống Aspegic liều 180 mg/kg.
- Lô 3 (lô trị 1): Uống “Thái Bình HV” liều 20,40g/kg/ngày (liều dự kiến có tác dụng).
- Lô 4 (Lô trị 2): Uống “Thái Bình HV” liều 40,80/kg/ngày (gấp đôi liều 1).

Chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng trong 5 ngày liên tục.

Gây cơn đau bằng dung dịch acid acetic 0,6% liều 0,1 ml/10g thể trọng. Đếm số cơn đau của từng chuột trong 25 phút sau khi tiêm acid acetic, tính % ức chế đau quặn theo công thức:

$$A\% = \frac{D_c - D_t}{D_c} \times 100$$

Trong đó: A% là tỷ lệ giảm số cơn đau của lô thử thuốc; Dc là số cơn đau của lô chứng sinh lý; Dt là số cơn đau của lô thử thuốc.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau trên mô hình gây đau bởi nhiệt nóng (Hotplate).

Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau của bài thuốc “TBHV” theo phương pháp “mâm nóng” (Hotplate) trên chuột nhắt trắng được trình bày ở bảng PL3.1.

Bảng PL3.1. Ảnh hưởng của “TBHV” tới thời gian xuất hiện đáp ứng với đau của chuột nhắt trắng (n = 8).

Lô nghiên cứu	Thời gian xuất hiện đáp ứng với đau (giây)			p _{so sánh} trước sau (p _{b-a})
	Trước uống thuốc (a)	Sau uống thuốc (b)		
		Mean ± SD	% tăng so với (1)	
Lô chứng (1)	14,60 ± 2,39	14,65 ± 2,61	-	> 0,05
Codein (2)	14,81 ± 2,08	20,54 ± 5,34	40,19 %	< 0,05
“TBHV” liều 1 (3)	15,53 ± 2,47	17,95 ± 2,79	22,53 %	< 0,05
“TBHV” liều 2 (4)	14,70 ± 2,33	19,83 ± 4,41	35,32%	< 0,05
p _{so sánh} giữa các lô	p > 0,05	P _{2,3,4-1} < 0,05; p _{3,4-2} > 0,05; p ₃₋₄ > 0,05		-

Nhận xét :

- Trước khi uống thuốc nghiên cứu: thời gian xuất hiện đáp ứng với đau của chuột ở các lô nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

- Sau uống thuốc nghiên cứu:

+ So sánh giữa các lô với nhau: Thời gian xuất hiện đáp ứng với đau của chuột ở các lô dùng “TBHV” (cả 2 mức liều) dài hơn có ý nghĩa thống kê so với ở lô chứng với p < 0,05. Cao lỏng “TBHV” dùng uống liều 20,40g cao lỏng/kg/ngày và

40,80g cao lỏng/kg/ngày có tác dụng giảm đau tốt trên khi thử theo phương pháp “mâm nóng” (Hotplate). Tác dụng này tương đương với Codein 20mg/kg ($p_{3,4-2} > 0,05$). Thời gian đáp ứng đau của chuột ở lô dùng “TBHV” liều cao dài hơn so với ở lô dùng “TBHV” liều thấp, chứng tỏ tác dụng giảm đau theo phương pháp mâm nóng của “TBHV” có xu hướng đáp ứng theo liều, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p_{3-4} > 0,05$).

+ So sánh trong từng lô, thời gian đáp ứng đau của chuột ở các lô dùng “TBHV” (cả 2 mức liều) tại thời điểm sau uống thuốc dài hơn có ý nghĩa thống kê so với tại thời điểm trước uống thuốc với $p < 0,05$. Kết quả so sánh tự chứng càng khẳng định cho tác dụng giảm đau của “TBHV” khi thử theo phương pháp “mâm nóng” (Hotplate).



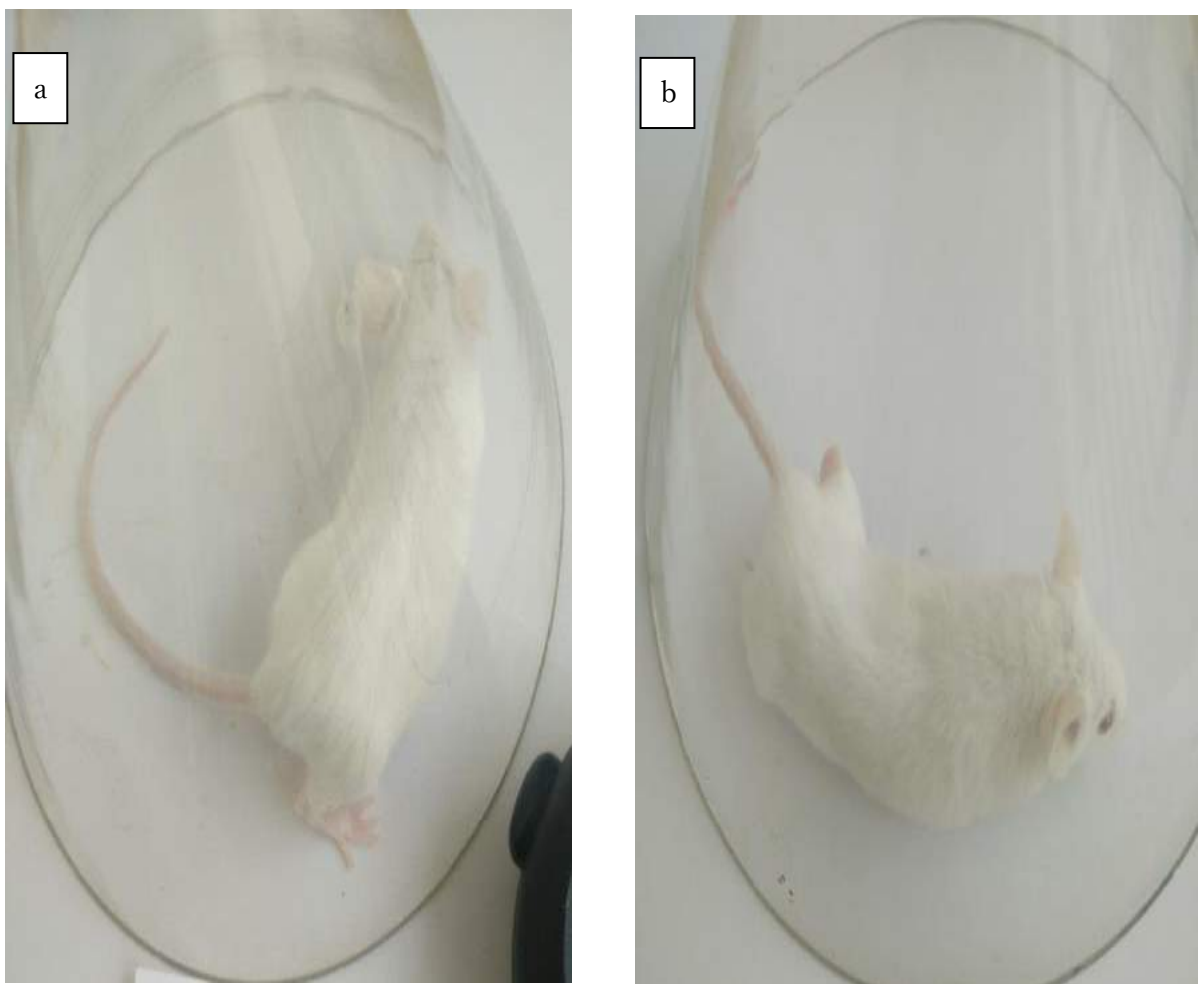
Ảnh 1. Chuột được đặt lên máy đo đau bản nóng-lạnh, nhiệt độ bề mặt duy trì ở nhiệt độ 56°C ($\pm 1^{\circ}\text{C}$). Trong ảnh chuột đưa chân trước lên “vuốt râu” là hành vi “làm duyên” của chuột, không được tính là đáp ứng với đau của chuột.



Ảnh 2. Chuột đưa chân sau lên liếm. Thời gian từ lúc đặt chuột lên bề mặt nóng đến khi chuột đưa chân sau lên liếm là thời gian xuất hiện đáp ứng với đau. Thuốc có tác dụng giảm đau theo phương pháp “mâm nóng” sẽ làm kéo dài thời gian xuất hiện đáp ứng với đau của chuột.

3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng giảm đau của “Thái Bình HV” theo phương pháp gây đau quặn bằng acid acetic (phương pháp Koster).

Acid acetic sau khi tiêm phúc mạc ổ bụng chuột sẽ tạo ra kích thích gây viêm đau. Khi kích thích vượt qua ngưỡng đau của chuột sẽ gây ra đáp ứng với đau của chuột gọi là cơn đau quặn, với các biểu hiện sau: uốn oằn thân, thóp bụng lại, áp bụng xuống sàn, duỗi dài thân và chân sau (hình 2). Thuốc có tác dụng giảm đau sẽ làm tăng ngưỡng đau, do đó thời gian xuất hiện đau quặn sẽ muộn hơn và số cơn đau quặn sẽ ít hơn.



Ảnh 3. a - Chuột nhắt trắng khi ở trạng thái bình thường (không đau quặn).
b - Con đau quặn của chuột nhắt trắng với một số biểu hiện: uốn oằn thân, thóp bụng lại, áp bụng xuống sàn, duỗi dài thân và chân sau.

3.2.1. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của “TBHV” tới thời gian xuất hiện đau quặn.

Kết quả được thể hiện ở bảng PL3.2.

Bảng PL3.2. Ảnh hưởng của “TBHV” tới thời gian xuất hiện đau quặn (n = 8).

Lô nghiên cứu	Trung bình thời gian xuất hiện đau (giây)	p
Lô chứng (1)	258,03 ± 73,03	p _{2,3,4-1} < 0,05
Aspegic (2)	352,76 ± 86,01	
“TBHV” liều 1 (3)	346,48 ± 86,84	p _{3,4-2} > 0,05
“TBHV” liều 2 (4)	359,61 ± 90,50	

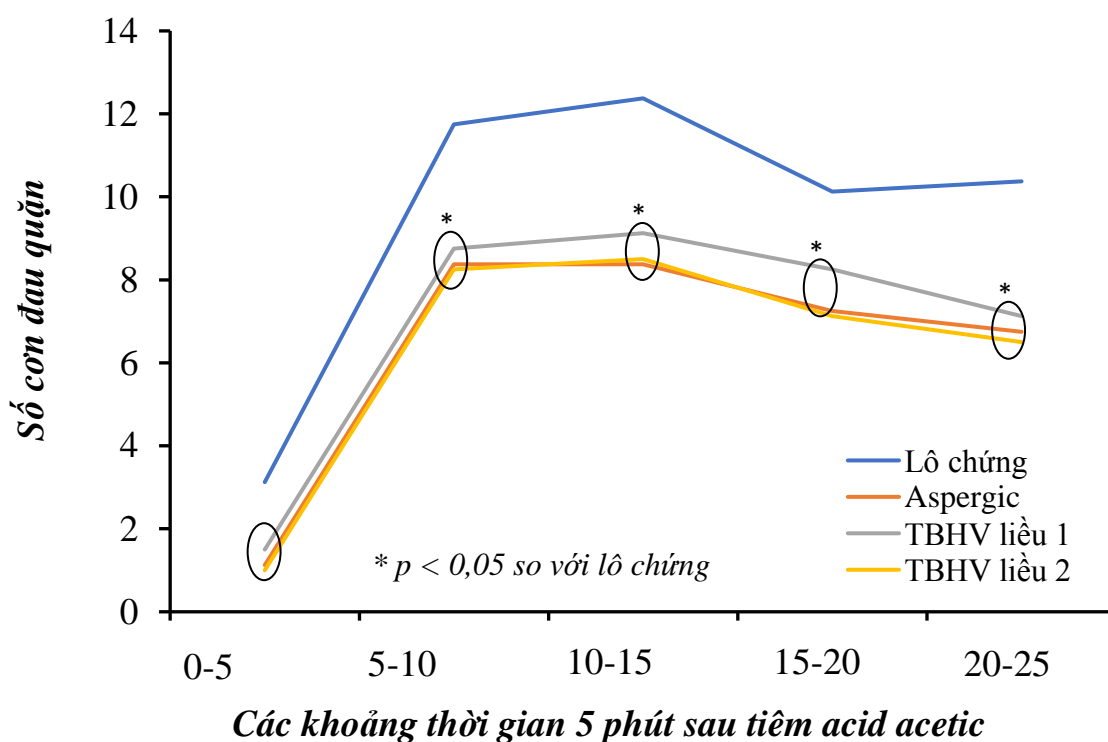
Nhận xét:

Kết quả bảng PL3.2 cho thấy:

- Thời gian xuất hiện đau quặn sớm nhất cũng như thời gian xuất hiện đau quặn trễ nhất ở các lô dùng thuốc đều lớn hơn so với ở lô chứng sinh lý.
- So với lô chứng, các lô dùng “TBHV” và lô dùng thuốc tham chiếu Aspegic có trung bình thời gian xuất hiện đau lớn hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Như vậy, cao lỏng “TBHV” và thuốc tham chiếu Aspegic đều thể hiện tác dụng làm thời gian xuất hiện đau quặn muộn hơn so với lô chứng.
- So với lô tham chiếu dùng Aspegic, các lô dùng “TBHV” có trung bình thời gian xuất hiện đau sau tiêm acid acetic là tương đương, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.2. Kết quả đánh giá số cơn đau quặn trong từng khoảng thời gian 5 phút sau tiêm acid acetic.

Kết quả được thể hiện ở biểu đồ 1.



Biểu đồ 1. Số con đau quận của các lô nghiên cứu đo được ở mỗi khoảng thời gian 5 phút sau tiêm acid acetic.

Kết quả biểu đồ 1 cho thấy:

Trong cả 5 khoảng thời gian đo, số con đau quận ở các lô dùng “TBHV” và lô tham chiếu luôn nhỏ hơn so với lô chứng sinh lý. Tuy nhiên, tại khoảng thời gian đo 0-5 phút, sự khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tại các khoảng thời gian đo 5-10 phút, 10-15 phút, 15-20 phút, và 20-25 phút sự khác biệt đạt ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.3. Kết quả đánh giá tổng số con đau quận trong 25 phút sau tiêm acid acetic.

Kết quả được trình bày ở PL3.3.

Bảng PL3.3. Ảnh hưởng của “TBHV” tới tổng số con đau quận trong 25 phút sau tiêm acid acetic (n = 8).

Lô nghiên cứu	Số con đau quận trong 25 phút sau tiêm acid acetic	Tỷ lệ (%) giảm số con đau quận so với lô chứng sinh lý
Lô chứng (1)	47,75 ± 7,91	-

Aspegic (2)	31,88 ± 9,43	33,25 %
“TBHV” liều 1 (3)	34,75 ± 7,92	27,23 %
“TBHV” liều 2 (4)	31,75 ± 9,60	34,29 %
<i>p</i>	$p_{2,3,4-1} < 0,01$ $p_{3,4-2} > 0,05; p_{3-4} > 0,05$	-

Nhận xét:

Kết quả ở bảng PL3.3 cho thấy:

- So với lô chứng, số cơn đau quặn trong cả 25 phút sau tiêm acid acetic ở cả 2 lô dùng “TBHV” liều 1, liều 2 và lô dùng thuốc tham chiếu Aspegic đều nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tính toán ở trong khoảng thời gian 25 phút này, tỷ lệ phần trăm làm giảm số cơn đau quặn ở lô dùng Aspegic liều 180 mg/kg/ngày, và các lô dùng “TBHV” cả 2 mức liều 20,40 g/kg/ngày và 40,80 g/kg/ngày, lần lượt là 33,25 %; 27,23 %; và 34,29 %.
- So với lô tham chiếu dùng Aspegic liều 180 mg/kg/ngày, số cơn đau quặn trong cả 25 phút sau tiêm acid acetic ở các lô dùng “TBHV” cả 2 mức liều (20,40 g/kg/ngày và 40,80 g/kg/ngày) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p_{3,4-2} > 0,05$).
- So với ở lô dùng “TBHV” liều thấp, ở lô dùng “TBHV” liều cao có số cơn đau quặn trong cả 25 phút sau tiêm acid acetic ít hơn, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p_{3-4} > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

Tác dụng giảm đau của cao lỏng “Thái Bình HV” được đánh giá trên mô hình gây đau quặn (Writhing Tests), và mô hình phiền nóng (Hot plate test). Mô hình gây đau quặn (Writhing Tests) là một trong những mô hình dược lý cơ bản, được sử dụng rộng rãi nhất để đánh giá tác dụng giảm đau ngoại vi của thuốc, đặc biệt đau do viêm [29], [49], [51], [53], [567], [74]. Mô hình “phiền nóng” (Hot plate test) cho phép đánh giá tác dụng giảm đau có nguồn gốc trung ương của chế phẩm, có thể thuốc ức chế trung tâm nhận cảm đau theo kiểu morphin hoặc tăng ngưỡng nhận cảm đau tại các bộ phận nhận cảm.

Cao lỏng “TBHV” thể hiện rõ cả tác dụng giảm đau ngoại vi (trong thử nghiệm Writhing Tests), và cả tác dụng giảm đau trung ương (trong thử nghiệm Hot plate test). Kết quả này hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu trước đây công bố về tác dụng giảm đau của các dược liệu thành phần như Dây đau xương, Thổ phục linh, Cẩu tích, Cốt khí củ [13], [15], [30], [41].

5. KẾT LUẬN

5.1. Cao lỏng “Thái Bình HV” (20,40 g/kg/ngày và 40,80 g/kg/ngày) có tác dụng giảm đau tốt khi thử trên mô hình Hotplate.

5.2. Cao lỏng “Thái Bình HV” (20,40 g/kg/ngày và 40,80 g/kg/ngày) có tác dụng giảm đau tốt trên khi thử theo phương pháp Koster, làm số cơn đau quặn giảm hơn so với lô chứng sinh lý, với $p < 0,01$. Tác dụng này tương đương với khi dùng Aspegic liều 180 mg/kg/ngày.

Phụ lục 3: HÌNH ẢNH MỘT SỐ THIẾT BỊ VÀ HÓA CHẤT SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU



Máy đo thể tích bàn chân chuột



Đĩa nóng/lạnh



Đồng hồ bấm giây



Máy đo giảm đau



Diclofenac sodium 50mg
Lô sản xuất: 200918
HSD: 09.2020



Aspegic 100mg
Lô sản xuất: AM0890
HSD: 09.2020



Carrageenan 25g
Lô sản xuất: SLBW6976



Tá chất Freund hoàn chỉnh 10ml
Lô sản xuất: SLBR3875