

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM**



**NGUYỄN THỊ MAI LINH**

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, BÁN  
TRƯỜNG DIỄN VÀ TÁC DỤNG GIẢM  
ĐAU CỦA BÀI THUỐC THÁI BÌNH HV  
TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI, NĂM 2022**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**HỌC VIỆN Y DƯỢC HỌC CỔ TRUYỀN VIỆT NAM**



**NGUYỄN THỊ MAI LINH**

**NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, BẢN  
TRƯỜNG DIỄN VÀ TÁC DỤNG GIẢM  
ĐAU CỦA BÀI THUỐC THÁI BÌNH HV  
TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ Y HỌC**

**Chuyên ngành: Y học cổ truyền**

**Mã số: 8720115**

**Người hướng dẫn khoa học: TS.BS. Trần Đức Hữu**

**TS.DS. Nguyễn Văn Quân**

**HÀ NỘI, NĂM 2022**

## LỜI CẢM ƠN

*Hoàn thành luận văn này, với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn đến Đảng ủy, Ban Giám đốc, Phòng đào tạo Sau Đại học, các Bộ môn, Khoa phòng Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, là nơi trực tiếp đào tạo và tận tình giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn.*

*Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới TS.BS. Trần Đức Hữu, TS.DS. Nguyễn Văn Quân là 2 người thầy hướng dẫn trực tiếp luôn theo sát, thường xuyên giúp đỡ, cho tôi nhiều ý kiến quý báu, sát thực trong quá trình học tập, nghiên cứu để hoàn thành luận văn này.*

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

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

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

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

*Xin chân thành cảm ơn!*

*Học viên*

Nguyễn Thị Mai Linh

## LỜI CAM ĐOAN

Luận văn này do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn khoa học của TS.BS. Trần Đức Hữu và TS.DS. Nguyễn Văn Quân. 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. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

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

*Hà Nội, ngày.....tháng.....năm.....*

Người viết cam đoan

Nguyễn Thị Mai Linh

## TỪ VIẾT TẮT

<b>Viết tắt</b>	<b>Tiếng Việt</b>	<b>Tiếng Anh</b>
VKDT	Viêm khớp dạng thấp	
NSAID	Thuốc chống viêm không steroid	Nonsteroidal anti- inflammatory drug
TBHV	Thái Bình HV	
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới	World Health Organization
YHCT	Y học cổ truyền	
YHHĐ	Y học hiện đại	

## MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN.....	3
1.1. XÁC ĐỊNH TÍNH AN TOÀN CỦA THUỐC Ở GIAI ĐOẠN TIỀN LÂM SÀNG .....	3
1.1.1. Xác định độc tính cấp .....	3
1.1.2. Xác định độc tính bán trường diễn .....	7
1.2. TỔNG QUAN VỀ CÁC MÔ HÌNH NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG GIẢM ĐAU .....	10
1.2.1. Nghiên cứu tác dụng giảm đau trung ương.....	10
1.2.2. Nghiên cứu tác dụng giảm ngoại biên.....	11
1.3. ĐAU THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI VÀ Y HỌC CỔ TRUYỀN.....	12
1.3.1. Đau theo y học hiện đại.....	12
1.3.2. Tổng quan về đau theo y học cổ truyền.....	16
1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN CÓ TÁC DỤNG GIẢM ĐAU TRÊN THẾ GIỚI VÀ TRONG NƯỚC .....	18
1.4.1. Tình hình nghiên cứu thuốc y học cổ truyền có tác dụng giảm đau trên thế giới.....	18
1.4.2. Tình hình nghiên cứu thuốc y học cổ truyền có tác dụng giảm đau trong nước.....	19
1.5. GIỚI THIỆU BÀI THUỐC “THÁI BÌNH HV” .....	20
1.5.1. Đặc điểm của bài thuốc .....	20
1.5.2. Phân tích bài thuốc .....	21
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	23
2.1. CHẤT LIỆU ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	23
2.1.1. Chất liệu nghiên cứu.....	23
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu.....	24
2.2. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU.....	24
2.2.1. Địa điểm nghiên cứu .....	24

2.2.2. Thời gian nghiên cứu.....	24
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	24
2.3.1. Độc tính cấp.....	24
2.3.2. Độc tính bán trường diễn.....	26
2.3.3. Nghiên cứu tác dụng giảm đau (Randall-Selitto Test) .....	27
2.4. CÔNG CỤ VÀ PHƯƠNG TIỆN NGHIÊN CỨU .....	28
2.4.1. Thuốc và hoá chất dùng trong nghiên cứu .....	28
2.4.2. Máy móc và dụng cụ phục vụ nghiên cứu.....	29
2.5. XỬ LÝ SỐ LIỆU.....	29
2.6. SAI SỐ VÀ CÁCH KHÔNG CHẾ SAI SỐ.....	29
2.7. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU .....	29
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ.....	31
3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP CỦA BÀI THUỐC THÁI BÌNH HV.....	31
3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA BÀI THUỐC THÁI BÌNH HV .....	31
3.3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG GIẢM ĐAU CỦA CAO ĐẶC THÁI BÌNH HV TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM .....	44
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	46
KẾT LUẬN.....	56
KHUYẾN NGHỊ .....	57
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

## DANH MỤC BẢNG BIỂU, SƠ ĐỒ

Bảng 2.1. Thành phần của bài thuốc “Thái Bình HV” (01 thang) .....	23
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu độc tính cấp .....	25
Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu độc tính bán trường diễn .....	26
Sơ đồ 2.3. Sơ đồ nghiên cứu đánh giá tác dụng giảm đau .....	28
Bảng 3.1. Độc tính cấp đường uống của Bài thuốc Thái Bình HV trên chuột nhất trắng .....	31
Bảng 3.2. Ảnh hưởng của Bài thuốc Thái Bình HV đối với thể trọng chuột ( $\bar{X} \pm SD$ , n = 10) .....	32
Bảng 3.3. Ảnh hưởng của Bài thuốc Thái Bình HV lên số lượng hồng cầu và hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột (n = 10, $\bar{X} \pm SD$ ) .....	33
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của Bài thuốc Thái Bình HV lên hematocrit và thể tích trung bình hồng cầu trong máu chuột (n = 10, $\bar{X} \pm SD$ ) .....	34
Bảng 3.5. Ảnh hưởng của Bài thuốc Thái Bình HV lên số lượng bạch cầu và tiểu cầu trong máu chuột (n = 10, $\bar{X} \pm SD$ ) .....	35
Bảng 3.6. Ảnh hưởng của Bài thuốc Thái Bình HV đối với hoạt độ AST và ALT (n = 10, $\bar{X} \pm SD$ ) .....	36
Bảng 3.7. Ảnh hưởng của Bài thuốc Thái Bình HV lên các chỉ số albumin và bilirubin toàn phần trong máu (n = 10, $\bar{X} \pm SD$ ) .....	37
Bảng 3.8. Ảnh hưởng của Bài thuốc Thái Bình HV lên cholesterol toàn phần trong máu (n = 10, $\bar{X} \pm SD$ ) .....	38
Bảng 3.9. Ảnh hưởng của Bài thuốc Thái Bình HV lên hàm lượng creatinin máu chuột (n = 10, $\bar{X} \pm SD$ ) .....	39
Bảng 3.10: Ngưỡng đau của tổ chức viêm cấp bàn chân chuột (n = 10). .....	44



## DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình ảnh 3.1: Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô chứng.....	40
Hình ảnh 3.2: Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô trị 1 .....	40
Hình ảnh 3.3: Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô trị 2 .....	40
Hình ảnh 3.4: Hình ảnh vi thể gan chuột lô chứng. HE, x 400 .....	41
Hình ảnh 3.5: Hình ảnh vi thể gan chuột lô trị 1. HE, x 400 .....	41
Hình ảnh 3.6: Hình ảnh vi thể gan chuột lô trị 2. HE, x 400 .....	41
Hình ảnh 3.7. Hình ảnh vi thể lách chuột lô chứng. HE, x 400 .....	42
Hình ảnh 3.8. Hình ảnh vi thể lách chuột lô trị 1. HE, x 400.....	42
Hình ảnh 3.9. Hình ảnh vi thể lách chuột lô trị 2. HE, x 400.....	42
Hình ảnh 3.10. Hình ảnh vi thể thận chuột lô chứng. HE, x 400 .....	43
Hình ảnh 3.11. Hình ảnh vi thể thận chuột lô trị 1. HE, x 400 .....	43
Hình ảnh 3.12. Hình ảnh vi thể thận chuột lô trị 2. HE, x 400.....	43

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong các bệnh lý như viêm khớp, gout, viêm khớp dạng thấp... thì đau là một triệu chứng xuất hiện sớm và phổ biến nhất, đau xuất hiện ở bệnh lý tất cả các hệ cơ quan trong cơ thể, đặc biệt là bệnh lý cơ xương khớp. Chúng gây khó khăn trong sinh hoạt, làm việc và làm giảm chất lượng cuộc sống.

Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới WHO, viêm khớp là một bệnh lý khá phổ biến mà theo số liệu điều tra cứ 100 người trưởng thành thì có từ 2-5 người bị mắc bệnh. Đây là bệnh lý xảy ra tại các khớp trên cơ thể của người như: khớp cổ tay; khớp cổ chân; khớp đầu gối... Triệu chứng đặc trưng của bệnh là các khớp bị sưng, nhức và đau, khiến cho người bệnh gặp nhiều khó khăn trong sinh hoạt thường ngày, nhất là khi vận động và di chuyển. Bệnh có thể xảy ra ở mọi độ tuổi, tuy nhiên người cao tuổi và phụ nữ là những đối tượng dễ mắc bệnh. Viêm khớp bao gồm viêm khớp cấp và mạn tính. Bệnh viêm khớp cấp tính không được điều trị sớm, chế độ sinh hoạt hàng ngày không khoa học, bệnh sẽ nhanh chóng chuyển sang giai đoạn mãn tính. Bệnh cần điều trị lâu dài và theo dõi thường xuyên, tùy thuộc vào loại viêm khớp mà lựa chọn các thuốc dùng để điều trị viêm khớp khác nhau. Các thuốc điều trị cơ bản bao gồm nhóm thuốc DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) kinh điển (methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine...), và các thuốc cắt cơn như NSAIDs, corticoid nhằm giảm đau chống viêm nhanh chóng, tuy nhiên nhược điểm của các nhóm thuốc này là có nhiều tác dụng không mong muốn, việc sử dụng kéo dài dễ dẫn tới nguy cơ mắc các bệnh lý như: viêm dạ dày, xuất huyết tiêu hóa, loãng xương... [1], [2], [3]. Vì vậy, việc nghiên cứu ra các thuốc chữa viêm khớp có hiệu quả điều trị cao và ít tác dụng không mong muốn đang là mục tiêu hàng đầu của các nhà y học.

Ngày nay, xu thế nghiên cứu thảo dược để sử dụng trong điều trị đang ngày càng phổ biến trên thế giới, không những chỉ ở các nước Châu Á mà cả khu vực Châu Âu. Từ nghiên cứu thành phần hóa học, tác dụng dược lý đã và đang chứng minh thuốc y

học cổ truyền có hiệu quả trong điều trị một số bệnh lý phức tạp, mang lại lợi ích lớn cho người bệnh vì ít tác dụng không mong muốn, ít tổn kém hơn.

Nhằm mục tiêu *kết hợp Y học cổ truyền (YHCT) với Y học hiện đại (YHHĐ)*, hiện đại hóa Y Dược học cổ truyền, nghiên cứu bảo tồn, kế thừa và sử dụng hiệu quả nguồn tài nguyên cây thuốc Việt Nam. *Bài thuốc Thái Bình* - là một bài thuốc Nam kinh nghiệm đã được nhân dân ta sử dụng lâu đời để chữa các bệnh liên quan tới xương khớp có hiệu quả. Bài thuốc có tác dụng chống viêm và giảm đau trên động vật thực nghiệm. Tuy nhiên hiện tại chưa có nghiên cứu nào về độc tính, độc tính bán trường diễn và tác dụng giảm đau tại tổ chức viêm của bài thuốc Thái Bình HV. Đề tài "***Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng giảm đau của bài thuốc Thái Bình HV trên động vật thực nghiệm***" với 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá độc tính cấp, bán trường diễn của bài thuốc Thái Bình HV trên động vật thực nghiệm.*

2. *Đánh giá tác dụng giảm đau của bài thuốc Thái Bình HV trên động vật thực nghiệm.*

## CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

### 1.1. XÁC ĐỊNH TÍNH AN TOÀN CỦA THUỐC Ở GIAI ĐOẠN TIỀN LÂM SÀNG

#### 1.1.1. Xác định độc tính cấp

##### 1.1.1.1. Mục tiêu

Thuốc muốn được sử dụng phải an toàn và có hiệu lực. Xét về tổng thể thì tính an toàn còn quan trọng hơn hiệu lực, vì một thuốc dù có hiệu lực đến đâu, nhưng nếu không an toàn thì cũng không được sử dụng. Trong nghiên cứu thuốc, vấn đề độc tính có tầm quan trọng hàng đầu. Để chứng minh thuốc có an toàn thì phải nghiên cứu độc tính. Thử độc tính tiền lâm sàng là một trong những nội dung quan trọng trong nghiên cứu phát triển dược phẩm. Thông tin về độc tính của thuốc cần được cung cấp trước khi thực hiện các thử nghiệm trên người. Do vậy, hầu hết các chất được dùng làm thuốc trong điều trị dự phòng và chữa bệnh đều phải được thử nghiệm xác định độc tính. Tại Việt Nam, nghiên cứu về độc tính cũng như độ an toàn của thuốc được quy định trong hướng dẫn của Bộ y tế về đánh giá tính an toàn và tác dụng của thuốc. Theo quy định của Bộ y tế, thử nghiệm độc tính cấp và độc tính bán trường diễn là bắt buộc đối với tất cả các chế phẩm y học cổ truyền không phải bài thuốc cổ phương bào chế dạng truyền thống [4].

Năm 1927, JW Trevan đã cố gắng để tìm một cách để ước tính hiệu lực ngộ độc tương đối của các loại thuốc và các loại thuốc được sử dụng tại thời điểm đó. Ông đã phát triển thử nghiệm LD<sub>50</sub> vì việc sử dụng cái chết như là một "mục tiêu" cho phép so sánh giữa các hóa chất độc phơi nhiễm cho cơ thể theo những cách rất khác nhau. Kể từ khi tác phẩm đầu tay của Trevan, các nhà khoa học khác đã phát triển phương pháp tiếp cận khác nhau để thử nghiệm LD<sub>50</sub> trực tiếp hơn, nhanh hơn.

LD là viết tắt của "Lethal Dose". LD<sub>50</sub> là liều lượng của hoá chất phơi nhiễm trong cùng một thời điểm, gây ra cái chết cho 50% (một nửa) của một nhóm động vật dùng thử nghiệm. LD<sub>50</sub> là một cách thức đo lường khả năng ngộ độc ngắn hạn (độc tính cấp tính) của một hoá chất.

Độ độc cấp tính là khả năng của một hóa chất gây ra tác động xấu tương đối sớm nhất sau khi uống hoặc sau 4 giờ tiếp xúc liên tục với một hóa chất trong không khí. "Tương đối sớm" thường được định nghĩa như là một khoảng thời gian phút, giờ (lên đến 24) hoặc ngày (khoảng 2 tuần) nhưng hiếm khi dài hơn nên giá trị của LD<sub>50</sub> là cần thiết và có ý nghĩa khoa học.

Thử độc tính cấp nhằm cung cấp thông tin cho việc xếp loại mức độ độc của thuốc; điều trị ngộ độc cấp; thiết lập mức liều cho những thử nghiệm độc tính tiếp theo [5]. Do vậy, các phép thử độc tính cấp cần xác định:

- Liều an toàn;
- Liều dung nạp tối đa;
- Liều gây ra độc tính có thể quan sát được;
- Liều thấp nhất có thể gây chết động vật thí nghiệm (nếu có);
- Liều LD<sub>50</sub> gần đúng (nếu có thể xác định được);

*Dưới đây là một số định nghĩa cụ thể:*

- Độc tính của thuốc: độc tính (toxicity) của thuốc là tính chất được biểu hiện bằng tác dụng không mong muốn, có hại cho cơ thể. Độc tính của thuốc có thể nhẹ như thay đổi hành vi, thay đổi vận động, buồn nôn, mẫn ngứa, có thể rất nặng, thậm chí gây chết.

- Độc tính cấp của thuốc: độc tính cấp (acute toxicity) của thuốc là độc tính xảy ra sau khi dùng thuốc một lần hoặc vài ba lần trong ngày. Nghiên cứu độc tính cấp của thuốc trên động vật thí nghiệm, mục đích chính là xác định liều chết trung bình (mean lethal dose) tức là liều làm chết 50% số con vật thí nghiệm trong những điều kiện nhất định và được ký hiệu là LD<sub>50</sub> (lethal dose 50%).

- Liều chết: là liều gây chết con vật dùng thuốc, ký hiệu là LD (lethal dose). Liều chết không áp dụng thử cho người mà chỉ thử trên các con vật thí nghiệm.

- Liều chết tuyệt đối: liều chết tuyệt đối được viết tắt là ALD (absolute lethal dose), thường được ký hiệu là LD<sub>100</sub>. Đó là liều nhỏ nhất gây chết 100% các con vật thí nghiệm. Tất nhiên nếu dùng liều cao hơn LD<sub>100</sub> thì tất cả các con vật đều bị chết cả.

- Liều chết trung bình: liều chết trung bình viết tắt là MLD (mean lethal dose) thường được ký hiệu là LD<sub>50</sub>. Đó là liều làm chết 50% số con vật thí nghiệm.

- Liều chết tối thiểu: Liều chết tối thiểu là liều khi thử trên một lô động vật thấy có một con chết. Do đó nếu thử 20 con có một con chết thì liều chết tối thiểu là liều gây chết 5% (LD5); chết 10% (LD10); còn nếu chỉ thử 4 con có một con chết thì liều chết tối thiểu là liều gây chết 25% (LD25).

- Liều dưới liều chết: liều dưới liều chết (ILD: infralethal dose) còn gọi là liều dung nạp tối đa (MTD: maximum tolerated dose) được ký hiệu là LD0 là liều lớn nhất, nhưng không làm chết con vật nào. Liều MTD có thể gây độc nhẹ hoặc nặng cho con vật, nhưng không gây chết.

- Liều an toàn: là mức liều cao nhất mà không gây ra bất kỳ tai biến nào có thể quan sát được (NOAEL: no observed adverse effect level).

Những triệu chứng ngộ độc điển hình có thể quan sát được trên động vật và khả năng hồi phục (nếu có) [6].

#### **1.1.1.2. Động vật thực nghiệm**

Động vật nghiên cứu: thử ít nhất trên 2 loài động vật có vú, trong đó có một loài không gặm nhấm. Tùy điều kiện, có thể chấp nhận thử độc tính cấp trên một loài động vật.

- Loài gặm nhấm thường sử dụng là chuột nhắt, chuột cống.
- Loài không gặm nhấm có thể dùng là chó hoặc khỉ.

Nên sử dụng số lượng động vật thí nghiệm nhỏ nhất, tùy theo mô hình áp dụng (thường là 3 đến 5 con/mức liều) [7].

#### **1.1.1.3. Đường dùng**

Có thể dùng đường uống, tiêm bắp thịt, tiêm dưới da, tiêm phúc mạc, tiêm tĩnh mạch. Tốt nhất là dùng đường dự định sẽ dùng cho người trên lâm sàng sau này. Cho uống bằng ống xông phải chú ý tránh cho thuốc vào khí quản vì chuột sẽ chết mà không phải do tác dụng độc của thuốc.

#### **1.1.1.4. Mức liều thử**

Tốt nhất là tính theo ml/kg cân nặng cho tất cả các lô. Nếu vậy, nồng độ thuốc dùng cho các lô khác nhau phải khác nhau. Riêng với chuột nhắt trắng, nếu dùng uống thì thể tích dùng tốt nhất là 0,2-0,5 ml cho một con chuột nặng 20g. Trường hợp buộc phải dùng thể tích lớn hơn, có thể dùng đến thể tích 0,8-1 ml cho một con chuột 20g. Nếu muốn cho uống thể tích lớn hơn, nên chia ra làm 2-3 lần uống trong ngày. Cần

chú ý là khi dùng thể tích lớn (từ 1ml trở lên cho một con chuột 20g), nếu chuột không chết, ta có thể khẳng định là ở liều đó chuột không chết. Nếu chuột chết thì có thể là do độc tính của thuốc, nhưng cũng có thể chết là do đã dùng một thể tích quá lớn làm dạ dày chuột căng quá mức hoặc vỡ bụng ra. Qua đường tiêm, có thể tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp thịt, tiêm phúc mạc, tiêm dưới da, tùy theo đường tiêm dự kiến trên người. Khi tiêm thể tích lớn, đặc biệt là tiêm tĩnh mạch, cần làm ấm dung dịch tiêm lên khoảng 37°C trước khi tiêm để tránh cho con vật không lạnh khi bị tiêm thuốc. Phải đảm bảo tốc độ tiêm hoặc truyền theo đúng chỉ định, pH dịch tiêm phải giống như pH dự kiến dùng cho người, dụng cụ tiêm cần phải vô trùng. Trong một số trường hợp cần tiêm thể tích lớn vào bắp thịt hoặc dưới da, có thể tiêm vào nhiều vị trí khác nhau.

- Số lần dùng thuốc: Khi thử độc tính cấp, về nguyên tắc chỉ dùng thuốc một lần. Trong những trường hợp đặc biệt, có thể dùng vài lần trong ngày.

- Dung môi hòa tan thuốc: Dung môi hòa tan thuốc tốt nhất là dùng nước cất. Trường hợp thuốc không tan trong nước cất thì:

Nếu dùng uống: phải nghiền thuốc thật mịn trong nước cất, tạo thành hỗn dịch đồng nhất. Nếu cần, thêm dịch gôm để hỗn dịch phân tán được đồng đều và lắng chậm.

Nếu dùng tiêm: phải dùng loại dung môi dự kiến sẽ dùng chế thuốc để tiêm cho người sau này.

*Một số mô hình được dùng với số lượng động và số liều dùng ít nhất như:*

Mô hình liều cố định: thử với một số liều cố định 5, 50, 300, 2000, 5000mg/kg. Dùng 5 con vật cho mỗi nhóm, thử lần lượt từng mức liều một. Lựa chọn liều khởi đầu là một trong số các liều cố định đã gợi ý, tùy theo kết quả đáp ứng của liều khởi đầu mà tiến hành thử tiếp những mức liều cao hơn hoặc thấp hơn. Thử nghiệm sẽ được tiếp tục cho đến khi xác định được một mức liều gây độc tính rõ ràng, hoặc liều gây chết không quá 1 con, hoặc liều cao nhất không gây ảnh hưởng gì hoặc mức liều thấp nhất gây chết động vật thí nghiệm [8], [9].

Mô hình phân loại độc: thử theo quy trình bậc thang, mỗi bước dùng 3 con cùng giới (uống một trong các mức liều đã được xác định). Tùy theo động vật có chết hay không ở một bước thử mà xác định cho bước thử tiếp theo, như không cần thử

thêm nữa, hoặc thử thêm 3 con vật nữa với cùng mức liều đó hoặc thử thêm trên 3 con nữa ở mức liều cao hơn hoặc thấp hơn [10].

Mô hình thử Tăng - Giảm: thử lần lượt các liều đơn đã được định trước, mỗi liều ở một thời điểm, cách nhau tối thiểu là 48 giờ. Con vật đầu tiên uống ở mức liều thấp hơn gần nhất với liều ước tính  $LD_{50[10]}$ . Nếu con vật đó sống thì liều cho con tiếp theo sẽ tăng 3,2 lần so với liều vừa thử trước đó, còn nếu bị chết thì giảm liều xuống 3,2 lần. Quan sát cẩn thận tình trạng từng con vật trong suốt 48 giờ để quyết định nên cho con tiếp theo uống hay không và cho uống với liều bao nhiêu [11].

Mô hình theo Litchfield – Wilcoxon: Động vật thường dùng là chuột nhắt trắng, cả 2 giống, trọng lượng  $20 \pm 2g$ , được chia thành từng lô, mỗi lô 10 con. Cho từng lô chuột uống thuốc thử với các liều khác nhau từ liều cao nhất không gây chết tới liều thấp nhất gây chết 100% chuột. Chuột được uống thuốc bằng kim hơi cong có đầu tù với độ dài đưa vào đến dạ dày chuột. Chuột được nhịn ăn 12 giờ trước khi uống thuốc, vẫn uống nước đầy đủ [12], [13].

### 1.1.2. Xác định độc tính bán trường diễn

#### 1.1.2.1. Mục tiêu

Thử độc tính bán trường diễn chỉ tiến hành sau khi đã có thông tin về độc tính cấp trên một loài nào đó và mẫu thử được dự định dùng dài ngày trên người. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn để xác định được:

- Mức liều tối đa không gây ra những thay đổi đáng kể tới một số chỉ tiêu của sự sống;
- Mức liều tối đa có thể gây ra những thay đổi đáng kể một số chỉ tiêu cho sự sống khi dùng nhiều lần (nếu có);
- Những độc tính có thể quan sát được trên động vật và khả năng phục hồi nếu có thể [14].

#### 1.1.2.2. Động vật thực nghiệm

Động vật nghiên cứu: thử ít nhất trên 2 loài động vật có vú, trong đó có một loài không gặm nhấm. Tùy điều kiện, có thể chấp nhận thử độc tính bán trường diễn trên một loài động vật.



- Loài gặm nhấm thường sử dụng là chuột nhắt, chuột cống.
- Loài không gặm nhấm có thể dùng là chó hoặc khỉ.

### **1.1.2.3. Đường dùng**

Theo đường dự kiến dùng cho người (đường uống, tiêm, hô hấp).

### **1.1.2.4. Mức liều thử**

Mức liều thử phải được lựa chọn sao cho có ý nghĩa trong việc đánh giá về khả năng an toàn hay mức độ gây độc của mẫu thử khi dùng nhiều ngày trên động vật. Mức liều thử thường được tính từ các thông tin thu được từ thử độc tính cấp và được qui định đối tương đương theo liều giữa các loài nếu thử trên loài khác nhau. Với những nghiên cứu đầy đủ, thử nghiệm được thiết kế với 3 mức liều (tương đương 3 nhóm thử):

- Liều thấp: mức liều đủ để mẫu thử có tác dụng dược lý hoặc điều trị (tương đương mức liều dự kiến dùng trên người).

- Liều trung bình: mức liều có thể không gây những độc tính quan sát được hoặc gây ảnh hưởng không đáng kể.

- Liều cao: mức liều dự kiến sẽ quan sát được biểu hiện ngộ độc trên cơ quan của ĐVTN hoặc đến mức thể tích giới hạn cao nhất mà ĐVTN có thể dùng được. Thử nghiệm nên được tiến hành song song với 1 nhóm chứng trong cùng điều kiện với cùng số lượng động vật đã dùng trong nhóm thử [14]. Tuy nhiên, trong thời điểm hiện tại phần lớn các nghiên cứu có thể chấp nhận với 1 nhóm chứng và 2 nhóm thử (liều thấp và liều cao). Cho động vật dùng thuốc hàng ngày, 7 ngày/tuần, trừ khi có chế độ liều đặc biệt. Số động vật trên mỗi nhóm tùy theo loài 8-10 con (gặm nhấm); hoặc 2-4 con (không gặm nhấm). Việc dùng các động vật không gặm nhấm thường rất tốn kém; đặc biệt là các loài linh trưởng. Khi cần thử nghiệm trên động vật không gặm nhấm, đề cương cần được xem xét bởi Hội đồng khoa học hoặc khi có yêu cầu của cơ quan quản lý hoặc nhà sản xuất.

### **1.1.2.5. Thời gian thử nghiệm**

Trước đây, thường chia ra độc tính bán cấp, độc tính bán mạn tính và độc tính mạn tính. Hiện nay có khuynh hướng gọi chung là độc tính trường diễn và tùy theo

thời gian dùng thuốc cho người dài hay ngắn mà quyết định phải nghiên cứu trong thời gian là bao nhiêu.

Ngoài ra, thời gian thử còn phụ thuộc vào mục đích của thử nghiệm là cung cấp thông tin cho thử lâm sàng giai đoạn nào. Khi cần thông tin cho thử lâm sàng giai đoạn 1 hoặc 2, thời gian thử có thể ngắn hơn (14-28 ngày); khi cần cung cấp thông tin cho thử lâm sàng giai đoạn 3, thời gian thử cần dài hơn (28-90 ngày). Hiện nay, tài liệu hướng dẫn của các nước tham gia hòa hợp ICH giới thiệu tính thời gian thử độc theo 2 cách:

- Thời gian thử thuốc bằng 3-4 lần thời gian dự kiến dùng trên người
- Thời gian thử theo từng khoảng xác định: 14 ngày, 28 hoặc 90 ngày. Lựa chọn từng khoảng thời gian thử tùy theo yêu cầu từng mẫu và điều kiện thử nghiệm. Đánh giá mức độ độc sẽ được xem xét trên báo cáo kết quả tương ứng với từng khoảng thời gian đã thử [15].

#### **1.1.2.6. Chỉ tiêu theo dõi**

Chỉ tiêu quan sát: Theo dõi hàng ngày về tình trạng sức khỏe, khả năng tiêu thụ thức ăn, nước uống, tình trạng phân, nước tiểu của động vật thí nghiệm.

- Trọng lượng: xác định trọng lượng lúc bắt đầu, hàng tuần và khi kết thúc thí nghiệm.

- Xét nghiệm các chỉ số huyết học và sinh hóa:

+ Huyết học: Số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hematocrit, hemoglobin.

+ Sinh hóa: ALT, AST, creatinin, protein toàn phần, albumin, cholesterol.

+ Có thể xét nghiệm thêm một số chỉ số khác nếu cần như nồng độ kali, natri máu, gama glutamyl transpeptidase, các men gan khác, chức năng các tuyến... tùy theo khả năng gây độc của mẫu thử.

- Quan sát và mô tả các biểu hiện bất thường của ĐVTN, đặc biệt liên quan tới chức năng hô hấp, tuần hoàn, tiêu hóa (nhịp thở, nhịp tim, tình trạng nôn mửa, ỉa chảy, sùi bọt mép); trên thần kinh, vận động như hành vi, cử động, đi lại co giật, phản xạ của giác quan như mắt, mũi con vật. Cần có những quan sát, đánh giá để phân biệt các triệu chứng ngộ độc với những biểu hiện do tác dụng dược lý của thuốc (an thần, gây ngủ, hạ huyết áp...)

- Phân tích mô bệnh học: Quan sát đại thể các tổ chức, ưu tiên các tổ chức gan thận. Quan sát, đánh giá các biểu hiện về màu sắc, hình dạng của các tổ chức. Nếu thấy biểu hiện khác thường so với nhóm chứng, cần quan sát trên vi thể để kiểm tra các biến đổi trên mô học. Đánh giá những biến đổi trên mô học phải được thực hiện ở các phòng thí nghiệm chuyên ngành có kinh nghiệm.

- Khi cần theo dõi khả năng hồi phục, phải bổ sung số ĐVTN. Với các cơ quan đã thấy bị tổn thương ở nhóm thử cần xét nghiệm mô bệnh học trên cơ quan đó ở nhóm phụ để đánh giá khả năng hồi phục được rõ hơn.

Đánh giá: Với các giá trị xác định được biểu thị bằng số, lập bản tóm tắt các kết quả của nhóm và tính thống kê giá trị trung bình. So sánh kết quả của nhóm thử so với nhóm chứng theo thống kê, hoặc phương pháp thích hợp với các chỉ tiêu không biểu thị bằng số [14].

## **1.2. TỔNG QUAN VỀ CÁC MÔ HÌNH NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG GIẢM ĐAU**

Để nghiên cứu tác dụng giảm đau trên động vật thực nghiệm, hiện tại có nhiều phương pháp khác nhau. Tùy vào mục đích của nghiên cứu mà người làm thí nghiệm lựa chọn mô hình nghiên cứu phù hợp. Sau đây là 1 vài mô hình nghiên cứu về tác dụng giảm đau đang được ứng dụng dùng trong nghiên cứu thực nghiệm.

### **1.2.1. Nghiên cứu tác dụng giảm đau trung ương**

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

Dựa theo phương pháp nghiên cứu được mô tả bởi Baker và cs [16]. Chuột nhắt trắng chia ngẫu nhiên làm 4 lô, được uống thuốc và thuốc thử. Thí nghiệm được tiến hành tại hai thời điểm: Trước khi cho chuột uống thuốc thử và sau khi cho chuột uống thuốc thử 5 ngày. Vào ngày thứ 5, sau khi chuột uống thuốc 1 giờ, đặt chuột lên mâm nóng có nhiệt độ ổn định ở 560C của Máy đo đau bản nóng, lạnh. Tính thời gian từ lúc đặt chuột vào mâm nóng đến khi chuột liếm chân sau. Thời gian chịu đau của chuột được tính từ lúc chuột đặt chân vào mâm nóng đến khi chuột liếm chân sau. Đánh giá tác dụng giảm đau thông qua chỉ tiêu mức tăng thời gian chịu đau của chuột. So sánh giữa các lô với nhau, tính phần trăm kéo dài, thời gian đáp ứng. Khi tiến hành

tại thời điểm trước khi uống thuốc, loại bỏ những chuột phản ứng trước 8 giây và sau 30 giây.

### **1.2.2. Nghiên cứu tác dụng giảm ngoại biên.**

#### *a. Nghiên cứu tác dụng giảm đau tại tổ chức viêm (Randall - Selitto Test).*

Dựa theo phương pháp nghiên cứu của Randall và Selitto có sửa đổi bởi Winter và cs [16]. Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô được uống lần lượt nước cất, Diclofenac sodium liều 20 mg/kg, thuốc nghiên cứu liều dự kiến có tác dụng (liều 1), thuốc nghiên cứu liều 2. Chuột được uống thuốc thử hoặc nước cất 5 ngày liên tục trước khi gây viêm. Ngày thứ 5, tiến hành gây phù viêm cấp bằng cách tiêm hỗn dịch Carrageenin 1% (được pha chế ngay trước khi tiêm) liều 0,1 ml/con vào dưới da gan bàn chân chuột. Sau 3 giờ kể từ khi tiêm Carrageenin, cho chuột uống thuốc thử hoặc nước cất với cùng thể tích 5 ml/kg cân nặng. Đo ngưỡng đau bàn chân gây phù viêm của chuột bằng máy đo giảm đau áp lực bàn chân chuột (Paw Pressure Analgesy Meter) tại các thời điểm sau 30 phút, 60 phút, 90 phút và 120 phút sau dùng thuốc. So sánh ngưỡng đau bàn chân chuột giữa các lô với nhau.

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

Theo phương pháp nghiên cứu của Koster và cs (1959) [17]. Chuột nhắt trắng chia ngẫu nhiên làm 4 lô, mỗi lô được uống lần lượt nước cất, Diclofenac sodium liều 20 mg/kg, thuốc nghiên cứu liều dự kiến có tác dụng, thuốc nghiên cứu gấp đôi liều 1. Chuột được uống thuốc thử hoặc nước cất 5 ngày liên tục. Ngày thứ 5, sau khi dùng thuốc 60 phút, tiến hành gây đau quặn bằng cách tiêm phúc mạc bằng dung dịch acid acetic 0,6% liều 0,1 ml/10g thể trọng. Sau khi tiêm acid acetic vào ổ bụng, ở tất cả các chuột đều có những cơn đau quặn với biểu hiện thóp bụng lại, áp bụng xuống sàn, duỗi dài thân và chân sau. Thời gian xuất hiện đau (tính từ lúc tiêm acid acetic đến khi có cơn đau quặn đầu tiên) và đếm số cơn đau quặn trong từng khoảng thời gian 5 phút cho đến kết thúc 20 phút sau tiêm acid acetic được ghi lại đối với từng chuột trong mỗi lô. So sánh kết quả giữa các lô nghiên cứu, tính % ức chế đau quặn theo công thức:

$$A\% = \frac{Dc - Dt}{Dc} \times 100$$

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

Trong phạm vi và giới hạn của đề tài, chúng tôi lựa chọn mô hình *Randall - Selitto Test* do tính đơn giản, dễ tiến hành và có tính chính xác cao.

### **1.3. ĐAU THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI VÀ Y HỌC CỔ TRUYỀN**

#### **1.3.1. Đau theo y học hiện đại**

##### **1.3.1.1. Định nghĩa**

Theo hiệp hội quốc tế nghiên cứu về đau (International Association for the Study of Pain - IASP) đau là một cảm nhận thuộc về giác quan và xúc cảm do tổn thương đang tồn tại hoặc tiềm tàng ở các mô gây nên và phụ thuộc vào mức độ nặng, nhẹ của tổn thương ấy. Cảm giác đau có thể bắt nguồn từ bất cứ một điểm nào trên đường dẫn truyền đau.

Theo Geissner và Wurtele, đau theo sinh lý học thần kinh là một khái niệm trừu tượng phụ thuộc những yếu tố như: cơ địa, cảm xúc và sự chịu đựng khác nhau của từng người bệnh [18].

Cảm giác đau là một cảm giác đặc biệt, khác với các cảm giác khác. Cảm giác này thông báo cho não biết kích thích có hại cho cơ thể và cần có các cơ chế sinh lý và tâm lý để loại trừ kích thích đó. Cảm giác đau là một cảm giác phức tạp. “Đau là một trải nghiệm khó chịu về cảm giác cũng như về cảm xúc do tổn thương có thực ở mô hoặc được cho là có tổn thương như thể gây ra”. Theo định nghĩa về đau được nhiều người chấp nhận này thì đau mang tính chủ quan, có liên quan với những kinh nghiệm đã thu được trong cuộc sống và bị chi phối bởi nhiều yếu tố khác (truyền thống, văn hóa, tôn giáo ...). Đau có thể xuất hiện ở mọi nơi trong cơ thể, có rất nhiều tính chất như đau nông, đau sâu, đau âm ỉ, đau chói, đau đột ngột, đau tại chỗ, đau xuyên ra chỗ khác... Đau là một triệu chứng gặp trong rất nhiều bệnh và dựa vào tính chất của đau có thể chẩn đoán bệnh. [19]

##### **1.3.1.2. Dẫn truyền cảm giác đau**

Cảm giác đau cấp được truyền về sừng sau tùy theo các sợi A $\gamma$  (có myelin) với tốc độ 6 - 30 mét/giây; cảm giác đau mạn được truyền theo sợi C (không myelin) với

tốc độ 0,5 - 2 mét/giây. Nếu chỉ ức chế sợi A $\gamma$  thì mất cảm giác đau cấp. Nếu ức chế sợi C bằng thuốc tê tại chỗ thì mất cảm giác đau chậm. Trong tuỷ, các noron này đi lên hoặc đi xuống từ 1 đến 3 đốt tuỷ và tận cùng ở chất xám sừng sau. Noron thứ hai bắt chéo sang cột trắng trước - bên đối diện và lên não theo nhiều đường: bó tuỷ sống - đồi thị, bó tuỷ sống - cấu tạo lưới tận cùng ở hành não, cầu não, não giữa ở cả hai bên. Từ cấu tạo lưới nằm ở các vùng này, có nhiều noron đi tới các nhân của đồi thị và một số vùng ở nền não, có những sợi đi lên hoạt hóa vỏ não.

Noron thứ ba từ đồi thị lên nhiều vùng ở nền não và vùng cảm giác đau ở vỏ não. [19]

### **1.3.1.3. Trung tâm nhận thức cảm giác đau**

Đường dẫn truyền cảm giác đau tận cùng ở cấu trúc lưới của thân não, trung tâm dưới vỏ như nhân lá trong của đồi thị và vùng S-I, S-II, vùng đỉnh, vùng trán của vỏ não. Kích thích vào những vùng này gây cảm giác đau.

Cấu trúc lưới và trung tâm dưới vỏ vừa có chức năng nhận thức đau vừa tạo ra các đáp ứng về tâm lý khi đau.

Vỏ não có chức năng phân tích cảm giác đau tinh vi, phân biệt vị trí, đánh giá mức độ đau [19].

### **1.3.1.4. Phân loại đau**

a. Theo cơ chế gây đau:

- Đau cảm thụ: là đau do tổn thương tổ chức (cơ, da, nội tạng...) gây kích thích vượt ngưỡng đau. [20]

Đau cảm thụ có 2 loại:

+ Đau thân thể: là đau do tổn thương mô da, cơ, khớp...

+ Đau nội tạng: là đau do tổn thương nội tạng.

- Đau thần kinh: là chứng đau do những thương tổn nguyên phát hoặc những rối loạn chức năng trong hệ thần kinh gây nên.

Đau thần kinh chia 2 loại:

+ Đau thần kinh ngoại vi do tổn thương các dây hoặc rễ thần kinh (Ví dụ: đau sau herpes, đau dây V, bệnh thần kinh ngoại vi do đái tháo đường...)

+ Đau thần kinh trung ương: do tổn thương não hoặc tuỷ sống

- Đau hỗn hợp: gồm cả 2 cơ chế đau cảm thụ và đau thần kinh.

#### b. Theo thời gian

Đau cấp tính: là đau mới xuất hiện, có cường độ mạnh mẽ, có thể được coi là một dấu hiệu báo động hữu ích. Đau cấp giúp việc chẩn đoán cần thiết nhằm xác định chứng đau có nguồn gốc thực thể hay không. Thời gian đau dưới 3 tháng. Các loại đau cấp tính bao gồm:

- + Đau sau phẫu thuật.
- + Đau sau chấn thương.
- + Đau sau bỏng.
- + Đau sản khoa.
- Đau mạn tính: là chứng đau dai dẳng tái đi tái lại nhiều lần.
- + Đau lưng và cổ.
- + Đau cơ.
- + Đau sọ.
- + Đau mắt.
- + Đau khung chậu mạn tính.
- + Đau do nguyên nhân thần kinh... [21], [22], [23]

#### **1.3.1.5. Cơ chế đau do viêm**

Viêm là phản ứng của cơ thể tại mô liên kết một mô có mặt ở mọi cơ quan - biểu hiện bằng sự thực bào tại chỗ, có tác dụng loại trừ tác nhân gây viêm và sửa chữa tổn thương; đồng thời kèm theo những biểu hiện bệnh lý. Viêm bao giờ cũng kèm theo thay đổi mạch máu, với sự tham gia của thần kinh, nhằm đưa các tế bào thực bào (có mặt trong lòng mạch) tới vị trí diễn ra phản ứng viêm (ở ngoài lòng mạch). Như vậy, viêm vừa là một phản ứng bảo vệ cơ thể chống lại yếu tố gây bệnh, vừa là phản ứng bệnh lý vì quá trình viêm gây ra tổn thương, hoại tử, rối loạn chức năng cơ quan... có thể ở mức độ rất nặng nề, nguy hiểm.

Hiện nay có nhiều cách để phân loại viêm, mỗi cách lại đưa ra một lợi ích riêng như dựa vào nguyên nhân có viêm khớp nhiễm khuẩn và viêm khớp vô khuẩn, dựa vào vị trí có viêm nông và viêm sâu, dựa vào tính chất dịch rỉ viêm: Viêm thanh dịch, viêm tụ huyết, viêm mủ ....

Theo tính chất: viêm đặc hiệu và viêm không đặc hiệu. Viêm đặc hiệu do hiệu quả xấu của phản ứng miễn dịch, còn lại là viêm không đặc hiệu. Tuy nhiên 2 loại này khác nhau về cơ chế gây viêm nhưng không khác nhau về bản chất.

Theo diễn biến viêm được chia thành: viêm cấp và viêm mạn. Cấp khi thời gian diễn biến ngắn (vài phút - vài ngày) và có đặc điểm tiết dịch chứa nhiều protein huyết tương và xuất ngoại nhiều bạch cầu đa nhân trung tính. Còn mạn, nếu diễn biến vài ngày - tháng hoặc năm và biểu hiện về mô học là xâm nhập của lympho - bào và đại thực bào, sự tổn thương và sửa chữa (với sự tăng sinh của mạch máu và mô xơ).

Trong viêm cấp, có đáp ứng tức thời và sớm với tổn thương. Một chức năng cốt lõi của đáp ứng là huy động bạch cầu tới vị trí tổn thương, ở đó chúng có thể giúp làm sạch vi khuẩn và các tác nhân gây viêm khác, đồng thời làm tiêu hủy các mô hoại tử do viêm gây ra. Tuy nhiên, chính bạch cầu lại có thể kéo dài viêm và cảm ứng sự tổn thương mô do giải phóng các enzym, chất trung gian hóa học và các gốc oxy có độc tính. Viêm cấp có 3 hiện tượng cấu thành: \* Làm dẫn mạch, do đó tăng lượng máu tới ổ viêm; \* thay đổi cấu trúc trong mạch vị tuần hoàn, cho phép các protein huyết tương ra khỏi mạch máu; và \* di tản bạch cầu từ vi tuần hoàn và tích tụ chúng vào nơi tổn thương. Những cấu phần trên tay sưng, nóng và đỏ trong viêm cấp, còn đau và rối loạn chức năng cơ quan thì xuất hiện muộn hơn trong quá trình phát triển của viêm: do hóa chất trung gian và bạch cầu thực bào. Các hóa chất trung gian sản xuất trong quá trình viêm bao gồm các chất gây viêm như LPS của vi khuẩn, TNF, IL -1, IL -6, IL - 8, PG, NO,..những chất này là nguyên nhân dẫn đến đau trong viêm nói chung và viêm khớp nói riêng [24].

### **1.3.1.6. Thuốc giảm đau**

#### **a. Thuốc giảm đau trung ương**

\* Cơ chế: Các opioid gắn vào các receptor opioid ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ) làm kích thích các receptor này. Tất cả các receptor của opioid đều cặp đôi với protein Gi. Khi kích thích các receptor của opioid, gây ức chế adenylcyclase, ức chế mở kênh  $Ca^{2+}$  và hoạt hóa kênh  $K^+$  (tăng ưu cực). Vì vậy, ức chế giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh (chất P, acid glutamic) và ngăn cản dẫn truyền xung động thần kinh. Các tác động cụ thể [25]

\* Các thuốc trong nhóm thuốc giảm đau trung ương



- Thuốc chủ vận trên receptor opioid:
- + Các opioid tự nhiên: morphin, codein,...
- + Các opioid tổng hợp: pethidin, methadon,
- Thuốc chủ vận - đối kháng hỗn hợp và chủ vận từng phần trên receptor opioid: pentazocin, nalorphan, nalbuphine, butorphanol, ... [25]
- Thuốc đối kháng đơn thuần trên receptor opioid: naloxon, naltrexon

b. Thuốc giảm đau ngoại vi

Cơ chế: Thuốc làm giảm tổng hợp prostaglandin F<sub>2</sub>, làm giảm tính cảm thụ của ngọn dây thần kinh cảm thụ với các chất gây đau của phản ứng viêm như bradykinin, serotonin... [25]

Các thuốc trong nhóm: paracetamol, ibuprofen, indomethacin, diclofenac,...

### 1.3.2. Tổng quan về đau theo y học cổ truyền

Đau thuộc phạm trù chứng Tý trong YHCT. “Chứng tý” được ghi đầu tiên trong sách “Nội kinh” như sau: “Phong hàn thấp 3 khí hợp lại gây nên chứng tý” và “Phong khí thắng là hành tý, hàn khí thắng là thống tý, thấp khí thắng là trước tý” [26]

- Sách ‘Loại Chứng Trị Tài’ viết rõ thêm: ‘Các chứng tý do dinh vệ hư, tẩu lý không chặt, phong hàn thấp tà khí thừa lúc hư xâm nhập vào cơ thể, chính khí lưu thông bị tắc, sinh khí huyết ngưng trệ lâu ngày thành chứng tý’.

- Nguyên nhân chính là do ngoại cảm phong hàn thấp xâm nhập mạch lạc gây khí huyết ứ trệ, mạch lạc không thông gây đau (thống tắc bất thông) [26]

+ Nếu phong thịnh thì đau, đau lúc nhẹ lúc nặng, đau không cố định mà di chuyển gọi là phong tý hay hành tý.

+ Nếu hàn thịnh thì khí huyết ngưng trệ nặng nên đau nhiều, bộ vị đau cố định không di chuyển gọi là hàn tý hay thống tý.

+ Nếu thấp thịnh thì đau nhức không nặng lắm nhưng có cảm giác ê mỏi nặng nề, gặp thời tiết âm u, mưa lạnh ẩm ướt thì đau tăng, đau không di chuyển gọi là thấp tý hay trước tý.

+ Nhiệt tý: Chứng nhiệt tý là nhiệt ở trong tạng phủ kinh lạc đã có nhiệt chứa sẵn, mà lại gặp tà khí của phong hàn thấp xâm lấn vào, nhiệt bị uất, vì hàn khí không thông được, lâu ngày hàn cũng hóa ra nhiệt thành “nhiệt tý”.

- Theo Hoàng Bảo Châu chia Chứng tý ra làm 5 thể phong tý, hàn tý, thấp tý, phong hàn thấp tý, phong thấp nhiệt tý [26].

#### **1.3.2.1. Phong tý**

- Triệu chứng lâm sàng: Sưng đau hoặc đau mỗi các khớp, gân cơ, thớ thịt, đau di chuyển, có khi hết hẳn nhưng tự nhiên lại xuất hiện trở lại; sợ gió, rêu lưỡi trắng, mạch phù.

- Pháp điều trị: Khu phong, tán hàn, thông lạc (hành khí, hoạt huyết).

- Phương thuốc: Phòng phong thang

#### **1.3.2.2. Hàn tý**

- Triệu chứng lâm sàng: Sưng đau các khớp, cơ, xương. Đau cố định dữ dội, ít hoặc không di chuyển. Tại vùng sưng đau không nóng, không đỏ, chân tay lạnh, sợ lạnh, rêu lưỡi trắng. Mạch phù, trì hoặc nhu hoãn.

- Pháp điều trị: Tán hàn, khu phong, hành khí, hoạt huyết.

- Phương thuốc: Ngũ tích tán

#### **1.3.2.3. Thấp tý**

- Triệu chứng lâm sàng: Các khớp đau mỗi, nặng nề, vận động khó khăn, cảm giác tê, đôi khi sưng đau nếu thấp phối hợp với nhiệt có sưng nóng, người mệt mỏi rã rời. Rêu lưỡi dính, nhớt. Mạch nhu hoãn.

- Pháp điều trị:

+ Nếu thiên về thấp hàn: Táo thấp tán hàn, khu phong.

+ Nếu thiên về thấp nhiệt: Táo thấp thanh nhiệt, khu phong.

- Phương thuốc: Ý dĩ nhân thang

#### **1.3.2.4. Phong hàn thấp tý**

- Triệu chứng lâm sàng: Vùng khớp cơ bị bệnh đau nhức nhưng không nóng, không đỏ, chườm nóng dễ chịu. Đau nhiều hoặc đau ít nhưng có cảm giác ê mỗi, nặng

nè. Đau có thể di chuyển nhiều cơ khớp. Người bệnh sợ gió, sợ lạnh, rêu lưỡi trắng mỏng, nhót, mạch Khẩn hoặc Trầm Hoãn.

- Pháp điều trị: Khu phong, tán hàn, trừ thấp, thông lạc.
- Phương thuốc: Độc hoạt tang ký sinh thang

#### **1.3.2.5. Phong thấp nhiệt tý**

– Triệu chứng lâm sàng: Đau khớp, vùng đau sưng nóng đỏ, đắp lạnh dễ chịu, cử động đau nhiều hơn. Thường có sốt, thân mình nóng, tiểu vàng tiêu phân nhiều bón, mồm khát, bứt rứt. Lưỡi đỏ, rêu vàng, mạch hoạt sắc.

– Pháp điều trị: Thanh nhiệt, giải độc làm chính, phụ thêm khu phong, trừ thấp, thông lạc.

- Phương thuốc: Bạch hổ quế chi thang

#### **1.3.2.6. Châm cứu**

- Huyệt chung cho các thể:
  - + Phong trì, phong môn (khu phong).
  - + Túc tam lý (tam âm giao) trừ thấp.
  - + Huyết hải, can du (hoạt huyết).
- Huyệt tương ứng vùng khớp đau:
  - + Kiên ngưng, kiên trình (khớp vai).
  - + Khúc trì, giản sử, dương khô (chi trên).
  - + Hoàn khiêu, uỷ trung, trật biên, độc ty (chi dưới).
  - + Bát phong, bát tà (bàn tay, bàn chân).
  - + Giáp tích và các du huyệt tương ứng cột sống.
- + Sử dụng điện châm, hào châm trong các thể phong hàn thấp nhiệt.
- + Sử dụng cứu và ôn châm trong các thể phong hàn thấp.

## **1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN CÓ TÁC DỤNG GIẢM ĐAU TRÊN THẾ GIỚI VÀ TRONG NƯỚC**

### **1.4.1. Tình hình nghiên cứu thuốc y học cổ truyền có tác dụng giảm đau trên thế giới**

Một nghiên cứu năm 2008 đã định lượng đồng thời sáu hợp chất hoạt tính sinh học trong Cốt khí củ (*Rhizoma et Radix Polygoni Cuspidati*) bằng phương pháp sắc kí, các hợp chất này là polydatin (1), resveratrol (2), rhein (3), emodin (4), chrysophanol (5) và Physcion (6) [27]. *Radix Polygoni cuspidaii* có tác dụng dược lý bao gồm kháng khuẩn, kháng virus, chống viêm, giảm đau, bảo vệ hệ tim mạch, bảo vệ gan, chống khối u, cải thiện miễn dịch [28].

Năm 2009, Devbhuti D và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu độc tính cấp và nghiên cứu định tính sơ bộ hóa thực vật và nghiên cứu độc tính cấp tính trên các chất chiết xuất khác nhau của Dây đau xương. Độc tính cấp tính đã được nghiên cứu trên chuột nhắt và chuột cống về LD50 trong 24 giờ của methanol và chất chiết xuất từ nước. Các chất chiết xuất này được phát hiện là không độc bằng đường uống với liều lượng lên đến 3,5 g / kg ở cả chuột nhắt và chuột cống [29].

Năm 2019, Hui Xiong và cộng sự đã báo cáo nghiên cứu về tác dụng của Kuan-Jin-Teng (Dây đau xương) trong chống viêm khớp đối với chuột bị viêm khớp do collagen bằng cách ức chế sản xuất các cytokine chống viêm và điều hòa đường truyền tín hiệu MAPK. Kết quả cho thấy, Dây đau xương có tác dụng chống viêm khớp do ức chế sản xuất các cytokine tiền viêm như NO, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , và IL-17, IL-6 và điều chỉnh giảm con đường tín hiệu MAPK [30].

Năm 2019, Yang J.-L và cộng sự đã nghiên cứu về tác dụng chống viêm của các hoạt chất có trong Thiên niên kiện. Kết quả nghiên cứu chỉ ra 19 sesquiterpenoids (1-19) với các cấu trúc cacbocyclic khác nhau của Thiên niên kiện đã được phân lập và các phân lập này được đánh giá về tác dụng ức chế của chúng đối với mRNA COX-2 và biểu hiện protein COX-2 cho thấy tác dụng chống viêm của Thiên niên kiện [31].

#### **1.4.2. Tình hình nghiên cứu thuốc y học cổ truyền có tác dụng giảm đau trong nước**

Năm 2011 Hoàng Thị Quế, Nguyễn Nhược Kim, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Tam tý thang gia giảm (độc hoạt, phòng phong, tân giao, bạch thược, xuyên khung, ngư tât, quế chi, cam thảo, đương quy,

hoàng kỳ, tục đoạn, đẳng sâm, phục linh, thực địa, tế tân, đỗ trọng) trong điều trị VKDT. Nghiên cứu trên thực nghiệm cho thấy bài thuốc có tính an toàn cao, tác dụng giảm đau theo cơ chế trung ương và ngoại vi [32].

Năm 2014, Phan Phước Hiền và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu “Khảo sát độc tính bán trường diễn và tác dụng kháng viêm, giảm đau của cao phối hợp Thiên niên kiện và Bách bệnh trên thực nghiệm”. Kết quả nghiên cứu cho thấy Cao phối hợp Thiên niên kiện - Bách bệnh thể hiện hoạt tính ức chế peroxid hóa lipid với IC50 là 751,5 µg/ml. Cao phối hợp có thể hiện độc tính cấp đường uống trên chuột nhắt trắng với liều LD0 = 21,5g cao/kg thể trọng chuột. Cao phối hợp ở liều 2,15 g/kg (liều tương đương 1/10 LD0) sau 2 tháng uống không có biểu hiện bất thường về độc tính bán trường diễn trên chuột nhắt trắng. Các thông số về huyết học, chỉ số sinh hóa thuộc về chức năng gan - thận đều nằm trong giới hạn bình thường. Cao phối hợp ở hai liều uống 1,075 g/kg và 2,15 g/kg có tác dụng giảm đau [33].

Năm 2017, Nguyễn Ngọc Thược và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu đề tài “Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng chống viêm, giảm đau của Cao lỏng TK1 trên thực nghiệm”. Kết quả nghiên cứu cho thấy chưa tìm thấy LD50 của cao lỏng TK1 theo đường uống trên chuột nhắt trắng. Với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong 24h là 300,0g dược liệu khô/kg thể trọng không xuất hiện độc tính cấp. Cao lỏng TK1 có tác dụng chống viêm cả viêm cấp và viêm mạn, đồng thời có tác dụng chống viêm kiểu corticoid. Kết quả cũng chỉ ra Cao lỏng TK1 có tác dụng giảm đau cả ngoại vi và trung ương [34].

Năm 2018, Nguyễn Thị Như Quý và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu tác dụng chống viêm của bài thuốc “Thái Bình HV” trên động vật thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu cho thấy Cao lỏng “Thái Bình HV” (11,9g/kg/ngày và 23,8g/kg/ngày) có tác dụng tốt trong điều trị viêm khớp gây bởi tá chất Freund trên chuột cống trắng, có tác dụng chống viêm cấp tốt trên mô hình gây phù chân chuột cống trắng bằng Carragenan và có tác dụng chống viêm mạn tốt trên mô hình gây u hạt trên chuột cống trắng [35].

## **1.5. GIỚI THIỆU BÀI THUỐC “THÁI BÌNH HV”**

### **1.5.1. Đặc điểm của bài thuốc**

### 1.5.1.1. Nguồn gốc xuất xứ

Bài thuốc nghiên cứu “Thái Bình HV” được xây dựng dựa trên bài thuốc Thái Bình- là một bài thuốc Nam kinh nghiệm của nước ta, được ghi lại trong sách “*Toa thuốc Đông y cổ truyền Việt Nam*” của Bác sĩ Nguyễn Văn Hương (1906-1998) và được Nguyễn Thị Như Quý bước đầu nghiên cứu đánh giá “Thái Bình HV” [35], [36] có tác dụng chống viêm, giảm đau trên động vật thực nghiệm. Bài thuốc này đã được áp dụng điều trị trong dân gian từ lâu đời, dùng cho điều trị đợt cấp của viêm khớp, sắc uống mỗi ngày một thang.

### 1.5.1.2. Thành phần bài thuốc

Bài thuốc “Thái Bình HV” [36] gồm các vị thuốc của bài Thái Bình bỏ đi vị Phòng kỷ, gia thêm vị Cốt khí củ.

Cẩu tích	<i>Rhizoma Cibotii</i>	10g
Tỳ giải	<i>Rhizoma Dioscoreae</i>	10g
Ngũ gia bì chân chim	<i>Cortex Schefflera heptaphyllae</i>	10g
Dây đau xương	<i>Caulis Tinosporae tomentosae</i>	10g
Cốt khí củ	<i>Radix Polygoni cuspidati</i>	10g
Cam thảo dây	<i>Herba Abri preicatorii</i>	05g
Cà gai leo	<i>Radix et Ramulus Solani</i>	10g
Củ khúc khắc	<i>Rhizoma Smilacis glabrae</i>	10g
Thiên niên kiện	<i>Rhizoma Homalomenae</i>	10g

### 1.5.1.3. Công năng, chủ trị.

- Công năng: khu phong trừ thấp, thông kinh hoạt lạc, mạnh gân cốt, bổ can, thận.
- Ứng dụng: điều trị viêm khớp, thoái hóa khớp, giải độc...

### 1.5.2. Phân tích bài thuốc

Trong bài thuốc Thái Bình HV [36], Củ khúc khắc vị ngọt, nhạt tính bình có tác dụng thanh nhiệt, giải độc, trừ phong thấp, tiêu viêm chỉ thống là quân. Cẩu tích vị, Thiên niên kiện có tác dụng bổ can thận, mạnh gân xương, trừ phong thấp, tiêu viêm chỉ thống là thần. Dây đau xương cùng phối hợp Củ khúc khắc, Thiên niên kiện hỗ trợ khu phong trừ thấp, giúp thư cân hoạt lạc, chỉ thống. Ngũ gia bì chân chim vốn được dùng rộng rãi trong dân gian với cái tên Sâm nam vừa giúp khử phong thấp, sơ

cân hoạt lạc, lại bồi bổ cơ thể, làm tăng sinh lực. Cốt khí củ vị ngọt, đắng, tính mát, có tác dụng khu phong, trừ thấp, hoạt huyết, tiêu viêm, thông kinh, giảm đau. Tỳ giải giải độc trừ phong, phân thanh khử trọc, là thuốc chủ yếu trị lở loét ung nhọt, trị thống phong lịch tiết (viêm khớp đốt kiểu phong thấp). Cà gai leo có tác dụng trừ phong thấp, tiêu độc, giảm đau. Cam thảo Nam (Cam thảo dây) thường được dân ta dùng thay cho vị Cam thảo Bắc trong các bài thuốc cổ truyền dân tộc với tác dụng bồi bổ tỳ, hòa hoãn các vị thuốc là sủ. Toàn bài gộp lại có tác dụng trừ phong thấp, thư cân hoạt lạc, chỉ thống, mạnh gân xương, bổ can, thận.

Về tác dụng dược lý của bài thuốc “Thái Bình HV”, bài thuốc được cấu tạo bởi bốn nhóm thuốc sau:

- Nhóm một gồm các vị thuốc chống viêm, giảm đau và không gây ra tác dụng đau tăng lên khi mới sử dụng trước khi giảm đau kiểu Độc hoạt, Thương truật, Hoàng nàn, Mã tiền. Đó là các vị thuốc: Câu tích, Tỳ giải, Củ khúc khắc, Thiên niên kiện, Dây đau xương (khoan cân đằng)...

- Nhóm hai gồm các vị thuốc trừ thấp, giảm đau tiêu viêm như Câu tích, Tỳ giải, Củ khúc khắc, Cốt khí củ.

- Nhóm ba gồm các vị thuốc giải độc, giảm đau như Cà gai leo, Cam thảo dây, Củ khúc khắc. Ngoài ra, Cam thảo dây còn giảm đau theo kiểu co thắt cơ, cùng với Củ khúc khắc có tác dụng tiêu viêm giảm đau kiểu corticoid.

- Nhóm bốn gồm các vị thuốc bổ can thận, mạnh gân cốt như Câu tích, Thiên niên kiện, Ngũ gia bì chân chim...Nhóm này giúp làm giảm đau do thoái hóa xương khớp, phì đại đĩa đệm, gai đôi cột sống.

## CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. CHẤT LIỆU ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

#### 2.1.1. Chất liệu nghiên cứu

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

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

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

Các dược liệu trong bài thuốc được dùng dưới dạng dược liệu khô và đạt tiêu chuẩn trong Dược điển Việt Nam V [37].

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

Từ dịch chiết 1:1 thuốc được cô đặc về cao có độ ẩm 15-20% theo tỷ lệ thích hợp để cho chuột uống. Liều dùng của thuốc được tính theo gam dược liệu khô (phụ lục 1). Bài thuốc “TBHV” có tổng số gam dược liệu khô là 85g, dự kiến sử dụng cho 1 người (50kg) uống trong 1 ngày [38]. Như vậy liều dùng trên người là  $85/50\text{kg}/24\text{h} = 1,70\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$ . Quy đổi ra liều dự kiến có tác dụng: Ở chuột cống trắng là  $1,70 \times 7 = 11,90\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$ . Ở chuột nhắt trắng là  $20,4\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$



## **2.1.2. Đối tượng nghiên cứu**

### **2.1.2.1. Độc tính cấp**

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả 2 giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 18 – 22g do Ban chăn nuôi - Học viện Quân Y cung cấp.

Chuột được nuôi trong phòng thí nghiệm của Ban chăn nuôi động vật thí nghiệm – Học viện Quân Y từ 5-10 ngày trước khi nghiên cứu. Trong suốt thời gian nghiên cứu, chuột được nuôi bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho chuột (do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp), uống nước đun sôi để nguội tự do.

### **2.1.2.2. Độc tính bán trường diễn**

Chuột công trắng chủng Wistar, trọng lượng  $180 \pm 20$  g do Ban chăn nuôi – Học viện Quân Y cung cấp.

Động vật nuôi dưỡng trong phòng nuôi động vật thí nghiệm đảm bảo đáp ứng nhu cầu của thí nghiệm (ít nhất một tuần) trước khi tiến hành thí nghiệm. Động vật ăn thức ăn theo tiêu chuẩn thức ăn cho động vật nghiên cứu, nước sạch đun sôi để nguội uống tự do. Hàng ngày quan sát, theo dõi ghi chép diễn biến kết quả thí nghiệm. Số lượng động vật mỗi loại được nêu cụ thể ở phần phương pháp nghiên cứu.

### **2.1.2.3. Mô hình giảm đau tại tổ chức viêm (*Randall-Selitto Test*)**

Chuột công trắng chủng Wistar trọng lượng 180g - 200g do Ban chăn nuôi – Học viện Quân Y cung cấp. Chuột được nhịn đói 18h trước khi uống thuốc để tiến hành thí nghiệm.

## **2.2. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU**

### **2.2.1. Địa điểm nghiên cứu**

Bộ môn Dược lý – Học viện Quân Y

### **2.2.2. Thời gian nghiên cứu**

Tháng 5/2021 – Tháng 12/2021

## **2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

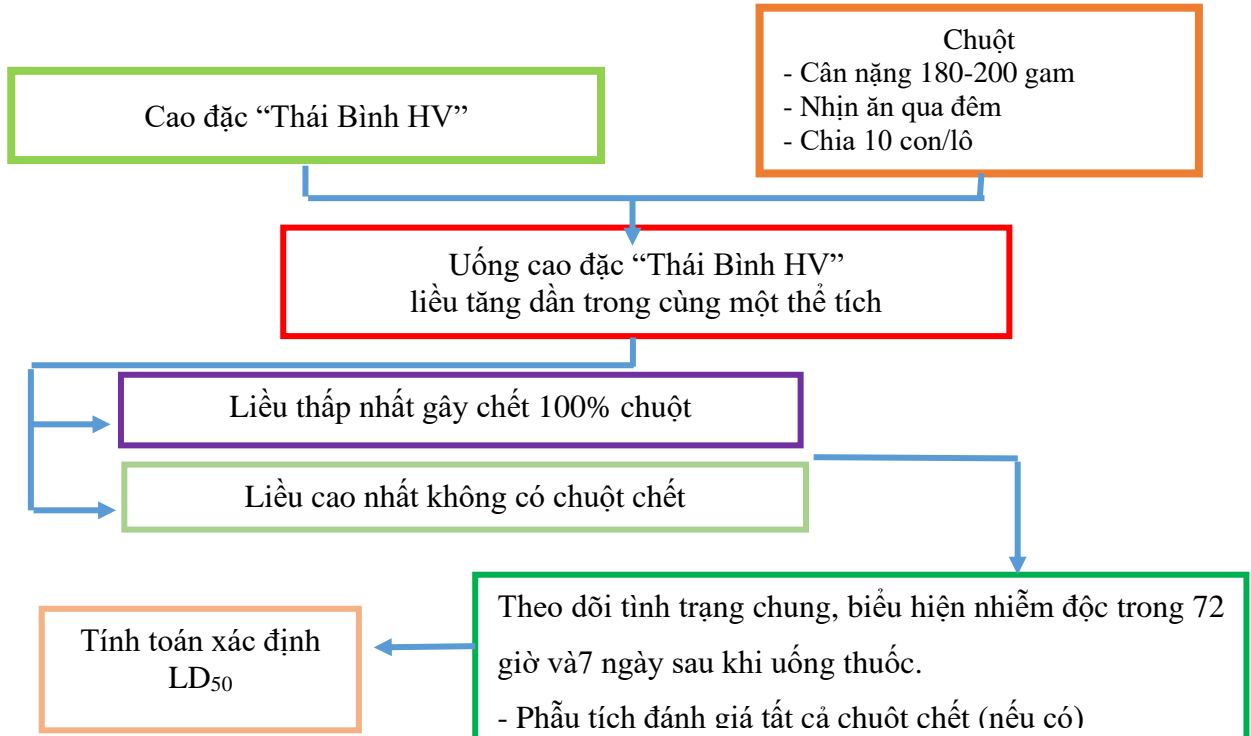
Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm, có đối chiếu với nhóm chứng

### **2.3.1. Độc tính cấp**

Xác định LD<sub>50</sub> của thuốc “TBHV” trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon và theo hướng dẫn của WHO. Chuột nhắt trắng được chia thành 6 lô, mỗi lô 10 con [39]

Cho chuột uống cao đặc “Thái Bình HV” liều tăng dần trong cùng 1 thể tích, với thể tích 0,2ml/10g/lần, 3 lần/24 giờ, mỗi lần cách nhau 8 giờ. Chuột được nuôi dưỡng chu đáo và được theo dõi tình trạng chung về tập tính vận động, ăn uống, lông, da, niêm mạc, chất tiết...và xác định tỷ lệ chuột chết trong 72h của từng lô sau uống thuốc. Sau đó chuột được tiếp tục theo dõi cho đến hết thời gian 7 ngày. Tiến hành phẫu tích quan sát tình trạng các tạng ngay sau khi có chuột chết và tất cả các chuột còn sống sau khi kết thúc thí nghiệm để xác định nguyên nhân gây độc.

Tính toán xác định LD<sub>50</sub>: Trong số các mức liều đem thử, khoảng cách giữa mức liều cao nhất chưa gây chết một con chuột nào và mức liều thấp nhất gây chết 100% số chuột, cùng số chuột chết trong mỗi lô ở các mức liều nằm trong khoảng cách này được sử dụng để tính toán. LD<sub>50</sub> được tính bằng phần mềm Excel, có kiểm tra lại bằng phương pháp Litchfield-Wilcoxon [40]



**Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu độc tính cấp**

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

- \* Số chuột chết/có biểu hiện bất thường trong suốt 7 ngày và tỷ lệ chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc.
- \* Liều thuốc thử.
- \* Các chỉ số liên quan đến tình trạng chung của chuột: ăn, ngủ, vận động, bài tiết...
- \* Các chỉ số liên quan đến dấu hiệu nhiễm độc: nôn, co giật, kích động, bài tiết...

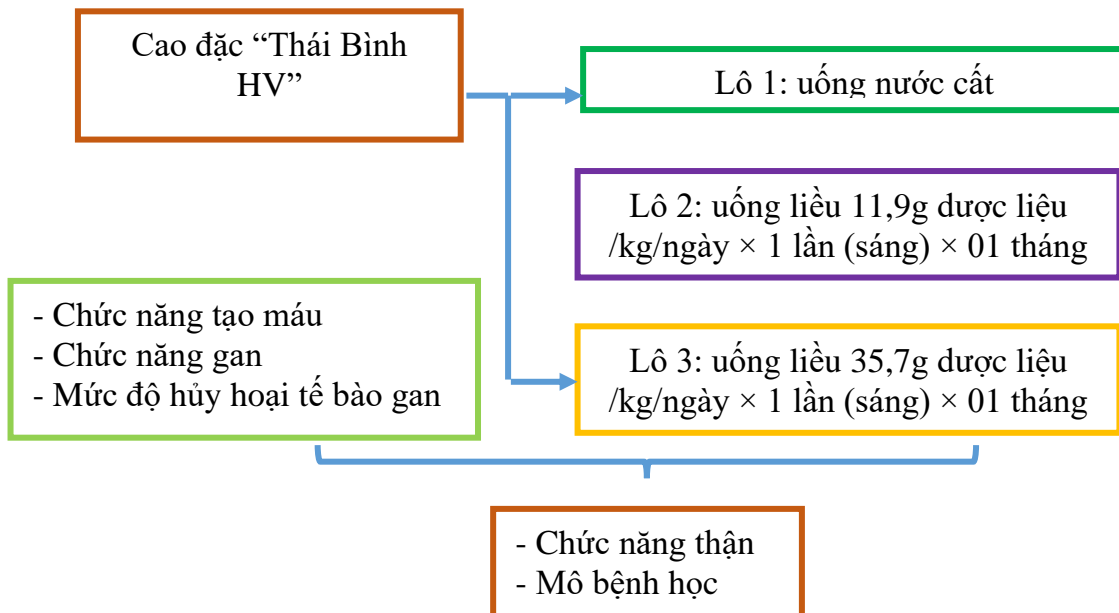
**2.3.2. Độc tính bán trường diễn**

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên chuột cống theo đường uống theo hướng dẫn của WHO đối với thuốc y học cổ truyền [39].

Chuột được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con, mỗi con nhốt riêng một chuồng:

- Lô 1 (n = 10): uống dung môi pha thuốc (nước cất) 3ml/kg/ngày.
- Lô 2 (n = 10): uống cao đặc “TBHV” liều 11,9g/kg/ngày (tương đương liều có tác dụng trên người, tính theo hệ số 7).
- Lô 3 (n = 10): uống cao đặc “TBHV” liều 35,7g/kg/ngày (liều gấp 3 lần lô trị 1).

Chuột được uống nước hoặc thuốc thử trong 1 tháng, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.



**Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu độc tính bán trường diễn**

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

\* *Tình trạng chung, thể trọng của chuột cống.*

\* *Đánh giá chức phận tạo máu:* thông qua số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu.

\* *Đánh giá chức năng gan:* Thông qua định lượng một số enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

\* *Đánh giá chức năng thận:* Thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

Thời gian nghiên cứu: 1 tháng

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 2 tuần và sau 4 tuần uống thuốc.

\* *Đánh giá mô bệnh học:*

- Sau 30 ngày uống thuốc, chuột cống được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan.

- Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số chuột cống ở mỗi lô.

### **2.3.3. Nghiên cứu tác dụng giảm đau (Randall-Selitto Test)**

Dựa theo phương pháp nghiên cứu của Randall và Selitto có sửa đổi bởi Winter và cs (1962), được trình bày trong tài liệu “Drug discovery and evaluation Pharmacological assays” của nhà xuất bản Springer [41].

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 4 lô, mỗi lô 10 con. Các chuột được nhịn đói 18h trước khi uống thuốc.

Chuột được uống thuốc 3 ngày liên tục trước khi gây phù viêm. Ngày thứ 4, tiến hành gây phù viêm cấp bằng cách tiêm hỗn dịch Carrageenin 1% (được pha chế ngay trước khi tiêm) liều 0,1 ml/con vào dưới da gan bàn chân chuột. Sau 3 giờ kể từ khi tiêm Carrageenin, cho chuột uống thuốc hoặc nước cất với cùng thể tích 5 ml/kg cân nặng.

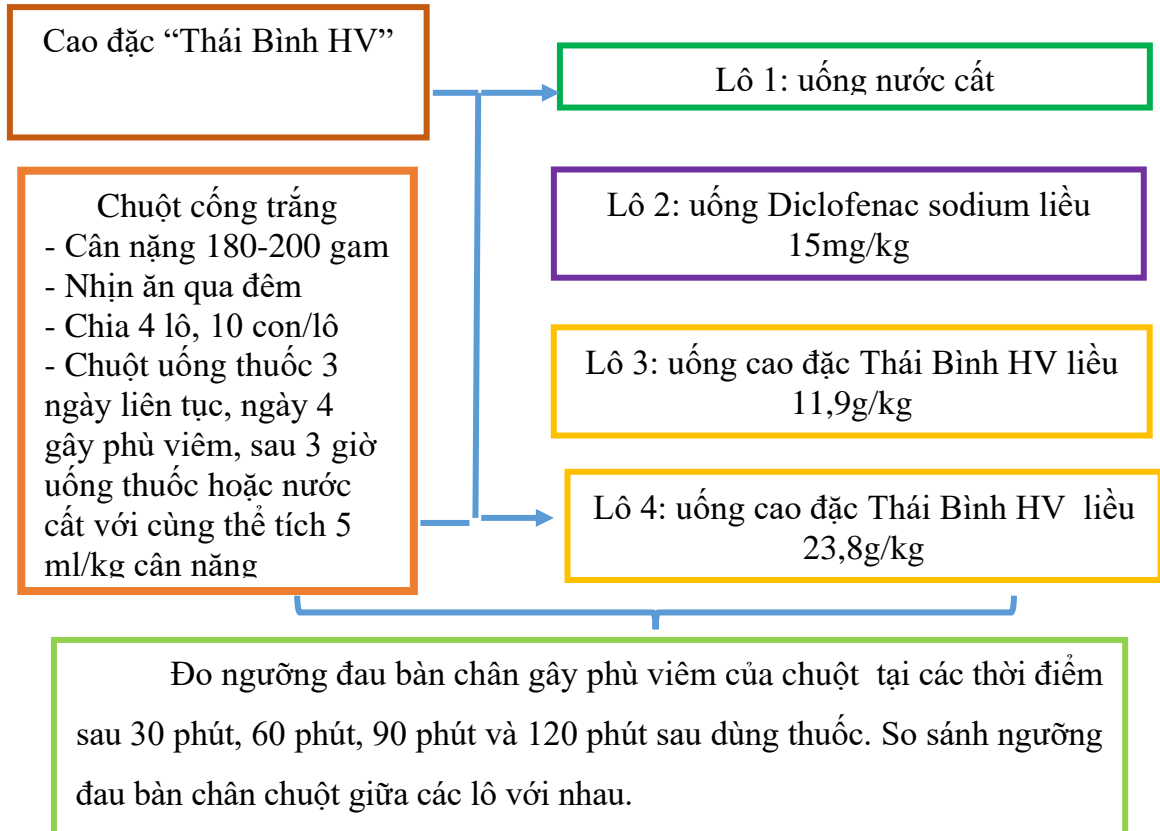
+ Lô 1 (chứng sinh lý): uống nước cất.

+ Lô 2 (thuốc tham chiếu): uống Diclofenac sodium liều 15mg/kg.

+ Lô 3 (cao đặc TBHV liều 1): uống cao đặc Thái Bình HV liều 11,9g/kg.

+ Lô 4 (cao đặc TBHV liều 2): uống cao đặc Thái Bình HV liều 23,8g/kg.

Đo ngưỡng đau bàn chân gây phù viêm của chuột bằng máy đo giảm đau áp lực bàn chân chuột (Paw Pressure Analgesy Meter) tại các thời điểm sau 30 phút, 60 phút, 90 phút và 120 phút sau dùng thuốc. So sánh ngưỡng đau bàn chân chuột giữa các lô với nhau.



### Sơ đồ 2.3. Sơ đồ nghiên cứu đánh giá tác dụng giảm đau

## 2.4. CÔNG CỤ VÀ PHƯƠNG TIỆN NGHIÊN CỨU

### 2.4.1. Thuốc và hoá chất dùng trong nghiên cứu

- Kít định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol toàn phần, creatinin của hãng Erba, định lượng trên máy sinh hoá bán tự động Erba của Ấn Độ.
- Các dung dịch xét nghiệm máu của hãng Horiba ABX, định lượng trên máy Horiba ABX Micros của Pháp.
- Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

- Carrageenin 1%, Diclofenac sodium liều 15mg/kg (Số lô: KV692, ngày sản xuất: 3/2020, hạn sử dụng: 2/2022)

#### **2.4.2. Máy móc và dụng cụ phục vụ nghiên cứu**

- Cân điện tử của Nhật, độ chính xác 0,001gam.
- Kim đầu tù cho chuột uống thuốc.
- Cốc chia vạch, bơm kim tiêm 1ml.
- Máy đo giảm đau áp lực bàn chân chuột Paw Pressure Analgesy Meter.

#### **2.5. XỬ LÝ SỐ LIỆU**

Tất cả các số liệu thu được đều được xử lý theo phần mềm SPSS 20.0, sử dụng thuật toán ONE – WAY ANOVA để so sánh giá trị trung bình, hậu kiểm bằng LSD. Số liệu được trình bày dưới dạng MEAN  $\pm$  SD. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

#### **2.6. SAI SỐ VÀ CÁCH KHỐNG CHẾ SAI SỐ**

- Sai số các phương pháp thu thập số liệu.
- Các phương pháp được áp dụng để hạn chế tối đa các sai số có thể xảy ra trong quá trình thu thập, phân tích và xử lý số liệu:
  - + Động vật nghiên cứu được lựa chọn tương đối đồng đều, khỏe mạnh, không có dị tật hay dấu hiệu bất thường.
  - + Thời gian thực hiện các bước thí nghiệm giữa các lô chuột là thống nhất cùng một thời điểm.
  - + Số liệu được đo đạc cẩn thận và chính xác bằng các dụng cụ, máy móc tại phòng thí nghiệm đã được chuẩn hóa và có độ chính xác cao.
  - + Xử lý số liệu bằng phần mềm chuyên dụng trên máy tính.
  - + Các tiêu chuẩn và chỉ tiêu rõ ràng để đưa ra kết quả chính xác và sát với mục tiêu
  - + Lưu trữ số liệu, thông tin bằng sổ ghi chép, chụp ảnh.

#### **2.7. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU**

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

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

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

### CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA BÀI THUỐC THÁI BÌNH HV

##### 3.1.1. Độc tính cấp của bài thuốc Thái Bình HV

Kết quả nghiên cứu về độc tính cấp của bài thuốc Thái Bình HV được trình bày ở bảng 3.1.

Bảng 3.1. Độc tính cấp đường uống của Bài thuốc Thái Bình HV trên chuột nhắt trắng

Lô chuột	Số chuột thí nghiệm	Liều dùng (g/kg thể trọng)	Số chuột sống/chết sau 72 giờ	Số chuột sống/chết sau 7 ngày
Lô 1	10	125,0	10/0	10/0
Lô 2	10	175,0	10/0	10/0
Lô 3	10	225,0	10/0	10/0
Lô 4	10	275,0	10/0	10/0
Lô 5	10	325,0	10/0	10/0
Lô 6	10	375,0	10/0	10/0

*Nhận xét:*

Chuột nhắt trắng được uống thuốc thử với các mức liều khác nhau từ liều thấp nhất là 125,0 g/kg thể trọng đến liều cao nhất là 375,0 g/kg thể trọng, 0,25mL/10g/lần x 3 lần/ngày. Chuột đã uống đến liều 375,0 g/kg thể trọng là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống để đánh giá độc tính cấp của thuốc thử nhưng không có chuột nào chết, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần cuối và trong suốt 7 ngày sau uống thuốc.

##### 3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của bài thuốc Thái Bình HV



### 3.1.2.1. Ảnh hưởng của Bài thuốc Thái Bình HV lên tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của chuột cống trắng khi dùng dài ngày.

#### a. Tình trạng chung

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

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

Kết quả nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.2.

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của Bài thuốc Thái Bình HV đối với thể trọng chuột ( $\bar{X} \pm SD$ , n = 10).

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	pgiữa các lô
<b>Trọng lượng cơ thể (g)</b>				
<b>Trước uống thuốc (a)</b>	186,90 $\pm$ 8,32	188,50 $\pm$ 9,06	189,10 $\pm$ 4,88	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 15 ngày (b)</b>	198,20 $\pm$ 6,95	199,60 $\pm$ 8,24	196,90 $\pm$ 7,96	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 30 ngày (c)</b>	207,10 $\pm$ 8,93	212,60 $\pm$ 8,96	210,20 $\pm$ 8,95	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
<b>p trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} < 0,01; p_{c-b} < 0,01$			-

#### Nhận xét:

- Tại thời điểm ban đầu, thể trọng chuột ở các lô là tương đương ( $p > 0,05$ ).
- So sánh giữa các thời điểm sau uống thuốc so với trước uống thuốc thấy thể trọng chuột của cả ba lô nghiên cứu đều tăng, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .
- Tại các thời điểm sau 30 ngày và 15 ngày sau uống thuốc, thể trọng chuột các lô cho uống Thái Bình HV không có sự khác biệt so với lô chứng sinh lý ( $p > 0,05$ ).

Như vậy Bài thuốc Thái Bình HV với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không ảnh hưởng đến sự phát triển thể trọng của chuột.

### 3.1.2.2. Ảnh hưởng của Bài thuốc Thái Bình HV đối với một số chỉ tiêu huyết học của chuột.

Kết quả được trình bày ở các bảng 3.3, 3.4 và 3.5.

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

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Giữa các lô
<b>Số lượng hồng cầu chuột (<math>\times 10^{12}/g/l</math>)</b>				
<b>Trước uống thuốc (a)</b>	6,95 $\pm$ 0,98	6,86 $\pm$ 0,75	6,93 $\pm$ 0,83	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 15 ngày (b)</b>	6,90 $\pm$ 0,65	7,02 $\pm$ 0,84	7,04 $\pm$ 0,89	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 30 ngày (c)</b>	6,98 $\pm$ 0,94	7,10 $\pm$ 0,91	7,09 $\pm$ 0,82	$p_{3-1} > 0,05$
<b>P trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-
<b>Hàm lượng huyết sắc tố trong máu chuột (g/dL)</b>				
<b>Trước uống thuốc (a)</b>	12,91 $\pm$ 1,26	12,85 $\pm$ 1,08	12,76 $\pm$ 1,39	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 15 ngày (b)</b>	12,89 $\pm$ 1,31	12,86 $\pm$ 1,39	12,91 $\pm$ 1,58	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 30 ngày (c)</b>	12,95 $\pm$ 1,19	12,98 $\pm$ 1,25	13,01 $\pm$ 1,96	$p_{3-1} > 0,05$
<b>P trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

*Nhận xét:*

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

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

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

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

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Phân tích giữa các lô
<b>Hematocrit (%)</b>				
<b>Trước uống thuốc (a)</b>	32,48 ± 3,18	32,81 ± 2,69	32,58 ± 3,19	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 15 ngày (b)</b>	32,57 ± 2,94	32,73 ± 2,56	32,52 ± 2,76	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 30 ngày (c)</b>	32,64 ± 2,65	32,86 ± 2,59	32,71 ± 3,28	$p_{3-1} > 0,05$
<b>Phân tích cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-
<b>Thể tích trung bình hồng cầu (fl)</b>				
<b>Trước uống thuốc (a)</b>	47,08 ± 2,66	46,75 ± 3,05	46,22 ± 3,12	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 15 ngày (b)</b>	46,84 ± 2,58	47,26 ± 3,23	47,01 ± 2,51	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 30 ngày (c)</b>	48,15 ± 3,16	47,45 ± 3,08	47,36 ± 2,67	$p_{3-1} > 0,05$
<b>Phân tích cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

**Nhận xét:**

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

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

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

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

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Phân biệt các lô
<b>Số lượng bạch cầu (G/l)</b>				
<b>Trước uống thuốc (a)</b>	6,88 ± 1,62	6,91 ± 2,31	6,89 ± 2,64	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 15 ngày (b)</b>	6,65 ± 2,08	6,76 ± 2,15	6,95 ± 2,10	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 30 ngày (c)</b>	6,92 ± 1,83	6,84 ± 1,69	7,01 ± 2,07	$p_{3-1} > 0,05$
<b>Phân biệt cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-
<b>Số lượng tiểu cầu (G/l)</b>				
<b>Trước uống thuốc (a)</b>	536,30 ± 140,38	525,90 ± 110,53	530,60 ± 105,68	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 15 ngày (b)</b>	541,20 ± 98,96	536,70 ± 103,34	523,90 ± 99,51	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 30 ngày (c)</b>	524,80 ± 124,24	529,60 ± 105,82	526,50 ± 108,12	$p_{3-1} > 0,05$
<b>Phân biệt cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

#### Nhận xét:

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

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

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

### 3.1.2.3. Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan khi dùng Bài thuốc Thái Bình HV dài ngày.

Kết quả mức độ hủy hoại tế bào gan khi dùng Bài thuốc Thái Bình HV dài ngày được trình bày ở bảng 3.6.

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của Bài thuốc Thái Bình HV đối với hoạt độ AST và ALT (n = 10,  $\bar{X} \pm SD$ ).

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Phân tích giữa các lô
<b>Hoạt độ AST (UI/l)</b>				
<b>Trước uống thuốc (a)</b>	96,24 ± 20,12	99,06 ± 18,23	96,82 ± 19,69	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 15 ngày (b)</b>	98,39 ± 19,65	97,58 ± 20,27	94,23 ± 15,94	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 30 ngày (c)</b>	95,92 ± 18,96	93,69 ± 19,45	93,81 ± 16,84	$p_{3-1} > 0,05$
<b>Trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-
<b>Hoạt độ ALT (UI/l)</b>				
<b>Trước uống thuốc (a)</b>	75,24 ± 11,36	77,05 ± 12,05	77,92 ± 11,06	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 15 ngày (b)</b>	76,72 ± 13,45	74,69 ± 12,16	75,73 ± 10,64	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 30 ngày (c)</b>	73,97 ± 10,32	71,96 ± 10,92	72,66 ± 13,01	$p_{3-1} > 0,05$
<b>Trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

*Nhận xét:*

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

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

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

### 3.1.2.4. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng gan khi dùng Bài thuốc Thái Bình HV dài ngày.

Kết quả đánh giá ảnh hưởng lên chức năng gan khi dùng Bài thuốc Thái Bình HV dài ngày được trình bày ở bảng 3.7.

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của Bài thuốc Thái Bình HV lên các chỉ số albumin và bilirubin toàn phần trong máu (n = 10,  $\bar{X} \pm SD$ )

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	P giữa các lô
<b>Albumin huyết tương (g/l)</b>				
Trước uống thuốc (a)	22,14 ± 2,18	21,99 ± 3,17	22,08 ± 2,09	$p_{2-1} > 0,05$
Sau 15 ngày (b)	22,19 ± 2,23	22,03 ± 1,99	22,10 ± 2,16	$p_{3-2} > 0,05$
Sau 30 ngày (c)	22,06 ± 2,36	22,14 ± 2,06	22,27 ± 1,86	$p_{3-1} > 0,05$
P trong cùng lô	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-
<b>Bilirubin toàn phần (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>				
Trước uống thuốc (a)	50,13 ± 12,70	51,04 ± 10,03	52,16 ± 11,80	$p_{2-1} > 0,05$
Sau 15 ngày (b)	52,16 ± 11,68	50,29 ± 13,01	49,18 ± 12,54	$p_{3-2} > 0,05$
Sau 30 ngày (c)	48,38 ± 12,13	48,98 ± 11,58	48,62 ± 10,19	$p_{3-1} > 0,05$
P trong cùng lô	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

Nhận xét:

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

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

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

### 3.1.2.5. Đánh giá ảnh hưởng lên cholesterol toàn phần máu khi dùng Bài thuốc Thái Bình HV dài ngày.

Kết quả được trình bày ở bảng 3.8.

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của Bài thuốc Thái Bình HV lên cholesterol toàn phần trong máu ( $n = 10$ ,  $\bar{X} \pm SD$ )

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	Phân biệt các lô
<b>Cholesterol toàn phần (mmol/l)</b>				
<b>Trước uống thuốc (a)</b>	2,03 ± 0,48	2,06 ± 0,63	1,99 ± 0,59	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 15 ngày (b)</b>	2,09 ± 0,42	2,10 ± 0,45	2,05 ± 0,72	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 30 ngày (c)</b>	1,96 ± 0,47	1,98 ± 0,51	1,94 ± 0,64	$p_{2-1} > 0,05$ $p_{3-1} > 0,05$ $p_{3-2} > 0,05$
<b>Phân biệt cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

**Nhận xét:**

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

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

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

**3.2.6. Đánh giá ảnh hưởng lên chức năng thận khi dùng Bài thuốc Thái Bình HV dài ngày.**

Kết quả đánh giá ảnh hưởng lên chức năng gan khi dùng Bài thuốc Thái Bình HV dài ngày được trình bày ở bảng 3.9.

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của Bài thuốc Thái Bình HV lên hàm lượng creatinin máu chuột ( $n = 10$ ,  $\bar{X} \pm SD$ )

Thời điểm XN	Lô chứng (1)	Lô trị 1 (2)	Lô trị 2 (3)	P giữa các lô
<b>Creatinin (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>				
<b>Trước uống thuốc (a)</b>	85,53 $\pm$ 10,12	84,98 $\pm$ 11,25	85,82 $\pm$ 10,86	$p_{2-1} > 0,05$
<b>Sau 15 ngày (b)</b>	86,15 $\pm$ 12,34	83,98 $\pm$ 11,61	84,18 $\pm$ 11,06	$p_{3-2} > 0,05$
<b>Sau 30 ngày (c)</b>	84,24 $\pm$ 11,28	82,86 $\pm$ 11,09	82,65 $\pm$ 12,10	$p_{3-1} > 0,05$
<b>P trong cùng lô</b>	$p_{b,c-a} > 0,05; p_{c-b} > 0,05$			-

**Nhận xét:**

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

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

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

**3.1.2.7. Kết quả mô bệnh học tạng của chuột thí nghiệm**

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



**Hình ảnh đại thể gan, thận, lách chuột sau 30 ngày uống thuốc**



**Hình ảnh 3.1: Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô chứng**

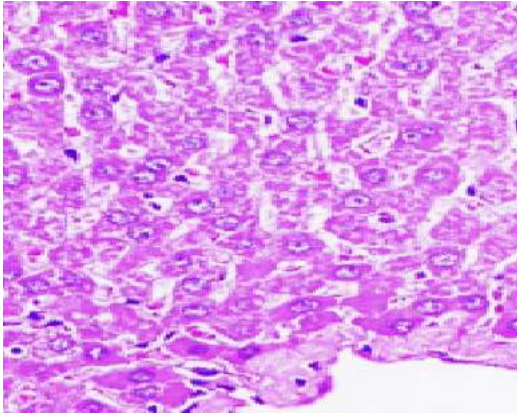


**Hình ảnh 3.2: Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô trị 1**

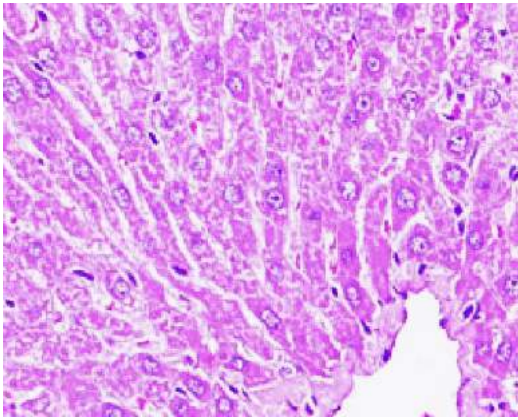


**Hình ảnh 3.3: Hình ảnh đại thể gan, lách, thận chuột lô trị 2**

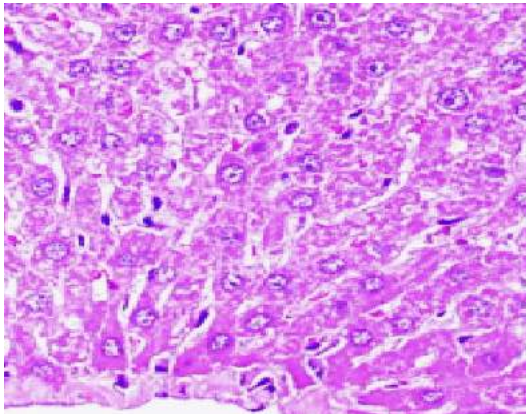
Nhận xét ảnh: Hình ảnh đại thể các tạng gan, lách, thận của chuột ở các lô trị 1 (ảnh 3.2), lô trị 2 (ảnh 3.3), là các lô cho uống Bài thuốc Thái Bình HV, có màu nâu đỏ thẫm đồng đều, bề mặt nhẵn, không có u cục hoặc xuất huyết, có đàn hồi khi ấn xuống, không khác biệt so với hình ảnh gan, lách, thận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

**Hình ảnh mô bệnh học gan chuột sau 30 ngày uống thuốc**

*Hình ảnh 3.4: Hình ảnh vi thể gan chuột lô chứng. HE, x 400*



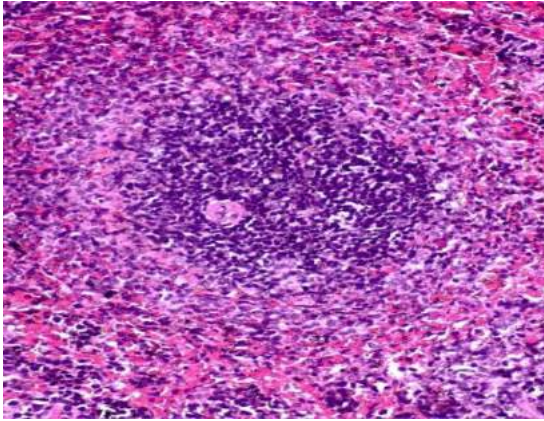
*Hình ảnh 3.5: Hình ảnh vi thể gan chuột lô trị 1. HE, x 400*



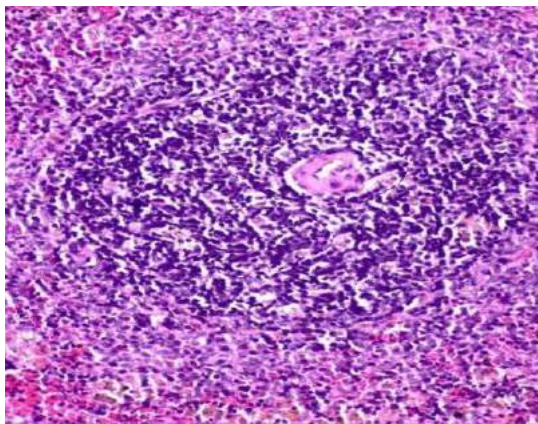
*Hình ảnh 3.6: Hình ảnh vi thể gan chuột lô trị 2. HE, x 400*

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

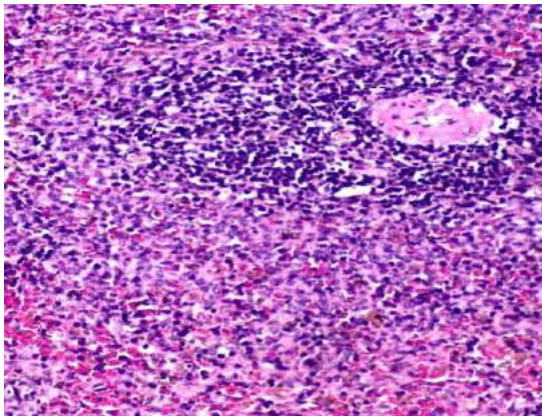
### Hình ảnh mô bệnh học lách chuột sau 30 ngày uống thuốc



*Hình ảnh 3.7. Hình ảnh vi thể lách chuột lô chứng. HE, x 400*



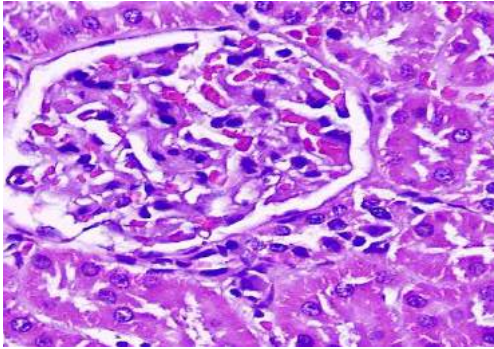
*Hình ảnh 3.8. Hình ảnh vi thể lách chuột lô trị 1. HE, x 400*



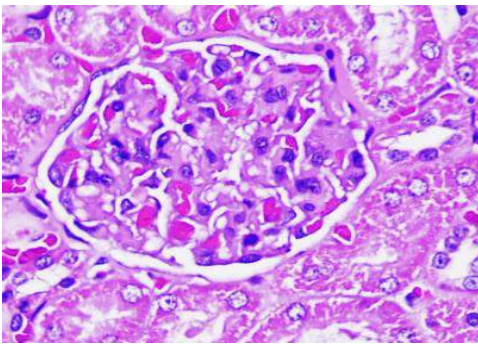
*Hình ảnh 3.9. Hình ảnh vi thể lách chuột lô trị 2. HE, x 400*

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

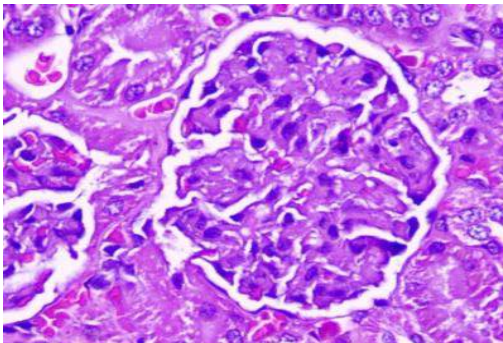
**Hình ảnh mô bệnh học thận chuột sau 30 ngày uống thuốc**



*Hình ảnh 3.10. Hình ảnh vi thể thận chuột lô chứng. HE, x 400*



*Hình ảnh 3.11. Hình ảnh vi thể thận chuột lô trị 1. HE, x 400*



*Hình ảnh 3.12. Hình ảnh vi thể thận chuột lô trị 2. HE, x 400*

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

Các tiêu bản mô bệnh học đọc tại Bộ môn khoa Giải phẫu bệnh – Pháp y, bệnh viện Quân y 103. Kết quả nghiên cứu về mô bệnh học gan, lách, thận chuột cho thấy chuột uống Thái Bình HV với liều 11,9g/kg/ngày và liều 35,7g/kg/ngày liên tục trong 30 ngày, không gây tổn thương trên gan, thận, lách của chuột.

### 3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG GIẢM ĐAU CỦA CAO ĐẶC THÁI BÌNH HV TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Kết quả được trình bày ở bảng 3.10.

**Bảng 3.10: Ngưỡng đau của tổ chức viêm cấp bàn chân chuột (n = 10).**

Lô thử nghiệm	Ngưỡng đau tại các thời điểm sau uống thuốc (gam)							
	30 phút		60 phút		90 phút		120 phút	
	Mean ± SD	% tăng	Mean ± SD	% tăng	Mean ± SD	% tăng	Mean ± SD	% tăng
Chứng sinh lý (1)	121,6± 30,3	-	139,2± 32,0	-	133,9 ± 31,8	-	125,5 ± 34,3	-
Tham chiếu (2)	155,3± 23,7	27,71	181,1 ± 33,5	30,10	166,7± 26,2	24,50	156,1 ± 22,0	24,38
Cao đặc Thái bình HV liều 1 (3)	152,6 ± 20,7	25,49	179,5± 32,0	28,95	166,1± 26,0	24,05	155,6 ± 20,5	23,98
Cao đặc Thái bình HV liều 2 (4)	163,1 ± 26,6	34,13	186,3± 41,3	33,84	170,2± 43,0	27,11	158,0 ± 14,5	26,29
p	p <sub>4,3,2-1</sub> < 0,05; p <sub>3,4-2</sub> > 0,05; p <sub>4-3</sub> > 0,05							

Nhận xét:

- So với lô chứng sinh lý, tại tất cả các thời điểm đo, các lô dùng Cao đặc Thái bình HV cũng như lô dùng thuốc tham chiếu diclofenac đều thể hiện tác dụng giảm đau, làm tăng ngưỡng đau, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- Ở tất cả các thời điểm đo, giá trị của tỷ lệ % tăng ngưỡng đau so với lô chứng sinh lý ở lô dùng Cao đặc Thái bình HV liều 2 đều cao hơn so với ở lô dùng liều 1, tuy nhiên chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- So với lô dùng diclofenac, ngưỡng đau của các lô dùng Cao đặc Thái bình HV không khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Như vậy Bài thuốc Thái Bình HV ở liều 11,9g/kg và 23,8g/kg (tính theo dược liệu khô) trên chuột cống trắng dùng đường uống có tác dụng giảm đau trong thử

nghiệm Randall-Selitto Test, làm tăng ngưỡng đau, tương đương với Diclofenac sodium liều 15mg/kg.

## CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Về độc tính cấp và bán trường diễn của bài thuốc Thái Bình HV

#### 4.1.1. Về độc tính cấp của bài thuốc Thái Bình HV

Theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế thế giới, ngoại trừ các bài thuốc cổ phương được chiết xuất theo phương pháp truyền thống, tất cả các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu đều phải đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn trên động vật thực nghiệm trước khi đưa vào thử nghiệm trên người.

Theo định nghĩa của Hệ thống hòa hợp toàn cầu (Globally Harmonised System - GHS), độc tính cấp là những tác dụng không mong muốn xảy ra sau khi dùng một chất trong vòng 24 giờ. Động vật (thường dùng chuột) được dùng thuốc trong 24 giờ và được quan sát trong 1 tuần để xác định các triệu chứng độc (nếu có). Chuột nghiên cứu được lựa chọn bao gồm cả chuột đực và chuột cái, kết quả nghiên cứu vì thế bao hàm cho cả 2 giống. Đường đưa thuốc sử dụng là đường uống, theo đúng như đường dự kiến sử dụng trên người.

Kết quả nghiên cứu không xác định được LD<sub>50</sub> của Bài thuốc Thái Bình HV theo đường uống trên chuột nhắt trắng. Với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống trong 24h là 375 g/kg thể trọng không xuất hiện độc tính cấp.

Liều dự kiến có tác dụng trên chuột nhắt là chuột nhắt trắng là 20,4g/kg/24h. Chuột đã uống đến liều 375 g/kg, gấp 18,38 lần liều dự kiến có tác dụng mà chuột không có con nào chết, cũng như không thấy có biểu hiện bất thường nào. Kết quả này chứng tỏ Bài thuốc Thái Bình HV có tính an toàn trong nghiên cứu đánh giá độc tính cấp trên đường uống ở chuột nhắt trắng.

#### 4.1.2. Về độc tính bán trường diễn của bài thuốc Thái Bình HV

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn được thực hiện bằng cách cho động vật thí nghiệm uống thuốc thử hàng ngày liên tục trong một khoảng thời gian nhất định. Độc tính bán trường diễn của Bài thuốc Thái Bình HV được thực hiện trên chuột cống trắng, số lượng chuột mỗi lô là 10, và gồm 3 lô: một lô chứng sinh lý; một lô dùng thuốc với mức liều tương đương mức liều dự kiến điều trị (quy đổi theo hệ số liều ở

chuột cống trắng gấp 7 lần liều ở người khi tính theo thể trọng); và một lô dùng liều gấp 3 lần liều 1. Việc thiết kế các mức liều và số lượng như vậy nhằm đảm bảo độ tin cậy của nghiên cứu và tuân theo qui định của Bộ Y tế trong đánh giá tính an toàn của thuốc. Thời gian uống thuốc 30 ngày đủ cho phép xác định tính an toàn của chế phẩm nghiên cứu khi xem xét điều kiện đánh giá lâm sàng giai đoạn I, II.

Các chỉ tiêu để đánh giá độc tính bán trường diễn bao gồm: tình trạng chung và thay đổi thể trọng, các chỉ số huyết học, các chỉ số sinh hoá đánh giá chức năng gan, thận và đặc điểm giải phẫu bệnh của gan, lách, thận. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn sau 30 ngày trên chuột cống trắng cho thấy:

*\* Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng*

Tình trạng chung và cân nặng của động vật thực nghiệm là các chỉ số nghiên cứu bắt buộc theo dõi trước khi dùng thuốc và định kỳ trong thời gian dùng thuốc. Trong suốt thời gian nghiên cứu, chuột ở cả ba lô đều hoạt động bình thường, lông mượt, da niêm mạc bình thường, ăn uống bình thường, phân thành khuôn. Sự phát triển cân nặng của chuột ở các lô bình thường.

*\* Ảnh hưởng của Bài thuốc Thái Bình HV đến chỉ số huyết học toàn phần (công thức máu ngoại vi).*

Công thức máu ngoại vi là một xét nghiệm thường quy để đánh giá tình trạng sức khoẻ. Các biến đổi về công thức máu ngoại vi (nếu có) có thể phản ánh độc tính của thuốc thử lên tuỷ xương, lên đời sống hồng cầu, bạch cầu, mẫu tiểu cầu... Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ở tất cả các chỉ số nghiên cứu bao gồm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hematocrit, huyết sắc tố ( $p > 0,05$ ). Các kết quả này bước đầu cho phép khẳng định chưa thấy có độc tính trên tuỷ xương và các tế bào máu ngoại vi.

*\* Ảnh hưởng của Bài thuốc Thái Bình HV đến gan, lách, thận*

Gan, thận là những cơ quan dễ bị tổn thương trong quá trình dùng thuốc, do liên quan nhiều đến quá trình chuyển hoá, thải trừ của thuốc.

Khi đưa thuốc vào cơ thể, thuốc có thể gây độc với gan, làm tổn thương gan. Sự tổn thương tế bào gan làm tăng hoạt độ của một số enzym có nguồn gốc gan trong huyết thanh, quan trọng nhất là 2 enzym ALT (Alanin transaminase) và AST



(Aspartat transaminase). ALT là enzym có nhiều nhất ở gan, khu trú trong bào tương của tế bào nhu mô gan. Khi tổn thương hủy hoại tế bào gan, thậm chí chỉ cần thay đổi tính thấm của màng tế bào gan, hoạt độ ALT trong máu đã tăng cao. Khác với ALT, 2/3 AST khu trú trong ty thể (mitochondria) và chỉ ít hơn 1/3 lượng AST khu trú ở bào tương của tế bào. Khi tổn thương tế bào gan ở mức độ dưới tế bào, AST trong ty thể được giải phóng ra. Do đó, khi tổn thương gan, AST và ALT đều tăng rất cao so với bình thường, nhưng mức độ tăng của ALT cao hơn so với AST, tăng sớm trước khi có vàng da, ở tuần đầu vàng da. Trong nghiên cứu này, hoạt độ ALT và AST trong máu chuột ở hai lô uống Bài thuốc Thái Bình HV không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và khi so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thứ 15 và 30 ngày, chứng tỏ cả 2 liều dùng của Bài thuốc Thái Bình HV trong nghiên cứu đều không gây tổn thương hủy hoại các tế bào gan. Kết quả mô bệnh học cũng phù hợp với kết quả xét nghiệm hóa sinh máu. Hình ảnh đại thể và vi thể gan ở cả hai lô uống Bài thuốc Thái Bình HV đều có cấu trúc tế bào gan bình thường, khoảng cửa và mạch máu bình thường giống như lô chứng, không thấy hình ảnh tổn thương vi thể gan.

Albumin là loại protein quan trọng nhất của huyết thanh. Albumin tham gia vào hai chức năng chính là duy trì từ 70 đến 80% áp lực thẩm thấu trong huyết tương, đồng thời liên kết vận chuyển các chất có dạng phân tử nhỏ như bilirubin, các acid béo hoặc thuốc có bên trong máu. Gan là nơi tổng hợp protein chính cho nên khi nội tạng này bị tổn thương thì sẽ kéo theo chức năng gan bị suy giảm. Điều này dẫn đến việc hấp thụ các chất dinh dưỡng protein không tốt hoặc bị đình trệ dẫn tới sự tổng hợp Albumin kém, do đó việc xét nghiệm chỉ số nồng độ Albumin có trong máu có giá trị trong đánh giá tổn thương chức năng gan. Kết quả nghiên cứu cho thấy Bài thuốc Thái Bình HV dùng ở cả 2 mức liều dùng, trong 30 ngày không gây ảnh hưởng lên chỉ số Albumin máu chuột, là một chỉ tiêu chứng tỏ chế phẩm không gây độc đối với gan (không làm ảnh hưởng chức năng tổng hợp Albumin của gan).

Bilirubin là sản phẩm thoái hóa của hemoglobin ở lưới nội mạc võng mô như gan, lách, tủy xương. Trong nghiên cứu này, chỉ số bilirubin toàn phần trong máu được đánh giá trước hết nhằm đánh giá xem thuốc có độc tính với gan không (như

gây hủy hoại tế bào gan, gây tắc mật, làm suy giảm chức năng liên hợp của gan... sẽ làm tăng bilirubin trong máu). Đồng thời, chỉ số này cũng cho phép đánh giá thuốc có gây ảnh hưởng đến đời sống hồng cầu không (như gây độc làm tan máu cũng dẫn đến tăng bilirubin). Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số Billirubin trong máu bình thường, được xem là một tiêu chí nói lên chế phẩm không gây độc với gan, cũng như không ảnh hưởng đến đời sống hồng cầu.

Chỉ số cholesterol là một thành phần của lipid máu, đồng thời đóng vai trò quan trọng trong hầu hết các hoạt động của cơ thể. Cholesterol là một yếu tố không thể thiếu trong quá trình hoạt động của tế bào sợi thần kinh, cũng như trong việc sản xuất một số loại hormone, giúp cơ thể hoạt động bình thường và khỏe mạnh. Cholesterol toàn phần được tổng hợp ở nhiều mô khác nhau nhưng chủ yếu là ở gan (75%) và tế bào thành ruột. Nó được sử dụng để phát hiện nguy cơ vữa xơ động mạch và để chẩn đoán và theo dõi điều trị các bệnh có liên quan đến nồng độ cholesterol cũng như các rối loạn chuyển hóa lipid hay lipoprotein. Kết quả nghiên cứu cho thấy bài thuốc Thái Bình HV với các mức liều và thời gian sử dụng trong nghiên cứu không làm thay đổi các chỉ số Cholesterol toàn phần máu chuột nghiên cứu

Thận dễ bị tổn thương khi dùng thuốc do đặc điểm của nó là cơ quan thải trừ, đào thải các chất ra ngoài cơ thể qua nước tiểu. Hiện nay, creatinin là chỉ số thường được dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận. Nguyên nhân là do Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, gần như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm và tin cậy. Trong thí nghiệm này, kết quả định lượng creatinin trong máu chuột ở cả 2 lô uống Bài thuốc Thái Bình HV ở cả 2 mức liều dùng, lượng creatinin sau 15 và 30 ngày uống thuốc thử không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng cũng như so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ( $p > 0,05$ ). Các kết quả này phù hợp với kết quả về mô bệnh học thận. Quan sát đại thể thận và cấu trúc vi thể thận của chuột thực nghiệm cho thấy ở hai lô uống Bài thuốc Thái Bình HV, hình ảnh đại thể cấu trúc vi thể các vùng chức năng của thận bình thường như chuột lô chứng.

Ngoài ra, lách vừa liên quan đến chức năng miễn dịch, vừa có chức năng phá huỷ các tế bào máu già cỗi. Những độc tính của thuốc gây ra cho cơ thể liên quan đến huyết học và miễn dịch (nếu có) cũng dễ được nhận thấy ở lách. Quan sát đại thể lách và cấu trúc vi thể lách của chuột thực nghiệm ở hai lô uống Bài thuốc Thái Bình HV thấy bình thường, không khác biệt so với lô chứng.

Các dược liệu trong bài thuốc đều là những vị dược liệu được sử dụng lâu năm trong y học cổ truyền. Theo Thông tư ban hành Danh mục dược liệu độc làm thuốc ban hành năm 2017 của Bộ Y tế [42], các vị thuốc trong bài thuốc Thái Bình HV không nằm trong danh sách, tuy nhiên trong một số tài liệu có ghi chép về độc tính của 1 số vị như cầu tích, ngũ gia bì chân chim, thiên niên kiện. Trong đó Cầu tích có độc tính thấp, liều dùng trong lâm sàng khi dùng ở dạng thuốc sắc đối với dược liệu này là 16 -20g/người/ngày [43], liều Cầu tích dùng trong bài là 10g là mức liều thấp. Ngũ gia bì chân chim có độc tính thấp, dùng liều 6 – 12g/ người/ngày, thuốc không làm ảnh hưởng đến chức năng bình thường của cơ thể [44], liều Ngũ gia bì dùng trong bài là 10g là mức liều trung bình. Thiên niên kiện đã được đánh giá độc tính cấp trên chuột nhắt trắng uống và xác định được LD<sub>50</sub> của thuốc là 245g/kg [44], trong bài Thiên niên kiện được dùng với liều 10g/ người/ngày do đó an toàn khi sử dụng trong bài thuốc Thái Bình HV. Một lưu ý là trong hạt của cam thảo dây có chứa chất Abrin gây độc tính nhưng trong bài thuốc Thái Bình HV chúng tôi sử dụng bộ phận rễ của cam thảo dây làm dược liệu và trong quá trình sơ chế dược liệu chúng tôi loại bỏ cẩn thận hạt của chúng tránh làm ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu, do đó an toàn khi sử dụng cam thảo dây trong bài thuốc. Để giảm độc tính của dược liệu, phương pháp thường dùng là bào chế giảm độc tính hoặc kết hợp dược liệu để giảm độc tính.

Trong bài thuốc Thái Bình HV, Củ khúc khắc vị ngọt, nhạt tính bình có tác dụng thanh nhiệt, giải độc, trừ phong thấp, tiêu viêm chỉ thống là quân. Cầu tích vị, Thiên niên kiện có tác dụng bổ can thận, mạnh gân xương, trừ phong thấp, tiêu viêm chỉ thống là thần. Dây đau xương cùng phối hợp Củ khúc khắc, Thiên niên kiện hỗ trợ khu phong trừ thấp, giúp thư cân hoạt lạc, chỉ thống. Ngũ gia bì chân chim vốn được dùng rộng rãi trong dân gian với cái tên Sâm nam vừa giúp khử

phong thấp, sơ cân hoạt lạc, lại bồi bổ cơ thể, làm tăng sinh lực. Cốt khí củ vị ngọt, đắng, tính mát, có tác dụng khu phong, trừ thấp, hoạt huyết, tiêu viêm, thông kinh, giảm đau. Tỳ giải giải độc trừ phong, phân thanh khứ trọc, là thuốc chủ yếu trị lở loét ung nhọt, trị thống phong lịch tiết (viêm khớp đốt kiểu phong thấp). Cà gai leo có tác dụng trừ phong thấp, tiêu độc, giảm đau. Cam thảo Nam (Cam thảo dây) thường được dân ta dùng thay cho vị Cam thảo Bắc trong các bài thuốc cổ truyền dân tộc với tác dụng bồi bổ tỳ, hòa hoãn các vị thuốc là sủ. Toàn bài gộp lại có tác dụng trừ phong thấp, thư cân hoạt lạc, chỉ thống, mạnh gân xương, bổ can, thận.

Thái Bình HV với các thành phần dược liệu ít độc, được phối kết hợp với nhau hợp lý theo lý luận của y học cổ truyền giúp giảm độc tính, tăng tác dụng điều trị. Kết quả thực nghiệm cho thấy với các mức liều và thời gian điều trị, bài thuốc Thái Bình HV” an toàn. Kết quả này bước đầu cho thấy sự hợp lý trong phối hợp các vị thuốc trong bài thuốc.

#### **4.2. Về tác dụng giảm đau trên tổ chức viêm của bài thuốc Thái Bình HV**

Tác dụng giảm đau của bài thuốc Thái Bình HV được đánh giá trên mô hình gây đau tại tổ chức viêm (Randall-Selitto Test). Đây là mô hình dược lý cơ bản, được sử dụng rộng rãi nhất để đánh giá tác dụng giảm đau ngoại vi của thuốc, đặc biệt đau do viêm. Cao đặc Thái Bình HV thể hiện rõ tác dụng giảm đau ngoại vi trong thử nghiệm Randall-Selitto Test. Tác dụng giảm đau ngoại vi có thể do cơ chế ức chế các prostglandin và các chất trung gian hóa học khác như histamin, bradykinin, đồng thời có vai trò của tác dụng chống viêm làm giảm phù nề, chèn ép. Nghiên cứu trước đây về cao lỏng Thái Bình HV cũng cho thấy bài thuốc có tác dụng tốt trong chống viêm cấp và chống viêm mạn. Với các kết quả đạt được là cơ sở cho các nghiên cứu sâu hơn về cơ chế và đặc điểm tác dụng chống viêm giảm đau của bài thuốc Thái Bình HV.

Theo y học hiện đại tác dụng dược lý của bài thuốc có thể được lý giải do bản thân các dược liệu thành phần có hiệu quả tốt, khi phối hợp hợp lý với nhau tạo nên được tác dụng hiệp đồng. Thái Bình HV có chứa các vị dược liệu đã được chứng minh có tác dụng giảm đau dựa trên các phương pháp nghiên cứu khác nhau, thuốc

có tác dụng chống viêm hầu hết có tác dụng giảm đau trên lâm sàng như Củ khúc khắc, Cốt khí củ, Thiên niên kiện, Dây đau xương.

Theo y học cổ truyền, Củ khúc khắc (*Rhizoma Smilacis glabrae* - SGR) vị ngọt, nhạt tính bình có tác dụng thanh nhiệt, giải độc, trừ phong thấp, tiêu viêm chỉ thống. Theo y học hiện đại, Củ khúc khắc đã được chứng minh tác dụng chống viêm của nó thông qua các nghiên cứu thực nghiệm trên chuột và lâm sàng. Năm 2020, Gegentana và cộng sự đã công bố nghiên cứu đánh giá các hoạt chất của SGR, nghiên cứu tác dụng chống viêm của SGR được đánh giá bằng cách sử dụng mô hình chuột bị viêm do carrageenan, nghiên cứu cho thấy 58 hợp chất chống viêm tiềm năng ( $0,8 < r \leq 1$ ) từ SGR đã được phát hiện trong huyết tương chuột mô hình bằng phương pháp RID-PE, 47 trong số đó được coi là hợp chất mới có khả năng chống viêm. Trong số các hợp chất này, bốn thành phần ban đầu và 5 đồng phân của các chất chuyển hóa có khả năng chống viêm đã được xác nhận là có tác dụng chống viêm đáng kể, và chúng bao gồm astilbin, polysaccharid, axit syringic, catechin, axit coumalic, resveratrol-3'-O-glucuronide,... [45]. Trong số các hoạt chất của SGR, astilbin là hoạt chất chống viêm chính của SGR, tác dụng chống viêm của astilbin được chứng minh thông qua nhiều nghiên cứu khác nhau và các phương pháp khác nhau. Trong nghiên cứu của Xiaohong Yuan, 2020 [46], astilbin có tác dụng chống viêm thông qua cơ chế giảm tập trung bạch cầu trung tính và thúc đẩy quá trình thực bào của đại thực bào và điều hòa miễn dịch; giảm đáng kể nồng độ trong huyết thanh của các cytokine TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , và IL-6 ở chuột bị viêm khớp ở nghiên cứu của Lisha Dong và cộng sự năm 2017 [47]. Trong nghiên cứu của Y Cai và cộng sự, năm 2003 [48], astilbin có thể hoạt động như một chất điều trị hiệu quả đối với bệnh viêm khớp như cyclosporin A nhưng ít độc tính hơn, cơ chế của nó bao gồm ức chế có chọn lọc các chức năng của tế bào lympho thông qua việc giảm sản xuất MMP và NO. Ngoài astilbin, polysaccharid trong SGR cũng có tác dụng chống viêm thông qua ức chế các chất trung gian gây viêm bằng con đường ERK1/2 và JNK trong các tế bào RAW264.7 do lipopolysaccharide (LPS) gây ra [49], [50]. Theo nghiên cứu của J Jiang và cộng sự [51], dịch chiết SGR có thể hoạt động như một chất điều trị các bệnh viêm miễn

dịch thông qua ức chế có chọn lọc phản ứng miễn dịch tế bào liên quan đến viêm cũng như thông qua cơ chế chống viêm trực tiếp bao gồm ức chế PGE2 [51].

Dịch chiết Thiên niên kiện (*Rhizoma Homalomenae*) có tác dụng thúc đẩy lưu thông huyết dịch, giảm đau và chống đông máu tương đối mạnh; Còn thuốc Thiên niên kiện có tác dụng chống viêm, giảm đau và kháng Histamin, chống dị ứng [44]. Trong thân rễ Thiên niên kiện chứa tinh dầu 0,25%, trong đó có thành phần chính là linalool (LL) 56,84%. Ashis Kumar Goswami và cộng sự, năm 2016 [52], đã tổng hợp các tác dụng của LL, trong đó có tác dụng chống viêm và giảm đau. Trong một thí nghiệm để khảo sát ảnh hưởng của LL đến sự hình thành và giải phóng NO trong dòng tế bào đại thực bào (J774.A1), LL theo cách phụ thuộc vào nồng độ, bị ức chế tích lũy nitrit trong môi trường nuôi cấy. Hiệu ứng này là do sự ức chế tương tác của LL trên enzym iNOS (Peana và cộng sự 2006) [53]. Các nghiên cứu cũng đã chỉ ra rằng LL điều chỉnh dẫn truyền thần kinh glutamatergic thông qua tương tác với thụ thể NMDA đã được chỉ ra trước đây trong bài báo (Tanabe và cộng sự 1993; Silva Brum và cộng sự Năm 2001). Cả hai loại thụ thể glutamate, tức là thụ thể không hướng và siêu hướng, đóng một vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh quá trình xử lý đau ở cả ngoại vi và cột sống (Fundytus 2001 [54]; Ozawa, Kamiya và Tsuzuki 1998). Trong một nghiên cứu để đánh giá tác dụng chống đau của LL trên các mô hình động vật gặm nhấm, người ta nhận thấy rằng tác dụng chống đau của LL là do sự tương tác của nó với hệ thống glutamatergic nhiều hơn đặc biệt thông qua tương tác với các thụ thể ionotropic.

Tỳ giải (*Dioscoreae Rhizoma*) đã được nghiên cứu có tác dụng chống viêm, giảm đau thông qua chiết xuất methanol, ức chế các tế bào tiền viêm và chất trung gian trong các tế bào hoạt dịch của bệnh viêm khớp dạng thấp thông qua nghiên cứu của Min-Jong Kim và cộng sự năm 2005 [55]. Từ xa xưa, rễ của *Dioscoreae Rhizoma* (MDR), đã được sử dụng để điều trị viêm khớp, đau cơ và các bệnh tiết niệu trong y học cổ truyền. Nghiên cứu hiện tại đánh giá chiết xuất methanol của cây *Dioscoreae Rhizoma* (MDR). MDR không cho thấy bất kỳ tác dụng gây độc tế bào nào đối với tế bào nguyên bào sợi phổi chuột (mLFCs) hoặc tế bào hoạt dịch giống nguyên bào sợi ở người (hFLSCs). MDR ức chế đáng kể việc sản xuất TNF-alpha và IL-1beta

cũng như điều chỉnh giảm sự biểu hiện của cyclooxygenase-2 (COX-2) và tổng hợp oxit nitric cảm ứng (iNOS) trong IL-1beta- và TNF-alpha-hFLSCs được kích thích. MDR cũng làm giảm hiệu quả mức độ oxy phản ứng (ROS) trong các tế bào này.

Cẩu tích (*Cibotii Rhizoma*) và ngũ gia bì (*Cortex Schefflera heptaphyllae*) là 2 trong 6 thành phần của một chế phẩm Hàn Quốc đã được chứng minh tác dụng chống viêm và giảm đau trong bệnh lý khớp ở chuột và đã được FDA Hàn Quốc công nhận là Thuốc thảo dược mới để điều trị viêm xương khớp vào ngày 25 tháng 1 năm 2011. Cơ chế tác dụng của chế phẩm có thể là do sự điều hòa của các chất trung gian gây viêm như iNOS, COX-2 và TNF- $\alpha$ , sự gia tăng ngưỡng đau ở hệ thống ngoại vi, sự hoạt hóa của phosphatase kiềm trong nguyên bào xương, ức chế sự phân hủy proteoglycan và ức chế các hoạt động của MMP-2 và MMP-9 như được chứng minh bằng các nghiên cứu thực nghiệm in vitro và in vivo. Nghiên cứu chỉ ra thuốc có hiệu quả như celecoxib, một chất ức chế chọn lọc COX-2, nhưng nó có tính an toàn tốt hơn trong các thử nghiệm lâm sàng [56].

Theo y học cổ truyền, hầu hết các vị thuốc trong Thái Bình HV đều có tác dụng tiêu viêm chỉ thống, các tác dụng này tương xứng với tác dụng chống viêm, giảm đau của y học hiện đại và đã được chứng minh bằng các nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng trước đây. Thông qua nghiên cứu của chúng tôi đánh giá tác dụng giảm đau của bài thuốc Thái Bình HV trên mô hình gây đau tại tổ chức viêm (Randall-Selitto Test) kết quả nghiên cứu chỉ ra không chỉ các thành phần riêng lẻ của bài thuốc có tác dụng giảm đau mà sự phối ngũ của các vị thuốc trong Thái Bình HV cũng có tác dụng giảm đau ngoại vi thông qua cơ chế ức chế các prostglandin và các chất trung gian hóa học khác như histamin, bradykinin, đồng thời có vai trò của tác dụng chống viêm làm giảm phù nề, chèn ép.

## KẾT LUẬN

### **1. Về độc tính cấp và bán trường diễn của bài thuốc “Thái Bình HV” trên động vật thực nghiệm.**

#### ***1.1. Độc tính cấp theo đường uống trên chuột nhắt trắng***

Chưa tìm thấy LD50 của cao đặc Thái Bình HV theo đường uống trên chuột nhắt trắng. Với mức liều cao nhất có thể cho chuột uống là 375,0g/kg TLCT (tính theo dược liệu khô), mà không gây chết chuột nhắt trắng thực nghiệm chứng tỏ bài thuốc Thái Bình HV an toàn trong thử nghiệm độc tính cấp theo đường uống.

#### ***1.2. Độc tính bán trường diễn trên chuột cống trắng***

Trên các lô chuột cống trắng uống cao đặc bài thuốc Thái Bình HV liều 11,90g/kg/24h và 35,70g/kg/24h (tính theo dược liệu khô), liên tục trong 30 ngày cho thấy: Tất cả các chỉ số theo dõi về tình trạng chung, cân nặng, công thức máu ngoại vi, các chỉ số sinh hoá (AST, ALT, Bilirubin, Albumin, Cholesterol, Creatinin), hình ảnh đại thể và mô bệnh học gan, lách, thận không có sự khác biệt so với lô chứng. Như vậy bài thuốc Thái Bình HV an toàn ở các mức liều và thời gian đã dùng.

### **2. Kết luận về tác dụng giảm đau của bài thuốc “Thái Bình HV” trên động vật thực nghiệm.**

Bài thuốc Thái Bình HV ở liều 11,9g/kg và 23,8g/kg (tính theo dược liệu khô) trên chuột cống trắng dùng đường uống có tác dụng giảm đau trong thử nghiệm Randall-Selitto Test, làm tăng ngưỡng đau, tương đương với Diclofenac sodium liều 15mg/kg.



**KIẾN NGHỊ**

Kết quả nghiên cứu về tính an toàn và tác dụng của bài thuốc Thái Bình HV là cơ sở khoa học cho việc tiếp tục nghiên cứu bài thuốc sâu hơn về cơ chế tác dụng, hoặc triển khai nghiên cứu trên lâm sàng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Ngọc Lan (2003)**, *Nghiên cứu tổn thương dạ dày tá tràng ở bệnh nhân mắc bệnh khớp điều trị thuốc chống viêm không steroid.*
2. **Nguyễn Thị Nga, Nguyễn Thị Ngọc Lan (2009)**. Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng tới mật độ xương ở 232 bệnh nhân VKDT và gút có sử dụng Glucorticoid. *Tạp chí Nội khoa*, **4**, 39–46.
3. **Bộ Y Tế (2016)**, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. **Bộ Y tế - Cục khoa học công nghệ và đào tạo (2015)**, *Hướng dẫn thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng thuốc cổ truyền, thuốc từ dược liệu*, Hà Nội.
5. **Bộ Y Tế (2012)**, *Thông tư 03/2012/TT-BYT, Thông tư hướng dẫn về thử thuốc trên lâm sàng.*
6. **Lê Quang Cường chủ biên (2015)**. *Hướng dẫn thử nghiệm phi lâm sàng và lâm sàng đông y, thuốc từ dược liệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội., .
7. **Đỗ Trung Đàm (1996)**, *Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. **AHFS (2019)**, *Clinical drug information*, Elsevier.
9. **Sun M. (1983)**. *Lots of talk about LD50*, *Science*, 222(4628), pg 1106.
10. **Viện dược liệu (2006)**, *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật.
11. **Viện kiểm nghiệm (2005)**, *Dự thảo hướng dẫn thử độc tính của thuốc.*
12. **Tattersall M.L. (1982)**. *Statistics and the LD50 study*, *Arch Toxicol Suppl*, 5, pg 267-70.
13. **Adewusi S.R. and Oke O.L. (1985)**. On the metabolism of amygdalin. 1. The LD50 and biochemical changes in rats. *Can J Physiol Pharmacol*, **63(9)**, 1080–1083.
14. **B.H. Ch. Stricker (1992)**. Drug induced hepatic injury, Drug – induced disorder. *Elsevier*, **5**.
15. **Walker R. Eward S.C. (1999)**. *Clinical pharmacy and therapeutics*, *Churchill and Livingstone*, 2nd ed.

16. **Hock F.J., btv. (2016)**, *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, Springer International Publishing.
17. **World Health Organization (2013)**, *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization*, .
18. **Wurtele U. Geissner U. (1990)**. Themen und Trends einer Psychologie des Schmerzes. *Man Med*, **28**, 42–47.
19. **Phạm Thị Minh Đức (2011)**, *Sinh lý học*, NXB Y học 401-403.
20. **Steven Richeimer (2000)**. *THE RICHEIMER PAIN UPDATE*.
21. **Bonica JJ Coda BA (2000)**. “General considerations of acute pain”. In *Panswick CC, Main CJ (eds.). Pain management: an interdisciplinary approach. Edinburgh: Churchill Livingstone*.
22. **Cole BE Thienhaus O (2002)**. “Classification of pain”. In *Weiner R (ed.). Pain management: a practical guide for clinicians. Boca Raton: CRC Press. 28*.
23. **Okifuji A Turk DC (2001)**. “Pain terms and taxonomies of pain”. In *Bonica JJ, Loeser JD, Chapman CR, Turk DC (eds.). Bonica’s management of pain. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins*.
24. **Bộ môn Miễn dịch -Sinh lý bệnh (2012)**, *Sinh lý bệnh học*, Trường đại học Y Hà Nội, NXB Y học, 209 – 229.
25. **Nguyễn Quốc Anh, Ngô Quý Châu (2011)**. Viêm khớp dạng thấp. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa*. NXB Y học 609 - 613.
26. **Hoàng Bảo Châu (1997)**. Chứng Tý. *Nội khoa y học cổ truyền*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 574 – 585.
27. **Qian G., Leung S.-Y., Lu G. et.al. (2008)**. Optimization and validation of a chromatographic method for the simultaneous quantification of six bioactive compounds in Rhizoma et Radix Polygoni Cuspidati. *J Pharm Pharmacol*, **60(1)**, 107–113.
28. **Fan H.-T., Ding S.-L., and Lin H.-S. (2013)**. [Pharmacological of Polygoni cuspidati rhizoma]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, **38(15)**, 2545–2548.

29. **Devbhuti D., Gupta J.K., Devbhuti P. et.al. (2009).** Phytochemical and acute toxicity study on *Tinospora tomentosa* Miers. *Acta Pol Pharm*, **66(1)**, 89–92.
30. **Xiong H., Ding X., Wang H. et.al. (2019).** Tibetan medicine Kuan-Jin-Teng exerts anti-arthritic effects on collagen-induced arthritis rats via inhibition the production of pro-inflammatory cytokines and down-regulation of MAPK signaling pathway. *Phytomedicine*, **57**, 271–281.
31. **Yang J.-L., Dao T.T., Hien T.T. et.al. (2019).** Further sesquiterpenoids from the rhizomes of *Homalomena occulta* and their anti-inflammatory activity. *Bioorg Med Chem Lett*, **29(10)**, 1162–1167.
32. **Hoàng Thị Quế (2011).** *Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc tam tỷ thang gia giảm trong điều trị VKDT.*
33. **Phan Phước Hiền (2014),** *Khảo sát độc tính bán trường diễn và tác dụng kháng viêm, giảm đau của cao phối hợp Thiên niên kiện và Bách bệnh trên thực nghiệm, Tạp chí Y học TP HCM, Tập 18 - số 1/ 2014.*
34. **Nguyễn Ngọc Thước (2017).** *Nghiên cứu độc tính cấp và tác dụng chống viêm, giảm đau của cao lỏng TK1 trên thực nghiệm.*
35. **Nguyễn Thị Như Quý (2018).** *Nghiên cứu tác dụng chống viêm của bài thuốc “Thái Bình HV” trên động vật thực nghiệm.*
36. **Nguyễn Văn Hưởng (2012),** *Toa thuốc Đông y cổ truyền Việt Nam*, NXB Tổng hợp TP. Hồ Chí Minh 297.
37. **Bộ Y tế (2018),** *Dược điển Việt Nam V*, NXB Y học.
38. **Đỗ Trung Đàm (2001).** Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm. *Tạp chí Dược học*, số 2/2001.
39. **World Health Organization (2000).** Working group on the safety and efficacy of herbal medicine. *Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.*
40. **Nguyễn Xuân Phách và cs (1995),** *Toán thống kê và tin học ứng dụng trong sinh-y-dược*, NXB Quân đội nhân dân, 146-194.
41. **H.Gerhard Vogel (2008),** *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, Springer.

42. **Thông tư 42/2017/TT-BYT** Danh mục dược liệu độc sử dụng làm thuốc. <<https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Thong-tu-42-2017-TT-BYT-Danh-muc-duoc-lieu-doc-su-dung-lam-thuoc-342745.aspx>>, accessed: 24/11/2021.
43. **Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương và cộng sự (2006)**, *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam, tập I, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, Hà Nội.*
44. **Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Chung, Bùi Xuân Chương và cộng sự (2006)**, *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam, tập II, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, Hà Nội.*
45. **Gegentana null, Xu F., Li F.-C. et.al. (2020)**. Discovery of the active compounds of *Smilacis Glabrae Rhizoma* by utilizing the relationship between the individual differences in blood drug concentration and the pharmacological effect in rats. *J Ethnopharmacol*, **258**, 112886.
46. **Yuan X., Huang L., Lei J. et.al. (2020)**. Study on Anti-Inflammatory Effect and Major Anti-Inflammatory Components of PSORI-CM02 by Zebrafish Model. *Evid Based Complement Alternat Med*, **2020**, 5604654.
47. **Dong L., Zhu J., Du H. et.al. (2017)**. Astilbin from *Smilax glabra* Roxb. Attenuates Inflammatory Responses in Complete Freund's Adjuvant-Induced Arthritis Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2017**, e8246420.
48. **Cai Y., Chen T., and Xu Q. (2003)**. Astilbin suppresses collagen-induced arthritis via the dysfunction of lymphocytes. *Inflamm Res*, **52(8)**, 334–340.
49. **Lu C., Wei Z., Min W. et.al. (2015)**. Polysaccharides from *Smilax glabra* inhibit the pro-inflammatory mediators via ERK1/2 and JNK pathways in LPS-induced RAW264.7 cells. *Carbohydr Polym*, **122**, 428–436.
50. **Lu C.-L., Zhu Y.-F., Hu M.-M. et.al. (2015)**. Optimization of astilbin extraction from the rhizome of *Smilax glabra*, and evaluation of its anti-inflammatory effect and probable underlying mechanism in lipopolysaccharide-induced RAW264.7 macrophages. *Molecules*, **20(1)**, 625–644.

51. **Jiang J., Wu F., Lu J.et.al. (1997).** Anti-inflammatory activity of the aqueous extract from *Rhizoma smilacis glabrae*. *Pharmacol Res*, **36(4)**, 309–314.
52. **Ashis Kumar Goswami (2016),** *Cns effects of homalomena aromatica based on Linalool content: a review.*
53. **Peana A.T., Marzocco S., Popolo A. et.al. (2006).** (-)-Linalool inhibits in vitro NO formation: Probable involvement in the antinociceptive activity of this monoterpene compound. *Life Sci*, **78(7)**, 719–723.
54. **Fundytus M.E. (2001).** Glutamate receptors and nociception: implications for the drug treatment of pain. *CNS Drugs*, **15(1)**, 29–58.
55. **Kim M.-J., Kim H.-N., Kang K.-S. et.al. (2004).** Methanol extract of *Dioscoreae Rhizoma* inhibits pro-inflammatory cytokines and mediators in the synoviocytes of rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*, **4(12)**, 1489–1497.
56. **Lee S.-Y., Kwon H.-K., and Lee S.-M. (2011).** SHINBARO, a new herbal medicine with multifunctional mechanism for joint disease: first therapeutic application for the treatment of osteoarthritis. *Arch Pharm Res*, **34(11)**, 1773–1777.
57. **Võ Văn Chi (2012),** *Từ điển cây thuốc Việt Nam, Tập I, II*, NXB Y học 320 - 321, 409 – 410, 422 423, 872 – 873.
58. **Đỗ Tất Lợi (2015),** *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB Thời đại.
59. **Hoàng Văn Vinh (2001),** *Cây thuốc, vị thuốc Đông y*, NXB Hà Nội 1507 – 1517, 1975 – 1981.
60. **Trần Công Khánh, Trần Văn Ôn, Phạm Kim Mãn (2010),** *Cẩm nang sử dụng và phát triển cây thuốc ở Việt Nam*, NXB Y học 70, 83, 125, 357 – 358, 361 – 362.
61. **Trường đại học Y Hà Nội (2005),** *Bài giảng Y học cổ truyền tập 1*, NXB Y Học 143- 144- 145 - 175 - 259 - 268.
62. **Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác (2014).** Lĩnh nam bản thảo. *Hải thượng y tông tâm lĩnh tập II*. 510.
63. **Phạm Hoàng Hộ (2006),** *Cây có vị thuốc ở Việt Nam*, NXB Trẻ TP. Hồ Chí Minh.

64. **Viện Dược liệu (1993)**, *Tài nguyên cây thuốc*, NXB Y Học 125 – 132, 332 - 335.
65. **Đào Diệu Thúy (2005)**. *Nghiên cứu tác dụng chống viêm, chống oxy hóa của cây thuốc Dây đau xương trên chuột được gây viêm bằng carrageenin*, .
66. **Nguyễn Công Đức (2017)**, *Thuốc Nam*, NXB Thanh niên 66, 73, 86, 91, 138, 154, 270.
67. **Viện Dược liệu (2004)**, *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, Tập I, II. NXB khoa học và kỹ thuật Hà Nội 293 - 296, 334 - 336, 366 - 368, 411 – 414, 636 – 638, 868 – 871, 883 - 886.
68. **Phạm Văn Trinh, Nguyễn Thị Hằng**, Nghiên cứu tác dụng của nhóm thuốc phát tán phong thấp và ứng dụng trên lâm sàng. *Thông tin YHCT số 80/1997* 65.
69. **Nguyễn Tiên Phương (2000)**. “*Nghiên cứu tác dụng chống viêm giảm đau của cốt khí củ trên thực nghiệm*”.

## PHỤ LỤC 1

### QUY TRÌNH SẢN XUẤT CAO ĐẶC

#### 1. Bào chế, chế biến:

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

#### 2. Chiết xuất cao đặc:

##### 2.1. Phương pháp chiết xuất

Phương pháp chiết nước

##### 2.2. Điều kiện chiết xuất

- Số lần chiết: 2
- Tỷ lệ dung môi: dược liệu = 7:1
- Nhiệt độ chiết: 100°C
- Thời gian chiết: 3h cho lần 1 và 2h cho lần 2
- Để lắng và lọc trước khi cô cao

##### 2.3. Cô cao

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



## PHỤ LỤC 2

### ĐẶC ĐIỂM CÁC VỊ THUỐC TRONG BÀI THUỐC “THÁI BÌNH HV”

#### 1. Câu tích

Câu tích còn gọi là rễ lông cu ly, kim mao câu tích, câu tòn mao, cây lông khi

- Tên khoa học: Cibotium barometz (L.) J. Sm., họ Câu tích (Dicksoniaceae).

- Bộ phận dùng: Thân rễ và lông phủ ngoài thân rễ.

- Thành phần hóa học: Thân rễ Câu tích chứa 30% tinh bột. Theo các tác giả Trung Quốc thì vị Câu tích còn chứa  $\beta$ -sitosterol, acid stearic, daucosterol, acid protocatechic, acid cafeic. Lông vàng ngoài thân rễ chứa tanin và sắc tố.

- Tác dụng dược lý: Thân rễ Câu tích đã được nghiên cứu dược lý và nhận thấy có tác dụng chống viêm, tác dụng ức chế chủ yếu giai đoạn viêm cấp tính, tác dụng yếu trên giai đoạn mạn tính của phản ứng viêm.

- Tính vị, quy kinh: Vị đắng, ngọt; tính ôn. Vào 2 kinh Can và Thận.

- Công năng chủ trị:

+ Công năng: Bổ can thận, mạnh gân xương, trừ phong thấp.

+ Chủ trị: Dùng chữa thấp khớp, nhức mỏi chân tay, đau lưng, khí hư, chứng đi tiểu són không cầm, di tinh, bạch đới. Lông ngoài thân rễ có tính cơ học làm cho máu chóng đông, dùng để cầm máu vết thương

- Ứng dụng lâm sàng:

+ Làm khoẻ mạnh gân xương, chữa đau lưng: do thận hư xương yếu gây đau lưng, mỏi gối

+ Cố sáp: chữa di tinh di niệu, ra khí hư do thận hư, mạch xung nhâm hư.

+ Chữa đau khớp, đau dây thần kinh.

- Liều lượng: 6-12g/ngày

- Kiên kị:

+ Thận hư hữu nhiệt, tiểu đỏ vàng

+ Kị hương phụ. Phối hợp với Tỳ giải tăng tác dụng.

#### 2. Tỳ giải

Tỳ giải còn gọi là Xuyên tỳ giải, Tát già, Phấn tỳ giải)

- Tên khoa học: Dioscorea tokoro Makino., thuộc họ Củ nâu (Dioscoreaceae).

- Bộ phận dùng: Thân rễ phơi hay sấy khô của cây Tỳ giải. Tỳ giải khai thác quanh năm nhưng tốt nhất vào mùa thu đông. Đào củ về, rửa sạch đất, phơi khô, có khi thái thành từng miếng mỏng rồi mới phơi cho chóng khô.

- Thành phần hóa học: Năm 1936, các nhà hóa học Nhật Bản Tsukhano và Ueno đã tách được diosgenin từ củ Tỳ giải. Đây là sapogenin steroid đầu tiên được biết, có nối đuôi ở 5-6. Ngoài ra, trong Tỳ giải còn có những sapogenin khác: yonogenin, tokorogenin, kogagenin, igagenin, isodiotigenin. Hàm lượng saponin toàn phần vào khoảng 1-1,5%. Các saponin được biết trong Tỳ giải gồm dioscin, gracillin và prosapogenin B, yononin A... Hàm lượng và thành phần các saponin trong Tỳ giải phụ thuộc nhiều vào tuổi và giai đoạn phát triển của cây. Ngoài saponin, trong củ Tỳ giải còn có một số flavanonol là dihydroquercetin, smitilbin, engeletin, isoengeletin, astilbin và isoastilbin.

- Tác dụng dược lý: Tỳ giải có tác dụng kháng khuẩn, kháng viêm. Nước sắc Tỳ giải có tác dụng trị viêm khớp, đau cơ, viêm tuyến tiền liệt và làm tan cục máu đông. Nó làm giảm có ý nghĩa sự tăng sản của hFLSCs1 vốn được kích thích bởi interleukin-1beta (IL-1beta) yếu tố alpha gây hoại tử khối u (TNF-alpha). Tỳ giải có tác dụng hạ glucose huyết trên cả chuột bình thường và dòng KK-Ay nhưng không có tác dụng trên mô hình thử với streptozocin.

- Tính vị, quy kinh: Vị đắng, tính bình. Vào kinh can, vị, thận và bàng quang.

- Công năng, chủ trị:

+ Công năng: Khử phong thấp, phân thanh khử trọc, giải độc.

+ Chủ trị: Dùng làm thuốc chữa bạch trọc, lợi tiểu tiện, uống vào có tác dụng tiêu độc, chữa mụn nhọt, đau gân cốt, lưng đau gối mỏi, khớp xương tê nhức. Hiện nay, Tỳ giải còn là nguồn nguyên liệu được nhiều nước dùng chiết saponin sterolic, nguyên liệu trung gian để chế hormon và cortisol

- Ứng dụng lâm sàng:

+ Chữa chứng đái đục phosphat, dưỡng chấp, phụ nữ ra khí hư.

+ Chữa sưng đau khớp.

+ Chữa mụn nhọt, trĩ

- Liều dùng: 6-12g/ngày

- Kiên trì: Người âm hư không có thấp nhiệt không dùng.

### 3. Củ khúc khắc

Củ khúc khắc còn gọi là Thổ phục linh

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

- Bộ phận dùng: Phần thân rễ đã phơi hay sấy khô của cây Củ khúc khắc.

- Thành phần hoá học: Rễ củ của Củ khúc khắc là các saponin, b - sitosterol, stigmasterol, các chất tanin và chất nhựa. Các nghiên cứu sâu về thành phần hóa học của Củ khúc khắc cho thấy các thành phần chính của nó là các flavonoid và phenylpropanoid esters, ngoài ra còn có các terpenoids, mannose - binding lectin, và glycoproteins...

- Tác dụng dược lý: Nghiên cứu trên chuột cống trắng có tác dụng chống viêm rõ rệt đối với giai đoạn viêm cấp tính cũng như mạn tính thực nghiệm trong mô hình phù bần chân gây bằng kaolin và mô hình u hạt thực nghiệm gây bằng amiant, đồng thời có tác dụng gây thu teo tuyến ức chuột cống non, ức chế miễn dịch, nâng cao được tỷ lệ chuột lang sống qua cơn choáng phản vệ, làm giảm nhẹ cơn dị ứng trong thí nghiệm tiêm mẫn cảm chuột lang bằng kháng nguyên. Củ khúc khắc có những tính chất của một thuốc chống viêm steroid ngoài ra còn có tác dụng kháng histamin. Trong thử nghiệm invitro Củ khúc khắc làm giảm co thắt cơ trơn ruột chuột lang cô lập bởi histamin và acetylcholin. Flavonoid của Củ khúc khắc có tác dụng ức chế men oxy hoá khử peroxylase và catalase máu chuột và huyết thanh người. Cao chiết với methanol từ thân rễ Củ khúc khắc với liều 100mg/kg thể trọng, tiêm phúc mạc, đã làm hạ glucose máu của chuột trắng bình thường 4 giờ sau khi tiêm và cũng làm giảm glucose máu chuột nhất gây đái tháo đường không phụ thuộc insulin. Cao đặc chế từ Củ khúc khắc phối hợp với Ngưu tất và Hy thiêm hoặc Cà gai leo được dùng điều trị thấp khớp đã tỏ ra có tác dụng tốt đối với chứng đau nhức, nhất là với những bệnh khớp không có tiêu chuẩn chẩn đoán và kết quả tốt nhất và tương đối nhanh với đau lưng cấp do lạnh và sang chấn.

Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cũng đã chứng minh tác dụng chống viêm giảm đau của Củ khúc khắc.

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

- Công năng, chủ trị:

+ Công năng: Thanh nhiệt, giải độc, lợi quan tiết, trừ thấp.

+ Chủ trị: Dùng để điều trị: mụn nhọt, rôm sảy, nhiệt độ sung lở, chứng thấp chân (Da nổi những nốt lấm tẩm đỏ, rát, ngứa do nóng ẩm gây ra), chứng lâm trọc (Đi tiểu đục, đường tiểu sũng đau), chứng cước khí (bàn chân phù nề, đau nhức), chứng gân cốt co rút, nhức mỏi, đau tê. Ở Mỹ người ta dùng Củ khúc khắc làm thuốc giải khát, đào thải chất độc trong gan...

- Ứng dụng lâm sàng:

+ Chữa viêm khớp cấp, viêm đa khớp tiến triển có sưng nóng đỏ đau.

+ Chữa mụn nhọt, ỉa chảy nhiễm khuẩn.

- Liều lượng: 6-12g/ngày

#### 4. Cà gai leo

Cà gai leo còn gọi là Cà vạnh, Cà quỳnh, Cà quánh, Cà gai dây, Cà bò

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

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

- Thành phần hóa học: Cà gai leo chứa các thành phần hóa học như alkaloid, glycoalkaloid, saponin, flavonoid, acid amin và sterol, trong đó các chất glycoalkaloid có tỷ lệ nhiều hơn cả. Trong rễ và lá Cà gai leo có các chất cholesterol,  $\beta$ -sitosterol, lanosterol, dihydrolanosterol; còn có solasodenon. Ngoài ra, rễ chứa 3 $\beta$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-16-on. Sau khi thủy phân dịch chiết rễ còn thu được 2 chất solasodin và neochlorogenin.

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

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

- Công năng, chủ trị:
- + Công năng: Tán phong thấp, tiêu độc, tiêu đờm, trừ ho, giảm đau, cầm máu.
- + Chủ trị: Thường dùng trị cảm cúm, dị ứng, ho gà, đau lưng, đau nhức xương, thấp khớp, bệnh về gan, rắn cắn
- Ứng dụng lâm sàng:
- + Chữa đau răng, chảy máu chân răng
- + Giải rượu
- + Điều trị rắn cắn
- + Một số nơi dùng để chữa bệnh lậu
- Liều lượng: 6-12g/ngày

## 5. Dây đau xương

Dây đau xương còn gọi là Khoan cân đằng, Tục cốt đằng, Thân cân đằng.

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

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

- Thành phần hoá học: Trong Dây đau xương có nhiều Alkaloid. Trong cây có một glucosid phenolic là tinosinen. Trong cành cây còn có 2 chất dinorditerpen glucosid là tinosinesid A và tinosinesid B.

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

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

- Công năng, chủ trị:

+ Công năng: khu phong trừ thấp, thư cân hoạt lạc, chỉ thống.

+ Chủ trị: Thường dùng chữa sốt rét, phong thấp, chứng đau nhức gân cốt, đau dây thần kinh hông đòn ngã tổn thương và để bổ sức. Lá tươi cũng dùng đắp lên các chỗ nhức trong gân cốt và trị rắn cắn. Ở Vân Nam (Trung Quốc), cây được dùng trị phong thấp tê đau, đau thần kinh tọa, lưng cơ lao tổn, đòn ngã tổn thương, gãy xương, ngoại thương xuất huyết, đau dạ dày và kinh nguyệt không đều. Ở Quảng Tây, cây cũng được dùng trị phong thấp đau xương, lưng cơ đau mỏi và đòn ngã tổn thương

- Ứng dụng lâm sàng: dùng để chữa phong thấp và đau nhức xương.

- Liều lượng: 8-12g/ngày

## 6. Thiên niên kiện

Thiên niên kiện còn gọi là Sơn thực, Ráy hương

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

- Bộ phận dùng: Thân rễ; thu hái ở cây có thân dài, rửa sạch, chặt thành từng đoạn 10-20cm, sấy nhẹ khoảng 50°C cho khô mặt ngoài, rồi làm sạch vỏ, bỏ rễ con, sau đó đem phơi hay sấy khô.

- Thành phần hóa học: Thân rễ Thiên niên kiện chứa tinh dầu 0,25%, trong đó có linalool 56,84%, terpinen-4-ol, acetaldehyd, aldehyd propionic, aldehyd butyric, sabinen, limomen,  $\alpha$ - và  $\beta$ -terpinen,  $\gamma$ - và  $\alpha$ -terpineol. Ngoài ra nó còn chứa homalomenol A, B, C, D; oplopanon, oplodiol, và 1 $\beta$ , 4 $\beta$ , 7 $\alpha$ -trihydroxyeudesman.

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

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

- Công năng, chủ trị:

+ Công năng: trừ phong thấp, bổ gân cốt.

+ Chủ trị: Trong nhân dân, Thiên niên kiện thường dùng chữa phong thấp, nhức mỏi gân xương hoặc co quắp tê bại, đau dạ dày, làm thuốc kích thích tiêu hóa. Thường phối hợp với Cỏ xước, Củ khúc khắc, Độc lực để trị tê thấp, nhức mỏi. Dùng tươi giã

ngâm chỗ đau nhức, tê bại và phong thấp. Để trị đau bụng kinh, thường phối hợp với rễ Bưởi bung, rễ Bướm bạc, gỗ Vang, rễ Sim, cùng liều lượng, sắc uống. Thiên niên kiện còn là nguyên liệu chiết tinh dầu làm hương liệu và là nguyên liệu chiết linalol.

Lá tươi giã với ít muối đắp chữa nhọt độc

- Ứng dụng lâm sàng:

+ Chữa đau khớp và đau dây thần kinh

+ Làm khoẻ mạnh gân xương, nhất là trẻ em chậm biết đi.

+ Dùng khói Thiên niên kiện và Thương truật xông chữa chàm dị ứng viêm da thần kinh.

- Liều lượng: 6-12g/ngày

- Kiên kỵ: không nên dùng cho người âm hư hoá vượng, người háo khát, táo bón, đau đầu.

## 7. Cam thảo Nam

Cam thảo Nam còn gọi là Cam thảo đất, Dây Cườm cườm, dây Chi chi, Cườm thảo, Tương tư đằng

- Tên khoa học: *Abrus precatorius* L., thuộc họ Đậu (Fabaceae).

- Bộ phận dùng: Toàn cây tươi hoặc phơi sấy khô của cây Cam thảo đất.

- Thành phần hóa học: Thân và lá Cam thảo dây có L-abrin, precatorin, hypaphorin, trigonelin, cholin. Lá có glycyrrhizin, abrusosid A, B, C, D, và các hợp chất flavonoid. Rễ có chứa abrin, hypaphorin, precasin và glycyrrhizin (1-1,25%).

- Tác dụng dược lý: Phần trên mặt đất của cây Cam thảo dây có tác dụng trên huyết áp của mèo và chó. Ngưng kết tố của *Abrus agglutinin* tổ ra có khả năng gây hoạt tính miễn dịch, chống lại các tế bào ung thư. Cao còn lá Cam thảo dây ức chế co thắt gây nên do acetylcholin trên cơ thắt bụng cóc và cơ hoành chuột.

- Tính vị, quy kinh: Vị ngọt, hơi đắng, tính mát.

- Công năng, chủ trị:

+ Công năng: thông cửu khiếu, sát trùng, tiêu viêm.

+ Chủ trị: Thường dùng chữa cảm sốt, chữa ho, giải cảm, giải độc, điều hòa các vị thuốc. Nhân dân nhiều vùng ở Việt nam dùng thay vị Cam thảo Bắc

- Ứng dụng lâm sàng:

+ Điều hoà tính năng các vị thuốc: mạnh yếu, hàn nhiệt khác nhau trong đơn thuốc.

+ Chữa những cơn đau: đau dạ dày, co thắt đại tràng, đau họng.

+ Chữa ho do phế hư, hư nhiệt gây ho.

+ Chữa ỉa chảy do tỳ hư, đầy tức.

+ Chữa mụn nhọt, giải ngộ độc thuốc: Phụ tử

- Liều lượng: 2-12g/ngày

- Kiêng kị:

+ Tỳ vị thấp trệ, ngực đầy tức không dùng

+ Cam thảo phản Cam toại, Đại kích, Nguyên hoa, Hải tảo.

## 8. Ngũ gia bì chân chim

Ngũ gia bì chân chim còn gọi là Cây chân chim, Chân chim 7 lá, Chân chim hoa trắng

- Tên khoa học: *Schefflera heptaphylla* (L.) D.G. Frodin (= *Schefflera octophylla* (Lour.) Harms.), họ Nhân sâm (Araliaceae).

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

- Thành phần hóa học: Vỏ thân chứa các saponin nhóm ursan và olean; cho đến nay có 12 saponin chia ra 6 cặp tương ứng với ursan-12-en glycosid và olea-12-en glycosid đã biết; ngoài ra, trong vỏ còn có một ít tinh dầu (0,8%). Thành phần saponin trong lá chủ yếu là nhóm lupan, trong đó chất có hàm lượng cao nhất (5%) là acid 3 $\alpha$ -hydroxylup-20(29)-en-23,28-dioic; ngoài ra còn có acid 3 $\alpha$ , 11 $\alpha$ -hydroxylup-20(29)-en-23,28-dioic, acid 3-epi-betulinic... và một ít tinh dầu.

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



Thuốc có tác dụng chống lão suy, tăng thể lực và trí lực, tăng chức năng tuyến sinh dục và quá trình đồng hóa, gia tăng quá trình chuyển hóa và xúc tiến tổ chức tái sinh. Có tác dụng tăng cường miễn dịch của cơ thể như tăng khả năng thực bào của hệ tế bào nội bì võng, tăng nhanh sự hình thành kháng thể, làm tăng trọng lượng của lách. Thuốc còn có tác dụng kháng virus, kháng tế bào ung thư, điều chỉnh miễn dịch; có tác dụng long đờm, cầm ho và làm giảm cơn ho suyễn.

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

- Công năng, chủ trị:

+ Công năng: Trừ phong thấp, mạnh gân xương.

+ Chủ trị: Thường dùng chữa đau khớp và đau dây thần kinh, đau các cơ do lạnh; chữa phù do thiếu sinh tố B1; chữa các chứng chậm biết đi, người già gân cốt mềm yếu, lưng đau; lợi niệu

- Ứng dụng lâm sàng:

+ Chữa đau khớp và đau dây thần kinh, đau các cơ do lạnh.

+ Chữa phù do thiếu vitamin B1

+ Chữa các chứng chậm biết đi, người già gân cốt mềm yếu, lưng đau.

+ Lợi niệu

- Liều lượng: 8-16g/ngày

## 9. Cốt khí củ

Cốt khí củ còn gọi là Điền thất, Hồ trượng căn, Phù linh

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

- Bộ phận dùng: Rễ củ.

- Thành phần hóa học: Rễ chứa anthranoid như physcion, chrysaphanol, emodin, rhein, questin... Ngoài ra còn có tannin, coumarin và các chất vô cơ như Cu, Fe, Mn, Zn, K.

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

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

- Công năng, chủ trị:

+ Công năng: khu phong, trừ thấp, hoạt huyết, tiêu viêm, thông kinh, giảm đau, lợi tiểu, chống ho, tiêu đờm.

+ Chủ trị: Được dùng chữa phong thấp tê bại, đau nhức gân xương, chấn thương, ngã sưng đau ứ huyết, kinh nguyệt bế tắc. Dùng ngoài trị rắn cắn, chấn thương, đinh nhọt, viêm mủ da.

- Ứng dụng lâm sàng:

+ Kinh nguyệt bế tắc, thông kinh.

+ Phụ nữ đẻ xong huyết ứ

+ Bụng chướng, tiểu tiện khó khăn

+ Giảm đau do bị ngã, bị thương.

- Liều lượng: 6-12g/ ngày