

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM

HOÀNG VĂN LỘC

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG DƯỢC LÝ
HẠ ACID URIC MÁU VÀ
CHỐNG VIÊM, GIẢM ĐAU CỦA VIÊN
“HOÁ Ứ HOÀN ”
TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM**

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Hà Nội-2020

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

HOÀNG VĂN LỘC

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG DƯỢC LÝ
HẠ ACID URIC MÁU VÀ
CHỐNG VIÊM, GIẢM ĐAU CỦA VIÊN
“HOÁ Ứ HOÀN ”
TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 8720115

Người hướng dẫn khoa học:
PGS.TS NGUYỄN DUY THUẦN

Hà Nội-2020

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành gửi lời cảm ơn tới Đảng Ủy, Ban Giám Hiệu, Học Viện Y Dược Học Cổ Truyền Việt Nam.

Tôi xin chân thành cảm ơn **PGS. TS. Nguyễn Duy Thuận** người thầy đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ, tạo mọi điều kiện giúp tôi hoàn thành luận văn.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới **PGS. TS. Phạm Thị Vân Anh**, Trưởng bộ môn Dược lý trường đại học Y Hà Nội đã giúp tôi thực hiện các nghiên cứu trình bày trong đề tài.

Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy cô giáo, các anh chị kỹ thuật viên tại bộ môn Dược lý trường đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện đề tài.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến gia đình, người thân, bạn bè đã luôn ở bên tôi cổ vũ, động viên và là chỗ dựa tinh thần cho tôi trong thời gian học tập và thực hiện khóa luận.

Hà Nội, ngày 23 tháng 11 năm 2020

Học viên

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là HOÀNG VĂN LỘC, học viên cao học khóa 2018-2020. 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 Thầy PGS. TS. Nguyễn Duy Thuận

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày 23 tháng 11 năm 2020

Người viết cam đoan ký và ghi rõ họ tên

Hoàng Văn Lộc

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	3
MỤC LỤC	5
DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT	8
DANH MỤC BẢNG	9
DANH MỤC BIỂU ĐỒ	10
DANH MỤC HÌNH	11
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1	3
TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. TỔNG QUAN VỀ ACID URIC MÁU, BỆNH GOUT THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI	3
1.1.1. Nguồn gốc và sự tạo thành acid uric	3
1.1.2. Tăng acid uric máu- nguyên nhân và phân loại.....	6
1.1.3. Dịch tễ học.....	7
1.1.4. Điều trị.....	8
1.1.5. Bệnh gout.....	8
1.2. TỔNG QUAN CHỨNG THỐNG PHONG THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN	16
1.2.1. Bệnh nguyên và bệnh sinh	17
1.2.2. Các thể bệnh và phương pháp điều trị.....	19
1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU CÁC BÀI THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN CÓ TÁC DỤNG GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM TRÊN THỂ GIỚI VÀ TRONG NƯỚC	20
1.3.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới:.....	20
1.3.2. Tình hình nghiên cứu trong nước:.....	22
1.4. TỔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU	23

1.4.1.1. Quy Bản.....	24
1.4.1.2. Hà thủ ô	25
1.4.1.3. Xích thực	26
1.4.1.4. Huyết giác.....	27
1.4.1.5. Đương Quy	28
1.4.1.6. Thục địa	29
1.4.1.7. Cốt toái bổ	30
1.4.1.8. Hương phụ	31
1.4.1.9. Uy linh tiên	32
1.4.1.10. Khương hoạt.....	33
1.4.1.11. Bán Hạ.....	34
1.4.1.12. Cam Thảo	35
1.4.2. Phân tích viên Hoá Ứ Hoàn theo YHCT:	37
CHƯƠNG 2.....	40
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	40
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	40
2.1.1. Thuốc nghiên cứu	40
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu trên thực nghiệm	40
2.1.3. Hoá chất và máy móc phục vụ nghiên cứu	41
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	41
2.2.1. Tác dụng hạ acid uric máu:	41
2.2.2. Tác dụng chống viêm cấp	41
2.2.3. Tác dụng giảm đau.....	43
2.2.4. Phương pháp xử lý số liệu.....	48
CHƯƠNG 3.....	49
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	49
3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VỀ TÁC DỤNG HẠ ACID URIC	49

3.2. TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM CẤP	51
3.3. TÁC DỤNG GIẢM ĐAU	55
CHƯƠNG 4	60
BÀN LUẬN	60
4.1. TÁC DỤNG HẠ ACID URIC MÁU CỦA BÀI THUỐC HUH	60
4.2. TÁC DỤNG GIẢM ĐAU VÀ CHỐNG VIÊM CỦA BÀI THUỐC HUH	63
4.3. CƠ CHẾ GIẢM ĐAU CHỐNG VIÊM CỦA BÀI THUỐC HUH	68
KẾT LUẬN	72
1. VỀ TÁC DỤNG HẠ ACID URIC Tác dụng hạ acid uric máu	72
2. VỀ TÁC DỤNG GIẢM ĐAU VÀ CHỐNG VIÊM	72
2.1. <i>Về tác dụng giảm đau của viên HUH:</i>	72
2.2. <i>Về tác dụng chống viêm cấp của viên HUH</i>	72
KIẾN NGHỊ VÀ ĐỀ XUẤT	73
TÀI LIỆU THAM KHẢO	74

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

TÊN VIẾT TẮT	Ý NGHĨA
TT	Thuốc thử
HUH	Hoá Ứ Hoàn
YHCT	Y học cổ truyền
YHĐ	Y học hiện đại

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.3. Tác dụng chống viêm cấp của viên hoàn Hoá ứ trên mô hình gây phù chân chuột nhắt.....	48
Bảng 3.5. Ảnh hưởng của viên hoàn Hóa ứ đến số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm	50
Bảng 3.6. Ảnh hưởng của viên hoàn Hóa ứ đến hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm	51
Bảng 3.7. Ảnh hưởng của viên hoàn Hóa ứ lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng.....	52
Bảng 3.8. Tác dụng giảm đau của viên hoàn Hóa ứ trên chuột nhắt trắng bằng máy đo ngưỡng đau	53

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1 Mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat	46
Biểu đồ 3.2. Ảnh hưởng của HUH lên nồng độ acid uric trong máu chuột....	47
Biểu đồ 3.4. Ảnh hưởng của HUH đến thể tích dịch rỉ viêm trong ổ bụng chuột.....	49
Biểu đồ 3.5: Ảnh hưởng của HUH đến số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm	50
Biểu đồ 3.6: Ảnh hưởng của HUH đến hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm	51
Biểu đồ 3.7: Ảnh hưởng của HUH lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng.....	52
Biểu đồ 3.8: Ảnh hưởng của HUH đến lực gây đau trên máy đo ngưỡng đau (gam)	54
Biểu đồ 3.9: Ảnh hưởng của HUH đến thời gian phản ứng đau	54

DANH MỤC HÌNH

Hình 2.1. Quy trình thí nghiệm tác dụng hạ acid uric trên động vật thực nghiệm.....	39
Hình 2.2. Quy trình thí nghiệm tác dụng chống viêm trên mô hình gây phù bàn chân chuột cống trắng.....	41
Hình 2.3. Quy trình thí nghiệm tác dụng chống viêm trên mô hình gây viêm màng bụng chuột	42
Hình 2.4. Quy trình thí nghiệm tác dụng giảm đau của HUH bằng phương pháp mâm nóng	43
Hình 2.5. Quy trình thí nghiệm tác dụng giảm đau của HUH bằng máy đo ngưỡng đau	45

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng acid uric máu đã được biết từ rất lâu là yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh Gout [67], sự lắng đọng của các tinh thể urat ở khớp gây ra viêm khớp Gout, ở thận nguy cơ dẫn đến sỏi thận [49], [73] và các bệnh lý thận. Ngoài ra, tăng acid uric trong máu còn liên quan đến nhiều bệnh lý khác nhau. Một số nghiên cứu đã cho thấy tăng acid uric máu có mối liên quan đến bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu; tiền sản giật ở thai phụ [62]; suy thận mạn tính[9]; bệnh tim mạch [38], [40] nhất là bệnh mạch vành [42], tăng huyết áp nguyên phát ở trẻ em và người lớn[44]; rối loạn lipid máu [15], vữa xơ động mạch cảnh [62]; kháng insulin, đái tháo đường tít 2 [22], [66].

Hiện tại tỉ lệ tăng acid uric máu trên thế giới nói chung và ở Việt Nam nói riêng ngày càng gia tăng. Theo Uaratanawong S. và cộng sự (2011): trên thế giới tỷ lệ tăng acid uric máu là 24,4% [76]. Theo nghiên cứu của Quyền Đăng Tuyên (2001): tại Việt Nam tỷ lệ tăng acid uric máu là 22,4% [28].

Khoảng 5-20% bệnh nhân có acid uric máu cao sẽ mắc bệnh gout. Nồng độ acid uric máu được quyết định bởi sự cân bằng hai quá trình sản xuất và đào thải. Nguyên nhân gây tăng sản xuất acid uric gồm: Bất thường về gen, tăng dị hóa các nhân nội sinh, sự thoái biến nhanh của ATP thành acid uric, sử dụng quá mức các thức ăn có nhiều purine.

Nước ta có khí hậu quanh năm nóng ẩm với hệ thực vật vô cùng phong phú và đa dạng. Đây chính là nguồn nguyên liệu thiên nhiên quý giá cung cấp nguyên liệu cho ngành dược liệu, mỹ phẩm và hương liệu. Ngày nay, những hợp chất tự nhiên có hoạt tính sinh học được phân lập từ cây cỏ đã được ứng dụng để sản xuất thuốc phòng bệnh, chữa bệnh, thuốc bảo vệ thực vật, làm nguyên liệu cho ngành công nghiệp thực phẩm. Những cây thuốc dân gian cùng với vốn sử dụng phong phú của đồng bào các dân tộc vẫn là kho tàng

quý giá để khám phá, tìm kiếm nhiều loại thuốc mới có hiệu lực trong công tác phòng bệnh và chữa bệnh [6]. Dựa vào các thành tựu của y học hiện đại các nhà khoa học Việt Nam từng bước nghiên cứu nhằm làm sáng tỏ cơ chế tác dụng, dược động học, khả năng dung nạp thuốc để đạt tính an toàn, hiệu quả các vị thuốc và bài thuốc trong kho tàng quý báu của y học cổ truyền như vai trò chống viêm, giảm đau của các vị thuốc y học cổ truyền. Trong đó sản phẩm “Hoá Ú Hoàn” đã dùng các vị thuốc nam quý hiếm ứng dụng để điều trị bệnh thông phong và đạt hiệu quả cao khi điều trị cho người bệnh. Bởi vậy với phương châm kết hợp y học hiện đại (YHHĐ) với y học cổ truyền (YHCT) khai thác thế mạnh của YHCT, và khẳng định tác dụng của bài thuốc và có cơ sở khoa học cho việc triển khai nghiên cứu trên lâm sàng chúng tôi tiến hành đề tài: **“Đánh giá tác dụng dược lý hạ acid uric máu và chống viêm, giảm đau của viên “Hoá Ú Hoàn” trên động vật thực nghiệm”** được tiến hành nhằm 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá tác dụng hạ acid uric máu của viên “Hoá Ú Hoàn” trên động vật thực nghiệm.*
2. *Đánh giá tác dụng giảm đau và chống viêm của viên “Hoá Ú Hoàn” trên động vật thực nghiệm.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. TỔNG QUAN VỀ ACID URIC MÁU, BỆNH GOUT THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI

1.1.1. Nguồn gốc acid uric và tăng acid uric máu

** Acid uric nguồn gốc và sự tạo thành acid uric:*

Các acid nucleic (acid deoxyribo nucleic, acid ribonucleic) khi thủy phân hoàn toàn sẽ thu được các base gồm purin và pyrimidin, đường 5 carbon (ribose và deoxyribose) và phosphat.

Base purin gồm có adenin và guanin. Các nguyên tử của nhân purin được đánh số từ 1 - 9, trong đó đáng chú ý nhất là N₉ - nơi liên kết với đường 5 carbon (pentose) [25].

** Tổng hợp purin (nucleotid):*

- Nguồn gốc các nguyên tử (carbon và nitơ) của nhân purin đã được xác định ở chim bằng phương pháp đánh dấu đồng vị.
- Chi tiết của quá trình tổng hợp purin đã được nghiên cứu đầu tiên trong những năm 50.
- Sự tổng hợp các purin bắt đầu từ 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphat và được chia thành 2 giai đoạn:
 - + Giai đoạn 1: tạo thành inosin monophosphat. Giai đoạn này gồm 10 phản ứng.
 - + Giai đoạn 2: biến đổi inosin monophosphat thành guanosin monophosphat và adenosin monophosphat [25].

Bình thường, quá trình tổng hợp và bài tiết acid uric ở trạng thái cân bằng. Tổng lượng acid uric trong cơ thể có khoảng 1000 mg, khoảng 650 mg được tổng hợp mới và cũng với số lượng tương tự đào thải chủ yếu qua thận [11], [12].

* Thoái biến purin (nucleotid):

- Sự thoái biến của purin có thể xảy ra ở mức độ base tự do, nucleosid và nucleotid. Ở người, acid uric chính là sản phẩm cuối cùng của quá trình thoái biến purin [11], [12].
- Dưới tác dụng của 5'- nucleotidase Các purin nucleotid đầu tiên bị tách nhóm phosphat. Từ adenylat (adenosin monophosphat) sẽ tạo thành adenosin, chất này tiếp tục khử amin và thủy phân thành inosin bởi adenosin deaminase. Inosin tiếp tục bị thủy phân tạo thành base hypoxanthin và D-ribose. Rồi hypoxanthin tiếp tục bị oxy hóa thành xanthin rồi thành acid uric, bởi xanthin oxidase.
- Thoái biến của guanosin monophosphat tạo nên sản phẩm cuối là acid uric. Guanosin monophosphat đầu tiên bị thủy phân tạo thành nucleosid là guanosin. Guanosin bị phân cắt thành guanin, tiếp theo guanin khử amin thủy phân thành xanthin và biến đổi thành acid uric nhờ xanthin oxidase.
- Ở người acid uric được đào thải ra nước tiểu. Nó còn là sản phẩm bài tiết ở loài nguyên sinh, chim, loài nhai lại, côn trùng và một số động vật khác.
- Tuy nhiên ở các động vật có xương sống khác, acid uric bị thoái biến thành sản phẩm bài tiết allantoin dưới tác dụng của urat oxidase. Ở các cơ thể khác, allantoin còn tiếp tục thoái biến để đào thải dưới dạng allantoinat (cá), urê (lưỡng thê, cá), amoniac (động vật không xương sống dưới biển).
- Số lượng acid uric ở người được đào thải ra nước tiểu khoảng 0,6 g/ 24 giờ (3,6 mmol/ 24 giờ), còn nồng độ acid uric trong máu khoảng 180 – 420 μ mol/l. Tăng nồng độ acid uric máu và nước tiểu là đặc trưng của bệnh Gout. Khi acid uric trong máu tăng, do nhiệt độ, nồng độ mà ít tan, dẫn đến ứ đọng các tinh thể muối urat (natri) ở các khớp nhỏ gây viêm khớp, ứ đọng ở dưới da gây các nốt phỏng viêm nhiễm và ứ đọng ở thận gây sỏi thận và đường tiết niệu.

- Khi chức năng lọc của thận bị suy giảm, nồng độ acid uric máu tăng và giảm đào thải acid uric ra ngoài nước tiểu [25].

Theo Taniguchi A. và cộng sự (2008): hầu hết các loài động vật có vú có enzym làm suy giảm urat, enzym urat oxidase, và có nồng độ urat máu thấp.

Bộ gen người có chứa gen của enzym urat oxidase nhưng gen đã bị mất chức năng bởi sự đột biến có hại. Con người có nguy cơ về mức urat máu vượt quá mức urat hòa tan bởi vì sự thiếu hụt enzym urat oxidase. Urat được tổng hợp chủ yếu ở gan và bài tiết chủ yếu vào nước tiểu. Một phần của urat bài tiết vào ruột. Tuy nhiên, sự suy giảm đào thải urat đường ruột được mô tả như là một cơ chế tăng acid uric máu. Sản xuất urat quá mức và suy giảm hoạt động bài tiết urat ở thận đơn lẻ hoặc kết hợp là cơ chế cơ bản gây tăng acid uric máu ở loài người [74].

Điều này cho thấy quá trình tiến hóa và sinh lý học đã không điều chỉnh acid uric như một sản phẩm thải nguy hại mà như sản phẩm mang lại lợi ích và những lợi ích này được lưu giữ. Các nhà nghiên cứu đã nhận thấy những lợi thế tiến hóa có thể có của việc mất uricase và sự gia tăng tiếp theo của mức acid uric. Một số tác giả cho rằng do hoạt động chống oxy hóa mạnh mẽ của acid uric và lợi ích tiến hóa này có thể là tăng tuổi thọ của con người. Đối với các tác giả khác, sự mất mát của uricase và sự gia tăng acid uric có thể là một cơ chế để duy trì huyết áp trong thời gian ăn muối rất thấp. Giả thiết lâu đời nhất liên quan đến sự gia tăng acid uric là sự thông minh hơn của loài người. Cuối cùng, acid uric có tác dụng bảo vệ chống lại một số bệnh thoái hóa thần kinh do nó có những hoạt động thú vị trong chức năng và phát triển tế bào thần kinh [38].

1.1.2. Tăng acid uric máu -nguyên nhân và phân loại

Tăng acid uric máu là khi nồng độ acid uric vượt quá giới hạn tối đa của độ hòa tan của urat trong dung dịch có cùng nồng độ natri nhờ huyết tương, cụ thể là: $> 420 \mu\text{mol/l}$ ở nam và $> 360 \mu\text{mol/l}$ ở nữ [79].

* Dựa trên cơ chế sinh bệnh, tăng acid uric máu có thể do:

- Tăng tổng hợp acid uric máu: do ăn nhiều thức ăn có chứa purin, tăng tổng hợp purin nội sinh, tăng thoái biến nucleotid hoặc phối hợp.
- Giảm bài tiết acid uric qua thận: có thể do giảm lọc ở cầu thận, giảm tiết urat ở ống thận hoặc phối hợp.
- Nhiệt độ môi trường ảnh hưởng tới độ hoà tan của acid uric trong máu
- Ít vận động
- Phối hợp 4 nguyên nhân kể trên.

* Tăng tổng hợp acid uric:

- Tăng acid uric máu tiên phát: không rõ nguyên nhân, thiếu enzym hypoxanthin - guanin - phosphoribosyl - transferase (một phần hay toàn bộ), tăng hoạt tính enzym 5 - phosphoribosyl - 1 - pyrophosphat synthase.
- Tăng acid uric máu thứ phát: ăn quá nhiều thức ăn có purin, tăng tái tạo nucleotid, tăng thoái hóa adenosin triphosphat, bệnh dự trữ glycogen, bệnh cơ nặng.

* Giảm bài tiết acid uric:

- Giảm bài tiết acid uric máu tiên phát: không rõ nguyên nhân.
- Giảm bài tiết acid uric máu thứ phát: do suy thận, ức chế bài tiết urat ở ống thận, tăng tái hấp thu urat tại ống thận.
- Cơ chế chưa xác định rõ như: tăng huyết áp, cường chức năng tuyến cận giáp, một số thuốc làm tăng acid uric máu (cyclosporin, pyrazinamid, ethambutol, liều thấp aspirin), bệnh thận do nhiễm độc chì.

Theo tác giả Merriman T.R. và cộng sự (2010): nguyên nhân quan trọng nhất của tăng acid uric máu là giảm bài tiết acid uric trong nước tiểu. Bài tiết acid uric được điều phối bởi một số các phân tử vận chuyển urat thể hiện trong các ống góp của thận, và đây là điểm kiểm soát sinh lý quan trọng trong bệnh Gout [57].

* Tăng acid uric máu do nguyên nhân phối hợp: lạm dụng rượu, thiếu oxy và giảm bão hòa oxy tổ chức, thiếu hụt glucose - 6 - phosphat, thiếu hụt fructose-1-phosphat-aldolase [11], [12], [63].

1.1.3. Dịch tễ học

Tần suất của tăng acid uric máu gia tăng trong những năm gần đây, đi theo sự phát triển của kinh tế, không những tồn tại ở các nước phát triển mà hiện còn bám đuổi ở các nước đang phát triển, Việt Nam là một trong số đó.

Trên thế giới, tỷ lệ tăng acid uric máu có tỉ lệ cao:

- Nghiên cứu của Lohsoonthorn V. và cộng sự (2006) cho kết quả: tỷ lệ tăng acid uric máu là 10,6% (18,4% ở nam và 7,8% ở nữ) [56].
- Zhu Y. và cộng sự (2011) nghiên cứu về tỷ lệ tăng acid uric máu và bệnh Gout ở dân số Mỹ: tỷ lệ tăng acid uric máu lần lượt là 21,2% đối với nam và 21,6% đối với nữ [80].
- Uaratanawong S. và cộng sự (2011) đã có những nghiên cứu về tỷ lệ tăng acid uric máu trong dân số Bangkok - Thái Lan: tỷ lệ tăng acid uric máu trong dân số nghiên cứu là 24,4% [76].
- Tại Việt Nam, một số nghiên cứu cho kết quả khác nhau về tỷ lệ tăng acid uric máu:
 - Quyền Đăng Tuyên và cộng sự (2001) cho nghiên cứu về nồng độ acid uric máu và các yếu tố liên quan đến hội chứng tăng acid uric máu của cán bộ quân

đội: tỷ lệ tăng acid uric máu ở nhóm nam giới là 25,6% và ở nhóm nữ giới là 10,5%. Tỷ lệ tăng acid uric máu chung trong nhóm nghiên cứu là 22,4% [28].

- Bùi Đức Thắng và cộng sự (2006) nghiên cứu nồng độ acid uric máu ở người cao tuổi: tỷ lệ tăng acid uric máu lần lượt là 88,2% ở nam và 11,8% ở nữ. Tỷ lệ tăng acid uric máu chung trong nghiên cứu là 33,8% [29].

1.1.4. Điều trị

Giai đoạn tăng acid uric máu đơn thuần (không triệu chứng): không cần dùng thuốc, chỉ cần thay đổi lối sống kết hợp với xét nghiệm, thăm khám định kỳ để theo dõi.

1.1.5. Bệnh Gout

1.1.5.1. Khái niệm

Gout là bệnh do sự lắng đọng các tinh thể muối mono natri urat trong tổ chức hoặc do sự bão hòa acid uric trong dịch ngoại bào [20].

1.1.5.2. Dịch tễ học bệnh Gout

Tại các nước phát triển bệnh Gout thường chiếm khoảng 0,16 - 1,36 % dân số, với 95% là nam giới, ở độ tuổi trung niên (30 - 40 tuổi) [32].

Tỷ lệ bệnh Gout trong dân số Hmong - Minnesota - Mỹ cao gấp 2 lần dân số chung của Mỹ (6,5% so với 2,9%) [68].

Tại Việt Nam, do ảnh hưởng của nền kinh tế đang phát triển, là chỉ số trong xét nghiệm thường quy và được quan tâm chẩn đoán nên tỷ lệ bệnh Gout được phát hiện cao hơn. Tại khoa Nội cơ xương khớp Bệnh viện Chợ Rẫy, bệnh Gout chiếm khoảng 10 - 15% các bệnh khớp đến điều trị [32]. Những năm gần đây, chúng ta đã phát hiện được bệnh ở giai đoạn sớm hơn nên có phương hướng điều trị có hiệu quả hơn.

1.1.5.3. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

* Nguyên nhân: Sự xuất hiện bệnh Gout đặc biệt liên quan với tình trạng tăng acid uric máu mạn tính, tuy nhiên chỉ khoảng 20 - 25% các trường hợp

tăng acid uric máu sẽ dẫn đến bệnh Gout. Nồng độ urat cao kết hợp trong các điều kiện nhất định sẽ kết tủa thành các tinh thể muối mono natri urat và khi những tinh thể muối này lắng đọng trong bao hoạt dịch, dịch khớp hoặc các mô khác có thể dẫn đến bệnh Gout. Do vậy nguyên nhân chính gây bệnh Gout là hậu quả của tình trạng acid uric máu tăng. Tinh thể muối urat cao đóng vai trò chính trong cơ chế bệnh sinh của bệnh Gout [24], [66].

* Cơ chế bệnh sinh của bệnh Gout:

- Cơ chế lắng đọng acid uric:

+ Chủ yếu là khi acid uric máu tăng trong thời gian kéo dài, khiến cơ thể có những phản ứng thích nghi nhằm giảm acid uric trong máu: như tăng bài tiết qua thận, lắng đọng muối urat trong các mô như: màng hoạt dịch, da, kẽ thận, gân... dẫn đến sự biến đổi về hình thái học của các mô này.

+ Tăng acid uric trong dịch khớp dẫn đến kết tủa thành các tinh thể hình kim gây tổn thương sụn, màng hoạt dịch, bao khớp. Qua chỗ sụn bị tổn thương, các tinh thể xâm nhập xuống tận lớp xương dưới sụn, hình thành các hạt tophi, gây phá hủy xương dưới dạng ổ khuyết xương hình cầu.

+ Viêm màng hoạt dịch, tăng sinh màng hoạt dịch, thâm nhiễm các tế bào lympho là tổn thương thứ phát.

+ Sự lắng đọng các tinh thể ở mô tạo thành các hạt tophi với kích thước to nhỏ khác nhau. Lắng đọng tinh thể muối urat ở kẽ thận dẫn đến tổn thương thận như sỏi thận, viêm thận kẽ. Tổn thương lan rộng dẫn đến suy thận, tăng huyết áp. Đây là yếu tố tiên lượng quan trọng.

- Cơ chế bệnh sinh cơn Gout cấp tính:

+ Tăng acid uric máu dẫn đến tăng nồng độ và kết tủa các tinh thể acid uric hoặc muối của nó ở trong mô và dịch cơ thể.

+ Giới hạn hòa tan tối đa của acid uric trong máu không quá 416,5 $\mu\text{mol/l}$. Khi vượt quá nồng độ này acid uric dễ bị kết tủa dưới dạng tinh thể hình kim

ở các mô. Khả năng kết tủa của acid uric máu phụ thuộc nhiều yếu tố, trong đó việc gắn với protein huyết tương có tác dụng hạn chế kết tủa.

+ Khi nồng độ acid uric dưới dạng tự do không liên kết càng cao thì càng dễ bị kết tủa ở nhiệt độ thấp, sự có mặt của chondroitin trong dịch khớp và sụn làm tăng kết tủa của acid uric.

+ Các tinh thể kết tủa trong khớp tạo thành các dị vật vi tinh thể nhỏ kích thích đại thực bào. Các tế bào này bị tổn thương giải phóng các chất trung gian hóa học (cytokins, tumor necrosis factor - alpha), dẫn đến hoạt hóa yếu tố hageman, hoạt hóa bổ thể, hoạt hóa plasminogen dẫn đến tăng tính thấm thành mạch, tăng khả năng xuyên mạch của bạch cầu, rối loạn vi tuần hoàn tại chỗ, giảm pH mô làm cho acid uric dễ bị kết tủa hơn. Các yếu tố duy trì phản ứng viêm màng hoạt dịch và các thành phần của bao khớp gây các biểu hiện lâm sàng của đợt viêm khớp cấp tính do Gout.

Tuy nhiên, cơ chế viêm khớp cấp tính do Gout còn nhiều vấn đề chưa rõ vì cơn Gout cấp chỉ xảy ra sau nhiều năm tăng acid uric máu. Viêm khớp cấp tính do Gout thường xảy ra sau một số yếu tố thuận lợi như ăn nhiều thức ăn chứa purin, thuốc lợi tiểu, chiếu tia X... [11], [12], [20].

1.1.5.4. Lâm sàng

* Giai đoạn tiền triệu:

- Ở nhiều bệnh nhân có triệu chứng báo hiệu trước khi quá trình viêm khớp xuất hiện: gồm các triệu chứng như giảm tiết nước bọt, mất cảm giác, co cứng cơ, run.

- Mất ngon miệng, đau đầu, buồn nôn và nôn, đau quặn bụng.

- Các triệu chứng toàn thân không điển hình.

* Cơn Gout cấp tính điển hình:

- Viêm khớp xảy ra đột ngột, thường hay xảy ra vào ban đêm, khi trời lạnh, thường xảy ra ở nam giới độ tuổi từ 40-50, thường phát tác tại các vị trí như ngón chân cái, mu bàn chân, cổ chân.
- Các triệu chứng viêm khớp đạt đến mức tối đa sau vài giờ.
- Cường độ đau dữ dội, có cảm giác tê, ngứa, tăng nhạy cảm khi chạm vào.
- Thời gian cơn Gout cấp tính kéo dài vài ngày đến 10 ngày. Biểu hiện viêm khớp dần mất đi, đôi khi diễn biến của viêm khớp không liên quan đến các thuốc điều trị.

Triệu chứng đi kèm: Toàn thân mệt mỏi, ăn kém, lạnh run, sốt vừa hoặc sốt cao, bạch cầu tăng, tốc độ lắng hồng cầu tăng. Dịch khớp có nhiều bạch cầu, soi tìm thấy các tinh thể muối urat trong các bạch cầu, đôi khi thấy các tế bào hình chùy nhỏ.

* Gout mạn tính:

- Giai đoạn này thường xảy ra sau 5 năm kể từ đợt viêm khớp cấp tính đầu tiên. Đôi khi bệnh nhân phát hiện thấy hạt tophi là triệu chứng đầu tiên.
- Các khớp sưng, đau kéo dài nhưng thường đau nhẹ hơn đợt cấp tính. Các đợt Gout cấp tính vẫn có thể xảy ra, nếu không được điều trị thì có thể tái phát hàng tuần.
- Hạt tophi có thể không thấy khi khám vào những năm đầu của bệnh, nhưng có thể phát hiện được khi có chụp cộng hưởng từ hoặc nội soi ổ khớp.
- Viêm nhiều khớp hay gặp ở giai đoạn mạn tính. Viêm nhiều khớp không đối xứng ở bàn tay, bàn chân đôi khi khó phân biệt với viêm khớp dạng thấp.
- Hạt tophi ở dưới da có thể tìm thấy khắp nơi trên bề mặt của da, nhưng vị trí hay gặp là ngón tay, cổ tay, vành tai, gôi [8], [23].

* Tổn thương thận do Gout:

- Sỏi thận chiếm 10 - 20% các trường hợp bệnh Gout. Sỏi thận hình thành do lắng đọng muối urat. Sỏi nhỏ và không cản quang. Sỏi có thể gây ứ trệ và nhiễm khuẩn ngược dòng dẫn đến viêm khe thận và cuối cùng dẫn đến suy chức năng thận.

- Các tổn thương thận gặp trong khoảng 10 - 15% các trường hợp bệnh Gout, biểu hiện chủ yếu là viêm khe thận, tổn thương cầu thận.

* Lắng đọng muối urat:

- Sự lắng đọng muối urat tạo thành các hạt tophi ở vành tai, cạnh khớp, bao hoạt dịch, trong các gân, cơ. Kích thước từ vài milimét đến vài xentimét, thường xuất hiện muộn sau 10 - 20 năm kể từ khi bị cơn Gout cấp tính đầu tiên.

- Tổ chức hạt tophi có 2 vùng:

+ Vùng trung tâm là những tinh thể acid uric hình kim nhọn, các muối calci, acid oxalic.

+ Vùng rìa là những tế bào sợi xơ, tổ chức và các tế bào không lồ

+ Ở khớp: lắng đọng muối urat gặp ở lớp sụn, lớp xương dưới sụn gây thoái hoá sụn hình thành gai xương, phá hủy xương tạo thành các ổ khuyết, viêm màng hoạt dịch mạn tính.

+ Ở thận: có lắng đọng ở ngoài ống thận, nhu mô thận. Các ống thận bị thoái hóa, giãn ống thận. Cầu thận thoái hóa giống như hình ảnh xơ hoá mạch máu thận. Sỏi thận là do sự lắng đọng các acid uric tự do [46], [70], [72].

1.1.5.5. Các xét nghiệm cận lâm sàng

Tìm tinh thể muối urat natri trong dịch khớp được xem là chìa khóa giúp chẩn đoán xác định bệnh Gout. Trong viêm khớp Gout cấp thường tìm thấy tinh thể nằm trong bạch cầu. Đó là những tinh thể hình kim, dài từ 3 - 20 mm, lưỡng chiết quang hướng âm khi quan sát dưới kính hiển vi đối pha nền

đen. Người ta cũng tìm thấy tinh thể ở các khớp không viêm của bệnh nhân Gout [46], [70], [72].

* Giai đoạn cơn Gout cấp tính: bao gồm tốc độ lắng hồng cầu tăng, tăng bạch cầu máu, acid uric máu tăng $> 420 \mu\text{mol/l}$ [10], [11].

* Giai đoạn Gout mạn tính:

- Tổn thương thận: protein niệu đơn thuần hoặc kết hợp với đái ra máu.

- Giai đoạn muộn: có biến đổi chức năng thận như urê, creatinin trong máu tăng [11], [12].

* X quang xương khớp:

- Giai đoạn sớm: không có biến dạng [11], [12].

- Giai đoạn muộn: tổn thương xương khớp do bệnh Gout mạn tính có đặc điểm: hình khuyết xương, hẹp khe khớp, hình ảnh tân tạo xương (có gai xương, đôi khi rất nhiều gai), đôi khi thấy hình ảnh cản quang hỗn hợp của hạt tophi ở cạnh khớp, có hình ảnh thưa xương, ổ khuyết xương, hẹp khe khớp, ở khớp đốt bàn - ngón chân cái và khớp xương bàn chân có thể thấy hình ảnh con nhím do hình thành rất nhiều gai xương. Đôi khi có ổ khuyết xương lớn khi có hạt tophi [21].

* Các kỹ thuật hình ảnh học khác: các khu vực khó chụp X quang chẳng hạn như cột sống, khớp xương chậu, mô mềm, có thể được đánh giá tốt hơn với hình ảnh mặt cắt ngang. Chụp cắt lớp vi tính là một phương pháp chẩn đoán hình ảnh cụ thể riêng biệt đối với nốt tophi có giảm đậm độ [44]. Kỹ thuật siêu âm có thể phát hiện sự lắng đọng tinh thể mono natri urat trên bề mặt sụn, cũng như hình ảnh bào mòn xương điển hình. Do đó, kỹ thuật siêu âm có thể được xem như một phương tiện không xâm lấn góp phần chẩn đoán bệnh Gout [65] [75].

1.1.5.6. *Chẩn đoán*

* Tiêu chuẩn chẩn đoán theo Bennett - Wood 1968:

- Tìm thấy tinh thể acid uric trong dịch khớp hoặc cặn lắng urat trong tổ chức.
- Hoặc có 2 trong số các tiêu chuẩn sau:
 - + Có tiền sử chặc chần và/hoặc quan sát thấy trên 2 đợt sưng đau cấp ở một khớp, bắt đầu đột ngột, đau dữ dội và hoàn toàn mất đi trong vòng 2 tuần.
 - + Có tiền sử chặc chần và/hoặc quan sát thấy một cơn viêm cấp đáp ứng tiêu chuẩn 1 ở khớp bàn ngón chân cái.
 - + Có các hạt tophi ở vành tai, quanh khớp.
 - + Sự công hiệu đặc biệt của colchicin (trong vòng 48 giờ), được quan sát thấy hoặc hỏi trong tiền sử [26].

* Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm khớp Gout cấp (Wallace - Robinson 1977):

- Có các tinh thể muối urat ở trong dịch khớp.
- Trong hạt tophi có chứa tinh thể urat, phát hiện bằng phản ứng hóa học hoặc soi bằng kính hiển vi phân cực.
- Có 6 trong số 12 dấu hiệu lâm sàng, xét nghiệm hoặc X quang sau:
 - + Có trên một đợt viêm khớp cấp tính.
 - + Viêm đạt đến mức tối đa trong vòng một ngày.
 - + Viêm một khớp.
 - + Khớp đỏ.
 - + Đau hoặc sưng đốt bàn - ngón I bàn chân.
 - + Tổn thương viêm ở khớp đốt bàn - ngón chân một bên.
 - + Tổn thương viêm ở khớp cổ bàn chân một bên.
 - + Có hạt tophi.
 - + Tăng acid uric máu.
 - + Sưng khớp không đối xứng.
 - + Có những kén dưới vỏ xương, không có khuyết xương (chụp X quang).

+ Nuôi cấy vi khuẩn dịch khớp kết quả âm tính trong đợt viêm khớp.

* Chẩn đoán phân biệt: thấp tim, viêm khớp nhiễm khuẩn, viêm tổ chức liên kết dưới da, viêm khớp dạng thấp, thoái hóa nhiều khớp... [32].

1.1.5.7. Điều trị

Việc quan trọng trong điều trị Gout là chúng ta phải cung cấp thông tin cho người bệnh, về đặc điểm bệnh cũng như phương pháp điều trị và mục tiêu điều trị Gout. Ngoài việc áp dụng chế độ nghỉ ngơi, ăn uống hợp lý, chế độ làm việc quy củ, hạn chế ăn thức ăn giàu purin, bệnh nhân có thể phải sử dụng các thuốc điều trị [32].

Các nguyên tắc điều trị bệnh gout là

- 1) điều trị triệu chứng,
- 2) điều trị theo cơ chế bệnh sinh: giảm acid uric máu,
- 3) điều trị theo nguyên nhân trong gout thứ phát,
- 4) điều trị kéo dài để phòng cơn gout cấp tái phát,
- 5) phối hợp nhiều biện pháp: dùng thuốc, không dùng thuốc, ngoại khoa [12].

Thuốc dùng trong điều trị gout được chia làm 2 nhóm chính sau:

- Thuốc làm hạ acid uric máu:
- + Thuốc ức chế IL-1 β : Anakinra
- + Thuốc tăng đào thải acid uric: sunfinpyrazon, benzobromaron, fenofibrat...
- + Thuốc ức chế tổng hợp acid uric: allopurinol, febuxostat...
- + Thuốc tiêu acid uric: Rasburicase, pegylat uricase...
- Thuốc chống viêm: colchicin, thuốc chống viêm không steroid(NSAIDs), glucocorticoid.

1.2. TỔNG QUAN CHỨNG THỐNG PHONG THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

Theo y học cổ truyền, các y văn cổ kim đều quy nạp bệnh về chứng “Thống phong”, có sách còn gọi là “Bạch hồ phong”, "Lịch tiết phong", "Bạch hồ lịch tiết" nhưng đều thuộc phạm vi “Chứng tý”. Tý có nghĩa là bế tắc không thông, “Chứng tý” là chứng kinh mạch bị ngoại tà vào làm bế tắc dẫn đến khí huyết vận hành bị trở ngại gây nên bì phu, cân cốt, đau nhức tê bì; nặng thì khớp sưng lên co duỗi khó khăn. Bệnh tý nếu kéo dài không khỏi, tà bệnh chạy vào trong, từ kinh lạc vào tạng phủ cho nên bệnh này nếu kéo dài ngoài bị chứng tý ra còn thấy hiện tượng can thận yếu, khiến bệnh tình càng khó chữa [15] [16]. Nguyên nhân gây chứng tý một là do chính khí hư yếu, hai là do 3 loại tà khí phong hàn thấp thừa cơ xâm nhập làm bế tắc kinh lạc dẫn đến khí huyết không thông, hoc là do phong hàn thấp tà uất lâu ngày hoá nhiệt, hoặc là do kinh lạc có tích nhiệt nay lại có phong hàn thấp tà xâm nhập [6].

Sách Tố vấn nói: ba tà khí phong, hàn, thấp cùng đến hợp thành bệnh tý. Phong tà là chủ khí của mùa xuân, đặc tính nhẹ nhàng thăng tán, thích chuyển động và có thể làm cho vật thể chuyển động; chứng hậu chung là phát sốt, sợ gió, đau đầu, chảy nước mũi, ho nhẹ, mạch phù hoãn, rêu lưỡi trắng mỏng; hay xương khớp đau nhức từ chỗ này qua chỗ khác không nhất định hoặc nổi mẩn ngứa ngoài da hoặc thấy gân thịt căng cứng, chân tay co rút, miệng mất méo lệch... Hàn tà là chủ khí của mùa đông, là âm tà có tính ngưng trệ, thu dẫn nên thường gây kinh mạch khí huyết bị ngưng trệ gây đau và cân mạch bị thu teo lại và co rút; chứng hậu chung là sợ lạnh phát sốt, đầu gáy đau, eo lưng xương sống cứng đơ, mình mẩy đau nhức, không có mồ hôi, mạch phù khắn, rêu lưỡi trắng nhuận hoặc là gân mạch co rút, chân tay co quắp lạnh giá, mạch vi muốn tuyệt hoặc là đau bụng, sôi ruột, ỉa chảy, nôn mửa, lưỡi nhợt

rêu trắng, mạch trầm trì hay trầm khản. Thấp tà là chủ khí của trường hạ, có đặc tính nặng trọc dính trệ, dễ lắng xuống dưới; chứng hậu chung là chân tay và toàn thân rủ mủi, mình nặng nề mà đau, xương khớp đau nhức, bụng trên anh ách, miệng nhạt ăn uống giảm, tiểu tiện không thông, mạch hoãn, rêu lưỡi trắng dày mà trơn; hoặc da nổi mụn ngứa; hoặc ngực phình đầy, kém ăn, bụng trên đầy chướng, ỉa lỏng... [15] [16]. Cho nên trong "Chứng tý", do thể chất mỗi người mỗi khác, mức độ xâm nhập của phong hàn thấp tà cũng khác nhau, nếu tà khí nào xâm nhập mạnh hơn thì sẽ biểu hiện chứng hậu của nó nhiều hơn trong từng thể bệnh: nếu phong xâm nhập mạnh hơn thì sinh hành tý, nếu hàn xâm nhập mạnh hơn thì sinh thông tý còn nếu thấp xâm nhập nhiều hơn thì sinh trước tý.

Còn như ở chứng nhiệt tý là do chính khí hư yếu, phong hàn thấp tà xâm nhập lâu ngày uất lại ở kinh lạc mà hoá nhiệt; hoặc do tỳ hư tụ thấp sinh đàm (*tỳ hư táo ó thấp*) và ăn uống quá độ- *thực uất sinh đàm* dẫn đến *đàm thấp nội kết, lâu ngày hoá nhiệt*, đàm thấp hoá nhiệt lưu trú quan tiết sẽ làm cho khớp sưng to nóng đỏ đau nhức; hoặc ở người dương thịnh vốn đã có nhiệt náu ở bên trong, khi bị nhiễm phong hàn thấp tà thì hoá nhiệt cũng gây nhiệt tý.

Trước đây, phân loại chứng tý thường chia ra các loại hành tý, thông tý, trước tý, nhiệt tý. Còn như trong Nội kinh lại chia thành 5 loại chứng tý là cân tý, cốt tý, cơ tý, bì tý và mạch tý- đó là đặt tên theo chỗ ngoại tà phạm vào. Trong đa số các y văn sau này thường chia chứng tý thành các loại: Phong thấp nhiệt tý, Khí trệ trọc ú, Tỳ hư trọc ú, Thận hư trọc ú

1.2.1. Bệnh nguyên và bệnh sinh

Theo lý luận đông y, nguyên nhân gây bệnh của thống phong nằm trong 3 phạm trù gây bệnh là nội nhân, ngoại nhân, bất nội ngoại nhân

* *Nội thương tình chí, huyết mạch ú trở: vai trò 3 tạng thận, tỳ, can*

Đó là khi nguyên khí suy kém, chính khí hư, tà khí nhân đó mà xâm nhập vào cơ thể gây ra bế tắc kinh mạch, khí huyết vận hành khó khăn, ngưng trệ, công năng của các tạng phủ bị suy giảm, đặc biệt là ba tạng can, tỳ, thận làm nguồn cung cấp dinh dưỡng cho các cơ quan, tổ chức bị thiếu hụt, quá trình hoá - sinh - dịch - biến bị rối loạn, những chất mới cần thiết không được sinh ra, sản phẩm chuyển hoá không được bài trừ kịp thời, ứ đọng lại, thành yếu tố gây bệnh

+Tạng thận là “tiên thiên chi bản”, chủ khí hoá, thuỷ dịch, thận khí bất túc hoặc bẩm tố không đầy đủ gây nên chức năng khí hoá không hoàn toàn, các sản phẩm chuyển hoá không bài tiết kịp thời, gây bế tắc kinh mạch

+Tạng tỳ là “hậu thiên chi bản” có công năng vận hoá đồ ăn, thức uống, thuỷ dịch, khi công năng của tạng tỳ suy kém thì thuỷ cốc không được vận hoá hoàn toàn làm thanh khí không thăng, trọc khí không giáng, chuyển hoá bị rối loạn, thanh trọng hỗn tạp, sản phẩm dư thừa bị ứ đọng gây đàm ẩm. Đàm ẩm lắng đọng lâu ngày gây trọc độc gây hại cho cơ thể.

+Tạng can có vai trò quan trọng trong cơ thể con người. Vì thế người xưa gọi “Can vi tướng quân chi quan“. Can có nhiệm vụ điều tiết tất cả mọi hoạt động của ngũ tạng, kinh mạch, khí huyết toàn thân, điều hoà quá trình hoá – sinh – dịch – biến và các hoạt động tinh thần, tình chí. Do đó can huyết sung thịnh, can khí thư thái thì mọi hoạt động trong cơ thể được đồng nhịp, Ngược lại can khí uất kết thì can huyết không đầy đủ, chức năng bị rối loạn.

* *Ngoại cảm tà độc: Phong, hàn, thấp*

+Phong tà: điểu đau không cố định mà hay di chuyển, gọi là hành tí

+Hàn tà: Ngưng trệ, đau đờn, làm khí huyết vận hành không thông, đau cố định, không di chuyển

+Thấp tà: Người nặng nề, toàn thân ê ẩm, bệnh tình kéo dài, dai dẳng

[30], [31].

* *Bất nội ngoại nhân- vai trò chế độ ăn*

- Ăn nhiều cao lương mĩ vị, tổn thương Tỳ vị, Tỳ mất kiện vận, thấp uất lâu ngày tích lại thành đàm, uẩn trở ở khớp xương, không thông tắc thống.
- Chu Đan Khê thời Kim nguyên viết: “Người béo khớp chi đau đa phần là do phong thấp và đàm ẩm, lưu trú lại kinh lạc mà đau”.

1.2.2. Các thể bệnh và phương pháp điều trị

Phép tắc quan trọng nhất trong điều trị thống phong là: “Trị phong tiên trị huyết, huyết hành, phong tất diệt“, câu nói đó chứng minh nguồn gốc gây ra thống phong là do huyết không lưu thông, ta phân biệt các nguyên nhân để có pháp điều trị thích hợp.

Hải Thượng Lãn Ông cũng nói chữa phong thấp cần dùng nhiều thuốc bổ khí huyết và cốt yếu là 2 kinh can thận.

Do thuộc phạm trù chứng tý nên các thể lâm sàng thường thấy là

* *Phong thấp nhiệt tý:*

- Triệu chứng: một hoặc nhiều khớp có đau, sưng, nóng, đỏ, vận động đau tăng, có khi người phát sốt gặp lạnh thì dễ chịu. Mình nóng, sợ gió, miệng khát, bồn chồn không yên, rêu lưỡi vàng, mạch hoạt sác.

- Pháp điều trị và phương thuốc hay dùng:

+ Nếu nhẹ thì pháp điều trị là trừ thấp thanh nhiệt

Nếu thấp nhiệt dồn xuống dưới thì nên thanh nhiệt hoá thấp

Phương: Bạch hồ gia quế chi thang gia giảm

+ Các vị thuốc thường dùng: Thạch cao, Hoạt thạch, Tri mẫu, Hoàng bá, Thương truật, Quế chi, Liên kiều, Phòng kỷ, Xích thược, Đan bì, Nhãn đông đằng, Sinh địa, Huyền sâm, Mạch môn, Ngưu tất, Thổ phục linh, ... [15;16;31]

* *Khí trệ trọc ứ:*

- Triệu chứng: Khớp sưng đau, không đi lại được, hay tái phát, bệnh kéo dài dai dẳng, người mệt mỏi, ngực sườn đầy tức, lâu ngày khớp xương khô cứng, biến dạng. Lưỡi ám tối, rêu trắng dày. Mạch huyền, hoạt sác

- Pháp điều trị và phương thuốc hay dùng: Hành khí, hoạt huyết, trừ ứ thông lạc

-Phương: Trừ ứ thông lạc thang: Hoàng kỳ, Thương truật, Ý dĩ, Đương quy, Xuyên sơn giáp, Ngưu tất, Uy linh tiên, Trần bì, Xuyên khung, ... [15;16;30;31].

*** Tỳ hư trọc ứ**

- Triệu chứng: Khớp đau ê ẩm, cử động không linh hoạt, chân tay tê bì, nổi u cục (thống phong thạch), người mệt mỏi, vô lực, mạch trầm hoãn, tề sáp

- Pháp điều trị và phương thuốc hay dùng: Kiện tỳ, tiết trọc, trừ ứ thông lạc

-Phương: Phòng kỷ hoàng kỳ thang gia vị ... [15;16;30;31].

***Thận hư trọc ứ:**

- Triệu chứng: Bệnh kéo dài lâu ngày, dai dẳng, khớp biến dạng, nổi u cục, có biến chứng tại thận như viêm thận, sỏi thận, đau đầu huyễn vựng, tiểu tiện ít, tâm quý, phù thũng, tiểu tiện ít, tâm quý. Lưỡi đỏ, ít rêu, mạch trầm tề sáp

- Pháp điều trị và phương thuốc hay dùng: Bổ thận tiết trọc, trừ ứ thông lạc

-Phương: Lục vị địa hoàng hoàn gia vị: Thục địa, Sơn dược, Phục linh, Sơn thù, Đan bì, Trạch tả, Đỗ trọng, Quy bản, Cốt toái bổ ... [15;16;30;31].

1.3. TÌNH HÌNH ĐIỀU TRỊ THỐNG PHONG (GOUT) BẰNG CÁC BÀI THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN

1.3.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới:

Ở Nhật Bản và Trung Quốc có nhiều nghiên cứu về các bài thuốc cổ phương có tác dụng giảm đau và chống viêm.

- Ở Nhật Bản:

+ Dịch chiết phục linh (có chứa saponin) có tác dụng chống viêm trên mô hình bệnh lý viêm khớp.

+ Bài thuốc: Cam thảo, Ngưu tất, Sinh khương, Phục Linh, Nhân sâm có tác dụng chống viêm trên bệnh nhân viêm khớp.

- **Ở Trung Quốc:**

Năm 1989, Trương Tiến Sơn điều trị 22 ca viêm khớp gút cấp bằng việc dùng bài thuốc Tứ Diệu Tán gia vị, mỗi ngày dùng 1 thang có tác dụng tốt.

Năm 200, Lưu Học Phạm Giang Tô dùng lý luận Đàm để dùng bài Nhi Trần Thang điều trị gout

Năm 1995- 2001, Trung y dược Thiên Tân đã dùng bài Bạch Hồ gia quế chi thang phối hợp Tứ Diệu Tán để điều trị viêm gút cấp.

Năm 2016 Đặng Phát Thắng đưa ra đề xuất và nghiên cứu trên 100 bệnh nhân bị thống phong tại trung tâm dịch vụ y tế cộng đồng tại đường Phùng nguyên, khu Lê Loan thành phố Quảng châu. Nhóm đối chứng được sử dụng tây y thông thường và meloxicam, trong khi đó nhóm quan sát sử dụng khương hoạt thăng thấp thang và tứ diệu tán gia giảm gồm: Độc hoạt , Khương hoạt, Mạn kinh tử, Phòng phong, Xuyên khung, Cảo bản, Chích cam thảo, Hoàng bá, Thương truật, Ý dĩ, Ngưu tất, Uy linh tiên , Đương quy
 Kết luận: Khương hoạt thăng thấp thang kết hợp tứ diệu tán về cơ bản có thể cải thiện cơn đau khớp của bệnh nhân, rút ngắn chu kỳ điều trị, giảm đau hiệu quả do bệnh nhân gây ra và điều trị nhiều hơn. Hiệu quả và an toàn. [34].

Lưu bá Linh, Phân tích lâm sàng 1.000 ca viêm thoái hóa cột sống, Tạp chí Trung y Liêu ninh 1982,3:40

Thực địa 30 cân, Nhục thung dung 20 cân, đều sấy khô, tán bột mịn, Cốt toái bồ, Dâm dương hoắc, Kê huyết đằng, mỗi thứ 20 cân, La bạc tử 10 cân, sắc thành cao còn 22 cân, gia mật 3 cân, trộn đều luyện thành hoàn nặng 2,5g/hoàn, mỗi lần uống 2 hoàn, ngày uống 2 - 3 lần, liệu trình một tháng. Đã

trị trên 3 vạn ca, theo 1000 ca được thống kê: kết quả tốt 803 ca, tiến bộ 141 ca, không kết quả 56 ca, phần lớn trong 1 - 2 liệu trình có kết quả

Thần ứng hoàn sách Thái bình huệ dân hoà tế cục phương quyển 7 có Uy linh tiên, Quế tâm, Đương qui trị đau lưng do phong thấp hoặc ngã đau.

1.3.2. Tình hình nghiên cứu trong nước:

Năm 1972, Đặng Văn Chung đã miêu tả đặc điểm lâm sàng bệnh gút trong bài giảng bệnh học nội khoa

Năm 1985 Cao Thu Thủy đã báo cáo tổng kết bệnh gút ở Bệnh viện 108 và Bệnh viện Bạch Mai trong luận văn chuyên khoa II

Năm 1992, 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 huyết 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 [5].

Năm 1996, Đỗ Trung Đàm đã nghiên cứu tác dụng của bài thuốc chữa thấp khớp SASP- 5221(Hy thiêm, Ngưu 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 [10].

Năm 1996, Vũ Thị Loan đã cho thấy đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số biến đổi chức năng thận ở bệnh nhân gút [1].

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 [35].

Năm 2000, Nguyễn Tiến Phương 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 [19].

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 [33].

Năm 2005, Nguyễn Minh Hà nghiên cứu tác dụng điều trị tang acid uric máu bằng bài thuốc Thống Phong Hoàn gồm Thục địa, Xích thược, Đương Quy, Xuyên khung, Đào nhân, Hồng hoa [9].

Năm 2010, Đặng Thị Như Hoa đã nghiên cứu tính an toàn và tác dụng điều trị bệnh Gout của Cao vương tôn. Kết quả nghiên cứu cho thấy Cao Vương tôn có tác dụng giảm đau trên cả hai nhóm bệnh nhân Gout cấp và bệnh nhân Gout mạn có đợt cấp [13].

Năm 2012, Nguyễn Thùy Dương đã nghiên cứu tác dụng trên bệnh Gout thực nghiệm của cây Hy thiêm. Kết quả nghiên cứu cho thấy Hy thiêm có tác dụng hạ acid uric máu trên mô hình thực nghiệm [10].

1.4. TỔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU

1.4.1. Hoá Ứ Hoàn gồm các vị thuốc:

Thành Phần	Liều Lượng	Thành Phần	Liều Lượng
Quy bản	20g	Cốt toái bồ	8g
Hà thủ ô	12g	Hương phụ	8g
Xích thược	12g	Linh tiên	8g
Huyết giác	10g	Khương hoạt	8g
Đương Quy	10g	Bán Hạ	8g
Thục địa	10g	Cam Thảo	4g

Nguồn gốc của bài thuốc: Bài thuốc gia truyền dòng họ Hoàng do Chánh Ngự Y Triều Nguyễn Hoàng Nguyên Lễ lập phương và hiện nay được hậu duệ của ngài nghiên cứu và áp dụng dưới góc nhìn khoa học.

Các vị thuốc trong “Hóa ứ hoàn” bao gồm:

1.4.1.1. Quy Bản

-Tên khoa học: *Chinemys revesil* (Gray).

-Tính vị quy kinh: Vị ngọt, mặn, hàn, qui kinh Tâm Can Thận.

-Công dụng: Tư âm tiềm dương, ích thận kiện cốt, dưỡng huyết bổ tâm chỉ huyết. Chủ trị táo các chứng âm hư dương thịnh, hư phong nội động, âm hư phát nhiệt, thận hư cốt nhuyễn, tâm hư kinh quý, thất miên kiện vong, huyết nhiệt băng lậu, kinh nguyệt ra nhiều và chứng xuất huyết.

- Sách Nhật hoa tử bản thảo: " trị huyết ma tý".
- Sách Bản thảo diễn nghĩa bổ di: " tác dụng đại bổ âm, kiêm khu ứ huyết, trị mệt mỏi, âm huyết bất túc, chỉ huyết, trị tứ chi vô lực".
- Sách Bản thảo môn cương mục: " trị lưng đau, chân đau nhức, bổ tâm thận, ích đại tràng, chỉ cửu lị cửu tả, tiêu ung thũng".
- Sách Bản thảo thông huyền: "Quy bản mặn bình, là thuốc kinh thận, tác dụng bổ thủy chế hỏa, cường gân cốt, ích tâm trí, chỉ khái thấu, trị cửu ngược, khu ứ huyết, chỉ tâm huyết".

- Thành phần hoá học: Calcium salts.

- Liều dùng: 10-40g [2], [3], [7], [17].



Hình 1.1. Quy bản

1.4.1.2. Hà thủ ô

-Tên khoa học: *Polygonum multiflorum* Thunb, họ Rau răm (Polygonaceae)

-Bộ phận dùng: Rễ phơi khô (*Radix Polygonum*)

-Tính vị quy kinh: Vị đắng, ngọt, sáp, hơi ôn, qui kinh Can thận.

-Công dụng: Bổ ích tinh huyết. Chủ trị tinh huyết hư.

- Sách Bản thảo cương mục: " trị can phong Hà thủ ô đổ vào phân huyết, thuốc khí ôn, vị đắng, sáp; đắng bổ thận, ôn bổ can, thu liễm tinh khí, dưỡng huyết ích can, cố tinh thận, kiện gân cốt, làm đen râu tóc là vị thuốc tư bổ tốt".
- Sách Bản thảo cầu chân: " Hà thủ ô nhập vào Can để ích huyết khu phong kiêm bổ thận là thuốc tuần bổ chân âm tiên thiên, thuốc cũng cần cho điều bổ dinh huyết của hậu thiên, thuốc dưỡng tinh thần, điều bổ nguyên khí".

- Thành phần hóa học: Chrysophanic acid, emodin, rhein, chrysophanic acid, anthrone, lecithin.

- Tác dụng dược lý:

+ Hạ Cholesterol huyết thanh, được chứng minh rõ trên mô hình gây cholesterol cao ở thỏ nhà, thuốc còn có tác dụng làm giảm hấp thu cholesterol

của ruột thô, theo tác giả, thuốc có thành phần hữu hiệu kết hợp với cholesterolo

+ Có thể tác dụng giảm xơ cứng động mạch và do thuốc có thành phần Lecithin (Tư liệu tham khảo Tân y học 5 - 6, 1972).

- Liều dùng: 10-30g [2], [3], [7], [17].



Hình 1.2. Hà Thủ Ô

1.4.1.3. Xích thực

-Tên khoa học: *Paeonia Lactiflora* Pall.

-Bộ phận dùng: Rễ

-Tính vị quy kinh: Vị chua đắng, tính hơi hàn qui kinh Can Tỳ

-Công dụng: có tác dụng lương huyết, hoạt huyết, giải độc tiêu ung chỉ thống.

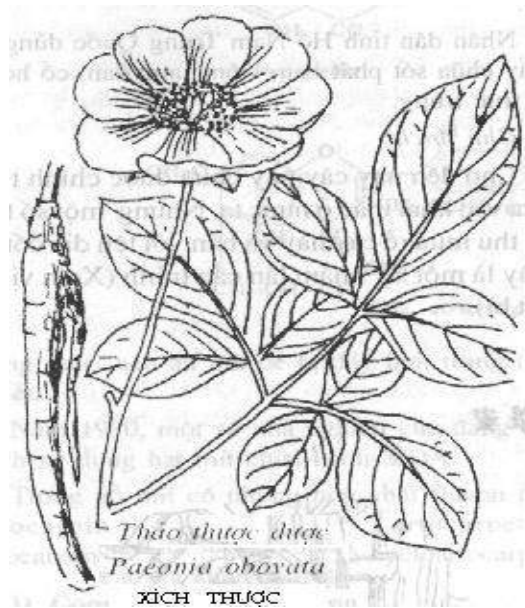
-Thành phần hóa học: Tinh bột, tanin, nhựa, chất đường, sắc tố và acid benzoic, tinh dầu, Xích thực tố A, Paeoniflorin

-Tác dụng dược lý:

+Thuốc có tác dụng làm giãn động mạch vành, chống ngưng tập tiểu cầu, chống hình thành huyết khối, làm tăng lưu lượng máu cho động mạch vành, chống thiếu máu cơ tim trên thực nghiệm cũng chứng minh thuốc có tác dụng làm giảm áp lực tĩnh mạch cửa

+Paeoniflorin có tác dụng kháng viêm và hạ sốt.

-Liều dùng: 06-15g [2], [3], [7], [17].



Hình 1.3. Xích thước

1.4.1.4. Huyết giác

-Tên khoa học: *Pleomele cochine chinensis* Merr.

-Bộ phận dùng: Lõi gỗ

-Tính vị quy kinh:

-Công dụng: Dùng chữa những trường hợp bị thương, máu tím bầm không lưu thông.

-Tác dụng dược lý: Sơ bộ nghiên cứu tác dụng giãn mạch trên tai thỏ, thấy chất tan trong rượu với nồng độ 1/270 có tác dụng giãn mạch (Báo cáo tốt nghiệp của Đặng thị Mai An, Hà nội, 1961)

-Liều dùng: 10-20g [2], [3], [7], [17].



Hình 1.4. Huyết giác

1.4.1.5. Đương Quy

-Tên khoa học: *Angelica sinensis* (Oliv) Diels. Họ Hoa tán (Apiaceae)

-Bộ phận dùng: Rễ đương quy (*Raddix Angelicase Sinensis*)

-Tính vị quy kinh: Vị ngọt cay ôn, qui kinh Can Tâm Tỳ.

-Công dụng: Đương qui có tác dụng bổ huyết, hoạt huyết, chỉ huyết. Chủ trị chứng tâm can huyết hư, tổn thương do té ngã, đau tê chân tay (tý thống ma mộc, chứng huyết hư trường táo

- Sách Danh y biệt lục: " ôn trung chỉ thống, trừ khách huyết nội bế, trúng phong kinh, không ra mồ hôi, thấp tý, trúng ác khách khí, hư lãnh, bổ ngũ tạng, sinh cơ nhục".
- Sách Cảnh nhạc toàn thư, bản thảo chính: " Đương qui vị ngọt mà nặng, nên chuyên bổ huyết, khí nhẹ mà cay nên hành huyết, bổ trung hữu động, hành trung hữu bổ, thành huyết trung chi khí dược, huyết trung chi thần dược dã., lúc dùng bổ, thuốc có tác dụng dưỡng vinh bổ huyết, bổ khí sinh tân, an ngũ tạng, cường hình thể, ích thần chí, đối với bệnh hư tổn, không bệnh nào là không dùng được"

-Thành phần hóa học: Butylidene phthalide, n-valerophenone-o-carboxylic acid, dihydrophthalic, sucrose, vitamine B₁₂, carotene, beta-sitosterol.

-Tác dụng dược lý:

+Đương qui có tác dụng làm dẫn động mạch vành, tăng lưu lượng máu của động mạch vành, giảm tiêu hao lượng oxy của cơ tim, giảm ngưng tập của tiểu cầu, chống sự hình thành huyết khối, có tác dụng làm giảm rối loạn nhịp tim và hạ lipid huyết. Đương qui có tác dụng làm dẫn huyết quản ngoại vi, làm dịu co thắt cơ trơn của huyết quản ngoại vi, tăng lưu lượng máu; vì thế mà Đương qui có tác dụng giảm đau. Tinh dầu Đương qui làm huyết áp tăng nhưng chất hòa tan trong nước thì làm hạ huyết áp.

+Tác dụng giảm đau, an thần do tinh dầu Đương qui.

+Có tác dụng bảo vệ gan, phòng ngừa glycogen gan giảm thấp.

-Liều dùng: 5-15g [2], [3], [7], [17].



Hình 1.5. Đương Quy

1.4.1.6. Thục địa

-Tên khoa học: *Rehmannia glutinosa* Libosch.

-Bộ phận dùng: Rễ cây sinh địa đã chế biến (*Radix Rehmanniae glutinosae praeparata*)

-Tính vị quy kinh: Ngọt hơi ôn, qui kinh Can thận.

-Công dụng:

- Sách Trân châu nang: "đại bổ huyết hư, bất tức thông huyết mạch, ích khí lực".

- Sách Bản thảo tùng tân: " tư thận thủy cốt tủy, lợi huyết mạch, bổ ích chân âm, làm rõ tai mắt, làm đen râu tóc. Còn bổ tỳ âm, trị cử tả, trị lao thương phong tý, âm hư phát nhiệt, ho khan, ho có đờm, suyễn, tức khó thở. sau khi mắc bệnh chân đùi đau nhức, tất cả chứng can thận âm hư, bách bệnh hư tổn là chủ dược thuốc tráng thủy"

-Thành phần hóa học: B-sitosterol, mannitol, stigmasterol, campesterol, rehmannin, catalpol, arginine, glucose.

-Tác dụng dược lý:

+Nước sắc Địa hoàng có tác dụng kháng viêm. Đối với chuột cống, thực nghiệm gây sưng tấy bằng Formalin vùng chân đùi, thuốc làm giảm sưng rõ.

+Thuốc có tác dụng cường tim, hạ áp, cầm máu, bảo vệ gan

-Liều dùng: 10-30g [2], [3], [7], [17].



Hình 1.6. Thục địa

1.4.1.7. Cốt toái bổ

-Tên khoa học: *Drynaria fortunei* (kunze) J.Sm.

-Bộ phận dùng: Thân rễ (*Rhizoma drynariae*)

-Tính vị quy kinh: Vị đắng, ôn, qui kinh Can thận.

-Công dụng: Thuốc có tác dụng: bổ thận, làm mạnh gân xương, hoạt huyết hóa ứ, cầm máu giảm đau.

Trị chứng thận hư, đau lưng, đau răng, ù tai, té ngã chấn thương gân xương.

- Sách Bản thảo thuật: " trị yêu thống hành tý, trúng phong, hạc tất phong, tiết tả, lâm, di tinh ".
- Sách Dược tính bản thảo: "chủ cốt trung độc khí phong huyết thống, ngũ lao lục cực, mồm méo xéch tay co cứng, thương nhiệt hạ lãnh" .

-Thành phần hóa học: Naringin

-Tác dụng dược lý:

+Có tác dụng rõ phòng ngừa lipid huyết cao, làm giảm lipid máu cao và phòng ngừa được chứng xơ mỡ mạch.

+Cốt toái bồ có tác dụng tăng cường sự hấp thu Calci của xương, nâng cao lượng Phospho và calci trong máu giúp cho chóng liền xương. Thuốc có tác dụng giảm đau và an thần.

-Liều dùng: 10-20g [2], [3], [7], [17].



Hình 1.7. Cốt toái bồ

1.4.1.8. Hương phụ

-Tên khoa học: *Cyperus rotundus* L., Họ Cói-Cyperaceae

-Bộ phận dùng: Thân rễ (*Rhizoma cyperi*)

-Tính vị quy kinh: Vị cay hơi đắng, hơi ngọt, tính bình. Qui kinh Can, Tam tiêu.

-Công dụng: Hương phụ có tác dụng sơ can lý khí

Chủ trị các chứng: Can khí uất trệ

-Sách Thang dịch bản thảo: " Hương phụ huyết trung chi khí dược dã. Dùng trong bài thuốc băng lậu, là thuốc ích khí mà chỉ huyết cũng có thể khử huyết ngưng"

-Thành phần hóa học: Beta-pinene, Camphene, 1,8-Cineole, Limonene, p-Cymene, Cyperene, Seli-natriene, Beta-selinene, Alpha-cyperone, Beta-cyperone, Patchoulenone, Alpha-rotunol, Beta-rotunol, Cyperol, Isocyperon, Co-padiene, Epoxygaine, Cyperolone, Rotundole, Kobusone, Isokobusone, Glucose, Fructose.

-Tác dụng dược lý:

+Cồn chiết xuất Hương phụ có tác dụng kháng viêm, giảm đau và giải nhiệt nhẹ. Có tác dụng an thần đối với trung khu thần kinh.

+ Thuốc có tác dụng cường tim và hạ áp.

-Liều dùng: 6-12g [2], [3], [7], [17].



125. CỎ GẤU
(1. Dạng chung; 2. Bông nhỏ; 3. Nhị; 4. Nhụy)

Hình 1.8. Hương phụ

1.4.1.9. Uy linh tiên

-Tên khoa học: *Clematis chinensis* Osbeck. Họ Mao lương (Ranunculaceae)

-Bộ phận dùng: Rễ

-Tính vị quy kinh: Vị cay mặn, ôn. Qui kinh Bàng quang.

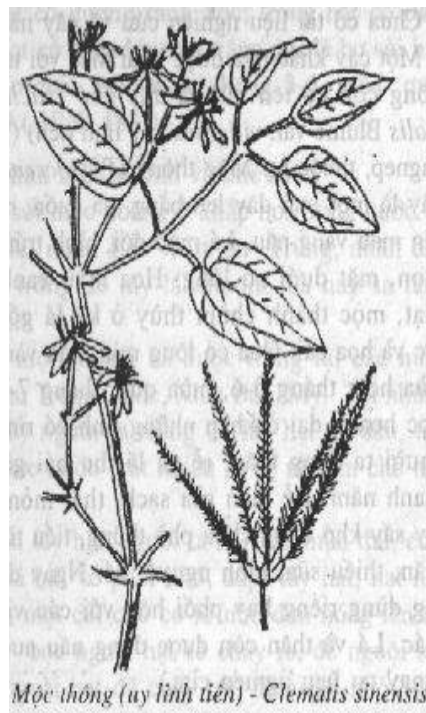
-Công dụng: Trừ phong thấp, thông kinh lạc, chỉ tý thông. Chủ trị phong thấp tý thông, gân co giật Sách

- Bản thảo chính nghĩa: " các chứng đàm thấp, huyết ngưng khí trệ, chứng thực dùng thích hợp. Thuốc dùng trị các chứng phong hàn thấp ngưng trệ, các khớp co duỗi khó khăn, chứng trúng phong không nói được, chân tay bại, mồm méo".

-Thành phần hóa học: Anemonin, anemonol, sterol, saponin, phenol, oleanolic acid, đường.

-Tác dụng dược lý: Nước sắc của thuốc có tác dụng ức chế tụ cầu vàng, trực khuẩn lỵ *Shigella*. Thành phần anemonin trong thuốc có tác dụng ức chế đối với một số khuẩn Gram dương và Gram âm, nấm.

-Liều dùng: 3- 6g [2], [3], [7], [17].

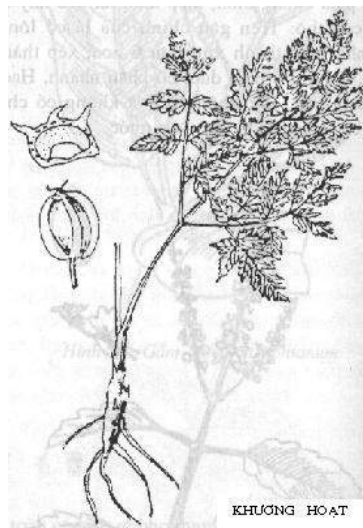


Hình 1.9. Uy linh tiên

1.4.1.10. Khương hoạt

-Tên khoa học: *Notopterygium incisium* Ting Mss. Họ Hoa Tán (Apiaceae)

- Bộ phận dùng: Rễ và thân rễ (*Rhizoma Notopterygii*)
- Tính vị quy kinh: vị cay đắng tính ấm qui kinh Bàng quang, Can, Thận
- Công dụng: Tán hàn. Trừ phong thấp giảm đau.
- Thành phần hóa học: có tinh dầu. Các hoạt chất khác chưa thấy có tài liệu nghiên cứu.
- Liều dùng: 4-12g [2], [3], [7], [17].



Hình 1.10. Khương hoạt

1.4.1.11. Bán Hạ

- Tên khoa học: *Pinellia ternatae* (Thunb) Brelt. Họ Ráy (Araceae)
- Bộ phận dùng: Thân rễ (*Rhizoma Typhonii trilobati*)
- Tính vị quy kinh: tính bình, vị đắng hơi cay. Vào 3 kinh phế, can và tỳ.
- Công dụng: thấp đàm, hàn đàm thượng xung gây động phong, đàm trọc hung tý, hàn ẩm ẩu thổ, chứng kết hung
- Thành phần hóa học: Coniine, protoanemonin, homogentisic acid, nicotine, aspartic acid, glutamic acid, arginine, beta-sitosterol, cholesterol.
- Liều dùng: 5-10g [2], [3], [7], [17].



110. CHÓC (1. Dạng chung; 2. Cụm hoa)

Hình 1.11. Bán Hạ

1.4.1.12. Cam Thảo

-Tên khoa học: *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.

-Bộ phận dùng: Rễ (*Radix Glycyrrhizae*)

-Tính vị quy kinh: Vị ngọt, tính bình, qui kinh Tỳ Vị Phế Tâm.

-Công dụng: điều hòa tính vị và tác dụng của thuốc.

+Sách Dược tính bản thảo: " dưỡng thận khí nội thương".

+Sách Cảnh nhạc toàn thư bản thảo chính: " Cam thảo vị ngọt, tính trung hòa, tác dụng điều bổ do vậy dùng với thuốc có độc thì giải độc, dùng với thuốc có tác dụng mạnh thì làm cho hòa hoãn, thuốc giải biểu thêm Cam thảo sẽ tăng tác dụng. Thuốc hạ có thêm Cam thảo thì tác dụng hòa hoãn. Cam thảo tăng thêm tác dụng bổ khí của Sâm Kỳ, giúp Thục địa trị chứng âm hư nguy kịch. Thuốc trừ nhiệt tà kiện gân cốt, kiện tỳ vị, trường cơ nhục, theo khí vào phần khí, theo huyết vào phần huyết, không nơi nào là không đến được nên có tên là Quốc lão!".

-Thành phần hóa học: Glycyrrhizic acid, glycyrrhetic acid, glycyrrhizin, uralenic acid, liquiritigenin, isoliquiritigenin, liquiritin, neoliquiritin, neoisoliquiritin, licurazid.

-Tác dụng dược lý: Glycyricin của Cam thảo có tác dụng làm hạ mỡ rõ rệt nhưng không có tác dụng phòng xơ mỡ động mạch.

-Liều dùng: 4-12g [2], [3], [7], [17].



Hình 1.12. Cam thảo

1.4.2. Phân tích viên Hoá Ứ Hoàn theo YHCT:

Theo y học cổ truyền, thuốc hoạt huyết hoá ứ là những thuốc có tác dụng thông lợi huyết mạch, thúc đẩy huyết hành, tiêu tán huyết ứ. Các thuốc này từ xưa đến nay đã có nhiều tên gọi như: Thuốc hoà huyết, hoạt huyết, tán huyết, hành huyết, phá huyết, trục ứ huyết, chủ ác huyết. Phần lớn có vị ôn, tính ấm, vị cay đắng. Vị cay có tính năng tán ứ, hành trệ; vị đắng có tính năng làm tiết lợi thông giáng, tính ấm làm thông huyết mạch, thúc đẩy huyết hành. Muốn khí hành, huyết hành thì cũng nên lưu tâm đến vấn đề tư bổ can thận

Phép tắc quan trọng nhất trong điều trị thông phong là: “Trị phong tiên trị huyết, huyết hành, phong tất diệt“, câu nói đó chứng minh nguồn gốc gây ra thông phong là do huyết không lưu thông, ta phân biệt các nguyên nhân để có pháp điều trị thích hợp.

Hải Thượng Lãn Ông cũng từng nói chữa phong thấp cần dùng nhiều thuốc bổ khí huyết và cốt yếu là 2 kinh can thận.

Bởi vậy bài thuốc gia truyền Hoá Ứ Hoàn có tác dụng bồi bổ gan thận, từ đó khí huyết được lưu thông, từ đó trừ được phong tà

Xuất xứ bài thuốc “Hoá Ứ Hoàn” là bài thuốc gia truyền của dòng tộc họ Hoàng được tạo thành bởi sự phối ngũ của 14 vị thuốc gồm: Quy bản, Hà thủ ô, Xích thược, Huyết giác, Đương Quy, Thục địa, Cốt toái bổ, Hương phụ, Uy linh tiên, Khương hoạt, Bán Hạ, Cam Thảo.

Trong đó:

- Xích thược lương huyết, giải độc, tiêu ung, Huyết giác hoạt huyết hóa ứ, làm quân, Uy linh tiên có tác dụng trị hàn thấp ngưng trệ cứng khớp làm quân

- Khương hoạt có tác dụng tán hàn, trừ thấp giảm đau có tác dụng hoạt huyết giảm đau, Bán hạ có tác dụng trừ đàm thấp, Cốt toái bổ bổ thận, mạnh gân xương, hoạt huyết hóa ứ, giảm đau là thần

- Cốt toái bổ bổ thận, mạnh gân xương, hoạt huyết hóa ứ, giảm đau; Quy bản tư âm tiềm dương, ích thận kiện cốt ; Hà thủ ô, ích huyết khu can phong, bổ thận ; Thục địa bổ huyết, thông huyết mạch; Đương quy bổ huyết, hoạt huyết là tá có tác dụng bồi bổ khí huyết là tá.

- Cam thảo là sứ có tác dụng điều hòa các vị thuốc

Các vị thuốc hài hòa, vừa công vừa bổ, vừa táo vừa nhuận.

Theo kinh nghiệm nhiều năm dòng họ đã dùng để điều trị cho bệnh nhân có các triệu chứng: sưng, nóng, đỏ, đau đau các khớp, đặc biệt là có tác dụng điều trị đối với các trường hợp sưng đau ngón chân cái.

Đây là bài thuốc Gia truyền đã được dùng trong thực tế điều trị (Phụ lục 2) ; tuy nhiên để chứng minh một cách khoa học một bài thuốc cổ truyền, chúng tôi thực hiện đề tài trên thực nghiệm

Bài thuốc đã được đăng ký sản xuất dưới dạng Thực phẩm bảo vệ sức khỏe (Phụ Lục 1)

- Quy cách đóng gói và dạng dùng: Viên hoàn cứng, Đóng trong gói thiếc, mỗi gói 5g; Bao bì ngoài: Hộp cứng, mỗi hộp chứa 25 gói thiếc.

- Công dụng: Khu phong trừ thấp, thanh nhiệt giải độc, hoá ứ, giảm đau, thông kinh hoạt lạc

- Liều dùng: Ngày uống 3 lần, mỗi lần 01 gói sau khi ăn 30' đến 01h

- Số đăng ký sản phẩm: 1539/2018/ĐKSP

- Sản xuất tại Xí nghiệp CP Hãng thuốc thể thao – Lô D6-4 Khu Công nghiệp Tây Bắc ga; Phường Đông Thọ, TP. Thanh Hóa, Tỉnh Thanh Hóa

- Nhà Phân phối: Công ty CP Đông dược Cụ Cử Thâm; Trụ sở: LK118-DV5, Yên Lộ, Yên Nghĩa, Hà Đông, Hà Nội

Chủ trì:

+ Tiêu chuẩn sản phẩm: Đạt tiêu chuẩn của Nhà sản xuất và yêu cầu của DDVN V

+ Theo YHHĐ: Các nguyên liệu trong bài thuốc được dùng dưới dạng nguyên liệu khô và đạt tiêu chuẩn



Hình 1.13. Sản phẩm Hoá Ấ Hoàn.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Thuốc nghiên cứu

Hóa Ú Hoàn

- Ngày sản xuất : 30/6/2019

- Lô sản xuất : 05/2019

-Hạn Sử Dụng : 30/6/2022

*Chuẩn bị mẫu

- Chuẩn bị thuốc để thử tác dụng dược lý: Cân một lượng vừa đủ viên "Hóa ú hoàn" (theo tính toán liều cho động vật thí nghiệm); cho vào cối sạch, thêm nước, nghiền kỹ cho thành hỗn dịch; cho ra cốc đong, cho đủ lượng nước để được dung dịch thuốc 1:1 (1ml dịch thuốc tương đương 1g thuốc.) để cho chuột uống.

- Trong nghiên cứu trên thực nghiệm tùy từng thí nghiệm sẽ pha loãng với nước thành các nồng độ khác nhau để cho động vật uống.

- Liều dùng trên người 5gram/lần x 3lần/ngày

+Liều trên chuột nhắt (hệ số quy đổi 12): 3,6 gam/kg/ngày

+Liều trên chuột cống (hệ số quy đổi 6): 1,8 gam/kg/ngày

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu trên thực nghiệm

- Chuột nhắt trắng, chủng *Swiss*, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng $20 \pm 2g$ do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp.

- Chuột cống trắng chủng *Wistar*, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 190 – 230g do Trung tâm cung cấp động vật thí nghiệm Đan Phượng – Hà Tây cung cấp.

Động vật được nuôi 5 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội.

2.1.3. Hoá chất và máy móc phục vụ nghiên cứu

2.1.3.1. Hoá chất phục vụ nghiên cứu

- Oxonic acid potassium salt (Sigma-Aldrich, Đức)
- CMC-Na (Nhật Bản)
- Viên nén Allopurinol STADA® 300 mg
- Kit định lượng acid uric (Hungary)
- Aspirin 100 mg (dạng viên bao tan trong ruột) do Công ty cổ phần Traphaco sản xuất.
- Codein phosphat do Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương cung cấp.
- Nước muối sinh lý 0,9% (dạng tiêm truyền) do Công ty B. Braun Việt Nam sản xuất.
- Kit định lượng protein của hãng Hospitex Diagnostics (Italy)

2.1.3.2. Máy móc phục vụ nghiên cứu

- Máy đo viêm Plethysmometer No 7250 của hãng Ugo - Basile (Italy).
- Máy Hot plate model – DS37 của Ugo-Basile (Italy).
- Máy đo phản ứng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer 37450 của Ugo Basile (Italy).
- Máy sinh hóa bán tự động Erba của Ấn Độ.
- Máy xét nghiệm huyết học cho động vật Boule Exigo của hãng Boule Medical AB (Thụy Điển).
- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001g.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Tác dụng hạ acid uric máu:

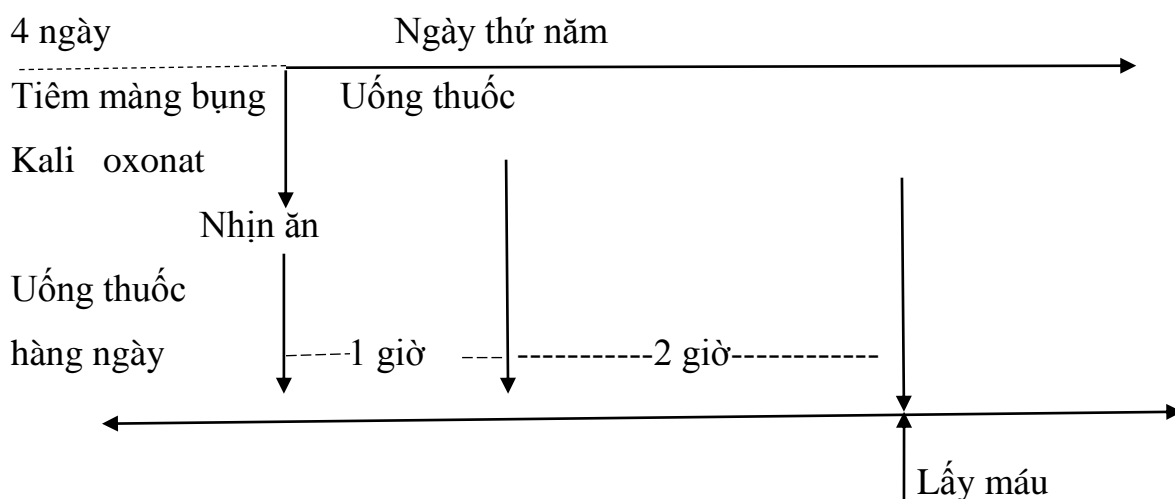
Gây mô hình tăng acid uric máu trên chuột nhắt trắng bằng cách tiêm màng bụng một lần duy nhất hỗn dịch kali oxonat liều 500 mg/kg [81].

Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (đôi chứng): Uống nước cất
- Lô 2 (mô hình): Uống nước cất + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.
- Lô 3 (chứng dương): Uống allopurinol liều 20 mg/kg + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.
- Lô 4 (Hóa úr liều thấp): Uống Hóa úr liều 3,6 g/kg + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.
- Lô 5 (Hóa úr liều cao): Uống Hóa úr liều 7,2 g/kg + tiêm màng bụng hỗn dịch kali oxonat.

Chuột được uống dung môi pha thuốc (nước cất), thuốc đối chứng hoặc chế phẩm thử với cùng thể tích 0,2 mL/10g trọng lượng chuột vào một giờ nhất định hàng ngày trong vòng 5 ngày trước khi gây mô hình. Trước khi dùng nước cất hoặc thuốc thử 1,5 giờ, chuột không được ăn nhưng được uống nước bình thường. Ngày thứ năm của nghiên cứu, 1 giờ trước khi uống thuốc lần cuối, chuột ở các lô được tiêm màng bụng kali oxonat liều 500 mg/kg (lô chứng trắng được tiêm dung môi pha kali oxonat là CMC-Na 0,5%) với thể tích 0,1 mL/10g thể trọng chuột. Sau khi uống thuốc lần cuối 2 giờ, giết chuột, lấy máu động mạch cảnh định lượng nồng độ acid uric huyết thanh.

Quy trình tiến hành thí nghiệm được miêu tả như sau:



Hình 2.1. Quy trình thí nghiệm tác dụng hạ acid uric trên động vật thực nghiệm

2.2.2. Tác dụng chống viêm cấp

2.2.2.1. Mô hình gây phù chân chuột bằng carrageenan

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

- Lô 1 (Mô hình): uống nước cất 0,2 mL/10g.
- Lô 2 (Chứng dương): uống aspirin liều 200 mg/kg.
- Lô 3 (Hóa ứ liều thấp): uống Hóa ứ liều 1,8 g/kg (liều tương đương với liều dùng trên lâm sàng với hệ số quy đổi trên chuột cống là 6).
- Lô 4 (Hóa ứ liều cao): uống Hóa ứ liều 3,6 g/kg (liều gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng).

Chuột được uống thuốc 5 ngày liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm bằng cách tiêm carrageenin 1% (pha trong nước muối sinh lý) với thể tích 0,05 mL/chuột vào gan bàn chân sau, bên phải của chuột [83], [84]

Đo thể tích chân chuột (đến khớp cổ chân) bằng máy đo viêm Plethysmometer No 7250 vào các thời điểm: trước khi gây viêm (V_0); sau khi gây viêm 2 giờ (V_2), 4 giờ (V_4), 6 giờ (V_6) và 24 giờ (V_{24}). Kết quả được tính theo công thức của Fontaine.

- Độ tăng thể tích chân của từng chuột được tính theo công thức:

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

Trong đó: V_0 là thể tích chân chuột trước khi gây viêm

V_t là thể tích chân chuột sau khi gây viêm

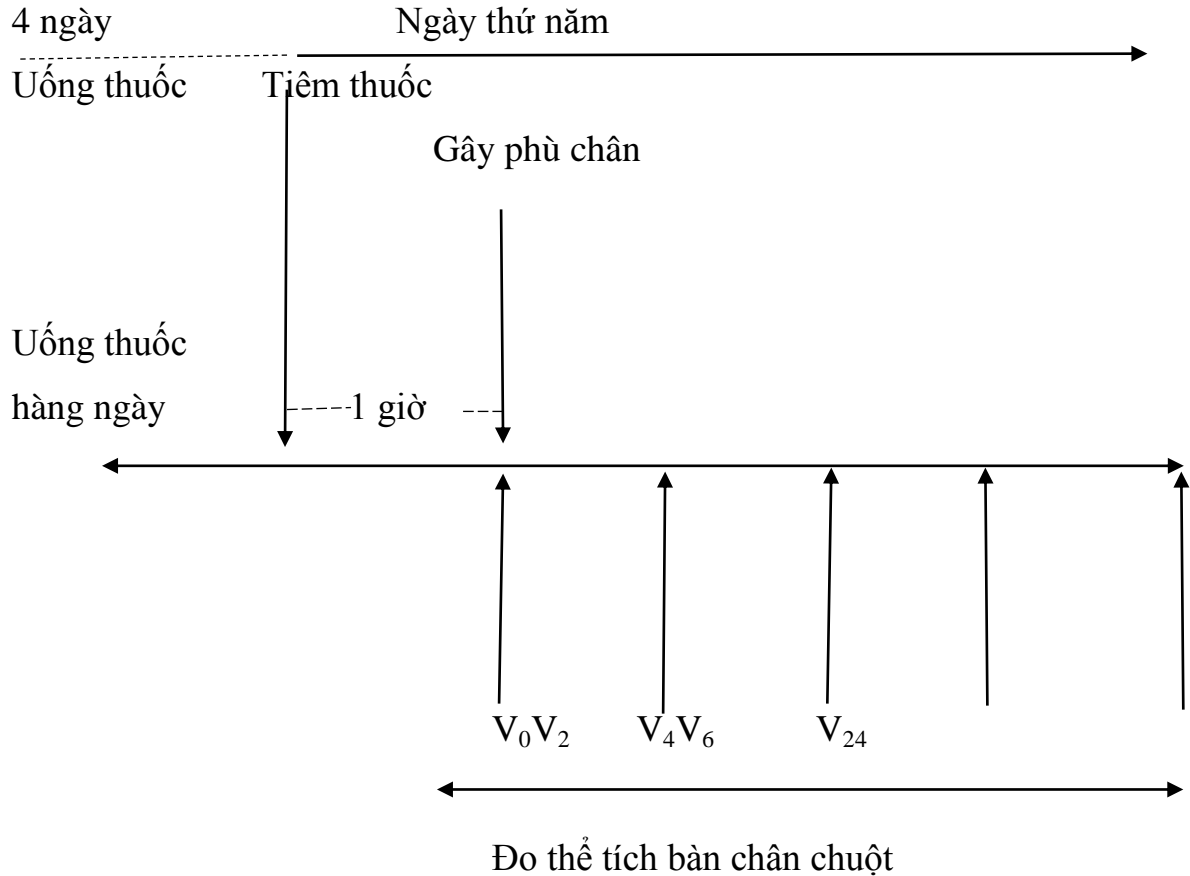
- Tác dụng chống viêm của thuốc được đánh giá bằng khả năng ức chế phản ứng phù (I%)

$$I\% = \frac{\overline{\Delta V_c\%} - \overline{\Delta V_t\%}}{\overline{\Delta V_0\%}} \times 100$$

Trong đó: ΔV_c : trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô mô hình

ΔV_t : trung bình độ tăng thể tích chân chuột ở lô uống thuốc

Quy trình tiến hành thí nghiệm được mô tả như sau:



Hình 2.2. Quy trình thí nghiệm tác dụng chống viêm trên mô hình gây phù bàn chân chuột cống trắng

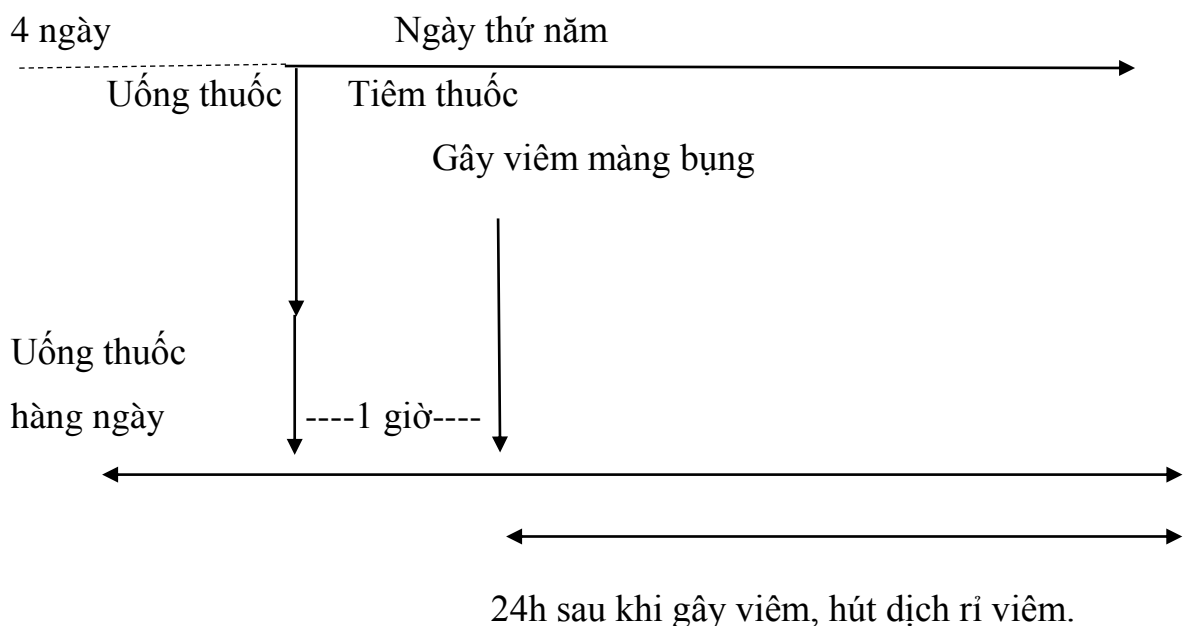
2.2.2.2. Mô hình gây viêm màng bụng

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô nghiên cứu như sau:

- Lô 1 (Mô hình): uống nước cất 0,2 mL/10g.
- Lô 2 (Chứng dương): uống aspirin liều 200 mg/kg.
- Lô 3 (Hóa úc liều thấp): uống Hóa úc liều 1,8 g/kg (liều tương đương với liều dùng trên lâm sàng với hệ số quy đổi trên chuột cống là 6).
- Lô 4 (Hóa úc liều cao): uống Hóa úc liều 3,6 g/kg (liều gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng).

Chuột được uống nước cất hoặc thuốc 5 ngày liên tiếp trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, sau khi uống thuốc thử 1 giờ, gây viêm màng bụng chuột bằng dung dịch carrageenin 0,1 g + formaldehyd 1,5 mL, pha vừa đủ trong 100 mL nước muối sinh lý, với thể tích tiêm 1 mL/100g vào ổ bụng mỗi chuột. Sau gây viêm 24 giờ, mở ổ bụng chuột hút dịch rỉ viêm, đo thể tích, đếm số lượng bạch cầu/mL dịch rỉ viêm và định lượng protein trong dịch rỉ viêm [83], [55].

Quy trình tiến hành thí nghiệm được mô tả như sau:



Hình 2.3. Quy trình thí nghiệm tác dụng chống viêm trên mô hình gây viêm màng bụng chuột

2.2.3. Tác dụng giảm đau

2.2.3.1. Phương pháp mâm nóng

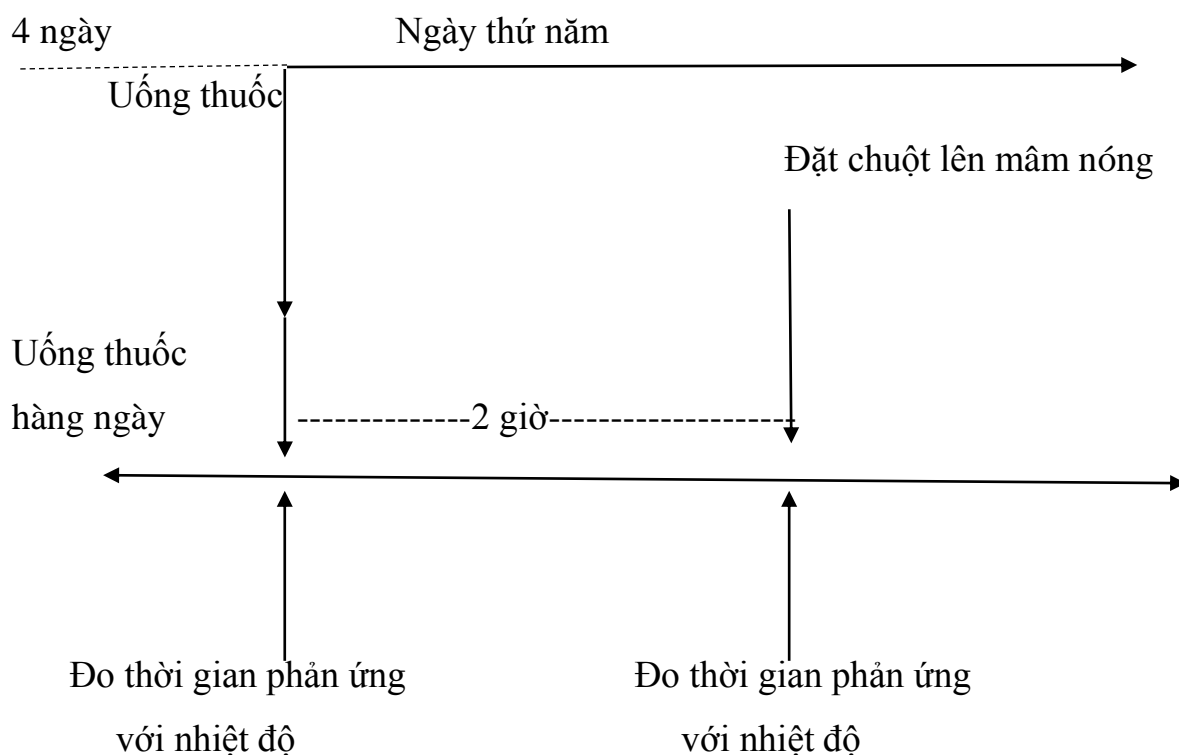
Chuột nhắt trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất liều 0,2 mL/10g/ngày.
- Lô 2: uống codein phosphat 20 mg/kg.
- Lô 3: uống Hóa ứ liều 7,2 g/kg/ngày.
- Lô 4: uống Hóa ứ liều 3,6 g/kg/ngày.

Chuột các đượ uống nước hoặc thuốc mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng, với thể tích 0,2 mL/10g/ngày trong 5 ngày liên tục.

Đo thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối cùng 1 giờ. Đặt chuột lên mâm nóng (hot plate) luôn duy trì ở nhiệt độ 56⁰C bằng hệ thống ổn nhiệt. Tính thời gian từ lúc đặt chuột lên mâm nóng đến khi chuột liếm chân sau. Loại bỏ những chuột phản ứng quá nhanh (trước 8 giây) hoặc quá chậm (sau 30 giây). So sánh thời gian phản ứng với kích thích nhiệt trước và sau khi uống thuốc thử [83] [85]

Quy trình tiến hành thí nghiệm đượ mô tả như sau:



Hình 2.4. Quy trình thí nghiệm tác dụng giảm đau của HUH bằng phương pháp mâm nóng

2.2.3.2. Phương Pháp rê kim

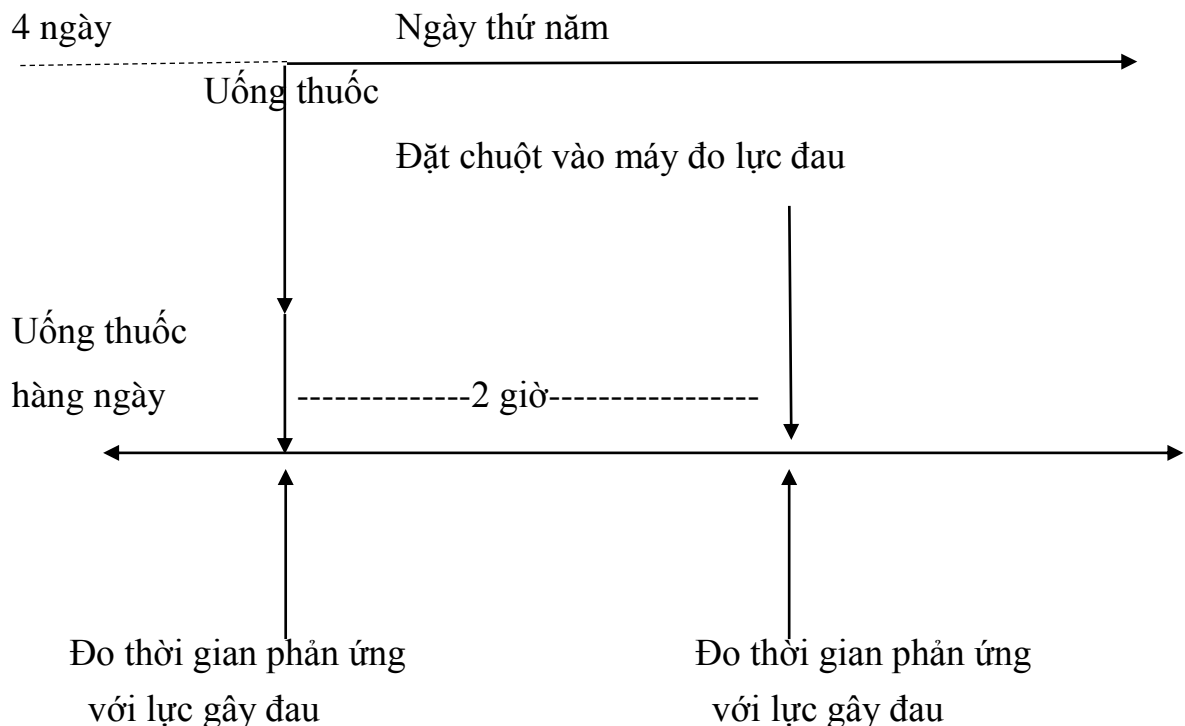
Chuột nhất trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con

- Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất liều 0,2mL/10g/ngày
- Lô 2: uống aspirin 150 mg/kg
- Lô 3: uống Hóa ứ liều 7,2 g/kg/ngày.
- Lô 4: uống Hóa ứ liều 3,6 g/kg/ngày.

Chuột các lô được uống nước hoặc thuốc mỗi ngày 1 lần vào buổi sáng, với thể tích 0,2 mL/10g/ngày trong 5 ngày liên tục

Đo thời gian phản ứng với đau của chuột và lực gây đau đối với chuột (sử dụng máy Dynamic Plantar Aesthesiometer 37450 của Ugo Basile) trước khi uống thuốc và sau khi uống thuốc lần cuối cùng 1 giờ. So sánh thời gian phản ứng với kích thích đau trước và sau khi uống thuốc thử [86].

Quy trình tiến hành thí nghiệm được mô tả như sau:



Hình 2.5. Quy trình thí nghiệm tác dụng giảm đau của HUH bằng máy đo ngưỡng đau

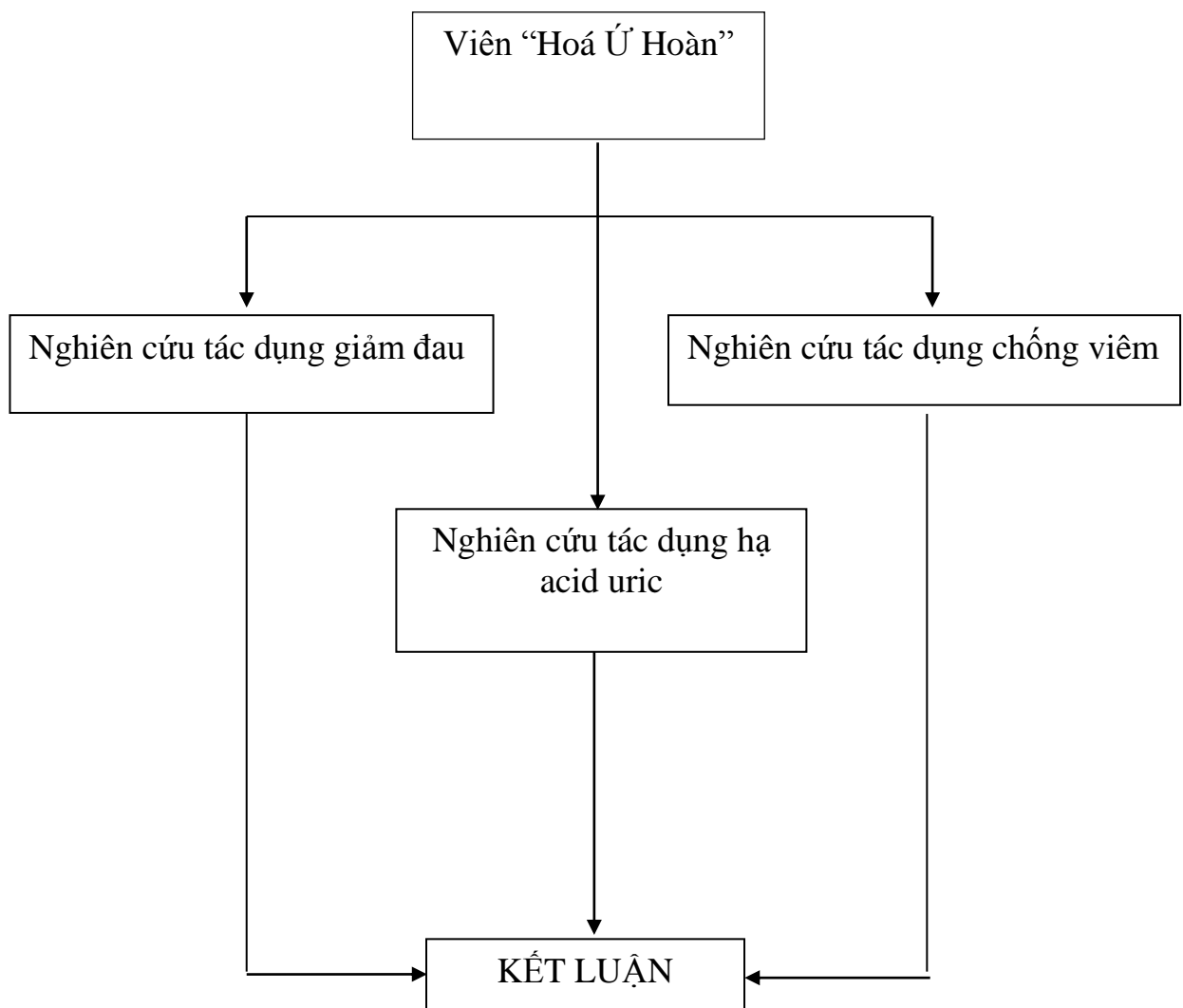
2.2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Bộ môn Dược lý trường Đại học Y Hà Nội.

2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 sử dụng test thống kê thích hợp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

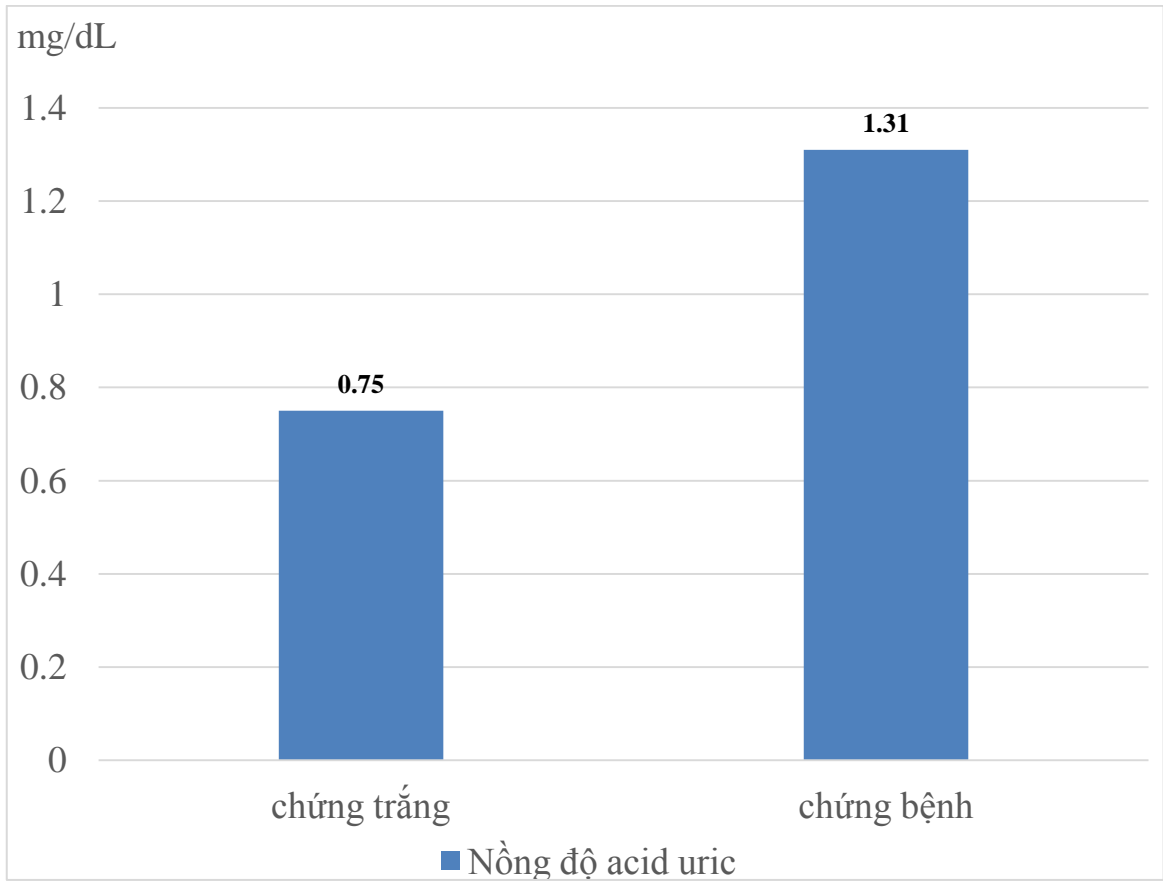
3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VỀ TÁC DỤNG HẠ ACID URIC

3.1.1. Gây Tăng acid uric bằng kali oxonat

Bảng 3.1 Mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat

Lô nghiên cứu	n	Nồng độ acid uric (mg/dL)
Lô 1 (chứng trắng)	10	0,75 ± 0,12
Lô 2 (chứng bệnh)	10	1,31 ± 0,31***

*** $p < 0,001$ so với lô chứng trắng (Student's *t*-test)



Biểu đồ 3.1 Mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat

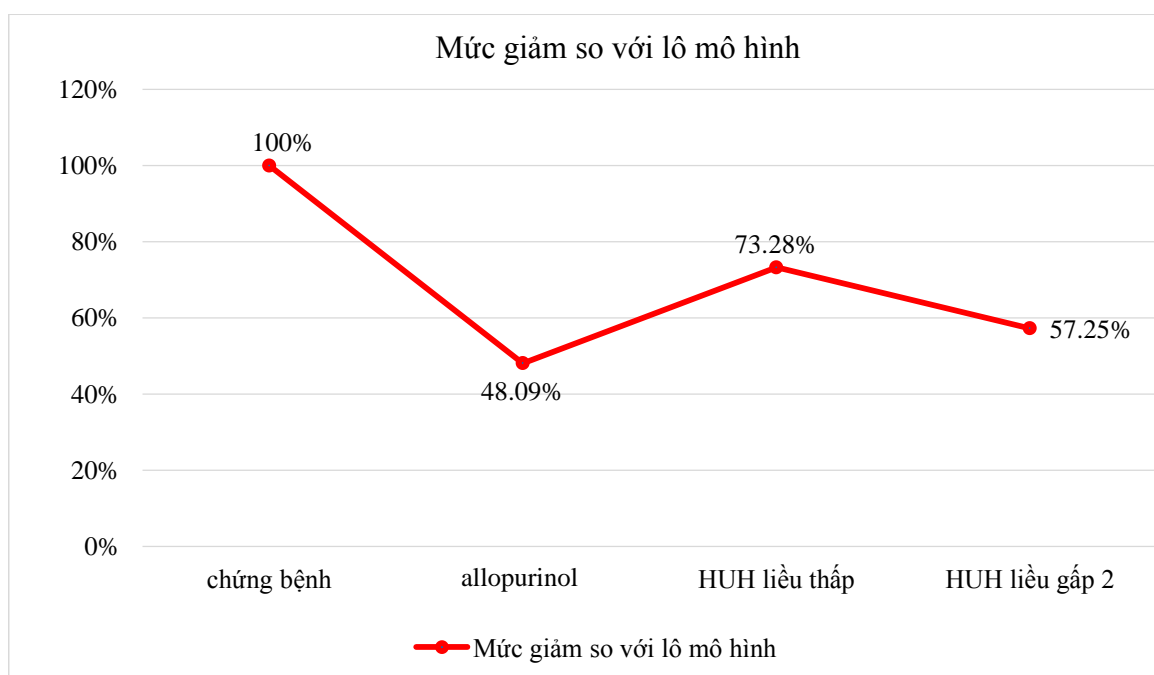
Nhận xét: Kết quả bảng 3.1 cho thấy nồng độ acid uric của lô chứng bệnh tăng cao có ý nghĩa thống kê so với lô chứng trắng ($p \leq 0,001$).

3.1.2. Kết quả thử tác dụng hạ acid uric của viên “Hóa ú hoàn” (HUH) trên thực nghiệm

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của HUH lên nồng độ acid uric trong máu chuột

Lô nghiên cứu	n	Acid uric (mg/dL)	Mức giảm so với lô mô hình
Chứng bệnh	10	1,31 ± 0,31	
Allopurinol 20 mg/kg	10	0,63 ± 0,06 ^{ΔΔΔ}	51,91%
Hóa ú liều 3,6 g/kg	10	0,96 ± 0,07 ^{ΔΔ}	26,72%
Hóa ú liều 7,2 g/kg	10	0,75 ± 0,22 ^{ΔΔΔ} p ₅₋₄ < 0,01	42,75%

^{ΔΔ}p < 0,01; ^{ΔΔΔ}p < 0,001 so với lô chứng bệnh (Student's t-test)



Biểu đồ 3.2. Ảnh hưởng của HUH lên nồng độ acid uric trong máu chuột

Nhận xét:

Kết quả bảng 3.2 cho thấy, viên hoàn Hóa ú ở cả 2 mức liều nghiên cứu đều làm giảm rõ rệt nồng độ acid uric máu so với lô mô hình ($p < 0,05$). Hóa ú liều 7,2 g/kg thể hiện tác dụng hạ acid uric máu tốt hơn liều 3,6 g/kg ($p < 0,01$).

3.2. TÁC DỤNG CHỐNG VIÊM CẤP

3.2.1. Mô hình gây phù chân chuột

Bảng 3.3. Tác dụng chống viêm cấp của viên hoàn Hóa ú trên mô hình gây phù chân chuột nhất

Lô nghiên cứu	Sau 2 giờ (V ₁)		Sau 4 giờ (V ₂)		Sau 6 giờ (V ₃)		Sau 24 giờ (V ₄)	
	Độ phù (%)	% giảm phù	Độ phù (%)	% giảm phù	Độ phù (%)	% giảm phù	Độ phù (%)	% giảm phù
Mô hình	20,37 ± 6,54		35,21 ± 10,91		35,18 ± 9,87		2,88 ± 0,84	
Aspirin 200 mg/kg	8,28 ± 2,48 ^{***}	59,35	18,77 ± 5,94 ^{***}	46,70	27,35 ± 8,26 [*]	22,24	1,54 ± 0,40 ^{***}	46,60
Hóa ú 1,8 g/kg	24,90 ± 7,86	-22,25	36,68 ± 8,09	-4,16	39,87 ± 10,12	-13,35	2,91 ± 0,75	-1,06
Hóa ú 3,6 g/kg	24,72 ± 7,52	-21,38	37,22 ± 8,09	-5,69	40,43 ± 10,28	-14,94	2,87 ± 0,74	0,36

*p<0,05; ***p<0,001 so với lô mô hình (Student's t-test)

Nhận xét:

Kết quả bảng 3.3 cho thấy:

- Aspirin liều 200 mg/kg có tác dụng chống viêm rõ rệt, thể hiện ở tác dụng làm giảm rõ thể tích phù chân chuột ở tất cả các thời điểm sau 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 24 giờ sau khi gây viêm cấp so với lô mô hình ($p < 0,05$ và $0,001$).
- Thể tích chân chuột ở các lô uống viên hoàn Hóa ú đều chưa có sự khác biệt so với lô mô hình ở tất cả các thời điểm đo ($p > 0,05$).

3.2.2. Mô hình gây viêm màng bụng

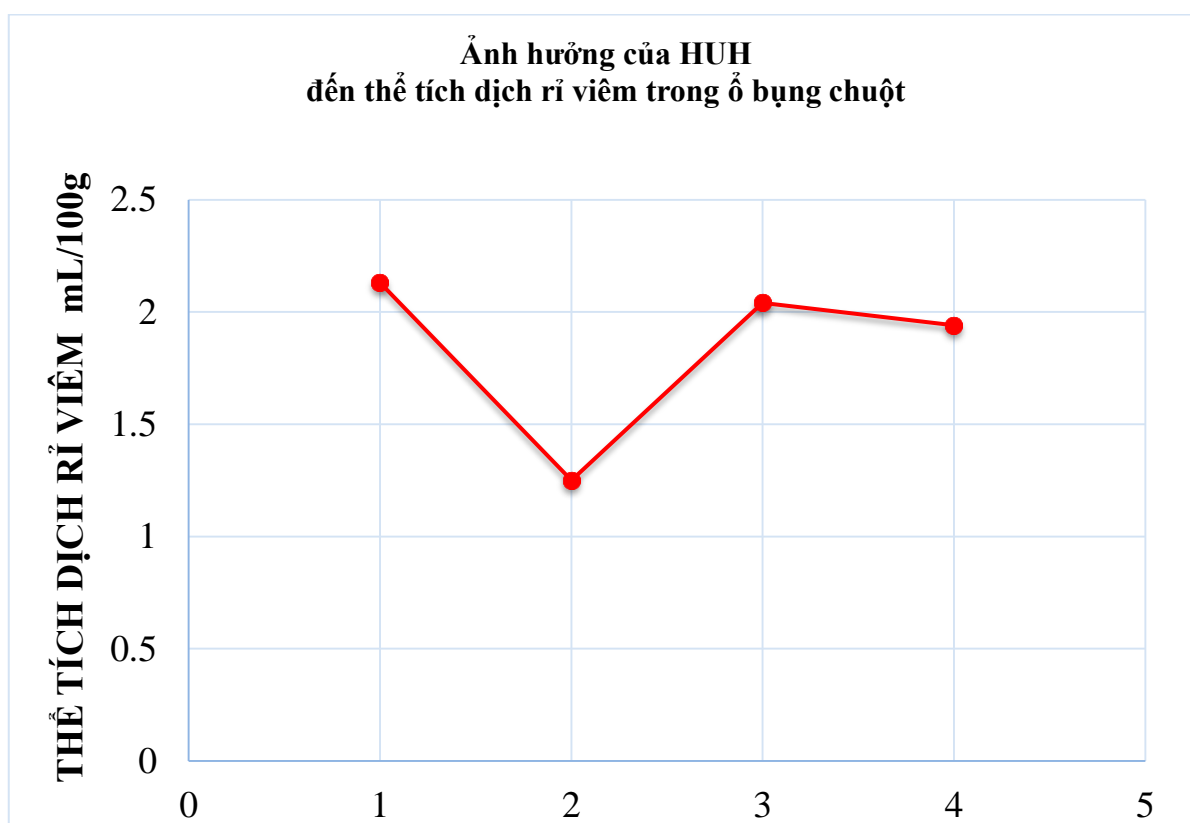
Tác dụng chống viêm cấp của viên Hoá ứ trên mô hình gây viêm màng bụng

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của viên hoàn Hóa ứ đến thể tích dịch rỉ viêm

Lô nghiên cứu	n	Thể tích dịch rỉ viêm (mL/100g)
Lô 1: Mô hình	6	2,13 ± 0,10
Lô 2: Aspirin 200 mg/kg	6	1,25 ± 0,28***
Lô 3: HUH 1,8 g/kg	6	2,04 ± 0,39 ⁺⁺
Lô 4: HUH 3,6 g/kg	6	1,94 ± 0,61 ⁺

*** $p < 0,001$ so với lô mô hình (Student's t-test)

⁺ $p < 0,05$; ⁺⁺ $p < 0,01$ so với lô aspirin (Student's t-test)



Biểu đồ 3.4. Ảnh hưởng của viên HUH đến thể tích dịch rỉ viêm trong ổ bụng chuột

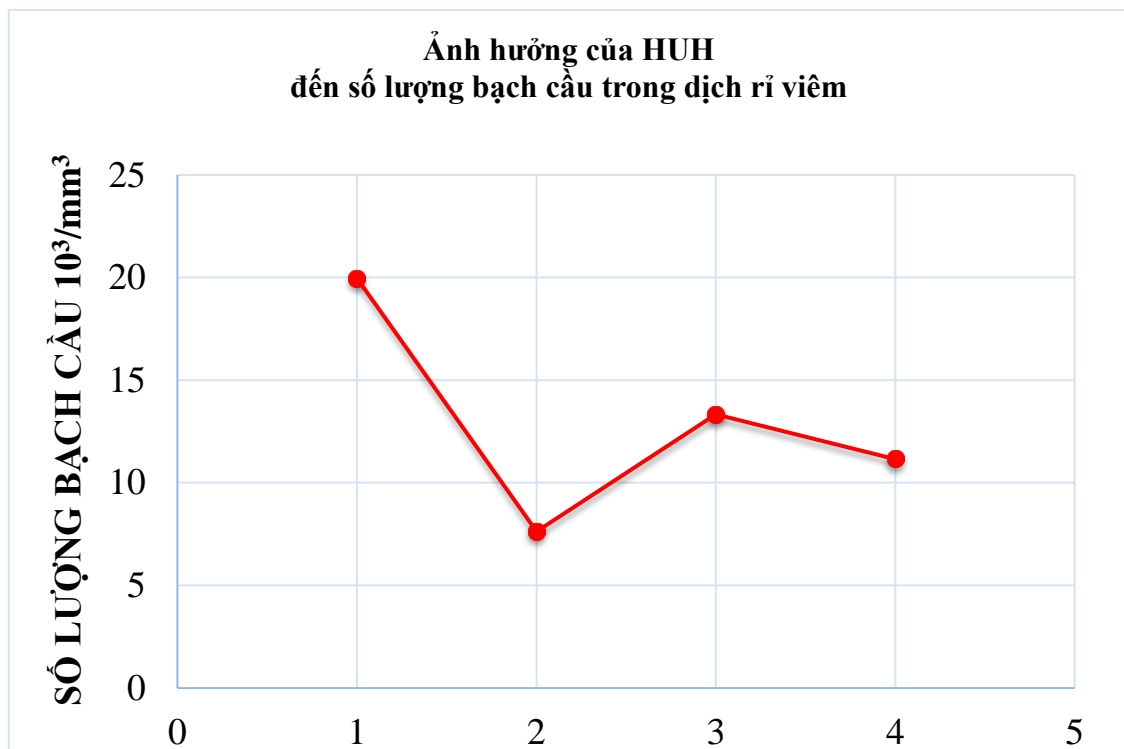
Nhận xét: Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy, viên hoàn Hóa ú ở cả hai mức liều nghiên cứu đều có xu hướng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của viên HUH đến số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm

Lô nghiên cứu	n	Số lượng bạch cầu ($10^3/\text{mm}^3$)
Lô 1: Mô hình	6	$19,95 \pm 3,95$
Lô 2: Aspirin 200 mg/kg	6	$7,62 \pm 1,53^{***}$
Lô 3: Hóa ú 1,8 g/kg	6	$13,32 \pm 2,51^{***+++}$
Lô 4: Hóa ú 3,6 g/kg	6	$11,15 \pm 3,67^{**}$

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô mô hình (Student's t-test)

+++ $p < 0,001$ so với lô aspirin (Student's t-test)



Biểu đồ 3.5: Ảnh hưởng của viên HUH đến số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm

Nhận xét:

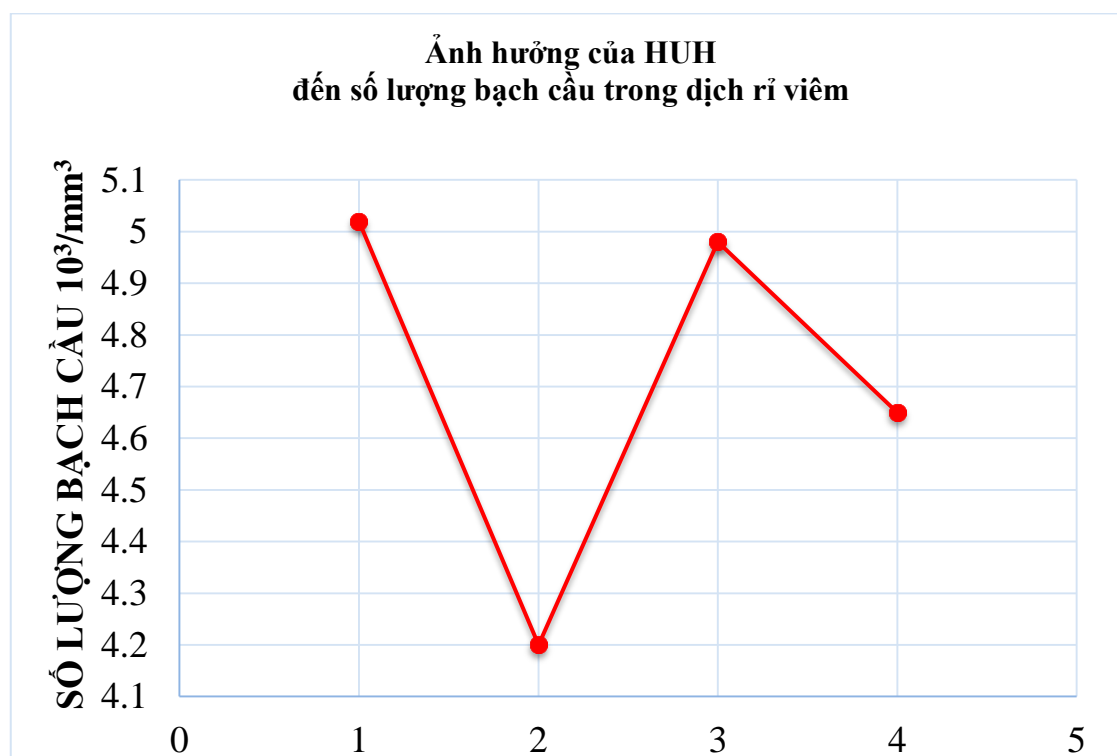
Kết quả ở bảng 3.5 cho thấy, aspirin và viên hoàn Hóa ú ở cả hai mức liều nghiên cứu thể hiện tác dụng chống viêm với số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của viên HUH đến hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm

Lô nghiên cứu	n	Hàm lượng protein (g/dL)
Lô 1: Mô hình	6	5,02 ± 0,62
Lô 2: Aspirin 200 mg/kg	6	4,20 ± 0,44*
Lô 3: Hóa ú 1,8 g/kg	6	4,98 ± 0,42 ⁺⁺
Lô 4: Hóa ú 3,6 g/kg	6	4,65 ± 0,45

* $p < 0,05$ so với lô mô hình (Student's *t*-test)

⁺⁺ $p < 0,01$ so với lô aspirin (Student's *t*-test)



Biểu đồ 3.6: Ảnh hưởng của viên HUH đến hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm

Nhận xét:

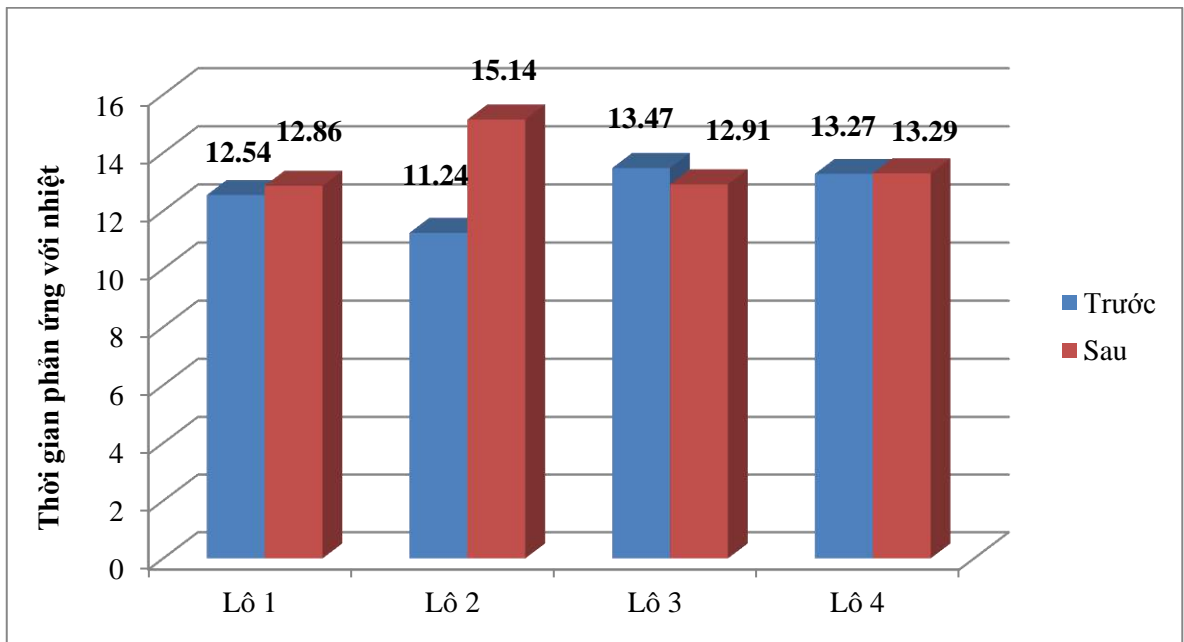
Kết quả ở bảng 3.6 cho thấy, hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm ở các lô uống viên hoàn Hóa ú đều không có sự thay đổi đáng kể so với lô mô hình ($p > 0,05$).

3.3. TÁC DỤNG GIẢM ĐAU**3.3.1. Phương pháp hâm nóng:**

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của viên Hóa ú hoàn lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng

Lô chuột	n	Thời gian phản ứng với nhiệt độ		P _{trước-sau}
		Trước	Sau	
Lô 1 (Chứng sinh học)	10	12,54 ± 3,25	12,86 ± 2,31	> 0,05
Lô 2 (Codein 20 mg/kg)	10	11,24 ± 3,35	15,14 ± 1,87*	<u>< 0,01</u>
Lô 3 (Hóa ú 7,2 g/kg/ngày)	10	13,47 ± 3,63	12,91 ± 3,53	> 0,05
Lô 4 (Hóa ú 3,6 g/kg/ngày)	10	13,27 ± 3,18 p ₄₋₃ > 0,05	13,29 ± 4,13 p ₄₋₃ > 0,05	> 0,05

* $p < 0,05$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)



Biểu đồ 3.7: Ảnh hưởng của viên HUH lên thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột nhắt trắng

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy:

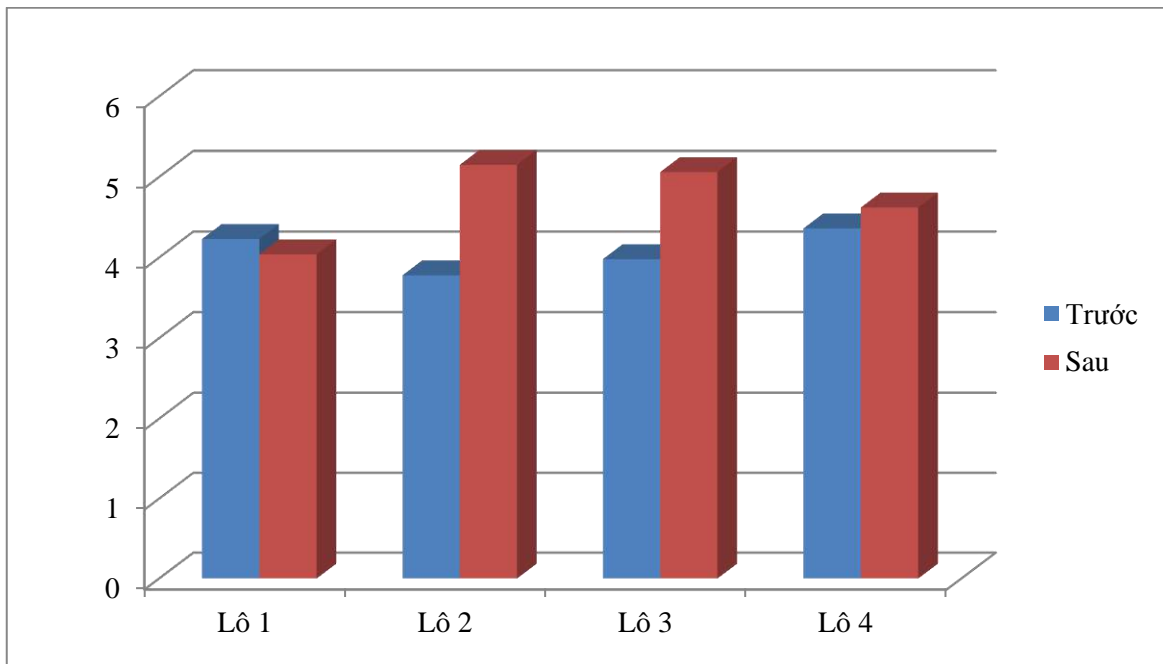
- Không có sự khác biệt về thời gian phản ứng với nhiệt độ ở tất cả các lô nghiên cứu tại thời điểm trước uống thuốc.
- Codein có tác dụng kéo dài rõ rệt thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột so với thời điểm trước khi uống codein ($p < 0,01$) và so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$).
- Viên hoàn Hóa ú ở cả 2 mức liều nghiên cứu đều không làm thay đổi thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột so với thời điểm trước khi uống thuốc và so với lô chứng sinh học.

3.3.2. Phương pháp rê kim:

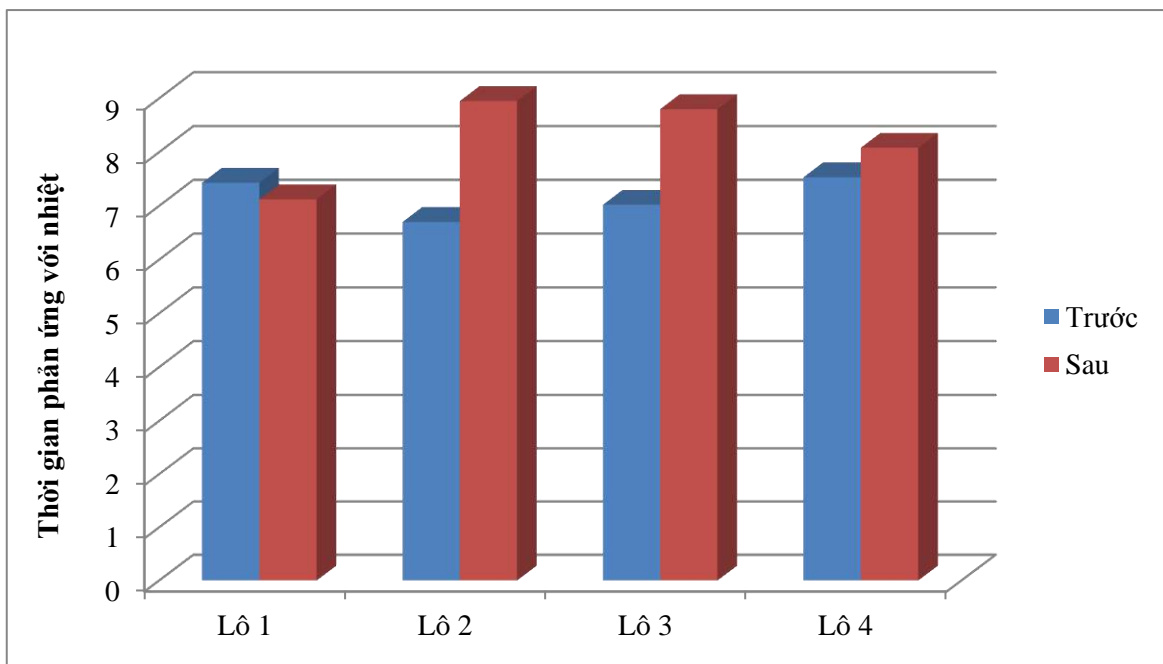
Bảng 3.8 Tác dụng giảm đau của viên HUH trên chuột nhắt trắng bằng máy đo ngưỡng đau

Lô chuột	n	Lực gây đau trên máy đo ngưỡng đau (gam)		Thời gian phản ứng đau (giây)	
		Trước	Sau	Trước	Sau
Lô 1 (Chứng sinh học)	10	4,23 ± 1,38	4,04 ± 0,76	7,43 ± 2,28	7,12 ± 1,22
Lô 2 (Aspirin 150 mg/kg)	10	3,78 ± 1,18	5,15 ± 1,47* p_{trước-sau} < 0,01	6,70 ± 1,93	8,95 ± 2,42* p_{trước-sau} < 0,01
Lô 3 (Hóa ú 7,2 g/kg)	10	3,98 ± 0,80	5,06 ± 1,32* p_{trước-sau} < 0,05	7,02 ± 1,26	8,80 ± 1,98* p_{trước-sau} < 0,05
Lô 4 (Hóa ú 3,6 g/kg)	10	4,36 ± 1,30	4,62 ± 0,90 p _{trước-sau} > 0,05 p ₄₋₃ > 0,05	7,53 ± 2,09	8,08 ± 1,49 p _{trước-sau} > 0,05 p ₄₋₃ > 0,05

*p < 0,05 so với lô chứng sinh học (Student's t-test)



Biểu đồ 3.8: Ảnh hưởng của viên HUH đến ngưỡng đau trên chuột thí nghiệm (gam)



Biểu đồ 3.9: Ảnh hưởng của HUH đến thời gian phản ứng đau

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 8 cho thấy:

- Không có sự khác biệt về lực gây phản xạ đau và thời gian đáp ứng với đau của chuột ở tất cả các lô nghiên cứu tại thời điểm trước uống thuốc.
- Aspirin 150 mg/kg có tác dụng làm tăng rõ rệt lực gây phản xạ đau và thời gian đáp ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột (p so với lô chứng sinh học < 0,05 và p so với trước khi uống aspirin < 0,01).
- Hóa úc liều 7,2 g/kg có tác dụng làm tăng đáng kể thời gian đáp ứng với đau và lực gây phản xạ đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so với lô chứng sinh học và so với trước khi uống thuốc thử (p < 0,05).
- Hóa úc liều 3,6 g/kg có xu hướng làm tăng lực gây phản xạ đau và thời gian đáp ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê khi so với lô chứng sinh học và so với thời điểm trước khi uống thuốc thử (p > 0,05).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. TÁC DỤNG HẠ ACID URIC MÁU CỦA BÀI THUỐC HUH

** Về mô hình gây tăng acid uric đã triển khai áp dụng*

- Để đánh giá được tác dụng hạ acid uric máu của thuốc thử cần tiến hành nghiên cứu trên các mô hình động vật đã gây tăng acid uric. Hiện nay, mô hình gây tăng acid uric bằng các chất ức chế enzym uricase được dùng khá phổ biến trong nghiên cứu thực nghiệm. Enzym uricase hay urat oxidase là một enzym chuyển hóa purin, xúc tác cho quá trình chuyển hóa acid uric thành allantoin trong hầu hết các động vật có vú trừ người và một số loại linh trưởng. Do đó, việc dùng các chất ức chế enzym uricase (trong đó có kali oxonat) sẽ gây tích lũy acid uric và làm tăng nồng độ acid uric trong máu. Do đó mô hình gây tăng cấp acid uric trên chuột thí nghiệm bằng kali oxanat được các nhà nghiên cứu sử dụng rất phổ biến để đánh giá tác dụng hạ acid uric của thuốc [51], [54]. Nguyên nhân có thể do mô hình thực hiện không quá phức tạp, mức tăng acid uric trong máu động vật hợp lý, thí nghiệm tiến hành trong thời gian ngắn, kết quả thu được cho phép kết luận định tính chất thử có hay không có tác dụng hạ acid huyết thanh trên cơ thể sống, khá phù hợp với các nghiên cứu sàng lọc ban đầu. 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.

- Việc triển khai mô hình này phục vụ cho luận án cũng đã thành công, trên chuột nhắt trắng, nồng độ acid uric của lô gây tăng cao gấp 1,5-2 lần so với lô bình thường (chúng trắng). Mức tăng này cũng tương tự như các

nghiên cứu khác trên thế giới có sử dụng mô hình gây tăng acid uric trên thực nghiệm bằng kali oxonat[51], [54].

- Về liều kali oxonat và thời gian gây tăng cấp acid uric, một số nghiên cứu tương tự sử dụng chuột nhắt trắng cho thấy, tiêm màng bụng kalioxat 250mg/kg có thể gây tăng acid uric máu sau 2 giờ. Trong nghiên cứu của Kong L.D và của Mo S.F, chuột nhắt trắng tiêm màng bụng kali oxonat 250mg/kg sau 2 giờ có mức tăng acid uric huyết thanh khoảng 75% so với bình thường[54],[60]. Khi đề tài triển khai mô hình trên chuột nhắt trắng, mức liều này chỉ thể hiện khả năng gây tăng sau 3h, tăng 59% so với bình thường. Kết quả cũng tương tự đối với mức liều 375mg/kg, trong khi kali oxonat liều 500mg/kg thể hiện tác dụng gây tăng acid uric máu rõ rệt sau hai giờ tiêm màng bụng và tiếp tục kéo dài sau 3 giờ, tại thời điểm này nồng độ acid uric tăng khoảng 62-66% so với bình thường. Có thể nhận thấy, 3 giờ sau khi tiêm kali oxonat là thời điểm tăng acid uric tương đối ổn định trên chuột nhắt trắng trong nghiên cứu này.

- Dung môi sử dụng để pha hỗn dịch kali oxonat cũng là một yếu tố ảnh hưởng trong việc triển khai mô hình. Nước muối sinh lý được một số tác giả công bố là dung môi để pha hỗn dịch kali oxonat[51], [61]. Tuy nhiên, thực tế khi triển khai mô hình cho thấy, sử dụng dung môi này không gây tăng được nồng độ acid uric huyết thanh có ý nghĩa thống kê mặc dù mức liều lên tới 500mg/kg. Nguyên nhân có thể do hỗn dịch không đồng nhất, sa lắng nhanh, do đó không chính xác về liều dùng cho từng động vật, khả năng sai lệch kết quả rất lớn. Vì thế không nên sử dụng nước muối sinh lý để pha hỗn dịch kali oxonat. Hỗn hợp dung môi propyleneglycol/ nước cũng được một số tác giả sử dụng[54]. Dung môi này phân tán hóa chất khá tốt. Kết quả triển khai cho thấy, kali oxonat trong propyleneglycol/ nước với liều 500mg/ kg có khả năng gây tăng acid uric huyết thanh nhưng động vật bị đau đớn khi tiêm, do đó quá

trình lấy máu cũng khó khăn hơn. Nguyên nhân thuộc về dung môi propyleneglycol, mặc dù tỷ lệ propyleneglycol/ nước đã được thay đổi, giảm dần từ 50/50 xuống 30/70. Trong nghiên cứu dược lý thực nghiệm hiện nay, vấn đề đạo đức y sinh học đang ngày càng được chú trọng. Các nhà khoa học không chỉ hạn chế tối đa số lượng động vật sử dụng vào nghiên cứu mà còn giảm thiểu việc gây đau đớn kéo dài cho động vật. Chính vì vậy, chỉ nên dùng dung môi này không còn lựa chọn nào phù hợp hơn, sử dụng CMC-Na 0,5% để pha hỗn dịch kali oxonat cho thấy hợp lý hơn cả. Hỗn dịch ổn định tương đối tốt, tiêm thuốc và lấy máu động vật dễ dàng. Do đó, đây là dung môi được lựa chọn để phân tán kali oxonat trong toàn bộ các thí nghiệm của đề tài này.

-Lựa chọn chứng dương: Allopurinol là thuốc có tác dụng hạ acid uric hiệu quả và được lựa chọn hàng đầu để hạ acid uric trên bệnh nhân gút. Cơ chế tác dụng của thuốc đã được chứng minh làm ức chế enzym xanthin oxidase, do đó ức chế quá trình tổng hợp acid uric trong cơ thể. Do đó, chúng tôi chọn allopurinol làm thuốc chứng dương cho mô hình gây tăng acid uric máu. Kết quả cho thấy allopurinol có tác dụng hạ acid uric rõ rệt so với lô chứng bệnh với mức giảm là 51,91%.

**** Về tác dụng hạ acid uric của bài thuốc HUH trên mô hình gây tăng acid uric bằng kali oxonat.***

Việc áp dụng mô hình gây tăng acid uric cấp bằng kali oxonat để khảo sát bước đầu tác dụng trên bệnh Gout thực nghiệm của HUH. Liều dùng của HUH 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 3 lần để được mức liều thử nghiệm, từ đó chọn liều phù hợp nhất trong thực nghiệm. Kết quả cho thấy, trên mô hình gây tăng cấp acid uric bằng kali oxonat, thuốc HUH với liều 3,6g/kg và 7,2g/kg đều có khả năng giảm nồng độ acid uric huyết thanh chuột nhất trắng thực nghiệm, tỷ lệ giá so với lô chứng bệnh lần lượt là 26,72% và 42,75%. Viên hoàn Hóa ứ ở cả 2 mức liều

nghiên cứu đều làm giảm rõ rệt nồng độ acid uric máu so với lô mô hình ($p < 0,05$). Hóa úc liều 7,2 g/kg thể hiện tác dụng hạ acid uric máu tốt hơn liều 3,6 g/kg ($p < 0,01$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Allopurinol là thuốc có tác dụng hạ acid uric khá mạnh, được lựa chọn hàng đầu để hạ acid uric trên bệnh nhân Gout. Cơ chế tác dụng của thuốc đã được chứng minh là ức chế rõ rệt xanthin oxidase, làm giảm mạnh nồng độ acid uric trong máu. Trong các nghiên cứu tương tự, allopurinol đều thể hiện tác dụng hạ acid uric trên chuột. Vì vậy, allopurinol thể hiện tác dụng hạ acid uric trên chuột bình thường với tỷ lệ 51,91% là hoàn toàn có thể lý giải được. Trên mô hình gây tăng cấp, quá trình sinh chuyển hóa acid uric của động vật bị thay đổi, dẫn đến tăng acid uric thì khả năng một thuốc có thể can thiệp giảm mức tăng này xuống sẽ cao hơn so với cơ thể bình thường. Thuốc HUH đã thể hiện tác dụng hạ acid uric ở cả 2 liều nhờ thuốc tác dụng vào quá trình thải trừ acid uric qua thận, trong đó liều cao thể hiện kết quả hạ acid uric rõ ràng. Thuốc HUH gồm các vị thuốc như Quy bản, Hà thủ ô, Xích thược, Huyết giác, Đương Quy, Thục địa, Cốt toái bổ, Hương phụ, Linh tiên, Khương hoạt, Bán Hạ, Cam Thảo

4.2. TÁC DỤNG GIẢM ĐAU VÀ CHỐNG VIÊM CỦA BÀI THUỐC HUH

4.2.1. Tác dụng chống viêm của bài thuốc HUH.

Tình trạng viêm cấp được đặc trưng bởi các triệu chứng cổ điển: nóng, đỏ, sưng và đau. Đánh giá mức độ phù (sưng) là một chỉ số nghiên cứu rất hữu ích trong các mô hình gây viêm cấp tại chỗ trên thực nghiệm. Hai mô hình thực nghiệm được lựa chọn để đánh giá tác dụng chống viêm cấp của bài thuốc HUH là mô hình gây phù chân chuột cống bằng carrageenin và mô hình gây viêm màng bụng bằng carrageenin và formaldehyd [59].

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. Carrageenin là một polysaccharid được sunfat hóa có nguồn gốc từ một số loài tảo. Tiêm carrageenin 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 carrageenin gây ra, có sự giải phóng lần lượt các chất trung gian hóa học của quá trình viêm, như histamin, 5-hydroxitriptamin, bradykinin, và cuối cùng là các prostaglandin. Các bạch cầu trung tính di chuyển vào mô viêm sẽ giải phóng vào khoảng gian bào các gốc tự do oxygen gây độc (như O_2^- , H_2O_2 và OH^-), các gốc oxygen này sẽ phản ứng với nitơ oxit hình thành các gốc tự do phản ứng (như $ONOO^-$, NO_2^- và NO_3^-) làm tăng cường và khuếch đại phản ứng viêm. Trong các phương pháp sàng lọc áp dụng chống viêm của thuốc, một trong những kỹ thuật được dùng phổ biến nhất là dựa trên khả năng ức chế mức độ phù bàn chân sau của chuột sau khi tiêm chất gây viêm [61]. Mô hình gây phù bàn chân chuột bằng carrageenin được Winter khởi xướng từ những năm 60 của thế kỷ trước cho 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 [61] [71]. Carrageenin có bản chất là sulfopolygalactosid - một polysaccharid, được chế tạo từ loài tảo đỏ *Chondrus crispus*. Carrageenin 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 carrageenin, phản ứng viêm gồm hai giai đoạn. Giai đoạn 1 (0- 2,5 giờ sau khi tiêm carrageenin), 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, leukotrien và prostaglandin. Giai đoạn này kéo dài do sự giải phóng prostaglandin. 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.

- Mô hình gây phù bàn chân chuột bằng carrageenin cũng được lựa chọn và áp dụng ngay từ giai đoạn đầu để xác định khả năng chống viêm của bài thuốc HUH. Aspirin là một thuốc giảm đau chống viêm mạnh được sử dụng trong giảm đau chống viêm cấp được sử dụng làm thuốc đối chiếu trong mô hình này cũng như mô hình chống viêm khác trong đề tài này. Aspirin 200 mg/kg có tác dụng chống viêm cấp rõ tại thời điểm sau 2h, sau 4h, sau 6h và sau 24h gây viêm ($p < 0,05$ và $p < 0.001$). Thể tích chân chuột ở các lô uống viên hoàn Hóa úr đều chưa có sự khác biệt so với lô mô hình ở tất cả các thời điểm đo ($p > 0,05$). [55].

Sau khi xác định được thuốc HUH không có tác dụng chống viêm trên mô hình gây phù chân, đề tài tiếp tục thử nghiệm mô hình gây viêm màng bụng. Ở mô hình này, đề tài đánh giá tới 3 chỉ số là thể tích dịch rỉ viêm, số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm và hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm[49].

Về thể tích dịch rỉ viêm, Aspirin liều 200mg/kg làm giảm rõ thể tích dịch rỉ viêm ($p < 0,001$). HUH ở cả hai mức liều nghiên cứu đều có xu hướng làm giảm thể tích dịch rỉ viêm so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Về số lượng bạch cầu dịch rỉ viêm, aspirin liều 200mg/kg làm giảm rõ số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm ($p < 0,001$). HUH ở cả 2 liều làm giảm rõ rệt số lượng bạch cầu so với lô chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và 0,01.

Về hàm lượng protein trong dịch rỉ viêm, aspirin 200mg/kg có tác dụng làm giảm hàm lượng protein so với lô chứng sinh học ($p < 0,05$). HUH hàm

lượng protein trong dịch rỉ viêm ở các lô uống viên hoàn Hóa ứ đều không có sự thay đổi đáng kể so với lô mô hình ($p > 0,05$).55].

Như vậy ở mô hình chống viêm HUH ở cả 2 liều chưa có tác dụng làm giảm phù chân chuột trên mô hình gây viêm phù chân chuột bằng carrageenin. HUH liều 1,8g/kg/ngày và 3,6g/kg/ngày ở cả hai mức liều nghiên cứu thể hiện tác dụng chống viêm với số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình.

4.2.2. Tác dụng giảm đau của bài thuốc HUH

Trong các bệnh lý xương khớp viêm dẫn đến đau, triệu chứng viêm và đau thường đi liền với nhau. Tuy nhiên đau có thể do hậu quả của viêm nhưng cũng có thể do tổn thương biến dạng khớp, hẹp khe khớp, tổn thương sụn, bao hoạt dịch... Giảm viêm sẽ dẫn đến giảm đau, tuy nhiên có thể vẫn cần giảm đau liên quan để cơ chế khác [20].

Tác dụng giảm đau của bài thuốc HUH được đánh giá trên các mô hình gây đau bằng nhiều tác nhân khác nhau: tác nhân nhiệt độ (mô hình mâm nóng), tác nhân cơ học (phương pháp rê kim trên máy đo ngưỡng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer) [58], [77].

Mô hình mâm nóng được sử dụng phổ biến để đánh giá tác dụng giảm đau trung ương của thuốc. Bàn chân của chuột nhắt rất nhạy cảm với nhiệt độ mà ở nhiệt độ đó vẫn chưa gây tổn thương da. Đáp ứng của chuột bao gồm: động tác nhảy lên, rút bàn chân và liếm bàn chân. Thuốc giảm đau trung ương có khả năng kéo dài thời gian xuất hiện những đáp ứng này của động vật nghiên cứu. Đau là triệu chứng đầu tiên và điển hình của cơn Gout cấp. Nguyên nhân gây ra đau trong bệnh Gout do hiện tượng gây viêm cấp của tinh thể natri urat. Tuy đây chỉ là một triệu chứng của bệnh nhưng giảm đau cũng là một trong các mục tiêu điều trị Gout. Do đó, đề tài tiến hành nghiên cứu khả năng giảm đau của thuốc HUH trên thực nghiệm[58].

- Mô hình mâm nóng được áp dụng để đánh giá giảm đau trung ương. Trong nghiên cứu dùng tác nhân kích thích là nhiệt độ để đánh giá gián tiếp ngưỡng đau, thuốc giảm đau sẽ kéo dài thời gian phản ứng với nhiệt độ và ngược lại. Tác dụng giảm đau này được coi như giảm đau theo kiểu morphin vì phương pháp “mâm nóng” đánh giá tác dụng giảm đau, nó chỉ nhạy cảm với những thuốc tác dụng lên phần trên của hành tủy, tức là tác động lên vỏ não và trung tâm dưới vỏ (đồi thị) gây ra một phản ứng kích thích hệ thống giảm đau, thể hiện trong phương pháp này là phản ứng vận động làm cho chuột nhấc chân sau và đưa lên liếm. Ở mô hình giảm đau của HUH bằng phương pháp mâm nóng, nhiệt độ duy trì của mâm nóng ở 56°C bằng hệ thống ổn nhiệt bởi ở mức nhiệt độ này là ngưỡng tổn thương mất nước, tế bào và bong, do đó khi thả chuột vào sẽ tác động lên thần kinh và chuột sẽ bắt đầu liếm chân. Codein có tác dụng kéo dài rõ rệt thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột so với thời điểm trước khi uống codein ($p < 0,05$) và so với lô chứng sinh học ($p < 0,01$). Viên hoàn Hóa ú ở cả 2 mức liều nghiên cứu đều không làm thay đổi thời gian phản ứng với nhiệt độ của chuột so với thời điểm trước khi uống thuốc và so với lô chứng sinh học.
- Phương pháp rê kim sử dụng tác nhân cơ học (đầu kim) tác động vào gan bàn chân chuột với lực gây đau tối đa là 5 gam (để tránh gây tổn thương mô) và tốc độ lực là 0,5 gam/giây, chuột sẽ phản ứng bằng cách rút gan bàn chân ra khỏi đầu kim. Thời gian phản ứng đau của từng chuột được ghi lại. Mô hình giảm đau của HUH bằng máy đo ngưỡng đau Dynamic Plantar Aesthesiometer dùng để đánh giá tác dụng giảm đau ngoại biên, phương pháp này để đánh giá phản ứng đau của chuột với lực gây đau trước và sau khi uống thuốc cuối cùng 2 giờ. Aspirin có tác dụng làm tăng rõ rệt lực gây phản xạ đau và thời gian đáp ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của

chuột (p so với lô chứng sinh học và p so với trước khi uống codein đều < 0,05).

Hóa ú liều 7,2 g/kg có tác dụng làm tăng đáng kể thời gian đáp ứng với đau và lực gây phản xạ đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so với lô chứng sinh học và so với trước khi uống thuốc thử (p < 0,05). Hóa ú liều 3,6 g/kg có xu hướng làm tăng lực gây phản xạ đau và thời gian đáp ứng với đau trên máy đo ngưỡng đau của chuột, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê khi so với lô chứng sinh học và so với thời điểm trước khi uống thuốc thử (p > 0,05).[77].

Như vậy, ở 2 mô hình giảm đau trung ương và ngoại biên cho thấy HUH liều dùng 3,6/kg/ngày và 7,2g/kg/ngày uống trong 3 ngày liên tục thể hiện tác dụng giảm đau tốt tại mô hình ngoại biên và chưa thể hiện tác dụng tại mô hình trung ương[58], [77].

4.3. CƠ CHẾ GIẢM ĐAU CHỐNG VIÊM CỦA BÀI THUỐC HUH

Theo kinh nghiệm dân gian các vị thuốc chứa trong HUH có tác dụng điều trị bệnh Gout. Một trong biểu hiện lâm sàng sớm của bệnh Gout là đau và viêm do acid uric làm tăng tiết interleukin-1 β và một loạt các chất trung gian hóa học trong đó có NALP3 (NACHT-Leucin-Rich-Repeat and pyrin Domain- containing protein 3) và inflammasome. Các cytokine, chemokine, protease và các gốc tự do là những chất góp phần trong cơ chế gây viêm cấp và mạn tính trong bệnh Gout[38]. Bốn biểu hiện chính của viêm cấp là sưng, nóng, đỏ, đau[27]. Do vậy, muốn chứng minh tác dụng điều trị Gout của một thuốc ngoài việc nghiên cứu sự thay đổi nồng độ acid uric máu còn cần phải nghiên cứu tác dụng giảm đau và chống viêm. Nhằm góp phần làm sáng tỏ tác dụng và căn cứ khoa học cho việc đánh giá tác dụng điều trị Gout của chế

phẩm HUH trên lâm sàng đề tài thực hiện các nghiên cứu đánh giá tác dụng hạ acid uric, giảm đau và chống viêm trên các mô hình.

Bài thuốc HUH gồm các vị thuốc: Quy bản, Hà thủ ô, Xích thược, Huyết giác, Đương Quy, Thục địa, Cốt toái bổ, Hương phụ, Linh tiên, Khương hoạt, Bán Hạ, Cam Thảo. Dựa trên cơ sở khoa học về tác dụng dược lý theo y học hiện đại và lý luận y học cổ truyền của các vị thuốc, dự đoán cơ chế chống viêm giảm đau của bài thuốc HUH như sau:

- Uy linh tiên Thành phần hóa học: Anemonin, anemonol, sterol, saponin, phenol, oleanolic acid, có tác dụng trừ phong thấp, thông kinh lạc, chỉ tý thống. Chủ trị phong thấp tý thống, gân cơ giật, theo ách bản thảo chính nghĩa nói vị này phù hợp dùng trị các chứng phong hàn thấp ngưng trệ, các khớp co duỗi khó khăn [17].

- Khương hoạt vị cay đắng tính ấm qui kinh Bàng quang, Can, Thận có tác dụng tán hàn. Trừ phong thấp giảm đau.

- Bán Hạ có thành phần hóa học gồm Coniine, protoanemonin, homogentisic acid, nicotine, aspartic acid, glutamic acid, arginine, beta-sitosterol, cholesterol tính bình, vị đắng hơi cay. Vào 3 kinh phế, can và tỳ, có tác dụng trị thấp đàm, hàn đàm thượng xung gây động phong, đàm trọc hung tý.

- Huyết giác sơ bộ nghiên cứu tác dụng giãn mạch trên tai thỏ, thấy chất tan trong rượu với nồng độ 1/270 có tác dụng giãn mạch [87], có công dụng bị thương, máu tím bầm không lưu thông.

- Đương quy có thành phần hóa học gồm Butylidene phthalide, n-valerophenone-o-carboxylic acid, dihydrophthalic, sucrose, vitamine B₁₂, carotene, beta-sitosterol, có tác dụng làm dẫn động mạch vành, tăng lưu lượng máu của động mạch vành, giảm tiêu hao lượng oxy của cơ tim, giảm ngưng tập của tiểu cầu, chống sự hình thành huyết khối, có tác dụng làm giảm rối

loạn nhịp tim và hạ lipid huyết. Đương qui có tác dụng làm dẫn huyết quản ngoại vi, làm dịu cơ thắt cơ trơn của huyết quản ngoại vi, tăng lưu lượng máu; vì thế mà Đương qui có tác dụng giảm đau. Tinh dầu Đương qui làm huyết áp tăng nhưng chất hòa tan trong nước thì làm hạ huyết áp. Theo y học cổ truyền có tác dụng bổ huyết, hoạt huyết, chỉ huyết. Chủ trị chứng tâm can huyết hư, tổn thương do té ngã, đau tê chân tay.

- Xích thược có thành phần hóa học: Tinh bột, tanin, nhựa, chất đường, sắc tố và acid benzoic, tinh dầu, Xích thược tố A, Paeoniflorin có tác dụng làm giãn động mạch vành, chống ngưng tập tiểu cầu, chống hình thành huyết khối, làm tăng lưu lượng máu cho động mạch vành, chống thiếu máu cơ tim trên thực nghiệm cũng chứng minh thuốc có tác dụng làm giảm áp lực tĩnh mạch cửa, theo y học xích thược có tác dụng lương huyết, hoạt huyết, giải độc tiêu ung chỉ thống.

- Thục địa vị ngọt hơi ôn, qui kinh Can thận, theo Trân châu nang đại bổ huyết hư, bất tức thông huyết mạch, ích khí lực đại bổ huyết hư, bất tức thông huyết mạch, ích khí lực có thành phần hóa học: B-sitosterol, mannitol, stigmasterol, campesterol, rehmanning, catalpol, arginine, glucose có tác dụng kháng viêm. Đối với chuột cống, thực nghiệm gây sưng tấy bằng Formalin vùng chân đùi, thuốc làm giảm sưng rõ. Thuốc có tác dụng cường tim, hạ áp, cầm máu, bảo vệ gan.

- Cốt Toái bổ vị đắng, ôn, quy kinh Gan, thận. Có tác dụng bổ thận, làm mạnh gân xương, hoạt huyết hóa ứ, cầm máu giảm đau. Thành phần hóa học có Naringin có tác dụng rõ phòng ngừa lipid huyết cao, làm giảm lipid máu cao và phòng ngừa được chứng xơ mỡ mạch

Chính vì các dược liệu chứa trong thành phần của HUH có nhiều hoạt chất khác như vừa trình bày ở trên nên góp phần dọn gốc tự do, làm vững bền thành mạch, giảm xuất tiết, giảm xâm nhập bạch cầu vào ổ viêm nên góp

phần vào tác dụng chống đau và chống viêm; theo lý luận của YHCT các nhóm thuốc trong bài thuốc phối hợp với nhau với đủ các phương diện có tác dụng thanh nhiệt giải độc, thanh nhiệt táo thấp, trừ phong pháp, hoạt huyết hóa ứ, lợi niệu thông lâm, sinh tân dịch làm hạ acid uric, giảm đau và chống viêm rất tốt, thực sự là công bổ kiêm trị thích hợp với các loại bệnh bản hư tiêu thực, ví dụ như bệnh bệnh Gout. Như vậy, sự phối hợp các nhóm thuốc làm tăng hiệu quả và hạn chế tác dụng phụ. Thông qua kết quả nghiên cứu cho thấy HUH có tác dụng làm giảm acid uric, chống viêm và có xu hướng giảm đau.

KẾT LUẬN

Thực hiện đề tài luận án: "Đánh giá tác dụng dược lý hạ acid uric máu và chống viêm, giảm đau của viên "Hóa Ứ Hoàn" trên động vật thực nghiệm" cho kết quả như sau :

1. VỀ TÁC DỤNG HẠ ACID URIC Tác dụng hạ acid uric máu

Viên hoàn Hóa ứ liều 3,6 g/kg/ngày và 7,2 g/kg/ngày đều thể hiện tác dụng làm giảm acid uric máu trên mô hình gây tăng acid uric máu bằng kali oxonat liều 500 mg/kg, trong đó mức liều cao thể hiện tác dụng tốt hơn mức liều thấp.

2. VỀ TÁC DỤNG GIẢM ĐAU VÀ CHỐNG VIÊM

Tác dụng giảm đau, chống viêm

2.1. Về tác dụng giảm đau của viên HUH:

- + Viên hoàn Hóa ứ ở cả hai mức liều nghiên cứu đều chưa thể hiện tác dụng giảm đau khi đánh giá theo phương pháp này mâm nóng.
- + Viên hoàn Hóa ứ cả hai liều đều có xu hướng kéo dài thời gian đáp ứng với đau và tăng lực gây phản xạ đau so với thời điểm trước uống thuốc và so với lô chứng sinh học, trong đó mức liều 7,2 g/kg thể hiện tác dụng giảm đau tốt hơn khi đánh giá theo phương pháp rê kim.

2.2. Về tác dụng chống viêm cấp của viên HUH

- + Viên hoàn Hóa ứ ở cả hai mức liều 1,8g/kg và 3,6g/kg nghiên cứu đều chưa thể hiện tác dụng giảm phù chân chuột.
- + Viên hoàn Hóa ứ ở cả hai mức liều 1,8g/kg và 3,6g/kg đều thể hiện tác dụng giảm viêm màng bụng thông qua khả năng làm giảm số lượng bạch cầu trong dịch rỉ viêm.

KIẾN NGHỊ VÀ ĐỀ XUẤT

Sau quá trình nghiên cứu trên động vật thực nghiệm và có kết quả nghiên cứu viên Hoá Ú Hoàn đưa ra kiến nghị và đề xuất sau:

- Nghiên cứu đánh giá tính an toàn thông qua độc tính cấp và bán trường diễn.
- Tìm hiểu cơ chế tác dụng acid uric máu thông qua ức chế tổng hợp hoặc tăng thải trừ acid uric qua thận.
- 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 trên bệnh nhân Gout cấp và tăng acid uric mạn tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Vũ Thị Loan** (1996), "*Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số biến đổi chức năng thận ở bệnh nhân gút*", Luận án thạc sĩ.
2. **Bộ Y tế** (2010), "*Dược điển Việt Nam V*", NXB Y Học.
3. **Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội (2012)**, *Dược lý học lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, tr. 166 – 180
4. **Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam** (2003), NXB khoa học kỹ thuật (tập 1).
5. **Hoàng Bảo Châu và cộng sự** (1992), *Đánh giá tác dụng giảm đau của bài "Độc hoạt II" trong một số bệnh viêm khớp*, thông tin YHCT số 68/1992, tr3-10.
6. **Hoàng Bảo Châu** (1995), *phương thuốc y học cổ truyền*, NXB Y Học, Tr 314-318
7. **Võ Văn Chi** (1997), *Từ điển cây thuốc Việt Nam*, NXB Y Học.
8. **Hoàng Văn Dũng** (2009), "Chẩn đoán và điều trị bệnh Gút", *Chẩn đoán và điều trị những bệnh cơ xương khớp thường gặp*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 110-123.
9. **Nguyễn Minh Hà** (2005), "*Nghiên cứu tác dụng điều trị tăng acid uric máu với bài thuốc Thống Phong Hoàn*", Luận văn tiến sĩ nghiên cứu tại Học viện Quân Y
10. **Nguyễn Thùy Dương** (2012), "*Nghiên cứu tác dụng trên bệnh gút thực nghiệm của cây hy thiêm*", Luận văn Tiến sĩ, Trường Đại học y Hà Nội.
11. **Đoàn Văn Đệ** (2008), "Bệnh Gút", *Bệnh học nội khoa*, Nhà xuất bản quân đội nhân dân, Tập II, tr. 43-53.
12. **Đoàn Văn Đệ** (2009), "Bệnh Gút", *Điều trị Nội khoa*, Nhà xuất bản quân đội nhân dân, Tập 1, tr. 208-220.
13. **Trần Trung Hào** (2006), *Nghiên cứu nồng độ acid uric máu ở bệnh nhân suy thận mạn tính*, Luận văn chuyên khoa cấp II, Học viện Quân y.
14. **Đặng Thị Như Hoa** (2010), "*Đánh giá tính an toàn và tác dụng điều trị bệnh gút của Cao Vương Tôn*", Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa II, Trường Đại học Dược Hà Nội.

15. **Khoa Y học cổ truyền - Trường đại học Y Hà Nội**, *Chuyên đề nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 2012
16. **Khoa Y học cổ truyền - Trường đại học Y Hà Nội**, *Bệnh học nội khoa Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội
17. **Đỗ Tất Lợi** (2005), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB Y Học.
18. **Tổng Trần Luân, Trần Thị Lan, Nguyễn Võ Hiếu**, “*Kết quả điều trị 64 ca VKDT bằng bài thuốc thấp khớp IP*”, thông tin đông y số 31/1981, tr 11-14.
19. **Nguyễn Tiến Phụng** (2000), “*Nghiên cứu tác dụng chống viêm giảm đau của cốt khí củ trên thực nghiệm*”, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
20. **Nguyễn Thị Ngọc Lan** (2008), "Bệnh gút", *Bài giảng Bệnh học Nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, Tập II, tr. 320- 331.
21. **Nguyễn Thị Ngọc Lan** (2010), "Chẩn đoán hình ảnh trong bệnh xương khớp nội khoa", *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, tr. 334-343.
22. **Lý Thị Lộc** (2005), *Nghiên cứu nồng độ acid uric máu ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2*, Luận văn thạc sỹ y học, Học viện Quân y.
23. **Nguyễn Vĩnh Ngọc** (2007), "Điều trị bệnh gút", *Điều trị học nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, Tập I, tr. 301- 309.
24. **Nguyễn Vĩnh Ngọc** (2010), "Bệnh gút", *Bệnh học Cơ Xương Khớp Nội khoa*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, tr. 189-212.
25. **Đoàn Trọng Phụ** (2010), "Acid nucleic và sinh tổng hợp protein", *Hóa sinh y học*, Nhà xuất bản quân đội nhân dân Hà Nội, tr. 217- 291.
26. **Võ Tam, Nguyễn Hoàng Thanh Vân, Hồ Văn Lộc** (2012), "Bệnh Gút", *Phác đồ chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp thường gặp*, Tổng hội Y học-Hội Thấp khớp học Việt Nam, tr. 117-123.
27. **Mai Thị Minh Tâm** (2013), "Cập nhật chẩn đoán và điều trị bệnh gút", *Tạp chí Nội khoa Việt Nam*, 10, tr. 37-41.

28. **Quyền Đăng Tuyên** (2001), *Nghiên cứu nồng độ acid uric và một số yếu tố liên quan đến hội chứng tăng acid uric máu trong cán bộ quân đội*, Luận văn thạc sĩ y học, Học viện Quân y.
29. **Bùi Đức Thắng** (2006), *Nghiên cứu nồng độ acid uric máu ở người cao tuổi*, Luận văn chuyên khoa cấp II, Học viện Quân y.
30. **Trần Thúy, Phạm Duy Nhạc, Hoàng Bảo Châu** (1994), *bài giảng YHCT*, NXB Y Học, Tr 131, 535-538.
31. **Trần Thúy, Đào Thanh Thủy, Trương Việt Bình** (1995), "*Chứng tý*" chuyên đề nội khoa YHCT, NXB Y Học, tr 383-388.
32. **Lê Anh Thư** (2006), "Viêm khớp gút", *Bệnh học một số bệnh lý cơ xương khớp thường gặp*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 143-157.
33. **Trần Thanh Tùng** (2003), "*Nghiên cứu tác dụng chống viêm giảm đau và độc tính cấp của cốt toái bổ*", Luận văn tốt nghiệp của bác sĩ y khoa, Trường Đại học Dược Hà Nội.
34. **Trung Tâm dịch tễ Quảng Châu** (2017), "*Nghiên cứu tác dụng của khương hoạt thăng thấp thang và tứ diệu tán điều trị thống phong*", báo cáo khoa học, tr 17-18.
35. **Phạm Văn Trinh, 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, tr 65.
36. **Ainsiah, Othman C.B, Nabi Shah B.M., Khalid Back** (2001), "*Does Vitamin E, have a role in the management of stress*", Medical progress, 28, pp. 29-31.
37. **Akira Imadaya** (1994), A trial of Kampo Therapy on Collagen diseases. Imdaya Hopital. The 3rd International symposium on Traditional Medicine on Toyama, Japan, p 31-47.
38. **A´lvarez-Lario B., Macarro´n-Vicente J.** (2010), "Uric acid andevolution", *Rheumatology*, 49, pp. 2010-2015.
39. **Baker J. F., Schumacher H. R.** (2010), "Update on gout andhyperuricemia", *Int J Clin Pract*, 64(3), pp. 371-377.

40. **Balakumar P., Sharma R., Kalia A.N. et al.** (2009), "Hyperuricemia: Is it a Risk Factor for Vascular Endothelial Dysfunction and Associated Cardiovascular Disorders?", *Current Hypertension Reviews*, 5, pp. 1- 6.
41. **Bhole V., Choi J. W. J., Kim S. W. et al** (2010), "Serum Uric Acid Levels and the Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Study", *The American Journal of Medicine*, 123(10), pp. 957-961.
42. **Dalbeth N., McQueen F. M.** (2009), "Use of imaging to evaluate gout and other crystal deposition disorders", *Current Opinion in Rheumatology*, 21, pp. 124-131.
43. **Dang G. K., Parekar R.R., Kamat S.K., scindia A.M., Rege N. N.** (2001), "Antiinflammatory Activity of *phylalanthus emblica*, *plumbago zeylanica* and *cyperus rotundus* in Acute Models of Imflammation", *Phytotherapy Research*, 25(6), PP. 904-908
44. **Dhanda S., Jagmohan P., Tian Q. S.** (2011), "A re-look at an old disease: A multimodality review on gout", *Clinical Radiology*, 66, pp. 984- 992.
45. **Duncan P, et. al.** (1982), "A candidate reference method for uric acid in serum. II. Interlaboratory testing", *Clinical chemistry*, 28 (2), pp. 291-293
46. **Edwards N. L., Choi H. K., Terkeltaub R. A.** (2008), "Gout", *Primer on the Rheumatic Diseases*, 3, pp. 241-262.
47. **Funai Y, Pickering AE, Uta D et al.** (2014), Systemic dexmedetomidine augments inhibitory synaptic transmission in the superficial dorsal horn through activation of descending noradrenergic control: an in vivo patch-clamp analysis of analgesic mechanisms, *Pain*, **155(3)**, 617–628
48. **Gaffo A. L., Edwards N. L., Saag K. G.** (2009), "Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link?", *Arthritis Research and Therapy*, 11(4), pp. 1- 7.
49. **Gerhard Vogel H.** (2008), "Chapter H: Analgesic, anti-inflammatory, anti- pyretic activity", *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer, pp. 669-774

50. **Grases F., Villacampa A. I., Antonia C. B. et al** (2000), "Uric acid calculi: types, etiology and mechanisms of formation", *Clinical Chimica Acta*, 302, pp. 89-104.
51. **Haidari F., Keshavarz S.A., Rashidi M.R., shahi M.M** (2009), "Orange juice and hesperetin supplementation to hyperuricemic rats alter oxidative stress markers and xanthine oxidoreductase activity", *Journal of clinical Biochemistry and Nutrition*, 45, pp. 285-291
52. **Havsteen B. H.** (2002), "The Biochemistry and medical significance of the flavonoids", *Pharmacology & Therapeutics*, 96 (2-3), pp. 67-202
53. **Kim K. Y., Pharm D., Schumacher H. R. et al** (2003), "A Literature Review of the Epidemiology and Treatment of Acute Gout", *Clinical therapeutic*, 25, pp. 1593-1617.
54. **Kong L.D., Yang C., Gea F., Wang H.D., Guo Y.S.**, (2004). "A chinese herbal medicine Ermiao wan reduces serum uric acid level and inhibits liver xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase in mice", *Journal of Ethnopharmacology*, 93, pp. 325-330.
55. **Kyoung Soo Kim, Hae In Rhee, Eun Kyung Park et al.** (2008), "Anti-inflammatory effects of *Radix Gentianae Macrophyllae* (Qinjiao), *Rhizoma Coptidis* (Huanglian) and *Citri Unshiu Pericarpium* (Wenzhou migan) in animal models", *Chinese Medicine*, 3:10.
56. **Lohsoonthorn V., Dhanamun B., Williams M. A.** (2006), "Prevalence of Hyperuricemia and its Relationship with Metabolic Syndrome in Thai Adults Receiving Annual Health Exams", *Archives of Medical Research*, 37, pp. 883-889.
57. **Merriman T. R., Dalbeth N.** (2011), "The genetic basis of hyperuricaemia and gout", *Joint Bone Spine*, 78, pp. 35-40.
58. **Mishra D, Ghosh G, Kumar PS and Panda PK** (2011), "An experimental study of analgesic activity of selective COX-2 inhibitor with conventional NSAIDs", *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 4(1), 78-81.


59. **Mitul Patel et al. (2012)**, “*In vivo animal models in preclinical evaluation of anti-inflammatory activity – A review*”, *International journal of pharmaceutical research and allied sciences*, **1(2)**, pp.01-05.
60. **Mo SF, Zhou F, Lv YZ, Hu QH, Zhang DM, Kong LD (2007)**, “*Hypouricemic action of Selected Flavonoids in Mice: Structure-Activity Relationships*”, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **30(8)**, pp, 1551-1556.
61. **Ratheesh M., Shyni G. L., Sindhu G., Helen A. (2001)**, “*Protective Effects of isolated Polyphenolic and Alkaloid Fractions of Ruta graveolens L. on Acute and Chronic Models of Inflammation*”, *Inflammation*, **33 (1)**, pp. 18-24.
62. **Neogi T., Ellison R. C., Hunt S. et al (2009)**, "Serum Uric Acid Is Associated with Carotid Plaques: The National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study", *J Rheumatol*, **36(2)**, pp.378-384.
63. **Nuki G. (2002)**, "Gout", *The Medicine Publishing Company Ltd*, pp. 71-77.
64. **Obermayr R. P., Temml C., Gutjahr G. et al (2008)**, "Elevated Uric Acid Increases the Risk for Kidney Disease", *J Am Soc Nephrol*, **19**, pp. 2407-2413.
65. **Ottaviani S., Bardin T., Richette P. (2012)**, "Usefulness of ultrasonography for gout", *Joint Bone Spine*, pp. 1-5.
66. **Pande I. (2006)**, "An update on gout", *Indian Journal of Rheumatology*, **1**, pp. 60–65.
67. **Pillinger M. H., Rosenthal P., Abeles A. M. (2007)**, "Hyperuricemia and Gout: New Insights into Pathogenesis and Treatment", *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, **65(3)**, pp. 215-221.
68. **Portis A. J., Laliberte M., Tatman P. et al (2010)**, "High Prevalence of Gouty Arthritis Among the Hmong Population in Minnesota", *Arthritis Care & Research*, **62**, pp. 1386-1391.
69. **Puig J. G. (2008)**, "Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome", *Current Opinion in Rheumatology*, **20**, pp. 187-191.

70. **Reginato A.** (2012), "Chapter 333: Gout and Other CrystalAssociated Arthropathies", *Harrison's Principles of InternalMedicine 18th*.
71. **Silva G da, Tanica M, Rocha J, Serrano R, Gomes E T, sepodes B, Silva O (2001)**, "In vivo anti-inflammatory effect and toxicological screening of *Maytenus herterophylla* and *Maytenus senegalensis* extracts", *Human & Experimental Toxicology*, 30 (7), pp. 693-700
72. **Schumacher H. R., Chen L. X.** (2010), "Gout and other crystalassociated arthropathies", *Harrison's Rheumatology*, 2, pp. 235-238.
73. **Shekarriz B., Stoller M. L.** (2002), "Uric acid Nephrolithiasis: current concepts and controversies", *The journal of urology*, 168, pp. 1307- 1314.
74. **Taniguchi A., Kamatani N.** (2008), "Control of renal uric acidexcretion and gout", *Current Opinion in Rheumatology*, 20, pp.192-197.
75. **Thiele R. G., Schlesinger N.** (2007), "Diagnosis of gout byultrasound", *Rheumatology*, 46, pp. 1116-1121.
76. **Uaratanawong S., Suraamornkul S., Angkeaw S. et al** (2011), "Prevalence of hyperuricemia in Bangkok population", *ClinRheumatol*, 30, pp. 887-893.
77. **Vogel HG; Chapter H** (2008). Analgesic, Anti-Inflammatory, and Anti-Pyretic Activity, *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, 3rd edition, Springer, 983-1116
78. **Wortmann R. L.** (2008), "Chapter 87: Gout and Hyperuricemia", *Textbook of Rheumatology*, 8(2).
79. **Zhang W., Sun K., Yang Y. et al.** (2009), "Plasma Uric Acid andHypertension in a Chinese Community: Prospective Study and Metaanalysis", *Clinical Chemistry*, 55(11), pp. 2026-2034.
80. **Zhu Y., Pandya B. J., Choi H. K.** (2011), "Prevalence of goutand hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008", *ArthritisRheum*, 63, pp. 3136-3141.
81. **Reo Etani, Takahiro Kataoka, Norie Kanzaki, et al** (2016). Difference in the action mechanism of radon inhalation and radon hot

spring water drinking in suppression of hyperuricemia in mice. *J Radiat Res*, **57(3)**, 250–257

82. **Palak A. Shah and Gaurang B. Shah** (2019). Uricosuric activity of *Tinospora cordifolia*. *Bangladesh J Pharmacol*, **10**, 884-890
83. **Gerhard Vogel H** (2008). Chapter H: Analgesic, anti-inflammatory, anti- pyretic activity. *Drug discovery and evaluation Pharmacological assays*, Springer, 669-774.
84. **Mansouri MT, Hemmati AA, Naghizadeh B, Mard SA, Rezaie A, Ghorbanzadeh B** (2015). A study of the mechanisms underlying the anti-inflammatory effect of ellagic acid in carrageenan-induced paw edema in rats. *Indian J Pharmacol*, **47**, 292-298
85. **Juanjuan Cheng, Tingyun Ma, Wei Liu, et al** (2016). In *in vivo* evaluation of the anti-inflammatory and analgesic activities of compound Muniziqi granule in experimental animal models. *BMC Complement Altern Med*, **16**, 20.
86. **Jennifer R. Deuis, Lucie S. Dvorakova, and Irina Vetter** (2017). Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. *Front Mol Neurosci*, **10**, 284.

PHỤ LỤC 1
THÔNG TIN CÔNG BỐ SẢN PHẨM VIÊN "HÓA Ứ HOÀN"


BỘ Y TẾ
CỤC AN TOÀN THỰC PHẨM

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 12 tháng 4 năm 2018

GIẤY TIẾP NHẬN ĐĂNG KÝ BẢN CÔNG BỐ SẢN PHẨM

Số: 1539 /2018/ĐKSP

Cục An toàn thực phẩm xác nhận đã nhận Bản công bố sản phẩm của:

Doanh nghiệp tư nhân Hằng Thuốc Thể Thao

Địa chỉ: Số nhà 69 phố Trần Phú, phường Lam Sơn, Tp. Thanh Hóa

Điện thoại: 02373852473

Fax:

Email: dongcucutham@gmail.com

Cho sản phẩm: Thực phẩm bảo vệ sức khỏe Hóa Ứ Hoàn do Cơ sở sản xuất thuốc Y học cổ truyền Thể Thao - Doanh nghiệp tư nhân hằng thuốc Thể Thao. Địa chỉ: Lô D6-4 khu công nghiệp Tây Bắc Ga - Phường Đông Sơn - Tp. Thanh Hóa sản xuất, phù hợp tiêu chuẩn nhà sản xuất số 01/2018/TCCS-HTTT

Doanh nghiệp phải hoàn toàn chịu trách nhiệm về tính phù hợp của sản phẩm đã công bố.

Nơi nhận:

- Tổ chức, cá nhân;
- Lưu trữ.



Nguyễn Thanh Phong

PHỤ LỤC 2

TÌNH HÌNH ĐIỀU TRỊ BỆNH GOUT BẰNG SẢN PHẨM HÓA Ứ HOÀN TẠI ĐỊA PHƯƠNG VÀ TRÊN CẢ NƯỚC

Dựa trên số liệu tại phòng khám y học cổ truyền Cụ Cử Thâm tại 69 Trần Phú,
Lam Sơn, Tp Thanh Hóa trong giai đoạn từ 2002 -2020.

Địa Điểm Tiến Hành	Thanh Hóa	Nghệ An	Hà Nội	Tp. Hồ Chí Minh	Cả Nước
Số lượng bệnh nhân	215	160	633	712	2657
Hạ Acid Uric máu sau 1 tháng	183 (85,11%)	120 (75%)	515 (81,35%)	563 (81,88%)	2130 (82,29%)
Giảm triệu chứng đau cấp tính sau 2 ngày	92 (42,79%)	71 (44,37%)	283 (44,7%)	312 (43,82%)	1130 (42,52%)

